

ドボベット®軟膏に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
レオ ファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情
報を適正使用以外の営利目的に利用することはできま
せん。

レオ ファーマ株式会社

ドボベット[®]軟膏

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び 添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

レオ ファーマ株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	6
1.5.1	製品開発の根拠	6
1.5.1.1	はじめに	6
1.5.1.2	尋常性乾癬治療の現状.....	6
1.5.1.2.1	尋常性乾癬の病態及び疫学.....	6
1.5.1.2.2	尋常性乾癬の治療方法.....	7
1.5.1.2.3	活性型ビタミン D ₃ 外用剤及びステロイド外用剤の作用	8
1.5.1.2.4	外用剤塗布の実態.....	9
1.5.1.2.5	活性型ビタミン D ₃ 外用剤及びステロイド外用剤の併用使用時の問 題点	9
1.5.1.3	LEO 90105 の臨床上の位置づけ.....	10
1.5.2	開発の経緯	11
1.5.2.1	品質に関する試験	11
1.5.2.2	非臨床に関する試験	11
1.5.2.2.1	非臨床薬理試験.....	11
1.5.2.2.2	非臨床薬物動態試験.....	12
1.5.2.2.3	毒性試験.....	13
1.5.2.3	新添加物ポリオキシプロピレン-11 ステアリルエーテルの毒性.....	14
1.5.2.4	外国における臨床開発の経緯	14
1.5.2.5	日本における臨床開発の経緯	14
1.5.2.6	臨床データパッケージ	17
1.5.3	参考文献	19

表一覧

表 1.5-1	臨床データパッケージ.....	18
表 1.5-2	効能・効果及び用法・用量（案）	18

図一覧

図 1.5-1	ピラミッド計画.....	7
図 1.5-2	開発の経緯図.....	16

略号一覧

略号	日本語	英語
MMP	マトリックスメタロプロテアーゼ	Matrix metalloproteinase
PASI	乾癬の面積と重症度の指標	Psoriasis Area and Severity Index
m-PASI	PASI 変法	modified PASI
PPG-11	ポリオキシプロピレン-11	Polyoxypropylen-11
QOL	生活の質	Quality of Life
WHO	世界保健機構	World Health Organization

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 製品開発の根拠

1.5.1.1 はじめに

LEO 90105 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 µg/g（カルシポトリオールとして 50.0 µg/g）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 0.643 mg/g を含有する配合剤であり、LEO Pharma A/S（デンマーク）で開発された。

LEO 90105 の 2 つの配合成分はともに、尋常性乾癬治療の第一選択薬として世界的に汎用されている。日本では、カルシポトリオール（無水物）は「ドボネックス®軟膏 50µg/g」として、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルは「リンデロン® - DP 軟膏」として市販されている。

LEO 90105 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。本剤は 1 日 1 回、病変部に塗布し、推奨使用期間は 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、米国で承認申請を行い、2006 年に承認された。2014 年（平成 26 年）3 月現在、本剤は、97 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。2001 年（平成 13 年）10 月から 2014 年（平成 26 年）2 月までに治療コースとして約 [] コースが処方されている（当該期間中の販売量に基づき算出）。

日本では、健康成人男性被験者を対象とした安全性試験（MCB 0901 試験及び MCB 0902 試験）、尋常性乾癬患者を対象とした LEO 90105 の有効性及び安全性を検討する二重盲検試験（MCB 0903 試験）及び薬物動態試験（MCB 0904 試験）が実施された。

1.5.1.2 尋常性乾癬治療の現状

1.5.1.2.1 尋常性乾癬の病態及び疫学

尋常性乾癬は、免疫・炎症反応と表皮角化細胞の増殖と分化異常を特徴とする慢性炎症性角化疾患である。皮膚の主症状は、著明な紅斑と肥厚化並びに鱗屑で覆われた皮膚の発赤（局面型皮疹）であり、上皮の増殖速度が増して表皮角化細胞の分化が障害されることで表皮が肥厚し、さらに肥厚した不全角化の角質層に覆われることによって生じ [1,2]、一般的に寛解と再燃を繰り返す。

乾癬でみられる免疫・炎症反応には活性化 T 細胞（Th1 及び Th17）と樹状細胞（Tip-DC）が重要な役割を果たしている。その T 細胞の分化・増殖には樹状細胞の産生するサイトカイン（IL-23 及び IL-12）が関係し、活性化された Th17 の産生する IL-22 及び IL-17 が表皮角化細胞の増殖と角化異常をもたらす [3,4]。

乾癬の有病率には地域差及び人種差があるといわれている [5]。日本においては、乾癬の有病率に関して全国的で大規模な疫学調査は報告されていないが、都道府県など限られた地域での調査はいくつか実施されており、乾癬の有病率は人口 1000 人中 1～2 人とする報告がある [6,7]。

1.5.1.2.2 尋常性乾癬の治療方法

現時点では、乾癬の根治療法は確立しておらず、慢性に経過する疾患であることから治療は長期にわたり、その目的は、紅斑、肥厚、鱗屑の程度、そう痒などの合併症状の軽減である。

乾癬に対する治療方法は患者ごとに、乾癬の病型、病変の部位、重症度、臨床症状、合併症、前治療の効果、さらには医師の判断、患者の経済的要因などが考慮された上で決定される。すなわち、全ての患者に適応できるような効果的な治療方法というものはなく、個々の患者の要望や症状を考慮し、治療効果が最適でかつ有害事象発現の危険性を最小限に抑えた治療方法が選択される。

治療方法は、外用療法、光線療法及び全身療法の大きく分けて 3 つあり、それぞれの特性を考え、単剤療法、併用療法など種々の工夫がなされている。日本では、乾癬に関していくつかの治療方針が示されているが、現在のところ外用療法に関するガイドラインはない。近年では、飯塚により乾癬治療に対して図 1.5-1 に示すピラミッド計画が提唱されている [8]。

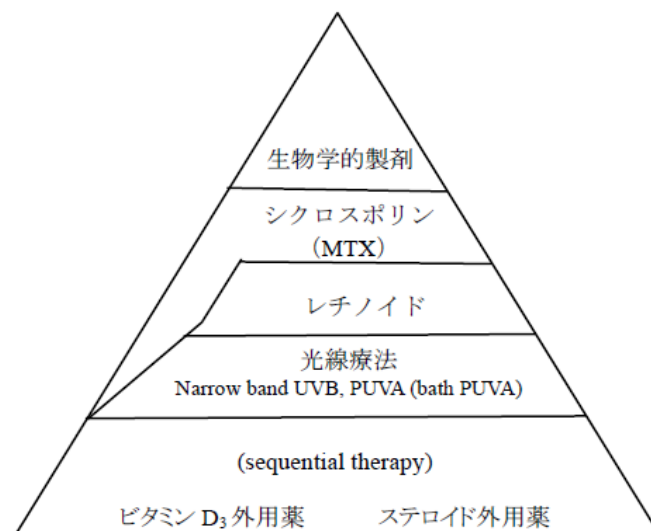


図 1.5-1 ピラミッド計画

このピラミッド計画は病態に応じて 5 段からなり、最下段は活性型ビタミン D₃ 外用剤及びステロイド外用剤であり、次いで光線療法、レチノイド、シクロスポリン、そして生物学的製剤の適用の順に上に位置している。このピラミッド計画では、外用剤は上に位置する治療法と併用が可能である。軽症の場合は外用剤のみで、中等症以上では全身療法や光線療法を併用して治療を行う [9]。

乾癬に対する外用療法としては、かつてはステロイド外用剤の使用が圧倒的に多かったが、活性型ビタミン D₃外用剤の上市以降、徐々にその使用が増加し、現在では活性型ビタミン D₃外用剤はステロイド外用剤とともに外用療法の中心となっている [7]。

病変が限局性で軽症の場合には、ステロイド外用剤や活性型ビタミン D₃外用剤を用いることが第一選択であり、中等症から重症例の治療においてもこれらの外用は基本となる [10]。

米国皮膚科学会は、2009 年に「乾癬及び関節症性乾癬の治療管理に関するガイドライン」を公表しており、その中で「外用療法による乾癬の治療と管理に関するガイドライン [11]」が示されている。このガイドラインでは、外用療法については、「ステロイドは外用剤による乾癬治療の主力であるが、最も強力な治療効果の高いステロイド外用剤は短期間の使用でしか承認されていない（2～4 週間）。しかしながら、強力なステロイド外用剤は臨床の現場ではしばしば長期間にわたり使用されていることから、発現の可能性がある副作用を早い段階で発見するために患者を注意深く観察することが必要である。さらに長期にわたる治療においては強力なステロイド外用剤から他の薬剤への置き換え又はステロイドを含有する薬剤に対する曝露を低く抑えつつより高い有効性が得られるよう薬剤の併用使用を考慮すべきである。活性型ビタミン D₃外用剤、レチノイド外用剤又はカルシニューリンインヒビターといった薬剤を用いる方法は有益である。」と述べられている。

1.5.1.2.3 活性型ビタミン D₃外用剤及びステロイド外用剤の作用

活性型ビタミン D₃外用剤は、ステロイド外用剤とともに乾癬や角化症で広く使用されている。カルシポトリオールをはじめとする活性型ビタミン D₃外用剤の乾癬への臨床効果発現機序として、表皮細胞の分化誘導作用や増殖抑制作用 [12] に加え、炎症性サイトカイン調節作用 [13]、アポトーシス誘導作用 [14]、制御性 T 細胞誘導作用 [15] などの薬理作用による可能性が報告されている。活性型ビタミン D₃外用剤の問題点としては、十分な効果発現までに時間がかかることが多い（最適な効果を得るためには約 8 週間必要）、局所の刺激感、高カルシウム血症などが挙げられる [16]。

乾癬治療におけるステロイド外用剤は、抗炎症作用、免疫抑制作用、ケラチノサイト増殖抑制作用により効果をもたらすと考えられる。また肥満細胞に働きかけ、病変部の止痒作用もある [17]。しかし、ステロイド外用剤では治療効果は期待されるものの、皮膚萎縮、潮紅、紫斑、毛細血管拡張などの局所的な副作用を発現する。これら副作用は最強（strongest）クラス*のステロイド外用剤では塗布後 4 週間以降、非常に強力（very strong）クラス*のステロイド外用剤では塗布後 6 週間以降に発現する可能性が高まるとされている。また、全身性の副作用として副腎皮質機能の抑制があるが、これは最強クラスでは 10 g/日以上、非常に強力クラスでは 20 g/日以上で発現する可能性が高まるとされている [18]。最強に分類されるステロイド外用剤であるクロベタゾールプロピオン酸エステル及び分類される非常に強力ベタメタゾンジプロピオン酸エス

* 血管収縮機能と抗炎症作用の強弱によって、ステロイド外用薬を最強（strongest）、非常に強力（very strong）、強力（strong）、中程度（medium）、弱い（weak）の 5 段階に分類している。（日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン）

テルの添付文書では、重要な基本的注意の項において「大量又は長期にわたる広範囲の使用」について注意喚起されており、このような使用による緑内障、後嚢白内障等の発現や下垂体・副腎皮質系機能の抑制について言及されている。また、ステロイド外用療法では、中止後のリバウンドも問題となっている [11]。

1.5.1.2.4 外用剤塗布の実態

外用療法は、乾癬治療の第一選択であるが、最近では、この外用療法自体が患者のストレスになっていることが注目されている。外用剤使用によるストレスは、患者の生活の質（QOL）を下げる一因であるだけでなく、コンプライアンスの低下や治療効果の低下につながる重要な因子である。中川ら [19] は、乾癬患者に対するアンケート調査の結果を基に、治療に関するストレスとして、外用剤を塗布する行為そのもの、外用剤による衣服の汚れ、自宅で治療にかかる時間などがあると報告している。また、安部ら [20] は、乾癬治療を受けている外来患者に外用剤塗布回数についてアンケートを行い、1日1回ないしは2日に1回の塗布回数が理想的であるという結果を得たことを報告している。この報告の中では東京地区乾癬患者友の会の調査でも実際の外用剤塗布回数は約7割の患者で1日1回のみであるということも述べられている。また、外用療法では1日2回の外用剤の塗布ができている患者は約半数というデータもある [21]。

1.5.1.2.5 活性型ビタミン D₃ 外用剤及びステロイド外用剤の併用使用時の問題点

外用療法の中で、活性型ビタミン D₃ 外用剤とステロイド外用剤の各々の利点を生かして両薬剤を併用使用することは少なくない。活性型ビタミン D₃ 外用剤とステロイド外用剤の併用使用では、活性型ビタミン D₃ 外用剤による表皮細胞の増殖抑制作用と、ステロイド外用剤による抗炎症・免疫抑制作用により強い抗乾癬作用を示すと考えられる。さらに、ステロイド外用剤が活性型ビタミン D₃ 外用剤による皮膚の刺激感を軽減し、また活性型ビタミン D₃ 外用剤の併用により副作用の懸念が大きいステロイド外用剤の使用量を減少させる可能性も考えられる。実際に、ステロイド外用剤と活性型ビタミン D₃ 外用剤の併用治療の効果については、国内外の複数の臨床試験で確認されている [22,23,24,25,26,27,28]。

活性型ビタミン D₃ 外用剤とステロイド外用剤との併用にはいくつかの方法があり、①朝ステロイド外用剤、夜活性型ビタミン D₃ 外用剤を塗布する方法、②平日は活性型ビタミン D₃ 外用剤を塗布し、土・日はステロイド外用剤を塗布する方法、③重層法、④使用時に混合し塗布する方法、⑤あらかじめ混合したものを処方する方法などが挙げられる [16]。

活性型ビタミン D₃ 外用剤とステロイド外用剤の併用使用では、いかに薬剤塗布による患者の負担を軽くしコンプライアンスを高め、治療効果の改善につなげるかを考えることが重要である。外用療法における負担を軽減し、既存の治療方法を超えた著しい改善を得るには、可能な限り塗布に要する時間及び回数を減少させること、あらかじめ活性型ビタミン D₃ 外用剤とステロイド外用剤を配合した製剤が使用できるようになることが必要である。

あらかじめ両剤を配合した製剤は、利便性の点からだけでなく、効力の点からもその必要性が認められる。小澤 [29] は、各種活性型ビタミン D₃ 外用剤とステロイド外用剤の混合後の各薬

剤の残存率を示し、混合することにより各薬剤の力価が低下するような配合不適と判断される組み合わせがあることを指摘した。また、外国でもカルシポトリオールとステロイド外用剤との混合において、ステロイド外用剤の種類によっては活性型ビタミン D₃ の活性が低下することが示されている [30]。これらのことから、医師が自ら又は薬局で外用剤を混合するといった安易な混合は避けるべきである。加えて、医師もしくは薬剤師による混合処方においては、軟膏への細菌などの混入の可能性や標準的な処方が確立されていないといった問題点も指摘される。

1.5.1.3 LEO 90105 の臨床上の位置づけ

LEO 90105 は、カルシポトリオールとステロイドの相加効果を期待する配合剤として開発された。

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、それらはカルシポトリオールとの併用に適切なステロイドを選択する際の参考にされた。WHO 分類[†]で「moderately potent (WHO group II)」に分類されるステロイドとカルシポトリオールの併用使用では、カルシポトリオール単剤の 1 日 2 回塗布に比べて、有意に高い有効性は示されなかったが [22]、「potent 又は very potent (WHO group III 又は WHO group IV)」に分類されるステロイドと併用した場合には、有意に高い有効性を示した [22,23,24,25]。一方で、併用による有害事象の報告はカルシポトリオール単剤塗布に比べ少なく [22,23,24,25]、その安全性プロファイルはステロイド単剤塗布の場合と同様であった [25,26]。

LEO Pharma A/S（デンマーク）では、尋常性乾癬治療剤としてステロイドと既に自社で開発、販売していたカルシポトリオールとの配合剤の開発に着手した。ベタメタゾンジプロピオン酸エステルは「potent」に分類される強力な作用を有し、世界中の臨床の場で広く使用され、他のベタメタゾン化合物に比較し高い安定性を有することから選択された。また、配合剤の開発にあたり、それぞれの配合成分の安定性に影響しない配合に適した基剤を開発した。カルシポトリオール水和物は、尋常性乾癬に対する有効性に加えてこの基剤及び製造に対して適切な物理的性質を有していることから原薬として用いられた。

LEO 90105 に期待される臨床的有用性については、以下のように考える。

- 1) 併用使用による有効性・安全性の向上
- 2) 臨床現場での簡便な使用
- 3) 塗布時間及び回数を減らすことによる外用療法によるストレスの軽減と患者のコンプライアンスの向上

[†] group I: weak, group II: moderately potent, group III: potent, group IV: very potent

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 品質に関する試験

■■■■年及び■■■■年に開発されたカルシポトリオール（無水物）に対する薄層クロマトグラフィー及び液体クロマトグラフィーの試験方法を基に、■■■■年カルシポトリオール水和物に対し最初の規格及び試験方法を設定した。その規格及び試験方法を本邦の記載要領に従って整備し、日本薬局方の通則、製剤総則及び一般試験法に従い、日本における原薬及び製剤の規格及び試験方法を設定した。

なお、原薬のベタメタゾンジプロピオン酸エステルは日本薬局方に適合するものを用い、原薬等登録原簿を利用する。

原薬のカルシポトリオール水和物及び製剤の安定性試験はすべて外国で実施した。原薬については長期保存試験、加速試験、光安定性試験及び苛酷試験を実施し、これらの試験結果に基づいて、リテスト期間は 36 ヶ月と設定した。製剤については長期保存試験、中間的試験、加速試験、光安定性試験及び使用時の安定性試験を実施した。これまでに得られている安定性試験結果に基づいて、本剤の有効期間は室温で 24 ヶ月とした。

1.5.2.2 非臨床に関する試験

1.5.2.2.1 非臨床薬理試験

1) 効力を裏付ける試験

カルシポトリオールは活性型ビタミン D₃ 誘導体として広く知られており、活性型ビタミン D 受容体に親和性を示す。受容体と結合することにより、細胞増殖抑制作用、細胞周期調節作用、細胞分化誘導作用、Th17 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 [31,32,33,34,35]。また、1.5.1.2.3 項に示したとおり、活性型ビタミン D₃ 誘導体では、炎症性サイトカイン調節作用、アポトーシス誘導作用、制御性 T 細胞誘導作用などの薬理作用が報告されている [13,14,15]。

一方、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルは合成ステロイドであり、皮膚炎症動物モデルで強力な抗炎症活性を示した [36]。なお、ステロイドは、主に炎症促進性サイトカインや炎症性メディエーターの発現を抑制することが知られている [37]。

カルシポトリオール単独又はベタメタゾンジプロピオン酸エステル単独若しくは両剤併用時のヒト Th1/Th17 細胞の分化及び活性化に対する作用を、培養上清中の Th1/Th17 サイトカイン量を測定することにより検討した（試験番号 REP-PAL-2012-01）。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、いずれも 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た。また、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。本試験結果から、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 サイトカイン産生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。

2) 副次的薬理試験

外用ステロイド剤は表皮及び真皮に作用して皮膚萎縮を惹起しうる。線維芽細胞及び角化細胞での I 型プロコラーゲン、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) -1、MMP-3 及びヒアルロン酸産生量を指標として、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両剤併用時の皮膚萎縮作用を検討し、単独投与時の作用と比較した (試験番号 REP-HND-2012-03)。その結果、ベタメタゾン単独投与で観察された皮膚萎縮に関連するバイオマーカーの変化は、カルシポトリオールを併用することにより拮抗されることが示唆された。

3) 安全性薬理試験

カルシポトリオール水和物又はベタメタゾンジプロピオン酸エステルの単剤投与での安全性薬理コアバッテリーを全身曝露量を考慮して、経口投与で実施した。カルシポトリオール水和物及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル単剤をラットに経口投与したところ、呼吸器系 (試験番号 20030646 PCR 及び 20030648 PCR) 又は中枢神経系 (試験番号 20040440 PGR 及び 20040441 PGR) に対する作用はみられなかった。また、カルシポトリオール水和物及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル単剤をイヌに経口投与し、テレメトリー法で測定したところ、動脈血圧、ECG、心拍数、又は QT 間隔など心電図パラメータに対する作用はみられなかった (試験番号 20030645 PCC 及び 20030647 PCC)。

1.5.2.2.2 非臨床薬物動態試験

LEO 90105 の経皮吸収は、³H-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カルシポトリオール/³H-ベタメタゾンジプロピオン酸エステルを用いたマスバランス試験で検討した。いずれの成分も経皮吸収は非常に少なく、³H-LEO 90105 の 6 時間塗布での経皮吸収は、ラット (試験番号 205018) で投与量の約 10%、ミニブタ (試験番号 AME/03/01) で約 3%であった。健康被験者では 12 時間塗布でいずれも投与量の 1%未満であった (MCB 9901 NL 試験)。ミニブタでの ³H-LEO 90105 経皮投与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主排泄経路はそれぞれ糞及び尿中、ラットではいずれも糞中排泄で、ラットでの結果は報告されている単剤経皮投与時の排泄と一致していた。また、ラット及びミニブタでの静脈内投与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はともに、血清中からの速やかな消失を示した。ラットの組織分布試験では、腎臓及び肝臓で最も高い放射能が検出された (試験番号 205018)。In vitro 代謝試験で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はいずれも検討した動物種 (マウス、ラット、ウサギ、ミニブタ) 及びヒトの肝 S9 画分によって速やかに代謝され、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代謝プロファイルに併用投与による変化はみられなかった (試験番号 MET/03/01)。

LEO 90105 の経皮投与によるミニブタでの 4 週間投与毒性試験（試験番号 TTOX 0202）の 14 日目及び 9 ヶ月間投与毒性試験（試験番号 48576）の 8 週目並びにマウスでの 13 週間投与毒性試験（試験番号 LOP0058）の 4 週目に実施した TK 試験では、いずれの試験においても血清中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ともに定量限界未満であった。

1.5.2.2.3 毒性試験

1) LEO 90105 の毒性試験

LEO 90105 の経皮投与毒性試験として以下の試験を実施した。

マウス 4 週間（試験番号 LOP0051）及び 13 週間反復投与試験（試験番号 LOP0058）で、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの既知の薬理作用に関連した全身性毒性が認められ、カルシポトリオールに起因すると考えられる全身症状は観察されなかった。ミニブタ 4 週間反復投与試験（試験番号 TTOX0202）では軽度の皮膚刺激性が観察されたが、全身毒性は認められなかった。ミニブタ 9 ヶ月間反復投与試験（試験番号 48576）ではベタメタゾンジプロピオン酸エステルに起因するとみられる副腎皮質及び皮膚の萎縮が観察された。また、皮膚刺激性（紅斑）及びカルシポトリオールの全身曝露に起因する尿中カルシウム排泄の増加が認められた。

ウサギ皮膚刺激性試験（試験番号 LTOX/98/05 及び LTOX/00/02）では、主にカルシポトリオールに起因するとみられる皮膚刺激性（紅斑）、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルに起因するとみられる皮膚の菲薄化が観察された。

2) 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毒性試験

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乾癬治療の外用剤として広く使用されており、これまで種々の非臨床毒性試験により毒性学的プロファイルが明らかにされている。

カルシポトリオール水和物に関して新たに実施した経皮投与でのマウスがん原性試験（試験番号 01-2731）では発がんリスクの増加を示す所見はみられなかった。経口投与でのラットがん原性試験（試験番号 KLM0053）では、甲状腺の C 細胞腫瘍（主に腺腫）及び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（MCB 9901 NL 試験）と低く、ヒトでのリスクはないと考えられた。光がん原性試験（試験番号 1202-031）及び光安全性試験（試験番号 VBE00002 及び VBE00003）においてカルシポトリオールは紫外線照射による光がん原性を誘発する可能性が示唆されている。

一方、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルに関し新たに実施した経口投与でのラットがん原性試験（試験番号 LOP0071）及び経皮投与でのマウスがん原性試験（試験番号 LOP0072）では、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルにがん原性はみられなかった。経口投与でのラット雄性生殖能試験（試験番号 RTOX0301）、ラット雌性生殖能及び初期胚発生試験（試験番号 LOP0079）において生殖能に影響は認められなかった。ラット出生前及び出生後の発生に関する試験（試験番号 LOP0081）では哺乳力低下によるとみられる用量依存的な出生児死亡数の増加がみられた。

1.5.2.3 新添加物ポリオキシプロピレン-11 ステアリルエーテルの毒性

LEO 90105 に含まれる新添加物のポリオキシプロピレン-11 ステアリルエーテル (PPG-11 ステアリルエーテル) の毒性は、データベース検索及び実施した毒性試験により評価した。毒性試験としては PPG-11 ステアリルエーテルを用いて実施した反復投与毒性試験 (試験番号 LOP0067/062765 及び LOP0068/062764) 並びに遺伝毒性試験 (試験番号 339/116、339/117 及び GTOX 0301) のほか、PPG-11 ステアリルエーテル群を設定したベタメタゾンジプロピオン酸エステルのがん原性試験 (試験番号 LOP0071 及び LOP0072) 及び基剤対照群を含む LEO 90105 の毒性試験が含まれる。毒性のデータベース検索では、単回投与毒性、一次及び累積皮膚刺激性、眼粘膜刺激性及び皮膚感作性を評価した。

これらの成績を総合的に評価した結果、PPG-11 ステアリルエーテルには臨床使用上問題となる毒性はないと考えられた。

なお、PPG-11 ステアリルエーテルは医薬部外品（外原規名：ポリオキシプロピレンステアリルエーテル）及び化粧品に使用されている。

1.5.2.4 外国における臨床開発の経緯

外国臨床試験としては、健康被験者又は成人尋常性乾癬患者を対象に、本剤の薬物動態、薬理学的特性、局所忍容性（光毒性、皮膚感作性など）、有効性及び安全性を検討した臨床試験 24 試験が実施された。この他に、若年（年齢 12～17 歳）の尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験 1 試験が終了している。

本承認申請では、これらの外国臨床試験のうち、尋常性乾癬患者を対象とした国内臨床試験のデザインや用法及び用量の設定時に参考とした 4 試験を含む 14 試験を本剤の臨床的特徴をサポートするための参考資料とした。

1.5.2.5 日本における臨床開発の経緯

安全性試験として、平成 22 年 12 月～平成 23 年 3 月に、日本人健康成人男性被験者を対象として、パッチテストによる LEO 90105 の皮膚刺激性試験（MCB 0901 試験）及び反復塗布試験（MCB 0902 試験）を実施した。

については、平成 年 月 日に実施した医薬品 相談) 及び平成 年 月 日に実施した医薬品 相談 () において助言を得た。医薬品 相談 () では、 助言を得た。これらの助言に基づき、平成 23 年 8 月に有効性及び安全性を検討する二重盲検試験 (MCB 0903 試験) を開始した。

有効性及び安全性を検討する二重盲検試験（MCB 0903 試験）では、LEO 90105 の 1 日 1 回塗布と各配合成分単剤（カルシポトリオール軟膏 1 日 2 回塗布及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏 1 日 1 回塗布）を比較し、LEO 90105 の有効性が対照群に比べて統計学的に優っていることを検証した。

MCB 0903 試験ではベースラインから塗布終了時（4 週時）の乾癬の面積と重症度の指標の変法（modified Psoriasis Area and Severity Index、m-PASI）の変化率をはじめとする 4 週時の有効性評価項目で、LEO 90105 は各配合成分の単独塗布と比較してより改善を示し、その差は統計学的に有意であった。さらに、ベースラインから 1 週時の m-PASI の変化率においても、LEO 90105 群と各対照群との差は全て統計学的に有意であり、LEO 90105 の有効性は LEO 90105 の各配合成分の単独塗布と比較してより早く発現することが示唆された。

LEO 90105 の経皮吸収性は高くないと予想されるが、重症で広範囲に病変を有する尋常性乾癬患者においては皮膚からの薬物吸収性が増大する可能性は否定できない。実際に患者を対象としたカルシポトリオール（無水物）の臨床薬理試験で、検出限界を若干上回る濃度のカルシポトリオールが検出されたとの報告がある [38]。このことから日本人尋常性乾癬患者に本剤を塗布した際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薬物濃度を測定することは重要であると考えた。よって、上記の有効性及び安全性を検討する二重盲検試験（MCB 0903 試験）に加え、日本人尋常性乾癬患者で比較的広範囲の病変（体表面積の 10%～30%）を有する患者を対象に LEO 90105 を反復塗布した時の各配合成分及びその代謝物の血漿中濃度を測定する試験（MCB 0904 試験）を実施した。MCB 0904 試験では、乾癬患者に大量塗布した場合でも、塗布開始後 14 日間までは本剤の配合成分及びこれらの代謝物の血漿中濃度の蓄積はみられず、また有害事象の内容やその発現率及び程度がこれまでの知見と変わるものではなく、また全身性の有害事象の増加もみられないことが示唆された。

開発の経緯図を図 1.5-2 に示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ドボベツト®軟膏

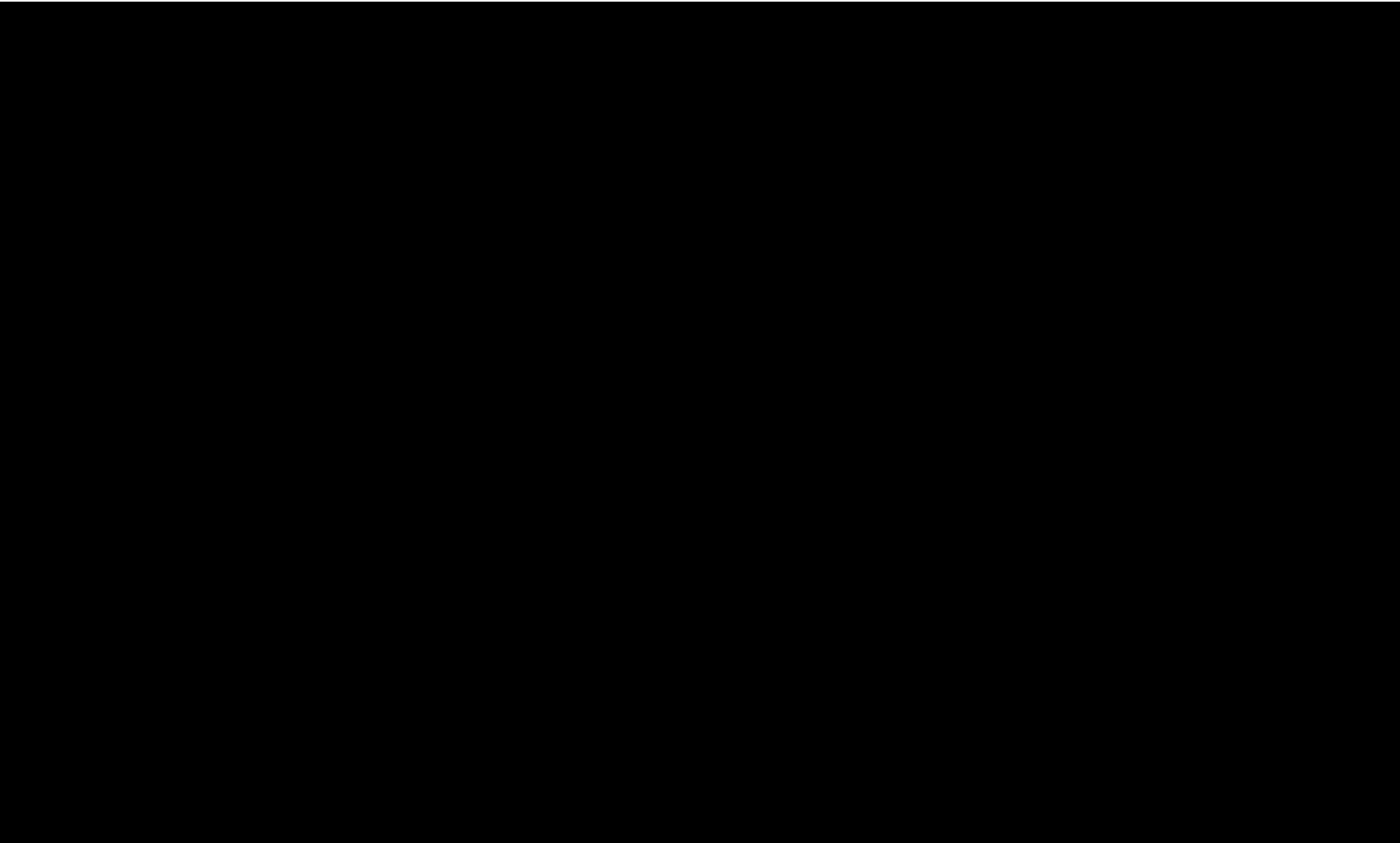
試験	
物理的 化学的 性質及 び規格	
安定性	
薬理	
薬物動 態	
毒性	
臨床	

図 1.5-2 開発の経緯図

1.5.2.6 臨床データパッケージ

臨床データパッケージとして計 18 試験、国内で実施した臨床試験 4 試験（評価資料）及び外国で実施した臨床試験 14 試験（参考資料）を提示する（表 1.5-1）。今回、示したものは 年 月の医薬品医療機器総合機構対面助言の内容を踏まえ、国内臨床試験を中心とした臨床データパッケージである。

日本人健康成人における皮膚刺激性試験（MCB 0901 試験）、反復塗布試験（MCB 0902 試験）、日本人重度尋常性乾癬患者における薬物動態試験（MCB 0904 試験）及び有効性及び安全性を検討する二重盲検試験（MCB 0903 試験）の 4 試験を評価資料とすることで、日本人における LEO 90105 の有効性、安全性及び配合意義を示すことができると考える。また、日本及び欧米のいずれにおいても乾癬治療の主体は活性型ビタミン D₃ 外用剤及びステロイド外用剤であること、また LEO 90105 の配合成分である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同一含量の単剤が既に日本及び欧米で市販されており、国内外で効能・効果及び用法・用量にも大きな違いはみられていないことから、外国臨床試験成績を参考資料として提出することに問題はないと考える。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ドボベツト®軟膏

表 1.5-1 臨床データパッケージ

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	MCB 0901（パッチテスト） MCB 0902（反復塗布試験）	MCB 9901 NL（放射性ラベル体を用いた薬物吸収性試験） MCB 9902 FR（生物学的利用率及び生物学的同等性試験） MCB 9903 DE（皮膚萎縮に関する個人内比較試験） MCB 0101 FR（光毒性試験） MCB 0202 FR（皮膚感作性試験） MCB 0204FR（光皮膚感作性試験）
薬物動態試験	MCB 0904（皮膚吸収性及び安全性試験）	
有効性及び安全性を検討する二重盲検試験	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）	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 LEO 90105 の基剤対照、比較試験） MCB 9905 INT（ドボネックス®及び LEO 90105 の基剤対照、比較試験） MCB 9802 INT（ドボネックス®及び Diprosone®軟膏対照、並行群間試験） MCB 9904 INT（ドボネックス®及び Diprosone®軟膏対照、比較及びドボネックス®への切り替え試験） MCB 0002 INT（ドボネックス®対照、ドボネックスの各種組み合わせ塗布による比較試験） MCB 0102 INT（52 週間長期塗布試験） MCB 0001 INT（Apsor®軟膏 対照、並行群間試験） MCB 0201 FR（Diprosone®軟膏対照、並行群間比較試験、HPA axis への影響）

本臨床データパッケージに基づいた本剤の効能・効果及び用法・用量（案）は以下のとおりである（表 1.5-2）。

表 1.5-2 効能・効果及び用法・用量（案）

申請品目	LEO 90105
一般名 販売名	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 ドボベツト®軟膏
効能・効果	尋常性乾癬
用法・用量	通常、1 日 1 回、患部に適量塗布する。

1.5.3 参考文献

- 1 Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007;445:866-73. (第 5.4.22 項)
- 2 Gottlieb AB, Miller B, Lowe N, Shapiro W, Hudson C, Bright R, et al. Subcutaneously administered efalizumab (anti-CD11a) improves signs and symptoms of moderate to severe plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2003;7:198-207. (第 5.4.13 項)
- 3 Girolomoni G, Mrowietz U, Paul C. Psoriasis: rationale for targeting interleukin-17. *Br J Dermatol*. 2012;167: 717-24. (第 5.4.12 項)
- 4 Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Nogales KE, Tian S, Cardinale I, et al. Integrative responses to IL-17 and TNF- α in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2011;131:677-87. (第 5.4.3 項)
- 5 吉川義顕, 武藤雅彦. 遺伝疾患としての乾癬. 皮膚科診療プラクティス 16 乾癬にせまる. 文光堂. 2004 p45-50. (第 5.4.43 項)
- 6 Kawada A, Tezuka T, Nakamizo Y, Kimura H, Nakagawa H, Ohkido M, et al. A survey of psoriasis patients in Japan from 1982 to 2001. *J Dermatol Sci*. 2003;31:59-64. (第 5.4.35 項)
- 7 Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, Nakagawa H, Iizuka H; JAPANESE SOCIETY FOR PSORIASIS RESEARCH. Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008. *J Dermatol*. 2011;38:1125-9. (第 5.4.28 項)
- 8 飯塚一. 乾癬治療のピラミッド計画. 日皮会誌. 2006;116:1285-93. (第 5.4.30 項)
- 9 川田暁. 乾癬の疫学と治療 - 最新の知見. 総合臨牀. 2007;56:3285-6. (第 5.4.34 項)
- 10 森田明理. PUVA 療法. 皮膚科診療プラクティス 16 乾癬にせまる. 文光堂. 2004 p93-7. (第 5.4.42 項)
- 11 Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:643-59. (第 5.4.23 項)
- 12 水谷仁. 活性型ビタミン D₃ 外用薬の使用上の留意点. 医薬ジャーナル. 2003;39:830-5. (第 5.4.41 項)
- 13 Fukuoka M, Ogino Y, Sato H, Ohta T, Komoriya K, Nishioka K, et al. RANTES expression in psoriatic skin, and regulation of RANTES and IL-8 production in cultured epidermal keratinocytes by active vitamin D₃ (tacalcitol). *Br J Dermatol*. 1998;138:63-70. (第 4.3.11 項)
- 14 Fukuya Y, Higaki M, Higaki Y, Kawashima M. Effect of vitamin D₃ on the increased expression of Bcl-xL in psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2002;293:620-5. (第 4.3.12 項)
- 15 Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, Richards DF, Crain C, Savelkoul HF, et al. In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4⁺ T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J Exp Med*. 2002;195:603-16. (第 4.3.5 項)
- 16 菅井順一. Combination therapy, sequential therapy & rotation therapy. 皮膚科診療プラクティス 16 乾癬にせまる. 文光堂. 2004 p151-4. (第 5.4.37 項)
- 17 須田たかね, 照井正. 乾癬の病態 (後編) - 乾癬の治療 -. 西日皮膚. 2006;68:656-64. (第 5.4.38 項)
- 18 梅澤慶紀. 世界標準の治療指針 乾癬の治療. 日皮会誌. 2006;116:1721-38. (第 5.4.32 項)
- 19 中川秀己, 五十嵐敦之, 江藤隆史, 小澤明, 根本治. 乾癬における患者満足度調査 (第二報) - 患者満足度に影響を及ぼす因子の検討 -. 日皮会誌. 2005;115:1449-59. (第 5.4.39 項)
- 20 安部正敏, 石川治. 活性型ビタミン D₃ のどれを使うか?. *Visual Dermatology*. 2005;4:222-7. (第 5.4.29 項)
- 21 中川秀己, 菅井順一. アンケート結果にみる乾癬患者の薬剤使用の実態. *Mebio* 2002;19:8-11.

- (第 5.4.40 項)
- 22 Kragballe K, Barnes L, Hamberg KJ, Hutchinson P, Murphy F, Møller S, et al. Calcipotriol cream with or without concurrent topical corticosteroid in psoriasis: tolerability and efficacy. *Br J Dermatol*. 1998;139:649-54. (第 5.4.17 項)
 - 23 Ruzicka T, Lorenz B. Comparison of calcipotriol monotherapy and a combination of calcipotriol and betamethasone valerate after 2 weeks' treatment with calcipotriol in the topical therapy of psoriasis vulgaris: a multicentre, double-blind, randomized study. *Br J Dermatol*. 1998;138:254-8. (第 5.4.26 項)
 - 24 Ortonne JP. Psoriasis: new treatment modality with calcipotriol and betamethasone dipropionate. *Nouv Dermatol*. 1994;13:746-51. (第 5.4.24 項)
 - 25 Lebwohl M, Siskin SB, Epinet W, Breneman D, Funicella T, Kalb R, et al. A multicenter trial of calcipotriene ointment and halobetasol ointment compared with either agent alone for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(2 Pt 1):268-9. (第 5.4.19 項)
 - 26 Singh S, Reddy DC, Pandey SS. Topical therapy for psoriasis with the use of augmented betamethasone and calcipotriene on alternate weeks. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(1 Pt 1):61-5. (第 5.4.27 項)
 - 27 市橋直樹, 和泉智子, 高木肇, 楊美雪, 樋口実穂, 南波正ほか. ビタミン D₃外用薬とステロイド外用薬との併用療法の検討 - weekday と weekend の使い分け -. *新薬と臨牀*. 2004;53:427-33. (第 5.4.31 項)
 - 28 猿川麻衣子, 永尾麻由子, 五十嵐敦之. 酪酸プロピオン酸ベタメタゾンとカルシポトリオールとの併用で改善した尋常性乾癬の 3 例. *新薬と臨牀*. 2007;56:47-52. (第 5.4.36 項)
 - 29 小澤明. 乾癬 2006. *日皮会誌*. 2006;116:143-63. (第 5.4.33 項)
 - 30 Patel B, Siskin S, Krazmien R, Lebwohl M. Compatibility of calcipotriene with other topical medications. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38(6 Pt 1):1010-1. (第 5.4.25 項)
 - 31 Binderup L, Bramm E. Effects of a novel vitamin D analogue MC903 on cell proliferation and differentiation in vitro and on calcium metabolism in vivo. *Biochem Pharmacol*. 1988;37:889-95. (第 4.3.6 項)
 - 32 Kragballe K, Wildfang IL. Calcipotriol (MC 903), a novel vitamin D₃ analogue stimulates terminal differentiation and inhibits proliferation of cultured human keratinocytes. *Arch Dermatol Res*. 1990;282:164-7. (第 4.3.19 項)
 - 33 Kobayashi T, Hashimoto K, Yoshikawa K. Growth inhibition of human keratinocytes by MC903 (calcipotriol) is linked to dephosphorylation of retinoblastoma gene product. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1995;5:132-8. (第 4.3.16 項)
 - 34 Peric M, Koglin S, Dombrowski Y, Gross K, Bradac E, Büchau A, et al. Vitamin D analogs differentially control antimicrobial peptide/"alarmin" expression in psoriasis. *PLoS One*. 2009;4:e6340. (第 4.3.69 項)
 - 35 Hegyi Z, Zwicker S, Bureik D, Peric M, Koglin S, Batycka-Baran A, et al. Vitamin D analog calcipotriol suppresses the Th17 cytokine-induced proinflammatory S100 "alarmins" psoriasin (S100A7) and koebnerisin (S100A15) in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2012;132:1416-24. (第 4.3.68 項)
 - 36 Stanley PL, Steiner S, Havens M, Tramposch KM. Mouse skin inflammation induced by multiple topical applications of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *Skin Pharmacol*. 1991;4:262-71. (第 4.3.31 項)
 - 37 Ahluwalia A. Topical glucocorticoids and the skin-mechanisms of action: an update. *Mediators Inflamm*. 1998;7:183-93. (第 4.3.2 項)
 - 38 吉川邦彦, 野村政夫, 東山真理, 撫養宗信, 中村敏明, 大畑千佳ほか. MC903 軟膏の臨床薬理試験 - 尋常性乾癬患者における薬物動態試験 -. *臨床医薬*. 1995;11:2379-89. (第 5.4.44 項)

ドボベット[®]軟膏

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び 添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

レオ ファーマ株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況等

本剤は、2001年3月にデンマークで最初に、また2001年11月に相互認証審査方式により英国を含む当時のEU加盟国13カ国及びノルウェー、アイスランドで承認を取得した。すなわち、相互認証審査方式により、参照国であるデンマークをはじめ、計16カ国で承認を取得した。

2014年（平成26年）3月現在、残りのEU加盟国11カ国、カナダ及び米国を含む97カ国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。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表1.6-1に示す。

表 1.6- 1 デンマーク、カナダ及び米国における承認状況

	販売名	承認日	現行の用法・用量	適応症
デン マ ー ク	Daivobet®	2001年 3月20日	用法及び用量 用量 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歳以下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、用法及び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

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ドボベツト[®]軟膏

	販売名	承認日	現行の用法・用量	適応症
カナダ	Dovobet [®]	2001 年 7 月 11 日	<u>塗布量に関する考察</u> Dovobet[®]（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、外用塗布でのみ使用し、眼科用として使用しないこと。 小児を対象に Dovobet[®]を使用した臨床試験は実施されていない。 <u>推奨塗布量及び塗布量調節</u> Dovobet[®]は 1 日 1 回、病変部に外用塗布し、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[®]の成人に対する最大推奨塗布量は、1 週間あたり 100 g である。 <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、その後は通常通り塗布する。	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。 ドボベツト軟膏を顔面に使用しないこと。
米国	Taclonex [®]	2006 年 1 月 9 日	Taclonex[®]軟膏を適量、1 日 1 回、最長 4 週間まで患部に塗布する。1 週間に 100 g を超える使用は行わないこと。体表面積の 30% を超える塗布は推奨できない。Taclonex[®]軟膏は軽く、完全にのばすように塗布すること。Taclonex[®]軟膏塗布後は手を洗うこと。 Taclonex[®]軟膏を経口、点眼あるいは膈内投与しないこと。	Taclonex[®]（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）軟膏は、18 歳以上の尋常性乾癬患者の局所治療に用いられる。 使用の制限： Taclonex[®]軟膏を顔面、腋窩、鼠径部に塗布しないこと。 ・治療部位に皮膚萎縮がある場合には Taclonex[®]軟膏を使用しないこと。

1.6.2 外国の添付文書等の概要

欧州製品概要、カナダ及び米国における添付文書及びそれらの日本語訳を以下に添付する。

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ドボベツト[®]軟膏

1.6.2.1 欧州製品概要

1.6.2.1.1 欧州製品概要（原文）

次頁参照。

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Daivobet 50 micrograms/0.5 mg/g ointment
[To be completed nationally]

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One gram of ointment contains 50 micrograms of calcipotriol (as monohydrate) and 0.5 mg of betamethasone (as dipropionate).

Excipient with known effects:
Butylhydroxytoluene (E321) 50 micrograms/g ointment

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Ointment.
Off-white to yellow.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Topical treatment of stable plaque psoriasis vulgaris amenable to topical therapy in adults.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Daivobet ointment should be applied to the affected area once daily. The recommended treatment period is 4 weeks. There is experience with repeated courses of Daivobet up to 52 weeks. If it is necessary to continue or restart treatment after 4 weeks, treatment should be continued after medical review and under regular medical supervision.

When using calcipotriol containing medicinal products, the maximum daily dose should not exceed 15 g. The body surface area treated with calcipotriol containing medicinal products should not exceed 30 % (see section 4.4).

Special populations

Renal and hepatic impairment

The safety and efficacy of Daivobet ointment in patients with severe renal insufficiency or severe hepatic disorders have not been evaluated.

Paediatric population

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.

Method of administration

Daivobet ointment should be applied to the affected area. In order to achieve optimal effect, it is not recommended to take a shower or bath immediately after application of Daivobet ointment.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients.

Daivobet ointment is contraindicated in erythrodermic, exfoliative and pustular psoriasis.

Due to the content of calcipotriol Daivobet ointment is contra-indicated in patients with known disorders of calcium metabolism.

Due to the content of corticosteroid Daivobet ointment is contraindicated in the following conditions: Viral (e.g. herpes or varicella) lesions of the skin, fungal or bacterial skin infections, parasitic infections, skin manifestations in relation to tuberculosis or syphilis, perioral dermatitis, atrophic skin, striae atrophicae, fragility of skin veins, ichthyosis, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, ulcers, wounds, perianal and genital pruritus.

4.4 Special warnings and precautions for use

Effects on endocrine system

Daivobet ointment contains a potent group III steroid and concurrent treatment with other steroids must be avoided. Adverse reactions found in connection with systemic corticosteroid treatment, such as adrenocortical suppression or impact on the metabolic control of diabetes mellitus may occur also during topical corticosteroid treatment due to systemic absorption. Application under occlusive dressings should be avoided since it increases the systemic absorption of corticosteroids. Application on large areas of damaged skin and under occlusive dressings or on mucous membranes or in skin folds should be avoided since it increases the systemic absorption of corticosteroids (see section 4.8).

In a study in patients with both extensive scalp and extensive body psoriasis using a combination of high doses of Daivobet gel (scalp application) and high doses of Daivobet ointment (body application), 5 of 32 patients showed a borderline decrease in cortisol response to adrenocorticotrophic hormone (ACTH) challenge after 4 weeks of treatment (see section 5.1).

Effects on calcium metabolism

Due to the content of calcipotriol, hypercalcaemia may occur if the maximum daily dose (15 g) is exceeded. Serum calcium is, however, quickly normalised when treatment is discontinued. The risk of hypercalcaemia is minimal when the recommendations relevant to calcipotriol are followed. Treatment of more than 30 % of the body surface should be avoided (see section 4.2).

Local adverse reactions

Skin of the face and genitals are very sensitive to corticosteroids. The medicinal product should not be used in these areas. The patient must be instructed in correct use of the medicinal product to avoid application and accidental transfer to the face, mouth and eyes. Hands must be washed after each application to avoid accidental transfer to these areas.

Concomitant skin infections

When lesions become secondarily infected, they should be treated with antimicrobiological therapy. However, when infection worsens, treatment with corticosteroids should be stopped.

Discontinuation of treatment

When treating psoriasis with topical corticosteroids there may be a risk of generalised pustular psoriasis or of rebound effects when discontinuing treatment. Medical supervision should therefore continue in the post-treatment period.

Long-term use

With long-term use there is an increased risk of local and systemic corticosteroid adverse reactions. The treatment should be discontinued in case of adverse reactions related to long-term use of corticosteroid (see section 4.8).

Unevaluated uses

There is no experience for the use of Daivobet ointment in guttate psoriasis.

Concurrent treatment and UV exposure

There is no experience for the use of this medicinal product on the scalp. Daivobet ointment for body psoriasis lesions has been used in combination with Daivobet gel for scalp psoriasis lesions, but there is no experience of combination of Daivobet with other topical anti-psoriatic products at the same treatment area, other anti-psoriatic medicinal products administered systemically or with phototherapy.

During Daivobet ointment treatment, physicians are recommended to advise patients to limit or avoid excessive exposure to either natural or artificial sunlight. Topical calcipotriol should be used with UVR only if the physician and patient consider that the potential benefits outweigh the potential risks (see section 5.3).

Adverse reactions to excipients

Daivobet ointment contains butylhydroxytoluene (E321). This may cause local skin reactions (e.g. contact dermatitis), or irritation to the eyes and mucous membranes.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of Daivobet ointment in pregnant women. Studies in animals with glucocorticoids have shown reproductive toxicity (see section 5.3), but a number of epidemiological studies have not revealed congenital anomalies among infants born to women treated with corticosteroids during pregnancy. The potential risk for humans is uncertain. Therefore, during pregnancy, Daivobet ointment should only be used when the potential benefit justifies the potential risk.

Breastfeeding

Betamethasone passes into breast milk but risk of an adverse effect on the infant seems unlikely with therapeutic doses. There are no data on the excretion of calcipotriol in breast milk. Caution should be exercised when prescribing Daivobet ointment to women who breast feed. The patient should be instructed not to use Daivobet ointment on the breast when breast feeding.

Fertility

Studies in rats with oral doses of calcipotriol or betamethasone dipropionate demonstrated no impairment of male and female fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Daivobet has no or negligible influence on the ability to drive and to use machines

4.8 Undesirable effects

The trial programme for Daivobet ointment has so far included more than 2,500 patients and has shown that approximately 10% of patients can be expected to experience a non-serious undesirable effect.

These reactions are usually mild and cover mainly various skin reactions like rash, pruritus and burning sensation. Pustular psoriasis has been reported rarely. Rebound effect after end of treatment has been reported but the frequency of this is not known.

Based on data from clinical trials and postmarket use the following adverse reactions are listed for Daivobet ointment.

