

資料 4 - 2

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 パミドロン酸二ナトリウム水和物
 骨形成不全症

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：パミドロン酸二ナトリウム水和物																		
	販売名：アレディア点滴静注用 15mg、同点滴静注用 30mg																		
	会社名：ノバルティス ファーマ株式会社																		
要望者名	特定非営利活動法人 骨形成不全症協会 日本小児内分泌学会																		
要望内容	効能・効果	骨形成不全症による骨折予防																	
	用法・用量	<p><特定非営利活動法人 骨形成不全症協会> 通常、小児の骨形成不全症に対してはパミドロン酸二ナトリウム（無水物）として下記の量を4時間以上かけて、3日間点滴静脈内投与を行う。この投与を1クールとし、通常下記の表のように投与間隔を置き繰り返す。ただし、1日投与量は60mgを超えないこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>投与量</th> <th>投与間隔</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2歳未満</td> <td>0.5mg/kg ×3日</td> <td>2ヵ月</td> </tr> <tr> <td>2歳以上3歳未満</td> <td>0.75mg/kg ×3日</td> <td>3ヵ月</td> </tr> <tr> <td>3歳以上</td> <td>1.0mg/kg ×3日</td> <td>4ヵ月</td> </tr> </tbody> </table> <p>点滴液の調製法 アレディア注1バイアルに日局「注射用水」、日局「生理食塩水」又は日局「ブドウ糖注射液（5%）」5mLを加えて溶解後、0.1mg/mL以下の濃度となるように日局「生理食塩水」又は日局「ブドウ糖注射液（5%）」に希釈する。</p> <p><日本小児内分泌学会> 小児の骨形成不全症に対してはパミドロン酸二ナトリウム（無水物）として下記の量を4時間以上かけて、3日間点滴静脈内投与を行う。この投与量を1クールとし、下記の表のように投与間隔を置き、繰り返す。ただし1日投与量は60mgを超えない。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>投与量</th> <th>投与間隔</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2歳未満</td> <td>0.5mg/kg ×3日</td> <td>2ヵ月</td> </tr> </tbody> </table>	年齢	投与量	投与間隔	2歳未満	0.5mg/kg ×3日	2ヵ月	2歳以上3歳未満	0.75mg/kg ×3日	3ヵ月	3歳以上	1.0mg/kg ×3日	4ヵ月	年齢	投与量	投与間隔	2歳未満	0.5mg/kg ×3日
年齢	投与量	投与間隔																	
2歳未満	0.5mg/kg ×3日	2ヵ月																	
2歳以上3歳未満	0.75mg/kg ×3日	3ヵ月																	
3歳以上	1.0mg/kg ×3日	4ヵ月																	
年齢	投与量	投与間隔																	
2歳未満	0.5mg/kg ×3日	2ヵ月																	

	<p>2 歳以上 3 歳未満 0.75mg/kg ×3 日 3 ヶ月 3 歳以上 1.0mg/kg ×3 日 4 ヶ月</p> <p>点滴液の調製法 アレディア注 1 バイアルに日局「注射用水」、日局「生理食塩水」又は日局「ブドウ糖注射液（5%）」5mL を加えて溶解後、0.1mg/mL 以下の濃度となるように日局「生理食塩水」又は日局「ブドウ糖注射液（5%）」に希釈する。</p>
<p>効能・効果及び 用法・用量以外 の要望内容（剤 形追加等）</p>	<p>特になし</p>
備考	

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p>骨形成不全症患者において、頻回の長管骨骨折（2～50 回/年）や持続的な脊椎圧迫骨折等の多発骨折、高度の骨変形による歩行不能などをきたし¹⁾、成人後も車椅子や介護が必要となる場合があることから、「イ：病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>要望された適応について、欧米等 6 ヶ国における承認はないものの、海外のガイドラインとして提出された文献等²⁾において、臨床試験等を踏まえ、要望と同様の用法・用量が記載されている。また、国内の骨形成不全症の診療ガイドライン¹⁾において、骨形成不全症に伴う易骨折性に対する治療として、適応外ではあるがパミドロン酸二ナトリウム水和物（以下、「本薬」）による治療及び要望された用法・用量について記載されている。さらに、骨形成不全症による易骨折性の治療を目的とした国内既承認薬はないことから、「ア：既存の療法が国内にない」に該当すると判断した。</p>

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米	本薬の医療ニーズを含めた経営的観点から、2012 年 9 月に製造販売承

国における開発の有無)	認が取り下げられている。
備考	2012年9月時点の承認内容について、要望内容に係る適応の承認はなく、小児に対する用法・用量の記載もなし
2) 英国 ³⁾	
効能・効果	破骨細胞活性亢進に伴う以下の病態の治療 <ul style="list-style-type: none"> ・ 腫瘍による高カルシウム（以下、「Ca」）血症 ・ 乳癌又は多発性骨髄腫に伴う溶骨性骨病変及び骨転移がある患者における骨痛 ・ 骨ペーজেット病
用法・用量 ^{*1} ^{*1} 以降の外国における承認用法・用量は、パミドロン酸二ナトリウム（無水物）としての用量で、点滴静脈内投与である。	腫瘍による高 Ca 血症 総投与量（治療開始時の血清 Ca 値に応じて 15～90mg）を単回投与又は 2～4 日間に分けて連日投与する。 溶骨性骨転移及び多発性骨髄腫 推奨用量は 90mg、4 週間毎の単回投与である。 骨ペーজেット病 治療コースあたりの総推奨用量は 180～210mg である。毎週 30mg、又は隔週 60mg を 6 週間投与する。60mg を用いる場合は、初回用量 30mg で治療を開始することが望ましい（この場合の総用量は 210mg となる）。
承認年月（または英国における開発の有無)	骨形成不全症に対する適応は承認されていない [開発計画なし] (2013年7月13日現在)。
備考	小児に対する用法・用量の記載なし
3) 独国 ⁴⁾	
効能・効果	破骨細胞活性亢進に伴う以下の病態の治療 <ul style="list-style-type: none"> ・ 腫瘍による高 Ca 血症 ・ 化学療法又はホルモン療法の投与を受けた溶骨性骨転移を伴う乳癌患者における骨関連事象の抑制 ・ 溶骨性病変を有する多発性骨髄腫（Stage III）患者における、化学療法剤の補完的位置づけとしての骨関連事象の抑制 ・ 骨ペーজেット病
用法・用量	腫瘍による高 Ca 血症 総投与量（治療開始時の血清 Ca 値に応じて 15～90mg）を単回投与又は 2～4 日間に分けて連日投与する。 溶骨性骨転移及び多発性骨髄腫 推奨用量は 90mg、4 週間毎の単回投与である。

