

貯法：室温保存  
有効期間：3年

	0.5 $\mu$ g	0.75 $\mu$ g
承認番号	30200AMX00381000	30200AMX00382000
販売開始	2020年8月	2020年8月

## 骨粗鬆症治療剤 (活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤)

劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

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 「日医工」

# エルデカルシトールカプセル0.75 $\mu$ g 「日医工」

## Eldecalcitol Capsules

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

### 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 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]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	エルデカルシトールカプセル0.5 $\mu$ g 「日医工」	エルデカルシトールカプセル0.75 $\mu$ g 「日医工」
有効成分	1カプセル中 エルデカルシトール 0.5 $\mu$ g	1カプセル中 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 カプセル剤皮：ゼラチン、 D-ソルビトール液、酸化 チタン、黒酸化鉄、カル ミン、黄色5号	中鎖脂肪酸トリグリセリド カプセル剤皮：ゼラチン、 D-ソルビトール液、黒酸 化鉄、カルミン、黄色5号

#### 3.2 製剤の性状

販売名	エルデカルシトールカプセル0.5 $\mu$ g 「日医工」	エルデカルシトールカプセル0.75 $\mu$ g 「日医工」
剤形・性状	茶白色不透明の軟カプセル剤であり、内容物は無色澄明のわずかに粘稠な液である。	茶褐色透明の軟カプセル剤であり、内容物は無色澄明のわずかに粘稠な液である。
外形		
直径(mm)		6.5
質量(mg)		164
包装コード	@208	@209

### 4. 効能又は効果

骨粗鬆症

### 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。

### 6. 用法及び用量

通常、成人にはエルデカルシトールとして1日1回0.75  $\mu$ 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。

### 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]

### 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か月に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 (倦怠感、いらいら感、嘔気、口渇感、食欲減退、意識レベルの低下等) の発現が認められた場合は、血清カルシウム値を測定するなどして慎重に経過観察を行うこと。[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]

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 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]

#### 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]

#### 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]

#### \* 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]

#### 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0.125  $\mu$ g/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0.5  $\mu$ g/kg/日 (27.0倍相当) で認められている。ウサギでは外形異常 (頭蓋裂、口蓋裂、矮小児) が0.3  $\mu$ g/kg/日で認められている。[2.1、9.4 参照]

#### 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。[2.1 参照]

#### 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。

#### \* 10. 相互作用

##### 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 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルシウム製剤 乳酸カルシウム 炭酸カルシウム 等 [7.、8.1.、8.2.、9.1.1.、 9.2.、11.1.1 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 アルファカルシ ドール カルシトリオール 等 [7.、8.1.、8.2.、9.1.1.、 9.2.、11.1.1 参照]		相加作用による。
* PTH製剤 テリパラチド 等 PTHrP製剤 アバロパラチド酢 酸塩 [7.、8.1.、8.2.、9.1.1.、 9.2.、11.1.1 参照]		
* マグネシウムを含有 する製剤 酸化マグネシウム 炭酸マグネシウム 等	高マグネシウム血症 があらわれるおそれ がある。	他のビタミンD誘導 体と同様に腸管での マグネシウムの吸収 を促進させると考え られる。
	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。

## 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。

### 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]

### 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

## 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]

## 15. その他の注意

### 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、腎臓の尿細管腫瘍及び甲状腺のC細胞腫瘍の増加が、臨床推奨用量での曝露量の各々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。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人男性にエルデカルシトールとして0.75 μgを単回経口投与したとき、血清中エルデカルシトール濃度は投与後3.4 ± 1.2hにC<sub>max</sub>99.8 ± 12.7pg/mLに達した後、t<sub>1/2</sub>53.0 ± 11.4hで消失した。AUC<sub>last</sub>は3,947 ± 580pg・h/mLであった（Mean ± SD, n=31）<sup>1)</sup>。

#### 16.1.2 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 μgを1日1回14日間経口投与したとき、14回目投与時の血清中エルデカルシトール濃度は投与後6.0 ± 2.8hにC<sub>max</sub>243.5 ± 28.2pg/mLに達した後、t<sub>1/2</sub>48.7 ± 4.9hで消失した。AUC<sub>24h</sub>は4,964 ± 597pg・h/mLであった（Mean ± SD, n=10）<sup>2)</sup>。

