

総 説

アトピー性皮膚炎外用治療薬ジファミラストの
国内データ

五十嵐 敦之¹・馬場 直子²
道上 大策³・四ツ橋 哲郎⁴
岡 なつみ³・壺内 英継⁴
佐伯 秀久⁵

要 旨

アトピー性皮膚炎（atopic dermatitis : AD）の国内での治療の中心はステロイド外用薬であった。1999年に非ステロイド外用薬としてタクロリムス軟膏（カルシニューリン阻害薬）が発売された。これらの薬剤はADの炎症を抑制し、臨床的な有効性と安全性が確認され、使用されてきた。その後2020年にデルゴシチニブ軟膏（ヤヌスキナーゼ阻害薬）、2021年にジファミラスト軟膏〔ホスホジエステラーゼ（phosphodiesterase : PDE）4阻害薬〕、2024年にタピナロフクリーム（芳香族炭化水素受容体調整薬）が国内承認され、非ステロイド外用薬の治療選択肢が増えた。

ジファミラストは国内で最初に承認されたPDE4阻害作用を有するAD外用治療薬である（2021年9月承認）。ジファミラストはPDE4の活性を阻害し、その結果、炎症細胞内の環状アデノシンーリン酸濃度が上昇し、炎症性サイトカインとケモカインの産生が抑制されることにより皮膚の炎症を抑制する。またその後の研究により、ジファミラストは皮膚バリア機能改善作用とかゆみ改善作用を有することも示唆され、ADの病因の3因子である炎症、皮膚バリア機能障害、かゆみを同時に抑制することが示唆された。

1 : いがらし皮膚科東五反田 2 : 神奈川県立こども医療センター 皮膚科

3 : 大塚製薬株式会社 メディカル・アフケアーズ部（東京）

4 : 大塚製薬株式会社 メディカル・アフケアーズ部（大阪） 5 : 日本医科大学 皮膚科

責任著者連絡先 : 大塚製薬株式会社 メディカル・アフケアーズ部 壺内英継

〒540-0021 大阪市中央区大手通3-2-27

Tel : 06-6943-7722 E-mail : Tsubouchi.Hidetsugu@otsuka.jp

Clinical and Non-clinical Data of Difamilast, Topical Medication for Atopic Dermatitis, in Japan

Atsuyuki Igarashi¹, Naoko Baba², Daisaku Michikami³, Tetsuro Yotsubashi⁴,
Natsumi Oka³, Hidetsugu Tsubouchi⁴ and Hidehisa Saeki⁵

1 : *Igarashi Dermatology Higashigotanda, Tokyo, Japan*

2 : *Department of Dermatology, Kanagawa Children's Medical Center, Kanagawa, Japan*

3 : *Medical Affairs, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan*

4 : *Medical Affairs, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, Japan*

5 : *Department of Dermatology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan*

Corresponding author : Hidetsugu Tsubouchi

Medical Affairs, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

3-2-27 Otedori, Chuo-ku, Osaka 540-0021, Japan

Tel : +81-6-6943-7722 E-mail : Tsubouchi.Hidetsugu@otsuka.jp

はじめに

アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis : AD) は増悪と軽快を繰り返す掻痒のある湿疹を主病変とする疾患である¹⁾²⁾。ADの治療目標は、症状がないか、あっても軽微で、日常生活に支障がなく、薬物療法もあまり必要としない状態に到達し、それを維持することである。また、このレベルに到達しない場合でも、症状が軽微ないし軽度で、日常生活に支障をきたすような急な悪化が起こらない状態を維持することである³⁾。ADの寛解導入および寛解維持療法の基本的な薬物治療は外用療法である⁴⁾⁵⁾。急性増悪期にステロイド外用薬を使用し、維持期で保湿剤を使用、またはステロイド外用薬やタクロリムス軟膏 (カルシニューリン阻害薬) を間歇的に使用する維持療法が基本である³⁾。しかし、ステロイド外用薬^{6)~8)}とタクロリムス軟膏⁹⁾¹⁰⁾はしばしば局所的副作用の発現が報告されているため、安全性に優れ、長期に使用できる新規抗炎症外用治療薬の登場が切望されていた。その後、2020年にデルゴシチニブ0.5%軟膏 [ヤヌスキナーゼ (Janus kinase : JAK) 阻害薬]¹¹⁾、2021年

にジファミラスト (以下、本剤) 0.3%・1%軟膏 [ホスホジエステラーゼ (phosphodiesterase : PDE) 4阻害薬]¹²⁾、2024年にタピナロフ1%クリーム [芳香族炭化水素受容体 (aryl hydrocarbon receptor : AhR) 調整薬]¹³⁾が国内で承認され、非ステロイド外用薬の治療選択肢が増えた。

本剤0.3%・1%軟膏は、大塚製薬株式会社が開発したPDE4阻害薬であり¹²⁾、ADの新たな治療選択肢になることを目指し^{14)~16)}、臨床開発が行われた。本剤0.3%・1%軟膏は、日本の成人および2歳以上の小児AD患者を対象とした第Ⅲ相検証試験を含む国内臨床試験により有効性と安全性が確認され^{17)~21)}、2021年9月にADを効能効果として製造販売承認を取得した。その後、日本の生後3カ月以上2歳未満の乳幼児患者での第Ⅲ相試験が実施され²²⁾、2023年12月から生後3カ月以上の乳幼児患者にも使用が可能となった (表1)²³⁾。

本剤はPDE4の活性を阻害し、炎症細胞の細胞内環状アデノシン一リン酸 (cyclic adenosine monophosphate : cAMP) 濃度を高め、種々のサイトカインおよ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

表1 ジファミ

著者	発表年	雑誌	フェーズ	患者 対象年齢	参加 患者数	参加基準	試験デザイン
社内未発表 データ ⁴⁹⁾	—	—	1	成人	24例	健康成人男性	単回塗布, および 14日間反復 塗布
Saeki ら ¹⁷⁾	2019	J Dermatol.	2	成人 15～70歳	200例	IGA スコア 2または3	ランダム化 二重盲検 基剤対照試験
Saeki ら ¹⁸⁾	2020	J Dermatol.	2	小児 2～14歳	73例	IGA スコア 2または3	ランダム化 二重盲検 基剤対照試験
Saeki ら ¹⁹⁾	2022	J Am Acad Dermatol.	3	成人 15～70歳	364例	IGA スコア 2または3	ランダム化 二重盲検 基剤対照試験
Saeki ら ²⁰⁾	2022	Br J Dermatol.	3	小児 2～14歳	251例	IGA スコア 2または3	ランダム化 二重盲検 基剤対照試験
Saeki ら ²¹⁾	2022	Dermatol Ther.	3	小児 2～14歳 成人 15～70歳	小児 200例 成人 166例 計366例	IGA スコアが 2以上で 罹病範囲（頭皮 除く）が体 表面積の5% 以上	非盲検 非対照 長期投与試験
Saeki ら ²²⁾	2026	Dermatol Ther.	3	生後 3カ月以上 2歳未満	41例	IGA スコア 2または3	非盲検 非対照 長期投与試験

IGA, Investigator's Global Assessment

IGA 反応率：IGA スコアが0または1で、かつ2段階以上改善した患者の割合

著者の肩番号は引用文献の番号

a：ベースライン値を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定による解析

ラスト軟膏の国内臨床試験

治療	対照	主要評価項目	結果
本剤0.3%, 1%, 3%軟膏5gをDay 1に単回塗布, およびDay 4からDay 16まで1日2回塗布, Day 17は1日1回塗布の14日間反復塗布	—	平均最高血中濃度 (Cmax)	本剤0.3%, 1%, 3%軟膏で単回塗布した時のCmaxはそれぞれ0.508ng/mL, 0.838ng/mL, 1.61ng/mL 反復塗布した時のCmaxはそれぞれ0.506ng/mL, 0.795ng/mL, 1.65ng/mL
本剤 0.3%または1%軟膏を1日2回 8週間塗布	基剤1日2回 8週間塗布	4週のIGA反応率	IGA反応率 本剤0.3%群 14.9% 本剤1%群 22.4% (P=0.0328) ^a 基剤群 9.1%
本剤 0.3%または1%軟膏を1日2回 4週間塗布	基剤1日2回 4週間塗布	有害事象の発現例 数および発現割合	副作用の発現率 本剤0.3%群 4.2% (1/24例) 本剤1%群 16.0% (4/25例) 基剤群 20.8% (5/24例)
本剤 1%軟膏を1日2回 4週間塗布	基剤1日2回 4週間塗布	4週のIGA反応率	IGA反応率 本剤1%群 38.5% (P<0.0001) ^a 基剤群 12.6%
本剤 0.3%または1%軟膏を1日2回 4週間塗布	基剤1日2回 4週間塗布	4週のIGA反応率	IGA反応率 本剤0.3%群 44.6% (P=0.0005) ^a 本剤1%群 47.1% (P<0.0001) ^a 基剤群 18.1%
小児 本剤0.3%または1%軟膏 成人 本剤1%軟膏 1日2回52週間塗布	—	有害事象の発現例 数および発現割合	副作用の発現率 成人 8.4% (14/166例) 小児 8.0% (16/200例)
主要評価パート 本剤0.3%軟膏を1日2回 4週間塗布 長期継続パート 本剤0.3%または1%軟膏を 1日2回48週間塗布 計52週間塗布	—	IGA反応率	IGA反応率 4週後 56.1% 12週後 65.9% 24週後 58.5% 36週後 65.9% 52週後 75.6%

