

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

骨粗鬆症治療剤（活性型ビタミン D<sub>3</sub>製剤）

**エディロール<sup>®</sup>カプセル0.5 $\mu$ g**

**エディロール<sup>®</sup>カプセル0.75 $\mu$ g**

**EDIROL<sup>®</sup>**

エルデカルシトールカプセル

剤形	軟カプセル
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1カプセル中 エディロールカプセル0.5 $\mu$ g：エルデカルシトール0.5 $\mu$ g含有 エディロールカプセル0.75 $\mu$ g：エルデカルシトール0.75 $\mu$ g含有
一般名	和名：エルデカルシトール（JAN） 洋名：Eldecalcitol（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2011年1月21日 薬価基準収載年月日：2011年3月11日 発売年月日：2011年4月11日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：中外製薬株式会社 発売：大正製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大正製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL：0120-591-818（フリーダイヤル） 9:00～17:30（土・日・祝日、当社休日除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.taisho.co.jp/">https://medical.taisho.co.jp/</a>

本 I F は2019年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

## I F 利用の手引きの概要 ー 日本病院薬剤師会 ー

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I F と略す）の位置付け並びに I F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I F を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### [ I F の様式 ]

- ①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [ I F の作成 ]

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [ I F の発行 ]

- ① 「I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

### 3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I F を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>	<b>1. 効能又は効果</b> ……………7
1. 開発の経緯 ……………1	2. 用法及び用量 ……………7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ……………1	3. 臨床成績 ……………7
<b>II. 名称に関する項目</b>	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>
1. 販売名 ……………2	1. 薬学的に関連ある化合物又は化合物群 …………… 12
2. 一般名 ……………2	2. 薬理作用 …………… 12
3. 構造式又は示性式 ……………2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>
4. 分子式及び分子量 ……………2	1. 血中濃度の推移・測定法 …………… 17
5. 化学名（命名法） ……………2	2. 薬物速度論的パラメータ …………… 19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ……………2	3. 吸収 …………… 20
7. CAS登録番号 ……………2	4. 分布 …………… 20
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	5. 代謝 …………… 21
1. 物理化学的性質 ……………3	6. 排泄 …………… 22
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ……3	7. トランスポーターに関する情報 …………… 23
3. 有効成分の確認試験法 ……………3	8. 透析等による除去率 …………… 23
4. 有効成分の定量法 ……………3	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	1. 警告内容とその理由 …………… 24
1. 剤形 ……………4	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 24
2. 製剤の組成 ……………4	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 …………… 24
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ……4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 …………… 24
4. 製剤の各種条件下における安定性 ……5	5. 慎重投与内容とその理由 …………… 24
5. 調整法及び溶解後の安定性 ……………5	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 …………… 25
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ……5	7. 相互作用 …………… 25
7. 溶出性 ……………5	8. 副作用 …………… 26
8. 生物学的試験法 ……………5	9. 高齢者への投与 …………… 29
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ……………5	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 …………… 29
10. 製剤中の有効成分の定量法 ……………5	11. 小児等への投与 …………… 29
11. 力価 ……………5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 …………… 29
12. 混入する可能性のある夾雑物 ……………5	13. 過量投与 …………… 29
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ……………6	14. 適用上の注意 …………… 30
14. その他 ……………6	
<b>V. 治療に関する項目</b>	

15. その他の注意	30
16. その他	30

#### **IX. 非臨床試験に関する項目**

1. 薬理試験	31
2. 毒性試験	31

#### **X. 管理的事項に関する項目**

1. 規制区分	34
2. 有効期間又は使用期限	34
3. 貯法・保存条件	34
4. 薬剤取扱い上の注意点	34
5. 承認条件等	34
6. 包装	34
7. 容器の材質	34
8. 同一成分・同効薬	35
9. 国際誕生年月日	35
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	35
11. 薬価基準収載年月日	35
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	35
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	35
14. 再審査期間	35
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	35
16. 各種コード	35
17. 保険給付上の注意	35

#### **XI. 文献**

1. 引用文献	36
2. その他の参考文献	36

#### **XII. 参考資料**

1. 主な外国での発売状況	37
2. 海外における臨床支援情報	37

#### **XIII. 備考**

その他の関連資料	38
----------	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

エディロールカプセル 0.5  $\mu$ g、同 0.75  $\mu$ g は、中外製薬株式会社が開発した活性型ビタミン D<sub>3</sub> 誘導体であるエルデカルシトールを有効成分とする骨粗鬆症治療剤である。

骨粗鬆症は、「骨強度の低下を特徴として、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」と定義されている<sup>1)</sup>。骨粗鬆症による脊椎、大腿骨頸部、前腕部の骨折は、骨粗鬆症患者の日常生活動作 (ADL) や生活の質 (QOL) を著しく低下させる。すなわち、骨折による骨格変形は寝たきり状態や慢性腰痛の原因となり、更に円背や身長低下などにより生活動作を障害し、介護の必要性を増加させることや医療費を増加させること等、社会的に重要な問題となっており、骨粗鬆症を治療し骨折を予防することは非常に意義が高いと考えられる。

骨粗鬆症の治療においては、発症要因にカルシウム代謝異常、骨代謝異常などが関与していることから、これらの異常を改善することが重要である。

活性型ビタミン D<sub>3</sub> は、カルシウム代謝調節作用、骨代謝調節作用、副甲状腺ホルモン分泌抑制作用及び細胞分化誘導作用など多様な生理作用を有しており、その化学構造を修飾することにより種々の生理作用発現に強弱を持たせることができることから、中外製薬は、活性型ビタミン D<sub>3</sub> のカルシウム代謝調節作用を保持しつつ、強い骨代謝調節作用を有する新規誘導体の創製を試み、活性型ビタミン D<sub>3</sub> の 2 $\beta$  位にヒドロキシプロピルオキシ基を導入したエルデカルシトールを見出した。

本邦で実施された臨床試験において、エディロールカプセルは従来の活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤のカルシウム代謝調節作用を保持しつつ骨粗鬆症患者の亢進した骨吸収を抑制し、骨密度を増加させた。さらに、既存の活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤を対照とした試験において椎体骨折及び非椎体骨折 (3 部位：大腿骨近位部、上腕骨、前腕骨) の発生頻度を低下させた。これらの試験結果から、骨粗鬆症に対する本剤の有用性が確認され、2011 年 1 月 21 日に医薬品製造販売承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ・骨への作用を強化した新しい活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤である。(「VI.-2. 薬理作用」参照)
  - ・カルシウム代謝・骨代謝の両方に改善作用を示す。(「VI.-2. 薬理作用」参照)
  - ・骨粗鬆症に伴う椎体・非椎体骨折の発生頻度を低下させる。(「V.-3. (5) 検証的試験」参照)
  - ・骨密度低下の改善に効果を示す。(「V.-3. (5) 検証的試験」参照)
  - ・国内臨床試験における安全性評価対象症例 802 例中 309 例 (38.5%) で 456 件の副作用が認められた。主な副作用は、尿中カルシウム増加 163 件 (20.3%)、血中カルシウム増加 120 件 (15.0%<sup>注1)</sup>)、血中尿酸増加 (高尿酸血症を含む) 15 件 (1.9%) 及び高カルシウム血症 12 件 (1.5%<sup>注2)</sup>) 等であった。(承認時)
- なお、重大な副作用として高カルシウム血症、急性腎不全、尿路結石があらわれることがある。

注 1) 補正血清カルシウム値が 10.4mg/dL を超え 11.0mg/dL 以下の場合を集計

注 2) 補正血清カルシウム値が 11.0mg/dL を超える場合を高カルシウム血症として集計

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

エディロール®カプセル 0.5 μg  
エディロール®カプセル 0.75 μg

#### (2) 洋名

EDIROL® Capsule 0.5 μg  
EDIROL® Capsule 0.75 μg

#### (3) 名称の由来

Effective Vitamin D, Innovative (革新的創薬技術による新世代活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤) + ROL  
(中外製薬の活性型ビタミン D<sub>3</sub> ブランドの語尾)

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

エルデカルシトール (JAN)

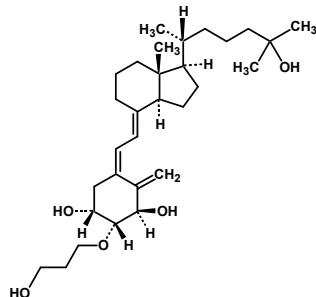
#### (2) 洋名 (命名法)

Eldecalcitol (JAN)、eldecalcitol (r-INN)

#### (3) ステム

ビタミン D 類似体/誘導体: -calci-

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式: C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>      分子量: 490.72

### 5. 化学名 (命名法)

(1*R*,2*R*,3*R*,5*Z*,7*E*)-2-(3-Hydroxypropyloxy)-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-triene-1,3,25-triol  
(IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード: ED-71

### 7. CAS登録番号

104121-92-8

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～淡黄色の粉末である。

##### (2) 溶解性

*N,N*-ジメチルホルムアミド及びエタノール (99.5) に溶けやすく、クロロホルムにやや溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

ほとんどない。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 132°C

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

旋光度

$[\alpha]_D^{20}$  : -38.0～-40.0° (40 mg、エタノール (99.5)、10 mL、100 mm)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存形態	保存期間	結果
-20°C	褐色スクリー管	36 カ月	変化なし
5°C	褐色スクリー管	6 カ月	変化なし
60°C、70°C、80°C	褐色ガラス瓶（気密）	4 週間	60°Cにおいてわずかな着色、70°C、80°Cにおいて着色を認めた。70°C、80°Cにおいて含量低下を認めた。
50°C 75%RH	褐色ガラス瓶（開放）	3 週間	わずかな着色を認めた。
総照度 120 万 lx・hr 及び総近紫外放射エネルギー 437 W・h/m <sup>2</sup>	石英バイアル		変化なし

試験項目：性状、液体クロマトグラフィー、定量等

#### 3. 有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

標準溶液と試料溶液について、「ピークの保持時間」を比較するとき同一の保持時間にピークを認め、「紫外吸収スペクトルの波長」を比較するとき同一波長に同様の強度の吸収を認める。

#### 4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	エディロールカプセル 0.5 $\mu$ g	エディロールカプセル 0.75 $\mu$ g
色	茶白色不透明	茶褐色透明
剤形	軟カプセル	
外形	○ (球形)	
直径	約 6.6mm	
平均重量	約 164mg	

#### (2) 製剤の物性

エディロールカプセル 0.5  $\mu$ g : 無色澄明のわずかに粘稠な液を茶白色の不透明カプセルに充てんした軟カプセルである。

エディロールカプセル 0.75  $\mu$ g : 無色澄明のわずかに粘稠な液を茶褐色の透明カプセルに充てんした軟カプセルである。

日局崩壊試験法「カプセル剤」に適合する。

#### (3) 識別コード

カプセル本体はなし。

販売名	エディロールカプセル 0.5 $\mu$ g	エディロールカプセル 0.75 $\mu$ g
PTP シートの記載	エディロール 0.5 $\mu$ g	エディロール 0.75 $\mu$ g

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1 カプセル中

エディロールカプセル 0.5  $\mu$ g : エルデカルシトール 0.5  $\mu$ g 含有

エディロールカプセル 0.75  $\mu$ g : エルデカルシトール 0.75  $\mu$ g 含有

#### (2) 添加物

エディロールカプセル 0.5  $\mu$ g :

内容物 : トコフェロール、中鎖脂肪酸トリグリセリド

カプセル : ゼラチン、D-ソルビトール、カラメル、酸化チタン

エディロールカプセル 0.75  $\mu$ g :

内容物 : トコフェロール、中鎖脂肪酸トリグリセリド

カプセル : ゼラチン、D-ソルビトール、カラメル

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存形態	保存期間	結果
25°C 60%RH	PTP/アルミピロー包装、褐色ガラス瓶	36 カ月	変化なし
30°C 65%RH	PTP/アルミピロー包装、褐色ガラス瓶	12 カ月	類縁物質のわずかな増加を認めた。
40°C 75%RH	PTP/アルミピロー包装、褐色ガラス瓶	6 カ月	類縁物質の増加を認めた。
60°C	褐色ガラス瓶	2 週間	カプセルの変形及び類縁物質の増加を認めた。
50°C 75%RH	褐色ガラス瓶(開放)	4 週間	カプセルが変形し、類縁物質の増加及び含量の低下を認めた。
総照度 120 万 lx・hr 及び総近紫外放射エネルギー499 W・h/m <sup>2</sup>	無包装		変化なし

試験項目：性状、液体クロマトグラフィー、崩壊性、定量等

#### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

#### 7. 溶出性

該当資料なし

#### 8. 生物学的試験法

該当しない

#### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー（「III.-3.有効成分の確認試験法」参照）

#### 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

#### 11. 力価

該当しない

#### 12. 混入する可能性のある夾雑物

(1*R*,2*R*,3*R*,6*E*)-2-(3-Hydroxypropyloxy)-9,10-secocholesta-5(10),6,8(9)-triene-1,3,25-triol  
(1*R*,2*R*,3*R*,5*E*,7*E*)-2-(3-Hydroxypropyloxy)-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-triene-1,3,25-triol

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報  
該当しない

14. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

骨粗鬆症

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。

### 2. 用法及び用量

通常、成人にはエルデカルシトールとして1日1回0.75 $\mu$ gを経口投与する。ただし、症状により適宜1日1回0.5 $\mu$ gに減量する。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

血清カルシウム値を定期的に測定し、高カルシウム血症を起こした場合には、直ちに休薬すること。休薬後は、血清カルシウム値が正常域まで回復した後に、1日1回0.5 $\mu$ gで投与を再開すること。なお、本剤1日1回0.5 $\mu$ g投与による骨折予防効果は確立していないため、漫然と投与を継続せず、患者の状態に応じ、1日1回0.75 $\mu$ gへの増量又は他剤による治療への変更を考慮すること。