また、健康成人男性にエルデカルシトールとして0.1～1.0 μgを1日1回15日間経口投与<sup>注1)</sup>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<sub>max</sub>、C<sub>min</sub>、AUC<sub>24h</sub>ともに投与量に比例して増加し、t<sub>1/2</sub>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0.1～1.0 μgの投与量の範囲内で線形であった<sup>3)</sup>。

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>2)</sup>。

注1) 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 μgを経口投与する。ただし、症状により適宜1日1回0.5 μgに減量する。」である。

#### (原発性骨粗鬆症患者)

#### 16.1.3 反復投与

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 μgを1日1回48週間経口投与後<sup>注1)</sup>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<sup>4)</sup>。

定常状態時の血清中エルデカルシトール濃度

投与群	12週後	24週後	48週後	合計 <sup>注2)</sup>
0.5 μg	238.1 ± 80.9 (n=49)	249.7 ± 64.4 (n=48)	246.0 ± 136.3 (n=44)	244.5 ± 96.8 (N=141)
0.75 μg	339.7 ± 108.8 (n=54)	351.5 ± 95.3 (n=52)	306.2 ± 150.1 (n=47)	333.4 ± 119.8 (N=153)
1.0 μg	514.3 ± 674.5 (n=53)	469.9 ± 135.2 (n=51)	401.3 ± 140.2 (n=45)	465.0 ± 417.1 (N=149)

(Mean ± SD)

血清中エルデカルシトール濃度の単位：pg/mL

n：例数、N：集計に用いた測定ポイント数

注2) 投与12週後、24週後、48週後の集計

### 16.1.4 生物学的同等性試験

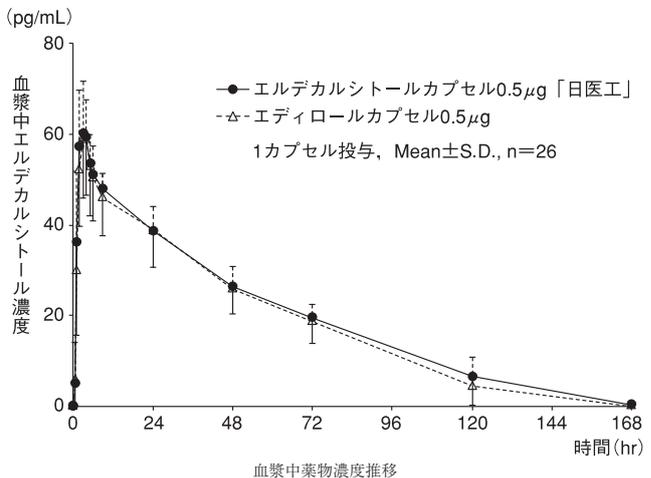
#### (1) エルデカルシトールカプセル0.5 μg「日医工」

エルデカルシトールカプセル0.5 μg「日医工」及びエディロールカプセル0.5 μgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1カプセル（エルデカルシトールとして0.5 μg）健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中エルデカルシトール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C<sub>max</sub>）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80)～log (1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>5)</sup>。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-168</sub> (pg・hr/mL)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
エルデカルシトールカプセル 0.5 μg「日医工」	3215 ± 820	63.9 ± 14.0	3.35 ± 0.85	51.7 ± 12.3
エディロールカプセル0.5 μg	3033 ± 635	63.6 ± 8.5	3.31 ± 1.46	48.5 ± 13.6

(1カプセル投与、Mean ± S.D., n=26)