	<p>骨ページェット病</p> <p>治療コースあたりの総推奨用量は 180～210mg である。毎週 30mg 又は隔週 60mg を 6 週間投与する。60mg を用いる場合は、初回用量 30mg で治療を開始することが望ましい（この場合の総用量は 210mg となる）。</p>
承認年月（または独 国における開発の有 無）	骨形成不全症に対する適応は承認されていない [開発計画なし] (2013 年 7 月 13 日現在)。
備考	小児に対する用法・用量の記載なし
4) 仏国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏 国における開発の有 無）	本薬の医療ニーズを含めた経営的観点から、2011 年 7 月に製造販売承認が取り下げられている。
備考	2011 年 7 月時点の承認内容について、要望内容に係る適応の承認はなく、小児に対する用法・用量の記載もなし
5) 加国 ⁵⁾	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腫瘍による高 Ca 血症 ・ 破骨細胞活性亢進に伴う状態：主に溶骨性骨転移及び多発性骨髄腫 ・ 症候性骨ページェット病
用法・用量	<p>腫瘍による高 Ca 血症</p> <p>総投与量（治療開始時の血清 Ca 値に応じて 30～90mg）を単回投与又は 2～4 日間に分けて連日投与する。</p> <p>骨転移及び多発性骨髄腫</p> <p>推奨用量は 90mg、4 週間毎の単回投与である。3 週間間隔で化学療法を受けている骨転移患者では、本薬 90mg を 3 週間毎に投与してもよい。</p> <p>骨ページェット病</p> <p>治療コースあたりの総推奨用量は 180～210mg である。毎週 30mg 又は隔週 60mg を 6 週間投与する。60mg を用いる場合は、初回用量 30mg で治療を開始することが望ましい（この場合の総用量は 210mg となる）。</p>
承認年月（または加 国における開発の有 無）	骨形成不全症に対する適応は承認されていない [開発計画なし] (2013 年 7 月 13 日現在)。
備考	小児に対する用法・用量の記載なし

6) 豪州 ⁶⁾	
効能・効果	破骨細胞活性亢進に伴う状態の治療 : <ul style="list-style-type: none"> ・ 乳癌及び進行性多発性骨髄腫の溶骨性骨転移 ・ 腫瘍による高 Ca 血症－腫瘍による高 Ca 血症の急性期管理 ・ 骨ペーজেット病－症候性骨ペーজেット病の治療
用法・用量	乳癌及び進行性多発性骨髄腫の溶骨性骨転移 推奨用量は 90mg であり、4 週間毎に単回点滴静脈内投与する。3 週間間隔で化学療法を受けている場合は、本薬 90mg を 3 週間毎に投与してもよい。 腫瘍による高 Ca 血症 総投与量（治療開始時の血清 Ca 値に応じて 30～90mg）を単回投与又は 2～3 日間に分けて連日投与する。 骨ペーজেット病 推奨用量は 60mg の単回投与である。
承認年月（または豪州における開発の有無）	骨形成不全症に対する適応は承認されていない [開発計画なし] (2013 年 7 月 13 日現在)。
備考	小児に対する用法・用量の記載なし

(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	Updates on Bisphosphonates as a Treatment for Osteogenesis Imperfecta ⁷⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	骨形成不全症

用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	「モントリオールプロトコル」 ²⁾ で提示されている用法・用量が、一般的に小児に対して用いられているが、他の用法・用量も検討されている状況である。薬剤が骨に蓄積することによる副作用防止のため、年間の投与量には注意すべきである。
ガイドラインの根拠論文	Glorieux FH et al. Osteogenesis imperfecta. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008; 22: 85-100. ²⁾
備考	学会によるガイドラインではないが、欧州の骨形成不全症の患者団体である Osteogenesis Imperfecta Federation Europe (OIFE) より上記の内容が情報提供されている。OIFE には独国及び仏国も加盟しているが、代表して当欄に記載した。
3) 独国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	

連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関 連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠 論文	
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関 連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関 連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠 論文	
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

1～17歳の骨形成不全症患者（I型、III型又はIV型）^{※2}を対象に、本薬及びゾレドロン酸水和物（以下、「ゾレドロン酸」）の骨形成不全症に対する有効性及び安全性を比較する目的で、多施設無作為化非盲検試験（試験番号：CZOL446H2202）（以下、「2202試験」）が実施された⁸⁾。

本薬の用法・用量は、パミドロン酸二ナトリウム（無水物）として以下の用量を4時間以上かけて、3日間点滴静脈内投与を1コースとし、以下の投与間隔で投与された。ただし、1日投与量は60mgを超えないこととされ、コース1の初日のみ投与量は半量とされた。投与期間は1年間とされた。

年齢	投与量	投与間隔
2歳未満	0.5mg/kg ×3日	2ヵ月
2歳以上3歳未満	0.75mg/kg ×3日	3ヵ月
3歳以上	1.0mg/kg ×3日	3ヵ月

本薬群の総投与症例78例のうち、1回も有効性が評価されず脱落した2例を除く76例の病型の内訳はI型35例、III型15例及びIV型26例であり、年齢（中央値〔範囲〕、以下同様）は9.0歳〔1～17歳〕であった。ゾレドロン酸群の総投与症例74例の病型の内訳はI型38例、III型18例及びIV型18例であり、年齢は8.5歳〔1～16歳〕であった。

有効性の主要評価項目である、投与後12ヵ月時点のベースラインからの腰椎骨密度の変化

率（平均値±標準誤差）^{※3} は本薬群で 34.65±2.67%、ゾレドロン酸群で 42.71±2.80%、ゾレドロン酸群と本薬群の変化率の差とその [95%信頼区間] は 8.06% [0.42, 15.71] であった。なお、投与開始前及び投与開始後 12 ヶ月間の骨折回数（平均値±標準偏差）は、本薬群で 2.22±1.75 及び 0.67±1.21 回、ゾレドロン酸群で 3.00±3.37 及び 1.04±3.00 回であった。

安全性について、いずれかの群で 15.0%以上に認められた有害事象は、下表のとおりであった。

有害事象名	本薬群 (78 例)	ゾレドロン酸群 (74 例)	有害事象名	本薬群 (78 例)	ゾレドロン酸群 (74 例)
発熱	53.8%	60.8%	嘔吐	15.4%	28.4%
四肢痛	24.4%	28.4%	大腿骨骨折	11.5%	24.3%
関節痛	21.8%	25.7%	鼻咽頭炎	11.5%	16.2%
頭痛	19.2%	21.6%	低カルシウム血症	9.0%	21.6%
背部痛	17.9%	18.9%	骨痛	5.1%	17.6%

※2 Sillence の分類 : I 型 (最も軽症な型)、II 型 (最も重症な型)、III 型 (無治療で生存し得る中で最も重症な型)、IV 型 (重症度としては I 型と III 型の中間に位置する型)

※3 ITT (LOCF) が解析対象とされ、本薬群 68 例及びゾレドロン酸群 63 例が対象とされた

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における報告>

1) Plotkin H et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1846-1850. ⁹⁾

