

エルデカルシトールカプセル 0.5 μ g/0.75 μ g 「トーフ」

製品 Q&A

※申請資料及び臨床試験等の試験結果は、先発医薬品の試験結果です。

安全性

- Q.1 高カルシウム血症（重大な副作用）
- Q.2 血清カルシウム値の測定頻度
- Q.3 急性腎障害（重大な副作用）
- Q.4 尿路結石（重大な副作用）
- Q.5 カルシウム製剤との相互作用（併用注意）
- Q.6 マグネシウムとの相互作用（併用注意）
- Q.7 ビタミンD 及びその誘導体との相互作用（併用注意）
- Q.8 PTH 製剤との相互作用（併用注意）
- Q.9 エルデカルシトールとジギタリス製剤との相互作用（併用注意）
- Q.10 過量投与時の対応
- Q.11 最新の副作用情報（発現件数、経過等の詳細情報）の確認方法について教えてください。

特定の背景を有する患者さん

- Q.12 肝機能障害患者への投与
- Q.13 腎機能障害患者への投与
- Q.14 透析患者への投与
- Q.15 妊婦への投与（禁忌）
- Q.16 授乳婦への投与（禁忌）
- Q.17 生殖能を有する男性患者に投与した場合の妊娠への影響
- Q.18 高齢者への投与

用法及び用量

- Q.19 用法及び用量の設定理由
- Q.20 服用タイミング
- Q.21 食事の影響
- Q.22 飲み忘れた場合の対応
- Q.23 男性の患者さんへの投与
- Q.24 エルデカルシトールからアルファカルシドールへ切り替える際の用量
- Q.25 天然型ビタミンD との換算

製剤

- Q. 26 光に対する安定性
- Q. 27 PTP 包装状態での安定性
- Q. 28 簡易懸濁

その他

- Q. 29 ビスホスホネートとの併用
- Q. 30 デノスマブとの併用
- Q. 31 先発製剤との製剤・包装の違い

安全性

Q.1 高カルシウム血症（重大な副作用）

2023 年 2 月更新

A.1

血清カルシウム (Ca) 上昇作用による高 Ca 血症があらわれることがあるため、異常が認められた場合は直ちに休薬し適切な処置を行ってください。休薬後は、血清 Ca 値が正常域まで回復した後に、1 日 1 回 0.5 μ g で投与を再開してください¹⁾。

エルデカルシトール投与中は、血清 Ca 値を定期的に (3-6 カ月に 1 回程度) 測定するとともに、高 Ca 血症に関連する症状 (倦怠感、いらいら感、嘔気、口渇感、食欲減退、意識レベルの低下等) の発現に注意してください¹⁾。

腎機能障害、悪性腫瘍、原発性副甲状腺機能亢進症等の高 Ca 血症のおそれのある患者では、投与初期に頻回に血清 Ca 値を測定するなど、特に注意してください¹⁾。

臨床試験において、補正血清 Ca 値が 11.0mg/dL を超えた症例を高 Ca 血症として集計した結果、1.5% (12 例/802 例) で高 Ca 血症が報告されました。これら 12 例の血清 Ca 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ませんでした²⁾。

重大な副作用に設定した理由

エルデカルシトールは活性型ビタミン D₃ 誘導体であり、血清 Ca 上昇作用を有しています。また、臨床試験において補正血清 Ca 値が 11.0mg/dL を超えた症例を高 Ca 血症として集計した結果、エルデカルシトール群で 802 例中 12 例 (1.5%) に高カルシウム血症が報告されたため、「11.1 重大な副作用」に記載しました²⁾。

発現機序

エルデカルシトールは活性型ビタミン D₃ 誘導体であり、血清 Ca 上昇作用を有しています²⁾。

発現頻度

先発医薬品の承認時までの発現頻度は、高 Ca 血症 1.5% (補正血清 Ca 値が 11.0mg/dL を超えた場合)、血中 Ca 増加 15.0% (補正血清 Ca 値が 10.4mg/dL を超え、11.0mg/dL 以下の場合) でした¹⁾。

主な症状

●一般的な高 Ca 血症の症状³⁾

高 Ca 血症では、まず全身倦怠感、便秘・嘔気・嘔吐等の消化器症状、抑うつ・思考力低下などの精神神経症状が現れ、さらに高度になると意識障害が出現します。高 Ca 血症は尿濃縮障害をきたすため、多尿、脱水となつて口渇・多飲を訴えることも多くあります。

●血清 Ca 値別症状⁴⁾

軽度の高 Ca 血症 (約 11mg/dL 以下) では症状を認めないことが多くあります。

血清 Ca 濃度が 12-13mg/dL で食欲不振、倦怠感、易疲労感が、高度の高 Ca 血症 (13-15mg/dL) では、夜間頻尿、口渇、多飲、多尿、筋脱力、嘔気、嘔吐、頭痛、情緒不安定、抑うつ状態、意識障害等をきたします。高 Ca 血症の進行に伴い (15mg/dL 以上) 意識状態が悪化し、傾眠、昏睡にいたります。

発現時期

発現時期に関して一定の傾向は認められませんでした²⁾。

<参考>

第 III 相試験 (ED-209JP) の補正血清 Ca 値の推移は、2 週時から上昇し、その後も基準値範囲内 (8.4mg/dL-10.4mg/dL) で推移しました。48 週時、96 週時、144 週時の変化量 (Mean $\pm$ SD) は、0.21 $\pm$ 0.38mg/dL、0.22 $\pm$ 0.38mg/dL、0.32 $\pm$ 0.40mg/dL でした。後観察時ではほぼ投与開始前値に復しました⁵⁾。

転帰情報

第 III 相試験 (ED-209JP) において、血中及び尿中 Ca 増加の副作用の重症度はすべて軽度であり、治験薬の休薬以外の特別な処置を要した被験者はいませんでした⁶⁾。

観察項目（検査頻度）

エルデカルシトール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してください²⁾。

投与にあたって注意が必要な患者・事項／リスク因子

●腎機能障害患者、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は、高カルシウム血症のおそれのある患者です。血清 Ca 値を更に上昇させるおそれがあり注意が必要です¹⁾。

●以下の薬剤は、高 Ca 血症があらわれるおそれがあるとして電子化された添付文書上、併用注意となっています¹⁾。

- ・カルシウム製剤：乳酸カルシウム、炭酸カルシウム等
- ・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
- ・PTH 製剤（テリパラチド）

対処法

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てください¹⁾。

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 $0.5 \mu\text{g}$ で投与を再開してください。

なお、エルデカルシトール 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してください¹⁾。

各薬剤の使用にあたっては、各製品の最新の電子化された添付文書をご参照ください。

生理食塩液の輸液：高 Ca 血症に伴う脱水がまた高 Ca 血症を増悪させるので、まず生理食塩液 200～300mL/時程度で急速輸液します。軽度の高 Ca 血症では脱水補正だけで正常化します⁷⁾。

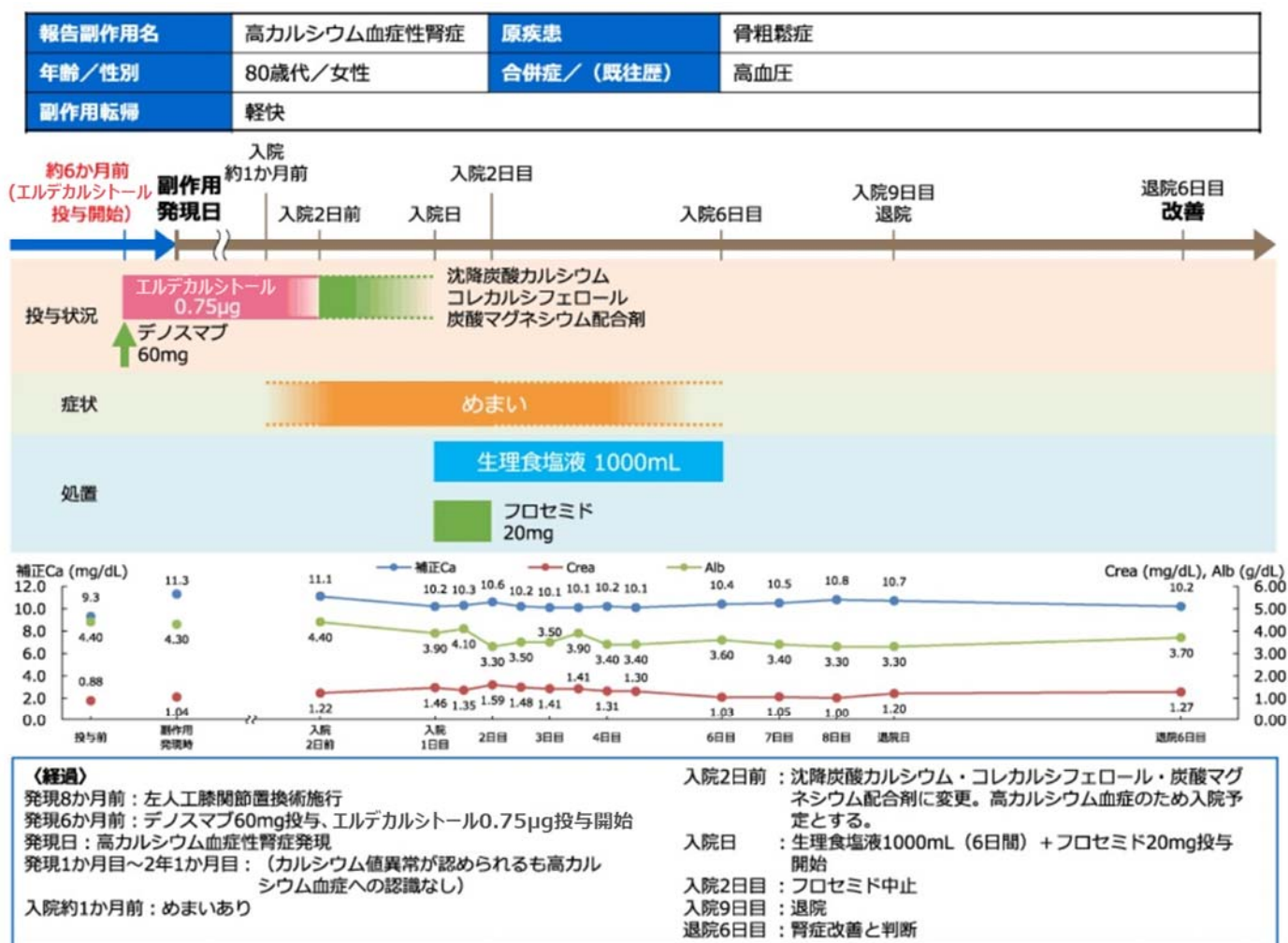
ループ利尿薬の静脈注射による利尿：尿中 Ca 排泄を増加させます。急速な輸液負荷と利尿薬を用いると低カリウム(K)血症となることもあるので適宜 K 負荷も行います⁷⁾。

