

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本小児内分泌学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)</p>													
<p>優先順位</p>	<p>1位 (全 3 要望中)</p>													
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>パミドロン酸二ナトリウム (パミドロネート)</p>												
	<p>販売名</p>	<p>アレディア</p>												
	<p>会社名</p>	<p>ノバルティスファーマ株式会社</p>												
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本小児科学会、日本小児整形外科学会 (選定理由) 本疾患の治療にあたる担当医は、上記いずれかの学会に所属していることが多い。</p>												
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>												
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>骨形成不全症による骨折予防</p>												
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<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" data-bbox="638 1769 1388 1960"> <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 X3日</td> <td>2ヶ月</td> </tr> <tr> <td>2歳以上3歳未満</td> <td>0.75mg/kg X3日</td> <td>3ヶ月</td> </tr> <tr> <td>3歳以上</td> <td>1.0 mg/kg X3日</td> <td>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</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
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												

		<p>「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>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>「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、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>		<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>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。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等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</p> <p>ウ 欧米等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えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>英、加、伊で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。国内においても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。</p> <p>パミドロネート治療は、点滴静注内投与で行う。2歳未満では呼吸循環モニターを要するが、モニターは入院施設を有する病院に常備されている。全年齢で治療中に注意すべき低カルシウム血症および白血球減少の有無は通常の臨床検査で確認可能である。以上より、国外のみならず、国内においても入院施設を有する病院であればどの病院であってもパミドロネート治療に関する治療環境は整備済みである。すなわち国内外での医療環境の違いを踏まえても国内でもパミドロネート治療は可能である。パミドロネート治療により骨折頻度が明らかに減少するため、患者の</p>

	<p>QOL は向上し、成人期に車椅子生活あるいは要介護生活を余儀なくされる患者の割合は激減するはずである。</p> <p>以上より、骨形成不全症に対するパミドロネート治療は、国内外の医療環境の違いを踏まえても、国内において有用性を示すことは間違いない。</p>
備考	<p>2歳未満で初回投与時に呼吸循環をモニターする。全年齢において、初回投与時に発熱、感冒様症状、低カルシウム血症、白血球減少に注意する。</p>

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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。)</p>	<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		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
		<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	
		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			
豪国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

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。)	<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に下線)		
	米国	ガイドライ ン名	不明
		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・繰り返す骨折・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0.5mg/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 の根拠論文	<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 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		不明
	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		
仏国	ガイドライン名		不明
	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. (文献3)
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		慢性骨痛、 <u>多発骨折</u>
	用法・用量 (または用法・用量に関連)		<u>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</u>

	のある記載箇所)	<p>与間隔を置き、繰り返す。</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	不明												
	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>

1) 2011年9月1日の時点で、“osteogenesis imperfecta および pamidronate”、“osteogenesis imperfecta および guideline”、“osteogenesis imperfecta および review” の3種類の組み合わせキーワードを用いて PUD Med で検索した結果、計 555 個の論文を得た。555 個全論文のうち、無作為化比較試験に該当する論文を抽出した。なお、最終的に抽出された 2 つの論文（文献 7 および 8）は、Phillipi CA, et al. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfect. Cochrane database Syst Rev. 8 CD005008;2008 (review)（文献 5）、あるいは Bachrach LK, Ward LM. Clinical review: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 94,400-409;2009（文献 6）で“無作為化比較試験に該当する”と記載されている論文であった。

2) 内分泌学の成書として国際的に最も広く認められている「Williams Textbook of Endocrinology 11th edition」、小児内分泌学の成書として国際的に最も広く認められている「Pediatric Endocrinology 3rd edition」および、日本で唯一の小児骨疾患の成書である「小児の骨の発達とその異常性」を採用した。