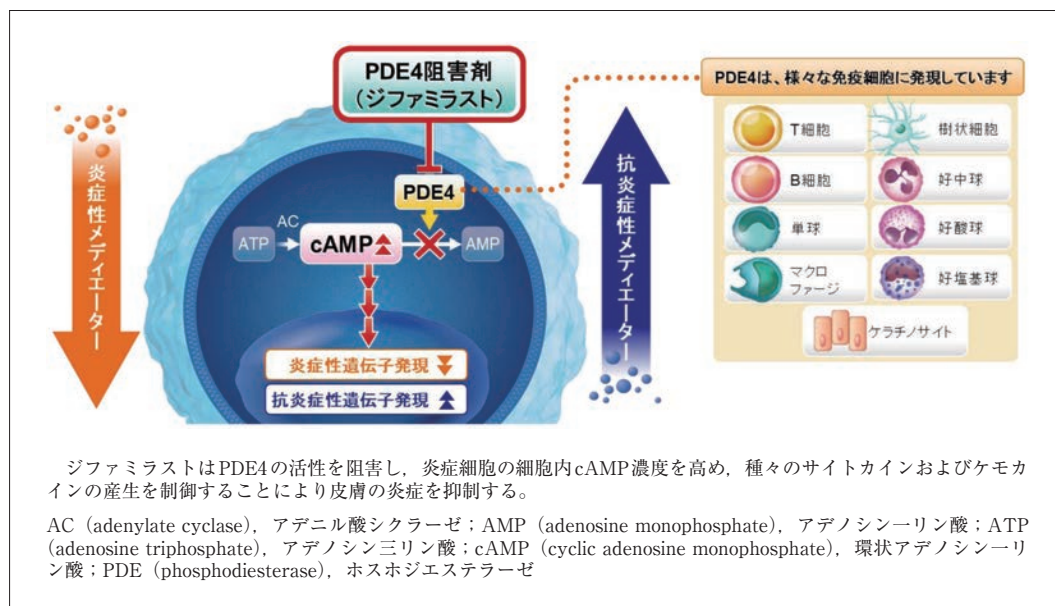


図1 ジファミラストの作用機序

抑制する (図1)¹²⁾。またその後の詳細な研究により、皮膚バリア機能改善作用とかゆみ改善作用というADの病態に広範に作用していることが示唆された^{24)~28)}。本総説では、本剤の国内の臨床データと非臨床データからその特徴を概説し、今後の展望について考察する。

ホスホジエステラーゼ4阻害薬の 開発の歴史

ホスホジエステラーゼ (PDE) は、セカンドメッセンジャーであるcAMPと環状グアノシン一リン酸 (cyclic guanosine monophosphate: cGMP) をそれぞれAMPとGMPに加水分解する酵素である²⁹⁾。cAMPおよびcGMPシグナル伝達系は、多くの生理学的プロセスの機能を制御する³⁰⁾³¹⁾。PDEは11のPDEファミリー (PDE1~11) に分類される³²⁾。その中でPDE4は様々な細胞に発現し、cAMPを特異的に加水分解し³²⁾、慢性閉塞性肺疾患³³⁾、乾癬³⁴⁾、アレルギー性鼻炎/鼻副鼻腔炎³⁵⁾、炎症性腸疾患³⁶⁾、喘息³⁷⁾など、多くの炎症性疾患

に参与していることが報告されている。PDE4にはPDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4Dの4つのサブタイプが存在する¹⁵⁾。PDE4を阻害することにより、セカンドメッセンジャーとして重要な役割を果たすcAMPレベルが上昇する³⁸⁾。しかし多くのPDE4阻害薬は、嘔吐、吐気、頭痛、腹痛、下痢、消化不良などの副作用が臨床試験で認められたため、開発が中止になった。これらの副作用は、阻害薬のPDE4サブタイプに対する低い選択性、全身投与による血中濃度上昇に起因していた³⁹⁾。現在までに、ロフルミラスト^{40)~42)}、アプレミラスト⁴³⁾、クリサボロール⁴⁴⁾、イブジラスト⁴⁵⁾⁴⁶⁾の4つのPDE4阻害薬が承認されているが、PDE4阻害薬は副作用の問題により⁴⁷⁾⁴⁸⁾、全身治療薬からAD外用治療薬へと方向転換することになった。このうちロフルミラストとクリサボロールがAD外用治療薬として海外では承認されているが、国内では未承認である。本剤は国内で最初に承認されたPDE4阻害 (特にPDE4B阻害) 作用を有するAD外用治療薬である。

国内臨床試験の成績

本剤は健康成人男性を対象とした薬物動態試験⁴⁹⁾に続き、成人、小児、乳幼児AD患者を対象とした臨床試験^{17)~22)}を実施し、良好な有効性と安全性が確認された。以下に国内で実施された本剤の臨床試験の結果を紹介する(表1)。

1. 健康成人男性を対象とした国内第Ⅰ相単回および反復塗布試験(薬物動態試験)⁴⁹⁾

日本人健康成人男性を対象に本剤0.3% (8例)、1% (8例)、および3% (8例)軟膏5gを上背部皮膚1000cm²に単回塗布した時の平均最高血中濃度(Cmax)はそれぞれ0.508ng/mL、0.838ng/mL、1.61ng/mLであった⁴⁹⁾。

続いて同対象者に単回塗布の時と同じ軟膏5gを上背部皮膚1000cm²に1日2回(12時間ごと)14日間反復塗布(最終日だけ1日1回塗布)した時の平均Cmaxはそれぞれ0.506ng/mL、0.795ng/mL、1.65ng/mLであった。いずれの製剤も反復塗布7日目に定常状態に達した⁴⁹⁾。

2. 成人患者を対象とした国内第Ⅱ相二重盲検比較試験(用量設定試験)¹⁷⁾

成人AD患者(15歳以上70歳以下)を対象に、治験薬〔本剤0.3%軟膏(67例)、1%軟膏(67例)、または基剤(66例)〕を1日2回、8週間塗布し、治験薬投与4週後におけるInvestigator's Global Assessment (IGA、包括的重症度評価)⁵⁰⁾反応率(IGAスコアが0または1で、かつ2点以上改善した患者の割合)を主要評価項目として、本剤の基剤に対する有効性を検討した。投与4週後のIGA反応率は、本剤0.3%群14.9%、本剤1%群22.4%(P=0.0328)、基剤群9.1%であり、本剤1%群で基剤群に比べ有意に高かった。

副次評価項目として、投与4週後のEczema Area and Severity Index (EASI、皮膚炎部位・重症度指数)⁵¹⁾全スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、本剤0.3%群

-2.32 (P=0.0470)、本剤1%群-3.16 (P=0.0062)、基剤群-0.15であり、両群とも基剤群に比べ有意に改善した。また投与4週後のVisual Analogue Scale (VAS、かゆみの患者自身による症状評価スケール)⁵²⁾スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、本剤0.3%群-6.76、本剤1%群-6.28、基剤群0.90であった。

副作用(治験薬との因果関係が否定できない有害事象)は本剤0.3%群で11.9% (8/67例)、本剤1%群で7.5% (5/67例)、基剤群で10.6% (7/66例)の患者に発現した。最も頻度の高い副作用はADであり、本剤0.3%群、1%群ともに5例(7.5%)ずつ、基剤群で6例(9.1%)に認められ、次いでそう痒症であり、本剤0.3%群で2例(3.0%)に認められた。

治験薬の投与期間中の重篤な副作用および死亡例は認められず、臨床検査、バイタルサイン、心電図に臨床的に問題となる異常も認められなかった。

3. 小児患者を対象とした国内第Ⅱ相二重盲検比較試験(用量設定試験)¹⁸⁾

小児AD患者(2歳以上14歳以下)を対象に、治験薬〔本剤0.3%軟膏(24例)、1%軟膏(25例)、または基剤(24例)〕を1日2回、4週間塗布した時の有害事象の発現例数および発現割合を主要評価項目として安全性を検討した。

副作用の発現率は本剤0.3%群で4.2% (1/24例)、本剤1%群で16.0% (4/25例)、基剤群で20.8% (5/24例)であった。内訳は、本剤0.3%群では毛包炎とADがそれぞれ4.2% (1/24例)、本剤1%群では血中アルカリホスファターゼ増加8.0% (2/25例)、蛋白尿4.0% (1/25例)、AD 4.0% (1/25例)、基剤群ではAD 12.5% (3/24例)、色素沈着4.2% (1/24例)、そう痒症4.2% (1/24例)であった。

