

**エディロールカプセル0.5 µg
エディロールカプセル0.75 µg
に関する資料**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
中外製薬株式会社にあります。
当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を
利用することはできません。

中外製薬株式会社

エディロールカプセル0.5 μg
エディロールカプセル0.75 μg
(エルデカルシトール)
[骨粗鬆症]

第1部 (モジュール 1)

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.4 特許状況

中外製薬株式会社

目次

	<u>頁</u>
1.4 特許状況	3

1.4 特許状況

物質特許・用途特許は既に満了している。

エディロールカプセル0.5 μg
エディロールカプセル0.75 μg
(エルデカルシトール)
[骨粗鬆症]

第1部 (モジュール 1)

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

中外製薬株式会社

目次

	頁
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.5.1 はじめに	3
1.5.2 骨粗鬆症の治療について	3
1.5.3 開発の経緯	4
1.5.3.1 非臨床開発の経緯	4
1.5.3.2 臨床開発の経緯	5
1.5.4 開発の経緯図	10
1.5.5 申請に用いる臨床データパッケージ	13
1.5.6 特長及び有用性	17
1.5.6.1 特長	17
1.5.6.2 有用性	17
1.5.7 参考文献	18

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 はじめに

エディロールカプセル0.5 µg, 同0.75 µg は、中外製薬株式会社が開発した活性型ビタミン D₃ 誘導体であるエルデカルシトール（以下、ED-71）を有効成分とする骨粗鬆症治療薬である。

活性型ビタミン D₃は、カルシウム代謝（以下、Ca 代謝）調節作用、骨代謝調節作用、副甲状腺ホルモン（以下、PTH）分泌抑制作用及び細胞分化誘導作用など多様な生理作用を有するホルモンである。そのため、その化学構造を修飾することにより種々の生理作用発現に強弱を持たせることにより、より特異性の高い医薬品の開発が期待できる。

申請者は、上記の活性型ビタミン D₃の生理作用の内、骨に対する作用に着目し、活性型ビタミン D₃の2β 位にヒドロキシプロピルオキシ基を導入した ED-71が、卵巣摘出した骨粗鬆症モデルラットにおいて、用量依存的に腰椎及び大腿骨の骨密度と骨強度を有意に増加させ、その効果が、既存の活性型ビタミン D₃製剤であるアルファカルシドール（以下、ALF）よりも優れていることを確認した。安全性については、一般毒性試験において高カルシウム血症に基づく諸臓器における石灰沈着とその二次的変化が観察されたが、ALF と同様の所見であった。また、遺伝毒性試験、妊娠前・妊娠初期投与試験、抗原性試験、及び一般薬理試験において問題となる所見は認められなかった。これらの結果より、血中及び尿中カルシウムの十分な管理を行うことにより安全性を確保できると考えられたため、骨粗鬆症治療薬として臨床開発することとした。

1.5.2 骨粗鬆症の治療について

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¹⁾。骨粗鬆症の発症要因は加齢、エストロゲンの低下、生活習慣、栄養等、多岐にわたると考えられている²⁾。閉経によるエストロゲン欠乏は骨吸収を亢進させ、その結果、骨吸収が骨形成を上回る「骨代謝異常」が生じ、骨密度が減少し、骨折リスクが高まると考えられている。更に、加齢に伴うカルシウムとビタミン D の不足、及びビタミン D の活性化の低下は腸管からのカルシウム吸収の低下を招き、カルシウム不足となる「Ca 代謝異常」を生じさせる。それを是正するために PTH を介して骨からカルシウムを動員させることで、血清カルシウム値は正常範囲内に保たれているが、骨密度は減少し、骨折リスクが高まると考えられている。

わが国の骨粗鬆症患者は約1100万人と推計されており³⁾、今後も人口の高齢化が進むに従って患者数は確実に増加すると予想されている。骨粗鬆症による脊椎、大腿骨頸部、前腕部の骨折は、骨粗鬆症患者の日常生活動作（ADL）や生活の質（QOL）を著しく低下させる。すなわち、骨折による骨格変形は寝たきり状態や慢性腰痛の原因となり、更に円背や身長低下などにより生活動作を障害し、介護の必要性を増加させることや医療費を増加させること等、社会的に重要な問題となっており、骨粗鬆症を治療し骨折を予防することは非常に意義が高いと考えられる。

骨粗鬆症の治療においては、発症要因に Ca 代謝異常と骨代謝異常が関与していることから、その異常を改善することが重要である。現在、骨粗鬆症の治療に用いられている活性型ビタミン D₃製剤は、主に Ca 代謝異常を改善することにより効果を示すと考えられている。また、ビスホスホネート製剤（以下、BP 製剤）及び選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤（以下、SERM 製剤）は、骨吸収を抑制することで骨代謝異常を改善することにより効果を示すと考えられている。このように、現行の治療薬では Ca 代謝異常の改善と骨代謝異常の改善の両方を併せ持つ製剤はない。更に、骨粗鬆症の治療に際しては、高齢者に対して長期にわたる加療が必要とされるため、安全性や服薬方法も製剤を選択する上で重要な要因であると考えられる。既存の活性型ビタミン D₃製剤は、長期にわたる使用経験により、安全性が高く、服薬時の制限がなく、患者への負担が少ない点が評価されている。BP 製剤では服薬時の制限が

多く、患者への負担が大きい。また、胃腸障害・胃潰瘍の既往のある患者には使用が制限されることに加え、顎骨壊死など重篤な副作用がみられる場合がある。SERM 製剤では、服薬時の制限が少ないものの、深部静脈血栓症・肺塞栓症などの既往を有する患者、及び血栓予防薬を使用している患者には使用が制限されている。

したがって、骨粗鬆症の治療は、Ca 代謝異常及び骨代謝異常を改善し、副作用に関連する使用上の制限や患者の服薬時の負担が少なく、骨折抑制効果を有する治療薬が望まれる。

1.5.3 開発の経緯

1.5.3.1 非臨床開発の経緯

1.5.3.1.1 薬効薬理

ED-71の薬効薬理作用の評価は1999年より開始した⁴⁾。ED-71の活性型ビタミン D₃としての薬理作用については、ビタミン D 受容体に対する結合能、ビタミン D 応答配列を介した転写活性促進能、破骨細胞形成抑制活性及び腸管からの Ca 吸収促進作用等を指標に評価した。骨粗鬆症に対する非臨床薬効薬理試験は、「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」（平成11年4月15日付、医薬審第742号）⁵⁾に従い、骨粗鬆症モデリング動物（卵巣摘出ラット）及び骨粗鬆症リモデリング動物（卵巣摘出サル）を用いて実施し、骨折治癒過程に及ぼす影響は、骨折モデルラットを用いて検討した。また、卵巣摘出ラットを用いて ED-71と ALF との効力を比較した。

安全性薬理試験（GLP 試験として実施した「hERG チャンネルに及ぼす影響」試験を除き、一般薬理試験として実施）としては、中枢神経系に及ぼす影響、心血管系に及ぼす影響、呼吸系に及ぼす影響、腎/泌尿器系に及ぼす影響、胃腸管系に及ぼす影響、及び平滑筋に及ぼす影響を検討した。

これら薬理試験の成績から、ED-71は活性型ビタミン D₃としての薬理学的特性であるビタミン D 受容体結合能、ビタミン D 応答配列を介した転写活性促進能、破骨細胞形成抑制活性、腸管からの Ca 吸収促進及び血清 Ca 濃度の増加作用を有していることが示された。モデリング及びリモデリングの骨粗鬆症モデル動物において、ED-71は骨密度・骨強度を改善した。また、ED-71の骨代謝改善作用は類薬の ALF よりも有意に優れていた。

1.5.3.1.2 薬物動態

ED-71の薬物動態試験は、毒性又は非臨床薬理試験で使用した動物種であるマウス、ラット、イヌ及びカニクイザルを用いて実施した。*In vitro* 代謝試験はラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソーム並びにヒト CYP 発現系を用いて実施した。酵素誘導に関しては、ラット *in vivo* 試験及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験を実施した。

ラット及びイヌに ED-71を経口投与した場合、生物学的利用率はいずれの種においても75%以上と良好であった。ED-71の半減期はそれぞれ43.3～79.7及び53.0 h と緩慢であり、定常状態での C_{max}/C_{min} の比はマウス、ラット及びサルでいずれも小さく（2倍以内）、反復投与において一定濃度を維持していた。ED-71の肝薬物代謝酵素系への影響は小さく、臨床において薬物相互作用を惹起する可能性は低いと考えられた。

1.5.3.1.3 毒性試験

ED-71の安全性を評価するため、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及び抗原性試験を実施した。反復投与毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験（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）については、ED-71の暴露量を評価するために血漿中濃度の測定を行った。

使用動物は、単回及び反復投与の一般毒性試験ではラット及びイヌ、がん原性試験ではマウス及びラット、生殖発生毒性試験ではラット及びウサギを用いた。投与経路は、単回投与毒性

試験、反復投与毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験では臨床適用経路と同じ経口投与とした。その他の毒性試験は、ガイドラインに従って適切な投与経路を選択した。

ED-71の反復投与毒性試験で観察された主な毒性は、ED-71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であり、用量依存的に認められたが、明らかな雌雄差はみられなかった。これらの変化の多くは1~2カ月間の休薬によって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変化は残存した。遺伝毒性及び抗原性試験の結果は陰性であった。ラットがん原性試験では長期間の持続的な血中 Ca 高値と関連した副腎褐色細胞腫、腎尿細管細胞腫及び甲状腺 C 細胞腫瘍の発現頻度増加が認められたが、マウスではがん原性はみられなかった。

以上の非臨床毒性所見が認められた暴露量は、他の活性型ビタミン D₃製剤と同様に、臨床推奨用量での暴露量と大きな乖離はないが、ヒトへの投与においては血清 Ca 濃度の管理により持続的な高カルシウム血症を避けることで、ヒトでの安全性を確保できるものと考えられた。

ED-71の生殖発生毒性試験では、胎児の骨格異常、出生児の生存率の減少、腎尿細管の拡張・石灰沈着等、胎児及び出生児への影響が認められた。更に、胎児の骨格異常出現率の増加を精査するために、探索的に実施した毒性試験結果に基づいて選定した感受性の高い日齢（妊娠15日目）の単回投与により催奇形性を検討したところ、この時期の ED-71暴露が骨格異常の出現と関連のあることが示された。これらの生殖発生毒性は臨床推奨用量での暴露量の数倍で認められ安全域が狭いこと、ED-71及び関連化合物は低いながらも胎児や乳汁中への移行性を示すこと、並びにヒトでの妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確認されていないことから、妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦への投与を避けることにより、妊婦・胎児・出生児に対する安全性を確保することとした。

以上の非臨床試験結果から、ED-71は Ca 代謝及び骨代謝を改善することにより骨粗鬆症モデル動物の骨密度・骨強度を改善する作用が類薬の ALF よりも優れており、血清 Ca 値の十分な管理を行うことにより長期間安全に使用可能な骨粗鬆症薬となることが期待された。

1.5.3.2 臨床開発の経緯

申請データパッケージに使用する臨床試験と医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構との治験相談の経緯を「1.5.3.2.1 有効性・安全性の検討に用いた臨床試験及び治験相談」と「1.5.3.2.2 製剤変更に伴う臨床試験」に分けて示す。

なお、中外製薬株式会社と大正製薬株式会社は20██年██月に共同開発を開始し、███

███

███の試験については、大正製薬株式会社が実施した。

1.5.3.2.1 有効性・安全性の検討に用いた臨床試験及び治験相談

(1) 第 I 相単回投与試験（6CI2）

ED-71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 ED-71 0.01~1.0 µg 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 ED-71に起因する異常な変動は認められず、1.0 µg までの忍容性は良好であることが確認された。また、ED-71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。

(2) 食事の影響試験 (6LI2)

ED-71の反復経口投与時の投薬タイミングを決定するために、ED-71の吸収に及ぼす食事の影響について、健康成人男性12例を対象に1.0 µg を用いたクロスオーバー法で検討した。その結果、ED-71を食後投与した場合、空腹時投与に比べて吸収量が増加する傾向が認められた。また、ED-71に起因する臨床症状の発現及び臨床検査値の異常変動は認められず、1.0 µg 空腹時又は食後投与において、安全性に問題はないことが確認された。

(3) 第 I 相反復投与試験 (ED-71T-103)

ED-71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 µg 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、ED-71 1.0 µg までの忍容性は良好であることが確認された。また、薬物動態に関しては、ED-71 0.1～1.0 µg を反復経口投与した時の血清中 ED-71濃度は徐々に増加し、いずれの投与量においても初回投与の13日後には定常状態に達しているものと考えられ、その薬物動態は0.1～1.0 µg の投与量の範囲内で線形であった。

(4) 前期第Ⅱ相試験 (ED-71T-201)

原発性骨粗鬆症患者における ED-71の安全性の確認、臨床有効用量範囲の推定及び薬物動態の検討を目的とし、原発性骨粗鬆症患者108例を対象に24週間の無作為割付非盲検並行群間比較試験を実施した。用法・用量は ED-71の4用量（0.25, 0.5, 0.75, 1.0 μg ）を1日1回朝食後経口投与とした。その結果、主要評価項目である第2-第4腰椎骨密度値（以下、 L_{2-4}BMD ）の変化率には用量反応性が認められ、0.75 μg 以上の投与で明らかな骨密度の増加が認められた。骨吸収マーカーについても用量に依存して抑制された。副作用は0.25 μg 群で28例中5例（17.9%）に5件、0.5 μg 群で28例中4例（14.3%）に7件、0.75 μg 群で26例中4例（15.4%）に7件、1.0 μg 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 μg 群、0.5 μg 群では認められず、0.75 μg 群では1例（3.8%）に2件、1.0 μg 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 μg までの忍容性が確認された。しかし、1.0 μg を超える投与量では高カルシウム血症が危惧された。以上の結果から、ED-71の臨床有効用量範囲は0.5～1.0 μg であると推定され、臨床推奨用量は1日1回0.75 μg と考えた。

(5) 治験相談 (██████████ 相談)

(20 年 月 日実施，平成 年 月 日 号)

[redacted]
 [redacted]
 [redacted]について治験相談を行った。

その結果、[REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]と判断された。[REDACTED]

[REDACTED], [REDACTED]
 [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED], [REDACTED]との
 指摘がなされた。

(6) 治験相談 (■相談)

(20 年 月 日実施，平成 年 月 日 号)

_____, _____,

_____, _____

について相談した。

その結果、

が推奨された。また、

が了承された。

この助言を踏まえて、「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」（平成11年4月15日付、医薬審第742号）⁵⁾に従い、プラセボを対照とした二重盲検法による用量設定試験（ED007JP）を実施した。また、剤型変更に伴うバイオアベイラビリティ試験として、反復経口投与試験（ED006JP）を実施した。

(7) 後期第Ⅱ相試験（ED007JP）

前期第Ⅱ相試験において臨床有効用量範囲として0.5～1.0 µg であることが確認されたため、臨床推奨用量を決定することを目的として、原発性骨粗鬆症患者219例を対象に48週間の無作為割付二重盲検並行群間比較試験を実施した。用法・用量はED-71 0.5, 0.75, 1.0 µg とプラセボを対照として1日1回経口投与とした。その結果、主要評価項目である48週時のL₂₋₄BMD 変化率（Mean ± SD）は、プラセボ群では-0.72 ± 3.99%, 0.5 µg 群では2.16 ± 4.02%, 0.75 µg 群では2.64 ± 3.64%, 1.0 µg 群では3.19 ± 3.57%と用量依存的に増加し、0.5 µg 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。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%, 0.5 µg 群では-0.78 ± 4.12%, 0.75 µg 群では0.62 ± 3.60%, 1.0 µg 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0.75 µg 以上の投与群において有意差が認められた。副作用はプラセボ群で53例中8例（15.1%）に9件、0.5 µg 群で55例中17例（30.9%）に28件、0.75 µg 群で55例中15例（27.3%）に28件、1.0 µg 群で56例中27例（48.2%）に43件認められた。副作用の内、血中及び尿中カルシウム増加は、用量依存的に発現頻度が上昇し、1.0 µg 群で比較的頻度が高かった。以上の結果から、ED-71の臨床推奨用量は1日1回0.75 µg であると判断された。

(8) 臨床薬理試験（ED008JP）

後期第Ⅱ相試験実施中に ED-71と ALF における Ca・骨代謝に対する影響を探索的に比較検討するために、閉経後女性59例を対象に12週間の臨床薬理試験を実施した。用法・用量に関して ED-71は0.5及び1.0 µg の2用量、ALFは骨粗鬆症の汎用量である1.0 µg とした。その結果、1日尿中カルシウム排泄変化量の増加が同等であった ED-71 1.0 µg 群と ALF 1.0 µg 群においては、骨吸収マーカーは ED-71群で ALF 群に比較して大きく抑制した一方で、骨形成マーカーの変化率は両群で同程度であった。以上の結果より、ED-71は、ALF と同程度の Ca 代謝改善作用を示す場合において、ALF より強い骨代謝改善作用を有することが確認された。

(9) 治験相談（相談）

（20 年 月 日実施、平成 年 月 日 号）

について相談した。

その結果、

との助言を得た。また、

を勧められた。更に、

の助言を得た。

上記の助言を参考にし、第Ⅲ相試験（ED-209JP）は臨床推奨用量を0.75 µg とし、高カルシウム血症や高カルシウム尿症の発症の恐れがある場合には0.5 µg に減量する用法・用量で計画した。また、製剤の処方変更に伴う同等性については後期第Ⅱ相製剤と第Ⅲ相製剤との生物学的同等性試験（ED-112JP）を実施した。肝機能障害患者におけるデータの集積については、肝臓が ED-71の主要な代謝・排泄部位であることから、肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（ED-301JP）を実施した。腎機能障害患者におけるデータの集積については、腎臓が ED-71の主要な代謝・排泄部位でないこと、及び第Ⅰ相試験から第Ⅲ相試験までの試験において腎機能による薬物動態への影響を評価するのに適した被験者が集積されていると考えられたことから、母集団薬物動態解析によって検討した。薬物相互作用に関するデータの集積については、*in vitro* 試験においてビタミン D は消化管で CYP3A4を誘導することが報告されている^{6,7)} ことから、ED-71の反復投与による CYP3A4への影響を検討するために、健康成人での薬物相互作用試験（ED-111JP）を実施した。

(10) 第Ⅲ相試験（ED-209JP）

非外傷性新規椎体骨折発生頻度を主要評価項目として、ED-71の ALF に対する優越性を検証するために、原発性骨粗鬆症患者1054例を対象に144週間の無作為割付二重盲検並行群間比較試験を実施した。用法・用量は ED-71 0.75 µg 及び ALF 1.0 µg を1日1回経口投与とした。補正血清カルシウム値及び補正尿中カルシウム値を用いた減量基準を設定し、該当した場合には ED-71又は ALF を1日1回0.5 µg に減量することとした。その結果、主要評価項目である144週間の非外傷性新規椎体骨折発生頻度は、ED-71群では13.4%、ALF 群では17.5%であり ED-71群は ALF 群よりも有意に低く [P = 0.0460, Hazard Ratio (90%CI) : 0.74 (0.56~0.97)] , ED-71の ALF に対する優越性が検証された。副作用は、ED-71群では528例中227例（43.0%）に320件、ALF 群では526例中170例（32.3%）に208件発現した。血中及び尿中カルシウム増加の副作用の発現率は ED-71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。以上の結果より、ED-71の有用性が示された。

(11) 薬物相互作用試験（ED-111JP）

ED-71及びその代謝物の薬物動態、並びに薬物代謝酵素 CYP3A4への影響を検討することを目的とし、健康成人男性20例を対象に二重盲検下で薬物相互作用試験を実施した。ED-71 0.75 µg 又はプラセボを14日間反復経口投与し、投与開始前日と最終投与翌日に指標薬を経口投与した。指標薬は、「薬物相互作用の検討方法について」（平成13年6月4日付、医薬審発第813号）に記載されている指標薬のうち、併用される可能性の高いシンバスタチンとした。指標薬の薬物動態を反復経口投与前後で比較することにより、ED-71の反復経口投与が薬物代謝酵素 CYP3A4活性に及ぼす影響を検討した。また、ED-71の反復経口投与が心電図に及ぼす影響についても検討した。その結果、ED-71の反復経口投与による CYP3A4への影響は临床上問題としないと考えられた。ED-71の薬物動態は反復経口投与による影響を受けず、代謝物に関しては血清中及び尿中に検出されなかった。また、臨床的に問題となる心電図への影響は認められなかった。

(12) 肝機能障害患者での薬物動態試験（ED-301JP）

肝機能障害患者における ED-71の薬物動態及び安全性を検討することを目的とし、肝機能障害患者10例を対象に ED-71 0.75 µg を空腹時に単回経口投与し、薬物動態及び安全性を検討した。その結果、肝機能障害患者と健康成人で ED-71の薬物動態パラメータはほとんど変わらなかった。また、肝機能障害患者において臨床的に特に問題となる有害事象、臨床検査値及び生理学的検査値の変動は認められなかった。

1.5.3.2.2 製剤変更に伴う臨床試験

(1) 単回投与でのバイオアベイラビリティ試験 (ED005JP)

前期第Ⅱ相製剤と後期第Ⅱ相候補製剤の製剤間のバイオアベイラビリティを比較するために、健康成人男性20例を対象としてクロスオーバー法を用いて実施した。また、後期第Ⅱ相候補製剤服用時の ED-71の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。投与量は、血中薬物動態を検討するために十分な血清中 ED-71濃度が測定可能と推察される1.0 µg とした。その結果、後期第Ⅱ相候補製剤（空腹時）投与時に、1例の被験者が極めて低い血清中 ED-71濃度を示したことから両製剤は生物学的同等性の許容範囲に入らなかったが、この1例を除いて解析した場合には両製剤は生物学的同等性の許容範囲内であった。また、後期第Ⅱ相候補製剤は空腹時又は食後に単回経口投与した場合、ED-71の吸収量に変化はないと考えられた。

(2) 反復投与でのバイオアベイラビリティ試験 (ED006JP)

単回投与でのバイオアベイラビリティ試験（以下、単回投与での BA 試験）で個体内変動による影響が示唆されたことから、個体内変動の影響を受けにくい反復経口投与（14日間）で前期第Ⅱ相製剤と後期第Ⅱ相製剤の製剤間のバイオアベイラビリティを比較するため、健康成人男性36例を対象としてクロスオーバー法を用いて実施した。投与量は、単回投与での BA 試験の結果を考慮し、ED-71の臨床推奨用量と推定される0.75 µg に加え1.0 µg の用量での薬物動態を検討することとした。なお、単回経口投与での BA 試験で用いた後期第Ⅱ相候補製剤（T*）と本試験で用いた後期第Ⅱ相製剤（R*）とは形状が異なるが処方は同一である。その結果、後期第Ⅱ相製剤では前期第Ⅱ相製剤に比較して吸収速度が遅延する傾向が認められたが、前期第Ⅱ相製剤と後期第Ⅱ相製剤のバイオアベイラビリティは同等であり、これら2製剤間で用量調節は不要であると判断した。

(3) 製剤間の生物学的同等性試験 (ED-110JP) 参考資料

後期第Ⅱ相製剤と第Ⅲ相候補製剤の生物学的同等性を確認するために、健康成人男性24例を対象としてクロスオーバー法を用いて検討した。また、第Ⅲ相候補製剤服用時の ED-71の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。その結果、後期第Ⅱ相製剤と第Ⅲ相候補製剤は生物学的に同等であり、また、第Ⅲ相候補製剤における食事の影響はないと判断した。

しかし、本試験終了後、第Ⅲ相候補製剤に処方外成分のソルビン酸の混入が判明したため、平成■年■月■日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ措置報告を行った。本申請においては本試験を評価資料としては使用せず、参考資料とした。ソルビン酸の混入に関して被験者の安全性を検討したところ、本試験では3例4件（AST 及び ALT 増加、軟便、水様便）の有害事象が認められ、処方外成分のソルビン酸の混入があった第Ⅲ相候補製剤では軟便、水様便の有害事象が認められたが、これらの事象はいずれも軽度で処置を要せず回復した。また、製剤中に混入したソルビン酸量は、1日あたりの許容摂取量と比較して極めて低量であることから、安全性上の問題はないと考えられた。

(4) 製剤間の生物学的同等性試験 (ED-112JP)

製剤間の生物学的同等性試験 (ED-110JP) において、製剤中に処方外成分のソルビン酸が混入したことから、後期第Ⅱ相製剤と第Ⅲ相製剤の生物学的同等性を確認するため、健康成人男性32例を対象としてクロスオーバー法を用いて改めて実施した。また、第Ⅲ相製剤服用時の ED-71の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。その結果、後期第Ⅱ相製剤と第Ⅲ相製剤は生物学的に同等であり、また、第Ⅲ相製剤における食事の影響はないと判断した。

(5) 含量間の生物学的同等性試験 (ED-113JP)

第Ⅲ相製剤の含量間（0.5 µg 及び0.75 µg）の生物学的同等性を確認することを目的に、健康成人男性32例を対象としてクロスオーバー法を用いて実施した。用量は1.5 µg になるように、

0.75 μg 製剤 \times 2カプセル又は0.5 μg 製剤 \times 3カプセルとした。その結果、第Ⅲ相製剤の2含量（0.5 μg 及び0.75 μg ）は生物学的に同等であると判断した。

1.5.4 開発の経緯図

図 1.5.4-1に開発の経緯図を示す。

図 1.5.4-1 開発の経緯図

試験項目			19	19	19	19	19	19	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
品質	構造物性規格	原薬																
		製剤																
	安定性	原薬																
		製剤																
非臨床	薬理																	
	薬物動態																	
	毒性	単回投与毒性																
		反復投与毒性																
		遺伝毒性																
		がん原性																
		生殖発生毒性																

図 1.5.4-1 開発の経緯図（続）



1.5.5 申請に用いる臨床データパッケージ

本申請に用いる臨床データパッケージについて、有効性・安全性の検討に用いた臨床試験の一覧を表 1.5.5-1 に、製剤変更に伴う臨床試験の一覧を表 1.5.5-2 に示す。

本剤の開発については、「新医薬品の臨床評価に関する一般指針について」（平成4年6月29日付，薬新薬第43号），「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドライン（案）について」（平成7年8月11日付事務連絡）及び「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」（平成11年4月15日付，医薬審第742号）⁵⁾に基づき，臨床試験を実施した。これらの成績で本申請の臨床データパッケージは満たされたと考えた。