臨床報告

<参考>

具体的な症例経過の一例を以下にお示しします。

各薬剤の使用方法については、電子化された添付文書に記載の内容と異なる場合があります。各薬剤の使用にあたっては、最新の電子化された添付文書をご参照ください。



フロセミドの効能又は効果、用法及び用量は最新の添付文書をご参照下さい。

https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/780069_2139005F1052_1_05 (2023年2月9日閲覧)

<参考資料>

- 1) エルデカルシトールカプセル 0.5 μ g/0.75 μ g「トーワ」 電子化された添付文書
- 2) エルデカルシトールカプセル 0.5 μ g/0.75 μ g「トーワ」 インタビューフォーム
- 3) 磯村杏那,他.内科.2009;103(6):1371-7.
- 4) 田中良哉,内科.1995;76(2):292-7.
- 5) Ca 関連検査 (エディロールカプセル：2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.14.6.5)
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html> (2023年2月9日閲覧)
- 6) 第III相試験 (ED-209JP) (エディロールカプセル：2011年1月21日承認、CTD2.7.2.2.2.6及び2.7.4.2.1)
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html> (2023年2月9日閲覧)
- 7) 新臨床内科学第10版 (2020年3月/医学書院) 電子版

Q.2 血清カルシウム値の測定頻度

2021 年 12 月作成

A.2

3-6 カ月に 1 回程度、定期的に測定してください。

高カルシウム (Ca) 血症のおそれのある患者 (腎機能障害、悪性腫瘍、原発性副甲状腺機能亢進症等) に投与する場合は、投与初期に頻回に血清 Ca 値の測定をするなど特に注意が必要です。

また、高 Ca 血症に関連する症状 (倦怠感、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 Ca 値を測定するなどして慎重に経過観察を行ってください¹⁾。

<参考>

添付文書に定められた用法及び用量ではないため、推奨できません。

先発医薬品の臨床試験では副作用の発現時期に特に傾向を認めなかったため、投与初期の測定頻度は定めていません。

健康成人男性にエルデカルシトールとして 0.1-1.0 μ 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ました¹⁾。

<参考資料>

1) エルデカルシトールカプセル 0.5 μ g/0.75 μ g 「トーワ」 電子化された添付文書

Q.3 急性腎障害（重大な副作用）

2023 年 2 月更新

A.3

エルデカルシトール投与によって血清カルシウム（Ca）上昇を伴った急性腎障害があらわれる可能性があることから、他のビタミン D₃ 製剤と同様に電子化された添付文書に記載しました。なお、先発医薬品の国内臨床試験および使用成績調査において、急性腎障害の報告はありません。

エルデカルシトールは血清 Ca 上昇を伴った急性腎障害があらわれることがあるので、血清 Ca 値及び腎機能を定期的に観察し、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行ってください¹⁾。

ビタミン D₃ 製剤による急性腎障害の機序

高 Ca 血症に起因すると考えられています。

高 Ca 血症では抗利尿ホルモンへの反応性が低下し、多尿、脱水から腎前性腎不全に陥ります³⁾。また、高 Ca 血症の存在による尿細管障害や尿細管閉塞、また Ca 高値による腎血管収縮が引き起こす糸球体濾過低下、ナトリウム利尿や ADH（抗利尿ホルモン）作用不全による水利尿が引き起こす体液量低下などによる糸球体濾過率の低下が、さらに Ca 排泄を低下させ、高 Ca 血症を増悪させるという悪循環に陥ります²⁾。

発現頻度

市販後の自発報告はありますが、先発医薬品の国内第 III 相臨床試験（1054 例）¹⁾ および使用成績調査（3285 例）⁴⁾ において急性腎障害の報告はないため、頻度は不明です。

主な症状

口渇、食思不振、嘔吐などの高 Ca 血症に伴う消化器症状のほか、多尿と脱水の増悪があります。高 Ca 血症に伴う腎不全の場合、腎尿細管での水分再吸収能に異常を来すため、血管内脱水の状態でも低張尿が多量にあり、しばしば腎不全の多くで見受けられる乏尿や全身浮腫は伴いません⁵⁾。

対処法

高 Ca 血症を起こした場合には、エルデカルシトールを直ちに休薬してください。休薬後は、血清 Ca 値が正常域まで回復した後に、1 日 1 回 0.5 μ g で投与を再開してください¹⁾。

腎障害の起因となっている高 Ca 血症の治療を最優先します⁵⁾。

各薬剤の使用にあたっては、各製品の最新の電子化された添付文書をご参照ください。

体液量に配慮しつつ生理食塩水などの輸液により脱水を改善させます。輸液により尿量の増加や尿中 Ca 排泄の促進が認められれば、高 Ca 血症と腎障害の両者が改善する場合があります³⁾。

高 Ca 血症に伴う腎障害の予後

一般的に、初期には可逆的な急性腎不全を呈することが多いですが、高度な高 Ca 血症や高 Ca 尿症が持続すると間質障害を中心とした非可逆的な腎障害を呈するようになり、なかには末期腎不全に至る症例も存在します³⁾。

電子化された添付文書の記載

8. 重要な基本的注意（抜粋）

8.2 高カルシウム血症に関連する症状（倦怠感、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。

11. 副作用（抜粋）

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.2 急性腎障害（頻度不明）

血清カルシウム上昇を伴った急性腎障害があらわれることがある。

<参考資料>

- 1) エルデカルシトールカプセル 0.5 μ g/0.75 μ g 「トーワ」 インタビューフォーム
- 2) 上條由佳,他.臨床体液.2011;38:73-7.
- 3) 福本誠二.Clinical Question(CQ)で学ぶ骨粗鬆症治療薬の安全対策.2016;43-6.
- 4) Saito H,et al: Journal of bone and Mineral metabolism 2017;35(4):456-63
- 5) 須田多香子,他.米子医学雑誌.2005;56(6):211-5.
- 6) 今井直彦,他.Fluid Management Renaissance.2014;4(2):37-42.