(解説)

本剤は活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体であり、血清カルシウム上昇作用を有している。また、臨床試験において血中カルシウム増加の副作用が報告されていることから、血清カルシウム値の定期的な検査(3~6カ月に1回程度)が必要と考え設定した。(「VIII.-8.副作用(2)重大な副作用」参照)

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

◎評価資料 ○参考資料

試験名(試験番号)	対象	試験の概要	有効性	安全性	薬物動態
食事の影響試験(6LI2)	健康成人男性	薬物動態への食事の影響の検討。		◎	◎
製剤間の生物学的同等性試験(ED-110JP)	健康成人男性	後期第II相製剤と第III相候補製剤の生物学的同等性、安全性の検討、第III相候補製剤の薬物動態への食事の影響の検討。		○	○
製剤間の生物学的同等性試験(ED-112JP)	健康成人男性	後期第II相製剤と第III相製剤の生物学的同等性、安全性の検討、第III相製剤の薬物動態への食事の影響の検討。		◎	◎
含量間の生物学的同等性試験(ED-113JP)	健康成人男性	含量の異なる2種類の第III相製剤の生物学的同等性の検討。		◎	◎
単回投与でのバイオアベイラビリティ試験(ED005JP)	健康成人男性	前期第II相製剤と後期第II相候補製剤の薬物動態及びバイオアベイラビリティ、安全性の検討、後期第II相候補製剤の薬物動態への食事の影響の検討。		◎	◎
反復投与でのバイオアベイラビリティ試験(ED006JP)	健康成人男性	前期第II相製剤と後期第II相製剤のバイオアベイラビリティの比較、後期第II相製剤の反復投与時の薬物動態の検討。		◎	◎
第I相単回投与試験(6CI2)	健康成人男性	単回投与時の安全性及び安全用量範囲の推定、薬物動態の検討。		◎	◎
第I相反復投与試験(ED-71T-103)	健康成人男性	反復投与時の安全性の確認、安全用量の推定及び薬物動態の検討。		◎	◎

試験名 (試験番号)	対象	試験の概要	有効性	安全性	薬物動態
肝機能障害患者での薬物動態試験 (ED-301JP)	肝機能障害患者	単回投与時の薬物動態及び安全性の検討。		◎	◎
薬物相互作用試験 (ED-111JP)	健康成人男性	反復投与による薬物代謝酵素 CYP3A4 への影響、安全性の確認、エルデカルシトール及びその代謝物の薬物動態の検討。		◎	◎
臨床薬理試験 (ED008JP)	閉経後女性	連日投与時のカルシウム・骨代謝への影響をアルファカルシドールと比較。	◎	◎	◎
前期第Ⅱ相試験 (ED-71T-201)	原発性骨粗鬆症患者	安全性の確認、臨床有効用量範囲の推定、薬物動態の検討。	◎	◎	◎
後期第Ⅱ相試験 (ED007JP)	原発性骨粗鬆症患者	有効性及び安全性の確認、臨床推奨用量の決定。	◎	◎	◎
第Ⅲ相試験 (ED-209JP)	原発性骨粗鬆症患者	有効性及び安全性の確認、非外傷性新規椎体骨折発生頻度を主要評価項目とした、アルファカルシドールに対する優越性の検証。	◎	◎	◎

## (2) 臨床効果<sup>2)</sup>

原発性骨粗鬆症患者 1,054 例（エルデカルシトール群 528 例うち男性 9 例、アルファカルシドール群 526 例うち男性 15 例）における無作為割付二重盲検群間比較試験において、主要評価項目である 3 年間の非外傷性新規椎体骨折発生頻度は、エルデカルシトール群（1 日 1 回 0.75  $\mu$ g）で 13.4%、アルファカルシドール群（1 日 1 回 1.0  $\mu$ g）で 17.5%であり（相対リスク減少率 26%）、アルファカルシドールに対するエルデカルシトールの優越性が検証された [層化 log-rank 検定：P=0.0460 (片側)]。また、3 年間の非外傷性前腕骨骨折発生頻度は、エルデカルシトール群で 1.1%、アルファカルシドール群で 3.6%であり（相対リスク減少率 71%）、有意差が認められた [層化 log-rank 検定：P=0.0048 (片側)]。3 年後の腰椎骨密度平均変化率は、エルデカルシトール群（1 日 1 回 0.75  $\mu$ g）で 3.4%、アルファカルシドール群（1 日 1 回 1.0  $\mu$ g）で 0.1%であり、アルファカルシドール群に比較して有意な骨密度増加効果を示した [Student t 検定：P<0.001 (両側)]。また、3 年後の大腿骨骨密度平均変化率においても、エルデカルシトール群で 0.4%、アルファカルシドール群で -2.3%であり、有意な骨密度増加効果を示した [Student t 検定：P<0.001 (両側)]。

### 骨折発生頻度と相対リスク減少率

	骨折発生頻度 (3年間) <sup>注1)</sup> (n=有効性評価症例数)		相対リスク減少率 (P 値 <sup>注2)</sup> )
	エルデカルシトール群 (n=526)	アルファカルシドール群 (n=523)	
新規椎体骨折	13.4%	17.5%	26% (P=0.0460)
前腕骨骨折	1.1%	3.6%	71% (P=0.0048)

注1) Kaplan-Meier 法による推定値

注2) 層化 log-rank 検定 (片側)

2) 社内資料：無作為割付二重盲検群間比較試験 (第Ⅲ相試験)

## (3) 臨床薬理試験

### 第Ⅰ相単回投与試験 (6C12)<sup>3)</sup>

エルデカルシトールの単回経口投与時の安全性と安全用量範囲の推定及び薬物動態の検討を目的として、健康成人男性 51 例を対象にエルデカルシトール 0.01~1.0  $\mu$ g<sup>\*</sup>及びプラセボを単回経口投与した。その結果、血中及び尿中カルシウム増加やそれに随伴する症状は認められなかった。

また、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査などの臨床検査、生理学的検査及び臨床症状などにエルデカルシトールに起因する異常な変動は認められず、1.0  $\mu$ g までの忍容性は良好であることが確認された。また、エルデカルシトールはその血清中濃度推移より、空腹時における吸収は速やかで、血清中からの消失は緩徐であることが明らかとなった。

3)社内資料：第 I 相単回投与試験

#### 第 I 相反復投与試験 (ED-71T-103) <sup>4)</sup>

エルデカルシトールの反復経口投与時の安全性の確認と安全用量の推定及び薬物動態の検討を目的として、健康成人男性 40 例を対象に 0.1~1.0  $\mu$ g<sup>\*</sup>及びプラセボを対照薬として単盲検下で 15 日間反復経口投与した。その結果、エルデカルシトール 1.0  $\mu$ g までの忍容性は良好であることが確認された。

4)社内資料：健康成人男性での 15 日間反復投与試験

※承認された用法・用量は、「通常、成人にはエルデカルシトールとして1日1回0.75  $\mu$ g を経口投与する。ただし、症状により適宜1日1回0.5  $\mu$ g に減量する。」である。

#### (4) 探索的試験

##### 前期第 II 相試験 (ED-71T-201) <sup>5)</sup>

目的	原発性骨粗鬆症患者に対するエルデカルシトールの安全性の確認、臨床有効用量範囲の推定及び薬物動態の検討
試験デザイン	無作為割付非盲検並行群間比較試験
対象	日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会 (1996年度改訂版) により提唱された基準を参考に作成した「原発性骨粗鬆症診断基準に基づく被験者の選択基準」を満たす患者。性別は不問とするが、女性は閉経後の患者とした。年齢の上限は設けなかった。
試験方法	エルデカルシトール 4用量 <sup>*</sup> (0.25 $\mu$ g、0.5 $\mu$ g、0.75 $\mu$ g、1.0 $\mu$ g) を24週間1日1回朝食後経口投与。ビタミン D 補給はなしとした。
例数	エルデカルシトール0.25 $\mu$ g : 28例、エルデカルシトール0.5 $\mu$ g : 28例 エルデカルシトール0.75 $\mu$ g : 26例、エルデカルシトール1.0 $\mu$ g <sup>*</sup> : 26例
主要評価項目	L <sub>2-4</sub> BMD 変化率及び骨代謝マーカーの変化率
その他の評価項目	補正 sCa 値、補正 uCa 値、sP、1,25(OH) <sub>2</sub> D、24,25(OH) <sub>2</sub> D、25(OH)D、intact-PTH
試験結果	主要評価項目である第2-第4腰椎骨密度値 (以下、L <sub>2-4</sub> BMD) の変化率には用量反応性が認められ、0.75 $\mu$ g 以上の投与で明らかな骨密度の増加が認められた。骨吸収マーカーについても用量に依存して抑制された。 副作用は0.25 $\mu$ g 群で28例中5例 (17.9%) に5件、0.5 $\mu$ g 群で28例中4例 (14.3%) に7件、0.75 $\mu$ g 群で26例中4例 (15.4%) に7件、1.0 $\mu$ g 群で26例中10例 (38.5%) に18件認められた。血中及び尿中カルシウム増加の副作用は0.25 $\mu$ g 群、0.5 $\mu$ g 群では認められず、0.75 $\mu$ g 群では1例 (3.8%) に2件、1.0 $\mu$ g 群では6例 (23.1%) に7件発現し、投与量の増加に伴い発現頻度が上昇したが、いずれも軽度であり、1.0 $\mu$ g までの忍容性が確認された。しかし、1.0 $\mu$ g を超える投与量では高カルシウム血症が危惧された。 以上の結果から、エルデカルシトールの臨床有効用量範囲は0.5~1.0 $\mu$ g であると推定され、臨床推奨用量は1日1回0.75 $\mu$ g と考えた。

5)社内資料：前期第 II 相試験

※承認された用法・用量は、「通常、成人にはエルデカルシトールとして1日1回0.75  $\mu$ g を経口投与する。ただし、症状により適宜1日1回0.5  $\mu$ g に減量する。」である。

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

##### 後期第 II 相試験 (ED007JP) <sup>6,7)</sup>

目的	原発性骨粗鬆症患者に対するエルデカルシトールの有効性及び安全性の確認、臨
----	--------------------------------------

	床推奨用量の決定
試験デザイン	プラセボを対照とした無作為割付二重盲検並行群間比較試験
対象	日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準（2000年度改訂版）により原発性骨粗鬆症と診断された患者の内、DXA法によるL <sub>2-4</sub> BMD（Hologic社製QDR）が下記基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・椎体骨折がない場合はL<sub>2-4</sub>BMDが0.708g/cm<sup>2</sup>未満の患者</li> <li>・第2-4腰椎以外に椎体骨折がある場合はL<sub>2-4</sub>BMDが0.809g/cm<sup>2</sup>未満の患者</li> </ul> 性別は不問としたが、閉経直後では骨代謝回転が亢進し骨密度が急激に低下するため、女性は閉経後3年以上経過した患者を対象とした。年齢の上限は設けなかった。
試験方法	3用量※（0.5μg、0.75μg、1.0μg）又はプラセボを48週間、1日1回経口投与。ビタミンD補給は仮登録時の25(OH)D値が20ng/mL未満の患者にはビタミンD補給剤を400IU、20ng/mL以上の被験者は200IUを連日経口投与。
例数	エルデカルシトール0.5μg：55例、エルデカルシトール0.75μg：55例 エルデカルシトール1.0μg：56例、プラセボ：53例
主要評価項目	L <sub>2-4</sub> BMD変化率
その他の評価項目	Total hip BMD、骨代謝マーカー、非外傷性新規椎体骨折、補正sCa値、補正uCa値、sP、1,25(OH) <sub>2</sub> D、24,25(OH) <sub>2</sub> D、25(OH)D、intact-PTH
試験結果	主要評価項目である48週時のL <sub>2-4</sub> BMD変化率（Mean±SD）は、プラセボ群では-0.72±3.99%、0.5μg群では2.16±4.02%、0.75μg群では2.64±3.64%、1.0μg群では3.19±3.57%と用量依存的に増加し、0.5μg以上の投与群においてプラセボ群と有意差が認められた* <sub>1</sub> 。48週時の大腿骨近位部骨密度値（以下、Total hip BMD）の変化率（Mean±SD）は、プラセボ群では-0.88±3.45%、0.5μg群では-0.78±4.12%、0.75μg群では0.62±3.60%、1.0μg群では0.91±3.33%と用量依存的に増加し、プラセボ群と比較して0.75μg以上の投与群において有意差が認められた* <sub>2</sub> 。 副作用はプラセボ群で53例中8例（15.1%）に9件、0.5μg群で55例中17例（30.9%）に28件、0.75μg群で55例中15例（27.3%）に28件、1.0μg群で56例中27例（48.2%）に43件認められた。副作用の内、血中及び尿中カルシウム増加は、用量依存的に発現頻度が上昇し、1.0μg群で比較的頻度が高かった。 以上の結果から、エルデカルシトールの臨床推奨用量は1日1回0.75μgであると判断された。  * <sub>1</sub> : P<0.01, * <sub>2</sub> : P<0.05, vs プラセボ（Williamsの多重比較）

6)社内資料：後期第Ⅱ相試験

7)Matsumoto T, et al: J Clin Endocrinol Metab 90: 5031, 2005

※承認された用法・用量は、「通常、成人にはエルデカルシトールとして1日1回0.75μgを経口投与する。ただし、症状により適宜1日1回0.5μgに減量する。」である。