重篤な副作用は発現しなかった。また、臨床検査、バイタルサイン、心電図に臨床的に問題となる異常は認められなかった。

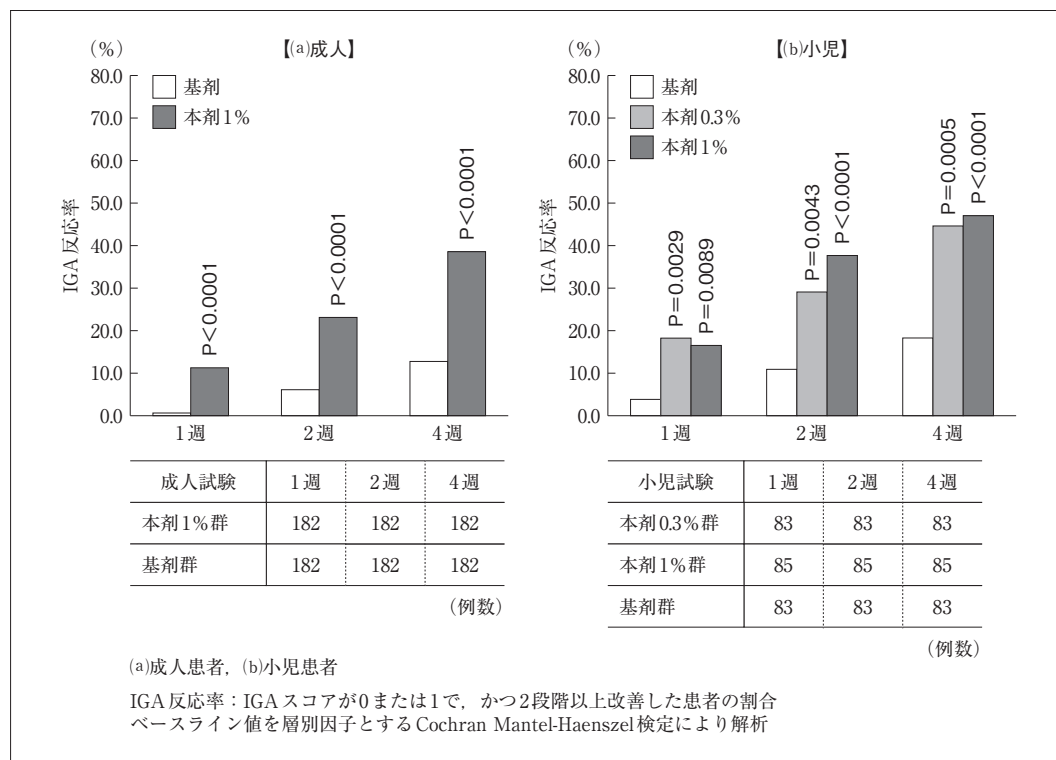


図2 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験のInvestigator's Global Assessment (IGA) 反応率

副次評価項目として、投与4週後のIGA⁵⁰⁾ 反応率は、本剤0.3%群37.5% (P=0.0114), 本剤1%群40.0% (P=0.0113), 基剤群8.3%であり、両群で基剤群に比べ有意に高かった。投与4週後のEASI⁵¹⁾ 全スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、本剤0.3%群-5.33 (P=0.0027), 本剤1%群-5.52 (P=0.0019), 基剤群0.56であり、両群とも基剤群に比べ有意に改善した。さらに投与4週後のVAS⁵²⁾ スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均 (7歳以上14歳以下の患者が対象) は、本剤0.3%群-18.00 (P=0.0167), 本剤1%群-17.21 (P=0.0198), 基剤群8.19であり、両群とも基剤群に比べ有意に改善した。

4. 成人患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 (検証試験)¹⁹⁾

成人AD患者 (15歳以上70歳以下) を対象に、治験薬 [本剤1%軟膏 (182例) または基

剤 (182例)] を1日2回、4週間塗布し、治験薬投与4週後におけるIGA 反応率を主要評価項目として、本剤1%軟膏の基剤に対する優越性を検証した。投与4週後のIGA⁵⁰⁾ 反応率は、本剤1%群38.5% (P<0.0001), 基剤群12.6%であり、本剤1%群で基剤群に比べ有意に高く、基剤に対する優越性が示された [図2-(a)]。

また副次評価項目として、投与4週後のEASI⁵¹⁾ 75反応率 (EASI全スコアをベースラインから75%以上改善した患者の割合) は、本剤1%群42.9% (P<0.0001), 基剤群13.2%であり、本剤1%群で基剤群に比べ有意に高い反応率であった。投与4週後のVerbal Rating Scale (VRS, かゆみの患者自身による症状評価スケール)⁵²⁾ スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、本剤1%群-0.65 (P<0.0001), 基剤群-0.04であり、本剤1%

表2 成人患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検比較試験で認められた
治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）⁵⁴⁾

	本剤1%群 (182例)	基剤群 (182例)
合計	1 (0.5)	16 (8.8)
軽度	1 (0.5)	6 (3.3)
中等度	0 (0.0)	10 (5.5)
高度	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (0.5)
過敏症	0 (0.0)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (0.5)
毛包炎	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5)	14 (7.7)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.5)
アトピー性皮膚炎	1 (0.5)	11 (6.0)
接触皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚灼熱感	0 (0.0)	1 (0.5)

MedDRA version 22.1による分類

n (%)

群で基剤群に比べ有意な改善が認められた。また、投与4週後のPatient-Oriented Eczema Measure (POEM, 湿疹の患者自身による症状評価スケール)⁵³⁾ スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、本剤1%群-3.23 ($P<0.0001$), 基剤群0.70であり、本剤1%群で基剤群に比べ有意な改善が認められた。

副作用の発現率は本剤1%群で0.5% (1/182例), 基剤群で8.8% (16/182例)であった。副作用としてのADが本剤1%群で1例 (0.5%), 基剤群で11例 (6.0%)に認められた⁵⁴⁾。投与中止に至った副作用は本剤1%群で1例 (0.5%), 基剤群で12例 (6.6%)に認められ、内訳はAD [本剤1%群で1例 (0.5%), 基剤群で8例 (4.4%)], 過敏症, ざ瘡様皮膚炎, 接触皮膚炎, 皮膚灼熱感 [基剤群で各1例 (0.5%)]であった⁵⁵⁾。また、本剤1%群で重篤な副作用は発現しなかった。臨床検査, バイタルサインに臨床的に問題となる異常は認められなかつ

た (表2)。

5. 小児患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 (検証試験)²⁰⁾

小児AD患者 (2歳以上14歳以下)を対象に、治験薬 [本剤0.3%軟膏 (83例), 1%軟膏 (85例) または基剤 (83例)] を1日2回, 4週間塗布し、治験薬投与4週後におけるIGA反応率を主要評価項目として、本剤0.3%および1%軟膏の基剤に対する優越性を検証した。投与4週後のIGA⁵⁰⁾ 反応率は、本剤0.3%群44.6% ($P=0.0005$), 本剤1%群47.1% ($P<0.0001$), 基剤群18.1%であり、本剤0.3%群および1%群で基剤群に比べ有意に高く、両群とも基剤に対する優越性が示された [図2-(b)]⁵⁶⁾。

また副次評価項目として、投与4週後のEASI⁵¹⁾ 75反応率は、本剤0.3%群43.4% ($P=0.0007$), 本剤1%群57.7% ($P<0.0001$), 基剤群18.1%であり、本剤0.3%群および1%群で基剤群に比べ有意に高い反応率であった⁵⁶⁾。

表3 小児患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検比較試験で認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）⁵⁶⁾

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

MedDRA version 22.1による分類

n (%)

投与4週後のVRS⁵²⁾スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は（7歳以上14歳以下の患者が対象）、本剤0.3%群-0.80（P=0.0098）、本剤1%群-0.68（P=0.0479）、基剤群-0.33であり、両群で基剤群に比べ有意な改善が認められた⁵⁶⁾。また投与4週後のPOEM⁵³⁾スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、本剤0.3%群-3.54（P=0.0002）、本剤1%群-3.98（P<0.0001）、基剤群-0.21であり、本剤0.3%群および1%群で基剤群に比べ有意な改善が認められた⁵⁶⁾。

副作用の発現率は本剤0.3%群で6.0%（5/83例）、本剤1%群で3.5%（3/85例）、基剤群で4.8%（4/83例）であった。本剤投与群のいずれかで2例以上の患者に発現した副作用は、膿痂疹〔本剤0.3%群で2.4%（2/83例）、本剤1%群で0例、基剤群で0例〕であった。本剤0.3%群、1%群ともに副作用としてのADが