Q.4 尿路結石（重大な副作用）

2023 年 2 月更新

A.4

エルデカルシトールの重大な副作用として尿路結石（0.9%）が報告されています。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ってください¹⁾。

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、高カルシウム尿症により病態が悪化するおそれがあるため、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、適切な処置を行ってください¹⁾。

発現機序

●活性型ビタミン D₃ 製剤による尿路結石の一般的機序²⁾

腸管でのカルシウム吸収促進により高カルシウム尿症をきたし、尿中のカルシウム濃度が上昇することで、結石を形成することがあります。

発現頻度

臨床試験における薬剤の使用方法は、電子化された添付文書に記載の内容と異なる場合があります。各薬剤の使用にあたっては、最新の電子化された添付文書をご参照ください。

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%）報告されています。なお、第 III 相試験における尿路結石の副作用発現は、エルデカルシトール群で 528 例中 6 例（1.1%）でした³⁾。

主な症状

典型的な症状は、腰背部・側腹部の激痛（疝痛発作）です。疼痛の部位は結石の位置により異なります。頻尿・尿意切迫感・残尿感などの膀胱炎様症状を伴うこともあります⁴⁾。

●初期症状

激しい腰や背中での痛み、腹痛、血尿⁵⁾

観察項目（検査頻度）

●長期に活性型ビタミン D₃ を投与する際の一般的な注意点⁶⁾

血中カルシウムとともに、尿中カルシウムをモニターすることが必要です。検査の頻度としては 6 カ月に 1 回程度で十分であると筆者は述べています。

また、血中カルシウムが正常でありながら、尿中カルシウム/クレアチニン比が高値を示すことが少なくないので、腎機能の低下している高齢者では特に注意が必要です。

投与にあたって注意が必要な患者・事項/リスク因子

活性型ビタミン D₃ は尿中カルシウム排泄も促進するため、尿路結石のリスク低減のためには尿中カルシウム（mg/dL）/尿中クレアチニン（mg/dL）をスポット尿で測定してこの比が 0.3 を超えないように活性型ビタミン D₃ 投与量の調節や飲水指示をする必要があります⁷⁾。

観察項目

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、高カルシウム尿症により病態が悪化するおそれがあるため、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、適切な処置を行ってください¹⁾。

記載の経緯/設定理由

重大な副作用への記載については、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 0.9%報告されていること、また、他の活性型ビタミン D₃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設定しました³⁾。

<参考資料>

- 1) エルデカルシトールカプセル 0.5 μ g/0.75 μ g 「トーフ」 電子化された添付文書
- 2) 杉山洋介, 他. 臨床泌尿器科. 2012;66(8):603-7.
- 3) エルデカルシトールカプセル 0.5 μ g/0.75 μ g 「トーフ」 インタビューフォーム
- 4) 今日の治療指針. 2013;55:985-6.
- 5) エルデカルシトールカプセル 0.5 μ g/0.75 μ g 「トーフ」 くすりのしおり
- 6) 谷澤龍彦. CLINICAL CALCIUM. 1999;9(1):108-10.
- 7) Clinical Question で学ぶ骨粗鬆症治療薬の安全対策；医薬ジャーナル社；2016 年

Q.5 カルシウム製剤との相互作用（併用注意）

2023 年 2 月更新

A.5

カルシウム（Ca）製剤（乳酸カルシウム、炭酸カルシウム等）とは併用注意です¹⁾。
エルデカルシトールは腸管でのカルシウムの吸収を促進させるため、併用により高カルシウム血症があらわれるおそれがあります。
同様に、Ca を含むサプリメントとの併用にも注意する必要があります。
サプリメントへの注意喚起を含んだ患者向け資料をご用意しています。弊社担当者までお問合せください。

設定理由

エルデカルシトール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、併用により高カルシウム血症があらわれる可能性があります²⁾。

電子化された添付文書の記載

10.相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）（抜粋）

【薬剤名等】カルシウム製剤 乳酸カルシウム 炭酸カルシウム等

【臨床症状・措置方法】高カルシウム血症があらわれるおそれがあります。

【機序・危険因子】本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させます。

<参考資料>

- 1) エルデカルシトールカプセル 0.5 μ g/0.75 μ g 「トーフ」 電子化された添付文書
- 2) エルデカルシトールカプセル 0.5 μ g/0.75 μ g 「トーフ」 インタビューフォーム

Q.6 マグネシウムとの相互作用（併用注意）

2023 年 2 月更新

A.6

マグネシウム（Mg）を含有する製剤とは併用注意です。ビタミン D には腸管からの Mg の吸収を促進させる作用があり、Mg を含有する製剤との併用により、高 Mg 血症があらわれるおそれがあります¹⁾。

危険因子

一般的に、Mg は腎排泄であるため、腎機能低下例では血中 Mg 濃度が高くなりやすいと考えられています²⁾。

設定理由

臨床試験において報告されている血中 Mg 増加例において、Mg を含有する製剤の併用はありませんでしたが、他の活性型ビタミン D₃ 製剤と同様に記載しました³⁾。

対処方法

服用タイミングをずらすことにより相互作用を回避する方法の確立した情報はありません。必要に応じて、血中 Mg 濃度のモニタリングを行ってください。

エルデカルシトールの連日投与により、投与 13 日後にはエルデカルシトールの血中濃度は定常状態に達し、14 回投与時の T_{1/2} は 48.7±4.9h でした¹⁾。

各薬剤の使用にあたっては、最新の電子化された添付文書をご参照ください。

高 Mg 血症が発症した際は、まず Mg 含有の薬剤を中止します。

緊急を要する症状がなく、腎機能が良好で尿量が保たれている患者では、原因薬剤の中止のみで改善することも多くあります。腎機能が低下した患者では改善が乏しく、ループ利尿薬、サイアザイド系の利尿薬、輸液、透析が必要となることがあります。

神経合併症や心臓合併症などの緊急性が高い病態では、透析の準備までの間に、Mg 拮抗作用を期待して、静注カルシウム製剤を用いることもあります²⁾。

電子化された添付文書の記載

10.相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

【薬剤名等】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）

【臨床症状・措置方法】高マグネシウム血症があらわれるおそれがある。

【機序・危険因子】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。

<参考資料>

- 1) エルデカルシトールカプセル 0.5 μg/0.75 μg 「トーフ」 電子化された添付文書
- 2) 田中 章仁、他：Medical Practice 2014;31(5):768-70
- 3) エルデカルシトールカプセル 0.5 μg/0.75 μg 「トーフ」 インタビューフォーム

Q.7 ビタミン D 及びその誘導体との相互作用（併用注意）

2023 年 2 月更新

A.7

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）はいずれも血清カルシウム（Ca）を上昇させる作用があり、併用注意です¹⁾。

併用により高 Ca 血症があらわれるおそれがあります¹⁾。

エルデカルシトール投与中は、血清 Ca 値を定期的（3-6 カ月に 1 回程度）に測定し、倦怠感、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ってください¹⁾。

設定理由

エルデカルシトールは薬理作用として血清 Ca 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ため設定しました²⁾。

■相互作用を回避するための対処

情報はありません。

■臨床試験におけるビタミン D 補給量

前期第 II 相試験：ビタミン D の補充はありません。

後期第 II 相試験：仮登録時の 25(OH)D 値が 20ng/mL 未満の場合は 1 日 1 回 400IU、20ng/mL 以上の場合は 1 日 1 回 200IU 補充しました。

第 III 相試験：仮登録時の 25(OH)D 値が 20ng/mL 未満の場合は、1 日 1 回 400IU 補充しました³⁾。

先発医薬品の 3 試験統合（前期第 II 相試験、後期第 II 相試験、第 III 相試験）において、ビタミン D 補給の有無別で有害事象を比較したところ、補給ありの方がなしよりも 5%以上発現率の高かった有害事象は鼻咽頭炎でした。尿中カルシウム増加および血中カルシウム増加の発現率にビタミン D 補給の有無による変動はみられませんでした⁴⁾。

患者用指導箋における記載

ビタミン D を含むサプリメントの併用に関しても注意が必要です。

『エルデカルシトールカプセル「トーフ」を服用している患者さんへ』という指導箋には、以下のように記載されています。

「このお薬と一緒にカルシウムやビタミン D を含むサプリメントを服用すると、これらの副作用が現れやすくなることがあります。サプリメントを服用する場合は主治医または薬剤師にご相談ください⁵⁾。」

サプリメントへの注意喚起を含んだ患者向け資料をご用意しています。弊社担当者までお問合せください。

電子化された添付文書の記載

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

【薬剤名等】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）

【臨床症状・措置方法】高カルシウム血症があらわれるおそれがある。

【機序・危険因子】相加作用

<参考資料>

- 1) エルデカルシトールカプセル 0.5 μg/0.75 μg 「トーフ」 電子化された添付文書
- 2) エルデカルシトールカプセル 0.5 μg/0.75 μg 「トーフ」 インタビューフォーム
- 3) エディロールカプセル 申請資料概要 2.7.6 個々の試験のまとめ

<http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html> (2023 年 2 月 9 日閲覧)

4) エディロールカプセル 申請資料概要 2.7.4.2.1.1.6 外因性要因別有害事象(2)ビタミン D 補給の有無別

<http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html> (2023 年 2 月 9 日閲覧)

5) 患者指導箋 (サブリ注意喚起版) (資材番号 : DC-001926)

Q.8 PTH 製剤との相互作用（併用注意）

2023 年 2 月更新

A.8

PTH 製剤とは併用注意です。

いずれも血清カルシウム（Ca）値を上昇させる作用があり、併用により高 Ca 血症があらわれるおそれがあります¹⁾。

なお、類薬である PTHrP 製剤（アバロパラチド酢酸塩）にも同様に注意が必要です。

電子化された添付文書の記載

10.相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等：PTH 製剤（テリパラチド）

臨床症状・措置方法：高カルシウム血症があらわれるおそれがある。

機序・危険因子：相加作用

<参考資料>

1) エルデカルシトールカプセル 0.5 μ g/0.75 μ g 「トローワ」 電子化された添付文書

Q.9 エルデカルシトールとジギタリス製剤との相互作用（併用注意）

2023 年 2 月更新

A.9

エルデカルシトールとジギタリス製剤は併用注意です。

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、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ります¹⁾。