骨形成不全症患者を対象に、本薬群 (9 例 (III 型 8 例、IV 型 1 例^{※4})) とヒストリカル・コントロール群 (以下、「HC 群」。6 例 (III 型 4 例、IV 型 2 例)) ^{※5} の有効性及び安全性が検討された。用法・用量は、本薬 0.5mg/kg/日を 3 日間連続して静脈内投与 (最終薬液濃度 0.1mg/mL で 4 時間以上) とされた。投与間隔は試験開始当初は 4 ヶ月毎とされたが、その後臨床的効果の減弱傾向が認められたため、6~8 週毎の投与間隔に短縮された。投与期間は 1 年間とされた。

投与開始時の患者の年齢 (平均値±標準偏差 [範囲]) は、本薬群 10.6±6.8 ヶ月 [2.3~20.7 ヶ月]、HC 群 10.7±4.5 ヶ月 [4.0~16.8 ヶ月] であった。

有効性について、ベースラインから 12 ヶ月後時点までの腰椎 (L₁-L₄) の骨密度 Z スコア及び骨面積の変化は、HC 群ではそれぞれ統計学的に有意に減少したのに対し (-4.5→-5.6 及び 16.6→13.1cm², p<0.001)、本薬群ではいずれも有意に増加した (-6.5→-3.0 及び 11.4→14.9cm², p<0.001)。また、1 年間の観察期間における本薬群及び HC 群の投与開始後の 1 年間あたりの平均骨折回数 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 2.6±2.5 及び 6.3±1.6 回であり、本薬群で有意に少なかった (p<0.01)。

安全性について、本薬群の全例で初回投与後に一過性の発熱を伴う急性期反応が認められ

たが、その他の副作用は特に認められなかった。

※⁴ Sillence の分類 (※² を参照、以降も同様)

※⁵ 2 歳未満の時点で骨形成不全症と診断され、その時点の骨密度の Z スコアが -3 以下であり、少なくとも 12 ヶ月間は本薬の投与がなされなかった症例が選択された

- 2) Letocha AD et al. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. J Bone Miner Res. 2005; 20: 977-986. ¹⁰⁾

骨形成不全症患者を対象に、本薬群 (9 例〈III 型 4 例、IV 型 5 例〉) と非投与群 (9 例〈III 型 5 例、IV 型 4 例〉) の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検比較試験が実施された。用法・用量は、本薬 10mg/m²/日を 3 日間連続して静脈内投与とされ、投与間隔は 3 ヶ月毎とされた。投与期間は 1 年間とされたが、本薬群のうち 7 例は 6~21 ヶ月間追加で本薬が投与された。また、各群のうち 4 例では成長ホルモン (0.06mg/kg/日、6 日/週) が併用された。

試験登録時の患者の年齢 (平均値±標準偏差 [範囲]) は、本薬群 11.05±2.4 歳 [7~13 歳]、非投与群 9.97±3.1 歳 [4~13 歳] であった。

有効性について、ベースラインから 1 年後時点までの腰椎 (L₁-L₄) 骨密度の Z スコア (平均値±標準偏差) は、非投与群では変化が認められなかったのに対し (-5.74±0.78→-5.77±0.90)、本薬群では増加した (-5.44±1.46→-4.04±1.48、p<0.001)。また、ベースラインから 1 年後時点までの腰椎 (L₁-L₄) の高さ及び総面積は、非投与群に比べ本薬群で増加した (それぞれ p=0.014 及び p=0.005)。なお、本薬群の治療開始前 1 年間、治療開始後 1 年時点及び 2 年時点における下肢及び上肢の骨折頻度 (回/年、平均値±標準偏差、以下同様) は、下肢では 1.44±1.24、0.67±0.87 及び 1.29±1.11、上肢では 0.89±0.78、0.22±0.44 及び 0.29±0.76 であった。また、非投与群の治療開始前 1 年間及び治療開始後 1 年時点の骨折頻度は、下肢では 0.56±0.73 及び 0.78±0.97、上肢では 0.56±0.73 及び 0.44±0.53 であった。

安全性について、本薬群の全例で急性期反応が認められたが、その他に重大な有害事象は認められなかった。

- 3) Senthilnathan S et al. Two doses of pamidronate in infants with osteogenesis imperfecta. Arch Dis Child. 2008; 93: 398-400. ¹¹⁾

骨形成不全症患者を対象に、本薬 6mg/kg/年 (6 例〈III 型 3 例、IV 型 3 例〉) 及び 12mg/kg/年 (6 例〈III 型 3 例、IV 型 3 例〉) の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、初回 (4 時間の静脈内投与を連続 2 日間)、初回投与後 7 週、15 週、24 週、34 週及び 46 週に、6mg/kg/年群では 0.75、0.75、1.0、1.0、1.25 及び 1.25mg/kg を、12mg/kg/年群では 1.0、1.5、2.0、2.0、2.5 及び 3.0mg/kg をそれぞれ投与するとされた。試験登録時の患者の年齢は 0.07~0.98 歳であった。12mg/kg/年群の 1 例は初回投与の 3 週間後に肺炎のため死亡し、1 例は投与スケジュールに従って来院せずに脱落したため、投与後

の有効性は評価不能であった。また、6mg/kg/年群に割り付けられた1例に誤って8mg/kg/年投与されたが、6mg/kg/年群として解析された。

有効性について、ベースラインから投与開始12ヵ月後時点までの腰椎骨密度の変化率^{※6}（平均値±標準偏差）は、6mg/kg/年群108±60%及び12mg/kg/年群153±59%であり、登録時の年齢、腰椎骨密度及び骨型アルカリホスファターゼの血清中濃度を共変量として調整した場合、12mg/kg/年群では6mg/kg/年群と比較して有意に腰椎骨密度の増加が認められた（ $p=0.04$ ）。また、本薬投与前と比較した本薬投与後の骨折回数^{※7}について、投与後のデータが得られた10例中7例で減少、2例で不変、1例で増加した。

安全性について、急性期反応を含む有害事象は認められなかった。

※6、7 算出方法の詳細について記載なし

4) Glorieux FH et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. N Engl J Med. 1998; 339: 947-952. ¹²⁾

骨形成不全症患者30例（投与開始時年齢：9±4歳〈平均値±標準偏差〉、病型：III型9例、IV型9例、分類不能12例〈うち4例はV型の臨床的特徴を示した〉）を対象に、本薬の有効性及び安全性が検討された。用法・用量は、本薬1.5mg/kg又は3.0mg/kgを4時間かけて3日間連続点滴静注を周期的に行うとされた。投与間隔は、当初6ヵ月毎とされていたが、投与開始4ヵ月時点で有効性の観点から4ヵ月毎に短縮された。投与量（平均値±標準偏差、以下同様）は6.8±1.1mg/kg/年、治療期間は765±282日、投与サイクル数は5.7±1.7サイクルであった。

