

ジファミラスト軟膏（モイゼルト[®]軟膏 0.3%，1%） 安全使用マニュアル

ジファミラスト軟膏（モイゼルト[®]軟膏 0.3%，1%）安全使用マニュアル作成委員会
常深祐一郎¹ 井川 健² 石氏陽三³ 種瀬啓士⁴ 二村昌樹⁵ 加藤則人⁶

ジファミラスト軟膏を処方する医師が本剤を安全に使用するために理解しておくべき留意事項の要旨

- ・ジファミラストはホスホジエステラーゼ4阻害薬であり、免疫細胞の活性化を抑制する。
- ・使用に先立って、皮膚リンパ腫やネザートン症候群などの他疾患を除外し、アトピー性皮膚炎の診断を正確に行う。
- ・本剤は経皮吸収される。過量投与すると経皮吸収量増加により全身性に影響を来す可能性があるため、規定の用法・用量を超えないようにする。
- ・明らかなびらん面への塗布や、密封療法、亜鉛華軟膏を伸ばしたリント布の貼付などは経皮吸収が増加するため行わない。粘膜にも塗布しない。
- ・本剤は免疫細胞へ作用することから、皮膚感染症のリスクが想定される。本剤を適用する際は、皮膚感染症病変の有無をよく確認し、塗布開始後も皮膚感染症に十分注意し、発現した場合には当該部位への本剤塗布を中止し、適切な感染症治療を行う。
- ・本剤を外用した部位の湿疹病変やそう痒が悪化した場合には、アトピー性皮膚炎自体の悪化と本剤による接触皮膚炎やそう痒を鑑別する。
- ・同一部位へのステロイド外用薬やタクロリムス軟膏、デルゴシチニブ軟膏との併用、シクロスポリンや経口ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬、デュピルマブ等の生物学的製剤等の全身療法との併用は使用経験がないためデータが無く、安全性が不明である。免疫抑制作用が強く現れる可能性は否定できない。

- ・同一部位への光線療法との併用は、データがないため安全性が不明である。紫外線による皮膚悪性腫瘍の発生リスクが増える可能性は否定できない。
- ・本剤は胎盤を通過することが動物実験で確認されている。動物実験では安全域が広いものの、ヒトでのデータがないことから、現時点では妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては使用しないことが望ましい。
- ・本剤は動物実験で乳汁にも移行するため、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。

1. 本安全使用マニュアルの目的

ホスホジエステラーゼ4（PDE4）阻害薬であるジファミラスト（difamilast）の軟膏製剤がアトピー性皮膚炎の治療薬として2021年9月に世界に先駆けて我が国で承認された¹⁾。ジファミラスト軟膏（モイゼルト[®]軟膏 0.3%，1%）の効能又は効果として認められているのはアトピー性皮膚炎である¹⁾。本マニュアルでは、ジファミラスト軟膏を処方する医師が本剤を安全に使用するために理解しておくべき留意事項をまとめた。

本マニュアルの内容は、既報告の臨床試験の結果^{1)~5)}、すなわち2歳以上の小児及び成人の日本人アトピー性皮膚炎患者を対象とした最長52週間の使用期間に限ってのデータに基づいたものである。よって、今後安全性に関する情報が追加される可能性がある。使用に際しては、本マニュアルとともに本剤の最新の添付文書⁶⁾や今後実施される予定の市販後調査の結果、販売会社発行の「モイゼルト軟膏 0.3%・1%適正使用について」⁷⁾等も確認することを推奨する。また有効性については臨床試験の論文やインタビューフォーム等^{1)~5)}を参照されたい。

2. 利益相反

各委員が所属する施設の利益相反に関する基準また

1) 埼玉医科大学皮膚科
2) 獨協医科大学皮膚科
3) 東京慈恵会医科大学皮膚科
4) 慶應義塾大学医学部皮膚科
5) 国立病院機構名古屋医療センター小児科
6) 京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学

は日本医学会の「COI管理ガイドライン」*及び「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」**に基づき、作成委員が就任時に過去3年間分と本マニュアル公表までの1年ごとの利益相反（conflict of interest：COI）の状況について自己申告を行った。本マニュアルの作成に要した費用は、日本皮膚科学会ガイドライン作成委員会の研究費を用いた。作成委員は、本マニュアルの原稿作成、会議参加等に対する報酬を受けとっていない。厚生労働省や日本皮膚科学会による本マニュアルの内容に影響を及ぼすような介入はなかった。利益相反の存在がマニュアルの内容へ影響を及ぼすことがないように、すべての内容は全員のコンセンサスを得て決定した。