The adverse reactions are listed by MedDRA System Organ Class, and the individual adverse reactions are listed starting with the most frequently reported. Within each frequency grouping, the adverse reactions are listed in order of decreasing seriousness.

The following terminologies have been used in order to classify the frequencies of adverse reactions:

Very common $\geq 1/10$

Common $\geq 1/100$ to $< 1/10$

Uncommon $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$

Rare $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$

Very rare $< 1/10,000$

Not known (cannot be estimated from the available data)

Skin and subcutaneous tissue disorders	
Common	Pruritus Rash Burning sensation of skin
Uncommon	Exacerbation of psoriasis Skin pain or irritation Dermatitis Erythema Folliculitis Application site pigmentation changes
Rare	Pustular psoriasis
General disorders and administration site conditions	
Not known	Rebound effect - included in section 4.4

The following adverse reactions are considered to be related to the pharmacological classes of calcipotriol and betamethasone, respectively:

Calcipotriol

Adverse reactions include application site reactions, pruritus, skin irritation, burning and stinging sensation, dry skin, erythema, rash, dermatitis, eczema, psoriasis aggravated, photosensitivity and hypersensitivity reactions including very rare cases of angioedema and facial oedema.

Systemic effects after topical use may appear very rarely causing hypercalcaemia or hypercalciuria, (see section 4.4).

Betamethasone (as dipropionate)

Local reactions can occur after topical use, especially during prolonged application, including skin atrophy, telangiectasia, striae, folliculitis, hypertrichosis, perioral dermatitis, allergic contact dermatitis, depigmentation and colloid milia. When treating psoriasis there may be a risk of generalised pustular psoriasis.

Systemic reactions due to topical use of corticosteroids are rare in adults, however they can be severe.

Adrenocortical suppression, cataract, infections, impact on the metabolic control of diabetes mellitus and increase of intra-ocular pressure can occur, especially after long term treatment. Systemic reactions occur more frequently when applied under occlusion (plastic, skin folds), when applied on large areas and during long term treatment (see section 4.4).

Paediatric population

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 the systemic corticosteroid effect were identified. The size of the study does not however allow firm conclusions regarding the safety profile of Daivobet ointment in children and adolescents.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via [To be completed nationally, cf. the national reporting system listed in Appendix V*]. [*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

4.9 Overdose

Use above the recommended dose may cause elevated serum calcium which should rapidly subside when treatment is discontinued.

Excessive prolonged use of topical corticosteroids may suppress the pituitary-adrenal functions resulting in secondary adrenal insufficiency which is usually reversible. In such cases symptomatic treatment is indicated.

In case of chronic toxicity the corticosteroid treatment must be discontinued gradually.

It has been reported that due to misuse one patient with extensive erythrodermic psoriasis treated with 240 g of Daivobet ointment weekly (corresponding to a daily dose of approximately 34 g) for 5 months (maximum recommended dose 15 g daily) developed Cushing's syndrome and pustular psoriasis after abruptly stopping treatment.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antipsoriatics. Other antipsoriatics for topical use, Calcipotriol, combinations.
ATC Code: DO5AX52

Calcipotriol is a vitamin D analogue. In vitro data suggests that calcipotriol induces differentiation and suppresses proliferation of keratinocytes. This is the proposed basis for its effect in psoriasis.

Like other topical corticosteroids, betamethasone dipropionate has anti-inflammatory, antipruritic, vasoconstrictive and immunosuppressive properties, however, without curing the underlying condition. Through occlusion the effect can be enhanced due to increased penetration of the stratum corneum. The incidence of adverse events will increase because of this. The mechanism of the anti-inflammatory activity of the topical steroids, in general, is unclear.

A safety study in 634 psoriasis patients has investigated repeated courses of Daivobet ointment used once daily as required, either alone or alternating with Daivonex, for up to 52 weeks, compared with Daivonex used alone for 48 weeks after an initial course of Daivobet ointment. Adverse drug reactions were reported by 21.7 % of the patients in the Daivobet ointment group, 29.6 % in the Daivobet ointment/Daivonex alternating group and 37.9 % in the Daivonex group. The adverse drug reactions that were reported by more than 2 % of the patients in the Daivobet ointment group were pruritus (5.8 %) and psoriasis (5.3 %). Adverse events of concern possibly related to long-term corticosteroid use (e.g. skin atrophy, folliculitis, depigmentation, furuncle and purpura) were reported by 4.8 % of the patients in the Daivobet ointment group, 2.8 % in the Daivobet ointment/Daivonex alternating group and 2.9 % in the Daivonex group.

Adrenal response to ACTH was determined by measuring serum cortisol levels in patients with both extensive scalp and body psoriasis, using up to 106 g per week combined Daivobet gel and Daivobet ointment. A borderline decrease in cortisol response at 30 minutes post ACTH challenge was seen in 5 of 32 patients (15.6 %) after 4 weeks of treatment and in 2 of 11 patients (18.2 %) who continued treatment until 8 weeks. In all cases, the serum cortisol levels were normal at 60 minutes post ACTH challenge. There was no evidence of change of calcium metabolism observed in these patients. With regard to HPA suppression, therefore, this study shows some evidence that very high doses of Daivobet gel and ointment may have a weak effect on the HPA axis.

Paediatric population

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.

5.2 Pharmacokinetic properties

Clinical studies with radiolabelled ointment indicate that the systemic absorption of calcipotriol and betamethasone from Daivobet ointment is less than 1 % of the dose (2.5 g) when applied to normal skin (625 cm²) for 12 hours. Application to psoriasis plaques and under occlusive dressings may increase the absorption of topical corticosteroids. Absorption through damaged skin is approx. 24 %.

Following systemic exposure, both active ingredients – calcipotriol and betamethasone dipropionate – are rapidly and extensively metabolised. Protein binding is approx. 64 %. Plasma elimination half-life after intravenous application is 5-6 hours. Due to the formation of a depot in the skin elimination after dermal application is in order of days. Betamethasone is metabolised especially in the liver, but also in the kidneys to glucuronide and sulphate esters. The main route of excretion of calcipotriol is via faeces (rats and minipigs) and for betamethasone dipropionate it is via urine (rats and mice). In rats, tissue distribution studies with radiolabelled calcipotriol and betamethasone dipropionate, respectively, showed that the kidney and liver had the highest level of radioactivity.

Calcipotriol and betamethasone dipropionate were below the lower limit of quantification in all blood samples of 34 patients treated for 4 or 8 weeks with both Daivobet gel and Daivobet ointment for extensive psoriasis involving the body and scalp. One metabolite of calcipotriol and one metabolite of betamethasone dipropionate were quantifiable in some of the patients.

5.3 Preclinical safety data

Studies of corticosteroids in animals have shown reproductive toxicity (cleft palate, skeletal malformations). In reproduction toxicity studies with long-term oral administration of corticosteroids to rats, prolonged gestation and prolonged and difficult labour were detected. Moreover, reduction in offspring survival, body weight and body weight gain was observed. There was no impairment of fertility. The relevance for humans is unknown.

A dermal carcinogenicity study with calcipotriol in mice revealed no special hazard to humans.

Photo(co)carcinogenicity studies in mice suggest that calcipotriol may enhance the effect of UVR to induce skin tumours.

No carcinogenicity or photocarcinogenicity studies have been performed with betamethasone dipropionate.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Liquid paraffin
Polyoxypropylene-11 stearyl ether
All-rac- α -tocopherol
White soft paraffin
Butylhydroxytoluene (E321)

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years.

After first opening: 1 year.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25 °C.

6.5 Nature and contents of container

Aluminium/epoxyphenol tubes with polyethylene screw cap.
Tube sizes: 3 (sample), 15, 30, 60, 100 and 120 g.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

[See Annex I – To be completed nationally]

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

[To be completed nationally]

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

[To be completed nationally]

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

[To be completed nationally]

Detailed information on this medicinal product is available on the website of: {name of MS/Agency}

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ドボベツト[®]軟膏

1.6.2.1.2 欧州製品概要（日本語訳）

次頁参照。

1. 販売名

Daivobet 又はその他の名称（別紙 I 参照） 50 µg/0.5 mg/g ointment
[国ごとに記載]

2. 成分及び含量

軟膏 1 g あたりカルシポトリオール 50 µg（一水和物）、ベタメタゾン 0.5 mg（ジプロピオン酸エステル）

作用が既知の添加物：ブチルヒドロキシトルエン（E321）軟膏 1 g あたり 50 µg

添加物に関しては 6.1 項参照

3. 剤型

軟膏

微黄白色から黄色

4. 臨床に関する項目

4.1 適応症

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

4.2 用法及び用量

用量

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 15 g 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）。

特殊な集団

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。

小児患者

18 歳以下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、用法及び用量に関する推奨はない。

投与方法

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。

4.3 禁忌

本剤の有効成分や添加剤に対し過敏症を有する場合は使用禁忌である。

Daivobet 軟膏は乾癬性紅皮症、剥離性及び膿疱性乾癬には使用禁忌である。

カルシポトリオールを含有しているため、Daivobet 軟膏はカルシウム代謝障害を有する患者に対しては使用禁忌である。

コルチコステロイドを含有しているため、Daivobet 軟膏は以下の状態にある患者には使用禁忌である：ウイルス性皮膚病変（ヘルペス又は水痘）、真菌性又は細菌性の皮膚感染、寄生虫感染、結核又は梅毒による皮膚症状、口囲皮膚炎、皮膚萎縮、線状皮膚萎縮症、皮膚静脈脆弱化、魚鱗癬、尋常性ざ瘡、酒さ性ざ瘡、酒さ、潰瘍、創傷、肛門周囲及び外陰部のそう痒

4.4 警告及び使用上の注意

内分泌系への作用

Daivobet 軟膏は、強力と分類されるグループ III に属するステロイドを含有しており、他のステロイド薬との併用は避けなければならない。全身コルチコステロイド治療で認められる副作用である副腎皮質の抑制や糖尿病の代謝コントロールに対する影響などは、コルチコステロイドの局所治療においても全身吸収に伴って発現することがある。また、広範囲にわたる病変部への塗布、密封法による塗布、粘膜又は皮膚の間擦部への塗布は、コルチコステロイドの全身吸収が増加するため避けるべきである（4.8 項参照）。

頭皮及び体幹に広範囲の乾癬を有する患者を対象に、高濃度の Daivobet ゲル（頭皮に塗布）と高濃度の Daivobet 軟膏（体幹に塗布）を併用した試験では、4 週間の治療後に 32 例中 5 例において、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）刺激によるコルチゾール値が基準値下限付近まで低下した（5.1 項参照）。

カルシウム代謝への作用

本剤はカルシポトリオールを含有しており、1 日最大塗布量（15 g）を超えての使用で高カルシウム血症を発現することがある。しかし、使用中により血清カルシウム値は速やかに正常化する。カルシポトリオールに関連する推奨事項にしたがって使用すれば、高カルシウム血症の発現リスクを最小限に抑えることができる。体表面積の 30% 以上の塗布は避けるべきである（4.2 項参照）。

局所における副作用

顔面や外陰部はコルチコステロイド感受性が非常に高い。本剤をこれらの部位に使用しないこと。本剤の顔面、口及び眼への塗布や、誤ってこれら部位に本剤を付着させないようにするために、患者には正しい使用法を指導しなければならない。また、これら部位へ誤って付着しないように、塗布後は毎回手指を洗浄しなければならない。

皮膚感染症の合併

病変部に二次感染を併発している場合は抗菌治療を行うこと。ただし感染症が悪化した場合はコルチコステロイドによる治療を中止すべきである。

治療の中止

コルチコステロイド外用剤により乾癬を治療する場合、全身性の膿疱性乾癬の発症や治療中止時のリバウンドの危険性がある。したがって、医師による診察は治療終了後も継続すべきである。

長期使用

長期使用により、局所及び全身性コルチコステロイドの副作用発現リスクが高まる。コルチコステロイドの長期使用により副作用が発現した場合は、治療を中止するべきである（4.8 項参照）。

未評価の使用

Daivobet 軟膏の滴状乾癬への使用経験はない。

併用治療と紫外線照射

本剤の頭皮への使用経験はない。Daivobet 軟膏の体幹への塗布と Daivobet ゲルの頭皮への塗布はこれまで行われてきたが、Daivobet と他の乾癬治療目的の外用剤の同一部位への併用塗布、全身投与された他の乾癬治療薬との併用及び光線療法との併用の経験はない。

Daivobet 軟膏の使用期間中、医師は自然光又は人工的な太陽光に過度に曝露することを制限あるいは回避するよう患者に助言すること。医師及び患者は、治療効果がリスクを上回ると判断された場合のみ、局所へのカルシポトリオールと紫外線照射の併用を行うべきである（5.3 項参照）。

添加物による副作用

Daivobet 軟膏はブチルヒドロキシトルエン（E321）を含有している。この成分は局所皮膚反応（例えば接触性皮膚炎）、目や粘膜への刺激感の原因となることがある。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

相互作用を検討した試験は実施されていない。

4.6 妊娠中及び授乳期の使用

妊娠

妊婦への Daivobet 軟膏使用については、適切なデータがない。グルココルチコイドを用いた動物実験では生殖毒性が認められているが（5.3 項参照）、多くの疫学調査結果では、妊娠中にコルチコステロイドによる治療を受けた女性から生まれた乳児における先天的奇形は示されていない。ヒトへの潜在的リスクは不明である。したがって、妊娠期間中の Daivobet 軟膏の使用は、治療による利益が潜在的リスクを明らかに上回っている場合に限るべきである。

授乳

ベタメタゾンは乳汁中に移行するが、治療用量では乳児に対する副作用の危険性はないと考えられる。カルシポトリオールの乳汁分泌に関するデータはない。授乳中の女性に Daivobet 軟膏を処方する際には注意を促すべきである。授乳の際には Daivobet 軟膏を胸部に使用してはならない。

受胎能

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を経口投与したラットでの試験では、雌雄の受胎能への影響は認められていない。

4.7 運転及び機械操作能力への影響

Daivobet の運転及び機械操作への影響はない又はあったとしてもごく小さいものである。

4.8 望ましくない作用

Daivobet 軟膏の臨床試験にこれまでに 2,500 人以上の患者が組み入れられ、約 10%の患者で非重篤ではあるが望ましくない作用が発現しうることが示された。

これらの事象は通常軽度であり、主として皮疹、そう痒症、灼熱感のような種々の皮膚反応である。膿疱性乾癬の報告はまれである。治療後にリバウンド反応が報告されているがその頻度は不明である。

臨床試験及び市販後の使用経験から、次のような副作用が知られている。

副作用は MedDRA の器官別大分類（SOC）に基づき分類され、個々の副作用は最も頻度の高いものから順に記載されている。個々の頻度別の記載では重篤度の高い順に記載されている。

頻繁にみられる	≥ 1/10
かなりみられる	≥ 1/100～< 1/10
ときにみられる	≥ 1/1,000～< 1/100
まれにみられる	≥ 1/10,000～< 1/1,000
ごくまれにみられる	< 1/10,000
不明（利用可能なデータからは評価できない）	

皮膚及び皮下組織障害	
かなりみられる	そう痒症 皮疹 皮膚の灼熱感
ときにみられる	乾癬の悪化 皮膚の痛み又は刺激感 皮膚炎 紅斑 毛包炎 塗布部位の皮膚の色素沈着変化
まれにみられる	膿疱性乾癬
一般・全身障害および投与部位の状態	
不明	リバウンド反応-4.4 項に記載

以下の副作用は、それぞれカルシポトリオール、ベタメタゾンの薬効に関連すると考えられる：

カルシポトリオール

副作用としては、塗布部位反応、そう痒症、皮膚の刺激感、皮膚の灼熱感及び刺痛、皮膚乾燥、紅斑、皮疹、皮膚炎、湿疹、乾癬の悪化、光過敏症及びごくまれにみられる血管性浮腫及び顔面浮腫を含む過敏性反応がある。

局所使用で、高カルシウム血症、高カルシウム尿症の原因となるような全身性の作用が発現することは極めてまれである（4.4 項参照）。

ベタメタゾン（ジプロピオン酸エステルとして）

塗布後の局所反応としては、特に長期使用の場合、皮膚萎縮、毛細血管拡張症、皮膚線条、毛包炎、多毛症、口囲皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、色素脱失及び膠様稗粒腫などがある。乾癬治療中に、膿疱性乾癬を発症する危険性がある。

コルチコステロイドの局所使用による全身作用は成人においてはまれであるが重篤なものになり得る可能性がある。副腎皮質の抑制、白内障、感染症、糖尿病の代謝管理に対する影響及び眼圧上昇などが、特に長期使用後に発現する可能性がある。全身作用は、密封状態になるような使用（プラスチックフィルムで覆う、皮膚の間擦部へ塗布する）、広範囲への使用、長期使用によってより頻繁にみられる（4.4 項参照）。

小児患者

対照群を置かないオープン試験において、12 歳から 17 歳の 33 例の小児尋常性乾癬患者を対象に Daivobet 軟膏を 4 週間、1 週間あたり最大 56 g 塗布した。新たに報告された副作用はなく、ステロイドによる全身性の副作用も認められなかった。しかし、本試験は、小児における Daivobet 軟膏の安全性プロファイルについてはっきりとした結論が得られる規模ではない。

4.9. 過量投与

推奨用量を超える使用は、血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。この上昇は、治療を中止すると速やかに正常化する。

長期にわたるコルチコステロイドの過度の局所使用は、下垂体－副腎系機能を抑制し、二次的に可逆性の続発性副腎機能不全をもたらす可能性がある。その場合には対症療法が必要とされる。

慢性的な毒性が認められる場合、コルチコステロイド治療を徐々に中止しなくてはならない。

Daivobet 軟膏を 5 ヶ月にわたり週に 240 g（1 日あたり約 34 g に相当、最大推奨量は 1 日あたり 15 g）を誤って使用した広範囲の乾癬性紅皮症を有する患者 1 例において、クッシング症候群を発症し、本剤を中止した後に膿疱性乾癬を発症したとの報告がある。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効群：乾癬治療薬。他の局所使用の乾癬治療薬、カルシポトリオール、配合剤。ATC コード：D05AX52

カルシポトリオールはビタミン D 誘導体である。*In vitro* のデータでは、表皮角化細胞の分化誘導及び増殖抑制作用が示唆されている。この作用がカルシポトリオールの乾癬に対する効果の根拠と考えられている。

他のコルチコステロイド外用剤と同様に、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルは抗炎症、止痒、血管収縮及び免疫抑制などの作用があるが、これらは基礎疾患を治癒するものではない。密封状態では角質層への浸透度が増すため、効果はさらに高まるが、有害事象の発現は増加する。ステロイド外用剤の抗炎症作用のメカニズムは一般に明らかではない。

634名の乾癬患者を対象とした安全性試験では、必要に応じて Daivobet 軟膏 1 日 1 回 52 週間塗布した群、Daivobet 軟膏 1 日 1 回又は Daivonex 軟膏 1 日 1 回を 4 週間ごとに 52 週まで繰り返し塗布した群、Daivobet 軟膏 1 日 1 回を 4 週間塗布した後さらに Daivonex 軟膏 1 日 1 回を 48 週間塗布した群について比較検討された。副作用は、Daivobet 群で 21.7%、Daivobet/Daivonex 群で 29.6%、Daivonex 群で 37.9%に報告された。Daivobet 群で 2%以上にみられた副作用は、そう痒症（5.8%）及び乾癬（5.3%）であった。コルチコステロイドの長期使用に関連する可能性のある有害事象（皮膚萎縮、毛包炎、色素脱失、せつ、紫斑など）の報告は、Daivobet 群で 4.8%、Daivobet/Daivonex 群で 2.8%、Daivonex 群で 2.9%であった。

ACTH 刺激による副腎の反応については、頭皮及び体幹の両部位に広範囲の乾癬病変を有し、Daivobet ゲル及び Daivobet 軟膏を合わせて 1 週間に最大 106 g まで使用した患者の血清コルチゾール値を測定することにより検討された。4 週間の治療後に 32 例中 5 例（15.6%）、8 週間まで治療を継続した 11 例中 2 例（18.2%）において、ACTH 刺激後 30 分の血清コルチゾール値が基準値下限付近まで低下した。血清コルチゾール値は ACTH 刺激後 60 分の時点で全例において正常であった。これらの患者では、カルシウム代謝について変化は認められなかった。したがって、HPA 抑制に関しては、この試験により、非常に高用量の Daivobet ゲル及び Daivobet 軟膏は HPA axis に対し弱い作用を有する可能性があることが示された。

小児患者

ACTH 負荷に対する副腎反応について、体幹及び四肢に尋常性乾癬を有する 12 歳から 17 歳の小児患者 33 例を対象とした 4 週間の非盲検試験において検討した。Daivobet 軟膏の 1 週間あたり塗布量は最大 56 g であった。HPA 抑制が報告された症例はなかった。高カルシウム血症の報告はなかったが、1 例の患者で塗布との関連が疑われる尿中カルシウムの上昇がみられた。

5.2 薬物動態学的特性

放射性標識した軟膏を用いた臨床試験において、正常皮膚（625 cm²）へ Daivobet 軟膏を 12 時間塗布したときのカルシポトリオール及びベタメタゾンの全身吸収は用量（2.5 g）の 1%以下であった。乾癬ブランクに対する塗布又は密封法による塗布では、コルチコステロイドの吸収は増大する可能性がある。損傷皮膚を介した吸収は約 24%である。

2つの有効成分、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、全身曝露後に速やかに広範囲に代謝される。蛋白結合は約 64%である。静脈内投与後の血漿中消失半減期は 5～6 時間であった。皮膚内での薬剤の蓄積により、皮膚に塗布した後の消失は日単位である。ベタメタゾンは、主に肝臓で代謝されるが、腎臓でも代謝されグルクロニドあるいは硫酸エステルとなる。カルシポトリオールの主要排泄経路は糞便中であり（ラット及びミニブタ）、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルは尿中であった（ラット及びマウス）。ラットにおいて、放射性標識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を用いた組織分布試験では、腎臓及び肝臓にそれぞれ最も高い放射活性が認められた。

体幹及び頭皮を含む広範囲の乾癬病変に対し Daivobet ゲル及び Daivobet 軟膏で 4 週間又は 8 週間治療を行った 34 例の患者から得られた血液サンプルの全てにおいて、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以下であった。カルシ

ポトリオール[®]の代謝物の1つ及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル[®]の代謝物の1つは定量可能であった。

5.3 非臨床安全性データ

コルチコステロイドを用いた動物試験で、生殖毒性（口蓋裂、骨格奇形）が認められている。ラットにコルチコステロイドを長期経口投与した生殖発生毒性試験において、妊娠期間の延長や出産の長時間化、出産困難が認められた。さらに生存出生児数の減少、体重減少や体重増加抑制が認められた。生殖能に影響はみられなかった。ヒトとの関連性は不明である。

マウスにおける光がん原性試験から、ヒトへの危険性はないと考えられた。

マウスにおける光がん原性試験から、カルシポトリオールがUV照射の効果を増強し、皮膚腫瘍を誘発する可能性が示唆された。

ベタメタゾンジプロピオン酸エステルによるがん原性及び光がん原性試験は実施されていない。

6. 薬剤学的特性

6.1 添加物

流動パラフィン

ポリオキシプロピレン-11-ステアリルエーテル

all-rac- α -トコフェロール

白色ワセリン

ブチルヒドロキシトルエン（E321）

6.2 配合禁忌

配合変化試験は実施していないことから、本剤は他剤と配合しないこと。

6.3 有効期間

2年

開封後：1年

6.4 保管時に関する注意

25℃を超える状態での保存は行なわないこと。

6.5 容器・包装

ポリエチレンスクリュウキャップ付アルミニウム／エポキシフェノールチューブ

チューブサイズ：3（サンプル）、15、30、60、100、120 g

全ての包装サイズが販売されているわけではない。

6.6 使用及び取扱上の注意

特別な注意事項はない。

7. 販売許可保有業者

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ドボベツト[®]軟膏

国ごとに記載

8. 販売承認番号

国ごとに記載

9. 初回承認取得日/許可更新日

国ごとに記載

10. 添付文書改訂日

国ごとに記載

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ドボベツト[®]軟膏

1.6.2.2 カナダの添付文書

1.6.2.2.1 カナダの添付文書（原文）

次頁参照。

PRODUCT MONOGRAPH

Pr DOVOBET®

calcipotriol and betamethasone dipropionate

Ointment, 50 mcg/g calcipotriol and
0.5 mg/g betamethasone (as dipropionate)

Topical Antipsoriatic Agent
Vitamin D Analogue / Corticosteroid

LEO Pharma Inc.
Thornhill, Ontario
L3T 7W8

www.leo-pharma.com/canada

Date of Revision:
July 3, 2013

Variation No.: 61L

®Registered trademark of LEO Pharma A/S used under license by LEO Pharma Inc., Thornhill, ON

Table of Contents

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION.....	3
SUMMARY PRODUCT INFORMATION	3
INDICATIONS AND CLINICAL USE	3
CONTRAINDICATIONS	3
WARNINGS AND PRECAUTIONS.....	4
ADVERSE REACTIONS.....	6
DRUG INTERACTIONS	7
DOSAGE AND ADMINISTRATION	7
OVERDOSAGE	7
ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY	8
STORAGE AND STABILITY	9
DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING	10
 PART II: SCIENTIFIC INFORMATION	 11
PHARMACEUTICAL INFORMATION.....	11
CLINICAL TRIALS	13
DETAILED PHARMACOLOGY	22
TOXICOLOGY	28
REFERENCES	34
 PART III: CONSUMER INFORMATION.....	 38

PrDOVOBET®
calcipotriol and betamethasone dipropionate

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION

SUMMARY PRODUCT INFORMATION

Route of Administration	Dosage Form / Strength	Clinically Relevant Nonmedicinal Ingredients
topical	Ointment, 50 mcg/g calcipotriol and 0.5 mg/g betamethasone (as dipropionate)	none <i>For a complete listing see Dosage Forms, Composition and Packaging section.</i>

INDICATIONS AND CLINICAL USE

DOVOBET (calcipotriol and betamethasone dipropionate) ointment is indicated for the topical treatment of psoriasis vulgaris for up to 4 weeks.

DOVOBET should not be used on the face.

CONTRAINDICATIONS

- Patients who are hypersensitive to DOVOBET (calcipotriol and betamethasone dipropionate), to any ingredient in the formulation or to components of the tube. For a complete listing, see the Dosage Forms, Composition and Packaging section of the product monograph.
- Ophthalmic use
- treatment of viral, fungal or bacterial skin infections, tuberculosis of the skin, syphilitic skin infections, chicken pox, eruptions following vaccinations, and in viral diseases such as herpes simplex, varicella and vaccinia.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

General

If DOVOBET (calcipotriol and betamethasone dipropionate) is used in excess of the maximum recommended weekly amount of 100 g, it is important to monitor the serum calcium levels at regular intervals due to the risk of hypercalcemia secondary to excessive absorption of calcipotriol. If the serum calcium level becomes elevated, therapy should be discontinued and the serum calcium level monitored until it returns to normal.

Carcinogenesis

Calcipotriol when used in combination with ultraviolet radiation (UVR) may enhance the known skin carcinogenic effect of UVR (see TOXICOLOGY, Carcinogenicity).

Endocrine and Metabolism

Application on large areas of damaged skin, under occlusive dressings, or in skin folds should be avoided since it increases systemic absorption of corticosteroids and the risk of adverse effects such as adrenal suppression with the potential for glucocorticosteroid insufficiency after withdrawal of treatment. Manifestations of Cushing's syndrome, hyperglycaemia and glucosuria can also be produced in some patients by systemic absorption of topical corticosteroids. Occlusive dressings should not be applied if body temperature is elevated.

All of the adverse effects associated with systemic use of corticosteroids, including adrenal suppression, may also occur following topical administration of corticosteroid containing products such as DOVOBET, especially in children.

Skin

DOVOBET should not be used on the face since this may give rise to itching and erythema of the facial skin. Patients should be instructed to wash their hands after each application of DOVOBET in order to avoid inadvertent transfer to the face. Should facial dermatitis develop in spite of these precautions, DOVOBET therapy should be discontinued.

Prolonged use of corticosteroid-containing preparations may produce striae or atrophy of the skin or subcutaneous tissues. Therefore, it is recommended that corticosteroid treatment be interrupted periodically, and that one area of the body be treated at a time. Topical corticosteroids should be used with caution on lesions of the face, groin and axillae as these areas are more prone to atrophic changes than other areas of the body. If skin atrophy occurs, discontinue treatment. There may be a risk of rebound psoriasis when discontinuing corticosteroids after prolonged periods of use (see ADVERSE REACTIONS).

Special Populations

Pregnant Women: The safety of calcipotriol and/or topical corticosteroids for use during pregnancy has not been established. Although studies in experimental animals have not shown teratogenic effects with calcipotriol, studies with corticosteroids have shown teratogenic effects. The use of DOVOBET is not recommended in pregnant women.

Nursing Women: The safety of calcipotriol and/or topical corticosteroids for use in nursing women has not been established. It is not known whether calcipotriol can be excreted in breast milk or if topical application of corticosteroids can lead to sufficient systemic absorption to produce detectable quantities in breast milk. The use of DOVOBET is not recommended in nursing women.

Pediatrics (<18 years of age): There is no clinical trial experience with the use of DOVOBET in children. Children may demonstrate greater susceptibility to systemic steroid related adverse effects due to a larger skin surface area to body weight ratio as compared to adults.

Monitoring and Laboratory Tests

Treatment with DOVOBET in the recommended amounts (See DOSAGE AND ADMINISTRATION) does not generally result in changes in laboratory values. However, in patients at risk for hypercalcaemia it is recommended that baseline serum calcium levels be obtained before starting treatment with subsequent monitoring of serum calcium levels at suitable intervals. If serum calcium becomes elevated, DOVOBET administration should be discontinued and serum calcium levels should be measured once weekly until they return to

normal. Patients with marginally elevated serum calcium may be treated with DOVOBET, provided that serum calcium is monitored at suitable intervals.

ADVERSE REACTIONS

In clinical trials, the most common adverse reaction associated with DOVOBET (calcipotriol and betamethasone dipropionate) was pruritus. Pruritus was usually mild and no patients were withdrawn from treatment.

Calcipotriol is associated with local reactions such as transient lesional and perilesional irritation. Rare cases of hypersensitivity reaction have been reported. Hypercalcemia can develop but is usually related to excessive administration (i.e. greater than the recommended weekly amount of 100 g ointment or 5 mg calcipotriol - See DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Topical corticosteroids can cause the same spectrum of adverse effects associated with systemic steroid administration, including adrenal suppression. Adverse effects associated with topical corticosteroids are generally local and include dryness, itching, burning, local irritation, striae, atrophy of the skin or subcutaneous tissues, telangiectasia, hypertrichosis, folliculitis, skin hypopigmentation, allergic contact dermatitis, maceration of the skin, miliaria, or secondary infection. If applied to the face, acne rosacea or perioral dermatitis can occur. In addition, there are reports of the development of pustular psoriasis from chronic plaque psoriasis following reduction or discontinuation of potent topical corticosteroid products.

In a randomized, double-blind, parallel group, safety study of psoriasis patients with at least moderate disease severity, DOVOBET ointment was used intermittently on an 'as needed' basis under medical supervision (N=207). Patients were followed for up to 52 weeks. The median amount of study drug used was 15.4 g/week. The effects of DOVOBET ointment on calcium metabolism were not studied and the effects on adrenal suppression were not adequately studied. The following adverse drug reactions were reported in 1% or more of patients: pruritus (5.8%), psoriasis (5.3%), skin atrophy (based on a dermatologist's visual assessment) (1.9%), folliculitis (1.9%), burning sensation (1.4%), skin depigmentation (1.4%), and erythema (1.0%). One case of serious flare-up of psoriasis was reported.

DRUG INTERACTIONS

There is no experience of concomitant therapy with other antipsoriatic drugs.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosing Considerations

- DOVOBET (calcipotriol and betamethasone dipropionate) is FOR TOPICAL USE ONLY and not for ophthalmic use.
- There is no clinical trial experience with the use of DOVOBET in children.

Recommended Dose and Dosage Adjustment

DOVOBET should be applied topically to the affected areas once daily for up to 4 weeks. After satisfactory improvement has occurred, the drug can be discontinued. If recurrence takes place after discontinuation, treatment may be reinstituted.

The maximum recommended adult dose of DOVOBET ointment is 100 g per week.

Missed Dose

If a dose is missed, the patient should apply DOVOBET as soon as he/she remembers and then continue on as usual.

OVERDOSAGE

Due to the calcipotriol component of DOVOBET (calcipotriol and betamethasone dipropionate), excessive administration (i.e. more than the recommended weekly amount of 100 g) may cause elevated serum calcium, which rapidly subsides when treatment is discontinued. In such cases, it is recommended to monitor serum calcium levels once weekly until they return to normal.

Excessive or prolonged use of topical corticosteroids can suppress pituitary-adrenal function, resulting in secondary adrenal insufficiency and manifestations of hypercorticism, including Cushing's disease. Recovery is usually prompt and complete upon steroid discontinuation. In cases of chronic toxicity, slow withdrawal of corticosteroids is recommended.

ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

DOVOBET is a combination of the vitamin D analogue calcipotriol and the corticosteroid betamethasone dipropionate.

Calcipotriol is a non-steroidal antipsoriatic agent, derived from the naturally occurring vitamin D. Calcipotriol exhibits a vitamin D-like effect by competing for the $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ receptor. Calcipotriol is as potent as $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, the naturally occurring active form of vitamin D, in regulating cell proliferation and cell differentiation, but much less active than $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in its effect on calcium metabolism. Calcipotriol induces differentiation and suppresses proliferation of keratinocytes (without any evidence of a cytotoxic effect), thus reversing the abnormal keratinocyte changes in psoriasis. The therapeutic goal envisaged with calcipotriol is thus a normalization of epidermal growth.

Topical corticosteroids such as betamethasone dipropionate have anti-inflammatory, anti-pruritic, and vasoconstrictive properties. The mechanism of the anti-inflammatory activity is generally unclear. However, corticosteroids are thought to induce phospholipase A₂ inhibitor proteins, preventing arachidonic acid release and the biosynthesis of potent mediators of inflammation.

Clinical Pharmacology

A large multicentre, randomized, double-blind clinical trial has shown DOVOBET ointment (50 mcg/g calcipotriol plus 0.5 mg/g betamethasone (as dipropionate)) administered twice daily to be more efficacious and to provide faster onset of action than either of the individual components alone (calcipotriol or betamethasone dipropionate) for the treatment of plaque psoriasis. These findings were supported by a second large, multicentre, randomised, double-blind trial comparing DOVOBET twice daily to calcipotriol and betamethasone dipropionate, each in their currently marketed formulations. A third large, multicentre, randomised, double-blind trial found DOVOBET once daily to be more efficacious than vehicle alone and calcipotriol twice daily (betamethasone alone was not evaluated). It was also demonstrated that

once daily DOVOBET was similar to twice daily DOVOBET for most of the efficacy measures. In all three studies, DOVOBET was effective in terms of reducing PASI (Psoriasis Area and Severity Index) score and thickness of target lesions. Furthermore, a significant proportion of patients on DOVOBET achieved marked improvement or clearance at the end of 4 weeks of treatment. Clinical improvement occurred rapidly and a significant improvement was evident within 1 week of treatment. DOVOBET was well tolerated with the most common adverse reaction being mild pruritus. In one additional study, patients were treated with DOVOBET once daily for 8 weeks. Optimal population results in this study were seen between 4 and 5 weeks of treatment. The therapeutic goal envisioned with DOVOBET is to provide an effective, rapid acting topical agent for initial treatment of psoriasis and/or for treatment of flare-ups of psoriasis.

Pharmacokinetics

A pharmacokinetic study of calcipotriol ointment demonstrated that the apparent systemic absorption over 12 hours is approximately 5.5% of the dose in normal subjects and in psoriatic patients. Topical application of corticosteroids to normal skin results in minimal absorption. Only small amounts of drug reach the dermis and are then absorbed into the systemic circulation. However, absorption may be greater when corticosteroids are applied to certain areas of the body (such as the axilla and scrotum) or if the epidermis is damaged by disease or inflammation. Continued absorption of corticosteroids may occur, even after washing, due to retention of the drug in the stratum corneum. The individual pharmacokinetics of calcipotriol and betamethasone dipropionate, are not affected by their combined presence in DOVOBET ointment. Under normal conditions of use, systemic absorption of calcipotriol and/or betamethasone from DOVOBET is not expected to have any effects.

STORAGE AND STABILITY

Store at 5 to 25°C. Use within 12 months of first opening the tube.

For easy application do not refrigerate, this is to prevent pulling of delicate skin.

DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING

Dosage Form

Ointment (faintly translucent white to yellowish ointment)

Composition

50 mcg/g calcipotriol plus 0.5 mg/g betamethasone (as dipropionate)

Non-medicinal ingredients: white soft paraffin, liquid paraffin, polyoxypropylene-11-stearyl ether (contains butylhydroxytoluene) and α -tocopherol.

Packaging

Available in 30 g, 60 g, and 120 g lacquered aluminium tubes (equipped with an aluminium membrane).

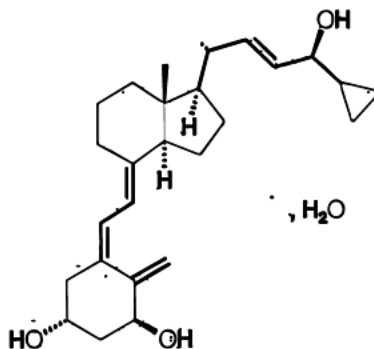
PART II: SCIENTIFIC INFORMATION

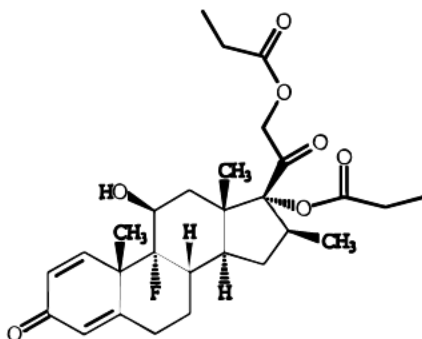
PHARMACEUTICAL INFORMATION

Drug Substance

Proper name (I.N.N.):	<u>Calcipotriol hydrate</u>	<u>Betamethasone dipropionate</u>
Chemical name:	9,10-Secochola-5,7,10(19),22-tetraene-1,3,24-triol, 24-cyclopropyl-(1 α ,3 β ,5Z,7E,22E,24S)	9-fluoro-11 β ,17,21-trihydroxy-16 β -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17,21-dipropionate
Alternative chemical name:	20(R)-(3'(S)-Cyclopropyl-3'-hydroxyprop-1'(E)-enyl)-1(S),3(R)-dihydroxy-9-10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-triene	Pregna-1,4-diene-3,20-dione,9-fluoro-11-hydroxy-16-methyl-17,21-bis(1-oxopropoxy)-(11 β ,16 β)
Laboratory code name:	MC 903 or MC 903-000	433 or 433/M
Molecular formula:	C ₂₇ H ₄₀ O ₃ , H ₂ O	C ₂₈ H ₃₇ FO ₇
Molecular mass:	430.6	504.59
Chirality:	The calcipotriol molecular is one single stereoisomer. The absolute configuration of the chiral centres at carbon atoms nos. 1, 3, 13, 14, 17, 20 and 24 is indicated in the structural formula below.	

Structural formula:
Calcipotriol hydrate



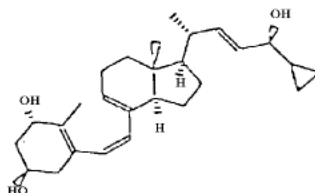
Betamethasone dipropionate**Physicochemical properties:***Physical Form:**Solubility at room temperature:**Melting point:**Polymorphism:**Other characteristics:*Calcipotriol hydrate

White or almost white crystalline substance. Freely soluble in ethanol, soluble in chloroform and propylene glycol, practically insoluble in liquid paraffin. Solubility in water is 0.6 mcg/ml.

166-168/C

So far no signs have indicated the existence of polymorphic forms.

Calcipotriol is a vitamin D derivative. It is well-known that vitamin D in solution forms a reversible temperature dependent equilibrium between vitamin D and pre-vitamin D (described in (i.e.) J Pharm Sci 1968; 57:1326). In the same way, solutions of calcipotriol establish an equilibrium with "pre-calcipotriol". The structural formula of "pre-calcipotriol" is shown below.

Betamethasone dipropionate

White or almost white odourless powder.

Freely soluble in acetone, in dioxane, in dichloromethane and in chloroform; soluble in methanol; sparingly soluble in alcohol; slightly soluble in ether; insoluble in water and in hexane.

176-180/C

CLINICAL TRIALS

A large multicentre, randomized, double-blind clinical trial has shown DOVOBET ointment (50 mcg/g calcipotriol plus 0.5 mg/g betamethasone (as dipropionate)) administered twice daily to be more efficacious and to provide faster onset of action than either of the individual components alone (calcipotriol or betamethasone dipropionate) for the treatment of plaque psoriasis. These findings were supported by a second large, multicentre, randomised, double-blind trial comparing DOVOBET twice daily to calcipotriol and betamethasone dipropionate, each in their currently marketed formulations. A third large, multicentre, randomised, double-blind trial found DOVOBET once daily to be more efficacious than vehicle alone and calcipotriol twice daily (betamethasone alone was not evaluated). It was also demonstrated that once daily DOVOBET was similar to twice daily DOVOBET for most of the efficacy measures. In all three studies, DOVOBET was effective in terms of reducing PASI (Psoriasis Area and Severity Index) score and thickness of target lesions. Furthermore, a significant proportion of patients on DOVOBET achieved marked improvement or clearance at the end of 4 weeks of treatment. Clinical improvement occurred rapidly and a significant improvement was evident within 1 week of treatment. DOVOBET was well tolerated with the most common adverse reaction being mild pruritus. In one additional study, patients were treated with DOVOBET once daily for 8 weeks. Optimal population results in this study were seen between 4 and 5 weeks of treatment. The therapeutic goal envisioned with DOVOBET is to provide an effective, rapid acting topical agent for initial treatment of psoriasis and/or for treatment of flare-ups of psoriasis.

In a randomized, double-blind, parallel group, safety study, patients with at least moderate disease severity were given DOVOBET ointment intermittently on an 'as needed' basis under medical supervision (N=207). Patients were followed for up to 52 weeks. The median amount of study drug used was 15.4 g/week. **The effects of DOVOBET ointment on calcium metabolism were not studied and the effects on adrenal suppression were not adequately studied.** The following adverse drug reactions were reported in 1% or more of patients: pruritus (5.8%), psoriasis (5.3%), skin atrophy (based on a dermatologist's visual assessment) (1.9%), folliculitis (1.9%), burning sensation (1.4%), skin depigmentation (1.4%), and erythema (1.0%). One case of serious flare-up of psoriasis was reported.

SUMMARY OF CLINICAL TRIALS

STUDY CODE	STUDY DESIGN	EVALUATION CRITERIA AND RESULTS
MCB 9903 DE	<u>Design:</u> Randomised, double-blind, right/left comparison on the forearm. <u>Inclusion Criteria:</u> Healthy volunteers. <u>Treatment Period:</u> Twice daily topical application for 4 weeks (28 days). <u>Treatment Groups:</u> Phase I: (1) Dovobet ointment (50 mcg/g calcipotriol plus 0.5 mg betamethasone dipropionate); (2) Betamethasone dipropionate ointment (0.5 mg/g). (n=30) Phase II: (1) Dovobet ointment (50 mcg/g calcipotriol plus 0.5 mg betamethasone dipropionate); (2) Placebo ointment. (n=15)	<u>Evaluation Criteria:</u> Sonography was performed on day 1. Sonography and clinical assessments of atrophy, telangiectasia and erythema) were performed on days 8, 15, 22 and 29. Skin biopsies were taken from 10 subjects on day 29 for morphometric determination of epidermal and dermal thickness and epidermal cell layers. Sonography and clinical assessments were repeated 2 weeks after treatment (day 43) in subjects who did not have a biopsy taken. <u>Results:</u> There were no clinical signs of atrophy, telangiectasia or irritation (erythema). Sonography demonstrated skin thinning with Dovobet relative to placebo ointment but similar to betamethasone (12.3% and 13.2% respectively) after 4 weeks of treatment. There were no histological differences in epidermal or dermal thickness between Dovobet and betamethasone.

SUMMARY OF CLINICAL TRIALS (*continued*)

STUDY CODE	STUDY DESIGN	EVALUATION CRITERIA AND RESULTS
MCB 9902 FR	<u>Design:</u> Single centre, randomised, double-blind, bioequivalence study according to FDA guideline for vasoconstrictor assays. <u>Inclusion Criteria:</u> Healthy volunteers. <u>Treatment Period:</u> Pilot Phase: Single 10 mcl application on the ventral forearm for 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, and 6 hours followed up to 24 hours. Pivotal Phase: (1) Single 10 mcl application of Dovobet and betamethasone dipropionate ointment (Diprosone*) at a dose-duration corresponding to ED₅₀ (1h04min) on two sites each per forearm. (2) Betamethasone was also applied on two sites per forearm at dose-durations corresponding to 0.5 times ED₅₀ (32 min.) and 2 times ED₅₀ (2h08min.) <u>Treatment:</u> Pilot Phase: Diprosone* (0.5 mg/g betamethasone as dipropionate). (n=12) Pivotal Phase: (1) Dovobet (50 mcg/g calcipotriol plus 0.5 mg/g betamethasone as dipropionate) ointment; (2) Diprosone* (0.5 mg/g betamethasone as dipropionate). (n=90)	<u>Evaluation Criteria:</u> Skin blanching (vasoconstrictor) assessed using the chromametric a value and visual scoring. <u>Results:</u> Pilot Part: Betamethasone dipropionate ointment (Diprosone*) produced a dose-duration dependent vasoconstriction with an ED₅₀ (half maximal response) of 1h04min., D₁ (0.5 times ED₅₀) of 32 min and D₂ (2 times ED₅₀) of 2h08 min. 67% of the included subjects were 'detectors' (AUC at D₁ was at least 1.25 time the AUC at D₂). Pivotal Part: Betamethasone dipropionate in Dovobet ointment is bioequivalent to the reference product, Diprosone* ointment, as the 90% confidence interval for the skin blanching response ratio (test to reference) is [0.81 ; 1.04] and within the interval [0.80 ; 1.25] as defined by the applicable FDA guideline. * registered trademark of Schering-Plough Ltd.

SUMMARY OF CLINICAL TRIALS *(continued)*

STUDY CODE	STUDY DESIGN	EVALUATION CRITERIA AND RESULTS
MCB 9801 NL	<u>Design:</u> Single centre, open, randomised, multiple (2 application sites on the thigh) topical absorption study. <u>Inclusion Criteria:</u> Healthy volunteers. <u>Treatment Period:</u> Single 12 hour application. <u>Treatment:</u> Dovobet (50 mcg/g calcipotriol plus 0.5 mg/g betamethasone (as dipropionate)) ointment containing ³H-labelled calcipotriol. (n=4)	<u>Evaluation Criteria:</u> Pharmacokinetic parameters: Recovery of ³H-radioactivity from gauzes, gloves, swabs and shorts; excretion of ³H-radioactivity in urine and faeces; ³H-radioactivity levels in serum. Safety parameters: adverse events, local tolerability results, vital signs, ECG parameters and clinical laboratory parameters. <u>Results:</u> Excretion and recovery data suggest that there is only minimal systemic absorption of calcipotriol. The ointment was well tolerated.

SUMMARY OF CLINICAL TRIALS (*continued*)

STUDY CODE	STUDY DESIGN	EVALUATION CRITERIA AND RESULTS
MCB 9901 NL	<u>Design:</u> Single centre, open, randomised, multiple (2 application sites on the thigh) topical absorption study. <u>Inclusion Criteria:</u> Healthy volunteers. <u>Treatment Period:</u> Single 12 hour application of ^3H labelled ointment and single 12 hour application after 4 weeks of twice daily topical application of unlabelled ointment. <u>Treatment Groups:</u> Group I: Single 12 hour application of 2.5 g Dovonex (50 mcg/g calcipotriol) ointment containing ^3H labelled calcipotriol. Four weeks (28 days) of twice daily treatment with unlabelled Dovonex. On day 36, another single 12 hour application of Dovonex containing ^3H labelled calcipotriol. (n=6) Group II: Single 12 hour application of 2.5 g Dovobet (50 mcg/g calcipotriol plus 0.5 mg/g betamethasone dipropionate) ointment containing ^3H labelled calcipotriol. Four weeks (28 days) of twice daily treatment with unlabelled Dovobet. On day 36, another single 12 hour application of Dovobet containing ^3H labelled calcipotriol. (n=6) Group III: Single 12 hour application of 2.5 g Dovobet ointment vehicle containing ^3H labelled calcipotriol. Group IV: Single 12 hour application of 2.5 g Dovobet ointment containing ^3H labelled betamethasone. Group V: Single 12 hour application of 2.5 g Dovobet ointment vehicle containing ^3H labelled betamethasone.	<u>Evaluation Criteria:</u> Pharmacokinetic parameters: Recovery of ^3H radioactivity from gauzes, gloves, swabs and shorts; excretion of ^3H radioactivity in urine and faeces; ^3H radioactivity levels in serum. Safety parameters: adverse events, local tolerability results, vital signs, ECG parameters and clinical laboratory parameters. <u>Results:</u> The absorption of calcipotriol after a single application of Dovobet is similar to absorption after application of the other marketed formulation of calcipotriol (i.e. Dovonex®; 50 mcg/g calcipotriol). Thus, the safety profile of Dovonex is applicable to Dovobet. Betamethasone dipropionate in Dovobet does not influence the absorption rate of calcipotriol and vice versa calcipotriol does not affect the absorption of betamethasone. Absorption of calcipotriol is similar after 4 weeks of treatment with Dovobet as it is after a single application.

SUMMARY OF CLINICAL TRIALS *(continued)*

STUDY CODE	STUDY DESIGN	EVALUATION CRITERIA AND RESULTS
MCB 9802 INT	<u>Design:</u> Multi-centre, randomised, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group study. <u>Inclusion Criteria:</u> Plaque psoriasis amenable to topical treatment. <u>Treatment Period:</u> Twice daily topical application for 4 weeks of active treatment. <u>Treatment Groups:</u> (1) Combination ointment (50 mcg/g calcipotriol plus 0.5 mg betamethasone dipropionate; Dovobet), (n=301); (2) Calcipotriol ointment (50 mcg/g), (n=308); (3) Betamethasone dipropionate ointment (0.5 mg/g), (n=313); (4) Ointment vehicle, (n=108)	<u>Evaluation Criteria:</u> Change in PASI score after 4 weeks of treatment, speed of response (change in PASI score after 1 week of treatment), change in plaque thickness of a target lesion, investigators' overall assessment of treatment response (clearance or marked improvement) at the end of treatment, patient assessment of overall treatment response, patient assessment of treatment acceptability, adverse events, and serum biochemistry. <u>Results:</u> Dovobet combination treatment was effective and provided a more rapid onset of action than either of the individual components (calcipotriol or betamethasone dipropionate). At the end of 4 weeks treatment, PASI score was reduced by 73% with Dovobet, 49% with calcipotriol, 63% with betamethasone and 29% with vehicle ($p<0.001$). After 1 week of treatment PASI score was reduced by 48% with Dovobet, 28% with calcipotriol, 41% with betamethasone and 22% with vehicle ($p<0.001$). The greatest reduction in target lesion thickness was observed with Dovobet. Plaque thickness was reduced by 79% with Dovobet compared to 54% with calcipotriol, 67% with betamethasone and 27% with vehicle ($p<0.001$). The greatest treatment response according to the investigators' overall assessment was also observed in the Dovobet group. With Dovobet combination treatment 76% of patients achieved clearance or marked improvement compared to 33% with calcipotriol, 56% with betamethasone and 8% with vehicle ($p<0.001$). Adverse reactions associated with Dovobet were similar to reactions with betamethasone. Mild pruritus was the most common adverse reaction.