表 1.5.5-1 有効性・安全性の検討に用いた臨床試験の一覧

試験名 (試験番号)	試験の目的	試験のデザイン 及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	安全性評価例数	被験者	投与期間 試験期間
第 I 相単回投与試験 (6CI2)	単回投与時の安全性及び安全 用量範囲の推定、薬物動態の 検討。	Step1, 2 : 非盲検 Step3~7 : プラセボ対照 単盲検	0.01, 0.05及び0.25 µg の第 I 相製剤 (P*錠) 及びその プラセボを以下の投与量で単回経口投与した。 Step1 : 0.01 µg, Step2 : 0.02 µg Step3 : 0.05 µg・プラセボ Step4 : 0.1 µg・プラセボ Step5 : 0.25 µg・プラセボ Step6 : 0.5 µg・プラセボ Step7 : 1.0 µg・プラセボ	Step1・2 : 3例 Step3 : 実薬・プラ セボ各3例 Step4, 5, 7 : 実薬 6例・プラセボ4例 Step6 : 実薬6例・ プラセボ3例	健康成人 男性	単回投与 19年 月 ~ 19年 月
食事の影響試験 (6LI2)	薬物動態への食事の影響の検 討。	非盲検 クロスオーバー	1.0 µg の第 I 相製剤 (P*錠) を、クロスオーバーで空 腹時及び食後30分に単回経口投与した。	12例	健康成人 男性	単回投与 × 2回 19年 月 ~ 19年 月
第 I 相反復投与試験 (ED-71T-103)	反復投与時の安全性の確認、 安全用量の推定及び薬物動態 の検討。	プラセボ対照 単盲検	0.05及び0.25 µg の第 I 相製剤 (P*錠) , 及びそのプラ セボを以下の投与量で1日1回、朝食30分後に反復経口 投与した。 Step1 : 0.1 µg・プラセボ Step2 : 0.25 µg・プラセボ Step3 : 0.5 µg・プラセボ Step4 : 1.0 µg・プラセボ	各 Step とも、ED- 71 6例 プラセボ4例	健康成人 男性	15日間 19年 月 ~ 19年 月
前期第 II 相試験 (ED-71T-201)	安全性の確認、臨床有効用量 範囲の推定、薬物動態の検 討。	無作為割付け 非盲検 並行群間	0.25 µg, 0.5 µg, 0.75 µg 又は1.0 µg の前期第 II 相製剤 (Q*錠) を1日1回、朝食後に経口 投与した。	0.25 µg 群 28例 0.5 µg 群 28例 0.75 µg 群 26例 1.0 µg 群 26例	原発性骨粗 鬆症患者	24週間 19年 月 ~ 20年 月
後期第 II 相試験 (ED007JP)	有効性及び安全性の確認、臨 床推奨用量の決定。	プラセボ対照 無作為割付け 二重盲検 並行群間	0.5 µg, 0.75 µg, 1.0 µg の後期第 II 相製剤 (R* 軟カ プセル) 又はプラセボを1日1回、朝食後に経口投与し た。	プラセボ群53例 0.5 µg 群 55例 0.75 µg 群 55例 1.0 µg 群 56例	原発性骨粗 鬆症患者	48週間 20年 月 ~ 20年 月

* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた

試験名 (試験番号)	試験の目的	試験のデザイン 及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	安全性評価例数	被験者	投与期間 試験期間
臨床薬理試験 (ED008JP)	連日投与時のカルシウム・骨代謝への影響をアルファカルシドール（ALF）と比較。	ALF対照 無作為割付け 非盲検 並行群間	0.5 µg 若しくは1.0 µg の後期第Ⅱ相製剤（R* 軟カプセル），又は ALF 1.0 µg を1日1回，朝食後に連日経口投与した。	0.5 µg 群 19例 1.0 µg 群 20例 ALF 群 20例	閉経後女性	12週間 20●年●月～ 20●年●月
第Ⅲ相試験 (ED-209JP)	有効性及び安全性の確認，非外傷性新規椎体骨折発生頻度を主要評価項目とした，ALF に対する優越性の検証。	ALF対照 無作為割付け 二重盲検 並行群間	0.75 µg の第Ⅲ相製剤（S* 軟カプセル）＋ALF プラセボ，又は ED-71プラセボ＋ALF 1.0 µg を1日1回，朝食後に経口投与した。 減量時においては，0.5 µg の第Ⅲ相製剤＋ALF プラセボ，又は ED-71プラセボ＋ALF 0.5 µg を1日1回，朝食後に経口投与した。	ALF 群 526例 ED-71群 528例	原発性骨粗鬆症患者	144週間 20●年●月～ 20●年●月
薬物相互作用試験 (ED-111JP)	反復投与による薬物代謝酵素 CYP3A4への影響，安全性の確認，ED-71及びその代謝物の薬物動態の検討。	プラセボ対照 無作為割付け 二重盲検 並行群間	0.75 µg の第Ⅲ相製剤（S* 軟カプセル）又はプラセボを1日1回，朝食後に反復経口投与した。	プラセボ群 10例 ED-71群 10例	健康成人 男性	14日間 20●年●月～ 20●年●月
肝機能障害患者での薬物動態試験 (ED-301JP)	単回投与時の薬物動態及び安全性の検討。	非盲検	0.75 µg の第Ⅲ相製剤（S* 軟カプセル）を，空腹時に単回経口投与した。	10例	肝機能障害患者	単回投与 20●年●月～ 20●年●月

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

表 1.5.5-2 製剤変更に伴う臨床試験の一覧

試験名 (試験番号)	試験の目的	試験のデザイン 及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	安全性評価例数	被験者	投与期間 試験期間
単回投与でのバイオ アベイラビリティ試験 (ED005JP)	前期第Ⅱ相製剤と後期第Ⅱ相 候補製剤の薬物動態及びバイ オアベイラビリティ、安全性 の検討、後期第Ⅱ相候補製剤 の薬物動態への食事の影響の 検討。	無作為割付け 非盲検 クロスオーバー	1.0 µg の前期第Ⅱ相製剤 (Q* 錠) 及び後期第Ⅱ相候補製剤 (T* 軟カプセル) を、クロ スオーバーで空腹時に単回経口投与した。次いで、1.0 µg の後期第Ⅱ相候補製剤を食後30分に単回経口投与し た。	20例	健康成人 男性	単回投与 ×3回 20■年■月～ 20■年■月
反復投与でのバイオ アベイラビリティ試験 (ED006JP)	前期第Ⅱ相製剤と後期第Ⅱ相 製剤のバイオアベイラビリテ ィの比較、後期第Ⅱ相製剤の 反復投与時の薬物動態の検 討。	無作為割付け 非盲検 クロスオーバー	前期第Ⅱ相製剤 (Q* 錠) 0.75 µg, 並びに後期第Ⅱ相製剤 (R* 軟カプセル) 0.75 µg 及 び1.0 µg の中から2剤を、クロスオーバーで1日1回、各 14日間反復経口投与した。	36例	健康成人 男性	28日間 20■年■月～ 20■年■月
製剤間の生物学的同 等性試験 (ED-110JP) (参考資料)	後期第Ⅱ相製剤と第Ⅲ相候補 製剤の生物学的同等性、安全 性の検討、第Ⅲ相候補製剤の 薬物動態への食事の影響の検 討。	無作為割付け 非盲検 クロスオーバー	0.75 µg の後期第Ⅱ相製剤 (R* 軟カプセル) 及び第 Ⅲ相候補製剤 (U* 軟カプセル) を、クロス オーバーで空腹時に単回経口投与した。次いで、0.75 µg の第Ⅲ相候補製剤を朝食30分後に単回経口投与し た。	24例	健康成人 男性	単回投与 ×3回 20■年■月～ 20■年■月
製剤間の生物学的同 等性試験 (ED-112JP)	後期第Ⅱ相製剤と第Ⅲ相製剤 の生物学的同等性、安全性の 検討、第Ⅲ相製剤の薬物動態 への食事の影響の検討。	無作為割付け 非盲検 クロスオーバー	0.75 µg の後期第Ⅱ相製剤 (R* 軟カプセル) 及び第 Ⅲ相製剤 (S* 軟カプセル) を、クロスオー バーで空腹時に単回経口投与した。次いで、0.75 µg の第 Ⅲ相製剤を、朝食30分後に単回経口投与した。	32例	健康成人 男性	単回投与 ×2回 又は3回 20■年■月～ 20■年■月
含量間の生物学的同 等性試験 (ED-113JP)	含量の異なる2種類の第Ⅲ相製 剤の生物学的同等性の検討。	無作為割付け 非盲検 クロスオーバー	0.5 µg 及び0.75 µg の第Ⅲ相製剤 (S* 軟カプセ ル) を同一用量 (1.5 µg) となるよう、クロスオー バーで空腹時に単回経口投与した。	32例	健康成人 男性	単回投与 ×2回 20■年■月～ 20■年■月

* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた

1.5.6 特長及び有用性

1.5.6.1 特長

ED-71は、活性型ビタミン D₃が持つ生理作用の内、骨に対する作用に着目して開発された活性型ビタミン D₃誘導体である。ED-71は骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験により、活性型ビタミン D₃製剤の優れた特長である Ca 代謝異常を改善する作用を保持しつつ、骨に対する作用に関しては、骨吸収抑制効果、骨密度増加効果、新規椎体骨折及び非椎体骨折抑制効果のいずれにおいても既存の活性型ビタミン D₃製剤に勝ることが確認されている。また、既存の活性型ビタミン D₃製剤と同様に血清カルシウム値を定期的に管理することにより、安全に投与できることが確認されている。

1.5.6.2 有用性

骨粗鬆症の発症機序は、閉経によるエストロゲン欠乏が骨吸収を亢進させ、骨吸収が骨形成を上回る「骨代謝異常」が生じ、骨密度が減少し、骨折リスクが高まると考えられている。更に、加齢に伴うカルシウムとビタミン D の不足、及びビタミン D の活性化の低下は、腸管からのカルシウム吸収の低下を招き、カルシウム不足となる「Ca 代謝異常」を生じ、それを是正するために PTH を介して骨からカルシウムを動員させるために、骨密度は減少し、骨折リスクが高まると考えられている。

また、既存の骨粗鬆症治療薬の問題として、BP 製剤では、副作用に関連する使用上の制限や服薬時の制限がある。更に、骨粗鬆症に罹患する高齢者では複数の疾患を合併している場合が多く、それらの治療で多数の薬剤を服用していることを考慮する必要がある。

したがって、骨粗鬆症の治療に際しては、Ca 代謝異常及び骨代謝異常を共に改善でき、副作用に関連する使用上の制限や患者の服薬時の負担が少ない治療薬が有用と考えられる。

(1) ED-71はCa 代謝異常及び骨代謝異常の改善作用を併せ持つ骨粗鬆症治療薬である。

ED-71による血中及び尿中カルシウム値の増加は、骨吸収マーカーが抑制されている状況下において認められていることから、腸管からのカルシウムの吸収を促進した結果であり、Ca 代謝異常の改善作用を示したものと考えられた。

また、ED-71は亢進した骨吸収及び骨形成を抑制するが、閉経前女性の基準値を下回る過度の抑制は示さず、長期にわたり骨代謝回転を正常に維持し、骨代謝異常の改善作用を有するものと考えられた。

このことから、Ca 代謝異常及び骨代謝異常の改善作用を併せ持つ ED-71は、BP 製剤や SERM 製剤での治療時にビタミン D やカルシウム製剤の併用を薦められているカルシウム・ビタミン D 不足の患者に対しても単剤での治療が可能である。

(2) ED-71は新規椎体骨折だけでなく日本人で初めて非椎体骨折の抑制効果のエビデンスを得た骨粗鬆症治療薬である。

ED-71は新規椎体骨折の骨折発生頻度においてアルファカルシドールに対する優越性が検証され、相対骨折リスク減少率は26%であった。更に、ED-71のプラセボに対する相対骨折リスク減少率は約50%と推定できた。また、ED-71は非椎体の主要3部位（大腿骨、上腕骨、前腕骨）の骨折発生頻度がアルファカルシドールより有意に低く、特に、前腕骨の骨折については、ED-71はアルファカルシドールに対して相対骨折リスクを71%減少させ、明らかな前腕骨の骨折抑制効果を示した本邦初の薬剤である。

(3) ED-71は服薬時の制限がないため、骨粗鬆症患者の生活習慣を変えることがなく、服薬コンプライアンスを良好に保てる。

ED-71は1日1回の投与であるとともに、ED-71の吸収は食事の影響を受けないことから服薬

時の制限がない。また、3年間の第Ⅲ相試験において、継続率は80.9%、服薬率の平均は96.5%であり、長期にわたる良好な服薬コンプライアンスを示した。

BP 製剤には服薬時の注意として、起床時に十分量の水とともに服用し、服用後は少なくとも30分は横にならず、水以外の飲食を避けることなどの制限があるため、服薬を継続することは困難を伴う。アレンドロネートでは継続率が6カ月で50%に低下するとの報告がある⁸⁾。

このことから、ED-71は BP 製剤のような煩雑な服薬方法は必要なく、服薬における患者への負担が少ないため、長期にわたり良好な服薬コンプライアンスを維持することができ、期待される効果が得られる薬剤である。

(4) ED-71の副作用のほとんどは血清カルシウム値を定期的に測定することによって低減できる。

ED-71の骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験において、発現した副作用のほとんどは血中又は尿中カルシウム増加である。これらの重症度はすべて軽度で、そのほとんどが一過性であり、臨床症状を伴うものはなく、休薬や減量以外の特別な処置を要した被験者もいなかった。

したがって、ED-71の臨床使用に際しては、血清カルシウム値を定期的に測定し、高カルシウム血症に伴う臨床症状の発現に注意すること、高カルシウム血症を起こした場合には、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、0.5 µg に減量して投与を再開することを添付文書などによって注意喚起することにより、カルシウム上昇に伴う副作用の発現を低減できると考えられる。

以上のことから、ED-71は Ca 代謝異常及び骨代謝異常を共に改善することで骨密度増加、椎体及び非椎体の骨折抑制効果を有し、副作用に関連する使用上の制限や患者の服薬時の負担が少なく、安全かつ長期にわたる服薬が可能であることから有用な骨粗鬆症治療薬であると考ええる。

1.5.7 参考文献

- 1) Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001;285:785-95.
- 2) Raisz LG. Overview of Pathogenesis. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 7th edition. ASBMR;2008.p.203-6.
- 3) 日本骨粗鬆症学会／財団法人日本骨粗鬆症財団，骨粗鬆症の治療（薬物療法）に関するガイドライン作成ワーキンググループ．骨粗鬆症の治療（薬物療法）に関するガイドライン—2002年度改訂版—. Osteoporosis Japan 2002;10:635-709.
- 4) Okano T, Tsugawa N, Masuda S, Takeuchi A, Kobayashi T, Takita Y, et al. Regulatory activities of 2β-(3-hydroxypropoxy)-1α, 25-dihydroxyvitamin D₃, a novel synthetic vitamin D₃ derivative, on calcium metabolism. Biochem Biophys Res Commun 1989;163:1444-9.
- 5) 骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて．医薬審第742号（平成11年4月15日付）厚生省医薬安全局審査管理課長通知
- 6) Schmiedlin-Ren P, Thummel KE, Fisher JM, Paine MF, Lown KS, Watkins PB. Expression of enzymatically active CYP3A4 by Caco-2 cells grown on extracellular matrix-coated permeable supports in the presence of 1α,25-dihydroxyvitamin D₃. Mol Pharmacol 1997;51:741-54.
- 7) Thummel KE, Brimer C, Yasuda K, Thottassery J, Senn T, Lin Y, et al. Transcriptional control of intestinal cytochrome P-4503A by 1α,25-dihydroxy vitamin D₃. Mol Pharmacol 2001;60:1399-406.
- 8) 田中郁子，早川克彦，大島久二．アレンドロネートの服用継続率の検討．Osteoporosis Japan 2003;11:252-5.

エディロールカプセル0.5 μg
エディロールカプセル0.75 μg
(エルデカルシトール)
[骨粗鬆症]

第1部 (モジュール 1)

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

中外製薬株式会社

目次

	頁
1.6 外国における使用状況等に関する資料	3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

外国において、エルデカルシトール製剤は承認を取得しておらず、販売されていない。

エディロールカプセル0.5 μg
エディロールカプセル0.75 μg
(エルデカルシトール)
[骨粗鬆症]

第1部 (モジュール 1)

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

中外製薬株式会社

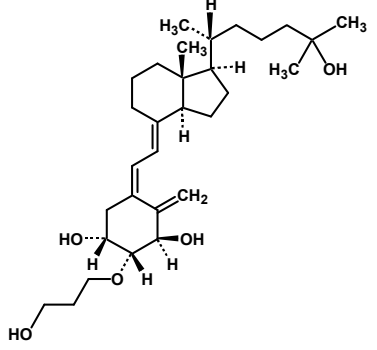
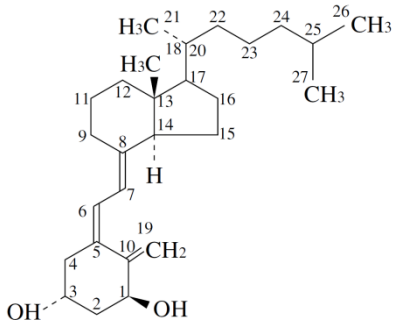
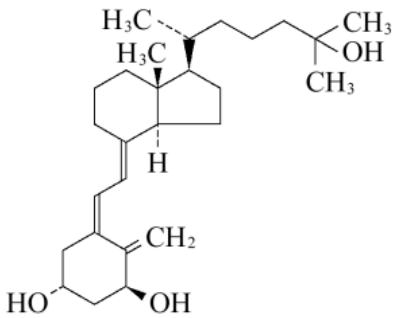
目次

	頁
1.7 同種同効品一覧表	3

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品として、現在国内で骨粗鬆症の適応を有する活性型ビタミン D 製剤であるアルファカルシドール及びカルシトリオール，その他代表的な骨粗鬆症治療薬であるミノドロネ酸水和物，リセドロネ酸ナトリウム水和物，アレンドロネ酸ナトリウム水和物，ラロキシフェン塩酸塩，メナテトレノン，エルカトニンについて表 1.7-1～表 1.7-3 に示した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	エルデカルシトール	アルファカルシドール	カルシトリオール
販売名	エディロールカプセル0.5 μ g エディロールカプセル0.75 μ g	アルファロールカプセル0.25 μ g アルファロールカプセル0.5 μ g アルファロールカプセル1 μ g	ロカルトロールカプセル0.25 ロカルトロールカプセル0.5
会社名	中外製薬株式会社	中外製薬株式会社	中外製薬株式会社
承認年月日	—	アルファロールカプセル0.25 μ g, 同1 μ g : 1980年10月25日 アルファロールカプセル0.5 μ g : 1981年3月6日	1985年11月5日
再審査年月日	—	1988年3月15日	1993年9月8日
規制区分	劇薬, 処方せん医薬品	劇薬	劇薬
化学構造式			
剤型・含量	1カプセル中, エルデカルシトール0.5 μ g, 0.75 μ g	1カプセル中, アルファカルシドール0.25 μ g, 0.5 μ g, 1 μ g	1カプセル中, カルシトリオール0.25 μ g, 0.5 μ g
効能・効果	○骨粗鬆症 <効能・効果に関連する使用上の注意> 1. 本剤の適用にあたっては, 日本骨代謝学会の診断基準等を参考に, 骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。 2. 男性患者における安全性及び有効性は確立していない。	○下記疾患におけるビタミン D 代謝異常に伴う諸症状 (低カルシウム血症, テタニー, 骨痛, 骨病変等) の改善 慢性腎不全, 副甲状腺機能低下症, ビタミン D 抵抗性クル病・骨軟化症 ○骨粗鬆症	○骨粗鬆症 ○下記疾患におけるビタミン D 代謝異常に伴う諸症状 (低カルシウム血症, しびれ, テタニー, 知覚異常, 筋力低下, 骨痛, 骨病変等) の改善 慢性腎不全 副甲状腺機能低下症 クル病・骨軟化症
用法・用量	通常, 成人にはエルデカルシトールとして1日1回0.75 μ gを経口投与する。ただし, 症状により適宜1日1回0.5 μ gに減量する。	本剤は, 患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに, 投与量を調整する。 ○慢性腎不全, 骨粗鬆症の場合 通常, 成人1日1回アルファカルシドールとして0.5～	本剤は患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに投与量を調節する。 骨粗鬆症の場合： 通常, 成人にはカルシトリオールとして1日0.5 μ gを2

一般的名称	エルデカルシトール	アルファカルシドール	カルシトリオール
販売名	エディロールカプセル0.5μg エディロールカプセル0.75μg	アルファロールカプセル0.25μg アルファロールカプセル0.5μg アルファロールカプセル1μg	ロカルトロールカプセル0.25 ロカルトロールカプセル0.5
	<p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>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 μg で投与を再開すること。なお、本剤1日1回0.5 μg 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 μg への増量又は他剤による治療への変更を考慮すること。</p>	<p>1.0 μg を経口投与する。</p> <p>ただし、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>○副甲状腺機能低下症、その他のビタミン D 代謝異常に伴う疾患の場合</p> <p>通常、成人1日1回アルファカルシドールとして1.0～4.0 μg を経口投与する。</p> <p>ただし、疾患、年齢、症状、病型により適宜増減する。</p> <p>(小児用量)</p> <p>通常、小児に対しては骨粗鬆症の場合には1日1回アルファカルシドールとして0.01～0.03 μg/kg を、その他の疾患の場合には1日1回アルファカルシドールとして0.05～0.1 μg/kg を経口投与する。</p> <p>ただし、疾患、症状により適宜増減する。</p>	<p>回に分けて経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>慢性腎不全の場合：</p> <p>通常、成人1日1回カルシトリオールとして0.25～0.75 μg を経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>副甲状腺機能低下症、その他のビタミン D 代謝異常に伴う疾患の場合：</p> <p>通常、成人1日1回カルシトリオールとして0.5～2.0 μg を経口投与する。ただし、疾患、年齢、症状、病型により適宜増減する。</p>
禁忌	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p>		<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>高カルシウム血症又はビタミン D 中毒症状を伴う患者 [血清カルシウム値を更に上昇させる。]</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 高カルシウム血症のおそれのある患者 [血清カルシウム値を更に上昇させるおそれがある。] 腎機能障害のある患者 悪性腫瘍のある患者 原発性副甲状腺機能亢進症の患者 等</p> <p>(2) 重度の肝機能障害のある患者 [安全性は確立していない。]</p> <p>(3) 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者 [高カルシウム尿症により病態が悪化するおそれがある。]</p>		<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 妊婦、授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>(2) 小児（「小児等への投与」の項参照）</p>
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 動物実験において催奇形性作用が報告されているので、妊娠する可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、問診</p>	<p>1. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 過量投与を防ぐため、本剤投与中、血清カルシウム値の定期的測定を行い、血清カルシウム値が正常値を超えないよう投与量を調整すること。</p> <p>(2) 高カルシウム血症を起こした場合には、直ちに休薬</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 過量投与を防ぐため、本剤投与中、血清カルシウム値の定期的測定を行い、血清カルシウム値が正常域を超えないよう投与量を調節すること。</p> <p>(2) 高カルシウム血症を起こした場合には、直ちに休薬</p>

一般的名称	エルデカルシトール	アルファカルシドール	カルシトリオール																					
販売名	エディロールカプセル0.5μg エディロールカプセル0.75μg	アルファロールカプセル0.25μg アルファロールカプセル0.5μg アルファロールカプセル1μg	ロカルトロールカプセル0.25 ロカルトロールカプセル0.5																					
	<p>及び妊娠検査により妊娠していないことを確認すること。患者に対して本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、本剤投与期間中は適切な避妊を行わせること。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>(2) 本剤投与中は血清カルシウム値を定期的（3～6カ月に 1 回程度）に測定し、異常が認められた場合には直ちに休薬し、適切な処置を行うこと。腎機能障害、悪性腫瘍、原発性副甲状腺機能亢進症等の高カルシウム血症のおそれのある患者では、投与初期に頻回に血清カルシウム値を測定するなど、特に注意すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(3) 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者等においては、尿中カルシウム値を定期的に測定し、高カルシウム尿症が認められた場合は休薬あるいは減量するなど、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(4) 高カルシウム血症に関連する症状（倦怠感、いら感、嘔気、口渇感等）の発現が認められた場合は、血清カルシウム値を測定するなどして慎重に経過観察を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）</p>	<p>する。休薬により血清カルシウム値が正常域に達したら、減量して投薬を再開する。</p>	<p>すること。休薬により血清カルシウム値が正常域に達したら、減量して投与を再開すること。</p>																					
	<p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>ジギタリス製剤 ジゴキシン 等</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table>	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。	<p>2. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>マグネシウムを含む製剤 酸化マグネシウム、 炭酸マグネシウム等</td><td>高マグネシウム血症が起きたとの報告がある。</td><td>不明</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	マグネシウムを含む製剤 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起きたとの報告がある。	不明	<p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table><tr><td></td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシドール 等</td><td>高カルシウム血症があらわれるおそれがある。</td><td>作用が相互に増強される。</td></tr><tr><td>カルシウム製剤 乳酸カルシウム 炭酸カルシウム 等</td><td>高カルシウム血症があらわれるおそれがある。</td><td>本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。</td></tr></table>		臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシドール 等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	作用が相互に増強される。	カルシウム製剤 乳酸カルシウム 炭酸カルシウム 等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。
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																						
マグネシウムを含む製剤 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起きたとの報告がある。	不明																						
	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																						
ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシドール 等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	作用が相互に増強される。																						
カルシウム製剤 乳酸カルシウム 炭酸カルシウム 等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。																						

一般的名称	エルデカルシトール			アルファカルシドール			カルシトリオール		
販売名	エディロールカプセル0.5μg エディロール カプセル0.75μg			アルファロールカプセル0.25μg アルファロールカプセル0.5μg アルファロールカプセル1μg			ロカルトロールカプセル0.25 ロカルトロールカプセル0.5		
	カルシウム製剤 乳酸カルシウム 炭酸カルシウム 等	高カルシウム血症 があらわれるおそ れがある。	本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。	ジギタリス製剤 ジゴキシン等	不整脈があらわれ るおそれがある。	本剤により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。	マグネシウム含有製剤 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。	本剤は腸管でのマグネシウムの吸収を促進させる。透析中の患者[腎よりのマグネシウムの排泄が低下している。]
	ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシドール カルシトリオール 等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用	カルシウム製剤 乳酸カルシウム、炭酸カルシウム等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。			
	PTH製剤 テリパラチド	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用	ビタミンD及びその誘導体 カルシトリオール等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用	ジギタリス	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。	血清カルシウムの濃度が上昇すると、ジギタリスの作用が増強される。
	マグネシウムを含む製剤 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。						
	4. 副作用 国内臨床試験における安全性評価対象症例802例中309例（38.5%）で456件の副作用が認められた。主な副作用は、尿中カルシウム増加163件（20.3%）、血中カルシウム増加120件（15.0% ^{注2)} ）、血中尿酸増加（高尿酸血症を含む）15件（1.9%）及び高カルシウム血症12件（1.5% ^{注3)} ）等であった。（申請時）			3. 副作用 ○慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、ビタミン D 抵抗性クル病・骨軟化症、未熟児におけるビタミン D 代謝異常に伴う諸症状の改善 4,967例中285例（5.7%）471件に副作用が認められた。主な副作用は、そう痒感112件（2.3%）、食欲不振48件（1.0%）、嘔気47件（0.9%）、下痢28件（0.6%）、ALT(GPT)の上昇27件（0.5%）であった。（散剤追加承認（1993.1）時まで） ○骨粗鬆症 14,808例中192例（1.3%）241件に副作用が認められた。主な副作用は、BUN の上昇24件（0.2%）、嘔気23件（0.2%）、食欲不振21件（0.1%）、胃痛19件（0.1%）、AST(GOT)の上昇14件（0.09%）であった。（散剤追加承認（1993.1）時まで）			4. 副作用 承認時迄の調査及び使用成績調査4,386例において、副作用は176例（4.01%）に認められた。主な副作用は、そう痒感19件（0.43%）、BUN 上昇17件（0.39%）、血中クレアチニン上昇15件（0.34%）、AST（GOT）上昇14件（0.32%）、嘔気13件（0.30%）等であった。（再審査終了時） 本剤投与中にあらわれる以下のような副作用には 高カルシウム血症に基づくとと思われる症状が多いので、このような症状があらわれた場合には、血清カルシウム値を測定することが望ましい。		
	(1) 重大な副作用 1) 高カルシウム血症（1.5%^{注3)}）： 血清カルシウム上昇作用による高カルシウム血症があらわれるこ			(1) 重大な副作用 1) 急性腎不全（頻度不明）： 血清カルシウム上昇を伴った急性腎不全があらわれることがあるので、					

