

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018 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）  
エルデカルシトールカプセル

**エルデカルシトールカプセル**  
**0.5  $\mu$ g/0.75  $\mu$ g 「トーフ」**

ELDECALCITOL CAPSULES 0.5  $\mu$ g “TOWA” /CAPSULES 0.75  $\mu$ g “TOWA”

|                          |                                                                                                                                                                                                                                          |                                      |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 販 売 名                    | エルデカルシトールカプセル<br>0.5 $\mu$ g 「トーフ」                                                                                                                                                                                                       | エルデカルシトールカプセル<br>0.75 $\mu$ g 「トーフ」  |
| 剤 形                      | 軟カプセル                                                                                                                                                                                                                                    |                                      |
| 製 剤 の 規 制 区 分            | 劇薬<br>処方箋医薬品 <sup>注</sup><br>注）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<br>エルデカルシトール 0.5 $\mu$ g 含有                                                                                                                                                                                                      | 1 カプセル中<br>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）<br>洋名：Eldecalcitol（JAN）                                                                                                                                                                                                |                                      |
| 製造販売承認年月日                | 2020 年 8 月 17 日                                                                                                                                                                                                                          |                                      |
| 薬価基準収載年月日                | 2021 年 12 月 10 日                                                                                                                                                                                                                         |                                      |
| 販 売 開 始 年 月 日            | 2021 年 12 月 10 日                                                                                                                                                                                                                         |                                      |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名    | 製造販売元： 東和薬品株式会社                                                                                                                                                                                                                          |                                      |
| 医 薬 情 報 担 当 者 の<br>連 絡 先 |                                                                                                                                                                                                                                          |                                      |
| 問 い 合 わ せ 窓 口            | 東和薬品株式会社 学術部 DI センター<br> 0120-108-932 FAX 06-7177-7379<br><a href="https://med.towayakuhin.co.jp/medical/">https://med.towayakuhin.co.jp/medical/</a> |                                      |

本 IF は 2024 年 2 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

### 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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）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医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988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I Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I Fは紙媒体の冊子としての提供方式からP D F等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「I F記載要領2018」として公表された。

### 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。

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。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・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、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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、その取り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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の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。

(2018年10月改訂)

# 目次

|                       |    |                                      |    |
|-----------------------|----|--------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目           | 1  | 7. 排泄                                | 26 |
| 1. 開発の経緯              | 1  | 8. トランスポーターに関する情報                    | 26 |
| 2. 製品の治療学的特性          | 1  | 9. 透析等による除去率                         | 26 |
| 3. 製品の製剤学的特性          | 2  | 10. 特定の背景を有する患者                      | 26 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性    | 2  | 11. その他                              | 27 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項  | 2  |                                      |    |
| 6. RMP の概要            | 2  |                                      |    |
| II. 名称に関する項目          | 3  | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目             | 28 |
| 1. 販売名                | 3  | 1. 警告内容とその理由                         | 28 |
| 2. 一般名                | 3  | 2. 禁忌内容とその理由                         | 28 |
| 3. 構造式又は示性式           | 3  | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由                | 28 |
| 4. 分子式及び分子量           | 3  | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由                | 28 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質       | 3  | 5. 重要な基本的注意とその理由                     | 28 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号     | 3  | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意                 | 28 |
|                       |    | 7. 相互作用                              | 30 |
|                       |    | 8. 副作用                               | 31 |
|                       |    | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響                      | 34 |
|                       |    | 10. 過量投与                             | 34 |
|                       |    | 11. 適用上の注意                           | 34 |
|                       |    | 12. その他の注意                           | 34 |
| III. 有効成分に関する項目       | 4  |                                      |    |
| 1. 物理化学的性質            | 4  | IX. 非臨床試験に関する項目                      | 35 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性  | 4  | 1. 薬理試験                              | 35 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法     | 4  | 2. 毒性試験                              | 35 |
|                       |    |                                      |    |
| IV. 製剤に関する項目          | 5  | X. 管理的事項に関する項目                       | 39 |
| 1. 剤形                 | 5  | 1. 規制区分                              | 39 |
| 2. 製剤の組成              | 5  | 2. 有効期間                              | 39 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量       | 6  | 3. 包装状態での貯法                          | 39 |
| 4. 力価                 | 6  | 4. 取扱い上の注意                           | 39 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物      | 6  | 5. 患者向け資材                            | 39 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性    | 6  | 6. 同一成分・同効薬                          | 39 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性       | 6  | 7. 国際誕生年月日                           | 39 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）  | 6  | 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 39 |
| 9. 溶出性                | 6  | 9. 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    | 39 |
| 10. 容器・包装             | 6  | 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容           | 39 |
| 11. 別途提供される資材類        | 7  | 11. 再審査期間                            | 39 |
| 12. その他               | 7  | 12. 投薬期間制限に関する情報                     | 40 |
|                       |    | 13. 各種コード                            | 40 |
|                       |    | 14. 保険給付上の注意                         | 40 |
| V. 治療に関する項目           | 8  |                                      |    |
| 1. 効能又は効果             | 8  | XI. 文献                               | 41 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意      | 8  | 1. 引用文献                              | 41 |
| 3. 用法及び用量             | 8  | 2. その他の参考文献                          | 42 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意      | 8  |                                      |    |
| 5. 臨床成績               | 8  | XII. 参考資料                            | 42 |
|                       |    | 1. 主な外国での発売状況                        | 42 |
|                       |    | 2. 海外における臨床支援情報                      | 42 |
| VI. 薬効薬理に関する項目        | 16 |                                      |    |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 16 | XIII. 備考                             | 42 |
| 2. 薬理作用               | 16 | その他の関連資料                             | 42 |
|                       |    |                                      |    |
| VII. 薬物動態に関する項目       | 21 |                                      |    |
| 1. 血中濃度の推移            | 21 |                                      |    |
| 2. 薬物速度論的パラメータ        | 23 |                                      |    |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析    | 23 |                                      |    |
| 4. 吸収                 | 23 |                                      |    |
| 5. 分布                 | 23 |                                      |    |
| 6. 代謝                 | 25 |                                      |    |

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤は、エルデカルシトールを主成分とする骨粗鬆症治療剤（活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤）である。エルデカルシトールカプセル 0.5  $\mu$ g/0.75  $\mu$ g「トーワ」は、東和薬品株式会社が後発医薬品として 2020 年 8 月に承認を取得した。その後、中外製薬株式会社から許諾を受け、先発医薬品と原薬製造、添加物及び製法などが同一のオーソライズド・ジェネリックとして、2021 年 12 月に一部変更承認を取得し、同月に発売した。

以下に先発医薬品の開発の経緯を記す。

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>。本邦の患者数は約 1,280 万人と推計されており<sup>2)</sup>、高齢化が進むに従って今後も増加することが予想される。骨粗鬆症による脊椎、大腿骨頸部及び前腕部の骨折は、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だけでなく、寝たきりの原因にもなる。そのため、骨折を予防することは、非常に意義が高いと考えられる。

骨粗鬆症は、その発症の要因に「カルシウム代謝」と「骨代謝」などの異常が関与している<sup>3)</sup>と考えられている。

中外製薬株式会社は、活性型ビタミン D<sub>3</sub> が持つカルシウム代謝調節作用を保持しつつ、強い骨代謝改善作用を有する新規の活性型ビタミン D<sub>3</sub> 誘導体の創製を試みた。そして、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。

本邦で行われた臨床試験において、先発医薬品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異常に対する作用を保持しつつ、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。その結果、先発医薬品は、骨粗鬆症治療剤として、医薬品製造販売承認申請を行い、2011 年 1 月 21 日に製造販売承認を取得した。2020 年 6 月には、骨粗鬆症の効能又は効果につき、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない」との再審査結果を得た。

### 2. 製品の治療学的特性

- ・ 3 年間の非外傷性新規椎体骨折発生頻度は、エディロール群（1 日 1 回 0.75  $\mu$ g）で 13.4%であり、アルファロール群と比較して非外傷性新規椎体骨折発生抑制効果で優越性が検証された（ $p=0.0460$ 、層化 log-rank 検定、有意水準片側 5%）。（第Ⅲ相試験）（「V. 5.（4）検証的試験の項 1）有効性検証試験－第Ⅲ相試験（ED-209JP）」参照）
- ・ 48 週後の腰椎骨密度を 0.5  $\mu$ g で  $2.16 \pm 4.02\%$ 、0.75  $\mu$ g で  $2.64 \pm 3.64\%$  増加させ、プラセボ群と比較して有意な増加が認められた（ $p<0.01$ 、Williams の多重比較、有意水準片側 2.5%）。（後期第Ⅱ相試験）（「V. 5.（4）検証的試験の項 1）有効性検証試験－後期第Ⅱ相試験（ED007JP）」参照）
- ・ カルシウム代謝及び骨代謝に作用を発揮した。（「VI. 2. 薬理作用」参照）
- ・ 副作用  
重大な副作用として高カルシウム血症<sup>注1)</sup>、急性腎障害、尿路結石があらわれることがある。主な副作用は、尿中カルシウム増加、血中カルシウム増加<sup>注2)</sup>などであった。詳細は電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照すること。  
（「VIII. 8.（1）重大な副作用と初期症状」「VIII. 8.（2）その他の副作用」参照）