SUMMARY OF CLINICAL TRIALS (*continued*)

STUDY CODE	STUDY DESIGN	EVALUATION CRITERIA AND RESULTS
MCB 9904 INT	<u>Design:</u> Multi-centre, randomised, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group study. <u>Inclusion Criteria:</u> Plaque psoriasis amenable to topical treatment. <u>Treatment Period:</u> Phase 1: Twice daily topical application of active treatment (double-blind) for 4 weeks. Phase 2: twice daily maintenance therapy with Dovonex® (open-label) for 4 weeks. <u>Treatment Groups:</u> Phase 1: (1) Dovobet ointment (50 mcg/g calcipotriol plus 0.5 mg betamethasone dipropionate), (n=369); (2) Dovonex® ointment (50 mcg/g calcipotriol, Leo Pharmaceutical Products), (n=365); (3) Diprosone* ointment (0.5 mg/g betamethasone dipropionate, Schering-Plough Ltd.), (n=363) Phase 2: Patients from each of the above groups (n=344, 332, and 344, respectively) transferred to Dovonex® ointment.	<u>Evaluation Criteria:</u> Phase 1: Change in PASI score after 4 weeks of treatment, speed of response (change in PASI score after 1 week of treatment), change in plaque thickness of a target lesion, investigators' overall assessment of treatment response (clearance or marked improvement) at the end of treatment, patient assessment of overall treatment response, change in redness and scaliness of a target lesion, adverse events, and serum biochemistry. Phase 2: general evaluation of transfer to Dovonex® maintenance therapy. <u>Results:</u> Dovobet combination treatment was effective and provided a more rapid onset of action than either of the individual components in their currently marketed formulations (Dovonex® and Diprosone*). At the end of 4 weeks treatment, PASI score was reduced by 74% with Dovobet, 55% with Dovonex®, and 61% with Diprosone* (p<0.001). After 1 week of treatment PASI score was reduced by 47% with Dovobet, 31% with Dovonex®, and 40% with Diprosone* (p<0.001). The greatest reduction in target lesion thickness was observed with Dovobet. Plaque thickness was reduced by 79% with Dovobet compared to 63% with Dovonex®, and 62% with Diprosone* (p<0.001). The greatest treatment response according to the investigators' overall assessment was also observed in the Dovobet group. With Dovobet combination treatment 68% of patients achieved clearance or marked improvement compared to 39% with Dovonex®, and 47% with Diprosone* (p<0.001). Adverse reactions associated with Dovobet were predictable based on the individual components with mild pruritus being the most common adverse reaction. Patients were safely transferred to maintenance therapy with Dovonex®.

SUMMARY OF CLINICAL TRIALS (*continued*)

STUDY CODE	STUDY DESIGN	EVALUATION CRITERIA AND RESULTS
MCB 9905 INT	<u>Design:</u> Multi-centre, randomised, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group study. <u>Inclusion Criteria:</u> Plaque psoriasis amenable to topical treatment. <u>Treatment Period:</u> Active topical treatment once or twice daily for 4 weeks. To maintain blinding, the once daily group received vehicle in the morning and study medication in the evening. <u>Treatment Groups:</u> (1) Dovobet combination ointment (50 mcg/g calcipotriol plus 0.5 mg betamethasone dipropionate) once daily, (n=150); (2) Dovobet ointment twice daily, (n=234); (3) Dovonex ® ointment (50 mcg/g calcipotriol) twice daily, (n=227); (4) Ointment vehicle twice daily, (n=207).	<u>Evaluation Criteria:</u> Change in PASI score after 4 weeks of treatment, speed of response (change in PASI score after 1 week of treatment), change in plaque thickness of a target lesion, investigators' overall assessment of treatment response (clearance or marked improvement) at the end of treatment, patient assessment of overall treatment response, patient assessment of treatment acceptability, change in redness and scaliness of target lesion, adverse events, and serum biochemistry. <u>Results:</u> Once daily Dovobet combination treatment was as effective as twice daily Dovobet treatment but more effective than twice daily Dovonex® treatment. At the end of 4 weeks, PASI score was reduced by 69% with Dovobet once daily, 59% with Dovonex® twice daily, and 27% with vehicle twice daily (p<0.001). Reduction in PASI after 4 weeks of twice daily Dovobet treatment (74%) was similar to that after once daily Dovobet treatment (p=0.052). After 1 week of treatment PASI score was reduced by 46% with Dovobet once daily, 34% with Dovonex® twice daily, and 20% with vehicle twice daily (p<0.001). The speed of response to Dovobet twice daily treatment was similar to that after Dovobet once daily treatment, with the reduction in PASI after one week being 48%. The greatest reduction in target lesion thickness was observed with Dovobet, with similar reductions occurring after once daily (74%) and twice daily (78%) treatment. The greatest treatment response according to the investigators' overall assessment was also observed in the Dovobet groups, with twice daily treatment favoured over once daily. Adverse reactions associated with Dovobet were predictable based on the individual components with mild pruritus being the most common adverse reaction.

SUMMARY OF CLINICAL TRIALS (*continued*)

STUDY CODE	STUDY DESIGN	EVALUATION CRITERIA AND RESULTS
MCB 0003 INT	<u>Design:</u> Multi-centre, randomised, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group study. <u>Inclusion Criteria:</u> Plaque psoriasis amenable to topical treatment. <u>Treatment Period:</u> Active topical treatment once daily for 4 weeks. <u>Treatment Groups:</u> (1) Dovobet combination ointment (50 mcg/g calcipotriol plus 0.5 mg betamethasone dipropionate) once daily, (n=490); (2) Calcipotriol ointment (50 mcg/g calcipotriol) once daily, (n=480); (3) Betamethasone ointment (0.5 mg/g betamethasone dipropionate) once daily, (n=476); (4) Vehicle ointment once daily, (n=157).	<u>Evaluation Criteria:</u> Change in PASI score after 4 weeks of treatment, controlled disease after 4 weeks of treatment, speed of response (change in PASI score after 1 week of treatment), treatment success, and adverse events. <u>Results:</u> Once daily Dovobet combination treatment was more effective than once daily application of its individual components or vehicle. At the end of 4 weeks, PASI score was reduced by 71% with Dovobet, 46% with calcipotriol, 57% with betamethasone and 23% with vehicle ($p<0.001$). The percentage of patients with controlled disease at the end of treatment was 56% for Dovobet, 22% for calcipotriol, 37% for betamethasone and 10% for vehicle ($p<0.001$). After 1 week of treatment PASI score was reduced by 39% with Dovobet, 23% with calcipotriol, 33% with betamethasone and 18% with vehicle ($p<0.001$). The proportion of patients with treatment success was 65% with Dovobet, 29% with calcipotriol, 46% with betamethasone, and 10% with vehicle ($p<0.001$). Adverse reactions associated with Dovobet were predictable based on the individual components with mild pruritus being the most common adverse reaction.

DETAILED PHARMACOLOGY

Preclinical Pharmacology

Animal Pharmacodynamic Studies with Calcipotriol: The pharmacodynamic studies performed with calcipotriol have been aimed at establishing the activity of the compound as a regulator of cell differentiation and proliferation in cells possessing the receptor for the active form of vitamin D₃, 1,25(OH)₂D₃. These studies are relevant for the intended clinical use in patients with psoriasis, due to the characteristic findings of epidermal hyperproliferation and incomplete keratinocyte differentiation in this disease.

Other current therapeutic agents act mainly through non-specific cytostatic/cytotoxic effects on the proliferating cells or suppression of underlying inflammatory and immunological reactions. In contrast, calcipotriol was shown to induce differentiation of low-differentiated human histiocytic lymphoma cells, of skin cells from newborn mice and of human keratinocytes. At the same time, proliferation was inhibited without evidence of any cytotoxic effect. The therapeutic goal envisaged with calcipotriol is thus a normalization of epidermal growth.

Calcipotriol was also found to inhibit cell proliferation induced by interleukin-1 but not by other related cellular mediators. Interleukin-1 is produced both by keratinocytes in the epidermis and by activated macrophages in the dermis. It is thought to play a pathogenetic role in psoriasis by activating both keratinocytes and immunological cells. Inhibition of interleukin-1 mediated effects in psoriatic skin by calcipotriol may therefore provide a way of regulating epidermal/dermal interactions in affected skin areas.

The pharmacodynamic studies performed *in-vitro* have shown that the activity of calcipotriol is very similar, both qualitatively and quantitatively, to that of 1,25(OH)₂D₃. This is not surprising given the structural analogy of the two compounds and the ability of calcipotriol to bind to the cellular 1,25(OH)₂D₃ receptor with the same affinity as 1,25(OH)₂D₃ itself. *In-vivo* however, the effects of calcipotriol were significantly different from those of 1,25(OH)₂D₃. The active form of vitamin D₃, 1,25(OH)₂D₃, had potent effects on calcium metabolism and overdose resulted in hypercalcemia and hypercalciuria.

From studies performed in rats, it was shown that the effect of calcipotriol on calcium metabolism was at least 100 to 200 times lower than that of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. This low activity on calcium metabolism might be an intrinsic property of the calcipotriol molecule. However, the pharmacokinetic studies performed with calcipotriol suggested that the low activity on calcium metabolism was associated with a rapid metabolic degradation of the active compound.

Animal Pharmacokinetic Studies with Calcipotriol: Pharmacokinetic studies are summarized briefly here and in more detail by species in tabular form following this section. Pharmacokinetic studies with ^3H -calcipotriol have been performed in rats and minipigs.

In vivo: Oral absorption of calcipotriol was approximately 60% in rats and 40% in minipigs. The half-life of calcipotriol was 12 minutes in rats and 60 minutes in minipigs. The major metabolite of calcipotriol MC1080 was present in the first plasma sample at 5 minutes; its half-life was 54 minutes in rats and 1.8 hours in minipigs. Drug-related radioactivity was excreted in urine and faeces and clearance was considered to be almost exclusively metabolic, as less than 5% of the administered radioactivity was excreted at the time of disappearance of all calcipotriol from plasma. Determination of the tissue distribution of calcipotriol was complicated by the appearance of ^3H - H_2O from the metabolic degradation of ^3H -calcipotriol. Autoradiography studies performed in rats, however, established that calcipotriol concentrations were highest in the liver, kidney and intestine. No drug-related radioactivity was present 24 hours after administration of ^3H -calcipotriol.

In vitro: Two main metabolites of calcipotriol were observed in incubations of calcipotriol with rat liver homogenate supernatants. The two metabolites, MC1046 and MC1080, were isolated, identified and synthesized. Both metabolites were also present in supernatants from minipig, rabbit and human liver homogenates and in plasma samples from rats and minipigs. Although the necessity of using very high dosages of calcipotriol precludes the study of calcipotriol metabolism in humans, the present evidence strongly suggests that calcipotriol metabolism is qualitatively similar in rats, minipigs, rabbits and humans. In addition, both metabolites had lost most of the biological activity associated with calcipotriol thus constituting a deactivation pathway for the drug.

IN VIVO PHARMACOKINETIC STUDIES WITH CALCIPOTRIOL

TYPE OF STUDY	METHODS	MAJOR RESULTS AND INTERPRETATION
(1) Acute administration of ^3H -MC903 by i.v. and oral routes to rats.	Female rats dosed with ^3H -MC903, 0.10 mg/kg i.v. or 0.20 mg/kg p.o. In experiment 1, rats sacrificed at different time points for measurement of radioactivity in plasma and tissues. In experiment 2, same doses, radioactivity measured in urine and faeces during first few hours and for several days. Six rats per dose per route.	Rapid <i>metabolism</i> of MC903, with a half-life of 12 min. after i.v. Main metabolite: MC1080 in first plasma sample after 5 min; half-life of MC1080 54 min. Much lower levels after oral dosing. After both routes slow decline in the late phase due to further metabolic degradation leading to formation of ^3H -H ₂ O. MC903 also metabolized to MC1046 then to more polar compounds later [possible glucuronides and sulphates, as well as putative metabolism to calcitronic acid, discussed in Study (5) below]. <i>Renal excretion</i> 16% (p.o.) and 26% (i.v.) of administered dose, peaking on Day 1 at 6-24 h (both routes); declined slowly in accordance with large volatile component, ^3H -H ₂ O. <i>Faecal excretion</i> 43% (p.o.) and 40% (i.v.), also highest on the first day with both routes. Total excreted radioactivity 59% (p.o.) and 67% (i.v.); <100% presumably due to exhalation of volatile components. <i>Calculated absorption</i> of MC903; by ratio of urinary excretion after oral and i.v. dosing, approximately 60%. <i>Tissue levels</i> : Highest amounts in liver, kidney and intestine; also in fat, muscle and spleen. Early measurements most accurate, ie. before formation of volatile radioactivity.
(2) Acute topical administration of ^3H -MC903 to rats and rabbits.	6 rats, 2 rabbits, dosed once with topical ^3H -MC903, 21-25 mcg/kg in rats, 9-10 mcg/kg in rabbits. Urine and faeces collected every 24 h for 144 h. Surplus ointment removed after 4 h to prevent licking. Samples taken of serum, liver, treated skin, urine, and faeces.	Surplus ointment removed at 4 h had accounted for about 60% of radioactivity. At 4 and 144 h less than 2% (in total) recovered from cages. Small amount of radioactivity retained <i>in skin</i> at 144 h (0.5-3.1%); this is approximately 30 (rats) and 200 (rabbits) times higher than levels found after i.v. dosing. <i>Serum levels</i> of ^3H -MC903 were 0.2-0.6 ng-eqv/mL. This compares to 17 ng-eqv/mL after i.v. dosing of 0.1 mg/kg (see above study in rats). <i>Percutaneous absorption</i> based on total recovery from urine and faeces was 17%, 27% and 10% for male rats, female rats and female rabbits, respectively. <i>Liver levels</i> of ^3H -MC903 ranged from 0.4-1.1 ng-eqv/g.
(3) Acute oral and i.v. dosing of ^3H -MC903 to rats, whole-body autoradiography.	5 and 6 rats dosed orally and i.v., respectively, 2 controls, sacrificed at various times after dosing. Distribution of radioactively labelled, non-volatile material assessed by examination of x-ray films after $\approx$ 7 months exposure to tissue sections.	<i>I.V.</i> : Low radioactivity distributed uniformly to most tissues including brain. Higher levels in excreting organs, bile ducts, liver and to a minor extent, kidneys. <i>Oral</i> : Similar to i.v. dosing, except more radioactivity in oral cavity, oesophagus and stomach. Is noted that MC903 passes the blood-brain barrier with p.o. or i.v. dosing, that biliary excretion was evident after 15 min. with both routes of administration and no secretion to the stomach via gastric mucosa was observed. 24 h after dosing levels of non-volatile MC903-like material were very low, with no evidence for accumulation.

IN VIVO PHARMACOKINETIC STUDIES WITH CALCIPOTRIOL (continued)

TYPE OF STUDY	METHODS	MAJOR RESULTS AND INTERPRETATION
(4) Acute oral and i.v. dosing of ³ H-MC903 to minipigs.	2 pigs/dose (1M,1F), doses 0.1 mg/kg i.v., 0.20 mg/kg oral, and placebo. Blood samples at specified times and collection of urine and faeces for 10 days. 6 weeks later females crossed over to alternate regimen, urine and faeces and certain tissues (no blood) examined for MC903.	<i>Absorption</i> with oral dosing rapid but incomplete (≈40%). No clear distribution phase following i.v. administration. Short <i>elimination half-life</i> of 1 h for parent. <i>Metabolite</i> MC1080 apparent after 5 min, with half-life of 1.8 h. No late elimination phase detected, indicating accumulation of MC903 with repeat dosing unlikely. Rebound levels observed in 1 pig at 4 hours, likely indicative of enterohepatic recirculation for parent and metabolite. Level of radioactivity after 12 h declined with half-life of ≈ 2.6 days, likely due to ³ H ₂ O. MC903 and metabolite MC1080 eliminated from plasma within 24 h; only 4% by renal, thus <i>elimination</i> mostly by metabolism. <i>Excretion</i> : Total cumulative recovery of 16% in urine and 44% in faeces. <i>Tissue</i> (mainly liver and kidney) radioactivity after 10 days mainly ³ H ₂ O [Putative metabolic pathways discussed in study (5) below.]
(5) Rats and Minipigs treated as described in 1 and 4 above. Metabolism further studied.	Synthetic samples of MC1080, MC1046, MC1024 and MC1235 obtained. Plasma samples from rat and minipig obtained after dosing described above in (1) and (4). Samples analyzed by HPLC.	MC903 disappeared rapidly from plasma in both species, with half-lives of ≈ 12 min (rat) and 60 min (pig). <i>Metabolites</i> of MC903, mainly MC1080, were observed in the first sample at 5 min after i.v. dosing. MC903, MC1080 and MC1046 account for most of the radioactivity in the samples during first hour after dosing both species. Distribution between parent and metabolites similar to <i>in vitro</i> studies; in rat MC1046 more prevalent after oral than i.v., possibly due to first pass. Minor metabolites more polar than MC1046 observed in both species. Content of radioactivity in eluate increases rapidly with time; 6 hours after dosing >80% radioactivity found in this fraction, both species, both routes; due mainly to radioactive water. Metabolism of MC903 to MC1080 and MC1046 involves oxidation at the 24-position, similar to oxidation of 1,25 dihydroxyvitamin D ₃ , active form of vitamin D ₃ . Likely that MC903 is metabolized to calcitronic acid, similar to 1,25 dihydroxyvitamin D ₃ .

IN VITRO PHARMACOKINETIC STUDIES WITH CALCIPOTRIOL

TYPE OF STUDY	METHODS	MAJOR RESULTS AND INTERPRETATION
(1) Identification of metabolite of MC903 in rat liver homogenates.	Livers removed from 6-week old rats, homogenized, centrifuged and super-natants collected. Samples incubated at 37° with MC903. Structure elucidation by proton NMR and mass spectrometry.	Structure elucidation by proton NMR and mass spectrometry revealed a <i>metabolite</i> that is identical to MC1080 detected in <i>in vivo</i> studies.
(2) Identification of metabolites in liver homogenates of rat, minipig, rabbit, and man.	Supernatants prepared from liver samples from rat, minipig, rabbit and man. Incubations with labelled or unlabelled MC903.	<i>Metabolite</i> identified from rat as MC1080. Also formed in substantial amounts with liver supernatants from pig, man and rabbit. Additional peak in man and rabbit due to metabolite MC1046; to a lessor extent in pig and rat. MC1080 and MC1046, along with MC903 (parent) accounted for 71%-73% of radioactivity in rat, pig and human; 7-15% due to more polar metabolites. Quantitative differences existed among the species, but the pattern of metabolism was similar for all species.

Clinical Pharmacology

The atrophogenic potential and dermal tolerance of DOVOBET (calcipotriol and betamethasone dipropionate) ointment was compared with that of 0.5 mg/g betamethasone dipropionate ointment and placebo ointment in a randomized, double-blind, right/left comparison on the forearm of subjects (study MCB 9903 DE). Sonography demonstrated skin thinning with DOVOBET relative to placebo ointment when applied twice daily for 4 weeks. However, skin thinning with DOVOBET was similar to betamethasone (12.3% and 13.2% respectively). There were no clinical signs of atrophy, telangiectasia or irritation (erythema). There were no histological differences in epidermal or dermal thickness between DOVOBET and betamethasone.

The absorption and excretion balance of ^3H -calcipotriol and ^3H -betamethasone was evaluated after a single application of radiolabelled DOVOBET to healthy volunteers (study MCB 9901 NL). Subjects were also treated with DOVOBET for 4 weeks and then absorption and excretion was again evaluated after a single application of radiolabelled DOVOBET. The absorption of calcipotriol after a single application of DOVOBET is similar to absorption after application of the other marketed formulation of calcipotriol (i.e. DOVONEX, 50 mcg/g calcipotriol). Thus, the safety profile of DOVONEX is applicable to DOVOBET. Betamethasone dipropionate in DOVOBET does not influence the absorption rate of calcipotriol and vice versa calcipotriol does not affect the absorption of betamethasone. Absorption of calcipotriol is similar after 4 weeks of treatment with DOVOBET as it is after a single application.

A bioequivalence study of betamethasone dipropionate in DOVOBET ointment versus Diprosone® (Schering-Plough Ltd.) ointment, was conducted in healthy volunteers according to the FDA guideline for vasoconstrictor bioassay (study MCB 9902 FR). Betamethasone dipropionate is bioequivalent in the two preparations as the 90% confidence interval for the skin blanching response ratio (test to reference) is [0.81 ; 1.04] and within the interval of [0.80 ; 1.25] as defined by the FDA guideline.

TOXICOLOGY

Toxicologic studies are summarized briefly here and in more detail by species in tabular form following this section.

Systemic Toxicity of Calcipotriol

Despite the intended topical use of calcipotriol in the treatment of psoriasis, most of the toxicological studies were performed using the oral route of administration. This was done to assure maximum exposure to the compound. From these studies it was evident that toxicity associated with the administration of pharmacologically excessive doses of calcipotriol was due to the calcitropic activity of the compound. The maximum doses were 54 mcg/kg/day in rats, 18 mcg/kg/day in minipigs and 3.6 mcg/kg/day in dogs. In the acute, subacute and chronic toxicity studies the main signs of toxicity were loss of bodyweight, increases in plasma or serum calcium, creatinine and urea, renal toxicity and soft tissue calcifications. These changes resulted from the exaggerated absorption of calcium and phosphorous from the intestine and are characteristic of vitamin D overdosage. The kidney was the main target organ of toxicity and tubular lesions and calcifications were apparent after prolonged hypercalcemia in all species investigated. These types of changes, however, are not considered indicative of a human risk, since less than 1% of calcipotriol is absorbed through the skin in man and there is no evidence of calcitropic effects in man with the prescribed dose.

Dermal Toxicity of Calcipotriol

Dermal toxicity of calcipotriol was limited to a slight-to-moderate skin irritative effect. The studies performed with calcipotriol ointment showed that the incidence and severity of skin irritation was slightly less in the calcipotriol-treated group than in the placebo ointment group. The formulation of the ointment base is analogous to that employed for a number of steroids available for the treatment of psoriasis. Skin thinning, as seen with steroid application, was not observed with the calcipotriol ointment.

Dermal Tolerability of DOVOBET (50 mcg/g calcipotriol plus 0.5 mg/g betamethasone (as dipropionate)): Two dermal tolerability studies were conducted in rabbits. In the first study, no skin irritation was observed and only slight irritation attributed primarily to calcipotriol was

observed in the second study. A gradual reduction in skin thickness was observed over 6 weeks which was attributed to betamethasone. However, the stratum corneum of rabbit skin is much thinner than that of humans and rabbits are very sensitive to skin irritants.

Reproduction and Mutagenicity with Calcipotriol

Reproduction studies have shown that calcipotriol has no effect on fertility in male and female rats nor on their F₁ generation progeny. Fetal toxicity and teratogenicity studies showed no evidence of embryotoxic or teratogenic effects in rats and rabbits. Peri- and post-natal development studies indicated that calcipotriol had no toxic effects on the F₁ or F₂ generation. There was also no evidence for a mutagenic or clastogenic potential with calcipotriol.

Carcinogenicity with Calcipotriol

A dermal carcinogenicity study in mice showed no indications of increased carcinogenic risks. Calcipotriol solution was applied topically for up to 24 months at doses of 3, 10 and 30 mcg/kg/day (corresponding to 9, 30 and 90 mcg/m²/day). The high-dose was considered to be the Maximum Tolerated Dose for dermal treatment of mice with calcipotriol. Survival was decreased at 10 and 30 mcg/kg/day; particularly in the males. The reduced survival was associated with an increased incidence of obstructive uropathy, most probably caused by treatment-related changes in the urinary composition. This is an expectable effect of treatment with high doses of calcipotriol or other vitamin D analogues. There were no dermal effects and no dermal or systemic carcinogenicity.

Photo(co)carcinogenicity: In a study where albino hairless mice were repeatedly exposed to both ultraviolet radiation (UVR) and topically applied calcipotriol for 40 weeks at the same dose levels as in the dermal carcinogenicity study (see above), a reduction in the time required for UVR light to induce the formation of skin tumours was observed (statistically significant in males only), suggesting that calcipotriol may enhance the effect of UVR to induce skin tumours. The clinical relevance of these findings is unknown.

No carcinogenicity or photocarcinogenicity studies have been performed with betamethasone dipropionate.

ACUTE TOXICITY OF CALCIPOTRIOL

TEST COMPOUND	ANIMAL	ROUTE / DOSAGE	IMPORTANT FINDINGS
Calcipotriol (MC903)	Mouse Rat	Oral 0-20 mg/kg i.p. 0-20 mg/kg Oral 0-40 mg/kg i.p. 0-60 mg/kg	Oral and i.p. LD ₅₀ in mouse and oral LD ₅₀ in rat $\approx$ 20 mg/kg. i.p. LD ₅₀ in rat $\approx$ 40 mg/kg. Clinical symptoms due to hypercalcemia; subsequent soft tissue calcification was main symptom. Cause of death: Renal failure. Organs affected: Kidney, heart, thymus and liver in rat (at $\geq$ 20 mg/kg) and kidney in mouse (at $\geq$ 5 mg/kg).
MC1046 & MC1080 (main metabolites of MC903)	Rat	Oral 0-80 mg/kg i.p. 0-80 mg/kg for both compounds	Oral and i.p. LD ₅₀ for MC1046 $\approx$ 45 mg/kg. Oral LD ₅₀ for MC1080 $\approx$ 35 mg/kg and $\approx$ 2X as much for i.p. Clinical symptoms due to hypercalcemia; subsequent soft tissue calcification was main symptom. Cause of death: Renal failure. Organs affected: Kidney, heart, GI tract, lung and testes (at $\geq$ 20 mg/kg).

LOCAL TOLERANCE OF CALCIPOTRIOL

TEST SYSTEM	ANIMAL	MC903 DOSAGE	IMPORTANT FINDINGS
Skin irritation test	Rabbit (n=6)	5 mcg/day for 3 weeks	Only minor skin reactions were seen.
Skin irritation test	Rabbit (n=6 / group)	25 mcg/day ointment vs. placebo for 6 weeks	Treatment caused clinically well-defined to moderate skin reactions, as did placebo ointment. Reaction considered related to propylene glycol content in ointment base. No adverse histopathological changes were observed.
Skin irritation test	Rabbit (n=6)	100 mg of 50 mcg/g cream vs placebo for 6 weeks	Only slight irritancy developed. The irritancy developed quicker with the calcipotriol group than the placebo. The magnitude of the reactions was similar in both groups.
Skin irritation test	Rabbit (n=6)	100 mcl of 50 mcg/mL scalp solution vs placebo for 6 weeks	Only very slight irritancy was observed. Thickening of the epidermis was observed in areas treated with calcipotriol.
Acute eye irritation	Rabbit (n=3)	5 mcg ointment single dose	Only transient, fully reversible swelling of the conjunctivae was observed.
Allergenic potential maximization test	Guinea pig (n=10, placebo; n=20, MC903)	0.5-5 mcg/mL	MC903 was classified as a mild potential allergen.

LONG-TERM TOXICITY OF CALCIPOTRIOL

TEST COMPOUND	ANIMAL	ROUTE / DOSAGE	IMPORTANT FINDINGS
Calcipotriol (MC903)	Rat (20/dose)	Oral 0 (control), 6, 18 and 54 mcg/kg/day for 4 weeks.	Apart from a higher incidence of focal calcification at the cortico-medullary junction of the kidneys in the high dose animals, no other adverse effects were seen. The focal calcification can be attributed to the pharmacological effect of MC903. No mortality was seen.
Calcipotriol (MC903)	Dog (4/dose)	Oral 0 (control), 0.1, 0.3 and 0.9 mcg/kg/day for the first 4 weeks, ≤1.8-3.6 mcg/kg/day for the last 2 weeks. Total 6 weeks.	No changes were seen at doses up to 0.9 mcg/kg/day for 4 weeks, whereas raising the dose to 1.8 mcg/kg/day at week 5 and further to 3.6 mcg/kg/day at week 6 caused morphological changes in the kidneys, increases of kidney functioning and plasma calcium, all of which are attributed to the pharmacological activity of MC903. No mortality was seen.
Calcipotriol (MC903)	Rat (20/dose)	Dermal 0 (control) 6, 18 and 54 mcg/kg/day for 13 weeks.	Topical treatment for 13 weeks gave rise to slight skin reactions and some minor changes in the clinical chemistry parameters. The minimal focal calcification seen in the kidneys of all treatment group animals was a minor change which may be attributed to the calcitropic effect of MC903. The same changes occur spontaneously in lab rats. The changes recorded in the low dose group were within the level of spontaneous incidence.
Calcipotriol (MC903)	Rat (40/dose)	Oral 0 (control), 4, 12 and 36 mcg/kg/day for 26 weeks.	The target organ was identified as the kidneys. The main clinical chemistry findings were the dose-related increases in serum calcium, indicating a calcitropic effect of MC903. This was further confirmed at autopsy by increased kidney weights, lighter coloured appearance of kidneys, increased bone mineralization and renal focal and soft tissue calcification. One low dose female died on day 77, not considered as treatment-related.
Calcipotriol (MC903)	Minipig (6/dose)	Oral 0 (control), 1, 3 and 6 mcg/kg/day for the first 20 weeks and then up to 9-18 mcg/kg/day for the last 6 weeks. Total 26 weeks.	No changes were seen in low- and mid-dose animals. Increase in high-dose rapidly affected the animals by inducing distress, lethargy and bodyweight loss. These changes were accompanied by a slight decrease, still within normal range, in Hb, erythrocyte and hematocrit. Serum calcium and urea were increased, serum inorganic phosphate was decreased. At autopsy high-dose animals showed enlarged kidneys with pronounced striation of the medulla on cut surfaces. Urinary calculi were observed in 1 animal. Histopathology showed tubular necrosis and calcifications in the kidneys and the parotid gland in high-dose animals. No mortality was observed.

MUTAGENICITY OF CALCIPOTRIOL

TEST SYSTEM	TEST	MC903 DOSAGE	IMPORTANT FINDINGS
Ames Test	Salmonella typhimurium	0.01-1 mg/plate	MC903 was not found mutagenic in this <i>in vitro</i> bacterial test at the dose levels tested.
Mouse lymphoma TK locus assay	Mouse lymphoma L5178Y (TK+/-) cells	1-40 mcg/mL	MC903 demonstrates no evidence of mutagenic potential in this <i>in vitro</i> test system.
Metaphase chromosome analysis	Human lymphocytes	2-1000 mcg/mL	MC903 has shown no evidence of clastogenic activity in this <i>in vitro</i> cytogenetic test system.
Micronucleus test	Mouse bone marrow	1 mg/kg p.o.	MC903 did not show a mutagenic potential under the conditions of this <i>in vivo</i> micronucleus test.

REPRODUCTION AND TERATOLOGY OF CALCIPOTRIOL

STUDY	ANIMAL	MC903 DOSAGE	IMPORTANT FINDINGS
Fertility and general reproductive performance	Rat (20M, 40F)	6-54 mcg/kg/day p.o.	Treatment with MC903 did not give rise to any major abnormalities in the offspring or affect the reproductive performance, morphological development or auditory, visual or behavioural systems.
Fetal development	Rat (32/dose)	6-54 mcg/kg/day p.o.	A few minor deviations occurred in pregnant rats given p.o. MC903 during days 6-15 of gestation, attributable to the pharmacological effects of MC903 on calcium metabolism. No teratogenic effects were observed.
Teratology	Rabbit (18/dose)	4-36 mcg/kg/day p.o.	At 36 mcg/kg/day of MC903 from day 6-18 of gestation, maternal toxicity was observed, characterized by deaths, bodyweight losses, reduced food intake, increased post-implantation loss, reduced mean fetal weight and increased minor ossification changes. At 12 mcg/kg/day slight signs of maternal toxicity (bodyweight loss, reduced food intake, maternal death or abortion in 2/18 animals) and reduced mean fetal weight were seen. At 4 mcg/kg/day, no adverse maternal or fetal effects were observed.
Peri- and post-natal	Rat (32/dose)	6-54 mcg/kg/day p.o.	Administration of MC903 to pregnant rats from day 15 of gestation to day 20 post-partum did not cause significant adverse effects on late fetal development, labour and delivery, lactation, neonatal viability and growth of the young or give rise to any major abnormalities.

LOCAL TOLERANCE OF DOVOBET (50 mcg/g calcipotriol plus 0.5 mg/g betamethasone (as dipropionate))

STUDY	ANIMAL	DOVOBET DOSAGE	IMPORTANT FINDINGS
Dermal tolerability	Rabbit (n=6)	Once daily application of 100 mg Dovobet and 100 mg vehicle ointment on separate skin areas for 6 weeks.	No skin irritation was observed. Histopathological changes consisting of squamous metaplasia of pilosebaceous tissue and comedogenic activity attributable to the ointment vehicle were observed.
Dermal tolerability	Rabbit (n=6)	Once daily application of 100 mg of Dovobet, calcipotriol (50 mcg/g), betamethasone (0.5 mg/g), and vehicle ointment on separate skin areas for 6 weeks.	Slight skin irritation attributed primarily to calcipotriol was observed. Histopathological changes consisting of squamous metaplasia of pilosebaceous tissue and comedogenic activity attributable primarily to the ointment vehicle were observed.

REFERENCES

1. Arndt KA. Psoriasis. In: Arndt KA, editor. Manual of dermatologic therapeutics. 4th ed. New York (NY): Little Brown; 1989. p. 119-27.
2. Bell NH. Vitamin D endocrine system. J Clin Invest 1986;76:1-6.
3. Binderup L. MC903, a novel vitamin D analogue with potent effects on cell proliferation and cell differentiation. In: Norman AW, Schaefer K, Gringoleit HG, Herrath DV, editors. Vitamin D molecular, cellular and clinical endocrinology. Berlin, Germany: Walter de Gruyter; 1988. p 300-9.
4. Binderup L, Bramm E. Effect of a novel vitamin D analogue calcipotriol on cell proliferation and differentiation in-vitro and on calcium metabolism in-vivo. Biochem Pharmacol 1988;37:889-95.
5. BMS-181161 (calcipotriol): Dermal carcinogenicity study in mice (Study no. CTOX0101), data on file at LEO Pharma Inc., Thornhill, ON, L3T 7W8.
6. BMS-181161 (calcipotriol) solution: 12-month photocarcinogenesis study with ultraviolet radiation in hairless mice (Study no. CTOX0102), data on file at LEO Pharma Inc., Thornhill, ON, L3T 7W8.
7. Calverley MJ. Synthesis of MC903, a biologically active vitamin D metabolite analogue. Tetrahedron 1987;43:4609-19.
8. Clapp MJL. The effect of diet on some parameters measured in toxicological studies in the rat. Lab Anim 1980;14:253-61.
9. Darley CR, Cunliffe WJ, Green CM, Hutchinson PE, Klaber MR, Downes N. Safety and efficacy of calcipotriol ointment (Dovonex) in treating children with psoriasis vulgaris. Br J Dermatol 1996;135:390-3.
10. Engstrom GW, Littledike ET. Vitamin D metabolism in the pig. In: Tumbleson ME, editor. Swine in biomedical research. New York (NY): Plenum Press;1986.
11. Grossman RM, Thivolet J, Claudy A, Souteyrand P, Guilhou JJ, Thomas P, et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: results of a multicenter placebo-controlled study. J Am Acad Dermatol. 1994;31:68-74.
12. Haddad JG Jr, Min C, Mendelsohn M, Slatopolsky E, Hahn TJ. Competitive protein-binding radioassay for 25-hydroxycholecalciferol. J Clin Endocrinol 1971;33:992-5.
13. Haussler MR, Cordy PE. Metabolites and analogues of vitamin D. JAMA 1982; 247(6):841-4.

14. Hayashi S, Sakaguchi T, Ozawa H. Pharmacokinetic investigation of 17 α -desoxymethasone (A41304) in rats. *Chem Pharm Bulletin* 1974;22:2771-7.
15. Holliday MA, Egan TJ. Renal function in man, dog and rat. *Nature* 1962;193:748-50.
16. Hosomi J, Hosoi J, Abe E, Suda T, Kuroki T. Regulation of terminal differentiation of cultured mouse epidermal cells by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinol* 1983;113:1950-7.
17. Hughes MR, Baylink DJ, Jones PG, Haussler MR. Radioligand receptor assay for 25-hydroxyvitamin D₂/D₃ and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₂/D₃. *J Clin Invest* 1976;58:61-70.
18. Jones G, Vriezen D, Lohnes D, Palda V, Edwards NS. Side chain hydroxylation of vitamin D₃ and its physiological implications. *Steroids* 1987;49:29-53.
19. Kato T, Rokugo M, Terui T, Tagami H. Successful treatment of psoriasis with topical application of active vitamin D₃ analogue, 1 α ,24-dihydroxy-cholecalciferol. *Br J Dermatol* 1986;115:431-3.
20. Kawaura A, Tanida N, Sawada K, Oda M, Shimoyama T. Supplemental administration of 1 α -hydroxyvitamin D₃ inhibits promotion by intrarectal instillation of lithocholic acid in N-methyl-N-nitrosourea-induced colonic tumorigenesis in rats. *Carcinogenesis* 1989;10:647-9.
21. Koeffler HP, Hirji K, Itri L. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ - in-vivo and in-vitro effects on human preleukemic and leukemic cells. *Cancer Treatment Reports* 1985;65:1399-1407.
22. Kragballe K. Treatment of psoriasis by the topical application of the novel cholecalciferol analogue calcipotriol (MC 903). *Arch Dermatol* 1989; 125:1647-52.
23. Kragballe K, Beck HI, Sogaard H. Improvement of psoriasis by a topical vitamin D₃ analogue (MC903) in a double-blind study. *Br J Dermatol* 1988;119:223-30.
24. Kragballe K, Wildfan IL. Calcipotriol, a non-calcitropic vitamin D₃ analogue stimulates differentiation and inhibits proliferation of cultured human keratinocytes. *Arch Dermatol Res.* 1990;282:164-7.
25. Kragballe K, Barnes L, Hamberg KJ, Hutchinson P, Murphy F, Moller S, et al. Calcipotriol cream with or without concurrent topical corticosteroid in psoriasis: tolerability and efficacy. *Br J Dermatol* 1998;139:649-54.
26. Kragballe K, Austad J, Barnes L, Bibby A, de la Brassinne M, Cambazard F, et al. A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet®/Daivobet®/Taclonex®) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2006;154(6):1155-1160.
27. Kumar R. Metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Physiol Rev* 1984;64:478-504.

28. Lynfield YL, Schechter S. Choosing and using a vehicle. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10:56-9.
29. Makita T, Uotani Y, Izawa Y, Kawashima H, Hashimoto Y. Toxicologic studies of the hormonal form of vitamin D₃: acute and subacute toxicity of 1 α -hydroxycholecalciferol. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1976;36:323-9.
30. Morrissey R. Urinary system. In: Bennington JL, Beckwith JB, editors. *Monograph on pathology of laboratory animals*. Berlin, Germany: Springer Verlag;1986. p. 361-4.
31. Morimoto S, Yoshikawa K, Kozuka T, Kitano Y, Imanaka S, Fukuo K, et al. An open study of vitamin D₃ treatment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 1986;115:421-9.
32. Nguyen HT, Woodard JC. Intranephronic calculosis in rats. *Am J Pathol* 1980;100:39-56.
33. Oranje AP, Marcoux D, Svensson A, Prendiville J, Krafchik B, Toole J, et al. Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:203-308.
34. Ristow HJ. A major factor contributing to epidermal proliferation in inflammatory skin diseases appears to be interleukin 1 or a related protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:1940-4.
35. Shelley WB, Shelley ED. Psoriasis. In: Shelley WB, Shelley ED, editors. *Advanced dermatologic therapy*. Philadelphia: WB Saunders; 1987. p. 94-5.
36. Smith EL, Walworth NC, Holick MF. Effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ on the morphologic and biochemical differentiation of cultured human epidermal keratinocytes grown in serum-free conditions. *J Invest Dermatol* 1986;86:709-14.
37. Smith EL, Pincus SH, Donovan L, Holick MF. A novel approach for the evaluation and treatment of psoriasis -oral or topical use of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ can be safe and effective therapy of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:516-28.
38. Sorensen H, Binderup L, Calverley MJ, Hoffmeyer L, Andersen NR. In-vitro metabolism of calcipotriol (MC903), a vitamin D analogue. *Biochem Pharmacol* 1990;39:391-3.
39. Stagbert B, Roed-Petersen J, Menne T. Efficacy of topical treatment in psoriasis with MC903, a new vitamin D analogue. *Acta Derm Venereol* 1989;69:147-50.
40. Trees S, Marks R. An explanation for the placebo effect of bland ointment bases. *Br J Dermatol* 1975;92:195-8.
41. Wester RC, Bucks DA, Maibach HI. In-vivo percutaneous absorption of hydrocortisone

- in psoriatic patients and normal volunteers. J Am Acad Dermatol 1983;8:645-7.
42. Wood AW, Chang RL, Huang MT, Uskokovic M, Conney AH. $1\alpha,25$ -Dihydroxy-vitamin D₃ inhibits phorbol ester-dependent chemical carcinogenesis in mouse skin. Biochem Biophys Res Com 1983;116:605-11.
 43. Clinical trial and adverse event data (including children) on file at LEO Pharma Inc., Thornhill, ON, L3T 7W8.

PART III: CONSUMER INFORMATION**PR DOVOBET®
calcipotriol and betamethasone dipropionate**

This leaflet is part III of a three-part "Product Monograph" published when DOVOBET was approved for sale in Canada and is designed specifically for Consumers. This leaflet is a summary and will not tell you everything about DOVOBET. Contact your doctor or pharmacist if you have any questions about this drug.

ABOUT THIS MEDICATION**What the medication is used for:**

DOVOBET should be used topically for up to 4 weeks to treat psoriasis plaques on your body.

DOVOBET should not be used on the face.

What it does:

DOVOBET contains two active ingredients; calcipotriol, a vitamin D-like agent and; betamethasone, a corticosteroid ("steroid").

Psoriasis results from skin cells growing and dividing too quickly, causing plaques (scaly, red patches) to form on the skin. Calcipotriol comes from naturally occurring vitamin D and acts to return the growth of skin cells to normal.

The topical steroid betamethasone acts to control the inflammation (redness, swelling) associated with psoriasis.

The combination of calcipotriol and betamethasone in DOVOBET ointment is more effective for the treatment of psoriasis and is faster acting than if these two ingredients were used alone.

When it should not be used:

- Do not use this product if you are allergic to any of the ingredients in DOVOBET ointment, or to components of the tube.
- DOVOBET is not for use in your eyes.
- Do not use to treat viral, fungal or bacterial skin infections, tuberculosis of the skin, syphilitic skin infections, chicken pox, eruptions following vaccinations, and in viral diseases such as herpes simplex, varicella and vaccinia because Dovobet contains a steroid.

What the medicinal ingredients are:

Calcipotriol (vitamin D analog) and betamethasone dipropionate (corticosteroid).

What the important nonmedicinal ingredients are:

White soft paraffin, liquid paraffin, polyoxypropylene-11-stearyl ether (contains butylhydroxytoluene), alpha-tocopherol.

What dosage forms it comes in:

DOVOBET is available as a topical ointment containing 50 mcg/g calcipotriol and 0.5 mg/g betamethasone (as dipropionate).

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Calcipotriol, a medicinal ingredient of DOVOBET, when used with ultraviolet radiation (UVR) may increase the risk of developing skin cancer caused by UVR. Calcipotriol alone does not cause cancer.

DOVOBET is not recommended for use during pregnancy or while nursing. Tell your doctor if you are pregnant, nursing, or become pregnant during your treatment.

If you are at high risk of developing high blood calcium levels, you should be monitored with blood tests. If blood calcium levels increase, treatment with DOVOBET should be discontinued until calcium levels return to normal.

DOVOBET is not recommended for children under 18 years of age. Children may be more prone to side effects from the steroid in DOVOBET.

DOVOBET should not be applied to large areas of damaged skin, in skin folds or under air tight bandages/dressings.

It is best if your treatment is broken up occasionally and if one area of your body is treated at a time. The steroid contained in DOVOBET may cause stretch marks or shrinking of the skin or tissues under the skin. If this occurs, treatment should be stopped. There may a return of psoriasis if prolonged use of a steroid is stopped abruptly.

BEFORE you use DOVOBET talk to your doctor or pharmacist if:

- you have viral, fungal or bacterial skin infections, tuberculosis of the skin, syphilitic skin infections, chicken pox, eruptions following vaccinations, viral diseases such as herpes simplex, varicella and vaccinia.
- you are currently using other topical corticosteroids.
- you are using sun tanning beds or sun lamps.
- you are currently using phototherapy for your psoriasis.
- you have allergies to any of the ingredients in DOVOBET ointment or to components of the tube.

INTERACTIONS WITH THIS MEDICATION

There is no clinical trial experience on the interaction of DOVOBET with other drugs for psoriasis.

PROPER USE OF THIS MEDICATION**Usual dose:**

DOVOBET should be gently rubbed onto affected skin areas once a day for up to 4 weeks. You should begin to see an improvement within the first week. The maximum amount of DOVOBET ointment you should use in one week is 100g.

Using the ointment:

- Remove the cap. Check that the aluminium seal has not been broken before you use it for the first time. To break the seal, use the other end of the cap to pierce the seal.
- Gently rub the ointment on the areas of your skin affected by psoriasis. Wash your hands after using DOVOBET to prevent getting any on your face. You can wear your usual clothes and no special dressing or cover is needed.
- If you accidentally spread DOVOBET onto surrounding healthy skin, wash it off right away.
- DOVOBET is not recommended for use on your face. If you accidentally get some on your face, wash it off right away.
- Do not apply DOVOBET on large areas of damaged skin, in skin folds or under an air tight bandage/dressing. This could increase your risk of side effects.
- If DOVOBET ointment is used together with DOVONEX® cream, ointment or scalp solution, then the combined total for all products together should not be greater than 100 g per week.

For example, if you use 60 g of DOVOBET ointment, you should not use more than 40 mL of DOVONEX scalp solution.

Overdose:

From calcipotriol:

The calcipotriol in DOVOBET can lead to increased blood calcium levels if more than the maximum 100g weekly amount of DOVOBET is used. This effect is reversible when treatment is stopped.

From betamethasone:

Long term use of topical steroids can lead to symptoms of hypercorticism, including Cushing's disease. Recovery is fast and complete once the steroid is stopped.

Missed Dose:

If you forget to use DOVOBET at the right time, use it as soon as you remember. Then go on as before.

SIDE EFFECTS AND WHAT TO DO ABOUT THEM

The most common side effect from the use of DOVOBET is itching which is usually mild.

The calcipotriol in DOVOBET may cause local irritation which is usually mild and temporary. Rare cases of allergic reaction to calcipotriol have been reported. Calcipotriol can lead to high blood calcium levels but this is usually related to using more than 100g of DOVOBET per week. Worsening of your psoriasis can occur.

Side effects from the steroid in DOVOBET are generally local and include dryness, itching, burning, local irritation, thinning of the skin, the appearance of surface veins, stretch marks, various types of skin rashes and red, swollen hair follicles. If applied to the face, an acne-like rash and swelling can occur. In rare cases, your adrenal glands may stop working properly.

SERIOUS SIDE EFFECTS, HOW OFTEN THEY HAPPEN AND WHAT TO DO ABOUT THEM

Symptom / effect	Talk with your doctor or pharmacist		Stop taking drug and call your doctor or pharmacist
	Only if severe	In all cases	
Rare: pustular psoriasis (headache, fever, chills, arthralgia, malaise, anorexia, nausea)			√
Rare: adrenal effects (weakness, increased urination/thirst, fatigue, weight loss)		√	
Rare: skin thinning (visible veins, stretch marks)	√		
Very rare: allergic reaction (rash, itching, swelling, trouble breathing, dizziness)			√
Very rare: high blood calcium levels (fatigue, depression mental confusion, anorexia, nausea, vomiting, constipation, increased urination and in some patients, cardiac arrhythmias)			√

This is not a complete list of side effects. For any unexpected effects while taking DOVOBET, contact your doctor or pharmacist.

HOW TO STORE IT

Store at 5 to 25°C. Use within 12 months of first opening the tube.

- For easy spreading and to prevent pulling of delicate skin do not refrigerate the ointment.
- Keep DOVOBET in a safe place where children cannot reach it.
- Keep DOVOBET away from your pets. The medicine (calcipotriol) can be fatal to dogs if eaten. If your dog eats DOVOBET contact a veterinarian immediately.
- Do not use DOVOBET past the expiry date marked on the bottom of the tube.

REPORTING SUSPECTED SIDE EFFECTS

To monitor drug safety, Health Canada through the Canada Vigilance Program collects information on serious and unexpected effects of drugs. If you suspect you have had a serious or unexpected reaction to this drug you may notify Canada Vigilance:

By toll-free telephone: 1-866-234-2345
By toll-free fax: 1-866-678-6789
Online: www.healthcanada.gc.ca/medeffect
By email: CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

By regular mail:
Canada Vigilance National Office
Marketed Health Products Safety and Effectiveness
Information Bureau Marketed Health Products Directorate
Health Products and Food Branch
Health Canada
Tunney's Pasture, AL 0701C
Ottawa ON K1A 0K9

NOTE: If you require information related to the management of the side effect, please contact your health care provider before notifying Canada Vigilance. The Canada Vigilance Program does not provide medical advice.

MORE INFORMATION

This document plus the full product monograph, prepared for health professionals can be found at: www.leo-pharma.com/canada or by contacting the sponsor, LEO Pharma Inc., at: 1-800-668-7234.

® LEO Pharma A/S used under license by LEO Pharma Inc., Thornhill, L3T 7W8

This leaflet was prepared by LEO Pharma Inc.
Last revised: July 3, 2013

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ドボベツト[®]軟膏

1.6.2.2.2 カナダの添付文書（日本語訳）

次頁参照。

製品モノグラフ

ドボベツト[®]

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

軟膏剤

カルシポトリオール 50 µg/g 及びベタメタゾン 0.5 mg
(ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして含有)

乾癬の治療に用いる外用剤

ビタミン D 誘導体／コルチコステロイド

レオ ファーマ Inc.