<海外における臨床試験等>

1) Plotkin H, et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfect in children under 3 years of age. J Clin Endocrinol Metab 85;1846-1850,2000.（文献 7） 3歳未満の重症骨形成不全症 15例に対するパミドロネート静注治療の無作為化比較試験（対象は未治療 6例）である。パミドロネート治療 1年間の結果、治療群で骨塩量 Zスコア、椎骨冠状断面積はともに統計学的に有意に増加し（ $p < 0.001$ ）、骨折回数は統計学的に有意に低下（ $p < 0.01$ ）した。重症な有害事象を認めなかった。パミドロネート投与量は 0.5mg/kg/日 の 3日間連続投与、投与間隔は当初は 4ヶ月毎で開始したが、最終的な投与間隔は 6-8週毎であった。

2) Letocha AD, et al. Controlled trial of pamidronate in children with type III and IV osteogenesis imperfect confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. J Bone Miner Res 20;977-986,2005.（文献 8） 4-13歳の骨形成不全症 III型あるいは IV型 9例に対するパミドロネート静注治療の無作為化比較試験（対象は未治療 9例）である。パミドロネート治療 1年間の結果、統計学的に、治療群で骨塩量 Zスコアの有意の増加（ $p < 0.001$ ）、椎骨冠状断面積の有意の増加（ $p = 0.014$ ）、総椎骨面積の有意の増加（ $p = 0.003$ ）、上肢骨折回数の有意の減少（ $p = 0.04$ ）、を認めた。一方で、下肢骨折回数（ $p = 0.09$ ）、

粗大運動機能、筋力、痛みの有意の改善はなかった。有害事象に関する記載はない。パミドロネート投与量は 10mg/m²/日の 3 日間連続投与、投与間隔は 3 カ月毎である。なお、治療群および未治療群のうちそれぞれ 4 名は成長ホルモン (0.06mg/kg/日、6 日/週) の投与も受けた。

- 3) 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) 本論文は英国のガイドライン Osteogenesis imperfect: Use of intravenous pamidronate NEEDS REVIEW (文献 1) の引用文献番号 5、かつ、加国のガイドライン Osteogenesis imperfecta. (文献 3) の引用文献番号 5 7 である。本論文は無作為化比較試験ではないが世界で初めて重症骨形成不全症に対するパミドロネート治療の有効性と安全性を報告した論文である。すなわち、治療対象は 1 年間に 2 回以上骨折を繰り返している 3~16 歳の骨形成不全症患者 30 名である。パミドロネートを 6.8±1.1mg/kg/年を 4~6 カ月毎に 1.3~5.0 年静脈内投与した。パミドロネート治療により、腰椎骨密度 Z スコアは -5.3±1.2 から -3.4±1.5 に統計学的に有意に上昇した (P<0.001)。骨折頻度は治療前 2.3±2.2 回/年から 0.6±0.5 回/年に統計学的に有意に減少した (P<0.001)。すべての患者は慢性的な痛みから解放されたと報告した。治療中に 26 名において発熱を認めたが、症候性低カルシウム血症を認めたものはいなかった。
- 4) 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) 本論文は加国のガイドライン Osteogenesis imperfecta. の引用文献番号 5 9 である。本論文は無作為化比較試験ではないが多数例の重症骨形成不全症患者を対象にパミドロネート治療の有効性と安全性を報告した論文である。すなわち、治療対象は 0.6~18 歳 (平均 9.2 歳) の骨形成不全症患者 28 名である。パミドロネート 10~40mg/m² を 5~8 時間かけて静脈内投与し、これを 1 カ月毎に 2~9 年間繰り返した。パミドロネート治療により、骨痛は 30 日/月から 0 日/月へと統計学的に有意に低下した (P<0.001)。治療中に 5 名に発熱を、また 18 名に無症候性低カルシウム血症を認めた。

<日本における臨床試験等>

国内で無作為化比較試験に該当する論文はないが、以下の論文 (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 106;1427-1433, 2002 文献 9) が Peer-reviewed journal に発表されている。すなわち、骨形成不全症 8 名 (2 カ月~14 歳) にパミドロネート治療をおこなった。投与量・投与間隔は、1 歳未満の 1 例は 0.5mg/kg X3 日 2 ヶ月毎、その他の 7 例は 1.0 mg/kg X3 日 4 ヶ月毎であった。全例で骨折回数の減少を認め

