

審査報告書

平成 16 年 9 月 29 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

記

[販 売 名] アレディア注 15mg、同 30mg

[一 般 名] パミドロン酸二ナトリウム

[申 請 者] 日本チバガイギー株式会社

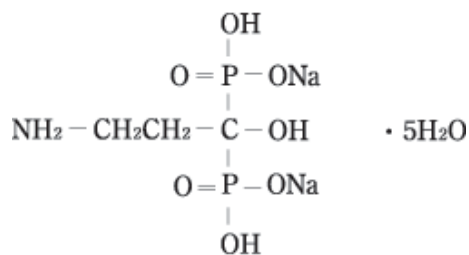
(共同開発：ノバルティスファーマ株式会社)

[申請年月日] 平成 16 年 7 月 29 日

[剤型・含量] 注射剤 本剤は 1 バイアル中にパミドロン酸二ナトリウム（無水物）を各々 15mg、30mg を含有する。

[申請区分] 医療用医薬品（4） 新効能医薬品
医療用医薬品（6） 新用量医薬品

[化学構造]



分子式：C₃H₉NO₇P₂Na₂・5H₂O

分子量：369.1

化学名：(日本名) パミドロン酸二ナトリウム

(英 名) Pamidronate Disodium ; Disodium 3-amino-1-hydroxypropylidene-1, 1-bisphosphonate pentahydrate

[特記事項]

平成 16 年 4 月 28 日付薬食審査発第 0428001 号医薬食品局審査管理課長通知「抗癌剤併用療法検討会取扱い品目の承認審査について」に基づく審査。

平成 16 年 6 月 30 日付薬食審査発 0630004 号医薬食品局審査管理課長通知「抗癌剤併用療法検討会取扱い品目の承認審査について」に基づく審査。

平成 16 年 6 月 30 日付薬食審査発 0630001 号医薬食品局審査管理課長通知「薬事食品衛生審議会事前評価品目にかかる承認申請の取扱いについて」に基づく承認事項一部変更承認申請。

[審査担当部] 新薬審査第一部

審 査 結 果

平成 16 年 9 月 21 日作成

[販 売 名] アレディア注 15mg、同 30mg

[一 般 名] パミドロン酸二ナトリウム

[申 請 者] 日本チバガイギー株式会社

(共同開発：ノバルティスファーマ株式会社)

[申請年月日] 平成 16 年 7 月 29 日

審 査 結 果

平成 16 年 5 月 21 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における有効性、安全性に係る事前評価を踏まえ、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果](今回下線部追加)

1. 悪性腫瘍における高カルシウム血症

2. 乳癌の溶骨性骨転移 (化学療法、内分泌療法、あるいは放射線療法と併用すること)

[用法・用量](今回下線部追加)

1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症

通常、成人にはパミドロン酸二ナトリウム (無水物) として 30 ~ 45mg を 4 時間以上かけて、単回点滴静脈内投与する。なお、再投与が必要な場合には、初回投与による反応を確認するために少なくとも 1 週間の投与間隔を置くこと。

2. 乳癌の溶骨性骨転移

通常、成人にはパミドロン酸二ナトリウム (無水物) として 90mg を 4 時間以上かけて、4 週間間隔で点滴静脈内投与する。

< 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「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液 (5%)」5mL を加えて溶解後、総量として 500mL 以上の日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液 (5%)」に希釈する。

[承認時指示事項]

市販後調査において、低カルシウム血症、腎機能障害、血小板減少の副作用発現を重点項目として調査を実施すること。また、2 年を越えて治療を継続した際の安全性を示した報告が少ないため、2 年を越えて継続投与した際の安全性情報について収集をはかること。

審査報告

平成 16 年 9 月 21 日

1. 品目の概要

[販 売 名] アレディア注 15mg、同 30mg

[一 般 名] パミドロン酸二ナトリウム

[申 請 者] 日本チバガイギー株式会社

(共同開発：ノバルティスファーマ株式会社)

[申請年月日] 平成 16 年 7 月 29 日

[剤型・含量] 注射剤 本剤は 1 バイアル中にパミドロン酸二ナトリウム（無水物）を各々 15mg、30mg を含有する。

[申請時の効能・効果] (下線部今回追加)

1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症

2. 溶骨性乳癌骨転移

[申請時の用法・用量] (下線部今回追加)

1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症

通常、成人にはパミドロン酸二ナトリウム（無水物）として 30～45mg を 4 時間以上かけて、単回点滴静脈内投与する。なお、再投与が必要な場合には、初回投与による反応を確認するために少なくとも 1 週間の投与間隔を置くこと。