ソーンヒル、オンタリオ

L3T 7W8

www.leo-pharma.com/canada

Variation No.27

改訂日

2011 年 8 月 26 日

目 次

第 1 章：医療従事者に対する情報

- 製品の概要
- 適応症及び臨床使用
- 禁忌
- 警告及び使用上の注意
- 副作用
- 薬物相互作用
- 用法・用量
- 過量使用
- 作用機序及び臨床薬理
- 保存及び安定性
- 剤型、組成及び包装

第 2 章：科学的情報

- 薬剤情報
- 臨床試験
- 薬理作用の詳細
- 毒性試験
- 文献

第 3 章：患者向けガイド

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ドボベツト[®]軟膏

第1章：医療従事者に対する情報

製品の概要

投与経路	剤型／含有量	薬効成分以外の臨床的に関連がある成分
外用	軟膏 カルシポトリオール 50 μ g/g 及び ベタメタゾン 0.5mg/g（ベタメ タゾンジプロピオン酸エステル として含有）	なし 詳細は剤型、組成及び包装の項参照。

適応症及び臨床使用

ドボベツト軟膏（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。

ドボベツト軟膏を顔面に使用しないこと。

禁忌

- ドボベツト（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）、含有されている成分又はチューブの構成成分に過敏症を有する患者。詳細は剤型、組成及び包装の項、参照。
- 眼への使用
- ウイルス・真菌・細菌皮膚感染症、皮膚結核、梅毒感染に伴う皮膚疾患、水ぼうそう、ワクチン接種後の発疹、単純ヘルペス・水痘・ワクシニアなどのウイルス性疾患による発疹

警告及び使用上の注意

一般的注意

ドボベツト（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）を1週間あたりの最大推奨塗布量である100gを超えて使用する場合、カルシポトリオールが過度に吸収され高カルシウム血症を発現する可能性があるため、血清カルシウム値を定期的に測定することが重要である。血清カルシウム値が上昇した場合は使用を中止し、血清カルシウム値が基準範囲内に回復するまで観察すること。

発癌性

カルシポトリオールを紫外線照射（UVR）とともに使用した場合、UVRで知られている皮膚癌誘発作用を高める可能性がある（毒性試験、がん原性の項、参照）。

内分泌及び代謝

広範囲にわたる損傷皮膚への使用、密封法による使用又は間擦部への使用は避けること。コルチコステロイドの全身吸収が増加し、使用中止後にコルチコステロイド欠乏をもたらす可能性のある副腎抑制などの副作用が発現するリスクが高まる。コルチコステロイド外用剤の全身吸収により、クッシング症候群、高血糖及び糖尿を発症する場合もある。体温が高い場合、密封法での使用はしないこと。

コルチコステロイドの全身使用に関連する副腎抑制などの副作用は全て、ドボベツトのようなコルチコステロイド含有製剤を塗布することによっても、特に小児において、発現する可能性がある。

皮膚

ドボベツトは顔面に使用しないこと。顔面皮膚のそう痒及び紅斑の誘因になることがある。誤って顔面へ付着しないよう、患者には塗布後に手を洗うよう指導すること。これらの注意にもかかわらず顔面に皮膚炎が発症した場合はドボベツトによる治療は中止すること。

コルチコステロイド含有製剤を長期にわたって使用すると、皮膚線条又は皮膚や皮下組織の萎縮がみられることがある。このためコルチコステロイドの使用は定期的に中断すること、治療は一度に1ヵ所とすることが推奨される。顔面、鼠蹊部及び腋窩部は他の部位よりも萎縮変化が生じやすいため、これらの部位にコルチコステロイド外用剤を使用する場合は注意すること。皮膚萎縮が発現した場合は使用を中止すること。コルチコステロイドを長期間使用した後に使用を中止した場合、乾癬が再燃する危険性がある（副作用の項、参照）。

特殊な患者集団

妊婦：妊婦に対するカルシポトリオール及びコルチコステロイド外用剤の使用に対する安全性は確立されていない。動物実験では、催奇形性作用はカルシポトリオールでは認められていないが、コルチコステロイドでは認められている。妊婦に対しドボベツトを使用することは推奨されない。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ドボベツト®軟膏

授乳婦：授乳婦に対するカルシボトリオール及びコルチコステロイド外用剤の使用に対する安全性は確立されていない。カルシボトリオールが乳汁中へ移行するのか、又はコルチコステロイドを外用塗布した場合に乳汁中で測定できるほど全身吸収されるのかはわかっていない。授乳婦に対しドボベツトを使用することは推奨されない。

小児（18歳未満）：小児を対象としたドボベツトの臨床試験は実施されていない。小児では成人と比較し体重あたりの体表面積が大きいと、全身性のステロイドを使用した際と同様の副作用が発現しやすい可能性がある。

観察及び臨床検査

推奨塗布量（用法・用量の項、参照）範囲内でのドボベツトによる治療では、一般的に臨床検査値の変動はない。しかし、高カルシウム血症発現リスクを有する患者では、治療開始前に血清カルシウム値を測定し、治療開始後にも定期的に血清カルシウム値を測定することが推奨される。血清カルシウム値が上昇した場合には、ドボベツトの使用を中止し、基準範囲内に回復するまで1週間に1度の割合で血清カルシウム値を測定すること。血清カルシウム値がわずかに高い患者に対しドボベツトを使用することは可能であるが、適切な間隔で血清カルシウム値を測定すること。

副作用

臨床試験で、ドボベツト（カルシボトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル）に関連する副作用で最も高頻度で発現したものはそう痒であった。そう痒は通常軽度であり治療の中止を要する患者はいなかった。

カルシボトリオールは、病変及びその周辺部位で一過性の刺激感のような局所作用を有する。過敏症状の報告はまれである。高カルシウム血症は発現しうるが、通常は過剰塗布に関連したものである（例えば、1週間あたり軟膏剤として100g又はカルシボトリオールとして5gの推奨塗布量を超えて使用したなど、用法・用量の項、参照）。

コルチコステロイド外用剤では、ステロイドの全身投与に関連した副腎抑制などの副作用と同様の副作用を発現する可能性がある。コルチコステロイド外用剤に関連した副作用は一般に局所で認められ、乾燥、そう痒、灼熱感、局所刺激、線条、皮膚又は皮下組織の萎縮、毛細血管拡張、多毛、毛包炎、皮膚色素脱失、アレルギー性接触皮膚炎、皮膚の浸軟、汗疹又は二次感染などがある。顔面に塗布した場合には、酒さ性ざ瘡や口囲皮膚炎を発現しうる。さらに、強力なコルチコステロイド外用剤を減量、中止した際に、尋常性乾癬から膿疱性乾癬を発症したとの報告がある。

中等度以上の尋常性乾癬患者（207例）を対象とした無作為化、二重盲検、並行群間、安全性検討試験では、医師の指示のもと必要に応じて間欠的にドボベツト軟膏が塗布され、患者は52週にわたり追跡調査された。薬剤塗布量の中央値は15.4g/週であった。この試験では、ドボベツト軟膏のカルシウム代謝への影響は検討されず、副腎抑制への影響も適切に検討されなかった。1%以上の患者で報告された副作用は、そう痒（5.8%）、乾癬（5.3%）、（皮膚科医の目視による）皮膚萎縮（1.9%）、毛包炎（1.9%）、灼熱感（1.4%）、皮膚色素脱失（1.4%）及び紅斑（1.0%）であった。また、重篤な乾癬の再燃が1例で見られた。

薬物相互作用

他の乾癬治療薬との併用に関する経験はない。

用法・用量

塗布量に関する考察

- ドボベツト（カルシボ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、外用塗布でのみ使用し、眼科用として使用しないこと。
- 小児を対象にドボベツトを使用した臨床試験は実施されていない。

推奨塗布量及び用量調節

ドボベツトは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。

ドボベツトの成人に対する最大推奨塗布量は、1週間あたり100gである。

塗布を忘れた場合

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。

過量使用

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ドボベツト®軟膏

ドボベツト（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）はカルシポトリオールを含有しており、（最大推奨塗布量の1週間あたり100gを超える）過度の塗布は、血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。この上昇は治療を中止すれば速やかに基準範囲内にまで低下する。このような場合、血清カルシウム値が基準範囲内に低下するまで、1週間に1度の頻度で測定することが推奨される。

過度の又は長期にわたるコルチコステロイド外用剤の使用は、下垂体副腎機能を抑制し、結果として二次性副腎機能不全を引き起こしたり、クッシング病を含む高コルチコイド症を発現したりすることがある。ステロイドを中止すれば、通常速やかに完全に回復する。コルチコステロイドを長期にわたり使用している場合には、徐々に中止することが推奨される。

作用機序及び臨床薬理

作用機序

ドボベツトはビタミンD誘導体のカルシポトリオールとコルチコ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の配合剤である。

カルシポトリオールは非ステロイド系の乾癬治療剤で、活性型ビタミンD誘導体である。カルシポトリオールは $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 受容体に結合することにより、ビタミンD様作用を発揮する。活性型ビタミンDである $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ と同程度の細胞増殖及び細胞分化に対する調節活性を有しているが、カルシウム代謝における作用は $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ よりもかなり小さい。カルシポトリオールは角化細胞の分化を誘導し、細胞毒性を示すことなく増殖を抑制し、乾癬における角化細胞の異常変化を正常に戻す。カルシポトリオールによる治療目標は上皮増殖の正常化である。

ベタメタゾンジプロピオン酸エステルのようなコルチコステロイド外用剤には抗炎症、止痒及び血管収縮作用がある。抗炎症作用の機序は解明されていない点が多い。しかし、コルチコステロイドはホスホリパーゼ A_2 を阻害するタンパク質を誘導することにより、アラキドン酸の遊離及び強力な炎症メディエーターの生合成を抑制すると考えられている。

臨床薬理

大規模、多施設共同、無作為化、二重盲検試験では、尋常性乾癬の治療において、ドボベツト軟膏〔カルシポトリオール50 µg/g及びベタメタゾン0.5 mg/g（ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして含有）〕の1日2回塗布は、いずれの成分単独塗布（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）よりも効果があり、その作用発現が速やかであったことが示された。このような結果は、ドボベツト軟膏1日2回塗布と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それぞれの市販製剤とを比較した別の大規模、多施設共同、無作為化、二重盲検試験においても示された。この他の大規模、多施設共同、無作為化、二重盲検試験では、ドボベツト軟膏1日1回塗布は、軟膏基剤及びカルシポトリオール1日2回塗布よりも効果があったことが示された（なお、この試験ではベタメタゾン単独塗布の効果は検討されなかった）。この試験では、ドボベツト軟膏1日1回塗布は、ドボベツト軟膏1日2回塗布とほとんどの有効性評価指標において同様の成績を示した。以上の3試験全てにおいて、ドボベツトはPASI（Psoriasis Area and Severity Index）スコアの減少及び標的病変の肥厚に対して効果を示した。加えて、ドボベツトでは、4週間の治療後には多くの患者で著明改善又は正常皮膚と変わらない状態が見られた。臨床的に意味のある改善は速やかに認められ、顕著な改善は治療1週間以内にみられた。ドボベツトの忍容性は良好であり、最も一般的な副作用は軽度のそう痒であった。追加試験1試験では、ドボベツトは1日1回、8週間塗布された。この試験では最適な効果は治療4週～5週間で見られた。ドボベツトによる治療に期待されることは、乾癬の初期治療及び／又は乾癬再発時の治療において、効果的で作用発現の早い外用剤としての役割である。

薬物動態

カルシポトリオール軟膏の薬物動態試験では、12時間の見かけの全身吸収は、健康被験者及び乾癬患者で約5.5%であることが示された。正常皮膚へのコルチコステロイド外用剤の塗布による吸収は非常に少ない。真皮に到達し、その後吸収されて全身循環に移行する薬剤は非常に少量である。しかしコルチコステロイドを体の特定の部分（腋窩や陰囊など）に塗布した場合や表皮が疾患や炎症によって損傷している場合には吸収は大きくなる可能性がある。コルチコステロイドは角質層に残留することから、除去後もその吸収は続く。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個々の成分の薬物動態は、ドボベツト軟膏中に両成分が一緒に存在していても影響を受けない。通常の使用においては、ドボベツト軟膏塗布によるカルシポトリオール及びベタメタゾンの全身吸収は、何ら影響を与えないと考えられる。

保存及び安定性

5～25℃で保管。チューブ開封後は12ヵ月以内に使用すること。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ドボベツト®軟膏

敏感な皮膚を傷める恐れがあるので、塗布が容易にできるよう冷蔵はしないこと。

剤型、組成及び包装

剤型

軟膏（わずかに半透明の白～黄色がかった軟膏）

組成

カルシポトリオール 50µg/g 及びベタメタゾン 0.5mg/g（ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして含有）

薬効のない成分：白色ワセリン、流動パラフィン、ポリオキシプロピレン-11-ステアリルエステル（ブチルヒドロキシトルエン含有）、α-トコフェロール

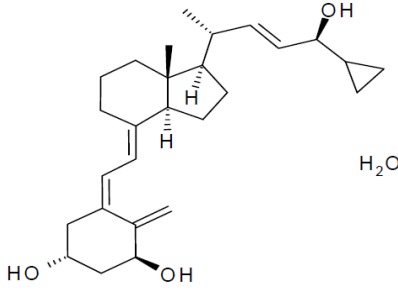
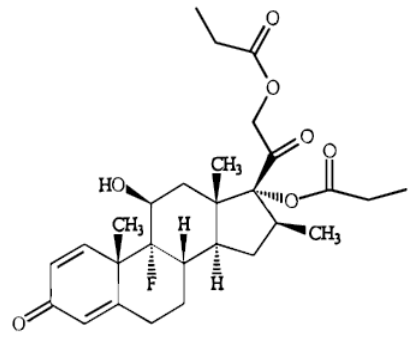
包装

30g、60g 及び 120g の被膜したアルミニウムチューブ（アルミニウム性の膜で閉鎖）

第2章：科学的情報

薬剤情報

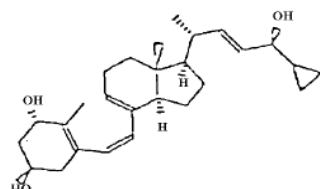
原薬

一般名（INN）	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
化学名	9,10-Secochola-5,7,10(19),22-tetraene-1,3,24-triol, 24-cyclopropyl-(1α,3β,5Z,7E,22E,24S)	9-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16β-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17,21-dipropionate
別名	20(R)-(3'(S)-Cyclopropyl-3'-hydroxyprop-1'(E)-enyl)-1(S),3(R)-dihydroxy-9-10secopregna-5(Z),7(E),10(19)-triene	Pregna-1,4-diene-3,20-dione,9fluoro-11-hydroxy-16-methyl-17,21-bis(1-oxopropoxy)-(11β,16β)
コード名	MC 903又はMC 903-000	433又は433/M
化学式	C ₁₂ H ₄₀ O ₃ , H ₂ O	C ₂₈ H ₃₇ FO ₇
分子量	430.6	504.59
キラリティー	カルシポトリオールは単一の立体異性体である。1、3、13、14、17、20及び24の炭素原子における不斉中心の絶対構造を以下の構造式に示す	
構造式		
物理化学的特徴		
性状	白色～ほとんど白色の結晶性の粉末	白色～ほとんど微白色の粉末で、においはない
溶解性（室温）	エタノールに溶けやすく、クロロホルム及びプロピレングリコールにやや溶けやすく、流動パラフィンにほとんど溶けない。水への溶解度は 0.6µg/mL である。	アセトン、ジオキサン、ジクロロメタン、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、エーテルに溶けにくく、水又はヘキサンにほとんど溶けない。
融点	166-168°C	176-180°C
結晶多型	結晶多形の存在を示唆する所見はない。	
その他	カルシポトリオールはビタミンD誘導体であ	

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ドボベツト®軟膏

	る。溶液中のビタミンDは、温度に依存し可逆的なビタミンDとプレ・ビタミンDの均衡状態にある（J PharmaSci 1968;57:1326より）。同じく、溶液中のカルシポトリオールは、プレ・カルシポトリオールとの均衡状態にある。プレ・カルシポトリオールの構造式は以下のとおりである。	
--	---	--



臨床試験

尋常性乾癬を対象とした大規模、多施設共同、無作為化、二重盲検試験では、ドボベツト軟膏〔カルシポトリオール 50 μ g/g 及びベタメタゾン 0.5mg/g（ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして含有）〕の1日2回塗布は、その配合成分単独塗布（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）よりも効果があり作用発現が速やかであったことが示された。これらの結果は、ドボベツト軟膏1日2回塗布と市販製剤である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とを比較した別の大規模、多施設共同、無作為化、二重盲検試験においても同様であった。この他の大規模、多施設共同、無作為化、二重盲検試験では、ドボベツト軟膏1日1回塗布は、軟膏基剤及びカルシポトリオール1日2回塗布よりも効果があることが示された（この試験ではベタメタゾンの効果は検討されなかった）。また、ドボベツト軟膏1日1回塗布は、ほとんどの有効性評価指標において、ドボベツト軟膏1日2回塗布と同様の成績を示した。以上の3試験全てにおいて、ドボベツトはPASI（Psoriasis Area and Severity Index）スコアの減少及び標的病変の肥厚に対して効果を示した。加えて、ドボベツトでは、4週間の治療後には多くの患者で著明改善又は消失が見られた。臨床的な改善は速やかに認められ、顕著な改善は治療1週間以内に見られた。ドボベツトの忍容性は良好であり、最も一般的な副作用は軽度のそう痒であった。追加試験1試験では、ドボベツトは1日1回、8週間塗布された。この試験では最適な効果は治療4週～5週間で見られた。ドボベツトによる治療では、乾癬及び／又は乾癬の再発時の初期治療において、効果的で作用発現の早い外用剤としての役割が期待される。

中等度以上の尋常性乾癬患者（207例）を対象とした無作為化、二重盲検、並行群間、安全性検討試験において、医師の指示のもと必要に応じて間欠的にドボベツト軟膏を塗布した。患者は52週にわたり追跡された。薬剤使用量の中央値は15.4g/週であった。この試験ではドボベツト軟膏のカルシウム代謝への影響は検討されず、副腎抑制への影響も適切に検討されなかった。1%以上の患者で報告された副作用は、そう痒（5.8%）、乾癬（5.3%）、（皮膚科医の目視による）皮膚萎縮（1.9%）、毛包炎（1.9%）、灼熱感（1.4%）、皮膚色素脱失（1.4%）及び紅斑（1.0%）であった。また、重篤な乾癬の再燃が1例で見られた。

臨床試験の概要

試験コード	試験デザイン	評価基準及び結果
MCB 9903 DE	<u>デザイン</u>：無作為化、二重盲検、前腕の左右塗り分け比較 <u>選択基準</u>：健康被験者 <u>試験期間</u>：1日2回塗布、4週間（28日） <u>治療群</u>： 第I期：(1)ドボベツト軟膏（カルシポトリオール50μg/g及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル0.5mg/g）(2)ベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏（0.5mg/g）（n=30） 第II期：ドボベツト軟膏（カルシポトリオール50μg/g及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル0.5mg/g）(2)プラセボ軟膏（n=15）	<u>評価基準</u>： 第1日に超音波検査。第8、15、22及び29日に超音波検査及び萎縮・毛細血管拡張症・刺激性（紅斑）についての臨床評価。第29日に10例の被験者の皮膚生検を実施し、上皮及び真皮の厚さ、上位細胞層についての形態計測。皮膚生検を実施しなかった被験者について、治療2週後に超音波検査及び臨床評価。 （第43日） <u>結果</u>： 萎縮・毛細血管拡張症・刺激性（紅斑）についての臨床的徴候は示されなかった。超音波検査では、4週間の治療後にドボベツトでプラセボ軟膏と比べて皮膚菲薄化が見られたが、これはベタメタゾンと同様であった（それぞれ12.3%及び13.2%）。ドボベツトとベタメタゾンで、上皮及び真皮の厚さについて組織学的な違いは見られなかった。

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ドボベツト®軟膏

MCB 9902 FR	<u>デザイン</u>: 血管収縮性バイオアッセイに関するFDAガイドラインに従った単一施設、無作為化、二重盲検、同等性試験 <u>選択基準</u>: 健康被験者 <u>試験期間</u>: パイロットパート: 10μLを前腕腹側に0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、4、6時間単回塗布し、24時間後まで追跡 ピボタルパート: (1)ドボベツト及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏 (Diprosone® 軟膏) を前腕それぞれ2区画にLEO 90105のED₅₀相当を塗布 (1時間4分) (2)ベタメタゾンのED₅₀の半分 (32分) 及び2倍 (2時間8分) をそれぞれ1区画に塗布 <u>治療群</u>: 塗布量-塗布時間 パイロットパート: Diprosone® [0.5mg/gベタメタゾン (ジプロピオン酸エステルとして)] (n=12) ピボタルパート: (1)ドボベツト軟膏 [50μg/gカルシポトリオール及び0.5mg/gベタメタゾン (ジプロピオン酸エステルとして)] (2)Diprosone® [0.5mg/gベタメタゾン (ジプロピオン酸エステルとして)、Schering-Plough Ltd.] (n=90)	<u>評価基準</u>: 色彩色差計による測定値及びビジュアルスコアによる皮膚白化反応 (血管収縮の指標) <u>結果</u>: パイロットパート: ベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏 (Diprosone®軟膏) では塗布量-塗布時間に伴って血管収縮作用が見られ、ED₅₀ (最大反応の半分) は1時間4分、D₁ (ED₅₀の半分) は32分、D₂ (ED₅₀の2倍) は2時間8分であった。患者の67%が皮膚白化検出例 (D₁のAUCが少なくともD₂のAUCの1.25倍) であった。 ピボタルパート: ドボベツト軟膏中のベタメタゾンジプロピオン酸エステルは、対照薬のDiprosone®軟膏と生物学的に同等であると考えられる。皮膚白化反応比の90%信頼区間は0.81~1.04で、FDAガイドラインに記載された同等性基準である0.80~1.25の範囲内であった。
MCB 9801 NL	<u>デザイン</u>: 単一施設、非盲検、無作為化、(大腿2カ所からの) 皮膚吸収試験 <u>選択基準</u>: 健康被験者 <u>試験期間</u>: 12時間単回塗布 <u>治療群</u>: ³H-カルシポトリオール含有ドボベツト [50μg/gカルシポトリオール及び0.5mg/gベタメタゾン (ジプロピオン酸エステルとして)] (n=4)	<u>評価基準</u>: 薬物動態パラメータ: ガーゼ、手袋、スワブ、ショーツからの³H放射線標識体の回収; 尿中、糞中への³H放射線の排泄; 血清中の³H放射活性レベル 安全性パラメータ: 有害事象、局所忍容性、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値 <u>結果</u>: 排泄及び回収に関するデータから、カルシポトリオールの全身吸収は非常に小さいと考えられる。軟膏の忍容性は良好であった。
MCB 9901 NL	<u>デザイン</u>: 単一施設、非盲検、無作為化、(大腿2カ所からの) 皮膚吸収試験 <u>選択基準</u>: 健康被験者 <u>試験期間</u>: 放射線標識した軟膏の12時間単回塗布及び放射線非標識軟膏1日2回4週間塗布後に、放射線標識軟膏を単回塗布 <u>治療群</u>: Group I: ³H-カルシポトリオール含有ドボベツト軟膏 (50μg/gカルシポトリオール) 2.5gを12時間単回塗布。放射線非標識ドボベツト軟膏を1日2回、4週間 (28日間) 塗布。36日目に放射線非標識ドボベツト軟膏を12時間単回塗布 Group II: ³H-カルシポトリオール含有ドボベツト軟膏 (50μg/gカルシポトリオール及び0.5mg/gベタメタゾンジプロピオン酸エステル) 2.5gを12時間単回塗布。放射線非標識ドボベツト軟膏を1日2回、4週間 (28日間) 塗布。36日目に放射線非標識ドボベツト軟膏を12時間単回塗布。 Group III: ³H-カルシポトリオール含有ドボベツト軟膏基剤 2.5gを12時間単回塗布 Group IV: ³H-ベタメタゾン含有ドボベツト軟膏 2.5gを12時間単回塗布 Group V: ³H-ベタメタゾン含有ドボベツト軟膏基剤 2.5gを12時間単回塗布	<u>評価基準</u>: 薬物動態パラメータ: ガーゼ、手袋、スワブ、ショーツからの³H放射線標識体の回収; 尿中、糞中への³H放射線の排泄; 血清³H放射活性レベル 安全性パラメータ: 有害事象、局所忍容性、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値 <u>結果</u>: ドボベツト単回塗布後のカルシポトリオールの吸収は、放射線標識体カルシポトリオール含有製剤 [すなわち、ドボベツト軟膏 (50μg/gカルシポトリオール)] の塗布後の吸収と類似している。このように、ドボベツトで得られている安全性プロファイルは、ドボベツトに適用できる。ドボベツト中のベタメタゾンジプロピオン酸エステルは、カルシポトリオールの吸収率に影響せず、逆にカルシポトリオールはドボベツト中のベタメタゾンジプロピオン酸エステルの吸収率に影響しない。ドボベツト4週塗布後のカルシポトリオールの吸収は、単回塗布時と類似していた。
MCB 9802	<u>デザイン</u> : 多施設共同、無作為化、二重盲	<u>評価基準</u> :

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ドボベツト®軟膏

INT	検、基剤対照、並行群間試験 <u>選択基準</u>：外用療法が適用となる尋常性乾癬 <u>試験期間</u>：1日2回、4週間塗布 <u>治療群</u>： (1)配合軟膏（50μg/gカルシポトリオール及び0.5mg/gベタメタゾンジプロピオン酸エステル；ドボベツト）（n=301）；(2)カルシポトリオール軟膏（50μg/g）（n=308）；(3)ベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏（0.5mg/g）（n=313）；(4)軟膏基剤（n=108）	4週後のPASIスコアの変化、効果発現の速さ（治療1週後のPASIスコアの変化）、標的病変の丘疹の肥厚の程度、終了時の医師による有効性の全般評価（病変の消失又は著明改善）、患者による有効性の全般評価、患者による治療容認性評価、有害事象、臨床検査値 <u>結果</u>： ドボベツトによる治療は有効であり個々の成分（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）の単独使用よりも効果発現が早かった。4週間の治療終了時ではPASIスコアはドボベツト群で73%、カルシポトリオール群で63%、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル群で63%、基剤群で29%低下した（$p<0.001$）。治療1週時ではPASIスコアはドボベツト群で48%、カルシポトリオール群で28%、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル群で41%、基剤群で22%低下した（$p<0.001$）。標的病変の肥厚の程度はドボベツトで最も改善した。肥厚の程度はドボベツト群で79%、カルシポトリオール群で54%、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル群で67%、基剤群で27%低下した（$p<0.001$）。医師による有効性の全般評価においてもドボベツト群が最も治療効果が高かった。ドボベツトによる治療で76%の患者で病変の消失又は著明改善がみられた。カルシポトリオール群で33%、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル群で56%、基剤群で8%であった（$p<0.001$）。ドボベツトで見られた副作用はベタメタゾンジプロピオン酸エステルと類似していた。最もよく見られた副作用は、軽度のそう痒であった。
MCB 9904 INT	<u>デザイン</u>：多施設共同、無作為化、二重盲検、基剤対照、並行群間試験 <u>選択基準</u>：外用療法が適用となる尋常性乾癬 <u>試験期間</u>： 第1期：二重盲検下で1日2回、4週間塗布 第2期：非盲検下でドボネックスを1日2回、4週間塗布 <u>治療群</u>： 第1期：(1)ドボベツト軟膏（50μg/gカルシポトリオール及び0.5mg/gベタメタゾンジプロピオン酸エステル）（n=369）；(2)ドボネックス軟膏（カルシポトリオール50μg/g（n=365））；(3)Diprosone軟膏（ベタメタゾンジプロピオン酸エステル0.5mg/g, Schering-Plough Ltd.）（n=363） 第2期：ドボネックス軟膏に移行（上記の各群より344例、332例、344例）	<u>評価基準</u>： 第1期：4週後のPASIスコアの変化、効果発現の速さ（治療1週後のPASIスコアの変化）、標的病変の肥厚の程度、終了時の医師による有効性の全般評価（病変の消失又は著明改善）、患者による有効性の全般評価、標的病変の発赤及び鱗屑の変化、有害事象、臨床検査値 第2期：ドボネックスによる維持療法への移行についての一般的評価 <u>結果</u>： ドボベツトによる治療は有効であり、市販されている個々の成分を含有した薬剤（ドボネックス及びDiprosone）の単独使用よりも効果発現が早かった。4週間の治療終了時ではPASIスコアはドボベツト群で74%、ドボネックス群で55%、Diprosone群で61%低下した（$p<0.001$）。治療1週時ではPASIスコアはドボベツト群で47%、ドボネックス群で31%、Diprosone群で40%低下した（$p<0.001$）。標的病変の肥厚の程度はドボベツトで最も改善した。肥厚の程度はドボベツト群で79%、ドボネックス群で63%、Diprosone群で62%低下した（$p<0.001$）。医師による有効性の全般評価においてもドボベツト群が最も治療効果が高かった。ドボベツトによる治療で68%の患者で病変の消失又は著明改善がみられた。ドボネックス群で36%、Diprosone群で47%であった（$p<0.001$）。ドボベツトで見られた副作用は個々の成分の副作用に基づき予測可能であり、最もよく見られた副作用は軽度のそう痒であった。患者は問題なくドボネックスによる維持療法へ移行した。
MCB 9905 INT	<u>デザイン</u>：多施設共同、無作為化、二重盲検、基剤対照、並行群間試験 <u>選択基準</u>：外用療法が適用となる尋常性乾癬 <u>試験期間</u>：1日1又は2回、4週間塗布。盲検性を保つために1日1回塗布群は朝に基剤を、夜に試験薬を塗布 <u>治療群</u>：(1)ドボベツト軟膏（50μg/gカルシポトリオール及び0.5mg/gベタメタゾンジプロピオン酸エステル）1日1回（n=150）；(2)ドボベツト軟膏1日2回（n=234）；(3)ドボネックス軟膏（50μg/gカルシポトリオール）1日2回（n=227）；(4)軟膏基剤1日2回（n=207）	<u>評価基準</u>： 4週後のPASIスコアの変化、効果発現の速さ（治療1週後のPASIスコアの変化）、標的病変の肥厚の程度、終了時の医師による有効性の全般評価（病変の消失又は著明改善）、患者による有効性の全般評価、患者による治療容認性評価、標的病変の紅斑及び鱗屑の変化、有害事象、血液生化学検査 <u>結果</u>：ドボベツト軟膏1日1回塗布での有効性は1日2回塗布と同程度であったが、ドボネックス軟膏による治療よりも有効であった。4週間の治療終了時ではPASIスコアはドボベツト1日1回塗布群で69%、ドボネックス1日2回塗布群で55%、基剤群で27%低下した（$p<0.001$）。ドボベツト1日2回塗布群の4週後のPASIスコアの低下（74%）は、ドボベツト1日1回塗布群と類似していた（$p=0.052$）。治療1週時ではPASIスコアはドボベツト

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ドボベツト®軟膏

		1日1回塗布群で46%、ドボネックス1日2回塗布群で34%、基剤群で20%低下した ($p<0.001$)。ドボベツト1日2回塗布群の効果発現の速さはドボベツト1日1回塗布群と類似しており、治療1週時のPASIスコアの低下は48%であった。標的病変の肥厚の程度はドボベツトで最も改善し、1日1回塗布群 (74%) と1日2回塗布群 (78%) で類似していた。医師による有効性の全般評価においてもドボベツト群の治療効果が高く、1日2回塗布群の方が1日1回塗布群より高かった。ドボベツトで見られた副作用は個々の成分の副作用に基づき予測可能であり、最もよく見られた副作用は軽度のそう痒であった。
MCB 0003 INT	<u>デザイン</u>: 多施設共同、無作為化、二重盲検、基剤対照、並行群間試験 <u>選択基準</u>: 外用療法が適用となる尋常性乾癬 <u>試験期間</u>: 1日1回、4週間塗布 <u>治療群</u>: (1) ドボベツト軟膏 (50μg/gカルシポトリオール及び0.5mg/gベタメタゾンジプロピオン酸エステル) 1日1回 (n=490) ; (2) カルシポトリオール軟膏 (50μg/gカルシポトリオール1日1回 (n=480) ; (3) ベタメタゾン軟膏 (0.5mg/gベタメタゾンジプロピオン酸エステル) 1日1回 (n=476) ; (4) 軟膏基剤1日1回 (n=157)	<u>評価基準</u>: 4週後のPASIスコアの変化、効果発現の速さ (治療1週後のPASIスコアの変化)、治療効果、有害事象 <u>結果</u>: ドボベツト1日1回塗布は、個々の成分の単独使用又は基剤1日1回塗布よりも効果が高かった。4週間の治療終了時ではPASIスコアはドボベツト群で71%、カルシポトリオール群で46%、ベタメタゾン群で57%、基剤群で23%低下した ($p<0.001$)。塗布終了時に疾患をコントロールできた被験者の割合は、ドボベツト群で56%、カルシポトリオール群で22%、ベタメタゾン群で37%、基剤群で10%であった ($p<0.001$)。治療1週時ではPASIスコアはドボベツト群で39%、カルシポトリオール群で23%、ベタメタゾン群で33%、基剤群で18%低下した ($p<0.001$)。治療効果のあった患者の割合は、ドボベツト群で65%、カルシポトリオール群で29%、ベタメタゾン群で46%、基剤群で10%であった ($p<0.001$)。ドボベツトで見られた副作用は個々の成分の副作用に基づき予測可能であり、最もよく見られた副作用は軽度のそう痒であった。

薬理作用の詳細

非臨床薬理

動物を用いたカルシポトリオールの薬力学試験: カルシポトリオールを用いた薬力学試験は、活性型ビタミンD₃である1,25(OH)₂D₃の受容体が発現した細胞における細胞分化及び増殖の制御因子としての化合物の活性を証明する目的で実施した。乾癬に特徴的な所見として上皮の過剰増殖及び角化細胞の不完全な分化が挙げられるため、本試験は乾癬治療薬の評価として適切であるといえる。

現在の治療薬は主に増殖細胞に対する非特異的な細胞増殖抑制/細胞障害作用又は炎症反応や免疫反応の抑制作用により効果を発揮する。対照的に、カルシポトリオールは低分化ヒト組織球性リンパ腫細胞、マウス新生児皮膚細胞及びヒト角化細胞の分化を誘導する。また、カルシポトリオールは細胞毒性を示すことなく細胞増殖を阻害する。カルシポトリオールによる治療目的は上皮細胞増殖の正常化である。

カルシポトリオールは、インターロイキン-1により誘導される細胞増殖を阻害するが、他の細胞性メディエーターによる細胞増殖は阻害しない。インターロイキン-1は上皮の角化細胞及び真皮の活性化マクロファージにより生成される。乾癬の病因には、主に活性化角化細胞及び免疫細胞が重要な役割を果たしていると考えられている。カルシポトリオールが乾癬皮膚でインターロイキン-1を介した作用を阻害することにより、病変皮膚の上皮/真皮の相互作用を制御できる可能性がある。

*In-vitro*薬力学試験では、カルシポトリオールの活性が、質的にも量的にも1,25(OH)₂D₃の活性と非常に類似していることが示された。これは2つの化合物の構造上の類似性及び細胞に発現した1,25(OH)₂D₃受容体へのカルシポトリオールの親和性が1,25(OH)₂D₃そのものと同じであることを考えると驚くことではない。しかし、*in-vivo*では、カルシポトリオールの作用は1,25(OH)₂D₃の作用と著しく異なっていた。活性型ビタミンD₃である1,25(OH)₂D₃は、カルシウム代謝に対し影響を与え、過剰に存在する場合には高カルシウム血症や高カルシウム尿症を生じる。

ラットの試験から、カルシウム代謝に対するカルシポトリオールの作用は少なくとも1,25(OH)₂D₃の100~200倍低いことが示された。カルシウム代謝に対するこの低い活性はカルシポトリオール分子の固有特性であるとも考えられる。しかし、カルシポトリオールの薬物動態試験から、カルシウム代謝に対する低い活性は化合物の代謝分解が速やかであることに関係していると考えられた。

動物を用いたカルシポトリオールの薬物動態試験: 本項では薬物動態試験の概略を示し、動物種ごとの詳細はこ

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ドボベツト®軟膏

の項に続き表形式で示す。³H-カルシボトリオールを用いた薬物動態試験はラット及びミニブタで実施した。

In-vivo：カルシボトリオールの経口吸収率はラットで約60%、ミニブタで約40%であり、半減期はラットで12分、ミニブタで60分であった。カルシボトリオールの主要代謝物であるMC 1080は投与5分後に採取された最初の血漿検体に検出され、半減期はラットで54分、ミニブタで1.8時間であった。血漿中カルシボトリオールは投与された放射能の5%未満であった。放射能は尿及び糞中に排泄され、その大部分は代謝によるものと考えられた。³H-カルシボトリオールの分解物である³H-H₂Oの生成により、カルシボトリオールの組織分布を同定することは困難であった。しかし、ラットを用いたオートラジオグラフィ試験では、放射能濃度は肝臓、腎臓及び小腸で最も高く、投与24時間後には薬物由来の放射能は検出されなかった。

In-vitro：カルシボトリオールとラット肝S9分画とのインキュベートでカルシボトリオールの2つの主要代謝物が検出された。主要代謝物であるMC 1046及びMC 1080は、単離、同定、合成されている。両代謝物はミニブタ、ウサギ及びヒトの肝S9分画とのインキュベート並びにラット及びミニブタの血漿検体からも検出された。非常に高用量のカルシボトリオールを用いる必要があるため、ヒトでのカルシボトリオールの代謝に関する試験は実施できないが、既存のデータからカルシボトリオールの代謝は、ラット、ミニブタ、ウサギ及びヒトにおいて定性的に非常に類似していることが推測された。加えて、両代謝物はカルシボトリオールの生物活性がほとんど失われていることから、カルシボトリオールの体内からの消失に関連していると考えられた。

カルシボトリオールのin vivo薬物動態試験

試験の種類	試験デザイン	評価基準及び結果
(1) ラットでの ³ H-MC903単回静脈内及び経口投与試験	雌ラットに ³ H-MC903 0.10mg/kgを静脈内投与又は0.20mg/kgを経口投与。 実験1：それぞれの評価時点にラットを屠殺し、血漿中及び組織中放射能濃度を測定。 実験2：実験1と同一用量を用い、投与後数時間及び数日間の尿及び糞中放射能濃度を測定。 投与量、投与経路ごとにラット6匹。	MC903は静脈内投与後速やかに代謝され、その半減期は12分であった。 静脈内投与後5分の血漿中ではMC1080が主要代謝物であり、その半減期は54分であった。経口投与では、MC1080量は少なかった。いずれの投与経路についても ³ H ₂ Oの生成による消失の遅延がみられた。また、MC903はMC1046にも代謝され、次いでより極性の高い物質へと代謝された（グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の可能性並びにカルシトロン酸への代謝が推察される。詳細は試験(5)で論じる）。 尿中排泄率は、経口投与及び静脈内投与で投与量のそれぞれ16%及び26%であり、排泄のピークはいずれの投与経路でも投与1日目の6～24時間であった。その後、揮発性の成分（ ³ H ₂ O）が多くなるのに従って、緩徐に減少した。 糞中排泄率は、経口投与及び静脈内投与で投与量のそれぞれ43%及び40%であり、いずれの投与経路でも投与1日目最大であった。放射能の総排泄率は経口投与で59%、静脈内投与で67%であり、100%に満たなかった。これは、揮発性成分の呼吸排泄によるものと考えられた。 経口投与及び静脈投与後の尿中排泄率から算出したMC903の吸収率は約60%であった。 組織内放射能濃度：肝臓、腎臓及び小腸で最も高い放射能を認めた。また、脂肪、骨格筋及び脾臓でも放射能が認められた。揮発性成分が生成される前の初期の測定が最も正確である。
(2) ラット及びウサギでの ³ H-MC903単回経皮投与試験	ラット6匹、ウサギ2匹を用い、 ³ H-MC903を単回塗布した（ラット：21～25μg/kg、ウサギ：9～10μg/kg）。尿及び糞を24時間ごとに144時間まで採取した。舐めて摂取することを防ぐため、余分な軟膏は塗布4時間で除去した。血清、肝臓、塗布部位、尿及び糞を測定に供した。	塗布4時間で除去した余分な軟膏には約60%の放射能が含まれていた。塗布4時間及び144時間に測定ケージから回収した放射能は合計で2%未満であった。144時間後の皮膚中放射能は少量（0.5%～3.1%）であった。この濃度は、静脈内投与後の濃度と比較すると、ラット及びウサギでそれぞれ約30倍及び約200倍であった。 血清中 ³ H-MC903濃度は0.2～0.6 ng eqv/mLであり、0.1 mg/kgを静脈内投与後の血漿中濃度は17 ng eqv/mLであった（上記試験(1)参照）。尿及び糞中からの総回収率を基に経皮吸収率を求めると、雄性ラットでは投与量の17%、雌性ラットでは27%、雌性ウサギでは10%であった。 ³ H-MC903の肝臓組織内濃度は0.4～1.1 ng eqv/gであった。
(3) ラットでの ³ H-MC903単回経口及び静脈内投与試験 全身オートラジオグラフィ（ARG）	単回経口投与にラット5匹、単回静脈内投与に6匹、コントロール群に2匹を用いた。各測定時点に屠殺し、非揮発性成分の放射能濃度の組織分布を評価した。測定は全身ARGで行い、各組織片を約7ヵ月間X線フィルムに曝露した。	静脈内投与：脳を含め多くの組織に均一に低い放射能が分布した。比較的高濃度で分布した組織は、排泄臓器、胆管及び肝臓であり、腎臓への分布は低かった。 経口投与：口腔、食道及び胃で高い放射能濃度が認められたほかは、静脈内投与と類似した分布を示した。 MC903はいずれの投与経路でも血管脳関門を通過した。また、いずれの投与経路でも投与後15分には胆汁排泄が認められた。胃粘膜を介した胃への分泌は認められなかった。投与後24時間での、非揮発性のMC903関連物質の濃度は非常に低く、蓄積性は認められなかった。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ドボベツト®軟膏

(4) ミニブタでの ³ H-MC903単回経口及び静脈内投与試験	投与経路ごとにミニブタ2匹（雌雄各1匹） 静脈内投与0.1mg/kg、経口投与0.20mg/kg及びプラセボ 各測定時点に採血し、また、尿及び糞は10日間採取した。 6週間後、雌性ミニブタはクロスオーバー法により別の投与群に振り分け、尿、糞及び他の組織を評価した（血液は採取せず）	³ H-MC903は経口投与後速やかに吸収されたが、吸収率は約40%であった。静脈内投与後明確な分布相はみられなかった。未変化体は速やかに消失し、半減期は1時間であった。代謝物MC1080は投与後5分から認められ、半減期は1.8時間であった。 消失の遅延はみられず、反復投与によるMC903の蓄積性は見られなかった。ミニブタ1匹では、投与4時間後に放射能濃度の反跳現象が認められた。これは、腸肝循環による未変化体又は代謝物の再吸収によるものと考えられた。投与後12時間以降の放射能は半減期約2.6日で減少した。これは ³ H ₂ Oが生成されたことによると考えられた。未変化体MC903及び代謝物MC1080は投与24時間以内に血漿から消失した。尿中排泄は4%であることから、代謝による消失が主たるものであった。 排泄：総累積回収率は尿で16%、糞で44%であった。組織中（主として、肝臓及び腎臓）の放射能濃度は投与10日後では ³ H ₂ Oが主であった（推定代謝経路は試験(5)で論じる）。
(5) ラット及びミニブタでの ³ H-MC903単回経口及び静脈内投与試験 代謝に対する試験	MC1080、MC1046、MC1024及びMC1235の標準サンプルを化学合成した。 上述した試験(1)～(4)でのラット及びミニブタから得られた血漿サンプルを試験に供した。 測定はHPLCで実施した。	MC903はいずれの動物種でも投与後速やかに消失した。半減期はラットで12分、ミニブタで60分であった。 MC903の代謝物（主要代謝物はMC1080）は静脈内投与後5分の最初の採血で認められた。いずれの動物種においても、投与後1時間では、未変化体MC903並びに代謝物MC1080及びMC1046が主たるものであった。未変化体及び代謝物分布は <i>in vitro</i> 試験の結果と類似していた。ラットでは、静脈内投与より経口投与でMC1046がより多く検出されており、これは初回通過効果によるものと考えられた。いずれの動物種でもMC1046より極性の高い代謝物は非常に少なかった。溶出液中の放射能量は時間とともに速やかに増加した。投与後6時間で、いずれの動物種でも、また、いずれの投与経路でも80%を超える放射能が検出された。これは主として ³ H ₂ Oによるものと考えられた。MC903の代謝物であるMC1080及びMC1046は活性型ビタミンD ₃ である1,25(OH) ₂ D ₃ の酸化と同様に24位の酸化であった。また、1,25(OH) ₂ D ₃ と同様にMC903はカルシトロン酸に代謝される。

カルシボトリオール*のin vitro*薬物動態試験

試験コード	試験デザイン	評価基準及び結果
(1) ラット肝ホモジネートを用いたMC903の代謝物同定	6週齢のラットの肝を、ホモジネート、遠心分離し上清を採取した。上清サンプルをMC903と37℃でインキュベートした。 構造解析を ¹ H-NMR及び質量分析で行った。	¹ H-NMR及び質量分析による代謝物の構造解析の結果、 <i>in vivo</i> 試験で検出されたMC1080と同一であることが判明した。
(2) ラット、ミニブタ、ウサギ及びヒト肝ホモジネートにおけるMC903の代謝物同定	ラット、ミニブタ、ウサギ及びヒト肝サンプルより調製した上清を用いた。放射線標識又は非標識のMC903存在下でインキュベートした。	ラット肝ホモジネートとのインキュベートで得られた代謝物はMC1080であった。同様に、ブタ、ウサギ及びヒト肝ホモジネートとのインキュベートでも相当量のMC1080が得られた。ウサギ及びヒトでは、更に異なる代謝物である、MC1046が認められた。なお、ブタ及びラットでは、ウサギ又はヒトと比較してMC1046の生成量は少なかった。 ラット、ブタ及びヒト肝ホモジネートを用いた場合、未変化体（MC903）並びに代謝物MC1080及びMC1046の割合は総放射能の71%～73%を占めた。残りの7%～15%はより極性の高い代謝物であった。 動物種により代謝物の定量的な違いが認められたが、いずれの動物種においても代謝パターンは類似していた。

臨床薬理

ドボベツト軟膏（カルシボトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル）による皮膚萎縮や皮膚での忍容性について、0.5 mg/gのベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏と基剤軟膏を比較するために、無作為化、二重盲検、前腕での左右比較試験を実施した（MCB 9903試験）。超音波検査の結果から、ドボベツト軟膏を1日2回4週間塗布した場合、基剤軟膏と比較して皮膚の菲薄化が見られた。しかし、ドボベツト軟膏による菲薄化は、ベタメタゾンと同程度であった（それぞれ12.3%及び13.2%）。皮膚萎縮、毛細血管拡張又は刺激性（紅斑）に関連する臨床的徴候は見られなかった。ドボベツトとベタメタゾンで、表皮層及び又は真皮層の厚みにおける組織学的な違いは見られなかった。

ドボベツト標識体を健康被験者へ単回塗布した後に、³H-カルシボトリオール及び³H-ベタメタゾンの吸収及び排

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ドボベツト®軟膏

泄を評価した（MCB 9901 NL試験）。続いて被験者にドボベツトを4週間塗布し、その後ドボベツトの標識体を単回塗布し、再度吸収及び排泄を評価した。ドボベツト単回塗布後のカルシボトリオール吸収はカルシボトリオールの別の市販製剤（例えば、ドボネックス、カルシボトリオール50µg/g）塗布後の吸収と同様であった。したがって、ドボネックスの安全性プロファイルはドボベツトの安全性プロファイルとみなすことができる。ドボベツト中のベタメタゾンジプロピオン酸エステルはカルシボトリオールの吸収率に影響せず、同様にカルシボトリオールはベタメタゾンジプロピオン酸エステルの吸収率に影響しない。ドボベツトを4週間塗布した後のカルシボトリオールの吸収は、単回塗布後の吸収と同様であった。

ドボベツト軟膏中のベタメタゾンジプロピオン酸エステルとDiprosone®（Schering-Plough Ltd.）軟膏の生物学的同等性試験が、血管収縮性バイオアッセイに関するFDAガイドラインに従って実施された（MCB 9902 FR試験）。両製剤に含有されるベタメタゾンジプロピオン酸エステルは、生物学的に同等であり、皮膚白化反応比の90%信頼区間は0.81～1.04で、FDAガイドラインに記載された同等性基準である0.80～1.25の範囲内であった。したがって、ドボベツトに含有されるベタメタゾンジプロピオン酸エステルはDiprosone®軟膏に含有されるベタメタゾンジプロピオン酸エステルと生物学的に同等であると考えられる。

毒性試験

毒性試験の概略を示し、動物種による詳細はこの項に続き表形式で示す。

カルシボトリオールの全身毒性

乾癬治療においてカルシボトリオールは外用剤として使用されるが、ほとんどの毒性試験は経口投与で実施された。これは曝露を最大にするためであった。これらの試験から、カルシボトリオールを過量投与した際の毒性は、カルシウムに関連するものであることが示された。最大投与量はラットで54µg/kg/日、ミニブタで18µg/kg/日、イヌで3.6µg/kg/日であった。急性、亜急性及び慢性毒性試験での主な毒性徴候は、体重減少、血漿又は血清カルシウム、クレアチニン及び尿素の上昇、腎毒性及び軟部組織へのカルシウム沈着であった。これらの変化は、小腸からのカルシウム及び亜リン酸の吸収が過剰になったためであり、ビタミンDの過量投与に特徴的なものである。腎臓は毒性反応の標的臓器であり、検討されたすべての動物種において長期にわたる高カルシウム血症を示した後に尿細管障害及びカルシウム沈着が認められた。しかし、カルシボトリオールのヒト皮膚からの吸収は1%未満であり、通常の塗布量ではカルシウムによる作用を示す証拠はなく、これらの変化はヒトでのリスクを示唆するものとは考えられない。

カルシボトリオールの皮膚毒性

カルシボトリオールの皮膚毒性は、軽度から中等度の皮膚刺激作用に限られた。カルシボトリオール軟膏を用いて実施された試験では、皮膚刺激性の発現率及び重篤度は軟膏基剤群よりもカルシボトリオール群でわずかに低かった。軟膏基剤の処方、乾癬治療の用いられている多くのステロイド剤に用いられている基剤と類似している。ステロイドを使用した際に見られる皮膚の菲薄化はカルシボトリオールではみられなかった。

ドボベツト〔カルシボトリオール50µg/g及びベタメタゾン0.5mg/g（ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして含有）〕の皮膚忍容性：ウサギを用いて皮膚忍容性試験2試験を実施した。最初の試験では皮膚刺激性は観察されず、次に実施した試験で主にカルシボトリオールに起因するごく軽度の刺激性がみられた。6週間を超えると、ベタメタゾンに起因する皮膚の菲薄化が徐々に進行した。しかし、ウサギ皮膚の角質層はヒトの角質層よりもかなり薄く、またウサギは皮膚刺激に非常に敏感に反応する。

カルシボトリオールの生殖毒性及び変異原性

生殖毒性試験では、カルシボトリオールは雌雄ラット及びF₁世代の生殖能に何ら影響しなかった。ラット及びウサギの胎児毒性及び催奇形性に関する試験では、胎児に対する毒性及び催奇形性は認められなかった。出生前後の発達に関する試験では、カルシボトリオールはF₁及びF₂世代に対し毒性を示さなかった。また、カルシボトリオールでは、変異原性又は染色体異常誘発性の可能性を示唆するような結果は得られなかった。

カルシボトリオールのがん原性

マウスを用いた皮膚がん原性試験では、発がんリスクを高めるような結果は得られなかった。カルシボトリオール液剤3、10及び30µg/kg/日（9、30及び90µg/m²/日に相当）を、最大24ヵ月間にわたって塗布した。最高用量はマウス皮膚に用いるカルシボトリオールの最大耐量と考えられた。生存率は10及び30µg/kg/日で、特に雄動物で低下した。生存率の低下は、塗布に関連した尿組成の変化に起因する可能性が高いと考えられる閉塞性尿路障害の発現率増加と関係していた。このことは高濃度のカルシボトリオールや他のビタミンD誘導体で予想される作用である。皮膚に対する作用や皮膚及び全身性のがん原性は見られなかった。

光がん原性：アルビノ無毛マウスに対し、繰り返し紫外線照射（UVR）を行い、皮膚がん原性試験に用いた濃度

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ドボベツト[®]軟膏

と同じ濃度のカルシポトリオール液剤を40週にわたり塗布した試験において、紫外線照射による皮膚腫瘍発生までの期間短縮が認められたことから（雄においてのみ統計学的に有意）、カルシポトリオールは紫外線照射による皮膚腫瘍発生の作用を強める可能性が示唆された。これらの知見の臨床的意義は不明である。
ベタメタゾンジプロピオン酸エステルを用いたがん原性試験又は光がん原性試験は実施されていない。

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ドボベツト®軟膏

カルシボトリオール急性毒性試験

試験物質	動物種	投与経路／用量	重要な所見
カルシボトリオール (MC903)	マウス ラット	経口投与：0～20mg/kg 腹腔内投与：0～20mg/kg 経口投与：0～40mg/kg 腹腔内投与：0～60mg/kg	マウスでの経口投与及び腹腔内投与並びにラットでの経口投与のLD ₅₀ 値は約20mg/kg、ラットでの腹腔内投与のLD ₅₀ 値は約40mg/kgであった。 高カルシウム血症による臨床症状について：続発する軟部組織の石灰化が主たる症状であった。 死因：腎不全 影響臓器：腎臓、心臓、胸腺及び肝臓（ラット；20mg/kg以上）、腎臓（マウス；5mg/kg）
MC1046及びMC1080 (MC903の主要代謝物)	ラット	両物質とも： 経口投与：0～80mg/kg 腹腔内投与：0～80mg/kg	MC1046のLD ₅₀ 値はいずれの投与経路でも約45mg/kgであった。一方、MC1080は経口投与でのLD ₅₀ 値は約35mg/kgであり、腹腔内投与のLD ₅₀ 値は約2倍の値を示した。 高カルシウム血症による臨床症状について：続発する軟部組織の石灰化が主たる症状であった。 死因：腎不全 影響臓器：腎臓、心臓、胃腸管、肺及び精巣（20mg/kg以上）