た。統計学的には治療前年骨折回数 7.06 ± 8.63 回/年から、投与開始後 1.00 ± 1.50 回/年と有意 ($p=0.02$) に減少した。初回投与時の副作用として、7 例に 38.0 度以上の発熱、7 例に無症候性低カルシウム血症 (血清カルシウム $<8.0\text{mg/dL}$)、5 例に感冒様症状、半数に白血球減少 ($<3,000/\text{microL}$) を認めたが、2 回目投与時にはいずれも激減していた。

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

1) Antoniazzi F, et al. Osteogenesis imperfect. Practical treatment guidelines. *Pediatr Drugs* 2;465-488,2000 (文献 10) 本論文はイタリアからのガイドラインである。このガイドラインの中で Gloriuex FH らによるパミドロネート治療 (文献 2) の有効性と安全性を認めている。すなわち骨形成不全症患者に対し、パミドロネートを $6.8 \pm 1.1\text{mg/kg/年}$ を 4~6 カ月毎に 1.3~5.0 年静脈内投与し、腰椎骨密度 Z スコアは -5.3 ± 1.2 から -3.4 ± 1.5 に統計学的に有意に上昇し ($P<0.001$)、骨折頻度は治療前 2.3 ± 2.2 回/年から 0.6 ± 0.5 回/年に統計学的に有意に減少した ($P<0.001$)。さらに今後の検討課題として、パミドロネート投与量、投与間隔、投与期間と述べている。

2) Castillo H, et al. Effects of bisphosphonate in children with osteogenesis imperfect: An AACPDm systematic review. *Dev Med Child Neurol* 51;17-29, 2008 (文献 11) 本論文は米国脳性麻痺と発達医学アカデミーからの骨形成不全症に対するパミドロネートを含むビスホスホネート治療に関する論文のメタ・アナリシスである。本論文も上述した Plotkin H, et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfect in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 85,1846-1850;2000. (文献 7) および Letocha AD, et al. Controlled trial of pamidronate in children with type III and IV osteogenesis imperfect confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res* 20,977-986;2005. (文献 8) を無作為化比較試験として引用している (文献 7、8 の内容は上記参照)。

3) Gloriuex FH, et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfect. *N Engl J Med* 339,947-952;1998(文献 2) 本論文は英国のガイドライン Osteogenesis imperfect: Use of intravenous pamidronate NEEDS REVIEW (文献 1) の引用文献番号 5、かつ、加国のガイドライン Osteogenesis imperfecta. (文献 3) の引用文献番号 5 7 である。本論文は無作為化比較試験ではないが世界で初めて重症骨形成不全症に対するパミドロネート治療の有効性と安全性を報告した論文である。すなわち、治療対象は 1 年間に 2 回以上骨折を繰り返している 3~16 歳の骨形成不全症患者 30 名である。パミドロネートを $6.8 \pm 1.1\text{mg/kg/年}$ を 4~6 カ月毎に 1.3~5.0 年静脈内投与した。パミドロネート治療により、腰椎骨密度 Z スコアは -5.3 ± 1.2 から -3.4 ± 1.5 に統計学的に有意に上昇した ($P<0.001$)。骨折頻度は治療前 2.3 ± 2.2 回

/年から 0.6 ± 0.5 回/年に統計学的に有意に減少した ($P < 0.001$)。すべての患者は慢性的な痛みから解放されたと報告した。治療中に 26 名において発熱を認めたが、症候性低カルシウム血症を認めたものはいなかった。

4) 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) 本論文は加国のガイドライン Osteogenesis imperfecta.の引用文献番号 59 である。本論文は無作為化比較試験ではないが多数例の重症骨形成不全症患者を対象にパミドロネート治療の有効性と安全性を報告した論文である。すなわち、治療対象は 0.6~18 歳 (平均 9.2 歳) の骨形成不全症患者 28 名である。パミドロネート 10~40mg/m² を 5~8 時間かけて静脈内投与し、これを 1 カ月毎に 2~9 年間繰り返した。パミドロネート治療により、骨痛は 30 日/月から 0 日/月へと統計学的に有意に低下した ($P < 0.001$)。治療中に 5 名に発熱を、また 18 名に無症候性低カルシウム血症を認めた。