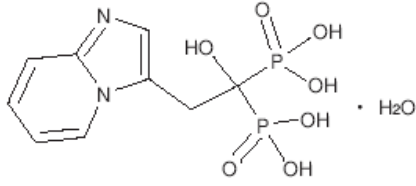
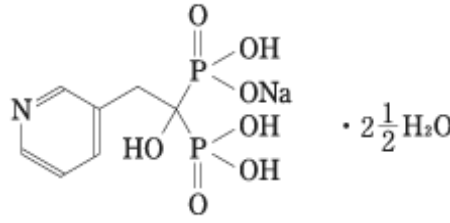
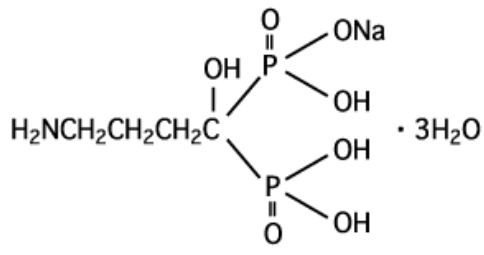
一般的名称	エルデカルシトール	アルファカルシドール	カルシトリオール																																																																								
販売名	エディロールカプセル0.5μg エディロールカプセル0.75μg	アルファロールカプセル0.25μg アルファロールカプセル0.5μg アルファロールカプセル1μg	ロカルトロールカプセル0.25 ロカルトロールカプセル0.5																																																																								
	<p>とがあるので、異常が認められた場合には直ちに休薬し、適切な処置を行うこと。また、高カルシウム血症に基づくと考えられる症状（倦怠感、いらいら感、嘔気、口渇感等）の発現に注意すること。</p> <p>2) 急性腎不全（頻度不明）：血清カルシウム上昇を伴った急性腎不全があらわれることがあるので、血清カルシウム値及び腎機能を定期的に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 尿路結石（0.9%）：尿路結石があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>血清カルシウム値及び腎機能を定期的に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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し、適切な処置を行うこと。</p>																																																																									
	<p>(2) その他の副作用</p> <p>次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table><tr><td></td><td>2%以上</td><td>2%未満</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>便秘、胃不快感、口渇、胃炎</td></tr><tr><td>肝 臓</td><td></td><td>γ-GTP 上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇</td></tr><tr><td>腎 臓</td><td></td><td>クレアチニン上昇、BUN 上昇、尿中血陽性、尿中蛋白陽性</td></tr><tr><td>代 謝</td><td>尿中カルシウム増加 (20.3%)， 血中カルシウム増加 (15.0%^{注2)})</td><td>血中尿酸増加、Al-P 上昇</td></tr><tr><td>血 液</td><td></td><td>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</td></tr><tr><td>皮 膚</td><td></td><td>発疹、そう痒症</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>耳鳴、末梢性浮腫</td></tr></table>		2%以上	2%未満	消化器		便秘、胃不快感、口渇、胃炎	肝 臓		γ-GTP 上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇	腎 臓		クレアチニン上昇、BUN 上昇、尿中血陽性、尿中蛋白陽性	代 謝	尿中カルシウム増加 (20.3%)， 血中カルシウム増加 (15.0% ^{注2)})	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、末梢性浮腫	<p>(2) その他の副作用</p> <p>以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。</p> <table><tr><td></td><td>0.1～5%未満</td><td>0.1%未満</td></tr><tr><td>消化器</td><td>食欲不振、悪心・嘔気、下痢、便秘、胃痛</td><td>嘔吐、腹部膨満感、胃部不快感、消化不良、口内異和感、口渇等</td></tr><tr><td>精 神 神経系</td><td></td><td>頭痛・頭重、不眠・いらいら感、脱力・けん怠感、めまい、しびれ感、眠気、記憶力・記銘力の減退、耳鳴り、老人性難聴、背部痛、肩こり、下肢のつばり感、胸痛等</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>軽度の血圧上昇、動悸</td></tr><tr><td>肝 臓</td><td>AST(GOT)、ALT(GPT) の上昇</td><td>LDH、γ-GTP の上昇</td></tr><tr><td>腎 臓</td><td>BUN、クレアチニンの上昇（腎機能の低下）</td><td>腎結石</td></tr></table>		0.1～5%未満	0.1%未満	消化器	食欲不振、悪心・嘔気、下痢、便秘、胃痛	嘔吐、腹部膨満感、胃部不快感、消化不良、口内異和感、口渇等	精 神 神経系		頭痛・頭重、不眠・いらいら感、脱力・けん怠感、めまい、しびれ感、眠気、記憶力・記銘力の減退、耳鳴り、老人性難聴、背部痛、肩こり、下肢のつばり感、胸痛等	循環器		軽度の血圧上昇、動悸	肝 臓	AST(GOT)、ALT(GPT) の上昇	LDH、γ-GTP の上昇	腎 臓	BUN、クレアチニンの上昇（腎機能の低下）	腎結石	<p>(頻度不明は※)</p> <table><tr><td></td><td>0.1%以上又は頻度不明</td><td>0.1%未満</td></tr><tr><td>消化器</td><td>嘔気、下痢、食欲不振、便秘、嘔吐、胃不快感</td><td>胃痛、口渇、腹部不快感、心窩部痛、腹部膨満感、口内炎</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>いらいら感、不眠、頭痛</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>動悸</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH の上昇</td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td>BUN、クレアチニン、血中尿酸の上昇</td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td>そう痒感</td><td>蕁麻疹、発疹、皮膚乾燥</td></tr><tr><td>眼</td><td></td><td>結膜充血</td></tr><tr><td>骨</td><td>関節周囲の石灰化（化骨形成）※</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>脱力感、けん怠感、背部痛、カル</td></tr></table>		0.1%以上又は頻度不明	0.1%未満	消化器	嘔気、下痢、食欲不振、便秘、嘔吐、胃不快感	胃痛、口渇、腹部不快感、心窩部痛、腹部膨満感、口内炎	精神神経系		いらいら感、不眠、頭痛	循環器		動悸	肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH の上昇		腎臓	BUN、クレアチニン、血中尿酸の上昇		皮膚	そう痒感	蕁麻疹、発疹、皮膚乾燥	眼		結膜充血	骨	関節周囲の石灰化（化骨形成）※		その他		脱力感、けん怠感、背部痛、カル
	2%以上	2%未満																																																																									
消化器		便秘、胃不快感、口渇、胃炎																																																																									
肝 臓		γ-GTP 上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇																																																																									
腎 臓		クレアチニン上昇、BUN 上昇、尿中血陽性、尿中蛋白陽性																																																																									
代 謝	尿中カルシウム増加 (20.3%)， 血中カルシウム増加 (15.0% ^{注2)})	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、末梢性浮腫																																																																									
	0.1～5%未満	0.1%未満																																																																									
消化器	食欲不振、悪心・嘔気、下痢、便秘、胃痛	嘔吐、腹部膨満感、胃部不快感、消化不良、口内異和感、口渇等																																																																									
精 神 神経系		頭痛・頭重、不眠・いらいら感、脱力・けん怠感、めまい、しびれ感、眠気、記憶力・記銘力の減退、耳鳴り、老人性難聴、背部痛、肩こり、下肢のつばり感、胸痛等																																																																									
循環器		軽度の血圧上昇、動悸																																																																									
肝 臓	AST(GOT)、ALT(GPT) の上昇	LDH、γ-GTP の上昇																																																																									
腎 臓	BUN、クレアチニンの上昇（腎機能の低下）	腎結石																																																																									
	0.1%以上又は頻度不明	0.1%未満																																																																									
消化器	嘔気、下痢、食欲不振、便秘、嘔吐、胃不快感	胃痛、口渇、腹部不快感、心窩部痛、腹部膨満感、口内炎																																																																									
精神神経系		いらいら感、不眠、頭痛																																																																									
循環器		動悸																																																																									
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH の上昇																																																																										
腎臓	BUN、クレアチニン、血中尿酸の上昇																																																																										
皮膚	そう痒感	蕁麻疹、発疹、皮膚乾燥																																																																									
眼		結膜充血																																																																									
骨	関節周囲の石灰化（化骨形成）※																																																																										
その他		脱力感、けん怠感、背部痛、カル																																																																									

一般的名称	エルデカルシトール	アルファカルシドール			カルシトリオール		
販売名	エディロールカプセル0.5μg エディロールカプセル0.75μg	アルファロールカプセル0.25μg アルファロールカプセル0.5μg アルファロールカプセル1μg			ロカルトロールカプセル0.25 ロカルトロールカプセル0.5		
	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 注3) 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	皮膚	そう痒感	発疹，熱感			シウム沈着，熱感，発熱，胸痛，月経不順，鼻出血，尿路結石，顔面潮紅，腰痛，下肢痛，四肢の冷え，浮腫
		眼	結膜充血				
		骨		関節周囲の石灰化（化骨形成）			
		その他		嗄声，浮腫			
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため，患者の状態を観察し，十分に注意しながら本剤を投与すること。	4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので用量に注意すること。			5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので用量に注意すること。		

一般的名称	エルデカルシトール	アルファカルシドール	カルシトリオール
販売名	エディロールカプセル0.5μg エディロールカプセル0.75μg	アルファロールカプセル0.25μg アルファロールカプセル0.5μg アルファロールカプセル1μg	ロカルトロールカプセル0.25 ロカルトロールカプセル0.5
	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠する可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤投与中に妊娠が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること。〔ラットでは胎児の骨格異常及び出生児の腎臓の変化が 0.125 μg/kg/日（暴露量は臨床推奨用量での暴露量の6.8倍相当）で、出生児の外形異常（四肢、手根の異常）が 0.5 μg/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 μg/kg/日で認められている。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行することが報告されている。ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、出生児の腎臓の変化等が認められている。〕</p> <p>(3) 本剤の投与中止後の適切な避妊期間は明らかではない。</p>	<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔ヒト妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で大量投与の場合、胎児化骨遅延等がみられている。〕</p> <p>(2) 授乳中は投与を避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔授乳婦への投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で授乳による新生児への移行率は、母動物投与量の1/20に相当する。〕</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 動物実験で催奇形作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 〔ラットで、胎児の化骨遅延（5.0μg/kg/日）、新生児の骨格異常（0.02μg/kg/日）、骨格変異（0.3μg/kg/日）が、ウサギで、胎児の膈ヘルニア（0.04μg/kg/日以上）、四肢異常等の複合奇形（0.08μg/kg/日以上）が報告されている。〕</p> <p>(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。 〔動物実験（ラット）でわずかに乳汁中に移行することが報告されている。〕</p>
	<p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>6. 小児等への投与</p> <p>小児に投与する場合には、血清カルシウム値等の観察を十分に行いながら少量から投与を開始し、漸増投与するなど、過量投与にならぬよう慎重に投与すること。〔幼若ラット経口投与における急性毒性は成熟ラットに比べ強くあらわれている。〕</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>(1) 小児に投与する場合には、血清カルシウム値など観察を十分に行いながら少量から投与を開始し、漸増投与するなど、過量投与にならないよう慎重に投与すること。 〔幼若ラット経口投与における急性毒性は成熟ラットに比べ強くあらわれている。〕</p> <p>(2) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕</p>
	<p>8. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：</p> <p>(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</p>	<p>7. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時</p> <p>(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</p>	<p>8. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：</p> <p>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、更には穿孔をおこして縦</p>

一般的名称	エルデカルシトール	アルファカルシドール	カルシトリオール
販売名	エディロールカプセル0.5μg エディロールカプセル0.75μg	アルファロールカプセル0.25μg アルファロールカプセル0.5μg アルファロールカプセル1μg	ロカルトロールカプセル0.25 ロカルトロールカプセル0.5
	を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (2) 瓶入り包装品を分包する場合、服用時以外薬袋から薬を出さないよう、及び直接光の当たる場所に薬を置かないよう指導すること。	をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (2) 瓶入り包装品を分包する場合、服用時以外薬袋から薬を出さないよう、及び直接光の当たる場所に薬を置かないよう指導すること。	隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
	9. その他の注意 ラット（SD）に2年間経口投与したがん原性試験において、副腎の褐色細胞腫、腎臓の尿細管腫瘍及び甲状腺のC細胞腫瘍の増加が、臨床推奨用量での暴露量の各々0.7、2.8及び7.0倍相当で認められている。これらの所見は血中カルシウム濃度の高値が長期間持続したことによると考えられた。	8. その他の注意 高リン血症のある患者に投与する場合はリン酸結合剤を併用し、血清リン値を下げること。	9. その他の注意 高リン血症のある患者に投与する場合には、リン酸結合剤を併用し、血清リン値を下げること。
添付文書 作成年月		2009年6月改訂（第6版）	2009年6月改訂（第6版）

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	ミノドロン酸水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	アレンドロン酸ナトリウム水和物
販売名	リカルボン錠1mg ボノテオ錠1mg	アクトネル錠17.5mg ベネット錠17.5mg	フォサマック錠35mg ボナロン錠35mg
会社名	小野薬品工業株式会社 アステラス製薬株式会社	味の素製薬株式会社 武田薬品工業株式会社	MSD 株式会社 帝人ファーマ株式会社
承認年月日	2009年1月21日	2007年4月18日	2006年7月26日
再審査年月日	—	—	—
規制区分	劇薬，処方せん医薬品	劇薬，処方せん医薬品	劇薬，処方せん医薬品
化学構造式			
剤型・含量	1錠中，ミノドロン酸水和物1mg	1錠中，リセドロン酸ナトリウム17.5mg	1錠中，アレンドロン酸35mg
効能・効果	骨粗鬆症 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ (1) 本剤の適用にあたっては，日本骨代謝学会の診断基準等を参考に，骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。 (2) 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。	骨粗鬆症，骨ページェット病 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 骨粗鬆症の場合 1. 本剤の適用にあたっては，日本骨代謝学会の原発性骨粗鬆症の診断基準等を参考に骨粗鬆症と確定診断された患者を対象とすること。 2. 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。 骨ページェット病の場合 本剤の適用にあたっては，日本骨粗鬆症学会の「骨 Paget 病の診断と治療ガイドライン」等を参考に骨ページェット病と確定診断された患者を対象とすること。	骨粗鬆症 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ (1) 本剤の適用にあたっては，日本骨代謝学会の診断基準等を参考に，骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。 (2) 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。

一般的名称	ミノドロン酸水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	アレンドロン酸ナトリウム水和物
販売名	リカルボン錠1mg ボノテオ錠1mg	アクトネル錠17.5mg ベネット錠17.5mg	フォサマック錠35mg ボナロン錠35mg
用法・用量	<p>通常、成人にはミノドロン酸水和物として1mgを1日1回、起床時に十分量（約180mL）の水（又はぬるま湯）とともに経口投与する。</p> <p>なお、服用後少なくとも30分は横にならず、飲食（水を除く）並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意> 投与にあたっては次の点を患者に指導すること。</p> <p>(1) 本剤は水（又はぬるま湯）で服用すること。水以外の飲料（Ca、Mg等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む）、食物及び他の薬剤と一緒に服用すると、吸収を妨げることがあるので、起床後、最初の飲食前に服用し、かつ服用後少なくとも30分は水以外の飲食を避ける。</p> <p>(2) 食道及び局所への副作用の可能性を低下させるため、速やかに胃内へと到達させることが重要である。服用に際しては、以下の事項に注意すること。</p> <p>1) 口腔咽頭刺激の可能性があるので、本剤を嚥んだり又は口中で溶かしたりしないこと。</p> <p>2) 十分量（約180mL）の水（又はぬるま湯）とともに服用し、服用後30分は横たわらないこと。</p> <p>3) 就寝時又は起床前に服用しないこと。</p>	<p>○骨粗鬆症の場合 通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして17.5mgを1週間に1回、起床時に十分量（約180mL）の水とともに経口投与する。</p> <p>なお、服用後少なくとも30分は横にならず、水以外の飲食並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。</p> <p>○骨ペーজেット病の場合 通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして17.5mgを1日1回、起床時に十分量（約180mL）の水とともに8週間連日経口投与する。</p> <p>なお、服用後少なくとも30分は横にならず、水以外の飲食並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意> 投与にあたっては次の点を患者に指導すること。</p> <p>1. 水以外の飲料（Ca、Mg等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む）や食物あるいは他の薬剤と同時に服用すると、本剤の吸収を妨げることがあるので、起床後、最初の飲食前に服用し、かつ服用後少なくとも30分は水以外の飲食を避ける。</p> <p>2. 食道炎や食道潰瘍が報告されているので、立位あるいは坐位で、十分量（約180mL）の水とともに服用し、服用後30分は横たわらない。</p> <p>3. 就寝時又は起床前に服用しない。</p> <p>4. 口腔咽頭刺激の可能性があるので嚥まずに、なめずに服用する。</p> <p>5. 食道疾患の症状（嚥下困難又は嚥下痛、胸骨後部の痛み、高度の持続する胸やけ等）があらわれた場合には主治医に連絡する。</p> <p>骨粗鬆症の場合（次の点を患者に指導すること） 本剤は週1回服用する薬剤であり、同一曜日に服用すること。また、本剤の服用を忘れた場合は、翌日に1錠服用し、その後はあらかじめ定めた曜日に服用すること。なお、1日に2錠服用しないこと。</p>	<p>通常、成人にはアレンドロン酸として35mgを1週間に1回、朝起床時に水約180mLとともに経口投与する。</p> <p>なお、服用後少なくとも30分は横にならず、飲食（水を除く）並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意> (1) 本剤は水のみで服用すること。水以外の飲み物（Ca、Mg等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む）、食物及び他の薬剤と一緒に服用すると、吸収を抑制するおそれがある。</p> <p>(2) 食道及び局所への副作用の可能性を低下させるため、速やかに胃内へと到達させることが重要である。服用に際しては、以下の事項に注意すること。</p> <p>1) 起床してすぐにコップ1杯の水（約180mL）とともに服用すること。</p> <p>2) 口腔咽頭部に潰瘍を生じる可能性があるため、本剤を嚥んだり又は口中で溶かしたりしないこと</p> <p>3) 本剤を服用後、少なくとも30分経ってからその日の最初の食事を摂り、食事を終えるまで横にならないこと。</p> <p>4) 就寝時又は起床前に服用しないこと。</p>

一般的名称	ミノドロン酸水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	アレンドロン酸ナトリウム水和物
販売名	リカルボン錠1mg ボノテオ錠1mg	アクトネル錠17.5mg ベネット錠17.5mg	フォサマック錠35mg ボナロン錠35mg
		骨ページェット病の場合 再治療は少なくとも 2カ月間の休業期間 をおき、生化学所見が正常化しない場合及び症状の進行が明らかな場合にのみ行うこと。	
禁忌	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 食道狭窄又はアカラシア（食道弛緩不能症）等の食道通過を遅延させる障害のある患者〔本剤の食道通過が遅延することにより、食道局所における副作用発現の危険性が高くなる。〕 (2) 服用時に上体を30分以上起こしていることのできない患者 (3) 本剤の成分あるいは他のビスホスホネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者 (4) 低カルシウム血症の患者〔血清カルシウム値が低下し低カルシウム血症の症状が悪化するおそれがある。〕 (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 1. 食道狭窄又はアカラシア（食道弛緩不能症）等の食道通過を遅延させる障害のある患者 〔本剤の食道通過が遅延することにより、食道局所における副作用発現の危険性が高くなる。〕 2. 本剤の成分あるいは他のビスフォスフォネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者 3. 低カルシウム血症の患者 〔血清カルシウム値が低下し低カルシウム血症の症状が悪化するおそれがある。〕 4. 服用時に立位あるいは坐位を30分以上保てない患者 5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 6. 高度な腎障害のある患者 〔クレアチニンクリアランス値が約30 mL/分未満の患者では排泄が遅延するおそれがある。〕（【薬物動態】の項参照）	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 食道狭窄又はアカラシア（食道弛緩不能症）等の食道通過を遅延させる障害のある患者〔本剤の食道通過が遅延することにより、食道局所における副作用発現の危険性が高くなる。〕 (2) 30分以上上体を起こしていることや立っていることのできない患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕 (3) 本剤の成分あるいは他のビスホスホネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者 (4) 低カルシウム血症の患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎、又は潰瘍等の上部消化管障害がある患者〔上部消化管粘膜に対し、刺激作用を示すことがあるので基礎疾患を悪化させるおそれがある。〕 (2) 重篤な腎障害のある患者〔排泄が遅延するおそれがある。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 嚥下困難がある患者又は食道、胃、十二指腸の潰瘍又は食道炎等の上部消化管障害がある患者 〔食道通過の遅延又は上部消化管粘膜刺激による基礎疾患の悪化をきたすおそれがある。〕 (2) 腎障害のある患者 〔排泄が遅延するおそれがある。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎、又は潰瘍等の上部消化管障害がある患者〔上部消化管粘膜に対し、刺激作用を示すことがあるので基礎疾患を悪化させるおそれがある。〕 (2) 重篤な腎機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕

一般的名称	ミノドロン酸水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	アレンドロン酸ナトリウム水和物
販売名	リカルボン錠1mg ボノテオ錠1mg	アクトネル錠17.5mg ベネット錠17.5mg	フォサマック錠35mg ボナロン錠35mg
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 上部消化管に関する副作用が報告されているので、これらの症状があらわれた場合は、本剤の服用を中止して診察を受けるよう指導すること。</p> <p>(2) 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。</p> <p>(3) 患者の食事によるカルシウム、ビタミン D の摂取が不十分な場合は、カルシウム又はビタミン D を補給すること。ただし、カルシウム補給剤及びカルシウム、アルミニウム、マグネシウム含有製剤は、本剤の吸収を妨げることがあるので、服用時刻を変えて服用させること。（「相互作用」の項参照）</p> <p>(4) ビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、投与経路によらず顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが拔牙等の歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。</p> <p>本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて拔牙等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに、拔牙等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。</p> <p>(5) ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部のストレス骨折が発現したとの報告があるので、X 線検査等を実施し、十分に観察しながら慎重に投与すること。こ</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 患者の食事によるカルシウム、ビタミン D の摂取が不十分な場合は、カルシウム又はビタミン D を補給すること。特に骨ペーজেット病患者は、骨代謝回転が著しく亢進しているので注意すること。ただし、カルシウム補給剤及びカルシウム、アルミニウム、マグネシウム含有製剤は、本剤の吸収を妨げることがあるので、服用時刻を変えて服用させること。（「相互作用」の項参照）</p> <p>(2) 本剤を含むビスフォスフォネート系薬剤による治療を受けている患者において、投与経路によらず顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが拔牙等の歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。</p> <p>本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて拔牙等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに、拔牙等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。</p> <p>(3) ビスフォスフォネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部のストレス骨折が発現したとの報告があるので、X 線検査等を実施し、十分に観察しながら慎重に投与すること。この骨折では、X 線検査時に骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられ、完全骨折が起こる数週間から数カ月前に、罹患部位の前駆痛があるため、そのような場合には適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で骨折が起きた場合</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は他のビスホスホネート系薬剤と同様に、咽喉頭、食道等の粘膜に対し局所刺激症状を引き起こすおそれがある。特に適切に服用しない患者では、食道、口腔内に重度の副作用が発現する可能性があるため、服用法について患者を十分指導し、理解させること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕</p> <p>(2) 本剤の投与により、上部消化管に関する副作用が報告されているので、観察を十分に行い、副作用の徴候又は症状（嚥下困難、嚥下痛又は胸骨下痛の発現又は胸やけの発現・悪化等）に注意し、患者に対して、これらの症状があらわれた場合は、本剤の服用を中止して診察を受けるよう指導すること。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(3) 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。</p> <p>(4) 患者には、食事等から十分なカルシウムを摂取させること。</p> <p>(5) 低カルシウム血症のある患者は、本剤投与前に低カルシウム血症を治療すること。また、ビタミン D 欠乏症又はビタミン D 代謝異常のようなミネラル代謝障害がある場合には、あらかじめ治療を行うこと。</p> <p>(6) 本剤を含むビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、投与経路によらず顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが拔牙等の歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。</p> <p>本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて拔牙等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに、拔牙等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる</p>

一般的名称	ミノドロロン酸水和物	リセドロロン酸ナトリウム水和物	アレンドロン酸ナトリウム水和物																		
販売名	リカルボン錠1mg ボノテオ錠1mg	アクトネル錠17.5 mg ベネット錠17.5 mg	フォサマック錠35 mg ボナロン錠35 mg																		
	の骨折では、X線検査時に骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられ、完全骨折が起こる数週間から数ヶ月前に、罹患部位の前駆痛があるため、そのような場合には適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で骨折が起きた場合は、他方の大腿骨の画像検査も行うこと。	は、他方の大腿骨の画像検査も行うこと。 骨粗鬆症の場合 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。	限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕 (7)ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性の大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部のストレス骨折が発現したとの報告があるので、X線検査等を実施し、十分に観察しながら慎重に投与すること。この骨折では、X線検査時に骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられ、完全骨折が起こる数週間から数ヶ月前に、罹患部位の前駆痛があるため、そのような場合には適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で骨折が起きた場合は、他方の大腿骨の画像検査も行うこと。																		
	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>水以外の飲料，食物 特に牛乳や乳製品のような高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン（カルシウム，鉄，マグネシウム，アルミニウム等）含有製剤 ミネラル入りビタミン剤，制酸剤等</td><td>同時に服用すると本剤の吸収に影響を与えるおそれがあるので、本剤の服用後少なくとも30分は左記の飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう、患者を指導すること。</td><td>本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので、併用すると本剤の吸収を低下させる。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	水以外の飲料，食物 特に牛乳や乳製品のような高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン（カルシウム，鉄，マグネシウム，アルミニウム等）含有製剤 ミネラル入りビタミン剤，制酸剤等	同時に服用すると本剤の吸収に影響を与えるおそれがあるので、本剤の服用後少なくとも30分は左記の飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう、患者を指導すること。	本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので、併用すると本剤の吸収を低下させる。	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること：同時に摂取・服用しないこと） <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>水以外の飲料，食物 特に牛乳，乳製品などの高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン（カルシウム，マグネシウム，鉄，アルミニウム等）含有製剤 制酸剤，ミネラル入りビタミン剤等</td><td>同時に服用すると本剤の吸収が妨げられることがあるので、起床後，最初の飲食前に本剤を服用し，かつ服用後少なくとも30分は左記の飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう，患者を指導すること。</td><td>カルシウム等と錯体を形成する。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	水以外の飲料，食物 特に牛乳，乳製品などの高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン（カルシウム，マグネシウム，鉄，アルミニウム等）含有製剤 制酸剤，ミネラル入りビタミン剤等	同時に服用すると本剤の吸収が妨げられることがあるので、起床後，最初の飲食前に本剤を服用し，かつ服用後少なくとも30分は左記の飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう，患者を指導すること。	カルシウム等と錯体を形成する。	3. 相互作用 〔併用注意〕（併用に注意すること） <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>カルシウム，マグネシウム等の金属を含有する経口剤： カルシウム補給剤 制酸剤 マグネシウム製剤等</td><td>本剤の服用後少なくとも30分経ってから服用すること。</td><td>本剤は多価の陽イオン（Ca，Mg等）とキレートを形成することがあるので、併用すると本剤の吸収を低下させる。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	カルシウム，マグネシウム等の金属を含有する経口剤： カルシウム補給剤 制酸剤 マグネシウム製剤等	本剤の服用後少なくとも30分経ってから服用すること。	本剤は多価の陽イオン（Ca，Mg等）とキレートを形成することがあるので、併用すると本剤の吸収を低下させる。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
水以外の飲料，食物 特に牛乳や乳製品のような高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン（カルシウム，鉄，マグネシウム，アルミニウム等）含有製剤 ミネラル入りビタミン剤，制酸剤等	同時に服用すると本剤の吸収に影響を与えるおそれがあるので、本剤の服用後少なくとも30分は左記の飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう、患者を指導すること。	本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので、併用すると本剤の吸収を低下させる。																			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
水以外の飲料，食物 特に牛乳，乳製品などの高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン（カルシウム，マグネシウム，鉄，アルミニウム等）含有製剤 制酸剤，ミネラル入りビタミン剤等	同時に服用すると本剤の吸収が妨げられることがあるので、起床後，最初の飲食前に本剤を服用し，かつ服用後少なくとも30分は左記の飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう，患者を指導すること。	カルシウム等と錯体を形成する。																			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
カルシウム，マグネシウム等の金属を含有する経口剤： カルシウム補給剤 制酸剤 マグネシウム製剤等	本剤の服用後少なくとも30分経ってから服用すること。	本剤は多価の陽イオン（Ca，Mg等）とキレートを形成することがあるので、併用すると本剤の吸収を低下させる。																			