## 2) 比較試験

### 第Ⅲ相試験（ED-209JP）<sup>2)</sup>

目的	原発性骨粗鬆症患者に対するエルデカルシトールの有効性及び安全性の確認、主要評価項目を非外傷性新規椎体骨折発生頻度としたエルデカルシトールのアルファカルシドール（ALF）に対する優越性の検証
試験デザイン	ALFを対照とした無作為割付二重盲検並行群間比較試験
対象	日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準（2000年度改訂版）により原発性骨粗鬆症と診断された患者の内、「脆弱性骨折の既往」、「年齢が70歳以上」、「骨密度値がYAMの60%未満」のいずれかの危険因子を有する、骨折リスクが高い患者。 性別は不問としたが、閉経直後では骨代謝回転が亢進し骨密度が急激に低下するため、女性は閉経後3年以上経過した患者を対象とした。年齢の上限は設けなかった。
試験方法	エルデカルシトール0.75μg又はALF 1.0μgを144週間（3年間）、1日1回経口投与（減量時：エルデカルシトール0.5μg又はALF 0.5μg）。仮登録時の25(OH)D値が20ng/mL未満の患者にはビタミンD補給剤400IUを投与。

例数	エルデカルシトール0.75 $\mu$ g : 528例、ALF 1.0 $\mu$ g : 526例 (有効性評価症例数 エルデカルシトール0.75 $\mu$ g : 526例、ALF 1.0 $\mu$ g : 523例)
主要評価項目	非外傷性新規椎体骨折発生頻度
その他の評価項目	L <sub>2-4</sub> BMD、Total hip BMD、非外傷性非椎体骨折、骨代謝マーカー、補正 sCa 値、補正 uCa 値、1,25(OH) <sub>2</sub> D、24,25(OH) <sub>2</sub> D、25(OH)D、intact-PTH、CT による骨パラメータ、QOL スコア、身長
試験結果	<p>主要評価項目である3年間の非外傷性新規椎体骨折発生頻度は、エルデカルシトール群 (1日1回0.75 <math>\mu</math>g) で13.4%、ALF 群 (1日1回1.0 <math>\mu</math>g) で17.5%であり (相対リスク減少率26%)、アルファカルシドールに対するエルデカルシトールの優越性が検証された [層化 log-rank 検定 : P=0.0460 (片側)]。また、3年間の非外傷性前腕骨骨折発生頻度は、エルデカルシトール群で1.1%、ALF 群で3.6%であり (相対リスク減少率71%)、有意差が認められた [層化 log-rank 検定 : P=0.0048 (片側)]。3年後の L<sub>2-4</sub>BMD 平均変化率は、エルデカルシトール群 (1日1回0.75 <math>\mu</math>g) で3.4%、ALF 群 (1日1回1.0 <math>\mu</math>g) で0.1%であり、ALF 群に比較して有意な骨密度増加効果を示した [Student t 検定 : P&lt;0.001 (両側)]。また、3年後の Total hip BMD 平均変化率においても、エルデカルシトール群で0.4%、ALF 群で-2.3%であり、有意な骨密度増加効果を示した [Student t 検定 : P&lt;0.001 (両側)]。</p> <p>副作用は、エルデカルシトール群では528例中227例 (43.0%) に320件、ALF 群では526例中170例 (32.3%) に208件発現した。血中及び尿中カルシウム増加の副作用の発現率はエルデカルシトールの方が高かったが、重症度はすべて軽度と判定された。血中及び尿中カルシウム増加以外の副作用の発現率は両群で同程度であり、発現した副作用の種類は同様であった。</p> <p>以上の結果より、エルデカルシトールの有用性が示された。</p>

2)社内資料：無作為割付二重盲検群間比較試験 (第Ⅲ相試験)

### 3) 安全性試験

「V-3.(5)2) 比較試験」参照

### 4) 患者・病態別試験

#### 男性例における臨床情報の解析<sup>8)</sup>

前期第Ⅱ相試験 (ED-71T-201)、後期第Ⅱ相試験 (ED007JP) 及び第Ⅲ相試験 (ED-209JP) において合計 20 例の男性にエルデカルシトールが投与された。臨床推奨用量である 0.75  $\mu$ g を投与された患者は後期第Ⅱ相試験の 2 例、第Ⅲ相試験の 9 例の計 11 例であった。

男性例の L<sub>2-4</sub>BMD 及び Total hip BMD 変化率は、どの時期においても女性例の分布の範囲内であったため、エルデカルシトールの骨密度増加効果は性別で差はないと考えられた。男性例での平均変化率はいずれの時期も女性例の平均変化率を上回っていた。また、第Ⅲ相試験において男性例で非外傷性新規椎体骨折は 9 例中 1 例にみられ、その頻度は女性例と同程度であった。

男性例における安全性を検討したところ、有害事象が 20 例中 18 例 (90%) に 94 件認められ、血中又は尿中カルシウム増加は 3 例 (15%) であった。女性例での有害事象は、782 例中 736 例 (94.1%) に 4058 件認められた。血中又は尿中カルシウム増加は 236 例 (30.2%) であった。その他の有害事象に関しては、女性例で認められた有害事象の発現頻度を大きく上回るものはなかった。

以上より、男性例の有効性及び安全性は女性例と比較して同程度と判断した。

8)社内資料：男性例における臨床情報の解析

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

該当しない

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない



## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

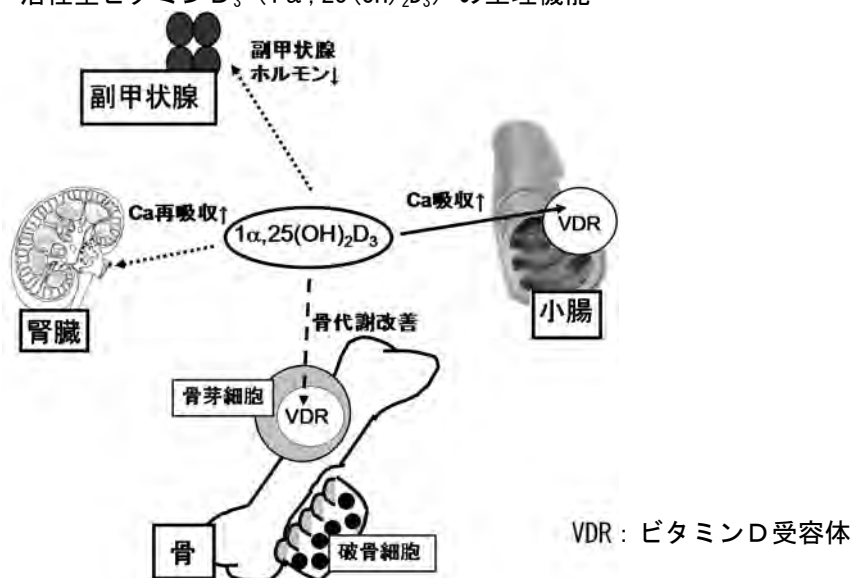
ビタミン D 誘導体 (アルファカルシドール、カルシトリオール、マキサカルシトール等)

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

エルデカルシトールは活性型ビタミン D<sub>3</sub> (カルシトリオール 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) の誘導体であり、活性型ビタミン D<sub>3</sub> としての薬理学的特性を有することから、主に骨代謝回転を抑制して、骨密度及び骨強度を改善すると考えられる。

活性型ビタミン D<sub>3</sub> (1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) の生理機能



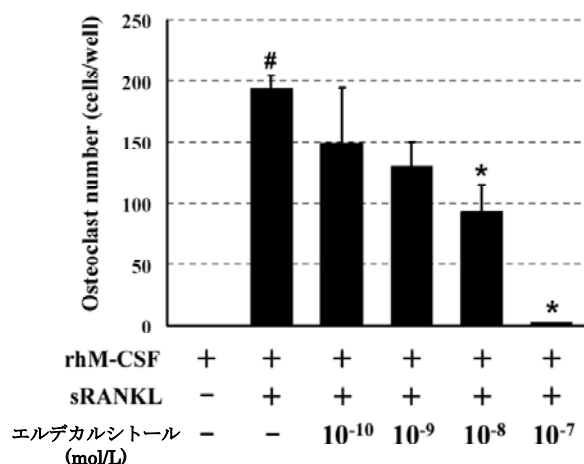
#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 活性型ビタミン D<sub>3</sub> 様作用

##### 1) 破骨細胞形成抑制活性 (*in vitro*)<sup>9)</sup>

ヒト破骨前駆細胞にリコンビナントヒトマクロファージコロニー刺激因子 (rhM-CSF、33ng/mL) 及び可溶性 Receptor activator of nuclear factor kappa B リガンド (sRANKL、100ng/mL) を添加し破骨細胞を形成させる系を用いて、エルデカルシトール (0.1、1、10、100nmol/L) の破骨細胞形成抑制活性を検討した。エルデカルシトールは濃度依存的に破骨細胞の形成を抑制し、10 及び 100nmol/L では有意な抑制作用を示した。

ヒト破骨細胞形成に対するエルデカルシトールの抑制作用



各カラムは mean + SE (n = 6)

# P < 0.05 vs rhM-CSF 処理群 (unpaired t-test),

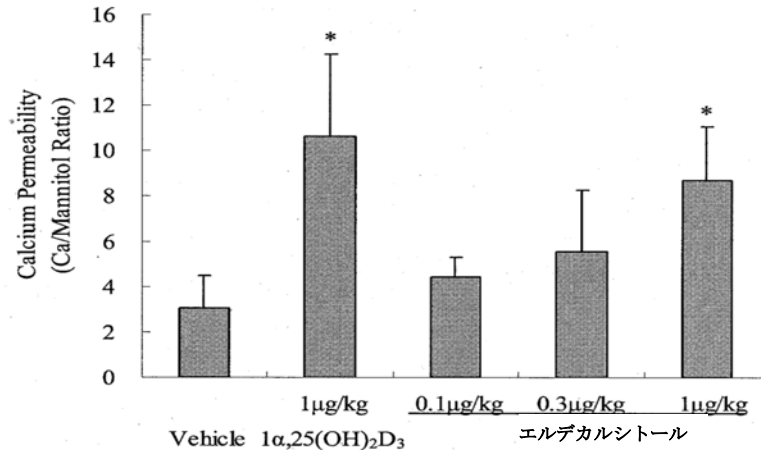
\* P < 0.05 vs rhM-CSF + sRANKL 処理群

(Dunnett's multiple range test)

2) 腸管からの Ca 吸収促進作用 (ラット) 10)

エルデカルシトール (0.1、0.3、1  $\mu$ g/kg) 及び  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (1  $\mu$ g/kg) をラットに単回経口投与し、投与 6 時間後に摘出した腸管での Ca 吸収促進作用を検討した。エルデカルシトールの投与量の増加に伴って Ca 吸収は促進され、1  $\mu$ g/kg では  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  と同様に有意な Ca 吸収促進が認められた。

ラット腸管における Ca 吸収促進作用

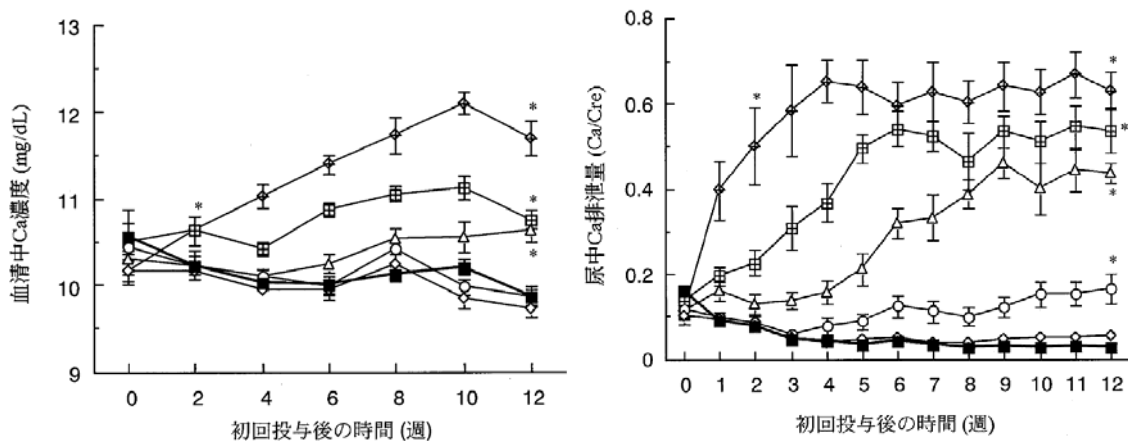


各カラムは mean+SD (n = 4) \* P < 0.05 vs Vehicle 群 (Dunnett's multiple range test)

3) 血清 Ca 濃度及び尿中 Ca 排泄量に及ぼす影響 (ラット) 11)

エルデカルシトール (0.005、0.01、0.025、0.05、0.1  $\mu$ g/kg/日) をラットに 12 週間反復経口投与し、本薬の血清 Ca 濃度及び尿中 Ca 排泄量に及ぼす影響を検討した。最高用量の 0.1  $\mu$ g/kg では、投与 2 週後に血清 Ca 濃度及び尿中 Ca 排泄量が vehicle 対照群に比べて有意に増加した。0.05 及び 0.025  $\mu$ g/kg では、投与 12 週後に血清 Ca 濃度及び尿中 Ca 排泄量が有意に増加した。0.01  $\mu$ g/kg でも、投与 12 週後に尿中 Ca 排泄量の有意な増加がみられたが、血清 Ca 濃度に有意な差は認められなかった。0.005  $\mu$ g/kg では、投与 2 週後、12 週後いずれにおいても血清 Ca 濃度及び尿中 Ca 排泄量に有意な差は認められなかった。投与 12 週後の血清 Ca 濃度及び尿中 Ca 排泄量と血清エルデカルシトール濃度との間には正の相関が認められた。