注 1) 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

注 2) 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

---

### 3. 製品の製剤学的特性

- ・ 先発メーカーからオーソライズド・ジェネリックの許諾を受けた製剤である。
- ・ PTP シートの裏面に薬効「骨粗鬆症の薬」、薬効マーク「骨のマーク」を表示している。
- ・ PTP シートに 1 カプセルごとに製品名、規格、GS1 コードを表示している。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

|                          |    |
|--------------------------|----|
| 適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 |
| RMP                      | 無  |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材  | 無  |
| 最適使用推進ガイドライン             | 無  |
| 保険適用上の留意事項通知             | 無  |

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

該当しない

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMP の概要

該当しない

## Ⅱ．名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和 名

エルデカルシトールカプセル  $0.5\mu\text{g}$  「トーワ」  
エルデカルシトールカプセル  $0.75\mu\text{g}$  「トーワ」

#### (2) 洋 名

ELDECALCITOL CAPSULES  $0.5\mu\text{g}$  “TOWA”  
ELDECALCITOL CAPSULES  $0.75\mu\text{g}$  “TOWA”

#### (3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格（含量）＋「トーワ」  
〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号）に基づく〕

### 2. 一般名

#### (1) 和 名（命名法）

エルデカルシトール（JAN）

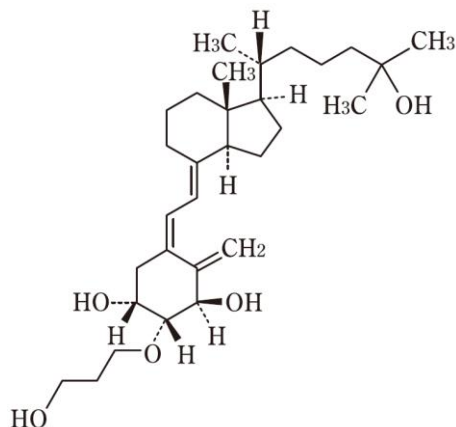
#### (2) 洋 名（命名法）

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： $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_5$   
分子量：490.72

### 5. 化学名（命名法）又は本質

(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

該当資料なし

### 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℃

##### (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

$[\alpha]_D^{20} : -38.5 \sim -40.5^\circ$  (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℃                                                  | 褐色スクリュウ管   | 36 箇月 | 変化なし                                                 |
| 5℃                                                    | 褐色スクリュウ管   | 6 箇月  | 変化なし                                                 |
| 60℃、70℃、80℃                                           | 褐色ガラス瓶（気密） | 4 週間  | 60℃においてわずかな着色、70℃、80℃において着色を認めた。70℃、80℃において含量低下を認めた。 |
| 50℃ 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<br>及び総近紫外放射エネルギー437W・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、定量法

##### 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。

##### 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

| 販売名   | エルデカルシトールカプセル<br>0.5 $\mu$ g「トーワ」 | エルデカルシトールカプセル<br>0.75 $\mu$ g「トーワ」 |
|-------|-----------------------------------|------------------------------------|
| 剤形の区別 | 軟カプセル                             |                                    |

#### (2) 製剤の外観及び性状

| 販売名     | エルデカルシトールカプセル<br>0.5 $\mu$ g「トーワ」                                                      | エルデカルシトールカプセル<br>0.75 $\mu$ g「トーワ」                                                       |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 色調      | 茶白色不透明                                                                                 | 茶褐色透明                                                                                    |
| 外形      |  (球形) |  (球形) |
| 直径 (mm) | 約 6.6                                                                                  | 約 6.6                                                                                    |
| 質量 (mg) | 約 164                                                                                  | 約 164                                                                                    |

#### (3) 識別コード

カプセル本体はなし。

|                | エルデカルシトールカプセル<br>0.5 $\mu$ g「トーワ」 | エルデカルシトールカプセル<br>0.75 $\mu$ g「トーワ」 |
|----------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| PTP シートの<br>記載 | エルデカルシトール<br>0.5 $\mu$ g「トーワ」     | エルデカルシトール<br>0.75 $\mu$ g「トーワ」     |

#### (4) 製剤の物性

エルデカルシトールカプセル 0.5  $\mu$ g「トーワ」：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。

エルデカルシトールカプセル 0.75  $\mu$ g「トーワ」：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。

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

| 販売名  | エルデカルシトールカプセル<br>0.5 $\mu$ g「トーワ」                       | エルデカルシトールカプセル<br>0.75 $\mu$ g「トーワ」                |
|------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 有効成分 | 1 カプセル中<br>エルデカルシトール 0.5 $\mu$ g                        | 1 カプセル中<br>エルデカルシトール 0.75 $\mu$ g                 |
| 添加剤  | 中鎖脂肪酸トリグリセリド、トコフェロール<br>カプセル本体：ゼラチン、D-ソルビトール、カラメル、酸化チタン | 中鎖脂肪酸トリグリセリド、トコフェロール<br>カプセル本体：ゼラチン、D-ソルビトール、カラメル |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 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

6. 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℃ 60%RH                                             | PTP/アルミピロー<br>包装、褐色ガラス瓶 | 36 箇月 | 変化なし                         |
| 30℃ 65%RH                                             | PTP/アルミピロー<br>包装、褐色ガラス瓶 | 12 箇月 | 類縁物質のわずかな増加を認めた。             |
| 40℃ 75%RH                                             | PTP/アルミピロー<br>包装、褐色ガラス瓶 | 6 箇月  | 類縁物質の増加を認めた。                 |
| 60℃                                                   | 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℃ 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<br>及び総近紫外放射エネルギー499W・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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当資料なし

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

| 販売名                                     | 包装形態   | 内容量（重量、用量又は個数等）                                                                                  |
|-----------------------------------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| エルデカルシトール<br>カプセル 0.5 $\mu$ g<br>「トーフ」  | PTP 包装 | 100 カプセル [10 カプセル×10]<br>140 カプセル [14 カプセル×10]                                                   |
| エルデカルシトール<br>カプセル 0.75 $\mu$ g<br>「トーフ」 | PTP 包装 | 100 カプセル [10 カプセル×10]<br>500 カプセル [10 カプセル×50]<br>140 カプセル [14 カプセル×10]<br>700 カプセル [14 カプセル×50] |
|                                         | バラ包装   | 500 カプセル [バラ、脱臭剤入り]                                                                              |

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

| 販売名                                     | 包装形態   | 材質                                    |
|-----------------------------------------|--------|---------------------------------------|
| エルデカルシトール<br>カプセル 0.5 $\mu$ g<br>「トーフ」  | PTP 包装 | PTP : ポリプロピレン、アルミニウム                  |
|                                         |        | ピロー : ポリエチレンテレフタレート、ポリ<br>エチレン、アルミニウム |
| エルデカルシトール<br>カプセル 0.75 $\mu$ g<br>「トーフ」 | PTP 包装 | PTP : ポリプロピレン、アルミニウム                  |
|                                         |        | ピロー : ポリエチレンテレフタレート、ポリ<br>エチレン、アルミニウム |
|                                         | バラ包装   | 瓶 : 褐色ガラス                             |
|                                         |        | キャップ : ブリキ                            |
|                                         |        | パッキン : ポリエチレン                         |

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

本剤の個包装（バラ）に、以下の内容をお知らせとして記載している。

本薬剤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。

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

骨粗鬆症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

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。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 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 $\mu$ 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。[8.1、8.2、9.1.1、9.2、10.2、11.1.1 参照]

<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. (1) 重大な副作用と初期症状」参照）

### 5. 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<br>(試験番号)                   | 対象              | 試験の概要                                                                  | 有効性 | 安全性 | 薬物<br>動態 |
|---------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------|-----|-----|----------|
| 食事の影響試験<br>(6LI2)               | 健康成人男性<br>(12例) | 薬物動態への食事の影響の<br>検討。                                                    |     | ◎   | ◎        |
| 製剤間の生物学的<br>同等性試験<br>(ED-110JP) | 健康成人男性<br>(24例) | 後期第Ⅱ相製剤と第Ⅲ相候<br>補製剤の生物学的同等性、安<br>全性の検討、第Ⅲ相候補製剤<br>の薬物動態への食事の影響<br>の検討。 |     | ○   | ○        |
| 製剤間の生物学的<br>同等性試験<br>(ED-112JP) | 健康成人男性<br>(32例) | 後期第Ⅱ相製剤と第Ⅲ相製<br>剤の生物学的同等性、安全性<br>の検討、第Ⅲ相製剤の薬物動<br>態への食事の影響の検討。         |     | ◎   | ◎        |