血漿中薬物濃度推移

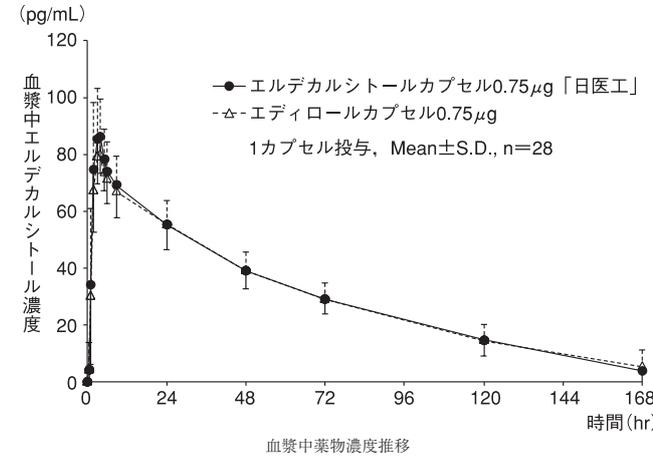
血漿中濃度並びにAUC、C<sub>max</sub>等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(2) エルデカルシトールカプセル0.75 μg [日医工]

エルデカルシトールカプセル0.75 μg [日医工] 及びエディロールカプセル0.75 μgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1カプセル (エルデカルシトールとして0.75 μg) 健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中エルデカルシトール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>5)</sup>。

	薬物動態パラメータ		参考パラメータ	
	判定パラメータ			
	AUC <sub>0-168</sub> (pg·hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
エルデカルシトールカプセル0.75 μg [日医工]	4968 ± 931	90.2 ± 13.6	3.25 ± 0.75	53.8 ± 10.2
エディロールカプセル0.75 μg	4953 ± 947	87.4 ± 15.7	4.04 ± 4.04	53.9 ± 10.4

(1カプセル投与, Mean ± S.D., n=28)



血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性にエルデカルシトールとして0.75 μgを単回経口投与したとき、薬物動態に食事の影響は認められなかった<sup>1)</sup>。

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

	Cmax (pg/mL)	AUC <sub>last</sub> (pg·h/mL)
空腹時投与 <sup>注3)</sup>	100.42 ± 11.02	4,094 ± 445
食後投与 <sup>注4)</sup>	95.37 ± 8.89	3,879 ± 577

(Mean ± SD, n=15)

注3) 10時間以上絶食後投与

注4) 食事摂取30分後投与

16.3 分布

16.3.1 母集団薬物動態解析

健康成人男性、閉経後女性及び原発性骨粗鬆症患者の計882例において母集団薬物動態解析を実施した。見かけの分布容積は10.5Lであった<sup>6)</sup>。

16.3.2 蛋白結合

ヒト血清に1~100ng/mLの濃度範囲でエルデカルシトールを添加したときの蛋白結合率は94.2~96.2%であり濃度によらず一定であった<sup>7)</sup>。また、蛋白結合率に性差は認められなかった (*in vitro*)<sup>8)</sup>。

16.4 代謝

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>9)</sup>。ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームを用いた試験におけるエルデカルシトールの主要代謝物は2位の3-hydroxypropyloxy基の脱離体及び3-hydroxypropyloxy基のアルコールの酸化体であり、種差は認められず<sup>10)</sup>、エルデカルシトール主代謝酵素はヒト肝臓のCYPではなかった (*in vitro*)<sup>11)</sup>。

16.5 排泄

健康成人男性にエルデカルシトールとして0.75 μgを1日1回14日間経口投与したとき、エルデカルシトール及びその代謝物の尿中への排泄は認められなかった<sup>2)</sup>。雄性ラットに3Hで標識したエルデカルシトールを単回経口投与したとき、投与7日後までに投与放射能の2.63%が尿中に、55.89%が糞中に排泄された<sup>12)</sup>。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者における薬物動態

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 μg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<sup>13)、14)</sup>。[9.31 参照]

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

	Cmax (pg/mL)	AUC <sub>last</sub> (pg·h/mL)
肝機能障害患者 (Child-Pugh分類 ClassA)	99.7 ± 19.1	3,622 ± 731
肝機能障害患者 (Child-Pugh分類 ClassB)	73.9 (63.1,84.6)	2,936 (2,622, 3,250)
健康成人男性 <sup>1)</sup>	99.8 ± 12.7	3,947 ± 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)]

16.6.2 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>15)</sup>、年齢<sup>15)</sup> 及び性別<sup>3)、16) -18)</sup> などの血清中エルデカルシトール濃度を以下に示す。