以下の項目についてマニュアル作成委員および一親等内の親族がアトピー性皮膚炎の診断・治療に関係する企業等から何らかの報酬を得たかを申告した。対象期間は2019年1月1日から2022年3月31日までとし、内容は1. 役員、顧問報酬、2. 株式の利益、3. 特許権使用料、4. 講演料など、5. 原稿料など、6. 臨床研究費（受託研究費、共同研究費、治験研究費など）、7. 奨学寄付金、8. 企業などの寄付講座、9. 旅費、贈答品などの受領、である。該当企業・団体：常深祐一郎 [マルホ株式会社（講演料など、奨学寄付金）、鳥居薬品株式会社（講演料など、奨学寄付金）、大塚製薬株式会社（講演料など）、サノフィ株式会社（講演料など、奨学寄付金）、日本イーライリリー株式会社（講演料など）、アッヴィ合同会社（講演料など）、ファイザー株式会社（講演料など）、田辺三菱製薬株式会社（講演料など、奨学寄付金）、大鵬薬品工業株式会社（講演料など、奨学寄付金）、協和キリン株式会社（講演料など、奨学寄付金）、ノバルティスファーマ株式会社（講演料など、奨学寄付金）、科研製薬株式会社（奨学寄付金）、サンファーマ株式会社（奨学寄付金）]、井川 健 [マルホ株式会社（講演料など）、サノフィ株式会社（講演料など）、鳥居薬品株式会社（講演料など）、大鵬薬品工業株式会社（講演料など）、日本イーライリリー株式会社（講演料など）、アッヴィ合同会社（講演料など）、石氏陽三 [マルホ株式会社（講演料など）、サノフィ株式会社（講演料など）、日本イーライリリー株式会社（講演料など）、ピエールファブルジャポン（講演料など）、種瀬啓士 [マルホ株式会社（講演料など）、アッヴィ合同会社（講演料など）、日本イーライリリー株式会社（講演料など）、二村昌樹 [マルホ株式会社（講演料など）、加藤則人 [田辺三菱製

薬株式会社（講演料など、奨学寄付金）、大鵬薬品工業株式会社（講演料など、奨学寄付金）、鳥居薬品株式会社（講演料など、奨学寄付金）、マルホ株式会社（講演料など、奨学寄付金、臨床研究費）、協和キリン株式会社（講演料など、奨学寄付金）、サノフィ株式会社（講演料など、奨学寄付金、臨床研究費）、アッヴィ合同会社（講演料など、奨学寄付金）、ヤンセンファーマ株式会社（講演料など、臨床研究費）、日本イーライリリー株式会社（講演料など、臨床研究費）、レオファーマ株式会社（講演料など、臨床研究費）]。

*https://jams.med.or.jp/guideline/coi_guidelines_2020.pdf

**https://jams.med.or.jp/guideline/clinical_guidance.pdf

3. ジファミラスト

PDEファミリーのうち、PDE4（PDE4A、PDE4B、PDE4C、PDE4D）に対して選択的な阻害作用を示し、特にPDE4Bを強く阻害する。PDE4は多くの免疫細胞に存在し、cyclic adenosine monophosphate (cAMP) を特異的に分解する働きを持つ。ジファミラストはPDE4を阻害し、炎症細胞や上皮細胞の細胞内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¹⁾⁸⁾。

PDE4阻害薬としてはすでに本邦ではアプレミラストの経口薬が局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍に対して承認されている⁹⁾。また、海外ではPDE4阻害薬のcrisaboroleが外用薬として軽度から中等度のアトピー性皮膚炎に対して承認されている¹⁰⁾。しかし、ジファミラストは本邦において世界で初めて実臨床で使用される薬剤である。

4. アトピー性皮膚炎の診断

アトピー性皮膚炎は様々な遺伝的要因と環境要因が複雑に絡み合って発症し、その症状が維持されていく慢性の炎症性皮膚疾患である。湿疹が主たる病変であり、強い痒みを伴うことが特徴である。乳幼児期から成人期まで全年代においてみられ、年齢ごとに皮疹の性状や分布が異なる。乳児では顔面の湿潤性紅斑や漿液性丘疹が、幼児～小児では肘窩や膝窩などを中心とした慢性の湿疹と乾皮症を主体とする病変がみられる。成人では顔面を含む略全身の色素沈着を伴うびまん性紅斑に、時には苔癬化や痒疹結節を混じるように

