乾癬治療における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外用薬の効果の検討

Igarashi Atsuyuki
五十嵐 敦之¹⁾

要 旨

目的：2014年9月に活性型ビタミンD₃とコルチコステロイドの両剤を配合した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外用薬（以下ドボベツト[®]軟膏）が日本においても使用できるようになった。そこで、日本人乾癬患者に対する日常診療においてドボベツト[®]軟膏がどのような有益性をもたらすか、2015年3月から9月に当院皮膚科外来にて診察した乾癬患者について検討した。

結果：乾癬患者111名のうちドボベツト[®]軟膏を処方した患者数は67名（60.4%）であった。ドボベツト[®]軟膏を使用した67名中の継続率は、その後の未来院3名、治験の為に中止した5名を除くと、78.0%（46名/59名）であった。前外用療法においてstrongestクラスであるクロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏を使用していた患者15名について、ドボベツト[®]軟膏に切替えた場合について検討を行ったところ、15名中11名（73.3%）が完全にドボベツト[®]軟膏に切替えることが出来た。

結論：ドボベツト[®]軟膏継続率は68.7%と良好であり、さらに継続例のうちドボベツト[®]軟膏単独にて治療するようになった患者は72.3%であり、本剤が乾癬外用治療において受け入れられやすい治療法であることが示された。また、有効性、安全性そして費用面から考えても、strongestクラスのステロイド外用薬による乾癬治療より、ドボベツト[®]軟膏による治療が望ましいと考えられた。

Key words：乾癬（psoriasis）、外用療法（topical therapy）、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外用薬（topical combination drug containing calcipotriol hydrate plus betamethasone dipropionate）、ステロイド（steroid）

はじめに

日本における尋常性乾癬の患者数は、約43万人¹⁾ないし約56万人²⁾と推計されており、2012年度の日本乾癬学界新規登録患者集計をみると、尋常性乾癬患者の43%が軽症、38%が中等症であるため、

生物学的製剤や新規経口薬が登場した現在においても軽症から中等症の症例に対する外用療法のニーズは高く、乾癬治療の主体となっている。しかも、全身療法が必要な重症の尋常性乾癬患者においても外用剤の併用は有用であり、乾癬患者におけるステロイド外用薬と活性型ビタミンD₃製剤の使用頻度は各々83%、65%と高い²⁾。この2剤をアドヒアランスを損なうことなく併用することが求められていたが、2014年9月に活性型ビタミンD₃とコルチコステロイドの両剤を配合したカ

五十嵐 敦之 Igarashi Atsuyuki

1) NTT東日本関東病院

別刷請求先：五十嵐 敦之

NTT東日本関東病院 皮膚科

〒141-8625 NTT東日本関東病院 品川区東五反田5-9-22

ルシボトリオール水和物+ベタメタゾンジプロピオン酸エステル配合外用薬（以下ドボベツト®軟膏）が日本においても使用できるようになった。互いに相補的な役割を担うことにより、有効性においてはドボベツト®軟膏1日1回塗布で活性型ビタミンD₃製剤1日2回塗布やステロイド外用薬1日1回塗布よりも有意に効果が高く³⁾、そして安全性の面においても活性型ビタミンD₃製剤でみられる刺激感やステロイド外用薬で認められる皮膚萎縮等の副作用が比較的少ないことが海外の多数の臨床試験結果⁴⁾より明らかとなっている。

そこで、日本人乾癬患者に対する日常診療においてドボベツト®軟膏がどのような有益性をもたらすか、2015年3月から9月に当院皮膚科外来にて診察した乾癬患者について調査したのでここに報告する。

方法・患者背景

2015年3月から9月の間に当院にて著者が診察した乾癬患者のカルテより治療実態について検討した。乾癬患者総数は111名（男性76名、女性35名）、平均年齢58.0歳であり、その内訳は、尋常性乾癬が104名、関節症性乾癬が4名、乾癬性紅皮症が1名、膿疱性乾癬2名であった。

結果

乾癬患者111名のうちドボベツト®軟膏を処方した患者数は67名（60.4%）であった。ドボベツト®軟膏を処方した患者のうち、今まで外用療法の経験がなく初めから使用した患者は2名（3.0%）、今までの外用療法を中止しすべての外用療法をドボベツト®軟膏に変更した症例は35名（52.2%）、今までの外用療法を継続しつつ一部をドボベツト®軟膏に変更した症例は30名（44.8%）であった。また、ドボベツト®軟膏を処方した患者において、2015年9月末の時点でドボベツト®軟膏を継続していた患者は46名（68.7%）、処方後未来院が3名であった。患者毎のドボベツト®軟膏の1ヵ月の平均使用量は31gであった。