[16.3.1 母集団薬物動態解析] に示した母集団薬物動態解析<sup>6)</sup> の結果、CLcr、体重、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かった。

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

因子	エルデカルシトール投与量、投与期間	血清中エルデカルシトール濃度 (pg/mL) (n=例数、N=測定ポイント数)
CLcr (mL/min) <sup>注5)</sup>	0.75 μg 144週間	10以上30未満 384.3 ± 145.7 (N=17)
30以上60未満		322.9 ± 114.8 (N=331)
60以上70未満		304.8 ± 89.4 (N=19)
70以上		254.2 ± 81.6 (N=15)
年齢		75歳未満 302.3 ± 101.0 (N=232)
75歳以上	352.5 ± 129.1 (N=150)	
性別	1.0 μg <sup>注1)</sup> 、15日間	316.1 ± 96.3 <sup>注6)</sup> (n=6)
男性	1.0 μg <sup>注1)</sup> 、14日間	289.6 ± 114.1 <sup>注7)</sup> (n=22)
女性	1.0 μg <sup>注1)</sup> 、12週間	260.4 ± 55.6 <sup>注8)</sup> (N=80)

(Mean ± SD)

注5) 血清クレアチニン値を用いCockcroft-Gault法により算出

注6) 投与13、14、15日目及び15日目の投与後24時間の血清中エルデカルシトール濃度から算出

注7) 投与13、14日目及び14日目の投与後24時間の血清中エルデカルシトール濃度から算出

注8) 投与2、4、8、12週後の血清中エルデカルシトール濃度から算出

16.7 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 μg又はプラセボを1日1回14日間経口投与したとき、CYP3A4の基質であるシンバスタチン及びその代謝物の薬物動態パラメータの幾何平均の比 (反復投与後/反復投与前) 及び90%信頼区間は、以下のとおりであった<sup>2)</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

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

(n=10)

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 (*in vitro*)<sup>19)、20)</sup>。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第III相試験

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

骨折発生頻度と相対リスク減少率

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

注1) Kaplan-Meier法による推定値

注2) 層化log-rank検定 (片側)

安全性評価対象例数であるエルデカルシトール群528例、アルファカルシトール群526例のうち、副作用は、エルデカルシトール群で227例 (43.0%)、アルファカルシトール群で170例 (32.3%) に認められた。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%)、アルファカルシトール群で69例 (13.1%)、尿中カルシウム増加はエルデカルシトール群で134例 (25.4%)、アルファカルシトール群で81例 (15.4%) にみられた<sup>15)</sup>。

18. 薬効薬理

18.1 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> (カルシトリエール) の誘導体であり、以下のカルシトリエールとしての薬理学的特性を有する。

- ・ヒト破骨前駆細胞に作用し破骨細胞の形成を抑制した (*in vitro*)<sup>21)</sup>。
  - ・ラットにおいて、小腸でのカルシウム吸収促進 (*ex vivo*)<sup>22)</sup> 及び血清カルシウム濃度の増加<sup>23)</sup> が認められた。
  - ・クル病モデルラットにおいて、骨軟骨幅指数的低下が認められた<sup>24)</sup>。
  - ・卵巣摘出ラットにおいて、骨代謝回転パラメータ値の低下が認められた<sup>25)</sup>。
- これらのことから、エルデカルシトールは、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。

18.2 薬理作用

18.2.1 骨密度及び骨強度に対する作用

(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た試験において、エルデカルシトール0.03 μg/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<sup>25)</sup>。

(2) 卵巣摘出サルにエルデカルシトールを16カ月間反復経口投与した試験において、エルデカルシトール0.07 μg/kg/日投与群の腰椎及び大腿骨骨密度は、卵巣摘出コントロール

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<sup>26)</sup>。

(3) 卵巣摘出ラット及びサル骨密度と骨強度の間には正の相関が認められた<sup>25)</sup>、<sup>26)</sup>。

#### 18.2.2 骨組織像に及ぼす影響

(1) 卵巣摘出ラットにエルデカルシトール0.0075、0.015、0.03  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を12か月間反復経口投与した試験において、骨組織像に異常は認められなかった<sup>25)</sup>。