表 1 アトピー性皮膚炎の定義・診断基準¹¹⁾

<p>アトピー性皮膚炎の定義（概念）</p> <p>アトピー性皮膚炎は、増悪・寛解を繰り返す、痒疹のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くはアトピー素因を持つ。</p> <p>アトピー素因：①家族歴・既往歴（気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎、アトピー性皮膚炎のうちいずれか、あるいは複数の疾患）、または②IgE抗体を産生し易い素因。</p>
<p>アトピー性皮膚炎の診断基準</p> <p>1. 痒疹</p> <p>2. 特徴的皮疹と分布</p> <p>①皮疹は湿疹病変</p> <ul style="list-style-type: none"> 急性病変：紅斑、湿潤性紅斑、丘疹、漿液性丘疹、鱗屑、痂皮 慢性病変：浸潤性紅斑・苔癬化病変、痒疹、鱗屑、痂皮 <p>②分布</p> <ul style="list-style-type: none"> 左右対側性 <p>好発部位：前額、眼囲、口囲・口唇、耳介周囲、頸部、四肢関節部、体幹</p> <ul style="list-style-type: none"> 参考となる年齢による特徴 <p>乳児期：頭、顔にはじまりしばしば体幹、四肢に下降。</p> <p>幼小児期：頸部、四肢関節部の病変。</p> <p>思春期・成人期：上半身（頭、頸、胸、背）に皮疹が強い傾向。</p> <p>3. 慢性・反復性経過（しばしば新旧の皮疹が混在する）</p> <p>：乳児では2ヶ月以上、その他では6ヶ月以上を慢性とする。</p> <p>上記1、2、および3の項目を満たすものを、症状の軽重を問わずアトピー性皮膚炎と診断する。そのほかは急性あるいは慢性の湿疹とし、年齢や経過を参考にして診断する。</p>
<p>除外すべき診断（合併することもある）</p> <p>接触皮膚炎、手湿疹（アトピー性皮膚炎以外の手湿疹を除外するため）、脂漏性皮膚炎、皮膚リンパ腫、単純性痒疹、乾癬、疥癬、免疫不全による疾患、汗疹、膠原病（SLE、皮膚筋炎）、魚鱗癬、ネザートン症候群、皮脂欠乏性湿疹</p>
<p>診断の参考項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 家族歴（気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎、アトピー性皮膚炎） 合併症（気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎） 毛孔一致性の丘疹による鳥肌様皮膚 血清IgE値の上昇
<p>臨床型（幼小児期以降）</p> <p>四肢屈側型、痒疹型、四肢伸側型、全身型、小児乾燥型</p> <p>これらが混在する症例も多い</p> <p>頭・頸・上胸・背型</p>
<p>重要な合併症</p> <p>眼症状（白内障、網膜剥離など）：とくに顔面の重症例、伝染性軟属腫、伝染性膿痂疹、カポジ水痘様発疹症</p>

なる。ただし、全体として個人差が大きい。

診断に際しては公表されているアトピー性皮膚炎診療ガイドライン¹¹⁾を参考にする。ガイドラインに記載されている疾患の定義と診断基準を表1に示す。定義と診断基準はもちろんであるが、「除外すべき診断」の項目が重要である。接触皮膚炎、手湿疹、脂漏性皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹などの湿疹・皮膚炎群はアトピー性皮膚炎と合併することもある。乾癬は時としてアトピー性皮膚炎と鑑別が難しい。また、アトピー性皮膚炎との鑑別が非常に難しい全身性エリテマトーデスや皮膚筋炎などの膠原病もある。さらに一連の免疫不全症やネザートン症候群などの遺伝性疾患もアトピー性皮膚炎類似の皮疹を呈する。皮膚リンパ腫も重要な鑑別疾患である。また、疥癬や表在性真菌症などの感染症も除外する必要がある。このように多岐にわたる「除

外すべき診断」を常に鑑別しながら、アトピー性皮膚炎を正しく診断する。さらに、経過中に症状が改善しない場合にも診断を再検討する。

またアトピー性皮膚炎自体や治療に伴う感染性の皮膚合併症として、カポジ水痘様発疹症、単純性疱疹、伝染性軟属腫、伝染性膿痂疹などがあり、鑑別疾患としても重要な表在性真菌症や疥癬は合併症としても重要である（これらの疾患の臨床写真についてはデルゴシチニブ軟膏安全使用マニュアル¹²⁾を参照されたい）。

本剤はアトピー性皮膚炎のみで臨床試験が実施されている。その他の皮膚疾患における有効性や安全性は検討されていないので、アトピー性皮膚炎の診断が確定した患者にのみ使用する。また、本剤は細胞内のPDE4を阻害することにより免疫系細胞の活性化を抑制することから、本剤投与により皮膚感染症を引き起

こし易くなる可能性がある。詳細なデータは無いものの、感染症発現部位への本剤塗布は避けるべきである。皮膚リンパ腫などの悪性腫瘍へ塗布すると悪化させる可能性がある。また、皮膚バリア機能が低下しているネザートン症候群や魚鱗癬症候群等に使用すると経皮吸収が増加し全身性の副作用が起きる可能性がある。

以上のことから、本剤は皮膚疾患全般ならびにアトピー性皮膚炎の診療に精通した医師によって使用されるべきである。

5. 添付文書記載事項

本剤を使用する前に添付文書⁹⁾に記載されている事項を確認する。

(1) 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。

(2) 用法及び用量に関連する注意

- 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。
- ②1%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。
- 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。
- 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。