2. 溶骨性乳癌骨転移

通常、成人にはパミドロン酸二ナトリウム（無水物）として 90mg を 4 時間以上かけて、4 週間間隔で点滴静脈内投与する。

< 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「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液（5%）」5mL を加えて溶解後、総量として 500mL 以上の日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液（5%）」に希釈する。

[特 記 事 項]

平成 16 年 6 月 30 日付薬食審査発 0630001 号医薬食品局審査管理課長通知「薬事食品衛生審議会事前評価品目にかかる承認申請の取扱いについて」に基づく承認事項一部変更承認申請。

平成 16 年 4 月 28 日付薬食審査発第 0428001 号医薬食品局審査管理課長通知「抗癌剤併用療法検討会取扱い品目の承認審査について」に基づく審査。

平成 16 年 6 月 30 日付薬食審査発 0630004 号医薬食品局審査管理課長通知「抗癌剤併用療法検討会取扱い品目の承認審査について」に基づく審査。

2. 承認事項一部変更承認申請に至った経緯と医薬品医療機器総合機構における審査について

本薬パミドロン酸二ナトリウムは、乳癌の骨転移に伴う骨病変に対して有用であるとするエビデンスを有し、悪性腫瘍の溶骨性骨転移に対する効能において、現在米国を始

めとして、EU 諸国等 90 カ国以上で承認されていること、国内外の診療ガイドライン等においても記述されていること、並びに国内の医療実態としては乳癌の骨転移に広く使用されていると考えられることから、平成 16 年 1 月より適応外使用されている抗癌剤の承認を推進するため設置された「抗がん剤併用療法に関する検討会」及びその下部組織であるワーキンググループによる検討が行われた。ワーキンググループにおいては、抗癌剤の適応外使用に係る効能・効果等が医学薬学上公知であるとする十分なエビデンスを収集し、追加する効能・効果、用法・用量の根拠となる報告書案（以下「WG 報告書案」）を作成し、抗がん剤併用療法に関する検討会へ提出することとされている。当該パミドロン酸二ナトリウムについての WG 報告書案は平成 16 年 5 月 7 日に開催された厚生労働省「抗がん剤併用療法に関する検討会」において検討が行われ、その内容は有効性及び安全性に関する情報を適切に評価したものであるとして了承された。「WG 報告書案」は「検討会報告書」とされ、同年 5 月 21 日の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会で、「検討会報告書」を元に承認事項一部変更申請前の時点でその有効性及び安全性に係る評価（事前評価）が行われた。その結果、パミドロン酸二ナトリウムについては当該効能・効果及び用法・用量に対する有効性及び安全性が一定の根拠を有し、承認事項一部変更申請が可能と判断された。

同年 6 月 30 日に本剤の申請者である日本チバガイギー株式会社の共同開発者であるノバルティスファーマ株式会社に対し、厚生労働省医薬食品局審査管理課長よりアレディア注の乳癌の骨転移に対する効能に関して承認事項一部変更承認申請の依頼並びにこの変更申請の取扱い（迅速審査の対象）が通知された（平成 16 年 6 月 30 日付薬食審査発 0630001 号医薬食品局審査管理課長通知）。本申請は、日本チバガイギー株式会社が上記通知に基づき、承認事項一部変更承認申請を行ったものである。

なお、本申請に対する審査については、平成 16 年 4 月 28 日付薬食審査発第 0428001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「抗癌剤併用療法検討会取扱い品目の承認審査について」並びに、平成 16 年 6 月 30 日付薬食審査発 0630004 号医薬食品局審査管理課長通知「抗癌剤併用療法検討会取扱い品目の承認審査について」の通知に従い、医薬品第二部会において指摘された事項、市販後の留意点、申請者から提出された添付文書（案）を中心に審査をし、専門協議を実施せず承認の判断を行うこととした。

3. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

（1）提出された資料の概要

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、厚生労働省「抗がん剤併用療法に関する検討会」が医薬品第二部会へ提出した検討会報告書が資料として提出された。

当該報告書では、公知の取扱いとして、無作為化比較試験等の公表論文を 3 報、教科書 7 種類、総説等 3 報、学会等の診療ガイドライン 4 種類、を示し、医学薬学上公知であるとしている。