カルシボトリオール局所忍容性試験

試験の種類	動物種	MC903の用量	重要な所見
皮膚刺激性試験	ウサギ(n=6)	5µg/dayで3週間	ごく軽微な皮膚反応のみがみられた。
皮膚刺激性試験	ウサギ(n=6/群)	25µg/day軟膏で6週間 (対照としてプラセボ)	塗布することにより、明らかな中等度の皮膚反応が認められ、これはプラセボ塗布でも認められた。したがって、軟膏基剤に含まれるプロピレングリコールによるものと考えられた。有害な病理組織学的な変化は認められなかった。
皮膚刺激性試験	ウサギ(n=6)	50µg/gクリーム100 mgで6週間 (対照としてプラセボ)	軽度の刺激性のみがみられた。刺激性発現はプラセボ群に比してカルシボトリオール群で早かった。皮膚反応の程度は両群とも同程度であった。
皮膚刺激性試験	ウサギ(n=6)	50µg/mL頭皮用液100 µLで6週間 (対照としてプラセボ)	非常に軽度の刺激性のみがみられた。表皮の肥厚がカルシボトリオール塗布部位で観察された。
急性眼刺激性試験	ウサギ(n=3)	5µg軟膏単回塗布	ごく一過性で、かつ完全に可逆的な結膜の腫脹がみられた。
感作性試験 (Maximization法)	モルモット プラセボ (n=10)、 MC903 (n=20)	0.5～5µg/mL	MC903は軽度な潜在のアレルゲンに分類された。

カルシボトリオール長期毒性試験

被験物質	動物種	投与経路／用量	重要な所見
カルシボトリオール (MC903)	ラット (20匹/群)	経口投与 0 (対照)、6、18及び 54µg/kg/day 4週間反復投与	高用量群では腎臓の皮髄境界部で石灰化巣が高頻度で認められたが、それ以外には有害な影響はみられなかった。石灰化巣はMC903の薬理作用に起因するものと推察された。死亡例はみられなかった。
カルシボトリオール (MC903)	イヌ (4匹/群)	経口投与 0 (対照)、0.1、0.3及び 0.9µg/kg/day (最初の4週間) ; ≤1.8～3.6µg/kg/day (次の2週間) 合計6週間反復投与	0.9µg/kg/dayまでの4週間反復投与では何ら変化はみられなかった。一方、用量を1.8µg/kg/dayに増加した第5週及び3.6µg/kg/dayに増加した第6週では、腎臓の形態学的変化、腎機能及び血漿カルシウム濃度の増加が認められた。これらは、MC903の薬理作用に起因するものと推察された。死亡例はみられなかった。
カルシボトリオール (MC903)	ラット (20匹/群)	皮膚塗布 0 (対照)、6、18及び 54µg/kg/day 13週間反復塗布	13週間局所塗布することにより、軽度の皮膚反応の増加及び血液生化学的パラメータのいくつかの軽微な変化が認められた。試験に供したすべての動物で腎臓にみられた限局的な石灰化巣はMC903のカルシウム動員作用によるものと考えられる軽微な変化であった。同様の変化は実験動物で

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ドボベット®軟膏

			あるラットでは自然発症的に生じており、低用量群で認められた変化は自然発症の範囲内であった。
カルシボトリオール (MC903)	ラット (40 匹/群)	経口投与 0 (対照)、4、12 及び 36 µg/kg/day 26 週間反復投与	標的臓器は腎臓であった。血液生化学的所見の主たるものは用量依存的に増加する血清カルシウム濃度であり、これは MC903 のカルシウム動員作用によるものと考えられた。剖検においても、腎重量の増加、腎臓の薄色化、骨鉱質化並びに腎の限局性及び軟部組織の石灰化が認められた。低用量群の雌性ラットが 77 日目に死亡したが、薬剤投与との関連性はないと考えられた。
カルシボトリオール (MC903)	ミニプタ (6 匹/群)	経口投与 0 (対照)、1、3 及び 6 µg/kg/day (最初の 20 週 間) ; 9~18 µg/kg/day (次の 6 週間) 合計 26 週間反復投与	低用量群 (1 µg/kg/day) 及び中用量群 (3 µg/kg/day) では何ら変化は認められなかった。高用量群 (6 µg/kg/day) では、窮迫、嗜眠及び体重減少が速やかに認められた。これらの変化には、ヘモグロビン、赤血球数及びヘマトクリット値の正常値範囲内であるが軽度の減少を伴っていた。血清カルシウム濃度及び尿素は高値を示し、血清無機リンは低値であった。 高用量群の剖検では、切片表面に腎髄質の明確な線条を伴う腎臓拡張が認められた。尿路結石が 1 例に認められた。病理組織学的検討では、尿細管壊死並びに腎臓及び耳下腺の石灰化が高用量群で認められた。 死亡例はみられなかった。

カルシボトリオールの遺伝毒性試験

試験の種類	試験種	MC903 の用量	重要な所見
細菌を用いた復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i>	0.01 ~ 1 mg/plate (in vitro)	MC903 は試験に供したいずれの濃度でも本 <i>in vitro</i> 細菌を用いた復帰突然変異試験で復帰突然変異誘発性を示さなかった。
マウスリンフォーマ tk 試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y (tk ⁺) 株	1 ~ 40 µg/mL (in vitro)	MC903 は本 <i>in vitro</i> 試験系で変異原性を認めなかった。
染色体異常試験	ヒトリンパ球	2 ~ 1000 µg/mL (in vitro)	MC903 は本 <i>in vitro</i> 染色体異常試験系で染色体異常誘発性を示さなかった。
小核試験	マウス骨髄	1 mg/kg (経口投与)	MC903 は本 <i>in vivo</i> 小核試験の条件下で変異原性を示さなかった。

カルシボトリオールの生殖発生毒性及び催奇形性試験

試験の種類	動物種	MC903 の用量	重要な所見
受胎能及び繁殖試験	ラット (雄性ラット 20 匹、雌性ラット 40 匹)	経口投与 6 ~ 54 µg/kg/day	MC903 投与による次世代への重大な異常、繁殖能力への影響、形態学的な発達に対する影響、聴覚、視覚又は行動への影響は認められなかった。
胎児発生試験	ラット (32 匹/群)	経口投与 6 ~ 54 µg/kg/day	妊娠 6 日から 15 日に MC903 を経口投与することにより、妊娠ラットに軽微な変化が認められた。これは MC903 のカルシウム代謝に対する薬理作用に起因するものであった。 催奇形性は認められなかった。
催奇形性試験	ウサギ (18 匹/群)	経口投与 4 ~ 36 µg/kg/day	妊娠 6 日から 18 日に MC903 を 36 µg/kg/day 投与した結果、死亡、体重減少、摂餌量低下、着床後死亡の増加、平均胎児重量の減少及び軽微な骨化変化の増加といった母動物毒性が認められた。 12 µg/kg/day 群では、軽度の母動物毒性 (体重減少、摂餌量低下、母動物死亡、18 匹中 2 匹で流産) 及び平均胎児重量の減少が認められた。 4 µg/kg/day 群では、母動物及び胎児に対する有害な作用はみられなかった。
出生前及び出生後に関する試験	ラット (32 匹/群)	経口投与 6 ~ 54 µg/kg/day	妊娠 15 日から分娩後 20 日まで、妊娠ラットに MC903 を投与しても、後期胎児発達、分娩及び出産、授乳、新生児の生存能及び発育に重大な有害作用は生じず、重大な異常は引き起こさなかった。

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ドボベツト[®]軟膏

--	--	--	--

ドボベツトの局所忍容性試験 [50μg/g カルシボトリオール及び 0.5mg/g ベタメタゾン（ジプロピオン酸エステルとして）]

試験	動物種	ドボベツト用量	重要な所見
皮膚刺激性	ウサギ(n=6)	1日1回6週間反復塗布 100mg ドボベツト軟膏及び 100mg軟膏基剤を影響を及ぼさない距離の離れた皮膚部位に塗布した。	皮膚刺激性は見られなかった。 病理組織学的変化として、軟膏基剤群で毛嚢脂腺組織の扁平上皮化生及び面皰形成活性がみられた。
皮膚刺激性	ウサギ(n=6)	1日1回6週間反復塗布 100mg ドボベツト軟膏、 50μg/gカルシボトリオール軟膏、0.5mg/gベタメタゾン軟膏及び基質軟膏を影響を及ぼさない距離の離れた皮膚部位に塗布した。	カルシボトリオールに起因する軽度の皮膚刺激性が認められた。 病理組織学的変化として、基質軟膏による毛嚢脂腺組織の扁平上皮化生及び面皰形成活性がみられた。

文献

1. Arndt KA. Psoriasis. In: Arndt KA, editor. Manual of dermatologic therapeutics. 4th ed. New York (NY): Little Brown; 1989. p. 119-27.
2. Bell NH. Vitamin D endocrine system. J Clin Invest 1986;76:1-6.
3. Binderup L. MC903, a novel vitamin D analogue with potent effects on cell proliferation and cell differentiation. In: Norman AW, Schaefer K, Gringoleit HG, Herrath DV, editors. Vitamin D molecular, cellular and clinical endocrinology. Berlin, Germany: Walter de Gruyter; 1988. p 300-9.
4. Binderup L, Bramm E. Effect of a novel vitamin D analogue calcipotriol on cell proliferation and differentiation in-vitro and on calcium metabolism in-vivo. Biochem Pharmacol 1988;37:889-95.
5. BMS-181161 (calcipotriol): Dermal carcinogenicity study in mice (Study no. CTOX0101), data on file at LEO Pharma Inc., Thornhill, ON, L3T 7W8.
6. BMS-181161 (calcipotriol) solution: 12-month photocarcinogenesis study with ultraviolet radiation in hairless mice (Study no. CTOX0102), data on file at LEO Pharma Inc., Thornhill, ON, L3T 7W8.
7. Calverley MJ. Synthesis of MC903, a biologically active vitamin D metabolite analogue. Tetrahedron 1987;43:4609-19.
8. Clapp MJL. The effect of diet on some parameters measured in toxicological studies in the rat. Lab Anim 1980;14:253-61.
9. Darley CR, Cunliffe WJ, Green CM, Hutchinson PE, Klaber MR, Downes N. Safety and efficacy of calcipotriol ointment (Dovonex) in treating children with psoriasis vulgaris. Br J Dermatol 1996;135:390-3.
10. Engstrom GW, Littledike ET. Vitamin D metabolism in the pig. In: Tumbleson ME, editor. Swine in biomedical research. New York (NY): Plenum Press;1986.
11. Grossman RM, Thivolet J, Claudy A, Souteyrand P, Guilhou JJ, Thomas P, et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: results of a multicenter placebo-controlled study. J Am Acad Dermatol. 1994;31:68-74.
12. Haddad JG Jr, Min C, Mendelsohn M, Slatopolsky E, Hahn TJ. Competitive protein-binding radioassay for 25-hydroxycholecalciferol. J Clin Endocrinol 1971;33:992-5.
13. Haussler MR, Cordy PE. Metabolites and analogues of vitamin D. JAMA 1982; 247(6):841-4.
14. Hayashi S, Sakaguchi T, Ozawa H. Pharmacokinetic investigation of 17 α -desoxymethasone (A41304) in rats. Chem Pharm Bulletin 1974;22:2771-7.
15. Holliday MA, Egan TJ. Renal function in man, dog and rat. Nature 1962;193:748-50.
16. Hosomi J, Hosoi J, Abe E, Suda T, Kuroki T. Regulation of terminal differentiation of cultured mouse epidermal cells by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. Endocrinol 1983;113:1950-7.
17. Hughes MR, Baylink DJ, Jones PG, Haussler MR. Radioligand receptor assay for 25hydroxyvitamin D₂/D₃ and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₂/D₃. J Clin Invest 1976;58:61-70.
18. Jones G, Vriezen D, Lohnes D, Palda V, Edwards NS. Side chain hydroxylation of vitamin D₃ and its physiological implications. Steroids 1987;49:29-53.
19. Kato T, Rokugo M, Terui T, Tagami H. Successful treatment of psoriasis with topical application of active vitamin D₃ analogue, 1 α ,24-dihydroxy-cholecalciferol. Br J Dermatol 1986;115:431-3.
20. Kawaura A, Tanida N, Sawada K, Oda M, Shimoyama T. Supplemental administration of 1 α -hydroxyvitamin D₃ inhibits promotion by intrarectal instillation of lithocholic acid in N-methyl-N-nitrosourea-induced colonic tumorigenesis in rats. Carcinogenesis 1989;10:647-9.
21. Koeffler HP, Hirji K, Itri L. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ -in-vivo and in-vitro effects on human preleukemic and leukemic cells. Cancer Treatment Reports 1985;65:1399-1407.
22. Kragballe K. Treatment of psoriasis by the topical application of the novel cholecalciferol analogue calcipotriol (MC 903). Arch Dermatol 1989; 125:1647-52.
23. Kragballe K, Beck HI, Sogaard H. Improvement of psoriasis by a topical vitamin D₃ analogue (MC903) in a double-blind study. Br J Dermatol 1988;119:223-30.
24. Kragballe K, Wildfan IL. Calcipotriol, a non-calcitropic vitamin D₃ analogue stimulates differentiation and inhibits proliferation of cultured human keratinocytes. Arch Dermatol Res. 1990;282:164-7.
25. Kragballe K, Barnes L, Hamberg KJ, Hutchinson P, Murphy F, Moller S, et al. Calcipotriol cream with or without concurrent topical corticosteroid in psoriasis: tolerability and efficacy. Br J Dermatol 1998;139:649-54.
26. Kragballe K, Austad J, Barnes L, Bibby A, de la Brassinne M, Cambazard F, et al. A 52week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet®/Daivobet®/Taclonex®) in the treatment of psoriasis vulgaris. Br J Dermatol 2006;154(6):1155-1160.
27. Kumar R. Metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Physiol Rev 1984;64:478-504.
28. Lynfield YL, Schechter S. Choosing and using a vehicle. J Am Acad Dermatol 1984; 10:56-9.
29. Makita T, Uotani Y, Izawa Y, Kawashima H, Hashimoto Y. Toxicologic studies of the hormonal form of vitamin D₃: acute and subacute toxicity of 1 α -hydroxycholecalciferol. Toxicology and Applied Pharmacology 1976;36:323-9.
30. Morrissey R. Urinary system. In: Bennington JL, Beckwith JB, editors. Monograph on pathology of laboratory animals. Berlin, Germany: Springer Verlag;1986. p. 361-4.
31. Morimoto S, Yoshikawa K, Kozuka T, Kitano Y, Imanaka S, Fukuo K, et al. An open study of vitamin D₃ treatment in psoriasis vulgaris. Br J Dermatol 1986;115:421-9.
32. Nguyen HT, Woodard JC. Intraneuronic calcinosis in rats. Am J Pathol 1980;100:39-56.

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ドボベット®軟膏

33. Oranje AP, Marcoux D, Svensson A, Prendiville J, Krafchik B, Toole J, et al. Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:203-308.
34. Ristow HJ. A major factor contributing to epidermal proliferation in inflammatory skin diseases appears to be interleukin 1 or a related protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:1940-4.
35. Shelley WB, Shelley ED. Psoriasis. In: Shelley WB, Shelley ED, editors. *Advanced dermatologic therapy*. Philadelphia: WB Saunders; 1987. p. 94-5.
36. Smith EL, Walworth NC, Holick MF. Effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 on the morphologic and biochemical differentiation of cultured human epidermal keratinocytes grown in serum-free conditions. *J Invest Dermatol* 1986;86:709-14.
37. Smith EL, Pincus SH, Donovan L, Holick MF. A novel approach for the evaluation and treatment of psoriasis -oral or topical use of 1,25-dihydroxyvitamin D3 can be safe and effective therapy of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:516-28.
38. Sorensen H, Binderup L, Calverley MJ, Hoffmeyer L, Andersen NR. In-vitro metabolism of calcipotriol (MC903), a vitamin D analogue. *Biochem Pharmacol* 1990;39:391-3.
39. Stagbert B, Roed-Petersen J, Menne T. Efficacy of topical treatment in psoriasis with MC903, a new vitamin D analogue. *Acta Derm Venereol* 1989;69:147-50.
40. Trees S, Marks R. An explanation for the placebo effect of bland ointment bases. *Br J Dermatol* 1975;92:195-8.
41. Wester RC, Bucks DA, Maibach HI. In-vivo percutaneous absorption of hydrocortisone in psoriatic patients and normal volunteers. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:645-7.
42. Wood AW, Chang RL, Huang MT, Uskokovic M, Conney AH. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits phorbol ester-dependent chemical carcinogenesis in mouse skin. *Biochem Biophys Res Com* 1983;116:605-11.
43. Clinical trial and adverse event data (including children) on file at LEO Pharma Inc., Thornhill, ON, L3T 7W8.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ドボベツト®軟膏

第3部：患者向けガイド

ドボベツト

カルシボトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル

このリーフレットは3部構成の製品モノグラフの第3部であり、ドボベツトがカナダで販売承認された際に発行され、特に患者用に作られたものです。このリーフレットは概要であり、ドボベツトに関するあらゆる情報を網羅しているものではありません。本剤について質問がある場合は、かかりつけの医師又は薬剤師に問い合わせてください。このリーフレットはオンライン（www.dovobet.ca）でも入手できます。

薬剤について

適応

ドボベツトは、体幹の乾癬病変の治療のために外用剤で、塗布は4週間までです。

ドボベツトは顔面へ使用してはいけません。

作用

ドボベツトは2つの有効成分を含んでいます：カルシボトリオール、ビタミンD様作用を有する物質；ベタメタゾン、コルチコステロイド（ステロイド）

乾癬は皮膚細胞の成長、分裂が非常に早まった状態で、皮膚上に隆起（うろこ状で赤い丘疹）を形成します。カルシボトリオールは天然ビタミンD由来で、皮膚細胞の成長を正常な状態に回復させます。

ステロイド外用剤であるベタメタゾンは、乾癬に関連する炎症（発赤、腫脹）を制御します。

カルシボトリオールとベタメタゾンを配合したドボベツト軟膏は、乾癬治療において各々の成分を単剤で用いるよりも有効で、作用の発現が早いです。

以下の場合には使用できない

- ドボベツト軟膏の成分又はチューブ構成成分に対するアレルギーがある場合
- ドボベツトは眼科用ではありません
- ドボベツトはステロイドを含有しているので、ウイルス・真菌又は細菌性皮膚感染、皮膚結核、梅毒感染に伴う皮膚疾患、水痘、ワクチン接種後の皮疹、単純ヘルペス・水痘・ワクシニアなどのウイルス性疾患には使用しないこと

薬効成分

カルシボトリオール（ビタミンD誘導体）及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル（コルチコステロイド）

薬効成分以外の主な成分

白色ワセリン、流動パラフィン、ポリオキシプロピレン-11-ステアリルエーテル（ブチルヒドロキシトルエン含有）、 α -トコフェロール

剤型

ドボベツトは外用剤であり、カルシボトリオール50 μ g/g及びベタメタゾン0.5mg/g（ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして）を含有している。

警告及び使用上の注意

ドボベツトの有効成分であるカルシボトリオールは、紫外線照射（UVR）とともに用いられた場合、UVRに起因する皮膚癌の誘発リスクを高める可能性があります。カルシボトリオール単独では、癌の原因とはなりません。妊娠中又は授乳中のドボベツト使用は推奨されません。妊娠中、授乳中又は治療中に妊娠が分かった場合には医師にその旨を報告してください。

血中カルシウム値の上昇が危惧される場合は、血液検査によりモニターすること。血中カルシウム値が上昇した場合は、カルシウム値が通常値に戻るまでドボベツトの使用を中止すること。

18歳未満の小児に対するドボベツトの使用は推奨されません。小児ではドボベツト軟膏中のステロイドに起因する副作用を発現しやすい可能性があります。

広範囲の損傷皮膚又は間擦部へのドボベツトの塗布もしくは空気を通さない包帯をした状態での塗布はしないこと。

塗布を時々中断すること、一度に体の一カ所を治療することがよいとされています。ドボベツト軟膏中のステロイドは皮膚線条、皮膚又は皮下組織の萎縮の原因になることがあります。このようなことが起こった場合は、治療を中止してください。ステロイドの長期使用を急に中止すると、乾癬が再燃することがあります。

以下の場合、ドボベツトを使用する前に医師又は薬剤師に相談してください。

- ウイルス・真菌・細菌皮膚感染症、皮膚結核、梅毒感染に伴う皮膚疾患、水ぼうそう、ワクチン接種後の発

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ドボベツト®軟膏

- 疹、単純ヘルペス・水痘・ワクシニアなどのウイルス性疾患による発疹
- 他のコルチコステロイド外用剤を使用している場合
- 日焼けマシーンや太陽灯を使用している場合
- 乾癬で光線治療を現在受けている場合
- ドボベツト軟膏の成分又はチューブ構成成分に対するアレルギーがある場合

相互作用

ドボベツトと他の乾癬治療薬との相互作用を検討した臨床試験はありません。

本剤の適正使用

通常塗布量：

ドボベツトは一般に皮膚患部に1日1回4週間を目処にそつと塗布すること。最初の1週間で効果が現われ始めます。最大塗布量は1週間あたり100gです。

軟膏剤の使用法：

- キャップを取り、初めて使用する前にチューブの被膜（アルミニウム）が破れていないことを確認して下さい。キャップの裏の先端部を用いて開封して下さい。
- 乾癬の患部に軟膏をやさしく塗布して下さい。ドボベツト使用後は手を洗い、顔面に薬剤が付着しないようにして下さい。普段の服装で構いません。塗布部に包帯などをする必要はありません。
- 患部ではない正常な部分にドボベツトを誤って塗ってしまった場合は直ちに洗って軟膏を取り除いて下さい。
- 顔面にドボベツトを使用することはお勧めできません。顔面へ誤って塗ってしまった場合は直ちに洗って軟膏を取り除いて下さい。
- 副作用発現リスクが増加するので、広範囲の損傷皮膚又は間擦部へのドボベツトの塗布もしくは空気を通さない包帯をした状態での塗布はしないこと。
- ドボベツトとドボネックスクリーム、軟膏又はスカルプローションを併用する場合は、これら全ての薬剤に含まれるカルシポトリオール量が1週間に100 gを超えないようにすること。（例：ドボベツト軟膏を60 g使用した場合、ドボネックススカルプローションは40 mLを超えて使用しないこと。）

過量使用：

カルシポトリオール

ドボベツトに含まれているカルシポトリオールは、最大推奨塗布量の1週間あたり100 gを超えるような過度の塗布により、血清カルシウム値を上昇させる可能性があります。この上昇は治療を中止すれば速やかに基準範囲内にまで低下します。

ベタメタゾン

長期にわたるコルチコステロイド外用剤の使用はクッシング病を含む高コルチコイド症を発現したりすることがあります。ステロイドを中止すれば、通常速やかに完全に回復します。

塗布を忘れた場合

塗布を忘れた場合は、思い出した時にすぐに塗布し、その後は通常通り塗布してください。

副作用、発現頻度及びその処置

ドボベツトの使用で最もよくみられる副作用はそう痒であり、通常軽度です。

ドボベツト軟膏中のカルシポトリオールは、通常は軽度で一過性の局所刺激感の原因となります。まれであるが、カルシポトリオールに対するアレルギー反応が報告されています。カルシポトリオールは、血中カルシウム値の上昇を引き起こすことがあるが、通常はドボベツトを1週間に100g以上使用した場合です。乾癬悪化の可能性が

あります。

ドボベツト軟膏中のステロイドに由来する副作用は、一般に局所的であり、乾燥、そう痒、灼熱感、局所刺激、皮膚の菲薄化、皮膚表面に近い血管が浮き出る、皮膚線条、様々な皮疹や発赤、毛嚢の腫脹が挙げられます。顔面に塗布した場合、にきび様の発疹や腫脹が発現することがあります。まれではあるが、副腎が正常に機能しないことがあります。

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ドボベツト®軟膏

重篤な副作用、発現頻度及びその処置

症状／作用	医師又は薬剤師に相談すること		薬剤の使用を中止し、医師又は薬剤師に連絡すること
	重度である場合	全ての場合	
まれ：膿疱性乾癬（頭痛、発熱、寒気、関節痛、倦怠感、食欲不振、吐き気）			×
まれ：副腎に対する作用（脱力感、排尿増加/口渇、疲労、体重減少）		×	
まれ：皮膚の菲薄化（血管が浮き出る、皮膚線条）	×		
極めてまれ：アレルギー反応（発疹、そう痒、腫脹、呼吸困難、めまい）			×
極めてまれ：血中カルシウム値の上昇（倦怠感、抑うつ、精神錯乱、食欲不振、吐き気、嘔吐、便秘、排尿増加、ヒトによっては不整脈を発症）			×

この表は副作用を全て網羅しているわけではない。ドボベツト使用中に予期しない作用を発現した場合は医師又は薬剤師に連絡すること。

保管方法

5～25℃で保管すること。チューブの開栓後は12ヵ月以内に使用してください。

- 容易に塗布し、敏感な皮膚を傷める恐れがあるので軟膏を冷蔵しないこと。
- 小児の手が届かないように安全な場所に置くこと。
- ペットの届かないところに置くこと。イヌが飲み込んだ場合は、本剤（カルシポトリオール）は致命的になり得る。イヌが飲み込んだ場合は速やかに獣医に連絡すること。
- チューブの下に刻まれている使用期限を過ぎたものは使用しないこと。

副作用が疑われる場合の報告

医薬品の安全性を監視する目的で、カナダ保健省はカナダ医薬品副作用監視プログラムを通じて、重篤及び未知の薬物との関連が疑われる作用について情報を収集しています。本剤の使用により重篤又は未知の事象が発現したと思われる場合は、以下に届け出てください。

Tel : 1-866-234-2345

Fax : 1-866-678-6789

オンライン : www.healthcanada.gc.ca/medeffect

eメール : Canada.Vigilance@hc-sc.gc.ca

郵送 : Canada Vigilance National Office

Marketed Health Products Safety and Effectiveness Information Bureau

Marketed Health Products Directorate

Health Products and Food Branch

Health Canada

Tunney's Pasture, AL 0701C

Ottawa, ON K1A 0K9

注：副作用の対応について情報が必要な場合は、Canada Vigilanceに報告する前に医療提供機関に連絡すること。カナダ医薬品副作用監視プログラムでは医療に関する助言を行うことはありません。

詳細情報

医療従事者用として準備された本文書及び製品モノグラフは、www.leo-pharma.com/canada 又はスポンサーであるLEO Pharma Inc. 1-800-668-7234 に連絡すること。

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ドボベツト[®]軟膏

1.6.2.3 米国の添付文書

1.6.2.3.1 米国の添付文書（原文）

次頁参照。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use TACLONEX[®] Ointment safely and effectively. See Full Prescribing Information for TACLONEX[®] Ointment.

TACLONEX[®] (calcipotriene and betamethasone dipropionate) Ointment, 0.005%/0.064% for topical use
Initial U.S. Approval: 2006

INDICATIONS AND USAGE

Taclonex[®] Ointment is a vitamin D analogue and corticosteroid combination product indicated for the topical treatment of psoriasis vulgaris in adults 18 years of age and older (1.1).

Limitations of Use:

- Do not use on face, axillae, or groin (1.2)
- Do not use if skin atrophy is present at the treatment site (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Apply Taclonex[®] Ointment to affected area(s) once daily for up to 4 weeks.
- The maximum weekly dose should not exceed 100g. Treatment of more than 30% body surface area is not recommended (2).
- Taclonex[®] Ointment is not for oral, ophthalmic, or intravaginal use.

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Ointment, 0.005%/0.064%

Each gram of Taclonex[®] Ointment contains 52.18 mcg of calcipotriene hydrate (equivalent to 50 mcg of calcipotriene) and 0.643 mg of betamethasone dipropionate (equivalent to 0.5 mg of betamethasone) (3).

CONTRAINDICATIONS

None (4).

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypercalcemia and hypercalciuria have been reported. If it occurs, discontinue treatment until parameters of calcium metabolism normalize (5.1)
- Topical corticosteroids can produce reversible hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression, Cushing's syndrome and unmask latent diabetes (5.2)
- Systemic absorption may require evaluation for HPA axis suppression (5.2)
- Modify use should HPA axis suppression develop (5.2)
- Potent corticosteroids, use on large areas, prolonged use or occlusive use may increase systemic absorption (5.3)
- Local adverse reactions with topical steroids may include atrophy, striae, irritation, acneiform eruptions, hypopigmentation and allergic contact dermatitis and may be more likely with occlusive use or more potent corticosteroids (5.3, 6.1)
- Children may be more susceptible to systemic toxicity when treated with topical corticosteroids (5.2, 8.4)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (≥1%) are pruritus and scaly rash.

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact LEO Pharma Inc. at 1-877-494-4536 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA approved patient labeling

Revised: 03/2014

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Indication
- 1.2 Limitations of Use

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Effects on Calcium Metabolism
- 5.2 Effects on Endocrine System
- 5.3 Local Adverse Reactions with Topical Corticosteroids
- 5.4 Allergic Contact Dermatitis with Topical Corticosteroids
- 5.5 Allergic Contact Dermatitis with Topical Calcipotriene
- 5.6 Concomitant Skin Infections
- 5.7 Skin Irritation
- 5.8 Ultraviolet Light Exposure

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Unevaluated Uses

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage
- 16.3 Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Indication

Taclonex[®] (calcipotriene and betamethasone dipropionate) Ointment is indicated for the topical treatment of psoriasis vulgaris in adults 18 years of age and older.

1.2 Limitations of Use

- Taclonex[®] Ointment should not be applied to the face, axillae or groin.
- Taclonex[®] Ointment should not be used if there is skin atrophy at the treatment site.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Apply an adequate layer of Taclonex[®] Ointment to the affected area(s) once daily for up to 4 weeks. The maximum weekly dose should not exceed 100 g. Treatment of more than 30% body surface area is not recommended. Taclonex[®] Ointment should be rubbed in gently and completely. Patients should wash their hands after applying Taclonex[®] Ointment.

Taclonex[®] Ointment is not for oral, ophthalmic, or intravaginal use.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Ointment, 0.005%/0.064%

Each gram of Taclonex[®] Ointment contains 52.18 mcg of calcipotriene hydrate (equivalent to 50 mcg of calcipotriene) and 0.643 mg of betamethasone dipropionate (equivalent to 0.5 mg of betamethasone) in off-white to yellow paraffin ointment base.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Effects on Calcium Metabolism

Hypercalcemia and hypercalciuria have been reported with use of Taclonex[®]. If hypercalcemia or hypercalciuria develop, treatment should be discontinued until parameters of calcium metabolism have normalized. In the trials that included assessment of the effects of Taclonex[®] Ointment on calcium metabolism, such testing was done after 4 weeks of treatment. The effects of Taclonex[®] Ointment on calcium metabolism following treatment durations of longer than 4 weeks have not been evaluated.

5.2 Effects on Endocrine System

Systemic absorption of topical corticosteroids can produce reversible hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression with the potential for clinical glucocorticosteroid insufficiency. This may occur during treatment or upon withdrawal of the topical corticosteroid.

HPA axis suppression has been observed with Taclonex[®] Ointment [*see Clinical Pharmacology: Pharmacodynamics (12.2)*]. The effects of Taclonex[®] Ointment on the HPA axis following treatment durations of longer than 4 weeks have not been adequately studied.

In a trial of 32 subjects concomitantly treated with Taclonex[®] Scalp Topical Suspension on the scalp and Taclonex[®] Ointment on the body, adrenal suppression was identified in 5 of 32 subjects (15.6%) after 4 weeks of treatment [*see Clinical Pharmacology: Pharmacodynamics (12.2)*].

Because of the potential for systemic absorption, use of topical corticosteroids may require that patients be periodically evaluated for HPA axis suppression. Factors that predispose a patient using a topical corticosteroid to HPA axis suppression include the use of more potent steroids, use over large surface areas, use over prolonged periods, use under occlusion, use on an altered skin barrier, and use in patients with liver failure.

An ACTH stimulation test may be helpful in evaluating patients for HPA axis suppression. If HPA axis suppression is documented, an attempt should be made to gradually withdraw the drug, to reduce the frequency of application, or to substitute a less potent steroid. Manifestations of adrenal insufficiency may require supplemental systemic corticosteroids. Recovery of HPA axis function is generally prompt and complete upon discontinuation of topical corticosteroids.

Cushing's syndrome, hyperglycemia, and unmasking of latent diabetes mellitus can also result from systemic absorption of topical corticosteroids.

Use of more than one corticosteroid-containing product at the same time may increase the total systemic corticosteroid exposure.

Pediatric patients may be more susceptible to systemic toxicity from use of topical corticosteroids [see [Use in Specific Populations \(8.4\)](#)].

5.3 Local Adverse Reactions with Topical Corticosteroids

Local adverse reactions may be more likely to occur with occlusive use, prolonged use or use of higher potency corticosteroids. Reactions may include atrophy, striae, telangiectasias, burning, itching, irritation, dryness, folliculitis, acneiform eruptions, hypopigmentation, perioral dermatitis, allergic contact dermatitis, secondary infection, and miliaria. Some local adverse reactions may be irreversible.

5.4 Allergic Contact Dermatitis with Topical Corticosteroids

Allergic contact dermatitis to any component of topical corticosteroids is usually diagnosed by a *failure to heal* rather than a clinical exacerbation. Clinical diagnosis of allergic contact dermatitis can be confirmed by patch testing.

5.5 Allergic Contact Dermatitis with Topical Calcipotriene

Allergic contact dermatitis has been observed with use of topical calcipotriene. Clinical diagnosis of allergic contact dermatitis can be confirmed by patch testing.

5.6 Concomitant Skin Infections

Concomitant skin infections should be treated with an appropriate antimicrobial agent. If the infection persists, Taclonex[®] Ointment should be discontinued until the infection has been adequately treated.

5.7 Skin Irritation

If irritation develops, treatment with Taclonex[®] Ointment should be discontinued and appropriate therapy instituted.

5.8 Ultraviolet Light Exposure

Patients who apply Taclonex[®] Ointment to exposed skin should avoid excessive exposure to either natural or artificial sunlight, including tanning booths, sun lamps, etc. Physicians may wish to limit or avoid use of phototherapy in patients who use Taclonex[®] Ointment.

6 ADVERSE REACTIONS

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

6.1 Clinical Trials Experience

The data described below reflect exposure to Taclonex[®] Ointment in 2448 subjects, including 1992 exposed for 4 weeks, and 289 exposed for 8 weeks. Taclonex[®] Ointment was studied primarily in placebo- and active-controlled trials (N = 1176, and N = 1272, respectively). The population was 15-97 years old, 61% males and 39% females, mostly white (97%) and had a baseline disease severity ranging from mild to very severe. Most subjects received once daily application, and the median weekly dose was 24.5 g.

The percentage of subjects reporting at least one adverse event was 27.1% in the Taclonex[®] Ointment group, 33.0% in the calcipotriene group, 28.3% in the betamethasone group, and 33.4% in the vehicle group.

Table 1

Adverse Events Reported by ≥1% of Subjects by Preferred Term

	Taclonex [®] Ointment N = 2448	Calcipotriene N = 3197	Betamethasone dipropionate N = 1164	Vehicle N = 470
Any Adverse Event	663 (27.1)	1055 (33.0)	329 (28.3)	157 (33.4)
Preferred Term	# of subjects (%)			
Pruritis	75 (3.1)	183 (5.7)	38 (3.3)	43 (9.1)
Headache	69 (2.8)	75 (2.3)	44 (3.8)	12 (2.6)

Nasopharyngitis	56 (2.3)	77 (2.4)	34 (2.9)	9 (1.9)
Psoriasis	30 (1.2)	47 (1.5)	14 (1.2)	5 (1.1)
Rash scaly	30 (1.2)	40 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
Influenza	23 (0.9)	34 (1.1)	14 (1.2)	6 (1.3)
Upper respiratory tract infection	20 (0.8)	19 (0.6)	12 (1.0)	3 (0.6)
Erythema	15 (0.6)	54 (1.7)	3 (0.3)	5 (1.1)
Application site pruritus	13 (0.5)	24 (0.8)	10 (0.9)	6 (1.3)
Skin irritation	11 (0.4)	60 (1.9)	8 (0.7)	5 (1.1)
Pain	7 (0.3)	12 (0.4)	3 (0.3)	5 (1.1)
Burning sensation	6 (0.2)	30 (0.9)	3 (0.3)	6 (1.3)

A lesional/perilesional adverse event was generally defined as an adverse event located ≤ 2 cm from the lesional border.

Table 2

Lesional/Perilesional Adverse Events Reported by $\geq 1\%$ of Subjects

	Taclonex [®] Ointment N = 2448	Calcipotriene N = 3197	Betamethasone dipropionate N = 1164	Vehicle N = 470
Any Adverse Event	213 (8.7)	419 (13.1)	85 (7.3)	76 (16.2)
Preferred Term	# of subjects (%)			
Pruritis	69 (2.8)	170 (5.3)	31 (2.7)	41 (8.7)
Rash scaly	29 (1.2)	38 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Application site pruritus	12 (0.5)	24 (0.8)	10 (0.9)	6 (1.3)
Erythema	9 (0.4)	36 (1.1)	2 (0.2)	4 (0.9)
Skin irritation	9 (0.4)	51 (1.6)	8 (0.7)	5 (1.1)
Burning sensation	6 (0.2)	25 (0.8)	3 (0.3)	5 (1.1)

For subjects who reported lesional/perilesional adverse events, the median time to onset was 7 days for Taclonex[®] Ointment, 7 days for calcipotriene, 5 days for betamethasone dipropionate, and 3 days for vehicle.

Other less common reactions (less than 1% but more than 0.1%) were, in decreasing order of incidence, folliculitis, rash papular, rash pustular, and skin hypopigmentation. Skin atrophy, telangiectasia and skin hyperpigmentation were reported infrequently (0.1%).

In a separate trial, subjects (N = 207) with at least moderate disease severity were given Taclonex[®] Ointment intermittently on an "as needed" basis for up to 52 weeks. The median use was 15.4 g per week. The effects of Taclonex[®] Ointment on calcium metabolism were not studied and the effects on the HPA axis were not adequately studied. The following adverse reactions were reported by 1% or more of the subjects: pruritus (7.2%), psoriasis (3.4%), skin atrophy (1.9%), folliculitis (1.4%), burning sensation (1.4%), skin depigmentation (1.4%), ecchymosis (1.0%), erythema (1.0%) and hand dermatitis (1.0%). One case of serious flare-up of psoriasis was reported.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions associated with the use of Taclonex[®] Ointment have been identified post-approval: pustular psoriasis and rebound effect.

Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Teratogenic Effects: Pregnancy Category C

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Pregnant women were excluded from the clinical studies conducted with Taclonex[®] Ointment. Taclonex[®] Ointment should be used during pregnancy only if the potential benefit to the patient justifies the potential risk to the fetus. Animal reproduction studies have not been conducted with Taclonex[®] Ointment. Taclonex[®] Ointment contains calcipotriene that has been shown to be fetotoxic and betamethasone dipropionate that has been shown to be teratogenic in animals when given systemically.

Teratogenicity studies with calcipotriene were performed by the oral route in rats and rabbits. In rabbits, increased maternal and fetal toxicity were noted at a dosage of 12 mcg/kg/day (144 mcg/m²/day); a dosage of 36 mcg/kg/day (432 mcg/m²/day) resulted in a significant increase in the incidence of incomplete ossification of the pubic bones and forelimb phalanges of fetuses. In a rat study, a dosage of 54 mcg/kg/day (324 mcg/m²/day) resulted in a significantly increased incidence of skeletal abnormalities (enlarged fontanelles and extra ribs). The enlarged fontanelles are most likely due to the effect of calcipotriene upon calcium metabolism. The estimated maternal and fetal no-adverse effect levels (NOAEL) in the rat (108 mcg/m²/day) and rabbit (48 mcg/m²/day) derived from oral studies are lower than the estimated maximum topical dose of calcipotriene in man (460 mcg/m²/day).

Corticosteroids are generally teratogenic in laboratory animals when administered systemically at relatively low dosage levels.

Betamethasone dipropionate has been shown to be teratogenic in mice and rabbits when given by the subcutaneous route at dosages of 156 mcg/kg/day (468 mcg/m²/day) and 2.5 mcg/kg/day (30 mcg/m²/day), respectively. Those dose levels are lower than the estimated maximum topical dose in man (about 5950 mcg/m²/day). The abnormalities observed included umbilical hernia, exencephaly and cleft palate.

Two oral peri- and post-natal development studies were conducted with rats:

Pregnant Wistar rats were dosed daily with calcipotriene at exposures of 0, 6, 18 or 54 mcg/kg/day 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 when orally administered to pregnant rats from gestation day 6 through day 20 postpartum at dosages of 0, 100, 300, and 1000 mcg/kg/day. 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.

8.3 Nursing Mothers

Systemically administered corticosteroids appear in human milk and could suppress growth, interfere with endogenous corticosteroid production, or cause other untoward effects.

It is not known whether topically administered calcipotriene or corticosteroids could result in sufficient systemic absorption to produce detectable quantities in human milk.

Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when Taclonex[®] Ointment is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of the use of Taclonex[®] Ointment in pediatric patients have not been studied. Because of a higher ratio of skin surface area to body mass, children under the age of 12 years may be at particular risk of systemic adverse effects when they are treated with topical medication [see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#)].

HPA axis suppression, Cushing's syndrome, linear growth retardation, delayed weight gain, and intracranial hypertension have been reported in children receiving topical corticosteroids. Manifestations of adrenal suppression in children include low plasma cortisol levels and absence of response to ACTH stimulation. Manifestations of intracranial hypertension include bulging fontanelles, headaches, and bilateral papilledema.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of subjects in the clinical studies of Taclonex[®] Ointment, approximately 14% were 65 years and older and approximately 3% were 75 years and over.

No overall differences in safety or effectiveness of Taclonex[®] Ointment were observed between these subjects and younger subjects. All other reported clinical experience has not identified any differences in response between elderly and younger patients.

8.6 Unevaluated Uses

The safety and efficacy of Taclonex[®] Ointment in patients with known or suspected disorders of calcium metabolism have not been evaluated.

The safety and efficacy of Taclonex[®] Ointment in patients with erythrodermic, exfoliative, or pustular psoriasis have not been evaluated.

The safety and efficacy of Taclonex[®] Ointment in patients with severe renal insufficiency or severe hepatic disorders have not been evaluated.

10 OVERDOSAGE

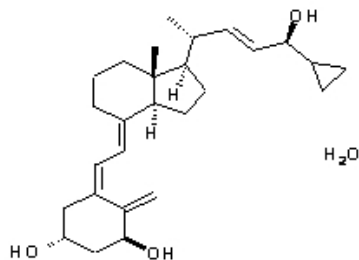
Topically applied Taclonex[®] Ointment can be absorbed in sufficient amounts to produce systemic effects [*see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)*].

11 DESCRIPTION

Taclonex[®] (calcipotriene and betamethasone dipropionate) Ointment, 0.005%/0.064% contains calcipotriene hydrate and betamethasone dipropionate. It is intended for topical use only.

Calcipotriene hydrate is a synthetic vitamin D₃ analog.

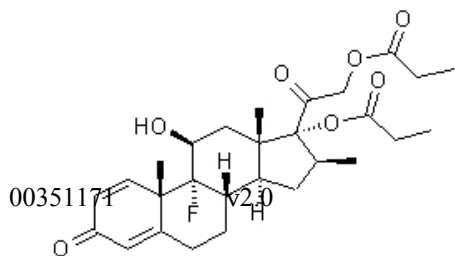
Chemically, calcipotriene hydrate is (5Z,7E,22E,24S)-24-cyclopropyl-9,10-secochole-5,7,10(19),22-tetraene-1(α),3(β),24-triol,hydrate, with the empirical formula C₂₇H₄₀O₃H₂O, a molecular weight of 430.6, and the following structural formula:



Calcipotriene hydrate is a white to almost white crystalline compound.

Betamethasone dipropionate is a synthetic corticosteroid.

Betamethasone dipropionate has the chemical name 9-fluoro-11(β),17,21-trihydroxy-16(β)-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione-17,21-dipropionate, with the empirical formula C₂₈H₃₇FO₇, a molecular weight of 504.6, and the following structural formula:



Betamethasone dipropionate is a white to almost white odorless powder.

Each gram of Taclonex[®] Ointment contains 52.18 mcg of calcipotriene hydrate (equivalent to 50 mcg of calcipotriene) and 0.643 mg of betamethasone dipropionate (equivalent to 0.5 mg of betamethasone) in off-white to yellow paraffin ointment base of mineral oil, PPG-11 stearyl ether, all-rac-alpha-tocopherol, butylhydroxytoluene, and white petrolatum.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Taclonex[®] Ointment combines the pharmacological effects of calcipotriene hydrate as a synthetic vitamin D₃ analogue and betamethasone dipropionate as a synthetic corticosteroid. However, while their pharmacologic and clinical effects are known, the exact mechanisms of their actions in psoriasis vulgaris are unknown.

12.2 Pharmacodynamics

Vasoconstriction:

In a vasoconstrictor trial, the skin blanching response of Taclonex[®] Ointment was consistent with that of a potent corticosteroid.

Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis Suppression:

Taclonex[®] Ointment was applied once daily for 4 weeks to adult subjects (N = 12) with psoriasis vulgaris to study its effects on the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Of eleven subjects tested, none demonstrated adrenal suppression as indicated by a 30-minute post-stimulation cortisol level $\leq$ 18 mcg/dL.

However in another clinical trial of Taclonex[®] Ointment, one subject (N = 19) demonstrated adrenal suppression.

HPA axis suppression was evaluated in adult subjects (N=32) with extensive psoriasis involving at least 30% of the scalp and, in total, 15-30% of the body surface area. Treatment consisted of once daily application of Taclonex Scalp[®] Topical Suspension on the scalp in combination with Taclonex[®] Ointment on the body. Adrenal suppression as indicated by a 30-minutes post-stimulation cortisol level less than or equal to 18 mcg/dL was observed in 5 of 32 subjects (15.6%) after 4 weeks of treatment as per the recommended duration of use (*see Dosage and Administration (2.1)*).

Effects on Calcium Metabolism

In the combination use trial described above, the effects of once daily application of Taclonex[®] Ointment on the body in combination with Taclonex Scalp[®] Topical Suspension on the scalp on calcium metabolism were also examined. Elevated urinary calcium levels outside the normal range were observed in 1 of 35 subjects (2.9%) after 4 weeks of treatment.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

The systemic effect of Taclonex[®] Ointment in extensive psoriasis was investigated in the trial described above. In this trial, the serum levels of calcipotriene and betamethasone dipropionate and their major metabolites were measured after 4 weeks (maximum recommended duration of treatment) and also after 8 weeks of once daily application of Taclonex[®] Ointment on the body in combination with Taclonex Scalp[®] Topical Suspension on the scalp. Both calcipotriene and betamethasone dipropionate were below the lower limit of quantification in all serum samples of the 34 subjects evaluated. However, one major metabolite of calcipotriene (MC1080) was quantifiable in 10 of 34 (29.4%) subjects at week 4 and in five of 12 (41.7%) subjects at week 8. The major metabolite of betamethasone dipropionate, betamethasone 17-propionate (B17P) was also quantifiable in 19 of 34 (55.9%) subjects at week 4 and seven of 12 (58.3%) subjects at week 8. The serum concentrations for MC1080 ranged from 20-75 pg/mL. The clinical significance of this finding is unknown.

Metabolism

Calcipotriene:

Calcipotriene metabolism following systemic uptake is rapid and occurs in the liver. The primary metabolites of calcipotriene are less potent than the parent compound.

Calcipotriene is metabolized to MC1046 (the alpha,beta-unsaturated ketone analogue of calcipotriene), which is metabolized further to MC1080 (a saturated ketone analogue). MC1080 is the major metabolite in plasma. MC1080 is slowly metabolized to calcitroic acid.

Betamethasone dipropionate:

Betamethasone dipropionate is metabolized to betamethasone 17-propionate and betamethasone, including the 6beta-hydroxy derivatives of those compounds by hydrolysis. Betamethasone 17-propionate (B17P) is the primary metabolite.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

When calcipotriene was applied topically to mice for up to 24 months at dosages of 3, 10 and 30 mcg/kg/day (corresponding to 9, 30 and 90 mcg/m²/day), no significant changes in tumor incidence were observed when compared to control.

In a study in which albino hairless mice were exposed to both ultra-violet radiation (UVR) and topically applied calcipotriene, a reduction in the time required for UVR to induce the formation of skin tumors was observed (statistically significant in males only), suggesting that calcipotriene may enhance the effect of UVR to induce skin tumors.

When betamethasone dipropionate was applied topically to CD-1 mice for up to 24 months at dosages approximating 1.3, 4.2 and 8.5 mcg/kg/day in females, and 1.3, 4.2, and 12.9 mcg/kg/day in males (corresponding to dosages of up to approximately 26 mcg/m²/day and 39 mcg/m²/day, in females and males, respectively), no significant changes in tumor incidence were observed when compared to control.

When betamethasone dipropionate was administered via oral gavage to male and female Sprague Dawley rats for up to 24 months at dosages of 20, 60, and 200 mcg/kg/day (corresponding to dosages of approximately 3, 10, and 30 mcg/m²/day), no significant changes in tumor incidence were observed when compared to control.

Calcipotriene did not elicit any genotoxic effects in the Ames mutagenicity assay, the mouse lymphoma TK locus assay, the human lymphocyte chromosome aberration test, or the mouse micronucleus test. Betamethasone dipropionate did not elicit any genotoxic effects in the Ames mutagenicity assay, the mouse lymphoma TK locus assay, or in the rat micronucleus test.

Studies in rats with oral doses of up to 54 mcg/kg/day (324 mcg/m²/day) of calcipotriene indicated no impairment of fertility or general reproductive performance. Studies in male rats at oral doses of up to 200 mcg/kg/day (1200 mcg/m²/day), and in female rats at oral doses of up to 1000 mcg/kg/day (6000 mcg/m²/day), of betamethasone dipropionate indicated no impairment of fertility.

14 CLINICAL STUDIES

In an international, multi-center, double-blind, vehicle- and active-controlled, parallel-group trial, 1603 subjects with mild to very severe psoriasis vulgaris on trunk and limbs were treated once daily for 4 weeks. Subjects were randomized to one of four treatment arms: Taclonex[®] Ointment, calcipotriene hydrate 50 mcg/g in the same vehicle, betamethasone dipropionate 0.64 mg/g in the same vehicle, and vehicle alone. The mean age of the subjects was 48.4 years and 60.5% were male. Most subjects had disease of moderate severity at baseline.

Efficacy was assessed as the proportion of subjects with absent or very mild disease according to the Investigator's Global Assessment of Disease Severity at end of treatment (4 weeks). "Absent" disease was defined as no evidence of redness, thickness, or scaling. "Very mild disease" was defined as controlled disease, but not entirely cleared: lesions with some discoloration with absolutely minimal thickness, i.e. the edges to the lesions(s) could just be felt. Table 3 contains the response rates for this trial.

Table 3

*Percentage of Subjects with Absent or Very Mild Disease According to the Investigator's Global Assessment of Disease Severity at End of Treatment (4 weeks).**

	Taclonex [®] Ointment N = 490	Calcipotriene N = 480	Betamethasone dipropionate N = 476	Vehicle N = 157
Absent or very mild disease	48.0%	16.5%	26.3%	7.6%

* Subjects with mild disease at baseline were required to have "Absent" disease to be considered a success.

In addition to the pivotal trial (N = 490), four randomized, double-blind, vehicle- or active-controlled, parallel-group trials were conducted and provided supportive evidence of efficacy. These studies included a total of 1058 subjects treated with Taclonex[®] Ointment once daily for up to 4 weeks.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

Taclonex[®] Ointment is off-white to yellow in color, available in collapsible tubes of:

60 gram (NDC 50222-227-04)

100 gram (NDC 50222-227-81)

16.2 Storage

Store Taclonex[®] Ointment between 20°C - 25°C (68°F - 77°F); excursions permitted between 15°C - 30°C (59°F - 86°F). [See USP controlled room temperature.]

16.3 Handling

Keep out reach of children.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Patient Information)

Inform patients of the following:

- This medication is to be used as directed by the physician.
- It is for external use only.
- Avoid contact with the face or eyes. If this medicine gets on face or in eyes, wash area right away.
- Wash hands after application.
- This medication should not be used for any disorder other than that for which it has been prescribed.
- The treated skin area should not be bandaged or otherwise covered as to be occlusive, unless directed by the physician. Patients should report any signs of adverse reactions to their physician.
- Other products containing calcipotriene or a corticosteroid should not be used with Taclonex[®] Ointment without first talking to the physician.
- Instruct patients who use Taclonex[®] Ointment to avoid excessive exposure to either natural or artificial sunlight (including tanning booths, sun lamps, etc.). Physicians may wish to limit or avoid use of phototherapy in patients who use Taclonex[®] Ointment.