1例ずつに認められ（発現率はそれぞれ1.2%）、基剤群では3例（3.6%）に認められた。投与中止に至った副作用は本剤0.3%群で0例、本剤1%群で1例（1.2%）、基剤群で3例（3.6%）に認められ、そのすべての事象はADであった⁵⁶⁾。重篤な副作用は発現しなかった。また、臨床検査、バイタルサインに臨床的に問題となる異常は認められなかった（表3）。

6. 成人および小児患者（2歳以上）を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験²¹⁾

成人（15歳以上70歳以下、166例）および小児（2歳以上14歳以下、200例）AD患者を対象に、成人には本剤1%軟膏、小児には症状に基づき本剤0.3%または1%軟膏を1日2回、52週間塗布した時の安全性を検討した。実臨床でより幅広い層の患者に使用されることを想定し、ベースラインでIGA⁵⁰⁾スコアが2（mild）、3（moderate）のほかに4（severe/

very severe) のより重症な患者を含め、罹病範囲も上限を設けなかった。症状が悪化した場合、医師の判断で必要な場合のみ外用抗炎症薬を併用可としたが、本剤との重層塗布は禁止とした。本試験は、長期、非盲検試験であるので、必要症例数は計算せず、群間比較の統計解析も実施しなかった。

副作用の発現率は成人では8.4% (14/166例)、小児では8.0% (16/200例) であった。成人での重症度別副作用の発現割合は、軽度6.0% (10/166例)、中等度1.8% (3/166例)、高度0.6% (1/166例) であった。重症度が高度な副作用は、そう痒症であった。小児での重症度別副作用の発現割合は、軽度5.0% (10/200例)、中等度3.0% (6/200例) であり、重症度が高度な副作用は認められなかった⁵⁷⁾。2例以上に発現した副作用は、成人でAD 1.8% (3/166例)、ざ瘡1.2% (2/166例) であり、小児ではAD 2.0% (4/200例)、色素沈着障害2.0% (4/200例)、毛包炎1.0% (2/200例) であった。成人で軽度の副作用としての皮膚灼熱感が1例 (0.6%) に認められた。感染性の副作用の発現率は成人で0.6% (1/166例)、小児で2.0% (4/200例) であった。感染性の副作用では、毛包炎が成人で1例 (0.6%)、小児で2例 (1.0%) に認められた。また、カボジ水痘様発疹は、AD患者では単純ヘルペスウイルスによって引き起こされる皮膚感染症であるが、小児で1例 (0.5%) に発現した。

投与中止に至った副作用は成人で5例 (3.0%)、小児で4例 (2.0%) に認められ、内訳はAD [成人で1例 (0.6%)、小児で2例 (1.0%)]、接触皮膚炎 [成人で1例 (0.6%)、小児で1例 (0.5%)]、そう痒症、紅斑、皮膚灼熱感 [成人で各1例 (0.6%)]、アレルギー性そう痒症 [小児で1例 (0.5%)] であった。重篤な副作用は発現しなかった。また、臨床検査、バイタルサインに臨床的に問題となる異常は認められなかった (表4)。

投与4週後、12週後、24週後、36週後およ

び52週後のIGA⁵⁰⁾ 累積反応率 (一度でもIGAスコアが0または1で、かつ2段階以上改善した患者の割合) は、成人では3.6%、9.6%、18.7%、29.5%および34.9%であった。小児では15.5%、27.5%、38.5%、42.5%および52.5%であった (図3)⁵⁷⁾。投与4週後、12週後、24週後、36週後および52週後のEASI⁵¹⁾ 75累積反応率 (一度でもEASI全スコアをベースラインから75%以上改善した患者の割合) は、成人では9.6%、18.7%、33.1%、45.8%および55.4%であった。小児では、32.0%、47.0%、60.5%、66.5%および73.5%であった⁵⁷⁾。投与4週後、12週後、24週後、36週後および52週後のPOEM⁵³⁾ スコアのベースラインからの平均変化量は、成人では-1.7、-2.2、-3.3、-4.2、および-4.0、小児では-2.6、-2.9、-4.0、-4.1、および-4.4であった⁵⁷⁾。

7. 生後3カ月以上2歳未満の乳幼児患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験²²⁾

生後3カ月以上2歳未満の乳幼児AD患者 (41例) を対象に、本剤0.3%軟膏を1日2回、4週間塗布し (主要評価パート)、その後、患者の症状により本剤0.3%または1%軟膏を1日2回、48週間塗布 (長期継続パート) した時の有効性と安全性を検討した (投与期間は52週間)。長期継続パートでは症状が悪化した場合、治験責任医師の判断で外用抗炎症薬を併用することが可能とされた。本剤と外用抗炎症薬の重層塗布は禁止とした。本試験は生後3カ月以上2歳未満の乳幼児AD患者が対象なので、倫理的な面を考慮し、比較対照群なしの非盲検試験を計画した。なお、本試験は、長期、非盲検試験であるので、各評価項目の観測データを記述統計量で表示した。

投与4週後、12週後、24週後、36週後および52週後のIGA⁵⁰⁾ 反応率は、56.1%、65.9%、58.5%、65.9%、および75.6%であった (図4)⁵⁸⁾。投与4週後、12週後、24週後、36週後および52週後のEASI⁵¹⁾ 75反応率は、82.9%、82.9%、75.6%、85.4%、および80.5%であった⁵⁸⁾。投

表4 成人および小児患者（2歳以上）を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験で認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）⁵⁷⁾

	成人本剤1%群 (166例)	小児全体 (200例)
合計	14 (8.4)	16 (8.0)
軽度	10 (6.0)	10 (5.0)
中等度	3 (1.8)	6 (3.0)
高度	1 (0.6)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	1 (0.5)
適用部位そう痒感	1 (0.6)	0 (0.0)
適用部位疼痛	0 (0.0)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	1 (0.6)	4 (2.0)
カポジ水痘様発疹	0 (0.0)	1 (0.5)
白癬感	0 (0.0)	1 (0.5)
毛包炎	1 (0.6)	2 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	12 (7.2)	11 (5.5)
ざ瘡	2 (1.2)	0 (0.0)
そう痒症	1 (0.6)	1 (0.5)
アトピー性皮膚炎	3 (1.8)	4 (2.0)
アレルギー性そう痒症	0 (0.0)	1 (0.5)
炎症後色素沈着変化	1 (0.6)	0 (0.0)
血管浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)
紅斑	1 (0.6)	0 (0.0)
色素沈着障害	1 (0.6)	4 (2.0)
接触皮膚炎	1 (0.6)	1 (0.5)
皮膚灼熱感	1 (0.6)	0 (0.0)
皮膚色素過剰	0 (0.0)	1 (0.5)

MedDRA version 22.1による分類

n (%)

与4週後，12週後，24週後，36週後および52週後のPOEM⁵³⁾スコアのベースラインからの平均変化量は，-2.1，-1.8，-1.8，-2.6，および-3.5であった⁵⁸⁾。

副作用は，毛包炎が本剤1%軟膏投与の1例（2.4%）に長期継続パートで発現し，投与中止となった。重篤な副作用は発現しなかった⁵⁸⁾。また，臨床検査，バイタルサインに臨

牀的に問題となる異常は認められなかった（表5）。

8. 国内臨床試験のまとめ

国内第Ⅰ相薬物動態試験⁴⁹⁾と第Ⅱ相二重盲検比較試験¹⁷⁾¹⁸⁾に続く国内第Ⅲ相二重盲検比較試験の結果，成人AD患者¹⁹⁾では本剤1%軟膏，小児AD患者²⁰⁾では本剤0.3%または1%軟膏を1日2回，4週間塗布することにより，