反復投与による血清 Ca 濃度及び尿中 Ca 排泄量の経時変化  
<血清 Ca 濃度> <尿中 Ca 排泄量>



■ : Vehicle (n=8), ◇ : 0.005 $\mu$ g/kg (n=8), ○ : 0.01 $\mu$ g/kg (n=7~8), △ : 0.025 $\mu$ g/kg (n=7~8),  
 ▣ : 0.05 $\mu$ g/kg (n=7~8), ◆ : 0.1 $\mu$ g/kg (n=8), 各データは mean±SE

\* P < 0.05 (投与2週後あるいは12週後における vehicle 群と各エルデカルシトール投与群間での投与前値 (0週目) を共変量とした共分散分析。Dunnett-Hsu の方法により多重性を調整)

4) 抗クル病作用 (ラット) <sup>12)</sup>

クル病モデルラットにエルデカルシトール (0.1、0.2、0.4  $\mu\text{g/kg/日}$ ) 及び  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (5、10、20  $\mu\text{g/kg/日}$ ) を 2 週間反復経口投与し、最終投与翌日に下腿骨の骨端軟骨幅指数及び大腿骨遠位部の骨密度を測定した。エルデカルシトールは最高用量の 0.4  $\mu\text{g/kg}$  で骨端軟骨幅指数を有意に低下させ\*、且つ、すべての用量で骨密度を有意に\*増加させた。一方、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  は骨密度を増加させなかったものの、骨端軟骨幅指数を減少させる傾向を示した。

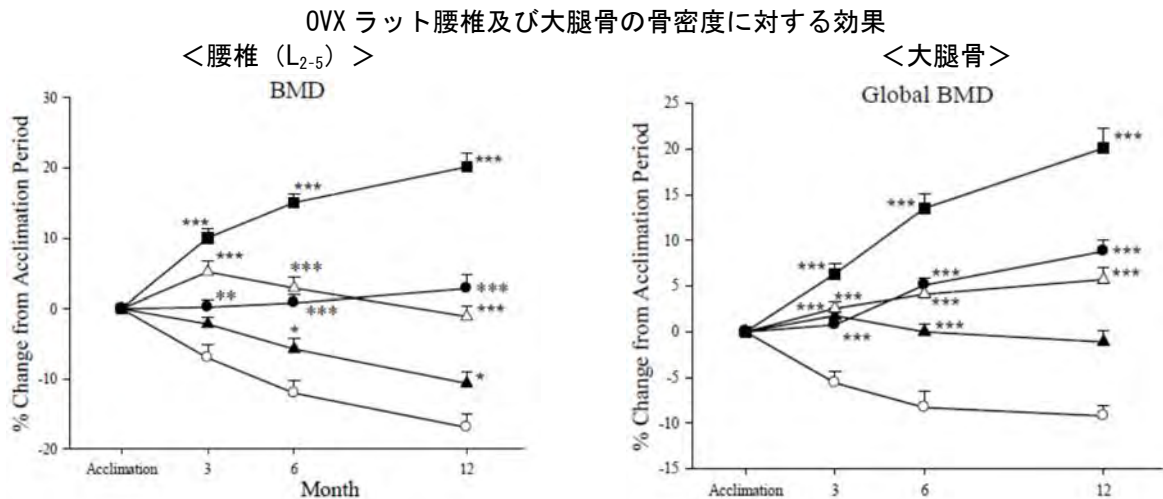
\* $P < 0.05$  vs クル病対照群 (Dunnett's multiple range test)

5) 卵巣摘出ラットにエルデカルシトール 0.0075、0.015、0.03  $\mu\text{g/kg/日}$  を 12 カ月間反復経口投与したとき、骨代謝回転パラメータ値の低下が認められた <sup>13)</sup>。

2) 骨密度及び骨強度に対する作用 <sup>13,14)</sup>

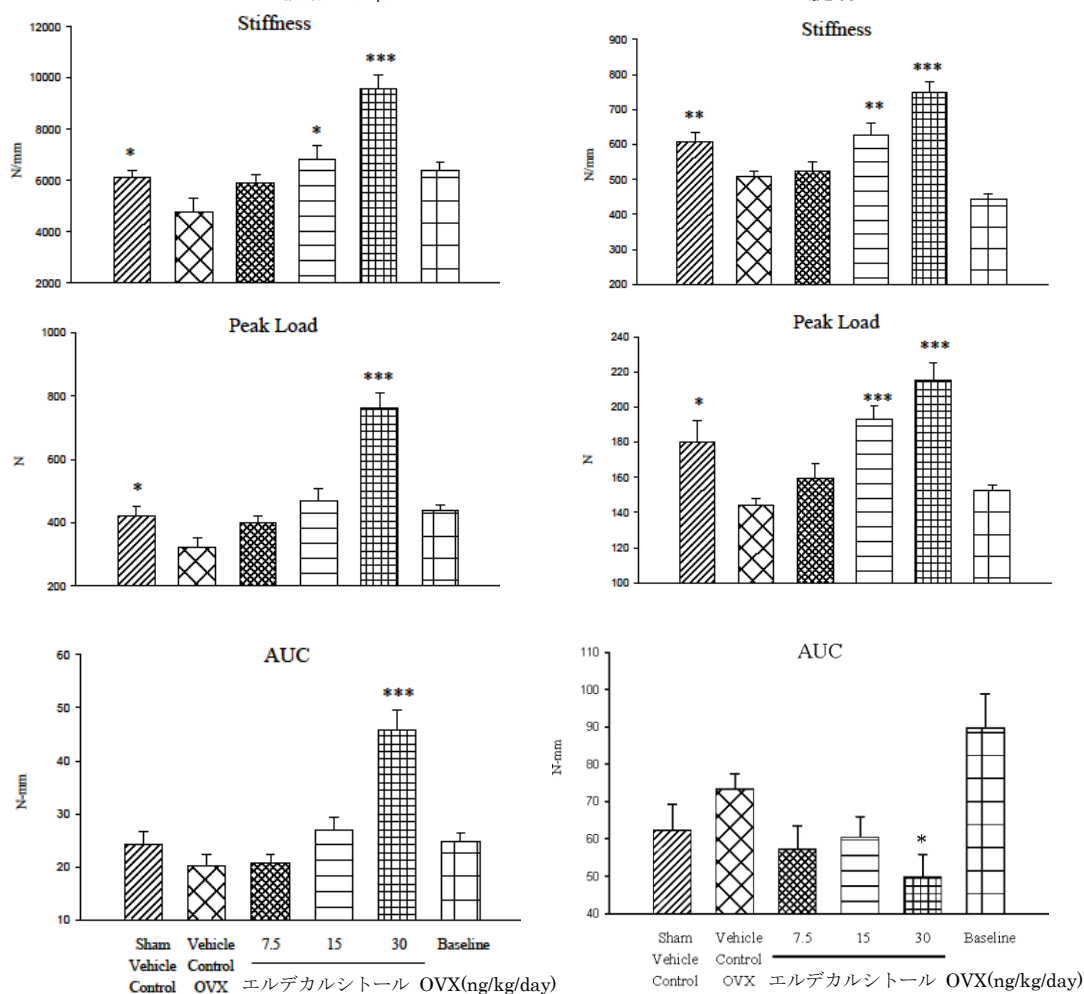
1) 卵巣摘出ラットにエルデカルシトールを 12 カ月間反復経口投与し骨密度、骨強度に対する作用を検討した。骨密度は、腰椎及び大腿骨ともに DXA 又は pQCT (peripheral Quantitative Computed Tomography) にて測定した。骨強度パラメータである剛性 (Stiffness)、最大負荷 (Peak Load) 及び吸収エネルギー (AUC) は、腰椎では圧迫試験、大腿骨では 3 点曲げ強度試験の結果から算出した。

エルデカルシトール 0.03  $\mu\text{g/kg/日}$  の投与は、卵巣摘出による腰椎及び大腿骨の骨密度減少並びに骨強度低下を有意に抑制した。



各データは mean + SE (n=12~15), ● : Sham 対照群, ○ : OVX 対照群, ▲ : エルデカルシトール 0.0075 $\mu\text{g/kg}$ , △ : エルデカルシトール 0.015 $\mu\text{g/kg}$ , ■ : エルデカルシトール 0.03 $\mu\text{g/kg}$ , \*  $P \leq 0.05$ , \*\*  $P \leq 0.01$ , \*\*\*  $P \leq 0.001$  vs OVX 対照群 (Dunnett's test)

OVX ラット腰椎及び大腿骨の骨強度に対する効果  
 <腰椎 (L<sub>4</sub>)> <大腿骨>



各カラムは mean+SE (n=9~10), \* P ≤ 0.05, \*\* P ≤ 0.01, \*\*\* P ≤ 0.001 vs OVX 対照群 (Dunnett's test)

- 2) 卵巣摘出サルにエルデカルシトールを 16 カ月間反復経口投与した試験において、エルデカルシトール 0.07 μg/kg/日投与群の腰椎及び大腿骨骨密度は、卵巣摘出コントロール群を下回らなかった。また、骨強度を低下させるなどの悪影響は認められなかった。
- 3) 卵巣摘出ラット及びサルの骨密度と骨強度の間には正の相関が認められた。

3) 骨組織像に及ぼす影響<sup>13,14)</sup>

- 1) 卵巣摘出ラットに 0.0075、0.015、0.03 μg/kg/日を 12 カ月間反復経口投与し、投与完了後に摘出した海綿骨（腰椎 L<sub>3</sub>）及び皮質骨（脛骨）の骨構造パラメータ及び骨代謝関連パラメータを骨形態計測し、骨組織に対する影響を評価した試験において、エルデカルシトールは骨微細構造を改善すること、エルデカルシトールによる骨の石灰化障害や類骨の蓄積はないことが示された。
- 2) 卵巣摘出サルにエルデカルシトール 0.0175、0.035、0.07 μg/kg/日を 16 カ月間反復経口投与し、投与完了後に摘出した大腿骨の海綿骨及び皮質骨（脛骨）の骨構造パラメータ及び骨代謝関連パラメータを骨形態計測し、エルデカルシトールの骨組織に対する影響を評価した試験において、類骨の蓄積や石灰化障害等の骨の異常はみられなかった。

4) 骨折治癒に及ぼす影響<sup>15)</sup>

骨折モデルラットにおいて、エルデカルシトール 0.015、0.05 μg/kg/日の骨折手術前 4 週間、骨折手術後 16 週間の反復経口投与は骨折部位の形状、骨折面の力学的強度（最大負荷、剛性、

吸収エネルギー) 及びその固有材料特性値 (最大応力、ヤング率、靱性) に影響を与えなかった。

5) 臨床薬理試験 (ED008JP) 16)

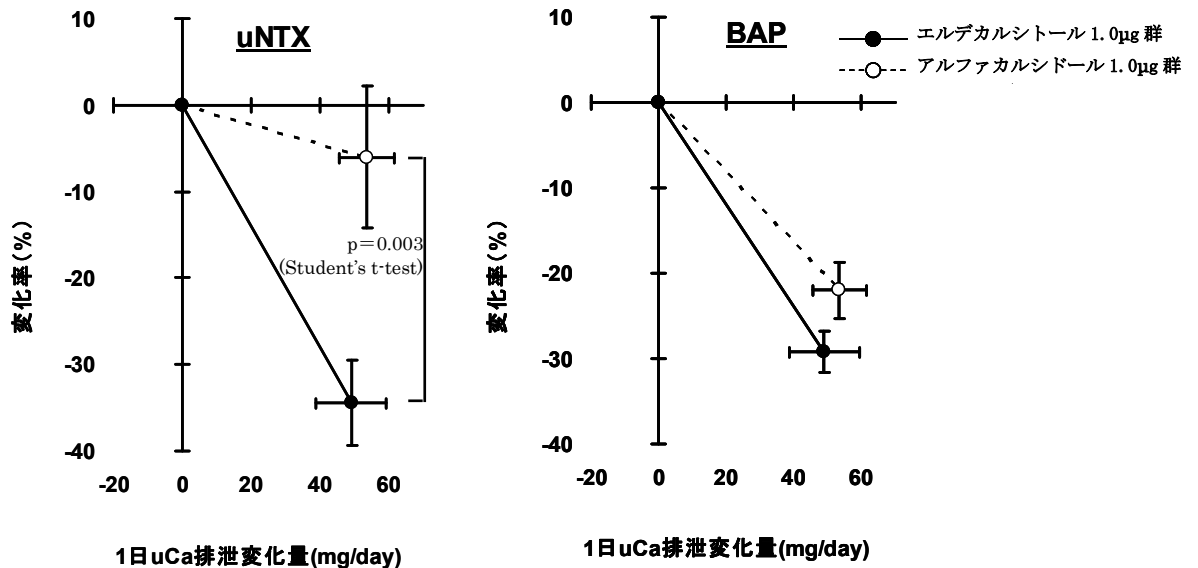
エルデカルシトールの Ca 代謝及び骨代謝に及ぼす影響をアルファカルシドール(ALF)と比較検討することを目的に、閉経後女性を対象とした臨床薬理試験を実施した。

12 週時の、Ca 代謝作用を把握する最も適した指標である 1 日 uCa 排泄変化量と骨代謝作用を評価する指標として骨代謝マーカー (uNTX、BAP) を用いて両群を比較した。

同程度の Ca 代謝改善作用 (1 日 uCa 排泄変化量) を示したエルデカルシトール 1.0  $\mu$ g 群 (20 例) と ALF 1.0  $\mu$ g 群 (20 例) において、骨吸収マーカーの uNTX はエルデカルシトール群で明らかに強い抑制効果を示した一方、骨形成マーカーの BAP ではその抑制の程度は両群で同程度であった。

以上の結果から、エルデカルシトールは ALF と同程度の Ca 代謝改善作用を示し、かつ ALF より強い骨代謝改善作用を有することが確認された。

投与 12 週時の 1 日 uCa 排泄変化量と骨代謝マーカーの関係 (Mean $\pm$ SE)