(3) 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

②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。

③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。

④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。

⑤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。

6. 経皮吸収と全身に対する影響

ジファミラストは分子量が約446と小さいため¹⁾、経皮的に吸収され得る。日本人健康成人男性を対象とした国内第I相臨床試験で本剤0.3, 1, 3%製剤各5 g（それぞれ、ジファミラスト換算で15, 50, 150 mg）を背部1,000 cm²に1日2回、2週間反復塗布した際の血中最高濃度（maximum concentration : C_{max}）および血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus-time curve : AUC）_{12h} は、0.3%塗布群でそれぞれ0.506 ± 0.348 ng/mL および4.65 ± 3.07 ng · h/mL、1%塗布群で0.795 ± 0.208 ng/mL および7.84 ± 1.78 ng · h/mL、3%塗布群で1.65 ± 0.462 ng/mL および16.6 ± 4.99 ng · h/mLであった¹⁾。なお、血漿中ジファミラスト濃度は反復塗布7日目までに定常状態に達した¹⁾。また、日本人成人アトピー性皮膚炎患者（15歳以上）を対象とした国内第II相臨床試験で本剤0.3, 1%製剤を体表面積の6.0~33.5%の範囲（ジファミラストとして5.1~67.5 mg）で4週間反復塗布した際のC_{max} およびAUC_{8h} は0.3%塗布群で2.07 ± 1.47 ng/mL および11.6 ± 7.23 ng · h/mL、1%塗布群で10.4 ± 3.68 ng/mL および65.2 ± 26.8 ng · h/mLであった¹⁾。両試験は同一試験ではなく投与期間も異なるが、ほぼ同様の塗布量であることや経皮投与時のジファミラストの血漿中濃度が7日目に定常状態に達することを考慮すると、アトピー性皮膚炎患者の経皮吸収量は健康成人よりも多いことが推測される。しかし、日本人のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内の各臨床試験を併合した集団において発現した主な全身性の有害事象とその頻度は、成人患者を併合した集団における上咽頭炎（プラセボ群5.6% [14/248例]、本剤0.3%群10.4% [7/67例]、本剤1%群5.2% [13/249例]）およびインフルエンザ（プラセボ群0% [0/248例]、本剤0.3%群3.0% [2/67例]、本剤1%群0.4% [1/249例]）、小児患者を併合した集団における上気道の炎症（プラセボ群1.9% [2/107例]、本剤0.3%群1.9% [2/107例]、本剤1%群6.4% [7/110例]）および上咽頭炎（プラセボ群4.7% [5/107例]、本剤0.3%群5.6% [6/107例]、本剤1%群6.4% [7/110例]）で

あり、各事象の発現率には本剤群とプラセボ群の間で大差がなく、本剤の0.3及び1%群の間でも差異は認められなかった。また、いずれの併合集団においても死亡例及び重篤な有害事象はみられていない⁴⁾⁵⁾¹³⁾。なお、開発当初に検討されていた0.3%, 1%, 3%の各用量の中で最終的な用量から3%製剤が除外されたのは、海外で行われた第Ib相試験（271-12-204試験）において、3%製剤で1%製剤以上の皮疹改善効果が認められなかったことが理由であり、本用量においても過度の血中濃度上昇や有害事象の発現は認められていない¹⁴⁾。

参考までに、海外でアトピー性皮膚炎に対して既承認で、本剤と同様にPDE4を阻害する外用薬であるcrisaborole（分子量約251）は、2%製剤を17歳以下の体表面積の25%以上に病変がある小児に対して1日2回28日間反復塗布した第Ib相試験における投与8日時の C_{max} および AUC_{0-24} がそれぞれ 127 ± 196 ng/mL, $1,320 \pm 1,330$ ng·h/mLであった。本剤と比較して血中濃度が高いが、3.8%（3/34例）に軽度の上気道感染症が見られた以外は全身性の有害事象は認められていない¹⁵⁾。また、日本人尋常性乾癬患者を対象に経口のPDE4阻害薬であるアプレミラスト（分子量約460）を承認用量の30 mgで1日2回反復経口投与した際の投与20週時の C_{max} および AUC_T はそれぞれ 391 ± 117 ng/mL, $2,571 \pm 1,020$ ng·h/mLであった¹⁶⁾。異なる薬剤であるため直接比較はできないものの、ジファミラスト1%を経皮投与した際に血中に移行する量は経口投与された場合と比較すると1/30以下である。

本剤は各種の実験動物に対しても皮下および経皮投与による検討がなされている。ラットに対して本剤を0.3, 1, 3%の各濃度で1日1回26週間反復経皮投与した検討では0.3%群で毒性変化が認められず、1および3%群で体重増加抑制が認められたため無毒性量が0.3%と推定されたが、同濃度投与群の投与26週時点での C_{max} は $4.63/16.90$ ng/mL〈雄/雌〉、 AUC_{24h} は $92.79/267.0$ ng·h/mL〈雄/雌〉であった¹³⁾¹⁴⁾。また、ミニブタに対して同様の濃度で1日1回39週間反復経皮投与がされ、いずれの濃度においても毒性変化が認められず、3%投与群における投与39週時点での C_{max} および AUC_{24h} は $5.04/3.51$ ng/mL〈雄/雌〉および $90.24/71.32$ ng·h/mL〈雄/雌〉であった¹³⁾¹⁴⁾。これらの暴露量は、日本人健康成人男性を対象に本剤1%5 gを1日2回、2週間反復塗布した国内第I相試験における暴露量（ C_{max} ： 0.795 ± 0.208 ng/mLおよび AUC_{12h} ：