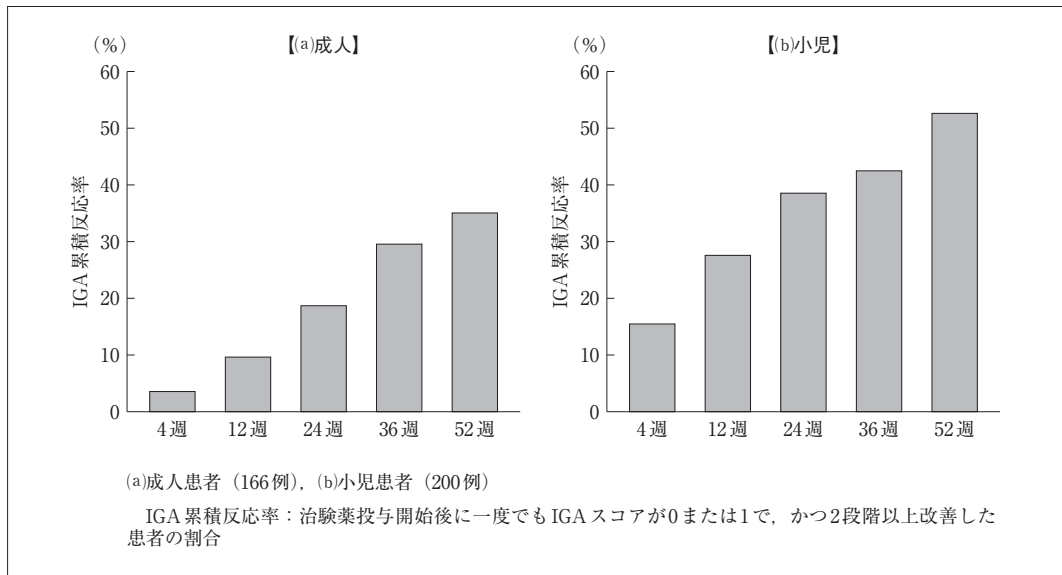


図3 国内第Ⅲ相長期投与試験のInvestigator's Global Assessment (IGA) 累積反応率

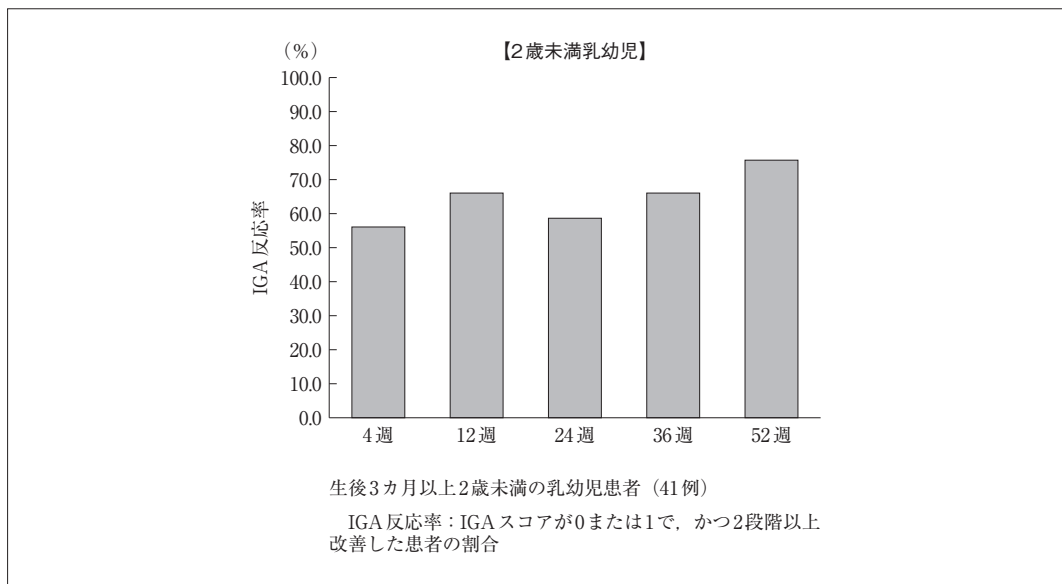


図4 国内第Ⅲ相長期投与試験のInvestigator's Global Assessment (IGA) 反応率

有効性と安全性が確認された。また成人および小児患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験²¹⁾では、成人AD患者には本剤1%軟膏、小児AD患者には本剤0.3%または1%軟膏を1日2回、52週間塗布することにより、長期

の良好な忍容性と有効性が認められた。さらに生後3カ月以上2歳未満の乳幼児患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験²²⁾では、本剤0.3%または1%軟膏を52週間塗布することにより、有効性が認められ、安全性にも大き

表5 生後3カ月以上2歳未満の乳幼児患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験で認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）⁵⁸⁾

	本剤0.3%投与 ^a (12例)	本剤1%投与 ^b (29例)	全体 (41例)
合計	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.4)
軽度	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.4)
中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.4)
毛包炎	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.4)

MedDRA version 26.1による分類

n (%)

a：本剤0.3%だけを塗布した患者

b：本剤1%を一度でも塗布した患者

な問題はなかった。

本剤は国内臨床試験の結果より、塗布時の刺激感が少ないと考えられ、2歳未満の乳幼児から高齢者まで、幅広い年齢層に使用することができる有用なAD外用治療薬であることが示された。

非臨床試験の成績

ADは、炎症、皮膚バリア機能障害、かゆみの3因子が密接に関与しながら悪循環をきたし、発症することが広く認められている。このADの3因子が相互関与しているという考え方を三位一体論という⁵⁹⁾。この考え方は、AD治療薬の開発に影響を与えることになり、この3因子を同時に抑えることが重要である。以下にPDE4阻害薬である本剤の非臨床試験の結果を紹介する（表6）。

1. PDE阻害活性と細胞内cAMP増加作用

4つのPDE4サブタイプを含む組換えヒトPDEアイソザイム（PDE1～11）の酵素活性に対する本剤の阻害活性を調べた結果、本剤はすべてのPDE4サブタイプを阻害し、PDE4A、PDE4B、PDE4C、およびPDE4Dに対するIC₅₀値は、それぞれ0.0832μM、0.0112μM、

0.2493μM、および0.0738μMであり、PDE4Bに対する阻害作用が最も強かった¹²⁾。

また、本剤のプロスタグランジンE1（prostaglandin E1：PGE1）誘導性の細胞内cAMPを増加させる作用を、ヒト骨髄単球系U937細胞を用いて調べた。本剤は0.01μM以上の濃度でPGE1により刺激されたU937細胞のcAMP濃度を有意に増加させた（P<0.01 vs. 溶媒群）¹²⁾。

2. 炎症に対する作用

リポ多糖で炎症を惹起した末梢血単核細胞（peripheral blood mononuclear cells：PBMC）からの腫瘍壊死因子-α（tumor necrosis factor-α：TNF-α）産生に対する本剤の抑制作用が検討された。PBMCは様々な免疫細胞を含み、そこから分泌されるサイトカインなどのバイオマーカーを測定することにより免疫応答性を評価することができる。本剤についてヒトPBMC評価を実施したところ、IC₅₀は0.0109μMであり、同じPDE4阻害薬のクリサボロール、ロリプラムに比べ、それぞれ16.6倍、10倍の低濃度で炎症性サイトカインであるTNF-αの産生を抑制することが示された¹²⁾。

2,4,6-トリニトロ-1-クロロベンゼン（2,4,6-

表 6 ジファミラストの非臨床試験

主題	評価の概要	結果
PDE4 選択的阻害作用 ¹²⁾	組換えヒトPDEアインザイム (PDE1~11) の酵素活性性に対する本剤の阻害作用	本剤はPDE4に対して選択的な阻害作用を有し、中でもPDE4Bに対して最も強い阻害作用を示し、そのIC ₅₀ 値は0.0112μMであった。
細胞内 cAMP 濃度増加作用 ¹²⁾	ヒト骨髓単球系 U937細胞を用いた本剤のプロスタグランジンE1 誘導性細胞内 cAMP 増加作用	本剤は0.01 μM 以上の低濃度で細胞内 cAMP 濃度を有意に上昇させた (P<0.01)。
PBMC からの TNF-α 産生抑制作用 ¹²⁾	LPS で刺激して炎症を誘導したヒト PBMC による TNF-α に対する本剤の産生抑制作用	ヒト PBMC アッセイにおいて、本剤の TNF-α 産生抑制作用の IC ₅₀ 値は0.0109 μM であり、同じ PDE4 阻害薬のクリサボロール、ロリプラムに比べ、それぞれ16.6倍、10倍低濃度であった。
マウス慢性接触過敏症モデルにおける作用 ¹²⁾	マウスの右耳介に TNCB を2日に1回、反復塗布して慢性アレルギー性接触過敏症を誘発し、本剤溶液または溶媒を連日塗布した時の皮膚炎改善作用	本剤3%軟膏を4週間、連日局所塗布投与したところ、耳介厚は塗布前に比べて有意に減少した (P<0.01)。また耳全体の著しい肥厚、表皮の過形成、真皮の炎症性細胞浸潤を顕著に改善し、CD3 ⁺ 細胞、好酸球、好中球の浸潤は溶媒群に比べ有意に低かった (それぞれ P<0.01)。
IL-33 活性に対する抑制作用 ⁵⁸⁾	本剤による sST2 の発現解析と IL-33 が誘導する TNF-α、IL-5、IL-13 のアップレギュレーションに対する作用	NHEK を本剤処理することにより、IL-33 シグナル伝達を抑制する sST2 が産生し、IL-33 が誘導する TNF-α、IL-5、IL-13 のアップレギュレーションを阻害した。
IL-4 産生に対する抑制作用 ⁶⁰⁾	オキサゾロン誘発皮膚アレルギー性炎症マウスモデルにおける本剤の IL-4 産生抑制作用	本剤は、好塩基球の IL-4 産生を抑制し、皮膚炎を改善した。
MC903 誘発 AD 様皮膚炎マウスモデルにおける本剤のバリア機能改善作用 ²⁶⁾	MC903 誘発 AD 様皮膚炎マウスモデルにおける本剤の TEWL 減少作用	MC903 誘発 AD 様皮膚炎マウスモデルでは、本剤局所塗布の連投により、皮膚炎スコアがコントロール群のマウスと比較して有意に改善し (P<0.01)、TEWL 値も有意に低下した (P<0.005)。
FLG と LOR 発現に対する増加作用、および KPRP 発現に対する増加作用 ²⁴⁾	本剤の NHEK における FLG と LOR 発現増加作用、および NHEK における KPRP 発現増加作用	本剤は、用量および時間依存的に NHEK における FLG と LOR の mRNA レベルをアップレギュレートさせ、用量依存的に FLG と LOR のタンパク質レベルを増加させた。また本剤は、時間依存的および用量依存的に NHEK における KPRP mRNA レベルを増加させ、用量依存的に KPRP タンパク質レベルを増加させた。さらに FLG と LOR の発現上昇は、KPRP の発現に依存していた。
MC903 誘発 AD モデルマウスにおける本剤の皮膚そう痒症、皮膚炎、皮膚バリア機能障害に対する作用 ²⁵⁾	MC903 の耳介への反復塗布後の MC903 誘発 AD マウスモデルにおける本剤の症状改善作用	本剤の単回投与により、かゆみの指標であるひっかき回数が劇的に減少し、本剤の反復投与により皮膚炎の指標である耳の厚さの増加とバリア機能障害の指標である TEWL が減少した。