さらに、ドボベツト®軟膏継続46名の内訳につ

いてカルテより詳細に検討した。一部の乾癬病変に使用を始めた症例19名のうち、7名はその後前外用療法を終了しドボベツト®軟膏に完全に切替え、12名は前外用療法に加えてドボベツト®軟膏を併用していた。最初から外用療法をドボベツト®軟膏へ完全に切替えた患者は27名であり、最終的にはドボベツト®軟膏単独にて治療している患者は34名（72.3%）となった。ドボベツト®軟膏による治療に効果があると感じた症例は、46名中26名（56.5%）であったが、全身療法（生物学的製剤、経口剤、UVB）を行っていない患者28名に限ると19名（67.9%）がドボベツト®軟膏により効果があると感じていた（表1）。

ドボベツト®軟膏を中止した18名の中止理由について詳細に検討した。赤くなるなどの刺激症状によるもの4名、前外用療法（活性型ビタミンD₃製剤とステロイド外用薬の混合/併用）と効果に差がないという理由が6名、前外用療法（ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏）の方が効果が高いという理由が1名、経済的理由が2名、治験に参加するための中止が5名であった。なお、中止例のドボベツト®軟膏使用期間は1か月から10か月、平均4.7か月であった。ドボベツト®軟膏を使用した67名中の継続率は、その後の未来院3名、治験の為に中止した5名を除くと、78.0%（46名/59名）であった。

最後に、前外用療法においてstrongestクラスであるクロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏（以下クロベタゾール）を使用していた患者15名について、ドボベツト®軟膏に切替えた場合について検討を行った。クロベタゾール単独治療1名はドボベツト®軟膏に問題なく切替えることが出来た。クロベタゾールと活性型ビタミンD₃製剤の重層療法1名については、まずは乾癬病変の一部にドボベツト®軟膏使用し、その後完全にドボベツト®軟膏に切替えることが出来た。クロベタゾールと活性型ビタミンD₃製剤の混合処方13名については、10名が全病変に切替えられた後、8名が継続することができたが、1名が治験のため中止、1名が前外用療法と効果に差がなく前外用療法に戻された。残りの3名は、まずは乾癬病変の一部