PATIENT INFORMATION
Taclonex[®] (TAK-lo-NEKS)
(calcipotriene and betamethasone dipropionate)
Ointment, 0.005%/0.064%

Read the Patient Information that comes with Taclonex[®] Ointment before you start using it and each time you refill your prescription. There may be new information. This leaflet does not take the place of talking with your doctor about your condition or treatment.

Important information: Taclonex[®] Ointment is for use on the skin only (topical use only). Do not use Taclonex[®] Ointment on the face, under arms or on groin area. Do not swallow Taclonex[®] Ointment. Another product, Taclonex[®] Topical Suspension contains the same medicine that is in Taclonex[®] Ointment and is used to treat psoriasis vulgaris on the scalp. If you use both medicines to treat your psoriasis vulgaris, be sure to follow your doctor's directions carefully so that you do not use too much of one or both of these medications.

What is Taclonex[®] Ointment?

Taclonex[®] Ointment is a prescription medicine that is for use on the skin only (a topical medicine). Taclonex[®] Ointment is used to treat psoriasis vulgaris in adults 18 years of age and older.

Taclonex[®] Ointment is not recommended for use in children. Taclonex[®] Ointment has not been studied in patients under the age of 18.

Who should not use Taclonex[®] Ointment?

Do not use Taclonex[®] Ointment if you:

- have a calcium metabolism disorder
- have one of the following types of psoriasis
 - erythrodermic psoriasis
 - exfoliative psoriasis
 - pustular psoriasis
- have severe kidney or liver disease
- have thin skin (atrophy) at the site to be treated
- are allergic to anything in Taclonex[®] Ointment. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients.

What should I tell my doctor before using Taclonex[®] Ointment?

Tell your doctor about all of your health conditions, including if you:

- have a skin infection. Your skin infection should be treated before starting Taclonex[®] Ointment.
- are getting phototherapy treatments (light therapy) for your psoriasis.
- are pregnant or planning to become pregnant. It is not known if Taclonex[®] Ointment can harm your unborn baby. You and your doctor will have to decide if Taclonex[®] Ointment is right for you while pregnant.
- are breastfeeding. It is not known if Taclonex[®] Ointment passes into your milk and if it can harm your baby.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription, and nonprescription medicines, vitamins and herbal supplements. Taclonex[®] Ointment and some other medicines can interact with each other. Especially tell your doctor if you use:

- other corticosteroid medicines
- other medicines for your psoriasis

How should I use Taclonex[®] Ointment?

- Use Taclonex[®] Ointment exactly as prescribed by your doctor.
- Do not use more than the maximum recommended weekly amount of 100 grams of Taclonex[®] Ointment.
- Apply Taclonex[®] Ointment once a day to the areas of your skin affected by psoriasis. Gently rub Taclonex[®] Ointment into your affected skin areas.
- Only use Taclonex[®] Ointment as directed by your doctor. Taclonex[®] Ointment is recommended for up to 4 weeks of treatment. Do not use Taclonex[®] Ointment for more than 4 weeks unless prescribed by your doctor.
- Do not use Taclonex[®] Ointment on the face, under arms or on groin area. If you accidentally get Taclonex[®] Ointment on the face or in the eyes wash the area with water right away.

- If you forget to use Taclonex[®] Ointment, use it as soon as you remember. Then go on as before.
- Wash your hands well after applying Taclonex[®] Ointment.

Using Taclonex[®] Ointment:

Do not bandage or tightly cover the treated skin area.

Remove the cap and check that the aluminum seal covers the tube before the first use. To break the seal, turn the cap over and punch through the seal.

What should I avoid while using Taclonex[®] Ointment?

Avoid spending a long time in the sunlight. Avoid tanning booths and sunlamps. Use sunscreen if you have to be in the sunlight. Talk to your doctor if you get a sunburn.

What are the possible side effects of Taclonex[®] Ointment?

The most common side effects are:

- itching
- rash

Other less common side effects with Taclonex[®] Ointment include:

- redness of the skin
- skin irritation
- skin burning
- inflamed hair pores (folliculitis)
- change of skin color (at the site of application)
- rash with pus-filled papules
- thinning of the skin (atrophy)
- swollen fine blood vessels (this makes your skin appear red at the site of application)

Taclonex[®] Ointment may cause serious side effects. Serious side effects are more likely to happen if you use too much Taclonex[®] Ointment, use it for too long, or use it with other topical medicines that contain corticosteroids, calcipotriene, or certain other ingredients. Check with your doctor before using other topical medicines. Taclonex[®] Ointment can pass through your skin. Serious side effects may include:

- too much calcium in your blood or urine
- adrenal gland problems

Your doctor may do special blood and urine tests to check your calcium levels and adrenal gland function while you are using Taclonex[®] Ointment.

Call your doctor about any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all of the side effects with Taclonex[®] Ointment. Ask your doctor or pharmacist for more information.

How should I store Taclonex[®] Ointment?

- Store Taclonex[®] Ointment at room temperature, 68°F - 77°F (20°C - 25°C); Make sure the cap on the tube is tightly closed.
- Taclonex[®] Ointment has an expiration date (exp.) marked on the tube. Do not use the ointment after this date.
- Keep Taclonex[®] Ointment and all medicines out of the reach of children and pets.

General information about Taclonex[®] Ointment

Medicines are sometimes prescribed for conditions that are not mentioned in patient information leaflets. Do not use Taclonex[®] Ointment for a condition for which it was not prescribed. Do not give Taclonex[®] Ointment to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

This leaflet summarizes the most important information about Taclonex[®] Ointment. If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your doctor or pharmacist for information about Taclonex[®] Ointment that is written for health professionals.

What are the ingredients in Taclonex[®] Ointment?

Active ingredients: calcipotriene hydrate, betamethasone dipropionate.

Inactive ingredients: mineral oil, PPG-11 stearyl ether, all-rac-alpha-tocopherol, butylhydroxytoluene, and white petrolatum.



Manufactured by:
LEO Laboratories Ltd. (LEO Pharma)
Dublin, Ireland
Distributed by:
LEO Pharma Inc.
1 Sylvan Way, Parsippany, NJ 07054 USA
1-877-494-4536

U.S. Patent Nos.: RE39,706 E and 6,753,013.
024598-01
024599-01

1.6 外国における使用状況等に関する資料
ドボベツト[®]軟膏

1.6.2.3.2 米国の添付文書（日本語訳）

次頁参照。

添付文書の主要部分

ここに挙げている主要部分は、Taclonex®軟膏を安全に効果的に使用するための情報を全て網羅しているものではない。添付文書（完全版）を参照すること。

TACLONEX®（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）軟膏、外用剤
米国における承認：2006 年

－適応症及び使用方法－

Taclonex®軟膏は、18 歳以上の尋常性乾癬患者に対する局所治療を目的としたビタミン D 誘導体とコルチコステロイドの配合剤である。（1.1）

使用の制限：

- ・ 顔面、腋窩、鼠径部には使用しないこと。（1.2）
- ・ 治療部位に皮膚萎縮がある場合には使用しないこと。（1.2）

－用法及び用量－

- ・ Taclonex®軟膏を、1 日 1 回、最長 4 週間、患部に塗布すること。
- ・ 1 週間の塗布量は 100 g を超えないこと。体表面積の 30%を超える塗布は推奨できない。（2.1）
- ・ Taclonex®軟膏を経口、点眼あるいは腔内投与しないこと。

－剤型及び含量－

軟膏、0.005%/0.064%

1 g 中、52.18 µg のカルシポトリエン水和物（50 µg のカルシポトリエンに相当）及び 0.643 mg のベタメタゾンジプロピオン酸エステル（0.5 mg のベタメタゾンに相当）を含有。（3）

－禁忌－

なし。（4）

－警告及び使用上の注意－

- ・ 高カルシウム血症及び高カルシウム尿症が報告されている。発現した場合には、カルシウム代謝に関連するパラメータが正常化するまで治療を中止すること。（5.1）
- ・ コルチコステロイド外用剤では、可逆性の視床下部-下垂体-副腎皮質（HPA）系機能の抑制、クッシング症候群及び潜在性糖尿病の顕在化が見られることがある。（5.2）
- ・ 全身吸収が考えられる場合には、HPA 系機能の抑制の評価が必要となることがある。（5.2）
- ・ 使用方法を変更した場合には HPA 系機能の抑制が現れることがある。（5.2）
- ・ 強力なコルチコステロイドの使用、広範囲への使用、長期にわたる使用又は密封法による使用の場合、全身吸収が増大することがある。（5.3）
ステロイド外用剤の使用による局所の副作用には、萎縮、皮膚線状、皮膚刺激、ざ瘡様発疹、皮膚色素脱失及びアレルギー性接触皮膚炎があり、密封法での使用やより強力なコルチコステロイドを使用したときに発現しやすい。（5.3, 6.1）
- ・ コルチコステロイド外用剤を使用した際に、小児患者では全身性の副作用が発現しやすい。（5.2, 8.4）

－副作用－

最も代表的な副作用（1%以上）はそう痒症、鱗屑性皮疹である。

薬剤との関連が疑われる副作用が発現した場合は、LEO Pharma Inc.（電話番号 1-877-494-4536）又は FDA（電話番号 1-800-FDA-1088）又は www.fda.gov/medwatch に連絡すること。

患者用の薬剤の説明については 17 項を参照のこと。

2014 年 3 月改訂

添付文書（完全版）：目次*

- 1 適応症及び使用方法**
 - 1.1 適応症
 - 1.2 使用に関する制限
- 2 用法及び用量**
- 3 剤型及び含量**
- 4 禁忌**
- 5 警告及び使用上の注意**
 - 5.1 カルシウム代謝に対する影響
 - 5.2 内分泌系への影響
 - 5.3 コルチコステロイド外用剤による局所の副作用
 - 5.4 コルチコステロイド外用剤によるアレルギー性接触皮膚炎
 - 5.5 カルシポトリエン外用剤によるアレルギー性接触皮膚炎
 - 5.6 随伴する皮膚感染症
 - 5.7 皮膚刺激
 - 5.8 紫外線照射
- 6 副作用**
 - 6.1 臨床試験で発現した副作用
 - 6.2 市販後に報告された副作用
- 8 特殊集団における使用**
 - 8.1 妊婦
 - 8.3 授乳婦
 - 8.4 小児
 - 8.5 高齢者
 - 8.6 検討されていない使用方法
- 10 過量投与**
- 11 組成及び性状**
- 12 臨床薬理**
 - 12.1 作用機序
 - 12.2 薬力学
 - 12.3 薬物動態
- 13 毒性**
 - 13.1 がん原性、遺伝毒性及び受胎能に対する影響
- 14 臨床試験**
- 16 包装／保管方法及び取り扱い**
 - 16.1 包装
 - 16.2 保管方法
 - 16.3 取り扱い
- 17 患者への情報**

* 該当情報のないセクション、サブセクションは記載していない。

添付文書（完全版）

1 適応症及び使用方法

1.1 適応症

Taclonex®（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）軟膏は、18歳以上の尋常性乾癬患者の局所治療に用いられる。

1.2 使用に関する制限

- Taclonex®軟膏を顔面、腋窩、鼠径部に塗布しないこと。
- 治療部位に皮膚萎縮がある場合にはTaclonex®軟膏を塗布しないこと。

2 用法及び用量

Taclonex®軟膏を適量、1日1回、最長4週間まで患部に塗布する。1週間に100 gを超える使用は行わないこと。体表面積の30%を超える塗布は推奨できない。Taclonex®軟膏は軽く、完全にのぼすように塗布すること。Taclonex®軟膏塗布後は手を洗うこと。Taclonex®軟膏を経口、点眼あるいは腔内投与しないこと。

3 剤型及び含量

軟膏。微黄白色～黄色の白色ワセリンの基剤に、1 g中、52.18 µgのカルシポトリエン水和物（50 µgのカルシポトリエンに相当）及び0.643 mgのベタメタゾンジプロピオン酸エステル（0.5 mgのベタメタゾンに相当）を含有。

4 禁忌

なし

5 警告及び使用上の注意

5.1 カルシウム代謝に対する影響

Taclonex®軟膏の使用による高カルシウム血症や高カルシウム尿症が報告されている。高カルシウム血症又は高カルシウム尿症を発現した場合は、カルシウム代謝に関連するパラメータが正常化するまで治療を中止すること。Taclonex®軟膏のカルシウム代謝に対する影響の評価を行った試験では、検査は4週間の治療後に検査が行われた。4週間を超える治療後のTaclonex®軟膏のカルシウム代謝に対する影響は評価されていない。

5.2 内分泌系への影響

コルチコステロイド外用剤の全身吸収は、グルココルチコステロイド分泌不全を伴う可能性がある可逆性の視床下部-下垂体-副腎（HPA）系機能の抑制を引き起こすことがある。この抑制はコルチコステロイド外用剤の使用中止後に起こることがある。

HPA系機能の抑制はTaclonex®軟膏で報告されている〔臨床薬理：薬理学（12.2）参照〕。4週間を超えるようなTaclonex®軟膏による治療に伴うHPA系機能への影響について、適切な評価は行われていない。

頭皮に対してTaclonex Scalp® Topical Suspensionを、体幹に対してTaclonex®軟膏を併用使用した32例の患者における試験では、4週間の治療後に32例中5例（15.6%）に副腎抑制が認められた〔臨床薬理、薬力学（12.2）参照〕。

全身吸収の可能性があることからコルチコステロイド外用剤を使用する際には、HPA系機能の抑制について定期的に評価することが必要と思われる。コルチコステロイド外用剤の使用によるHPA系機能の抑制の誘因としては、より強力なクラスに分類されるステロイドの使用、広範囲にわたる使用、長期間にわたる使用、密封法による使用、皮膚バリアに異常を生じている状態での使用及び肝機能不全患者に対する使用がある。

HPA系機能の抑制の評価にはACTH刺激試験が有用と思われる。HPA系機能の抑制が確認された場合は、徐々に薬剤を中止する、塗布回数を減らす又はより作用の弱いステロイドに変更するようにすべきである。副腎機能不全の徴候がみられた場合は、全身性ステロイド剤の追加が必要な場合がある。HPA系機能は、コルチコステロイド外用剤を中止することによって一般的に速やかに回復する。

クッシング症候群、高血糖、潜在性糖尿病の顕在化もコルチコステロイド外用剤が全身吸収されることによって起こりうる。

コルチコステロイド含有医薬品を複数同時に使用するとコルチコステロイドの全身曝露量が増えることがある。コルチコステロイド外用剤を使用した際に、小児患者では全身性の副作用がより発現しやすいと思われる〔特殊集団における使用（8.4）参照〕。

5.3 コルチコステロイド外用剤による局所の副作用

局所的な副作用は密封法での使用、長期にわたる使用又は強力なステロイドの使用でより発現しやすい。副作用としては、皮膚萎縮、皮膚線条、毛細血管拡張症、灼熱感、そう痒、皮膚刺激、皮膚乾燥、毛包炎、ざ瘡様発疹、皮膚色素脱失、口囲皮膚炎、アレルギー性接触性皮膚炎、二次感染症及び汗疹などがある。局所的な副

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ドボベット®軟膏

作用の一部は不可逆的である。

5.4 コルチコステロイド外用剤によるアレルギー性接触皮膚炎

コルチコステロイド外用剤の何らかの成分に対するアレルギー性接触皮膚炎は、通常、臨床症状の悪化ではなく治療が奏効しないことにより診断される。アレルギー性接触皮膚炎の臨床診断はパッチテストにより確認することができる。

5.5 カルシポトリエン外用剤によるアレルギー性接触皮膚炎

カルシポトリエンの局所使用によるアレルギー性接触皮膚炎がみられている。アレルギー性接触皮膚炎の臨床診断はパッチテストにより確認することができる。

5.6 随伴する皮膚感染症

随伴する皮膚感染症については適切な抗菌剤で治療すること。感染が持続するようであれば、感染症が適切に治療されるまでTaclonex®軟膏の使用は中止すること。

5.7 皮膚刺激

皮膚刺激が発現した場合には、Taclonex®軟膏による治療を中止し、適切な処置をすること。

5.8 紫外線照射

露出する部分にTaclonex®軟膏を使用している患者は、太陽光線及び日焼けブースや太陽灯などのような人工光線への過度の曝露を避けること。また、医師がTaclonex®軟膏を使用している患者に対する光線療法を制限又は避けるよう指示することがある。

6 副作用

臨床試験は様々な状況下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用発現率は、他剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできないし、また実際の医療現場で観察される発現率を反映するものではない可能性がある。

6.1 臨床試験で発現した副作用

以下の情報は、2448例の患者（4週間塗布1992例、8週間塗布289例を含む）にTaclonex®軟膏を塗布した時の成績である。Taclonex®軟膏の効果は主にプラセボ対照又は実薬対照試験（それぞれ1176例、1272例）において検討された。対象患者の年齢は15～97歳、61%が男性で39%が女性、大部分が白人（97%）、ベースラインの重症度は軽度から非常に重度であった。大半の患者において1日1回の塗布、使用量は1週間あたり平均24.5 gであった。

少なくとも1つ以上の有害事象を報告した患者の割合はTaclonex®軟膏群で27.1%、カルシポトリエン群で33.0%、ベタメタゾン群で28.3%、基剤群で33.4%であった。

表1 1%以上の患者で報告された有害事象（基本語）

	Taclonex®軟膏 N = 2448	カルシポトリエン N = 3197	ベタメタゾンジブロ ピオン酸エステル N = 1164	基剤 N = 470
有害事象発現例数	663 (27.1)	1055 (33.0)	329 (28.3)	157 (33.4)
基本語	例数 (%)			
そう痒症	75 (3.1)	183 (5.7)	38 (3.3)	43 (9.1)
頭痛	69 (2.8)	75 (2.3)	44 (3.8)	12 (2.6)
鼻咽頭炎	56 (2.3)	77 (2.4)	34 (2.9)	9 (1.9)
乾癬	30 (1.2)	47 (1.5)	14 (1.2)	5 (1.1)
鱗屑性皮疹	30 (1.2)	40 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
インフルエンザ	23 (0.9)	34 (1.1)	14 (1.2)	6 (1.3)
上気道感染	20 (0.8)	19 (0.6)	12 (1.0)	3 (0.6)
紅斑	15 (0.6)	54 (1.7)	3 (0.3)	5 (1.1)
適用部位そう痒感	13 (0.5)	24 (0.8)	10 (0.9)	6 (1.3)
皮膚刺激	11 (0.4)	60 (1.9)	8 (0.7)	5 (1.1)
疼痛	7 (0.3)	12 (0.4)	3 (0.3)	5 (1.1)
灼熱感	6 (0.2)	30 (0.9)	3 (0.3)	6 (1.3)

皮膚病変部／病変部近傍の有害事象は、一般的に病変境界から2 cm以内で発現した事象と定義されている。

表2 1%以上の患者で報告された皮膚病変部／病変部近傍の有害事象

	Taclonex®軟膏 N = 2448	カルシポトリエン N = 3197	ベタメタゾンジブロ ピオン酸エステル N = 1164	基剤 N = 470
有害事象発現例数	213 (8.7)	419 (13.1)	85 (7.3)	76 (16.2)

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ドボベット®軟膏

基本語	例数 (%)			
そう痒症	69 (2.8)	170 (5.3)	31 (2.7)	41 (8.7)
鱗屑性皮疹	29 (1.2)	38 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	12 (0.5)	24 (0.8)	10 (0.9)	6 (1.3)
紅斑	9 (0.4)	36 (1.1)	2 (0.2)	4 (0.9)
皮膚刺激	9 (0.4)	51 (1.6)	8 (0.7)	5 (1.1)
灼熱感	6 (0.2)	25 (0.8)	3 (0.3)	5 (1.1)

皮膚病変部／病変部近傍の有害事象を訴えた患者において、その有害事象の発現時期の中央値は、Taclonex®軟膏群で7日、カルシポトリエン群で7日、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル群で5日、基剤群で3日であった。発現率は低いが（0.1%＜～＜1%）この他に報告されている有害事象は、発現率が高い順に毛包炎、丘疹性皮疹、膿疱性皮疹及び皮膚色素脱失であった。皮膚萎縮、毛細血管拡張症及び皮膚の色素増加の報告頻度は低かった（0.1%）。

別の試験では、中等度以上の尋常性乾癬患者（207例）に対してTaclonex®軟膏を「必要に応じて」最長52週まで断続的に使用した。使用量の中央値は1週あたり15.4 gであった。Taclonex®軟膏のカルシウム代謝に関する作用は検討されず、またHPA機能に対する作用についても適切に検討されなかった。以下の副作用が1%以上の発現率で報告された：そう痒症（7.2%）、乾癬（3.4%）、皮膚萎縮（1.9%）、毛包炎（1.4%）、灼熱感（1.4%）、皮膚色素脱失（1.4%）、斑状出血（1.0%）、紅斑（1.0%）及び手皮膚炎（1.0%）。1例に重篤で乾癬の再燃が報告された。

6.2 市販後に報告された副作用

Taclonex®軟膏の使用に関連して、市販後に以下のような副作用が認められている：膿疱性乾癬及びリバウンド現象。

これらの副作用は母集団の大きさが明らかではない状況下での自発報告であることから、正確な頻度の推定や薬剤との因果関係を判断することは必ずしも可能ではない。

8 特殊集団における使用

8.1 妊婦

催奇形性：妊娠カテゴリーC

妊婦を対象とした適切な比較試験はない。Taclonex®軟膏の臨床試験では妊婦は除外された。妊婦には、治療上の有益性が胎児に対する潜在的な危険性を上回ると判断される場合にのみTaclonex®軟膏を使用すること。

Taclonex®軟膏を用いた動物の生殖発生毒性試験は行っていない。Taclonex®軟膏は胎児毒性が認められているカルシポトリエンと全身投与で催奇形性が認められているベタメタゾンジプロピオン酸エステルを含有する。カルシポトリエンの催奇形性試験は、ラット及びウサギを用いて経口投与で実施された。ウサギでは12 µg/kg/日（144 µg/m²/日）の用量で母動物及び胎児毒性が認められ、36 µg/kg/日（432 µg/m²/日）の用量で胎児において恥骨及び前肢の指節骨不完全骨化の有意な発現増加が認められた。ラットでは、54 µg/kg/日（324 µg/m²/日）の用量で骨格異常（泉門の拡大及び過剰肋骨）が有意に増加した。泉門の拡大は、カルシポトリエンのカルシウム代謝への影響による可能性が高い。経口投与試験から得られた母動物及び胎児への最大無毒性量

（NOAEL）は、ラット及びウサギにおいてそれぞれ108 µg/m²/日及び48 µg/m²/日であり、ヒトにおける推定最大塗布用量（約460 µg/m²/日）より低用量であった。

コルチコステロイドは、一般的に全身投与では比較的低用量で試験動物への催奇形性が認められている。

ベタメタゾンジプロピオン酸エステルはマウス及びウサギにおいて、それぞれ156 µg/kg/日（468 µg/m²/日）及び2.5 µg/kg/日（30 µg/m²/日）の皮下投与により催奇形性が認められた。これらの用量は、ヒトにおける推定最大塗布用量（5950 µg/m²/日）より低用量である。観察された異常としては臍帯ヘルニア、脳脱出又は口蓋裂があった。

出生前及び出生後の発生に関する試験が2試験、経口投与によりラットを用いて実施された：Wister系ラットに妊娠15日目から出産後20日にわたり、0、6、18又は54 µg/kg/日のカルシポトリエンを連日投与した。生存率、行動、体重、出生児に関するパラメータ、児動物への授乳や哺育に関して顕著な影響は認められなかった。ベタメタゾンジプロピオン酸エステルについては、妊娠中のラットに妊娠6日目から出産後20日にわたり、0、100、300又は1000 µg/kg/日を経口投与して、その影響を評価した。妊娠中の母動物の平均体重は、300及び1000 µg/kg/日投与を受けた動物において妊娠20日目に有意に減少していた。平均妊娠期間は、100、300及び1000 µg/kg/日群の動物においてわずかではあるが、統計学的に有意に延長した。4日生存率は用量に伴って減少した。授乳5日目では、背臥位からの立ち直り反応を示した児動物の割合は1000 µg/kg/日群において著しく小さかった。児動物の学習能力に関する影響は認められず、投与を受けたラットの次世代における生殖能には影響はみられなかった。

8.3 授乳婦

コルチコステロイドを全身投与した場合、ヒトの乳汁中に移行し、成長抑制、内因性コルチコステロイド産生

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ドボベット®軟膏

への影響あるいはその他の有害作用を発する可能性がある。

局所投与されたカルシポトリエンあるいはコルチコステロイドが、ヒト乳汁中で検出されるほど全身吸収されるかどうかは不明である。

多くの薬剤がヒト乳汁中に移行することから、Taclonex®軟膏を授乳婦に使用する場合は注意喚起すべきである。

8.4 小児

小児患者におけるTaclonex®軟膏の安全性及び有効性は評価されていない。体重に比して体表面積が大きいため、12歳未満の小児では局所使用する製剤の治療による全身性の副作用発現リスクが特に大きい〔警告及び使用上の注意 (5.2) 参照〕。

コルチコステロイドの局所投与を受けている小児において、HPA系機能の抑制、クッシング症候群、発育遅延、体重増加の遅れ及び頭蓋内圧亢進が報告されている。小児における副腎抑制の所見としては、血漿中コルチゾール値の低下やACTH刺激に対する反応の欠如がある。頭蓋内圧亢進の所見としては泉門隆起、頭痛及び両側性視神経乳頭浮腫がある。

8.5 高齢者

Taclonex®軟膏の臨床試験に組み入れられた総患者数の約14%は65歳以上、約3%が75歳以上であった。

高齢の患者と非高齢の患者で、Taclonex®軟膏の安全性や有効性において全体的に違いは認められなかった。その他の臨床試験においても、高齢の患者と非高齢の患者の間で、反応に何ら違いは認められなかった。

8.6 検討されていない使用方法

カルシウム代謝異常が判明している又は疑いのある患者におけるTaclonex®軟膏の安全性及び有効性はわかっていない。

乾癬性紅皮症、剥脱性乾癬又は膿疱性乾癬患者におけるTaclonex®軟膏の安全性及び有効性は検討されていない。重症の腎不全又は重症の肝障害患者におけるTaclonex®軟膏の安全性及び有効性は検討されていない。

10 過量投与

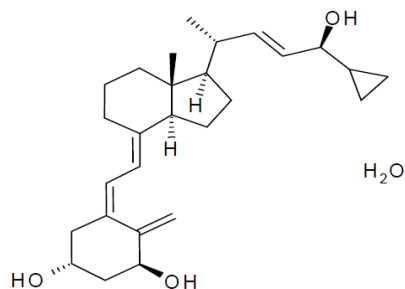
Taclonex®軟膏の局所投与では、全身性の副作用が発現するほど吸収される可能性がある〔警告及び使用上の注意 (5.1、5.2) 参照〕

11 組成及び性状

Taclonex® (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) 軟膏は、0.005%/0.064%のカルシポトリエン水和物及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルを含有する。本剤は局所投与にのみ用いる。

カルシポトリエン水和物は、合成ビタミンD₃誘導体である。

カルシポトリエン水和物の化学名は、(5Z,7E,22E,24S)-24-cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraene-1(α),3(β),24-triol, hydrate、化学式はC₂₇H₄₀O₃・H₂O、分子量は430.6である。化学構造式は以下のとおりである。



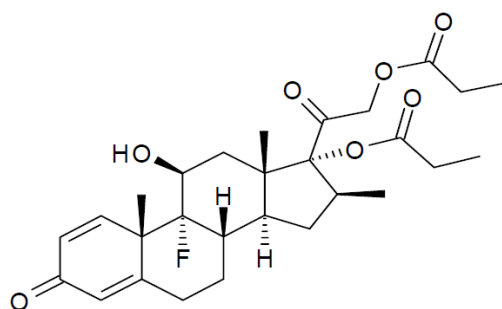
カルシポトリエン水和物は、白色からほぼ白色の結晶である。

ベタメタゾンジプロピオン酸エステルは、合成コルチコステロイドである。

ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの化学名は、9-fluoro-11(β),17,21-trihydroxy-16(β)-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17,21-dipropionate、化学式はC₂₈H₃₇FO₇、分子量は504.6である。化学構造式は以下のとおりである。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ドボベット®軟膏



ベタメタゾンジプロピオン酸エステルは、白色からほぼ白色の無臭の粉末である。

Taclonex®軟膏は流動パラフィン、PPG-11 ステアリルエーテル、dl- α -トコフェロール及び白色ワセリンからなる基剤中に 52.18 μ g のカルシポトリエン水和物 (50 μ g のカルシポトリエンに相当) 及び 0.643 mg のベタメタゾンジプロピオン酸エステル (0.5 mg のベタメタゾンに相当) を含有する。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

Taclonex®軟膏は、合成ビタミンD₃誘導体であるカルシポトリエン水和物と合成コルチコ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の両方の薬理作用を有する。これら薬剤の薬理作用及び臨床効果は知られているが、尋常性乾癬に対するこれら薬剤の正確な作用機序は不明である。

12.2 薬力学

血管収縮作用：

血管収縮作用を検討した試験で、Taclonex®軟膏の皮膚血管収縮反応は、強力なコルチコステロイドによるものと同じものであった。

視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質系 (HPA) 系機能の抑制：

HPA系機能に対する作用を調べるために、成人乾癬患者 (12例) に対し、Taclonex®軟膏を1日1回、4週間塗布した。検査した患者11例のうち、コルチゾールのACTH負荷後30分値が18 μ g/dL以下を示すような副腎抑制を示した患者はいなかった。

Taclonex®軟膏を用いた他の臨床試験 (19例) では1例の患者で副腎抑制が認められた。

HPA系機能の抑制が、頭皮の少なくとも30%、全体として体表面積の15%~30%と広範囲の乾癬を有する成人被験者 (32例) で評価された。治療はTaclonex®軟膏を体幹に、Taclonex Scalp® Topical Suspensionを頭皮に1日1回塗布する方法で行った。推奨使用期間である4週間の治療後に、32例中5例 (15.6%) においてコルチゾールのACTH負荷後30分値が18 μ g/dL以下を示すような副腎抑制が認められた [用法・用量 (2.1) 参照]。

カルシウム代謝に対する影響：

上記試験では、体幹へのTaclonex®軟膏塗布と頭皮へのTaclonex Scalp® Topical Suspension塗布を併用することによるカルシウム代謝への影響についても検討された。4週間の治療後に35例中1例 (2.9%) において、正常範囲を超えて尿中カルシウムが上昇した。

12.3 薬物動態

吸収

広範囲の病変を有する乾癬患者におけるTaclonex®軟膏の全身作用については、上記試験において検討された。この試験では、カルシポトリエンとベタメタゾンジプロピオン酸エステル及びそれらの主要代謝物の血清中濃度が、1日1回の体幹へのTaclonex®軟膏塗布と頭皮へのTaclonex Scalp® Topical Suspension併用塗布の4週後 (推奨使用期間の上限) 及び8週後に測定された。評価例数34例全ての血清サンプルにおいて、カルシポトリエンとベタメタゾンジプロピオン酸エステルは定量限界以下であった。しかし、カルシポトリエンの主要代謝物の1つ (MC1080) については、4週後では34例中10例 (29.4%) で、8週後では12例中5例 (41.7%) で定量が可能であった。ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの主要代謝物であるベタメタゾン17-プロピオン酸エステル (B17P) についても、4週後では34例中19例 (55.9%) で、8週後では12例中7例 (58.3%) で定量が可能であった。MC1080の血清中濃度は20~75 pg/mLであった。この結果の臨床的意義は不明である。

代謝

カルシポトリエン：

全身吸収されたカルシポトリエンは肝臓で速やかに代謝される。カルシポトリエンの一次代謝物はカルシポトリエンよりも活性が低い。

カルシポトリエンはMC1046 (カルシポトリエンの α,β -不飽和ケトン体) に代謝され、更にMC1080 (飽和ケトン体) に代謝される。MC1080は血漿中の主要代謝物である。MC1080は緩徐にカルシトロン酸へ代謝される。

ベタメタゾンジプロピオン酸エステル：

ベタメタゾンジプロピオン酸エステルは、加水分解によりベタメタゾン17-プロピオン酸エステル、ベタメタゾン

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ドボベット®軟膏

ン及びそれぞれの6β位が水酸化された誘導体に代謝される。ベタメタゾン17-プロピオン酸エステル（B17P）は一次代謝物である。

13 毒性

13.1 がん原性、遺伝毒性及び受胎能に対する影響

マウスに24ヵ月間、カルシポトリエンを3、10、30 µg/kg/日（9、30、90 µg/m²/日に相当）の用量で経皮投与したとき、対照と比較して腫瘍発生率に有意な変化は認められなかった。

アルビノ無毛マウスに紫外線（UV）照射及びカルシポトリエンを経皮塗布した試験で、皮膚腫瘍発生までのUV照射時間の短縮がみられた（雄のみ有意差あり）ことから、カルシポトリエンは、UV照射刺激による皮膚腫瘍発生を増強させることが示唆された。

CD-1マウスの雌に対しベタメタゾンジプロピオン酸エステル1.3、4.2、8.5 µg/kg/日を、雄に対し1.3、4.2、12.9 µg/kg/日の（雌、雄に対しそれぞれ最大26、39 µg/m²/日に相当）24ヵ月間、経皮投与したとき、対照と比較して腫瘍発生率に有意な変化は認められなかった。

SDラットの雄及び雌に24ヵ月間、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルを20、60、200 µg/kg/日（3、10、30 µg/m²/日に相当）の用量で経口投与したとき、対照と比較して腫瘍発生率に有意な変化は認められなかった。カルシポトリエンは、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマTK試験、ヒトリンパ球染色体異常試験及びマウス小核試験において遺伝毒性を示さなかった。

ベタメタゾンジプロピオン酸エステルは、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマTK試験及びマウス小核試験において遺伝毒性を示さなかった。

ラットに54 µg/kg/日（324 µg/m²/日に相当）のカルシポトリエンを経口投与した試験で、受胎能あるいは生殖能力に影響は認められなかった。ベタメタゾンジプロピオン酸エステルを雄ラットに200 µg/kg/日（1200 µg/m²/日に相当）、雌ラットに1000 µg/kg/日（6000 µg/m²/日に相当）まで経口投与した試験において、受胎能に影響は認められなかった。

14 臨床試験

国際共同、多施設共同、二重盲検、基剤及び実薬対照、並行群間比較試験では、体幹及び四肢に軽症から非常に重症の乾癬を有する患者1603例が、本剤の1日1回塗布による4週間の治療を受けた。患者は次の4つの治療群のうちのひとつに無作為に割り付けられた：Taclonex®軟膏、同一基剤にカルシポトリエン水和物50 µg/gを含有する軟膏、同一基剤にベタメタゾンジプロピオン酸エステル0.64 mg/gを含有する軟膏及び基剤軟膏。患者の平均年齢は48.4歳で60.5%が男性であった。ベースライン時の重症度はほとんどの患者で中等度であった。

有効性は、治療終了時（4週後）の治療担当医師による重症度の全般評価に基づいて、病変なし又は軽微であった患者の割合で評価された。”病変なし”は紅斑、肥厚又は鱗屑がない状態と定義した。”軽微”は疾患がコントロールできた状態ではあるが完全ではない状態、すなわちごくわずかな肥厚を伴った少し変色した病変部を有する、例えば病変の境界部分がようやく触れることができる状態と定義した。この試験における反応率を表3に示す。

表3 治療終了時（4週時）における治療担当医師による重症度の全般評価に基づき、病変なし又は軽微と判断された患者の割合*

	Taclonex®軟膏 N = 490	カルシポトリエン N = 480	ベタメタゾンジプロ ピオン酸エステル N = 476	基剤 N = 157
病変なしあるいは軽微	48.0%	16.5%	26.3%	7.6%

* ベースライン時の重症度が軽度の場合は、消失が認められた場合に効果ありと判断する。

主要な臨床試験（n=490）に加え、無作為化二重盲検、基剤あるいは実薬対照、並行群間試験4試験が実施され、有効性を裏付ける根拠が示唆された。これらの試験では、1058例の患者に対しTaclonex®軟膏が1日1回、4週間使用された。

16 包装／保管方法及び取り扱い

16.1 包装

Taclonex®軟膏は、微黄白色～黄色の軟膏で、押し出しチューブに充填されている：

60 g (NDC 50222-227-04)

100 g (NDC 50222-227-81)

16.2 保管方法

Taclonex®軟膏は20～25°C（68～77°F）で保管すること。許容される温度変化は15～30°C（59～86°F）である。

[USPの管理室温参照]

16.3 取り扱い

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ドボベツト[®]軟膏

子供の手の届かないところに保管すること。

17 患者への情報

FDAが承認した患者向医薬品ガイド参照

以下の情報を患者に提供すること。

- 本剤は医師の指示により使用すること。
- 外用による使用に限ること。
- 顔面や眼に触れないこと。もし、本剤が顔面や眼に付着した場合は直ちに洗い流すこと。
- 本剤は指示された患部以外は使用しないこと。
- 医師の指示がない限り、薬剤を塗布した部分に包帯をしたり、密封状態になるように覆ったりしないこと。
- 医師と相談せずに、本剤とカルシポトリエンやコルチコステロイドを含有する他の薬剤とを併用使用しないこと。
- 本剤を使用している患者には、太陽光線や人工光線（日焼けブース及び太陽灯などを含む）への過度の曝露を避けるよう指導すること。医師が本剤を使用している患者に対し、光線治療を制限又は回避することがある。

患者向け情報

Taclonex® 軟膏（発音TAK-lo-NEKS）

（カルシポトリエン0.005%及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル0.064%）

あなたがこの軟膏を使用する前及び処方ごとにTaclonex®軟膏に添付されている患者への情報を読んでください。新しい情報が含まれている場合があります。この小冊子は、あなたの状態や治療方法について医師に相談する代わりとなるものではありません。

重要な情報：本剤は皮膚に使用する薬剤（局所使用のみ）です。本剤を顔面、腋窩、鼠径部には使用しないでください。Taclonex®軟膏を飲み込んだりしないでください。Taclonex Scalp® Topical SuspensionはTaclonex®軟膏と同じ成分を含有しており、頭皮の尋常性乾癬に使用されています。もし、あなたの尋常性乾癬の治療に両方の薬剤を使用する場合には、医師の指示に従うこととし、どちらか一方又は両方の薬剤を過剰に使用しないようにしてください。

Taclonex®軟膏とは？

Taclonex®軟膏は皮膚専用（局所投与）の処方せん薬です。Taclonex®軟膏は18歳以上の成人の尋常性乾癬の治療に使用します。Taclonex®軟膏の小児への使用は薦められません。Taclonex®軟膏は18歳未満の患者さんに使用されたことはありません。

Taclonex®軟膏を使用してはいけない患者さんとは

もし、あなたが以下のような状況に当てはまるようであればTaclonex®軟膏を使用しないでください。

- ・ カルシウム代謝異常
- ・ 以下のタイプの乾癬を有している
- ・ 乾癬性紅皮症
- ・ 剥脱性乾癬
- ・ 膿疱性乾癬
- ・ 重症の腎疾患又は肝疾患を有している場合
- ・ 治療部位の皮膚が菲薄化（皮膚萎縮）している場合
- ・ Taclonex®軟膏の成分に対して過敏症のある場合 本剤の全成分についてはこの小冊子の巻末にリストがあるのでご覧ください。

Taclonex®軟膏を使用する前に医師に話しておくべきことは

医師にあなたの健康状態について話してください。以下の場合も含みます。

- ・ 皮膚感染症を有している。Taclonex®軟膏を使用する前に皮膚感染症を治療しなければなりません。
- ・ 乾癬治療として光線療法を行っている。
- ・ 妊娠中あるいは妊娠を希望している。Taclonex®軟膏は胎児に有害かどうか確認されていません。妊娠期間中、あなた及び医師はTaclonex®軟膏があなたに適した治療かどうか判断しなければなりません。
- ・ 授乳中である。Taclonex®軟膏は母乳に移行するかどうか、また乳児に有害かどうかかわかっていません。

医師にあなたが使用している全ての薬剤、すなわち処方薬、非処方薬、ビタミン剤及びハーブ系サプリメントの使用を伝えてください。薬によってはTaclonex®軟膏との相互作用の懸念があります。特に以下の薬剤を使用している場合は医師に伝えてください。

- ・ 他のコルチコステロイド剤
- ・ 他の乾癬治療剤

Taclonex®軟膏はどのように使用しますか

- ・ Taclonex®軟膏は医師に言われたとおり正確に使用してください。
- ・ 1週間あたりの最大推奨用量である100 gを超えてTaclonex®軟膏を使用しないでください。
- ・ Taclonex®軟膏を1日1回、乾癬病変に塗布してください。Taclonex®軟膏を病変部に軽く塗りこんでください。
- ・ 医師に指示されたとおりTaclonex®軟膏を使用してください。Taclonex®軟膏の使用は4週間までとすることが推奨されています。医師の指示がない限り、4週間を超えてTaclonex®軟膏を使用しないでください。
- ・ Taclonex®軟膏を顔、腋の下、腿の付け根に使用しないでください。もし、誤ってTaclonex®軟膏が顔についたり目に入ったりした場合は、直ちに水で洗い流してください。
- ・ Taclonex®軟膏を塗り忘れた場合、思い出したらすぐに塗ってください。以後は通常通り塗ってください。
- ・ Taclonex®軟膏を塗った後は、手をよく洗ってください。
- ・ Taclonex®軟膏の使用：

薬を塗った部分に包帯をしたり、しっかりと覆ったりしないでください。

使用前前にキャップを取り、チューブがアルミニウムのシールで覆われていることを確認してください。キャップの頭部でシールを突き破ってください。

Taclonex®軟膏を使用している間、避けるべきことは？

日光に長時間あたらないようにしてください。日焼けブースや太陽灯を避けてください。日光が当たる場所に

1.6 外国における使用状況等に関する資料 ドボベット®軟膏

る時は、日焼け止めを使用してください。日焼けをした場合は、医師に相談してください。

Taclonex®軟膏で発現する可能性のある副作用は？

最も一般的な副作用は：

- 痒み
- 皮疹

その他の発現頻度の低いTaclonex®軟膏の副作用には：

- 皮膚の赤み
- 皮膚の刺激感
- 皮膚の灼熱感
- 毛穴の炎症（毛包炎）
- 皮膚の色の变化（塗布部位）
- 膿んだ丘疹を伴う皮疹
- 皮膚の菲薄化（萎縮）
- 毛細血管の拡張（塗布部位の皮膚が赤くなる）

Taclonex®軟膏は重篤な副作用を起こす可能性があります。重篤な副作用の発現の可能性は、Taclonex®軟膏を多く使用した場合、長期にわたって使用した場合、コルチコステロイド、カルシポトリエン又は他の特定の成分を含有する外用剤と併用した場合に高くなる場合があります。

他の外用剤を使用する前に、医師に相談してください。Taclonex®軟膏は皮膚を透過します。重篤な副作用としては：

- 血中又は尿中カルシウム値上昇
- 副腎機能に関連する問題

Taclonex®軟膏を使用している間、カルシウムレベル及び副腎機能をチェックするために、血液検査や尿検査を行うことがあります。

何か気になるような症状やそのような症状が続くような場合には医師に連絡してください。

そのような症状が全てTaclonex®軟膏の副作用であるとは限りません。詳細は医師や薬剤師に尋ねてください。

Taclonex®軟膏はどのように保管すべきでしょうか。

- Taclonex®軟膏は68～77°F（20～25°C）で保管してください。チューブのキャップがきちんと閉まっていることを確認してください。
- チューブにTaclonex®軟膏の使用期限が記載されています。使用期限を過ぎた軟膏は使用しないでください。
- Taclonex®軟膏及びその他の薬剤は子供やペットの届かない所に保管してください。

Taclonex®軟膏に関する一般情報

薬剤は患者への情報の小冊子に記載されていないような状態に対して処方されることがしばしばあります。

Taclonex®軟膏を指示されていない状態に対し使用しないでください。あなたと同じ症状を有していても、

Taclonex®軟膏を他人に渡さないでください。有害な場合があります。

この小冊子はTaclonex®軟膏について最も重要な情報がまとめられています。より詳しい情報が必要な場合は、医師に相談してください。医療関係者向けのTaclonex®軟膏の情報については、医師又は薬剤師に尋ねてください。

Taclonex®軟膏の成分は何ですか。

有効成分：カルシポトリエン水和物、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル

添加物：流動パラフィン、PPG-11ステアリルエーテル、dl- α -トコフェロール、白色ワセリン



製造元：

LEO Laboratories Ltd. (LEO Pharma)
Dublin, Ireland

販売元：

LEO Pharma Inc.
1 Sylvan Way, Parsippany, NJ 07054 USA
1-877-494-4536

U.S. Patent Nos.: RE39,706 E and 6,753,013.

