

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018(2019 年更新版)に準拠して作成

尋常性乾癬治療剤

劇薬 処方箋医薬品 薬価基準収載

**ドボベツト[®] 軟膏
ゲル
フォーム**

カルシポトリオール水和物／ベタメタゾンジプロピオン酸エステル配合剤

Dovobet[®] Ointment・Gel・Foam

*注意 — 医師等の処方箋により使用すること

剤形	軟膏剤、ゲル剤、外用エアゾール剤																		
製剤の規制区分	劇薬、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																		
規格・含量	ドボベツト [®] 軟膏、ドボベツト [®] ゲル： 1g中カルシポトリオール水和物52.2 µg（カルシポトリオールとして50.0µg）、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル0.643mgを含有 ドボベツト [®] フォーム： 原液1g中カルシポトリオール水和物52.2µg（カルシポトリオールとして50.0µg）、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル0.643mgを含有																		
一般名	和名：カルシポトリオール水和物（JAN） ベタメタゾンジプロピオン酸エステル（JAN）〔日局〕 洋名：Calcipotriol Hydrate（JAN） Betamethasone Dipropionate（JAN）																		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	<table><tr><th></th><th>製造販売 承認年月日</th><th>薬価基準 収載年月日</th><th>販売開始年月日</th></tr><tr><td>ドボベツト[®]軟膏</td><td>2014年7月 4日</td><td>2014年9月 2日</td><td>2014年9月12日</td></tr><tr><td>ドボベツト[®]ゲル</td><td>2018年2月16日</td><td>2018年5月30日</td><td>2018年6月 4日</td></tr><tr><td>ドボベツト[®]フォーム</td><td>2021年1月6日</td><td>2021年6月18日</td><td>2021年6月18日</td></tr></table>				製造販売 承認年月日	薬価基準 収載年月日	販売開始年月日	ドボベツト [®] 軟膏	2014年7月 4日	2014年9月 2日	2014年9月12日	ドボベツト [®] ゲル	2018年2月16日	2018年5月30日	2018年6月 4日	ドボベツト [®] フォーム	2021年1月6日	2021年6月18日	2021年6月18日
	製造販売 承認年月日	薬価基準 収載年月日	販売開始年月日																
ドボベツト [®] 軟膏	2014年7月 4日	2014年9月 2日	2014年9月12日																
ドボベツト [®] ゲル	2018年2月16日	2018年5月30日	2018年6月 4日																
ドボベツト [®] フォーム	2021年1月6日	2021年6月18日	2021年6月18日																
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：レオ ファーマ株式会社																		
医薬情報担当者の連絡先																			
問い合わせ窓口	レオ ファーマ株式会社 カスタマーコールセンター 電話：0120-89-0056 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日を除く）																		

本 IF は 2024 年 12 月改訂（第 3 版：軟膏、ゲル、フォーム）の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2008 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は、電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V-5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じで行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMP の概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6
III. 有効成分に関する項目	7
1. 物理化学的性質	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8
3. 有効成分の確認試験法、定量法	9
IV. 製剤に関する項目	10
1. 剤形	10
2. 製剤の組成	11
3. 添付溶解液の組成及び容量	11
4. 力価	11
5. 混入する可能性のある夾雑物	11
6. 製剤の各種条件下における安定性	12
7. 調製法及び溶解後の安定性	15
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	15
9. 溶出性	15
10. 容器・包装	15
11. 別途提供される資材類	15
12. その他	15
V. 治療に関する項目	16
1. 効能又は効果	16
2. 効能又は効果に関連する注意	16
3. 用法及び用量	16
4. 用法及び用量に関連する注意	16
5. 臨床成績	17
VI. 薬効薬理に関する項目	31
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	31
2. 薬理作用	31
VII. 薬物動態に関する項目	33
1. 血中濃度の推移	33
2. 薬物速度論的パラメータ	33
3. 母集団（ポピュレーション）解析	34
4. 吸収	34
5. 分布	36
6. 代謝	36
7. 排泄	38
8. トランスポーターに関する情報	38
9. 透析等による除去率	38
10. 特定の背景を有する患者	38
11. その他	38
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	39
1. 警告内容とその理由	39
2. 禁忌内容とその理由	39

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	39
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	39
5. 重要な基本的注意とその理由	39
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	40
7. 相互作用	42
8. 副作用	43
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	46
10. 過量投与	46
11. 適用上の注意	46
12. その他の注意	49
IX. 非臨床試験に関する項目	50
1. 薬理試験	50
2. 毒性試験	50
X. 管理的事項に関する項目	56
1. 規制区分	56
2. 有効期間	56
3. 包装状態での貯法	56
4. 取扱い上の注意	56
5. 患者向け資材	57
6. 同一成分・同効薬	57
7. 国際誕生年月日	57
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	57
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	57
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	57
11. 再審査期間	58
12. 投薬期間制限に関する情報	58
13. 各種コード	58
14. 保険給付上の注意	58
XI. 文献	59
1. 引用文献	59
2. その他の参考文献	61
XII. 参考資料	62
1. 主な外国での発売状況	62
2. 海外における臨床支援情報	70
XIII. 備考	77
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	77
2. その他の関連資料	77

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ドボベツト®は、活性型ビタミン D₃誘導体であるカルシポトリオール水和物と副腎皮質ホルモン（以下、ステロイド）であるベタメタゾンジプロピオン酸エステルを含有する配合剤であり、LEO Pharma A/S（デンマーク）で開発された。ドボベツト®の配合成分はともに、尋常性乾癬治療剤として日本でも臨床応用されている。

カルシポトリオールとステロイドの併用効果を検討した結果は数多く公表されており^{1~4)}、外用療法の中で、各々の利点を生かして両薬剤を併用することは少なくない。しかし、安定 pH 域が異なる両剤を配合すると薬剤分解が生じ、各薬剤の力価が低下する可能性があるため⁵⁾、混合調製にあたっては慎重な対応が求められる。また、併用療法は、塗布時間や回数の観点から患者の負担が増えるため、アドヒアランス低下の懸念がある。そこで、併用時の有効性・安全性の向上、塗布時間・回数の軽減（1 日 1 回）による患者のアドヒアランス向上といった臨床的有用性を期待し、尋常性乾癬治療剤として既に LEO Pharma A/S で開発、販売していたカルシポトリオールとステロイドの配合外用剤の開発に着手した。配合するステロイドは、「very strong」に分類され他のベタメタゾン化合物に比べ高い安定性を有する「ベタメタゾンジプロピオン酸エステル」が選択された。

2001 年 10 月、ドボベツト®軟膏は、尋常性乾癬に対する外用剤としてデンマークで初めて上市された。2024 年 10 月現在、欧州諸国や北米、中国など 70 カ国で承認されている。日本では、2013 年 8 月に製造販売承認申請を行い、2014 年 7 月に承認された。

2008 年 5 月、ドボベツト®ゲルは、中等症から重症の頭皮の尋常性乾癬に対する外用剤として米国で初めて承認され、2012 年 10 月に頭皮以外の身体領域の尋常性乾癬に対する追加適応が承認された。2024 年 10 月現在、欧州諸国など 70 カ国以上で承認されている。日本では、尋常性乾癬に対する治療剤として 2017 年 2 月に製造販売承認申請を行い、2018 年 2 月に承認された。

ドボベツト®フォームは、簡易性と利便性の観点から治療の新たな選択肢を提供することを目的に開発が進められ、2015 年、尋常性乾癬に対する外用剤として米国で初めて承認され、2024 年 10 月現在、欧州諸国など 50 カ国以上で承認されている。日本では、尋常性乾癬に対する治療剤として 2020 年 2 月に製造販売承認申請を行い、2021 年 1 月に承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) ドボベツト®は、1日1回1剤塗布の尋常性乾癬治療配合外用剤である。軟膏、ゲル、フォームの3つの剤形が選択できる。
(「V-1. 効能又は効果」及び「V-3. 用法及び用量」の項参照)
- (2) ドボベツト®軟膏は、4週後の体部の標的病変において、カルシポトリオール群、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル群に比べ、有意な皮膚症状スコアの低下(m-PASI 変化率)が検証された(それぞれ $p < 0.0001$ 、ANCOVA)(検証的解析結果)[国内第Ⅲ相臨床試験：MCB 0903 試験]。
(「V-5. (4) 1) 有効性検証試験 [ドボベツト®軟膏] 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 (MCB 0903 試験)」の項参照)
- (3) ドボベツト®ゲルの4週後の頭皮における標的病変の全般改善度は、ドボベツト®軟膏と有意差がなかった($p=0.68$ 、Fisher 正確確率検定)[国内第Ⅲ相臨床試験：LP0076-1128 試験]。
(「V-5. (4) 1) 有効性検証試験 [ドボベツト®ゲル] 国内第Ⅲ相非盲検比較試験 (LP0076-1128 試験)」の項参照)
- (4) ドボベツト®フォームの4週後の体部における標的病変の全般改善度は、ドボベツト®軟膏と有意差がなかった($p=0.120$ 、Fisher 正確確率検定)[国内第Ⅲ相臨床試験：LP0053-1422 試験]。
(「V-5. (4) 1) 有効性検証試験 [ドボベツト®フォーム] 国内第Ⅲ相非盲検比較試験 (LP0053-1422 試験)」の項参照)
- (5) 重大な副作用として、高カルシウム血症、急性腎障害(いずれも頻度不明)があらわれることがある。主な副作用(頻度)は、毛包炎(0.5%以上)、疼痛、乾癬の悪化、膿疱性発疹、色素脱失、肝機能異常、白血球増加症、貧血、単純ヘルペス、末梢性浮腫、挫傷、尿中ブドウ糖陽性、血清カルシウム上昇(いずれも0.5%未満)であった。
* 添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照すること。
(「Ⅷ-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) ドボベツト®軟膏及びドボベツト®ゲルは、pHITech®により、活性型ビタミンD₃(カルシポトリオール)とステロイド(ベタメタゾンジプロピオン酸エステル)を化学的に安定に配合することに成功した。また、SS-pHITech®の製剤技術により、ドボベツト®軟膏と同じ薬効成分及び同じ基剤をドボベツト®フォームとすることに成功した。
(「IV-1. (1) 剤形の区別、(5)その他」の項参照)

注意) 14. 適用上の注意 (一部抜粋)

14. 2. 1 使用部位

- (1) 顔面の皮疹及び粘膜には使用しないこと。
- (2) 眼科用として使用しないこと。
- (3) 患部以外には使用しないこと。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ドボベット®軟膏
ドボベット®ゲル
ドボベット®フォーム

(2) 洋名

Dovobet® Ointment
Dovobet® Gel
Dovobet® Foam

(3) 名称の由来

Dovobet : Vitamin D の D と V並びに betamethasone の bet をかけ合わせて命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

カルシポトリオール水和物（JAN）
ベタメタゾンジプロピオン酸エステル（JAN） [日局]

(2) 洋名（命名法）

Calcipotriol Hydrate（JAN）
Calcipotriol（INN）
Betamethasone Dipropionate（JAN）

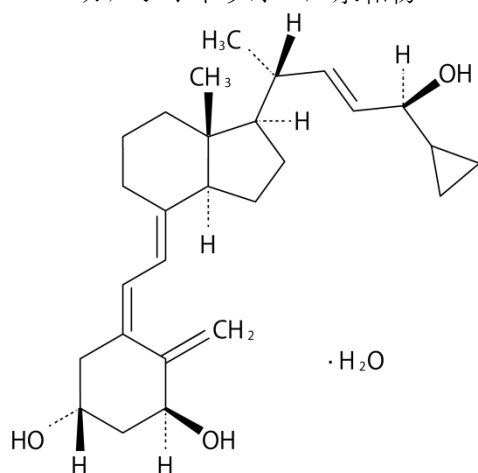
(3) ステム

カルシポトリオール水和物
ビタミン D 誘導体 : calciー

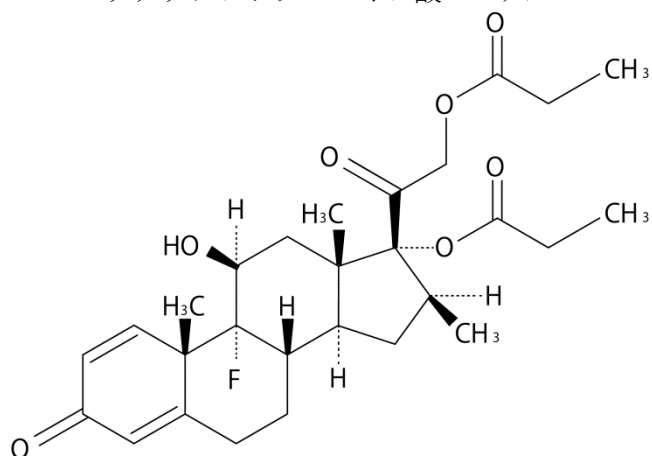
ベタメタゾンジプロピオン酸エステル
プレドニゾン及びプレドニゾン誘導体 : ーmethasone

3. 構造式又は示性式

カルシポトリオール水和物



ベタメタゾンジプロピオン酸エステル



4. 分子式及び分子量

カルシポトリオール水和物

分子式： $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

分子量：430.62

ベタメタゾンジプロピオン酸エステル

分子式： $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{FO}_7$

分子量：504.59

5. 化学名（命名法）又は本質

カルシポトリオール水和物

(5*Z*,7*E*,22*E*,24*S*)-24-Cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraene-1 α ,3 β ,24-triol monohydrate (IUPAC)

ベタメタゾンジプロピオン酸エステル

9-Fluoro-11 β ,17,21-trihydroxy-16 β -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17,21-dipropionate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ドボベツト®軟膏

慣用名、別名、略号：特になし

ドボベツト®ゲル

慣用名、別名、略号：特になし

ドボベツト®フォーム

慣用名、別名、略号：特になし

カルシポトリオール水和物

慣用名、別名、略号：特になし

治験番号：MC903

ベタメタゾンジプロピオン酸エステル

慣用名、別名、略号：特になし

治験成分記号：S-3440

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

カルシポトリオール水和物 : 白色の結晶性の粉末
ベタメタゾンジプロピオン酸エステル : 白色～微黄白色の結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

カルシポトリオール水和物 :
メタノール、エタノール (95) または 2-プロパノールに溶けやすく、プロピレングリコールにやや溶けやすく、酢酸エチル、ジクロロメタンまたはクロロホルムにやや溶けにくく、流動パラフィン及び水 (0.1%リン酸水素二ナトリウム溶液) にほとんど溶けない。
ベタメタゾンジプロピオン酸エステル :
アセトン、1,4-ジオキサンまたはクロロホルムに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール (95) にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水またはヘキサンにほとんど溶けない。光によって徐々に変化する。

(3) 吸湿性

カルシポトリオール水和物 : 本品に吸湿性はないか、又はわずかに吸湿性がある。
ベタメタゾンジプロピオン酸エステル : 該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

カルシポトリオール水和物 : 融点 165℃
ベタメタゾンジプロピオン酸エステル : 融点 176～180℃

(5) 酸塩基解離定数

カルシポトリオール水和物 : 該当資料なし
ベタメタゾンジプロピオン酸エステル : 該当資料なし

(6) 分配係数

カルシポトリオール水和物 : 8.0×10^4 (1-オクタノール/水系)
ベタメタゾンジプロピオン酸エステル : 該当資料なし

(7) その他の主な示性値

カルシポトリオール水和物 :
吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (264nm) : 407～430 (脱水物換算、1mg、エタノール (95)、50mL)
旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +89～+97° (脱水物換算、0.05g、エタノール (95)、10mL、100mm)
ベタメタゾンジプロピオン酸エステル :
旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +63～+70° (乾燥後、50mg、1,4-ジオキサン、10mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

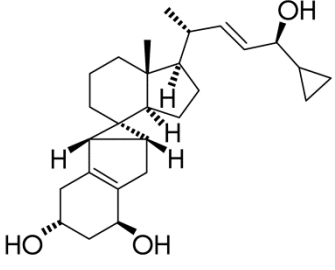
カルシポトリオール水和物：

各種条件下における安定性

試験項目：性状（外観）、純度試験、残留溶媒、水分及び定量法

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH、暗所	褐色のガラス瓶	36 ヶ月	規格の範囲内であった。
加速試験	40℃/75%RH、暗所	褐色のガラス瓶	6 ヶ月	規格の範囲内であった。
光安定性試験	白色蛍光ランプにて総照度 120 万 lx・hr 以上及び近紫外蛍光ランプにて総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m ² 以上照射	ガラスシャーレ（透明カバーで蓋をする）	曝光後	光化学反応により形成される類縁物質の増加が認められた。
		褐色のガラス瓶		規格の範囲内であった。
		褐色のガラス瓶をアルミ箔で覆う（遮光対照）		規格の範囲内であった。
凍結/解凍サイクル試験	温度サイクル（凍結/解凍サイクル）： －20℃（24 時間以上）→ 25℃/60%RH（24 時間以上）→ 40℃/75%RH（24 時間以上）を 1 サイクルとして 6 サイクル実施後、25℃/60%RH で保存	褐色のガラス瓶	36 ヶ月	規格の範囲内であった。
	25℃/60%RH で保存（対照）	褐色のガラス瓶	36 ヶ月	規格の範囲内であった。

光により生成した分解物は、次の 1 種である。

略号	慣用名	化学構造	由来
HEP653	カルシポトリオールの スプラステロール		副生成物／分解生成物

ベタメタゾンジプロピオン酸エステル：

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

カルシポトリオール水和物 : 赤外吸収スペクトル測定法

ベタメタゾンジプロピオン酸エステル : 日局「ベタメタゾンジプロピオン酸エステル」の
確認試験による

定量法

カルシポトリオール水和物 : 液体クロマトグラフィー

ベタメタゾンジプロピオン酸エステル : 日局「ベタメタゾンジプロピオン酸エステル」の
定量法による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

- [ドボベツト®軟膏] : 軟膏剤
[ドボベツト®ゲル] : ゲル剤
[ドボベツト®フォーム] : 外用エアゾール剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ドボベツト®軟膏	ドボベツト®ゲル	ドボベツト®フォーム
外観・性状	帯黄白色～黄色の軟膏	無色～わずかに帯黄白色のほとんど透明な親油性のゲル	噴出するとき、白色～帯黄白色のフォーム剤となる。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

- [ドボベツト®軟膏]
粘度：軟膏の粘度は 1.5～3.5 Pa・s である。
- [ドボベツト®ゲル]
粘度：ゲルの粘度は 0.4～1.2 Pa・s である。
- [ドボベツト®フォーム]
該当資料なし

(5) その他

- [ドボベツト®軟膏]
安定 pH 域が異なるカルシポトリオールとベタメタゾンジプロピオン酸エステルを、同一基剤中で安定に保持されるように製剤化し、両薬効成分の化学的安定性を維持した配合外用剤である。
- [ドボベツト®ゲル]
安定 pH 域が異なるカルシポトリオールとベタメタゾンジプロピオン酸エステルを、同一基剤中で安定に保持されるように製剤化し、両薬効成分の化学的安定性を維持した、軟膏より粘性が低くべたつきが少ないゲル状の配合外用剤である。
- [ドボベツト®フォーム]
原液（有効成分と噴射剤をのぞく添加剤）を噴射剤と共にアルミ缶に充填した外用エアゾール剤である。噴霧後、フォーム状となるため塗布が容易である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販 売 名	ドボベツト®軟膏	ドボベツト®ゲル	ドボベツト®フォーム
有効成分	1g 中 カルシポトリオール水和物 52.2μg（カルシポトリオールとして 50.0μg）、 ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 0.643mg		原液 1g 中 カルシポトリオール水和物 52.2μg （カルシポトリオールとして 50.0μg）、 ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 0.643mg
添 加 剤	トコフェロール、 流動パラフィン、 白色ワセリン、ポ リオキシプロピレ ンステアシルエー テル	流動パラフィン、 ポリオキシプロピ レンステアシルエ ーテル、硬化油	原 液：トコフェロール、流動パラ フィン、白色ワセリン、ポ リオキシプロピレンステ アシルエーテル 噴射剤：ブタン、ジメチルエーテル

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

[ドボベツト®軟膏、ドボベツト®ゲル]

(1) カルシポトリオール水和物：

トランス異性体（MC902）、熱異性体（EB1057）、24-ケトン体（MC1046）、
24-エピマー（MC900）、副生成物（MC976）、20-エピマー（EB1039）

(2) ベタメタゾンジプロピオン酸エステル：

17-プロピオン酸 21-酢酸ベタメタゾン、ベタメタゾン 17-プロピオン酸エステル、
ベタメタゾン 21-プロピオン酸エステル及びベタメタゾン

[ドボベツト®フォーム]

(1) カルシポトリオール水和物：

24-エピマー（MC900）、トランス異性体（MC902）、タキステロール異性体（LEO 123547）

(2) ベタメタゾンジプロピオン酸エステル：

ベタメタゾン 17-プロピオン酸エステル、ベタメタゾン 21-プロピオン酸エステル

6. 製剤の各種条件下における安定性

[ドボベツト[®]軟膏]

試験項目：性状、粘度、カルシポトリオール類縁物質、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル類縁物質、微生物限度、粒度、トコフェロール、カルシポトリオール類縁物質の定量及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル類縁物質の定量