7.84 ± 1.78 ng·h/mL）より高かったが³⁾、日本人成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第II相臨床試験において1%製剤を体表面積の6.0~33.5%の範囲で4週間反復塗布した際の暴露量（ C_{max} ： 10.4 ± 3.68 ng/mL, AUC_{24h} ： 65.2 ± 26.8 ng·h/mL）と比較すると同等もしくは低値である。しかし、本剤3 mg/kgをイヌに対して1日1回39週間反復皮下投与した際の投与39週時点での C_{max} は $525.0/362.8$ ng/mL〈雄/雌〉、 AUC_{24h} は $8,444/5,422$ ng·h/mL〈雄/雌¹⁴⁾であり、日本人成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第II相臨床試験の際に得られた本剤の暴露量よりも30倍以上高いが、投与を受けたイヌに特段の毒性変化は認められていない¹³⁾。

損傷皮膚における本剤の経皮吸収について、雄ミニブタにジファミラスト軟膏1%を0.5 mg/kgで単回経皮投与した際の損傷皮膚の雄ミニブタにおける血漿中ジファミラスト濃度は C_{max} ： 1.191 ± 0.759 ng/mL, AUC_{∞} ： 45.83 ± 17.74 ng·h/mLであり、雄ミニブタの健常皮膚に対して同様の用量で経皮投与した際の血漿中ジファミラスト濃度（ C_{max} ： 1.165 ± 0.301 ng/mL, AUC_{∞} ： 39.12 ± 10.28 ng·h/mL）と同程度であった¹⁴⁾。しかし、雄ラットの損傷皮膚に本薬3 mg/kgを単回経皮投与した際の血漿中ジファミラスト濃度は C_{max} ： 35.1 ng/mL, $AUC_{0-\infty}$ ： 926 ng·h/mLであり、正常皮膚（ C_{max} ： 17.8 ng/mL, $AUC_{0-\infty}$ ： 579 ng·h/mL）と比較してそれぞれ2.0倍及び1.6倍高かったことから、角質を欠損した場合に本薬の経皮吸収性が増加することが示唆される¹³⁾。

生殖機能、妊娠および胎児に対する影響について、ラットに本剤100 mg/kg/日を反復皮下投与したところ、雌での不規則な発情周期、雄での精巣上体・精嚢腺・前立腺萎縮、精子運動性低下、精子形態異常率増加及び精子数減少、雌雄交配時の交尾率及び受胎率の低下が認められ、同量を投与した雄と交配した未処置の雌では着床前死亡率の増加傾向が認められた。ラットに本剤を反復皮下投与した際の生殖機能及び初期胚発生における無毒性量は10 mg/kg/日と推定されており¹³⁾¹⁴⁾、本用量で4週間皮下投与した群の血中濃度は C_{max} ： $418.3/518.6$ ng/mL〈雄/雌〉、 AUC_{24h} ： $4,699/7,179$ ng·h/mL〈雄/雌〉であった¹³⁾¹⁴⁾。これは、日本人成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第II相臨床試験で得られた血中濃度と比較すると20倍以上の暴露量である。同時に、本剤は胎盤を通過し、胎児へ移行することが動物実験において確認されてい

る¹³⁾。妊娠ラットに本剤を4週間反復皮下投与した試験では本剤100 mg/kg/日投与によって着床後死亡率の増加傾向、生存胎児数及び胎児体重の減少傾向、骨化遅延および心室中隔膜性部欠損の増加が認められた。なお、本試験の結果より母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に関する無毒性量は10 mg/kg/日と推定されており¹¹⁾¹³⁾、同用量で4週間皮下投与した群の血中濃度は C_{max} ：518.6 ng/mL、 AUC_{24h} ：7,179 ng・h/mLであり¹³⁾¹⁴⁾、日本人成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第II相臨床試験において得られた血中濃度比較するとやはり20倍以上の暴露量となっている。また、妊娠ウサギに本剤を反復皮下投与した検討では3 mg/kg/日投与で流産や、胎児の骨格変異が認められた。母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に関する無毒性量は1 mg/kg/日と推定されたが¹¹⁾¹³⁾、本用量を妊娠6～18日の雌ウサギに13日間投与した群の血中濃度は C_{max} ：35 ng/mL、 AUC_{24h} ：700.3 ng・h/mLであり¹³⁾¹⁴⁾、日本人成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第II相臨床試験において得られた血中濃度比較すると約3倍の暴露量となっている。以上より、本剤1%軟膏をアトピー性皮膚炎患者に経皮投与した際の全身暴露量は、実験動物に各無毒性量を皮下投与した際の暴露量と比較して大幅に低いことが推測されるものの、現時点ではヒトでのデータはないこと、本剤に高濃度で暴露された場合に生殖機能及び胚・胎児発生に重大な影響を及ぼす可能性があることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与を避けることが望ましい。本剤の半減期は20時間前後¹¹⁾¹³⁾であることから、4日ほどで血中濃度は32分の1程度まで減少すると推測されるが、個体差も考慮し妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後最低2週間の適切な避妊を行うように指導する。