表1 ドボベツト[®]軟膏継続46例の内訳

年齢	性別	疾患名	前外用薬 (/:混合, +重 ね塗り)	ドボベツト [®] 軟膏 初回投与方法	その後の前外用薬の 使用状況	一ヵ月当 使用量 (g)	ドボベツト [®] 軟膏 使用期間(月)	ドボベツト [®] 軟膏 総処方量(g)	全身療法	ドボベツト [®] 軟膏 患者感想
67	男	尋常性乾癬	BBP + Max	一部に使用	ドボベツト [®] 軟膏へ切替	66	10	810	なし	効果あり
66	男	尋常性乾癬	BBP + Max	一部に使用	ドボベツト [®] 軟膏へ切替	25	9	285	なし	効果あり
79	女	尋常性乾癬	DFBA + Cal	一部に使用	ドボベツト [®] 軟膏へ切替	2.5	6	15	なし	効果あり
70	男	尋常性乾癬	CP / Max	一部に使用	ドボベツト [®] 軟膏へ切替	25	10	240	Etr, 光線	効果あり
51	男	尋常性乾癬	DFBA / Max	一部に使用	ドボベツト [®] 軟膏へ切替	12	11	360	UST	差がない
49	女	尋常性乾癬	BBP + Max	一部に使用	ドボベツト [®] 軟膏へ切替	60	8	600	UST	効果あり
49	男	尋常性乾癬	CP + Max	一部に使用	ドボベツト [®] 軟膏へ切替	30	6	255	光線	塗るのが楽
62	男	尋常性乾癬	BBP + Cal	一部に使用	ドボベツト [®] 軟膏と併用	50	12	495	なし	効果あり
71	女	尋常性乾癬	CP / Cal	一部に使用	ドボベツト [®] 軟膏と併用	10	4	75	なし	差がない
67	男	尋常性乾癬	Max	一部に使用	ドボベツト [®] 軟膏と併用	40	7	420	なし	効果あり
56	男	尋常性乾癬	BBP / Max	一部に使用	ドボベツト [®] 軟膏と併用	30	6	390	なし	塗るのが楽
73	女	尋常性乾癬	CP / Max	一部に使用	ドボベツト [®] 軟膏と併用	20	10	240	なし	
54	男	尋常性乾癬	BBP + Max	一部に使用	ドボベツト [®] 軟膏と併用	8	6	105	なし	塗るのが楽
43	男	尋常性乾癬	BBP + Max	一部に使用	ドボベツト [®] 軟膏と併用	10	8	135	なし	効果あり
47	女	尋常性乾癬	DFV / Max	一部に使用	ドボベツト [®] 軟膏と併用	7	2	30	なし	効果あり
19	男	尋常性乾癬	DFBA / Max	一部に使用	ドボベツト [®] 軟膏と併用	3	9	60	なし	効果あり
42	女	尋常性乾癬	BBP + Max	一部に使用	ドボベツト [®] 軟膏と併用	5	3	45	なし	効果あり
37	男	尋常性乾癬	BBP + Max	一部に使用	ドボベツト [®] 軟膏と併用	5	5	30	CyA	
84	男	尋常性乾癬	MF	一部に使用	ドボベツト [®] 軟膏と併用	10	10	120	UST	効果あり
40	女	尋常性乾癬	BBP + Max	切替	—	8	5	60	なし	効果あり
80	男	尋常性乾癬	CP / Max	切替	—	10	9	135	なし	効果あり
89	女	尋常性乾癬	DFBA / Max	切替	—	90	4	900	なし	効果あり
42	女	尋常性乾癬	CP / Max	切替	—	2	8	30	なし	
75	男	尋常性乾癬	CP / Max	切替	—	10	7	105	なし	効果あり
74	男	尋常性乾癬	CP / Max	切替	—	10	8	90	なし	
58	男	関節症性乾癬	DFBA + Max	切替	—	20	6	180	なし	
71	女	尋常性乾癬	DFBA	切替	—	8	9	75	なし	効果あり
49	男	尋常性乾癬	BBP / Max	切替	—	10	3	75	なし	効果あり
64	女	尋常性乾癬	DFBA / Max	切替	—	8	9	60	なし	効果あり
74	男	頭部尋常性乾癬	BBP lotion	切替	—	5	7	30	なし	
27	男	尋常性乾癬	BBP / Max	切替	—	20	4	150	なし	効果あり
65	男	尋常性乾癬	ワセリン ¹⁾	切替	—	30	6	225	なし	
52	男	尋常性乾癬	CP	切替	—	120	11	1440	なし	効果あり
67	女	尋常性乾癬	CP / Cal	切替	—	10	10	135	ADA	効果あり
52	女	尋常性乾癬	CP / Max	切替	—	30	3	105	ADA	
63	女	尋常性乾癬	BBP / Max	切替	—	30	9	300	CyA	効果あり
66	男	尋常性乾癬	BBP	切替	—	5	9	60	CyA	効果あり
48	女	尋常性乾癬	CP / Max	切替	—	30	11	390	UST	
60	男	尋常性乾癬	DFBA / Max	切替	—	2	3	15	UST	
73	男	尋常性乾癬	BBP / Max	切替	—	30	9	390	UST	
77	男	尋常性乾癬	CP / Max	切替	—	80	10	900	UST	
53	男	尋常性乾癬	DFBA	切替	—	20	8	240	UST	効果あり
84	女	尋常性乾癬	BBP / Max	切替	—	150	11	1740	SEC	
33	男	乾癬性紅皮症	DFBA / Max	切替	—	120	5	720	SEC	
67	男	尋常性乾癬	BBP	切替	—	20	8	165	BRO ²⁾	
86	女	尋常性乾癬	なし	初めから	—	15	2	60	なし	効果あり

◆活性型ビタミンD₃製剤：カルシポトリオール(Cal), マキサカルシトール(Max)

◆コルチコステロイド外用薬：クロベタゾールプロピオン酸エステル(CP), ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル(BBP), ジフルプレドナート(DFBA), ジフルコルトロン吉草酸エステル(DFV), モメタゾンフランカルボン酸エステル(MF)

◆経口剤：シクロスポリン(CyA), エトレチナート(Etr)

◆生物学的製剤：ウステキヌマブ(UST), アダリムマブ(ADA), セクヌマブ(SEC), プロダルマブ(BRO)

