

ドボベット[®]軟膏

第2部（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）

2.2 緒言*

レオ ファーマ株式会社

* 新薬承認情報提供時に修正した。（修正前：諸言）

2.2 緒言*

尋常性乾癬は慢性皮膚疾患のひとつで、免疫・炎症反応、表皮角化細胞の増殖及び分化異常を特徴とする。皮膚病変は、境界明瞭で紅斑、肥厚、鱗屑を伴い、好発部位は頭部、肘、膝、腰臀部、手、足、爪である。乾癬は患者の日常生活の妨げとなる深刻な疾患であり、健康関連 QOL にも重大な影響を及ぼし、その程度は皮膚病変が広がるにつれて増大する [1]。

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、患者は長期にわたる治療を余儀なくされている。したがって、治療の目的は、紅斑、肥厚、鱗屑の程度を軽減し、そう痒などの合併症状を改善することである。

乾癬の主な治療方法には、外用療法、光線療法及び全身療法の 3 つがあり、それぞれの特性による長短を考え、単剤療法、併用療法など、種々の工夫がなされている。乾癬の外用療法では、活性型ビタミン D₃ 誘導体及び副腎皮質ホルモン（以下、ステロイド）外用剤が基礎治療薬として汎用されており、これら薬剤の併用使用による優れた臨床的有効性は国内外の複数の臨床試験で確認されている [2,3,4,5,6,7,8]。両薬剤の併用使用では、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。

これら薬剤の併用にはいくつかの方法があり、①朝にステロイド外用剤、夜に活性型ビタミン D₃ 外用剤を塗布する方法、②平日に活性型ビタミン 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 [9]。これらの方法では、塗布回数が多い、患者が塗布を行う上で複雑である、場合によってはベタベタした軟膏を朝に塗布する必要があり、外見を気にして受け入れ難いといった不便な点がある。また、ビタミン D₃ 誘導体とステロイド外用剤では、安定である至適 pH がそれぞれ異なり [10]、混合することにより各薬剤の力価が低下する等の配合不適と判断される組み合わせがあることが報告されており [11]、両薬剤を同一部位に同時に塗布すること、両剤を混合することは避けるべきである。このように、現行の併用方法ではコンプライアンスの低下や有効性の欠如につながる可能性があることから、活性型ビタミン D₃ 誘導体とステロイドをあらかじめ混合した配合剤の開発が開始された。

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。

本剤は、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）とベタ

* 新薬承認情報提供時に修正した。（修正前：諸言）

2.2 緒言*

ドボベツト[®]軟膏

メタゾンジプロピオン酸エステル (0.643 mg/g、ベタメタゾンとして 0.5 mg/g) を含有している。

なお、カルシポトリオール (無水物) 及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルは、それぞれ「ドボネックス[®]軟膏 50 µg/g」、「リンデロン[®]-DP 軟膏」として日本で既に市販されている。

本剤は、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、推奨使用期間 4 週間の用法で承認されており、欧州諸国及び中国をはじめとする欧州以外の国においても販売されている。2005 年には欧州やカナダで実施された臨床試験データを利用し米国で本剤の承認申請を行い、2006 年に承認された。2014 年 (平成 26 年) 3 月現在、97 カ国で承認を取得しており、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) [12]。

日本では尋常性乾癬患者を対象とした本剤の有効性及び安全性を検討する二重盲検比較試験 (MCB 0903 試験) を実施し、本剤 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、本剤の有効性が対照群に比べて統計学的に優れていることを検証した。さらに、日本人尋常性乾癬患者で比較的広範囲の病変を有する患者を対象に、LEO 90105 を単回塗布後及び反復塗布後 1 週並びに 2 週での各配合成分及び代謝物の血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、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なかった。また、重度の乾癬患者に大量塗布した場合でも、有害事象の発現率や内容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かったことを確認した。

これら臨床成績に基づき、本医薬品の新医薬品としての製造販売承認申請を以下の内容で行う。

一般名	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
販売名	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。

* 新薬承認情報提供時に修正した。(修正前: 諸言)

参考文献

- 1 Gelfand JM, Feldman SR, Stern RS, Thomas J, Rolstad T, Margolis DJ et al. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: A study from the US population. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 704-8. (第 5.4.10 項)
- 2 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)
- 3 Ruzicka R and 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)
- 4 Ortonne JP. Psoriasis: new treatment modality with calcipotriol and betamethasone dipropionate. *Nouv Dermatol* 1994; 13: 746-51. (第 5.4.24 項)
- 5 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: 268-9. (第 5.4.19 項)
- 6 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. (第 5.4.27 項)
- 7 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)
- 8 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)
- 9 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)
- 10 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)
- 11 小澤明. 乾癬 2006. *日皮会誌* 2006;116:143-63. (第 5.4.33 項)
- 12 Periodic Safety Update Report PSUR_21_20_01 Date of report 16-Mar-2013. (第 5.3.6.1 項)

* 新薬承認情報提供時に修正した。(修正前：諸言)