

劇薬、
処方箋医薬品^{注)}

尋常性乾癬治療剤

ドボベット[®]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

日本標準商品分類番号	872699
承認番号	22600AMX00752
薬価収載	2014年9月
販売開始	2014年9月
国際誕生	2001年3月

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

【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（バーチエット病は除く）、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 52.2µg（カルシポトリオールとして 50.0µg）、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 0.643mg
	添加物	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ステアリアルエーテル
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。）

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、 タカルシール、マキサカルシール等	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	ある。	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

軟膏及びゲル承認時までの国内臨床試験において、445例中17例（3.8%）に17件の副作用が認められた。副作用の内訳は、毛包炎5件、貧血及び尿中ブドウ糖陽性が各2件、白血球増加症、末梢性浮腫、肝機能異常、単純ヘルペス、膿疱性発疹、挫傷、乾癬の悪化及び色素脱失が各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) 急性腎障害（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障害があらわれることがある。血清クレアチニン上昇、BUN上昇等の異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。

※(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。

種類	頻度	1%以上	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

種類	頻度	1%以上	1%未満	頻度不明*
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
血液		白血球増加症、貧血		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、尿中ブドウ糖陽性		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 $1\alpha,25$ (OH) $_2$ D $_3$ 上昇、血清リン低下、血清 $1\alpha,25$ (OH) $_2$ D $_3$ 低下、乾癬のリバウンド

頻度は軟膏及びゲルの国内臨床試験の結果を合わせて算出した。
*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ため、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) 使用後:

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

(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50.0pg/mL及び30.0pg/mL)未満であった。血漿中カルシポトリオール濃度が定量された被験者2例でのC_{max}は56.1及び159pg/mL、AUC_{last}は28.1及び311h・pg/mLであった。血漿中ベタメタゾンジプロピオン酸エステル濃度が定量された被験者1例でのC_{max}は39.6pg/mL、AUC_{last}は41.24h・pg/mLであった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26.4~151pg/mLであり、AUC_{last}は27.9~736h・pg/mLであった。ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの主要代謝物の血漿中濃度は、各測定時で5~11例で定量された。各血漿中濃度が定量された被験者におけるC_{max}は30.3~910pg/mLであり、AUC_{last}は15.91~4732h・pg/mLであった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】

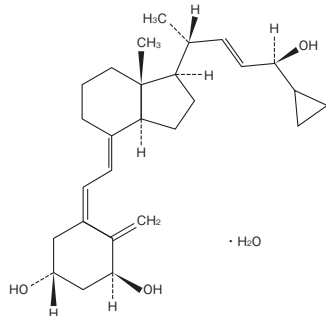
カルシポトリオール水和物

一般名：カルシポトリオール水和物 (JAN)

Calcipotriol Hydrate

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

構造式：



分子式：C₂₇H₄₀O₃ · H₂O

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。

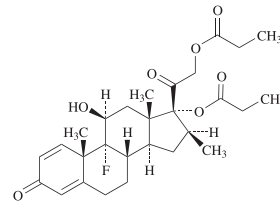
ベタメタゾンジプロピオン酸エステル

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-dipropanoate

構造式：



分子式：C₂₈H₃₇FO₇

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】

- 〈文献請求 No.〉
- 1) Dwyer, C. et al.: Lancet 338 (8769),764, 024-868
1991
 - 2) Cunliffe, W. J. et al.: J. Am. Acad. 024-869
Dermatol. 26 (5),736,1992
 - 3) Russell, S. et al.: Br. J. Dermatol. 130 024-870
(6),795,1994
 - 4) 富田正俊ほか：薬物動態 11 (1),57,1996 024-871
 - 5) 長谷川靖彦ほか：応用薬理 8 (6),705,1974 024-872
 - 6) 長谷川靖彦ほか：基礎と臨床 11 (6),1672, 024-873
1977
 - 7) レオファーマ社内資料：薬物動態試験
 - 8) レオファーマ社内資料：二重盲検比較試験
 - 9) Binderup L. et al.: Biochem Pharmacol. 37 024-874
(5),889,1988
 - 10) Kragballe K. et al.: Arch Dermatol Res. 024-875
282 (3),164,1990
 - 11) Kobayashi T. et al.: J Eur Acad 024-876
Dermatol Venereol. 5 (2),132,1995
 - 12) Peric M et al.: PLoS One 4, e6340,2009 024-877
 - 13) Hegyi Z et al.: J Invest Dermatol 132, 024-878
1416,2012
 - 14) Ahluwalia A.: Mediators Inflamm. 7 (3), 024-879
183,1998
 - 15) Umland SP. et al.: J Allergy Clin 024-880
Immunol. 100 (4),511,1997
 - 16) Lange K. et al.: Skin Pharmacol Appl 024-881
Skin Physiol. 13 (2),93,2000
 - 17) de Jong EC. et al.: J Leukoc Biol. 66 (2), 024-882
201,1999
 - 18) レオファーマ社内資料：薬効薬理試験

※※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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
ください。

協和キリン株式会社 くすり相談窓口
〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-9-2
電話 0120-850-150
受付時間 9：00～17：30（土・日・祝日及び弊社休日
を除く）

※※ 販売元

協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

※※ 製造販売元

レオファーマ株式会社
東京都千代田区神田神保町1-105

IG