◆光線は2例ともナローバンドUVB療法

◆1) 治験にてアプレミラストと併用, 2) 治験での使用

にドボベツ®軟膏使用し、そのうち1名はドボベツ®軟膏使用に完全に切替えることが出来た。以上のことから、効果は高いが長期使用により皮膚萎縮などの問題点があるstrongestクラスのステロイド外用薬をドボベツ®軟膏に切替えたところ、15名中11名（73.3%）が完全に切替えることが出来た（表2）。

表2 前外用薬にクロベタゾールを用いていた症例15名の検討

クロベタゾールの使用方法		ドボベツ®軟膏 初回投与方法		ドボベツ®軟膏中止例	ドボベツ®軟膏へ切替
活性型ビタミンD ₃ 製剤と混合	13	一部に使用	3	0	1
		切替	10	2	8
活性型ビタミンD ₃ 製剤と重層	1	一部に使用	1	0	1
単独	1	切替	1	0	1

- ◆クロベタゾールを中止しドボベツ®軟膏に切替 11名
- ◆クロベタゾールとドボベツ®軟膏を併用 2名
- ◆ドボベツ®軟膏中止（前治療と差なく元に戻す） 1名
- ◆ドボベツ®軟膏中止（治験のため中止） 1名

考 察

乾癬領域での治療の進歩は目覚ましいものがあるが、外用療法は安全性が高く、軽症から中等症の患者には第一選択となる治療法である。外用療法に従来用いられてきたステロイド外用薬は抗炎症作用が強力で即効性があるものの寛解維持期間が短く、大量塗布や長期塗布による皮膚萎縮や毛細血管拡張、また稀に副腎皮質機能抑制等の副作用の問題がある。一方、活性型ビタミンD₃製剤は表皮細胞の分化誘導・増殖抑制作用、炎症性サイトカイン調節作用、アポトーシス誘導作用、調節性T細胞誘導作用などを有しており⁵⁾、大量塗布による高カルシウム血症等の副作用はあるものの、長期塗布による局所安全性が高く、寛解維持期間が長いことが知られている。その一方で、活性型ビタミンD₃製剤は効果の面においてステロイド外用薬に比べ即効性に劣るため、お互いの長所を生かしつつ短所を補う目的で、両剤を併用するSequential therapyが考案された。しかし、塗布回数が多い、治療が複雑になること等の理由により、患者自身の治療に対する負担が増加し、アドヒアランスが低下する問題点が指摘されている。

他には治療の簡便化、塗布回数の減少を目的に、ステロイド外用薬と活性型ビタミンD₃製剤が薬局にて混合調製され処方されることも多く行われている。しかし、混合調製された薬剤は、活性型ビタミンD₃製剤とステロイド外用薬のそれぞれの薬剤濃度が半減すること、至適pHが異なる活性型ビタミンD₃製剤とステロイド外用薬を混合することにより、組み合わせによってはそれぞれの力価が低下し効果が減弱すること、また、混合調整後に軟膏壺にて保存されることにより、遮光が不十分な場合は活性型ビタミンD₃製剤の力価が低下していくこと等、外用薬の適正濃度が保たれずに塗布されている可能性が今まで示唆されていた。

安定化pHが異なる活性型ビタミンD₃である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を両剤を非含水基剤を用いて配合したドボベツ®軟膏は、上市された当初は活性型ビタミンD₃製剤とステロイド外用薬の併用もしくは混合調製された薬剤からの変更や切替えで用いられることが多かったことは想像に難くないが、実際今回の調査でもそのように用いられていた。一部中止例があったものの、継続例は68.7%と良好であり、さらに継続例のうちドボベツ®軟膏単独にて治療するようになった患者は72.3%であり、本剤が受け入れられやすい治療法であることが示された。

ステロイド外用治療においては、特にstrongestクラスのステロイド外用薬を使用すると即効性があり効果も高く、他の治療に比べ薬剤費も安いと汎用されている。しかし、慢性疾患である乾癬においては長期間の治療が必要となり、皮膚萎縮等のステロイド外用薬による副作用が問題となる。そのため、ステロイド外用薬から活性型ビタミンD₃製剤への切替えが試みられていたが、very strongクラス以上の薬理効果のあるステロイド外用薬を用いた場合の経時的変化は、切替え直後の急激な症状の悪化は少ないものの、徐々に症状の悪化を認めたと報告されている⁶⁾。乾癬患者にstrongestクラスのステロイド外用薬をいったん使い始めると、なかなか中止できなくなってしまう