AD, atopic dermatitis (アトピー性皮膚炎) ; cAMP, cyclic adenosine monophosphate (環状アデノシンーリン酸) ; FLG, filaggrin (フィラグリン) ; IL, interleukin (インターロイキン) ; KPRP, keratinocyte proline-rich protein (ケラチノサイトプロリンリッチタンパク質) ; LOR, lorcin (ロリクリン) ; LPS, lipopolysaccharide (リポ多糖) ; NHEK, normal human epidermal keratinocyte (正常ヒト表皮角化細胞) ; PBMC, peripheral blood mononuclear cells (末梢血単核細胞) ; PDE, phosphodiesterase (ホスホジエステラーゼ) ; sST2, soluble suppression of tumorigenesis-2 (可溶性ST2) ; TNF-α, tumor necrosis factor-alpha (腫瘍壊死因子-α) ; TEWL, transepidermal water loss (経表皮水分蒸散量) ; TNCB, 2,4,6-trinitro-1-chlorobenzene

主題の肩番号は引用文献の番号

trinitro-1-chlorobenzene : TNCB) 皮膚炎モデルは、マウスにハプテンであるTNCBを反復塗布することにより皮膚炎症を誘発する慢性アレルギー性接触皮膚炎のモデルであり、ADの実験モデルとして汎用されている⁶⁰⁾⁶¹⁾。TNCBを2日に1回、反復塗布して誘発された慢性アレルギー性接触皮膚炎マウスの耳介に、本剤3%軟膏を4週間連日局所塗布投与したところ、耳介厚は塗布前に比べて有意に減少した ($P<0.01$)。さらに塗布終了後、病変部耳介を病理組織学的に解析したところ、本剤3%軟膏は、耳介全体の著しい肥厚、表皮の過形成、真皮の炎症性細胞浸潤を顕著に改善し、 $CD3^+$ 細胞、好酸球、好中球の浸潤は溶媒群に比べ有意に低かった (それぞれ $P<0.01$)¹²⁾。

インターロイキン (interleukin : IL)-33は、ADの発症の段階において引っ掻きによる組織障害により細胞外に放出され、アラミン (起炎因子) の1つとして働き、自然リンパ球、2型ヘルパーT細胞 [T helper type 2 (Th2) 細胞]、肥満細胞などを活性化し、Th2サイトカインの産生誘導を介して、アレルギー疾患の病態形成に関与する。ADでは、皮膚病変部においてIL-33の発現亢進が報告されている⁶²⁾。IL-33はフィラグリン (filaggrin : FLG) とロリクリン (loricrin : LOR) の発現を低下させ、皮膚バリア機能障害を誘発する。またIL-33は感覚神経を感作して強いかゆみを引き起こし、これが掻痒行動の一因となる⁶³⁾。IL-33活性に対する作用を*in vitro*で検討した研究では、正常ヒト表皮角化細胞 (normal human epidermal keratinocyte : NHEK) を本剤で処理することにより、IL-33シグナル伝達を抑制するデコイ受容体 (シグナル伝達を行わない受容体) である可溶性ST2 (soluble suppression of tumorigenesis-2 : sST2) が産生された。その結果、IL-33活性を阻害することにより、IL-33が誘導するTNF- α 、IL-5、IL-13のアップレギュレーションを阻害することが示された。これは、本剤がsST2を産生

し、IL-33活性を阻害することによりAD症状を改善することを示唆している⁶³⁾。

またIL-4などの2型サイトカインはADの発症・増悪に深く関与していると考えられている⁶⁴⁾。ADのマウスモデルとして用いられるオキサゾロン誘発皮膚アレルギー性炎症マウスモデルを用いて検討した実験では、本剤は皮膚に浸潤した好塩基球からのIL-4産生を抑制することにより炎症を改善することが報告された⁶⁵⁾。

3. 皮膚バリア機能障害に対する作用

ADの治療においては、抗炎症作用とともに皮膚バリア機能改善作用を有する薬剤が求められている。AD患者ではバリア関連蛋白のFLG、LORの発現低下、および経表皮水分蒸散量 (transepidermal water loss : TEWL) の上昇により、皮膚バリア機能の障害が報告されている⁶⁶⁾⁶⁷⁾。本剤においても、非臨床および臨床試験において、バリア関連蛋白およびTEWLについて検討され、興味深い結果が得られている^{24)~28)}。

Uchiyamaらは、軽度～中等度のADを有する日本人成人患者7名を対象に、本剤1%軟膏を1日2回、1週間局所塗布したところ、TEWLを減少させたことを報告した²⁶⁾。中原らも軽度～中等度のAD日本人成人患者15名を対象に、本剤1%軟膏を1日2回、4週間局所塗布したところ、TEWLを改善させることを報告した²⁸⁾。これらの臨床結果は、基礎実験のデータに裏付けられている。すなわちMC903誘発AD様皮膚炎マウスモデルにおいて、本剤のバリア機能改善作用について調査した結果が報告されている²⁶⁾。AD様皮膚炎マウスモデルでは、本剤の局所塗布により、皮膚炎スコアがコントロール群のマウスと比較して治療6日目に有意に低下し ($P<0.01$)、MC903処理により上昇していたTEWL値も、有意に低下した ($P<0.05$)。また組織学的解析により、MC903によって誘導された表皮肥厚および真皮への炎症細胞浸潤を抑制することが示

され、MC903によって障害されたFLG発現を改善することも明らかになり、さらに病変皮膚における肥満細胞およびCD4⁺T細胞の浸潤を減少させた。定量的ポリメラーゼ連鎖反応では、本剤がMC903誘導性のFLG減少およびIL-4 mRNA発現増加を正常化することが示された。これらの知見は本剤が実験的AD様マウスモデルにおいて皮膚バリア機能障害を改善することを示唆し、前述の臨床結果を裏付けるデータである²⁶⁾。

本剤の皮膚バリア関連蛋白のFLG、LORに対する作用も報告されている。AD患者の皮膚では正常皮膚に比べ、セラチノサイトプロリンリッチタンパク質 (keratinocyte proline-rich protein : KPRP) の発現が減少し、このKPRPが皮膚バリア機能異常と密接にかかわりがあることが報告された⁶⁸⁾。NHEKを用いた実験において、本剤はNHEKのFLGおよびLORのmRNAレベルとタンパク質レベルを増加させることが示された²⁴⁾。またKPRPの発現が低下したマウスではFLGとLORが低下していたことから⁶⁸⁾、KPRPがFLGとLORの発現を調節していると考え、NHEKにおけるKPRP発現に対する影響を調べたところ、本剤は、KPRPのmRNAレベルとタンパク質レベルを増加させることが確認された。さらにFLGおよびLORの発現上昇は、KPRPの発現に依存していた。したがって本剤はFLGとLORの発現を上昇させることにより、ADの皮膚バリア機能障害を改善することが示唆された²⁴⁾。

4. かゆみに対する作用

MC903誘発ADマウスモデルでは、MC903をマウスの耳介に1日おきに反復塗布することにより、炎症、皮膚バリア機能障害、かゆみを含むADのすべての主な症状が塗布後14日目から発症する⁶⁹⁾。このモデルを用い、本剤の作用を検討した結果、本剤の単回投与により、かゆみの指標であるひっかき回数が劇的に減少し、本剤の反復投与により炎症の指

標である耳の厚さの増加が抑制され、バリア機能障害の指標であるTEWLが減少した。さらにこれらマウスモデルの症状は、PDE4B欠損マウスでは野生型マウスよりも軽度であり、本剤投与によるAD症状軽減に対する治療作用はほとんど認められなかった。これらの結果より、本剤はPDE4B阻害を作用メカニズムの1つとしてADの主な症状であるかゆみ、炎症、皮膚バリア機能障害を改善することが示唆された²⁵⁾。