本剤の臨床的な位置付けとしては、「単純レントゲン写真にて溶骨性変化、CT 或いは

MRIにて骨破壊像を伴う乳癌の骨転移に対してパミドロネート1回90mg、4週間隔投与は骨合併症の予防に有用な薬剤である」として結論している。

国内における本剤の使用状況については、公表されているものはないとしている。

安全性評価に関しては、本剤投与で認められる主な有害事象は、発熱、骨痛、倦怠感、関節痛、筋肉痛、悪心、貧血、血小板減少、腎障害及び低カルシウム血症であり、薬剤投与中の腎機能、血清カルシウム及び末梢血球数の変動に十分に留意する必要があるとしている。また、2年を超える長期投与の安全性については情報がほとんどないため、腎機能の変動等に十分注意し、安全性についての情報を収集する必要性があるとしている。

(2) 機構での審査の概要

機構は、通知（平成16年4月28日付薬食審査発第0428001号、並びに平成16年6月30日付薬食審査発0630004号）に基づき下記の審査を行った。

本申請は、2.に記載したとおり、医薬品第二部会で事前評価された上で承認申請がされているものであり、機構は、当該内容に関する審査にあたり医薬品第二部会の意見・判断を尊重し、医薬品第二部会において指摘された事項、市販後の留意点及び申請者から提出された添付文書（案）の記載を中心に審査を行った。なお、参考資料とされた個々の文献等の内容をあらため繰り返し確認する事は行わず、検討会報告書の内容に沿って公知性、有効性、安全性を確認し、本剤の輸入承認に際して、承認事項及び添付文書等の必要な薬事規制上の手当について検討した。

1) 医薬品第二部会における事前確認において指摘された事項について

医薬品第二部会において指摘された事項はない。

2) 市販後の留意点について

検討会報告書に示された情報（検討会報告書 p.11）から、申請された効能・効果及び用法・用量での安全性については、既承認の内容と比べ、新たに認められる重篤な有害事象は無いと機構は判断した。しかし、既承認の効能・効果である「悪性腫瘍による高カルシウム血症」の効能で利用される場合と比較して、今回申請された効能・効果を目的に本剤が利用された場合、対象患者が高カルシウム血症を罹患していない場合に利用されることもあることから、低カルシウム血症が高頻度で発現する可能性があると考えられる。また、既承認効能での利用に比べ本剤が継続的かつ長期的に利用されることが考えられることから、投与回数或いは総投与量の増加に伴い、特定の有害事象（腎機能障害、血小板減少）の発現が増加する可能性があると考えられる。機構はこれらについて、添付文書での注意喚起及び市販後の検討項目として留意するよう申請者に指示し、申請者は、これを了承した。

本剤は2年を超えて治療を継続した際の安全性を示した報告が少ないため、機構は2年を超えて継続投与した際の安全性情報について市販後に重点的に調査し、情報収集をはかるよう申請者に指示した。

申請者は、市販後において、長期継続投与における安全性について重点的に情報収集に努めると回答した。

機構は、市販後での調査に際して、長期継続で発現増加する可能性のある副作用並びに、2年を超える使用での安全性については、重点的に情報収集を行う必要があると判断し、平成13年5月10日付医薬審発第610号医薬局審査管理課長通知「新医療用医薬品の再審査申請に際し添付すべき資料について」に基づき、承認時に指示された市販後調査、動物試験等に関する事項として、「市販後調査において、低カルシウム血症、腎機能障害、血小板減少の副作用発現を重点項目として調査を実施すること。また、2年を超えて治療を継続した際の安全性を示した報告が少ないため、2年を超えて継続投与した際の安全性情報について収集をはかること。」を付した。

3) 申請者から提出された添付文書(案)について

機構は、今回の承認事項一部変更申請にあたり、添付文書(案)の記載について検討を行った。

機構は、効能・効果について、申請時には「溶骨性乳癌骨転移」とされているが、検討会報告書における効能・効果は「乳癌の溶骨性骨転移(化学療法、内分泌療法、あるいは放射線療法と併用すること)」とされているため、記載内容の整合性を確認するように申請者に指示した。申請者はこれに対して、効能・効果を検討会報告書と同一の記載に変更すると回答した。

機構は、本剤の最新の米国添付文書及びCCDSと本申請効能での添付文書案の記載内容との差違について申請者に尋ね、差違をつける必要がある箇所について、その理由を求めた。

申請者は、以下の旨の回答をした。

投与量について、米国添付文書では警告欄に「単回投与量は90mgを越えてはならない」と記載されているが、国内添付文書案では用法・用量について90mgを投与する旨を明記していることから、追記は行わない。