い治療に苦慮することをしばしば経験するが、今回の結果をみるとドボベツ[®]軟膏はstrongestクラスのステロイド外用薬から離脱できる有用な手段となりうる事が示された。また、この結果はstrongestクラスのステロイド外用薬を用いた治療とドボベツ[®]軟膏の有効性に大きな差はないとの海外臨床試験のメタ解析^{7) 8)}からも十分に説明が出来るものと思われる。長期安全性の面から考えても、海外長期安全性試験より副作用に関し問題は見られず⁹⁾、基礎試験結果ではあるが、ステロイド外用薬による皮膚萎縮をドボベツ[®]軟膏が抑制する働きがある可能性も示されている¹⁰⁾。また、費用の面においても、psoriasis area and severity index (PASI) スコアを「1」下げするための費用を算出するとステロイド外用薬 (2,985円)、ドボベツ[®]軟膏 (3,172円) と大きな差は無い¹¹⁾ ため、有効性、安全性そして費用面から考えても、strongestクラスのステロイド外用薬による乾癬治療より、ドボベツ[®]軟膏による治療が望ましいと考えられた。

今回の調査はドボベツ[®]軟膏発売約1年後での検討結果であり、より長期の本剤の忍容性については今後の研究に期待したい。

利益相反なし

文 献

- 1) Kubota K et al: Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. *BMJ Open* 2015; 5: e006450. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006450
- 2) 照井 正ほか：健康保険組合レセプト情報を利用した乾癬の実態調査. *臨床医薬* 2014; 30: 279-285.
- 3) 小澤 明ほか：日本人尋常性乾癬患者に対する活性型ビタミンD₃/ステロイド 配合外用薬の有効性と安全性について—配合外用薬と各単剤外用薬との二重盲検、並行3群間比較、第Ⅲ相試験—。 *臨床医薬* 2014; 30: 691-703.
- 4) 江藤隆史ほか：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配合外用薬の乾癬治療に関する海外エビデンス. *日臨皮会誌* 2014; 31: 359-368.
- 5) 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: 254-258.
- 6) 梅澤慶紀ほか：乾癬外用療法におけるステロイドからカルシポトリオールへの切りかえによる臨床効果. *臨皮* 2002; 56: 795-798.
- 7) Samarasekera EJ et al: Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *Br J Dermatol* 2013; 168: 954-67.
- 8) Van de Kerkhof P et al. Mixed treatment comparison of a two-compound formulation (TCF) product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate with other topical treatments in psoriasis vulgaris. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 225-38.
- 9) Kragballe K 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: 1155-60.
- 10) Norsgaard H et al: Calcipotriol counteracts betamethasone-induced decrease in extracellular matrix components related to skin atrophy. *Arch Dermatol Res*. 2014; 306: 719-29.
- 11) Takahashi H et al: Economic burden of psoriatic patients in Japan: Analysis from a single outpatient clinic. *J Dermatol*. 2017 Apr 13. doi: 10.1111/1346-8138.13859. [Epub ahead of print]

Efficacy of a topical combination drug containing calcipotriol hydrate and betamethasone dipropionate for psoriasis

Atsuyuki Igarashi

Department of Dermatology, NTT Medical Center Tokyo

Objective : Dovobet® ointment, a topical medication combining calcipotriol hydrate and betamethasone dipropionate (i.e., both activated vitamin D₃ and a corticosteroid) became available in Japan in September 2014. We investigated the usefulness of Dovobet® ointment during routine treatment of Japanese outpatients attending our dermatology department from March to September 2015.

Results : There were a total of 111 psoriasis patients, and Dovobet® ointment was prescribed to 67 patients (60.4%). Among these patients, the continuation rate of treatment with Dovobet® ointment was 78.0% (46/59 patients), after excluding 3 patients who failed to attend scheduled visits and 5 patients who discontinued this study owing to clinical trial participation. Analysis of the 15 patients who were switched from prior topical therapy with clobetasol propionate (Clobetasol), one of the strongest steroids, to Dovobet® ointment showed that complete switching to Dovobet® ointment was possible in 11/15 patients (73.3%).

Conclusion : Treatment with Dovobet® ointment could be favorably continued in 68.7% of the patients, and 72.3% of these patients were stable on Dovobet® monotherapy. This topical medication was shown to be a readily acceptable treatment for psoriasis. Treatment of psoriasis with Dovobet® ointment was considered to be more desirable in terms of efficacy, safety, and cost compared with the use of corticosteroids from the strongest class.