

**ドボベツト軟膏
ドボベツトゲル
ドボベツトフォーム
に係る医薬品リスク管理計画書**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はレオ ファーマ株式会社にあります。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

ドボベツ軟膏、ドボベツゲル、ドボベツフォームに係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ドボベツ軟膏 ドボベツゲル ドボベツフォーム	有効成分	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
製造取得者名	レオ ファーマ株式会社	薬効分類	872699
提出年月		令和3年1月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
高カルシウム血症	3	紫外線照射による皮膚癌	6	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<ドボベツ軟膏>	7
急性腎障害	4			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<ドボベツゲル>	8
1.2. 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<ドボベツ軟膏>		9頁		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<ドボベツゲル>	9頁

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	10
追加の医薬品安全性監視活動	
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)<ドボベツ軟膏>	10
特定使用成績調査(頭皮に尋常性乾癬を有する患者)<ドボベツゲル>	11
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
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)<ドボベツ軟膏>	12
特定使用成績調査(頭皮に尋常性乾癬を有する患者)<ドボベツゲル>	12

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	13
追加のリスク最小化活動	
患者向け資材の作成と提供	13

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

令和3年1月19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都千代田区神田神保町 1-105

氏名：レオファーマ株式会社

代表取締役社長 櫻井 ステファン

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	① 2014年7月4日 ② 2018年2月16日 ③ <u>2021年1月6日</u>	薬効分類	872699
再審査期間	① 6年 ② ①の残余期間	承認番号	① 22600AMX00752 ② 23000AMX00433 ③ <u>30300AMX00001</u>
国際誕生日	2001年3月31日		
販売名	① ドボベツト [®] 軟膏 ② ドボベツト [®] ゲル ③ <u>ドボベツト[®]フォーム</u>		
有効成分	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		
含量及び剤形	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) ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 0.643 mg/g ① 軟膏 ② ゲル ③ <u>フォーム</u>		
用法及び用量	通常、1日1回、患部に適量塗布する。		
効能又は効果	尋常性乾癬		
承認条件	なし		
備考	<u>①、②の再審査期間は終了している。</u>		

変更の履歴
前回提出日：令和2年12月14日
<p>変更内容の概要：</p> <ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="204 472 1385 600">1. 「品目の概要」：「承認年月日」、「承認番号」、「販売名」、「含量及び剤形」にドボベツト®フォーム剤形追加承認に伴う内容の追記及び「備考」に再審査期間が終了している旨を追記<li data-bbox="204 629 1385 757">2. 「1.1 安全性検討事項」の重要な特定されたリスクである「高カルシウム血症」及び「急性腎障害」の「重要な特定されたリスクとした理由」にドボベツト®フォームの比較試験結果を反映<li data-bbox="204 786 1385 958">3. 「1.1 安全性検討事項」の「高カルシウム血症」、「急性腎障害」、「紫外線照射による皮膚癌」及び「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®軟膏>」の通常のリスク最小化活動の記載に添付文書新記載要領版の項目名を反映及び記載整備<li data-bbox="204 987 1385 1167">4. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」および「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の特定使用成績調査（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®軟膏>及び特定使用成績調査（頭皮に尋常性乾癬を有する患者）<ドボベツト®ゲル>の報告書の作成予定日の更新<li data-bbox="204 1196 1385 1234">5. 追加のリスク最小化活動として作成している「患者向け資材」の改訂
<p>変更理由：</p> <ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="204 1339 1385 1377">1. <u>ドボベツト®フォーム剤形追加承認及び再審査期間終了に伴う追記</u><li data-bbox="204 1406 1385 1444">2. <u>ドボベツト®フォームの剤形追加承認に伴う追記</u><li data-bbox="204 1473 1385 1512">3. <u>添付文書の新記載要領への移行に伴う改訂及び記載整備</u><li data-bbox="204 1541 1385 1668">4. <u>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®軟膏>及び特定使用成績調査（頭皮に尋常性乾癬を有する患者）<ドボベツト®ゲル>の最終報告書を提出したため</u><li data-bbox="204 1697 1385 1736">5. <u>ドボベツト®フォームの剤形追加承認に伴う改訂</u>

