

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ノバルティス ファーマ株式会社														
要望された医薬品	要望番号	II-163.1, II-163.2													
	成分名 (一般名)	パミドロン酸二ナトリウム (パミドロネート)													
	販売名	アレディア													
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬													
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	骨形成不全症による骨折予防													
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	<p>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、下記の表のように投与間隔を置き、繰り返す。ただし一日投与量は60mgを越えない。</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>0.5 mg/kg</td> <td>X3日 2ヶ月</td> </tr> <tr> <td>2歳以上3歳未満</td> <td>0.75 mg/kg</td> <td>X3日 3ヶ月</td> </tr> <tr> <td>3歳以上</td> <td>1.0 mg/kg</td> <td>X3日 4ヶ月</td> </tr> </tbody> </table> <p>点滴液の調整法 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>		年齢	投与量	投与間隔	2歳未満	0.5 mg/kg	X3日 2ヶ月	2歳以上3歳未満	0.75 mg/kg	X3日 3ヶ月	3歳以上	1.0 mg/kg	X3日 4ヶ月
	年齢	投与量	投与間隔												
2歳未満	0.5 mg/kg	X3日 2ヶ月													
2歳以上3歳未満	0.75 mg/kg	X3日 3ヶ月													
3歳以上	1.0 mg/kg	X3日 4ヶ月													
備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)														
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし														

	(特記事項等)
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) ノバルティス ファーマが海外で本効能・効果に対する開発を進める予定はない。一方、本邦における骨形成不全症の患者数は少なく、通常医薬品の製造販売承認時に求められる有効性及び安全性の検証を目的とした臨床試験の実施は現実的に困難である。(なお、少数例での臨床検討であれば実施可能性の検討も考えられるが、すでに骨形成不全症に対する有効性及び安全性の評価を目的とした同様の臨床検討が国内外で多く報告されており、十分にデータが蓄積されていると考えられる。)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input checked="" type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 骨折を繰り返すことで日常生活の QOL は著しく低下する。すなわち、骨形成不全症患者の長管骨骨折頻度は 2 ~ 50 回/年である。また脊椎圧迫骨折を持続的に起こしている。多発骨折により骨変形をきたし、成人患者の 15 ~ 50 % は車椅子生活あるいは要介護生活を余儀なくされる。 2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 骨形成不全症に対し国内には既存の治療はない。 また、欧米等 6 か国のうち英国、加国の 2 か国に加え、伊国においても小児の骨形成不全症に対する標準的治療に位置づけられている。また、米国の Medicaid においては、ビスフォスフォネート製剤のうち、唯一パミドロネートのみが骨形成不全症の治療において保険償還が行われてお

	り、独国においても同様にパミドロネートは保険償還されている。国内においても「骨形成不全症の診療ガイドライン」が作成され、海外同様パミドロネート治療により骨形成不全症による骨折予防が期待できる。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等6か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	要望効能・効果及び用法・用量に対する承認なし
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	要望効能・効果及び用法・用量に対する承認なし
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	要望効能・効果及び用法・用量に対する承認なし
	仏国	販売名 (企業名)	本剤は、製造販売承認を取り下げている
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	
効能・効果			
用法・用量			
備考		要望効能・効果及び用法・用量に対する承認	

			なし
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	要望効能・効果及び用法・用量に対する承認なし
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 （欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	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	米国における医療保険：Medicaidによる償還が行われている（2009年10月1日発効）。出典：Local Coverage Article for Pamidronate Disodium for Injection (e.g. Aredia®) - Related to LCD L25820 (A46738)
	英国	ガイドライ ン名	Osteogenesis imperfect: Use of intravenous pamidronate NEEDS REVIEW（文献1）
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）	骨形成不全症における、定期的な鎮痛を必要とする骨痛・ <u>繰り返す骨折</u> ・脊椎圧迫骨折・重症骨変形・余儀なくされた車椅子生活・明らかな高カルシウム尿症
	用法・用量 （または用法・ 用量に関連の ある記載箇所）	<u>パミドロネート 1.0 mg/kg（1歳以下では 0.5 mg/kg）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、4ヶ月の投与間隔を置き、繰り返す。パミドロネートは生理食塩水あるいは5%ブドウ糖に溶解する。</u>	
	ガイドライン	<u>Glorieux FH, et al. Cyclic administration of</u>	

	の根拠論文	<u>pamidronate in children with severe osteogenesis imperfect. N Engl J Med 339,947-952;1998(文献 2)</u> (Osteogenesis imperfect: Use of intravenous pamidronate NEEDS REVIEW (文献 1) の引用文献 5)
	備考	①治療中に、血中カルシウム、リン、クレアチニン、アルカリホスファターゼ、アルブミンを毎日測定すること。 ②血中カルシウムが 2.1 mmol/L 以下になった際、あるいは症候性低カルシウム血症の際には経口カルシウム剤を投与すること
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	独国においては保険償還が行われている (骨形成不全症患者団体 OIFE (www.oife.org)からの情報)
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	
加国	ガイドライン名	Osteogenesis imperfecta. Glorieux FH. Best Pract Res Clin Rheumatol 22; 85 – 100, 2008 (文献 3)
	効能・効果 (または効	慢性骨痛, <u>多発骨折</u>