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

「VII-1(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

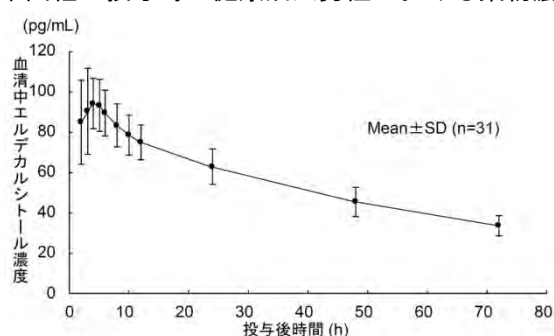
#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人

・単回投与<sup>17)</sup>

健康成人男性にエルデカルシトールとして  $0.75 \mu\text{g}$  を単回経口投与したとき、血清中エルデカルシトール濃度推移は以下の通りであった。

0.75  $\mu\text{g}$  単回経口投与時の健康成人男性における薬物濃度推移



0.75  $\mu\text{g}$  単回経口投与時の薬物動態パラメータ

$T_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (pg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$k_{el}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	$AUC_{\text{last}}$ (pg·h/mL)	$AUC_{\text{inf}}$ (pg·h/mL)
$3.4 \pm 1.2$	$99.8 \pm 12.7$	$53.0 \pm 11.4$	$0.01361 \pm 0.00264$	$3,947 \pm 580$	$6,561 \pm 1,245$

(Mean  $\pm$  SD, n=31)

・反復投与

健康成人男性にエルデカルシトールとして  $0.75 \mu\text{g}$  を1日1回14日間経口投与したとき、血清中エルデカルシトールの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、反復投与により薬物動態パラメータに変化は認められなかった<sup>18)</sup>。

0.75  $\mu\text{g}$  反復経口投与時の薬物動態パラメータ

	$T_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (pg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{24\text{h}}$ (pg·h/mL)	$AUC_{\text{inf}}$ (pg·h/mL)	CL/F (L/h)
初回 投与時	$5.4 \pm 2.8$ (n=10)	$80.9 \pm 17.9$ (n=10)	$48.4 \pm 11.5$ (n=9)	$1,368 \pm 327$ (n=9)	$4,955 \pm 1,489$ (n=9)	$0.164 \pm 0.048$ (n=9)
14回目 投与時	$6.0 \pm 2.8$ (n=10)	$243.5 \pm 28.2$ (n=10)	$48.7 \pm 4.9$ (n=10)	$4,964 \pm 597$ (n=10)	$17,802 \pm 2,051$ (n=10)	$CL_{\text{ss}}/F(\text{L/h}) :$ $0.153 \pm 0.019$ (n=10)

CL/F : 見かけの総クリアランス、 $CL_{\text{ss}}/F$  : 定常状態の見かけの総クリアランス

(Mean  $\pm$  SD)

また、健康成人男性にエルデカルシトールとして  $0.1 \sim 1.0 \mu\text{g}^*$  を1日1回15日間経口投与したとき、血清中エルデカルシトール濃度は、いずれの投与量においても投与13日後には定常状態に達していた。定常状態における薬物動態パラメータは、 $C_{\max}$ 、 $C_{\min}$ 、 $AUC_{24\text{h}}$ ともに投与量に比例して増加し、 $t_{1/2}$ は投与量によらず一定であり、エルデカルシトールの薬物動態は  $0.1 \sim 1.0 \mu\text{g}$  の投与量の範囲内で線形であった<sup>4)</sup>。

2) 原発性骨粗鬆症患者<sup>6)</sup>

原発性骨粗鬆症患者にエルデカルシトールとして 0.5、0.75、1.0  $\mu\text{g}^*$ を 1日 1回 48週間経口投与後の定常状態における血清中エルデカルシトール濃度は、投与量の増加に伴い比例的に増加した。

定常状態時の血清中エルデカルシトール濃度 (pg/mL)

投与群	12週後	24週後	48週後	合計*
0.5 $\mu\text{g}$	238.1 $\pm$ 80.9 (n=49)	249.7 $\pm$ 64.4 (n=48)	246.0 $\pm$ 136.3 (n=44)	244.5 $\pm$ 96.8 (N=141)
0.75 $\mu\text{g}$	339.7 $\pm$ 108.8 (n=54)	351.5 $\pm$ 95.3 (n=52)	306.2 $\pm$ 150.1 (n=47)	333.4 $\pm$ 119.8 (N=153)
1.0 $\mu\text{g}$	514.3 $\pm$ 674.5 (n=53)	469.9 $\pm$ 135.2 (n=51)	401.3 $\pm$ 140.2 (n=45)	465.0 $\pm$ 417.1 (N=149)

(Mean $\pm$ SD)

n : 例数、N : 集計に用いた測定ポイント数、\* : 投与 12 週後、24 週後、48 週後の集計

3) 肝機能障害患者における薬物動態<sup>19)</sup>

肝機能障害患者 10 例 (Child-Pugh 分類 ClassA : 8 例、ClassB : 2 例) にエルデカルシトールとして 0.75  $\mu\text{g}$  を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

肝機能障害患者と健康成人男性における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>last</sub> (pg·h/mL)
肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 Class A)	99.7 $\pm$ 19.1	3,622 $\pm$ 731
肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 Class B)	73.9 (63.1, 84.6)	2,936 (2,622, 3,250)
健康成人男性 <sup>17)</sup>	99.8 $\pm$ 12.7	3,947 $\pm$ 580

Child-Pugh 分類 Class A : n=8、健康成人男性 : n=31 (Mean $\pm$ SD)

Child-Pugh 分類 Class B : n=2 [Mean (Min,Max)]

4) 腎機能及びその他の因子が薬物動態に及ぼす影響

臨床試験から得られたクレアチニンクリアランス (CL<sub>Cr</sub>)<sup>2)</sup>、年齢<sup>2)</sup>及び性別<sup>4,16, 20)</sup>ごとの血清中エルデカルシトールトラフ濃度を以下に示す。

臨床試験から得られた CL<sub>Cr</sub>、年齢、性別の各分類ごとの血清中エルデカルシトールトラフ濃度

因子	投与量、投与期間	血清中トラフ濃度(pg/mL) (n=例数、N=測定ポイント数)
CL <sub>Cr</sub> (mL/min)*	0.75 $\mu\text{g}$ 144週間	10以上30未満
		30以上60未満
		60以上70未満
		70以上
年齢	0.75 $\mu\text{g}$ 144週間	75歳未満
		75歳以上
性別	1.0 $\mu\text{g}^*$ 、15日間	男性
	1.0 $\mu\text{g}^*$ 、14日間	男性
	1.0 $\mu\text{g}^*$ 、12週間	女性

(Mean $\pm$ SD)

\* : 血清クレアチニン値を用い Cockcroft-Gault 法により算出

\*\* : 投与13、14、15日目及び15日目の投与後24時間の血清中エルデカルシトールトラフ濃度から算出

\*\*\* : 投与13、14日目及び14日目の投与後24時間の血清中エルデカルシトールトラフ濃度から算出

\*\*\*\* : 投与2、4、8、12週後の血清中エルデカルシトールトラフ濃度から算出

※承認された用法・用量は、「通常、成人にはエルデカルシトールとして1日1回0.75  $\mu\text{g}$  を経口投与する。

ただし、症状により適宜1日1回0.5 μg に減量する。」である。

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

##### 1) 食事の影響<sup>17)</sup>

健康成人男性にエルデカルシトールとして 0.75 μg を単回経口投与したとき、薬物動態に食事の影響は認められなかった。

食事の有無における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>last</sub> (pg·h/mL)
空腹時投与 (10 時間以上絶食後投与)	100.42±11.02	4,094±445
食後投与 (食事摂取 30 分後投与)	95.37±8.89	3,879±577

(Mean±SD, n=15)

##### 2) 薬物相互作用<sup>18)</sup>

健康成人男性にエルデカルシトールとして 0.75 μg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間経口投与したとき、CYP3A4 の基質であるシンバスタチン及びその代謝物の薬物動態パラメータの幾何平均の比 (反復投与後/反復投与前) 及び 90%信頼区間は、以下のとおりであった。

エルデカルシトールがシンバスタチン及びその代謝物の薬物動態に及ぼす影響 (n=10)

指標薬	投与群	幾何平均の比 (反復投与後/反復投与前) [90%信頼区間]	
		AUC <sub>last</sub>	C <sub>max</sub>
シンバスタチン	プラセボ	0.964 [0.6903-1.3468]	1.158 [0.8766-1.5306]
	エルデカルシトール	0.848 [0.6743-1.0654]	0.809 [0.6669-0.9826]
シンバスタチン代謝物 (オープンアシド体)	プラセボ	0.874 [0.7535-1.0136]	0.958 [0.7526-1.2185]
	エルデカルシトール	0.929 [0.7178-1.2029]	0.894 [0.6302-1.2684]

#### (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

第 I 相試験から第 III 相試験までに得られた健康成人男性、閉経後女性及び原発性骨粗鬆症患者計 882 例の血清中エルデカルシトール濃度と背景情報を用い、エルデカルシトールの薬物動態に影響を与える共変量の探索を目的として母集団薬物動態解析を行った。その結果、年齢及び性別は見かけの全身クリアランスに影響を与える因子ではなく、クレアチニンクリアランス、血清総蛋白、体重は見かけの全身クリアランスに影響を与える因子であったが、これらの影響は最大でも約 15%であり、投与量を変更するほどの影響ではなかった<sup>21)</sup>。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

第 I 相試験から第 III 相試験までに得られた健康成人男性、閉経後女性及び原発性骨粗鬆症患者計 882 例 3674 点の血清中エルデカルシトール濃度を用い、1 次吸収及び消失過程を有する 1-コンパートメントモデルにより解析した。

### (2) 吸収速度定数

$k_a = 1.62 \text{ h}^{-1}$  <sup>21)</sup>



### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(参考：ラット、イヌ)<sup>22)</sup>

雄ラットにエルデカルシトールを 0.05 及び 1  $\mu$ g/kg 経口投与した場合の生物学的利用率 (F) はそれぞれ 95.5 及び 88.5%、雄イヌに 1  $\mu$ g/kg 経口投与時の F は 75.3%であった。

### (4) 消失速度定数

「VII.-1(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

### (5) クリアランス

見かけの総クリアランス (CL/F) = 0.101 L/h<sup>21)</sup>

### (6) 分布容積

見かけの分布容積 (V<sub>d</sub>/F) = 10.5 L<sup>21)</sup>

### (7) 血漿蛋白結合率

限外ろ過法を用いた検討の結果、ヒト血清にエルデカルシトールを 1~100ng/mL の濃度範囲で添加したときの蛋白結合率は、94.2~96.2%であり、エルデカルシトール濃度に係わらずほぼ一定の結合率を示した。また、蛋白結合率に性差は認められなかった (*in vitro*)<sup>23)</sup>。

## 3. 吸収

「VII.-1(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

(参考)

ラット及びイヌにエルデカルシトールを経口投与した場合、生物学的利用率はいずれの種においても 75%以上と良好であった。

## 4. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

「VII.-4(5) その他の組織への移行性」参照

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(参考：ラット)<sup>24)</sup>

妊娠 15 日目の雌ラットに <sup>3</sup>H-エルデカルシトールを 0.05、0.5 及び 5  $\mu$ g/kg 単回経口投与した場合、いずれの投与量においても、母動物の血漿中放射能濃度は投与 6 時間後に最高濃度に達した後、経時的に減少した。胎児 (全身) における放射能濃度は母動物の血漿及び血液中放射能濃度よりも低値であったが、胎児への放射能の移行が認められた。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(参考：ラット)<sup>25)</sup>

授乳期ラットに 0.05  $\mu$ g/kg の <sup>3</sup>H-エルデカルシトールを単回経口投与した場合、乳汁中放射能濃度は投与 7.3 時間後に最大値 49.3pg eq./mL を示した後、2 相性で消失した。乳汁中放射能の AUC<sub>inf</sub> は血漿中放射能の AUC<sub>inf</sub> の 6% を示し、低いものの乳汁中への移行性が確認された。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

「VII.-4(5) その他の組織への移行性」参照

## (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(参考：ラット)<sup>26)</sup>

雌雄ラットに <sup>3</sup>H-エルデカルシトールを 0.05 μg/kg 単回経口投与した場合、組織中放射能濃度は大部分の組織で投与 1 あるいは 6 時間後に最高値（皮膚、雄の舌、顎下腺、気管、大動脈、精囊及び精巣上体並びに雌の膀胱では投与 24 時間後）を示した。いずれの時点においても血漿中濃度を上回る組織は認められず、エルデカルシトールの組織移行性は低かった。血漿及び血液中放射能濃度は、雄に比較して雌で低値を示したが、その他の組織ではほとんど雌雄差は認められなかった。

雄ラットに <sup>3</sup>H-エルデカルシトールを 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した場合においても、血漿中濃度を上回る組織は認められず、エルデカルシトールの組織移行性は低かった。なお、投与期間中の組織中濃度／血漿中濃度比に変化はなく、組織への蓄積はみられなかった。

