

製造販売後調査 集計結果

(安全性情報)

尋常性乾癬治療剤

劇薬 処方箋医薬品 薬価基準収載

**ドボベット<sup>®</sup>軟膏  
ゲル**

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<sup>®</sup>Ointment・Dovobet<sup>®</sup>Gel** \*注意 — 医師等の処方箋により使用すること

## 特定使用成績調査 (安全性情報) のまとめ

2021年1月

製造販売元

レオファーマ株式会社

販売元

協和キリン株式会社



## はじめに

ドボベツト®軟膏（以下、軟膏剤）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52.2 $\mu$ g/g（カルシポトリオールとして50.0 $\mu$ g/g）と副腎皮質ホルモンであるベタメタゾンジプロピオン酸エステル0.643mg/gを含有する配合剤であり、LEO Pharma A/S（デンマーク）で開発されました。軟膏剤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ます。2001年10月、軟膏剤は、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、2020年8月現在、欧州諸国や北米、中国など90カ国以上で承認されています。日本では、2014年7月に承認され、6年間の再審査期間が付与されました。

ドボベツト®ゲル（以下、ゲル剤）は、2008年5月に米国で初めて承認され、2020年8月現在、欧米諸国など90カ国以上で承認されています。日本では2018年2月に承認され、再審査期間として軟膏剤の残余期間が付与されました。

再審査期間中、本剤の製造販売元であるレオファーマ株式会社は、医薬品医療機器等法第14条の4および同施行規則第62条の規定に基づき軟膏剤およびゲル剤それぞれの「新医薬品等の使用の成績等に関する調査」を計画し、販売元である協和キリン株式会社が特定使用成績調査を受託し実施しました。

この度、新医療用医薬品の再審査制度に基づき医薬品医療機器総合機構へ報告した調査結果のうち、安全性に関する内容を本資料にて先生方にご案内させていただきます。

## 目 次

ドボベツト®軟膏 特定使用成績調査	1
Ⅰ. 調査の概要	1
Ⅱ. 症例構成	1
Ⅲ. 安全性	2
①患者背景	2
②副作用発現状況	3
Ⅳ. 長期使用（4週間を超える投与）時の安全性について	4
ドボベツト®ゲル 特定使用成績調査	5
Ⅰ. 調査の概要	5
Ⅱ. 症例構成	5
Ⅲ. 安全性	6
①患者背景	6
②副作用発現状況	7
まとめ	8

# ドボベツト®軟膏 特定使用成績調査

## I. 調査の概要

ドボベツト®軟膏 長期使用に関する特定使用成績調査

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。
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	2014年9月～2017年9月
観察期間	52週
有効性判定基準	改善、不変、悪化、判定不能

## II. 症例構成

調査票を収集した379例のうち、初回以降来院しなかった35例を除いた344例を安全性評価対象症例としました。また、安全性評価対象症例344例のうち、有効性判定不能の3例及び用法・用量\*外の3例を除いた338例を有効性評価対象症例としました。