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	アルミニウム製チューブ（未開封）	24ヵ月	規格の範囲内であった。
中間的試験	30°C/70%RH又は30°C/75%RH	アルミニウム製チューブ（未開封）	12ヵ月	規格の範囲内であった。
加速試験	40°C/75%RH	アルミニウム製チューブ（未開封）	6ヵ月	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル類縁物質の定量及び粘度では規格値を超えたが、それ以外の試験項目では試験結果は規格の範囲内であった。
光安定性試験	総照度 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m ² 以上照射	ガラス皿（曝光品）及びガラス皿にアルミニウム箔の覆い（遮光品）	照射後	曝光品では、カルシポトリオール類縁物質の定量値及びトコフェロール量、並びにベタメタゾンジプロピオン酸エステル類縁物質の定量値が著しく減少した。カルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル類縁物質量は遮光品に比べて増加した。
使用時の安定性試験	1週間に3回内容物を適量取り出すことを4週間続けた後に以下の条件で保存 25°C/60%RH	アルミニウム製チューブ（開封）	12ヵ月	規格の範囲内であった。

〔ドボベット®ゲル〕

試験項目：性状、粘度、カルシボトリオールの種類物質、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの種類物質、微生物限度、粒度、カルシボトリオールの定量及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルの定量

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	白色高密度ポリエチレン製ボトル+紙箱（未開封）	36ヵ月	規格の範囲内であった。
中間的試験	30°C/75%RH		12ヵ月	規格の範囲内であった。
加速試験	40°C/75%RH		6ヵ月	規格の範囲内であった。
光安定性試験	総照度 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m ² 以上照射	白色高密度ポリエチレン製ボトルに充填したもの（一次包装品）、一次包装品をアルミニウム箔で覆ったもの（遮光品）、一次包装品及び二次包装（紙箱）を施したもの（二次包装品）（未開封）	照射後	一次包装品においてカルシボトリオールの種類物質の増加が認められ規格値を超えたが、その他の試験項目は規格の範囲内であった。遮光品及び二次包装品ではいずれの試験項目においても明らかな変化は認められず安定であった。
温度に関する試験	10°C	白色高密度ポリエチレン製ボトル+紙箱（未開封）	36ヵ月	規格の範囲内であった。
使用時の安定性試験	30°C/75%RH 18ヵ月間あるいは30ヵ月間保存した後、1週間に3回内容物を適量取り出すことを合計16週間実施	白色高密度ポリエチレン製ボトル+紙箱（開封）	6ヵ月	規格の範囲内であった。

[ドボベツト®フォーム]

試験項目：

＜長期保存試験、中間的試験、加速試験、使用時の安定性試験＞

性状（外観）、カルシボトリオールの種類物質、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの種類物質、カルシボトリオールの含量及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルの含量

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH 正立	アルミニウム缶、バルブ及びキャップ付きアクチュエーター	24ヵ月	規格の範囲内であった。
中間的試験	30°C/75%RH 正立		12ヵ月	規格の範囲内であった。
加速試験	40°C/75%RH 正立		6ヵ月	規格の範囲内であった。
使用時の安定性試験	25°C/60%RH 正立及び倒立 製造直後あるいは有効期限の12ヵ月前に1週間に3回噴射することを4週間実施後に測定		6ヵ月	規格の範囲内であった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

〔ドボベット®フォーム〕

「X-4. 取扱い上の注意」の項参照

(2) 包装

〔ドボベット®軟膏〕 15g [1本、10本]、30g [1本]

〔ドボベット®ゲル〕 15g [1本]、30g [1本]

〔ドボベット®フォーム〕 60g [1本]

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

〔ドボベット®軟膏〕 チューブ : アルミニウム

キャップ : 高密度ポリエチレン

〔ドボベット®ゲル〕 ボトル : 高密度ポリエチレン

ノズル : 低密度ポリエチレン

〔ドボベット®フォーム〕 缶 : アルミニウム

バルブ : ステンレス、ニトリルゴム、ナイロン、ポリエチレン

アクチュエーター : ポリプロピレン、ポリアセタール

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

〔ドボベット®ゲル〕 紙箱から出した場合、光に直接当たらない場所での保存が望ましい

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

尋常性乾癬

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、1日1回、患部に適量塗布する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5. (4) 1) 有効性検証試験〔ドボベツト®軟膏〕国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（MCB 0903 試験）」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 1週間に90gを超える使用は行わないこと。

7.2 本剤による治療にあたっては経過を十分に観察した上で、使用開始後4週間を目安に本剤の必要性を検討し、漫然と使用を継続しないこと。[17.1.1 参照]

<解説>

7.1 本剤の国内臨床試験（ドボベツト®軟膏：MCB 0903 試験、MCB 0904 試験、ドボベツト®ゲル：LP0076-1128 試験、ドボベツト®フォーム：LP0053-1422 試験）では重篤な副作用は認められず、安全上、問題となる事象は認められなかった[軟膏の1週間あたりの投与量：0.27g～74.11g（MCB 0903 試験、MCB 0904 試験）]。

なお、本剤のCCSI（企業中核安全性情報）には「1週間に100gを超える使用は行わないこと。」と記載している。また、本剤の有効成分の1つで、既に市販されているカルシポトリオール製剤（ドボネックス®軟膏）においては、安全性の観点から「1週間に90gを超える使用は行わないこと」と記載しているが、もう1つの有効成分であるベタメタゾンジプロピオン酸エステルには用法・用量に関連する制限は設けられていない。

以上より、本剤の使用にあたり、安全性の観点から「7. 用法及び用量に関連する注意」にカルシポトリオール製剤と同様の「1週間に90gを超える使用は行わないこと。」と設定した。

7.2 国内臨床試験において4週間を超えて本剤を投与した臨床試験は実施していないが、特定使用成績調査にて4週間を超える本剤投与において安全性及び有効性に大きな問題は認められなかった。したがって、本剤による治療にあたっては経過を十分に観察した上で、使用開始後4週間を目安に本剤の必要性を検討し、漫然と本剤の使用を継続しない旨に記載を変更した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

[ドボベツト®軟膏]

試験	日本人における臨床試験（評価資料）	外国における臨床試験（参考資料）
安全性試験 （第Ⅰ相）	MCB 0901（パッチテスト） 対象：健康被験者20例 （登録例）	MCB 9901 NL（放射性ラベル体を用いた薬物吸収性試験） 対象：健康被験者 24 例（登録例）
	MCB 0902（反復塗布試験） 対象：健康被験者12例 （登録例）	MCB 9902 FR（生物学的利用率及び生物学的同等性試験） 対象：健康被験者 102 例（登録例）
		MCB 9903 DE（皮膚萎縮に関する個人内比較試験） 対象：健康被験者 45 例（登録例）
		MCB 0101 FR（光毒性試験） 対象：健康被験者 32 例（登録例）
		MCB 0202 FR（皮膚感作性試験） 対象：健康被験者 220 例（登録例）
		MCB 0204FR（光皮膚感作性試験） 対象：健康被験者 32 例（登録例）
薬物動態試験（第Ⅰ相）	MCB 0904（皮膚吸収性及び安全性試験） 対象：重度尋常性乾癬患者 14 例 （登録例）	
有効性及び安全性を検討する二重盲検試験 （第Ⅲ相）	MCB 0903（カルシポトリオール軟膏及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏対照、二重盲検比較試験） 対象：尋常性乾癬患者702例 （登録例）	MCB 0003 INT（カルシポトリオール軟膏、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏及び本剤の基剤対照、比較試験） 対象：尋常性乾癬患者 1,605 例（登録例）
		MCB 9905 INT（Dovonex®及び本剤の基剤対照、比較試験） 対象：尋常性乾癬患者 831 例（登録例）
		MCB 9802 INT（Dovonex®及び Diprosone®軟膏対照、並行群間試験） 対象：尋常性乾癬患者 1,043 例（登録例）
		MCB 9904 INT（Dovonex®及び Diprosone®軟膏対照、比較及び Dovonex®への切り替え試験） 対象：尋常性乾癬患者 1,113 例（登録例）
		MCB 0002 INT（Dovonex®対照、Dovonex®の各種組み合わせ塗布による比較試験） 対象：尋常性乾癬患者 974 例（登録例）
		MCB 0102 INT（52 週間長期塗布試験） 対象：尋常性乾癬患者 636 例（登録例）
		MCB 0001 INT [Apsor®（タカルシトール）軟膏対照、並行群間試験] 対象：尋常性乾癬患者 501 例（登録例）
		MCB 0201 FR（Diprosone®軟膏対照、並行群間比較試験、HPA axis への影響） 対象：尋常性乾癬患者 24 例（登録例）

[ドボベツト®ゲル]

試験	日本人における臨床試験（評価資料）	外国における臨床試験（参考資料）
安全性試験 （第Ⅰ相）	LP0076-1080（皮膚刺激性試験） 対象：健康被験者 20 例 （治験薬を使用した被験者数）	MBL 0302 FR（皮膚刺激性・感作性試験） 対象：健康被験者 220 例 （治験薬を使用した被験者数） MBL 0301 UK（皮膚刺激性・光感作性試験） 対象：健康被験者 49 例 （治験薬を使用した被験者数）
薬物動態試験（第Ⅰ相）	LP0076-1081（皮膚薬物動態学的試験） 対象：健康被験者 31 例 （治験薬を使用した被験者数）	
有効性及び安全性を検討する非盲検試験（第Ⅲ相）	LP0076-1128（ドボベツト®軟膏対照、非盲検比較試験） 対象：尋常性乾癬患者206例 （治験薬を使用した被験者数）	

[ドボベツト®フォーム]

試験	日本人における臨床試験（評価資料）
安全性試験 （第Ⅰ相）	LP0053-1007（皮膚刺激性試験） 対象：健康被験者 20 例 （治験薬を使用した被験者数）
薬物動態試験 （第Ⅰ相）	LP0053-1417（皮膚薬物動態学的試験） 対象：健康被験者 24 例 （治験薬を使用した被験者数）
有効性及び安全性を検討する非盲検試験（第Ⅲ相）	LP0053-1422（ドボベツト®軟膏対照、非盲検比較試験） 対象：尋常性乾癬患者182例 （治験薬を使用した被験者数）

(2) 臨床薬理試験

1) 単回塗布試験

[ドボベツト®軟膏]（MCB 0901 試験）⁶⁾

日本人健康成人男性 20 例を対象に、48 時間閉鎖パッチテスト及び光パッチテスト〔軟膏及び配合成分をパッチ（Finn Chamber®）1 個につき約 15μL、背部皮膚に単回塗布〕を実施した結果、皮膚刺激スコアはいずれも 0.5（軽度の紅斑）以下、皮膚刺激指数はパッチ単体と同じ値であり、光刺激スコアはいずれの評価時点においてもスコア 0（反応なし又は対照部位と同等）であった。

また、副作用並びに臨床上問題となる血液学的、血液生化学的検査値及び尿検査値の異常変動は認められなかった。

[ドボベツト®ゲル]（LP0076-1080 試験）⁷⁾

日本人健康成人男性 20 例を対象に、48 時間閉鎖パッチテスト及び光パッチテスト〔ゲル及びゲル基剤をパッチ（Finn Chamber®）1 個につき約 15μL、背部皮膚に単回塗布〕を実施した結果、皮膚刺激スコア、皮膚刺激指数及び光刺激スコアは、いずれも 0 であった。

また、副作用並びに臨床上問題となる血液学的、血液生化学的検査値及び尿検査値の異常変動は認められなかった。

[ドボベツ®フォーム] (LP0053-1007 試験)⁸⁾

日本人健康成人男性 20 例を対象に、皮膚刺激性^{*}及び光刺激性試験^{**} [フォーム及びフォーム基剤を 1 回につき約 50mg (噴射剤蒸発後の量)、背部皮膚に単回塗布] を実施した。

その結果、皮膚刺激性試験において、フォーム群の 1 例で皮膚刺激性スコア 0.5 (軽度の紅斑) が認められ、フォーム基剤群では皮膚刺激性を示した症例は認めなかった。皮膚刺激性指数はフォーム群で 1.25 ± 5.59 (平均値 $\pm$ 標準偏差、範囲: 0~25)、フォーム基剤群で 0 であった。

また、光刺激性試験において、フォーム群及びフォーム基剤群共に光刺激性を示した症例は認められず、光刺激性陽性率 [(スコアが “ $\pm$ ” 又は “+” 以上の被験者数 / 被験者総数) $\times$ 100] は両群共に 0% であった。

副作用並びに臨床上問題となる血液学的、血液生化学検査値及び尿検査の異常変動は認められなかった。

^{*} : 皮膚刺激性試験は、治験薬除去後 1 時間及び 24 時間 (治験薬の塗布から 49 時間及び 72 時間後) に評価した。皮膚刺激性の評価には 6 段階の基準による判定とスコアを用いた (反応なし; -, 0、軽度の紅斑; $\pm$ 、0.5、紅斑; +、1、紅斑+浮腫、丘疹; ++、2、紅斑+浮腫+丘疹+小水疱; +++、3、大水疱; ++++, 4)。

^{**} : 光刺激性試験は、治験薬塗布後 24 時間に治験薬を除去し、その 1 時間後 (塗布後 25 時間) に光線照射前の皮膚刺激性を評価した。その後、塗布部位に 7.5 分間、紫外線 A 波 (UVA) を照射し、照射 30 分後 (塗布後 25 時間 37.5 分)、塗布後 49 時間及び 72 時間に再度、刺激性を評価した。光刺激性の評価は Day2、Day3 及び Day4 に光刺激性の評価基準により判定した。Day2 では紫外線 (UV) 曝露後の皮膚刺激性を曝露前の皮膚刺激性^{*}と比較して判定し、Day3 及び Day4 では UV 曝露後の皮膚刺激性を対応する皮膚刺激性テストのテスト部位の皮膚刺激性^{*}と比較して判定した。

2) 反復塗布試験

[ドボベツ®軟膏] (MCB 0902 試験)⁹⁾

日本人健康成人男性 12 例を対象に、軟膏及び軟膏基剤 1 回約 6.5g を 1 日 2 回、5 日間、背部皮膚に反復塗布 (塗布間隔 12 時間) した結果、皮膚反応はみられず、副作用も観察されなかった。軟膏を投与した 2 例で、ベースラインでは正常範囲内であった LDH 値が投与後 6 日目に正常範囲より低下したが、その他に臨床上に意味のある血液学的、血液生化学的検査値及び尿検査値の変動はみられなかった。また、軟膏の 5 日間の塗布期間中に血清及び尿中カルシウム濃度に変動はみられなかった。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

[ドボベツト®軟膏]

国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 (MCB 0903 試験) ^{10, 11)}

試験デザイン	無作為化二重盲検実薬対照 3 群並行比較試験
対 象	日本人尋常性乾癬患者 安全性解析対象集団：675 例（ドボベツト®軟膏群：226 例、カルシポトリオール群：226 例、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル群：223 例） 最大解析対象集団：676 例（ドボベツト®軟膏群：226 例、カルシポトリオール群：227 例、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル群：223 例）
主な選択基準	- 外用療法により治療可能な尋常性乾癬と診断され、上肢、体幹又は下肢の少なくとも 1 つの皮膚領域で病変の m-PASI*1 が 2 以上である患者 - 体幹及び四肢の尋常性乾癬病変（外陰部や間擦部を除く）が体表面積の 30% 以下である患者 - 医師による標的病変の重症度の評価により、紅斑、肥厚、鱗屑の重症度スコアがそれぞれ 3 以上、かつ、これらのスコアの合計が 10 以上である、長径 5cm 以上の標的病変を有する患者（肘、膝以外の部位が望ましい） *1：m-PASI：modified Psoriasis Area and Severity Index (PASI 変法)
主な除外基準	- 以下の期間内に尋常性乾癬に効果をもつ可能性がある生物学的製剤の全身治療を行った患者： - エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ：割付前 3 ヶ月以内 - ウスチキヌマブ：割付前 4 ヶ月以内 - その他の製剤：割付前 3 ヶ月又は 5 半減期（どちらか長い期間）以内 - 割付前 4 週間以内に尋常性乾癬に効果を示す可能性がある生物学的製剤以外の製剤（例：ステロイド製剤、ビタミン D₃誘導体制剤、レチノイド、免疫抑制薬）による全身治療、もしくは PUVA 療法*2、UVB 療法*3 又は UVA 療法*4を行った患者 - 割付前 2 週間以内に被験部位への尋常性乾癬に対する外用療法を行った患者 - 重度の腎不全・肝障害又は心疾患もしくはその疑いを有する患者 - 高カルシウム血症を有する患者 *2：ソラレン及び紫外線 A 波の併用療法 *3：紫外線 B 波 (Ultraviolet light B) 療法 *4：紫外線 A 波 (Ultraviolet light A) 療法
試 験 方 法	被験者を以下のいずれかの群に無作為に割付け、1 日 2 回 4 週間、体幹／四肢の乾癬に塗布した - ドボベツト®軟膏群：ドボベツト®軟膏を 1 日 1 回（夕方又は就寝前）及びドボベツト®軟膏基剤を 1 日 1 回（朝）塗布 - カルシポトリオール群：カルシポトリオール軟膏（市販製剤）を 1 日 2 回塗布 - ベタメタゾンジプロピオン酸エステル群：ベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏（市販製剤）を 1 日 1 回（夕方又は就寝前）及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏（市販製剤）の基剤を 1 日 1 回（朝）塗布
観 察 時 期	塗布開始日、塗布 1 週時、2 週時、及び 4 週時
主要評価項目	ベースラインから 4 週時の m-PASI 変化率
副次評価項目	- 標的病変の紅斑、肥厚、鱗屑の重症度を合計したスコアのベースラインから 4 週時の変化率 - ベースラインから 1 週時の m-PASI の変化率 4 週時の医師による重症度の全般評価によって「なし（消失）」又は「ほとんどなし（ほぼ消失）」に分類された被験者
安全性評価項目	副作用、有害事象、ベースラインから 4 週時の臨床検査値の変化など

結 果	有効性	[主要評価項目・副次評価項目] ベースラインから1週時及び4週時の m-PASI 変化率 (LOCF)			
			ドボベツト® 軟膏群 (n=226)	カルシポトリ オール群 (n=227)	ベタメタゾン ジプロピオン酸 エステル群 (n=223)
		1 週時 (LOCF)			
		平均値±SD (%)	-39.1±21.8	-23.7±23.0	-29.5±21.4
		中央値 (%)	-39.7	-23.9	-30.6
		最小値～最大値 (%)	-92.6～19.6	-74.0～89.5	-84.7～26.1
		群間差 (ドボベツト® 軟膏群－対照群) (%)	—	-15.0	-9.6
		95%CI (%)	—	-18.9～-11.1	-13.5～-5.7
		p 値 (vs. ドボベツト®軟 膏群)	—	p<0.0001	p<0.0001
		4 週時 (LOCF)			
		平均値±SD (%)	-64.3±24.7	-50.5±32.1	-53.6±26.4
		中央値 (%)	-69.3	-56.1	-55.6
		最小値～最大値 (%)	-100.0～83.0	-97.1～94.4	-100.0～55.6
		群間差 (ドボベツト® 軟膏群－対照群) (%)	—	-13.2	-10.7
		95%CI (%)	—	-18.1～-8.2	-15.7～-5.7
		p 値 (vs. ドボベツト®軟 膏群)	—	p<0.0001	p<0.0001
		(ANCOVA)			
		[副次評価項目] ベースラインから4週時の標的病変の重症度複合スコア (LOCF)			
			ドボベツト® 軟膏群 (n=226)	カルシポトリ オール群 (n=227)	ベタメタゾン ジプロピオン酸 エステル群 (n=223)
		平均値±SD (%)	-70.5±21.1	-57.1±27.6	-58.6±26.1
		中央値 (%)	-75.0	-61.5	-62.5
		最小値～最大値 (%)	-100.0～17.6	-100.0～36.4	-100.0～45.5
		群間差 (ドボベツト® 軟膏群－対照群) (%)	—	-13.2	-12.0
		95%CI (%)	—	-17.7～-8.7	-16.6～-7.5
		p 値 (vs. ドボベツト®軟 膏群)	—	p<0.0001	p<0.0001
		(ANCOVA)			
		[副次評価項目] 4 週時の医師による重症度の全般評価によって「なし (消失)」又は 「ほとんどなし (ほぼ消失)」に分類された被験者 (LOCF)			
			ドボベツト® 軟膏群 (n=226)	カルシポトリ オール群 (n=227)	ベタメタゾン ジプロピオン酸 エステル群 (n=223)
		「なし (消失)」、「ほとんど なし (ほぼ消失)」の割合	39.4%	22.9%	19.3%
		オッズ比 (95%CI)	—	2.38 (1.52～3.73)	3.21 (2.00～5.13)
		p 値 (vs. ドボベツト®軟 膏群)	—	p=0.0001	p<0.0001
		(Cochran-Mantel Haenszel 検定)			