設定理由

各薬剤の使用にあたっては、最新の電子化された添付文書をご参照ください。

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ませんでした。しかしながら、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 D₃ 製剤と同様に記載しました²⁾。

電子化された添付文書の記載

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）（抜粋）

【薬剤名等】ジギタリス製剤 ジゴキシン 等

【臨床症状・措置方法】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ります。

【機序・危険因子】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ます。

<参考資料>

- 1) エルデカルシトールカプセル 0.5 μ g/0.75 μ g 「トーワ」 電子化された添付文書
- 2) エルデカルシトールカプセル 0.5 μ g/0.75 μ g 「トーワ」 インタビューフォーム

Q.10 過量投与時の対応

2021 年 12 月作成

A.10

エルデカルシトールの過量投与により高 Ca 血症を発現するおそれがあります。

処置・対処法

エルデカルシトール特有の処置、対処法などについて明確な情報はありません。

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、直ちに休薬してください。高カルシウム血症に関連する症状（倦怠感、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ってください¹⁾。

体内動態

半減期²⁾

- ・健康成人男性にエルデカルシトールとして 0.75 μ g を単回経口投与した時、血中濃度半減期は 53.0 $\pm$ 11.4(h)でした。
- ・健康成人男性にエルデカルシトールとして 0.75 μ g を 1 日 1 回 14 日間経口投与した時、血中濃度半減期は 48.7 $\pm$ 4.9(h)でした。

排泄部位・排泄率

主な排泄経路は胆汁を介した糞中排泄³⁾です。

添付文書の記載¹⁾

16.5 排泄

健康成人男性にエルデカルシトールとして 0.75 μ g 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。雄性ラットに ³H で標識した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。

<参考資料>

- 1) エルデカルシトールカプセル 0.5 μ g/0.75 μ g 「トローワ」 電子化された添付文書
- 2) エルデカルシトールカプセル 0.5 μ g/0.75 μ g 「トローワ」 インタビューフォーム
- 3) エディロールカプセル 社内資料：薬物動態試験 <排泄（ラット）>

Q.11 最新の副作用情報（発現件数、経過等の詳細情報）の確認方法について教えてください。

2021 年 12 月 作成

A.11

弊社 MR 及び DI センターまでお問い合わせください。

医療関係者向け フリーコール：0120-108-932

特定の背景を有する患者さん

Q.12 肝機能障害患者への投与

2023 年 2 月更新

A.12

重度の肝機能障害患者は臨床試験では除外されています¹⁾が、電子化された添付文書において肝機能障害患者へ対する投与の制限はありません。

薬物動態

臨床試験における薬剤の使用方法は、電子化された添付文書に記載の内容と異なる場合があります。薬剤の使用にあたっては、最新の電子化された添付文書をご参照ください。

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時の薬物動態のパラメータは、以下の通りでした^{2,3)}。

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_{max} (pg/mL)	AUC_{last} (pg·h/mL)
肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 Class A)	99.7 ± 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 ³⁾	99.8 ± 12.7	$3,947 \pm 580$

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

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

本試験で得られた肝機能障害患者におけるエルデカルシトールの薬物動態パラメータは健康成人とほとんど変わりませんでした³⁾。

患者除外基準

臨床試験における薬剤の使用方法は、電子化された添付文書に記載の内容と異なる場合があります。各薬剤の使用にあたっては、最新の電子化された添付文書をご参照ください。

第 III 相試験 (ED-209JP) では、肝硬変などの高度の肝疾患を有する患者を除外しました^{3,4)}。

代謝経路

非臨床試験の結果をご案内します。

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)2D3-2 β-yloxy)propionic acid) の 3 経路が推定されます。肝臓における代謝酵素は同定されていませんが、CYP は関与しないことが推定されています^{2,5)}。

排泄部位・排泄率

●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、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ませんでした^{2,6)}。

ヒトでの検討データはありません。非臨床試験 (ラット) の結果をご案内します。

(参考ラット)

雄性ラットに ³H-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%が糞中に排泄されました^{2,7)}。

電子化された添付文書の記載

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

重度の肝機能障害患者は臨床試験では除外されている。[16.6.1 参照]

<参考資料>

- 1) エルデカルシトールカプセル 0.5 μ g/0.75 μ g 「トーワ」 電子化された添付文書
- 2) エルデカルシトールカプセル 0.5 μ g/0.75 μ g 「トーワ」 インタビューフォーム
- 3) 肝機能障害患者での薬物動態試験 (ED-301JP) (エディロールカプセル: 2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.2.2.8)
<http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html> (2023 年 2 月 9 日閲覧)
- 4) 原発性骨粗鬆症患者における第 III 相試験 (ED-209JP 試験) (エディロールカプセル: 2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.6.14.1 試験方法)
<http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html> (2023 年 2 月 9 日閲覧)
- 5) 代謝関与酵素 (エディロールカプセル: 2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.6.4.5.4)
<http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html> (2023 年 2 月 9 日閲覧)
- 6) 薬物相互作用試験 (ED-111JP) (エディロールカプセル: 2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.2.2.7)
<http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html> (2023 年 2 月 9 日閲覧)
- 7) 尿・糞中排泄 (エディロールカプセル: 2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.6.4.6.1)
<http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html> (2023 年 2 月 9 日閲覧)

Q.13 腎機能障害患者への投与

2023 年 2 月更新

A.13

腎機能障害患者へのエルデカルシトール投与は血清カルシウム（Ca）値を更に上昇させ、高 Ca 血症となるおそれがあるため、注意が必要です¹⁾。

腎機能の変化によるエルデカルシトールの薬物動態の大きな変動は認められておりませんが、腎機能が低下した場合、尿中への Ca 排泄量が減少し、血清 Ca 値が上昇するおそれがあります。

腎機能障害等の高 Ca 血症のおそれのある患者では、投与初期に頻回に血清 Ca 値を測定するなど、特に注意してください¹⁾。

薬物動態

臨床試験から得られたクレアチニンクリアランス（CLcr）、年齢及び性別毎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します^{2,3)}。

臨床試験から得られた CLcr、年齢、性別の各分類の血清中エルデカルシトールトラフ濃度

因子	エルデカルシトール 投与量、投与期間	血清中エルデカルシトール トラフ濃度 (pg/mL) (n=例数、N=測定ポイント数)
CLcr (mL/min) ^{注5)}	0.75 μ g 144週間	
10以上30未満		384.3 $\pm$ 145.7 (N=17)
30以上60未満		322.9 $\pm$ 114.8 (N=331)
60以上70未満		304.8 $\pm$ 89.4 (N=19)
70以上		254.2 $\pm$ 81.6 (N=15)
年齢	0.75 μ g 144週間	
75歳未満		302.3 $\pm$ 101.0 (N=232)
75歳以上		352.5 $\pm$ 129.1 (N=150)
性別		
男性	1.0 μ g ^{注5)} 、15日間	316.1 $\pm$ 96.3 ^{注6)} (n=6)
男性	1.0 μ g ^{注5)} 、14日間	289.6 $\pm$ 114.1 ^{注7)} (n=22)
女性	1.0 μ g ^{注5)} 、12週間	260.4 $\pm$ 55.6 ^{注8)} (N=80)

(Mean $\pm$ SD)

注5) 血清クレアチニン値を用いCockcroft-Gault法により算出

注6) 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

注7) 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

注8) 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

腎機能障害患者に対する安全性

投与開始前の CLcr 値が低い層ほど血中カルシウム増加及び尿中カルシウム増加の発現頻度が増加する傾向が認められました⁴⁾。

排泄部位・排泄率

健康成人男性にエルデカルシトールとして 0.75 μ g 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ませんでした^{2,5)}。

ヒトでの検討データはありません。非臨床試験（ラット）の結果をご案内します。

（参考ラット）

雄性ラットに ^3H -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%が糞中に排泄されました ^{2,6)}。

血漿蛋白結合率

非臨床試験の結果をご案内します。

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ました ^{2,7)}。
また、蛋白結合率に性差は認められませんでした (*invitro*) ^{2,8)}。