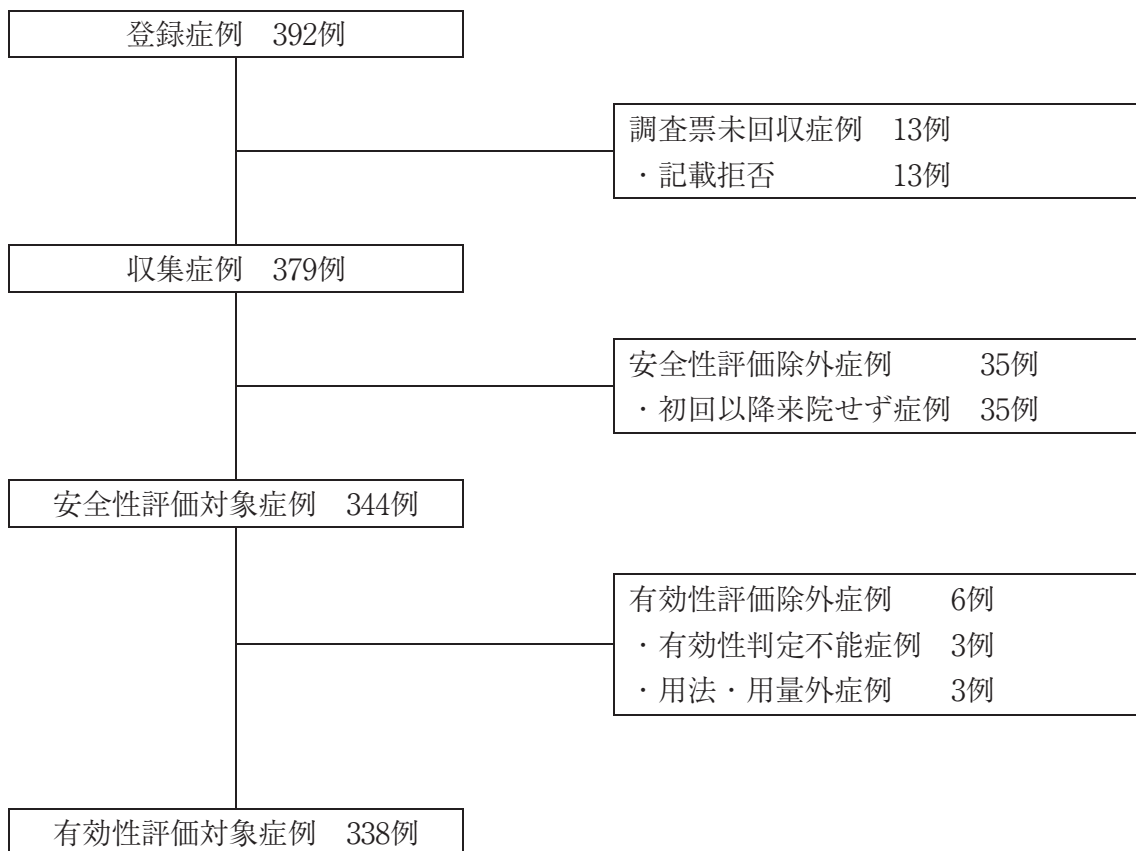


図1 症例構成

\*承認用法・用量：通常、1日1回、患部に適量塗布する。

### Ⅲ. 安全性

#### ①患者背景

安全性評価対象症例344例の患者背景は表1のとおりでした。

表1 患者背景一覧表

項目	分類	例数	(%)	項目	分類	例数	(%)	
対象例数		344	-	合併症	なし	189	54.9	
年齢（歳）	15歳未満	1	0.3		あり	139	40.4	
	15歳以上65歳未満	201	58.4		不明	16	4.7	
	65歳以上	142	41.3		未記載	0	0.0	
	未記載	0	0.0	既往歴	なし	240	69.8	
性別	男性	230	66.9		あり	56	16.3	
	女性		114		33.1	不明	48	14.0
		妊娠無	113		99.1	未記載	0	0.0
		妊娠有	1	0.9	併用薬剤	なし	53	15.4
	未記載	0	0.0	あり		288	83.7	
受診区分	外来	343	99.7	不明		3	0.9	
	入院	1	0.3	未記載		0	0.0	
	未記載	0	0.0	併用療法	なし	289	84.0	
疾患名	尋常性乾癬	344	100.0		あり	54	15.7	
	その他	0	0.0		不明	1	0.3	
	尋常性乾癬+その他	0	0.0		未記載	0	0.0	
	未記載	0	0.0	週あたりの総投与量	30g以下	338	98.3	
重症度	軽症	120	34.9		30g超60g以下	6	1.7	
	中等症	200	58.1		60g超90g以下	0	0.0	
	重症	24	7.0		90g超	0	0.0	
	未記載	0	0.0		未記載	0	0.0	
罹病期間	1年未満	38	11.0	再治療	なし	314	91.3	
	1年以上3年未満	33	9.6		あり	30	8.7	
	3年以上5年未満	19	5.5		未記載	0	0.0	
	5年以上7年未満	32	9.3	観察期間	4週未満	10	2.9	
	7年以上9年未満	20	5.8		4週以上	334	97.1	
	9年以上	108	31.4		未記載	0	0.0	
		未記載	94	27.3	実投与期間	4週未満	13	3.8
連続使用	なし	135	39.2	4週以上		331	96.2	
	あり	209	60.8	未記載		0	0.0	
	未記載	0	0.0	連続使用期間	12週未満	12	3.5	
	12週以上26週未満	8	2.3		26週以上	189	54.9	
	26週以上	189	54.9		未記載	135	39.2	
	未記載	135	39.2					