| 試験名<br>(試験番号)                            | 対象                        | 試験の概要                                                                                    | 有効性 | 安全性 | 薬物<br>動態 |
|------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|----------|
| 含量間の生物学的<br>同等性試験<br>(ED-113JP)          | 健康成人男性<br>(32 例)          | 含量の異なる 2 種類の第Ⅲ<br>相製剤の生物学的同等性の<br>検討。                                                    |     | ◎   | ◎        |
| 単回投与での<br>バイオアベイラビ<br>リティ試験<br>(ED005JP) | 健康成人男性<br>(20 例)          | 前期第Ⅱ相製剤と後期第Ⅱ<br>相候補製剤の薬物動態及び<br>バイオアベイラビリティ、安<br>全性の検討、後期第Ⅱ相候補<br>製剤の薬物動態への食事の<br>影響の検討。 |     | ◎   | ◎        |
| 反復投与での<br>バイオアベイラビ<br>リティ試験<br>(ED006JP) | 健康成人男性<br>(36 例)          | 前期第Ⅱ相製剤と後期第Ⅱ<br>相製剤のバイオアベイラビ<br>リティの比較、後期第Ⅱ相製<br>剤の反復投与時の薬物動態<br>の検討。                    |     | ◎   | ◎        |
| 第Ⅰ相<br>単回投与試験<br>(6CI2)                  | 健康成人男性<br>(51 例)          | 単回投与時の安全性及び安<br>全用量範囲の推定、薬物動態<br>の検討。                                                    |     | ◎   | ◎        |
| 第Ⅰ相<br>反復投与試験<br>(ED-71T-103)            | 健康成人男性<br>(40 例)          | 反復投与時の安全性の確認、<br>安全用量の推定及び薬物動<br>態の検討。                                                   |     | ◎   | ◎        |
| 肝機能障害患者で<br>の薬物動態試験<br>(ED-301JP)        | 肝機能障害患者<br>(10 例)         | 単回投与時の薬物動態及び<br>安全性の検討。                                                                  |     | ◎   | ◎        |
| 薬物相互作用試験<br>(ED-111JP)                   | 健康成人男性<br>(20 例)          | 反復投与による薬物代謝酵<br>素 CYP3A4 への影響、安全<br>性の確認、エルデカルシトール<br>及びその代謝物の薬物動<br>態の検討。               |     | ◎   | ◎        |
| 臨床薬理試験<br>(ED008JP)                      | 閉経後女性<br>(59 例)           | 連日投与時のカルシウム・骨<br>代謝への影響をアルファカ<br>ルシドールと比較。                                               | ◎   | ◎   | ◎        |
| 前期第Ⅱ相試験<br>(ED-71T-201)                  | 原発性骨粗鬆症<br>患者<br>(109 例)  | 安全性の確認、臨床有効用量<br>範囲の推定、薬物動態の検<br>討。                                                      | ◎   | ◎   | ◎        |
| 後期第Ⅱ相試験<br>(ED007JP)                     | 原発性骨粗鬆症<br>患者<br>(225 例)  | 有効性及び安全性の確認、臨<br>床推奨用量の決定。                                                               | ◎   | ◎   | ◎        |
| 第Ⅲ相試験<br>(ED-209JP)                      | 原発性骨粗鬆症<br>患者<br>(1087 例) | 有効性及び安全性の確認、非<br>外傷性新規椎体骨折発生頻<br>度を主要評価項目とした、ア<br>ルファカルシドールに対す<br>る優越性の検証。               | ◎   | ◎   | ◎        |

## (2) 臨床薬理試験

### 第Ⅰ相単回投与試験 (6C12) <sup>4)</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  $\mu\text{g}^*$ 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  $\mu\text{g}$  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。

### 第Ⅰ相反復投与試験 (ED-71T-103) <sup>5)</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  $\mu\text{g}^*$ 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  $\mu\text{g}$  までの忍容性は良好であることが確認された。

※承認された用法及び用量は、「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  $\mu\text{g}$  に減量する。」である。

## (3) 用量反応探索試験

### 前期第Ⅱ相試験 (ED-71T-201) <sup>6)</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 $\mu\text{g}$ 、0.5 $\mu\text{g}$ 、0.75 $\mu\text{g}$ 、1.0 $\mu\text{g}$ ) 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 $\mu\text{g}^*$ : 28 例、エルデカルシトール 0.5 $\mu\text{g}$ : 28 例<br>エルデカルシトール 0.75 $\mu\text{g}$ : 26 例、エルデカルシトール 1.0 $\mu\text{g}^*$ : 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 $\mu\text{g}$ 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。<br>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 件認められた。血中及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。<br>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 $\mu\text{g}$ であると推定され、臨床推奨用量は 1 日 1 回 0.75 $\mu\text{g}$ と考えた。 |

※承認された用法及び用量は、「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  $\mu\text{g}$  に減量する。」である。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

##### 後期第Ⅱ相試験 (ED007JP) 7) 8)

|          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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<br>・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<br>・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<br>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<br>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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 副次的評価項目  | 骨代謝検査値                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| その他の評価項目 | 大腿骨近位部骨密度、補正sCa値、補正uCa値等                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 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*1。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*2。<br>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、0.5μg群で55例中6例（10.9%）、0.75μg群で55例中7例（12.7%）、1.0μg群で56例中21例（37.5%）に認められた。<br>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。<br>*1：P<0.01, *2：P<0.05, vs プラセボ（Williamsの多重比較） |

※承認された用法及び用量は、「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。

### 第Ⅲ相試験 (ED-209JP) <sup>9)</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。<br>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 0.75 $\mu$ g 又は ALF 1.0 $\mu$ g 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 0.5 $\mu$ g 又は ALF 0.5 $\mu$ g)。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 (うち男性 9 例)、ALF 1.0 $\mu$ g : 526 例 (うち男性 15 例)<br>(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 | 腰椎骨密度、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%)、ALF 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%であった。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 style="text-align: center;"><b>骨折発生頻度と相対リスク減少率</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th colspan="2">骨折発生頻度 (3 年間) <sup>注 1)</sup><br/>(n=有効性評価症例数)</th><th rowspan="2">相対リスク減少率<br/>(P 値 <sup>注 2)</sup>)</th></tr> <tr> <th></th><th>エルデカルシトール群<br/>(n=526)</th><th>ALF 群<br/>(n=523)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>新規椎体骨折</td><td>13.4%</td><td>17.5%</td><td>26%<br/>(P=0.0460)</td></tr> <tr> <td>前腕骨骨折</td><td>1.1%</td><td>3.6%</td><td>71%<br/>(P=0.0048)</td></tr> </tbody> </table> <p>注 1) Kaplan-Meier 法による推定値<br/>注 2) 層化 log-rank 検定 (片側)</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</p> |                  |                                    |  | 骨折発生頻度 (3 年間) <sup>注 1)</sup><br>(n=有効性評価症例数) |  | 相対リスク減少率<br>(P 値 <sup>注 2)</sup> ) |  | エルデカルシトール群<br>(n=526) | ALF 群<br>(n=523) | 新規椎体骨折 | 13.4% | 17.5% | 26%<br>(P=0.0460) | 前腕骨骨折 | 1.1% | 3.6% | 71%<br>(P=0.0048) |
|          | 骨折発生頻度 (3 年間) <sup>注 1)</sup><br>(n=有効性評価症例数)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                  | 相対リスク減少率<br>(P 値 <sup>注 2)</sup> ) |  |                                               |  |                                    |  |                       |                  |        |       |       |                   |       |      |      |                   |
|          | エルデカルシトール群<br>(n=526)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ALF 群<br>(n=523) |                                    |  |                                               |  |                                    |  |                       |                  |        |       |       |                   |       |      |      |                   |
| 新規椎体骨折   | 13.4%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 17.5%            | 26%<br>(P=0.0460)                  |  |                                               |  |                                    |  |                       |                  |        |       |       |                   |       |      |      |                   |
| 前腕骨骨折    | 1.1%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 3.6%             | 71%<br>(P=0.0048)                  |  |                                               |  |                                    |  |                       |                  |        |       |       |                   |       |      |      |                   |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>件、ALF 群では 526 例中 170 例 (32.3%) に 208 件発現した。発現率が 5%以上であった副作用は血中又は尿中カルシウム増加であり、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%)、ALF 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%)、ALF 群で 81 例 (15.4%) にみられた。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) 安全性試験

「V. 5. (4) 検証的試験 の項 1) 有効性検証試験－第Ⅲ相試験 (ED-209JP)」参照

### (5) 患者・病態別試験

#### 男性例における臨床情報の解析<sup>10)</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。

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

##### <骨粗鬆症患者を対象とした使用成績調査>

本剤の使用実態下における以下の事項を把握する。

- ・医薬品の使用実態下における副作用の発現状況
- ・安全性又は有効性に影響を与えと考えられる要因
- ・男性患者の安全性及び有効性
- ・高カルシウム血症の発現状況

実施期間：(女性) 2011 年 7 月～2013 年 9 月

(男性) 2011 年 7 月～2015 年 9 月

観察期間：(女性) 12 カ月

(男性) 36 カ月

#### 12 カ月時の調査結果 (男性及び女性)

安全性：安全性解析対象症例 3285 例における副作用発現症例率は、3.53% (116/3285 例)、発現件数は 124 件であった。主な副作用 (PT 別、副作用発現症例率 0.1%以上) は、「高カルシウム血症」0.57% (19/3285 例)、「腹部不快感」、「便秘」、「そう痒症」、「腎機能障害」が各 0.24% (8/3285 例)、「悪心」、「湿疹」、「口渇」が各 0.15% (5/3285 例)、「発疹」、「血中カルシウム増加」が各 0.12% (4/3285 例) であった。うち、重篤な副作用発現症例率は、0.27% (9/3285 例) であり、「高カルシウム血症」が 0.12% (4/3285 例)、「死亡」0.06% (2/3285 例)、「心肺停止」、「腎結石症」、「腎機能障害」、

「橈骨骨折」が各 0.03% (1/3285 例) であった。

有効性：新規椎体骨折の発生状況

有効性解析対象症例 3285 例中、投与開始時に椎体骨折数の情報が得られた 2299 例の新規椎体骨折の累積骨折発生率は、180 日時点で 1.36% (95% CI : 0.89 - 2.08)、360 日時点で 2.37% (95% CI : 1.69 - 3.33) であった。

新規非椎体骨折の発生状況

有効性解析対象症例 3285 例における新規非椎体骨折(全部位)の累積骨折発生率(%)は、360 日時点で 1.71% (95% CI : 1.26 - 2.30) であった。

36 カ月時の調査結果 (男性)