(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>

- 1) Williams Textbook of Endocrinology. 11th edition, Saunders. 2008, pp.1296-1298 (文献 12) 3 歳未満においてもパミドロネートによる治療は重症骨形成不全症の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。
- 2) Pediatric Endocrinology. 3rd edition, Saunders. 2008, pp.744-747 (文献 13) 以下が記載されている。すなわち乳幼児、小児、思春期年齢の骨形成不全症の管理に関して、ビスホスホネート治療がかなりの利益 (substantial benefit) をもたらす。すなわち、パミドロネート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。さらに、痛みの減少および可動性の向上といった症状の改善も得られる。骨形成不全症に対するパミドロネート治療の適応は、多発骨折 (1 年に 2 回以上) あるいは長管骨・脊椎の変形を有する場合である。その投与量は以下の通りである。

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

(ただし一日投与量は 60mg を越えない)

治療中の合併症は、一過性低カルシウム血症、発熱、嘔吐、発疹である。

<日本における教科書等>

- 1) 田中弘之. 骨系統疾患 F 骨形成不全症 小児の骨の発達とその異常性.

診断と治療社. 2008, pp216-222 (文献 14) 以下が記載されている。
 Glorieux らが骨形成不全症に対するビスホスホネート（注：パミドロネートのことである）の周期的点滴静注の有効性を報告して以来、本治療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。

(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>

- 1) Osteogenesis imperfect: Use of intravenous pamidronate NEEDS REVIEW (文献 1) 効能・効果は骨形成不全症における、定期的な鎮痛を必要とする骨痛・繰り返す骨折・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、容量等は、パミドロネート 1.0 mg/kg (1 歳以下では 0.5mg/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、である。
- 2) Osteogenesis imperfecta. Glorieux FH. Best Pract Res Clin Rheumatol 22;85-100,2008(文献 3) 効能・効果は慢性骨痛、多発骨折。用法、容量等は、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、繰り返す。

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

パミドロネートは生理食塩水に溶解する。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 田中弘之, 他(日本小児内分泌学会薬事委員会). 骨形成不全症の診療ガイドライン. 日本小児科学会雑誌 110;1468-1471,2006 (文献 15) 効果・効能は骨形成不全症による骨折予防である。用法・容量については、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。

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

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。

- 2) 長谷川奉延, 他. 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. 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 22-28; 2010 (文献 16)

効果・効能は骨形成不全症による骨折予防である。用法・容量については、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	0.5mg/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

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。

静注中の軽微な副作用として、発熱、感冒様症状、低カルシウム血症、白血球減少が、また重篤な副作用として呼吸不全（とくに重症型や2歳未満）がある。

(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

1) 本邦において、ビスホスホネート治療歴（注；パミドロネートを含む）のある小児骨形成不全症患者は本邦小児骨形成不全症全体の73.4%に相当する。ただし、今後パミドロネート治療が承認された場合、患者の大部分がパミドロネート治療を開始する可能性が高いと考える。（石井智弘. 疫学調査 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.11-12; 2010 (文献 17)

(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>

- 1) 本邦において要望する効能・効果は、骨形成不全症による骨折予防、である。この効能・効果は文献 1,2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16 に共通であり、きわめて妥当である。

<要望用法・用量について>

1) 本邦において要望する用法・用量は以下のとおりである。なおこの用法・用量は文献 1,2,3,4,7,9,10,11,12,13,14,15,16 と同一であり、きわめて妥当である。すなわち、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	0.5mg/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