5. 非臨床試験のまとめ

本剤は、PDE4を阻害し、中でもPDE4Bを強く阻害することが示された¹²⁾。また、IL-4産生を抑制することにより2型炎症を改善することが示された⁶⁵⁾。アラミンIL-33は2型炎症を誘導し、感覚神経を活性化してかゆみを引き起こし、FLGとLOR発現を低下させ、皮膚バリア機能を損なうが²⁴⁾、本剤はIL-33の阻害物質であるsST2を産生し、2型炎症を抑えることが示された⁶³⁾。そして本剤は、*in vitro*でFLGとLORをアップレギュレーションし、MC903誘発AD様皮膚炎マウスモデルで皮膚バリア機能障害を改善することが報告された²⁶⁾。さらに同モデルにおいて、本剤はかゆみの指標であるひっかき回数を劇的に減少させることが示された²⁵⁾。

以上が本剤の非臨床で示されたPDE4阻害活性を始めとするADの三位一体論に基づく炎症、皮膚バリア機能障害、かゆみに対する作用であり、本剤の臨床でのAD患者における治療効果を裏付ける結果である。

ジファミラスト軟膏の今後の展望

ジファミラスト軟膏が2022年に日本で発売されて以来、4年が経過した。ここで発売前の治験の結果に加え、その後に報告された研究結果についても触れておきたい。AD治療に従来から使用されてきたステロイド外用薬、タクロリムス軟膏 (カルシニューリン阻

害薬)の他に近年、デルゴシチニブ軟膏(JAK阻害薬)、ジファミラスト軟膏(PDE4阻害薬)、タピナロフクリーム(AhR調整薬)が国内承認された。

2022年10月に実施した外用抗炎症薬に関する患者へのアンケート調査によると、42.3%の患者は湿疹が改善すれば、薬の外用を中止するよう指示されたと答え、寛解を維持することの重要性が患者にまで伝わっていないことが判明した⁷⁰⁾。多数あるAD治療薬の薬剤特性を十分理解し最適な治療法を選択した上で、患者が外用アドヒアランスの重要性を理解し実践することにより患者の治療満足度が上がることが期待できる。

ジファミラストは臨床試験の結果より、概して副作用が少ないと考えられ、塗布時の刺激感も少なく、患部に適量を塗布することができる。しかし臨床試験では、ステロイド外用薬やタクロリムス軟膏を比較対照薬としていないので、ジファミラストの相対的な効力の程度は今後の使用経験の蓄積で明らかになると思われるが、ジファミラストと現在の外用治療薬の有効性と安全性を網羅的に比較したシステマティックレビューおよびネットワークメタ解析の研究の結果、ジファミラストは他剤と同様に有効かつ安全であり、日本のAD外用治療の標準的選択肢として有望であることが報告された⁷¹⁾。またジファミラスト1%軟膏と他剤の有効性と安全性を間接的に比較した研究では、ジファミラストは他剤と同程度の有効性および安全性を示し、中等症～重症の日本人成人AD患者に対する有用な治療選択肢であると考えられた⁷²⁾。さらにジファミラスト1%軟膏の費用対効果を評価した研究では、ジファミラストは中等症～重症の日本人成人AD患者において、費用対効果の高い治療選択肢である可能性が示され、医療資源の効率的活用に貢献し得る治療薬と位置付けられることが示唆された⁷³⁾。

このように、ジファミラストは治験時の副

作用の少なさや費用対効果の高い治療選択肢ゆえに長期に使用できる薬剤であると考えられる。特に寛解維持療法では、ステロイド外用薬の使用を減らせる可能性があり、他剤からの切り替えも可能であると考えられるので、寛解維持療法での有用性が期待される。生後3カ月以上の乳幼児から高齢者までを含む幅広い年齢層のAD患者に今後ますます貢献できる薬剤となり得ることを願う次第である。

<謝辞>

本総説を執筆するにあたり、終始適切な助言を賜りました今村智美氏、吉本 亮氏、見平千佳氏、樋崎涼氏、渡邊綾香氏、北垣英樹氏、日山英孝氏(以上、大塚製薬株式会社の社員)に深謝申し上げます。

利益相反

本総説の執筆は、大塚製薬株式会社が担当し、執筆および投稿に必要な費用は大塚製薬株式会社が負担した。筆者である五十嵐敦之、馬場直子、佐伯秀久に本総説に関する開示すべき利益相反関係にある他の企業、団体はない。また著者である道上大策、四ツ橋哲郎、岡 なつみ、壺内英継は大塚製薬株式会社の社員である。

文 献

- 1) Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008 ; **358** : 1483-1494.
- 2) Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020 ; **396** : 345-360.
- 3) Saeki H, Ohya Y, Arakawa H, et al. English version of clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2024. *J Dermatol*. 2025 ; **52** : e70-142.
- 4) Nygaard U, Deleuran M, Vestergaard C. Emerging treatment options in atopic dermatitis : topical therapies. *Dermatology*. 2017 ; **233** : 333-343.
- 5) Hong J, Buddenkotte J, Berger TG, Steinhoff M. Management of itch in atopic dermatitis.

- Semin Cutan Med Surg.* 2011 ; **30** : 71-86.
- 6) Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol.* 2002 ; **147** : 528-537.
 - 7) Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, et al. A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2007 ; **156** : 203-221.
 - 8) Friedlander SF, Hebert AA, Allen DB ; Fluticasone Pediatrics Safety Study Group. Safety of fluticasone propionate cream 0.05% for the treatment of severe and extensive atopic dermatitis in children as young as 3 months. *J Am Acad Dermatol.* 2002 ; **46** : 387-393.
 - 9) Reitamo S, Ortonne JP, Sand C, et al. A multicentre, randomized, double-blind, controlled study of long-term treatment with 0.1% tacrolimus ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2005 ; **152** : 1282-1289.
 - 10) Doss N, Reitamo S, Dubertret L, et al. Superiority of tacrolimus 0.1% ointment compared with fluticasone 0.005% in adults with moderate to severe atopic dermatitis of the face : results from a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol.* 2009 ; **161** : 427-434.
 - 11) Dhillon S. Delgocitinib : First Approval. *Drugs.* 2020 ; **80** : 609-615.
 - 12) Hiyama H, Arichika N, Okada M, et al. Pharmacological profile of difamilast, a novel selective phosphodiesterase 4 inhibitor, for topical treatment of atopic dermatitis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2023 ; **386** : 45-55.
 - 13) Gold LS, Del Rosso J, Ehst BD, et al. Tapinarof cream 1% once daily was well tolerated in adults and children with atopic dermatitis in two phase 3 randomized trials. *J Dermatolog Treat.* 2025 ; **36** : 2444489.
 - 14) Li G, He D, Cai X, et al. Advances in the development of phosphodiesterase-4 inhibitors. *Eur J Med Chem.* 2023 ; **250** : 115195.
 - 15) Guttman-Yassky E, Hanifin JM, Boguniewicz M, et al. The role of phosphodiesterase 4 in the pathophysiology of atopic dermatitis and the perspective for its inhibition. *Exp Dermatol.* 2019 ; **28** : 3-10.
 - 16) Zebda R, Paller AS. Phosphodiesterase 4 inhibitors. *J Am Acad Dermatol.* 2018 ; **78**(3 Suppl. 1) : S43-52.
 - 17) Saeki H, Kawashima M, Sugaya S, et al. Efficacy and safety of topical OPA-I5406, 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.
 - 18) Saeki H, Baba N, Oshiden K, et al. Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-week study to evaluate the safety and efficacy of OPA-I5406 (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.
 - 19) 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.
 - 20) Saeki H, Baba N, Ito K, et al. Difamilast, a selective phosphodiesterase 4 inhibitor, ointment in paediatric patients with atopic dermatitis : a phase III randomized double-blind, vehicle-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2022 ; **186** : 40-49.
 - 21) Saeki H, Imamura T, Yokota D, Tsubouchi H. Difamilast ointment in Japanese adult and