	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)	<p>小児の骨形成不全症に対してパミドロネートとして下記の量を 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、繰り返し。</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</td> <td>X3 日 2 ヶ月</td> </tr> <tr> <td>2 歳以上 3 歳未満</td> <td>0.75mg/kg</td> <td>X3 日 3 ヶ月</td> </tr> <tr> <td>3 歳以上</td> <td>1.0 mg/kg</td> <td>X3 日 4 ヶ月</td> </tr> </tbody> </table> <p>パミドロネートは生理食塩水に溶解する。</p>	年齢	投与量	投与間隔	2 歳未満	0.5mg/kg	X3 日 2 ヶ月	2 歳以上 3 歳未満	0.75mg/kg	X3 日 3 ヶ月	3 歳以上	1.0 mg/kg	X3 日 4 ヶ月
年齢	投与量	投与間隔												
2 歳未満	0.5mg/kg	X3 日 2 ヶ月												
2 歳以上 3 歳未満	0.75mg/kg	X3 日 3 ヶ月												
3 歳以上	1.0 mg/kg	X3 日 4 ヶ月												
	ガイドラインの根拠論文	<p><u>Glorieux FH, et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfect. N Engl J Med 339,947-952;1998 (文献 2)</u> (Osteogenesis imperfecta. Glorieux FH. Best Pract Res Clin Rheumatol 22;85-100,2008 (文献 3) の引用文献 57)</p> <p><u>Astrom E, Soderhall S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfect. Arch Dis Child 86;356-364,2002 (文献 4)</u> (Osteogenesis imperfecta. Glorieux FH. Best Pract Res Clin Rheumatol 22;85-100,2008 (文献 3) の引用文献 59)</p>												
	備考	治療中に、血中イオン化カルシウム、リン、クレアチニン、アルカリホスファターゼ、アルブミン、血算を測定すること。												
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	

3. 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，薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等），検索結果，文献・成書等の選定理由の概略等>

要望書に記載されている国内外の臨床試験等の報告に加え，以下の報告がある。

<国内での公的な研究事業による委託研究>

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実態把握と治療指針作成に関する研究」において，26名の骨形成不全症に対するパミドロネートの有効性及び安全性を検討した。

1ヶ月～16歳の骨形成不全患者26名（Ⅰ型14名，Ⅲ型5名，Ⅳ型7名）にパミドロネートを2～4ヵ月ごと投与し，投与前後の骨折回数の変化，腰椎骨密度の上昇の有無，副作用について検討を行った結果，骨折回数は投与開始前5.3回から開始後0.58回と有意（ $p<0.001$ ）に減少した。骨密度は2例を除き治療前から増加した。副作用に関しては，パミドロネート初回投与時に26名中17名に 38.0°C 以上の発熱，11名に無症候性の低カルシウム血症（血中Ca濃度 8 mg/dL 以下），10名に感冒様症状，9名に白血球減少（ $5000/\mu\text{L}$ 以下）を認めしたが，2回目投与時はいずれも激減した。投与を中止するような重篤な副作用は認められなかった。（長谷川 高誠 現行の内科治療の実態 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実態把握と治療指針作成に関する研究」平成21年度総括・分担研究報告書 pp.7-10; 2010)

上記以外に日本人骨形成不全症にパミドロネートを投与した100例を超える症例報告が報告されている。

<ノバルティス ファーマが実施した海外臨床試験成績>

海外にて小児骨形成不全症患者を対象とした臨床試験は2試験実施されたが，パミドロネートはあくまで対照薬という位置付けで投与された。すなわち，ゾレドロネートの骨形成不全症に対する有効性・安全性を検証するためパミド

ロネートを対照薬とし、多施設、無作為化平行群間、オープンラベル試験（H2201 試験）を実施した。また、H2201 試験に引き続いて長期継続投与試験として、H2201E1 試験が実施された。H2201 試験の有効性の主要評価項目は、投与後 12 か月時点のベースラインからの腰椎骨密度の変化率であったが、二次評価として骨折回数の変化率も評価した。

総症例 155 名（ゾレドロネート群 75 名，パミドロネート群 80 名）が登録され、150 名（ゾレドロネート群 74 名，パミドロネート群 76 名）に薬剤が投与された。年齢は 1～17 歳で、型別では I 型 73 名（48.7 %），III 型 33 名（22.0 %）及び IV 型 44 名（29.3 %）であった。

パミドロネート群における投与 12 か月後の腰椎骨密度変化率は 34.65 % で、ベースラインに比べ増加した。骨折に関しては、ベースライン 2.22 回 / 1 症例 / 年であった頻度が 12 か月後 0.67 回 / 1 症例 / 年と有意に減少した。パミドロネートとの因果関係が否定できない有害事象の主な症状は、発熱 50.0 %，頭痛 9.0 %，低カルシウム血症 7.7 %，嘔吐 7.7 %，悪心 7.7 % 等であった。（Novartis Clinical Trial Results Database (Bones and Joints, Zoledronic Acid, CZOL446H2202),