有効性について、ベースライン値と比較した投与開始以降の1年あたりの骨密度及び骨皮質幅はそれぞれ41.9±29.0%及び27.0±20.2%増加した。また、ベースライン及び治療終了時点における骨密度Zスコア（平均値±標準偏差、以下同様）、腰椎（L₁-L₄）骨面積の変化は、それぞれ-5.3±1.2及び-3.4±1.5、21.8±7.8及び29.2±8.8cm²であり、いずれの項目についても治療開始前後で有意差が認められた（ $p<0.001$ ）。なお、本薬群の治療開始前の骨折頻度（平均値±標準偏差、以下同様）^{※8}は2.3±2.2回/年、本薬治療期間中の骨折頻度^{※9}は0.6±0.5回/年であった。

安全性について、投与開始2日目に26例で背部痛や腰痛を伴う発熱が認められたが、症候性の低Ca血症及び腎機能に対する影響は認められなかった。

※8 治療開始前2年間における骨折回数を1年間あたりに換算

※9 治療期間中における骨折回数を1年間あたりに換算

5) Åström E et al. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. Arch Dis Child. 2002; 86: 356-364. ¹³⁾

骨形成不全症患者28例（投与開始時年齢：9.2歳〔0.6～18歳〕〈平均値〔範囲〕〉、病型：I型6例、III型10例、IV型12例）を対象に、本薬の有効性及び安全性が検討された。用法・

用量は、本薬 10~40mg/m² を 5~8 時間かけて静脈内投与するとされ、1 ヶ月毎に 2~9 年間繰り返すとされた。

有効性について、本薬 2 年間投与後の全身骨密度及び腰椎 (L₁-L₄) 骨密度の変化量 (中央値) は、0.106g/cm² (p<0.001) 及び 0.248g/cm² (p<0.001) であった。また、骨痛の日数 (中央値) は、本薬投与前は 30 日/月であったのに対して、本薬 2 年間投与後には 0 日/月と減少し、9 段階のスコアで評価した運動機能^{※10} は、本薬投与前 7.0 から 5.1 に改善が認められた。

安全性について、28 例中 5 例で初回投与の 6~8 時間後に発熱が認められ、4 例で本薬増量後に発熱が認められた。また、1 例で血清 Ca 値のわずかな増加が投与初期から持続し、投与開始 1 年後に腎乳頭の微小石灰化が認められた。

※10 「1: 介助なしであらゆる範囲を歩行可能」から「9: 座位をとるために介助が必要で移動ができない」までの 9 段階による評価。5 は「歩行器で歩行可能」、7 は「脚と腕を交互に動かすことができる」であり、6 以下のスコアでは介助が必要な場合もあるものの歩行可能であることを示す。

<国内における報告>

本邦における無作為化比較試験成績の報告はないが、ケースレポートを以下に示す。

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「非致死性骨形成不全症の診断及び治療方法のさらなる推進に関する研究」班 平成 21 年度 総括・分担研究報告書, 2010; 7-10. ¹⁴⁾

骨形成不全症患者 26 例 (投与開始時年齢: 0 歳 1 ヶ月~16 歳 (範囲)、病型: I 型 14 例、III 型 5 例、IV 型 7 例) の報告である。用法・用量は、本薬を Glorieux らの報告 ¹²⁾ に準じて 2~4 ヶ月毎に投与するとされた。

有効性について、骨折回数は投与開始前 5.3 回から開始後 0.58 回に減少し (p<0.001)、腰椎 (L₂-L₄) 骨密度は 2 例を除き治療前から増加した^{※11}。

安全性について、初回投与時に 26 例中 17 例に 38.0℃以上の発熱、11 例に無症候性の低 Ca 血症 (血中 Ca 濃度 8mg/dL 以下)、10 例に感冒様症状、9 例に白血球減少 (5000/μL 以下) が認められた。投与中止に至る重篤な副作用は認められなかった。

※11 算出方法の詳細について記載なし

- 2) 室谷浩二 他 骨形成不全症に対する外来パミドロネート療法 - 治療プロトコール作成に向けて - 神奈川県立こども医療センター医学誌 2011; 40; 286-290. ¹⁵⁾

骨形成不全症患者 21 例 (投与開始時年齢: 3.5 歳 [0 歳 5 ヶ月~15 歳 6 ヶ月] (中央値 [範囲]))、病型: I 型 15 例、III 型 4 例、IV 型 2 例) の報告である。用法・用量は、初回治療及び 2 回目投与は、本薬 1mg/kg を 3~4 時間かけて点滴静注するとされ、その後の投与量及び投与間隔は、患者の年齢、病状及び重症度を考慮して主治医の判断で調整されたが (重症例では 9mg/kg/年)、概ね 0.8~1.5mg/kg/回 (最大 1.5mg/kg/回) を 1~4 ヶ月毎に投与された。1 年間あたりの本薬投与量及び投与回数 (中央値 [範囲]) は、4mg/kg/年 [2~6mg/kg/年] 及び 4

回/年 [3~6回/年] であった。

有効性について、骨折頻度は治療開始後 1~2 年目までは全症例で改善が認められた^{※12}。腰椎骨密度は、評価対象の 18 例全例で増加傾向を示し、開始 1 年間で平均 22%の増加率であった。

安全性について、初回投与時に多くの症例で発熱が認められた。

※12 算出方法の詳細について記載なし

3) Hasegawa K et al. Growth of infants with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonate. *Pediatr Int.* 2009; 51: 54-58. ¹⁶⁾

骨形成不全症患者 11 例 (投与開始時年齢 : 6.6±7.7 歳 (平均値±標準偏差)、病型 : I 型 4 例、III 型 3 例、IV 型 4 例) の報告である。本薬の用法・用量は、1 歳未満では 0.5mg/kg の 3 日間連続投与を 2 ヶ月毎、1 歳以上 3 歳以下では 0.75mg/kg の 3 日間連続投与を 3 ヶ月毎、3 歳超では 1.0mg/kg の 3 日間連続投与を 4 ヶ月毎とされた。治療期間は 18 ヶ月間であった。

有効性について、治療期間中の腰椎 (L₁-L₄) 骨密度は結果が得られた 9 例全例で増加した。安全性に関する記載はなかった。

4) 宮川健 他 骨形成不全に対するビスホスホネート治療の 10 年間のまとめ 整形外科 2008; 59: 351-355. ¹⁷⁾

骨形成不全症患者 9 例 (投与開始時年齢 : 6.9 歳 [2.6~14.8 歳] (平均値 [範囲])、病型 : III 型 9 例) の報告である。本薬の用法・用量は、1.0mg/kg を 1 ヶ月に 1 回、6 ヶ月連続投与し、6 ヶ月休薬として 1 年を 1 コースとした。観察期間は平均 5.4 年であり、治療コース数は平均 3.2 回であった。

有効性について、腰椎 (L₁-L₄) 骨密度の Z スコア (平均値 [範囲]) は、治療開始前 -4.8 [-6.4, -3.6] であったが、2 コース目終了後には -3.3 [-5.7, -1.9] と増加した。なお、骨折頻度 (平均値 [最小値, 最大値]) は、治療開始前は 1.9 [0.5, 3] 回/年であったが^{※13}、治療後は 0.6 [0, 1.5] 回/年^{※14} と減少した。