雄ラットに 0.05 μg/kg 単回経口投与時の組織中放射能濃度

	1 時間	6 時間	24 時間	96 時間	168 時間
血漿	308 ± 47	346 ± 34	294 ± 3	151 ± 6	105 ± 4
血液	178 ± 26	197 ± 17	177 ± 3	100 ± 8	62 ± 2
大脳	3 ± 1	4 ± 1	3 ± 1	1 ± 0	1 ± 0
小脳	4 ± 1	4 ± 0	3 ± 1	2 ± 0	1 ± 0
下垂体	41 ± 10	40 ± 7	40 ± 9	15 ± 2	11 ± 3
肺	47 ± 10	51 ± 8	50 ± 3	40 ± 7	26 ± 3
肝臓	36 ± 6	37 ± 3	26 ± 1	16 ± 1	12 ± 1
腎臓	49 ± 5	56 ± 6	50 ± 2	32 ± 1	29 ± 2
腸間膜リンパ節	140 ± 30	57 ± 7	40 ± 1	22 ± 1	16 ± 1
脂肪	10 ± 1	25 ± 3	16 ± 2	10 ± 2	5 ± 1
皮膚	7 ± 1	32 ± 5	35 ± 2	27 ± 3	16 ± 2
骨格筋	9 ± 3	16 ± 1	15 ± 1	10 ± 0	6 ± 1
骨端	31 ± 5	46 ± 6	38 ± 5	16 ± 1	11 ± 1
骨幹	10 ± 2	15 ± 1	13 ± 2	7 ± 1	5 ± 0
骨髄	38 ± 7	44 ± 3	33 ± 3	14 ± 2	12 ± 1
精巣	16 ± 3	42 ± 5	37 ± 1	15 ± 3	13 ± 1
精巣上体	14 ± 3	50 ± 6	57 ± 3	29 ± 3	19 ± 0
前立腺	8 ± 2	24 ± 3	22 ± 1	18 ± 2	10 ± 0
精囊	8 ± 1	17 ± 6	20 ± 1	12 ± 1	5 ± 0

単位：pg eq. of エルデカルシトール / g or mL

各値は4例の平均値 ± 標準誤差

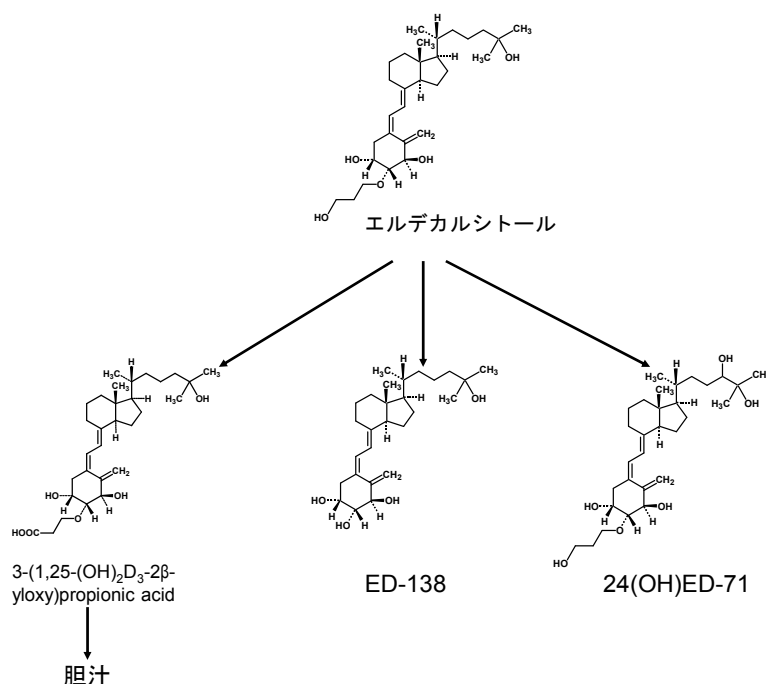
## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

動物及びヒトにおけるエルデカルシトールの代謝経路としては、24 位の水酸化 (24(OH)ED-71)、2 位の 3-hydroxypropyloxy の脱離 (ED-138)、2 位の 3-hydroxypropyloxy の酸化 (3-(1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-2β-yloxy)propionic acid) の 3 経路が推定される<sup>27)</sup>。

エルデカルシトールをラットに投与したとき、血漿中には主に未変化体が認められ、2 位の 3-hydroxypropyloxy 基の脱離体及び 24 位の水酸化体も認められた<sup>28)</sup>。また、ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験における代謝物の生成に種差は認められなかった<sup>29)</sup>。

## エルデカルシトールの推定代謝経路



### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

12 種類のヒト CYP 発現系ミクロソーム (CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 4A11) を用いて *in vitro* でエルデカルシトールの代謝を検討したが、いずれの CYP を用いても代謝反応は進まなかった。

ヒト肝ミクロソームにおけるエルデカルシトールの代謝反応の補酵素要求性について検討した結果、還元型補酵素 (NADPH 及び NADH) 及び酸化型補酵素 (NADP<sup>+</sup> 及び NAD<sup>+</sup>) の添加により代謝反応が進行した。また、ヒト肝ミクロソームを用いたエルデカルシトールの代謝試験において、一酸化炭素 (CYP の分子種非特異的阻害剤) では阻害されず、シアン化カリウム (シアン感受性因子の阻害剤、CYP は阻害されない) ではほぼ完全に阻害された。

以上の検討結果から、エルデカルシトールのヒト肝臓における代謝酵素を同定することはできなかったが、主代謝酵素として CYP が関与しないことが推定された<sup>30)</sup>。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

健康成人男性にエルデカルシトールとして 0.75 μg を 1 日 1 回 14 日間経口投与したとき、エルデカルシトール及びその代謝物の尿中への排泄は認められなかった<sup>18)</sup>。

(参考 ラット)

雄性ラットに <sup>3</sup>H-エルデカルシトールを単回経口投与したとき、投与 7 日後までに投与放射能の 2.63% が尿中に、55.89% が糞中に排泄された<sup>31)</sup>。

(2) 排泄率  
「VII.-6(1)排泄部位及び経路」参照

(3) 排泄速度  
「VII.-6(1)排泄部位及び経路」参照

7. トランスポーターに関する情報  
該当資料なし

8. 透析等による除去率  
該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

（次の患者には投与しないこと）

妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

（解説）

動物実験（ラット、ウサギ）において、胎児の骨格異常、出生児の腎臓の変化及び外形異常、乳汁中への移行などが報告されている。また、臨床試験において、妊婦、妊娠している可能性のある婦人及び妊娠する可能性のある婦人への使用経験はない。「VIII.-6.重要な基本的注意(1)」、「VIII.-10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」、「IX.-2.(3)生殖発生毒性試験」、「VII.-4.(3)乳汁への移行」参照

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 慎重投与内容とその理由

（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 高カルシウム血症のおそれのある患者 [血清カルシウム値を更に上昇させるおそれがある。]

腎機能障害のある患者

悪性腫瘍のある患者

原発性副甲状腺機能亢進症の患者 等

(2) 重度の肝機能障害のある患者 [安全性は確立していない。]

(3) 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者 [高カルシウム尿症により病態が悪化するおそれがある。]

（解説）

(1)臨床試験において血中カルシウム増加の副作用が報告されていることから、腎機能障害のある患者、悪性腫瘍のある患者、原発性副甲状腺機能亢進症の患者等の高カルシウム血症のおそれのある患者には慎重に投与すること。（「VIII.-8.副作用(2)重大な副作用」参照）

《腎機能障害のある患者》

腎機能が低下した場合、尿中へのカルシウム排泄量が減少し血清カルシウム値が上昇するおそれがある。

臨床試験（前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験）において、クレアチニンクリアランス（CLcr）30mL/min未満の患者群で補正血清カルシウム値が11.0mg/dLを超える症例は認められなかったが、血中カルシウム増加の有害事象は増加する傾向が認められた。

《悪性腫瘍のある患者》

一般的に悪性腫瘍が産生・分泌する副甲状腺ホルモン関連ペプチド（PTHrP）や腫瘍の広範な骨への浸潤・転移により、血清カルシウム値が上昇し、高カルシウム血症を来すおそれがある。

《原発性副甲状腺機能亢進症の患者》

一般的に副甲状腺ホルモン（以下、PTH）の過剰分泌により、骨からのカルシウム動員や腎尿細管におけるカルシウム再吸収が亢進する。また、PTHはビタミンD活性化を促し、腸管からのカルシウム吸収及び腎尿細管のカルシウム再吸収を促進する。その結果、血清カルシウム

値が上昇し、高カルシウム血症を来すおそれがある。

- (2) 重度の肝機能のある障害患者には使用経験がなく、安全性は確立していない。また、一般に重度の肝機能障害のある患者に対しては注意が必要であることから設定した。
- (3) 「VIII.-8.副作用(2)重大な副作用」参照

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 動物実験において催奇形性作用が報告されているので、妊娠する可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、問診及び妊娠検査により妊娠していないことを確認すること。患者に対して本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、本剤投与期間中は適切な避妊を行わせること。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (2) 本剤投与中は血清カルシウム値を定期的（3～6 カ月に 1 回程度）に測定し、異常が認められた場合には直ちに休薬し、適切な処置を行うこと。腎機能障害、悪性腫瘍、原発性副甲状腺機能亢進症等の高カルシウム血症のおそれのある患者では、投与初期に頻回に血清カルシウム値を測定するなど、特に注意すること。（「重大な副作用」の項参照）
- (3) 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者等においては、尿中カルシウム値を定期的に測定し、高カルシウム尿症が認められた場合は休薬あるいは減量するなど、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）
- (4) 高カルシウム血症に関連する症状（けん怠感、いらいら感、嘔気、口渇感、食欲減退、意識レベルの低下等）の発現が認められた場合は、血清カルシウム値を測定するなどして慎重に経過観察を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）

（解説）

- (1) 「VIII.-2.禁忌」、「VIII.-10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」、「IX.-2.(3)生殖発生毒性試験」参照
- (2)(3)(4) 「VIII.-8.副作用(2)重大な副作用」参照

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

（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
ジギタリス製剤 ジゴキシン 等	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれるおそれがある。	高カルシウム血症が発症した場合、ジギタリス製剤の作用が増強される。
カルシウム製剤 乳酸カルシウム 炭酸カルシウム 等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。
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 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
PTH 製剤 テリパラチド	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用
マグネシウムを含有する製剤 酸化マグネシウム 炭酸マグネシウム 等	高マグネシウム血症があらわれるおそれがある。	他のビタミン D 誘導体と同様に腸管でのマグネシウムの吸収を促進させると考えられる。

(解説)

《ジギタリス製剤》

臨床試験において、血中カルシウム増加に伴うジギタリス製剤の作用の増強は認められなかったが、高カルシウム血症が生じた場合、ジギタリス製剤の作用を増強しジギタリス中毒（不整脈等）を起こす可能性があるため、他の活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤と同様に記載した。

《カルシウム製剤》《ビタミン D 及びその誘導体》《PTH 製剤》

本剤は薬理作用として血清カルシウムを上昇させる作用があり、これらの薬剤との併用により高カルシウム血症があらわれる可能性がある。

《マグネシウムを含有する製剤》

臨床試験において報告されている血中マグネシウム増加例において、マグネシウムを含有する製剤の併用はなかったが、他の活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤と同様に記載した。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

国内臨床試験における安全性評価対象症例 802 例中 309 例（38.5%）で 456 件の副作用が認められた。主な副作用は、尿中カルシウム増加 163 件（20.3%）、血中カルシウム増加 120 件（15.0%<sup>注1)</sup>、血中尿酸増加（高尿酸血症を含む）15 件（1.9%）及び高カルシウム血症 12 件（1.5%<sup>注2)</sup>等であった。（承認時）

注 1) 補正血清カルシウム値が 10.4mg/dL を超え 11.0mg/dL 以下の場合を集計

注 2) 補正血清カルシウム値が 11.0mg/dL を超える場合を高カルシウム血症として集計

### (2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **高カルシウム血症**（1.5%<sup>注2)</sup>：血清カルシウム上昇作用による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休薬し、適切な処置を行うこと。また、高カルシウム血症に基づくと考えられる症状（けん怠感、いらいら感、嘔気、口渇感、食欲減退、意識レベルの低下等）の発現に注意すること。
- 2) **急性腎不全**（頻度不明）：血清カルシウム上昇を伴った急性腎不全があらわれることがあるので、血清カルシウム値及び腎機能を定期的に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **尿路結石**（0.9%）：尿路結石があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注 2) 補正血清カルシウム値が 11.0mg/dL を超える場合を高カルシウム血症として集計

(解説)

- 1) 本剤は活性型ビタミン D<sub>3</sub> 誘導体であり、血清カルシウム上昇作用を有している。また、臨床試験において補正血清カルシウム値が 11.0mg/dL を超えた症例を高カルシウム血症として集計した結果、本剤群で 802 例中 12 例（1.5%）に高カルシウム血症が報告されたため、「重大な副作用」に記載した。これら 12 例の血清カルシウム値の最高値は 11.1～12.0mg/dL で、発現時期に関して一定の傾向は認められず、また、12 例とも臨床症状は認められなかった。なお、第Ⅲ相試験における対照（アルファカルシドール）群では高カルシウム血症が 526 例中 5 例（1.0%）報告されている。  
本剤の使用にあたっては、高カルシウム血症を早期に発見し重篤化を未然に防ぐために、血清カルシウム値を定期的に（3～6 カ月に 1 回程度）測定するとともに、高カルシウム血症に基づくと考えられる症状の発現に注意すること。また、高カルシウム血症があらわれた場合には、直ちに休薬し、血清カルシウム値が正常域まで回復した後に、1 日 1 回 0.5 μg で投与を再開する。（「V.-2 用法・用量に関連する使用上の注意」、「VIII.-5.慎重投与」、「VIII.-6.重要な基本的注意」参照）
- 2) 臨床試験において、急性腎不全の報告はないが、血清カルシウム上昇を伴った急性腎不全があらわれる可能性があることから、他の活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤と同様に記載した。
- 3) 臨床試験において、副作用として尿路結石（腎結石症、尿管結石を含む）が 802 例中 7 例（0.9%）報告されている。また、他の活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤においても報告されていることから、注

意喚起する目的で記載した。なお、第Ⅲ相試験における尿路結石の副作用発現は、本剤群で 528 例中 6 例（1.1%）、アルファカルシドール群で 526 例中 5 例（1.0%）であった。