結果 (続き)	安全性	安全性評価対象 675 例における副作用発現率は、ドボベツト®軟膏群 4.0% (9/226 例)、カルシポトリオール群 6.6% (15/226 例)、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル群 1.8% (4/223 例)であった。主な副作用は、ドボベツト®軟膏群では毛包炎が 2 例 (0.9%)、末梢性浮腫、肝機能異常、単純ヘルペス、膿疱性皮疹、挫傷、乾癬、皮膚色素脱失各 1 例 (0.4%)、カルシポトリオール群では乾癬が 7 例 (3.1%)、蛋白尿が 2 例 (0.9%)、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル群では乾癬が 2 例 (0.9%) であった。重篤な副作用は認められなかった。
------------	-----	--

〔ドボベツト®ゲル〕

国内第Ⅲ相非盲検比較試験 (LP0076-1128 試験) ^{12, 13)}

試験デザイン	無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験	
対 象	日本人尋常性乾癬患者 安全性解析対象集団 (最大解析対象集団) : 206 例 (ドボベツト®ゲル群 : 101 例、ドボベツト®軟膏群 : 105 例) 有効性解析対象集団 (PPAS* ¹) : 194 例 (ドボベツト®ゲル群 : 94 例、ドボベツト®軟膏群 : 100 例)	*1 : 治験実施計画書適合解析対象集団
主な選択基準	・局所製剤による治療の対象になると臨床的に診断された尋常性乾癬が体表面積の 30%以下 (顔、外陰部、間擦部を除く) の患者 ・頭皮及び頭皮以外の身体領域の乾癬標的病変の臨床症状 (紅斑、肥厚、鱗屑) の重症度スコアがそれぞれ 2 (軽度) 以上、かつ最小面積 10cm² を有する患者。頭皮以外の身体領域の尋常性乾癬病変は、顔、外陰部、間擦部を除く。	
主な除外基準	・以下の期間内に尋常性乾癬に効果を持つ可能性がある生物学的製剤の全身投与を受けた患者 : － エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ : 割付前 3 ヶ月以内 － ウステキヌマブ : 割付前 4 ヶ月以内 － セクキヌマブ : 割付前 5 ヶ月以内 － その他の製剤 : 割付前 3 ヶ月又は 5 半減期 (どちらか長いほう) 以内 ・割付前 4 週間以内に尋常性乾癬に効果を持つ可能性がある生物学的製剤以外の製剤 (例 : ステロイド製剤、ビタミン D 誘導体制剤、レチノイド、免疫抑制薬) の全身投与、もしくは PUVA 療法*²、UVB 療法*³ 又は UVA 療法*⁴ を受けた患者 ・割付前 2 週間以内に治験薬を塗布する乾癬病変に対する外用療法を受けた患者 ・重度の腎不全・肝障害又は心疾患もしくはその疑いを有する患者 ・高カルシウム血症を有する患者	
試 験 方 法	被験者をドボベツト®ゲル群又はドボベツト®軟膏群に無作為に割付け、治験薬を 1 日 1 回 4 週間、頭皮及び頭皮以外の身体領域の標的病変に塗布した。まずは 2 つの標的病変部に塗布し、その後、他の病変部に塗布することも可とした。	
観 察 時 期	塗布開始日、塗布 1 週時、2 週時、及び 4 週時	
主要評価項目	4 週時における頭皮の標的病変の「全般改善度」 標的病変の臨床症状の重症度評価に基づき、臨床症状の「略治」又は乾癬症状の変化* ⁵ が「中等度改善」以上と判定された患者の割合を「全般改善度」とした。「略治」は、臨床症状の重症度* ⁶ において肥厚及び鱗屑の重症度スコアが 0 で、かつ紅斑の重症度スコアが 1 以下と定義した。	

主要評価項目 (続 き)	*5：標的病変の症状の変化の評価基準					
	著明改善		非常に明白な改善（約 75%以上）が見られる。			
	中等度改善		明白な改善（約 50%）が見られる。			
	軽度改善		ある程度明白な改善（約 25%）が見られる。ただし重大な徴候は残ったままである。			
	不変		全く変化がない。			
	悪化		悪くなった。			
	*6：標的病変の臨床症状の重症度スコア					
	紅斑、肥厚、鱗屑の各症状の重症度を以下の 9 段階で評価した。					
	重症度スコア		紅斑	肥厚	鱗屑	
	0	なし	紅斑なし	局面を認めない	鱗屑なし	
	0.5#					
	1	軽微	淡い紅斑、ピンクから非常に明るい赤色	ごくわずかに認識できる隆起	薄い、微細な鱗屑が病変の一部のみを覆っている	
	1.5#					
2	軽度	はっきりした明るい赤色の紅斑	厚くはないが明らかな隆起	粗い鱗屑が病変のほとんどを覆っている		
2.5#						
3	中等度	暗赤色の紅斑	はっきりとした境界を有する厚い局面	粗い鱗屑が病変全体を覆っている		
3.5#						
4	重度	強い暗赤色の紅斑	はっきりとした境界を有する非常に厚い局面	非常に厚い鱗屑があり、亀裂がある場合がある		
#：0.5、1.5、2.5、3.5 は定義されたグレード（1、2、3、4）の中間点を示す						
副次評価項目		－ 4 週時における頭皮以外の身体領域の標的病変の「全般改善度」 － 各標的病変におけるベースラインから 4 週時までの 3 つの臨床症状（肥厚、鱗屑、紅斑）の重症度スコア*6 の合計（総スコア）の変化 *3：上記、標的病変の臨床症状の重症度スコア参照				
安全性評価項目		有害事象（副作用は、因果関係が「関連なし」と判定された有害事象以外としている）、臨床検査、治験薬の塗布状況				
結果	有効性	[主要評価項目・副次評価項目]				
		4 週時における標的病変の全般改善度（LOCF）：PPAS				
			頭皮		頭皮以外の身体領域	
			ドボベツト® ゲル群 (n=94)	ドボベツト® 軟膏群 (n=100)	ドボベツト® ゲル群 (n=94)	ドボベツト® 軟膏群 (n=100)
		全般改善	92 例 (97.9%)	96 例 (96.0%)	76 例 (80.9%)	95 例 (95.0%)
		全般改善以外	2 例 (2.1%)	4 例 (4.0%)	18 例 (19.1%)	5 例 (5.0%)
		オッズ比 (95%CI)	1.92 (0.34～10.72)		0.22 (0.08～0.63)	
		p 値（Fisher 正確確率検定）	p =0.68		p=0.003	
		群間差 [ゲル群-軟膏群（%）] (95%CI)	1.87 (－2.95～6.70)		—	

結果 (続き)	有効性 (続き)	[副次評価項目] ベースラインから4週時までの標的病変の総スコアの変化 (LOCF) : PPAS			
		頭皮		頭皮以外の身体領域	
		ドボベツト® ゲル群 (n=94)	ドボベツト® 軟膏群 (n=100)	ドボベツト® ゲル群 (n=94)	ドボベツト® 軟膏群 (n=100)
		平均値±SD	-6.43±1.91	-6.79±1.90	-5.31±2.44
		中央値	-6.00	-7.00	-5.50
		最小値～最大値	-11.0～-1.0	-10.5～-1.5	-10.5～0.0
	安全性	副作用発現率は、ドボベツト®ゲル群 5.9% (6/101 例)、ドボベツト®軟膏群 1.9% (2/105 例) であった。副作用は、ドボベツト®ゲル群では毛包炎及び尿中ブドウ糖陽性 各 2 例 (2.0%)、貧血及び白血球増加症 各 1 例 (1.0%)、ドボベツト®軟膏群では毛包炎及び貧血 各 1 例 (1.0%) であった。重篤な副作用は認められなかった。			

【ドボベツト®フォーム】

国内第Ⅲ相非盲検比較試験 (LP0053-1422 試験) ^{14, 15)}

試験デザイン	無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験			
対 象	日本人尋常性乾癬患者 安全性解析対象集団 (SAS*1) : 182 例 (ドボベツト®フォーム群 ; 87 例、ドボベツト®軟膏群 ; 95 例) 有効性解析対象集団 (FAS*2) : 182 例 (ドボベツト®フォーム群 ; 87 例、ドボベツト®軟膏群 ; 95 例) *1 : FAS から治験薬の処方を受けなかった被験者又はベースライン時以降の安全性評価に関するデータがなかった被験者を除外した集団 *2 : 無作為化された全被験者を含む集団			
主な選択基準	- 局所製剤による治療の対象になると臨床的に診断された尋常性乾癬が体表面積の 30%以下 (顔、外陰部、間擦部を除く) の患者 - 体部の乾癬標的病変の臨床症状 (紅斑、肥厚、鱗屑) がそれぞれ 2 (軽度) 以上、かつ最小面積 10 cm²を有する患者。標的病変は、頭皮、顔、外陰部、間擦部を除く			
主な除外基準	- 以下の期間内に尋常性乾癬に効果を持つ可能性がある生物学的製剤の全身投与を受けた患者 : - エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ、グセルクマブ、プロダルマブ : 割付前 3 ヶ月以内 - ウスティヌマブ : 割付前 4 ヶ月以内 - セクキヌマブ : 割付前 5 ヶ月以内 - その他の製剤 : 割付前 3 ヶ月又は 5 半減期 (どちらか長いほう) 以内 - 割付前 4 週間以内に尋常性乾癬に効果を持つ可能性がある生物学的製剤以外の製剤 (例 : ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤、コルチコステロイド、ビタミン D₃ 誘導体、レチノイド、シクロスポリンやメトトレキサートなどの免疫抑制薬) の全身投与、もしくは PUVA 療法*3、UVB 療法*4 又は UVA 療法*5を受けた患者 - 割付前 2 週間以内に治験薬を塗布する乾癬病変又は乾癬以外の疾患に対する外用療法を受けた患者 - Grade 3 (CTCAE Ver.5.0, Nov 27, 2017) 以上に相当する重度の腎不全、肝障害又は心疾患を有する患者 - 高カルシウム血症を伴う既知のカルシウム代謝障害又はその疑いを有する患者、あるいはスクリーニング期間に採取した血液のアルブミン補正血清カルシウム値が基準値の上限を超えていた場合 *3 : ソラレン及び紫外線 A 波の併用療法			

	*4：紫外線 B 波（Ultraviolet light B）療法 *5：紫外線 A 波（Ultraviolet light A）療法				
試 験 方 法	被験者をドボベツト®フォーム群又はドボベツト®軟膏群に無作為に割付け、治験薬を 1 日 1 回最長 4 週間、乾癬病変に塗布した。まずは体部の標的病変部に塗布し、その後、頭皮、顔、外陰部や間擦部（腋窩、鼠径部、乳房下部、臀部及び肛門周囲）を除く他の病変部に塗布することとした。				
観 察 時 期	ベースライン時、塗布 1 週時、2 週時、及び 4 週時				
主要評価項目	4 週時における標的病変の「全般改善度」 「全般改善度」は、標的病変の臨床症状の重症度評価に基づき、臨床症状の「略治」又は乾癬症状の変化*6が「中等度改善」以上と定義した。なお、「略治」は、標的病変の臨床症状の重症度*7におけるスコアが肥厚及び鱗屑にて 0、紅斑にて 1 以下と定義した。				
	*6：標的病変の症状の変化の評価基準				
	著明改善	非常に明白な改善（約 75%以上）が見られる。			
	中等度改善	明白な改善（約 50%）が見られる。			
	軽度改善	ある程度明白な改善（約 25%）が見られる。ただし重大な徴候は残ったままである。			
	不変	全く変化がない。			
	悪化	悪くなった。			
	*7：標的病変の臨床症状の重症度スコア 紅斑、肥厚、鱗屑の各症状の重症度を以下の 9 段階で評価した。				
	重症度スコア		紅斑	肥厚	鱗屑
	0	なし	紅斑なし	局面を認めない	鱗屑なし
	0.5#				
	1	軽微	淡い紅斑、ピンクから非常に明るい赤色	ごくわずかに認識できる隆起	薄い、微細な鱗屑が病変の一部のみを覆っている
	1.5#				
	2	軽度	はっきりした明るい赤色の紅斑	厚くはないが明らかな隆起	粗い鱗屑が病変のほとんどを覆っている
	2.5#				
3	中等度	暗赤色の紅斑	はっきりとした境界を有する厚い局面	粗い鱗屑が病変全体を覆っている	
3.5#					
4	重度	強い暗赤色の紅斑	はっきりとした境界を有する非常に厚い局面	非常に厚い鱗屑があり、亀裂がある場合がある	
#：0.5、1.5、2.5、3.5 は定義されたグレード（1、2、3、4）の中間点を示す					
副次評価項目	－ 1 週時及び 2 週時における標的病変の「全般改善度」 － ベースライン時から 4 週時までの臨床症状の総スコアの変化。総スコアは標的病変における重症度を評価する 3 つの臨床症状スコア*7の合計として定義した。 *7：上記、標的病変の臨床症状の重症度スコア参照				
安全性評価項目	有害事象、臨床検査値の変化				

結 果	有効性	[主要評価項目] 4 週時における標的病変の全般改善度 (LOCF) : FAS		
			ドボベツト®フォーム群 (n=87)	ドボベツト®軟膏群 (n=95)
		全般改善	86 例 (98.9%)	89 例 (93.7%)
		全般改善以外	1 例 (1.1%)	6 例 (6.3%)
		オッズ比 (95%CI) *	5.80 (0.68~49.16)	
		p 値 (Fisher 正確確率検定)	p=0.120	
		群間差 [フォーム群-軟膏群 (%)] (95%CI) **	5.2 (-9.4~19.5)	
		* : Wald 法 95%CI ** : Clopper-Pearson 法 95%CI		
		[副次評価項目] 1 週時及び 2 週時における標的病変の全般改善度 : FAS		
			ドボベツト®フォーム群 (n=87)	ドボベツト®軟膏群 (n=95)
		1 週時		
		全般改善	61 例 (70.1%)	46 例 (48.4%)
		全般改善以外	26 例 (29.9%)	49 例 (51.6%)
		オッズ比 (95%CI) *	2.50 (1.36~4.60)	
		p 値 (Fisher 正確確率検定)	p=0.004	
		群間差 [フォーム群-軟膏群 (%)] (95%CI) **	21.7 (7.2~35.5)	
		2 週時		
		全般改善	83 例 (95.4%)	77 例 (81.1%)
		全般改善以外	4 例 (4.6%)	18 例 (18.9%)
		オッズ比 (95%CI) *	4.85 (1.57~14.97)	
		p 値 (Fisher 正確確率検定)	p=0.003	
		群間差 [フォーム群-軟膏群 (%)] (95%CI) **	14.3 (-0.2~28.5)	
		* : Wald 法 95%CI ** : Clopper-Pearson 法 95%CI		
		ベースラインから 4 週時までの標的病変の総スコアの変化 (LOCF) : FAS		
			ドボベツト®フォーム群 (n=87)	ドボベツト®軟膏群 (n=95)
		平均値±SD	-7.09±1.48	-5.98±2.03
		中央値	-7.00	-6.00
		最小値~最大値	-10.0~-2.5	-9.5~-1.0
	安全性	副作用発現率は、ドボベツト®フォーム群 3.4% (3/87 例)、ドボベツト®軟膏群 0% (0/95 例) であった。ドボベツト®フォーム群の副作用の内訳は毛包炎、血中カルシウム増加及び皮膚疼痛 各 1 例 (1.1%) であり、すべて軽度であった。いずれの群においても、死亡、重篤な副作用は認められなかった。		

2) 安全性試験
該当資料なし

<参考>

[ドボベツト®軟膏]

海外第Ⅲ相 52 週間長期塗布試験 (MCB 0102 INT 試験) ^{16, 17, 18)}

試験デザイン	国際多施設共同無作為化二重盲検 3 群並行 52 週間塗布安全性試験
対 象	尋常性乾癬患者 ITT 解析対象集団 634 例 (ドボベツト®軟膏単独群 : 212 例、交互群 : 213 例、切替え群 : 209 例) 安全性解析対象集団 : 626 例 (ドボベツト®軟膏単独群 : 207 例、交互群 : 213 例、切替え群 : 206 例)
主な選択基準	・ 尋常性乾癬であると臨床診断され、上肢、体幹又は下肢に病変を有する患者 ・ 治験担当医師による疾患重症度の総合評価が中等度、重度又は非常に重度である患者 ・ 乾癬治療のために病院外来又は皮膚科診療所に通院している患者
主な除外基準	・ 乾癬性紅皮症、剥離性乾癬又は膿疱性乾癬患者 ・ 皮膚感染症を有する患者 ・ 乾癬に効果をもつ全身性の治療を受けている患者 ・ PUVA 又は UVB 療法を併用している患者 ・ 体表面積の 30%超の範囲に治療が必要である患者 ・ 高カルシウム血症を引き起こすカルシウム代謝異常を有する患者 ・ 妊娠中あるいは授乳中の患者
試 験 方 法	被験者を以下の 3 つの方法のいずれかに割り付け比 1 : 1 : 1 で無作為に割付けた。治験薬はいずれの群でも、必要に応じて 1 日 1 回、52 週間塗布した。 － ドボベツト®軟膏単独群 : ドボベツト®軟膏 1 日 1 回 － 交互群 : ドボベツト®軟膏を 1 日 1 回、4 週間塗布し、その後カルシポトリオール軟膏 (市販製剤) を 1 日 1 回、4 週間塗布する方法を繰り返す － 切替え群 : ドボベツト®軟膏を 1 日 1 回、4 週間塗布し、その後カルシポトリオール軟膏 (市販製剤) を 1 日 1 回、48 週間塗布する 4 週ごとに、治験担当医師は有害事象の評価及び疾患の重症度の全般評価 (6 段階評価 : 病変なし、軽微、軽度、中等度、重度、非常に重度) を行い、被験者は治験薬に対する満足度を、3 段階 (満足、不満、治験薬を使用しなかった) で評価した。
観 察 時 期	4 週ごと
主要評価項目	副作用、外用ステロイドの長期使用に関連が疑われる副作用 (判定委員会により決定)
主な副次評価項目	医師による重症度の全般評価、患者による全般評価

結果

有効性¹⁷⁾

全評価時点（Week 4～52）に対し、医師による重症度の全般評価が「十分な効果」に分類された評価時点の割合			
十分な効果と判定された評価時点の割合※1	ドボベツト® 軟膏単独群 (n=212)	交互群 (n=213)	切替え群 (n=209)
中央値	84.0%	75.0%	70.0%
群間の比較（Wilcoxon の順位和検定） ドボベツト®軟膏単独群 vs 切替え群 交互群 vs 切替え群 ドボベツト®軟膏単独群 vs 交互群 全群の群間差の検定（Kruskal-Wallis 検定）	p=0.025 p=0.50 p=0.12 p=0.071		
※1：医師による重症度の全般評価において「病変なし」、「軽微」、「軽度」と判定された場合に「十分な効果」と評価した。			

全評価時点（Week 4～52）に対し、患者による全般評価が「満足」に分類された評価時点の割合			
満足と判定した被験者の割合	ドボベツト® 軟膏単独群 (n=212)	交互群 (n=213)	切替え群 (n=209)
中央値	87.3%	76.9%	83.3%
群間の比較（Wilcoxon の順位和検定） ドボベツト®軟膏単独群 vs 切替え群 交互群 vs 切替え群 ドボベツト®軟膏単独群 vs 交互群 全群の群間差の検定（Kruskal-Wallis 検定）	p=0.036 p=0.86 p=0.061 p=0.071		

安全性¹⁶⁾

安全性評価対象 626 例における副作用発現率は、ドボベツト®軟膏単独群では 21.7%（45/207 例）、交互群では 29.6%（63/213 例）、切替え群では 37.9%（78/206 例）であった。主な副作用は、乾癬の悪化及び皮膚刺激（灼熱感、そう痒、紅斑）であり、乾癬の悪化はドボベツト®軟膏単独群で 5.3%、交互群で 3.8%、切替え群で 6.8%に認められた。なお、重篤な有害事象は、次の 3 件を除き治験薬との関連性はないと判断された（乾癬の悪化：ドボベツト®軟膏単独群 1 件、切替え群 1 件、膿疱性乾癬：切替え群 1 件）。

評価委員会により、外用ステロイドの長期使用に起因し治験薬との関連性が否定できないと判定された副作用発現率は、ドボベツト®軟膏単独群では 4.8%（10/207 例）、交互群では 2.8%（6/213 例）、切替え群では 2.9%（6/206 例）であった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