安全性に関する記載はなかった。

※13 治療開始前 2 年間における骨折回数を 1 年間あたりに換算

※14 観察期間中における骨折回数を 1 年間あたりに換算

5) 井上勝 他 乳児骨形成不全症に対する pamidronate 治療 日本内分泌学会雑誌 2003; 79: 68-72. ¹⁸⁾

骨形成不全症患者 6 例 (投与開始時月齢 : 1~8 ヶ月、病型 : I 型 1 例、III 型 4 例、IV 型 1 例) の報告である。本薬の用法・用量は、0.5mg/kg の 3 日間連続投与を 1 コースとし 2 ヶ月毎に繰り返すこととされ、1~11 コース (範囲) 投与された。

有効性について、骨折頻度^{※15}は、治療開始前 3.4 回/年であったのが、投与後 0.6 回/年に減少した。腰椎骨密度は全例で増加し、投与前値に対する 2 コース目投与前の腰椎骨密度 (平

均値±標準偏差)は20.6±14.3%増加した。

安全性について、初回投与時に発熱が1例、無症候性の低Ca血症(8mg/dL以下)が1例に認められた。また、2コース目投与時に白血球減少(5000/μL以下)が1例に認められたが、感染症の続発はなかった。

※15 治療開始前後とも観察期間中における骨折回数を1年間あたりに換算

6) 篠原麻由 骨形成不全症に対するビスフォスフォネートの効果 日本小児科学会雑誌 2002; 106: 1427-1433.¹⁹⁾

骨形成不全症患者8例(投与開始時年齢:5.8歳[2ヵ月~14歳]〈平均値[範囲]〉、病型:I型2例、III型4例、IV型2例)の報告である。本薬の用法・用量は、1mg/kgの3日間連続投与を4ヵ月毎(1歳未満の症例については0.5mg/kgの3日間連続投与を2ヵ月毎)とされ、平均で6コース(範囲:3~11コース)投与された。

有効性について、治療開始前年の骨折回数(7.06±8.63回/年、平均値±標準偏差)は、治療開始後に1.00±1.50回/年※16と減少し(p=0.02)、多くの症例で骨密度の改善を認めた。

安全性について、初回投与時に8例中の7例に38.0℃以上の発熱が認められ、このうち熱性痙攣の既往のある1例において熱性痙攣が認められた。また、7例に無症候性の低Ca血症(血中Ca濃度8.0mg/dL以下)、5例に感冒様症状、4例に白血球減少(3000/μL以下)が認められたが、感染症の続発はなかった。

※16 治療開始後1年間の骨折回数(観察期間中における骨折回数を1年間あたりに換算した2例の値を含む)

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

1) 山下純英 骨形成不全症におけるビスホスホネート療法 Clin Calcium 2010; 20: 918-924.²⁰⁾

Glorieux らの報告¹²⁾以降、本薬による骨形成不全症の治療については、骨痛改善、骨密度増加、骨折頻度減少、握力増加及び骨変形の改善などの有効性が多数報告されている。また、重症例では、治療中に運動面の発達を促すことができ、患者のQOLの改善が期待できる。現在、本薬は骨形成不全症の治療として最も知見が集積されているビスホスホネート系薬剤であり、骨形成不全症の代表的な薬物療法となっている。投与方法は、低年齢における早い骨代謝回転を考慮した下表のプロトコール²⁾が標準的となっている。

年齢	投与量	投与間隔
2歳未満	0.5mg/kg ×3日	2ヵ月
2歳以上3歳未満	0.75mg/kg ×3日	3ヵ月
3歳以上	1.0mg/kg ×3日(最大60mg/日)	4ヵ月

急性期の副作用として、発熱、インフルエンザ様症状が認められるが、投与開始1週間後には軽快し、2コース目以降の投与からはほとんど認められない。また、血中ケトン体上昇により、嘔気や嘔吐を生じる場合があるが、ブドウ糖点滴により速やかに軽快することが多

い。乳児における呼吸不全の報告があるが、もともと重症の骨形成不全症患者では胸郭の低形成を有していることが多く、さらに治療による急性期の副作用や輸液負担が加わり、呼吸機能に影響した可能性が考えられる。乳児への初回投与時には呼吸のモニタリングを行いながら注意して投与することが望ましい。

また、低 Ca 血症を生じることがあるが、多くは無症候性である。治療の際はイオン化 Ca を測定し、必要に応じて活性型ビタミン D 製剤、Ca 製剤を投与する。なお、高濃度のビスホスホネート系薬剤は腎毒性が強いため、治療中は腎機能に注意が必要である。

長期的な副作用としては、本薬の投与毎に骨幹端に骨端線に平行した骨硬化線を認めるが、この部位の力学的強度には問題ないと考えられる。また、骨折の治癒が遷延する可能性があることから、長期投与では、骨吸収・骨形成マーカーを指標に骨代謝回転を評価し、治療の中断時期について検討することが望ましい。その他、本薬の大量投与により大理石病を呈したとの報告があり、小児での過剰又は長期投与では注意を要する。悪性腫瘍や骨粗鬆症に対するビスホスホネート系薬剤投与による顎骨壊死が報告されているが、現時点では小児での報告はない。

2) Cheung MS et al. Osteogenesis imperfecta: update on presentation and management. Rev Endocr Metab Disord 2008; 9: 153-160. ²¹⁾

ビスホスホネート療法は、現在では中等度から重度の小児骨形成不全症患者の標準療法とみなされており、特に本薬の周期的な静注投与が最も多く行われている。用法・用量は、年齢に応じて2~4ヵ月ごとに周期的に投与するとされており、最も多く用いられているプロトコルでの投与量は年間9mg/kgに相当する。

本薬の投与により、生活状態や慢性的骨痛の改善が報告されており、早期からの投与は、歩行機能に著しい改善をもたらす。また、可動性の改善により骨折が多くなる可能性があることから、骨折頻度に対する効果の評価は困難であるが、既存対照と比較した治療による総骨折頻度の減少は示されている。ただし、長期投与でのこれらの改善の維持は示されておらず、特に低年齢から長期間にわたり投与したときの有効性については、さらなる検討を要する。

副作用として、初回投与時に急性期反応がみられる。呼吸器障害を合併する乳児では注意を要する。また、一過性の血清 Ca 値の低下を起こす可能性がある。その他、骨吸収抑制作用によって骨のリモデリングを阻害することによる副作用として以下のものがある。一つは顎骨壊死であるが、主に高用量を投与した成人の癌患者において報告されており、現在のところ骨形成不全症患者では報告されていない。また、髄内のボルト固定や骨変形の矯正の手術後は、骨切り術部位の治癒を遷延させることから、術後4~6ヵ月間かつ治癒が画像で確認されるまでは、ビスホスホネート療法は推奨されない。

ビスホスホネート系薬剤は骨に蓄積し、半減期が長いことから、副作用の発現可能性も長期間にわたる。そのベネフィットは明らかであるが、治療開始時にはリスク・ベネフィットを注意深く検討する必要がある。