一般的名称	ミノドロン酸水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	アレンドロン酸ナトリウム水和物
販売名	リカルボン錠1 mg ボノテオ錠1 mg	アクトネル錠17.5 mg ベネット錠17.5 mg	フォサマック錠35 mg ボナロン錠35 mg
	<p>4. 副作用</p> <p>承認時までの調査における1,108例中206例（18.6%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものは胃・腹部不快感35例（3.2%）、腹痛27例（2.4%）、血中カルシウム減少22例（2.0%）及び胃炎15例（1.4%）等であった。（承認時）</p>	<p>4. 副作用</p> <p>骨粗鬆症：国内の臨床試験で週1回リセドロン酸ナトリウムとして17.5 mg が投与された例における臨床検査値の異常を含む副作用発現頻度は24.9%（62／249例）であり、自他覚的副作用は17.3%（43／249例）に、臨床検査値異常変動は8.8%（22／249例）にみられた。主な副作用は胃不快感（6.0%）、便秘（2.4%）、上腹部痛（1.6%）等の消化器症状、γ-GTP 増加（2.4%）、AST（GOT）増加（1.6%）、ALT（GPT）増加（1.2%）等の肝機能検査値異常であった。</p> <p>骨ペーজেット病：国内の臨床試験で1日1回リセドロン酸ナトリウムとして17.5 mg が投与された例における副作用発現頻度は25.0%（3／12例）であり、その内訳は、下痢、胃不快感、末梢性浮腫であった。また、外国の臨床試験で1日1回リセドロン酸ナトリウムとして30 mg が投与された例における副作用発現頻度は47.5%（29／61例）であり、主な副作用は下痢（11.5%）、悪心、関節痛（各8.2%）、頭痛（4.9%）及び腹痛、便秘、排便回数増加、鼻咽頭炎（各3.3%）であった。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>臨床試験（治験）</p> <p>国内における本剤（35 mg／週）投与と5 mg（5 mg／日）投与との二重盲検比較試験結果</p> <p>本剤（35 mg／週）投与の安全性評価対象168例中22例（8.1%）に28件の副作用が認められ、対照薬（5 mg／日）投与では安全性評価対象156例中28例（17.9%）に34件の副作用が認められた。主な症状は消化管障害であり、本剤（35 mg／週）では24件（上腹部痛4件（2.4%）、胃不快感4件（2.4%）、胃潰瘍3件（1.8%）、胃炎3件（1.8%）等）、対照薬（5 mg／日）では25件（胃不快感5件（3.2%）、便秘3件（1.9%）等）であった。また、臨床検査値異常変動は本剤（35 mg／週）では168例中6例（3.6%）に10件認められ、対照薬（5 mg／日）では156例中6例（3.8%）に7件認められた。主なものは本剤（35 mg／週）ではγ-GTP 上昇4件（2.4%）、AST（GOT）上昇2件（1.2%）、ALT（GPT）上昇2件（1.2%）であり、対照薬（5 mg／日）ではγ-GTP 上昇2件（1.3%）であった。なお、5%を超える頻度の副作用は認められておらず、本剤（35 mg／週）投与と対照薬（5 mg／日）投与との副作用発現率は同程度であった。</p>
			<p>（参考）</p> <p>国内における5 mg 製剤（5 mg／日）の臨床試験（治験）及び特定使用成績調査結果</p> <p>臨床試験（治験）</p> <p>安全性評価対象718例中140例（19.5%）に218件の副作用が認められた。主な症状は消化管障害126件（嘔気18件（2.5%）、便秘14件（1.9%）、下痢13件（1.8%）、胃炎10件（1.4%）、胃痛10件（1.4%）等）であった。また、臨床検査値異常変動は676例中102例（15.1%）に194件認められ、主なものはLDH上昇（3.4%）、CK（CPK）上昇（2.6%）であった。なお、5%を超える頻度の副作用は認められていない。〔承認時〕</p>

一般的名称	ミノドロン酸水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	アレンドロン酸ナトリウム水和物
販売名	リカルボン錠1 mg ボノテオ錠1 mg	アクトネル錠17.5 mg ベネット錠17.5 mg	フォサマック錠35 mg ボナロン錠35 mg
	<p>(1) 重大な副作用 上部消化管障害 十二指腸潰瘍（0.3%），胃潰瘍（0.1%）等の上部消化管障害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。</p> <p>(2) 重大な副作用（類薬） 1) 低カルシウム血症 他のビスホスホネート系薬剤において痙攣，テタニー，しびれ，失見当識，QT延長等を伴う低カルシウム血症があらわれるとの報告があるので，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し，適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 肝機能障害，黄疸</p>	<p>(1) 重大な副作用 1) 上部消化管障害：食道穿孔（頻度不明）^{注)}，食道狭窄（頻度不明）^{注)}，食道潰瘍（頻度不明）^{注)}，胃潰瘍（頻度不明）^{注)}，食道炎（頻度不明）^{注)}，十二指腸潰瘍（頻度不明）^{注)}）等の上部消化管障害が報告されているので，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。（【禁忌】，「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）</p> <p>2) 肝機能障害，黄疸（いずれも頻度不明）^{注)}：AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTPの著しい上昇を伴う肝機能障害，黄疸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し，適切な処置を行うこと。</p>	<p>特定使用成績調査 安全性評価対象4,079例中523例（12.8%）に643件（臨床検査値異常変動を含む）の副作用が認められた。副作用発現頻度は，高齢者女性に関する調査（観察期間26週間）14.9%（58例／390例），男性に関する調査（観察期間52週間）9.6%（14例／146例），腎機能障害・肝機能障害患者に関する調査（観察期間26週間，対象は全ての骨粗鬆症患者）12.7%（451例／3,543例）であった。また，腎機能障害・肝機能障害患者に関する調査における腎機能障害患者での副作用発現頻度は12.7%（13例／102例），肝機能障害患者での副作用発現頻度は15.3%（23例／150例）であった。</p> <p>安全性評価対象4,079例における主な副作用は胃不快感101件（2.5%），胃痛・心窩部痛55件（1.3%），消化不良46件（1.1%），嘔気33件（0.8%），下痢31件（0.8%），便秘23件（0.6%），胃炎21件（0.5%）であった。 〔再審査終了時〕</p> <p>副作用の頻度は5 mg製剤（5 mg／日）の臨床試験（治験）と特定使用成績調査のいずれか高い方を記載した。</p> <p>(1) 重大な副作用 1) 食道・口腔内障害：食道障害（食道穿孔（頻度不明）^{注1)}，食道狭窄（頻度不明）^{注1)}，食道潰瘍（0.05%）^{注3)}，食道炎（0.42%）^{注2)}，食道びらん（頻度不明）^{注1)}があらわれることがある。観察を十分に行い，徴候又は症状（吐血，下血，貧血，嚥下困難，嚥下痛，胸骨下痛，胸やけ，口腔内異和感，口内痛の発現・悪化等）に注意し，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 2) 胃・十二指腸障害：（出血性）胃・十二指腸潰瘍（0.32%）^{注3)}，出血性胃炎（0.02%）^{注3)}があらわれることがある。観察を十分に行い，徴候又は症状（吐血，下血，貧血，上腹部痛，心窩部痛，上腹部不快感の発</p>

一般的名称	ミノドロン酸水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	アレンドロン酸ナトリウム水和物
販売名	リカルボン錠1mg ボノテオ錠1mg	アクトネル錠17.5mg ベネット錠17.5mg	フォサマック錠35mg ボナロン錠35mg
	<p>他のビスホスホネート系薬剤において重篤な肝機能障害、黄疸があらわれるとの報告があるので、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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎 他のビスホスホネート系薬剤において顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることが報告されているので、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。</p> <p>(3) その他の副作用 次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。</p>	<p>3) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎（頻度不明）^{注1)}：顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 注) 自発報告あるいは外国からの報告</p> <p>(2) その他の副作用 以下の副作用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。</p>	<p>現・悪化等）に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）^{注1)}：AST（GOT），ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害、黄疸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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 低カルシウム血症（0.15%）^{注3)}：痙攣，テタニー，しびれ，失見当識，QT延長等を伴う低カルシウム血症があらわれることがあるので，異常が認められた場合にはカルシウム剤の点滴投与等を考慮すること。</p> <p>5) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）（いずれも頻度不明）^{注1)}：表皮皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）等の重篤な皮膚症状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直ちに適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎（頻度不明）^{注1)}：顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。 注1) 自発報告あるいは海外において認められている。 注2) 国内における5 mg 製剤（5 mg／日）の臨床試験（治験）の頻度 注3) 国内における5 mg 製剤（5 mg／日）の特定使用成績調査の頻度</p> <p>(2) その他の副作用 次のような症状又は異常があらわれた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>

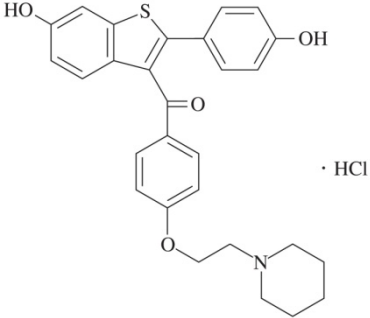
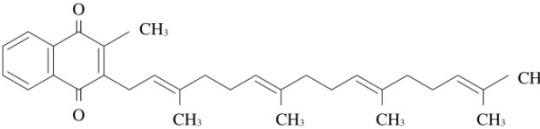
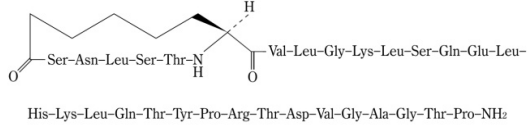
一般の名称	ミノドロン酸水和物				リセドロン酸ナトリウム水和物				アレンドロン酸ナトリウム水和物				
販売名	リカルボン錠1mg ボノテオ錠1mg				アクトネル錠17.5 mg ベネット錠17.5 mg				フォサマック錠35 mg ボナロン錠35 mg				
		1～5%未満	1%未満	頻度不明*		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)	種類/頻度	頻度不明 ^(注1)	1～5%未満	1%未満
	過敏症		発疹，そう痒，アレルギー性皮膚炎		消化器	胃不快感	便秘，上腹部痛	悪心，胃炎，下痢，腹部膨満感，消化不良（胸やけ），味覚異常	口内炎，口渇，嘔吐，食欲不振，軟便，おくび，舌炎，十二指腸炎，鼓腸		鼓腸放屁	嘔気 ^(注2) ，便秘 ^(注2) ，下痢 ^(注2) ，胃痛・心窩部痛 ^(注2) ，胃炎 ^(注2) ，胃不快感 ^(注2) ，消化不良 ^(注2)	口内乾燥 ^(注2) ，腹痛 ^(注2) ，嘔吐 ^(注2) ，食欲不振 ^(注2) ，腹部膨満感 ^(注2) ，腹部不快感・胃重感 ^(注2) ，口内炎 ^(注2) ，嚥下困難 ^(注3) ，胃酸逆流 ^(注3) ，咽喉頭痛 ^(注3) ，咽喉頭不快感 ^(注3) ，おくび ^(注3)
	消化器	胃・腹部不快感，腹痛，胃炎	逆流性食道炎，悪心，嘔吐，下痢，便秘，腹部膨満，消化不良，食欲不振，口内炎，口唇炎		過敏症			そう痒症，発疹	紅斑，蕁麻疹，皮膚炎（水疱性を含む），血管浮腫	皮膚・皮膚付属器	紅斑		発疹 ^(注2) ，かゆみ ^(注2) ，脱毛 ^(注2) ，湿疹 ^(注2) ，蕁麻疹 ^(注3)
	血液		白血球減少，赤血球減少，血小板減少，単球増加		肝臓		γ-GTP 増加，AST（GOT）増加，ALT（GPT）増加	血中アルカリホスファターゼ増加	LDH 増加	血液		貧血（赤血球数減少，ヘモグロビン低下等） ^(注2) ，白血球数減少 ^(注2)	血小板数減少 ^(注2)
	肝臓		AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，γ-GTP 上昇，ビリルビン上昇，アルカリホスファターゼ上昇，LDH 上昇		眼				眼痛，霧視，ぶどう膜炎	肝臓		肝機能異常（AST(GOT) 上昇，ALT(GPT) 上昇，γ-GTP 上昇等） ^(注2)	
	腎臓		BUN 上昇，尿酸上昇，クレアチニン上昇		血液			貧血，白血球数減少	好中球数減少，リンパ球数増加	腎臓			BUN 上昇 ^(注2) ，頻尿 ^(注3)
	筋・骨格系	血中カルシウム減少	アルカリホスファターゼ減少，CK（CPK）上昇		精神神経系			めまい	頭痛，感覚減退（しびれ），耳鳴，傾眠	中枢・末梢神経系		頭痛 ^(注2)	浮動性めまい ^(注2) ，回転性めまい ^(注2) ，知覚減退 ^(注2)
	精神神経系		しびれ，坐骨神経痛，めまい		筋・骨格系			筋・骨格痛（関節痛，背部痛，骨痛，筋痛，頸部痛等）	血中カルシウム減少	筋・骨格系			関節痛 ^(注2, 4) ，背（部）痛 ^(注2, 4) ，筋肉痛 ^(注2, 4) ，骨痛 ^(注3, 4) ，筋痙攣 ^(注3)
	その他		胸痛，コレステロール増加，脱毛，膀胱炎，副鼻腔炎，けん怠感，血圧上昇，血中リン上昇，血中リン減少	顔面浮腫	その他		尿潜血陽性	けん怠感，BUN 増加，血中アルカリホスファターゼ減少，血中リン減少	尿中 β ₂ ミクログロブリン増加，浮腫（顔面，四肢等），ほてり，無力症（疲労，脱力等），動悸，脱毛，血圧上昇，発熱	精神・神経系			不眠（症） ^(注2)
	※：頻度不明は自発報告による。				各副作用の頻度区分は，国内における骨粗鬆症の臨床試験成績に基づく。								

一般的名称	ミノドロン酸水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	アレンドロン酸ナトリウム水和物			
販売名	リカルボン錠1 mg ボノテオ錠1 mg	アクトネル錠17.5 mg ベネット錠17.5 mg	フォサマック錠35 mg ボナロン錠35 mg			
		注) 自発報告あるいは外国からの報告	電解質代謝			血清リン低下 ^{注2)} ，血清カリウム上昇 ^{注2)}
			眼	ぶどう膜炎，眼症状（かすみ，異和感等），強膜炎，上強膜炎		
			その他	血管浮腫，ほてり（顔面紅潮，熱感等）	LDH 上昇 ^{注2)} ，CK(CPK)上昇 ^{注2)}	総コレステロール値上昇 ^{注2)} ，胸痛 ^{注2)} ，けん怠（感） ^{注2)} ，味覚倒錯 ^{注2)} ，血清アルブミン低下 ^{注2)} ，末梢性浮腫 ^{注2)} ，下肢痛 ^{注2)} ，顔面浮腫 ^{注3)} ，動悸 ^{注3)} ，脱力（感） ^{注3)} ，発熱 ^{注3)} ，気分不良 ^{注3)}
			注1) 自発報告あるいは海外において認められている。 注2) 国内における5 mg 製剤（5 mg／日）の臨床試験（治験）の頻度 注3) 国内における5 mg 製剤（5 mg／日）の特定使用成績調査の頻度 注4) 投与初日から数ヵ月後に，まれに，日常生活に支障を来たような激しい痛みを生じることが報告されている。なお，ほとんどが投与中止により軽快している。			

一般的名称	ミノドロン酸水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	アレンドロン酸ナトリウム水和物
販売名	リカルボン錠1mg ボノテオ錠1mg	アクトネル錠17.5mg ベネット錠17.5mg	フォサマック錠35mg ボナロン錠35mg
	<p>5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔他のビスホスホネート系薬剤と同様，生殖試験（ラット）において，低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡並びに出生率の低下等がみられている。〕</p> <p>(2) ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので，妊娠する可能性のある婦人へは，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。〔全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。〕</p> <p>(3) 授乳中の婦人には，本剤投与中は授乳を中止させること。〔母動物（ラット）へ投与した場合，乳汁中に移行することが示されている。〕</p> <p>6. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>7. 過量投与</p> <p>(1) 症状 低カルシウム血症，上部消化管障害（胃不調，胸やけ，食道炎，胃炎，又は胃潰瘍等）が発現する可能性がある。</p> <p>(2) 処置 吸収を抑えるために，多価陽イオンを含有する制酸剤あるいは牛乳を投与する。また，未吸収薬剤を除去するために胃洗浄を考慮する。なお，低カルシウム血症には必要に応じて，カルシウムの静脈内投与等の処置を行う。</p>	<p>5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 〔他のビスホスホネート系薬剤と同様，生殖試験（ラット）において，低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡並びに胎児の骨化遅延等がみられている。〕</p> <p>(2) ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので，妊娠する可能性のある婦人へは，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。 〔全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。〕</p> <p>(3) 授乳中の婦人に投与することを避け，やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。 〔母動物（ラット）へ投与後授乳された乳児への移行がわずかに認められている。〕</p> <p>6. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>7. 過量投与</p> <p>(1) 徴候・症状 過量投与により血清カルシウムが低下し，低カルシウム血症の症状・徴候があらわれる可能性がある。</p> <p>(2) 処置 吸収を抑えるために，多価陽イオンを含有する制酸剤あるいは牛乳を投与する。また，未吸収薬剤を除去するために胃洗浄を考慮する。必要に応じ，カルシウムの静脈内投与等の処置を行う。</p>	<p>5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔使用経験がない。〕</p> <p>(2) ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので，妊娠する可能性のある婦人へは，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。〔全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。〕</p> <p>(3) 授乳中の婦人には，本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）でアレンドロン酸が乳汁中に移行することが報告されている。〕</p> <p>6. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕</p> <p>7. 過量投与 徴候・症状：低カルシウム血症，低リン酸血症，並びに上部消化管障害（胃不調，胸やけ，食道炎，胃炎，又は潰瘍等）が発現することがある。 処置：アレンドロン酸と結合させるために，ミルクあるいは制酸剤等の投与を考慮する。 食道に対する刺激の危険性があるので嘔吐を誘発してはならず，患者を立たせるか，上体を起こして座らせること。</p>

一般的名称	ミノドロン酸水和物	リセドロン酸ナトリウム水和物	アレンドロン酸ナトリウム水和物
販売名	リカルボン錠1mg ボノテオ錠1mg	アクトネル錠17.5mg ベネット錠17.5mg	フォサマック錠35mg ボナロン錠35mg
	8. 適用上の注意 薬剤交付時：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，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）	8. 適用上の注意 薬剤交付時 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，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	8. 適用上の注意 薬剤交付時： 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に刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
添付文書 作成年月	リカルボン錠1mg：2010年6月改訂（第4版） ボノテオ錠1mg：2010年6月改訂（第5版）	アクトネル錠17.5mg：2010年6月改訂（第9版） ベネット錠17.5mg：2010年6月改訂（第6版）	フォサマック錠35mg：2010年10月改訂（第7版） ボナロン錠35mg：2010年6月改訂（第6版）

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (3)

一般の名称	ラロキシフェン塩酸塩	メナテトレノン	エルカトニン
販売名	エビスタ錠60 mg	グラケーカプセル15 mg	エルシトニン注10単位
会社名	日本イーライリリー株式会社	エーザイ株式会社	旭化成ファーマ株式会社
承認年月日	2004年1月29日	1995年6月30日	1982年6月15日
再審査年月日	—	2009年6月19日	1989年1月4日
規制区分	処方せん医薬品	—	劇薬, 処方せん医薬品
化学構造式			
剤型・含量	1錠中, ラロキシフェン塩酸塩60 mg	1カプセル中, メナテトレノン15 mg	1アンプル1 mL 中, エルカトニン 10エルカトニン単位
効能・効果	閉経後骨粗鬆症	骨粗鬆症における骨量・疼痛の改善	骨粗鬆症における疼痛
用法・用量	通常, ラロキシフェン塩酸塩として, 1日1回60 mg を経口投与する。	通常, 成人にはメナテトレノンとして1日45 mg を3回に分けて食後に経口投与する。	通常, 成人には1回エルカトニンとして10エルカトニン単位を週2回筋肉内注射する。 なお, 症状により適宜増減する。

一般的名称	ラロキシフェン塩酸塩	メナテレノン	エルカトニン
販売名	エビスタ錠60 mg	グラケーカプセル15 mg	エルシトニン注10単位
禁忌	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 深部静脈血栓症，肺塞栓症，網膜静脈血栓症等の静脈血栓塞栓症のある患者又はその既往歴のある患者〔副作用として静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症，肺塞栓症，網膜静脈血栓症を含む）が報告されており，このような患者に投与するとこれらの症状が増悪することがある（「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照）。〕 2. 長期不動状態（術後回復期，長期安静期等）にある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕 3. 抗リン脂質抗体症候群の患者〔本症候群の患者は静脈血栓塞栓症を起こしやすいとの報告がある。〕 4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦〔「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照〕 5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 	<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <p>ワルファリンカリウム投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p>	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 肝障害のある患者〔安全性は確立していない（「薬物動態」の項参照）。〕 (2) 経口エストロゲン療法にて顕著な高トリグリセリド血症（>500 mg/dL）の既往のある患者〔本剤服用により血清トリグリセリド上昇がみられることがあるため，血清トリグリセリド値のモニターを行うこと。〕 (3) 腎障害のある患者〔安全性は確立していない（「薬物動態」の項参照）。〕 <p>2. 重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤の服用により，静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症，肺塞栓症，網膜静脈血栓症を含む）があらわれることがあるので，次のような症状があらわれた場合は投与を中止すること。 また，患者に対しては，次のような症状が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう，あらかじめ説明すること。 症状：下肢の疼痛・浮腫，突然の呼吸困難，息切れ，胸痛，急性視力障害等 (2) 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症，肺塞栓症，網膜静脈血栓症を含む）のリスクが上昇するため，長期不動 	<p>1. 重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤の適用にあたっては，厚生省「老人性骨粗鬆症の予防及び治療法に関する総合的研究班」の診断基準（骨量減少の有無，骨折の有無，腰背痛の有無などの総合による）等を参考に，骨粗鬆症との診断が確立し，骨量減少・疼痛がみられる患者を対象とすること。 (2) 発疹，発赤，そう痒等があらわれた場合には投与を中止すること。 	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 発疹（紅斑，膨疹等）等の過敏症状を起こしやすい体質の患者 (2) 気管支喘息又はその既往歴のある患者〔喘息発作を誘発するおそれがある。〕 <p>2. 重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤はポリペプチド製剤であり，ショックを起こすことがあるので，アレルギー既往歴，薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。 (2) ラットに1年間大量皮下投与した慢性毒性試験において，下垂体腫瘍の発生頻度の増加がみられたとの報告があるので，長期にわたり漫然と投与しないこと。〔「9.その他の注意」の項参照〕

一般的名称	ラロキシフェン塩酸塩	メナテトレノン	エルカトニン											
販売名	エビスタ錠60 mg	グラケーカプセル15 mg	エルシトニン注10単位											
	状態（術後回復期，長期安静期等）に入る3日前には本剤の服用を中止し，完全に歩行可能になるまでは投与を再開しないこと。													
	(3) 患者のカルシウム及び／又はビタミン D の摂取量が十分でない場合は，カルシウム及び／又はビタミン D をそれぞれ補給すること。													
	3. 相互作用													
	併用注意（併用に注意すること）													
	<table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>陰イオン交換樹脂 コレステラミン</td><td>本剤の血中濃度が低下する。</td><td>本剤がコレステラミンに吸着され，消化管内からの吸収量が低下することが知られている。その他の陰イオン交換樹脂についても同様の可能性が考えられる。</td></tr><tr><td>クマリン系抗凝血剤 ワルファリン</td><td>プロトロンビン時間の減少が報告されている。本剤による治療の開始あるいは終了の際，プロトロンビン時間を注意深くモニターする必要がある。</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>アンピシリン</td><td>本剤の血中濃度が低下するおそれがある。</td><td>アンピシリンにより腸内細菌叢が減少することにより本剤の腸肝循環が低下するためと考えられる。</td></tr></table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	陰イオン交換樹脂 コレステラミン	本剤の血中濃度が低下する。	本剤がコレステラミンに吸着され，消化管内からの吸収量が低下することが知られている。その他の陰イオン交換樹脂についても同様の可能性が考えられる。	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	プロトロンビン時間の減少が報告されている。本剤による治療の開始あるいは終了の際，プロトロンビン時間を注意深くモニターする必要がある。	機序不明	アンピシリン	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
陰イオン交換樹脂 コレステラミン	本剤の血中濃度が低下する。	本剤がコレステラミンに吸着され，消化管内からの吸収量が低下することが知られている。その他の陰イオン交換樹脂についても同様の可能性が考えられる。												
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	プロトロンビン時間の減少が報告されている。本剤による治療の開始あるいは終了の際，プロトロンビン時間を注意深くモニターする必要がある。	機序不明												
アンピシリン	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	アンピシリンにより腸内細菌叢が減少することにより本剤の腸肝循環が低下するためと考えられる。												
		2. 相互作用												
		併用禁忌（併用しないこと）												
		<table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>ワルファリン カリウム （ワーファリン）</td><td>ワルファリンの期待薬効が減弱する可能性がある。 患者がワルファリン療法を必要とする場合はワルファリン療法を優先し，本剤の投与を中止する。プロトロンビン時間，トロンボテストなど血液凝固能検査を実施し，ワルファリンが維持量に達するまで定期的にモニタリングを行う。</td><td>ワルファリンは肝細胞内のビタミン K 代謝サイクルを阻害し，凝固能のない血液凝固因子を産生することにより抗凝固作用，血栓形成の予防作用を示す製剤である。本剤はビタミン K₂製剤であるため，ワルファリンと併用するとワルファリンの作用を減弱する。</td></tr></table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ワルファリン カリウム （ワーファリン）	ワルファリンの期待薬効が減弱する可能性がある。 患者がワルファリン療法を必要とする場合はワルファリン療法を優先し，本剤の投与を中止する。プロトロンビン時間，トロンボテストなど血液凝固能検査を実施し，ワルファリンが維持量に達するまで定期的にモニタリングを行う。	ワルファリンは肝細胞内のビタミン K 代謝サイクルを阻害し，凝固能のない血液凝固因子を産生することにより抗凝固作用，血栓形成の予防作用を示す製剤である。本剤はビタミン K ₂ 製剤であるため，ワルファリンと併用するとワルファリンの作用を減弱する。					
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
ワルファリン カリウム （ワーファリン）	ワルファリンの期待薬効が減弱する可能性がある。 患者がワルファリン療法を必要とする場合はワルファリン療法を優先し，本剤の投与を中止する。プロトロンビン時間，トロンボテストなど血液凝固能検査を実施し，ワルファリンが維持量に達するまで定期的にモニタリングを行う。	ワルファリンは肝細胞内のビタミン K 代謝サイクルを阻害し，凝固能のない血液凝固因子を産生することにより抗凝固作用，血栓形成の予防作用を示す製剤である。本剤はビタミン K ₂ 製剤であるため，ワルファリンと併用するとワルファリンの作用を減弱する。												
		3. 相互作用												
		併用注意（併用に注意すること）												
		<table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>ビスホスホン 酸塩系骨吸収抑制剤 パミドロン酸 二ナトリウム 水和物等</td><td>血清カルシウムが急速に低下するおそれがある。 高度の低カルシウム血症があらわれた場合には投与を中止し，注射用カルシウム剤の投与等適切な処置を行うこと。</td><td>両剤のカルシウム低下作用により，血清カルシウムが急速に低下するおそれがある。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ビスホスホン 酸塩系骨吸収抑制剤 パミドロン酸 二ナトリウム 水和物等	血清カルシウムが急速に低下するおそれがある。 高度の低カルシウム血症があらわれた場合には投与を中止し，注射用カルシウム剤の投与等適切な処置を行うこと。	両剤のカルシウム低下作用により，血清カルシウムが急速に低下するおそれがある。						
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
ビスホスホン 酸塩系骨吸収抑制剤 パミドロン酸 二ナトリウム 水和物等	血清カルシウムが急速に低下するおそれがある。 高度の低カルシウム血症があらわれた場合には投与を中止し，注射用カルシウム剤の投与等適切な処置を行うこと。	両剤のカルシウム低下作用により，血清カルシウムが急速に低下するおそれがある。												