以下に示す特定使用成績調査が実施された。（終了）

<軟膏>

特定使用成績調査Ⅰ（長期使用に関する特定使用成績調査）の概要

目的	製造販売後の使用実態下での長期使用例（必要に応じて繰り返し使用）における安全性・有効性について確認する。
安全性検討事項	高カルシウム血症、急性腎障害、使用実態下での長期観察（必要に応じて繰り返し使用）における安全性
有効性に関する検討事項	使用実態下での長期観察（必要に応じて繰り返し使用）における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	尋常性乾癬に対して本剤を初めて投与する患者
実施期間	平成 26 年 9 月～平成 29 年 9 月
観察期間	52 週
実施施設数	121 施設
症例数	・目標症例数：300 例 ・収集症例数：379 例 ・安全性解析対象症例数：344 例 ・有効性解析対象症例数：338 例
主な試験結果	【安全性】 重要な特定されたリスクである高カルシウム血症、急性腎障害の発現は認められなかった。 軟膏の使用実態下において、長期観察（必要に応じて繰り返し使用）時の安全性を検討した結果、特定使用成績調査Ⅰ（軟膏）の副作用発現割合は 1.7%（6/344 例）、発現件数は 7 件であった。軟膏の承認時までの副作用の発現割合 3.8%（9/239 例）を上回ることにはなかった。発現した副作用は、そう痒症 3 件、紅斑、体部白癬、ざ瘡及び口囲皮膚炎が各 1 件であった。いずれも既知・非重篤な皮膚症状で、転帰はいずれも回復又は軽快であった。投与期間ごとの副作用発現割合は、1～4 週 0.3%（1/344 例）、5～20 週 0.6%（2/329 例）、21～36 週 0.7%（2/267 例）、37～52 週 0.4%（1/229 例）であり、投与期間の長期化に伴う発現割合の上昇は認められなかった。 【有効性】 有効性は、観察終了時点における皮膚症状に基づいて、担当医師が本剤の治療上の有効性を改善、不変、悪化、判定不能で評価した。 □有効性解析対象症例数 338 例のうち、改善 271 例（80.2%）、不変 61 例（18.0%）、悪化 6 例（1.8%）であり、使用実態下において、改善が認められた。

＜ゲル＞

特定使用成績調査Ⅱ（頭皮への使用に関する特定使用成績調査）の概要

目的	製造販売後の使用実態下での頭皮に尋常性乾癬を有する患者への使用例における安全性・有効性について確認する。
安全性検討事項	高カルシウム血症、急性腎障害、使用実態下での頭皮に尋常性乾癬を有する患者への使用例における安全性
有効性に関する検討事項	使用実態下での頭皮に尋常性乾癬を有する使用例における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて投与し、かつ頭皮の尋常性乾癬に使用する患者
実施期間	平成30年6月～令和2年3月
観察期間	8週
実施施設数	114施設
症例数	・目標症例数：300例 ・収集症例数：360例 ・安全性解析対象症例数：284例 ・有効性解析対象症例数：272例
主な試験結果	【安全性】 重要な特定されたリスクである高カルシウム血症、急性腎障害の発現は認められなかった。 重要な不足情報について、ゲルの使用実態下において、頭皮に尋常性乾癬を有する患者の安全性を検討した結果、特定使用成績調査Ⅱ（ゲル）の副作用発現割合は1.4%（4/284例）、発現件数は5件であった。ゲルの承認時までの副作用等の発現割合5.9%（6/101例）と比べ、頭皮に尋常性乾癬を有する患者を対象とした調査であるため単純比較は困難であるものの、承認時までの発現割合を上回ることとはなかった。発現した副作用は、適用部位毛包炎2件、適用部位ざ瘡、皮膚乾燥及び皮膚萎縮が各1件であった。いずれも既知・非重篤な皮膚症状で、転帰はいずれも回復又は軽快であった。 【有効性】 有効性は、観察終了時点における皮膚症状に基づいて、担当医師が本剤の治療上の有効性を改善、不変、悪化、判定不能で評価した。有効性解析対象症例数272例のうち、改善248例（91.2%）、不変23例（8.5%）、悪化1例（0.4%）であり、改善が認められた。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

カルシポトリオール水和物

ベタメタゾンジプロピオン酸エステル

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位：投与部の皮膚

2) 作用機序：

カルシポトリオールは活性型ビタミン D 受容体に結合し、細胞増殖抑制作用、細胞周期調節作用、細胞分化誘導作用、炎症性サイトカイン調節作用及び抗菌ペプチド調節作用を示すことが報告されている^{19～23)}。

また、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルは標的細胞の糖質コルチコイド受容体に結合して、活性化することにより他のステロイド剤と同様に、炎症促進性サイトカインの産生、並びに接着分子 ICAM-1 及び酵素ホスホリパーゼ A2、シクロオキシゲナーゼ 2、誘導型 NO 合成酵素を含む炎症性メディエーターの発現を抑制し、炎症性メディエーターの産生を低下させると考えられる^{24～27)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績 (*in vitro*)²⁸⁾

ヒト Th1/Th17 細胞の分化及び活性化バイオマーカーに対するカルシポトリオール、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル、及び両剤併用の作用を培養上清中の Th1/Th17 サイトカイン産生量の測定により *in vitro* で検討した。カルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルの両剤併用は Th1/Th17 細胞の分化及び活性化を溶媒と比較して有意に抑制し、その抑制作用はカルシポトリオール又はベタメタゾンジプロピオン酸エステル単独投与と比較して有意に強かった。これらの結果から、カルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルの併用は、乾癬の発症に深く関与していると考えられる Th1/Th17 細胞分化及び活性化を単独投与と比較してより強く抑制することが示された。

カルシポトリオール、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル及び両剤併用の Th1/Th17 細胞分化に対する抑制作用（分化前処理）

	溶媒群に対する活性（％）		
	カルシポトリオール※1	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル※2	両剤併用※3
Th17 サイトカイン			
IL-22	2.05±0.42**	34.2±4.6**	0.83±0.42**,††
IL-17A	16.9±4.1**	25.4±2.7**	6.84±1.7**,‡,††
Th1 サイトカイン			
TNF-α	46.2±2.5**	69.4±11.1**	19.8±4.4**,‡,††
IFN-γ	37.0±5.2**	86.0±8.4	24.3±3.3**,††

平均値±SE (n=6)

※1：カルシポトリオール 100nmol/L、※2：ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 1μmol/L、

※3：カルシポトリオール 100nmol/L + ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 1μmol/L

**：p<0.01 (vs 溶媒群、一元配置分散分析後、Tukey 多重比較検定)

‡：p<0.05 (vs カルシポトリオール群、一元配置分散分析後、Tukey 多重比較検定)

††：p<0.01 (vs ベタメタゾンジプロピオン酸エステル群、一元配置分散分析後、Tukey 多重比較検定)

カルシポトリオール、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル及び両剤併用の Th1/Th17 細胞活性化に対する抑制作用（分化後処理）

	溶媒群に対する活性（％）		
	カルシポトリオール※1	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル※2	両剤併用※3
Th17 サイトカイン			
IL-22	40.1±1.7**	60.5±4.2**	27.9±1.1**,###,††
IL-17A	68.8±3.2**	63.3±2.1**	43.2±2.1**,###,††
Th1 サイトカイン			
TNF-α	90.0±4.7	68.8±6.7**	58.2±8.2**,##
IFN-γ	83.8±4.8	92.2±4.8	68.8±6.1**,††

平均値±SE (n=6)

※1：カルシポトリオール 100nmol/L、※2：ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 1μmol/L、

※3：カルシポトリオール 100nmol/L + ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 1μmol/L

**：p<0.01 (vs 溶媒群、一元配置分散分析後、Tukey 多重比較検定)

###：p<0.01 (vs カルシポトリオール群、一元配置分散分析後、Tukey 多重比較検定)

††：p<0.01 (vs ベタメタゾンジプロピオン酸エステル群、一元配置分散分析後、Tukey 多重比較検定)

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII-1. 血中濃度の推移」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度²⁹⁾

[ドボベツ®軟膏]

日本人成人の重度尋常性乾癬患者 13 例に軟膏を 1 日 1 回、4 週間塗布した試験で、血漿中カルシポトリオール濃度及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル濃度は、ほとんどの被験者が定量下限値（それぞれ 50.0pg/mL 及び 30.0pg/mL）未満であった。

血漿中カルシポトリオール濃度が定量された被験者 2 例での C_{max} は 56.1 及び 159pg/mL、 AUC_{last} は 28.1 及び 311h・pg/mL であった。

カルシポトリオールの Visit 1 (Week 0) の薬物動態パラメータ (n=2)

	C_{max} (pg/mL)	C_{last} (pg/mL)	AUC_{last} (h・pg/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	t_{last} (h)
平均値	107.6	77.45	169.6	NR	NR	NR
中央値 (範囲)	107.6 (56.1~159)	77.45 (56.1~98.8)	169.6 (28.1~311)	2.1585 (2.067~2.25)	1.70 (1.15~2.25)	2.70 (2.25~3.15)

血漿中ベタメタゾンジプロピオン酸エステル濃度が定量された被験者 1 例での C_{max} は 39.6pg/mL、 AUC_{last} は 41.24h・pg/mL であった。

ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの Visit 2 (Week 1) の薬物動態パラメータ (n=1)

C_{max} (pg/mL)	C_{last} (pg/mL)	AUC_{last} (h・pg/mL)
39.6	39.6	41.24

カルシポトリオールの主要代謝物の血漿中濃度は、各測定時で 1~3 例で定量された。各血漿中濃度が定量された被験者における C_{max} は 26.4~151pg/mL であり、 AUC_{last} は 27.9~736h・pg/mL であった。

ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの主要代謝物の血漿中濃度は、各測定時で 5~11 例で定量された。各血漿中濃度が定量された被験者における C_{max} は 30.3~910pg/mL であり、 AUC_{last} は 15.91~4732h・pg/mL であった。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

[ドボベツト®軟膏]

血漿中濃度

(1) カルシポトリオール³⁰⁾の吸収性

日本人成人の重度尋常性乾癬患者 13 例を対象とし、軟膏を 1 日 1 回 2 週間塗布した際の薬物動態試験では、カルシポトリオール及びその主要代謝物である MC1080 の血漿中濃度は、Day 1 から Day 14 までの測定において、ほとんどの被験者で定量下限未満であった。日本人尋常性乾癬患者に軟膏を 1 日 1 回 2 週間塗布した際の、カルシポトリオールの体内蓄積はほとんど認められないことが示された。

さらに、尋常性乾癬患者に軟膏を塗布した際の、病変皮膚でのカルシポトリオールの吸収を推測するため、血清カルシウム値を評価したところ、国内 2 試験ではアルブミン補正血清カルシウム値の本剤塗布前後の変化は小さく、塗布後に基準値上限値を超える値を示した被験者はなかった。

(2) ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの吸収性³⁰⁾

日本人成人の重度尋常性乾癬患者 13 例を対象とし、軟膏を 1 日 1 回 2 週間塗布した際の薬物動態試験では、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの血漿中濃度は、Day 1 から Day 14 まで、ほとんど全ての被験者で定量下限未満であった。一方、血漿ベタメタゾン-17-プロピオン酸エステル濃度が定量可能であった被験者は、Day 1、Day 7 及び Day 14 でそれぞれ、6/13 例、11/12 例及び 5/11 例であった。これらの被験者における C_{max} の平均値（範囲）は、Day 1、Day 7 及び Day 14 でそれぞれ、218.8pg/mL (30.3~910pg/mL)、101.5pg/mL (40.2~260pg/mL) 及び 116.5pg/mL (50.0~196pg/mL) であり、 AUC_{last} の平均値（範囲）が 1036.7h・pg/mL (15.91~4732h・pg/mL)、570.92h・pg/mL (99.43~1670h・pg/mL) 及び 634.65h・pg/mL (46.36~1154h・pg/mL) であった。日本人尋常性乾癬患者に軟膏を 1 日 1 回 2 週間塗布した際の、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル及びベタメタゾン-17-プロピオン酸エステルの血漿中薬物濃度は低く、体内蓄積はほとんど認められなかった。

[ドボベツ®軟膏、ドボベツ®ゲル]

角層中薬物量³¹⁾

日本人健康成人男性 16 例を対象とした皮膚薬物動態学的試験では、軟膏及びゲルを腕部に単回塗布し、有効成分の角層中の量を比較検討した。

塗布 24 時間後の角層中カルシポトリオール量〔幾何平均値（変動係数%）〕及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル量は、軟膏でそれぞれ 8.6ng (46.2) 及び 69.8ng (40.7) であり、ゲルでそれぞれ 7.0ng (21.7) 及び 63.0ng (26.9) であった。

<参考：動物データ（ミニブタ）³²⁾>

Göttingen ミニブタに 3H 標識した軟膏及びゲルを単回経皮投与し、有効成分の経皮吸収率を比較検討した。

3H -カルシポトリオールの経皮吸収率は、軟膏及びゲルでそれぞれ約 3.5%及び約 2.4%であり製剤間で有意差はみられなかった。 3H -ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの経皮吸収率は、軟膏及びゲルでそれぞれ約 3.5%及び約 2.6%であり製剤間で有意差はみられなかった。

[ドボベツ®軟膏、ドボベツ®フォーム]

角層中薬物量³³⁾

日本人健康成人男性 16 例を対象とした皮膚薬物動態学的試験では、フォーム及び軟膏を腕部に単回塗布し、有効成分の角層中の量を比較検討した。

塗布 24 時間後の角層中カルシポトリオール量〔幾何平均値（変動係数%）〕及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル量は、フォームでそれぞれ 3.6ng (45.3) 及び 32.6ng (42.3) であり、軟膏でそれぞれ 2.5ng (51.0) 及び 12.2ng (73.5) であった。

<参考：in vitro³⁴⁾>

摘出ブタ皮膚を用いフォーム及び軟膏の有効成分の皮膚吸収性を比較検討した。フォーム適用後のカルシポトリオールの皮膚含有量（浸透性）〔適用量に対する%、平均値±標準偏差〕は、29±8%、軟膏適用後は 9.9±4.5%であり、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルではフォーム適用後で 6.8±3.6%、軟膏適用後で 3.5±1.9%であり、フォーム適用後の有効成分含有量は軟膏適用後と比較して約 2~3 倍高かった。しかし、軟膏を経皮投与した後のカルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルの吸収率は低く、かつ、いずれも速やかに代謝されることから、フォーム適用後の全身への影響は軟膏と同様に限定的なものと考えられる。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

[ドボベツト®軟膏]

＜参考：動物データ（ラット）³⁵⁾＞

SD（白色）及び Lister Hooded（有色）ラットでの ³H 標識軟膏経皮投与後の分布試験を実施した。白色ラットでの組織内放射能濃度は ³H-カルシポトリオール及び ³H-ベタメタゾンジプロピオン酸エステルともに塗布部位で最も高い放射能を認めたが、投与 3 時間後以降（特に 6 時間後の拭き取り以降）、120 時間までに減少した。その他の組織では ³H-カルシポトリオールは肝臓、副腎、ハーダー腺、小腸、小腸内容物及び大腸内容物に高い放射能がみられた。³H-ベタメタゾンジプロピオン酸エステルは肝臓、脳下垂体、小腸、大腸、小腸内容物及び大腸内容物で高い放射能がみられた。また、いずれの薬剤においても全ての組織及び測定時点において、放射能濃度は雄より雌で高い傾向が認められた。有色ラットを用いた ³H 標識体併用静脈内投与後の分布試験ではいずれの薬剤においても肝臓で最も高い放射能が認められた。眼球や有色皮膚での残留性はみられなかった。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

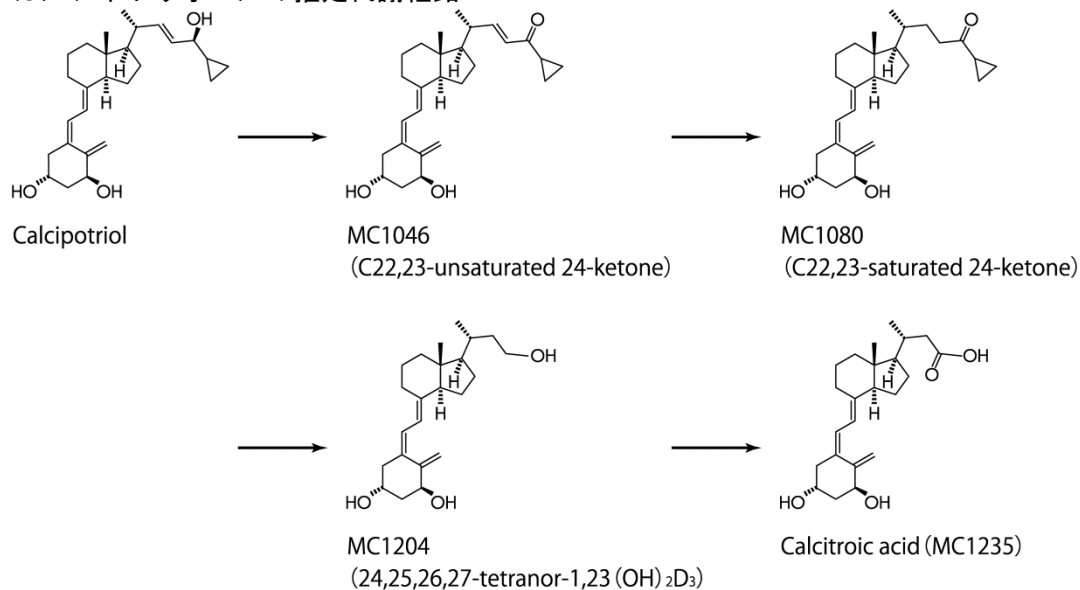
(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

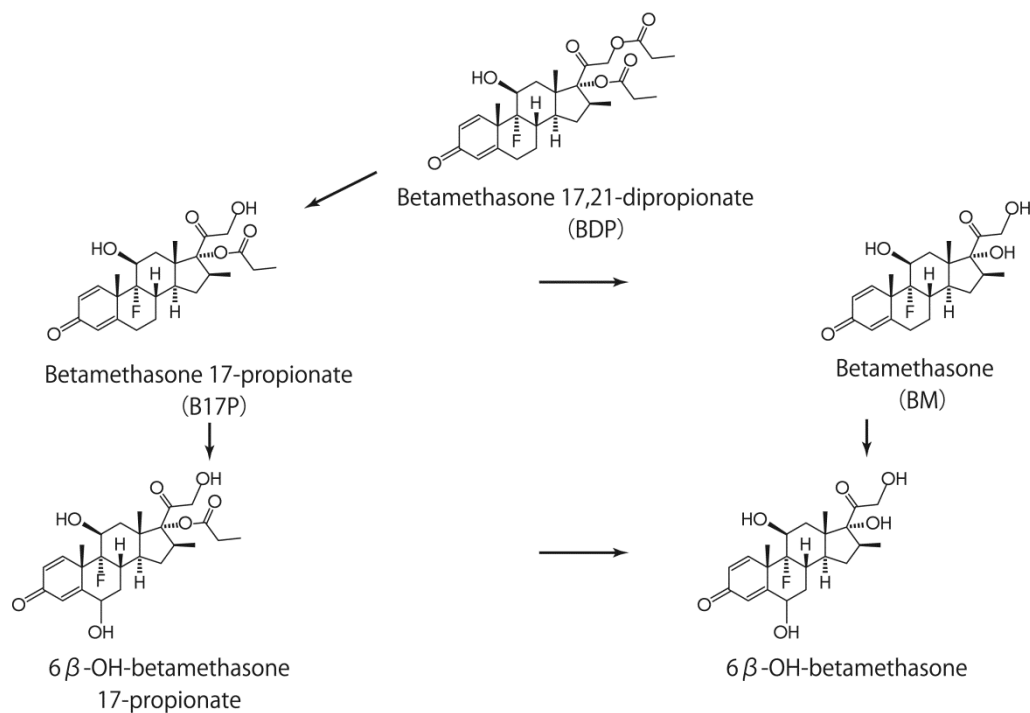
＜参考：動物データ（ミニブタ）³⁶⁾＞

Göttingen ミニブタでの *in vivo* 試験では ³H 標識体併用静脈内投与後の ³H-カルシポトリオールの血清中主要代謝物は MC1080 であり、投与後 1～2 時間に最高濃度が検出された。尿中代謝物については未変化体、MC1080、MC1046 及び MC1235 は検出されず、MC1204 と考えられるピークが検出されたが、その割合は総放射能の約 5%であった。また、β-グルクロニダーゼ／スルファターゼ処理により代謝パターンに変化は認められなかった。³H-ベタメタゾンジプロピオン酸エステルについては血清中主要代謝物としてベタメタゾン-17-プロピオン酸エステル又はベタメタゾン-21-プロピオン酸エステルと考えられるピークが検出された。尿中に未変化体は検出されず、ラジオ HPLC においてベタメタゾン-17-プロピオン酸エステルの溶出位置付近に代謝物が検出されたが、その割合は総放射能の 4%未満であった。また、尿中にグルクロン酸抱合体が排泄されていることが示唆された。

カルシポトリオール の推定代謝経路



ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

[ドボベツト®軟膏]

＜参考：動物データ（ラット）³⁷⁾＞

SD ラットに ³H 標識体併用静脈内投与及び ³H 標識軟膏を経皮投与し、投与後の尿・糞中排泄を検討した結果、ラットにおける ³H-カルシポトリオール及び ³H-ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの主排泄経路はいずれも糞中排泄であった。

＜参考：動物データ（ミニブタ）³⁷⁾＞

Göttingen ミニブタに ³H 標識体併用静脈内投与及び ³H 標識軟膏を経皮投与し、投与後の尿・糞中排泄を検討した結果、ミニブタにおいては ³H-カルシポトリオール及び ³H-ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの主排泄経路はそれぞれ糞中及び尿中排泄であった。

[ドボベツト®ゲル]