授乳中の患者に本剤を投与した際の乳児に対する影響について、授乳期雌ラットに本薬の $[^{14}C]$ 標識体を3 mg/kg単回皮下投与した際の乳汁中放射能の C_{max} は血漿中放射能の C_{max} の13.7倍であり¹⁾、本薬は循環血を經由して乳汁に移行すると考えられる¹³⁾。妊娠7日から授乳20日目の雌ラットに本薬を反復皮下投与した検討では雌親動物の生殖能、出生児およびその発育に対する無毒性量は3 mg/kgと推定され、本用量投与下での雌親ラットの血中濃度は C_{max} ：149.8 ng/mL及び AUC_{24h} ：3,002 ng・h/mLであった¹³⁾。これは日本人成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第II相臨床試験において得られた血中濃度と比較すると10倍

以上の暴露量となっている。しかし、本剤1%製剤を経皮的に投与されている授乳婦の乳汁中における本剤の濃度は不明であり、それを経口摂取した乳児における本剤の暴露量も不明であるため、本剤を授乳婦に使用する場合は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。また、乳児が本剤を経口的に直接摂取しないように、乳頭部やその付近への本剤の塗布は避けるべきである。

以上のように、経皮投与されたジファミラストは血中に移行はするものの、0.3および1%製剤塗布時に発生する全身性の有害事象の発現頻度は低く重症度も軽微なものである。また、それらを経皮的に投与した際の血中濃度は同剤を実験動物に無毒性量で皮下投与した際の血中濃度より大幅に低く、通常の外用方法では全身性の副作用は起こりにくいと考えられる。ただし、ヒトにおける妊娠や胎児への影響、授乳婦に投与する際の乳児への影響は不明な点が多い。また、ここで述べたことは臨床試験での限定的な使用条件下でのデータや動物実験結果に基づくものであり、それ以外の使用方法における安全性は未知である。よって、規定量以上に塗布したり、びらんや潰瘍面に塗布したり、本剤を塗布した上にリント布等に伸ばした亜鉛華軟膏などの古典的外用薬を貼付したり、密封療法を行ったりすることは、それにより経皮吸収が増加する可能性があるため、現段階では行わない方がよい。粘膜も吸収が高いため塗布しない。

皮膚への塗布部位に制限はないが、眼瞼に塗布する際には、眼に入らないように注意する。現時点でジファミラストの眼への安全性や眼からの吸収量は不明である。

7. 局所副作用

投与部位の主な有害事象として以下のものが報告されている。なお、以下のカギ括弧で示した病名は臨床試験の際に報告された病名そのままの表現となっている。

(1) 皮膚感染症

成人の第II相臨床試験と第III相臨床試験（用量設定試験および比較試験）を併合したプラセボ群、本剤0.3%群および1%群それぞれにおいて、有害事象として「毛包炎」が0.8%（2/248例）、1.5%（1/67例）および0.4%（1/249例）、「単純ヘルペス」が1.2%（3/248例）、0%（0/67例）および0.4%（1/249例）に認めら

れている。また、小児の第Ⅱ相臨床試験と第Ⅲ相臨床試験（用量設定試験および比較試験）を併合したプラセボ群、本剤 0.3%群および 1%群では、有害事象として「伝染性軟属腫」が 0%（0/107 例）、0%（0/107 例）および 2.7%（3/110 例）、「膿痂疹」が 4.7%（5/107 例）、5.6%（6/107 例）および 2.7%（3/110 例）、「毛包炎」が 0%（0/107 例）、2.8%（3/107 例）および 1.8%（2/110 例）に認められている¹³⁾。

ステロイド外用薬およびタクロリムス軟膏の併用が可能とされた長期投与試験においては、成人の本剤 1%群において「毛包炎」が 6.0%（10/166 例）、「爪囲炎」が 4.2%（7/166 例）、「単純ヘルペス」が 3.0%（5/166 例）、「せつ」が 1.8%（3/166 例）、「蜂巣炎」が 1.8%（3/166 例）に認められている。また、小児の本剤 0.3%開始例および 1%開始例を併合した全例において「膿痂疹」が 15.5%（31/200 例）、「毛包炎」が 7.0%（14/200 例）、「爪囲炎」が 4.0%（8/200 例）、「単純ヘルペス」が 1.5%（3/200 例）、「カポジ水痘様発疹症」が 1.5%（3/200 例）に認められている¹³⁾。