024598-01
024599-01

ドボベット[®]軟膏

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び

添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

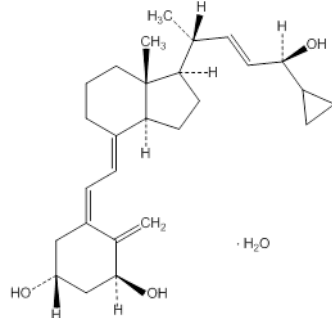
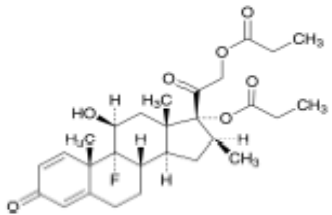
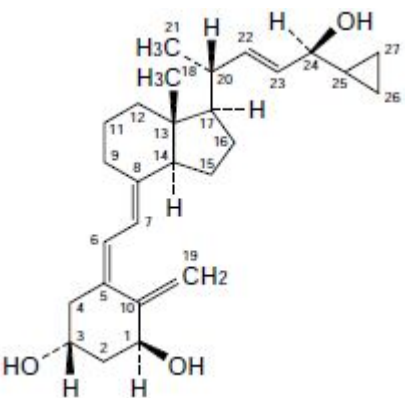
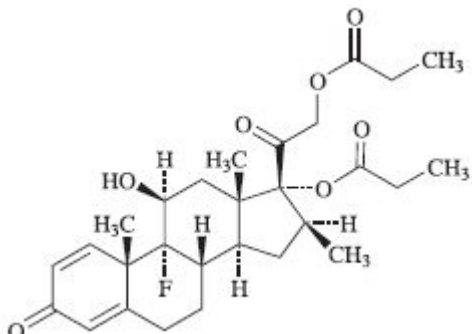
レオ ファーマ株式会社

1.7 同種同効品一覧表
ドボベツト®軟膏

1.7 同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を参照すること。

LEO 90105 の有効成分であるカルシポトリオール（ドボネックス®軟膏 50µg/g）及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル（リンデロン® - DP 軟膏）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意を本承認申請に添付する案とともに以下に示す。

一般的名称	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	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
販売名	ドボベツト®軟膏	ドボネックス®軟膏 50µg/g	リンデロン® - DP 軟膏
会社名	レオファーマ株式会社	帝國製薬株式会社、鳥居薬品株式会社	塩野義製薬株式会社
承認年月日	—	2000年（平成12年）1月18日	1979年（昭和54年）8月27日
再評価年月日 再審査年月日	—	2009年（平成19年）6月19日	1988年（昭和64年）1月4日
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方せん医薬品	劇薬
化学構造式	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 		

1.7 同種同効品一覧表
ドボベツト®軟膏

剤形・含量	軟膏剤 1 g 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	軟膏剤 1 g 中カルシポトリオール 50 μg (0.005%)	軟膏剤 1 g 中ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 0.64 mg
効能・効果	尋常性乾癬	尋常性乾癬	湿疹・皮膚炎群（進行性指掌角皮症、ビダール苔癬を含む）、乾癬、掌蹠膿疱症、紅皮症、薬疹・中毒疹、虫さされ、痒疹群（蕁麻疹様苔癬、ストロフルス、固定蕁麻疹を含む）、紅斑症（多形滲出性紅斑、ダリエ遠心性環状紅斑、遠心性丘疹性紅斑）、慢性円板状エリテマトーデス、扁平紅色苔癬、毛孔性紅色粧糠疹、特発性色素性紫斑（マヨッキー紫斑、シャンバーグ病、紫斑性色素性苔癬様皮膚炎）、肥厚性癬痕・ケロイド、肉芽腫症（サルコイドーシス、環状肉芽腫）、悪性リンパ腫（菌状息肉症を含む）、皮膚アミロイドーシス、天疱瘡群（ヘイリーヘイリー病を含む）、類天疱瘡（ジューリング疱疹状皮膚炎を含む）、円形脱毛症
用法・用量	通常、1日1回、患部に適量塗布する。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1週間に 90 g を超える使用は行わないこと。	通常1日2回適量を患部に塗布する。 ＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞ 1週間に 90 g を超える使用は行わないこと。	通常、1日 1～数回、適量を塗布する。なお、症状により適宜増減する。
使用上の注意	【禁忌（次の患者には使用しないこと）】 1. 本剤の成分に対して過敏症のある患者 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。〕 3. 潰瘍（ペーチェット病は除く）、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。〕	【禁忌（次の患者には使用しないこと）】 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者	【禁忌（次の場合には使用しないこと）】 1. 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. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 3. 鼓膜に穿孔のある湿疹性外耳道炎〔穿孔部位の治癒の遅延及び感染のおそれがある。〕 4. 潰瘍（ペーチェット病は除く）、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。〕

1.7 同種同効品一覧表
ドボベツト®軟膏

1.慎重投与（次の患者には慎重に使用すること） (1) 高カルシウム血症及びそのおそれのある患者 〔本剤の使用によりさらに血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。〕 (2) 腎機能が低下している患者〔血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。〕	1.慎重投与（次の患者には慎重に使用すること） (1) 高カルシウム血症及びそのおそれのある患者 〔本剤の使用によりさらに血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。〕 (2) 腎機能が低下している患者〔血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。〕	1.慎重投与（次の患者には慎重に使用すること） (1) 高カルシウム血症及びそのおそれのある患者 〔本剤の使用によりさらに血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。〕 (2) 腎機能が低下している患者〔血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。〕	—
2.重要な基本的注意 (1) 本剤はカルシボ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配合剤であり、カルシボ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。 (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。 (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。 (4) 本剤の過量投与により、または、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ので、異常が認められた場合には、直ちに使用を中止し、血清カルシウム、尿中カルシウム等の生化学的検査による観察を行うこと。〔高カルシウム血症の症状については「過量投与」の項参照〕 (5) 皮膚萎縮、ステロイド潮紅等の局所的副作用	2.重要な基本的注意 (1) 本剤は活性型ビタミン D₃製剤であり、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。 (2) 本剤の過量投与により、または、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ので、異常が認められた場合には、直ちに使用を中止し、血清カルシウム、尿中カルシウム等の生化学的検査による観察を行うこと。〔高カルシウム血症の症状については「過量投与」の項参照〕 (3) 本剤は、通常、投与後 4～6 週目までに効果が認められているので、治療にあたっては経過を十分に観察し、症状の改善がみられない場合には、漫然と使用を継続しないこと。 (4) 本剤の密封療法（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。）	2.重要な基本的注意 (1) 本剤は活性型ビタミン D₃製剤であり、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。 (2) 本剤の過量投与により、または、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ので、異常が認められた場合には、直ちに使用を中止し、血清カルシウム、尿中カルシウム等の生化学的検査による観察を行うこと。〔高カルシウム血症の症状については「過量投与」の項参照〕 (3) 本剤は、通常、投与後 4～6 週目までに効果が認められているので、治療にあたっては経過を十分に観察し、症状の改善がみられない場合には、漫然と使用を継続しないこと。 (4) 本剤の密封療法（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。）	1.重要な基本的注意 (1) 皮膚感染を伴う湿疹・皮膚炎には使用しないことを原則とするが、やむを得ず使用する必要がある場合には、あらかじめ適切な抗菌剤（全身適用）、抗真菌剤による治療を行うか、又はこれらとの併用を考慮すること。 (2) 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、特に顔面、頸、陰部、間擦部位の皮疹への使用には、適応症、症状の程度を十分考慮すること。 (3) 大量又は長期にわたる広範囲の使用〔特に密封法（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密封法（ODT）を極力避けること。 (4) 本剤の使用により症状の改善がみられない場合又は症状の悪化をみる場合は、使用を中止すること。 (5) 症状改善後は、速やかに他のより緩和な局所療法に転換すること。

1.7 同種同効品一覧表

ドボベツト®軟膏

	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。 (6) 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。 (7) 本剤はカルシボ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。)		
--	--	--	--

1.7 同種同効品一覧表
ドボベツト®軟膏

	3.相互作用 併用注意（併用に注意すること）			3.相互作用 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	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 アルファカルシトール、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	ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシトール、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われやすくなる。	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われやすくなる。	
	4.副作用 承認時までの国内臨床試験において、239 例中 9 例（3.8%）に 9 件の副作用が認められた。副作用の内訳は、毛包炎 2 件、膿疱性発疹、乾癬の悪化、色素脱失、肝機能異常、単純ヘルペス、末梢性浮腫及び挫傷が各 1 件であった。 (1) 重大な副作用 1) 高カルシウム血症（カルシトトリオール製剤における報告につき頻度不明）：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。			4. 副作用 承認時までの試験における安全性評価対象例数 389 例中、24 例（6.2%）に 37 件の副作用が認められた。 主な副作用症状は痒痒 12 件（3.1%）、紅斑・発赤 11 件（2.8%）、刺激感・ヒリヒリ感 9 件（2.3%）等であった。また、臨床検査値への影響として血清 1α, 25 (OH) ₂ D ₃ の低下（5 件/66 例、7.6%）、血清リンの低下（5 件/317 例、1.6%）、血清 1α, 25 (OH) ₂ D ₃ の上昇（1 件/66 例、1.5%）等が認められた。（承認時：2000 年 1 月） 市販後の調査における安全性評価対象例数 3,576 例中、174 例（4.9%）に 226 件の臨床検査値異常を含む副作用が認められた。 主な副作用症状は紅斑・発赤 58 件（1.6%）、痒			
	2.副作用 承認時における安全性評価対象例 1260 例中、副作用は 53 例（4.21%）〔軟膏 573 例中、14 例（2.4%）；クリーム 687 例中、39 例（5.7%）〕に認められた。主なものは、毛嚢炎・せつ 19 件（軟膏 4 件；クリーム 15 件）、ステロイドざ瘡 5 件（軟膏 1 件；クリーム 4 件）等であった。 効能・効果の追加承認時における安全性評価対象例 15942 例中、副作用は 288 例（1.81%）〔軟膏 11261 例中 184 例（1.63%）；クリーム 4681 例中 104 例（2.22%）〕に認められた。主なものは、皮膚の感染症 92 件（軟膏 62 件；クリーム 30 件）、皮膚萎縮 69 件（軟膏 43 件；クリーム 26 件）等であった。 (1) 重大な副作用 眼圧亢進、緑内障、後囊白内障（頻度不明）：眼						

1.7 同種同効品一覧表
ドボベツト®軟膏

	2) 急性腎不全（カルシボトリオール製剤における報告につき頻度不明）：血清カルシウムの上昇を伴った急性腎不全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。 (2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。	痒 43 件（1.2%）、刺激感・ヒリヒリ感 36 件（1.0%）、接触性皮膚炎 11 件（0.3%）等であった。（再審査終了時） (1) 重大な副作用 1) 高カルシウム血症（0.1%未満）：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。 2) 急性腎不全（頻度不明）：血清カルシウムの上昇を伴った急性腎不全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。 (2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。	瞼皮膚への使用に際しては眼圧亢進、緑内障、白内障を起こすことがあるので注意すること。大量又は長期にわたる広範囲の使用、密封法（ODT）により、緑内障、後囊白内障等があらわれることがある。 (2) その他の副作用																																																										
	<table><tr><th>頻度 種類</th><th>1%未満</th><th>頻度不明*</th></tr><tr><td>過敏症^{注1}</td><td></td><td>紅斑・発赤</td></tr><tr><td>皮膚^{注2}</td><td>乾癬の悪化</td><td>そう痒、発疹、灼熱感、疼痛、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</td></tr><tr><td>皮膚の感染症^{注3}</td><td>毛包炎</td><td>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</td></tr><tr><td>その他の皮膚症状^{注4}</td><td>膿疱性発疹、色素脱失</td><td>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</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>肝機能異常</td><td>AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇、総ビリルビン上昇</td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td>BUN 上昇、血清クレアチニン上昇、尿中クレアチニン上昇</td></tr></table>	頻度 種類	1%未満	頻度不明*	過敏症 ^{注1}		紅斑・発赤	皮膚 ^{注2}	乾癬の悪化	そう痒、発疹、灼熱感、疼痛、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3}	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4}	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(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇、総ビリルビン上昇	腎臓		BUN 上昇、血清クレアチニン上昇、尿中クレアチニン上昇	<table><tr><th rowspan="2">種類</th><th colspan="3">副作用発現頻度 [承認時までの試験及び市販後調査の結果]</th></tr><tr><th>1～5%未満 又は 頻度不明※</th><th>0.1～ 1%未満</th><th>0.1%未満</th></tr><tr><td>皮膚^{注5}</td><td>紅斑・発赤、そう痒、刺激感・ヒリヒリ感、皮膚びらん※</td><td>接触性皮膚炎、落屑、皮疹</td><td>乾癬悪化、腫脹、色素沈着、疼痛、灼熱感、毛嚢炎</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇</td><td>総ビリルビン上昇</td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td>BUN 上昇</td><td>血清クレアチニン上昇、尿中クレアチニン上昇</td></tr></table>	種類	副作用発現頻度 [承認時までの試験及び市販後調査の結果]			1～5%未満 又は 頻度不明※	0.1～ 1%未満	0.1%未満	皮膚 ^{注5}	紅斑・発赤、そう痒、刺激感・ヒリヒリ感、皮膚びらん※	接触性皮膚炎、落屑、皮疹	乾癬悪化、腫脹、色素沈着、疼痛、灼熱感、毛嚢炎	肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇	総ビリルビン上昇	腎臓		BUN 上昇	血清クレアチニン上昇、尿中クレアチニン上昇	<table><tr><th>頻度 種類</th><th>0.1～5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>過敏症^{注1}</td><td></td><td>紅斑</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>魚鱗癬様皮膚変化、一過性の刺激感、皮膚乾燥</td><td></td></tr><tr><td>皮膚の感染症^{注2}</td><td></td><td>細菌感染症（伝染性膿痂疹、毛嚢炎・せつ等）、真菌症（カンジダ症、白癬等）、ウイルス感染症</td></tr><tr><td>その他の皮膚症状^{注3}</td><td></td><td>ざ瘡様発疹、酒さ様皮膚炎・口囲皮膚炎（ほほ、口囲等に潮紅、丘疹、膿疱、毛細血管拡張）、ステロイド皮膚（皮膚萎縮、毛細血管拡張、紫斑）、多毛、色素脱失</td></tr><tr><td>下垂体・副腎皮質系</td><td></td><td>下垂体・副腎皮質系機能の抑制^{注4}</td></tr></table>	頻度 種類	0.1～5%未満	頻度不明	過敏症 ^{注1}		紅斑	皮膚	魚鱗癬様皮膚変化、一過性の刺激感、皮膚乾燥		皮膚の感染症 ^{注2}		細菌感染症（伝染性膿痂疹、毛嚢炎・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3}		ざ瘡様発疹、酒さ様皮膚炎・口囲皮膚炎（ほほ、口囲等に潮紅、丘疹、膿疱、毛細血管拡張）、ステロイド皮膚（皮膚萎縮、毛細血管拡張、紫斑）、多毛、色素脱失	下垂体・副腎皮質系		下垂体・副腎皮質系機能の抑制 ^{注4}
頻度 種類	1%未満	頻度不明*																																																											
過敏症 ^{注1}		紅斑・発赤																																																											
皮膚 ^{注2}	乾癬の悪化	そう痒、発疹、灼熱感、疼痛、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3}	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4}	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(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇、総ビリルビン上昇																																																											
腎臓		BUN 上昇、血清クレアチニン上昇、尿中クレアチニン上昇																																																											
種類	副作用発現頻度 [承認時までの試験及び市販後調査の結果]																																																												
	1～5%未満 又は 頻度不明※	0.1～ 1%未満	0.1%未満																																																										
皮膚 ^{注5}	紅斑・発赤、そう痒、刺激感・ヒリヒリ感、皮膚びらん※	接触性皮膚炎、落屑、皮疹	乾癬悪化、腫脹、色素沈着、疼痛、灼熱感、毛嚢炎																																																										
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇	総ビリルビン上昇																																																										
腎臓		BUN 上昇	血清クレアチニン上昇、尿中クレアチニン上昇																																																										
頻度 種類	0.1～5%未満	頻度不明																																																											
過敏症 ^{注1}		紅斑																																																											
皮膚	魚鱗癬様皮膚変化、一過性の刺激感、皮膚乾燥																																																												
皮膚の感染症 ^{注2}		細菌感染症（伝染性膿痂疹、毛嚢炎・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3}		ざ瘡様発疹、酒さ様皮膚炎・口囲皮膚炎（ほほ、口囲等に潮紅、丘疹、膿疱、毛細血管拡張）、ステロイド皮膚（皮膚萎縮、毛細血管拡張、紫斑）、多毛、色素脱失																																																											
下垂体・副腎皮質系		下垂体・副腎皮質系機能の抑制 ^{注4}																																																											
			注 1：このような症状があらわれた場合には使用を中止すること。 注 2：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。〔密封法（ODT）の場合に起こりやすい。〕 注 3：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。																																																										

1.7 同種同効品一覧表
ドボベツト®軟膏

	血液		白血球減少、白血球増多、ヘモグロビン減少、リンパ球減少、単球増多、好中球減少	血液			白血球減少、白血球増多、ヘモグロビン減少、リンパ球減少、単球増多、好中球減少	注 4：大量又は長期にわたる広範囲の使用、密封法（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。	
	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5}		その他		血清リン低下、血清1α,25(OH) ₂ D ₃ 低下		尿中カルシウム上昇、血清カルシウム上昇、血清リン上昇、尿中リン低下、血清1α,25(OH) ₂ D ₃ 上昇
	その他	末梢性浮腫、挫傷	尿中カルシウム上昇、血清カルシウム上昇、血清リン低下、血清1α,25(OH) ₂ D ₃ 上昇、血清リン低下、血清1α,25(OH) ₂ D ₃ 低下、乾癬のリバウンド		注）このような症状が強い場合には、使用を中止すること。				
* 本剤の海外臨床試験、またはカルシボトリオール製剤、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のため、頻度不明。 注 1：このような症状があらわれた場合には使用を中止すること。 注 2：このような症状が強くあらわれた場合には使用を中止すること。 注 3：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 4：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 5：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。									

1.7 同種同効品一覧表

ドボベツト®軟膏

	5.高齢者への使用 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、使用が過度にならないように注意すること。	5.高齢者への使用 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、使用が過度にならないように注意すること。	3.高齢者への使用 一般に高齢者では副作用があらわれやすいので、大量又は長期にわたる広範囲の密封法（ODT）等の使用に際しては特に注意すること。
	6.妊婦、産婦、授乳婦等への使用 (1) 妊婦等：妊婦または妊娠している可能性のある婦人に対しては使用しないことが望ましい。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。カルシボ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。また、ベタメタゾン⁵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。〕 (2) 授乳婦：授乳婦への使用は避けることが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔カルシボ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。〕	6.妊婦、産婦、授乳婦等への使用 (1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット）では胎盤を通じて胎児へ移行することが認められている。〕 (2) 授乳婦：授乳婦への使用は避けることが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁へ移行することが認められている。〕	4.妊婦、産婦、授乳婦等への使用 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては使用しないことが望ましい。〔動物試験（マウス、ウサギ）で催奇形作用が報告されている。〕
	7.小児等への使用 低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない。（使用経験はない。）	7.小児等への使用 小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）	5.小児等への使用 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児では、長期・大量使用又は密封法（ODT）は発育障害⁵を来すおそれがあるので避けること。また、おむつは密封法（ODT）と同様の作用があるので注意すること。

1.7 同種同効品一覧表

ドボベツト®軟膏

	8.過量投与 徴候、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。〔「重要な基本的注意」の(2)、(4)項参照〕 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。〔「重要な基本的注意」の(2)、(4)項参照〕	8.過量投与 徴候と症状： 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。 〔「重要な基本的注意」の（2）項参照〕 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。 〔「重要な基本的注意」の（2）項参照〕	
	9.適用上の注意 (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。 (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。 (3) 使用後：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。また、使用直後のシャワーや入浴は避けること。 (4) 薬剤交付時：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。 〔「過量投与」の項参照〕	9.適用上の注意 (1) 使用部位： 1) 顔面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。 (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。 (3) 使用後：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。 (4) 薬剤交付時：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、適切な処置を受けるよう指導すること。 〔「過量投与」の項参照〕	6. 適用上の注意 使用部位：眼科用として使用しないこと。 使用時：化粧下、ひげそり後等に使用することのないよう注意すること。

1.7 同種同効品一覧表

ドボベツト®軟膏

	10.その他の注意 (1) 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。 (2) 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。	10.その他の注意 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。	7. その他の注意 乾癬患者に長期・大量使用した場合、治療中あるいは治療中止後に乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬等がみられたとの報告⁶⁾、⁷⁾がある。
備考	—	2009 年（平成 21 年）9 月改訂	2013 年（平成 25 年）2 月改訂

ドボベツト[®]軟膏

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び 添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

レオ ファーマ株式会社

目次

1.8	添付文書（案）	3
1.8.1	添付文書（案）	3
1.8.2	効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠	7
1.8.2.1	効能・効果（案）及びその設定根拠	7
1.8.2.1.1	効能・効果の案	7
1.8.2.1.2	効能・効果の案の設定根拠	7
1.8.2.2	用法・用量（案）及びその設定根拠	8
1.8.2.2.1	用法・用量の案	8
1.8.2.2.2	用法・用量の案の設定根拠	8
1.8.2.3	使用上の注意（案）及びその設定根拠	9
1.8.2.4	参考文献	13

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること。

2014年●月作成（第1版）

劇薬
処方箋医薬品[※]

尋常性乾癬治療剤

ドボベツ®軟膏

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

貯 法：室温保存

使用期限：外箱等に表示（製造後2年）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号

872699

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2001年3月

【禁忌（次の患者には使用しないこと）】

1. 本剤の成分に対して過敏症のある患者
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。〕
3. 潰瘍（ペーチェット病は除く）、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。〕

【組成・性状】

成分	有効成分 (1g中)	カルシポトリオール水和物 52μg（カルシポトリオールとして 500μg）、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 0.643mg
	添加物	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-11 ステアリルエーテル
外観・性状		帯黄白色～黄色の軟膏

【効能・効果】

尋常性乾癬

【用法・用量】

通常、1日1回、患部に適量塗布する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1週間に90gを超える使用は行わないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

- (1) 高カルシウム血症及びそのおそれのある患者〔本剤の使用によりさらに血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。〕
- (2) 腎機能が低下している患者〔血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

- (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。

- (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。
- (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。
- (4) 本剤の過量投与により、または、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ので、異常が認められた場合には、直ちに使用を中止し、血清カルシウム、尿中カルシウム等の生化学的検査による観察を行うこと¹⁻³⁾。〔高カルシウム血症の症状については「過量投与」の項参照〕
- (5) 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。
- (6) 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。
- (7) 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。）

1.8 添付文書（案） ドボベット®軟膏

3. 相互作用

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わ れやすくなる。

4. 副作用

承認時までの国内臨床試験において、239 例中 9 例（3.8%）に 9 件の副作用が認められた。

副作用の内訳は、毛包炎 2 件、膿疱性発疹、乾癬の悪化、色素脱失、肝機能異常、単純ヘルペス、末梢性浮腫及び挫傷が各 1 件であった。

(1) 重大な副作用

1) **高カルシウム血症**（カルシポトリオール製剤における報告につき頻度不明）：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。

2) **急性腎不全**（カルシポトリオール製剤における報告につき頻度不明）：血清カルシウムの上昇を伴った急性腎不全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。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

頻度 種類	1%未満	頻度不明*
過敏症 ^{注1}		紅斑・発赤
皮膚 ^{注2}	乾癬の悪化	そう痒、発疹、灼熱感、疼痛、刺激感、皮膚炎、魚鱗屑様皮膚変化、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3}	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4}	膿疱性発疹、色素脱失	色素沈着、膿疱性乾癬、さ瘡様発疹、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(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇、総ビリルビン上昇
腎臓		BUN 上昇、血清クレアチニン上昇、尿中クレアチニン上昇
血液		白血球減少、白血球増多、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5}
その他	末梢性浮腫、挫傷	尿中カルシウム上昇、血清カルシウム上昇、血清リン上昇、尿中リン低下、血清 1α,25(OH) ₂ D ₃ 上昇、血清リン低下、血清 1α,25(OH) ₂ D ₃ 低下、乾癬のリバウンド

* 本剤の海外臨床試験、または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で認められている副作用のため、頻度不明。

注1：このような症状があらわれた場合には使用を中止すること。

注2：このような症状が強くあらわれた場合には使用を中止すること。

注3：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4：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5：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。

5. 高齢者への使用

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、使用が過度にならないように注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

(1) 妊婦等：

妊婦または妊娠している可能性のある婦人に対しては使用しないことが望ましい。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。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⁴⁾。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^{5,6)}が報告されている。〕

(2) 授乳婦：

授乳婦への使用は避けることが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔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⁴⁾。〕

7. 小児等への使用

低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない。（使用経験はない。）

8. 過量投与

徴候、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。〔「重要な基本的注意」の(2)、(4)項参照〕

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。〔「重要な基本的注意」の(2)、(4)項参照〕

9. 適用上の注意

(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。

(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。

(3) **使用后**：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。また、使用直後のシャワーや入浴は避けること。

(4) **薬剤交付時**：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。〔「過量投与」の項参照〕

10. その他の注意

(1) 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。

(2) 本剤による治療中あるいは治療中止後、乾癬性紅皮

1.8 添付文書（案）

ドボベツト®軟膏

症、膿疱性乾癬等がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

13 例の日本人重度尋常性乾癬患者に本剤を 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 50.0 pg/mL 及び 30.0 pg/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 159 pg/mL、 AUC_{last} は 28.1 及び 311 h・pg/mL であった。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 39.6 pg/mL、 AUC_{last} は 41.24 h・pg/mL であった⁷⁾。

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 26.4~151 pg/mL であり、 AUC_{last} は 27.9~736 h・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 30.3~910 pg/mL であり、 AUC_{last} は 15.91~4732 h・pg/mL であった⁷⁾。

【臨床成績】

日本人尋常性乾癬患者を対象に、カルシポトリオール製剤（1 日 2 回塗布）及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル製剤（1 日 1 回塗布）を対照薬として実施した二重盲検比較試験において、ベースラインから塗布終了時（4 週時）の PASI（Psoriasis Area and Severity Index）変法の平均変化率は下表のとおりであり、本剤の 1 日 1 回塗布は、対照薬と比較して優れた効果を示した⁸⁾。

	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製剤群 (226 例)	カルシポトリオール製剤群 (227 例)	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル製剤群 (223 例)
ベースラインから塗布終了時（4 週時）の PASI 変法の平均変化率（±SD）	-64.3% (24.7)	-50.5% (32.1)	-53.6% (26.4)

（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製剤群 vs カルシポトリオール製剤群、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製剤群 vs ベタメタゾンジプロピオン酸エステル製剤群、いずれも $p < 0.0001$ ）

【薬効薬理】

1. 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⁹⁻¹³⁾。

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¹⁴⁻¹⁷⁾。

2. 併用作用

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

テルの両剤併用により、ヒト 1 型ヘルパー T 細胞（Th1）及び IL-17 産生性ヘルパー T 細胞（Th17）の分化及び活性化を有意に抑制した。また、その Th1/Th17 細胞の分化及び活性化に対する抑制作用はカルシポトリオールまた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¹⁸⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

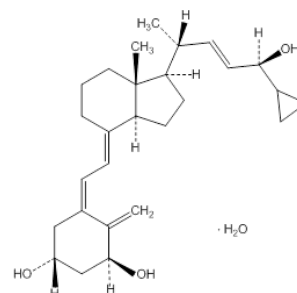
カルシポトリオール水和物

一般名：カルシポトリオール水和物（JAN）

Calcipotriol Hydrate

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

構造式：



分子式： $C_{27}H_{40}O_3 \cdot H_2O$

分子量：430.62

性状：白色の結晶性の粉末

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。

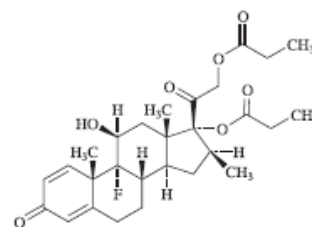
ベタメタゾンジプロピオン酸エステル

一般名：ベタメタゾンジプロピオン酸エステル（JAN）〔日局〕

Betamethasone Dipropionate

化学名：9-Fluoro-11 β ,17,21-trihydroxy-16 β -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17,21-dipropionate

構造式：



分子式： $C_{28}H_{37}FO_7$

分子量：504.59

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末で、においはない。

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

1.8 添付文書（案） ドボベツト®軟膏

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。

【包装】

15g×1、15g×10、30g×1

【主要文献】

- 1) Dwyer, C. et al.: Lancet 338(8769),764,1991
- 2) Cunliffe, W. J. et al.: J. Am. Acad. Dermatol. 26 (5),736,1992
- 3) Russell, S. et al.: Br. J. Dermatol. 130(6),795,1994
- 4) 富田正俊ほか：薬物動態 11(1),57,1996
- 5) 長谷川靖彦ほか：応用薬理 8(6),705,1974
- 6) 長谷川靖彦ほか：基礎と臨床 11(6),1672,1977
- 7) LEO Pharma A/S 社内資料
- 8) LEO Pharma A/S 社内資料
- 9) Binderup L. et al.: Biochem Pharmacol. 37(5),889,1988
- 10) Kragballe K. et al.: Arch Dermatol Res. 282(3),164,1990
- 11) Kobayashi T. et al.: J Eur Acad Dermatol Venereol. 5(2),132,1995
- 12) Peric M et al.: PLoS One 4, e6340,2009
- 13) Hegyi Z et al.: J Invest Dermatol 132,1416,2012
- 14) Ahluwalia A.: Mediators Inflamm. 7(3),183,1998
- 15) Umland SP. et al.: J Allergy Clin Immunol. 100(4),511,1997
- 16) Lange K. et al.: Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. 13(2),93,2000
- 17) de Jong EC. et al.: J Leukoc Biol. 66(2),201,1999
- 18) LEO Pharma A/S 社内資料

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下
さい。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-8185 東京都千代田区大手町 1-6-1

フリーダイヤル 0120-850-150

電話 03 (3282) 0069

FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9：00 ～17：30（土・日・祝日及
び弊社休日を除く）

販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町 1-6-1

製造販売元

レオ ファーマ株式会社

東京都千代田区岩本町 3-11-6

1.8.2 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1.1 効能・効果の案

尋常性乾癬

1.8.2.1.2 効能・効果の案の設定根拠

本剤は、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 µg/g（カルシポトリオールとして 50.0 µg/g）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 0.643 mg/g を含有する配合剤である。

本剤の 2 つの配合成分はともに、尋常性乾癬治療の第一選択薬として世界的に汎用されている。日本では、カルシポトリオール（無水物）は「ドボネックス®軟膏 50 µg/g」として、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルは「リンデロン® - DP 軟膏」として市販されている。

これら薬剤が異なる作用機序を持つこと、またこれらの併用使用は皮膚科医によってしばしば行われていることから、ビタミン D₃誘導体及びステロイド外用剤の相加効果の可能性については以前より示唆されてきた。

すなわち、これら 2 剤の併用使用では、活性型ビタミン D₃外用剤による表皮細胞の増殖抑制作用とステロイド外用剤による抗炎症・免疫抑制作用の相加作用によって強い抗乾癬作用を示し、さらに、ステロイド外用剤が活性型ビタミン D₃外用剤による皮膚の刺激感を軽減し、活性型ビタミン D₃外用剤の併用により、副作用の懸念があるステロイド外用剤の使用量を減じることができると考えられた。実際に、活性型ビタミン D₃外用剤とステロイド外用剤の併用使用の利点については、国内外で複数の報告がなされている [1,2,3,4,5,6,7]。本剤の配合成分である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既に日本及び欧米で同一含量の単剤が市販され、その効能・効果、用法・用量にも大きな違いはみられていないことから、日本人乾癬患者においても、LEO 90105 は優れた効果を示すことが期待され開発に至った。

日本人尋常性乾癬患者を対象とした国内第 3 相二重盲検比較試験（MCB 0903 試験）では、各配合成分の単独塗布と比較して統計学的に有意な効果を示した。有効性は本剤の各配合成分の単独塗布と比較して、より早く発現することが示唆され、尋常性乾癬に対し、明らかに臨床的に意義のある改善を示し、現在国内で用いられている外用療法の第一選択薬であるカルシポトリオールや強力なコルチコステロイドと比較しても顕著な改善を示した。また、安全性の面でも問題は認められなかった。

以上より、本剤は尋常性乾癬患者の治療において有効であり、安全性に問題がないと考えられることから、尋常性乾癬を効能・効果として承認申請することは妥当と考える。

1.8.2.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.2.1 用法・用量の案

通常、1日1回、患部に適量塗布する。
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
1週間に90gを超える使用は行わないこと。

1.8.2.2.2 用法・用量の案の設定根拠

本剤は、EU諸国をはじめ米国、カナダなどにおいて、1日1回適量塗布で乾癬治療の外用剤として広く臨床使用されている。

日本人尋常性乾癬患者を対象とした国内第3相二重盲検比較試験（MCB 0903 試験）では、本剤の1日1回適量塗布したときの有効性を、各配合成分単剤（カルシポトリオール軟膏1日2回塗布及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏1日1回塗布）を対照薬として比較した。

主要評価項目である治験終了時（4週時）の m-PASI の変化率（LOCF）の平均値は、LEO 90105 群が-64.3%、カルシポトリオール軟膏群が-50.5%及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏群が-53.6%であった。LEO 90105 群とカルシポトリオール軟膏群、LEO 90105 群とベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏群の平均変化率の差（95%信頼区間）はそれぞれ、-13.2%（-18.1%～-8.2%）及び-10.7%（-15.7%～-5.7%）と、これらの差は統計学的に有意であった（いずれも $p<0.0001$ ）。

また、本剤で認められた副作用は、毛包炎、乾癬の悪化等であり、重篤な副作用はなく安全性に問題はなかった。

以上より、本剤の用法・用量を「通常1日1回、患部に適量塗布する。」と設定することは妥当であると考える。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の設定根拠

本剤の用法・用量に関連する使用上の注意として、「1週間に90gを超える使用は行わないこと。」を設定した。

本剤の国内臨床試験成績（MCB0903 試験、MCB0904 試験）からは重篤な副作用は認められず安全性に問題となる事象はなかった（1週間あたりの投与量：0.27g～74.11g）。また、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。」が記載されている。さらに、本剤の有効成分の1つである既に市販されているカルシポトリオール（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を超える使用を行わないこと」が記載されている。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。

以上のことから、本剤の使用にあたり安全性の観点から「用法・用量に関連する使用上の注意」にカルシポトリオールと同様の「1週間に90gを超える使用を行わないこと。」を記載することとした。

1.8.2.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌（次の患者には使用しないこと）】 1. 本剤の成分に対して過敏症のある患者 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。〕 3. 潰瘍（ベーチェット病は除く）、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。〕	1：本剤の成分に対し過敏症状のある患者では、重篤な過敏症状が発現する可能性を考慮し設定した。 2、3：ベタメタゾンジプロピオン酸エステル製剤において禁忌とされている患者を考慮し設定した。
1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること） (1) 高カルシウム血症及びそのおそれのある患者〔本剤の使用によりさらに血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。〕 (2) 腎機能が低下している患者〔血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。〕	カルシポトリオール製剤の添付文書を参考に記載した。
2. 重要な基本的注意 (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。 (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。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。 (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。 (4) 本剤の過量投与により、または、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ので、異常が認められた場合には、直ちに使用を中止し、血清カルシウム、尿中カルシウム等の生化学的検査による観察を行うこと¹⁻³⁾。〔高カルシウム血症の症状については「過量投与」の項参照〕 (5) 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。 (6) 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	(1)：本剤は配合剤であり、各成分で報告されている副作用について注意喚起するために設定した。 (2)：カルシポトリオール製剤の添付文書を参考に記載した。 (3)：本剤の国内第Ⅲ相試験において、4週間を超える使用経験はないため設定した。 (4)：カルシポトリオール製剤の添付文書を参考に記載した。 (5)、(6)：ベタメタゾンジプロピオン酸エステル製剤の添付文書

1.8 添付文書（案）

ドボベツト®軟膏

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。		を参考に記載した。												
(7) 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。）		(7)：カルシポトリオール製剤の添付文書を参考に記載した。												
3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）		カルシポトリオール製剤の添付文書を参考に記載した。												
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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</td><td rowspan="2">高カルシウム血症があらわれるおそれがある。</td><td>相加作用</td></tr><tr><td>シクロスポリン</td><td>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われやすくなる。</td></tr></table>			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われやすくなる。				
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われやすくなる。												
4.副作用 承認時までの国内臨床試験において、239 例中 9 例（3.8%）に 9 件の副作用が認められた。 副作用の内訳は、毛包炎 2 件、膿疱性発疹、乾癬の悪化、色素脱失、肝機能異常、単純ヘルペス、末梢性浮腫及び挫傷が各 1 件であった。		(1)：国内臨床試験において、重大な副作用はなかったが、カルシポトリオール製剤の添付文書の「重大な副作用」の項に記載されている事象を記載した。												
(1) 重大な副作用 1) 高カルシウム血症（カルシポトリオール製剤における報告につき頻度不明）：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。 2) 急性腎不全（カルシポトリオール製剤における報告につき頻度不明）：血清カルシウムの上昇を伴った急性腎不全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。		(2)：国内臨床試験において報告された副作用を記載した。また、本剤の海外臨床試験、またはカルシポトリオール製剤、ベタメタゾンジブプロピオン酸エステル製剤単剤で												
(2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。														
<table><tr><th>種類 \ 頻度</th><th>1%未満</th><th>頻度不明 *</th></tr><tr><td>過敏症 注1</td><td></td><td>紅斑・発赤</td></tr><tr><td>皮膚 注2</td><td>乾癬の悪化</td><td>そう痒、発疹、灼熱感、疼痛、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</td></tr><tr><td>皮膚の感染症 注3</td><td>毛包炎</td><td>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</td></tr></table>		種類 \ 頻度	1%未満	頻度不明 *	過敏症 注1		紅斑・発赤	皮膚 注2	乾癬の悪化	そう痒、発疹、灼熱感、疼痛、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3	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	
種類 \ 頻度	1%未満	頻度不明 *												
過敏症 注1		紅斑・発赤												
皮膚 注2	乾癬の悪化	そう痒、発疹、灼熱感、疼痛、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3	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												

1.8 添付文書（案）

ドボベット®軟膏

その他の皮膚症状 ^{注4}	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	認められている副作用を頻度不明として記載した。
肝臓	肝機能異常	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇、総ビリルビン上昇	
腎臓		BUN 上昇、血清クレアチニン上昇、尿中クレアチニン上昇	
血液		白血球減少、白血球増多、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5}	
その他	末梢性浮腫、挫傷	尿中カルシウム上昇、血清カルシウム上昇、血清リン上昇、尿中リン低下、血清 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 上昇、血清リン低下、血清 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 低下、乾癬のリバウンド	
* 本剤の海外臨床試験、またはカルシボトリオール製剤、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のため、頻度不明。 注1：このような症状があらわれた場合には使用を中止すること。 注2：このような症状が強くあらわれた場合には使用を中止すること。 注3：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4：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5：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。			
5. 高齢者への使用 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、使用が過度にならないように注意すること。			一般的に高齢者では生理機能が低下していることから、高齢者へ使用する場合の一般的な注意として設定した。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用 (1) 妊婦等： 妊婦または妊娠している可能性のある婦人に対しては使用しないことが望ましい。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。カルシボ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 ⁴⁾ 。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 ^{5,6)} が報告されている。〕 (2) 授乳婦： 授乳婦への使用は避けることが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。〔カルシボ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 ⁴⁾ 。〕			カルシボトリオール製剤及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル製剤の添付文書を参考に記載した。
7. 小児等への使用 低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない。（使用経験はない。）			これら患者に対する安全性は確立していないことから設定した。

8. 過量投与 徴候、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。〔「重要な基本的注意」の(2)、(4)項参照〕 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。〔「重要な基本的注意」の(2)、(4)項参照〕	カルシポトリオール製剤の添付文書を参考に記載した。
9. 適用上の注意 (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。 (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。 (3) 使用後：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。また、使用直後のシャワーや入浴は避けること。 (4) 薬剤交付時：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。〔「過量投与」の項参照〕	本剤の海外の添付文書、カルシポトリオール製剤及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル製剤の添付文書を参考に設定した。
10. その他の注意 (1) 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。 (2) 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。	(1)：カルシポトリオール製剤の添付文書を参考に記載した。 (2)：本剤の海外の添付文書及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル製剤の添付文書を参考に記載した。

1.8.2.4 参考文献

- 1 Kragballe K, Barnes L, Hamberg KJ, Hutchinson P, Murphy F, Møller S, et al. Calcipotriol cream with or without concurrent topical corticosteroid in psoriasis: tolerability and efficacy. *Br J Dermatol*. 1998;139:649-54. (第 5.4.17 項)
- 2 Ruzicka T, Lorenz B. Comparison of calcipotriol monotherapy and a combination of calcipotriol and betamethasone valerate after 2 weeks' treatment with calcipotriol in the topical therapy of psoriasis vulgaris: a multicentre, double-blind, randomized study. *Br J Dermatol*. 1998;138:254-8. (第 5.4.26 項)
- 3 Ortonne JP. Psoriasis: new treatment modality with calcipotriol and betamethasone dipropionate. *Nouv Dermatol*. 1994;13:746-51. (第 5.4.24 項)
- 4 Lebwohl M, Siskin SB, Epinette W, Breneman D, Funicella T, Kalb R, et al. A multicenter trial of calcipotriene ointment and halobetasol ointment compared with either agent alone for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(2 Pt 1):268-9. (第 5.4.19 項)
- 5 Singh S, Reddy DC, Pandey SS. Topical therapy for psoriasis with the use of augmented betamethasone and calcipotriene on alternate weeks. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(1 Pt 1):61-5. (第 5.4.27 項)
- 6 市橋直樹, 和泉智子, 高木肇, 楊美雪, 樋口実穂, 南波正ほか. ビタミン D₃外用薬とステロイド外用薬との併用療法の検討 - weekday と weekend の使い分け -. *新薬と臨牀*. 2004;53:427-33. (第 5.4.31 項)
- 7 猿川麻衣子, 永尾麻由子, 五十嵐敦之. 酪酸プロピオン酸ベタメタゾンとカルシポトリオール
の併用で改善した尋常性乾癬の 3 例. *新薬と臨牀*. 2007;56:47-52 (第 5.4.36 項)

ドボベット[®]軟膏

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び

添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

レオ ファーマ株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 カルシポトリオール水和物

1.9.1.1 JAN

平成 24 年 5 月 17 日付薬食審査第発 0517 第 1 号により、登録番号 23-4-B8 で通知された。

JAN :

(日本名) カルシポトリオール水和物

(英 名) Calcipotriol Hydrate

化学名 :

(日本名) (5Z,7E,22E,24S)-24-シクロプロピル-9,10-セココラ-5,7,10(19),22-テトラエン-1 α ,3 β ,24-トリオール 一水和物

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

1.9.1.2 INN

WHO Drug Information Vol.4、1990 : r-INN List30 に calcipotriol として掲載された。

1.9.2 ベタメタゾンジプロピオン酸エステル

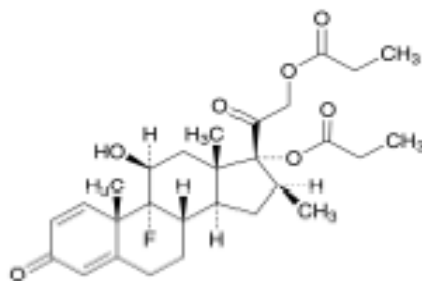
第十六改正日本薬局方に以下のように収載されている。

日 局 : (日本名) ベタメタゾンジプロピオン酸エステル

(英 名) Betamethasone Dipropionate

化学名 : (英 名) 9-Fluoro-11 β ,17,21-trihydroxy-16 β -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17,21-dipropanoate

化学構造式 :



化学式、分子量 : C₂₈H₃₇FO₇、504.59

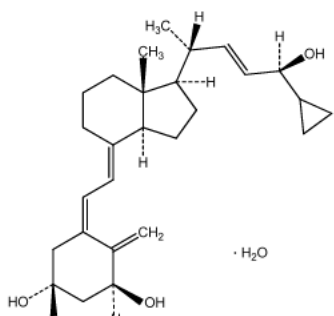
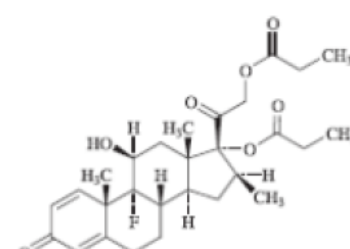
ドボベット[®]軟膏

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び 添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

レオ ファーマ株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(5Z,7E,22E,24S)-24-Cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraene-1 α ,3 β ,24-triol monohydrate9-Fluoro-11 β ,17,21-trihydroxy-16 β -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17,21-dipropionate					
構造式	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 			
効能・効果	尋常性乾癬					
用法・用量	通常、1日1回、患部に適量塗布する。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：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 製剤：ドボベツト軟膏 カルシポトリオール水和物 52.2 $\mu\text{g/g}$ （カルシポトリオールとして 50 $\mu\text{g/g}$ ）、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 0.643 mg/g					
毒性	単回毒性 該当する資料なし					
	反復毒性 試験にはカルシポトリオール／ベタメタゾンの濃度比率を 1:10 とし、ドボベツト軟膏基剤で調製した各種濃度の製剤を使用した。 また、投与容量を固定し、投与した。					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 ^a ($\mu\text{g/kg/day}$)	無毒性量	主な所見
	マウス	4週間	経皮	0/0、 1.3/13.3、 6.7/66.7 及び 33/333 (10/100 $\mu\text{g/g}$) ^b	6.7/66.7	体重増加抑制、血液学的検査値変動、皮膚萎縮及び上皮菲薄化並びに副腎、脾臓及び胸腺萎縮
13週間		経皮	0/0、 0.42/4.17、 1.67/16.67 及び 6.67/66.67 (2/20 $\mu\text{g/g}$) ^b	< 0.42/4.17	体重増加抑制、血液学的検査値変動、脾臓細胞充実性減少及び胸腺萎縮	

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ドボベツト[®]軟膏

	動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 ^a (μg/kg/day)	無毒性量	主な所見
	ミニブタ	4 週間	経皮	0/0、1/10、 5/50 及び 25/250 (50/500 μg/g) ^b	局所： 5/50、 全身： ≧ 25/250	皮膚紅斑、皮膚表 皮肥厚化／角質増 殖
		9 ヲ月 間	経皮	0/0、1/10、 5/50 及び 25/250 (50/500 μg/g) ^b	局所： < 1/10、 全身： 1/10	皮膚紅斑、皮膚肥 厚化、尿中カルシ ウム及びリン酸塩 増加並びに副腎、 皮膚萎縮
^a ：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（それぞ れカルシポトリオール及びベタメタゾンとして表示） ^b ：最高投与量投与に使用した製剤濃度						
副作用	国内臨床試験 副作用発現率：3.8%（9/239 例）					
	副作用の種類			件数		
	毛包炎			2 件		
	膿疱性皮疹			1 件		
	乾癬の悪化			1 件		
	色素脱失			1 件		
	肝機能異常			1 件		
	単純ヘルペス			1 件		
	末梢性浮腫			1 件		
	挫傷			1 件		
会社	レオ ファーマ株式会社			製剤：輸入		

ドボベツト[®]軟膏

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び 添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

レオ ファーマ株式会社

目次

第3部（モジュール3）：品質に関する文書	3
第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書	16
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書	28

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2.S 原薬（カルシポトリオール水和物）

3.2.S.1 一般情報

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.S.1.1	—	Calcipotriol monohydrate Nomenclature	評価
3.2.S.1.2	—	Calcipotriol monohydrate Structure	評価
3.2.S.1.3	—	Calcipotriol monohydrate General Properties	評価

3.2.S.2 製造

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.S.2.1	—	Calcipotriol monohydrate Manufacturer(s)	評価
3.2.S.2.2	—	Calcipotriol monohydrate Description of Manufacturing Process and Process Controls	評価
3.2.S.2.3	—	Calcipotriol monohydrate Materials Used in the Manufacture of Calcipotriol monohydrate	評価
3.2.S.2.3	RD 00209165	Specification (, LEO)	評価
3.2.S.2.3	AP-00252-01/101 – DK	Residue on Evaporation	評価
3.2.S.2.3	AP-00050-03/DEPNO-751DK	TECHNIQUE	評価
3.2.S.2.3	AP-00093-04/101 – DK	Identification of by	評価
3.2.S.2.3	AP-00020-04/101 – DK	Identification, Assay and Determination of Related Compounds by	評価
3.2.S.2.3	AP-00042-05/101 – DK	Determination of by	評価
3.2.S.2.4	—	Calcipotriol monohydrate Control of Critical Steps and Intermediates	評価
3.2.S.2.4	AP-00036-05/140 – DK	In process check A Quantitative Determination of in	評価
3.2.S.2.4	AP-00037-07/140 – DK	In Process Check A2 Determination of and in	評価
3.2.S.2.5	—	Calcipotriol monohydrate Process Validation and/or Evaluation	評価
3.2.S.2.6	—	Calcipotriol monohydrate Manufacturing Process Development	評価

3.2.S.3 特性

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.S.3.1	—	Calcipotriol monohydrate Evidence of Chemical Structure	評価
3.2.S.3.1	—	Calcipotriol monohydrate Physicochemical Characteristics	評価
3.2.S.3.2	—	Calcipotriol monohydrate Impurities	評価

3.2.S.4 原薬の管理

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.S.4.1	RD 00283554	Specification	評価
3.2.S.4.2	AP-00050-03/DEPNO-751DK	TECHNIQUE	評価
3.2.S.4.2	—	EUROPEAN DEPARTMENT FOR THE QUALITY OF MEDICINES CALCIPOTRIOL MONOHYDRATE Reference spectrum	評価
3.2.S.4.2	AP-00026/101 – DK	Calcipotriol anhydrous/Calcipotriol monohydrate Determination of Organic Impurities by	評価
3.2.S.4.2	AP-00025/101 – DK	Calcipotriol monohydrate Identification, Assay and Determination of Organic Impurities by	評価
3.2.S.4.2	101C-LRS-09005	Impurity C*, Reference Substance, Certificate of Analysis	評価
3.2.S.4.2	—	Impurity C*, REFERENCE SUBSTANCE SPECIFICATION	評価
3.2.S.4.2	101C-LRS-10120	Impurity D* Reference Substance, CERTIFICATE OF ANALYSIS	評価
3.2.S.4.2	—	Impurity D*, REFERENCE SUBSTANCE SPECIFICATION	評価
3.2.S.4.2	AP_000674/44101	Calcipotriol monohydrate Determination of Water	評価
3.2.S.4.2	AP-00019/101 – DK	Calcipotriol anhydrous and Calcipotriol monohydrate Determination of Residual Solvents by	評価
3.2.S.4.3	—	Calcipotriol anhydrous, Calcipotriol monohydrate Validation of the analytical procedure for determination of organic impurities by AP-00026	評価
3.2.S.4.3	—	Calcipotriol monohydrate Validation of the method for identification, assay and determination of organic impurities, AP-00025	評価
3.2.S.4.3	—	Calcipotriol monohydrate Validation of the analytical procedure for determination of calcipotriol organic impurities by, AP-00025, Amendment	評価

* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた。

1.12 添付資料一覧
ドボベツト®軟膏

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.S.4.3	—	Calcipotriol monohydrate Validation of AP_000674, Determination of Water in Calcipotriol Monohydrate by [REDACTED]	評価
3.2.S.4.3	101VR-LRS-03001-5	Calcipotriol anhydrous/Calcipotriol monohydrate Validation of AP-00019, Determination of Residual Solvents	評価
3.2.S.4.4	RD 00283556	Calcipotriol Monohydrate Batch Analyses	評価
3.2.S.4.5	ID 00283554	Calcipotriol monohydrate Justification of Specification	評価

3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.S.5	—	CALCIPOTRIOL MONOHYDRATE, REFERENCE SUBSTANCE SPECIFICATION	評価
3.2.S.5	—	[REDACTED] CALCIPOTRIOL HYDRATE, Reference spectrum	評価
3.2.S.5	—	Calcipotriol monohydrate, Reference Substance, [REDACTED] Certificate of Analysis	評価
3.2.S.5	101C-LRS-10122	Calcipotriol monohydrate, Reference Substance, [REDACTED] Certificate of Analysis	評価
3.2.S.5	—	[REDACTED] Sample Name: CALCIPOTRIOL HYDRATE,	評価
3.2.S.5	—	[REDACTED] Sample Name: CALCIPOTRIOL HYDRATE,	評価
3.2.S.5	—	[REDACTED] Sample Name: CALCIPOTRIOL HYDRATE, [REDACTED]	評価
3.2.S.5	—	[REDACTED] Sample Name: CALCIPOTRIOL MONOHYDRATE, [REDACTED]	評価
3.2.S.5	[REDACTED]	[REDACTED]	評価

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.S.6	—	Calcipotriol monohydrate Container Closure System	評価
3.2.S.6	—	Primary Packaging Specification	評価

3.2.S.7 安定性

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.S.7.1	—	Calcipotriol monohydrate Stability Summary and Conclusion	評価

1.12 添付資料一覧
ドボベツト®軟膏

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.S.7.2	—	Calcipotriol monohydrate Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	評価
3.2.S.7.3	—	Calcipotriol monohydrate Long Term and Accelerated Storage Conditions	評価
3.2.S.7.3	—	Calcipotriol monohydrate Additional Stability Data Temperature cycling	評価
3.2.S.7.3	—	Calcipotriol anhydrous/Calcipotriol monohydrate Additional Stability Data Stability in solutions containing [REDACTED]	評価
3.2.S.7.3	—	Calcipotriol anhydrous/Calcipotriol monohydrate Additional Stability Data Stability in solution [REDACTED]	評価
3.2.S.7.3	—	Calcipotriol monohydrate Additional Stability Data Photostability	評価

3.2.S 原薬（ベタメタゾンジプロピオン酸エステル）

ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの原薬等登録原簿（MF 登録番号：
[REDACTED] 平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 初回 MF 登録）のほか、以下の資料を提出

3.2.S.1 一般情報

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.S.1.1	—	[REDACTED]	参考
3.2.S.1.2	—	[REDACTED]	参考
3.2.S.1.3	—	[REDACTED]	参考

3.2.S.2 製造

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.S.2.1	—	[REDACTED]	参考
3.2.S.2.2	—	[REDACTED]	参考

3.2.S.3 特性

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.S.3.1	—	[REDACTED]	参考
3.2.S.3.2	—	[REDACTED]	参考

1.12 添付資料一覧
ドボベツト®軟膏

--	--	--	--

3.2.S.4 原薬の管理

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.S.4.1			評価
3.2.S.4.1	—		参考
3.2.S.4.2	—		参考
3.2.S.4.3	—		参考
3.2.S.4.4	—		参考
3.2.S.4.5	—		参考

3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.S.5	—		参考

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.S.6	—		参考

3.2.S.7 安定性

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.S.7.1	—		参考
3.2.S.7.2	—		参考
3.2.S.7.3	—		参考

3.2.P 製剤（ドボベツト®軟膏）

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.P.1	—	Daivobet® ointment Description and Composition of the Drug product	評価

3.2.P.2 製剤開発の経緯

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.P.2.1	—	Daivobet® ointment Components of the Drug Product	評価
3.2.P.2.2	—	Daivobet® ointment Drug Product	評価
3.2.P.2.3	—	Daivobet® ointment Manufacturing Process Development	評価
3.2.P.2.4	—	Daivobet® ointment Container Closure System	評価
3.2.P.2.5	—	Daivobet® ointment Microbiological Attributes	評価
3.2.P.2.6	—	Daivobet® ointment Compatibility	評価

3.2.P.3 製造

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.P.3.1	—	Daivobet® ointment Manufacturer(s)	評価
3.2.P.3.2	—	Daivobet® ointment Batch Formula	評価
3.2.P.3.3	—	Daivobet® ointment Description of Manufacturing Process and Process Controls	評価
3.2.P.3.4	—	Daivobet® ointment Controls of Critical Steps and Intermediates	評価
3.2.P.3.5	—	Daivobet® ointment JP Process Validation and/or Evaluation	評価

3.2.P.4 添加剤の管理

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.P.4.1	—	Specifications (Paraffin, white soft)	評価
3.2.P.4.2	—	Paraffin, white soft Analytical Procedures Statement	評価
3.2.P.4.2	—	Paraffin, liquid Analytical Procedures Statement AP_000643 Quantitative determination of [REDACTED] by [REDACTED]	評価
3.2.P.4.2	—	Paraffin, white soft Analytical Procedures Statement AP_000643 Quantitative determination of [REDACTED] [REDACTED] by [REDACTED]	評価

*；新薬承認情報提供時に修正した。（修正前：ダイボベツト）

1.12 添付資料一覧
ドボベツト®軟膏

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.P.4.2	—	Paraffin, white soft Analytical Procedures Statement	評価
3.2.P.4.3	RD 00190110	Paraffin, white soft and Paraffin, liquid Validation of AP-00615, Assay of [REDACTED]	評価
3.2.P.4.4	—	Batch Analyses (Paraffin, white soft)	評価
3.2.P.4.4	—	Paraffin, white soft Justification of Specification	評価
3.2.P.4.1	—	Specifications (Paraffin, liquid)	評価
3.2.P.4.2	—	Paraffin, liquid Analytical Procedures Statement	評価
3.2.P.4.4	—	Paraffin, liquid Justification of Specification	評価
3.2.P.4.1	—	Specification (all- <i>rac</i> - α -tocopherol)	評価
3.2.P.4.2	—	all- <i>rac</i> - α -Tocopherol Analytical Procedures Statement	評価
3.2.P.4.1 – 3.2.P.4.4	—	all- <i>rac</i> - α -Tocopherol Specification, methods, validations, justification	評価
3.2.P.4.1	—	Specifications JP (PPG-11 stearyl ether) Daivobet Ointment	評価
3.2.P.4.2	—	PPG-11 stearyl ether Analytical Procedures Statement	評価
3.2.P.4.2	—	Polyoxypropylene-11 stearyl ether Analytical Procedures Statement AP_000637 Assay of [REDACTED] by [REDACTED]	評価
3.2.P.4.2	—	Polyoxypropylene-11 stearyl ether Analytical Procedures Statement AP_000640 Determination of [REDACTED] by [REDACTED]	評価
3.2.P.4.2	AP 000637 QC-LEO IE	Polyoxypropylene-11 stearyl ether (Japan) Assay of [REDACTED] by [REDACTED]	評価
3.2.P.4.2	AP 000640 QC-LEO IE	Polyoxypropylene-11 stearyl ether (Japan) Determination of [REDACTED] by [REDACTED]	評価
3.2.P.4.3	101VR-LRS-04009-2	Polyoxypropylene-15 stearyl ether Validation of AP-00132, Determination of [REDACTED] by [REDACTED]	評価
3.2.P.4.3	ID 00010616-001	Polyoxypropylene [REDACTED] stearyl ether [REDACTED] Validation of the Analytical Procedure for Assay of [REDACTED] by [REDACTED], AP-00008	評価
3.2.P.4.4	—	PPG-11 stearyl ether Justification of Specification	評価
3.2.P.4.4	—	PPG-11 stearyl ether Batch Analyses	評価
3.2.P.4.5	—	Daivobet® ointment Excipients of Human or Animal Origin	評価
3.2.P.4.6	—	Daivobet® ointment Novel Excipients	評価