＜参考：動物データ（ラット）³⁸⁾＞

SD ラットに ³H 標識ゲルを経皮投与した結果、ラットにおける ³H-カルシポトリオール及び ³H-ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの主排泄経路はいずれも糞中排泄であった。

＜参考：動物データ（ミニブタ）³⁸⁾＞

Göttingen ミニブタに ³H 標識ゲルを経皮投与した結果、ミニブタにおける ³H-カルシポトリオール及び ³H-ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの主排泄経路はいずれも糞中排泄であった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対して過敏症のある患者

2.2 細菌・真菌・スピロヘータ・ウイルス皮膚感染症及び動物性皮膚疾患（疥癬、けじらみ等）〔これらの疾患が増悪するおそれがある。〕

2.3 潰瘍（ベアチェット病は除く）、第2度深在性以上の熱傷・凍傷〔皮膚の再生が抑制され、治癒が遅延するおそれがある。〕

（解説）

2.1 本剤の成分に対し過敏症のある患者に本剤を使用した場合、過敏症状が発現するおそれがあることから記載した。

2.2 本剤の成分であるベタメタゾンジプロピオン酸エステルの製剤の添付文書を参考に記載した。副腎皮質ホルモン剤は、その薬理作用「免疫抑制作用」により、上記の皮膚疾患が増悪するおそれがある。

2.3 本剤の成分であるベタメタゾンジプロピオン酸エステルの製剤の添付文書を参考に記載した。副腎皮質ホルモンの薬理作用「線維芽細胞増殖抑制作用」によって、皮膚の再生が抑制され、治癒が遅延するおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はカルシポトリオール水和物とベタメタゾンジプロピオン酸エステルの配合剤であり、カルシポトリオールとベタメタゾンジプロピオン酸エステル双方の副作用が発現するおそれがあるため、本剤の適切な使用を検討すること。

8.2 本剤は活性型ビタミンD₃を含有しており、血清カルシウム値が上昇する可能性がある。また、高カルシウム血症に伴い、腎機能が低下する可能性があるため、本剤の使用に際しては血清カルシウム及び腎機能（クレアチニン、BUN等）の検査を定期的（開始2～4週後に1回、その後は適宜）に行うこと。なおこれらの値に異常が認められた場合には正常域に戻るまで使用を中止すること。〔11.1.1、11.1.2参照〕

8.3 皮疹が広範囲にある患者及び皮膚バリア機能が低下し本剤の経皮吸収が増加する可能性がある患者では、高カルシウム血症があらわれることがある³⁹⁾。〔11.1.1参照〕

- 8.4** 皮膚萎縮、ステロイド潮紅等の局所的副作用が発現しやすいので、特に頸、陰部、間擦部位の皮疹への使用には、症状の程度を十分考慮すること。
- 8.5** 本剤は副腎皮質ホルモンを含有しており、同一病変に対する他の副腎皮質ホルモン剤との併用は避けること。大量または長期にわたる広範囲の使用〔特に密封療法（ODT）〕により、副腎皮質ホルモン剤を全身投与した場合と同様な症状があらわれることがあるので、特別な場合を除き長期大量使用や ODT を極力避けること。
- 8.6** 本剤はカルシポトリオールを含有しており、ODT における安全性は確立していない。（皮膚刺激があらわれやすい。また、単純塗布に比べて皮膚からの吸収が助長され、全身性の副作用が発現しやすくなるおそれがある。）

（解説）

- 8.1 本剤の成分であるカルシポトリオールとベタメタゾンジプロピオン酸エステルの方の副作用が発現するおそれがあるため記載した。
- 8.2 本剤の成分であるカルシポトリオールの製剤の添付文書を参考に記載した。
カルシポトリオール製剤の投与により、重篤な高カルシウム血症に伴う腎機能低下（急性腎障害を含む）の症例が集積され、高カルシウム血症に伴い、腎機能が低下する可能性があることから、本剤においても血清カルシウム並びに腎機能検査の定期的な実施が必要である旨を記載した。
- 8.3 本剤の成分であるカルシポトリオールの製剤の添付文書を参考に記載した。
カルシポトリオール製剤の投与により、血清カルシウム値異常（上昇）を示した症例が集積され、過量投与以外にも皮疹が広範囲にある場合や皮膚バリア機能が低下していると思われる場合など、高カルシウム血症の発現要因となる患者背景が認められている。また、海外では、カルシポトリオール製剤の大量投与（投与量：100g 以上/週）により、数例の高カルシウム血症が発現したとの報告がある³⁹⁾。
- 8.4 本剤の成分であるベタメタゾンジプロピオン酸エステルの製剤の添付文書を参考に記載した。副腎皮質ホルモン剤は、皮膚萎縮、ステロイド潮紅等の局所的副作用が発現しやすく、特に頸、陰部、間擦部位では副腎皮質ホルモンの吸収が高くなることが知られている。したがって、これらの部位では症状の程度を考慮して使用する必要がある。
- 8.5 本剤の成分であるベタメタゾンジプロピオン酸エステルの製剤の添付文書を参考に、副腎皮質ホルモンを含有する外用剤を使用する際の一般的な注意事項として記載した。
- 8.6 本剤の成分であるカルシポトリオールの製剤の添付文書を参考に記載した。
また、密封療法（ODT）により薬剤の皮膚からの吸収量が増加することが一般的に知られており、全身性の副作用があらわれる可能性が考えられることから、注意事項として記載した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高カルシウム血症及びそのおそれのある患者

血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。

（解説）

- 9.1.1 本剤の成分であるカルシポトリオールの製剤の添付文書を参考に、高カルシウム血症及びそのおそれのある患者を記載した。
カルシポトリオール製剤の投与により、血清カルシウム値異常（上昇）を示した症例が集積され、過量投与以外にも皮疹が広範囲にある場合や皮膚バリア機能が低下していると思われる場合など、高カルシウム血症の発現要因となる患者背景が認められている。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。

(解説)

9.2 本剤の成分であるカルシポトリオール[®]の製剤の添付文書を参考に、腎機能が低下している患者を記載した。

カルシポトリオールは活性型ビタミン D₃誘導体であり、血清カルシウム値を上昇させる作用がある。腎機能が低下している患者に本剤を使用した場合、腎機能の低下によりカルシウムの排泄が減少することから、血清カルシウム値が上昇する可能性がある。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないことが望ましい。カルシポトリオールは動物試験（ラット）で胎盤を通じて胎児へ移行することが認められている⁴⁰⁾。また、ベタメタゾン[®]は動物試験（マウス、ラット、ウサギ）で催奇形作用が報告されている^{41, 42)}。

(解説)

9.5 本剤の成分であるカルシポトリオール[®]の製剤及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル[®]の添付文書を参考に記載した。

カルシポトリオール[®]のラットを用いた薬物動態試験において、カルシポトリオール[®]は胎盤を通じて胎児へ移行することが認められている⁴⁰⁾。

また、ベタメタゾン[®]投与の動物実験（マウス、ラット、ウサギ）では催奇形作用が報告されている^{41, 42)}。

(6) 授乳婦

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。カルシポトリオール[®]は動物試験（ラット）で乳汁へ移行することが認められている⁴⁰⁾。

(解説)

9.6 本剤の成分であるカルシポトリオール[®]の製剤の添付文書を参考に記載した。

カルシポトリオール[®]のラットを用いた薬物動態試験において、カルシポトリオール[®]は乳汁中へ移行することが認められており⁴⁰⁾、乳児に影響を与えるおそれがある。

<参考>

国立成育医療研究センターのサイト 授乳中のお薬 Q&A

「X III-2. その他の関連資料」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 日本人小児尋常性乾癬患者等に対する臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

使用が過度にならないように注意すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

9.8 高齢者では生理機能や皮膚のバリア機能が低下していることが多いことから、一般的な注意事項として設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシドール、カルシトリオール、タカルシトール、マキサカルシトール等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用
シクロスポリン		本剤による血清カルシウム値の上昇が、シクロスポリンによる腎機能の低下によりあられやすくなる。

(解説)

10.2 本剤の成分であるカルシポトリオールの製剤の添付文書を参考に記載した。

カルシポトリオールと「ビタミンD及びその誘導体」とを併用した場合、カルシウム代謝に対する相加作用により、高カルシウム血症があらわれる可能性がある。また、シクロスポリンは腎機能の低下を引き起こすことが知られており、腎機能の低下によりカルシウムの排泄は減少する。したがって、カルシポトリオールとの併用により、高カルシウム血症があらわれやすくなる。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 高カルシウム血症（頻度不明）

高カルシウム血症及び高カルシウム血症によると考えられる臨床症状（倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔吐、腹痛、筋力低下等）があらわれることがある。異常が認められた場合には、使用を中止し、血清カルシウム値、尿中カルシウム値等の生化学的検査を行い、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。[8.2、8.3、13.1、13.2、14.1.1 参照]

11.1.2 急性腎障害（頻度不明）

血清カルシウムの上昇を伴った急性腎障害があらわれることがある。血清クレアチニン上昇、BUN 上昇等の異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。[8.2 参照]

（解説）

11.1.1、11.1.2

軟膏、ゲル及びフォームの国内臨床試験において、副作用として「高カルシウム血症」及び「急性腎障害」は認められていないが、本剤の成分であるカルシポトリオール製の添付文書を参考に記載した。

カルシポトリオール製剤において、重篤な高カルシウム血症の症例及び重篤な高カルシウム血症に伴った腎機能低下（急性腎障害を含む）の症例が集積されたため、「11.1 重大な副作用」に「高カルシウム血症」及び「急性腎障害」が記載されている。

（平成 18 年 3 月 24 日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡：カルシポトリオール製剤における事務連絡）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類 \ 頻度	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
過敏症			紅斑・発赤
皮膚		疼痛、乾癬の悪化	そう痒、発疹、灼熱感、刺激感、皮膚炎、魚鱗癬様皮膚変化、皮膚乾燥、皮膚びらん、接触性皮膚炎、落屑、皮疹、腫脹
皮膚の感染症 ^{注1}	毛包炎		細菌感染症（伝染性膿痂疹、せつ等）、真菌症（カンジダ症、白癬等）、ウイルス感染症
その他の皮膚症状 ^{注2}		膿疱性発疹、色素脱失	色素沈着、膿疱性乾癬、ざ瘡様発疹、酒さ様皮膚炎、ステロイド皮膚（皮膚萎縮、毛細血管拡張、紫斑）、多毛
肝臓		肝機能異常	AST、ALT、 γ -GTP、LDH、ALP、総ビリルビンの上昇
腎臓			BUN、血清クレアチニンの上昇、尿中クレアチニン上昇
血液		白血球増加症、貧血	白血球減少・増多、ヘモグロビン減少、リンパ球減少、単球増多、好中球減少
感染症		単純ヘルペス	
下垂体・副腎皮質系			下垂体・副腎皮質系機能の抑制 ^{注3}
その他		末梢性浮腫、挫傷、尿中ブドウ糖陽性、血清カルシウム上昇	尿中カルシウム上昇、血清リン上昇・低下、尿中リン低下、血清 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 上昇・低下、乾癬のリバウンド

注1) このような症状があらわれた場合には、適切な抗菌剤、抗真菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない場合には、本剤の使用を中止すること。ODTの場合に起こりやすい。

注2) 長期連用により、このような症状があらわれた場合にはその使用を差し控え、副腎皮質ホルモンを含有しない薬剤に切り替えること。

注3) ベタメタゾンジプロピオン酸エステル製剤において大量または長期にわたる広範囲の使用、ODTにより発現した事象。投与中止により急性副腎皮質機能不全に陥る危険性があるため、投与を中止する際は患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。

(解説)

11.2 軟膏、ゲル及びフォームの承認時までの国内臨床試験、海外臨床試験で認められた副作用、並びにカルシポトリオール製剤、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル製剤単剤で認められている副作用を記載した。

◆副作用頻度一覧表等

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

軟膏、ゲル及びフォームの臨床試験で認められた副作用

	軟膏				ゲル	フォーム	総合計
	MCB903/ MCB904 試験	LP0076- 1128 試験	LP0053- 1422 試験	合計	LP0076- 1128 試験	LP0053- 1422 試験	
試験施設数	74	27	16	117	27	16	117
試験症例数	239	105	95	439	101	87	627
副作用の発現症例数	9	2	0	11	6	3	20
副作用の発現件数	9	2	0	11	6	3	20
副作用の発現症例率	3.77%	1.90%	0.00%	2.51%	5.94%	3.45%	3.19%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）						
血液およびリンパ系障害		1 (0.95)		1 (0.23)	2 (1.98)		3 (0.48)
貧血		1 (0.95)		1 (0.23)	1 (0.99)		2 (0.32)
白血球増加症					1 (0.99)		1 (0.16)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.42)			1 (0.23)			1 (0.16)
末梢性浮腫	1 (0.42)			1 (0.23)			1 (0.16)
肝胆道系障害	1 (0.42)			1 (0.23)			1 (0.16)
肝機能異常	1 (0.42)			1 (0.23)			1 (0.16)
感染症および寄生虫症	4 (1.67)	1 (0.95)		5 (1.14)	2 (1.98)	1 (1.15)	8 (1.28)
毛包炎	2 (0.84)	1 (0.95)		3 (0.68)	2 (1.98)	1 (1.15)	6 (0.96)
単純ヘルペス	1 (0.42)			1 (0.23)			1 (0.16)
膿疱性皮疹	1 (0.42)			1 (0.23)			1 (0.16)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.42)			1 (0.23)			1 (0.16)
挫傷	1 (0.42)			1 (0.23)			1 (0.16)
臨床検査					2 (1.98)	1 (1.15)	3 (0.48)
血中カルシウム増加						1 (1.15)	1 (0.16)
尿中ブドウ糖陽性					2 (1.98)		2 (0.32)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.84)			2 (0.46)		1 (1.15)	3 (0.48)
乾癬	1 (0.42)			1 (0.23)			1 (0.16)
皮膚色素脱失	1 (0.42)			1 (0.23)			1 (0.16)
皮膚疼痛						1 (1.15)	1 (0.16)

MedDRA/J version (21.1)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

高カルシウム血症の主な症状は倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔気、嘔吐、腹部膨満感、腹痛、頭痛、めまい、筋肉痛、筋力低下等である^{43, 44)}。[11. 1. 1 参照]

13.2 処置

直ちに使用を中止すること。

血清カルシウム、尿中カルシウム等の生化学的検査を行い、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。[11. 1. 1 参照]

(解説)

本剤の成分であるカルシポトリオール製の添付文書を参考に記載した。

カルシポトリオールは活性型ビタミン D₃ 誘導体であり、血清カルシウム値が上昇する可能性があり、過量投与により高カルシウム血症を生じるおそれがあることから、本剤においても記載した。また、海外ではカルシポトリオール製の大量投与（投与量：100g 以上／週）において、高カルシウム血症が数例発現したとの報告がある^{39, 43, 44)}。

11. 適用上の注意

[ドボベツ®軟膏]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1

誤用（内服等）防止のため、薬剤の保管に十分注意させること。特に、小児の手のとどかない所に保存させること。万一、誤って内服した場合には、高カルシウム血症等の全身性の副作用があらわれることがあるので、医療機関を受診する等、適切な処置をとるよう指導すること。[11. 1. 1 参照]

14.2 薬剤使用時の注意

14.2.1 使用部位

- (1) 顔面の皮疹及び粘膜には使用しないこと。
- (2) 眼科用として使用しないこと。
- (3) 患部以外には使用しないこと。

14.2.2 使用時

本剤に触れた手で、顔面、傷口等に触れないように注意すること。

14.2.3 使用后

- (1) 本剤使用后、顔面等への付着を避けるため、よく手を洗うこと。
- (2) 使用直後のシャワーや入浴は避けること。

(解説)

14.1

14.1.1 本剤の成分であるカルシポトリオール製の添付文書を参考に記載した。

本剤を誤って内服した場合には過量投与と同様の副作用（高カルシウム血症等）が発現する可能性がある。特に小児においては毒性が強くあらわれる可能性があり、本剤の誤用（内服等）による副作用の発現を未然に回避するために記載した。

14. 2

14. 2. 1

- (1) 本剤の成分であるカルシポトリオール製の添付文書を参考に、顔面への使用を禁止する注意を記載した。また、顔面及び粘膜は副腎皮質ホルモンの吸収が高くなる部位であることから、使用を禁止する注意として記載した。
- (2) 本剤の成分であるカルシポトリオール製の添付文書を参考に記載した。
- (3) 本剤の成分であるカルシポトリオール製の添付文書を参考に患部以外に使用しない注意を記載した。

14. 2. 2 本剤の成分であるカルシポトリオール製の添付文書を参考に記載した。

カルシポトリオール製の損傷皮膚ラットにおける単回経皮投与試験⁴⁵⁾より、損傷皮膚では、正常な皮膚に比べて吸収率が高くなること、また、顔面においては、上記 14. 2. 1 (1) の理由により使用時の注意として記載した。

14. 2. 3 上記 14. 2. 1 (1) (2) (3)、14. 2. 2 の理由及び最適な効果を得るための注意として記載した。

[ドボベツ®ゲル]

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤交付時の注意

14. 1. 1

誤用（内服等）防止のため、薬剤の保管に十分注意させること。特に、小児の手のとどかない所に保存させること。万一、誤って内服した場合には、高カルシウム血症等の全身性の副作用があらわれることがあるので、医療機関を受診する等、適切な処置をとるよう指導すること。[11. 1. 1 参照]

14. 1. 2

低温では有効成分が析出する可能性があるため、冷蔵庫等の低温の場所を避けて保存させること。

14. 2 薬剤使用時の注意

14. 2. 1 使用部位

- (1) 顔面の皮疹及び粘膜には使用しないこと。
- (2) 眼科用として使用しないこと。
- (3) 患部以外には使用しないこと。

14. 2. 2 使用時

- (1) 本剤は振ってから使用すること。
- (2) 本剤に触れた手で、顔面、傷口等に触れないように注意すること。
- (3) 目に入らないように注意すること。

14. 2. 3 使用後

- (1) 本剤使用後、顔面等への付着を避けるため、よく手を洗うこと。
- (2) 使用直後のシャワーや入浴は避けること。

(解説)

14. 1

14. 1. 1 本剤の成分であるカルシポトリオール製の添付文書を参考に記載した。

本剤を誤って内服した場合には過量投与と同様の副作用（高カルシウム血症等）が発現する可能性がある。特に小児においては毒性が強くあらわれる可能性があり、本剤の誤用（内服等）による副作用の発現を未然に回避するために記載した。

14. 1. 2 溶解度の点から、低温ではカルシポトリオール製の析出の可能性のあることから記載した。

14. 2

14. 2. 1

- (1) 本剤の成分であるカルシポトリオール製の添付文書を参考に、顔面への使用を禁

止する注意を記載した。また、顔面及び粘膜は副腎皮質ホルモンの吸収が高くなる部位であることから、使用を禁止する注意として記載した。

(2) 本剤の成分であるカルシポトリオール[®]の製剤及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルの製剤の添付文書を参考に眼科用として使用しない注意を記載した。

(3) 本剤の成分であるカルシポトリオール[®]製剤の添付文書を参考に患部以外に使用しない注意を記載した。

14.2.2

(1) 本剤は静置すると表面に薄い油層が生じることから、使用時の注意として記載した。

(2) 本剤の成分であるカルシポトリオール[®]の製剤の添付文書を参考に記載した。

カルシポトリオール[®]の損傷皮膚ラットにおける単回経皮投与試験⁴⁵⁾より、損傷皮膚では、正常な皮膚に比べて吸収率が高くなること、また、顔面においては、上記 14.2.1 (1) の理由により、使用時の注意として記載した。

(3) 海外臨床試験で目の刺激感の報告があり、本剤使用時に目に入るおそれがあることから、使用時の注意として記載した。

14.2.3 上記 14.2.1 (1) (2) (3)、14.2.2 (2) の理由及び最適な効果を得るための注意として記載した。

[ドボベツ[®]フォーム]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1

誤用（内服等）防止のため、薬剤の保管に十分注意させること。特に、小児の手のとどかない所に保存させること。万一、誤って内服した場合には、高カルシウム血症等の全身性の副作用があらわれることがあるので、医療機関を受診する等、適切な処置をとるよう指導すること。[11.1.1 参照]

14.2 薬剤使用時の注意

14.2.1 使用部位

(1) 顔面の皮疹及び粘膜には使用しないこと。

(2) 眼科用として使用しないこと。

(3) 患部以外には使用しないこと。

14.2.2 使用時

(1) 本剤は振ってから使用すること。

(2) 患部に直接噴霧するか、一度手に取ってから患部に塗布すること。

(3) 皮膚等から 3cm 以上離れたところから噴射すること。

(4) 本剤は横にして使用しないこと。

(5) 本剤に触れた手で、顔面、傷口等に触れないように注意すること。

14.2.3 使用後

(1) 本剤使用後、顔面等への付着を避けるため、よく手を洗うこと。

(2) 使用直後のシャワーや入浴は避けること。

(解説)

14.1

14.1.1 本剤の成分であるカルシポトリオール[®]の製剤の添付文書を参考に記載した。

本剤を誤って内服した場合には過量投与と同様の副作用（高カルシウム血症等）が発現する可能性がある。特に小児においては毒性が強くあらわれる可能性があり、本剤の誤用（内服等）による副作用の発現を未然に回避するために記載した。