## ②副作用発現状況

安全性評価対象症例344例における副作用発現割合は1.7% (6/344例)、発現件数は7件でした。本剤の承認時までの副作用の発現割合3.8% (9/239例) と比べ、単純な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はありませんでした。

いずれも既知・非重篤な皮膚症状で、転帰は回復または軽快していました。本調査の重点調査項目である「高カルシウム血症」および「急性腎障害」の報告はありませんでした。

表2 副作用発現症例の概要

副作用名 (PT)	性別	年齢	発現までの日数	発現から回復までの日数	重篤性	転帰	本剤の処置
そう痒症	男	50	15日	50日	非重篤	回復	中止
そう痒症	女	61	40日	7日	非重篤	軽快	中止
そう痒症	女	18	261日	43日	非重篤	軽快	中止
紅斑			261日	43日	非重篤	軽快	中止
体部白癬	女	82	138日	175日	非重篤	軽快	継続
ざ瘡	男	42	176日	120日	非重篤	回復	継続
口囲皮膚炎	男	80	197日	85日	非重篤	回復	継続

(MedDRA/J ver. 22.0)

## IV. 長期使用（4週間を超える投与）時の安全性について

本剤の開発時において、日本人における有効性及び安全性の検討は4週間までに限られていました。

一方、尋常性乾癬は寛解と再燃を繰り返す疾患であることから、間歇的に繰り返し投与される可能性があります。しかしながら、一般的に強力なステロイド外用剤の長期使用による下垂体及び副腎皮質機能抑制等の発現の可能性や、カルシポトリオールによりカルシウム代謝に影響を及ぼす可能性から、漫然と長期間投与することは避けるべきであるとされました。\*

そこで、本調査において、長期使用（4週間を超える投与）時の安全性について検討しました。

安全性評価対象症例344例において、4週間を超える割合は97.1%（334/344例）でした（表1）。発現した副作用6例7件は、いずれも非重篤な皮膚症状であり、下垂体及び副腎皮質機能抑制等やカルシウム代謝に影響を及ぼす可能性を示唆する報告はありませんでした。

副作用の時期別の発現割合は、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）、全期間1.7%（6/344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ませんでした。

表3 本調査における副作用の時期別の発現状況

	1週～4週	5週～20週	21週～36週	37週～52週	全期間
副作用の発現割合	0.3%（1/344例）	0.6%（2/329例）	0.7%（2/267例）	0.4%（1/229例）	1.7%（6/344例）

### \* 【使用上の注意】

#### 2. 重要な基本的注意

(3) 本剤の4週間を超えて投与した際の有効性及び安全性は確立していない〔「臨床成績」の項参照〕。本剤による治療にあたっては経過を十分に観察することとし、漫然と使用を継続しないこと。

（本剤添付文書2019年7月改訂（第2版））

# ドボベツ®ゲル 特定使用成績調査

## I. 調査の概要

ドボベツ®ゲル 頭皮への使用に関する特定使用成績調査

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。
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	2018年6月～2020年3月
観察期間	8週
有効性判定基準	改善、不変、悪化、判定不能