本剤は細胞内の PDE4 を阻害することにより免疫系細胞の活性化を抑制する作用があるため、皮膚感染症のリスクが想定される。臨床試験においては本剤による皮膚感染症の発現割合がプラセボと比較して高くなる傾向は明らかでなく、重篤な皮膚感染症も認めなかった。しかし、本剤を皮膚感染部位に投与した場合の安全性については十分な情報が得られておらず不明である。したがって、本剤を適用する際は、皮膚感染症病変の有無をよく確認することが重要であり、塗布開始後も皮膚感染症に十分注意し、発現した場合、当該部位への本剤塗布を中止し、適切な感染症治療を行う。

(2) 接触皮膚炎、そう痒症、色素沈着障害

成人の第Ⅱ相臨床試験と第Ⅲ相臨床試験（用量設定試験および比較試験）を併合したプラセボ群、本剤 0.3%群および 1%群それぞれにおいて有害事象として「そう痒症」が 2.0%（5/248 例）、7.5%（5/67 例）および 0.4%（1/249 例）に認められている¹³⁾。

ステロイド外用薬およびタクロリムス軟膏の併用が可能とされた長期投与試験においては、成人の本剤 1%群において本剤塗布部位に発現した「接触皮膚炎」が 1.8%（3/166 例）、「そう痒症」が 1.8%（3/166 例）、「色素沈着障害」が 1.2%（2/166 例）に認められている。また、小児の本剤 0.3%開始例および 1%開始例を

併合した全例において「接触皮膚炎」が 3.0%（6/200 例）、「そう痒症」が 0.5%（1/200 例）、「色素沈着障害」が 3.5%（7/200 例）に認められている¹³⁾。

臨床試験においては本剤による「接触皮膚炎」、「そう痒症」および「色素沈着障害」の発現割合は低く、プラセボと比較して明らかに高い傾向もなかった。一部の被検者に認められた「接触皮膚炎」および「そう痒症」が刺激性接触皮膚炎かアレルギー性接触皮膚炎によるものかは明らかでなく、外用部位におけるアトピー性皮膚炎の皮疹の悪化が含まれている可能性も否定できない。また、「色素沈着障害」は本剤の外用によって炎症が軽快した後の色素沈着が含まれている可能性もある。本剤を外用した部位の湿疹病変が悪化した場合や湿疹病変の軽快と関係なく色素沈着が認められた場合には、本剤による副作用の可能性も考慮し、外用を中止することで病変が軽快するかを観察する。

8. 他の治療との併用¹⁾¹³⁾

(1) 他の外用薬との併用

①保湿外用薬

保湿外用薬はアトピー性皮膚炎に欠かせない治療薬の一つであり、皮膚バリア機能低下を補完する重要な役割を担っている。本剤の臨床試験では保湿外用薬の併用は制限しておらず、安全性に大きな問題はなかったことから、本剤との併用は可能と考える。

②ステロイド外用薬、タクロリムス軟膏

第Ⅲ相試験の長期投与試験では、7割以上の患者でステロイド外用薬またはタクロリムス軟膏が併用されていた。ステロイド外用薬またはタクロリムス軟膏を併用することによって、成人の有害事象は併用なし 63.4%（26/41 例）、併用あり 75.2%（94/125 例）、小児の有害事象は併用なし 74.0%（37/50 例）、併用あり 94.0%（141/150 例）と発現割合の増加が認められた。併用によって特に増加した局所の有害事象はアトピー性皮膚炎（成人で併用なし群 1/41 例、併用あり群 34/125 例、小児で各々 3/50 例、44/150 例）と膿痂疹（小児で各々 2/50 例、29/150 例）であり、その原因として併用あり群にアトピー性皮膚炎重症者が多かったことなどが考えられる。

以上から、ステロイド外用薬およびタクロリムス軟膏との併用による臨床上問題となる有害事象の増加の懸念は少なく、これらの薬剤との併用は可能と判断される。ただし、これらの外用薬を本剤と同一部位に塗

布した場合の安全性に関するデータはなく、また同一部位への塗布によって免疫抑制作用が増強される可能性もある。また、同一部位に併用する意義も不明である。併用の際には医師が患者の皮疹に応じて部位ごとに薬剤を使い分け、特に同一部位への塗布についてはその必要性を十分に検討するべきである。

③デルゴシチニブ軟膏

デルゴシチニブ軟膏も免疫抑制作用を有する薬剤である。本剤とデルゴシチニブ軟膏を併用した臨床試験のデータはなく、有効性や安全性に対するデータはない。しかし、前述の臨床試験における本剤とステロイド外用薬やタクロリムス軟膏との併用から推測すると、本剤とデルゴシチニブ軟膏を部位毎に使い分けることは可能と考えられる。一方、同一部位への塗布については慎重に判断する。