14.2

14.2.1

(1) 本剤の成分であるカルシポトリオール[®]の製剤の添付文書を参考に、顔面への使用を禁止する注意を記載した。また、顔面及び粘膜は副腎皮質ホルモンの吸収が高くなる部位であることから、使用を禁止する注意として記載した。

(2) 本剤の成分であるカルシポトリオール[®]の製剤及びベタメタゾンジプロピオン酸エステ

ルの製剤の添付文書を参考に記載した。

- (3) 本剤の成分であるカルシポトリオール製剤の添付文書を参考に患部以外に使用しない注意を記載した。

14.2.2

- (1) 本剤の均一性を保つために記載した。
- (2)、(3) LP0053-1422 試験での塗布の手引きを基に記載した。
- (4) 本剤の容器に備えたバルブは、水平方向以外の様々な向きで容器を保持しても薬剤を噴射可能であるため、記載した。
- (5) 本剤の成分であるカルシポトリオールの製剤の添付文書を参考に記載した。
- カルシポトリオールの損傷皮膚ラットにおける単回経皮投与試験⁴⁵⁾より、損傷皮膚では、正常な皮膚に比べて吸収率が高くなること、また、顔面においては、上記 14.2.1 (1) の理由により、使用時の注意として記載した。

- 14.2.3 上記 14.2.1 (1) (2) (3)、14.2.2 (5) の理由及び最適な効果を得るための注意として記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤による治療中あるいは治療中止後、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬等がみられたとの報告がある。

(解説)

- 15.1 本剤の海外の添付文書及び本剤の成分であるベタメタゾンジプロピオン酸エステルの製剤の添付文書を参考に記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

雌雄アルビノ無毛マウスを用いて 40 週間にわたり光線（キセノンランプ）照射しカルシポトリオール液剤を塗布した実験で、雄において皮膚腫瘍誘発に必要な光線照射時間の有意な短縮が認められたとの報告がある。しかし、同液剤をマウスに単独で塗布した実験では皮膚腫瘍誘発は認められていない。

(解説)

- 15.2 本剤の成分であるカルシポトリオールの製剤の添付文書を参考に記載した。
- カルシポトリオールのクリーム剤及び頭皮用液剤が追加申請された際、米国 FDA の要請により、アルビノ無毛マウスでの 1 年間皮膚がん原性試験及びマウスでの 2 年間皮膚がん原性試験が実施された。
- アルビノ無毛マウスを用いた 1 年間皮膚がん原性試験〔試験薬剤；カルシポトリオール液剤（3、10、30 μ g/kg/日）及び基剤溶液等〕の結果、対照群に比べて雄で 3 μ g/kg/日群及び 30 μ g/kg/日群において皮膚腫瘍（1mm 以上）が発現する期間の短縮が認められた。但し雌においては、各群間に有意差は認められなかった。一方、マウスでの 2 年間皮膚がん原性試験では、皮膚腫瘍誘発は認められなかった。
- これらの結果等に基づき記載した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

(ラット、イヌ)⁴⁶⁾

本剤を用いた安全性薬理試験は実施しなかったが、各有効成分の単剤での安全性薬理コアバッテリー試験を実施した。なお、本剤は経皮投与であるが、経皮投与では吸収性が低いため安全性薬理試験は経口投与で実施し、有効成分の適切な全身曝露下でそれぞれの作用を検討した。ラット及びイヌに投与されたカルシポトリオール水和物の最高経口用量はヒト最高局所用量（カルシポトリオール（無水物）として約 10.7µg/kg/day）のそれぞれ約 10 倍及び約 0.5 倍であった。その結果、カルシポトリオールの中樞神経系、心血管系及び呼吸系といった生理機能に対する潜在的な望ましくない薬力学的作用はみられなかった。

ラット及びイヌに投与されたベタメタゾンジプロピオン酸エステル の最高経口用量は、mg/kg に換算するとヒト最高局所用量（約 138µg/kg/day）の約 15 倍であった。その結果、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの中樞神経系、心血管系及び呼吸系といった生理機能に対する潜在的な望ましくない薬力学的作用はみられなかった。

(3) その他の薬理試験

〈参考情報〉 (*in vitro*)⁴⁷⁾

カルシポトリオールとベタメタゾンジプロピオン酸エステル併用時の皮膚萎縮作用を線維芽細胞及び角化細胞を用いて検討し、単独投与時の作用と比較した。カルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルの濃度は、それぞれ 100nmol/L 及び 1µmol/L とした。

その結果、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルは線維芽細胞の I 型プロコラーゲン、MMP-1 及びヒアルロン酸産生並びに角化細胞の MMP-1、MMP-3 及びヒアルロン酸産生を溶媒と比較して有意に抑制し、カルシポトリオールは線維芽細胞の I 型プロコラーゲン及び MMP-3 並びに角化細胞の MMP-1、MMP-3 及びヒアルロン酸産生を溶媒と比較して有意に増加させた。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

(ラット、イヌ、マウス)

本剤を用いた単回投与毒性試験は実施していないが、カルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルそれぞれ単剤で実施された試験が報告されている^{48, 49)}。これらの試験で本剤の経皮投与に懸念される急性毒性は示唆されない。

1) カルシポトリオールを用いた試験

カルシポトリオールを用いたラットにおける皮下及び経皮投与、イヌにおける経皮投与が実施され、LD₅₀ 値は、皮下投与でラット雄 2.19mg/kg、雌 2.51mg/kg、経皮投与でラット雌雄ともに 15mg/kg 以上、イヌ雄 1.5mg/kg 以上であった⁴⁸⁾。

2) ベタメタゾンジプロピオン酸エステルを用いた試験

マウス及びラットに経口、皮下及び腹腔内投与したときの LD₅₀ 値は、マウスで 5,000mg/kg 以上（経口）、78.1～154.5mg/kg（皮下）、102.9～137.2mg/kg（腹腔内）、ラットで 5,000mg/kg 以上（経口）、4,000mg/kg 以上（皮下及び腹腔内）であった⁴⁹⁾。

(2) 反復投与毒性試験

(マウス、ミニブタ)⁵⁰⁾

[ドボベツ®軟膏]

1) マウス 10 日間投与試験

雌性 NMRI マウスに 0.1g/day の投与容量 (体重 30g でカルシポトリオール 167 μ g/kg、ベタメタゾン 1.67mg/kg に相当) の軟膏又は基剤を背部皮膚に非閉塞投与した。その結果、体重減少、血液学的検査値変動及び病理所見が観察された。所見の大半はベタメタゾンジプロピオン酸エステルの薬理作用に関連した所見であった。本製剤の濃度での長期投与は毒性所見のタイプ及び重症度から不可能と考えられた。

2) マウス 4 週間投与試験

雌性 CD-1 マウスに 0/0、0.4/4、2/20、10/100 μ g/g (カルシポトリオール/ベタメタゾン) の濃度に調製した軟膏を投与容量 0.1mL/匹で 1 日 1 回背部皮膚に非閉塞投与した (体重を 30g としたとき 0/0、1.3/13.3、6.7/66.7、33/333 μ g/kg/day に相当)。その結果、高用量群で投与部位皮膚に病理変化を引き起こした。また、顕著な体重増加抑制、重度の血液学的変化及び病理変化に一致した脾臓、胸腺、副腎重量への明らかな影響が認められた。また、中間用量群で脾臓及び胸腺の萎縮がそれぞれ 1 匹に観察され、続く 13 週間経皮投与試験で用いる最高濃度は 2/20 μ g/g に設定すべきと結論した。

3) マウス 13 週間投与試験

雌雄 CD-1 マウスに 0/0、0.125/1.25、0.5/5、2/20 μ g/g (カルシポトリオール/ベタメタゾン) の濃度に調製した軟膏を投与容量 0.1mL/匹で 1 日 1 回背部皮膚に非閉塞投与した (体重を 30g としたとき 0/0、0.42/4.17、1.67/16.67、6.67/66.67 μ g/kg/day に相当)。その結果、高用量群で、体重増加抑制、血液学的検査値の変動、臓器重量 (脾臓、胸腺、副腎) への影響を示し、脾臓及び胸腺については病理組織学的変化を伴った。低・中間用量群でも作用は弱いながらも体重への影響が認められたが、毒性学的に意義ある血液学的検査値の変動、臓器重量及び病理所見は観察されなかった [無毒性量 (NOAEL) は雄で 0.125/1.25 μ g/g (0.42/4.17 μ g/kg/day に相当)、雌で <0.125/1.25 μ g/g (0.42/4.17 μ g/kg/day に相当)]。投与第 4 週に実施した TK 評価ではいずれの血清試料からもカルシポトリオールは検出されず、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルは定量限界未満 (<88pg/mL) であった。しかし、代謝物のベタメタゾン-17-プロピオン酸エステルは全投薬群の大半の試料で定量可能であった ($\geq$ 175pg/mL)。ベタメタゾン-17-プロピオン酸エステルは投与 3 時間後に C_{max} に達し、全投薬群で雄と比較して雌で C_{max} 及び AUC が約 3 倍高値であった。 C_{max} 及び AUC は投与量に比例して増加し、半減期は約 2.8 時間であった。

4) ミニブタ 4 週間投与試験

雌雄 Göttingen ミニブタに 2/20、10/100、50/500 μ g/g (カルシポトリオール/ベタメタゾン) の濃度に調製した軟膏を投与容量 0.5g/kg とし、0/0 (基剤)、1/10、5/50、25/250 μ g/kg/day の用量で 1 日 1 回背部に閉塞塗布した。その結果、高用量群で皮膚刺激性を示したが、全身毒性はみられなかった。局所変化に関する無毒性量 (NOAEL) は 10/100 μ g/g (5/50 μ g/kg/day 相当)、全身毒性に関する NOAEL は 50/500 μ g/g (25/250 μ g/kg/day 相当) であった。投与第 14 日に実施した TK 評価ではいずれの血清試料もカルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル濃度は定量限界未満 (カルシポトリオール: <40pg/mL、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル: <20pg/mL) であった。

5) ミニブタ 9 ヶ月間投与試験

雌雄 Göttingen ミニブタに 2/20、10/100、50/500 μ g/g (カルシポトリオール/ベタメタゾン) の濃度に調製した軟膏を投与容量 0.5g/kg とし、0/0 (基剤)、1/10、5/50、25/250 μ g/kg/day の用量で 1 日 1 回背部に閉塞塗布した。その結果、5/50 μ g/kg/day 以上の用量で投与部位に紅斑を認めた。皮膚刺激性に関する NOAEL は 1/10 μ g/kg/day と考えられた。すべての投薬群で認められた投薬に関連したカルシウム、リン酸塩の尿中濃度の上昇傾向はカルシポトリオールの薬理作用に関連した所見と考えられた。一方、中間用量

群以上で認められた副腎重量の低下及び皮膚萎縮はベタメタゾンの薬理作用に関連した所見と考えられた。局所に関する NOAEL は 1/10 μ g/kg/day 未満、全身毒性の NOAEL は 1/10 μ g/kg/day と判断される。投与第 8 週に実施した TK 評価ではほとんどの血清試料でカルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルは定量限界未満（それぞれ <40pg/mL、<20pg/mL）か、定量限界に近かった。中間及び高用量群のいくつかの試料ではベタメタゾンジプロピオン酸エステルが定量可能であったが、その値は定量限界に近似していた。

(3) 遺伝毒性試験

(*in vitro*、マウス、ラット) ^{51, 52)}

本剤の遺伝毒性は、カルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルそれぞれ単剤で実施した試験で評価可能である。カルシポトリオールでは、細菌を用いた復帰突然変異試験 (*in vitro*)、チャイニーズハムスター肺線維芽 (CHL) 細胞を用いた染色体異常試験 (*in vitro*)、マウス小核試験 (マウス) が実施されており、いずれの試験においても遺伝毒性は認められていない。ベタメタゾンジプロピオン酸エステルでは、細菌を用いた復帰突然変異試験 (*in vitro*)、マウスリンフォーマ TK 試験 (*in vitro*)、ラット骨髄小核試験 (ラット) が実施されており、いずれの試験においても遺伝毒性は認められていない。

(4) がん原性試験

(マウス、ラット) ⁵³⁾

本剤を用いたがん原性試験は実施していないが、カルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルそれぞれ単剤での試験を実施した。

1) カルシポトリオールを用いた試験

①マウス経皮投与がん原性試験

雌雄 CD-1 マウスにカルシポトリオール液剤（体重 25g としたとき、3、10、30 μ g/kg/day に相当）を 1 日 1 回 24 ヶ月間経皮投与した。その結果、概して忍容性は良好で、本剤にがん原性は認められなかった。

②ラット経口投与がん原性試験

雌雄 Wistar Han ラットにカルシポトリオール水和物を 104 週間経口投与した。投与量は 0、1、5、15 μ g/kg/day を設定したが、高用量群の雌で毒性所見が発現したため、第 71 週に 15 μ g/kg/day から 10 μ g/kg/day に引き下げた。投薬に関連した腫瘍性病変として甲状腺の C 細胞腫瘍（主に腺腫）の頻度増加が中間用量群以上の雌、高用量群の雄で観察され、同時に高用量群の雄に副腎の良性褐色細胞腫の頻度増加が観察された。これらの病変はカルシポトリオールの薬理作用に関連すると考えられたが、カルシポトリオールの健康被験者における経皮吸収率は投与量の 1%未満と低く、ヒトでのリスクはないと考えられた。また、非腫瘍性病変として主に種々の組織での鉍質沈着、高カルシウム血症に関連した副腎、甲状腺、肝臓、心臓及び脾臓での変化が用量依存的に観察され、高用量群の雌では高い死亡率が認められ、有害と判断した。低用量群では非腫瘍性病変の発現頻度は低く、本質的に有害作用はないと考えられた。

③ヘアレスマウス経皮投与光がん原性試験

雌雄 SKH1 アルビノヘアレスマウスにカルシポトリオール（体重 25g としたとき、3、10、30 μ g/kg/day に相当）を週 5 日、40 週間経皮投与した。基剤対照群及び投薬群には MED (minimal erythema dose : 最小紅斑量) の 1.5 倍の UV 光 (UVA、UVB) を週 5 日照射した。さらに、無処置対照群を設定し、MED の 1.5 倍又は 3.0 倍量 (600 又は 1200 Robertson-Berger Units (RBU) /週) の UV を同様に照射した。投与終了後、12 週間の観察期間を設定した。高用量群 (30 μ g/kg/day) の雄で皮膚腫瘍発生 (1mm 以上の腫瘍) までの期間短縮が認められ、光がん原性誘発が示唆された。しかし、雄における皮膚腫瘍発生時期の変化は軽微であり、雌では皮膚腫瘍発生への影響がみられず、皮膚腫瘍発生

に被験物質誘発性の皮膚一次刺激性が影響している可能性が示唆された。したがって、カルシポトリオール液剤の経皮投与がヒトにおいて光がん原性を誘発する可能性はほとんどないものと考えられる。

2) ベタメタゾンジプロピオン酸エステルを用いた試験

①マウス経皮投与がん原性試験

雌雄 CD-1 マウスにベタメタゾンジプロピオン酸エステル（体重 30g としたとき、1、3.3、10（雄）又は 6.6（雌） $\mu\text{g/kg/day}$ に相当）を 104 週間、1 日 1 回背部に塗布した。1、3.3、10/6.6（雄/雌） $\mu\text{g/kg/day}$ のベタメタゾンジプロピオン酸エステルの投与で投薬に関連した腫瘍誘発性はみられなかった。腫瘍発生プロファイル及びマウスの生存率に投薬の影響はみられなかった。体重増加抑制及び消瘦が高用量群で観察され、皮膚の菲薄化、紅斑、不規則呼吸及び低体温が軽度から中等度に観察されたが、病理学的所見はみられなかった。

②ラット経口投与がん原性試験

雌雄 Wistar Han ラットに 0.02、0.06、0.2mg/kg/day のベタメタゾンジプロピオン酸エステルを 104 週間経口投与した。その結果、腫瘍発生プロファイル及び生存率に投薬の影響はみられず、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルにがん原性は認められなかった。全投薬群で非腫瘍性病変として腸間膜リンパ節の肥満細胞増加がみられ、末梢白血球数が低下した。中間用量以上の投与では体重増加抑制及び非腫瘍性病変として副腎の空胞化を伴う限局性皮質肥大の発現頻度の減少が観察された。

(5) 生殖発生毒性試験

（ラット）⁵⁴⁾

ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの生殖発生毒性試験を実施した。なお、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルは皮下投与により催奇形性作用が認められていることから^{41, 42)}、胚・胎児発生試験は実施していない。カルシポトリオールには生殖機能及び発生に影響はみられず、催奇形性も認められていない^{55~58)}。

ベタメタゾンジプロピオン酸エステルを用いた試験

①雄の生殖能に関する試験

ベタメタゾンジプロピオン酸エステルを交配前 10 週間及び交配中、雄性ラットに経口投与したときの雄性生殖能への影響を検討した。その結果、生殖能パラメータに投薬の影響はみられなかった。雄ラットに認められた一般毒性は中間及び高用量群でみられた体重増加抑制及び主にベタメタゾンの免疫抑制剤の特徴として知られている所見（脾臓及び胸腺萎縮など）であり、精巣及び精巣上体に投薬に関連した病理組織学的所見はみられなかった。本試験における雄の生殖能に関する NOAEL は 0.2mg/kg/day であった。

②雌の受胎能及び初期胚発生に関する試験

雌性 CD (SD) ラットに 0.1、0.3、1.0mg/kg/day のベタメタゾンを 1 日 1 回交配前 14 日間～妊娠 6 日まで経口投与した。雌ラットは妊娠 13 日に剖検し、子宮内検査（黄体数、着床数、生存胎児数の記録）を実施した。その結果、交尾及び生殖能に影響はなく、生殖能及び交尾行動に関する NOAEL は 1.0mg/kg/day であった。初期胚発生への影響もみられず、NOAEL は 1.0mg/kg/day であった。

③出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

妊娠 CD (SD) ラットに妊娠 6 日～授乳 20 日まで 0.1、0.3 及び 1.0mg/kg/day ベタメタゾンジプロピオン酸エステルを 1 日 1 回経口投与した。その結果、高用量群の母動物 22 匹中 2 匹が同腹児死亡の後、授乳期間中の早期に死亡した。妊娠期間は全投薬群で軽度ではあるが有意な延長を示した。投薬に関連した脾臓及び胸腺の絶対及び相対重量の有意な低値が全投薬群で認められた。離乳前の F₁ 世代の 4 日生存率及び累積生存指数は用量依存性をもって有意に低値であった。哺育率も軽度低値を示した。投与量に関連した死亡児数及び共食いによる生存児消失数の増加が認められ、一般状態観察で胃内にミルクがないか又はほとんどない出生児数の頻度増加及び活動量低下が投薬群の同腹児に観察された。死亡は概して授乳 1～4 日にみられた。さらに高用量群の 22 匹中 2 匹ではそれぞれ授乳 1 日及び 3 日までに全同腹児が死亡した。中間用量群（雌のみ）及び高用量群の授乳 1 日の出生児体重（実測値）に統計学的に有意な低値がみられた。統計学的に有意な体重の低値は 14 日齢の雄並びに 14 日及び 21 日齢の雌にも観察された。中間用量群以上で授乳 15 日の眼瞼開裂の割合が有意に上昇し、高用量群では授乳 5 日の立ち直り反射を示す出生児の割合が有意に低下した。胃内にミルクを認めない早期死亡動物数の増加は用量依存的であった。以上の結果から、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルを妊娠ラットに妊娠 6 日～授乳 20 日まで投与したときの NOAEL は母動物で 0.1mg/kg/day 未満、離乳前の F₁ 世代で 0.1mg/kg/day 未満、離乳後の F₁ 世代で 1.0mg/kg/day であった。

(6) 局所刺激性試験

[ドボベツ®軟膏] (ウサギ)

1) ウサギ累積皮膚刺激性試験 1 日 2 回投与⁵⁹⁾

雄性ニュージーランド白色ウサギ (n=6) に 100mg の軟膏（カルシポトリオール／ベタメタゾン：50/500µg/g）、軟膏基剤で調製したカルシポトリオール軟膏、軟膏基剤で調製したベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏、軟膏基剤を背部皮膚 4 ヲ所に 1 日 2 回 6 週間非閉塞経皮投与し、累積刺激性を検討した。その結果、軽度の皮膚刺激性が観察された。軽度の皮膚刺激性は主にカルシポトリオールに起因すると考えられた。

2) ウサギ累積皮膚刺激性試験 1 日 1 回投与⁵⁹⁾

雄性ニュージーランド白色ウサギ (n=6) に 100mg の軟膏及び軟膏基剤を背部皮膚 2 ヲ所に 1 日 1 回 6 週間非閉塞経皮投与した。その結果、軟膏の 1 日 1 回 6 週間の非閉塞経皮投与では皮膚刺激性はみられなかった。病理組織学的検査で観察された面皰形成作用の特徴を示す毛嚢脂腺組織及び角質嚢胞の扁平上皮化生は軟膏及び基剤の両処置皮膚で観察されたことから、面皰形成作用は基剤（パラフィン）に起因すると考えられた。