3.2.P.5 製剤の管理

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.P.5.1	RD 00285091	SPECIFICATIONS	評価

1.12 添付資料一覧
ドボベツト®軟膏

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.P.5.2	101C-LRS-10120	Impurity D* Reference Substance, [REDACTED] CERTIFICATE OF ANALYSIS	評価
3.2.P.5.2	AP 000521 QC-LEO-IE	Daivobet® Ointment [REDACTED], [REDACTED]	評価
3.2.P.5.2	AP 000606 QC-LEO-IE	Taclonex® / Daivobet® Ointment Assay and Identification of Calcipotriol by [REDACTED]	評価
3.2.P.5.2	AP 000607 QC-LEO-IE	Taclonex® / Daivobet® Ointment Determination of Calcipotriol Organic Impurities by [REDACTED]	評価
3.2.P.5.2	AP 000608 QC-LEO-IE	Taclonex® / Daivobet® Ointment Assay and Identification of Betamethasone Dipropionate	評価
3.2.P.5.2	AP 000609 QC-LEO-IE	Taclonex® / Daivobet® Ointment Determination of Betamethasone Dipropionate Organic Impurities by [REDACTED]	評価
3.2.P.5.2	AP 000610 QC-LEO-IE	Taclonex® / Daivobet® Ointment Assay and Identification of [REDACTED] by [REDACTED]	評価
3.2.P.5.2	AP 00049-02-DK	Determination of Viscosity [REDACTED]	評価
3.2.P.5.2	101C-APO-10049	[REDACTED], Reference Substance, [REDACTED] CERTIFICATE OF ANALYSIS	評価
3.2.P.5.2	101C-LRS-10119	[REDACTED], Reference Substance. [REDACTED] CERTIFICATE OF ANALYSIS	評価
3.2.P.5.3	ID 00000269	Daivobet® ointment Validation of the analytical procedure for assay of Calcipotriol, AP-00007	評価
3.2.P.5.3	—	Amendment Daivobet® ointment Validation of the analytical procedure for assay and identification of calcipotriol by [REDACTED], AP-00007	評価
3.2.P.5.3	ID 00000271	Daivobet® ointment Validation of the analytical procedure for determination of calcipotriol organic impurities by [REDACTED], AP-00013	評価
3.2.P.5.3	—	Amendment Daivobet® ointment Validation of the analytical procedure for determination of calcipotriol organic impurities by [REDACTED], AP-00013	評価
3.2.P.5.3	RD 00004313	Taclonex® / Daivobet® Ointment Validation of the analytical procedure for assay of betamethasone dipropionate by [REDACTED], AP-00010	評価
3.2.P.5.3	—	Amendment Daivobet® ointment Validation of the analytical procedure for assay of betamethasone dipropionate by [REDACTED], AP-00010	評価
3.2.P.5.3	ID 00000270	Daivobet® ointment Validation of the analytical procedure for determination of betamethasone dipropionate organic impurities by [REDACTED], AP-00011	評価
3.2.P.5.3	—	Amendment Daivobet® ointment Validation of the analytical procedure for determination of betamethasone dipropionate organic impurities by [REDACTED], AP-00011	評価
3.2.P.5.3	ID 00000267	Daivobet® ointment Validation of the analytical procedure for assay of [REDACTED], AP-00012	評価

* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた。

1.12 添付資料一覧
ドボベト®軟膏

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.P.5.3	—	Amendment Daivobet® ointment Validation of the analytical procedure for assay of [REDACTED], AP-00012	評価
3.2.P.5.3	—	Daivobet® ointment Validation of the analytical procedure for determination of [REDACTED], AP_000398, AP_000521	評価
3.2.P.5.3	—	Daivobet® ointment Validation of Microbiological Quality Test Methods, [REDACTED]	評価
3.2.P.5.4	—	Daivobet® ointment Batch Analyses	評価
3.2.P.5.4	00000800-003	Daivobet® ointment Analytical Procedures, History	評価
3.2.P.5.5	—	Daivobet® ointment Characterisation of Impurities	評価
3.2.P.5.6	—	Daivobet® ointment Justification of Specification(s)	評価

3.2.P.6 標準品及び標準物質

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.P.6	—	BETAMETHASONE DIPROPIONATE, REFERENCE SUBSTANCE SPECIFICATION	評価
3.2.P.6	AP 000742/44101-DK	Betamethasone dipropionate Determination of related substances by [REDACTED]	評価
3.2.P.6	—	Betamethasone dipropionate, Reference Substance, [REDACTED] Certificate of Analysis	評価
3.2.P.6	—	Betamethasone dipropionate, Reference Substance, [REDACTED] Certificate of Analysis	評価
3.2.P.6	—	Betamethasone_dipropionate [REDACTED]	評価
3.2.P.6	—	Betamethasone_dipropionate [REDACTED]	評価

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.P.7	—	Daivobet® ointment Container Closure System, Specifications	評価
3.2.P.7	140-JXT-2009-010-1	Primary Packaging Specification	評価
3.2.P.7	—	Daivobet® ointment AP-00557, AP-00558, AP-00569 Statement	評価
3.2.P.7	AP-00557-01/140 – DK	Test of [REDACTED] of Tubes Primary Packaging Materials	評価
3.2.P.7	AP-00558-01/140 – DK	Test of [REDACTED] Primary Packaging Materials	評価
3.2.P.7	AP-00569-01/140 – DK	[REDACTED] Primary Packaging Materials	評価

3.2.P.8 安定性

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.P.8.1	—	Daivobet® ointment Stability Summary and Conclusion	評価
3.2.P.8.2	—	Daivobet® ointment Post-approval Stability Protocol and Stability commitment	評価
3.2.P.8.3	—	Daivobet® ointment Long Term, Intermediate and Accelerated Storage Conditions	評価
3.2.P.8.3	—	Daivobet® ointment Additional Stability Data	評価

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.A.1	—	Facilities and Equipment	評価

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.A.2	—	Daivobet® ointment Adventitious Agents Safety Evaluation	評価

3.2.A.3 添加剤

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
3.2.A.3	—	PPG-11 stearyl ether Excipients	評価
3.2.A.3	—	PPG-11 Stearyl Ether Batch Analyses [REDACTED]	評価
3.2.A.3	—	PPG-11 stearyl ether Excipients	評価

3.2.R 各極の要求資料

提出資料なし

3.3 参考文献一覧

資料番号	試験番号	著者、表題、掲載誌など	評価/ 参考
3.3.1	—	Comments to polymorphism of Calcipotriol-hydrate. LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S; 19	参考
3.3.2	—	Polymorphism of calcipotriol-hydrate as a function of solvent. LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S. 19	参考
3.3.3	—	Calcipotriol Identification, Assay and Determination of Related Compounds by . LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S	参考
3.3.4	—	EUROPEAN PHARMACOPOEIA Technical Guide - December 19	参考
3.3.5	—	Freund, M. paraffin products. Developments in Petroleum Science. 14; 61-65	参考
3.3.6	—	Handbook of Pharmaceutical Excipients Alpha Tocopherol. Pharmaceutical Excipients [online] 2013 Available from: http://www.medicinescomplete.com .	参考
3.3.7	—	Calcipotriol Hydrate Comments to Polymorphism. 3. LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S; 20	参考
3.3.8	—	Comments to polymorphism of Calcipotriol-hydrate. 2. LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S; 19	参考
3.3.9	—	J.A. Keverking Bulsman. Evaluation of the Effect of Isomerization on the Chemical and Biological Assay of Vitamin D. Journal of Pharmaceutical Sciences. 1968; 57: 1326-1329	参考
3.3.10	—	J.D. Malkemus. Product of Alkylene Oxide Derivatives. The Journal of American Oil Chemists' Society. 1956; 33: 571-574	参考
3.3.11	—	Johnson, G.W. The Identification and Semi-quantitative Assay of Some Fat-soluble Vitamins and Antioxidants in Pharmaceutical Products and Animal Feeds by Thin-layer Chromatography. Analyst. 1973; 98:257-267	参考
3.3.12	—	Validation of the Analytical Procedure for Identification, Assay and Determination of Organic Impurities. LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S; 20	参考
3.3.13	—	Koshy, K.T. Vitamin D: An Update. Journal of Pharmaceutical Sciences. 1982; 71: 137-1150	参考
3.3.14	—	Larsen, S. Structure and Absolute Configuration of a Monohydrate of Calcipotriol, (1 α ,3 β ,5Z,7E,22E,24S)-24-Cyclopropyl-9,10-secochole-5,7,10(19),22-tetraene-1,3,24-triol. Acta Cryst. 1993; C49: 618-621	参考

1.12 添付資料一覧
ドボベツト®軟膏

資料番号	試験番号	著者、表題、掲載誌など	評価/ 参考
3.3.15	—	Larsen, S. Structure and absolute configuration of a monohydrate of calcipotriol, (1 α ,3 β ,5Z,7E,22E,24S)-24-cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraene-1,3,24-triol. Erratum. Acta Cryst. 1993; C49:2184	参考
3.3.16	—	Calcipotriol (MC 903) Octanol/Water Partition Coefficient. LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S; 20	参考
3.3.17	—	Calcipotriol Hydrate Hygroscopicity. LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S; 20	参考
3.3.18	—	MC 903-000 Calcipotriol (MC 903) Determination of the rate constants and equilibrium fractions for the reversible isomerisation of calcipotriol to pre-calcipotriol. LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S; 20	参考
3.3.19	—	Mintel GNPD data 2012 [online] 2011 Available from: http://store.mintel.com	参考
3.3.20	—	Validation of Method AP-00042, Determination of Methanol by . LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S; 20	参考
3.3.21	—	PPG-15 STEARYL ETHER SAFETY ASSESSMENT. LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S. 20	参考
3.3.22	—	Calcipotriol (MC 903) for . LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S; 19	参考
3.3.23	—	Calcipotriol (MC 903) for the Impurities Impurity D* and Impurity C* LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S; 19	参考
3.3.24	—	Assay and Determination of Related Compounds. LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S; 19	参考
3.3.25	—	田川 清行, 飯野 重礼, 大庭 範秋. ポリオキシプロピレンセチルエーテルのポリオキシエチレン誘導体について(第1報). 油化学. 1961; 10: 696-754	参考

* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた。

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.1 第4部（モジュール4）目次

該当せず

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
4.2.1.1.1	REP-PAL-20-01	Unique effects of calcipotriol in combination with corticosteroid on differentiation and activity of human Th17 cells, a part of Daivobet® MoA project	評価

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
4.2.1.2.1	REP-HND-20-03	Effect of betamethasone, calcipotriol and the combination on molecular biomarkers for skin atrophy in fibroblast and keratinocyte cultures, Daivobet® mode-of-action	参考

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
4.2.1.3.1	20040440PGR	Calcipotriol hydrate: Behavioural Irwin test and effect on body temperature following single oral administration in the rat	評価
4.2.1.3.2	20030645PCC	Calcipotriol hydrate: Evaluation of effects on blood pressure, heart rate, electrocardiogram and body temperature after single oral administration to conscious dogs	評価
4.2.1.3.3	20030646PCR	Calcipotriol hydrate: Evaluation of effect on respiration in the unrestrained conscious rat following single oral administration	評価
4.2.1.3.4	20040441PGR	Betamethasone dipropionate: Behavioural Irwin test and effect on body temperature following single oral administration in the rat	評価
4.2.1.3.5	20030647PCC	Betamethasone dipropionate: Evaluation of effects on blood pressure, heart rate, body temperature and electrocardiogram after single oral administration to conscious dogs	評価

1.12 添付資料一覧
ドボベツト®軟膏

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
4.2.1.3.6	20030648PCR	Betamethasone dipropionate: Evaluation of effect on respiration in the unrestrained conscious rat following single oral administration	評価

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

提出資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
4.2.2.1.1	VR/04/05	Determination of calcipotriol (MC903), betamethasone dipropionate and betamethasone 17-propionate in mouse serum using LC/MC/MC (XOP 00808-1)	評価
4.2.2.1.2	VR/02/13	Determination of Calcipotriol (MC903-000) in mouse serum using LC/MS/MS (XOP 036-262-1)	評価
4.2.2.1.3	VR/08/07	Partial Method Validation Report Determination of Betamethasone Dipropionate and Betamethasone 17 propionate in Mouse Serum Using UPLC/MS/MS API4000 (XOP-03226-01)	評価
4.2.2.1.4	VR/04/03	Determination of betamethasone dipropionate and betamethasone 17-propionate in rat serum using LC/MS/MS (XOP 00651-01)	評価
4.2.2.1.5	VR/08/06	Partial Method Validation Report Determination of Betamethasone Dipropionate and Betamethasone 17 propionate in Wistar rat serum using UPLC/MS/MS API4000 (XOP-03225-01)	評価
4.2.2.1.6	VR/03/01	Determination of calcipotriol (MC903) and betamethasone-dipropionate in minipig serum using LC/MS/MS (XOP-00012-01)	評価
4.2.2.1.7	KLM0074	Calcipotriol and MC1080: Validation of an LC-MS/MS Method for Measurement of Calcipotriol and MC1080 in Rat Serum	評価

4.2.2.2 吸収

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
4.2.2.2.1	205018	The absorption, tissue distribution and excretion of [³ H]-calcipotriene and [³ H]-betamethasone (Dovobet®) in the rat <i>in vivo</i>	評価

1.12 添付資料一覧
ドボベツ®軟膏

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
4.2.2.2.2	AME/03/01	Absorption, excretion and metabolic profiling of ³ H-Dovobet in minipigs	評価
4.2.2.2.3	TK/02/02	Toxicokinetics of Daivobet in minipigs. Quantification of calcipotriol and betamethasone dipropionate in serum samples originating from the study: Daivobet -A 4-week Dermal Toxicity Study in Minipigs	評価

4.2.2.3 分布

資料番号 4.2.2.2.1 参照

4.2.2.4 代謝

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
4.2.2.4.1	MET/03/01	Determination of the <i>in vitro</i> metabolic profile of [³ H]-calcipotriol and/or [³ H]-betamethasone dipropionate using the post mitochondrial (S9) liver fractions from mice, rats, rabbits, minipigs and humans	評価

4.2.2.5 排泄

資料番号 4.2.2.2.1 参照

資料番号 4.2.2.2.2 参照

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

提出資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

提出資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

提出資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
4.2.3.2.1	TTOX0010	Daivobet - A Preliminary Dermal Toxicity Study in Mice	参考
4.2.3.2.2	LOP0051	4 Week Dermal (Non-Occluded) Dose Range Finding Study	参考

1.12 添付資料一覧
ドボベット®軟膏

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
		in the Mouse	
4.2.3.2.3	LOP0058	13 Week Dermal (Non-Occluded) Dose Range Finding Study in the Mouse	評価
4.2.3.2.4	TK/04/01	Toxicokinetics of Daivobet® in Mice. Quantification of Calciportiol and Betamethasone dipropionate in serum samples originating from the study: 13 week Dermal (Non-Occluded) Dose Range Finding Study in the Mouse.	評価
4.2.3.2.5	TTOX0202	Daivobet: A 4-week Dermal Toxicity Study in Minipigs	評価
4.2.3.2.6	48576	Daivobet: A 9-Month Dermal Toxicity Study in Minipigs	評価
4.2.3.2.7	LOP051	Betamethasone dipropionate: Toxicity Study by Dermal Administration to CD-1 Mice for 13 Weeks	評価
4.2.3.2.8	TTOX0208	Betamethasone: A 4-Week Oral Toxicity Study in Rats	評価
4.2.3.2.9	TTOX0301	Betamethasone: A 13-week Oral Carcinogenicity Range-finding Study in Rats	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
4.2.3.3.1.1	339/84	Betamethasone dipropionate: Reverse mutation in five histidine-requiring strains of <i>Salmonella typhimurium</i>	評価
4.2.3.3.1.2	339/86	Betamethasone dipropionate: Mutation at the Thymidine Kinase (tk) Locus of Mouse Lymphoma L5178Y Cells (MLA) using the Microtitre® Fluctuation Technique	評価

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
4.2.3.3.2.1	339/85	Betamethasone Dipropionate: Induction of Micronuclei in the Bone Marrow of Treated Rats	評価

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
4.2.3.4.1.1	95639	BMS-181161: Three-Month Dermal Range-Finding Study in Mice	参考
4.2.3.4.1.2	01-2731	BMS-181161: Dermal Carcinogenicity Study in Mic	評価

1.12 添付資料一覧
ドボベツト®軟膏

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
4.2.3.4.1.3	LOP052	Calcipotriol: Toxicity Study by Oral Gavage Administration to Han Wistar Rats for 13 Weeks	参考
4.2.3.4.1.4	KLM0053	Calcipotriol: Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to Han Wistar Rats for 104 Weeks	評価
4.2.3.4.1.5	96712	BMS-181161 solution: 13-week dermal range finding study with ultraviolet radiation in hairless mice	参考
4.2.3.4.1.6	1202-031	BMS-181161 solution: 12-Month Photocarcinogenesis Study with Ultraviolet Radiation in Hairless Mice	評価
4.2.3.4.1.7	LOP0072	Betamethasone Dipropionate: Carcinogenicity Study by Dermal Administration to CD-1 Mice for 104 Weeks (Amended Final Report)	評価
4.2.3.4.1.8	LOP0071	Betamethasone Dipropionate: Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to Han Wistar Rats for 104 Weeks	評価

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

提出資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験

提出資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
4.2.3.5.1.1	RTOX0301	Betamethasone: Effect on the fertility in male rats (oral administration)	評価
4.2.3.5.1.2	LOP0080	Oral (Gavage) General Reproductive Performance Dose Range Finding Study in the Rat	参考
4.2.3.5.1.3	LOP0079	Oral (Gavage) Fertility and Early Embryonic Development Study in the Female Rat	評価

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

提出資料なし

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
4.2.3.5.3.1	LOP0081	Oral (Gavage) Pre and Post-natal Developmental Toxicity Study in the Rat	評価

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

提出資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
4.2.3.6.1	LTOX/98/05	Calcipotriol BDP ointment 3.2: Six weeks dermal tolerability study in rabbits	評価
4.2.3.6.2	LTOX/99/02	Calcipotriol betamethasone: Six weeks dermal tolerability study in rabbits	評価

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

提出資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

提出資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

提出資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験

提出資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

提出資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
4.2.3.7.6.1	931005A4	Impurity A*: Single dose toxicity study in rats	評価

4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
4.2.3.7.7.1	VBE00001	A Range-Finding Study of Four Weeks to Evaluate the Potential of Topically-Administered Calcipotriene Solution and Calcipotriene/Betamethasone Gel Formulations to Elicit Toxicity in Crl:SKH1-hr-ISL Hairless Mice	参考
4.2.3.7.7.2	VBE00002	Nonclinical Photosafety Testing to Characterize the Potential of Topically Administered Calcipotriene Solution and Calcipotriene/Betamethasone Gel Formulations for Four Weeks to Modify Photobiological Responses in Crl:SKH1-hr Hairless Mice	評価
4.2.3.7.7.3	VBE00003	Evaluation of the Potential of Calcipotriene Solution and Calcipotriene/Betamethasone Gel Formulations Topically Administered for 4 Weeks to Modify Ultraviolet Radiation-Induced Cutaneous Inflammation in Hairless Mice	評価

4.3 参考文献

資料番号	試験番号	著者、表題、掲載誌など
4.3.1	—	Adcock IM. Molecular mechanisms of glucocorticosteroid actions. <i>Pulm Pharmacol Ther.</i> 2000;13:115-26.
4.3.2	—	Ahluwalia A. Topical glucocorticoids and the skin-mechanisms of action: an update. <i>Mediators Inflamm.</i> 1998;7:183-93.
4.3.3	—	Andoh T, Katsube N, Maruyama M, Kuraishi Y. Involvement of leukotriene B ₄ in substance P-induced itch-associated response in mice. <i>J Invest Dermatol.</i> 2001;117:1621-6.
4.3.4	—	Baer A. Sugars and adrenomedullary proliferative lesions: the effects of lactose and various polyalcohols. <i>Int J Toxicol.</i> 1988;7:71-81.
4.3.5	—	Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, Richards DF, Crain C, Savelkoul HF, et al. <i>In vitro</i> generation of interleukin 10-producing regulatory CD4 ⁺ T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. <i>J Exp Med.</i> 2002;195:603-16.
4.3.6	—	Binderup L, Bramm E. Effects of a novel vitamin D analogue MC903 on cell proliferation and differentiation <i>in vitro</i> and on calcium metabolism <i>in vivo</i> . <i>Biochem Pharmacol.</i> 1988;37:889-95.
4.3.7	—	Binderup L, Kragballe K. Origin of the use of calcipotriol in psoriasis treatment. <i>Rev Contemp Pharmacother.</i> 1992;3:357-65.

* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた。

1.12 添付資料一覧
ドボベツト®軟膏

資料番号	試験番号	著者、表題、掲載誌など
4.3.8	—	de Jong EC, Vieira PL, Kalinski P, Kapsenberg ML. Corticosteroids inhibit the production of inflammatory mediators in immature monocyte-derived DC and induce the development of tolerogenic DC3. <i>J Leukoc Biol.</i> 1999;66:201-4.
4.3.9	—	Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. <i>J Invest Dermatol.</i> 2009;129:1339-50.
4.3.10	—	Dollery C, editor. <i>Therapeutic Drugs.</i> Churchill Livingstone. 1991;1.
4.3.11	—	Fukuoka M, Ogino Y, Sato H, Ohta T, Komoriya K, Nishioka K, et al. RANTES expression in psoriatic skin, and regulation of RANTES and IL-8 production in cultured epidermal keratinocytes by active vitamin D ₃ (tacalcitol). <i>Br J Dermatol.</i> 1998;138:63-70.
4.3.12	—	Fukuya Y, Higaki M, Higaki Y, Kawashima M. Effect of vitamin D ₃ on the increased expression of Bcl-x _L in psoriasis. <i>Arch Dermatol Res.</i> 2002;293:620-5.
4.3.13	—	Gilbert C, Gillman J, Loustalot P, Lutz W. The modifying influence of diet and the physical environment of spontaneous tumour frequency in rats. <i>Br J Cancer.</i> 1958;12:565-93.
4.3.14	—	Hirsch PF, Baruch H. Is Calcitonin an important Physiological Substance? <i>Endocrine.</i> 2003;21:201-8.
4.3.15	—	Irwin S. Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. <i>Psychopharmacologia.</i> 1968;13:222-57.
4.3.16	—	Kobayashi T, Hashimoto K, Yoshikawa K. Growth inhibition of human keratinocytes by MC903 (calcipotriol) is linked to dephosphorylation of retinoblastoma gene product. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 1995;5:132-8.
4.3.17	—	Kolbe L, Kligman AM, Schreiner V, Stoudemayer T. Corticosteroid-induced atrophy and barrier impairment measured by non-invasive methods in human skin. <i>Skin Res Technol.</i> 2001;7:73-7.
4.3.18	—	Kragballe K, Barnes L, Hamberg KJ, Hutchinson P, Murphy F, Moller S, et al. Calcipotriol cream with or without concurrent topical corticosteroid in psoriasis: Tolerability and efficacy. <i>Br J Dermatol.</i> 1998;139:649-54.
4.3.19	—	Kragballe K, Wildfang IL. Calcipotriol (MC 903), a novel vitamin D ₃ analogue stimulates terminal differentiation and inhibits proliferation of cultured human keratinocytes. <i>Arch Dermatol Res.</i> 1990;282:164-7.
4.3.20	—	Lange K, Kleuser B, Gysler A, Bader M, Maia C, Scheidereit C, et al. Cutaneous inflammation and proliferation <i>in vitro</i> : differential effects and mode of action of topical glucocorticoids. <i>Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.</i> 2000;13:93-103.
4.3.21	—	Lebwohl M, Siskin SB, Epinette W, Breneman D, Funicella T, Kalb R, et al. A multicenter trial of calcipotriene ointment and halobetasol ointment compared with either agent alone for the treatment of psoriasis. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 1996;35:268-9.
4.3.22	—	Lowe NJ, Connor MJ, Breeding J, Chalet M. Inhibition of ultraviolet-B epidermal ornithine decarboxylase induction and skin carcinogenesis in hairless mice by topical indomethacin and triamcinolone acetonide. <i>Cancer Res.</i> 1982;42:3941-3.

1.12 添付資料一覧
ドボベツト®軟膏

資料番号	試験番号	著者、表題、掲載誌など
4.3.23	—	Matsunaga T, Mitsui T, Harada T, Inokuma M, Murano H, Shibutani Y. QT corrected for heart rate and relation between QT and RR intervals in beagle dogs. J Pharmacol Toxicol Methods. 1997;38:201-9.
4.3.24	—	Meingassner JG, Kowalsky E, Schwendinger H, Elbe-Bürger A, Stütz A. Pimecrolimus does not affect Langerhans cells in murine epidermis. Br J Dermatol. 2003;149:853-7.
4.3.25	—	Melby JC. Clinical pharmacology of systemic corticosteroids. Ann Rev Pharmacol Toxicol. 1977;17:511-27.
4.3.26	—	Ortonne JP. Psoriasis: new therapeutic modality by calcipotriol and betamethasone dipropionate. Nouv Dermatol. 1994;13:746-51.
4.3.27	—	Roe FJC, Bär A. Enzootic and epizootic adrenal medullary proliferative disease of rats: influence of dietary factors which affect calcium absorption. Human Toxicol. 1985;4:27-52.
4.3.28	—	Ruzicka T, Lorenz B. Comparison of calcipotriol monotherapy and a combination of calcipotriol and betamethasone valerate after 2 weeks' treatment with calcipotriol in the topical therapy of psoriasis vulgaris: A multicentre, double-blind, randomized study. Br J Dermatol. 1998;138:254-8.
4.3.29	—	Saarni H, Jalkanen M, Hopsu-Havu VK. Effect of five anti-inflammatory steroids on collagen and glycoaminoglycan synthesis in vitro. Br J Dermatol. 1980;103:167-73.
4.3.30	—	Singh S, Reddy DCS, Pandey SS. Topical therapy for psoriasis with the use of augmented betamethasone and calcipotriene on alternative weeks. J Am Acad Dermatol. 2000;43:61-5.
4.3.31	—	Stanley PL, Steiner S, Havens M, Trampusch KM. Mouse skin inflammation induced by multiple topical applications of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. Skin Pharmacol. 1991;4:262-71.
4.3.32	—	Thurston V, Williams ED. Experimental induction of C cell tumours in thyroid by increased dietary content of vitamin D ₃ . Acta Endocrinologica. 1982;100:41-5.
4.3.33	—	Tischler AS, Coupland RE. Changes in structure and function of the adrenal medulla. ILSI Press. 1994;2:244-68.
4.3.34	—	Tischler AS, Powers JF, Pignatello M, Tsokas P, Downing JC, McClain RM. Vitamin D ₃ -induced proliferative lesions in the rat adrenal medulla. Toxicol Sci. 1999;51:9-18.
4.3.35	—	Umland SP, Nahrebne DK, Razac S, Beavis A, Pennline KJ, Egan RW, et al. The inhibitory effects of topically active glucocorticoids on IL-4, IL-5, and interferon-gamma production by cultured primary CD4 ⁺ T cells. J Allergy Clin Immunol. 1997;100:511-9.
4.3.36	—	van Rossum MM, van Erp PE, van de Kerkhof PC. Treatment of psoriasis with a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate: a flow cytometric study. Dermatology. 2001;203:148-52.
4.3.37	—	Vissers WH, Berends M, Muys L, van Erp PE, de Jong EM, van de Kerkhof PC. The effect of the combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate versus both monotherapies on epidermal proliferation, ketatinizaion and T-cell subsets in chronic plaque psoriasis. Exp Dermatol. 2004;13:106-12.

1.12 添付資料一覧
ドボベツト®軟膏

資料番号	試験番号	著者、表題、掲載誌など
4.3.38	—	Von Eickstedt KW. Corticotrophins and corticosteroids. In Meyler's Side Effects of Drugs, 9th ed., Editor Dukes MNG. Publisher Excerpta Medica, Amsterdam, Holland; 1980:643-58.
4.3.39	—	Zeigler M, Chi Y, Tumas DB, Bodary S, Tang H, Varani J. Anti-CD11a ameliorates disease in the human psoriatic skin-SCID mouse transplant model: comparison of antibody to CD11a with Cyclosporin A and clobetasol propionate. Lab Invest. 2001;81:1253-61.
4.3.40	—	長谷川靖彦, 吉田豊彦, 光前嗣郎, 大原とも子, 岡本あつ子, 阪口いさ子ほか. Betamethasone 17, 21-dipropionate、Prednisoloneおよび Betamethasone 21-disodium phosphate のマウス・ラットにおける催奇形性試験. 応用薬理. 1974;8:705-20.
4.3.41	—	長谷川靖彦, 吉田豊彦, 光前嗣郎, 山県英弘, 竹川祐司, 阪口いさ子ほか. ウサギにおける Betamethasone 17, 21-dipropionate (S-3440) の催奇形性. 基礎と臨床. 1977;11:74-84.
4.3.42	—	市橋直樹, 和泉智子, 高木肇, 楊美雪, 樋口実穂, 南波正ほか. ビタミン D ₃ 外用薬とステロイド外用薬との併用療法の検討 – weekday と weekend の使い分け –. 新薬と臨床. 2004;53:427-33.
4.3.43	—	今泉尚志, 鶴田真章, 北垣忠温, 小野正博, 白川清美, 永田充宏ほか. Calcipotriol (MC903)のラットおよびイヌを用いた単回投与毒性試験. J Toxicol Sci. 1996;21 Suppl 2:277-85.
4.3.44	—	今泉尚志, 鶴田真章, 小池嘉秀, 小野正博, 白川清美, 永田充宏ほか. Calcipotriol (MC903)のイヌを用いた経皮投与による 26 週間反復投与毒性試験. J Toxicol Sci. 1996;21 Suppl 2:365-87.
4.3.45	—	今泉尚志, 鶴田真章, 小池嘉秀, 小野正博, 白川清美, 永田充宏ほか. Calcipotriol (MC903)のイヌを用いた経皮投与による 4 週間反復投与毒性試験および 4 週間回復試験. J Toxicol Sci. 1996;21 Suppl 2:309-23.
4.3.46	—	巖原馨. Betamethasone 誘導体の急性ならびに亜急性毒性に関する研究. 四国医誌 1973; 28: 153-79.
4.3.47	—	北垣忠温, 小熊義宏, 横田二三夫, 小野正博, 白川清美, 永田充宏ほか. Calcipotriol (MC903)の変異原性試験. J Toxicol Sci. 1996;21 Suppl 2:465-74.
4.3.48	—	北垣忠温, 鈴木登志郎, 小池嘉秀, 小野正博, 白川清美, 永田充宏ほか. Calcipotriol (MC903)のラットを用いた経皮投与による 26 週間反復投与毒性試験. J Toxicol Sci. 1996;21 Suppl 2:345-63.
4.3.49	—	北垣忠温, 鈴木登志郎, 小池嘉秀, 小野正博, 白川清美, 永田充宏ほか. Calcipotriol (MC903)のラットを用いた皮下投与による 26 週間反復投与毒性試験および 5 週間回復試験. J Toxicol Sci. 1996;21 Suppl 2:325-43.
4.3.50	—	北垣忠温, 鈴木登志郎, 小池嘉秀, 小野正博, 白川清美, 永田充宏ほか. Calcipotriol (MC903)のラットを用いた経皮投与による 4 週間反復投与毒性試験および 4 週間回復試験. J Toxicol Sci. 1996;21 Suppl 2:287-307.

1.12 添付資料一覧
ドボベット®軟膏

資料番号	試験番号	著者、表題、掲載誌など
4.3.51	—	水谷仁. 活性型ビタミン D ₃ 外用薬の使用上の留意点. 医薬ジャーナル 2003;39:830-5.
4.3.52	—	森田明理. PUVA 療法. 皮膚科診療プラクティス 16 乾癬にせまる. 文光堂. 2004;93-7.
4.3.53	—	川原繁. ビタミン D 製剤の正しい使い方とそのエビデンス 乾癬. 薬局 2008;59:72-7.
4.3.54	—	猿川麻衣子, 長尾麻由子, 五十嵐敦之. 酪酸プロピオン酸ベタメタゾンとカルシポトリオール併用で改善した尋常性乾癬の 3 例. 新薬と臨床. 2007;56:47-52.
4.3.55	—	須田たかね, 照井正. 乾癬の病態 (後編) —乾癬の治療—. 西日皮膚. 2006;68:656-64.
4.3.56	—	鈴木登志郎, 内山長久, 小池嘉秀, 小野正博, 白川清美, 永田充宏ほか. Calcipotriol (MC903) の生殖・発生毒性試験 (第 1 報) —ラット皮下投与による妊娠前および妊娠初期投与試験—. J Toxicol Sci. 1996;21 Suppl 2:389-401.
4.3.57	—	富田正俊, 白川清美, 正木啓二, 小西良士, 江角凱夫, 二宮真一ほか. MC903 の体内動態 (第 1 報) :ラットにおける単回皮下投与時の吸収, 分布, 代謝, 排泄, 胎盤通過性および乳汁移行. 薬物動態. 1996;11:57-80.
4.3.58	—	富田正俊, 白川清美, 正木啓二, 小西良士, 江角凱夫, 二宮真一ほか. MC903 の体内動態 (第 3 報) :ラットにおける反復経皮および皮下投与時の吸収, 分布, 代謝, 排泄および肝薬物代謝酵素系に及ぼす影響. 薬物動態. 1996;11:93-105.
4.3.59	—	富田正俊, 白川清美, 正木啓二, 小西良士, 江角凱夫, 二宮真一ほか. MC903 の体内動態 (第 2 報) :ラットにおける単回経皮投与時の吸収, 分布, 代謝, 排泄. 薬物動態. 1996;11:81-92.
4.3.60	—	富田正俊, 白川清美, 正木啓二, 小西良士, 江角凱夫, 二宮真一ほか. MC903 の体内動態 (第 4 報) :イヌにおける単回経皮および皮下投与時の吸収, 代謝および排泄. 薬物動態. 1996;11:106-18.
4.3.61	—	内山長久, 鈴木登志郎, 小池嘉秀, 小野正博, 白川清美, 永田充宏ほか. Calcipotriol (MC903) の生殖・発生毒性試験 (第 3 報) —ウサギ皮下投与による器官形成期投与試験—. J Toxicol Sci. 1996;21 Suppl 2:425-38.
4.3.62	—	内山長久, 鈴木登志郎, 小池嘉秀, 小野正博, 白川清美, 永田充宏ほか. Calcipotriol (MC903) の生殖・発生毒性試験 (第 4 報) —ラット皮下投与による周産期および授乳期投与試験—. J Toxicol Sci. 1996;21 Suppl 2:439-55.
4.3.63	—	内山長久, 鈴木登志郎, 小池嘉秀, 小野正博, 白川清美, 永田充宏ほか. Calcipotriol (MC903) の生殖・発生毒性試験 (第 2 報) —ラット皮下投与による器官形成期投与試験—. J Toxicol Sci. 1996;21 Suppl 2:403-24.

1.12 添付資料一覧
ドボベツト®軟膏

資料番号	試験番号	著者、表題、掲載誌など
4.3.64	—	山田秀雄, 堤内正美, 中野正行, 川原政一, 高嶋彰, 西内偉格ほか. Betamethasone 17,21-dipropionate (S-3440) の吸収, 分布, 代謝および排泄に関する研究 (第2報) マウスおよびラットにおける体内分布. 応用薬理. 1981;21:621-31.
4.3.65	—	山田秀雄, 中野正行, 川原政一, 竹内正治, 西内偉格. Betamethasone 17,21-dipropionate (S-3440) の吸収, 分布, 代謝および排泄に関する研究 (第1報) ラットにおける経皮吸収. 応用薬理. 1981;21:613-20.
4.3.66	—	山田秀雄, 中野正行, 市橋輝久, 竹内正治, 木下春樹, 長谷川靖彦ほか. Betamethasone 17,21-dipropionate (S-3440) 軟膏塗布後のマウス・ウサギ胎仔内濃度と催奇形性. 応用薬理. 1981;21:645-55.
4.3.67	—	山田秀雄, 富田裕, 中川有造, 中野正行, 川原政一, 桜川栄一ほか. Betamethasone 17,21-dipropionate (S-3440) の吸収, 分布, 代謝および排泄に関する研究 (第3報) マウスおよびラットにおける排泄ならびにラットおよびウサギにおける代謝. 応用薬理. 1981;21:633-44.
4.3.68	—	Hegy Z, Zwicker S, Bureik D, Peric M, Koglin S, Batycka-Baran A, et al. Vitamin D analog calcipotriol suppresses the Th17 cytokine-induced proinflammatory S100 "alarmins" psoriasin (S100A7) and koebnerisin (S100A15) in psoriasis. J Invest Dermatol. 2012;132:1416-24.
4.3.69	—	Peric M, Koglin S, Dombrowski Y, Gross K, Bradac E, Büchau A, et al. Vitamin D analogs differentially control antimicrobial peptide/"alarmin" expression in psoriasis. PLoS One. 2009;4:e6340.
4.3.70	—	吉川義頭, 武藤雅彦. 遺伝疾患としての乾癬. 皮膚科診療プラクティス 16 乾癬にせまる. 文光堂. 2004;45-50
4.3.71	—	Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: A Population-Based Study. Arch Dermatol. 2005;141:1537-41.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.1 第5部（モジュール5）目次

該当せず

5.2 臨床試験一覧表

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

提出資料なし

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

提出資料なし

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書

提出資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	報告書番号	報告書の表題	評価/ 参考
5.3.1.4.1	176744	Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of Betamethasone Dipropionate, Betamethasone 17-Propionate, Calcipotriol, and MC1080 in Human K2 EDTA Plasma by LC/MS/MS; [REDACTED] Report # 176744; Sponsor Reference # VP1102	評価
5.3.1.4.2	177214	Partial Validation for the Use of Internal Standards Betamethasone-d10 Dipropionate and Betamethasone17-Propionate-d5, Addendum to [REDACTED] Validation Report Number: 176744; [REDACTED] Report Number: 177214; Sponsor Reference # VP1104	評価
5.3.1.4.3	176745	Long-term Frozen Stability of Betamethasone Dipropionate, Betamethasone 17-Propionate, Calcipotriol, and MC1080 in Human K2 EDTA Plasma by LC/MS/MS; [REDACTED] Report # 176745; Sponsor Reference # VP1108	評価

1.12 添付資料一覧
ドボベツト®軟膏

資料番号	報告書番号	報告書の表題	評価/ 参考
5.3.1.4.4	178816	Partial Validation for the Use of Internal Standard MC1080-d4, Addendum 2 to ■■■ Validation Report Number 176744; ■■■ Report Number: 178816; Sponsor Reference # VP1207	評価
5.3.1.4.5	MCB 0904	The Pharmacokinetics of LEO 90105 (calcipotriol hydrate plus betamethasone dipropionate) in Japanese Subjects With Extensive Psoriasis Vulgaris	評価
5.3.1.4.6	177902	The Determination of Betamethasone Dipropionate, Betamethasone 17-Propionate, Calcipotriol, and MC1080 in Human Plasma by LC/MS/MS	評価
5.3.1.4.7	177902 Addendum	The Determination of Betamethasone Dipropionate, Betamethasone 17-Propionate, Calcipotriol, and MC1080 in Human Plasma by LC/MS/MS, Chromatograms	評価

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

提出資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

提出資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

提出資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
5.3.3.1.1	MCB 0901	Skin Irritation Test of LEO 90105 A single centre, randomised, controlled, investigator blinded study with intra-individual comparison of the active formulation and its components	評価
5.3.3.1.2	MCB 0902	Multiple Dose Study of LEO 90105 A phase 1 study evaluating the safety of LEO 90105 and its vehicle, after multiple administration on intact skin of healthy Japanese male subjects	評価
5.3.3.1.3	MCB 9901 NL	Absorption of ³ H-calcipotriol and ³ H-betamethasone dipropionate from Daivonex® Leo and LEO 90105 in 24 healthy volunteers	参考

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

提出資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

提出資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

提出資料なし

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

提出資料なし

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
5.3.4.1.1	MCB 9902 FR	<i>In vivo</i> bioequivalence study of betamethasone dipropionate in LEO 90105 and Diprosone® ointment according to the FDA guideline for vasoconstrictor bioassay	参考
5.3.4.1.2	MCB 9903 DE	Assessment of the atrophogenic potential and dermal tolerance of LEO 90105 compared to Diprosone® ointment	参考

5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
5.3.4.2.1	MCB 0904	The pharmacokinetics of LEO 90105 (calcipotriol hydrate plus betamethasone dipropionate) in Japanese subjects with extensive psoriasis vulgaris.	評価

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
5.3.5.1.1	MCB 0903	Efficacy and safety of LEO 90105 ointment (calcipotriol hydrate plus betamethasone dipropionate) in Japanese subjects with psoriasis vulgaris	評価
5.3.5.1.2	MCB 0003 INT	Calcipotriol/Betamethasone dipropionate once daily in psoriasis vulgaris	参考
5.3.5.1.3	MCB 9905 INT	Calcipotriol/betamethasone once and twice daily in psoriasis	参考

1.12 添付資料一覧
ドボベツト®軟膏

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
		vulgaris.	
5.3.5.1.4	MCB 9802 INT	Calcipotriol/Betamethasone in plaque psoriasis (psoriasis vulgaris).	参考
5.3.5.1.5	MCB 9904 INT	Calcipotriol/Betamethasone versus calcipotriol alone versus betamethasone alone in psoriasis vulgaris.	参考
5.3.5.1.6	MCB 0002 INT	Different treatment regimens with Calcipotriol/Betamethasone ointment and Calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris	参考
5.3.5.1.7	MCB 0102 INT	Repeated courses of calcipotriol/betamethasone dipropionate in psoriasis vulgaris	参考
5.3.5.1.8	MCB 0001 INT	Calcipotriol/betamethasone once daily versus tacalcitol once daily in psoriasis vulgaris	参考
5.3.5.1.9	MCB 0201 FR	Effect of calcipotriol/betamethasone ointment compared to betamethasone dipropionate ointment on the HPA axis in patients with psoriasis vulgaris.	参考

5.3.5.2 非対照試験報告書

提出資料なし

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
5.3.5.3.1	—	Integrated Summary of Safety Statistical Report, Statistical Tables	参考
5.3.5.3.2	—	Patient narratives of Short-Term Core Studies	参考

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/ 参考
5.3.5.4.1	MCB 0101 FR	Photo-toxicity study. Assessment of the phototoxic potential of LEO 90105	参考
5.3.5.4.2	MCB 0202 FR	Repeat insult patch test with LEO 90105 – A study on the sensitisation potential of LEO 90105 and the ointment vehicle when applied on healthy skin in 200 healthy subjects	参考
5.3.5.4.3	MCB 0204 FR	Assessment of the photosensitisation potential of LEO 90105	参考

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	試験番号	報告書の表題	評価/参考
5.3.6.1	—	Periodic Safety Update Report PSUR_21_20_01 Date of report 16-Mar-2013	参考
5.3.6.2	—	EU-Risk Management Plan Date of report 12-Sep-2012	参考

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
5.3.7.1	—	国内臨床試験の症例一覧表	—
5.3.7.2	—	国内臨床試験の副作用発現症例一覧表	—
5.3.7.3	—	国内臨床試験の重篤な有害事象発現症例一覧表	—
5.3.7.4	—	国内臨床試験の臨床検査値異常変動症例一覧表	—
5.3.7.5	—	国内臨床試験の臨床検査値の個別推移図	—

5.4 参考文献

資料番号	報告書番号	著者、表題、掲載誌など
5.4.1	—	Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, Richards DF, Crain C, Savelkoul HF, et al. <i>In vitro</i> generation of interleukin 10-producing regulatory CD4 ⁺ T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. J Exp Med. 2002;195:603-16.
5.4.2	—	Callen JP, Krueger GG, Lebwohl M, McBurney EI, Mease P, Menter A, et al. AAD consensus statement on psoriasis therapies. J Am Acad Dermatol. 2003;49:897-9.
5.4.3	—	Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Nogales KE, Tian S, Cardinale I, et al. Integrative responses to IL-17 and TNF- α in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. J Invest Dermatol. 2011;131:677-87.
5.4.4	—	Diprosone® brand of betamethasone dipropionate Ointment, USP 0.05% (potency expressed as betamethasone) For Dermatologic Use Only – Not for Ophthalmic Use. Product Information.
5.4.5	—	Downs AMR. Overnight application of Dovobet® ointment is effective in scalp psoriasis. Br J Dermatol. 2004;151 Suppl 68:52.
5.4.6	—	Emerson RM, Howlett C. Successful treatment of scalp psoriasis with Dovobet® ointment. Br J Dermatol. 2004;151 Suppl 68:52-3.

1.12 添付資料一覧
ドボベツト®軟膏

資料番号	報告書番号	著者、表題、掲載誌など
5.4.7	—	Fukuoka M, Ogino Y, Sato H, Ohta T, Komoriya K, Nishioka K, et al. RANTES expression in psoriatic skin, and regulation of RANTES and IL-8 production in cultured epidermal keratinocytes by active vitamin D ₃ (tacalcitol). Br J Dermatol. 1998;138:63-70.
5.4.8	—	Fukuya Y, Higaki M, Higaki Y, Kawashima M. Effect of vitamin D ₃ on the increased expression of Bcl-xL in psoriasis. Arch Dermatol Res. 2002;293:620-5.
5.4.9	—	Fullerton A, Fischer T, Lahti A, Wilhelm KP, Takiwaki H, Serup J. Guidelines for measurement of skin colour and erythema. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. Contact Dermatitis. 1996;35:1-10.
5.4.10	—	Gelfand JM, Feldman SR, Stern RS, Thomas J, Rolstad T, Margolis DJ. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: A study from the US population. J Am Acad Dermatol 2004; 51: 704-8.
5.4.11	—	Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: A Population-Based Study. Arch Dermatol. 2005;141:1537-41.
5.4.12	—	Girolomoni G, Mrowietz U, Paul C. Psoriasis: rationale for targeting interleukin-17. Br J Dermatol. 2012;167: 717-24.
5.4.13	—	Gottlieb AB, Miller B, Lowe N, Shapiro W, Hudson C, Bright R, et al. Subcutaneously administered efalizumab (anti-CD11a) improves signs and symptoms of moderate to severe plaque psoriasis. J Cutan Med Surg. 2003;7:198-207.
5.4.14	—	Gottlieb AB. Psoriasis. DMO. 1998;1:195-202.
5.4.15	—	Guidance: Topical Dermatologic Corticosteroids: <i>In vivo</i> Bioequivalence. Division of Bioequivalence, Office of Generic Drugs, Food and Drug Administration, Rockville, MD, June 2, 1995.
5.4.16	—	Koo JY. Current consensus and update on psoriasis therapy: A perspective from the U.S. J Dermatol. 1999;26:723-33.
5.4.17	—	Kragballe K, Barnes L, Hamberg KJ, Hutchinson P, Murphy F, Møller S, et al. Calcipotriol cream with or without concurrent topical corticosteroid in psoriasis: tolerability and efficacy. Br J Dermatol. 1998;139:649-54.
5.4.18	—	Kragballe K, Iversen L. Calcipotriol. A new topical antipsoriatic. Dermatol Clin. 1993;11:137-41.
5.4.19	—	Lebwohl M, Siskin SB, Epinette W, Breneman D, Funicella T, Kalb R, et al. A multicenter trial of calcipotriene ointment and halobetasol ointment compared with either agent alone for the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol. 1996;35(2 Pt 1):268-9.
5.4.20	—	Lebwohl MG, Tan MH, Meador SL, Singer G. Limited application of fluticasone propionate ointment, 0.005% in patients with psoriasis of the face and intertriginous areas. J Am Acad Dermatol. 2001;44:77-82.
5.4.21	—	Long CC, Finlay AY. The finger-tip unit: a new practical measure. Clin Exp Dermatol. 1991;16:444-7.
5.4.22	—	Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. Nature. 2007;445:866-73.

1.12 添付資料一覧
ドボベツト®軟膏

資料番号	報告書番号	著者、表題、掲載誌など
5.4.23	—	Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. J Am Acad Dermatol. 2009;60:643-59.
5.4.24	—	Ortonne JP. Psoriasis: new treatment modality with calcipotriol and betamethasone dipropionate. Nouv Dermatol. 1994;13:746-51.
5.4.25	—	Patel B, Siskin S, Krazmien R, Lebwohl M. Compatibility of calcipotriene with other topical medications. J Am Acad Dermatol. 1998;38(6 Pt 1):1010-1.
5.4.26	—	Ruzicka T, Lorenz B. Comparison of calcipotriol monotherapy and a combination of calcipotriol and betamethasone valerate after 2 weeks' treatment with calcipotriol in the topical therapy of psoriasis vulgaris: a multicentre, double-blind, randomized study. Br J Dermatol. 1998;138:254-8.
5.4.27	—	Singh S, Reddy DC, Pandey SS. Topical therapy for psoriasis with the use of augmented betamethasone and calcipotriene on alternate weeks. J Am Acad Dermatol. 2000;43(1 Pt 1):61-5.
5.4.28	—	Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, Nakagawa H, Iizuka H; JAPANESE SOCIETY FOR PSORIASIS RESEARCH. Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008. J Dermatol. 2011;38:1125-9.
5.4.29	—	安部正敏, 石川治. 活性型ビタミン D ₃ のどれを使うか? . Visual Dermatology. 2005;4:222-7.
5.4.30	—	飯塚一. 乾癬治療のピラミッド計画. 日皮会誌. 2006;116:1285-93.
5.4.31	—	市橋直樹, 和泉智子, 高木肇, 楊美雪, 樋口実穂, 南波正ほか. ビタミン D ₃ 外用薬とステロイド外用薬との併用療法の検討 - weekday と weekend の使い分け -. 新薬と臨牀. 2004;53:427-33.
5.4.32	—	梅澤慶紀. 世界標準の治療指針 乾癬の治療. 日皮会誌. 2006;116:1721-38.
5.4.33	—	小澤明. 乾癬 2006. 日皮会誌. 2006;116:143-63.
5.4.34	—	川田暁. 乾癬の疫学と治療 - 最新の知見. 総合臨牀. 2007;56:3285-6.
5.4.35	—	Kawada A, Tezuka T, Nakamizo Y, Kimura H, Nakagawa H, Ohkido M, et al. A survey of psoriasis patients in Japan from 1982 to 2001. J Dermatol Sci. 2003;31:59-64.
5.4.36	—	猿川麻衣子, 永尾麻由子, 五十嵐敦之. 酪酸プロピオン酸ベタメタゾンとカルシポトリオールとの併用で改善した尋常性乾癬の 3 例. 新薬と臨牀. 2007;56:47-52.
5.4.37	—	菅井順一. Combination therapy, sequential therapy & rotation therapy. 皮膚科診療プラクティス 16 乾癬にせまる. 文光堂. 2004 p151-4.
5.4.38	—	須田たかね, 照井正. 乾癬の病態 (後編) - 乾癬の治療 -. 西日皮膚. 2006;68:656-64.
5.4.39	—	中川秀己, 五十嵐敦之, 江藤隆史, 小澤明, 根本治. 乾癬における患者満足度調査 (第二報) - 患者満足度に影響を及ぼす因子の検討 -. 日皮会誌. 2005;115:1449-59.

1.12 添付資料一覧

ドボベツト®軟膏

資料番号	報告書番号	著者、表題、掲載誌など
5.4.40	—	中川秀己, 菅井順一. アンケート結果にみる乾癬患者の薬剤使用の実態. Mebio 2002;19:8-11.
5.4.41	—	水谷仁. 活性型ビタミン D ₃ 外用薬の使用上の留意点. 医薬ジャーナル. 2003;39:830-5.
5.4.42	—	森田明理. PUVA 療法. 皮膚科診療プラクティス 16 乾癬にせまる. 文光堂. 2004 p93-7.
5.4.43	—	吉川義顕, 武藤雅彦. 遺伝疾患としての乾癬. 皮膚科診療プラクティス 16 乾癬にせまる. 文光堂. 2004 p45-50.
5.4.44	—	吉川邦彦, 野村政夫, 東山真理, 撫養宗信, 中村敏明, 大畑千佳ほか. MC903 軟膏の臨床薬理試験 - 尋常性乾癬患者における薬物動態試験 -. 臨床医薬. 1995;11:2379-89.