### (3) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明	2%以上	2%未満
消化器	嘔気、下痢、腹痛		便秘、胃不快感、口渇、胃炎
精神神経系	浮動性めまい、味覚異常		
肝臓			γ-GTP 上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇
腎臓			クレアチニン上昇、BUN 上昇、尿中血陽性、尿中蛋白陽性
代謝		尿中カルシウム増加 (20.3%)、 血中カルシウム増加 (15.0% <sup>注1</sup> )	血中尿酸増加、Al-P 上昇
血液			ヘモグロビン減少、白血球数減少、貧血、 ヘマトクリット減少、赤血球数減少
皮膚			発疹、そう痒症
その他	浮腫		耳鳴

注1) 補正血清カルシウム値が 10.4mg/dL を超え 11.0mg/dL 以下の場合を集計

(解説)

臨床試験 802 例において、3 例以上に認められた副作用を記載した。ただし、貧血に関連すると考えられる事象（貧血、ヘマトクリット減少、赤血球数減少）については 2 例以下だが注意喚起の目的で記載した。

なお、臨床試験において、カルシウム値の測定は早朝空腹時を避けて実施した。（承認時）

さらに、本剤販売開始以降に集積された症例を検討し、再投与による再発例や投与中止後に改善が認められた症例が含まれていた嘔気、下痢、腹痛、浮動性めまい、味覚異常、浮腫についても記載して注意喚起することとした。（2013 年 7 月）

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧表（前期／後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験統合）

調査症例数	802
副作用発現例数	309
副作用発現件数	456
副作用発現症例率	38.5%

副作用名	発現件数 (%)
<b>臨床検査</b>	<b>272 (33.9%)</b>
尿中カルシウム増加	163 (20.3%)
血中カルシウム増加	132 (16.5%)
血中尿酸増加	13 (1.6%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (1.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (1.1%)
血中クレアチニン増加	7 (0.9%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.6%)
血中尿素増加	6 (0.7%)
尿中血陽性	4 (0.5%)
白血球数減少	3 (0.4%)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.4%)



副作用名	発現件数(%)
ヘモグロビン減少	3 (0.4%)
尿中蛋白陽性	3 (0.4%)
血中マグネシウム増加	2 (0.2%)
血小板数減少	2 (0.2%)
血中リン増加	2 (0.2%)
血圧上昇	1 (0.1%)
ヘマトクリット減少	1 (0.1%)
血中カリウム減少	1 (0.1%)
血中ビリルビン増加	1 (0.1%)
好中球数増加	1 (0.1%)
赤血球数減少	1 (0.1%)
白血球数増加	1 (0.1%)
血中アルカリホスファターゼ減少	1 (0.1%)
<b>胃腸障害</b> 発現例数(%)	<b>25 (3.1%)</b>
便秘	5 (0.6%)
胃不快感	5 (0.6%)
胃炎	3 (0.4%)
口内炎	2 (0.2%)
消化不良	2 (0.2%)
腹部膨満	2 (0.2%)
悪心	1 (0.1%)
胃腸障害	1 (0.1%)
上腹部痛	1 (0.1%)
舌痛	1 (0.1%)
嘔吐	1 (0.1%)
口腔扁平苔癬	1 (0.1%)
口内乾燥	1 (0.1%)
<b>皮膚および皮下組織障害</b> 発現例数(%)	<b>11 (1.4%)</b>
発疹	5 (0.6%)
そう痒症	3 (0.4%)
湿疹	2 (0.2%)
薬疹	1 (0.1%)
<b>腎および尿路障害</b> 発現例数(%)	<b>8 (1.0%)</b>
腎結石症	4 (0.5%)
尿管結石	2 (0.2%)
尿路結石	1 (0.1%)
腎機能障害	1 (0.1%)
<b>全身障害および投与局所様態</b> 発現例数(%)	<b>8 (1.0%)</b>
口渇	4 (0.5%)
末梢性浮腫	3 (0.4%)
胸部不快感	1 (0.1%)
<b>代謝および栄養障害</b> 発現例数(%)	<b>6 (0.7%)</b>
痛風	2 (0.2%)
高尿酸血症	2 (0.2%)
食欲不振	1 (0.1%)
高コレステロール血症	1 (0.1%)
<b>耳および迷路障害</b> 発現例数(%)	<b>4 (0.5%)</b>
耳鳴	4 (0.5%)
聴力低下	1 (0.1%)
<b>神経系障害</b> 発現例数(%)	<b>3 (0.4%)</b>
浮動性めまい	2 (0.2%)
口の錯感覚	1 (0.1%)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b> 発現例数(%)	<b>2 (0.2%)</b>
咽頭不快感	1 (0.1%)
喀血	1 (0.1%)
<b>血液およびリンパ系障害</b> 発現例数(%)	<b>2 (0.2%)</b>
貧血	2 (0.2%)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b> 発現例数(%)	<b>1 (0.1%)</b>
筋痙縮	1 (0.1%)
<b>心臓障害</b> 発現例数(%)	<b>1 (0.1%)</b>
動悸	1 (0.1%)

副作用名	発現例数 (%)	発現件数 (%)
肝胆道系障害	発現例数 (%)	1 (0.1%)
┆ 肝機能異常		1 (0.1%)
血管障害	発現例数 (%)	1 (0.1%)
┆ ほてり		1 (0.1%)
精神障害	発現例数 (%)	1 (0.1%)
┆ 不眠症		1 (0.1%)
眼障害	発現例数 (%)	1 (0.1%)
┆ 結膜炎		1 (0.1%)

MedDRA/J version 8.0.で集計

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当しない

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当しない

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠する可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤投与中に妊娠が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること。[ラットでは胎児の骨格異常及び出生児の腎臓の変化が  $0.125 \mu\text{g/kg/日}$  (暴露量は臨床推奨用量での暴露量の 6.8 倍相当) で、出生児の外形異常 (四肢、手根の異常) が  $0.5 \mu\text{g/kg/日}$  (27.0 倍相当) で認められている。ウサギでは外形異常 (頭蓋裂、口蓋裂、矮小児) が  $0.3 \mu\text{g/kg/日}$  で認められている。]

(2) 授乳中の婦人には投与しないこと。[動物実験 (ラット) で、乳汁中へ移行することが報告されている。ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、出生児の腎臓の変化等が認められている。]

(3) 本剤の投与中止後の適切な避妊期間は明らかではない。

(解説)

「VIII.-2.禁忌」、「IX.-2.(3)生殖発生毒性試験」、「VII.-4.(3)乳汁への移行」参照

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

(参考)

<用法・用量に関連する使用上の注意>

血清カルシウム値を定期的に測定し、高カルシウム血症を起こした場合には、直ちに休薬すること。休薬後は、血清カルシウム値が正常域まで回復した後に、1日1回  $0.5 \mu\text{g}$  で投与を再開すること。なお、本剤1日1回  $0.5 \mu\text{g}$  投与による骨折予防効果は確立していないため、漫然と投与を継続せず、患者の状態に応じ、1日1回  $0.75 \mu\text{g}$  への増量又は他剤による治療への変更を考慮すること。

#### 14. 適用上の注意

##### 薬剤交付時：

- (1) PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- (2) 瓶入り包装品を分包する場合、服用時以外薬袋から薬を出さないよう、及び直接光の当たる場所に薬を置かないよう指導すること。

#### 15. その他の注意

- (1) 男性患者に対する使用経験は少ない（【臨床成績】の項参照）。
- (2) ラット（SD）に 2 年間経口投与したがん原性試験において、副腎の褐色細胞腫、腎臓の尿細管腫瘍及び甲状腺の C 細胞腫瘍の増加が、臨床推奨用量での暴露量の各々 0.7、2.8 及び 7.0 倍相当で認められている。これらの所見は血中カルシウム濃度の高値が長期間持続したことによると考えられた。

##### （解説）

- (1) 臨床試験（前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験）における男性患者への投与は 20 例であり、検討例数が少数であることから記載している。男性患者に対する安全性及び有効性について結論付けることは困難であるものの、臨床試験成績からは性差による明確な違いはみられていない。
- (2) がん原性試験において、CrI:CD（SD）ラットにエルデカルシトールを 1 日 1 回 24 カ月間経口投与した結果、副腎の褐色細胞腫・悪性褐色細胞腫、腎腫瘍（腺腫・癌）及び甲状腺 C 細胞腫瘍（腺腫・癌）の発現頻度が対照群と比較して増加したことから、「その他の注意」に記載した。「IX.-2.(4)その他の特殊毒性 2）」参照

#### 16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験<sup>32)</sup>

試験項目		動物種	投与方法	投与量（ $\mu$ g/kg） 又は適用濃度	試験結果
中枢神経系	一般症状、自発運動、正常体温、ヘキソバルビタール睡眠、電撃刺激痙攣作用	ddY マウス	経口 (単回)	0、0.04、0.2、1	影響なし
	疼痛反応	SD ラット	経口 (単回)	0、0.04、0.2、1	影響なし
心血管系	血圧、心拍数、左心室内圧、左心室内圧最大上昇速度、血流量、総末梢血管抵抗、心電図	イヌ（麻酔下）	静脈内 (単回)	0、0.04、0.2、1	影響なし
	hERG チャンネルを介する $K^+$ 電流	hERG 強制発現 CHO 細胞	<i>in vitro</i>	0.1~3.13 $\mu$ mol/L	IC <sub>20</sub> 値:2.84 $\mu$ mol/L
呼吸器系	呼吸数	イヌ（麻酔下）	静脈内 (単回)	0、0.04、0.2、1	影響なし
腎/泌尿器系	尿量、尿 pH、尿浸透圧、尿中電解質	SD ラット	経口 (単回)	0、0.04、0.2、1	影響なし
胃腸管系	胃腸管内 BaSO <sub>4</sub> 輸送能	ddY マウス	経口 (単回)	0、0.04、0.2、1	影響なし
摘出平滑筋	自発収縮、回腸縦走筋における刺激収縮 (acetylcholine, histamine, BaCl <sub>2</sub> )	モルモット 摘出回腸	<i>in vitro</i>	$1 \times 10^{-9}$ ~ $1 \times 10^{-8}$ g/mL	影響なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>33)</sup>

ラット単回経口投与毒性試験

6週齢のSDラット（1群雌雄各5匹、体重；雄148.1~167.3g、雌120.0~136.1g）に0（対照）、3、4.5、6.7、10、15 $\mu$ g/kgの用量で単回経口投与（絶食下）した。観察期間は21日間とした。概略の致死量は、10~15 $\mu$ g/kg（雌雄）、死亡例は経口投与後4~18日に認められた。観察された主な所見は、6.7 $\mu$ g/kg以上で角膜混濁及び諸臓器（心臓、肺、腎臓、消化管、胸腺及び眼球角膜）の白色化（石灰沈着）、消化管粘膜の暗赤色化、病理組織学的検査では腎尿細管の拡張及び細胞密度増加、心筋の変性及び壊死が認められた。10 $\mu$ g/kg以上で骨の脆弱化、15 $\mu$ g/kgで大腿骨に薬理作用と考えられる骨増生・不整なセメント線及び骨端板の萎縮がみられた。

イヌ単回経口投与毒性試験

7カ月齢のビーグル犬（1群雌雄各1匹、体重；雄9.8kg、雌7.8~8.7kg）に0.8、1.6、3.2 $\mu$ g/kgの用量で単回経口投与した。観察期間は14日間とした。

概略の致死量は、1.6～3.2  $\mu$  g/kg (雄) 又は 0.8～1.6  $\mu$  g/kg (雌)、死亡例は 3～4 日に認められた。主な所見として低用量群 (0.8  $\mu$  g/kg) より血清カルシウム (Ca) 濃度及び尿量の増加が認められ、生存例では血清尿素窒素の増加もみられた。剖検では心臓の大動脈球の硬結、腎臓の白色化、病理組織学的検査では、心臓、腎臓、胸腺などに石灰沈着、腎臓に尿細管の拡張及び再生、間質の線維化などが認められた。

## (2) 反復投与毒性試験<sup>34)</sup>

反復経口投与毒性試験を 6 週齢の SD ラット (1 カ月間 : 0、0.02、0.1、0.5  $\mu$  g/kg/日、6 カ月間 : 0、0.0005、0.005、0.05  $\mu$  g/kg/日) 及び 5～9 カ月齢のビーグル犬 (1 カ月間 : 0、0.003、0.01、0.03、0.1  $\mu$  g/kg/日、6 カ月間 : 0、0.0003、0.003、0.03  $\mu$  g/kg/日、9 カ月間 : 0、0.005、0.03、0.06/0.045\*  $\mu$  g/kg/日) を用いて実施した。

本試験においてみられた毒性は、本薬の薬理作用である血清 Ca 濃度増加及びそれに付随した諸変化 (摂水量・尿量・尿中 Ca 排泄量の増加、血清尿素窒素及びクレアチニンの増加、腎臓・角膜・心臓・肺・消化管などへの石灰沈着、尿細管の拡張・変性・再生及び間質の線維化、心筋の変性・壊死、上皮小体の主細胞萎縮、骨梁の菲薄化及び骨端板の萎縮) であり、他の活性型ビタミン D<sub>3</sub> (VD<sub>3</sub>) 製剤と類似の所見を示し、用量依存的であった。

明らかな雌雄差は認められなかった。1 カ月間の反復投与によりみられた変化は、2 カ月間 (ラット) 又は 1 カ月間 (イヌ) の休薬後、回復又は回復傾向を示したが、諸臓器における石灰沈着とその二次的变化 (腎尿細管の変化など) はわずかながら残存した。

