

再審査報告書

令和 3 年 10 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① <u>ドボベツト軟膏</u> ② <u>ドボベツトゲル</u> ③ <u>ドボベツトフォーム</u>
有 効 成 分 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
申 請 者 名	レオ ファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	尋常性乾癬
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、1 日 1 回、患部に適量塗布する。
承 認 年 月 日	① <u>平成 26 年 7 月 4 日</u> ② <u>平成 30 年 2 月 16 日</u> ③ <u>令和 3 年 1 月 6 日</u>
再 審 査 期 間	① <u>6年</u> ② <u>①の残余期間（平成30年2月16日～令和2年7月3日）</u> ③ なし
承 認 条 件	該当なし
備 考	

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、医薬品リスク管理計画は、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ドボベツト軟膏及びドボベツトゲル（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・高カルシウム血症 ・急性腎障害	・紫外線照射による皮膚癌	＜ドボベツト軟膏＞ ・使用実態下での長期観察（必要に応じて繰り返し使用）における安全性 ＜ドボベツトゲル＞ ・使用実態下での頭皮に尋常性乾癬を有する患者への使用例における安全性
有効性に関する検討事項		
＜ドボベツト軟膏＞ ・使用実態下での長期観察（必要に応じて繰り返し使用）における有効性 ＜ドボベツトゲル＞ ・使用実態下での頭皮に尋常性乾癬を有する患者への使用例における有効性		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
＜ドボベツト軟膏＞ ・特定使用成績調査（必要に応じた繰り返し使用についての長期観察） ＜ドボベツトゲル＞ ・特定使用成績調査（頭皮に尋常性乾癬を有する患者）	＜ドボベツト軟膏＞ ・特定使用成績調査（必要に応じた繰り返し使用についての長期観察） ＜ドボベツトゲル＞ ・特定使用成績調査（頭皮に尋常性乾癬を有する患者）	・患者向け資材の作成と提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 及び表 4 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査 I の概要（軟膏）

ドボベツト軟膏：長期使用に関する特定使用成績調査	
目的	製造販売後の使用実態下での長期使用例（必要に応じて繰り返し使用）における安全性・有効性について確認する。
安全性検討事項	高カルシウム血症、急性腎障害、使用実態下での長期観察（必要に応じて繰り返し使用）における安全性
有効性に関する検討事項	使用実態下での長期観察（必要に応じて繰り返し使用）における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	尋常性乾癬に対して本剤を初めて投与する患者
実施期間	平成 26 年 9 月～平成 29 年 9 月
目標症例数	300 例
観察期間	52 週
実施施設数	121 施設
収集症例数	379 例
安全性解析対象症例数	344 例
有効性解析対象症例数	338 例
備考	

表 4 特定使用成績調査Ⅱの概要（ゲル）

ドボベツゲル：頭皮への使用に関する特定使用成績調査	
目的	製造販売後の使用実態下での頭皮に尋常性乾癬を有する患者への使用例における安全性・有効性について確認する。
安全性検討事項	高カルシウム血症、急性腎障害、使用実態下での頭皮に尋常性乾癬を有する患者への使用例における安全性
有効性に関する検討事項	使用実態下での頭皮に尋常性乾癬を有する使用例における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて投与し、かつ頭皮の尋常性乾癬に使用する患者
実施期間	平成 30 年 6 月～令和 2 年 3 月
目標症例数	300 例
観察期間	8 週
実施施設数	114 施設
収集症例数	360 例
安全性解析対象症例数	284 例
有効性解析対象症例数	272 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 5 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 5 患者向け資材の作成と提供の概要

患者向け資材の作成と提供（軟膏・ゲル共通）	
目的	本剤による高カルシウム血症・急性腎障害の予防と早期発見のための注意事項について患者の確実な理解を促し、患者に適正使用の理解を確実にし、長期使用時の医師受診（経過観察）を促すため。
安全性検討事項	高カルシウム血症、急性腎障害、使用実態下での長期観察（必要に応じて繰り返し使用）における安全性
具体的な方法	納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	平成 26 年 9 月～継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