(2) 全身療法薬との併用

全身療法薬としてステロイドやシクロスポリン、JAK 阻害薬の内服、デュピルマブ等の生物学的製剤の皮下注射を併用した臨床試験のデータはなく、有効性や安全性に対するデータはない。作用機序を考慮するとこれらの薬剤の併用によって免疫抑制作用が強くなる可能性もある。投与については個々の患者状態を踏まえて検討し、併用するには十分注意して観察することが望ましい。

尋常性乾癬やベーチェット病などの治療薬であるアプレミラストは、本剤と同じPDE4阻害薬の経口薬である⁹⁾。アプレミラストはアトピー性皮膚炎に対する適応はないが、アトピー性皮膚炎に本剤を外用し、併存疾患に対してアプレミラストを内服するなどの場合、本剤とアプレミラストとの併用についての有効性や安全性に対するデータはなく、併用については他剤以上に慎重な判断が求められる。

(3) 光線療法との併用

本剤の非臨床試験および第I相試験では光毒性および光アレルギー性に関する安全性の懸念は認められなかった。しかし、本剤の臨床試験では光線療法の併用を禁止しており、本剤と光線療法を併用した際の有効性と安全性を検討した試験成績はない。紫外線は皮膚腫瘍発生の危険因子であり、本剤が有する免疫抑制作用を踏まえると、光線療法の併用によって皮膚腫瘍発生のリスクが高まる可能性もある。光線療法を併用するには、患者の皮膚の状態を注意深く観察する必要

がある。

文献

- 1) 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%医薬品インタビューフォーム，2021年9月（第1版）。
- 2) Saeki H, Kawashima M, Sugaya S, Oshiden K, Tsubouchi H: Efficacy and safety of topical OPA-15406, a new phosphodiesterase 4 inhibitor, in Japanese patients with atopic dermatitis for 8 weeks: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study, *J Dermatol*, 2019; 46: 672-679.
- 3) Saeki H, Baba N, Oshiden K, Abe Y, Tsubouchi H: Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-week study to evaluate the safety and efficacy of OPA-15406 (difamilast), a new topical selective phosphodiesterase type-4 inhibitor, in Japanese pediatric patients aged 2-14 years with atopic dermatitis, *J Dermatol*, 2020; 47: 17-24.
- 4) Saeki H, Ito K, Yokota D, Tsubouchi H: Difamilast ointment in adult patients with atopic dermatitis: A phase 3 randomized, double-blind, vehicle-controlled trial, *J Am Acad Dermatol*, 2022; 86: 607-614.
- 5) Saeki H, Baba N, Ito K, Yokota D, Tsubouchi H: Difamilast ointment, a selective phosphodiesterase 4 inhibitor, in paediatric patients with atopic dermatitis: a phase III randomised double-blind, vehicle-controlled trial, *Br J Dermatol*, 2022; 186: 40-49.
- 6) 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%添付文書，2021年9月（第1版）。
- 7) 大塚製薬株式会社：モイゼルト軟膏 0.3%・1%適正使用について，2021年9月。
- 8) Li H, Zuo J, Tang W: Phosphodiesterase-4 inhibitors for the treatment of inflammatory diseases, *Front Pharmacol*, 2018; 9: 1048. doi: 10.3389/fphar.2018.01048.
- 9) アムジェン株式会社：オテズラ[®]錠 10mg, 20mg, 30mg 医薬品インタビューフォーム，2020年7月（第7版）。
- 10) Spergel JM, Blaiss MS, Lio P, et al: Efficacy and safety of crisaborole in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis and other atopic comorbidities, *Allergy Asthma Proc*, 2021; 42: 425-431.
- 11) 佐伯秀久, 大矢幸弘, 古田淳一ほか, 公益社団法人日本皮膚科学会, 一般社団法人日本アレルギー学会, アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021, 日皮会誌, 2021; 131: 2691-2777.
- 12) 中村晃一郎, 二村昌樹, 常深祐一郎, 種瀬啓士, 加藤則人, デルゴシチニブ軟膏（コレクテム[®]軟膏 0.5%）安全使用マニュアル作成委員会：デルゴシチニブ軟膏（コレクテム[®]軟膏 0.5%）安全使用マニュアル, 日皮会誌, 2020; 130: 1581-1588.
- 13) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：モイゼルト軟膏 0.3%，同軟膏 1% 審査報告書，令和3年8月4日，https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20211001002/180078000_303000AMX00436_A100_1.pdf
- 14) 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% に関する資料，<https://www.pmda.go.jp/drugs/>

- 2021/P20211001002/index.html
- 15) Zane LT, Kircik L, Call R, et al: Crisaborole topical ointment, 2% in patients ages 2 to 17 years with atopic dermatitis: a phase 1b, open-label, maximal-use systemic exposure study, *Pediatr Dermatol*, 2016; 33: 380-387.
- 16) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：オテズラ錠 10mg, 同錠 20mg, 同錠 30mg 審査報告書, 平成 28 年 11 月 15 日, https://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20161220001/380809000_22800AMX00729000_A100_1.pdf