3) Chevrel G et al. Osteogenesis imperfecta: new treatment options. Curr Rheumatol Rep 2006; 8: 474-479.²²⁾

骨形成不全症患者の管理において、リハビリテーション療法と整形外科的手術は重要であるが、骨折頻度を減少する可能性がある薬物療法は、これらとは異なる補完的アプローチとなり得る。現在、有効性が認められている薬物療法は、ビスホスホネート療法のみであり、なかでも主に本薬の静注投与によって小児における有効性が評価されている。最も多く用いられている投与量及び投与スケジュールは以下のとおりである。本薬は0.1mg/mL以下の濃度に希釈し、3～4時間以上かけて投与する。ただし、コース1の初日のみ各用量の半量を投与する。

年齢	投与量	投与間隔
2歳未満	0.5mg/kg ×3日	2ヵ月
2歳以上3歳未満	0.75mg/kg ×3日	3ヵ月
3歳以上	1.0mg/kg ×3日 (最大60mg/日)	4ヵ月

本薬の投与対象は、年間2回（又は2箇所）以上の骨折を認める場合であり、病型では主にIII型、IV型、V型及びVI型に相当するが、比較的軽度であるI型であっても骨折頻度が年間2回（又は2箇所）以上の場合は対象となる。ただし、臨床症状がない場合などは、投与対象とはならない。重症な場合は、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい。

主な副作用は、初回投与後の急性期反応、及び髄内ボルト固定手術後の骨切り部位の治癒遷延である。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

以下のような記載がある。

1) Williams Textbook of Endocrinology: 11th edition²³⁾

Glorieux らの報告¹²⁾ 及び Munns らの報告²⁴⁾ に基づき、3歳未満を含む小児の重症骨形成不全症患者に対する本薬の静注療法は骨折頻度を減少させることが示されている。

2) Pediatric Endocrinology: 3rd edition²⁵⁾

乳幼児、小児、思春期のI型、III型及びIV型の骨形成不全症において、ビスホスホネート療法は有益である。本薬の間欠的静脈内投与による骨量増加、骨折頻度の減少が認められ、痛みの減少及び可動性の向上といった改善も認められる。近年推奨される骨形成不全症における本薬の適応は、多発骨折（2回/年以上）あるいは長管骨・脊椎の変形を有する場合である。投与量は下表のとおりであるが、1日投与量は60mgを超えないこと。

副作用として、初回投与後に一過性の低Ca血症、発熱、嘔吐等の感冒様症状、発疹が認められる。

年齢	投与量	投与間隔
2歳未満	0.5mg/kg ×3日	2ヵ月
2歳以上3歳未満	0.75mg/kg ×3日	3ヵ月
3歳以上	1.0mg/kg ×3日	4ヵ月

<日本における教科書等>

1) 小児の骨の発達とその異常性 初版 (2008年 診断と治療社) ²⁶⁾

Plotkin ら ⁹⁾ や Glorieux ら ¹²⁾ による報告以降、ビスホスホネート系薬剤が骨形成不全症の内科的治療の標準として受け入れられつつある。投与方法は、3歳以上には本薬 1mg/kg を4時間以上かけて3日間連続点滴静注することを4ヵ月毎に2年以上繰り返し、低年齢の場合は骨代謝周期の早さを考慮して点滴周期を調整しながら総投与量 9mg/kg/年とすることが標準的である。日本小児内分泌学会より発表された診療ガイドライン ¹⁾ も概ねこの投与方法に従っている。これまでに報告されたビスホスホネート療法の研究は、ほとんどが無作為化試験ではなく、エビデンスとしては弱いものであるが、骨密度の増加、骨折頻度の減少、骨痛の改善などの効果が得られている。治療期間については、骨折予防の観点からは少なくとも骨密度が正常域に達するまで行うべきである。特に乳児では、独歩が確立するまでの治療は正常な発達のためには必須である。

安全性について、投与初期に発熱等の感冒様症状、低Ca血症、白血球減少が認められる。骨のリモデリング抑制による大理石骨病類似の状態の発現には注意を要する。また、骨吸収抑制作用により、骨折の治癒が遷延する可能性があるため、投与前に明らかな骨折がないことを確認すべきである。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

学会によるガイドラインはないものの、欧州の骨形成不全症の患者団体である OIFE のホームページ ⁷⁾ では、以下に示す Glorieux らの報告で示された本薬の用法・用量が一般的に用いられているとされている。また、英国における骨形成不全症の主な専門医療機関である Nuffield Orthopaedic Centre においても、以下の用法・用量にて本薬が使用されている ²⁷⁾。

1) Glorieux FH et al. Osteogenesis imperfecta. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008; 22: 85-100. ²⁾

小児の骨形成不全症に対する本薬の静注療法により、著明で速やかな慢性的骨痛の改善、健康生活感の向上、速やかな腰椎の骨ミネラル量の増加が得られる。本薬は下表の用法・用量にて、3日間点滴静脈内投与を行う。この投与を1コースとし、通常、下表のように投与間隔を置き繰り返す。なお、投与量は年間 9mg/kg に相当する。

年齢	投与量	投与間隔
2歳以下	0.5mg/kg ×3日	2ヵ月
2.1歳~3歳	0.75mg/kg ×3日	3ヵ月
3.1歳以上	1.0mg/kg ×3日 (最大60mg/日)	4ヵ月

また、注意点として以下の内容が挙げられている。

- ・ コース1で発熱(急性期反応)が認められることが多いため、初日のみ半量とすること。
- ・ 呼吸不全を合併する乳児では、急性期反応に伴って発現する気管支痙攣が問題となる場合があるので、そのような場合には、次のコースまで投与を一時中止すること。

- ・ 治療中は血清イオン化 Ca、血清クレアチニン及び全血算を測定すること。
- ・ 必要に応じて、Ca 及びビタミン D のサプリメントの処方考慮すること。
- ・ 妊娠の可能性のある女性には、妊娠していないことを確認してから投与すること。

<日本におけるガイドライン等>

1) 骨形成不全症の診療ガイドライン（日本小児内分泌学会薬事委員会）日本小児科学会雑誌 2006; 110: 1467-1471. ¹⁾

小児骨形成不全症に対する一般的な本薬による治療方法として、日本小児内分泌学会から要望のあった用法・用量と同一のものが提示されている。なお、3 歳以上では、本薬 1.0mg/kg を 1 ヶ月ごとに点滴静注を繰り返す治療によっても骨折予防について同様の効果があるとされている。また、以下の点についても言及されている。