腎機能障害について、米国添付文書では使用上の注意に腎機能悪化を示した場合は、腎機能が投与前値に回復するまで投与を中断する旨が記載されていること、血清カルシウム、電解質、リン、マグネシウム、CBC(血球数)、白血球分画及びヘマトクリット/ヘモグロ빈を綿密に監視する必要性、並びに、貧血、白血球減少又は血小板減少がある患者は投与開始後の最初の2週間は注意深く監視する旨の記載があることから、国内添付文書案の「重要な基本的注意」の項に、「本剤を継続投与する場合、腎機能が悪化することがあること」、「本剤投与後は、血清カルシウム、リン、マグネシウム、カリウム等の電解質の変動に注意すること」、及び「本剤投与後は、血小板減少などの末梢血球数の変動に注意すること。なお、貧血、白血球減少、血小板減少のある患者に本剤を投与する場合、投与開始後2週間は末梢血球数の変動に特に注意すること」、の内容を追記する。

薬剤相互作用に関して、米国添付文書では「腎毒性の可能性のある他の薬剤と併用する場合には注意する」旨が記載されていることに関しては、併用される薬剤が特定されておらず、国内添付文書案において、腎機能に関する注意喚起がなされていることから、追記は行わない。

有害事象に関しては、米国添付文書と国内添付文書の書式が異なること、国内添付文書案ではCCDSとの整合性を取っていることから、完全に一致させることは行わず、2004

年 5 月に改訂された CCDS に追加された「血尿、血管神経性浮腫、結膜炎、気管支痙攣、巣状分節性系球体硬化症、ネフローゼ症候群」及び「顎の骨壊死・骨髓炎」について、機構安全部医薬品安全課と相談した結果として、重要な基本的注意及び副作用の項で追記・変更予定となっている。また、平成 16 年 9 月 29 日付け事務連絡で通知される予定の改訂内容について、反映する。

妊婦、産婦、授乳婦への投与に関しても米国添付文書とは書式が異なるが、国内添付文書案の妊婦、産婦、授乳婦への投与の項に「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。]」と追記する。

過量投与について米国添付文書に記載があることから、国内添付文書案に、新たに過量投与の項を設定し、CCDS の記載に準じて、「本剤の過量投与により著明な低カルシウム血症を起こす可能性がある。このような症状があらわれた場合には、カルシウム剤を投与するなど、適切な処置を行うこと」と追記する。

機構は、米国添付文書と国内添付文書の記載方法が異なることから、記載内容を全て同等に扱うことはできないことも含めて、申請者の変更・追記案を了承した。

機構は、【使用上の注意】の 2 . 重要な基本的注意の (4) について、腎機能障害のある患者に関する使用上の注意において、血清クレアチニン値の数値設定が成されていることから、この根拠について出典を示し、添付文書中の【主要文献】の欄に記載するよう指示した。

申請者は、当該内容は海外で実施された本剤の臨床試験での中止基準であり、米国添付文書にも示されているものであるとし、主要文献の欄に出典を追記すると回答した。

機構は、【使用上の注意】の 4 . 副作用の 1 . 悪性腫瘍による高カルシウム血症について、発熱以外は全て検査値異常が記載されているのに対し、2 . 溶骨性乳癌骨転移について、検査値異常は記載されず自覚的な有害事象のみが記載されており、全く異なる有害事象が生じるような記載となっていることから、適正に修正するよう申請者に指示した。

申請者は、両者の違いを含め以下のように回答した。

悪性腫瘍による高カルシウム血症に関する副作用については、承認時までの臨床試験に加え、市販後に実施された使用成績調査の成績が反映された結果、臨床検査値異常が多くなったものと考えられる。一方、乳癌の溶骨性骨転移については外国で実施されたホルモン治療施行中の乳癌の溶骨性骨転移患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験及び化学療法施行中の乳癌の溶骨性骨転移患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において報告されたものであるため、臨床検査異常よりむしろ自覚的な症状が高頻度で認められたものと推察できる。従って、これらの試験成績並びに調査成績からは対象患者が異なることで本剤の副作用プロファイルが異なるかどうかは明らかではない。以上のことから、「2 . 乳癌の溶骨性骨転移患者」については、乳癌の溶骨性骨転移患者に対する 90mg 投与による国内試験成績は無い旨を記載し、海外臨床試験の安全性に関する成績については参考情報としてインタビューフォーム等により情報提供を行うこととする。

機構は、これを了承した。

機構は、添付文書案の【使用上の注意】の5. 高齢者についての記載については、今回追加される効能の対象となる患者に対して、本剤を減量した場合の有効性については確立されていないことから、申請効能での減量について慎重にする必要があると考え、以下のように変更するよう指示した。「一般に高齢者では生理機能が低下しているので、低用量を用いるなど慎重に投与すること(乳癌の溶骨性骨転移に対して減量して使用した場合の有効性は確立されていない)。」