安全性：安全性解析対象症例 431 例における副作用発現症例率は、6.49% (28/431 例)、発現件数は 32 件であった。主な副作用 (PT 別、副作用発現症例率 0.4%以上) は、「高カルシウム血症」、「腎機能障害」が各 1.16% (5/431 例)、「便秘」、「死亡」が各 0.46% (2/431 例) であった。うち、重篤な副作用発現症例率は、1.16% (5/431 例) であり、「死亡」が 0.46% (2/431 例)、「心肺停止」、「心結石症」、「腎機能障害」が各 0.23% (1/431 例) であった。

有効性：新規椎体骨折の発生状況

有効性解析対象症例 431 例中、投与開始時に椎体骨折数の情報が得られた 330 例の新規椎体骨折の累積骨折発生率(%)は、180 日時点で 1.62% (95% CI : 0.61 - 4.27)、360 日時点で 3.13% (95% CI : 1.50 - 6.50)、540 日時点で 7.10% (95% CI : 3.99 - 12.49)、720 日時点で 7.98% (95% CI : 4.59 - 13.69)、900 日時点で 9.00% (95% CI : 5.27 - 15.15)、1080 日時点で 10.23% (95% CI : 6.07 - 16.97) であった。

新規非椎体骨折の発生状況

有効性解析対象症例 431 例における新規非椎体骨折の発生頻度の検討を行った。新規非椎体骨折については、椎体以外の「全部位」、「6 部位」(前腕骨、上腕骨、大腿骨近位部、大腿骨遠位部、下肢、鎖骨、骨盤)、「3 部位」(前腕骨、上腕骨、大腿骨近位部)、「前腕骨」で検討した。その結果、1080 日時点での累積骨折発生率は、「全部位」で 4.07% (95% CI : 2.23 - 7.35)、6 部位で 1.28% (95% CI : 0.48 - 3.43)、3 部位で 0.94% (95% CI : 0.29 - 2.93)、前腕骨 0.69% (95% CI : 0.17 - 2.77) であった。

男性の有効性は、第Ⅲ相試験と同様の結果であった。

< 原発性骨粗鬆症患者を対象とした製造販売後臨床試験 >

アレンドロン酸ナトリウム水和物単独投与 (ALN 群) に対する、アレンドロン酸ナトリウム水和物とエルデカルシトール併用投与 (ALN/EDR 群) の有効性及び安全性を無作為割付非盲検群間比較試験にて検討する。主要評価項目を腰椎骨密度変化率として、単独投与に対する併用投与の優越性を検証する。

実施期間：2011 年 10 月 13 日～2013 年 7 月 11 日

観察期間：48 週間

安全性：有害事象は、ALN 群では 94/109 例 (86.2%) に 271 件、ALN/EDR 群では 95/110 例 (86.4%) に 280 件であった。両群に多くみられた有害事象は鼻咽頭炎 (ALN 群 25/109 例 22.9%、ALN/EDR 群 38/110 例 34.5%)、転倒 (ALN 群 32/109 例 29.4%、ALN/EDR 群 27/110 例 24.5%)、挫傷 (ALN 群 17/109 例 15.6%、ALN/EDR 群 12/110 例 10.9%)、変形性関節炎 (ALN 群 10/109 例 9.2%、ALN/EDR 群 10/110 例 9.1%)、湿疹 (ALN 群 7/109 例 6.4%、ALN/EDR 群 8/110 例 7.3%) であった。重篤な有害事象は ALN 群で 8/109 例 (7.3%) に 8 件、ALN/EDR 群で 8/110 例 (7.3%) に 10 件で、ALN 群に死亡例が 1 例みられた。死亡例は、自転車による転倒が原因の脳挫傷で、試験薬との因果関係は否定された。

副作用は、ALN 群で 16/109 例 (14.7%) に 17 件、ALN/EDR 群で 16/110 例 (14.5%) に 22 件みられ、両群に多くみられた副作用は、腹部不快感 (ALN 群 4/109 例 3.7%、ALN/EDR 群 4/110 例 3.6%)、胃炎 (ALN 群 4/109 例 3.7%、ALN/EDR 群 3/110 例 2.7%) であった。

有効性：主要評価項目である L<sub>2-4</sub>BMD の最終評価時の変化率は ALN 群が 6.5%、ALN/EDR

群が 7.3%で、両群間に有意差は認められなかった ( $P = 0.264$ 、ベースラインの値を共変量とした共分散分析)。

副次的評価項目である骨代謝マーカー (BAP、PINP、TRACP-5b) 変化率は以下のとおりであった。P 値はベースラインの値を共変量とした共分散分析である。

BAP のベースライン値 (ALN 群  $18.6 \mu\text{g/L}$ 、ALN/EDR 群  $19.6 \mu\text{g/L}$ ) に対する変化率は、投与 12 週時、24 週時、48 週時において両群間に差が認められ ( $P < 0.05$ )、低下率は (48 週評価時: ALN 群 -44.8%、ALN/EDR 群 -50.8%、 $P = 0.002$ ) であった。

PINP のベースライン値 (ALN 群  $57.05\text{ng/mL}$ 、ALN/EDR 群  $54.77\text{ng/mL}$ ) に対する変化率は、投与 12 週時、24 週時及び 48 週時において両群間に差が認められ ( $P < 0.05$ )、低下率は (48 週評価時: ALN 群 -62.22%、ALN/EDR 群 -71.31%、 $P < 0.001$ ) であった。

TRACP-5b のベースライン値 (ALN 群  $526.4\text{mU/dL}$ 、ALN/EDR 群  $494.2\text{mU/dL}$ ) に対する変化率には、投与 12 週時、24 週時、48 週時及び最終評価時のいずれの時期においても両群間に差が認められ ( $P < 0.05$ )、低下率は (最終評価時: ALN 群 -54.0%、ALN/EDR 群 -62.2%、 $P < 0.001$ ) であった。

＜転倒危険性の高い高齢の原発性骨粗鬆症患者を対象とした製造販売後臨床試験＞

アレンドロン酸ナトリウム水和物単剤投与 (ALN 群) に対する、エルデカルシトール単剤投与 (EDR 群) の身体バランス機能に与える影響及び安全性についてランダム割付非盲検群間比較試験にて検討する。

実施期間: 2012 年 11 月 27 日～2015 年 8 月 14 日

観察期間: 24 週間

安全性: 有害事象は、EDR 群では 60.0% (36/60 例)、ALN 群では 67.2% (39/58 例) であった。重篤な有害事象は、EDR 群では 3.3% (2/60 例)、ALN 群では 3.4% (2/58 例) であった。死亡例は、いずれの投与群にも認められなかった。

いずれかの群での発現率が 5%以上であった有害事象は、腹部不快感[ALN 群: 6.9% (4/58 例)]、鼻咽頭炎[EDR 群: 11.7% (7/60 例)、ALN 群: 13.8% (8/58 例)]、転倒[EDR 群: 28.3% (17/60 例)、ALN 群: 24.1% (14/58 例)]、挫傷[EDR 群: 6.7% (4/60 例)、ALN 群: 5.2% (3/58 例)]、背部痛[ALN 群: 6.9% (4/58 例)] 及び筋肉痛[ALN 群: 5.2% (3/58 例)]であった。副作用は、EDR 群では 3.3% (2/60 例)、ALN 群では 12.1% (7/58 例) であった。重篤な副作用は、いずれの投与群にも認められなかった。

有効性: 主要評価項目である身体バランス機能: Sensory Organization Test (SOT) の複合平衡スコアの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は、EDR 群では -0.046 (-0.067～-0.026)、ALN 群では -0.050 (-0.070～-0.029) であり、両群ともにベースラインから減少したが、群間に有意差は認められなかった ( $P = 0.8208$ 、ベースライン値と年齢を共変量とした共分散分析)

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

該当資料なし

## 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）

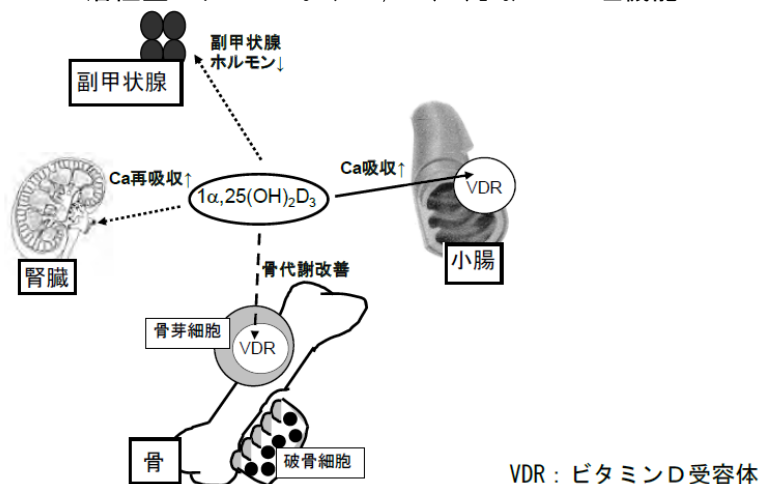
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 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



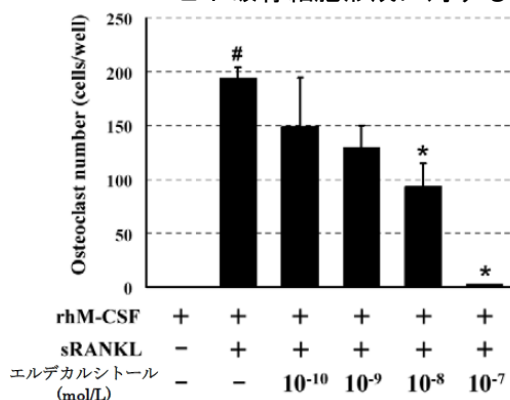
#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 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>11)</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),