- ・ ランダム化比較試験成績はなく、エビデンスとしては弱いものの、骨形成不全症に対して本薬による治療を行った報告が多数存在し、骨痛の改善、骨密度の増加、骨折頻度の減少等の効果が得られている。
- ・ 小児内分泌学会薬事委員会が 2003 年に実施した本邦におけるアンケート調査によると、101 例に本薬が投与されており、本邦における多数例の治療成績として篠原らの報告 ¹⁹⁾ があり、当該報告において骨折回数の減少が認められている。
- ・ 本薬による治療の目的は骨折の予防と骨の脆弱性に由来する骨変形の予防であるため、治療の適応は、少なくとも年長児では病的骨折の既往を有する症例に限るべきである。乳児においては、運動機能障害の原因となる骨変形の予防のためには歩行が確立する前の乳児期早期からの治療が重要である。
- ・ 治療期間についての結論はないが、骨折予防の観点からは少なくとも骨密度が正常域に達するまで行うべきである。特に、乳児においては独歩が確立するまでの治療は必要である。本薬による治療終了後 1～1.5 年後に骨密度の低下及び骨折率の上昇が報告されていることから、治療終了後も定期的な観察が必要である。また、大量のビスホスホネート系薬剤を易骨折性疾患に対して長期投与したときに大理石骨病が発症したとの報告を考慮し、2～3 年を目処に骨吸収マーカーの変動を目安として投与を中断し、効果の評価を行い治療継続の必要性を検討すべきである。
- ・ 急性期の副作用として、感冒様症状と発熱があるが、2 回目以降はほとんど認められなくなる。呼吸機能が低下している重症型では、感冒様症状による呼吸困難に注意が必要である。また、低 Ca 血症も発現頻度が高いが、無症状であることが多い。イオン化 Ca が 1.15mmol/L 以下である場合は、活性型ビタミン D の内服を併用する。また、周期的投与により、投与時期に骨幹端に骨端線と平行に走る骨硬化線が認められるが、この部分の力学的強度には問題がないと考えてよい。本薬による骨吸収抑制作用により、骨折の治癒を遷延する可能性があることから、本薬投与前にレントゲンにより明らかな骨折がないことを確認した上で投与すべきである。

2) 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「非致死性骨形成不全症の診断及び治療方法のさらなる推進に関する研究」班 平成 21 年度 総括・分担研究報告書, 2010; 22-28. ²⁸⁾

本邦における骨形成不全症患者に対する内科的治療実態の調査に基づき作成された「非致死性骨形成不全症に対するビスホスホネート治療に関する治療指針」として、日本小児内分泌学会から要望のあった用法・用量と同一のものが提示されている。また、以下の点についても言及されている。

- ・ 上記治療で、低身長が発症を予防することはできない。
- ・ 3 歳以上では、本薬 9.0mg/kg/年を 12 回に分割し、1 ヶ月ごとに点滴静注を繰り返す治療によっても骨折予防について同様の効果がある。
- ・ 2 歳未満で初回投与時において約 7%に呼吸不全の発症が報告されており ²⁹⁾、この年齢層では初回投与時に呼吸循環のモニターが必須である。また、初回のみ投与量を上記の半分とすることも呼吸不全予防に有用である。
- ・ 新生児においては、胎内骨折など周産期に骨折を認める例では新生児期からの本薬投与を考慮すべきである。腎機能が安定化する生後 2 週以降では安全に投与できる。
- ・ 乳児においては、運動機能障害の原因となる骨変形の予防のためには歩行が確立する前の乳児期からの治療が重要である。年長児における適応は病的骨折の既往を有する症例に限るべきである。
- ・ 安全性については、1) の骨形成不全症の診療ガイドラインで示した内容と同様の内容が記載されているが、呼吸不全に注意を要する場合として、重症型の患者とともに 2 歳未満の患者が挙げられている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発なし

（2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

国内における臨床試験成績等はない。国内の使用経験については、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照。

7. 公知申請の妥当性について

（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

外国人を対象とした比較試験として、2202 試験において、ベースラインと比較した本薬 1 年間投与後の腰椎骨密度の増加及び骨折頻度の減少が示されている ⁸⁾。また、他の海外文献

報告においても本薬投与による骨密度の増加及び骨折頻度の減少傾向が認められている。

国内においては、医療機関へ通院している骨形成不全症の患者数は1380人（平成22年1月時点）と推定されており³⁰⁾、国内の患者数に鑑みて使用経験の報告は相応にあると考えられ、いずれの報告においても骨密度の増加や骨折頻度の減少等の改善傾向が示唆されている。また、現時点で他に有効な治療方法はなく、骨形成不全症の診療ガイドライン¹⁾及び非致死性骨形成不全症に対するビスホスホネート治療に関する治療指針²⁸⁾（以下、「診療ガイドライン等」）においては、Glorieuxらの報告²⁾等に基づき、今般の要望と同一の用法・用量による本薬の投与が推奨されている。

以上より、日本人骨形成不全症患者に対する本薬の一定の有効性は示されていると考える。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外における報告及び2202試験の本薬群で認められた主な有害事象は、投与初期の発熱及び背部痛等であった。また、Glorieuxらの報告²⁾では、本薬による治療中は腎機能や血球系検査値のモニタリングを行うこととされている。

国内における骨形成不全症患者への使用経験の報告において認められた主な有害事象は、投与開始初期や投与量増量初期の発熱等の感冒様症状、無症候性の低Ca血症、白血球数減少であり、特に海外と異なる傾向は認められていない。

現行の国内添付文書では、副作用の項において発熱等の風邪様症状、低Ca血症、血球系の減少、腎機能障害について注意喚起されている。また、重要な基本的注意の項において定期的に腎機能検査を行う旨、血球系の変動に注意する旨、電解質（特に血清Ca）の変動に注意する旨が記載されている。

以上の点については、既承認の効能・効果に対して使用されたときに認められる事象と比べ、国内の骨形成不全症患者における本薬投与時に特異的な事象が発現する可能性は低いと考えられ、現行の添付文書における注意喚起で対応可能と考える。

ただし、Glorieuxらによる報告²⁾及び診療ガイドライン等に記載されているように、呼吸機能の低下が認められる重症型の骨形成不全症や2歳未満の患者に投与する場合には、呼吸機能のモニタリングを行う等して、本薬に起因する感冒様症状に伴う呼吸機能低下の重症化に対して注意する必要があると考える。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

骨形成不全症に対する本薬の投与について、欧米等6カ国における承認や、海外の主な学会によるガイドラインにおける記載はなく、臨床試験等のエビデンスも限られている。しかしながら、国内外における報告及び2202試験から、本薬投与による腰椎骨密度の増加や骨折頻度の減少傾向が認められており、骨形成不全症に対する一定の有効性は示されていると考える。

安全性については、国内外の報告において認められた有害事象は、本薬の既承認の効能・

効果で既に知られているものであり、適切な管理のもとで本薬が使用される限り、日本人骨形成不全症患者における安全性は許容可能と考える。

以上の点に加え、骨形成不全症に対する有効な治療薬が承認されていないこと、診療ガイドライン等において今般の要望と同一の用法・用量による本薬の投与が推奨されていること、治療薬として本薬が使用されている実態があることを勘案し、本要望内容については公知申請とすることに大きな問題はないと考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【効能・効果】(案) (下線部追記、今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