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
高カルシウム血症	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>日本人尋常性乾癬患者を対象に実施した MCB 0903 試験（二重盲検比較試験）及び MCB 0904 試験（薬物動態試験）では、重篤な副作用は報告されておらず、「高カルシウム血症」については重篤ではない有害事象としても報告されていない。また、剤形追加申請のための日本人尋常性乾癬患者を対象に実施した LP0076-1128（非盲検比較試験）及び LP0053-1422 試験（非盲検比較試験）においても、重篤な副作用は報告されておらず、「高カルシウム血症」については重篤ではない有害事象としても報告されていない。</p> <p>世界各国で実施された臨床試験（22903 例）の併合データでは、「高カルシウム血症」に関連する有害事象は、Dovobet®を使用した 8637 例中 8 例（0.09%）で報告されており、全て軽症であった。しかし、高カルシウム血症は重度になると精神症状、意識障害を伴ったり、高カルシウム血症に伴った急性腎障害を誘発したりする重大な副作用である。</p> <p>以上に述べた点を勘案し、「高カルシウム血症」を「重要な特定されたリスク」とした。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 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）（重点調査項目）＜ドボベツト®軟膏＞ 特定使用成績調査（頭皮に尋常性乾癬を有する患者）（重点調査項目）＜ドボベツト®ゲル＞ <p>【選択理由】</p> <p>高カルシウム血症は本剤の局所使用後に発現する可能性がある。したがって、製造販売後における高カルシウム血症の発現割合をより詳細に把握する目的で、上記の医薬品安全性監視活動を実施する。</p>	

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 添付文書の「重要な基本的注意」、<u>「特定の背景を有する患者に関する注意」</u>、<u>「重大な副作用」</u>及び<u>「過量投与」</u>の項に記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>これらリスク最小化活動は、高カルシウム血症の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に提供し、本剤の適正使用についての理解を促すことを目的とする。</p>
急性腎障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>日本人尋常性乾癬患者を対象に実施した MCB 0903 試験（二重盲検比較試験）及び MCB 0904 試験（薬物動態試験）では、「急性腎障害」は報告されていない。また、剤形追加申請のための日本人尋常性乾癬患者を対象に実施した LP0076-1128（非盲検比較試験）及び LP0053-1422 試験（非盲検比較試験）においても、「急性腎障害」は報告されていない。</p> <p>しかし、急性腎障害は、カルシポトリオールによる高カルシウム血症に伴い発現する可能性がある。急性腎障害は高窒素血症状態となり、重度では人工透析を要する重大な副作用である。</p> <p>以上に述べた点を勘案し、「急性腎障害」を「重要な特定されたリスク」とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 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）（重点調査項目）<ドボベツト[®]軟膏> 特定使用成績調査（頭皮に尋常性乾癬を有する患者）（重点調査項目）<ドボベツト[®]ゲル> <p>【選択理由】</p> <p>急性腎障害は、本剤による高カルシウム血症に伴い発現する可能性がある。製造販売後における急性腎障害の発現状況を把握する目的で、上記の医薬品安全性監視活動を実施する。</p>

<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動 添付文書の「重要な基本的注意」、<u>「特定の背景を有する患者に関する注意」</u>及び「<u>重大な副作用</u>」の項に記載して注意喚起する。• 追加のリスク最小化活動 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>これらリスク最小化活動は、急性腎障害の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に提供し、本剤の適正使用についての理解を促すことを目的とする。</p>

重要な潜在的リスク	
紫外線照射による皮膚癌	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>カルシポトリオールを用いた非臨床試験において、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。</p> <p>なお、非臨床がん原性試験は現在のICHガイドラインでは推奨されておらず、本剤と光がん原性との関連は明確でない。</p> <p>以上に述べた点を勘案し、「紫外線照射による皮膚癌」を「重要な潜在的リスク」とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による皮膚癌の発現頻度は極めて低いと考えられていることから、上記の医薬品安全性監視活動において本事象に関する知見の収集を行う。また、自発報告における皮膚癌の発現割合の推移についても定期的に確認する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動 <p>添付文書の「<u>非臨床試験に基づく情報</u>」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>これらリスク最小化活動は、上記安全性監視活動で得られる情報を医療関係者に対し確実に提供し、紫外線照射による皮膚癌の潜在的リスクの理解及び本剤の適正使用を促すことを目的とする。</p>

重要な不足情報	
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 [®] 軟膏>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>尋常性乾癬は寛解と再燃を繰り返す疾患であることから、間歇的に繰り返し投与される可能性は否定できない。本剤の長期使用時の安全性については、海外長期塗布試験において長期使用時の安全性に特段問題は認められないものの、日本人における安全性の検討は 4 週間までに限られていたため、日本人患者における長期使用時の安全性の検討が必要であることから設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 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） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における日本人患者における長期使用時の安全性について情報収集する目的で上記の医薬品安全性監視活動を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 添付文書の「<u>用法及び用量に関連する注意</u>」の項に記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>これらリスク最小化活動は、上記安全性監視活動で得られる情報を医療関係者及び患者に対し確実に提供し、長期使用時の安全性の理解及び本剤の適正使用を促すことを目的とする。</p>