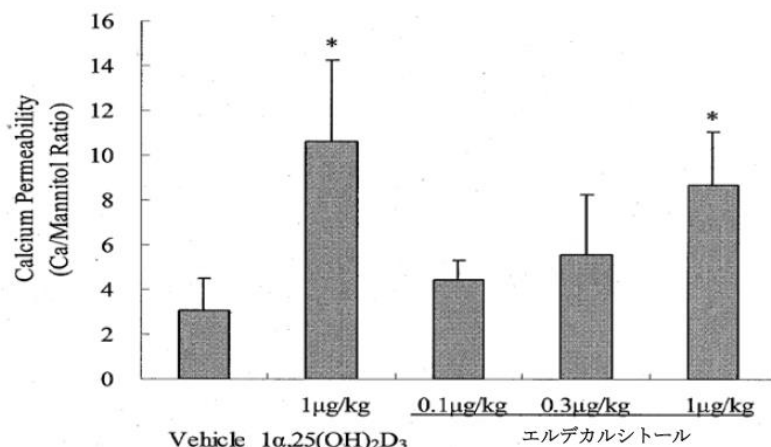
\* P < 0.05 vs rhM-CSF + sRANKL 処理群

(Dunnett's multiple range test)

## ②腸管からのCa吸収促進作用（ラット）<sup>12)</sup>

エルデカルシトール（0.1、0.3、1  $\mu\text{g/kg}$ ）及び  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ （1  $\mu\text{g/kg}$ ）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  $\mu\text{g/kg}$ 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)

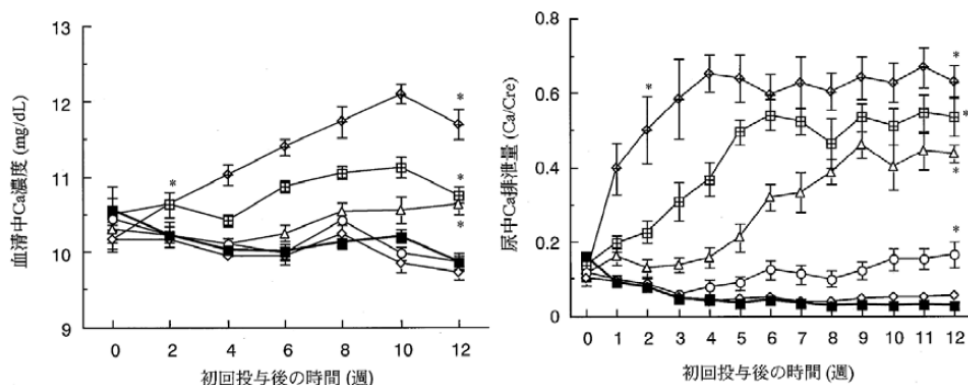
## ③血清Ca濃度及び尿中Ca排泄量に及ぼす影響（ラット）<sup>13)</sup>

エルデカルシトール（0.005、0.01、0.025、0.05、0.1  $\mu\text{g/kg/日}$ ）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  $\mu\text{g/kg}$ 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  $\mu\text{g/kg}$ 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  $\mu\text{g/kg}$ 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  $\mu\text{g/kg}$ 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  $\mu\text{g/kg}$  (n=8), ○ : 0.01  $\mu\text{g/kg}$  (n=7~8), △ : 0.025  $\mu\text{g/kg}$  (n=7~8), □ : 0.05  $\mu\text{g/kg}$  (n=7~8), ◆ : 0.1  $\mu\text{g/kg}$  (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>14)</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）

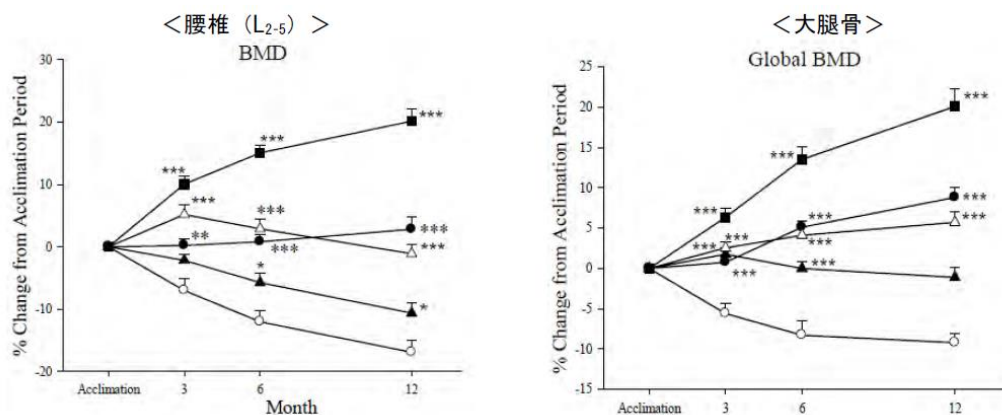
⑤卵巣摘出ラットにエルデカルシトール 0.0075、0.015、0.03  $\mu\text{g/kg/日}$ を12カ月間反復経口投与したとき、骨代謝回転パラメータ値の低下が認められた<sup>15)</sup>。

2) 骨密度及び骨強度に対する作用<sup>15) 16)</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。

OVX ラット腰椎及び大腿骨の骨密度に対する効果



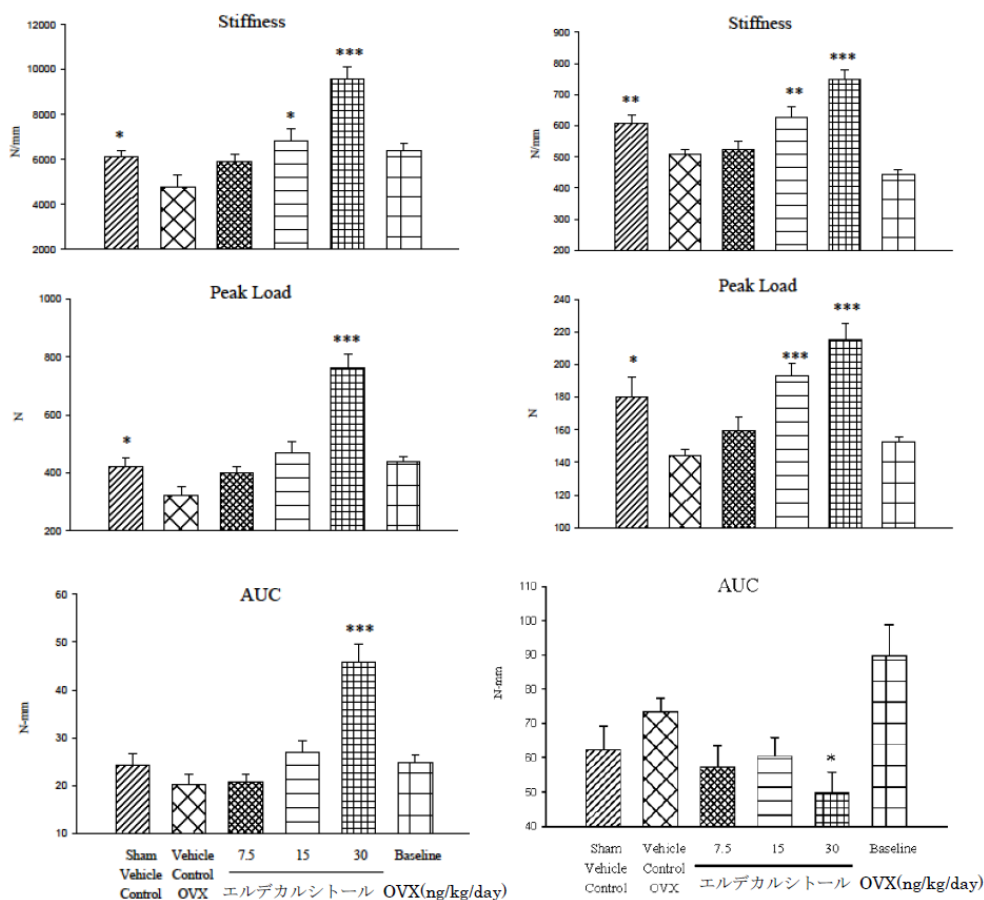
各データは mean $\pm$ SE (n=12~15), ●: Sham 対照群, ○: OVX 対照群, ▲: エルデカルシトール 0.0075  $\mu\text{g/kg}$ , △: エルデカルシトール 0.015  $\mu\text{g/kg}$ , ■: エルデカルシトール 0.03  $\mu\text{g/kg}$ ,

\*  $P \leq 0.05$ , \*\*  $P \leq 0.01$ , \*\*\*  $P \leq 0.001$  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  $\mu$ g/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>15) 16)</sup>

①卵巣摘出ラットに 0.0075、0.015、0.03  $\mu$ g/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  $\mu$ g/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>17)</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  $\mu$ g/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