骨形成不全症

<効能・効果に関連する使用上の注意> (案) (下線部追記)

骨形成不全症に対しては、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

【設定の妥当性について】

骨形成不全症に対して本薬を投与した国内外の報告において、骨折予防効果を検討した十分な臨床試験成績はないが、骨密度の増加、骨折頻度の減少傾向が示唆されていることから、効能・効果は、骨形成不全症とすることが適当と考える。

また、本邦の診療ガイドライン等では、新生児及び乳児に対して本薬の投与を推奨しているものの、年長児については病的骨折の既往を有する患者に限ること、投与前にレントゲン像で明らかな骨折がないことを確認すること等が推奨されていることから、本薬の投与にあたってはガイドライン等を参照するよう注意喚起することが適切と考える。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。

【用法・用量】(案) (下線部追記、今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

骨形成不全症

通常、パミドロン酸二ナトリウム（無水物）として下記の用量を1日1回4時間以上かけて3日間連続点滴静脈内投与し、下記の投与間隔にて投与を繰り返す。ただし、1日の用量は60mgを超えないこと。

年齢	1回投与量	投与間隔
2歳未満	0.5mg/kg	2ヵ月
2歳以上3歳未満	0.75mg/kg	3ヵ月
3歳以上	1.0mg/kg	4ヵ月

<点滴液の調製法>

骨形成不全症の場合

1 バイアルに日局「注射用水」、日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液（5%）」5mLを加えて溶解後、0.1mg/mL以下の濃度となるよう日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液（5%）」に希釈する。

【設定の妥当性について】

国内外において骨形成不全症に対して本薬を使用した報告等においては、概ね本邦の診療ガイドライン等に記載されている上記の用法・用量で投与されている。これらの報告等より、一定の有効性は期待できると考えられ、また、安全性は許容可能と考えることから、上記の用法・用量とすることが適当と判断した。

また、非致死性骨形成不全症に対するビスホスホネート治療に関する治療指針²⁸⁾では、急性期反応に伴う呼吸機能の低下の重症化が懸念される場合には、初回の投与を半量から開始する旨が提案されていること、及び2202試験において、初回は半量で投与開始する設定とされていたことから、添付文書においては、重症型の骨形成不全症や2歳未満の患者等、本薬に起因する感冒様症状に伴う呼吸機能低下の重症化が懸念される患者には、初回は半量から投与開始すること等も考慮する旨を注意喚起する必要があると考える。

なお、診療ガイドライン等では、3歳以上の症例に対する投与方法として、本剤1.0mg/kgの点滴静注を1ヵ月の投与間隔で繰り返す方法²⁸⁾、及び本剤9.0mg/kg/年を12回に分割し、1ヵ月毎に点滴静注を繰り返す方法¹⁾によっても骨折予防に対して同様の効果があると記載されているが、これらの投与方法についての根拠が確認できなかったことから、現時点で添付文書において推奨する投与方法として記載することは困難と判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

国内使用実態下における本薬の用法・用量は、概ね本邦の診療ガイドラインを参考にしていただくと考えられること、国内における本薬の使用経験の報告は相応にあると考えられること等から、現時点で追加すべき試験及び調査はないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 骨形成不全症の診療ガイドライン (日本小児内分泌学会薬事委員会) 日本小児科学会雑誌 2006; 110: 1467-1471.
- 2) Glorieux FH et al. Osteogenesis imperfecta. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008; 22: 85-100.
- 3) 英国添付文書
- 4) 独国添付文書
- 5) 加国添付文書
- 6) 豪州添付文書
- 7) Osteogenesis Imperfecta Federation Europe (OIFE) ホームページ (2013年7月13日アクセス)
<http://www.oife.org/index.php/EN/medical/treatment/bisphosphonates>
- 8) Novartis Clinical Trial Results Database (Bones and Joints, Zoledronic Acid, CZOL446H2202) (2013年7月13日アクセス)
<http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/login.jsp>
- 9) Plotkin H et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1846-1850.
- 10) Letocha AD et al. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. J Bone Miner Res. 2005; 20: 977-986.
- 11) Senthilnathan S et al. Two doses of pamidronate in infants with osteogenesis imperfecta. Arch Dis Child. 2008; 93: 398-400.
- 12) Glorieux FH et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. N Engl J Med. 1998; 339: 947-952.
- 13) Åström E et al. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. Arch Dis Child. 2002; 86: 356-364.
- 14) 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「非致死性骨形成不全症の診断及び治療方法のさらなる推進に関する研究」班 平成21年度 総括・分担研究報告書, 2010; 7-10.
- 15) 室谷浩二 他 骨形成不全症に対する外来パミドロネート療法 - 治療プロトコール作成に向けて - 神奈川県立こども医療センター医学誌 2011; 40; 286-290.
- 16) Hasegawa K et al. Growth of infants with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonate. Pediatr Int. 2009; 51: 54-58.
- 17) 宮川健 他 骨形成不全に対するビスホスホネート治療の10年間のまとめ 整形外科 2008; 59: 351-355.
- 18) 井上勝 他 乳児骨形成不全症に対する pamidronate 治療 日本内分泌学会雑誌 2003; 79: 68-72.
- 19) 篠原麻由 骨形成不全症に対するビスホスホネートの効果 日本小児科学会雑誌 2002; 106: 1427-1433.
- 20) 山下純英 骨形成不全症におけるビスホスホネート療法 Clin Calcium 2010; 20: 918-924.
- 21) Cheung MS et al. Osteogenesis imperfecta: update on presentation and management. Rev Endocr Metab Disord 2008; 9: 153-160.
- 22) Chevrel G et al. Osteogenesis imperfecta: new treatment options. Curr Rheumatol Rep 2006; 8: 474-479.

- 23) Lorenzo JA et al. Metabolic bone disease, osteogenesis imperfecta. In Williams Textbook of Endocrinology: 11th edition. Kronenberg HM et al. eds. Saunders, Philadelphia; 2007: 1296-1298.
- 24) Munns et al. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. J Bone Miner Res. 2005; 20: 1235-1243.
- 25) Root AW et al. Disorders of mineral homeostasis in the newborn, infant, child and adolescent. In Pediatric Endocrinology: 3rd edition. Sperling MA ed. Saunders, Philadelphia; 2007: 744-777.
- 26) 小児の骨の発達とその異常性 初版 2008; 216-222 (診断と治療社)
- 27) Nuffield Orthopaedic Centre ホームページ (2013年7月13日アクセス)
<http://www.noc.nhs.uk/oxparc/professionals/documents/pamidronate-protocol.pdf>
- 28) 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「非致死性骨形成不全症の診断及び治療方法のさらなる推進に関する研究」 班 平成 21 年度 総括・分担研究報告書, 2010; 22-28.
- 29) Munns et al. Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. Bone 2004; 35: 231-234.
- 30) 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「非致死性骨形成不全症の診断及び治療方法のさらなる推進に関する研究」 班 平成 22 年度 総括・分担研究報告書, 2011; 1-3.