一般的名称	ラロキシフェン塩酸塩	メナテトレノン	エルカトニン
販売名	エビスタ錠60 mg	グラケーカプセル15 mg	エルシトニン注10単位
	<p>4. 副作用</p> <p>国内のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤30～120 mg/日を服用した安全性評価対象311例中117例（37.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、ほてり9例（2.9%）、乳房緊満9例（2.9%）、嘔気5例（1.6%）、多汗5例（1.6%）、そう痒症5例（1.6%）、下肢痙攣4例（1.3%）であった。なお、プラセボを服用した160例中49例（30.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。（承認時）</p> <p>長期使用に関する特定使用成績調査（観察期間3年間）において、閉経後骨粗鬆症患者6967例中776例（11.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、末梢性浮腫56例（0.8%）、ほてり47例（0.7%）、皮膚炎45例（0.6%）、そう痒症35例（0.5%）、嘔気31例（0.4%）であった。（長期使用に関する特定使用成績調査終了時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 静脈血栓塞栓症（0.2%*）：深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症があらわれることがあるので、下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛、急性視力障害等の症状が認められた場合には投与を中止すること。</p> <p>*国内臨床試験（治験）311例及び長期使用に関する特定使用成績調査6967例における発現頻度。</p> <p>2) 肝機能障害（頻度不明）：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP等の著しい上昇を伴う肝機能障害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し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>3. 副作用</p> <p>総症例6,321例中、302例（4.78%）の副作用が報告されている。（再審査終了時）</p>	<p>4. 副作用</p> <p>承認時までの調査及び市販後の調査における総症例17,374例中、412例（2.37%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が報告された。その主なものは、顔面潮紅88件（0.51%）、注射部疼痛82件（0.47%）、悪心68件（0.39%）、熱感36件（0.21%）等であった。（再審査終了時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー様症状（0.02%） ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、気分不良、全身発赤、蕁麻疹、呼吸困難、咽頭浮腫等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) テタニー（頻度不明） 低カルシウム血症性テタニーを誘発することがあるので、症状があらわれた場合には投与を中止し、注射用カルシウム剤の投与等適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 喘息発作（0.01%） 喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「1.慎重投与」の(2)の項参照〕</p> <p>4) 肝機能障害、黄疸（頻度不明） AST（GOT）、ALT（GPT）、ALPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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し、適切な処置を行うこと。</p>

一般的名称	ラロキシフェン塩酸塩			メナテレノン	エルカトニン						
販売名	エビスタ錠60 mg			グラケールカプセル15 mg	エルシトニン注10単位						
	(2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。						(2) その他の副作用				
	副作用分類	0.1～1%未満 ^{注1)}	0.1%未満 ^{注1)}				頻度不明 ^{注2)}	頻度 分類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
	血液	ヘモグロビン減少，ヘマトクリット減少	血小板数減少					過敏症 ^{注)}	発疹	蕁麻疹	
	内分泌・代謝系		血清総蛋白減少，血中アルブミン減少，血清リン減少，血中ALP減少，血中カルシウム減少					循環器	顔面潮紅，熱感	胸部圧迫感，動悸，血圧上昇	血圧低下
	消化器	腹部膨満，嘔気					おくび	消化器	悪心，嘔吐，食欲不振	腹痛，下痢，口渇，胸やけ，口内炎，腹部膨満感	
	肝臓		γ-GTP上昇					神経系	めまい，ふらつき	頭痛，耳鳴，視覚異常（かすみ目等）	しびれ感，口内しびれ感
	皮膚	皮膚炎，そう痒症						肝臓		AST（GOT），ALT（GPT）の上昇	
	生殖器		陰分泌物				良性の子宮内腔液増加	電解質代謝			低ナトリウム血症，低リン血症
	乳房	乳房緊満						注射部位	疼痛	発赤	腫脹
	その他	下肢痙攣，感覚減退，末梢性浮腫，ほてり，多汗	表在性血栓性静脈炎，体重増加					その他	そう痒感	頻尿，浮腫，咽喉部異和感（咽喉部ハッカ様爽快感等），発熱，悪寒，脱力感，全身けん怠感	発汗，赤血球減少，ヘモグロビン減少，BUN上昇，ALP上昇，乳房肥大，乳房痛，あくび，尿白濁
注1) 国内臨床試験（治験）及び長期使用に関する特定使用成績調査における発現頻度。 注2) 国内及び海外の自発報告等において認められている。				注) 発現した場合には、投与を中止すること。							

一般的名称	ラロキシフェン塩酸塩	メナテトレノン	エルカトニン
販売名	エビスタ錠60 mg	グラケーカプセル15 mg	エルシトニン注10単位
	<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊婦に本剤を投与した場合、胎児に悪影響を及ぼすおそれがある。ウサギでは、流産及び低頻度で胎児心奇形（心室中隔欠損）が認められた。ラットでは、胎児の発達遅延及び発育異常（波状肋骨、腎盂拡張）あるいは分娩遅延又は分娩困難、出生児生存率の低下、身体発育分化の変化、発育分化抑制や下垂体ホルモンの変化、出生児におけるリンパ球組織の減少といった所見が認められ、また、高用量では、分娩困難による母動物及び産児の死亡の報告がある。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には投与しないこと。〔本剤がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。〕</p> <p>6. 過量投与</p> <p>徴候、症状：1回120 mg 以上を服用した成人で下肢痙攣、浮動性めまいが報告されている。2歳未満の小児において180 mg まで誤って服用したとの報告がある。失調、浮動性めまい、嘔吐、発疹、下痢、振戦、潮紅、Al-P 上昇が報告されている。</p> <p>処置：特異的解毒剤は知られていない。</p> <p>7. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時 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炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p>	<p>4. 高齢者への投与</p> <p>高齢者に長期にわたって投与されることが多い薬剤なので、投与中は患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>妊婦、授乳婦への投与に関する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>6. 小児等への投与</p> <p>小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>7. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与時 本剤は空腹時投与で吸収が低下するので、必ず食後に服用させること。 なお、本剤は脂溶性であるため、食事に含まれる脂肪量が少ない場合には吸収が低下する。（「薬物動態」の項参照）</p>	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので用量に注意すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット）で、血清カルシウムの急激な低下、テタニー様症状の発現及び乳汁分泌量が減少し、新生児の体重増加の抑制が報告されている。〕</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p> <p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 筋肉内注射時：筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に配慮すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 神経走行部位を避けるよう注意すること。 2) 繰り返し注射する場合には、例えば左右交互に注射するなど、注射部位を変えて行うこと。 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合には、直ちに針を抜き、部位を変えて

一般的名称	ラロキシフェン塩酸塩	メナテトレノン	エルカトニン
販売名	エビスタ錠60 mg	グラケーカプセル15 mg	エルシトニン注10単位
	<p>8. その他の注意</p> <p>(1) 外国における骨粗鬆症治療（骨折）試験において、本剤投与群はプラセボ群に比べ子宮内膜厚のわずかな増加を示したとの報告がある。臨床的に意味のある子宮内膜増殖であるとはされていないが、本剤治療中に子宮内膜の異常（原因不明の子宮・性器出血、子宮内膜増殖等）が認められた場合には症状に応じて詳しい検査を行うこと。</p> <p>(2) 外国において、本剤と経口エストロゲン製剤を併用した閉経後女性で子宮内膜厚が増加したとの報告がある。</p> <p>(3) 本剤投与により、対照群に比べ乳癌のリスクの上昇は認められていないが、本剤治療中に乳房に原因不明の異常が認められた場合には症状に応じて詳しい検査を行うこと。</p> <p>(4) 外国で実施された冠動脈疾患がある又はそのリスクが高い閉経後女性を対象^(注)とした試験において、本剤投与群において脳卒中による死亡率が高かったとの報告がある。脳卒中による死亡率はプラセボ投与群で1.5/1000人/年に対して本剤投与群で2.2/1000人/年であった。 注) 本邦における本剤の効能・効果は「閉経後骨粗鬆症」である。</p> <p>(5) 雌ラット及びマウスにおけるがん原性試験の結果、卵巣腫瘍の発生が認められたとの報告がある。これらの所見は卵胞機能及び性ホルモンバランスの不均衡に起因する変化である可能性が高いと考えられ、げっ歯類に特異的な変化であることが知られている。長期臨床試験において、卵巣機能が低下した閉経後女性における本剤の投与と腫瘍発生との間に明確な関係は示唆されていない。</p>	<p>(2) 薬剤交付時</p> <p>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に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）</p>	<p>注射すること。</p> <p>(2) アンプルカット時：本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。</p> <p>9.その他の注意</p> <p>(1) ラット（SD 系）に1年間大量皮下投与した慢性毒性試験において、下垂体腫瘍の発生頻度の増加がみられたとの報告がある。</p> <p>(2) マウスに92週間大量皮下投与した癌原性試験において、癌原性はみられなかったとの報告がある。</p>

一般的名称	ラロキシフェン塩酸塩	メナテトレノン	エルカトニン
販売名	エビスタ錠60 mg	グラケーカプセル15 mg	エルシトニン注10単位
添付文書 作成年月	2010年6月改訂（第7版）	2009年11月改訂（第9版）	2008年5月改訂（第10版）

エディロールカプセル0.5 µg
エディロールカプセル0.75 µg
（エルデカルシトール）
〔骨粗鬆症〕

第1部（モジュール1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

中外製薬株式会社

目次

	<u>頁</u>
1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 効能・効果，用法・用量及びその設定理由	3
1.8.1.1 効能・効果及びその設定理由	3
1.8.1.2 用法・用量及びその設定理由	3
1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定理由	6
添付文書（案）	13

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果，用法・用量及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果及びその設定根拠

【効能・効果】

骨粗鬆症

【設定根拠】

本剤は、活性型ビタミン D₃ (1,25(OH)₂D₃) の2β 位にヒドロキシプロピルオキシ基を導入した新規の活性型ビタミン D₃誘導体である。活性型ビタミン D₃製剤（アルファカルシドール、カルシトリオール）は、本邦において「骨粗鬆症」の適応症で20年を超える使用実績がある。

本剤の臨床試験は「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドライン（案）について」（平成7年8月11日付事務連絡）及び「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」（平成11年4月15日付，医薬審第742号）に従い実施した。

本剤の臨床試験（前期第Ⅱ相試験，後期第Ⅱ相試験，第Ⅲ相試験）については，原発性骨粗鬆症の診断基準に従い診断された骨粗鬆症患者を対象とした。なお，市販後に本剤の使用が想定される患者集団を考慮し，性別は限定せず，女性は閉経後の患者を対象とし，男女ともに年齢の上限は設定しなかった。

前期第Ⅱ相試験は，本剤の安全性の確認，臨床有効用量範囲の推定及び薬物動態の検討を目的とし，0.25，0.5，0.75又は1.0 µg を1日1回24週間経口投与した。その結果，主要評価項目である腰椎骨密度及び骨代謝マーカーの変化率より本剤の臨床有効用量範囲は0.5～1.0 µg と推定した。

後期第Ⅱ相試験は，本剤の臨床推奨用量を決定することを目的とし，0.5，0.75，1.0 µg 又はプラセボを1日1回48週間経口投与した。その結果，主要評価項目である48週時の腰椎骨密度変化率は0.5 µg 以上でプラセボ群と有意差が認められ，安全性を考慮し，臨床推奨用量は1日1回0.75 µg と判断した。

第Ⅲ相試験は，既存の活性型ビタミン D₃製剤であるアルファカルシドールに対する優越性を検証することを目的とし，本剤0.75 µg 又はアルファカルシドール1.0 µg を1日1回144週間経口投与した。その結果，主要評価項目である144週間の非外傷性新規椎体骨折発生頻度は，Kaplan-Meier 法による推定値で，本剤群で13.4%，アルファカルシドール群で17.5%であり（相対リスク減少率26%），本剤のアルファカルシドールに対する優越性が検証された〔層化 log-rank 検定：P = 0.0460，ハザード比（90%CI）：0.74（0.56～0.97）〕。副次的評価項目である腰椎骨密度及び大腿骨骨密度の変化率においても，本剤群はアルファカルシドール群に比較して有意な骨密度増加効果が認められた（Student t 検定：P<0.001）。また，椎体以外の非外傷性前腕骨骨折発生頻度は Kaplan-Meier 法による推定値で，本剤群で1.1%，アルファカルシドール群で3.6%であり（相対リスク減少率71%），椎体と同様に骨折抑制効果が認められた〔層化 log-rank 検定：P = 0.0048，ハザード比（90%CI）：0.29（0.13～0.67）〕。

これらの臨床試験成績より，本剤の骨粗鬆症に対する有効性が明らかにされたことから，効能・効果を「骨粗鬆症」とした。

1.8.1.2 用法・用量及びその設定根拠

【用法・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 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。

【設定根拠】

1) 1日投与回数、投与時期について

第Ⅰ相反復投与試験において、健康成人男性24例に、0.1, 0.25, 0.5, 1.0 µg を1日1回15日間経口投与した結果、いずれの投与量においても血清中エルデカルシトール濃度は13回投与後には定常状態に達していた。このときの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、1.0 µg 投与時の消失半減期は39.9～65.3（平均値は54.3）時間であり1日1回の投与で血清中エルデカルシトール濃度が維持できると考えられた。

骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験における薬物動態について、前期第Ⅱ相試験では、0.25, 0.5, 0.75又は1.0 µg のいずれかを1日1回24週間経口投与した。いずれの投与群においても血清中エルデカルシトール濃度は投与開始8週後には定常状態に達していると考えられ、定常状態における血清中エルデカルシトール濃度は投与量の増加に伴いほぼ比例的に増加し、0.25～1.0 µg の範囲内でエルデカルシトールの薬物動態は線形であると考えられた。後期第Ⅱ相試験では、0.5, 0.75, 1.0 µg 又はプラセボのいずれかを1日1回48週間経口投与した。血清中エルデカルシトール濃度は、いずれの投与群においても投与12週時には定常状態に達し、定常状態時の血清中エルデカルシトール濃度は投与量の増加に比例して増加していることから、エルデカルシトールの薬物動態は0.5～1.0 µg の投与量の範囲内で線形であると考えられた。第Ⅲ相試験では、本剤0.75 µg を1日1回144週間経口投与した。48週時、72週時、96週時、144週時の血清中エルデカルシトールのトラフ濃度は、ほぼ一定であった。

これらのことから、本剤を1日1回経口投与した場合、予期しない蓄積や酵素誘導等はなく、血清中エルデカルシトール濃度は維持できると考えられた。

また、本剤の吸収に対する食事の影響について健康成人男性を対象に検討した結果、空腹時に投与した場合と食後投与した場合では C_{max} 及び AUC に差は認められず、食事の摂取はエルデカルシトールの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

したがって、用法は「1日1回経口投与する」とした。

2) 1日投与量について

前期第Ⅱ相試験において、0.25, 0.5, 0.75又は1.0 µg の4用量を設定し、1日1回24週間経口投与による本剤の安全性の確認、臨床有効用量範囲の推定及び薬物動態の検討を目的として、原発性骨粗鬆症患者108例を対象に無作為割付非盲検並行群間比較試験を実施した。その結果、主要評価項目である腰椎骨密度の変化率に用量反応性が認められ、0.75 µg 以上の投与で明らかな骨密度の増加が認められた。骨吸収マーカーについても用量に依存して抑制された。副作用は0.25 µg 群で28例中5例（17.9%）に5件、0.5 µg 群で28例中4例（14.3%）に7件、0.75 µg 群で26例中4例（15.4%）に7件、1.0 µg 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 µg 群、0.5 µg 群では認められず、0.75 µg 群では1例（3.8%）に2件、1.0 µg 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 µg までの忍容性が確認された。しかし、1.0 µg を超える投与量では高カルシウム血症が危惧されたことから、本剤の臨床有効用量範囲は0.5～1.0 µg であると推定された。

後期第Ⅱ相試験において、0.5, 0.75, 1.0 µg 又はプラセボの4用量を設定し、1日1回48週間経口投与による本剤の臨床推奨用量の決定を目的として、原発性骨粗鬆症患者219例を対象に無作為割付二重盲検並行群間比較試験を実施した。その結果、主要評価項目である48週時の腰椎骨密度の変化率（Mean ± SD）は、プラセボ群では $-0.72 \pm 3.99\%$ 、0.5 µg 群では $2.16 \pm 4.02\%$ 、0.75 µg 群では $2.64 \pm 3.64\%$ 、1.0 µg 群では $3.19 \pm 3.57\%$ と用量依存的に増加し、0.5 µg 以上の投与群においてプラセボ群と有意な差が認められた。48週時の大腿骨骨密度の変化率（Mean ± SD）は、プラセボ群では $-0.88 \pm 3.45\%$ 、0.5 µg 群では $-0.78 \pm 4.12\%$ 、0.75 µg 群では $0.62 \pm 3.60\%$ 、1.0 µg 群では $0.91 \pm 3.33\%$ と用量依存的に増加し、プラセボ群と比較して0.75 µg 以上の投与群において有意な差が認められた。副作用はプラセボ群で53例中8例（15.1%）に9件、0.5

μg 群で55例中17例（30.9%）に28件，0.75 μg 群で55例中15例（27.3%）に28件，1.0 μg 群で56例中27例（48.2%）に43件認められた。副作用の内，血中及び尿中カルシウム増加は，用量依存的に発現頻度が上昇し，1.0 μg 群で比較的頻度が高かった。以上の結果から，本剤の臨床推奨用量は1日1回0.75 μg であると判断した。

1日1回0.75 μg の骨粗鬆症患者に対する有用性を検討する目的で，第Ⅲ相試験においては，非外傷性新規椎体骨折発生頻度を主要評価項目として，本剤のアルファカルシドール1.0 μg に対する優越性を検証するために，原発性骨粗鬆症患者1054例を対象に144週間の無作為割付二重盲検並行群間比較試験を実施した。なお，血清又は尿中カルシウム値に基づく減量基準に該当した場合には本剤又はアルファカルシドールを1日1回0.5 μg に減量することとした。その結果，主要評価項目である144週間の非外傷性新規椎体骨折発生頻度は，Kaplan-Meier 法による推定値で，本剤群では13.4%，アルファカルシドール群では17.5%であり（相対リスク減少率26%），本剤群はアルファカルシドール群よりも有意に低く，本剤のアルファカルシドールに対する優越性が検証された〔層化 log-rank 検定：P = 0.0460，ハザード比（90%CI）：0.74（0.56～0.97）〕。副作用は，本剤群では528例中227例（43.0%）に320件，アルファカルシドール群では526例中170例（32.3%）に208件発現した。血中及び尿中カルシウム増加の副作用の発現率は本剤の方が高かったが，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。なお，減量基準に該当した被験者は本剤群で528例中15例（2.8%），アルファカルシドール群で526例中12例（2.3%）と同程度であった。

このことから「通常，成人にはエルデカルシトールとして1日1回0.75 μg を経口投与する。」と設定した。

3) 0.5 μg への減量について

活性型ビタミン D₃の Ca 代謝調節作用は個体により反応性が異なるため，既存の活性型ビタミン D₃製剤である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，ファレカルシトリオールについては，いずれも血清カルシウム値の推移により投与量の調節が可能な用法・用量が設定されている。本剤においても，0.75 μg で高カルシウム血症を示す被験者においては0.5 μg に減量しても有効性が期待できることから，減量は必要であると判断した。

本剤の第Ⅲ相試験において，血清又は尿中カルシウム値に基づく減量基準を設け，減量基準に該当した場合には，1日1回0.5 μg に減量して投与することとした。減量基準に該当した被験者は本剤群で528例中15例（2.8%），アルファカルシドール群で526例中12例（2.3%）と同程度であった。減量して試験を完遂した被験者は，本剤群で12例，アルファカルシドール群で6例であり，減量後に血清又は尿中カルシウム値に基づく中止基準に該当した被験者は本剤群で2例，アルファカルシドール群で1例と少なかった。

減量した被験者では，減量前と比べて減量後も腰椎骨密度及び大腿骨骨密度が維持された。また，減量例での144週時の腰椎骨密度の変化率（Mean ± SD）は3.9 ± 6.3%，非減量例では3.4 ± 5.3%，大腿骨骨密度の変化率（Mean ± SD）は，減量例で3.5 ± 2.6%，非減量例で0.3 ± 4.1%であり，減量例と非減量例の腰椎及び大腿骨の骨密度増加効果に差が認められなかった。

このように，本剤の0.75 μg に対する反応性が高い被験者は0.5 μg に減量することにより，血清又は尿中カルシウム値を正常範囲内に維持しつつ，骨密度増加効果を維持できるものと考えられた。

したがって，本剤の用法及び用量を「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。」と設定した。

1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>妊婦，妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦 （「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）</p>	<p>ラット胎児器官形成期試験において，臨床推奨用量での暴露量の約6.8倍の暴露量を示す用量（0.125 µg/kg/日）で胎児の骨格異常の増加及び出生児の腎臓の変化等が認められたことから，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は避けるべきと考えて設定した。また，動物実験（ラット）で，乳汁中へ移行することが報告されていることから，授乳婦への投与は避けるべきと考えて設定した。なお，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。</p>
<p>＜効能・効果に関連する使用上の注意＞</p> <ol style="list-style-type: none">1. 本剤の適用にあたっては，日本骨代謝学会の診断基準等を参考に，骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。2. 男性患者における安全性及び有効性は確立していない。	<ol style="list-style-type: none">1. 国内の骨粗鬆症治療薬の使用上の注意に準じて設定した。2. 男性患者における検討例数が少数であることから設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</p> <p>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 µgで投与を再開すること。なお、本剤 1日1回0.5 µg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 µgへの増量又は他剤による治療への変更を考慮すること。</p>	<p>本剤は、活性型ビタミン D₃誘導体であり、血清カルシウム上昇作用を有している。国内臨床試験においても高カルシウム血症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は必要と考慮して設定した。第Ⅲ相試験において減量した症例は528例中15例であった。これらの症例の有効性は非減量例とほぼ同程度であったことから、0.75 µgで血清カルシウム値が上昇した症例に関しては、0.5 µgに減量して投与を再開することにより本剤の有効性、安全性が確保できると考えられたため設定した。また、0.75 µg投与でのみ骨折予防効果が確認されているため、投与再開後、0.5 µg投与を漫然と継続せず、0.75 µgへの増量や他剤による治療への変更を考慮する必要があると考えたためその旨を記載した。</p>
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 高カルシウム血症のおそれのある患者〔血清カルシウム値を更に上昇させるおそれがある。〕 腎機能障害のある患者 悪性腫瘍のある患者 原発性副甲状腺機能亢進症の患者 等</p> <p>(2) 重度の肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕</p> <p>(3) 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者〔高カルシウム尿症により病態が悪化するおそれがある。〕</p>	<p>本剤は、活性型ビタミン D₃誘導体であり、血清カルシウム上昇作用を有している。国内臨床試験においても高カルシウム血症が報告されていることから、高カルシウム血症のおそれのある患者、高カルシウム尿症により病態が悪化するおそれがある患者に対して慎重に投与すべきであると考え、設定した。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。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 動物実験において催奇形性作用が報告されているので、妊娠する可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、問診及び妊娠検査により妊娠していないことを確認すること。患者に対して本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、本剤投与期間中は適切な避妊を行わせること。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>(2) 本剤投与中は血清カルシウム値を定期的（3～6カ月に1回程度）に測定し、異常が認められた場合には直ちに休薬し、適切な処置を行うこと。腎機能障害、悪性腫瘍、原発性副甲状腺機能亢進症等の高カルシウム血症のおそれのある患者では、投与初期に頻回に血清カルシウム値を測定するなど、特に注意すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(3) 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者等においては、尿中カルシウム値を定期的に測定し、高カルシウム尿症が認められた場合は休薬あるいは減量するなど、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(4) 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、口渇感等）の発現が認められた場合は、血清カルシウム値を測定するなどして慎重に経過観察を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）</p>	<p>(1) ラット胎児器官形成期試験において、臨床推奨用量での暴露量の約6.8倍の暴露量を示す用量（0.125 µg/kg/日）で胎児の骨格異常の増加及び出生児の腎臓の変化等が認められたことから妊娠する可能性のある婦人に対する具体的な注意喚起が必要と考えて設定した。</p> <p>(2) 本剤は、活性型ビタミン D₃誘導体であり、血清カルシウム上昇作用を有している。国内臨床試験においても高カルシウム血症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と高カルシウム血症のおそれのある患者に対する注意喚起が必要と考えて設定した。</p> <p>(3) 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者等、尿中カルシウム値の定期的な検査が必要な患者が存在すると考えて設定した。</p> <p>(4) 高カルシウム血症に関連する症状が認められた場合の注意喚起が必要であると考えて記載した。</p>

使用上の注意（案）			設定根拠
3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）			他の活性型ビタミン D ₃ 製剤と同様に記載した。なお、2010年7月に承認されたテリパラチドの添付文書の相互作用の項に、活性型ビタミン D ₃ 製剤との相加作用による血清カルシウム値上昇が記載されたため PTH 製剤としてテリパラチドを記載した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
ジギタリス製剤 ジゴキシン 等	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれるおそれがある。	高カルシウム血症が発症した場合、ジギタリス製剤の作用が増強される。	
カルシウム製剤 乳酸カルシウム 炭酸カルシウム 等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。	
ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシドール カルシトリオール 等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用	
PTH 製剤 テリパラチド	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用	
マグネシウムを含有する製剤 酸化マグネシウム 炭酸マグネシウム 等	高マグネシウム血症があらわれるおそれがある。	他のビタミンD誘導体と同様に腸管でのマグネシウムの吸収を促進させると考えられる。	
4. 副作用 国内臨床試験における安全性評価対象症例 802 例中 309 例（38.5%）で 456 件の副作用が認められた。主な副作用は、尿中カルシウム増加 163 件（20.3%）、血中カルシウム増加 120 件（15.0% ^{注2)} ）、血中尿酸増加（高尿酸血症を含む）15 件（1.9%）及び高カルシウム血症 12 件（1.5% ^{注3)} ）等であった。（申請時） (1) 重大な副作用			国内臨床試験802例に認められた副作用について、その概要を記載した。 (1) 重大な副作用 1) 本剤は、活性型ビタミンD ₃ 誘導体であり、血清カルシウム上昇作用を有している。国内臨床試験においても高カルシウム血症が報告されていることから、他の活性型ビタミンD ₃ 製剤と同様に記載した。 2) 一般に高度の高カルシウム血症により急性腎不全があらわれる可能性があることから、他の活性型ビタミンD ₃ 製剤と同様に記載した。 3) 国内臨床試験において尿路結石が報告された。他の活性型ビタミンD ₃ 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。
1) 高カルシウム血症（1.5% ^{注3)} ）：血清カルシウム上昇作用による高カルシウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には直ちに休薬し、適切な処置を行うこと。また、高カルシウム血症に基づくと考えられる症状（倦怠感、いらいら感、嘔気、口渇感等）の発現に注意すること。			
2) 急性腎不全（頻度不明）：血清カルシウム上昇を伴った急性腎不全があらわれることがあるので、血清カルシウム値及び腎機能を定期的に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。			
3) 尿路結石（0.9%）：尿路結石があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			