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>

- 1) 英・加では、小児骨形成不全症に対するパミドロネートの点滴静脈内投与は標準的な治療である（Osteogenesis imperfect: Use of intravenous pamidronate NEEDS REVIEW(文献 1)、Osteogenesis imperfecta. Glorieux FH. Best Pract Res Clin Rheumatol 22;85-100,2008(文献 3)）。
- 2) 本邦で小児骨形成不全症に対するパミドロネートの点滴静脈内投与が承認された場合、骨形成不全症に対して初めて承認された、唯一の治療となる。
- 3) 医療的経済的効果：パミドロネートの点滴静脈内投与を必要とする本邦骨形成不全症患者数は小児（15歳未満）人口10万人あたり8.16人であり（下記5. 備考参照）、総数は1年間におよそ300人と概算される。この対象患者数は変化しない。A. パミドロネート治療を行わない際に骨折治療に必要とする医療費 540,000,000円 B. パミドロネート治療のための医療費 22,371,300円 C. パミドロネート治療を行っている際の骨折治療に必要とする医療費 90,000,000円 から B－(A－C) を算出すると－427,628,700円となる。すなわち、パミドロネート治療の承認により、本邦の医療費は年間427,628,700円減少する。（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

1) 5年間の全例市販後調査：安全性を確認するために、5年間の全例市販後調査を行うべきと考える。

5. 備考

<患者数>

平成22年1月1日時点で本邦の医療機関へ通院している小児骨形成不全症の総症例数は1,380人(95%信頼区間1,170-1,590)、有病率は10万人当たり8.16人(6.92-9.40)と推定されている。(石井智弘, 大関寛. 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—非致死性骨形成不全症の有病率と内科的・外科的治療の実態把握に関する研究— 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) 研究報告書 pp.14-16; 2011(文献19))

<その他>

平成22年度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に診断及び治療方法の更なる推進に関する研究」から骨形成不全症疾に関する一般向けの説明書がウェブ上に公表されている。この説明書にも小児骨形成不全症に対するパミドロネート点滴静脈内投与の有効性と安全性が記載されている。

(http://kompas.hosp.keio.ac.jp/contents/medical_info/presentation/201104.html 文献20)

6. 参考文献一覧

以下のすべての文献をPDF化し、別途送付済みである。

- 1) Great Ormand Street Hospital for Children. Osteogenesis imperfect: Use of intravenous pamidronate NEEDS REVIEW 2008
- 2) Glorioux FH, et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfect. N Engl J Med 339,947-952,1998
- 3) Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. Best Pract Res Clin Rheumatol 22;85-100,2008
- 4) Astrom E, Soderhall S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfect. Arch Dis Child 86;356-364,2002
- 5) Phillipi CA, et al. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfect. Cochrane database Syst Rev 8;CD005008,2008 (review)
- 6) Bachrach LK, Ward LM. Clinical review: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 94;400-409,2009
- 7) Plotkin H, et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfect in children under 3 years of age. J Clin Endocrinol Metab 85;1846-1850,2000
- 8) Letocha AD, et al. Controlled trial of pamidronate in children with

- type III and IV osteogenesis imperfect confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res* 20;977-986, 2005
- 9) 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* 106;1427-1433, 2002
- 10) Antoniazzi F, et al. Osteogenesis imperfect. Practical treatment guidelines. *Pediatr Drugs* 2;465-488, 2000
- 11) Castillo H, et al. Effects of bisphosphonate in children with osteogenesis imperfect: An AACPDm systematic review. *Dev Med Child Neurol* 51;17-29, 2008
- 12) Williams Textbook of Endocrinology. 11th edition, Saunders. 2008, pp. 1296-1298
- 13) *Pediartic Endocrinology*. 3rd edition, Saunders. 2008, pp. 744-747
- 14) 田中弘之. 骨系統疾患 F 骨形成不全症 小児の骨の発達とその異常性. 診断と治療社. 2008, pp216-222
- 15) 田中弘之, 他(日本小児内分泌学会薬事委員会). 骨形成不全症の診療ガイドライン *日本小児科学会雑誌* 110;1468-1471, 2006
- 16) 長谷川奉延, 他. 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. 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.22-28; 2010
- 17) 石井智弘. 疫学調査 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.11-12; 2010
- 18) 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
- 19) 石井智弘, 大関覚. 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—非致死性骨形成不全症の有病率と内科的・外科的治療の実態把握に関する研究— 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) 研究報告書 pp. 14-16; 2011
- 20) 平成 22 年度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に診断及び治療方法の更なる推進に関する研究」
http://kompas.hosp.keio.ac.jp/contents/medical_info/presentation/201104.html