## II. 症例構成

調査票を収集した360例のうち、初回以降来院しなかった74例を除いた286例を安全性評価対象症例としました。また、安全性評価対象症例286例のうち、用法・用量\*外の12例及び有効性判定不能の5例（重複あり）を除いた270例を有効性評価対象症例としました。

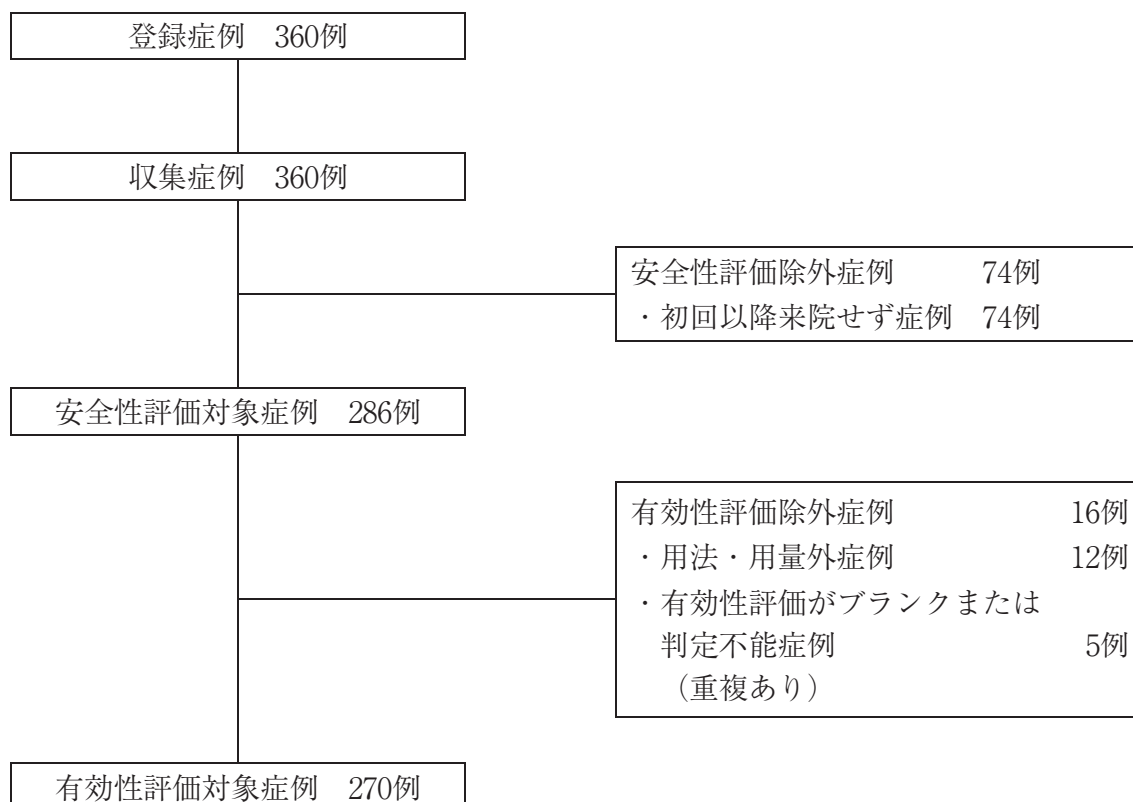


図1 症例構成

\*承認用法・用量：通常、1日1回、患部に適量塗布する。



### Ⅲ. 安全性

#### ①患者背景

安全性評価対象症例286例の患者背景は表1のとおりでした。

表1 患者背景一覧表

項目	分類	例数	(%)	項目	分類	例数	(%)	
対象例数		286	-	合併症	なし	175	61.2	
年齢（歳）	15歳未満	0	0.0		あり	99	34.6	
	15歳以上65歳未満	200	69.9		不明・未記載	12	4.2	
	65歳以上	86	30.1	既往歴	なし	209	73.1	
	不明・未記載	0	0.0		あり	44	15.4	
			不明・未記載		33	11.5		
性別	男性	185	64.7	併用薬剤	なし	80	28.0	
	女性	妊娠無	101		100.0	あり	202	70.6
		妊娠有	0		0.0	不明・未記載	4	1.4
	不明・未記載	0	0.0	併用療法	なし	234	81.8	
受診区分	外来	280	97.9		あり	52	18.2	
	入院	6	2.1		不明・未記載	0	0.0	
	不明・未記載	0	0.0	週あたりの 総投与量	30g以下	284	99.3	
疾患名	尋常性乾癬	286	100.0		30g超60g以下	1	0.3	
	その他	0	0.0		60g超90g以下	0	0.0	
	尋常性乾癬+その他	0	0.0		90g超	0	0.0	
	不明・未記載	0	0.0		不明・未記載	1	0.3	
重症度	軽症	113	39.5	本剤使用 部位	頭皮	246	86.0	
	中等症	151	52.8		頭皮以外	39	13.6	
	重症	22	7.7		不明・未記載	1	0.3	
	不明・未記載	0	0.0	観察期間	4週未満	11	3.8	
罹病期間	1年未満	32	11.2		4週以上8週未満	22	7.7	
	1年以上3年未満	32	11.2		8週以上	253	88.5	
	3年以上5年未満	20	7.0		不明・未記載	0	0.0	
	5年以上7年未満	27	9.4					
	7年以上9年未満	20	7.0					
	9年以上	81	28.3					
	不明・未記載	74	25.9					