使用上の注意（案）	設定根拠																								
<div>(2) その他の副作用</div> <div>次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</div> <table><tr><th></th><th>2%以上</th><th>2%未満</th></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>便秘，胃不快感，口渇，胃炎</td></tr><tr><td>肝 臓</td><td></td><td>γ-GTP 上昇，AST（GOT） 上昇，ALT（GPT） 上昇，LDH 上昇</td></tr><tr><td>腎 臓</td><td></td><td>クレアチニン上昇，BUN 上昇，尿中血陽性，尿中蛋白陽性</td></tr><tr><td>代 謝</td><td>尿中カルシウム増加（20.3%），血中カルシウム増加（15.0%^{注2)}）</td><td>血中尿酸増加，AI-P 上昇</td></tr><tr><td>血 液</td><td></td><td>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</td></tr><tr><td>皮 膚</td><td></td><td>発疹，そう痒症</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>耳鳴，末梢性浮腫</td></tr></table> <div>注 2) 補正血清カルシウム値が 10.4 mg/dL を超え 11.0 mg/dL 以下の場合を集計</div> <div>注 3) 補正血清カルシウム値が 11.0 mg/dL を超える場合を高カルシウム血症として集計</div>		2%以上	2%未満	消化器		便秘，胃不快感，口渇，胃炎	肝 臓		γ-GTP 上昇，AST（GOT） 上昇，ALT（GPT） 上昇，LDH 上昇	腎 臓		クレアチニン上昇，BUN 上昇，尿中血陽性，尿中蛋白陽性	代 謝	尿中カルシウム増加（20.3%），血中カルシウム増加（15.0% ^{注2)} ）	血中尿酸増加，AI-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，末梢性浮腫	<div>国内臨床試験で認められた副作用について以下の基準で記載した。</div> <div>国内臨床試験802例において，3例（0.4%）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（ヘモグロビン減少，貧血，ヘマトクリット減少，赤血球数減少）については2例以下であるが記載した。</div> <div>なお，重大な副作用に記載のある事象は重複を避けるために記載していない。</div>
	2%以上	2%未満																							
消化器		便秘，胃不快感，口渇，胃炎																							
肝 臓		γ-GTP 上昇，AST（GOT） 上昇，ALT（GPT） 上昇，LDH 上昇																							
腎 臓		クレアチニン上昇，BUN 上昇，尿中血陽性，尿中蛋白陽性																							
代 謝	尿中カルシウム増加（20.3%），血中カルシウム増加（15.0% ^{注2)} ）	血中尿酸増加，AI-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，末梢性浮腫																							
<div>5. 高齢者への投与</div> <div>一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため，患者の状態を観察し，十分に注意しながら本剤を投与すること。</div>	<div>一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，副作用の発現に注意するために記載した。</div>																								

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠する可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤投与中に妊娠が認められた場合には，直ちに本剤の投与を中止すること。〔ラットでは胎児の骨格異常及び出生児の腎臓の変化が $0.125 \mu\text{g/kg/日}$（暴露量は臨床推奨用量での暴露量の6.8倍相当）で，出生児の外形異常（四肢，手根の異常）が $0.5 \mu\text{g/kg/日}$（27.0倍相当）で認められている。ウサギでは外形異常（頭蓋裂，口蓋裂，矮小児）が $0.3 \mu\text{g/kg/日}$で認められている。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で，乳汁中へ移行することが報告されている。ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において，出生児の腎臓の変化等が認められている。〕</p> <p>(3) 本剤の投与中止後の適切な避妊期間は明らかではない。</p>	<p>(1) ラット胎児器官形成期試験において，臨床推奨用量での暴露量の約6.8倍の暴露量を示す用量（$0.125 \mu\text{g/kg/日}$）で胎児の骨格異常の増加及び出生児の腎臓の変化等が，約27.0倍の暴露量を示す用量（$0.5 \mu\text{g/kg/日}$）で出生児の外形異常（四肢，手根の異常）が認められた。また，ウサギ胎児器官形成期試験において外形異常（頭蓋裂，口蓋裂，矮小児）が$0.3 \mu\text{g/kg/日}$で認められたことから，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は避けるべきであり，妊娠する可能性のある婦人に対しては治療上の有益性判断及び妊娠した場合の投与中止が必要であると考える設定した。</p> <p>(2) 動物実験（ラット）で，乳汁中へ移行することが報告されていることから，授乳婦への投与は避けるべきと考える設定した。なお，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。</p> <p>(3) 本剤投与中止後の適切な避妊期間は明らかではないため記載した。</p>
<p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>小児等に対する臨床試験は実施していない。</p>
<p>8. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：</p> <p>(1) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p> <p>(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。</p>	<p>(1) 日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項，日薬連発第240号（平成8年3月27日付）に基づき設定した。</p> <p>(2) 一般的な注意として記載した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p data-bbox="201 230 416 259">9. その他の注意</p> <p data-bbox="201 264 941 477">ラット（SD）に2年間経口投与したがん原性試験において、副腎の褐色細胞腫、腎臓の尿細管腫瘍及び甲状腺のC細胞腫瘍の増加が、臨床推奨用量での暴露量の各々0.7、2.8及び7.0倍相当で認められている。これらの所見は血中カルシウム濃度の高値が長期間持続したことによると考えられた。</p>	<p data-bbox="967 264 1394 763">がん原性試験においてラット（CrI:CD（SD））に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、臨床推奨用量での暴露量の各々0.7、2.8及び7.0倍相当で対照群と比較して増加し、これらの変化は血中カルシウム濃度の高値が長期間にわたり持続したことによると考えられた。 以上の動物実験の結果を記載した。</p>

規制区分：	劇薬
貯 法：	処方せん医薬品 ^{注1)} 遮光した気密容器、 室温保存
使用期限：	2 年（外箱、ラベル に表示の使用期限 内に使用すること）

骨粗鬆症治療剤（活性型ビタミン D₃ 製剤）

エディロール[®] カプセル 0.5μg

エディロール[®] カプセル 0.75μg

EDIROL[®]

エルデカルシトールカプセル

日本標準商品分類番号
873112

	カプセル 0.5μg	カプセル 0.75μg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生		

【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婦人又は授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

販売名			エディロール カプセル 0.5μg	エディロール カプセル 0.75μg
成分 (1 カプセル中)	有効成分 ・含有量		エルデカルシトール 0.5μg	エルデカルシトール 0.75μg
	添加物	内容物	トコフェロール、中鎖脂肪酸トリグリセリド	
	カプセル		ゼラチン、D-ソルビトール、カラメル、酸化チタン	ゼラチン、D-ソルビトール、カラメル
色			茶白色不透明	茶褐色透明
剤 形			軟カプセル	
外 形			○（球形）	
直 径			約 6.6mm	
平均重量			約 164mg	

【効能・効果】

○ 骨粗鬆症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。
- 男性患者における安全性及び有効性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはエルデカルシトールとして 1 日 1 回 0.75μg 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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

血清カルシウム値を定期的に測定し、高カルシウム血症を起こした場合には、直ちに休薬すること。休薬後は、血清カルシウム値が正常域まで回復した後に、1 日 1 回 0.5μg で投与を再開すること。なお、本剤 1 日 1 回 0.5μg 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 0.75μg への増量又は他剤による治療への変更を考慮すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 高カルシウム血症のおそれのある患者〔血清カルシウム値を更に上昇させるおそれがある。〕
腎機能障害のある患者
悪性腫瘍のある患者
原発性副甲状腺機能亢進症の患者 等
- 重度の肝機能障害のある患者〔安全性は確立してい

ない。〕

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

2. 重要な基本的注意

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

3. 相互作用

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。
カルシウム製剤 乳酸カルシウム 炭酸カルシウム 等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。
ビタミン D 及びその誘導体 アルファカルシドール カルシトリオール 等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用
PTH 製剤 テリパラチド	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用

注 1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	れがある。	
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。

4. 副作用

国内臨床試験における安全性評価対象症例 802 例中 309 例 (38.5%) で 456 件の副作用が認められた。主な副作用は、尿中カルシウム増加 163 件 (20.3%)、血中カルシウム増加 120 件 (15.0%^{注2)})、血中尿酸増加 (高尿酸血症を含む) 15 件 (1.9%) 及び高カルシウム血症 12 件 (1.5%^{注3)}) 等であった。(申請時)

(1) 重大な副作用

1) **高カルシウム血症** (1.5%^{注3)})：血清カルシウム上昇作用による高カルシウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には直ちに休薬し、適切な処置を行うこと。また、高カルシウム血症に基づくと考えられる症状 (倦怠感、いらいら感、嘔気、口渇感等) の発現に注意すること。

2) **急性腎不全** (頻度不明)：血清カルシウム上昇を伴った急性腎不全があらわれることがあるので、血清カルシウム値及び腎機能を定期的に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **尿路結石** (0.9%)：尿路結石があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	2%以上	2%未満
消化器		便秘、胃不快感、口渇、胃炎
肝 臓		γ-GTP 上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇
腎 臓		クレアチニン上昇、BUN 上昇、尿中血陽性、尿中蛋白陽性
代 謝	尿中カルシウム増加 (20.3%)、 血中カルシウム増加 (15.0% ^{注2)})	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、末梢性浮腫

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

注3) 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

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠する可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤投与中に妊娠が認められた場合には、

は、直ちに本剤の投与を中止すること。[ラットでは胎児の骨格異常及び出生児の腎臓の変化が 0.125µg/kg/日 (暴露量は臨床推奨用量での暴露量の 6.8倍相当) で、出生児の外形異常 (四肢、手根の異常) が 0.5µg/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) 授乳中の婦人には投与しないこと。[動物実験 (ラット) で、乳汁中へ移行することが報告されている。ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、出生児の腎臓の変化等が認められている。]

(3) 本剤の投与中止後の適切な避妊期間は明らかではない。

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

薬剤交付時：

(1) PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

(2) 瓶入り包装品を分包する場合、服用時以外薬袋から薬を出さないよう、及び直接光の当たる場所に薬を置かないよう指導すること。

9. その他の注意

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

【薬物動態】

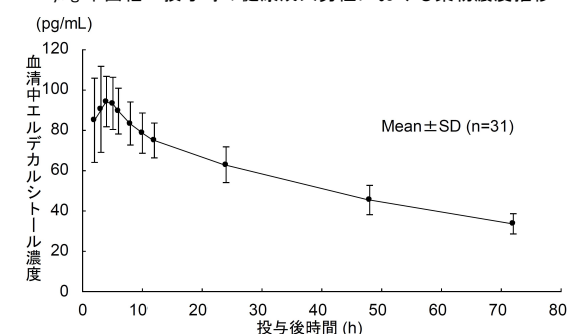
1. 血中濃度

(1) 健康成人

1) 単回投与¹⁾

健康成人男性にエルデカルシトールとして 0.75µg 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_{max}99.8±12.7pg/mL に達した後、t_{1/2}53.0±11.4h で消失した。AUC_{last} は 3,947±580pg・h/mL であった (Mean±SD, n=31)。

0.75 µg 単回経口投与時の健康成人男性における薬物濃度推移



2) 反復投与

健康成人男性にエルデカルシトールとして 0.75µg 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濃度は投与後 6.0±2.8h に C_{max}243.5±28.2pg/mL に達した後、t_{1/2}48.7±4.9h で消失した。AUC_{24h} は 4,964±597pg・h/mL であった (Mean±SD, n=10)²⁾。

また、健康成人男性にエルデカルシトールとして 0.1～1.0µg を 1 日 1 回 15 日間経口投与^{注4)}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 0.1～1.0 μ g の投与量の範囲内で線形であった³⁾。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。

3) 食事の影響¹⁾

健康成人男性にエルデカルシトールとして 0.75 μ 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_{max} (pg/mL)	AUC_{last} (pg·h/mL)
空腹時投与*	100.42±11.02	4,094±445
食後投与**	95.37±8.89	3,879±577

(Mean±SD, n=15)

*：10 時間以上絶食後投与、**：食事摂取 30 分後投与

(2) 原発性骨粗鬆症患者⁴⁾

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 μ g を 1 日 1 回 48 週間経口投与後^{注4)}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

投与群	12 週後	24 週後	48 週後	合計*
0.5 μ g	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 μ g	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 μ g	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

*：投与 12 週後、24 週後、48 週後の集計

注4) 承認された用法・用量は、「通常、成人にはエルデカルシトールとして 1 日 1 回 0.75 μ g を経口投与する。ただし、症状により適宜 1 日 1 回 0.5 μ g に減量する。」である。

2. 分布

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⁵⁾。なお、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。また、蛋白結合率に性差は認められなかった (*in vitro*)⁶⁾。

3. 代謝・排泄

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、種差は認められなかった (*in vitro*)⁷⁾。エルデカルシトールはヒト肝臓の CYP では代謝されなかった (*in vitro*)⁸⁾。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*)^{9,10)}。

健康成人男性にエルデカルシトールとして 0.75 μ g を 1 日 1 回 14 日間経口投与したとき、エルデカルシトール及びその代謝物の尿中への排泄は認められなかった²⁾。

(参考) 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¹¹⁾。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¹²⁾。

4. 肝機能障害患者における薬物動態¹³⁾

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 μ 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} (pg/mL)	AUC_{last} (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 ¹⁾	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))

5. 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)¹⁴⁾、年齢¹⁴⁾及び性別^{3,15,16)}ごとの血清中エルデカルシトールトラフ濃度を以下に示す。

「2.分布」に示した母集団薬物動態解析⁵⁾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 各分類ごとの血清中エルデカルシトールトラフ濃度

因子	エルデカルシトール 投与量、投与期間	血清中エルデカルシトール トラフ濃度 (pg/mL) (n=例数、N=測定ポイント数)
CLcr (mL/min)*		
10 以上 30 未満	0.75 μ g	384.3±145.7 (N=17)
30 以上 60 未満	144 週間	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	0.75 μ g	302.3±101.0 (N=232)
75 歳以上	144 週間	352.5±129.1 (N=150)
性別		
男性	1.0 μ g、15 日間	316.1±96.3** (n=6)
男性	1.0 μ g、14 日間	289.6±114.1*** (n=22)
女性	1.0 μ g、12 週間	260.4±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

6. 薬物相互作用²⁾

健康成人男性にエルデカルシトールとして 0.75 μ 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。

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_{last}	C_{max}
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)

【臨床成績】¹⁴⁾

原発性骨粗鬆症患者 1,054 例（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）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 μ g）で 13.4%、アルファカルシトール群（1 日 1 回 1.0 μ g）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 μ g）で 3.4%、アルファカルシトール群（1 日 1 回 1.0 μ g）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：P<0.001（両側）〕。また、3 年後の大腿骨骨密度平均変化率においても、エルデカルシトール群で 0.4%、アルファカルシトール群で -2.3%であり、有意な骨密度増加効果を示した〔Student t 検定：P<0.001（両側）〕。

骨折発生頻度と相対リスク減少率

	骨折発生頻度（3年間） ^{注5)}		相対 リスク 減少率 (P 値 ^{注6)})
	エルデカルシトール群	アルファカルシトール群	
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5) Kaplan-Meier 法による推定値

注6) 層化 log-rank 検定（片側）

【薬効薬理】

1. 作用機序

エルデカルシトールは活性型ビタミン D₃（カルシトリオール）の誘導体であり、以下のカルシトリオ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*）¹⁷⁾。
 - ラットにおいて、小腸でのカルシウム吸収促進（*ex vivo*）¹⁸⁾ 及び血清カルシウム濃度の増加¹⁹⁾が認められた。
 - クル病モデルラットにおいて、骨端軟骨幅指数の低下が認められた²⁰⁾。
 - 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²¹⁾。
- 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。

2. 薬理作用

- 骨密度及び骨強度に対する作用^{21, 22)}
 - 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 μ 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。
 - 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 μ 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。
 - 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。
- 骨組織像に及ぼす影響^{21, 22)}
 - 卵巣摘出ラットにエルデカルシトール 0.0075、0.015、0.03 μ g/kg/日を 12 カ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。
 - 卵巣摘出サルにエルデカルシトール 0.0175、0.035、0.07 μ g/kg/日を 16 カ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。

(3) 骨折治癒に及ぼす影響²³⁾

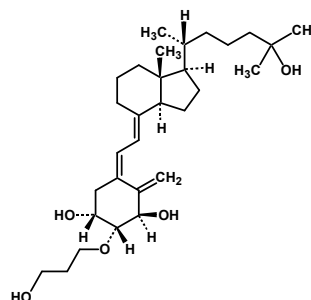
骨折モデルラットにおいて、エルデカルシトール 0.015、0.05 μ g/kg/日の骨折手術前 4 週間、骨折手術後 16 週間の反復経口投与は骨折部位の形状及び力学的強度に影響を与えなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エルデカルシトール（Eldecalcitol）（JAN）

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

構造式：



分子式：C₃₀H₅₀O₅

分子量：490.72

性状：白色～淡黄色の粉末である。

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。

融点：約 132℃

【包装】

- 0.5 μ g : 100カプセル（PTP）
140カプセル（PTP）
0.75 μ g : 100カプセル（PTP）
140カプセル（PTP）
500カプセル（PTP、バラ）
700カプセル（PTP）

【主要文献】

- 社内資料：健康成人男性での単回投与試験
- 社内資料：健康成人男性でのシンバスタチンとの薬物相互作用試験
- 社内資料：健康成人男性での15日間反復投与試験
- 社内資料：後期第Ⅱ相試験
- 社内資料：母集団薬物動態解析
- 社内資料：薬物動態試験＜血漿（血清）蛋白結合性（*in vitro*）＞
- 社内資料：薬物動態試験＜代謝プロファイル（*in vitro*）＞
- 社内資料：薬物動態試験＜代謝酵素の同定（*in vitro*）＞
- 社内資料：薬物動態試験＜酵素阻害（*in vitro*）＞
- 社内資料：薬物動態試験＜酵素誘導（*in vitro*）＞
- 社内資料：薬物動態試験＜血漿中代謝物（ラット）＞
- 社内資料：薬物動態試験＜排泄（ラット）＞
- 社内資料：臨床薬理試験（肝機能障害患者における薬物動態）
- 社内資料：無作為割付二重盲検群間比較試験（第Ⅲ相試験）
- 社内資料：健康成人男性での14日間反復投与によるバイオアベイラビリティ試験
- 社内資料：閉経後女性での12週間反復投与による臨床薬理試験
- 社内資料：薬理試験＜破骨細胞形成抑制活性（*in vitro*）＞

* 最新の添付文書を参照すること

- 18) 社内資料：薬理試験＜腸管からのカルシウム吸収促進作用（ラット）＞
- 19) 社内資料：薬理試験＜血中カルシウム濃度及び尿中カルシウム排泄量に及ぼす影響（ラット）＞
- 20) 社内資料：薬理試験＜抗クル病作用（ラット）＞
- 21) 社内資料：薬理試験＜骨粗鬆症モデリング動物（OVXラット）の骨量減少に対する効果＞
- 22) 社内資料：薬理試験＜骨粗鬆症リモデリング動物（OVXサル）の骨量減少に対する効果＞
- 23) 社内資料：薬理試験＜骨折モデルラットの骨折治癒過程に及ぼす影響＞

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
TEL：0120-189706
FAX：0120-189705
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

【製造販売元】

中外製薬株式会社 東京都中央区日本橋室町2-1-1

®登録商標

エディロールカプセル0.5 μg
エディロールカプセル0.75 μg
(エルデカルシトール)
[骨粗鬆症]

第1部 (モジュール 1)

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

中外製薬株式会社

目次

	<u>頁</u>
1.9 一般的名称に係る文書	3
1.9.1 JAN	3
1.9.2 INN.....	3
別添1 平成21年2月23日付薬食審査発第0223004号	4
別添2 WHO Drug Information, Vol. 22, No. 1, 2008, Recommended INN List 59, p.52	6

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成21年2月23日付薬食審査発第0223004号により以下のように通知された。

JAN : (日本名) エルデカルシトール

(英 名) Eldecalcitol

化学名 : (日本名) (1*R*,2*R*,3*R*,5*Z*,7*E*)-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-9,10-セココレスタ-5,7,10(19)-トリエン-1,3,25-トリオール

(英 名) (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

1.9.2 INN

WHO Drug Information, Vol. 22, No. 1, 2008, Recommended INN List 59の52頁に以下のように収載された。

r-INN : eldecalcitol

エディロールカプセル0.5 µg
エディロールカプセル0.75 µg
(エルデカルシトール)
[骨粗鬆症]

第1部 (モジュール 1)

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

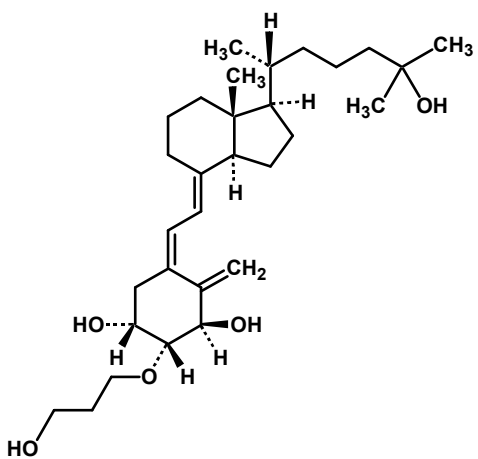
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

中外製薬株式会社

目次

	<u>頁</u>
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>Z</i> ,7 <i>E</i>)-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-9,10-セココレスタ-5,7,10(19)-トリエン-1,3,25-トリオール（別名 エルデカルシトール）及びその製剤													
構 造 式														
効 能 ・ 効 果	骨粗鬆症													
用 法 ・ 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 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。													
劇 薬 等 の 指 定														
市販名及び有効成分・分量	エディロールカプセル0.5 μg（1カプセル中エルデカルシトール0.5 μg 含有） エディロールカプセル0.75 μg（1カプセル中エルデカルシトール0.75 μg 含有）													
毒 性	<p>【急性】（単回投与）</p> <table><tr><th>動物種</th><th>性</th><th>概略の致死量（μg/kg）（経口）</th></tr><tr><td rowspan="2">ラット</td><td>雄</td><td>10.0~15.0</td></tr><tr><td>雌</td><td>10.0~15.0</td></tr><tr><td rowspan="2">イヌ</td><td>雄</td><td>1.6~3.2</td></tr><tr><td>雌</td><td>0.8~1.6</td></tr></table>	動物種	性	概略の致死量（μg/kg）（経口）	ラット	雄	10.0~15.0	雌	10.0~15.0	イヌ	雄	1.6~3.2	雌	0.8~1.6
動物種	性	概略の致死量（μg/kg）（経口）												
ラット	雄	10.0~15.0												
	雌	10.0~15.0												
イヌ	雄	1.6~3.2												
	雌	0.8~1.6												

毒 性

【亜急性及び慢性】（反復投与）					
動物種	投与期間	投与経路	投与量 ($\mu\text{g/kg/日}$)	無毒性量 ($\mu\text{g/kg/日}$)	主な所見
ラット	1カ月	経口	0.02, 0.1, 0.5	0.02 ^{注2)}	<ul style="list-style-type: none"> ・ 0.02 $\mu\text{g/kg/日}$ 以上で尿中カルシウム・無機リン排泄量増加，骨端板直下に骨増生所見。 ・ 0.1 $\mu\text{g/kg/日}$ 以上で血清カルシウム濃度・摂水量・尿量増加。骨膜の石灰沈着，腎尿細管の拡張・変性・再生。 ・ 0.5 $\mu\text{g/kg/日}$ で角膜の混濁，体重・摂餌量減少，血清無機リン濃度の増加，諸臓器に高カルシウム血症とそれに随伴する諸変化（腎臓・心臓・消化管・角膜などの石灰沈着，腎臓の間質の線維化，心筋の変性・壊死，上皮小体の主細胞萎縮）。
イヌ	1カ月	経口	0.003, 0.01, 0.03, 0.1	0.01	<ul style="list-style-type: none"> ・ 0.03 $\mu\text{g/kg/日}$ 以上で血清カルシウム濃度・尿中カルシウム排泄量増加。 ・ 0.1 $\mu\text{g/kg/日}$ で摂水量・尿量の一過性増加，体重・摂餌量の減少，血清尿素窒素・クレアチニンの増加，諸臓器に高カルシウム血症とそれに随伴する諸変化（腎臓・心臓・大動脈・肺・胃などの石灰沈着，腎尿細管の拡張・変性・再生及び間質の線維化，大動脈内膜の肥厚，骨梁の菲薄化や骨端板の萎縮）。
ラット	6カ月	経口	0.0005, 0.005, 0.05	0.005 ^{注2)}	<ul style="list-style-type: none"> ・ 0.005 $\mu\text{g/kg/日}$ 以上で尿中カルシウム・無機リン排泄量増加。大腿骨骨化亢進。 ・ 0.05 $\mu\text{g/kg/日}$ で血清カルシウム・無機リン濃度の増加，摂水量・尿量増加，諸臓器に高カルシウム血症とそれに随伴する諸変化（腎臓・角膜の石灰沈着，尿細管の拡張・変性・細胞密度の増加，副腎髄質の過形成）。
イヌ	6カ月	経口	0.0003, 0.003, 0.03	0.003	<ul style="list-style-type: none"> ・ 0.03 $\mu\text{g/kg/日}$ で血清カルシウム濃度・尿中カルシウム排泄量増加。
イヌ	9カ月	経口	0.005, 0.03, 0.06/0.045 ^{注1)}	0.005	<ul style="list-style-type: none"> ・ 0.03 $\mu\text{g/kg/日}$ 以上で血清カルシウム濃度・摂水量・尿量・尿中カルシウム排泄量増加，体重・摂餌量減少，諸臓器に高カルシウム血症と随伴する諸変化（腎臓の石灰沈着，尿細管の変性・拡張・限局性リンパ球様細胞浸潤）。 ・ 0.06/0.045 $\mu\text{g/kg/日}$ で尿細管再生，集合管細胞密度増加等。

注1) 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。
 注2) 尿中カルシウム・無機リン排泄量増加は恒常性維持に基づく変化，骨への作用は薬効の延長であると考えられる。