無毒性量は 0.02  $\mu$  g/kg/日 (ラット 1 カ月間)、0.005  $\mu$  g/kg/日 (ラット 6 カ月間)、0.01  $\mu$  g/kg/日 (イヌ 1 カ月間)、0.003  $\mu$  g/kg/日 (イヌ 6 カ月間)、0.005  $\mu$  g/kg/日 (イヌ 9 カ月間) と推定された。

\* 動物の状態悪化により、投与 11 週目より投与用量を 0.06  $\mu$  g/kg/日から 0.045  $\mu$  g/kg/日に減量。

## (3) 生殖発生毒性試験<sup>35)</sup>

### 1) ラットにおける妊娠前及び妊娠初期経口投与試験

6～7 週齢の雄性 SD ラット (1 群各 25 匹、体重 ; 220～253g) 及び 8～9 週齢の雌性 SD ラット (1 群各 25 匹、体重 ; 179～212g) に 0 (対照)、0.004、0.02、0.1  $\mu$  g/kg/日の用量で、雄動物に対しては交配前 63 日間 (9 週間) 及び同群の雌動物との交配期間 (交尾確認の前日まで)、雌動物に対しては交配前 14 日間 (2 週間) 及び同群の雄動物との交配期間を経て妊娠 7 日までの期間、経口投与した。

0.02  $\mu$  g/kg/日以上で親動物の体重増加抑制、摂水量の増加、多尿、0.1  $\mu$  g/kg/日で腎臓の腫大・退色、眼球角膜混濁が観察されたが、雌雄親動物の生殖能及び胚・胎児発生に影響は認められなかった。

### 2) ラットにおける胎児器官形成期経口投与試験

交尾確認雌 SD ラット (交配開始時 10 週齢、体重 187～250g) を 1 群 22 匹の帝王切開群と 1 群 12 匹の自然分娩群に振り分け、0 (対照)、0.032、0.125、0.5  $\mu$  g/kg/日の用量で着床期から硬口蓋閉鎖までの期間 (妊娠 7～17 日) 経口投与した。

母動物では 0.032  $\mu$  g/kg/日以上で摂水量の増加、0.125  $\mu$  g/kg/日以上で体重増加抑制、0.5  $\mu$  g/kg/日で多尿、摂餌量減少が認められた。

帝王切開群の F<sub>1</sub> (第 1 世代) 胎児については、0.125  $\mu$  g/kg/日以上で骨格異常 (鎖骨の変形・肋骨の異常等) の増加、0.5  $\mu$  g/kg/日で体重減少及び化骨遅延が認められた。

自然分娩群の F<sub>1</sub> 出生児については、0.5  $\mu$  g/kg/日で外形異常 (四肢、手根の異常)、並びに生存率及び離乳率の減少、0.125  $\mu$  g/kg/日で腎臓の変化 (腎臓重量の増加及び腎乳頭の石灰沈着) が認められた。ただし、0.125  $\mu$  g/kg/日以下では、F<sub>1</sub> 出生児の生存率、体重、外形、発育分化、感覚・反射機能、協調運動能、行動、学習機能及び生殖機能に異常は認められなかった。

骨格異常出現率の増加が認められたため、交尾確認雌 SD ラット (投与時 15～17 週齢、体重 273～373g、1 群各 16 匹、最高用量群は 1 群 5 匹) に、単回経口投与 (0、0.05、0.16、0.5、1.6、5  $\mu$  g/kg) を行い催奇形性を精査した。0.16  $\mu$  g/kg 以上を妊娠 15 日目に単回投与すること

により、波状肋骨及び肋骨の結節形成等の骨格への影響が認められた。

### 3) ウサギにおける胎児器官形成期経口投与試験

5カ月齢の交尾確認雌 Japanese White ウサギ (1群各 15 匹、体重 2.8~3.9kg) に本薬を 0 (対照)、0.012、0.06、0.3  $\mu\text{g/kg/日}$  の用量で着床期から硬口蓋閉鎖までの期間 (妊娠 6~18 日) 経口投与し、妊娠 28 日に帝王切開した。

母動物において、0.06  $\mu\text{g/kg/日}$  で体重、摂餌量及び摂水量の減少、並びに諸臓器の石灰沈着がみられ、0.3  $\mu\text{g/kg/日}$  では流産が認められた。胎児では 0.06  $\mu\text{g/kg/日}$  以上で胎児体重減少及び化骨遅延、0.3  $\mu\text{g/kg/日}$  で、低頻度ながら有意な外形異常 (頭蓋裂、口蓋裂、矮小児) 胎児の増加が認められた\*。

\* $P < 0.05$  vs 対照群 (Dunnett's multiple range test)

### 4) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

1群 20 匹の交尾確認雌 SD ラット (交配時週齢: 11~12 週齢) に 0 (対照)、0.008、0.032、0.125  $\mu\text{g/kg/日}$  の用量で妊娠 7 日~授乳 20 日まで経口投与した。

母動物において体重増加抑制傾向と血清 Ca 濃度の増加 (0.125  $\mu\text{g/kg/日}$ )、妊娠後期の摂水量増加 (0.032  $\mu\text{g/kg/日}$  以上)、F<sub>1</sub> 出生児には胎児の器官形成期投与試験と類似の変化 (0.125  $\mu\text{g/kg/日}$ : 離乳前後の死亡例、腎臓の石灰沈着及び尿細管拡張、腎盂拡張など) が認められた。

## (4) その他の特殊毒性

### 1) 遺伝毒性<sup>36)</sup>

エルデカルシトールの遺伝毒性を 3 種類の遺伝毒性試験で評価した。

代謝活性化系存在下及び非存在下で行われた *in vitro* 試験において、本薬は細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) で遺伝毒性を有さず、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL 細胞) を用いた染色体異常試験で染色体異常誘発能も確認されなかった。雌雄の ICR マウスに最高 50  $\mu\text{g/kg}$  まで単回腹腔内投与したが、マウス骨髄における小核を有する細胞の増加はなく、染色体異常誘発性は認められなかった。

### 2) がん原性

マウス 24 カ月間がん原性試験<sup>37)</sup>

6 週齢の B6C3F<sub>1</sub>:CrIj マウス (1群雌雄各 55 匹、体重: 雄 21.0~27.1g、雌 17.6~22.2g) にエルデカルシトールを 0 (対照)、0.03、0.06、0.1  $\mu\text{g/kg/日}$  の用量で週 7 回、2 年間 (104 週間) 強制経口投与した。薬物投与に関連した腫瘍はいずれの器官・組織にも認められなかった。

ラット 24 カ月間がん原性試験<sup>38)</sup>

6 週齢の CrI:CD (SD) ラット (1群雌雄各 60 匹、体重: 雄 186~241g、雌 142~192g) にエルデカルシトールを 0 (対照)、0.005、0.02、0.05/0.03\*  $\mu\text{g/kg/日}$  の用量で週 7 回、2 年間 (104 週間) 強制経口投与したとき、薬物投与に関連した腫瘍が副腎 (髄質)、腎臓及び甲状腺 (C 細胞) に認められた。副腎では、褐色細胞腫が 0.02  $\mu\text{g/kg/日}$  以上の雄と全投薬群の雌において増加し、悪性褐色細胞腫が 0.02  $\mu\text{g/kg/日}$  以上の雄において増加した。また、褐色細胞腫又は悪性褐色細胞腫が認められた例数も 0.02  $\mu\text{g/kg/日}$  以上の雄と全投薬群の雌において増加した。腎臓では、腎尿細管腺腫が 0.02  $\mu\text{g/kg/日}$  以上の雌雄に、腎尿細管癌が 0.05/0.03  $\mu\text{g/kg/日}$  の雌雄に認められた。また、尿細管の腺腫又は癌が認められた例数も 0.02  $\mu\text{g/kg/日}$  以上の雌雄において増加した。甲状腺では、C 細胞腺腫の増加が 0.05/0.03  $\mu\text{g/kg/日}$  の雄で認められ、同群の 1 例では癌が認められた。

\*動物の状態悪化のために、投与用量は投与 58 週より 0.05  $\mu\text{g/kg/日}$  から 0.03  $\mu\text{g/kg/日}$  に減量。

### 3) 抗原性試験<sup>39)</sup>

モルモットを用いた能動性全身アナフィラキシー (ASA) 試験、モルモット感作血清を用いた同種受動性皮膚アナフィラキシー (PCA) 試験、及びマウス感作血清を用いたラット PCA 試験において、エルデカルシトールの抗原性を示す所見はみられなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：エディロールカプセル 0.5  $\mu$ g、0.75  $\mu$ g 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：エルデカルシトール 毒薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱、ラベルに表示の使用期限内に使用すること）

### 3. 貯法・保存条件

遮光した気密容器、室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

＜留意すべき事項＞

- ・「VIII-6. 重要な基本的注意」及び「VIII-14. 適用上の注意」参照のこと

＜患者用の使用説明書＞

- ・【エディロールカプセル お取り扱い上のご注意】

エディロールカプセルはゼラチンを剤皮の主成分とする軟カプセル製剤であるため、温度や湿度などの影響で軟らかくなったり、べたつくことがあります。暖かい場所（電気製品の近くなど）や湿度の高い場所、直接光の当たる場所で保管しないように注意してください。

- ・患者向医薬品ガイド：有り
- ・くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

複数の含量規格があるため、製品の表示、色調、デザイン等に注意し、取り間違いに注意すること。

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

エディロールカプセル 0.5  $\mu$ g：100カプセル（PTP）、140カプセル（PTP）

エディロールカプセル 0.75  $\mu$ g：100カプセル（PTP）、140カプセル（PTP）、500カプセル（PTP、バラ）、700カプセル（PTP）

### 7. 容器の材質

PTP包装：ポリプロピレン／アルミニウム（PTP）、

ポリエチレンテレフタレート／ポリエチレン／アルミニウム（アルミピロー）

バラ包装：褐色ガラス（瓶）、ブリキ（キャップ）、ポリエチレン（パッキン）

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：アルファカルシドール、カルシトリオール、ラロキシフェン塩酸塩、バゼドキシフェン酢酸塩、エチドロン酸二ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、リセドロン酸ナトリウム水和物、ミノドロン酸水和物、デノスマブ、イバンドロン酸ナトリウム水和物 等

9. 国際誕生年月日

2011年1月21日（国内開発）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2011年1月21日

承認番号：エディロールカプセル 0.5  $\mu$ g : 22300AMX00416

エディロールカプセル 0.75  $\mu$ g : 22300AMX00417

11. 薬価基準収載年月日

2011年3月11日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

2011年1月21日～2019年1月20日（8年間）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
エディロールカプセル 0.5 $\mu$ g	120425403	3112006M1022	622042502
エディロールカプセル 0.75 $\mu$ g	120426103	3112006M2029	622042602

17. 保険給付上の注意

該当しない



## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) NIH Consensus Statement 2000, March 27-29, 17(1), 1-45
- 2) 社内資料：無作為割付二重盲検群間比較試験（第Ⅲ相試験）
- 3) 社内資料：第Ⅰ相単回投与試験
- 4) 社内資料：健康成人男性での15日間反復投与試験
- 5) 社内資料：前期第Ⅱ相試験
- 6) 社内資料：後期第Ⅱ相試験
- 7) Matsumoto T, et al: J Clin Endocrinol Metab 90: 5031, 2005
- 8) 社内資料：男性例における臨床情報の解析
- 9) 社内資料：薬理試験＜破骨細胞形成抑制活性（*in vitro*）＞
- 10) 社内資料：薬理試験＜腸管からのカルシウム吸収促進作用（ラット）＞
- 11) 社内資料：薬理試験＜血中カルシウム濃度及び尿中カルシウム排泄量に及ぼす影響（ラット）＞
- 12) 社内資料：薬理試験＜抗クル病作用（ラット）＞
- 13) 社内資料：薬理試験＜骨粗鬆症モデリング動物（OVXラット）の骨量減少に対する効果＞
- 14) 社内資料：薬理試験＜骨粗鬆症リモデリング動物（OVXサル）の骨量減少に対する効果＞
- 15) 社内資料：薬理試験＜骨折モデルラットの骨折治癒過程に及ぼす影響＞
- 16) 社内資料：閉経後女性での12週間反復投与による臨床薬理試験
- 17) 社内資料：健康成人男性での単回投与試験
- 18) 社内資料：健康成人男性でのシンバスタチンとの薬物相互作用試験
- 19) 社内資料：臨床薬理試験（肝機能障害患者における薬物動態）
- 20) 社内資料：健康成人男性での14日間反復投与によるバイオアベイラビリティ試験
- 21) 社内資料：母集団薬物動態解析
- 22) 社内資料：薬物動態試験＜単回投与時の吸収（ラット、イヌ）＞
- 23) 社内資料：薬物動態試験＜血漿（血清）蛋白結合性（*in vitro*）＞
- 24) 社内資料：胎盤・胎児移行性（ラット）
- 25) 社内資料：薬物動態試験＜乳汁中移行（ラット）＞
- 26) 社内資料：薬物動態試験＜分布（ラット）＞
- 27) 社内資料：薬物動態試験＜推定代謝経路＞
- 28) 社内資料：薬物動態試験＜血漿中代謝物（ラット）＞
- 29) 社内資料：薬物動態試験＜代謝プロファイル（*in vitro*）＞
- 30) 社内資料：薬物動態試験＜代謝酵素の同定（*in vitro*）＞
- 31) 社内資料：薬物動態試験＜排泄（ラット）＞
- 32) 社内資料：安全性薬理試験
- 33) 社内資料：単回投与毒性試験（ラット、イヌ）
- 34) 社内資料：反復投与毒性試験（ラット、イヌ）
- 35) 社内資料：生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）
- 36) 社内資料：遺伝毒性試験
- 37) 社内資料：がん原性試験（マウス）
- 38) 社内資料：がん原性試験（ラット）
- 39) 社内資料：抗原性試験（モルモット、マウス）

### 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

### XⅢ. 備考

その他の関連資料