った。

#### 5) 臨床薬理試験 (ED008JP) <sup>18)</sup>

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。

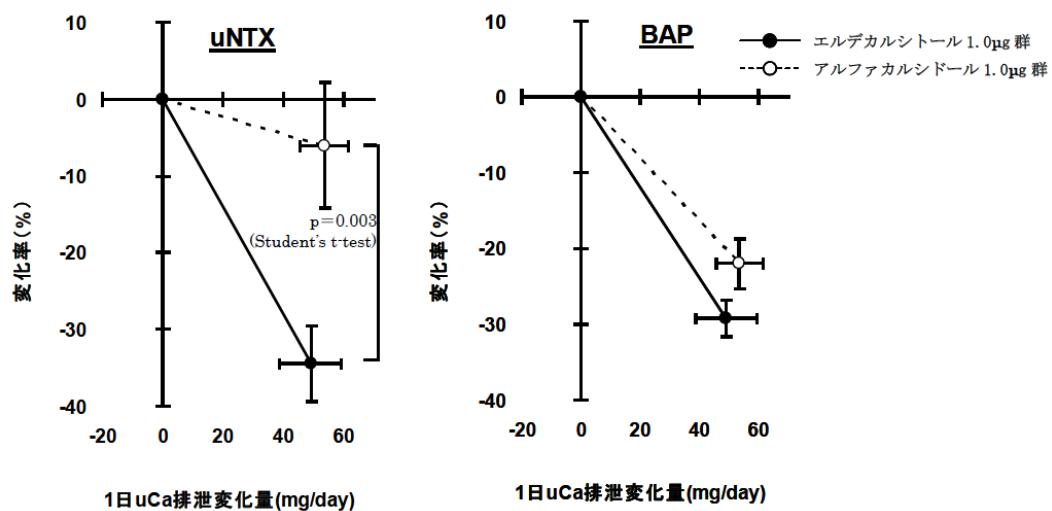
12 週時の、Ca 代謝作用を把握する最も適した指標である 1 日 uCa 排泄変化量と骨代謝作用を評価する指標として骨代謝マーカー (uNTX、BAP) を用いて両群を比較した。

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。

※承認された用法及び用量は、「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。

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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

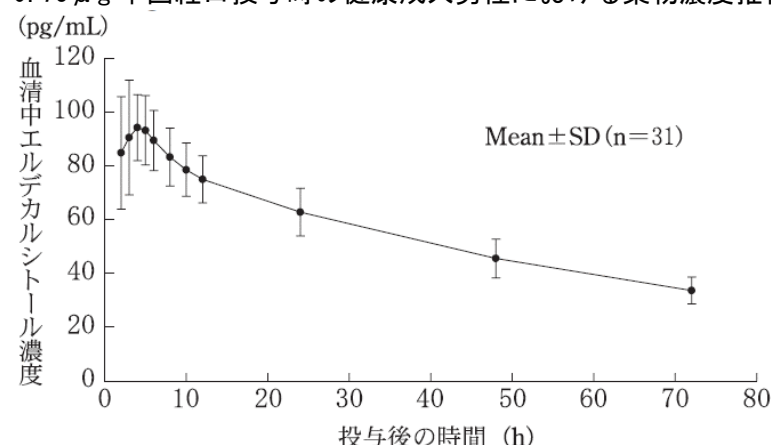
#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人

##### ・ 単回投与<sup>19)</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>20)</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)            | $AUC_{24h}$ (pg·h/mL)     | $AUC_{\text{inf}}$ (pg·h/mL) | $CL/F$ (L/h)                                       |
|---------|-------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------|
| 初回投与時   | $5.4 \pm 2.8$<br>(n=10) | $80.9 \pm 17.9$<br>(n=10)  | $48.4 \pm 11.5$<br>(n=9) | $1,368 \pm 327$<br>(n=9)  | $4,955 \pm 1,489$<br>(n=9)   | $0.164 \pm 0.048$<br>(n=9)                         |
| 14回目投与時 | $6.0 \pm 2.8$<br>(n=10) | $243.5 \pm 28.2$<br>(n=10) | $48.7 \pm 4.9$<br>(n=10) | $4,964 \pm 597$<br>(n=10) | $17,802 \pm 2,051$<br>(n=10) | $CL_{ss}/F$ (L/h) :<br>$0.153 \pm 0.019$<br>(n=10) |

CL/F : 見かけの総クリアランス、 $CL_{ss}/F$  : 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、 $C_{\max}$ 、 $C_{\min}$ 、 $AUC_{24h}$ 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>21)</sup>

2) 原発性骨粗鬆症患者<sup>22)</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<br>(n=49)  | 249.7 $\pm$ 64.4<br>(n=48)  | 246.0 $\pm$ 136.3<br>(n=44) | 244.5 $\pm$ 96.8<br>(N=141)  |
| 0.75 $\mu\text{g}$ | 339.7 $\pm$ 108.8<br>(n=54) | 351.5 $\pm$ 95.3<br>(n=52)  | 306.2 $\pm$ 150.1<br>(n=47) | 333.4 $\pm$ 119.8<br>(N=153) |
| 1.0 $\mu\text{g}$  | 514.3 $\pm$ 674.5<br>(n=53) | 469.9 $\pm$ 135.2<br>(n=51) | 401.3 $\pm$ 140.2<br>(n=45) | 465.0 $\pm$ 417.1<br>(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

※承認された用法及び用量は、「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  $\mu\text{g}$  に減量する。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響<sup>19)</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、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><br>(pg/mL) | AUC <sub>last</sub><br>(pg·h/mL) |
|---------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| 空腹時投与 (10時間以上絶食後投与) | 100.42 $\pm$ 11.02          | 4,094 $\pm$ 445                  |
| 食後投与 (食事摂取30分後投与)   | 95.37 $\pm$ 8.89            | 3,879 $\pm$ 577                  |

(Mean $\pm$ SD, n=15)

2) 薬物相互作用

健康成人男性にエルデカルシトールとして 0.75  $\mu\text{g}$  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。<sup>20)</sup>

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)<br>[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<br>[0.6903-1.3468]          | 1.158<br>[0.8766-1.5306] |
|                          | エルデカルシトール | 0.848<br>[0.6743-1.0654]          | 0.809<br>[0.6669-0.9826] |
| シンバスタチン代謝物<br>(オープンアシド体) | プラセボ      | 0.874<br>[0.7535-1.0136]          | 0.958<br>[0.7526-1.2185] |
|                          | エルデカルシトール | 0.929<br>[0.7178-1.2029]          | 0.894<br>[0.6302-1.2684] |

(参考 : *in vitro* )

ヒト肝細胞ならびにヒト肝ミクロソームを用いた検討において、エルデカルシトールによる臨床薬物相互作用を惹起する CYP の誘導及び阻害は認められなかった。<sup>23)24)</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>25)</sup>

### (3) 消失速度定数

「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

### (4) クリアランス

見かけの総クリアランス ( $CL/F$ ) =  $0.101 \text{ L/h}$  <sup>25)</sup>

### (5) 分布容積

見かけの分布容積 ( $V_c/F$ ) =  $10.5 \text{ L}$  <sup>25)</sup>

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

「Ⅶ. 2. (1) 解析方法」参照

### (2) パラメータ変動要因

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>25)</sup>

## 4. 吸収

「Ⅶ. 1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(参考：ラット、イヌ) <sup>26)</sup>

雄ラットにエルデカルシトールを 0.05 及び  $1 \mu \text{ g/kg}$  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  $1 \mu \text{ g/kg}$  経口投与時の  $F$  は 75.3%であった。

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

「Ⅶ. 5. (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>27)</sup>

妊娠 15 日目の雌ラットに  $^3\text{H}$ -エルデカルシトールを 0.05、0.5 及び  $5 \mu \text{ g/kg}$  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>28)</sup>

授乳期ラットに  $0.05 \mu\text{g/kg}$  の  $^3\text{H}$ -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  $49.3\text{pg eq./mL}$  を示した後、2 相性で消失した。乳汁中放射能の  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  は血漿中放射能の  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  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. 5. (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>29)</sup>

雌雄ラットに  $^3\text{H}$ -エルデカルシトールを  $0.05 \mu\text{g/kg}$  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  $^3\text{H}$ -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  $0.05 \mu\text{g/kg}$  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

### (6) 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  $1\sim 100\text{ng/mL}$  の濃度範囲で添加したときの蛋白結合率は、 $94.2\sim 96.2\%$  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 <sup>30)</sup>。また、蛋白結合率に性差は認められなかった (*in vitro*) <sup>31)</sup>。

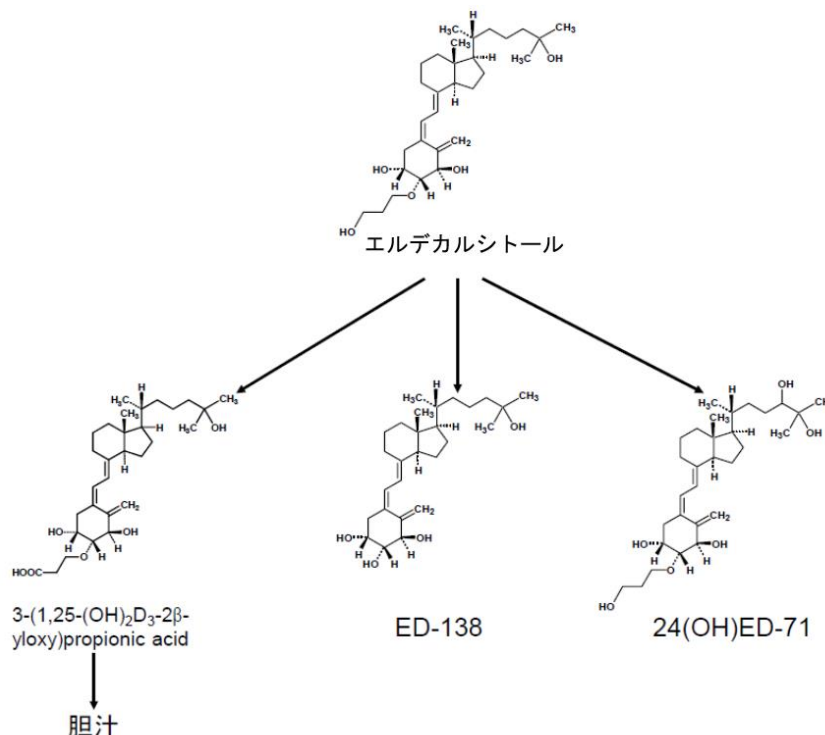
## 6. 代謝

### (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>-2 $\beta$ -yloxy)propionic acid) の 3 経路が推定される<sup>32)</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>33)</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>34)</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 (CYP 等) の分子種、寄与率