4.1.1 特定使用成績調査Ⅰ（軟膏）

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用等の発現状況は表 6 のとおりで、発現は認められなかった。

表 6 特定使用成績調査Ⅰ及びⅡにおける副作用・感染症発現状況

	特定使用成績調査Ⅰ（軟膏）		特定使用成績調査Ⅱ（ゲル）	
安全性解析対象症例数	344		284	
安全性検討事項	重篤	非重篤	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク				
高カルシウム血症※ ¹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
急性腎障害※ ²	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

特定使用成績調査Ⅰ：MedDRA/J ver. 22.0、特定使用成績調査Ⅱ：MedDRA/J ver. 23.0

※¹：MedDRA/J PT：高カルシウム血症

※²：MedDRA/J PT：急性腎障害

重要な不足情報について、軟膏の使用実態下において、長期観察（必要に応じて繰り返し使用）時の安全性を検討した結果、特定使用成績調査Ⅰ（軟膏）の副作用発現割合は1.7%（6/344例）、発現件数は7件であった。ドボベツト軟膏の承認時までの副作用の発現割合3.8%（9/239例）を上回ることにはなかった。発現した副作用は、そう痒症3件、紅斑、体部白癬、ざ瘡及び口囲皮膚炎が各1件であった。いずれも既知・非重篤な皮膚症状で、転帰はいずれも回復又は軽快であった。投与期間ごとの副作用発現割合は、1～4週0.3%（1/344例）、5～20週0.6%（2/329例）、21～36週0.7%（2/267例）、37～52週0.4%（1/229例）であり、投与期間の長期化に伴う発現割合の上昇は認められなかった。

以上のことから、本調査の副作用発現状況に関して新たな安全性上の懸念は認められていないと考えた。

4.1.2 特定使用成績調査Ⅱ（ゲル）

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用等の発現状況は表 6 のとおりで、発現は認められなかった。

重要な不足情報について、ゲルの使用実態下において、頭皮に尋常性乾癬を有する患者の安全性を検討した結果、特定使用成績調査Ⅱ（ゲル）の副作用発現割合は1.4%（4/284例）、発現件数は5件であった。ドボベツトゲルの承認時までの副作用等の発現割合5.9%（6/101例）と比べ、頭皮に尋常性乾癬を有する患者を対象とした調査であるため単純比較は困難であるものの、承認時までの発現割合を上回ることにはなかった。発現した副作用は、適用部位毛包炎2件、適用部位ざ瘡、皮膚乾燥及び皮膚萎縮が各1件であった。いずれも既知・非重篤な皮膚症状で、転帰はいずれも回復又は軽快であった。

以上のことから、本調査の副作用発現状況に関して新たな安全性上の懸念は認められていないと考えた。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知¹⁾・重篤3例8件（軟膏のみ）、既知²⁾・重篤1例1件（軟膏のみ）、未知・非重篤42例53件（軟膏のみ）、11例17件（ゲルのみ）であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に、重要な潜在的リスクである紫外線照射による皮膚癌に該当する報告³⁾はなかった。

再審査期間中に入手した副作用報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」の記載から予測できない主な副作用⁴⁾は、表7のとおりであり、軟膏45例61件、ゲル11例17件であった。

急性腎障害の転帰は死亡であり、同症例にみられた高カルシウム血症の重篤性は死亡につながる恐れのあるものであったことから、いずれの事象も添付文書に記載されているものの致命的な転帰の記載がないため未知の副作用として扱った。軟膏で発現した重篤な副作用3例8件については、本剤投与後に発現しているため、本剤との因果関係は否定できないが、クッシング症候群（転帰：未回復）1例は併用薬の影響が考えられ、副腎機能不全及び高血糖の1例は、いずれの事象も

¹⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

²⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

³⁾ MedDRA/JのSOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に該当する副作用を個々に検討した

⁴⁾ 軟膏あるいはゲルにおいて、総数で2例以上又は重篤症例1例以上の発現がみられた事象についてまとめた

本剤継続中に軽快した。転帰死亡の1例は、慢性心不全、慢性腎不全、肥大型心筋症、糖尿病及び甲状腺機能低下症を合併しており、全身状態の悪化から急性腎障害、多臓器機能不全症候群、心不全及び呼吸不全に至り死亡した可能性も考えられ、高カルシウム血症は併用薬の影響も考えられた。