<参考資料>

- 1) エルデカルシトールカプセル 0.5 μg /0.75 μg 「トローワ」 電子化された添付文書
- 2) エルデカルシトールカプセル 0.5 μg /0.75 μg 「トローワ」 インタビューフォーム
- 3) 第 III 相試験 (ED-209JP) (エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.2.2.2.6 及び 2.7.4.2.1)
<http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html>
(2023 年 2 月 9 日閲覧)
- 4) エディロールカプセル審議結果報告書 (平成 22 年 12 月 1 日)
http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/450045000_22300AMX00416_A100_1.pdf
(2023 年 2 月 9 日閲覧)
- 5) 薬物相互作用試験 (ED-111JP) (エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.2.2.2.7)
<http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html>
(2023 年 2 月 9 日閲覧)
- 6) 尿・糞中排泄 (エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.6.4.6.1)
<http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html>
(2023 年 2 月 9 日閲覧)
- 7) 血漿（血清）蛋白結合性 (*invitro*) (エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.6.4.4.4)
<http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html>
(2023 年 2 月 9 日閲覧)
- 8) 血漿（血清）蛋白結合の性差 (エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.6.4.4.5)
<http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html>
(2023 年 2 月 9 日閲覧)

Q.14 透析患者への投与

2023 年 2 月更新

A.14

透析患者への投与例は限られており、有効性、安全性は確立されていません。そのため至適投与量、投与間隔、投与タイミングなど確立した方法はありません。

なお、腎機能障害患者は血清カルシウム (Ca) 値を更に上昇させ、高 Ca 血症となるおそれがあるため、注意が必要です¹⁾。

腎機能の変化によるエルデカルシトールの薬物動態の大きな変動は認められておりませんが、腎機能が低下した場合、尿中への Ca 排泄量が減少し、血清 Ca 値が上昇するおそれがあります。

腎機能障害等の高 Ca 血症のおそれのある患者では、投与初期に頻回に血清 Ca 値を測定するなど、特に注意してください¹⁾。

薬物動態

●臨床試験から得られたクレアチンクリアランス (CLcr)、年齢及び性別毎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します^{2,3)}。

臨床試験から得られた CLcr、年齢、性別の各分類の血清中エルデカルシトールトラフ濃度

因子	エルデカルシトール 投与量、投与期間	血清中エルデカルシトール トラフ濃度 (pg/mL) (n=例数、N=測定ポイント数)
CLcr (mL/min) ^{注5)}	0.75 μ g 144週間	
10以上30未満		384.3 $\pm$ 145.7 (N=17)
30以上60未満		322.9 $\pm$ 114.8 (N=331)
60以上70未満		304.8 $\pm$ 89.4 (N=19)
70以上		254.2 $\pm$ 81.6 (N=15)
年齢	0.75 μ g 144週間	
75歳未満		302.3 $\pm$ 101.0 (N=232)
75歳以上		352.5 $\pm$ 129.1 (N=150)
性別		
男性	1.0 μ g ^{注5)} 、15日間	316.1 $\pm$ 96.3 ^{注6)} (n=6)
男性	1.0 μ g ^{注5)} 、14日間	289.6 $\pm$ 114.1 ^{注7)} (n=22)
女性	1.0 μ g ^{注5)} 、12週間	260.4 $\pm$ 55.6 ^{注8)} (N=80)

(Mean $\pm$ SD)

注5) 血清クレアチニン値を用いCockcroft-Gault法により算出

注6) 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

注7) 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

注8) 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

腎機能障害患者に対する安全性

投与開始前の CLcr 値が低い層ほど血中カルシウム増加及び尿中カルシウム増加の発現頻度が増加する傾向が認められました⁴⁾。

排泄部位・排泄率

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、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ませんでした^{2,5)}。

ヒトでの検討データはありません。非臨床試験（ラット）の結果をご案内します。

（参考ラット）

雄性ラットに ^3H -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% が糞中に排泄されました^{2,6)}。

透析性（除去率/通過性/吸着性）

●透析等による除去率

該当資料はありません²⁾。

●エルデカルシロールのパラメータ

- ・分子量：490.72²⁾
- ・血漿蛋白結合率：94.2-96.2%^{2,7)}
- ・分布容積：見かけの分布容積 (V_c/F) = 10.5L^{2,8)}

<参考資料>

- 1) エルデカルシトールカプセル $0.5\mu\text{g}/0.75\mu\text{g}$ 「トーフ」 電子化された添付文書
- 2) エルデカルシトールカプセル $0.5\mu\text{g}/0.75\mu\text{g}$ 「トーフ」 インタビューフォーム
- 3) 第 III 相試験（ED-209JP）（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.2.2.2.6 及び 2.7.4.2.1）

<http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html>

（2023 年 2 月 9 日閲覧）

- 4) エディロールカプセル 審議結果報告書（平成 22 年 12 月 1 日）

https://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/450045000_22300AMX00416_A100_1.pdf

（2023 年 2 月 9 日閲覧）

- 5) 薬物相互作用試験（ED-111JP）（エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.2.2.2.7）

<http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html>

（2023 年 2 月 9 日閲覧）

- 6) 尿・糞中排泄（エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.6.4.6.1）

<http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html>

（2023 年 2 月 9 日閲覧）

- 7) 血漿（血清）蛋白結合性（invitro）（エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.6.4.4.4）

<http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html>

（2023 年 2 月 9 日閲覧）

- 8) 統合母集団薬物動態解析（エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.2.2.2.9）

<http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html>

（2023 年 2 月 9 日閲覧）

Q.15 妊婦への投与（禁忌）

2023 年 2 月更新

A.15

妊婦、妊娠している可能性のある女性に対しては禁忌です。投与をしないでください¹⁾。

ヒトでの検討データはありません。非臨床試験（ラット、ウサギ）の結果をご案内します。

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などの催奇形性作用が報告されています²⁾。

エルデカルシトール投与中止後の適切な避妊期間は明らかではありません¹⁾。

妊娠する可能性のある女性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してください。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してください。患者に対しては、エルデカルシトール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、エルデカルシトール投与期間中は適切な避妊を行うように指導してください¹⁾。

臨床報告

電子化された添付文書に定められていない使用方法が含まれているため推奨できません。

妊婦への投与は禁忌です。

●催奇形性の報告、妊娠継続に関する報告

妊婦に対してエルデカルシトールを使用した文献報告はありません。

生殖組織への移行性

●血液－胎盤関門通過性（ヒト／動物）²⁾

情報はありません。

生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験等（非臨床）

ヒトでの検討データはありません。

非臨床試験（ラット、ウサギ）の結果をご案内しますが、臨床における安全性を強調・保証するものではありません。

●ラットにおける胎児器官形成期経口投与試験^{2,3)}

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、エルデカルシトールを 0（対照）、0.032、0.125、0.5 μ 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）経口投与しました。

母動物では 0.032 μ g/kg/日以上で摂水量の増加、0.125 μ g/kg/日以上で体重増加抑制、0.5 μ g/kg/日で多尿、摂餌量減少が認められました。帝王切開群の F1（第 1 世代）胎児については、生存胎児数及び生存胎児の性比に投薬の影響は認められませんでした。用量が 0.125 μ g/kg/日以上で骨格異常の増加が認められました。

自然分娩群の F1 出生児については、0.5 μ g/kg/日群で外形異常、0.125 μ g/kg/日群で腎臓の変化が認められました。ただし、用量が 0.125 μ g/kg/日以下の群では、F1 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ませんでした。

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 μ g/kg）を行い催奇形性を精査しました。0.16 μ 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ました。

●ウサギにおける胎児器官形成期経口投与試験^{2,3)}

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）にエルデカルシトールを 0（対照）、0.012、0.06、0.3 μ 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 日に帝王切開しました。母動物において、0.06 μ 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 μ g/kg/日では流産が認められました。胎児では 0.06 μ g/kg/日以上で胎児体重減少及び化骨遅延、0.3 μ 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ました*。

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

設定理由

動物実験において、胎児の骨格異常、出生児の腎臓の変化及び外形異常などの催奇形性作用が報告されているため設定しました²⁾。

避妊の必要性/避妊期間

エルデカルシトール投与中は適切な避妊を行ってください。
投与中止後の避妊期間は明らかではありません。

<参考資料>

- 1) エルデカルシトールカプセル 0.5 μ g/0.75 μ g 「トーフ」 電子化された添付文書
- 2) エルデカルシトールカプセル 0.5 μ g/0.75 μ g 「トーフ」 インタビューフォーム
- 3) 生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ)(エディロールカプセル:2011年1月21日承認、CTD2.6.6.6.1-2.6.6.6.5)
<http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html>
(2023年2月9日閲覧)

Q.16 授乳婦への投与（禁忌）

2023 年 2 月更新

A.16

授乳婦への投与は禁忌です。授乳中の女性には投与しないでください。もしくは授乳を避けてください。ラットで、乳汁中へ移行することが報告されています。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ます¹⁾。

乳汁への移行性（動物）

ヒトでの検討データはありません。非臨床試験（ラット）の結果をご案内します。

授乳期ラットに $0.05 \mu\text{g/kg}$ の ^3H -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 49.3pgeq./mL を示した後、2 相性で消失しました。乳汁中放射能の AUC_{inf} (*) は血漿中放射能の AUC_{inf} の 6% を示し、低いものの乳汁中への移行性が確認されました²⁾。