[ドボベツ®ゲル] (ウサギ)

1) ウサギ累積皮膚刺激性試験 (1 日 1 回投与)⁶⁰⁾

雄性ニュージーランド白色ウサギ (n=6) に 100mg のゲル及びゲル基剤を背部皮膚 2 ヲ所に 1 日 1 回 4 週間非閉塞経皮投与し、累積刺激性を検討した。その結果、軽度から中等度の皮膚刺激性がみられた。軽度の皮膚刺激性は主にカルシポトリオールに起因すると考えられた。

2) ウサギ眼粘膜刺激性試験⁶⁰⁾

雄性ニュージーランド白色ウサギ (n=5) の右眼結膜嚢に約 100mg のゲル剤を単回投与し、眼粘膜刺激性を検討した。その結果、眼瞼下垂及び眼周囲のわずかなピンク変色を所見とする一過性及び可逆的な眼粘膜刺激性が認められた。結膜、角膜又は虹彩の変化は、いずれのウサギにもみられなかった。

[ドボベツト®フォーム] (ミニブタ)

ミニブタ皮膚累積刺激性試験⁶¹⁾

雌性 Göttingen ミニブタ (n=4) の背部 4 ヲ所に、ドボベツト®軟膏相当量で 250mg のドボベツト®フォーム、フォーム基剤、ドボベツト®軟膏又は軟膏基剤を 1 日 1 回 4 週間非閉塞経皮投与し、フォームと軟膏の局所忍容性を比較検討した。その結果、ドボベツト®フォームでは、肉眼及び顕微鏡下で観察できる非常に軽度な皮膚刺激性並びに軽微な多巢性の表皮萎縮が認められた。ドボベツト®軟膏では皮膚刺激性は認められなかったが、軽度のびまん性表皮萎縮が認められた。いずれの基剤でも皮膚変化は認められなかった。ドボベツト®フォームの局所忍容性はドボベツト®軟膏と同程度であると考えられた。

(7) その他の特殊毒性

光安全性 (マウス)⁶²⁾

1) ヘアレスマウス光安全性試験 (病理組織学的マーカーへの影響の検討)

雌性 SKH1 アルビノヘアレスマウスにカルシポトリオール液剤並びにカルシポトリオール／ベタメタゾンゲル製剤を背部皮膚に 28 日間連日投与した後、UV を照射し、各種バイオマーカー及び病理組織学的検査により光安全性を検討した。その結果、カルシポトリオール／ベタメタゾンゲル製剤投与動物でみられた反応はトリアムシノロン投与動物の所見に類似していた。トリアムシノロンは光がん原性を増強しないことが報告されており⁶³⁾、カルシポトリオール／ベタメタゾンゲル製剤は光がん原性を増強しないと考えられた。

2) ヘアレスマウス光安全性試験 (皮膚炎症反応への影響)

雌性 SKH1 アルビノヘアレスマウスにカルシポトリオール液剤及びカルシポトリオール／ベタメタゾンゲル製剤を背部皮膚に 28 日間連日投与し、皮膚炎症反応への影響を検討した。その結果、いずれの製剤も UV 誘発性の炎症に対し、生物学的に意味ある増強を示さず、これらの反応はトリアムシノロンと同等であった。トリアムシノロンは光がん原性を増強しないことが報告されている⁶³⁾。これらのデータから、本エンドポイントに基づけば、被験物質製剤は光がん原性を増強しないことが示唆される。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：[ドボベツト®軟膏、ドボベツト®ゲル、ドボベツト®フォーム]

日本語、英語：あり

その他の患者向け資材：ドボベツト®の塗り方のコツ

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：カルシボトリオール、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル

7. 国際誕生年月日

2001 年 3 月 20 日 デンマーク

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ドボベツト®軟膏	2014 年 7 月 4 日	22600AMX00752	2014 年 9 月 2 日	2014 年 9 月 12 日
ドボベツト®ゲル	2018 年 2 月 16 日	23000AMX00433	2018 年 5 月 30 日	2018 年 6 月 4 日
ドボベツト® フォーム	2021 年 1 月 6 日	30300AMX00001	2021 年 6 月 18 日	2021 年 6 月 18 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日：令和 3 年 12 月 8 日

再 審 査 結 果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

[ドボベット®軟膏] 6年：2014年7月4日～2020年7月3日（終了）

[ドボベット®ゲル] 2018年2月16日～2020年7月3日（終了）

（ドボベット®ゲル承認時よりドボベット®軟膏の残余期間）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ドボベット®軟膏	2699802M1024	2699802M1024	123651402	622365101
ドボベット®ゲル	2699802Q1026	2699802Q1026	126423402	622642301
ドボベット® フォーム	2699802R1021	2699802R1021	128615102	622861501

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

	<文献請求 No.>	PMID
1) Kragballe K. et al. : Br J Dermatol. 1998;139 (4) :649-654	025-050	9892908
2) Ruzicka T. et al. : Br J Dermatol. 1998;138 (2) :254-258	025-051	9602870
3) Ortonne JP. : Nouv Dermatol. 1994;13 (10) :746-751	025-076	
4) Lebwohl M. et al. : J Am Acad Dermatol. 1996;35 (2 Pt 1) :268-269	025-052	8708035
5) 小澤明 : 日皮会誌.2006;116 (2) :143-163	025-096	
6) レオ ファーマ社内資料 : 皮膚刺激性試験 (MCB 0901 試験) (2014 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.6.2.1)		
7) レオ ファーマ社内資料 : 皮膚刺激性試験 (LP0076-1080 試験)		
8) レオ ファーマ社内資料 : ドボベット®フォームの臨床薬理試験		
9) レオ ファーマ社内資料 : 反復塗布試験 (MCB 0902 試験) (2014 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.6.2.2)		
10) 小澤明ほか : 臨床医薬.2014;30 (8) :691-703	025-436	
11) レオ ファーマ社内資料 : 二重盲検比較試験 (MCB 0903 試験) (2014 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.6.5.1)		
12) 中川秀己ほか : 日臨皮会誌.2018;35 (1) :51-62	029-072	
13) レオ ファーマ社内資料 : 非盲検比較試験 (LP0076-1128 試験)		
14) レオ ファーマ社内資料 : 非盲検化試験 (LP0053-1422 試験)		
15) 中川秀己ほか : 西日皮膚.2021;83 (1) :51-60		
16) Kragballe K. et al. : Br J Dermatol. 2006;154 (6) :1155-1160	024-683	16704648
17) Kragballe K. et al. : Dermatology. 2006;213 (4) :319-326	024-681	17135738
18) レオファーマ社内資料 : 長期塗布試験 (MCB 0102 INT 試験) (2014 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.6.5.7)		
19) Binderup L. et al. : Biochem Pharmacol. 1988;37 (5) :889-895	024-874	2830885
20) Kragballe K. et al. : Arch Dermatol Res.1990;282 (3) :164-167	024-875	2164359
21) Kobayashi T. et al. : J Eur Acad Dermatol Venereol.1995;5 (2) :132-138	024-876	
22) Peric M. et al. : PLoS One.2009;4:e6340	024-877	19623255
23) Hegyi Z. et al. : J Invest Dermatol.2012;132:1416-1424	024-878	22402441
24) Ahluwalia A. : Mediators Inflamm.1998;7 (3) :183-193	024-879	9705606
25) Umland SP. et al. : J Allergy Clin Immunol.1997;100 (4) :511-519	024-880	9338546
26) Lange K. et al. : Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.2000;13 (2) :93-103	024-881	10754457
27) de Jong EC. et al. : J Leukoc Biol.1999;66 (2) :201-204	024-882	10449154
28) レオ ファーマ社内資料 : 薬効薬理試験 (2014 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.6.4.1)		
29) レオ ファーマ社内資料 : 薬物動態試験 (MCB 0904 試験) (2014 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.6.2)		
30) レオ ファーマ社内資料 : 吸収に関する試験 (2014 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.2.3.2-2.7.2.3.3)		
31) レオ ファーマ社内資料 : 角層中薬物量		
32) レオ ファーマ社内資料 : ドボベット®ゲルの吸収に関する試験		

33)	レオ ファーマ社内資料：ドボベツト®フォームの皮膚薬物動態学的試験		
34)	レオ ファーマ社内資料：ドボベツト®フォームの吸収に関する試験		
35)	レオ ファーマ社内資料：分布に関する試験（2014年7月4日承認、申請資料概要 2.6.4.4）		
36)	レオ ファーマ社内資料：代謝に関する試験（2014年7月4日承認、申請資料概要 2.6.4.5）		
37)	レオ ファーマ社内資料：排泄に関する試験（2014年7月4日承認、申請資料概要 2.6.4.6）		
38)	レオ ファーマ社内資料：ドボベツト®ゲルの排泄に関する試験		
39)	Russell S. et al. : Br J Dermatol.1994;130 (6) :795-796	024-870	8011511
40)	富田正俊ほか：薬物動態.1996;11 (1) :57-80	024-871	
41)	長谷川靖彦ほか：応用薬理.1974;8 (6) :705-720	024-872	
42)	長谷川靖彦ほか：基礎と臨床.1977;11 (6) :1672-1682	024-873	
43)	Dwyer C. et al. : Lancet.1991; 338 (8769) :764-765	024-868	1679904
44)	Cunliffe WJ. et al. : J Am Acad Dermatol.1992;26 (5) :736-743	024-869	1583173
45)	富田正俊ほか：薬物動態.1996; 11 (1) :81-92	024-956	
46)	レオ ファーマ社内資料：安全性薬理試験（2014年7月4日承認、申請資料概要 2.6.2.4）		
47)	レオ ファーマ社内資料：副次的薬理試験（2014年7月4日承認、申請資料概要 2.6.2.3）		
48)	今泉尚志ほか：J Toxicol Sci.1996;21 (Suppl 2) :277-285	025-054	
49)	巖原馨：四国医誌.1973;28 (2) :153-179	025-055	
50)	レオ ファーマ社内資料：反復投与毒性試験（2014年7月4日承認、申請資料概要 2.6.6.3.1）		
51)	レオ ファーマ社内資料：遺伝毒性試験（2014年7月4日承認、申請資料概要 2.6.6.4）		
52)	北垣忠温ほか：J Toxicol Sci.1996; 21 (Suppl 2) :465-474	025-061	
53)	レオ ファーマ社内資料：がん原性試験（2014年7月4日承認、申請資料概要 2.6.6.5）		
54)	レオ ファーマ社内資料：生殖発生毒性試験（2014年7月4日承認、申請資料概要 2.6.6.6）		
55)	鈴木登志郎ほか：J Toxicol Sci.1996; 21 (Suppl 2) :389-401	025-056	
56)	内山長久ほか：J Toxicol Sci.1996;21 (Suppl 2) :403-424	025-057	
57)	内山長久ほか：J Toxicol Sci.1996; 21 (Suppl 2) :425-438	025-058	
58)	内山長久ほか：J Toxicol Sci.1996; 21 (Suppl 2) :439-455	025-059	
59)	レオ ファーマ社内資料：局所刺激性試験（2014年7月4日承認、申請資料概要 2.6.6.7）		
60)	レオ ファーマ社内資料：ドボベツト®ゲルの局所刺激性試験		
61)	レオ ファーマ社内資料：ドボベツト®フォームの局所刺激性試験		
62)	レオ ファーマ社内資料：光安全性試験（2014年7月4日承認、申請資料概要 2.6.6.8.1）		
63)	Lowe NJ. et al. : Cancer Res. 1982;42 (10) :3941-3943	025-060	7104993

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

〔ドボベツト®軟膏〕

軟膏は、尋常性乾癬に対する外用剤として 2001 年 10 月に初めてデンマークで上市された。軟膏は 1 日 1 回病変部に塗布、推奨使用期間 4 週間の用法で承認されており、欧州諸国及び中国をはじめとする欧州以外の国においても販売されている。2005 年には欧州やカナダで実施された臨床試験データを利用し米国で軟膏の承認申請を行い、2006 年に承認された。2024 年 10 月現在、軟膏は、世界 70 カ国で承認されており、Dovobet® ointment、Daivobet® ointment、Taclonex® ointment などの販売名で提供されている。

EU 各国では共通の欧州製品概要を用いており、適応症、用法・用量などの承認内容は同一である。相互認証審査方式における参照国であるデンマークに加え、カナダ及び米国における承認状況を下記に示す。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

尋常性乾癬

6. 用法及び用量

通常、1 日 1 回、患部に適量塗布する。

デンマーク、カナダ及び米国における承認状況（2024 年 10 月時点）

	販売名	承認日	現行の用法・用量	適応症
デンマーク	Daivobet® ointment	2001 年 3 月 20 日	用法・用量 <u>用量</u> Daivobet®軟膏を 1 日 1 回、病変部に塗布すること。推奨使用期間は 4 週間である。Daivobet®を 52 週まで繰り返し使用した臨床経験がある。4 週間の治療の後、治療の継続又は再度治療を開始する必要がある場合には、医学的な判断を行った後に定期的に医師の指示を受ける状況下で治療を継続すること。 カルシポトリオール含有医薬品を使用する場合、1 日の最大塗布量は 15g を超えないこと。カルシポトリオール含有医薬品の塗布は、体表面積の 30%を超えないこと（4.4 項参照）。 <u>特殊な集団</u> 腎及び肝機能障害 重症の腎不全又は重症の肝障害患者における Daivobet®軟膏の有効性及び安全性は検討されていない。 <u>小児患者</u> 18 歳未満の小児患者における Daivobet®軟膏の有効性及び安全性は確立されていない。12 歳から 17 歳までの小児患者で得られているデータを 4.8 項及び 5.1 項に記載しているが、用法・用量に関する推奨はない。 <u>投与方法</u> Daivobet®軟膏を病変部に塗布すること。最適な効果を得るために、Daivobet®軟膏の塗布直後のシャワーや入浴は避けること。	外用療法が適用となる状態の安定した成人の尋常性乾癬。

	販売名	承認日	現行の用法・用量	適応症
カナダ	Dovobet® ointment	2001 年 7 月 11 日	<u>用法・用量</u> <u>推奨塗布量及び塗布量調節</u> Dovobet®は 1 日 1 回、病変部に外用塗布するもので、その使用は 4 週間までである。状態が十分に改善したら、使用を中止する。中止後に症状が再燃した場合、治療を再度開始する。 Dovobet®及び／又はカルシポトリオールを含むその他の製品の成人に対する最大推奨塗布量は、1 日あたり 15g を超えてはならず、1 週間あたり 100g を超えてはならない。治療する総体表面積は 30%を超えてはならない。 Dovobet®軟膏は、18 歳未満の子供及び青年への使用は推奨されない。 <u>塗布を忘れた場合</u> 塗布を忘れた場合は、思い出した時にすぐに塗布し、その後は通常どおり塗布する。 <u>用法</u> コルチコステロイドの全身吸収を増加させるため、密封療法での使用は避けること。 Dovobet®軟膏は、顔面、目、屈曲部、鼠径部又は性器に直接塗布しないこと。	Dovobet®軟膏（カルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル）は尋常性乾癬の治療に用いる外用剤で、その使用は 4 週間までである。 Dovobet®軟膏を顔面に使用しないこと。
米国	Taclonex® ointment	2006 年 1 月 9 日	Taclonex®軟膏を、1 日 1 回、最長 4 週間、患部に塗布すること。Taclonex®軟膏塗布後は手を洗うこと。コントロール出来たら治療を中止する。 18 歳以上の患者は 1 週間の塗布量は 100g を超えてはならず、12～17 歳の患者は 1 週間あたり 60g を超えてはならない。体表面積の 30%を超える塗布は推奨できない。 Taclonex®軟膏は、医師の指示がない限り、密封療法で併用しないこと。顔面、鼠径部、腋窩での使用や患部に皮膚萎縮がみられる場合は使用しないこと。Taclonex®軟膏を経口、点眼あるいは腔内投与しないこと。	Taclonex®軟膏は、12 歳以上の尋常性乾癬患者の局所治療に用いられる。

〔ドボベツト®ゲル〕

ゲル剤は、頭皮の尋常性乾癬の治療剤として 2008 年 8 月に欧州連合（EU）で承認され、その後、2009 年 7 月に、軽症から中等症の頭皮以外の尋常性乾癬の追加適応が承認された。米国では、18 歳以上の成人における中等症から重症の頭皮の尋常性乾癬の局所治療剤として 2008 年 5 月に承認され、2012 年 10 月に頭皮以外の身体領域の尋常性乾癬の追加適応が承認された。2024 年 10 月現在、ゲル剤は、世界 70 ヶ国以上で承認されており、Daivobet® gel、Taclonex® Topical Suspension などの販売名で提供されている。

EU 各国では共通の欧州製品概要を用いており、適応症、用法・用量などの承認内容は同一である。分散承認審査方式における参照国であるデンマーク及び米国における承認状況を下記に示す。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果 尋常性乾癬

6. 用法及び用量

通常、1 日 1 回、患部に適量塗布する。

デンマーク及び米国における承認状況（2024 年 10 月時点）

	販売名	承認日	現行の用法・用量	適応症
デン マ ー ク	Daivobet® gel	2008 年 8 月 15 日	<u>用量</u> Daivobet®ゲルを 1 日 1 回、病変部に塗布すること。推奨使用期間は、頭皮で 4 週間、「頭皮以外」で 8 週間である。この期間の治療の後、治療の継続又は再開の必要がある場合は、医学的な判断を行った後に定期的に医師の指示を受ける状況下で治療を継続すること。カルシポトリオール含有医薬品を使用する場合、1 日の最大塗布量は 15g を超えないこと。カルシポトリオール含有医薬品の塗布は、体表面積の 30%を超えないこと（4.4 項参照）。 <u>頭皮への使用</u> すべての頭皮病変部は Daivobet®ゲルで治療できる。通常、頭皮の治療には 1 日 1～4g を塗布することで十分である（4g は小さじ 1 杯分に相当）。 <u>特殊な集団</u> <u>腎及び肝機能障害</u> 重度の腎不全又は肝障害の患者における Daivobet®ゲルの有効性及び安全性は検討されていない。 <u>小児患者</u> 18 歳未満の小児患者における Daivobet®ゲルの有効性及び安全性は確立されていない。12 歳から 17 歳までの小児患者で得られているデータを 4.8 項及び 5.1 項に記載しているが、用法及び用量に関する推奨はない。 <u>投与方法</u> Daivobet®ゲルは顔面や眼に直接塗布してはならない。最適な効果を得るために、Daivobet®ゲルの塗布直後のシャワーや入浴、頭皮への塗布の場合は洗髪を避けること。Daivobet®ゲルは夜間又は日中、皮膚にとどめておく必要がある。 <u>ボトルの使用</u> ボトルは使用前に振り、Daivobet®ゲルを病変部に塗布する。 使用後は手指を洗淨すること。	成人の頭皮の尋常性乾癬の局所治療。成人の軽症から中等症の「頭皮以外」の尋常性乾癬の局所治療。

	販売名	承認日	現行の用法・用量	適応症
米国	Taclonex® Topical Suspension	2008 年 5 月 9 日	Taclonex® Topical Suspension の使用前にボトルを振るよう患者に指導すること。 Taclonex® Topical Suspension を 1 日 1 回、最長 8 週間頭皮と身体にある患部に塗布する。 コントロールできたら治療を中止する。 塗布後は手指を洗浄するよう患者に指導すること。塗布した直後に入浴やシャワーを浴びたり、髪を洗ったりしないよう患者に指導すること。 12 歳から 17 歳の患者では 1 週間に 60g を超える使用は行わないこと。18 歳以上の患者では、1 週間に 100g を超える使用は行わないこと。 Taclonex® Topical Suspension は医師の指示がない限り密封療法での使用をしないこと。Taclonex® Topical Suspension を顔面、鼠径部、腋窩部へ使用することは避けること、また患部に皮膚萎縮がみられる場合には使用を避けること。Taclonex® Topical Suspension は髪に化学的処置をする前後 12 時間以内に頭皮に塗布すること。経口、点眼あるいは腔内投与しないこと。	Taclonex® Topical Suspension は、以下の局所治療に用いられる。 ・12 歳以上の頭皮及び身体領域の尋常性乾癬

【ドボベット®フォーム】

フォームは、米国で 2015 年 10 月に 18 歳以上の尋常性乾癬の治療剤として最初に承認され、2019 年 7 月に 12 歳以上の尋常性乾癬の追加適応が承認された。

EU では、2016 年 3 月にデンマークを参照国とする分散承認審査方式により、尋常性乾癬の治療剤として承認された。

2024 年 10 月現在、フォーム剤は、世界 50 カ国以上で承認を取得している。

EU 各国では共通の欧州製品概要を用いており、適応症、用法・用量などの承認内容は同一である。分散承認審査方式における参照国であるデンマーク及び米国における承認状況を下記に示す。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果 尋常性乾癬