副作用	<p data-bbox="387 219 707 248">副作用・臨床検査異常発現率</p> <table border="1" data-bbox="491 275 1294 667"><tr><td>副作用発現率</td><td>309/802 例 (38.5%)</td></tr><tr><td>副作用件数</td><td>456 件</td></tr><tr><td>副作用の種類及び件数</td><td></td></tr><tr><td>尿中カルシウム増加</td><td>163 件</td></tr><tr><td>血中カルシウム増加</td><td>120 件^{注3)}</td></tr><tr><td>血中尿酸増加 (高尿酸血症を含む)</td><td>15 件</td></tr><tr><td>高カルシウム血症</td><td>12 件^{注4)}</td></tr><tr><td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td><td>9 件</td></tr><tr><td>血中アルカリホスファターゼ増加</td><td>9 件</td></tr><tr><td>発疹</td><td>8 件^{注5)}</td></tr><tr><td>尿路結石</td><td>7 件^{注6)}</td></tr><tr><td></td><td>等</td></tr></table> <p data-bbox="491 669 1246 696">注3) 補正血清カルシウム値が 10.4 mg/dL を超え 11.0 mg/dL 以下の場合を集計</p> <p data-bbox="491 698 1329 725">注4) 補正血清カルシウム値が 11.0 mg/dL を超える場合を高カルシウム血症として集計</p> <p data-bbox="491 728 783 754">注5) 発疹, 湿疹, 薬疹を集計</p> <p data-bbox="491 757 916 784">注6) 尿路結石, 尿管結石, 腎結石症を集計</p>	副作用発現率	309/802 例 (38.5%)	副作用件数	456 件	副作用の種類及び件数		尿中カルシウム増加	163 件	血中カルシウム増加	120 件 ^{注3)}	血中尿酸増加 (高尿酸血症を含む)	15 件	高カルシウム血症	12 件 ^{注4)}	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 件	血中アルカリホスファターゼ増加	9 件	発疹	8 件 ^{注5)}	尿路結石	7 件 ^{注6)}		等
副作用発現率	309/802 例 (38.5%)																								
副作用件数	456 件																								
副作用の種類及び件数																									
尿中カルシウム増加	163 件																								
血中カルシウム増加	120 件 ^{注3)}																								
血中尿酸増加 (高尿酸血症を含む)	15 件																								
高カルシウム血症	12 件 ^{注4)}																								
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 件																								
血中アルカリホスファターゼ増加	9 件																								
発疹	8 件 ^{注5)}																								
尿路結石	7 件 ^{注6)}																								
	等																								
会社	製造販売：中外製薬株式会社																								

エディロールカプセル0.5 μg
エディロールカプセル0.75 μg
(エルデカルシトール)
[骨粗鬆症]

第1部 (モジュール 1)

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

中外製薬株式会社

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬（エルデカルシトール, ██████████）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.1 一般情報（エルデカルシトール, ██████████）					
3.2.S.1.1	中外製薬株式会社	名称（エルデカルシトール, ██████████）	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.2	中外製薬株式会社	構造（エルデカルシトール, ██████████）	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.3	中外製薬株式会社	一般特性（エルデカルシトール, ██████████）	国内	社内資料	評価
3.2.S.2 製造（エルデカルシトール, ██████████）					
3.2.S.2.1	中外製薬株式会社	製造業者（エルデカルシトール, ██████████）	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.2	中外製薬株式会社	製造方法及びプロセス・コントロール（エルデカルシトール, ██████████）	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.3	中外製薬株式会社	原材料の管理（エルデカルシトール, ██████████）	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4	中外製薬株式会社	重要工程及び重要中間体の管理（エルデカルシトール, ██████████）	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.5	中外製薬株式会社	プロセス・バリデーション／プロセス評価（エルデカルシトール, ██████████）	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.6	中外製薬株式会社	製造工程の開発の経緯（エルデカルシトール, ██████████）	国内	社内資料	評価
3.2.S.3 特性（エルデカルシトール, ██████████）					
3.2.S.3.1	中外製薬株式会社	構造その他の特性の解明（エルデカルシトール, ██████████）	国内	社内資料	評価
3.2.S.3.2	中外製薬株式会社	不純物（エルデカルシトール, ██████████）	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬（エルデカルシトール, ██████████）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.4 原薬の管理（エルデカルシトール, ██████████）					
3.2.S.4.1	中外製薬株式会社	規格及び試験方法（エルデカルシトール, ██████████）	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）（エルデカルシトール, ██████████）	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション（エルデカルシトール, ██████████）	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.4	中外製薬株式会社	ロット分析（エルデカルシトール, ██████████）	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.5	中外製薬株式会社	規格及び試験方法の妥当性（エルデカルシトール, ██████████）	国内	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質（エルデカルシトール, ██████████）					
3.2.S.5	中外製薬株式会社	標準品又は標準物質（エルデカルシトール, ██████████）	国内	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系（エルデカルシトール, ██████████）					
3.2.S.6	中外製薬株式会社	容器及び施栓系（エルデカルシトール, ██████████）	国内	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性（エルデカルシトール, ██████████）					
3.2.S.7.1	中外製薬株式会社	安定性のまとめ及び結論（エルデカルシトール, ██████████）	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.2	中外製薬株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（エルデカルシトール, ██████████）	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3	中外製薬株式会社	安定性データ（エルデカルシトール, ██████████）	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.1 製剤及び処方（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）					
3.2.P.1	中外製薬株式会社	製剤及び処方（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）					
3.2.P.2.1	中外製薬株式会社	製剤成分（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.2	中外製薬株式会社	製剤（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.3	中外製薬株式会社	製造工程の開発の経緯（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.4	中外製薬株式会社	容器及び施栓系（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.5	中外製薬株式会社	微生物学的観点からみた特徴（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.6	中外製薬株式会社	溶解液や使用時の容器／用具との適合性（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価
3.2.P.3 製造（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）					
3.2.P.3.1	中外製薬株式会社	製造者（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2	中外製薬株式会社	製造処方（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.3	中外製薬株式会社	製造工程及びプロセス・コントロール（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4	中外製薬株式会社	重要工程及び重要中間体の管理（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.3.5	中外製薬株式会社	プロセス・バリデーション／プロセス評価（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）					
3.2.P.4.1	中外製薬株式会社	規格及び試験方法（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.3	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.4	中外製薬株式会社	規格及び試験方法の妥当性（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.5	中外製薬株式会社	ヒト又は動物起源の添加剤（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.6	中外製薬株式会社	新規添加剤（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）					
3.2.P.5.1	中外製薬株式会社	規格及び試験方法（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4	中外製薬株式会社	ロット分析（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.5.5	中外製薬株式会社	不純物の特性（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6	中外製薬株式会社	規格及び試験方法の妥当性（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）					
3.2.P.6	中外製薬株式会社	標準品又は標準物質（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）					
3.2.P.7	中外製薬株式会社	容器及び施栓系（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）					
3.2.P.8.1	中外製薬株式会社	安定性のまとめ及び結論（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2	中外製薬株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3	中外製薬株式会社	安定性データ（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル）	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.A その他

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.A.1	中外製薬株式会社	製造施設及び設備（エディロールカプセル 0.5 µg, 0.75 µg, ████████）	国内	社内資料	評価
3.2.A.2	中外製薬株式会社	外来性感染性物質の安全性評価（エディロールカプセル 0.5 µg, 0.75 µg, 軟カプセル, ████████）	国内	社内資料	評価
3.2.A.3	中外製薬株式会社	添加剤（エディロールカプセル0.5 µg, 0.75µg, 軟カプセル, ████████）	国内	社内資料	評価

3.2.R 各極の要求資料

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
該当資料 なし	—	—	—	—	—

3.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
該当資料 なし	—	—	—	—

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	■■■■■ 等	ED-71とその代謝物のヒトビタミンD受容体に対する結合能評価	20■■年■■月～ 20■■年■■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. PHMX*-0009)	評価
4.2.1.1-2	■■■■■ 等	ED-71とその代謝物のビタミンD応答配列を介した転写活性促進能の評価	20■■年■■月～ 20■■年■■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. PHMX*-0050)	評価
4.2.1.1-3	■■■■■ 等	ヒト破骨前駆細胞におけるED-71の破骨細胞形成抑制効果	20■■年■■月～ 20■■年■■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. PHMX*-0253)	評価
4.2.1.1-4	■■■■■ 等	ED-71による小腸でのカルシウム輸送能に関する検討	20■■年■■月～ 20■■年■■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. PHMX*-0088)	評価
4.2.1.1-5	■■■■■ 等	ED-71の正常ラットにおけるカルシウム上昇作用の経時変化	19■■年■■月～ 20■■年■■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計創二x*- II 02)	評価
4.2.1.1-6	■■■■■ 等	ED-71の抗クル病作用評価	20■■年■■月～ 20■■年■■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. PHMX*-0163)	評価
4.2.1.1-7	■■■■■ 等	ED-71とアルファカルシドールの骨粗鬆症モデルラットに対する骨量減少抑制作用の比較 — 4週間投与における比較 —	20■■年■■月～ 20■■年■■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. PHMX*-0252)	評価
4.2.1.1-8	■■■■■ 等	骨粗鬆症モデルラットを用いたED-71とアルファカルシドールの薬効比較	20■■年■■月～ 20■■年■■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. PHMX*-0215)	評価

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.1-9	等	ED-71の骨粗鬆症モデルラットに対する 予防および治療効果 -用量設定試験-	19年 月～ 20年 月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計創研X*-C08)	評価
4.2.1.1-10	等	A 12-Month Osteoporosis Prevention Study of ED-71 in the Ovariectomized Wistar- Imamichi Rat	20年 月～ 20年 月		海外	社内資料 (Study No. PN670124)	評価
4.2.1.1-11	等	A MINIMUM 23-WEEK RANGE- FINDING STUDY TO DETERMINE THE EFFECTS OF ED-71 ON OVARECTOMY- INDUCED BONE LOSS IN THE AGED CYNOMOLGUS MONKEY	20年 月～ 20年 月		海外	社内資料 (Study No. PN89803)	評価
4.2.1.1-12	等	A 6-Month Range-Finding Study to Determine the Effects of ED-71 on Ovariectomy-Induced Bone Loss in the Aged Cynomolgus Monkey	20年 月～ 20年 月		海外	社内資料 (Study No. PN800319)	評価
4.2.1.1-13	等	A 16-Month Prevention Study to Determine the Effects of ED-71 on Ovariectomy- Induced Bone Loss in the Aged Cynomolgus Monkey	20年 月～ 20年 月		海外	社内資料 (Study No. PN77321)	評価
4.2.1.1-14	等	ED-71の骨折治癒過程に及ぼす影響の検 討	20年 月～ 20年 月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. PHMX*-0103)	評価

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.1-15	Cao Y 等	1 α ,25-Dihydroxy-2 β (3-hydroxypropoxy)vitamin D ₃ (ED-71) suppressed callus remodeling but did not interfere with fracture healing in rat femora	—	Kagawa University	国内	Bone 2007;40(1):132-9.	参考
4.2.1.2 副次的薬理試験							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	■■■■■ 等	ED-71のマウスにおける一般症状および行動に及ぼす影響	19■■年■■月～ 19■■年■■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計安研X*-333)	評価
4.2.1.3-2	■■■■■ 等	ED-71の中枢神経系に及ぼす影響< I > (マウスにおける自発運動量および正常体温)	19■■年■■月～ 19■■年■■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計安研X*-334)	評価
4.2.1.3-3	■■■■■ 等	ED-71の中枢神経系に及ぼす影響< II > (マウスにおける麻酔増強作用および抗痙攣作用、ラットにおける鎮痛作用)	19■■年■■月～ 19■■年■■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計安研X*-335)	評価
4.2.1.3-4	■■■■■ 等	ED-71の麻酔犬における呼吸・循環器系に対する作用	19■■年■■月～ 19■■年■■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計安研X*-338)	評価
4.2.1.3-5	■■■■■ 等	ED-71のhERG導入CHO細胞のカリウム電流に対する作用	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■	国内	社内資料 (Study No. TOXX*-0052)	評価

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.3-6	■■■■ 等	ED-71のラットの尿量・電解質排泄に及ぼす影響	19■■年■■月～ 19■■年■■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計安研X*-337)	評価
4.2.1.3-7	■■■■ 等	ED-71のマウス小腸BaSO ₄ 輸送に対する影響	19■■年■■月～ 19■■年■■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計安研X*-336)	評価
4.2.1.3-8	■■■■ 等	ED-71の摘出回腸標本に対する作用	19■■年■■月～ 19■■年■■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計安研X*-339)	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	■■■■■ 等	[3H]ED-71のHPLCによる微量定量法の確立	19■■年■■月～ 19■■年■■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計薬動X*-135)	評価
4.2.2.1-2	■■■■■ 等	RRAによるラット血漿中ED-71定量法の確立	19■■年■■月～ 19■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	社内資料 (Study No. MBCX*-5013)	評価
4.2.2.1-3	■■■■■ 等	ヒトおよびイヌ血漿中 ED-71 の RRA に よる高感度定量法の開発	19■■年■■月～ 19■■年■■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計製X*-018)	評価
4.2.2.1-4	■■■■■ 等	RRAによるイヌ血漿中ED-71定量法の確立	19■■年■■月～ 19■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	社内資料 (Study No. MBCX*-5012)	評価
4.2.2.1-5	■■■■■ 等	マウス血漿中ED-71のLC-MS/MSを用いた 定量法バリデーション	20■■年■■月～ 20■■年■■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. ADMX*-0148)	評価
4.2.2.1-6	■■■■■ 等	マウス血漿中ED-71のLC-MS/MSを用いた 濃度測定法バリデーション	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	社内資料 (Study No. TOXX*-0015)	評価
4.2.2.1-7	■■■■■ 等	ラット血漿中ED-71のLC-MS/MSを用いた 定量法バリデーション	20■■年■■月～ 20■■年■■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. TOXX*-0074)	評価

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.1-8	等	ラット血漿中ED-71のLC-MS/MSを用いた濃度測定法バリデーション	20 年 月～ 20 年 月		国内	社内資料 (Study No. TOXX*-0014)	評価
4.2.2.1-9	等	LC-MS/MSによるサル血清中ED-71濃度測定法バリデーション	20 年 月～ 20 年 月		国内	社内資料 (Study No. ADMX*-0219)	評価
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	等	[³ H]ED-71のラットにおける体内動態(1)－[2β-(3- ³ H)]ED-71静脈内および経口単回投与後の血漿中濃度推移	19 年 月～ 19 年 月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計薬動X*-018)	評価
4.2.2.2-2	等	[3H]ED-71 のラットにおける体内動態(4)－雌性ラットに [3H]ED-71 を経口単回投与したときの血漿中濃度推移および血漿中放射能プロファイルの検討	19 年 月～ 19 年 月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計薬動X*-204)	評価
4.2.2.2-3	等	ED-71のイヌにおける体内動態(1)－静脈内および経口投与後の血漿中濃度推移	19 年 月～ 19 年 月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計薬動X*-005)	評価
4.2.2.2-4	等	[³ H]ED-71 のラットにおける体内動態(3)－[2β-(3- ³ H)]ED-71 経口反復投与時の血漿中濃度推移	19 年 月～ 19 年 月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計薬動X*-026)	評価

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	等	ED-71の体内分布試験 ー ラットにおける分布	19 年 月 ～ 19 年 月		国内	社内資料 (Study No. AE-2128)	評価
4.2.2.3-2	等	ED-71の体内分布試験[Ⅲ]	19 年 月 ～ 19 年 月		国内	社内資料 (Study No. 計薬動X*-136)	評価
4.2.2.3-3	等	ED-71の体内分布試験[Ⅱ] ー ラットにおける反復投与試験	19 年 月 ～ 19 年 月		国内	社内資料 (Study No. 計薬動X*-166)	評価
4.2.2.3-4	等	ED-71の胎児移行性試験 ー ラットにおける胎児移行性に関する検 討	19 年 月 ～ 19 年 月		国内	社内資料 (Study No. 計薬動X*-217)	評価

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	等	ED-71の代謝に関する検討(5) ED-71 投与後のラット血漿中代謝物に関する検討	19年 月～ 19年 月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計薬動X*-149)	評価
4.2.2.4-2	等	ED-71の代謝に関する検討(8) ラット胆汁中主代謝物の構造決定	19年 月～ 19年 月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計薬動X*-226)	評価
4.2.2.4-3	等	ED-71の代謝に関する検討(2) ラット肝および腎ホモジネートもしくは ミクロソームを用いた in vitro における 代謝検討	19年 月～ 19年 月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計薬動X*-131)	評価
4.2.2.4-4	等	ED-71の代謝に関する検討(9) ラット、イヌ、サルおよびヒト肝ミクロ ゾームを用いた代謝物プロファイルの検 討	19年 月～ 19年 月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計薬動X*-243)	評価
4.2.2.4-5	等	ラットにおける[26,27-3H]ED-71 反復経 口投与後の血漿中代謝物プロファイルの 検討	19年 月～ 19年 月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計薬動X*-209)	評価
4.2.2.4-6	等	[³ H]ED-71のラットにおける体内動態(6) ー [26,27- ³ H]ED-71単回投与後の胆汁中排 泄率およびその雌雄差に関する検討	19年 月～ 20年 月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計薬動X*-170)	評価
4.2.2.4-7	等	ED-71の代謝に関する検討(10) ラットおよびヒトにおける代謝酵素の同 定	19年 月～ 19年 月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計薬動X*-142)	評価

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.4-8	等	ラット及びヒト肝細胞画分を用いたED-71代謝酵素の推定	20 年 月～ 20 年 月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. ADMX*-0076)	評価
4.2.2.4-9	等	ED-71のラットにおける薬物代謝酵素系への影響	19 年 月～ 19 年 月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計薬動X*-187)	評価
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.5-1	等	[³ H]ED-71 のラットにおける体内動態(2)－[26,27- ³ H]ED-71 単回経口投与後の尿中，糞中および呼気中排泄	19 年 月～ 19 年 月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計薬動X*-023)	評価
4.2.2.5-2	等	Radioactivity Concentrations in Plasma and Milk after Single Oral Administration of [26,27- ³ H]ED-71 to Lactating Rats	20 年 月～ 20 年 月		国内	社内資料 (Study No. ADMX*-0068)	評価
4.2.2.5-3 (4.2.2.3-2 と同じ)	等	ED-71の体内分布試験[Ⅲ]	19 年 月～ 19 年 月		国内	社内資料 (Study No. 計薬動X*-136)	評価
4.2.2.5-4 (4.2.2.4-6 と同じ)	等	[³ H]ED-71のラットにおける体内動態(6)－[26,27- ³ H]ED-71単回投与後の胆汁中排泄率およびその雌雄差に関する検討	19 年 月～ 20 年 月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計薬動X*-170)	評価

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	■■■■■ 等	ED-71のラットにおける経口単回投与毒性試験	19■■年■月～ 19■■年■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計安研X*-124)	評価
4.2.3.1-2	■■■■■ 等	ED-71のイヌにおける経口単回投与毒性試験	19■■年■月～ 19■■年■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計安研X*-125)	評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	■■■■■ 等	ラットを用いたED-71の2週間連続経口投与実験	19■■年■月～ 19■■年■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計研四X*-055)	参考
4.2.3.2-2	■■■■■ 等	ED-71のラットにおける1カ月間経口反復投与毒性試験および2カ月間回復試験	19■■年■月～ 19■■年■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計安研X*-129)	評価
4.2.3.2-3	■■■■■ 等	ED-71のラットにおける1カ月間経口反復投与毒性試験を対象とした薬物曝露量の測定	19■■年■月～ 19■■年■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計安研X*-332)	評価
4.2.3.2-4	■■■■■ 等	ED-71のラットを用いる6カ月間経口投与による反復投与毒性試験	19■■年■月～ 19■■年■月	■■■■■ ■■■■■	国内	社内資料 (Study No. 計安研X*-108)	評価
4.2.3.2-5	■■■■■ 等	ED-71のラットを用いる6カ月間経口投与による反復投与毒性試験を対象とした薬物曝露量の解析	20■■年■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. ADMX*-0017)	評価
4.2.3.2-6	■■■■■ 等	ED-71のイヌにおける経口反復投与毒性予備試験	19■■年■月～ 19■■年■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計安研X*-127)	参考

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.2-7	等	ED-71のイヌにおける1カ月間経口反復投与毒性試験および1カ月間の回復試験	19年 月～ 19年 月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計安研X*-135)	評価
4.2.3.2-8	等	ED-71のイヌにおける6カ月間経口反復投与毒性試験	19年 月～ 19年 月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計安研X*-107)	評価
4.2.3.2-9	等	ED-71のイヌにおける9カ月間経口反復投与毒性試験	20年 月～ 20年 月		国内	社内資料 (Study No. TOXX*-0011)	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 In Vitro 試験							
4.2.3.3.1-1	等	ED-71の細菌を用いる復帰突然変異試験	19年 月～ 19年 月		国内	社内資料 (Study No. 計安研X*-201)	評価
4.2.3.3.1-2	等	ED-71の哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験	19年 月～ 19年 月		国内	社内資料 (Study No. 計安研X*-203)	評価
4.2.3.3.2 In Vivo 試験							
4.2.3.3.2-1	等	ED-71のマウスを用いる小核試験	19年 月～ 19年 月		国内	社内資料 (Study No. 計安研X*-202)	評価

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.1-1	等	ED-71のマウスを用いた2週間反復強制経口投与による毒性試験	20 年 月 ～ 20 年 月		国内	社内資料 (Study No. TOXX*-0063S)	参考
4.2.3.4.1-2	等	ED-71のマウスを用いた13週間反復強制経口投与による毒性試験（がん原性予備試験）	20 年 月 ～ 20 年 月		国内	社内資料 (Study No. TOXX*-0050)	評価
4.2.3.4.1-3	等	ED-71のマウスを用いた24カ月間反復強制経口投与によるがん原性試験	20 年 月 ～ 20 年 月		国内	社内資料 (Study No. TOXX*-0024)	評価
4.2.3.4.1-4	等	ED-71のラットを用いた13週間反復強制経口投与による毒性試験（がん原性予備試験）	20 年 月 ～ 20 年 月		国内	社内資料 (Study No. TOXX*-0049)	評価
4.2.3.4.1-5	等	ED-71のラットを用いた24カ月間反復強制経口投与によるがん原性試験	20 年 月 ～ 20 年 月		国内	社内資料 (Study No. TOXX*-0023)	評価
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4.3 その他の試験							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1-1	■■■■■ 等	ED-71のラットにおける妊娠前および妊娠初期経口投与試験	19■■年■■月～ 19■■年■■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計安研X*-230)	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	■■■■■ 等	ED-71のラットを用いる胎児の器官形成期経口投与試験の予備試験	19■■年■■月～ 19■■年■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	社内資料 (Study No. 200114P)	参考
4.2.3.5.2-2	■■■■■ 等	ED-71のラットを用いる胎児の器官形成期経口投与試験	19■■年■■月～ 19■■年■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	社内資料 (Study No. 計安研X*-209)	評価
4.2.3.5.2-3	■■■■■ 等	ED-71のラットにおける胎児の器官形成期単回経口投与試験	19■■年■■月～ 19■■年■■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計安研X*-221)	評価
4.2.3.5.2-4	■■■■■ 等	ED-71のウサギにおける胎児の器官形成期経口投与予備試験	19■■年■■月～ 19■■年■■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計安研X*-234)	参考
4.2.3.5.2-5	■■■■■ 等	ED-71のウサギにおける胎児の器官形成期経口投与試験	19■■年■■月～ 19■■年■■月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計安研X*-205)	評価
4.2.3.5.3 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							
4.2.3.5.3-1	■■■■■ 等	ED-71のラットにおける経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	社内資料 (Study No. TOXX*-0123)	評価

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.6 局所刺激性試験							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
4.2.3.7.1-1	等	ED-71の抗原性試験	19 年 月 ～ 19 年 月	中外製薬株式会社	国内	社内資料 (Study No. 計安研X*-204)	参考
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.7 その他の試験							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-1	中外製薬株式会社	アルファロールカプセル（0.25, 0.5, 1 µg）添付文書.	2009年6月改訂（第6版）	2.4-1
4.3-2	中外製薬株式会社	ロカルトロールカプセル（0.25, 0.5）添付文書.	2009年6月改訂（第6版）	2.4-2 2.6.4-6
4.3-3	井上大輔	骨粗鬆症に対する薬物治療の現状と展望	日薬理誌 (Folia Pharmacol Jpn) 2007;130:206-9.	2.4-3
4.3-4	辻直樹, 高橋文明	骨・カルシウム代謝異常症の新規治療薬 5. 活性型ビタミンD ED-71	Clin Calcium 2007;17:72-9.	2.4-4 2.6.1-2
4.3-5	厚生省医薬安全局審査管理課長通知	骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて.	医薬審第742号, 平成11年4月15日	2.4-5 2.6.2-1
4.3-6	東由明	骨粗鬆症モデル動物と骨粗鬆症治療薬の研究開発動向	日薬理誌 (Folia Pharmacol Jpn) 2007;130:201-5.	2.4-6

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-7	Jurutka PW, Bartik L, Whitfield GK, Mathern DR, Barthel TK, Gurevich M, et al.	Vitamin D receptor: key roles in bone mineral pathophysiology, molecular mechanism of action, and novel nutritional ligands.	J Bone Miner Res 2007;22 Suppl 2:v2-v10.	2.4-7 2.6.1-4
4.3-8	Dusso AS, Brown AJ	Mechanism of vitamin D action and its regulation.	Am J Kidney Dis 1998;32:S13-S24.	2.4-8 2.6.1-3
4.3-9	Erben RG, Mosekilde L, Thomsen JS, Weber K, Stahr K, Leyshon A, et al.	Prevention of bone loss in ovariectomized rats by combined treatment with risedronate and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D ₃ .	J Bone Miner Res 2002;17:1498-511.	2.4-9 2.6.2-4
4.3-10	Uchiyama Y, Higuchi Y, Takeda S, Masaki T, Shira-ishi A, Sato K, et al.	ED-71, a vitamin D analog, is a more potent inhibitor of bone resorption than alfacalcidol in an estrogen-deficient rat model of osteoporosis.	Bone 2002;30:582-8.	2.4-10 2.6.1-7 2.6.2-5
4.3-11	Takasu H, Sugita A, Uchiyama Y, Katagiri N, Okazaki M, Ogata E, et al.	c-Fos protein as a target of anti-osteoclastogenic action of vitamin D, and synthesis of a new analogs.	J Clin Invest 2006;116:528-35.	2.4-11
4.3-12	Pérez AV, Picotto G, Carpentieri AR, Rivoira MA, López MEP, Talamoni NGT	Minireview on regulation of intestinal calcium absorption. Emphasis on molecular mechanisms of transcellular pathway.	Digestion 2008;77:22-34.	2.4-12

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-13	Bouillon R, Van Cromphaut S, Carmeliet G	Intestinal calcium absorption: molecular vitamin D mediated mechanisms.	J Cell Biochem 2003;88:332-9.	2.4-13
4.3-14	Ramasamy I	Recent advances in physiological calcium homeostasis.	Clin Chem Lab Med 2006; 44: 237-73.	2.4-14
4.3-15	Bouillon R, Vandoren G, Van Baelen H, De Moor P	Immunochemical measurement of the vitamin D-binding protein in rat serum.	Endocrinology 1978;102:1710-5	2.4-15 2.6.4-4
4.3-16	中外製薬株式会社	医薬品インタビューフォーム：アルファロールカプセル 0.25μg, 0.5μg, 1μg, 3μg, 内用液0.5μg/mL, 散 1μg/g.	2007年1月（改訂第4 版）	2.4-16 2.6.6-3
4.3-17	中外製薬株式会社	医薬品インタビューフォーム：ロカルトロールカプセル 0.25, 0.5.	2009年7月（改訂第3 版）	2.4-17 2.6.6-4
4.3-18	大正製薬株式会社 大正富山医薬品株式会社	医薬品インタビューフォーム：ホーネル錠 0.15, 0.3.	2005年6月（改訂第3 版）	2.4-18 2.6.6-5

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-19	中外製薬株式会社	医薬品インタビューフォーム：オキサロール注2.5μg, 5μg, 10μg.	2009年1月（改訂第6版）	2.4-19 2.6.6-6
4.3-20	中外製薬株式会社 マルホ株式会社	医薬品インタビューフォーム：オキサロール軟膏 25 μg/g, ローション 25 μg/g.	2008年11月（改訂第9版）	2.4-20 2.6.6-7
4.3-21	中外製薬株式会社 協和発酵キリン株式会社	医薬品インタビューフォーム：ロカルトロール注 0.5, 1.	2008年10月（改訂第6版）	2.4-21 2.6.6-8
4.3-22	塩井淳	血管石灰化.	臨床と研究 2007; 84: 1511-5.	2.4-22
4.3-23	Koyama T, Makita T, Enomoto M	Parathyroid morphology in rats after administration of active vitamin D ₃ .	Acta Pathol Jpn 1984; 34: 313-24.	2.4-23
4.3-24	Svensson O, Hjerpe A, Reinholt FP, Engfeldt B	The effect of manganese ingestion, phosphate depletion, and starvation on the morphology of the epiphyseal growth plate.	Clin Orthop Relat Res 1985;197:286-94.	2.4-24