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<ドボベツト®ゲル>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>頭皮は乾癬の好発部位のひとつであるが、毛髪に阻まれるためドボベツト®軟膏の頭皮病変への局所塗布は困難である。そのため、頭皮病変への適用性の改善を考慮して、ドボベツト®軟膏と同一有効成分を同一濃度含有するが、ドボベツト®軟膏より粘性が低くべたつきが少ない本剤が開発された。したがって製造販売後、本剤の頭皮病変への使用が多く想定されるが、LP0076-1128（非盲検比較試験）における本剤の頭皮病変への使用経験は限られており、使用実態下での日本人患者における本剤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の検討が必要であることから設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動• 追加の医薬品安全性監視活動 <p>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®ゲル></p> <p>【選択理由】</p> <p>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について情報収集する目的で上記の医薬品安全性監視活動を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られたら検討することが適切と考えた。</p>

1. 2 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<ドボベツト [®] 軟膏>	
有効性に関する検討事項とした理由：	本剤は必要に応じて繰り返し使用されることが想定され、その際の実効性を検討するため。
有効性に関する調査・試験の名称：	<ul style="list-style-type: none"> ● 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）
調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：	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）では、300 症例を目標に、52 週の長期観察中に必要に応じて本剤を繰り返し使用した際の実効性に関する情報も合わせて収集する。
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<ドボベツト [®] ゲル>	
有効性に関する検討事項とした理由：	LP0076-1128（非盲検比較試験）における本剤の頭皮病変の治療経験は限られており、使用実態下での日本人患者における本剤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の検討が必要であることから設定した。
有効性に関する調査・試験の名称：	<ul style="list-style-type: none"> ● 特定使用成績調査（頭皮に尋常性乾癬を有する患者）
調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：	特定使用成績調査（頭皮に尋常性乾癬を有する患者）では、300 症例を目標に、8 週間の観察中に本剤を使用した際の実効性に関する情報も合わせて収集する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討。	
追加の医薬品安全性監視活動	
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 [®] 軟膏＞	
	<p>【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</p> <p>【目的】 52週にわたる使用実態下での長期観察（必要に応じて繰り返し使用）における安全性及び有効性の確認（特に高カルシウム血症及び急性腎障害の好発時期及びリスク要因の特定）</p> <p>【実施計画案】 実施期間：3年 目標症例数：300例 実施方法：中央登録方式 重点調査項目：高カルシウム血症、急性腎障害</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤使用後に高カルシウム血症及び急性腎障害を発現する可能性があるが、好発時期やリスク要因について日本人患者での検討はなされていない。特定使用成績調査によりこれらを検討する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時及び再審査申請時。安全性について包括的な検討を行うため。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 ・ 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討

	を行う。
特定使用成績調査（頭皮に尋常性乾癬を有する患者）＜ドボベット®ジェル＞	
	<p>【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</p> <p>【目的】 頭皮に尋常性乾癬を有する患者への使用例における 8 週にわたる使用実態下での観察における安全性及び有効性の確認（特に高カルシウム血症及び急性腎障害の発現状況）</p> <p>【実施計画案】 実施期間：1 年 9 カ月 目標症例数：300 例 実施方法：中央登録方式 重点調査項目：高カルシウム血症、急性腎障害</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤使用後に高カルシウム血症及び急性腎障害を発現する可能性があるが、頭皮に尋常性乾癬を有する患者への使用例における好発時期やリスク要因について日本人患者での検討はなされていない。特定使用成績調査によりこれらを検討する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時及び再審査申請時。安全性について包括的な検討を行うため。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 ・ 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

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 [®] 軟膏＞	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」、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 [®] 軟膏＞の項を参照。
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 [®] ゲル＞	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」、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 [®] ゲル＞の項を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要: 添付文書による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
患者向け資材の作成と提供	
	<p>【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</p> <p>【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すため。 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。</p> <p>【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。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時および再審査申請時において、各安全性検討事項の発現状況から、本情報提供の継続の要否について検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査<ドボベツト®軟膏>	該当せず	販売開始後6ヵ月	終了	作成済み (2015年5月提出)
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®軟膏>	300例／300例	安全性定期報告時 再審査申請時	終了	<u>作成済み</u> (2020年9月提出)
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®ゲル>	300例／300例	安全性定期報告時 再審査申請時	終了	<u>作成済み</u> (2020年9月提出)

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
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®軟膏>	300例／300例	安全性定期報告時 再審査申請時	終了	<u>作成済み</u> (2020年9月提出)

(別紙様式)

有効性に関する 調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
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®ゲル>	300 例／300 例	安全性定期報告時 再審査申請時	終了	<u>作成済み</u> <u>(2020 年 9</u> <u>月提出)</u>

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査<ドゴベット [®] 軟膏>	販売開始後6ヵ月後	終了
患者向け資材の作成と提供	安全性定期報告時 再審査申請時	実施中