(2) 卵巣摘出サルにエルデカルシトール0.0175、0.035、0.07  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を16か月間反復経口投与した試験において、骨組織像に異常は認められなかった<sup>26)</sup>。

#### 18.2.3 骨折治癒に及ぼす影響

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  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 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及び力学的強度に影響を与えなかった<sup>27)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エルデカルシトール (Eldcalcitol)

化学名：(1*R*,2*R*,3*R*,5*Z*,7*E*)-2(3-Hydroxypropyloxy)-9,10-secosterolesta-5,7,10(19)-triene-1,3,25-triol

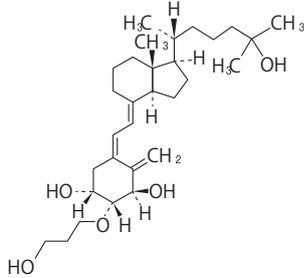
分子式： $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_5$

分子量：490.72

性状：白色～淡黄色の粉末である。

エタノール (99.5) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



## 20. 取扱い上の注意

アルミビ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]

## 22. 包装

〈エルデカルシトールカプセル0.5  $\mu\text{g}$  [日医工]〉

100カプセル [10カプセル×10：PTP：乾燥剤入り]

140カプセル [14カプセル×10：PTP：乾燥剤入り]

〈エルデカルシトールカプセル0.75  $\mu\text{g}$  [日医工]〉

100カプセル [10カプセル×10：PTP：乾燥剤入り]

140カプセル [14カプセル×10：PTP：乾燥剤入り]

500カプセル [10カプセル×50：PTP：乾燥剤入り]

200カプセル [ガラス瓶：バラ：乾燥剤入り]

## 23. 主要文献

- 1) 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、申請資料概要2.7.1.2.4)
- 2) 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、申請資料概要2.7.2.2.2.7)
- 3) 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、申請資料概要2.7.2.2.2.2)
- 4) 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、申請資料概要2.7.2.2.2.4)
- 5) 吉田隆文 他：医学と薬学、2020；77 (5)：739-751
- 6) 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、申請資料概要2.7.2.2.2.9)
- 7) 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、申請資料概要2.6.4.4.4、2.6.5.6)
- 8) 血漿 (血清) 蛋白結合の性差 (エディロールカプセル：2011年1月21日承認、申請資料概要2.6.4.4.5)
- 9) *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、申請資料概要2.6.4.5.3)
- 10) *in vitro* 代謝 (エディロールカプセル：2011年1月21日承認、申請資料概要2.6.4.5.2)
- 11) 代謝関与酵素 (エディロールカプセル：2011年1月21日承認、申請資料概要2.6.4.5.4)
- 12) 尿・糞中排泄 (エディロールカプセル：2011年1月21日承認、申請資料概要2.6.4.6.1)
- 13) 肝機能障害患者での薬物動態試験 (ED-301JP) ① (エディロールカプセル：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.2.2.2.8)
- 14) 肝機能障害患者での薬物動態試験 (ED-301JP) ② (エディロールカプセル：2011年1月21日承認、審査報告書)
- 15) 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、申請資料概要2.7.2.2.2.6、2.7.4.2.1、2.7.6.1.4)
- 16) 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、申請資料概要2.7.1.2.3)
- 17) 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、申請資料概要2.7.2.2.2.5)
- 18) 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、申請資料概要2.7.2.3.2.2)
- 19) 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、申請資料概要2.6.4.5.5)
- 20) 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、申請資料概要2.6.4.5.6)
- 21) 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、申請資料概要2.6.2.2.1.3)
- 22) 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、申請資料概要2.6.2.2.1.4)
- 23) 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、申請資料概要2.6.2.2.1.5)
- 24) 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、申請資料概要2.6.2.2.1.6)
- 25) 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、申請資料概要2.6.2.2.4)
- 26) 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、申請資料概要2.6.2.2.5)
- 27) 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、申請資料概要2.6.2.2.6)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

日医工株式会社 お客様サポートセンター  
〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21  
TEL (0120) 517-215  
FAX (076) 442-8948

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