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-25	高柳涼一, 名和田新	グルココルチコイドとカルシウム代謝.	Clin Calcium 1992; 2: 1397-401.	2.4-25
4.3-26	Roe FJC, Bär A	Enzootic and epizootic adrenal medullary proliferative disease of rats: influence of dietary factors which affect calcium absorption.	Human Toxicol 1985; 4: 27-52.	2.4-26 2.6.6-9
4.3-27	Tischler AS, Powers JF, Downing JC, Riseberg JC, Shahsavari M, Ziar J, et al.	Vitamin D ₃ , lactose, and xylitol stimulate chromaffin cell proliferation in the rat adrenal medulla.	Toxicol Appl Pharmacol 1996; 140: 115-23.	2.4-27 2.6.6-10
4.3-28	Tischler AS, Powers JF, Pignatello M, Tsokas P, Downing JC, McClain RM	Vitamin D ₃ -induced proliferative lesions in the rat adrenal medulla.	Toxicol Sci 1999; 51: 9-18.	2.4-28 2.6.6-11
4.3-29	Kurokawa Y, Hayashi Y, Maekawa A, Takahashi M, Kukubo T	High incidences of pheochromocytomas after long-term administration of retinol acetate to F344/DuCrj rats.	J Natl Cancer Inst 1985;74:715-23.	2.4-29 2.6.6-12
4.3-30	Short BG	Cell proliferation and renal carcinogenesis.	Environ Health Perspect 1993; 101: 115-20.	2.4-30 2.6.6-13

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-31	Hard GC	Mechanisms of chemically induced renal carcinogenesis in the laboratory rodent.	Toxicol Pathol 1998; 26: 104-12.	2.4-31 2.6.6-14
4.3-32	Lock EA, Hard GC	Chemically induced renal tubule tumors in the laboratory rat and mouse: review of the NCI/NTP database and categorization of renal carcinogens based on mechanistic information.	Crit Rev Toxicol 2004;34:211-99.	2.4-32 2.6.6-15
4.3-33	Martín-Lacave I, Rojas F, Bernabé R, Utrilla JC, Fernández-Santos JM, de Miguel M, et al.	Comparative immunohistochemical study of normal, hyperplastic and neoplastic C cells of the rat thyroid gland.	Cell Tissue Res 2002;309:361-8.	2.4-33 2.6.6-16
4.3-34	Capen CC, Martin SL	The effects of xenobiotics on the structure and function of thyroid follicular and C-cells.	Toxicol Pathol 1989;17:266-93.	2.4-34 2.6.6-17
4.3-35	Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Sweeney WE, Avner ED, Kumar R	1 α ,25-dihydroxyvitamin D ₃ receptor ontogenesis in fetal renal development.	Am J Physiol 1995;269:F419-28.	2.4-35
4.3-36	—	審査報告書：ロカルトロール注0.5, 1.	衛研発 第3185号, 平成12年11月30日	2.4-36 2.6.6-1

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-37	—	審査報告書：オキサロール注 2.5, 5, 10 µg.	衛研発 第2390号, 平成12年4月25日	2.4-37 2.6.6-2
4.3-38	尾形悦郎, 須田立雄, 小椋陽介編	ビタミンDのすべて.	講談社サイエンティ フィック1993（第1 刷） p45-59.	2.6.1-1
4.3-39	Christakos S	Vitamin D gene regulation. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editors. Principles of bone biology. 2nd ed.	Academic Press, 2002;p573-86.	2.6.1-5
4.3-40	Fukushima M, Suzuki Y, Tohira Y, Matsunaga I, Ochi K, Nagano H	Metabolism of 1 α -hydroxyvitamin D ₃ to 1 α , 25-dihydroxyvitamin D ₃ in perfused rat liver.	Biochem Biophys Res Commun 1975;66:632-8.	2.6.1-6
4.3-41	Weckler WR, Norman AW	An hydroxylapatite batch assay for the quantitation of 1 α 25-dihydroxyvitamin D ₃ -receptor complexes.	Anal Biochem 1979;92:314-23	2.6.2-2
4.3-42	後藤康雅	実験方法シリーズ:Ussing chamberを用いた化合物の膜透過性評価実験.	Drug Metab Pharmacokinet 2007; 22(1):ニュースレ ター19-24.	2.6.2-3

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-43	中山幸子, 宮村玲子, 佐々木努, 小野寺秀子, 深沢英雄, 車勇	Calcitriol注射剤の体内動態に関する研究（第1報）ーラットにおける $[1\beta\text{-}^3\text{H}]$ Calcitriol単回静脈内投与後の血中濃度推移, 組織内分布, 尿, 糞, 胆汁中排泄および腸肝循環ー.	薬理と治療 1995;23:269-96	2.6.4-1
4.3-44	平賀興吾, 五十嵐省吾	Calcitriol(Ro21-5535)注射剤の臨床第 I 相試験.	薬理と治療 1997; 25: 2491-512	2.6.4-2
4.3-45	Dusso AS, Negrea L, Gunawardhana S, Lopez-Hilker S, Finch J, Mori T, et al.	On the mechanisms for the selective action of vitamin D analogs.	Endocrinology 1991; 128: 1687-92	2.6.4-3
4.3-46	中山幸子, 宮村玲子, 廣瀬枝実子, 遠藤友美, 深沢英雄, 車勇	Calcitriol 注射剤の体内動態に関する研究（第3報）ーラットにおける $[1\beta\text{-}^3\text{H}]$ Calcitriol 単回静脈内投与後の乳汁および胎児への移行ー.	薬理と治療 1995; 23: 315-25	2.6.4-5
4.3-47	須田立雄	「ビタミンD」の生化学的知識を整理する ビタミンD がホルモンとして位置づけられる理由.	薬局 2008;59:2455-61	2.6.4-7
4.3-48	Cheng JB, Motola DL, Mangelsdorf DJ, Russell DW	De-orphanization of Cytochrome P450 2R1.	J Biol Chem 2003; 278: 38084-93	2.6.4-8

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.2	全臨床試験一覧表	—	—	社内資料	—

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
5.3.1.1-1	中外製薬株式会社 [REDACTED]	ED-71の健常成人男子を対象とした 食事の影響試験（第Ⅰ相臨床試 験）	19[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	—	国内	社内資料 (Study No. 6LI2)	評価
5.3.1.1-2	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	ED-71 第Ⅰ相臨床試験(食事の影響 試験)における薬物動態解析報告書	—	—	国内	社内資料 (Study No. 6LI2)	評価
5.3.1.1-3	中外製薬株式会社 [REDACTED]	ED-71生物学的同等性試験 － 新製剤の生物学的同等性及び食 事の影響 －	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED] 日	—	国内	社内資料 (Study No. ED-110JP)	参考
5.3.1.1-4	[REDACTED] [REDACTED]	ED-71生物学的同等性試験 － 製剤間の生物学的同等性及び食 事の影響 －	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	—	国内	社内資料 (Study No. ED-112JP)	評価
5.3.1.1-5	[REDACTED] [REDACTED]	ED-71生物学的同等性試験 － 含量間の生物学的同等性 －	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	—	国内	社内資料 (Study No. ED-113JP)	評価

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
5.3.1.2-1	中外製薬株式会社 [REDACTED]	健康成人における ED-71 バイオアベイラビリティ比較試験 －錠剤とソフトカプセルのバイオアベイラビリティの比較およびソフトカプセルの食事の影響－	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	－	国内	社内資料 (Study No. ED005JP)	評価
5.3.1.2-2	中外製薬株式会社 [REDACTED]	健康成人における ED-71 バイオアベイラビリティ比較試験 (2) －錠剤とソフトカプセルの反復投与におけるバイオアベイラビリティの比較－	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	－	国内	社内資料 (Study No. ED006JP)	評価
5.3.1.2-3 (5.3.1.1-3 と同じ)	中外製薬株式会社 [REDACTED]	ED-71 生物学的同等性試験 －新製剤の生物学的同等性及び食事の影響－	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	－	国内	社内資料 (Study No. ED-110JP)	参考
5.3.1.2-4 (5.3.1.1-4 と同じ)	[REDACTED] [REDACTED]	ED-71 生物学的同等性試験 －製剤間の生物学的同等性及び食事の影響－	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	－	国内	社内資料 (Study No. ED-112JP)	評価
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書							
該当資料 なし	－	－	－	－	－	－	－

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	■■■■■ 等	RRAによるヒト血清中ED-71濃度測定法のValidation studyの依頼	19■■年■■月■■日 ～ 19■■年■■月■■日	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	社内資料 (Study No. ADMX*-0133)	評価
5.3.1.4-2	■■■■■ 等	RRAによるヒト尿中ED-71濃度測定法のvalidation studyの依頼	19■■年■■月■■日 ～ 19■■年■■月■■日	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	社内資料 (Study No. ADMX*-0134)	評価
5.3.1.4-3	■■■■■ 等	RRA によるヒト血清中 ED-71 濃度測定法の株式会社エスアールエルへの Validation study の依頼	19■■年■■月■■日 ～ 19■■年■■月■■日	■■■■■ ■■■■■	国内	社内資料 (Study No. ADMX*-0136)	評価
5.3.1.4-4	■■■■■ 等	LC-MS/MSによるヒト血清中ED-71濃度測定法バリデーション	20■■年■■月■■日 ～ 20■■年■■月■■日	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	社内資料 (Study No. ADMX*-0099)	評価

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.1.4-5	■■■■ 等	A method validation for simultaneous determination of ED-71, 24 (OH) ED-71 and ED-138 in human serum using LC-MS/MS	20■■年■■月■■日 ～ 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	社内資料 (Study No. ADMX*-0082)	評価
5.3.1.4-6	■■■■ 等	A method validation for simultaneous determination of ED-71, 24 (OH) ED-71 and ED-138 in human urine using LC-MS/MS	20■■年■■月■■日 ～ 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	社内資料 (Study No. ADMX*-0083)	評価

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
5.3.2.1-1	■■■■■ 等	ED-71の血漿タンパク結合性の検討	19■■年■月～ 19■■年■月	中外製薬株式会 社	国内	社内資料 (Study No. 計薬動X*-125)	評価
5.3.2.1-2	■■■■■ 等	ED-71の血漿及び血清タンパク結合 性に関する性差の検討	19■■年■月～ 19■■年■月	中外製薬株式会 社	国内	社内資料 (Study No. 計薬動X*-004)	評価
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
5.3.2.2-1	■■■■■ 等	ED-71の薬物代謝酵素阻害の検討	20■■年■月～ 20■■年■月	中外製薬株式会 社	国内	社内資料 (Study No. 計薬動X*-0003)	評価
5.3.2.2-2	■■■■■ 等	ヒト凍結肝細胞を用いたED-71の酵 素誘導試験（CYP1A2, CYP3A4）	20■■年■月～ 20■■年■月	中外製薬株式会 社	国内	社内資料 (Study No. ADMX*-0081)	評価
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1-1	中外製薬株式会社 [REDACTED]	ED-71の健常成人男子を対象とした 単回投与試験（第Ⅰ相臨床試験）	19[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	—	国内	社内資料 (Study No. 6CI2)	評価
5.3.3.1-2	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	ED-71 第Ⅰ相臨床試験（単回投与 試験）における薬物動態解析報告 書	—	—	国内	社内資料 (Study No. 6CI2)	評価
5.3.3.1-3	中外製薬株式会社 [REDACTED]	ED-71の健常成人男子を対象とした 反復投与試験（第Ⅰ相臨床試験）	19[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	—	国内	社内資料 (Study No. ED-71T-103)	評価
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.3-1	中外製薬株式会社 [REDACTED]	ED-71の肝機能障害患者を対象とし た臨床薬理試験	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED] 日	—	国内	社内資料 (Study No. ED-301JP)	評価

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.4-1	中外製薬株式会社 [REDACTED]	ED-71の健康成人男性を対象とした 薬物相互作用試験 ～ 反復投与によるCYP3A4に対する 影響 ～	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	—	国内	社内資料 (Study No. ED-111JP)	評価
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	中外製薬株式会社 [REDACTED]	ED-71 統合薬物動態解析報告書	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	—	国内	社内資料	評価
5.3.3.5-2	中外製薬株式会社 [REDACTED]	ED-71 追加薬物動態解析報告書	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	—	国内	社内資料	評価
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.1-1	中外製薬株式会社 [REDACTED]	ED-71 臨床薬理試験 ～ 閉経後女性におけるED-71または アルファカルシドールの反復投与に おけるカルシウム・骨代謝への影響の 比較 ～	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	—	国内	社内資料 (Study No. ED008JP)	評価
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	中外製薬株式会社 [REDACTED]	ED-71 前期第Ⅱ相臨床試験	19[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	—	国内	社内資料 (Study No. ED-71T-201)	評価
5.3.5.1-2	中外製薬株式会社 [REDACTED]	ED-71後期第Ⅱ相臨床試験 (プラセボ対照二重盲検比較試験) 腰椎骨密度を指標とした原発性骨粗 鬆症に対するED-71の用量設定試験	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	—	国内	社内資料 (Study No. ED007JP)	評価
5.3.5.1-3	中外製薬株式会社 [REDACTED]	ED-71 第Ⅲ相臨床試験 ～ 新規椎体骨折を指標とした原発性 骨粗鬆症に対するアルファカルシドールとの比較試験 ～	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	—	国内	社内資料 (Study No. ED-209JP)	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	中外製薬株式会社 [REDACTED]	統合解析報告書	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.5.3-2	中外製薬株式会社 [REDACTED]	統合解析報告書(追補)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.5.4 その他の試験報告書							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1 主要な試験の症例一覧表							
5.3.7.1-1	—	主要な試験の症例一覧表 (ED007JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.1-2	—	主要な試験の症例一覧表 (ED-209JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2 有害事象を発現した症例一覧表							
5.3.7.2-1	—	有害事象を発現した症例一覧表 (6LI2試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-2	—	有害事象を発現した症例一覧表 (ED-110JP試験)	—	—	国内	社内資料	参考
5.3.7.2-3	—	有害事象を発現した症例一覧表 (ED-112JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-4	—	有害事象を発現した症例一覧表 (ED-113JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-5	—	有害事象を発現した症例一覧表 (ED005JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-6	—	有害事象を発現した症例一覧表 (ED006JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-7	—	有害事象を発現した症例一覧表 (6CI2試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-8	—	有害事象を発現した症例一覧表 (ED-71T-103試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-9	—	有害事象を発現した症例一覧表 (ED-301JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.7.2-10	—	有害事象を発現した症例一覧表 (ED-111JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-11	—	有害事象を発現した症例一覧表 (ED008JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-12	—	有害事象を発現した症例一覧表 (ED-71T-201試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-13	—	有害事象を発現した症例一覧表 (ED007JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-14	—	有害事象を発現した症例一覧表 (ED-209JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3 重篤な有害事象症例一覧表							
5.3.7.3-1	—	重篤な有害事象症例一覧表 (6LI2試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-2	—	重篤な有害事象症例一覧表 (ED-110JP試験)	—	—	国内	社内資料	参考
5.3.7.3-3	—	重篤な有害事象症例一覧表 (ED-112JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-4	—	重篤な有害事象症例一覧表 (ED-113JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-5	—	重篤な有害事象症例一覧表 (ED005JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-6	—	重篤な有害事象症例一覧表 (ED006JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-7	—	重篤な有害事象症例一覧表 (6CI2試験)	—	—	国内	社内資料	評価

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.7.3-8	—	重篤な有害事象症例一覧表 (ED-71T-103試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-9	—	重篤な有害事象症例一覧表 (ED-301JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-10	—	重篤な有害事象症例一覧表 (ED-111JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-11	—	重篤な有害事象症例一覧表 (ED008JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-12	—	重篤な有害事象症例一覧表 (ED-71T-201試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-13	—	重篤な有害事象症例一覧表 (ED007JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-14	—	重篤な有害事象症例一覧表 (ED-209JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.4 臨床検査値異常変動症例一覧表							
5.3.7.4-1	—	臨床検査値異常変動症例一覧表 (6LI2試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-2	—	臨床検査値異常変動症例一覧表 (ED-110JP試験)	—	—	国内	社内資料	参考
5.3.7.4-3	—	臨床検査値異常変動症例一覧表 (ED-112JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-4	—	臨床検査値異常変動症例一覧表 (ED-113JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-5	—	臨床検査値異常変動症例一覧表 (ED005JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.7.4-6	—	臨床検査値異常変動症例一覧表 (ED006JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-7	—	臨床検査値異常変動症例一覧表 (6CI2試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-8	—	臨床検査値異常変動症例一覧表 (ED-71T-103試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-9	—	臨床検査値異常変動症例一覧表 (ED-301JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-10	—	臨床検査値異常変動症例一覧表 (ED-111JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-11	—	臨床検査値異常変動症例一覧表 (ED008JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-12	—	臨床検査値異常変動症例一覧表 (ED-71T-201試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-13	—	臨床検査値異常変動症例一覧表 (ED007JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-14	—	臨床検査値異常変動症例一覧表 (ED-209JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.5 臨床検査値の変動を示した図表							
5.3.7.5-1	—	臨床検査値の変動を示した図表 (6LI2試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.5-2	—	臨床検査値の変動を示した図表 (ED-110JP試験)	—	—	国内	社内資料	参考
5.3.7.5-3	—	臨床検査値の変動を示した図表 (ED-112JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	試験実施施設	報種類 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.7.5-4	—	臨床検査値の変動を示した図表 (ED-113JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.5-5	—	臨床検査値の変動を示した図表 (ED005JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.5-6	—	臨床検査値の変動を示した図表 (ED006JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.5-7	—	臨床検査値の変動を示した図表 (6CI2試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.5-8	—	臨床検査値の変動を示した図表 (ED-71T-103試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.5-9	—	臨床検査値の変動を示した図表 (ED-301JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.5-10	—	臨床検査値の変動を示した図表 (ED-111JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.5-11	—	臨床検査値の変動を示した図表 (ED008JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.5-12	—	臨床検査値の変動を示した図表 (ED-71T-201試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.5-13	—	臨床検査値の変動を示した図表 (ED007JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.5-14	—	臨床検査値の変動を示した図表 (ED-209JP試験)	—	—	国内	社内資料	評価

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-1	NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy	Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy.	JAMA 2001;285:785-95.	2.5-1 2.2-1
5.4-2	Raisz LG	Overview of Pathogenesis. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 7 th edition.	ASBMR; 2008.p.203-6.	2.5-2
5.4-3	折茂肇, 林泰史, 福永仁夫, 曾根照喜, 藤原佐枝子, 白木正孝, 他	原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年度改訂版）.	日骨代謝誌 2001;18:76-82.	2.5-3 2.7.3-3
5.4-4	日本骨粗鬆症学会／財団法人骨粗鬆症財団, 骨粗鬆症の治療（薬物療法）に関するガイドライン作成ワーキンググループ	骨粗鬆症の治療（薬物療法）に関するガイドライン—2002年度改訂版—.	Osteoporosis Japan 2002;10:635-709.	2.5-4 2.2-2 2.7.3-7
5.4-5	白木正孝	骨粗鬆症の介護. 骨粗鬆症に伴う胸腹部疾患と介護.	Clin Calcium 2000;10:398-403.	2.5-5
5.4-6	Furukawa N, Iwakiri R, Koyama T, Okamoto K, Yoshida T, Kashiwagi Y, et al.	Proportion of reflux esophagitis in 6010 Japanese adults: prospective evaluation by endoscopy.	J Gastroenterol 1999;34:441-4.	2.5-6

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-7	Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, Naito K, Suzuki G, Fukunaga M	Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women.	J Bone Miner Res 2003;18:1547-53.	2.5-7
5.4-8	坂田清美, 八重樫由美, 折茂肇	第5回大腿骨近位部骨折全国頻度調査成績（中間報告）.	第10回日本骨粗鬆症 学会 2008.	2.5-8
5.4-9	Hagino H, Yamamoto K, Ohshiro H, Nakamura T, Kishimoto H, Nose T	Changing incidence of hip, distal radius, and proximal humerus fractures in Tottori Prefecture, Japan.	Bone 1999;24:265-70.	2.5-9
5.4-10	萩野浩	骨粗鬆症 最新の成因研究と治療動向. 骨粗鬆症治療の費用対効果分析.	日本臨床 2002;60:645-54.	2.5-10
5.4-11	林泰史	目で見る骨粗鬆症の疫学. 大腿骨頸部骨折と寝たきり 寝たきり患者数と原因.	Clin Calcium 1999;9:1186-8.	2.5-11
5.4-12	原田敦, 松井康素, 竹村真里枝, 伊藤全哉, 若尾典充, 太田壽城	骨粗鬆症の医療経済 -疫学, 費用と介入法別費用・効用分析-.	日老医誌 2005;42:596-608.	2.5-12

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-13	厚生労働省大臣官房統計情報部編	平成19年国民生活基礎調査の概況.	—	2.5-13
5.4-14	骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 代表 折茂肇	骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版.	東京:ライフサイエンス出版, 2006; p.56-58.	2.5-14
5.4-15	日本整形外科学会骨粗鬆症委員会	2006年骨粗鬆症治療実態調査結果—10年前の調査結果との比較—.	日整会誌 2007;81:984-9.	2.5-15
5.4-16 (同4.3-5)	厚生省医薬安全局審査管理課長通知	骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて.	医薬審第742号, 平成11年4月15日	2.5-16 2.7.3-1
5.4-17	Schmiedlin-Ren P, Thummel KE, Fisher JM, Paine MF, Lown KS, Watkins PB	Expression of enzymatically active CYP3A4 by Caco-2 cells grown on extracellular matrix-coated permeable supports in the presence of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D ₃ .	Mol Pharmacol 1997;51:741-54.	2.5-17 2.7.2-1
5.4-18	Thummel KE, Brimer C, Yasuda K, Thottassery J, Senn T, Lin Y, et al.	Transcriptional control of intestinal cytochrome P-4503A by 1 α ,25-dihydroxy vitamin D ₃ .	Mol Pharmacol 2001;60:1399-406.	2.5-18 2.7.2-2

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-19	折茂肇, 杉岡洋一, 福永仁夫, 武藤芳照, 佛淵孝夫, 五来逸雄, 他	原発性骨粗鬆症の診断基準（1996年度改訂版）.	日骨代謝誌 1997;14:219-33.	2.5-19 2.7.3-2
5.4-20	Fukunaga M, Nakamura T, Shiraki M, Kuroda T, Ohta H, Hosoi T, et al.	Absolute height reduction and percent height ratio of the vertebral body in incident fracture in Japanese women.	J Bone Miner Metab 2004;22:104-10.	2.5-20
5.4-21	Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y, Hoshino T, Onaya T, Miyazaki S, et al.	Effects of 1 α -Hydroxyvitamin D ₃ on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis.	Calcif Tissue Int 1994;54:370-6.	2.5-21 2.7.3-5
5.4-22	Tilyard MW, Spears GF, Thomson J, Dovey S	Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium.	N Engl J Med 1992;326:357-62.	2.5-22 2.7.3-6
5.4-23	EMA	Points to consider on adjustment for baseline covariates	CPMP/EWP/2863/99 London, 22 May 2003.	2.5-23
5.4-24	Matsumoto T, Hagino H, Shiraki M, Fukunaga M, Nakano T, Takaoka K, et al.	Effect of daily oral minodronate on vertebral fractures in Japanese postmenopausal women with established osteoporosis: a randomized placebo-controlled double-blind study.	Osteoporos Int 2009;20:1429-37.	2.5-24

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-25	白木正孝, 白木由美子, 佐々木紀代子, 青木長寿	骨粗鬆症の骨折予防に関する臨床的研究.	Osteoporosis Japan 1997;5:533-9.	2.5-25 2.7.3-10
5.4-26	Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al.	Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group.	Lancet 1996;348:1535-41.	2.5-26
5.4-27	Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al.	Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group.	JAMA 1999;282:1344-52.	2.5-27
5.4-28	Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al.	Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators.	JAMA 1999;282:637-45.	2.5-28
5.4-29	Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al.	Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis.	JAMA 2004;291:1999-2006.	2.5-29
5.4-30	日本骨粗鬆症学会	骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン（2004年度版）.	Osteoporosis Japan 2004;12:191-207.	2.5-30

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-31	Szulc P, Seeman E, Duboeuf F, Sornay-Rendu E, Delmas PD	Bone fragility: failure of periosteal apposition to compensate for increased endocortical resorption in postmenopausal women.	J Bone Miner Res 2006;21:1856-63.	2.5-31
5.4-32	福原俊一, 鈴鴨よしみ	第10章 日本人の国民標準値. SF-36v2 日本語版マニュアル.	京都:NPO 健康医療評価研究機構; 2004.p.101-26.	2.5-32
5.4-33 (同4.3-1)	中外製薬株式会社	アルファロールカプセル (0.25, 0.5, 1 µg) 添付文書.	2009年6月改訂 (第6版)	2.5-33
5.4-34 (同4.3-2)	中外製薬株式会社	ロカルトロールカプセル (0.25, 0.5) 添付文書.	2009年6月改訂 (第6版)	2.5-34
5.4-35	中外製薬株式会社	オキサロール注 (2.5, 5, 10 µg) 添付文書.	2009年6月改訂 (第5版)	2.5-35
5.4-36	大正製薬株式会社	ホーネル錠 (0.15, 0.3) 添付文書.	2009年6月改訂 (第4版)	2.5-36

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-37	西沢良記	骨粗鬆症の診断と治療に関する調査.	Osteoporosis Japan 2006;14:769-81.	2.5-37
5.4-38	田中郁子, 早川克彦, 大島久二	アレンドロネートの服用継続率の検討.	Osteoporosis Japan 2003;11:252-5.	2.5-38
5.4-39	斉藤真一, 中塚喜義, 三木隆己, 中 弘志, 北谷香代子, 西沢良記, 他	高齢女性におけるアルファカルシドール投与の骨・カルシ ウム代謝に及ぼす影響.	日老医誌 2002;39:62-8.	2.7.3-4
5.4-40	白木正孝, 西山智, 中村利孝, 福永 仁夫, 白木由美子, 青木長寿, 他	新規脊椎骨折の発生に關与する危険因子.	Osteoporosis Japan 2003;11:224-7.	2.7.3-8
5.4-41	西山智, 白木正孝, 中村利孝, 福永 仁夫, 白木由美子, 青木長寿, 他	骨密度階層別にみた新規椎体骨折発生率.	Osteoporosis Japan 2003;11:215-8.	2.7.3-9
5.4-42	Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, Kishimoto H, Morii H, Yamamoto K, et al.	The Efficacy of Alendronate in Reducing the Risk for Vertebral Fracture in Japanese Patients with Osteoporosis: A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Double-Dummy Trial.	Curr Ther Res Clin Exp 2002;63:606-20.	2.7.3-11

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-43	Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, et al.	Improvement in Spine Bone Density and Reduction in Risk of Vertebral Fractures during Treatment with Antiresorptive Drugs.	Am J Med 2002;112:281-9.	2.7.3-12

提出すべき資料がない項目リスト

第3部（モジュール3）品質に関する文書	
3.2.R	各極の要求資料
3.3	参考文献
第4部（モジュール4）非臨床試験報告書	
4.2.1	薬理試験
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2	薬物動態試験
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3	毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3	その他の試験
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験
4.2.3.7.7	その他の試験
第5部（モジュール5）臨床試験報告書	
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.1.3	<i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.2	非対照試験報告書
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書