(*) AUC_{inf} = AUC infinity（無限大の血中濃度時間曲線下面積）

臨床報告

授乳婦に対してエルデカルシトールを使用した文献報告はありません。

授乳再開時期

ヒトでの乳汁濃度と血漿中濃度の関連性等、検討されたデータはありません。

設定理由

ヒトでの検討データはありません。非臨床試験（ラット）の結果をご案内します。

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ます^{2,3)}。

非臨床試験のデータ/生殖発生毒性試験

ヒトでの検討データはありません。

非臨床試験（ラット）の結果をご案内しますが、臨床における安全性を強調・保証するものではありません。

●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²⁾

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 日まで経口投与しました。

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)、F₁ 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) が認められました。

電子化された添付文書の記載

2.禁忌（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女性又は授乳婦[9.5、9.6 参照]

9.特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。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。[2.参照]

<参考資料>

1) エルデカルシトールカプセル $0.5 \mu\text{g}/0.75 \mu\text{g}$ 「トーフ」 電子化された添付文書

2) エルデカルシトールカプセル $0.5 \mu\text{g}/0.75 \mu\text{g}$ 「トーフ」 インタビューフォーム

3) 薬物動態試験<乳汁中移行（ラット）（エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.6.4.6.3）

<http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html>

（2023 年 2 月 9 日閲覧）

Q.17 生殖能を有する男性患者に投与した場合の妊娠への影響

2023 年 2 月更新

A.17

電子化された添付文書上の、「9.4 生殖能を有する者」（男性）への記載はされていません。一部の動物実験で、精子への影響が報告されていますが¹⁾、男性服用患者での精子形成異常や、男性服用患者のパートナーの妊娠における催奇形性は報告されていません。

また、男性での避妊期間は設定されていません。

生殖組織への移行性

ヒトでの検討データはありません。

非臨床試験（ラット）の結果をご案内しますが、臨床における安全性を強調・保証するものではありません。

雌雄ラットに ³H エルデカルシトールを 0.05 μ g/kg 単回経口投与した場合、組織中（精囊及び精巣上体を含む）放射能濃度は大部分の組織で投与 1 あるいは 6 時間後に最高値を示しました。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です^{1,2)}。

非臨床試験のデータ/生殖発生毒性試験

ヒトでの検討データはありません。

非臨床試験（ラット）の結果をご案内しますが、臨床における安全性を強調・保証するものではありません。

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 μ 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）及び同群の雌動物との交配期間を経て妊娠 7 日までの期間、経口投与しました。

0.02 μ 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 μ g/kg/日で腎臓の腫大・退色、眼球角膜混濁が観察されましたが、雌雄親動物の生殖能及び胚・胎児発生に影響は認められませんでした^{1,3)}。

<参考資料>

1) エルデカルシトールカプセル 0.5 μ g/0.75 μ g 「トーワ」 インタビューフォーム

2) 薬物動態試験<分布（ラット）>（エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.6.4.4.1、2.6.4.4.2）

<https://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html>

（2023 年 2 月 9 日閲覧）

3) 生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）（エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.6.6.6.1-2.6.6.6.5）
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html>

（2023 年 2 月 9 日閲覧）

Q.18 高齢者への投与

2023 年 2 月更新

A.18

電子化された添付文書では高齢者に対する注意喚起は設定されていません。

薬物動態

国内第 III 相臨床試験において、仮登録時の年齢が 75 歳未満と 75 歳以上の原発性骨粗鬆症患者では、血清中エルデカルシトールトラフ濃度の平均値はそれぞれ、302.3pg/mL、352.5pg/mL でした。中央値はそれぞれ、293.4pg/mL、335.0pg/mL でした [第 III 相試験 (ED-209JP) : 2.7.2.2.2.6] ¹⁻³⁾。

臨床報告

●高齢者に対する投与報告

国内第 III 相臨床試験に参加したエルデカルシトール群 526 例のうち、75 歳未満は 328 例、75 歳以上は 198 例 (約 38%) でした。また平均年齢は 72.2 歳、最高年齢は 91 歳でした [被験者背景 : 2.7.6.14.5 表 2.7.6.14.5-1] ¹⁾。

●高齢者と非高齢者を比較した血中カルシウム増加に関する報告

国内第 III 相臨床試験で発現した有害事象のうち、血中カルシウム増加の発現率は、65 歳未満で 18.5%、65 歳から 75 歳未満で 18.9%、75 歳以上で 24.7%でした [内因性要因別有害事象 : 2.7.4.2.1.1.5 表 2.7.4.2.1.1.5-2] ¹⁾。

<参考資料>

1) エディロールカプセル 申請資料概要 (2011 年 1 月 21 日承認)

<http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html>

(2023 年 2 月 9 日閲覧)

2) エルデカルシトールカプセル 0.5 μg/0.75 μg 「トーワ」 インタビューフォーム

3) 第 III 相試験 (ED-209JP) (エディロールカプセル : 2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.7.2.2.2.6 及び 2.7.4.2.1)

<http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html>

(2023 年 2 月 9 日閲覧)

用法及び用量

Q.19 用法及び用量の設定理由

2023 年 2 月更新

A.19

エルデカルシトールは 1 日 1 回 $0.75\mu\text{g}$ を経口投与する薬剤です¹⁾。
服用タイミングに関する規定はありません。

設定理由

臨床試験における薬剤の使用方法は、電子化された添付文書に記載の内容と異なる場合があります。各薬剤の使用にあたっては、最新の電子化された添付文書をご参照ください。

前期、後期第 II 相試験において、 $0.25\mu\text{g}$ - $1\mu\text{g}$ の用量で検討を行なった結果、臨床推奨用量は $0.75\mu\text{g}$ であると判断されました。また、第 III 相試験によりエルデカルシトールのアルファカルシドールに対する優越性が検証されたため、1 日 1 回 $0.75\mu\text{g}$ を経口投与と設定されました²⁻⁵⁾。

電子化された添付文書上、 $0.75\mu\text{g}$ を超える増量は認められていません。また、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推奨できません¹⁾。

●前期第 II 相試験[ED-71T-201]²⁻⁴⁾

$0.25\mu\text{g}$ 、 $0.5\mu\text{g}$ 、 $0.75\mu\text{g}$ 、 $1.0\mu\text{g}$ のいずれかを 1 日 1 回 24 週間経口投与することによる先発医薬品の安全性の確認、臨床有効用量範囲の推定及び薬物動態の検討を目的として、原発性骨粗鬆症患者 108 例を対象に無作為割付非盲検並行群間比較試験を実施しました。いずれの投与群においても血清中エルデカルシトール濃度は投与開始 8 週間後には定常状態に達していると考えられ、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ほぼ比例的に増加し、 0.25 - $1.0\mu\text{g}$ の範囲内でエルデカルシトールの薬物動態は線形であると考えられました。

その結果、主要評価項目である腰椎骨密度の変化率に用量反応性が認められ、 $0.75\mu\text{g}$ 以上の投与で明らかな骨密度の増加が認められました。骨吸収マーカーについても用量に依存して抑制されました。副作用は $0.25\mu\text{g}$ 群で 28 例中 5 例 (17.9%) に 5 件、 $0.5\mu\text{g}$ 群で 28 例中 4 例 (14.3%) に 7 件、 $0.75\mu\text{g}$ 群で 26 例中 4 例 (15.4%) に 7 件、 $1.0\mu\text{g}$ 群で 26 例中 10 例 (38.5%) に 18 件認められました。血中および尿中カルシウム増加の副作用は $0.25\mu\text{g}$ 群、 $0.5\mu\text{g}$ 群では認められず、 $0.75\mu\text{g}$ 群では 1 例 (3.8%) に 2 件、 $1.0\mu\text{g}$ 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ましたが、いずれも軽度であり、 $1.0\mu\text{g}$ までの忍容性が確認されました。しかし、 $1.0\mu\text{g}$ を超える投与量では高カルシウム血症が危惧されたことから、エルデカルシトールの臨床有効用量範囲は 0.5 - $1.0\mu\text{g}$ であると推定されました。

●後期第 II 相試験[ED007JP]^{2,4,5)}

$0.5\mu\text{g}$ 、 $0.75\mu\text{g}$ 、 $1.0\mu\text{g}$ 、プラセボのいずれかを 1 日 1 回 48 週間経口投与することによるエルデカルシトールの臨床推奨用量の決定を目的として、原発性骨粗鬆症患者 219 例を対象に無作為割付二重盲検並行群間比較試験を実施しました。

その結果、血清中エルデカルシトール濃度は、いずれの投与群においても投与 12 週時には定常状態に達し、定常状態時の血清中エルデカルシトール濃度は投与量の増加に比例して増加していることから、エルデカルシトールの薬物動態は 0.5 - $1.0\mu\text{g}$ の投与量の範囲内で線形であると考えられました。