いずれも件数が少なく、本剤投与との因果関係は明確ではないことから、添付文書への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	軟膏						ゲル					
	総数		重篤		非重篤		総数		重篤		非重篤	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	症数	件数
合計	45	61	3	8	42	53	11	17	0	0	11	17
内分泌障害	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
副腎機能不全	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
クッシング症候群	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	4	4	2	2	2	2	2	2	0	0	2	2
高カルシウム血症	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
高血糖	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	1	1	0	0	1	1	2	2	0	0	2	2
心臓障害	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
心不全	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
呼吸不全	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	5	7	0	0	5	7	0	0	0	0	0	0
下痢	2	2	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	11	11	0	0	11	11	2	2	0	0	2	2
皮膚変色	2	2	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	4	4	0	0	4	4	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	4	5	1	1	3	4	1	2	0	0	1	2
腎機能障害	2	2	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0
急性腎障害	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	10	11	1	1	9	10	2	2	0	0	2	2
悪寒	2	2	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0
倦怠感	3	3	0	0	3	3	2	2	0	0	2	2
多臓器機能不全症候群	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	3	3	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	2	2	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J version 23.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

有効性は、観察終了時点における皮膚症状に基づいて、担当医師が本剤の治療上の有効性を改善、不変、悪化、判定不能で評価した。

5.1 特定使用成績調査Ⅰ（軟膏）

本調査結果は表8のとおりであり、使用実態下において、ドボベット軟膏により改善が認められた。

なお、国内第Ⅲ相試験（MCB 0903）において、主要評価項目である「4週時の m-PASI スコアのベースラインからの変化率⁵⁾（平均値±標準偏差）」は、本剤群－64.3±24.7%であった。

⁵⁾ 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

表 8 有効性の評価結果（軟膏）

有効性解析 対象症例数 ^{※3}	改善	不変	悪化	判定不能
	例数（構成割合%）	例数（構成割合%）	例数（構成割合%）	例数
338 例	271 例（80.2%）	61 例（18.0%）	6 例（1.8%）	3 例 ^{※4}

^{※3} 判定不能 3 例を除外した例数

^{※4} 判定不能 3 例の内訳は、初回処方後来院なし、他剤を併用、担当医師変更により評価困難 各 1 例。

5.2 特定使用成績調査Ⅱ（ゲル）

本調査結果は表 9 のとおりであり、ドボベツトゲルにより改善が認められた。

本剤の国内第Ⅲ相試験（LP0076-1128）における有効性評価は、4 週終了時における標的病変における全般改善度⁶⁾で評価し、本剤群（ゲル）97.9%（92/94 例）、本剤群（軟膏）96.0%（96/100 例）であった。これらは本調査における有効性評価基準と異なるため、承認時までの試験との比較は困難であるものの、担当医師評価にて 90%を超える改善が認められたことから、使用実態下においても、本剤の有効性が確認できたと判断した。

表 9 有効性の評価結果（ゲル）

有効性解析 対象症例数 ^{※5}	改善	不変	悪化	判定不能
	例数（構成割合%）	例数（構成割合%）	例数（構成割合%）	例数
272 例	248 例（91.2%）	23 例（8.5%）	1 例（0.4%）	1 例 ^{※6}

^{※5} 判定不能症例 1 例を除外した例数

^{※6} 判定不能症例 1 例は、べたつきを理由に使用を中止したもの

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に、国内において緊急安全性情報、安全性速報、回収、出荷停止等の措置はなかった。

再審査期間中において、外国の措置報告は 1 件あり、研究報告はなかった（表 10）。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行い、現時点で対応中の事案はない。

表 10 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	企業中核データシートの改訂（令和元年 12 月）
研究報告	該当なし
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、医薬品リスク管理計画は、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施されたものと判断した。

以上

⁶⁾ 標的病変の臨床症状の重症度評価に基づき、臨床症状の「略治」又は乾癬症状の変化が「中等度改善」以上と判定された患者の割合