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>35)</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活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

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なかった。<sup>20)</sup>

(参考 ラット)

雄性ラットに  $^3\text{H}$ -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>36)</sup>

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### 1) 肝機能障害患者における薬物動態<sup>37)</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

|                                | $C_{\max}$<br>(pg/mL)  | $AUC_{\text{last}}$<br>(pg · h/mL) |
|--------------------------------|------------------------|------------------------------------|
| 肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 ClassA) | $99.7 \pm 19.1$        | $3,622 \pm 731$                    |
| 肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 ClassB) | $73.9$<br>(63.1, 84.6) | $2,936$<br>(2,622, 3,250)          |
| 健康成人男性 <sup>19)</sup>          | $99.8 \pm 12.7$        | $3,947 \pm 580$                    |

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

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

### 2) 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 (CLcr)<sup>9)</sup>、年齢<sup>9)</sup> 及び性別<sup>21)38)39)40)</sup> など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 CLcr、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)<br>(n=例数、N=測定ポイント数) |
|---------------|------------------------------|--------------------------------------|
| CLcr(mL/min)* | $0.75 \mu\text{g}$<br>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            | $0.75 \mu\text{g}$<br>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            | $1.0 \mu\text{g}^*$ 、15 日間   | $316.1 \pm 96.3^{**}$ (n=6)          |
| 男性            | $1.0 \mu\text{g}^*$ 、14 日間   | $289.6 \pm 114.1^{***}$ (n=22)       |
| 女性            | $1.0 \mu\text{g}^*$ 、12 週間   | $260.4 \pm 55.6^{****}$ (N=80)       |

(Mean ± 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

※承認された用法及び用量は、「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  $0.5\mu\text{g}$  に減量する。」である。

## 11. その他

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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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]

<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女性及び妊娠する可能性のある女性への使用経験はない。「VIII. 6. (4) 生殖能を有する者」、「VIII. 6. (5) 妊婦」、「VIII. 6. (6) 授乳婦」、「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」、「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」参照

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 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。[7.、8.2、9.1.1、9.2、10.2、11.1.1 参照]

8.2 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。[7.、8.1、9.1.1、9.2、10.2、11.1.1 参照]

8.3 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、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、適切な処置を行うこと。[9.1.2、11.1.3 参照]

<解説>

8.1～8.3 「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」参照

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高カルシウム血症のおそれのある患者（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）

血清カルシウム値を更に上昇させるおそれがある。[7.、8.1、8.2、10.2、11.1.1 参照]

9.1.2 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者 [8.3、11.1.3 参照]

<解説>

9.1.1 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、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. (1) 重大な副作用と初期症状」参照）

《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。

9.1.2 「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」参照

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

血清カルシウム値を更に上昇させ、高カルシウム血症となるおそれがある。[7.、8.1、8.2、10.2、11.1.1 参照]

<解説>

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には慎重に投与すること。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」参照）

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。

(3) 肝機能障害患者

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]

<解説>

重度の肝機能障害のある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。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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。また、本剤投与中及び最終投与後2週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。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。[9.5 参照]

<解説>

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」、「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」参照。なお、血中の消失期間（半減期の5倍の期間）を考慮し、最終投与後の避妊期間を「2週間」と設定した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットでは胎児の骨格異常及び出生児の腎臓の変化が0.125μg/kg/日（曝露量は臨床推奨用量での曝露量の6.8倍相当）で、出生児の外形異常（四肢、手根の異常）が0.5μg/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0.3μg/kg/日で認められている。[2.、9.4 参照]

<解説>

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」参照

## (6) 授乳婦

### 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]

<解説>

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」参照

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## (8) 高齢者

設定されていない

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

#### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等                                                                                | 臨床症状・措置方法                                         | 機序・危険因子                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| ジギタリス製剤<br>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<br>乳酸カルシウム<br>炭酸カルシウム 等<br>[7.、8.1、8.2、9.1.1、9.2、11.1.1<br>参照]              | 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<br>アルファカルシドール<br>カルシトリオール等<br>[7.、8.1、8.2、9.1.1、9.2、11.1.1<br>参照]    | 高カルシウム血症があらわれるおそれがある。                             | 相加作用による。                                            |
| PTH 製剤<br>テリパラチド 等<br>PTHrP 製剤<br>アバロパラチド酢酸塩<br>[7.、8.1、8.2、9.1.1、9.2、11.1.1<br>参照] |                                                   |                                                     |
| マグネシウムを含有する製剤<br>酸化マグネシウム<br>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。          |
|                                                                                     | ミルク・アルカリ症候群（高カルシウム血症、高窒素血症、アルカローシス等）があらわれるおそれがある。 | 血中マグネシウムの増加により代謝性アルカローシスが持続するため、尿細管でのカルシウム再吸収が増加する。 |

<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》《PTHrP 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》

他の活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤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。また血中マグネシウムの増加によりミルク・アルカリ症候群（高カルシウム血症、高窒素血症、アルカローシス等）を発現する可能性がある。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 高カルシウム血症（1.5%<sup>注1）</sup>）

[7.、8.1、8.2、9.1.1、9.2、10.2 参照]

###### 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。

###### 11.1.3 尿路結石（0.9%）

[8.3、9.1.2 参照]

注 1) 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>

11.1.1 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、「11.1 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. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」参照）

11.1.2 臨床試験において、急性腎障害の報告はないが、血清カルシウム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、他の活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤と同様に記載した。

11.1.3 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。

## (2) その他の副作用

### 11.2 その他の副作用

|       | 2%以上                                              | 2%未満                                | 頻度不明        |
|-------|---------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------|
| 消化器   |                                                   | 便秘、胃不快感、口渇、胃炎                       | 嘔気、下痢、腹痛    |
| 精神神経系 |                                                   |                                     | 浮動性めまい、味覚異常 |
| 肝臓    |                                                   | γ-GTP 上昇、AST 上昇、ALT 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2)</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   |                                                   | 耳鳴                                  | 浮腫          |

注2) 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、先発医薬品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）

#### <参考情報>

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 (%)    |         |
|-----------------------|----------|-------------|---------|
| 臨床検査                  | 発現例数 (%) | 272 (33.9%) |         |
| 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%)  |
| 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%)  |

| 副作用名                 |                 | 発現件数 (%)        |                  |
|----------------------|-----------------|-----------------|------------------|
|                      | 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>          |                 | <b>発現例数 (%)</b> | <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>   |                 | <b>発現例数 (%)</b> | <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>      |                 | <b>発現例数 (%)</b> | <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> |                 | <b>発現例数 (%)</b> | <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>     |                 | <b>発現例数 (%)</b> | <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>      |                 | <b>発現例数 (%)</b> | <b>4 (0.5%)</b>  |
|                      | 耳鳴              | 4               | (0.5%)           |
|                      | 聴力低下            | 1               | (0.1%)           |
| <b>神経系障害</b>         |                 | <b>発現例数 (%)</b> | <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> |                 | <b>発現例数 (%)</b> | <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>   |                 | <b>発現例数 (%)</b> | <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> |                 | <b>発現例数 (%)</b> | <b>1 (0.1%)</b>  |
|                      | 筋痙攣             | 1               | (0.1%)           |
| <b>心臓障害</b>          |                 | <b>発現例数 (%)</b> | <b>1 (0.1%)</b>  |
|                      | 動悸              | 1               | (0.1%)           |
| <b>肝胆道系障害</b>        |                 | <b>発現例数 (%)</b> | <b>1 (0.1%)</b>  |
|                      | 肝機能異常           | 1               | (0.1%)           |

| 副作用名 |          | 発現件数 (%) |
|------|----------|----------|
| 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

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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ある。

14.1.2 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。[20.参照]

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

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、臨床推奨用量での曝露量の各々 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>

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) がん原性試験」参照

## 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>41)</sup>

| 試験項目   |                                                                   | 動物種              | 投与方法            | 投与量 (μg/kg)<br>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<br>(単回)      | 0、0.04、0.2、1                                    | 影響なし                                  |
|        | 疼痛反応                                                              | SD ラット           | 経口<br>(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<br>(麻酔下)      | 静脈内<br>(単回)     | 0、0.04、0.2、1                                    | 影響なし                                  |
|        | hERG チャネルを介する K <sup>+</sup> 電流                                   | hERG 強制発現 CHO 細胞 | <i>in vitro</i> | 0.1～3.13<br>μmol/L                              | IC <sub>20</sub> 値：<br>2.84<br>μmol/L |
| 呼吸器系   | 呼吸数                                                               | イヌ<br>(麻酔下)      | 静脈内<br>(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<br>(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<br>(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<br>摘出回腸    | <i>in vitro</i> | 1×10 <sup>-9</sup> ～<br>1×10 <sup>-8</sup> g/mL | 影響なし                                  |