6. 用法及び用量

通常、1 日 1 回、患部に適量塗布する。

デンマーク及び米国における承認状況（2021 年 6 月時点）

	販売名	承認日	現行の用法・用量	適応症
デンマーク	Enstilar® cutaneous foam	2016 年 4 月	<u>用量</u> Enstilar®外用フォーム剤を 1 日 1 回、病変部に塗布すること。推奨使用期間は 4 週間である。 Enstilar®の 1 日の最大塗布量は 15g を超えないこと。すなわち、1 缶は 60g であるので、最低でも 4 日間使用できる。15g は、アクチュエーターが約 1 分間完全に押し下げられたときに缶から噴出される量に相当する。2 秒間噴霧したとき約 0.5g 噴出される。目安として、0.5g のフォーム剤は、おおよそ、成人の片手の面積に相当する範囲の皮膚を覆う量である。 Enstilar®の使用に加えて他のカルシポトリオール含有局所製剤を使用する場合、カルシポトリオール含有製剤の総量が、1 日 15g を超えないこと。 治療範囲は、体表面積の 30%を超えないこと。 特殊な集団 腎及び肝機能障害 重度の腎不全又は肝障害の患者における Enstilar®フォームの有効性及び安全性は検討されていない。 <u>小児患者</u> 18 歳未満の小児患者における Enstilar®フォームの有効性及び安全性は確立されていない。12 歳から 17 歳までの小児患者で得られているデータを 4.8 項及び 5.1 項に記載しているが、用法及び用量に関する推奨はない。 <u>投与方法</u> 皮膚に使用する。 使用前に、缶を数秒間振ること。Enstilar®は皮膚から 3cm 以上離して噴霧すること。本剤は、水平以外のどの向きでも噴霧可能である。 Enstilar®は病変部に直接噴霧し、やさしく塗布すること。 頭皮に使用する場合は、Enstilar®を手のひらにスプレーしてから、指先で頭皮の患部に塗布すること。洗髪の方法は、パッケージリーフレットに記載されている。 Enstilar®使用後は、手を洗淨し（手の治療に使用する場合を除く）、誤って身体他の部位に付着するのを避けること。 密封療法はコルチコステロイドの全身吸収を増加させるため、避けること。Enstilar®塗布直後のシャワーや入浴は避けること。夜間又は日中に本剤が頭皮及び／又は皮膚に残るようにすること。	成人の尋常性乾癬の局所治療

	販売名	承認日	現行の用法・用量	適応症
米国	Enstilar® Foam	2015 年 10 月 16 日 (18 歳以上) 2020 年 10 月 16 日 (12 歳以上)	Enstilar®フォームの使用前にボトルを振る。 Enstilar®フォームを 1 日 1 回、患部に優しく塗布する。投与期間は、4 週間までとし、コントロールできたら治療を中止する。 患者は、4 日間に 60g を超えて使用しないこと。塗布後は手を洗淨すること。 Enstilar®フォームは以下の使用をしないこと： ・医療提供者の指示なく密封療法で使用する。 ・顔面、鼠径部、腋窩部への使用や、患部に皮膚萎縮がみられる場合の使用。 経口、点眼あるいは腔内投与しないこと。	Enstilar®(カルシポトリエン及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル)フォームは、12 歳以上の尋常性乾癬患者の局所治療に用いられる。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリアの分類）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないことが望ましい。カルシポトリオールは動物試験（ラット）で胎盤を通じて胎児へ移行することが認められている⁴⁰⁾。また、ベタメタゾン^{41,42)}は動物試験（マウス、ラット、ウサギ）で催奇形作用が報告されている^{41,42)}。

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。カルシポトリオールは動物試験（ラット）で乳汁へ移行することが認められている⁴⁰⁾。

FDA（米国添付文書の記載）

[TACLONEX® Ointment]

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Taclonex® Ointment contains calcipotriene and betamethasone dipropionate. The limited data with Taclonex® Ointment and calcipotriene use in pregnant women are not sufficient to evaluate a Taclonex® Ointment-associated or calcipotriene-associated risk for major birth defects, miscarriages, or adverse maternal or fetal outcomes.

Observational studies suggest an increased risk of having low birthweight infants with the maternal use of potent or very potent topical corticosteroids (*see Data*). Advise pregnant women that Taclonex® Ointment may increase the potential risk of having a low birth weight infant and to use Taclonex® Ointment on the smallest area of skin and for the shortest duration possible. In animal reproduction studies, oral administration of calcipotriene to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in an increased incidence of minor skeletal abnormalities, including enlarged fontanelles and extra ribs (*see Data*). Oral administration of calcipotriene to pregnant rabbits during the period of organogenesis had no apparent effects on embryo-fetal development. Subcutaneous administration of betamethasone dipropionate to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis resulted in fetal toxicity, including fetal deaths, reduced fetal weight, and fetal malformations (cleft palate and crooked or short tail) (*see Data*). The available data do not allow the calculation of relevant comparisons between the systemic exposures of calcipotriene and betamethasone dipropionate observed in animal studies to the systemic exposures that would be expected in humans after topical use of Taclonex® Ointment. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage of the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Human Data

Available observational studies in pregnant women did not identify a drug-associated risk of major birth defects, preterm delivery, or fetal mortality with the use of topical corticosteroids of any potency. However, when the dispensed amount of potent or very potent topical corticosteroids exceeded 300 g during the entire pregnancy, maternal use was associated with an increased risk of low birth weight in infants.

Animal Data

Embryo-fetal development studies with calcipotriene were performed by the oral route in rats and rabbits. Pregnant rats received dosages of 0, 6, 18, or 54 mcg/kg/day (0, 36, 108, and 324 mcg/m²/day, respectively) on days 6-15 of gestation (the period of organogenesis). There were no apparent effects on maternal survival, behavior, or body weight gain, no effects on litter parameters, and no effects on the incidence of major malformations in fetuses. Fetuses from dams dosed at 54 mcg/kg/day exhibited a significantly increased incidence of minor skeletal abnormalities, including enlarged fontanelles and extra ribs.

Pregnant rabbits were dosed daily with calcipotriene at exposures of 0, 4, 12, or 36 mcg/kg/day (0, 48, 144, and 432 mcg/m²/day, respectively) on days 6-18 of gestation (the period of organogenesis). Mean maternal body weight gain was reduced in animals dosed at 12 or 36 mcg/kg/day. The incidence of fetal deaths was increased in the group dosed at 36 mcg/kg/day; reduced fetal weight was also observed in this group. The incidence of major malformations among fetuses was not affected. An increase in the incidence of minor skeletal abnormalities, including incomplete ossification of sternbrae, pubic bones, and forelimb phalanges, was observed in the group dosed at 36 mcg/kg/day.

Embryo-fetal development studies with betamethasone dipropionate were performed via subcutaneous injection in mice and rabbits. Pregnant mice were administered doses of 0, 156, 625, or 2500 mcg/kg/day (0, 468, 1875, and 7500 mcg/m²/day, respectively) on days 7 through 13 of gestation (the period of organogenesis). Betamethasone dipropionate induced fetal toxicity, including fetal deaths, reduced fetal weight, malformations (increased incidence of the cleft palate and crooked or short tail), and minor skeletal abnormalities (delayed ossification of vertebra and sternbrae). Fetal toxicity was observed at the lowest exposure that was evaluated (156 mcg/kg/day).

Pregnant rabbits were injected subcutaneously at dosages of 0, 0.625, 2.5, and 10 mcg/kg/day (0, 7.5, 30, and 120 mcg/m²/day, respectively) on days 6 through 18 of gestation (the period of organogenesis). Betamethasone dipropionate induced fetal toxicity, including fetal deaths, reduced fetal weight, external malformations (including malformed ears, cleft palate, umbilical hernia, kinked tail, club foot, and club hand), and skeletal malformations (including absence of phalanges of the first digit and cranial dysplasia) at dosages of 2.5 mcg/kg/day and above. Calcipotriene was evaluated for effects on peri- and post-natal development when orally administered to pregnant rats at dosages of 0, 6, 18 or 54 mcg/kg/day (0, 36, 108, and 324 mcg/m²/day, respectively) from gestation day 15 through day 20 postpartum. No remarkable effects were observed on any parameter, including survival, behavior, body weight, litter parameters, or the ability to nurse or rear pups.

Betamethasone dipropionate was evaluated for effects on peri- and post-natal development when orally administered to pregnant rats at dosages of 0, 100, 300, and 1000 mcg/kg/day (0, 600, 1800, and 6000 mcg/m²/day, respectively) from gestation day 6 through day 20 postpartum. Mean maternal body weight was significantly reduced on gestation day 20 in animals dosed at 300 and 1000 mcg/kg/day. The mean duration of gestation was slightly, but statistically significantly, increased at 100, 300, and 1000 mcg/kg/day. The mean percentage of pups that survived to day 4 was reduced in relation to dosage. On lactation day 5, the percentage of pups with a reflex to right themselves when placed on their back was significantly reduced at 1000 mcg/kg/day. No effects on the ability of pups to learn were observed, and the ability of the offspring of treated rats to reproduce was not affected.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of topically administered calcipotriene and betamethasone dipropionate in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. It is not known whether topically administered calcipotriene or corticosteroids could result in sufficient systemic absorption to produce detectable quantities in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Taclonex® Ointment and any potential adverse effects on the breastfed child from Taclonex® Ointment or from the underlying maternal condition.

Clinical Considerations

To minimize potential exposure to the breastfed infant via breast milk, use Taclonex® Ointment on the smallest area of skin and for the shortest duration possible while breastfeeding. Advise breastfeeding women not to apply Taclonex® Ointment directly to the nipple and areola to avoid direct infant exposure [see Use in Specific Populations (8.4)].

	分 類
オーストラリア : The Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy	B1 (2024 年 10 月)

参考:分類の概要

オーストラリアの分類 : The Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy

B1:Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児に関する海外情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、欧州の製品概要及び米国の添付文書と異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

[ドボベツ®軟膏]

出典	記載内容
欧州の製品概要 (2018 年 8 月)	4.2 Posology and method of administration <u>Paediatric population</u> The safety and efficacy of Daivobet® ointment in children below 18 years have not been established. Currently available data in children aged 12 to 17 years are described in section 4.8 and 5.1 but no recommendation on a posology can be made. 4.8 Undesirable effects <u>Paediatric population</u> In an uncontrolled open study, 33 adolescents aged 12-17 years with psoriasis vulgaris were treated with Daivobet® ointment for 4 weeks to a maximum of 56 g per week. No new adverse events were observed and no concerns regarding systemic corticosteroid effect were identified. The size of this study does however not allow firm conclusions regarding the safety profile of Daivobet® ointment in children and adolescents. 5.1 Pharmacodynamic properties <u>Paediatric population</u> The adrenal response to ACTH challenge was measured in an uncontrolled 4-week study in 33 adolescents aged 12-17 years with body psoriasis who used up to 56 g per week of Daivobet® ointment. No cases of HPA axis suppression were reported. No hypercalcaemia was reported but one patient had a possible treatment-related increase in urinary calcium.

出典	記載内容
米国の 添付文書 (2020 年 3 月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of the use of Taclonex® Ointment in pediatric patients under the age of 12 years have not been established. The safety and effectiveness of Taclonex® Ointment for the treatment of plaque psoriasis have been established in the age group 12 to 17 years. In a prospective, uncontrolled trial, 33 pediatric subjects ages 12-17 years with plaque psoriasis on the body were treated with Taclonex® Ointment for 4 weeks up to a maximum of 55.8 g per week. Subjects were assessed for HPA axis suppression and effects on calcium metabolism. No adverse effects on adrenal suppression were observed. No hypercalcemia was observed but one subject had a possible treatment-related increase in urinary calcium [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.2)]. Because of a higher ratio of skin surface area to body mass, pediatric patients are at a greater risk than adults of systemic toxicity when treated with topical drugs. They are, therefore, also at greater risk of HPA axis suppression and adrenal insufficiency upon the use of topical corticosteroids [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.2)]. Rare systemic toxicities such as Cushing's syndrome, linear growth retardation, delayed weight gain, and intracranial hypertension have been reported in pediatric patients, especially those with prolonged exposure to large doses of high potency topical corticosteroids. Local adverse reactions including striae have also been reported with use of topical corticosteroids in pediatric patients.

[ドボベット®ゲル]

出典	記載内容
欧州の製品概要 (2019 年 10 月)	4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Daivobet® gel in children below 18 years have not been established. Currently available data in children aged 12 to 17 years are described in section 4.8 and 5.1, but no recommendation on a posology can be made. 4.8 Undesirable effects <u>Paediatric population</u> No clinically relevant differences between the safety profiles in adult and adolescent populations have been observed. A total of 216 adolescent subjects were treated in three open label clinical trials. See section 5.1 for further details regarding the trials. 5.1 Pharmacodynamic properties <u>Paediatric population</u> <i>Scalp</i> Effects on calcium metabolism were investigated in two uncontrolled open 8-week studies including in total 109 adolescents aged 12-17 years with scalp psoriasis who used up to 69 g per week of Daivobet® gel. No cases of hypercalcaemia and no clinically relevant changes in urinary calcium were reported. The adrenal response to ACTH challenge was measured in 30 patients; one patient showed a decrease in cortisol response to ACTH challenge after 4 weeks of treatment, which was mild, without clinical manifestations, and reversible.

出典	記載内容
欧州の製品概要 (2018 年 8 月) (続き)	<i>Scalp and body</i> Effects on calcium metabolism were investigated in one uncontrolled open 8-week trial in 107 adolescents aged 12-17 years with scalp and body psoriasis who used up to 114.2 g per week of Daivobet® gel. No cases of hypercalcaemia and no clinically relevant changes in urinary calcium were reported. The adrenal response to ACTH challenge was measured in 31 patients; five patients showed a decrease in cortisol response to ACTH challenge where 2 of the 5 patients showed only borderline decreases. Four of the patients showed decrease after 4 weeks of treatment and 2 showed decrease after 8 weeks including 1 patient showing a decrease at both periods. These events were mild, without clinical manifestations, and reversible.
米国の 添付文書 (2020 年 8 月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of Taclonex Topical Suspension for the treatment of plaque psoriasis of the scalp and body have been established in pediatric patients age 12 to 17 years. The use of Taclonex Topical Suspension for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled trials in adults and from three uncontrolled trials in pediatric subjects that enrolled 109 adolescents with moderate psoriasis of the scalp and 107 adolescents with psoriasis of the scalp and body. After 4 weeks of once daily treatment with Taclonex Topical Suspension, HPA axis suppression was observed in 3% of adolescents with psoriasis of the scalp and 16% of adolescents with psoriasis of the scalp and body. Calcium metabolism was evaluated in 107 adolescents with psoriasis of the scalp and body treated with Taclonex Topical Suspension and no cases of hypercalcemia or clinically relevant changes in urinary calcium were reported [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.2), <i>Adverse Reactions</i> (6.1), and <i>Clinical Pharmacology</i> (12.2)]. Because of a higher ratio of skin surface area to body mass, pediatric patients are at a greater risk than adults of systemic toxicity when treated with topical corticosteroids. Pediatric patients are, therefore, also at greater risk of HPA axis suppression and adrenal insufficiency with the use of topical corticosteroids including Taclonex Topical Suspension [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.2)]. Rare systemic toxicities such as Cushing's syndrome, linear growth retardation, delayed weight gain, and intracranial hypertension have been reported in pediatric patients, especially those with prolonged exposure to large doses of high potency topical corticosteroids. Local adverse reactions including striae have also been reported with use of topical corticosteroids in pediatric patients. The safety and effectiveness of Taclonex Topical Suspension in pediatric patients less than 12 years of age have not been established.

[ドボベツト®フォーム]

出典	記載内容
欧州の製品概要 (2020 年 9 月)	4.2 Posology and method of administration <u>Special populations</u> <u>Paediatric population</u> The safety and efficacy of Enstilar foam in children below 18 years have not been established. Currently available data in children aged 12 to 17 years are described in sections 4.8 and 5.1, but no recommendation on a posology can be made. 4.8 Undesirable effects <u>Paediatric population</u> No clinically relevant differences between the safety profiles in adult and adolescent populations have been observed. A total of 106 adolescent subjects were treated in one open-label clinical trial. See section 5.1 for further details regarding this trial. 5.1 Pharmacodynamic properties <u>Paediatric population</u> The effects on calcium metabolism were investigated in an uncontrolled, open-label, 4-week trial in 106 adolescents aged 12 to 17 years with scalp and body psoriasis. The subjects used up to 105 g Enstilar per week. No cases of hypercalcaemia and no clinically relevant changes in urinary calcium were reported. The adrenal response to ACTH challenge was measured in a subset of 33 subjects with extensive plaque psoriasis involving at least 20% of the scalp and 10% of the body surface area. After 4 weeks of treatment with Enstilar, 2 subjects had a cortisol level ≤ 18 mcg/dL at 30 minutes after ACTH challenge, but had normal response at 60 minutes. A third subject had minimal cortisol response to the ACTH challenge test at baseline resulting in inconclusive results after the treatment. None of these cases had any clinical manifestations.
米国の 添付文書 (2020 年 10 月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of Enstilar Foam for the treatment of mild to severe plaque psoriasis have been established in pediatric patients age 12 to 17 years. The use of Enstilar Foam for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled trials in adults and from one uncontrolled trial in 106 adolescents age 12 to 17 years with psoriasis of the body and scalp. Calcium metabolism was evaluated in all pediatric subjects and no cases of hypercalcemia or clinically relevant changes in urinary calcium were reported. Hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis suppression was evaluated in a subset of 33 pediatric subjects with moderate plaque psoriasis of the body and scalp (mean body surface area involvement of 16% and mean scalp area involvement of 56%). After 4 weeks of once daily treatment with a mean weekly dose of 47 grams, HPA axis suppression was observed in 3 of 33 subjects (9%) [see <i>Warnings and Precautions (5.2), Adverse Reactions (6.1) and Clinical Pharmacology (12.2)</i>]. Because of a higher ratio of skin surface area to body mass, children under the age of 12 years are at particular risk of systemic adverse effects when they are treated with topical corticosteroids. Pediatric patients are, therefore, also at greater risk of HPA axis suppression and adrenal insufficiency with the use of topical corticosteroids including Enstilar Foam [see <i>Warnings and Precautions (5.3) and Clinical Pharmacology (12.2)</i>]. Cushing's syndrome, linear growth retardation, delayed weight gain, and intracranial hypertension have been reported in pediatric patients treated with topical corticosteroids. Local adverse reactions including striae have been reported with use of

出典	記載内容
	topical corticosteroids in pediatric patients. The safety and effectiveness of Enstilar Foam in pediatric patients less than 12 years of age have not been established.
カナダの 添付文書 (2022 年 5 月)	1.1 Pediatrics Pediatrics (<18 years of age): The safety of ENSTILAR for the treatment of mild to severe psoriasis vulgaris has been evaluated in pediatric patients aged 12 to 17 years treated once daily for up to 4 weeks (see ADVERSE REACTIONS and ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacodynamics). Efficacy in pediatric patients aged 12 to 17 years is supported by efficacy data from adequate and well-controlled studies in the adult population age 18 years and above. The safety and efficacy of ENSTILAR in pediatric patients less than 12 years of age have not been evaluated. The use of ENSTILAR in pediatric patients less than 12 years of age is not recommended (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations). 4.2 Recommended Dose and Dosage Adjustment <i>Pediatrics (< 18 years of age)</i> The safety of ENSTILAR has been evaluated in pediatric patients age 12 to 17 years treated once daily for up to 4 weeks (see ADVERSE REACTIONS and ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacodynamics). Efficacy in pediatric patients aged 12 to 17 years is supported by efficacy data from adequate and well-controlled studies in the adult population age 18 years and above. Children may demonstrate greater susceptibility to systemic corticosteroid related adverse effects due to a larger skin surface area to body weight ratio as compared to adults. The safety and efficacy of ENSTILAR in pediatric patients less than 12 years of age have not been evaluated. The use of ENSTILAR in pediatric patients less than 12 years of age is not recommended. 7.1.3 Pediatrics Pediatrics (<18 years of age): The safety of ENSTILAR for the treatment of psoriasis vulgaris has been evaluated in pediatric patients aged 12 to 17 years treated once daily for up to 4 weeks (see ADVERSE REACTIONS and ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacodynamics). Efficacy in pediatric patients aged 12 to 17 years is supported by efficacy data from adequate and well-controlled studies in the adult population age 18 years and above. Children may demonstrate greater susceptibility to systemic corticosteroid related adverse effects due to a larger skin surface area to body weight ratio as compared to adults. The safety and efficacy of ENSTILAR in pediatric patients less than 12 years of age have not been evaluated. The use of ENSTILAR in pediatric patients less than 12 years of age is not recommended.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

授乳婦への投与についての参考情報：

国立成育医療研究センターのサイト

(https://www.ncchd.go.jp/kusuri/lactation/qa_junyu.html#q6) (2024/10/15)

授乳中のお薬 Q&A、

Q 皮膚科用剤・軟膏（ステロイド）より一部抜粋

乳頭や乳頭周囲に塗る必要がある場合には、赤ちゃんの口に入らないように授乳時にガーゼなどでふきとってから授乳するとよいでしょう。

製造販売元

レオファーマ株式会社

東京都千代田区神田神保町1-105

MAT-77635

2024 年 12 月改訂