また、主要評価項目である 48 週時の腰椎骨密度の変化率 (Mean $\pm$ SD) は、プラセボ群では $-0.72\pm 3.99\%$ 、 $0.5\mu\text{g}$ 群では $2.16\pm 4.02\%$ 、 $0.75\mu\text{g}$ 群では $2.64\pm 3.64\%$ 、 $1.0\mu\text{g}$ 群では $3.19\pm 3.57\%$ と用量依存的に増加し、 $0.5\mu\text{g}$ 以上の投与群においてプラセボ群と有意 (Williams の多重比較 ; 図 2.7.3.2.2-1 参照) な差が認められました。48 週時の大腿骨骨密度の変化率 (Mean $\pm$ SD) は、プラセボ群では $-0.88\pm 3.45\%$ 、 $0.5\mu\text{g}$ 群では $-0.78\pm 4.12\%$ 、 $0.75\mu\text{g}$ 群では $0.62\pm 3.60\%$ 、 $1.0\mu\text{g}$ 群では $0.91\pm 3.33\%$ と用量依存的に増加し、プラセボ群と比較して $0.75\mu\text{g}$ 以上の投与群において有意 (Williams の多重比較 ; 図 2.7.3.2.2-1 参照) な差が認められました。

副作用はプラセボ群で 53 例中 8 例 (15.1%) に 9 件、 $0.5\mu\text{g}$ 群で 55 例中 17 例 (30.9%) に 28 件、 $0.75\mu\text{g}$ 群で 55 例中 15 例 (27.3%) に 28 件、 $1.0\mu\text{g}$ 群で 56 例中 27 例 (48.2%) に 43 件であり、 $0.5\mu\text{g}$ 群以上の用量で発現率は高く、 $1.0\mu\text{g}$ 群で最も高く認められました。副作用のうち、血中および尿中カルシウム増加は、 $0.5\mu\text{g}$ 群で 55 例中 6 例 (10.9%)、 $0.75\mu\text{g}$ 群で 55 例中 7 例 (12.7%)、 $1.0\mu\text{g}$ 群で 56 例中 21 例 (37.5%) に認められ、 $0.5\mu\text{g}$ 群以上の用量で発現率は高く、 $1.0\mu\text{g}$ 群で最も高く認められました。

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 $0.75\mu\text{g}$ であると判断しました。

●第 III 相試験[ED-209JP]^{2,4,6)}

非外傷性新規椎体骨折発生頻度を主要評価項目として、エルデカルシトールのアルファカルシドール 1.0 μ g に対する優越性を検証するために、原発性骨粗鬆症患者 1054 例を対象に 144 週間の無作為割付二重盲検並行群間比較試験を実施しました。

エルデカルシトール 0.75 μ g を 1 日 1 回 144 週間経口投与し、48 週時、72 週時、96 週時、144 週時の血清中エルデカルシトールのトラフ濃度は、ほぼ一定でした。これらのことから、エルデカルシトールを 1 日 1 回経口投与した場合、予期しない蓄積や酵素誘導等はなく、血清中エルデカルシトール濃度は維持できると考えられました。

なお、血清又は尿中カルシウム値に基づく減量基準に該当した場合にはエルデカルシトール又はアルファカルシドールを 1 日 1 回 0.5 μ g に減量することとしました。その結果、主要評価項目である 144 週間の非外傷性新規椎体骨折発生頻度は、Kaplan-Meier 法による推定値で、エルデカルシトール群では 13.4%、アルファカルシドール群では 17.5%であり（相対リスク減少率 26%）、エルデカルシトール群はアルファカルシドール群よりも有意〔層化 log-rank 検定：P=0.0460、ハザード比（90%CI）：0.74（0.56-0.97）〕に低く、エルデカルシトールのアルファカルシドールに対する優越性が検証されました。

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、アルファカルシドール群では 526 例中 170 例（32.3%）に 208 件発現しました。副作用のうち、血中カルシウム増加はエルデカルシトール群で 111 例（21.0%）、アルファロール群で 69 例（13.1%）、尿中カルシウム増加はエルデカルシトール群で 134 例（25.4%）、アルファロール群で 81 例（15.4%）にみられ、血中カルシウム増加、尿中カルシウム増加のいずれにおいてもエルデカルシトール群での発現率が高く認められました。重症度はすべて軽度と判定されました。血中およ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した。なお、減量基準に該当した被験者はエルデカルシトール群で 528 例中 15 例（2.8%）、アルファカルシドール群で 526 例中 12 例（2.3%）と同程度でした。このことから「通常、成人にはエルデカルシトールとして 1 日 1 回 0.75 μ g を経口投与する。」と設定しました。

電子化された添付文書の記載

6. 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 μ g を経口投与する。ただし、症状により適宜 1 日 1 回 0.5 μ g に減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

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 μ g で投与を再開すること。なお、本剤 1 日 1 回 0.5 μ 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 μ 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。〔8.1、8.2、9.1.1、9.2、10.2、11.1.1 参照〕

<参考資料>

1) エルデカルシトールカプセル 0.5 μ g/0.75 μ g 「トーワ」 電子化された添付文書

2) 用法用量及びその設定根拠（エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 1.8.1.2）

<https://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html>

（2023 年 2 月 9 日閲覧）

3) 前期第 II 相試験（ED-71T-201）（エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.3.1.1、2.7.3.2.1）

<https://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html>

（2023 年 2 月 9 日閲覧）

4) 有害事象の解析（エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.4.2.1）

<https://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html>

（2023 年 2 月 9 日閲覧）

後期第 II 相試験（ED007JP）（エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.2.2.2.4）

<https://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html>

（2023 年 2 月 9 日閲覧）

5) 第 III 相試験（ED-209JP）（エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.2.2.2.6 及び 2.7.4.2.1）

<https://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html>

（2023 年 2 月 9 日閲覧）

Q.20 服用タイミング

2023 年 2 月更新

A.20

電子化された添付文書では、朝、夕や食前、食間、食後など服用タイミングに関する制限はありません。他剤との飲み合わせや患者のコンプライアンスなどを考慮し、判断してください。

ビタミン D は脂溶性ビタミンであり、食物中の脂質成分が吸収を増加させるため、食後服用した方がよいと述べている文献があります¹⁾。

ただし、エルデカルシトールにおいては、食事の影響を検討した薬物動態試験の結果、食事の影響は認められていません^{2,3)}。

食事の影響

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、薬物動態に食事の影響は認められませんでした^{2,3)}。

薬物動態

●半減期・最高血中濃度到達時間^{2,4)}

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は投与後 $3.4 \pm 1.2\text{h}$ に $\text{Cmax} 99.8 \pm 12.7\text{pg/mL}$ に達した後、 $t_{1/2} 253.0 \pm 11.4\text{h}$ で消失しました³⁾。

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、14 回目投与時の血清中エルデカルシトール濃度は投与後 $6.0 \pm 2.8\text{h}$ に $\text{Cmax} 243.5 \pm 28.2\text{pg/mL}$ に達した後、 $t_{1/2} 248.7 \pm 4.9\text{h}$ で消失しました⁵⁾。

飲み忘れた場合の対応

飲み忘れた場合は、飲み忘れた分はとばして、次回からは指示通り飲んでください。

絶対に 2 回分を一度に飲まないように注意してください^{6,7)}。

電子化された添付文書の記載

6.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 $0.75 \mu\text{g}$ を経口投与する。ただし、症状により適宜 1 日 1 回 $0.5 \mu\text{g}$ に減量する。

16.薬物動態（抜粋）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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、薬物動態に食事の影響は認められなかった。

<参考資料>

1) 澤田康文,他.医薬ジャーナル.2010;46(4):1238-41.

2) エルデカルシトールカプセル $0.5 \mu\text{g}/0.75 \mu\text{g}$ 「トーワ」 インタビューフォーム

3) 製剤間の BE 試験 (ED-112JP) (エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.1.2.4)
<http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html>
(2023 年 2 月 9 日閲覧)

4) エルデカルシトールカプセル $0.5 \mu\text{g}/0.75 \mu\text{g}$ 「トーワ」 電子化された添付文書

5) 薬物相互作用試験 (ED-111JP) (エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.2.2.2.7)
<http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100025/index.html>
(2023 年 2 月 9 日閲覧)

6) エルデカルシトールカプセル「トーワ」を服用している患者さんへ (資材番号：DC-001926)

7) エルデカルシトールカプセル $0.5 \mu\text{g}/0.75 \mu\text{g}$ 「トーワ」 くすりのしおり

Q.21 食事の影響

2021 年 12 月作成

A.21

食事の影響を検討した薬物動態試験の結果、食事の影響は認められませんでした。

食事の影響¹⁾

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、薬物動態に食事の影響は認められませんでした。

<参考資料>

1) エルデカルシトールカプセル $0.5\mu\text{g}/0.75\mu\text{g}$ 「トーワ」 電子化された添付文書

Q.22 飲み忘れた場合の対応

2021 年 12 月作成

A.22

飲み忘れた場合は、飲み忘れた分はとばして、次回からは指示通り飲んでください。
絶対に 2 回分を一度に飲んではいけません¹⁾。

食事の影響²⁾

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、薬物動態に食事の影響は認められませんでした。

半減期²⁾

●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時、血中濃度半減期は $53.0\pm 11.4(\text{h})$ でした。