- pediatric patients with atopic dermatitis : A phase III , long-term, open-label study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 ; **12** : 1589-1601.
- 22) Saeki H, Ohya Y, Baba N, et al. A Phase 3, Long-Term, Open-Label Study of Difamilast Ointment to Evaluate Efficacy and Safety in Japanese Infants with Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2026 ; **16** : 339-352.
 - 23) 大塚製薬株式会社. モイゼルト®軟膏0.3%・1% 添付文書, 2024年10月改訂 (第6版).
 - 24) Tsuji G, Hashimoto-Hachiya A, Yumine A, et al. PDE4 inhibition by difamilast regulates filaggrin and loricrin expression via keratinocyte proline-rich protein in human keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 2023 ; **110** : 61-68.
 - 25) Kirima K, Hoshino Y, Arichika N, et al. Difamilast topically ameliorates pruritus, dermatitis, and barrier dysfunction in atopic dermatitis model mice by inhibiting phosphodiesterase 4, especially the 4B subtype. *J Pharmacol Exp Ther*. 2025 ; **392** : 103582.
 - 26) Uchiyama A, Taivanbat B, Kosaka K, et al. The possible effectiveness of difamilast in improving barrier dysfunction in patients with atopic dermatitis and in mouse model. *J Cutan Immunol Allergy*. 2025.
<https://doi.org/10.3389/jcia.2025.15151>
 - 27) Fukumoto T, Kinugasa C, Nishida M, et al. Restoration of Skin Barrier Function by Difamilast in Tmem79-/- Mice with Spontaneous Dermatitis. Presented at : The 54th Annual European Society for Dermatological Research Meeting ; September 10-13, 2025 ; Antwerp, Belgium.
 - 28) 中原剛士, 沼野香世子, 小西泰人ほか. ジファミラストによるアトピー性皮膚炎患者の皮膚バリア機能改善効果の探索的検討. 第55回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会 ; 2025年11月28~30日 ; 東京.
 - 29) Bender AT, Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases : molecular regulation to clinical use. *Pharmacol Rev*. 2006 ; **58** : 488-520.
 - 30) Maurice DH, Ke H, Ahmad F, et al. Advances in targeting cyclic nucleotide phosphodiesterases. *Nat Rev Drug Discov*. 2014 ; **13** : 290-314.
 - 31) Baillie GS, Tejada GS, Kelly MP. Therapeutic targeting of 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterases : inhibition and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2019 ; **18** : 770-796.
 - 32) Lugnier C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) superfamily : a new target for the development of specific therapeutic agents. *Pharmacol Ther*. 2006 ; **109** : 366-398.
 - 33) Moussa BA, El-Zaher AA, El-Ashrey MK, Fouad MA. Synthesis and molecular docking of new roflumilast analogues as preferential-selective potent PDE-4B inhibitors with improved pharmacokinetic profile. *Eur J Med Chem*. 2018 ; **148** : 477-486.
 - 34) Milakovic M, Gooderham MJ. Phosphodiesterase-4 Inhibition in Psoriasis. *Psoriasis (Auckl)*. 2021 ; **11** : 21-29.
 - 35) Janosova V, Calkovsky V, Pedan H, et al. Phosphodiesterase 4 Inhibitors in Allergic Rhinitis/Rhinosinusitis. *Front Pharmacol*. 2020 ; **11** : 1135.
 - 36) Liu H, Wang Q, Huang Y, et al. Discovery of novel PDE4 inhibitors targeting the M-pocket from natural mangostanin with improved safety for the treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Eur J Med Chem*. 2022 ; **242** : 114631.
 - 37) Wójcik-Pszczola K, Jankowska A, Ślusarczyk M, et al. Synthesis and in vitro evaluation of anti-inflammatory, antioxidant, and anti-fibrotic effects of new 8-aminopurine-2,6-dione-based phosphodiesterase inhibitors as promising anti-asthmatic agents. *Bioorg Chem*. 2021 ; **117** : 105409.

- 38) Gavalda A, Roberts RS. Phosphodiesterase-4 inhibitors : a review of current developments (2010-2012). *Expert Opin Ther Pat*. 2013 ; **23** : 997-1016.
- 39) Peng T, Qi B, He J, et al. Advances in the Development of Phosphodiesterase-4 Inhibitors. *J Med Chem*. 2020 ; **63** : 10594-10617.
- 40) Garnock-Jones KP. Roflumilast : A Review in COPD. *Drugs*. 2015 ; **75** : 1645-1656.
- 41) Stein Gold L, Adam DN, Albrecht L, et al. Long-term safety and effectiveness of roflumilast cream 0.3% in adults with chronic plaque psoriasis : A 52-week, phase 2, open-label trial. *J Am Acad Dermatol*. 2024 ; **91** : 273-280.
- 42) Simpson EL, Eichenfield LF, Alonso-Llamazares J, et al. Roflumilast Cream, 0.15%, for Atopic Dermatitis in Adults and Children : INTEGUMENT-1 and INTEGUMENT-2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*. 2024 ; **160** : 1161-1170.
- 43) Poole RM, Ballantyne AD. Apremilast : first global approval. *Drugs*. 2014 ; **74** : 825-837.
- 44) Ahluwalia J, Udokoff J, Waldman A, et al. Phosphodiesterase 4 Inhibitor Therapies for Atopic Dermatitis : Progress and Outlook. *Drugs*. 2017 ; **77** : 1389-1397.
- 45) Kagitani-Shimono K, Mohri I, Fujitani Y, et al. Anti-inflammatory therapy by ibudilast, a phosphodiesterase inhibitor, in demyelination of twitcher, a genetic demyelination model. *J Neuroinflammation*. 2005 ; **2** : 10.
- 46) Kawasaki A, Hoshino K, Osaki R, et al. Effect of ibudilast : a novel antiasthmatic agent, on airway hypersensitivity in bronchial asthma. *J Asthma*. 1992 ; **29** : 245-252.
- 47) Prickaerts J, Kerckhoffs J, Possemis N, et al. Roflumilast and cognition enhancement : A translational perspective. *Biomed Pharmacother*. 2024 ; **181** : 117707
- 48) Schmidt L, Wang CA, Patel V, et al. Early Discontinuation of Apremilast in Patients with Psoriasis and Gastrointestinal Comorbidities : Rates and Associated Risk Factors. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023 ; **13** : 2019-2030.
- 49) 大塚製薬株式会社. 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）.
- 50) Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, et al. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials : many options, no standards. *J Am Acad Dermatol*. 2016 ; **74** : 288-294.
- 51) Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, et al. The eczema area and severity index (EASI) : assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2001 ; **10** : 11-18.
- 52) Phan NQ, Blome C, Fritz F, et al. Assessment of pruritus intensity : prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2012 ; **92** : 502-507.
- 53) Charman CR, Venn AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Translating Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores into clinical practice by suggesting severity strata derived using anchor-based methods. *Br J Dermatol*. 2013 ; **169** : 1326-1332.
- 54) 大塚製薬株式会社. 社内資料：治験総括報告書271-102-00007.
- 55) ジファミラスト軟膏 製品情報概要（令和4年6月～令和4年11月）.
- 56) 大塚製薬株式会社. 社内資料：治験総括報告書271-102-00008.
- 57) 大塚製薬株式会社. 社内資料：治験総括報告書271-102-00006.
- 58) 大塚製薬株式会社. 社内資料：治験総括報告書271-102-00016.

- 59) Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis : interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci.* 2013 ; **70** : 3-11.
- 60) Kitagaki H, Fujisawa S, Watanabe K, et al. 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** : 749-755.
- 61) Kitagaki H, Ono N, Hayakawa K, et al. 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** : 2484-2491.
- 62) Imai Y. Interleukin-33 in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2019 ; **96** : 2-7.
- 63) Tsuji G, Yumine A, Kawamura K, et al. Difamilast, a Topical Phosphodiesterase 4 Inhibitor, Produces Soluble ST2 via the AHR-NRF2 Axis in Human Keratinocytes. *Int J Mol Sci.* 2024 ; **25** : 7910.
- 64) Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016 ; **375** : 2335-2348.
- 65) Takahashi K, Miyake K, Ito J, et al. Topical Application of a PDE4 Inhibitor Ameliorates Atopic Dermatitis through Inhibition of Basophil IL-4 Production. *J Invest Dermatol.* 2024 ; **144** : 1048-1057. e8.
- 66) Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009 ; **129** : 1892-1908.
- 67) Ogg G. Role of T cells in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2009 ; **39** : 310-316.
- 68) Suga H, Oka T, Sugaya M, et al. Keratinocyte Proline-Rich Protein Deficiency in Atopic Dermatitis Leads to Barrier Disruption. *J Invest Dermatol.* 2019 ; **139** : 1867-1875. e7.
- 69) Hoshino Y, Kirima K, Arichika N, et al. Long-term application of MC903 in mice prolongs the characteristic symptoms of atopic dermatitis, such as inflammation, skin barrier dysfunction, and itching. *Exp Anim.* 2025 ; **74** : 276-285.
- 70) Murota H, Noto S, Matsukawa M, et al. Survey on the Actual Use of Topical Anti-Inflammatory Drugs Among Patients with Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2026 ; **16** : 993-1009.
- 71) Murota H, Nakahara T, Wang X, et al. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Clinical Efficacy and Safety of Topical Treatments for Patients with Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2025 ; **15** : 1045-1062.
- 72) Nakahara T, Murota H, Matsukawa M, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy and Safety of Difamilast 1% and Delgocitinib 0.5% in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2024 ; **14** : 2905-2916.
- 73) Nakahara T, Noto S, Matsukawa M, et al. Cost-Effectiveness Study of Difamilast 1% for the Treatment of Atopic Dermatitis in Adult Japanese Patients. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2024 ; **14** : 3113-3132.

(受理日 : 2026年7月10日)