ドボバット® 軟膏の投与 有無	なし	171	59.8					
	あり	115	40.2					
	不明・未記載	0	0.0					

## ②副作用発現状況

安全性評価対象症例286例における副作用発現割合は1.4% (4/286例)、発現件数は5件でした。本剤の承認時までの副作用の発現割合5.9% (6/101例) と比べ、単純な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はありませんでした。

いずれも既知・非重篤な皮膚症状で、転帰は回復または軽快していました。本調査の重点調査項目である「高カルシウム血症」および「急性腎障害」の報告はありませんでした。

表2 副作用発現症例の概要

副作用名 (PT)	性別	年齢	発現までの日数	発現から回復までの日数	重篤性	転帰	本剤の処置
適用部位毛包炎	女	23	39日	15日	非重篤	軽快	継続
適用部位毛包炎	男	68	44日	12日	非重篤	回復	中止
適用部位ざ瘡	男	49	77日	85日	非重篤	軽快	中止
皮膚乾燥	男	67	29日	135日	非重篤	回復	継続
皮膚萎縮			58日	106日	非重篤	軽快	継続

(MedDRA/J ver. 23.0)

## まとめ

### ドボベツト<sup>®</sup>軟膏 特定使用成績調査

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）における本剤の安全性・有効性について確認するため本調査を実施し、安全性に関する結果は次のとおりでした。

- 副作用発現割合は1.7%（6/344例）、発現件数は7件でした。
- いずれの副作用も既知・非重篤な皮膚症状で転帰は回復または軽快していました。
- 重点調査項目である「高カルシウム血症」および「急性腎障害」の発現はありませんでした。
- 長期使用（4週間を超える投与）の割合は97.1%（334/344例）でした。
- 長期使用（4週間を超える投与）において、投与期間の長期化に伴う副作用発現割合の上昇は認められませんでした。

### ドボベツト<sup>®</sup>ゲル 特定使用成績調査

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ため本調査を実施し、安全性に関する結果は次のとおりでした。

- 副作用発現割合は1.4%（4/286例）、発現件数は5件でした。
- いずれの副作用も既知・非重篤な皮膚症状で転帰は回復または軽快していました。
- 重点調査項目である「高カルシウム血症」および「急性腎障害」の発現はありませんでした。