#### (3) 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>42)</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、15μg/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、10～15μg/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、6.7μg/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。10μg/kg以上で骨の脆弱化、15μg/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、3.2μ

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、 $1.6\sim 3.2\ \mu\text{g/kg}$  (雄) 又は  $0.8\sim 1.6\ \mu\text{g/kg}$  (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 ( $0.8\ \mu\text{g/kg}$ ) 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>43)</sup>

反復経口投与毒性試験を 6 週齢の SD ラット (1 カ月間 :  $0, 0.02, 0.1, 0.5\ \mu\text{g/kg/日}$ 、6 カ月間 :  $0, 0.0005, 0.005, 0.05\ \mu\text{g/kg/日}$ ) 及び 5～9 カ月齢のビーグル犬 (1 カ月間 :  $0, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1\ \mu\text{g/kg/日}$ 、6 カ月間 :  $0, 0.0003, 0.003, 0.03\ \mu\text{g/kg/日}$ 、9 カ月間 :  $0, 0.005, 0.03, 0.06/0.045^*\ \mu\text{g/kg/日}$ ) 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  $0.02\ \mu\text{g/kg/日}$  (ラット 1 カ月間)、 $0.005\ \mu\text{g/kg/日}$  (ラット 6 カ月間)、 $0.01\ \mu\text{g/kg/日}$  (イヌ 1 カ月間)、 $0.003\ \mu\text{g/kg/日}$  (イヌ 6 カ月間)、 $0.005\ \mu\text{g/kg/日}$  (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  $0.06\ \mu\text{g/kg/日}$  から  $0.045\ \mu\text{g/kg/日}$  に減量。

## (3) 遺伝毒性試験<sup>44)</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。

## (4) がん原性試験

マウス 24 カ月間がん原性試験<sup>45)</sup>

6 週齢の B6C3F<sub>1</sub>:CrIj マウス (1 群雌雄各 55 匹、体重 : 雄  $21.0\sim 27.1\text{g}$ 、雌  $17.6\sim 22.2\text{g}$ ) 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>46)</sup>

6 週齢の CrI:CD (SD) ラット (1 群雌雄各 60 匹、体重 : 雄  $186\sim 241\text{g}$ 、雌  $142\sim 192\text{g}$ ) 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。

## (5) 生殖発生毒性試験<sup>47)</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  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ g/kg/日では流産が認められた。胎児では 0.06  $\mu$ g/kg/日以上で胎児体重減少及び化骨遅延、0.3  $\mu$ g/kg/日で、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  $\mu$ 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  $\mu$ g/kg/日）、妊娠後期の摂水量増加（0.032  $\mu$ 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  $\mu$ 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。

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## (7) その他の特殊毒性

抗原性試験<sup>48)</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」 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

3 年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 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]

### 5. 患者向け資料

患者向け医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資料：

- ・骨粗しょう症のおはなし エルデカルシトールカプセル「トーワ」を服用される患者さんへ
  - ・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
- (「XⅢ.2.その他の関連資料」の項参照)

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：エディロールカプセル  $0.5\mu\text{g}/0.75\mu\text{g}$

### 7. 国際誕生年月日

2011 年 1 月 21 日 (日本)

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名                                              | 製造販売承認<br>年 月 日 | 承認番号             | 薬価基準収載<br>年 月 日  | 販売開始<br>年 月 日    |
|--------------------------------------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|
| エルデカルシ<br>トールカプセ<br>ル $0.5\mu\text{g}$<br>「トーワ」  | 2020 年 8 月 17 日 | 30200AMX00773000 | 2021 年 12 月 10 日 | 2021 年 12 月 10 日 |
| エルデカルシ<br>トールカプセ<br>ル $0.75\mu\text{g}$<br>「トーワ」 | 2020 年 8 月 17 日 | 30200AMX00774000 | 2021 年 12 月 10 日 | 2021 年 12 月 10 日 |

### 9. 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

### 10. 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

### 11. 再審査期間

該当しない

---

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

| 販売名                                    | 厚生労働省<br>薬価基準収載<br>医薬品コード | 個別医薬品<br>コード<br>(YJ コード) | HOT (9桁)<br>番号 | レセプト電算<br>処理システム用<br>コード |
|----------------------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------|--------------------------|
| エルデカルシトール<br>カプセル<br>0.5 $\mu$ g「トーワ」  | 3112006M1057              | 3112006M1057             | 128742401      | 622874201                |
| エルデカルシトール<br>カプセル<br>0.75 $\mu$ g「トーワ」 | 3112006M2053              | 3112006M2053             | 128743101      | 622874301                |

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

---

## X I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) NIH Consensus Statement. 2000;17(1) : 1-45. (PMID : 11525451)
- 2) Yoshimura N, et al, Int J Epidemiol 2010; 39: 988-95.
- 3) 中村利孝、松本俊夫編、骨粗鬆症診療ハンドブック改訂 4 版 2006、医薬ジャーナル社 : 10-6.
- 4) 第 I 相単回投与試験 (6CI2) (エディロールカプセル : 2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.7.6.7)
- 5) 第 I 相反復投与試験 (ED-71T-103) (エディロールカプセル : 2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.7.6.8)
- 6) 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、CTD 2.7.3.1.1、2.7.3.2.1)
- 7) 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、CTD 2.7.3.2.2)
- 8) Matsumoto T, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Sep;90(9):5031-6. (PMID : 15972580)
- 9) 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 2.5.4.3, 2.7.4.2.1 及び 2.7.6.14)
- 10) 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)
- 11) 薬理試験〈破骨細胞形成抑制活性(*in vitro*)〉 (エディロールカプセル : 2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.6.2.2.1.3)
- 12) 薬理試験〈腸管からのカルシウム吸収促進作用 (ラット)〉 (エディロールカプセル : 2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.6.2.2.1.4)
- 13) 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)〉 (エディロールカプセル : 2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.6.2.2.1.5)
- 14) 薬理試験〈抗クル病作用 (ラット)〉 (エディロールカプセル : 2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.6.2.2.1.6)
- 15) 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〉 (エディロールカプセル : 2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.6.2.2.4)
- 16) 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〉 (エディロールカプセル : 2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.6.2.2.5)
- 17) 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〉 (エディロールカプセル : 2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.6.2.2.6)
- 18) 臨床薬理試験 (ED008JP) (エディロールカプセル : 2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.7.6.11)
- 19) 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、CTD 2.7.1.2.4)
- 20) 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、CTD 2.7.2.2.2.7)
- 21) 第 I 相反復投与試験 (ED-71T-103) (エディロールカプセル : 2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.7.2.2.2.2)
- 22) 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、CTD 2.7.2.2.2.4)
- 23) 薬物代謝酵素誘導能 (エディロールカプセル : 2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.6.4.5.5)
- 24) CYP 酵素に対する阻害作用 (エディロールカプセル : 2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.6.4.5.6)
- 25) 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、CTD 2.7.2.2.2.9)
- 26) 薬物動態試験〈単回投与時の吸収 (ラット、イヌ)〉 (エディロールカプセル : 2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.6.4.3.1)
- 27) 胎盤・胎児移行性 (ラット) (エディロールカプセル : 2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.6.4.4.3)
- 28) 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、CTD 2.6.4.6.3)
- 29) 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、CTD 2.6.4.4.1、2.6.4.4.2)
- 30) 血漿 (血清) 蛋白結合性 (*in vitro*) (エディロールカプセル : 2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.6.4.4.4)
- 31) 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、CTD 2.6.4.4.5)
- 32) 薬物動態試験〈推定代謝経路〉 (エディロールカプセル : 2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.6.4.5.1)
- 33) *in vivo* 代謝 (ラット) (エディロールカプセル : 2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.6.4.5.3)

- 
- 34) *in vitro* 代謝 (エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.6.4.5.2)
  - 35) 代謝関与酵素 (エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.6.4.5.4)
  - 36) 尿・糞中排泄 (エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.6.4.6.1)
  - 37) 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、CTD 2.7.2.2.8)
  - 38) 反復投与での BA 試験(ED006JP) (エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.7.1.2.3)
  - 39) 臨床薬理試験(ED008JP) (エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.7.2.2.5)
  - 40) 反復投与時の薬物動態 (エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.7.2.3.2.2)
  - 41) 安全性薬理試験 (エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.6.2.4)
  - 42) 単回投与毒性試験(ラット、イヌ)(エディロールカプセル:2011年1月21日承認、CTD 2.6.6.2.1、2.6.6.2.2)
  - 43) 反復投与毒性試験(ラット、イヌ)(エディロールカプセル:2011年1月21日承認、CTD 2.6.6.3.1～2.6.6.3.5)
  - 44) 遺伝毒性試験 (エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.6.6.4)
  - 45) がん原性試験 (マウス) (エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.6.6.5.2)
  - 46) がん原性試験 (ラット) (エディロールカプセル：2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.6.6.5.4)
  - 47) 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、CTD 2.6.6.6.1～2.6.6.6.5)
  - 48) 抗原性試験(モルモット、マウス)(エディロールカプセル:2011年1月21日承認、CTD 2.6.6.8)

## 2. その他の参考文献

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

## X III. 備考

### その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

製造販売元

**東和薬品株式会社**

大阪府門真市新橋町2番11号