●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 日間経口投与した時、血中濃度半減期は $48.7\pm 4.9(\text{h})$ でした。

最高血中濃度到達時間²⁾

●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時、最高血中濃度到達時間は $3.4\pm 1.2(\text{h})$ でした。

●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 日間経口投与した時、最高血中濃度到達時間は $6.0\pm 2.8(\text{h})$ でした。

<参考資料>

- 1) エルデカルシトールカプセル $0.5\mu\text{g}/0.75\mu\text{g}$ 「トーワ」 くすりのしおり
- 2) エルデカルシトールカプセル $0.5\mu\text{g}/0.75\mu\text{g}$ 「トーワ」 電子化された添付文書

Q.23 男性の患者さんへの投与

2021 年 12 月作成

A.23

先発医薬品の開発時の臨床試験成績では、男性の使用症例数は女性と比べ少数であったものの、安全性および有効性について、性差による明確な違いは見られませんでした¹⁾。なお、先発医薬品の臨床試験（前期第 II 相試験、後期第 II 相試験および第 III 相試験）では男性 20 例が含まれていました。

日本人男性における前向き市販後観察研究では、431 例の男性に投与され、安全性および有効性が検討されました²⁾。

<参考資料>

- 1) 男性例における臨床情報の解析（エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.7.3.4.4)
- 2) Kondo S, et al. J Bone Miner Metab. 2019;37(2):292-300.(PMID:29532248)

Q.24 エルデカルシトールからアルファカルシドールへ切り替える際の用量

2021年12月作成

A.24

エルデカルシトールとアルファカルシドールの間で力価および換算量を検討した報告はありません。

先発医薬品の国内第Ⅲ相臨床試験では、エルデカルシトール $0.75\mu\text{g}$ とアルファカルシドール $1.0\mu\text{g}$ で比較検討しています。試験の結果、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ています^{1、2)}。

<参考資料>

- 1) 第Ⅲ相試験(ED-209JP) (エディロールカプセル：2011年1月21日承認、CTD 2.7.3.2.4) [承認時評価資料]
- 2) Matsumoto T, et al, Bone 2011; 49: 605-612. (PMID:21784190)

Q.25 天然型ビタミン D との換算

2021 年 12 月作成

A.25

通常、活性型ビタミン D は「 μg 」、天然型ビタミン D は「国際単位 (IU) または μg 」という単位を使用します。

世界保健機関 (WHO) では結晶のビタミン D_3 の $0.025\mu\text{g}$ を 1IU と規定しており¹⁾、それぞれ単位の換算式はありますが、換算の臨床的意義についての報告は不明です。

卵巣摘除ラットを用いた実験では、天然型ビタミン D は、 $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ [活性型ビタミン D] と同程度の骨密度減少抑制効果を発現するために約 4,000 倍の高用量が必要であったと述べられている文献²⁾があります。

<参考資料>

- 1) 小林 正, 日本臨床. 1993;51(4):933-8.
- 2) 東 佐由美, Clinical Calcium. 2003;13(7):920-9.

製剤

Q.26 光に対する安定性

2021 年 12 月作成

A.26

有効成分、製剤の安定性試験では、光に対して変化はありませんでした。

有効成分の安定性

総照度 120 万 Lx・hr 及び総近紫外放射エネルギー437W・h/m²において、変化なし¹⁾。

製剤の安定性（保存形態：無包装）

総照度 120 万 Lx・hr 及び総近紫外放射エネルギー499W・h/m²において、変化なし¹⁾。

添付文書の記載²⁾

貯法：室温保存

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.2 瓶入り包装を分包する場合、服用時以外薬袋から出さないよう、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。

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後又はバラ包装外箱開封後は遮光して保存すること。[14.1.2 参照]

<参考資料>

- 1) エルデカルシトールカプセル 0.5 μg/0.75 μg 「トーワ」 インタビューフォーム
- 2) エルデカルシトールカプセル 0.5 μg/0.75 μg 「トーワ」 電子化された添付文書

Q.27 PTP 包装状態での安定性

2021 年 12 月作成

A.27

紙箱、アルミピロー包装から取り出し、PTP 状態で保存されたエルデカルシトールカプセルの安定性を検討した時の結果は以下の通りでした¹⁾。

【保存条件】

- (1) 25℃±2℃/60%RH±5%RH
- (2) 30℃±2℃/75%RH±5%RH
- (3) 40℃±2℃/75%RH±5%RH (高温、多湿の条件)

● (1) の保存条件で 3 カ月間、崩壊性および外観の変化はなく、含量は 0.5 μg で 98.3%、0.75 μg で 101.2%でした。

● (2)、(3) の保存条件で 3 カ月間、含量は 0.5 μg で (2) 98.4%、(3) 97.3%、0.75 μg で (2) 101.0%、(3) 100.2%でした。

また、それぞれ (2) の保存条件では 3 カ月以降、(3) の保存条件では 2 カ月以降において、指で押した際にカプセルがわずかに変形する変化、および若干の軟化を認めています。

●ゼラチンを主体とする軟カプセルです。高温多湿の条件で軟化、付着を起こす可能性があり、保管時に注意が必要です。

添付文書の記載²⁾

貯法：室温保存

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後又はバラ包装外箱開封後は遮光して保存すること。[14.1.2 参照]

<参考資料>

1) エディロールカプセル 社内資料<PTP 包装状態での安定性>

2) エルデカルシトールカプセル 0.5 μg/0.75 μg 「トーワ」 電子化された添付文書

Q.28 簡易懸濁

2023 年 2 月更新

A.28

簡易懸濁法による使用は下記の製剤特性により推奨していません。

- 1) エルデカルシトールカプセルは油性溶剤を使用した薬剤であり、水への親和性が低く、カプセルを水またはお湯に融解した際に、薬剤成分の容器やチューブへの付着が懸念されます。
- 2) 有効成分の含量は非常に微量であり、容器やチューブへ付着した場合、必要量を正確に投与できません。
- 3) 添加物に使用している中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) は、一部のプラスチックを劣化・脆化させる恐れがあります。

その他

Q.29 ビスホスホネートとの併用

2021 年 12 月作成

A.29

各薬剤の使用にあたっては、最新の添付文書をご参照ください。

骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインには以下のように記載されています。

骨粗鬆症は多因子病であるといわれ、薬物療法においても作用機序の異なる薬物を組み合わせる併用療法を行うことは理論的にも納得できる方法である。例えば、骨粗鬆症にビタミン D の不足が重なった場合、骨粗鬆症を骨吸収抑制薬で治療しても、治療反応性が十分でないことが知られている。ただし、併用療法における安全性の検討はどの組み合わせにせよまだ十分とはいえない¹⁾。

エルデカルシトールとビスホスホネート (BP) の併用により、骨密度の変化率が改善している報告²⁾があります。

詳細は文献²⁾をご確認ください。

<参考資料>

1) 折茂 肇：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版 2015;P.122-123

2) Sakai A, et al : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Ooporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 2015;26(3):1193-1202 (PMID:25592133)

Q.30 デノスマブとの併用

2021 年 12 月作成

A.30

各薬剤の使用にあたっては、最新の添付文書をご参照ください。

骨粗鬆症患者において、カルシウムの吸収促進作用のあるエルデカルシトールとデノスマブとの併用の報告¹⁾があります。詳細は文献¹⁾をご確認ください。

ただし、エルデカルシトールカプセルの適応は「骨粗鬆症」であり、デノスマブの副作用としてみられる低カルシウム血症の治療や予防は適応外です。

<参考資料>

1) Suzuki T, et al. Mod Rheumatol. 2018; 28(2):376-9.(PMID:28397581)

Q.31 先発製剤との製剤・包装の違い

2021 年 12 月作成

A.31

カプセル（製剤）は同じです。

PTP シート、アルミピロー、個装箱のデザイン・サイズが異なります。

PTP シートの違い

（東和薬品）

・ PTP シートサイズ

10 Cap シート（ $0.5\mu\text{g}/0.75\mu\text{g}$ ）：37×94（mm）

14 Cap シート（ $0.5\mu\text{g}/0.75\mu\text{g}$ ）：37×128（mm）

・ PTP デザイン

1 カプセルごとに GS1 コードを表示

薬効を記載（骨粗鬆症の薬／骨のマーク）

アルミピローの違い

（東和薬品）

ピッチ合わせデザイン

個装箱の違い

（東和薬品）

個装箱サイズ

< $0.5\mu\text{g}$ >

PTP100 カプセル：130×42×45（mm）

PTP140 カプセル：158×42×45（mm）

< $0.75\mu\text{g}^*$ >

PTP100 カプセル：130×42×45（mm）

PTP140 カプセル：158×42×45（mm）

PTP500 カプセル：133×44×205（mm）

PTP700 カプセル：167×44×205（mm）

※バラ 500 カプセル：59×58×120（mm）は、先発製剤の個装箱とサイズが同じです。