<http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/login.jsp>)

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

要望書記載の論文以外に，調査範囲内では該当報告はなかった

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

要望書の記載以外に，調査範囲内では該当記載はなかった

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

要望書の記載以外に，調査範囲内では該当記載はなかった

（5）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（上記（1）以外）について

要望書の記載以外に，調査範囲内では該当報告はなかった

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

本邦において要望があった効能・効果は、「骨形成不全症による骨折予防」である。本効能・効果は要望書に記載されている多くの文献報告において共通であり、極めて妥当である。

<要望用法・用量について>

本邦において要望があった用法・用量は以下のとおりである。なお、本用法・用量は、要望書に記載されている多くの文献報告において共通であり、極めて妥当である。

小児の骨形成不全症に対してはパミドロ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、下記の表のように投与間隔を置き、繰り返す。ただし一日投与量は60mgを越えない。

年齢	投与量	投与間隔
2歳未満	0.5 mg/kg X3日	2ヶ月
2歳以上3歳未満	0.75 mg/kg X3日	3ヶ月
3歳以上	1.0 mg/kg X3日	4ヶ月

点滴液の調整法 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。

<臨床的位置づけについて>

骨形成不全症は、骨強度の低下に伴う易骨折性を主徴とする疾患である。頻回の骨折により著しいQOLの低下を招くことから、その治療においては骨折予防が重要である。治療法としては、理学療法や外科的治療があるが、いずれも易骨折性そのものを改善する治療ではない。パミドロネートは、骨形成不全症に対して骨塩量の増加及び骨折率の低下作用を示すことが、すでに多くの論文で報告されており、国内のガイドラインにおいても骨折予防の治療薬として位置づけられている。

また、パミドロネートの医療経済的効果についても報告されており、パミドロネートの骨形成不全症に対する適応追加により、本邦の医療費は年間427,628,700円減少すると予想されている。（長谷川奉延 非致死性骨形成不全症のビスホスホネート治療の保険収載に関する研究—未承認薬・適応外医薬品の適応認可に向けて— 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）研究報告書 pp.31; 2011（文献18）

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

パミドロネートは、欧米等6か国で骨形成不全症の効能・効果を有していないものの、下記に記載のごとく本疾患に対する推奨の用法・用量を記載したガイドラインが国内外に存在し、かつ国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となりうる論文及び症例報告が多くある。さらに、米国及び独国においては保険償還の対象となっており、本剤の骨形成不全症への使用は、医学薬学上公知と考えられる。以上より、追加試験の必要はないと考える。

1) 国内外における診療ガイドライン

英国及び加国においてはガイドラインが設定されており、特定の用法・用量にて広く使用されている。また日本においてもガイドラインが設定され、海外と同じ用法・用量が設定され広く使用され、有効性・安全性が確認されている。

2) 国内外における科学的根拠となりうる論文

海外において実施された無作為化比較試験の2論文（うち1試験は公的機関で実施）及び上記ガイドラインの根拠文献となった2論文はいずれも国際的に信頼できる学術雑誌に掲載され、本剤の本疾患に対する有効性と安全性が認められている。

一方、日本においては、無作為化試験に該当する論文はないが、篠原が日本小児科学会雑誌に発表した論文では、日本人骨形成不全症に対する本剤の有効性と安全性を報告している。

3) 国際的教科書における標準治療としての記載

Williams Textbook of Endocrinology には「本剤による骨形成不全症の治療は骨折頻度を減少させることが示されている」と記載されている。

また、Pediatric Endocrinology では、本剤の用法・用量とともに、本剤治療により骨量は著明に増加し、骨折回数は著明に減少すると記載されている。

4) 国内での公的な研究事業による委託研究

長谷川らの厚生労働科学研究費補助金研究分担報告書「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」において、本剤の用法・用量並びに骨折回数を減少させる効果を報告している。

5) 海外における Novartis 社が実施した臨床試験

ビスホスホネート製剤ゾレドロン酸の重症骨形成不全症患者155名を対象とした多施設、無作為化平行群間試験において、対照薬としてパミドロネートが設定された。この試験の結果、パミドロネートは有意な骨量増加作用及び骨折頻度減少効果を示した。また、忍容性が確認された。

5) 国内での使用実績に関するエビデンス

現在までに国内において100例を超える症例報告がある。

5. 備考

--

6. 参考文献一覧

要望書に記載されている参考文献に加え，以下の報告がある。

企業文献 1) 長谷川 高誠 現行の内科治療の実態 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実態把握と治療指針作成に関する研究」平成 21 年度総括・分担研究報告書 pp.7-10; 2010

企業文献 2) Novartis Clinical Trial Results Database (Bones and Joints, Zoledronic Acid, CZOL446H2202),

<http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/login.jsp>