申請者は、これを了解し、該当箇所を指示通り変更した。

機構は、添付文書案の【薬物動態】1. 血漿中濃度項では、今回の追加申請された効能・効果とは関係のない対象での血中濃度の情報が記載されており、現行の記載内容が情報提供として必要と考えるのであれば、インタビューフォーム等での情報提供とすること及び国内での情報が無いのであれば明確にするように指示した。

申請者は、「溶骨性骨転移を伴う乳癌患者を対象とした国内治験は実施されていないため、日本人におけるデータはない」ことを添付文書へ記載し、関係のない情報提供は実施しないと回答した。

機構は、「乳癌の溶骨性骨転移」の効能を目的とした場合は、既承認効能での使用に比べ血清カルシウム値が正常な状態の患者へ投与されることから、有害事象として低カルシウム血症の発現が増加する可能性について説明し、必要があれば重要な基本的注意に内容が明確になるようにすることを求めた。

申請者は、以下のように回答した。

乳癌の溶骨性骨転移患者を対象とした海外臨床試験において、本剤 90mg 投与群で報告されたグレード 3、4 の低カルシウム血症の発現率は 1 % 程度 (367 例中 3 例) であり、プラセボ群と比較して有意な差はなかった。これは、高カルシウム血症患者における低カルシウム血症発現と比較しても特に増加しているものではない。一般にカルシウム値は体内で恒常性があるため、過度の低下に対しては抑制作用が働くことが知られており、既承認効能である高カルシウム血症患者への使用に比べ血清カルシウム値が正常な状態の乳癌の溶骨性骨転移患者に投与されたとしても、重篤な低カルシウム血症の発現が増加する可能性は少ないと考えている。しかしながら、本剤の作用機序を考慮すると低カルシウム血症の発現については注意喚起をする必要があると考え、重要な基本的注意の項に電解質の変動について注意喚起を記載する。

機構は、添付文書の内容改訂について了承した。

機構は、本剤が既承認用量の倍の用量となること及び対象患者が癌患者であることから、その使用については臨床腫瘍医のもとでの使用が必要であると考え、重要な基本的注意の項で、「緊急時に十分対応できる医療施設において、癌化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本薬が適切と判断される症例についてのみ使用すること。」等の注意喚起を記載するよう申請者に指示し、申請者は、これを了承し、重要な基本的注意の項に上記の注意喚起を記載した。

4) その他の事項について

機構は、国内の適応外使用等で骨転移の患者に本剤を用いた報告、或いは 90mg を投与した報告があれば、これらについて報告を整理した上で示すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。1994 年の「悪性腫瘍による高カルシウム血症」承認以降、現在までに収集した国内自発報告 203 例のうち、適応外で悪性腫瘍の骨転移の患者に対して本剤が投与された症例は 34 例（癌種の内訳は、乳癌 29 例、胃癌 3 例、多発性骨髄腫 1 例、前立腺癌 1 例）であり、使用された本剤の用量は 15mg が 1 例、30mg が 11 例、45mg が 15 例、60mg が 1 例、90mg が 2 例、用量不明 4 例であった。これらの適応外使用の症例で報告された重篤な副作用は、60mg 投与例で血小板減少症 1 件、45mg 投与例で血小板減少症 1 件、呼吸不全 2 件、貧血 1 件、発熱 1 件、肺出血 1 件、ショック 1 件、急性腸炎 1 件、リンパ腫 1 件、状態悪化 1 件であった。また、上記国内自発報告 203 例のうち、本剤 90mg が投与された症例は 3 例で、重篤な副作用の報告はない。これらの 3 例のうち、乳癌骨転移患者に対して投与された 2 例中 1 例に軽度の食欲不振が認められた。また他の 1 例は直腸癌患者（骨転移の有無は不明）に投与されたもので、中等度の肝機能障害が認められたが、症状は軽快した。文献報告としては、1995 年～2004 年の 10 年間に本剤が悪性腫瘍の骨転移に使用された症例報告を 98 報入手し、その内訳は乳癌の骨転移が 31 施設から 79 報、その他悪性腫瘍の骨転移が 14 施設から 19 報であった。これらの適応外使用例における本剤の用量は、30～45mg 投与例以外では、乳癌の骨転移で本剤 60mg / 4 週間間隔投与例が 3 例であり、副作用は 60mg 投与例 1 例で発熱、90mg 投与例 1 例で全身倦怠感、一過性疼痛増悪、歯肉敏感症が発現しているが、他の 3 例では副作用の発現は見られていない。また、乳癌以外の骨転移で使用された文献中には本剤 90mg 投与例はなかったが、本剤（60mg / 4 週間間隔、2 例）とインカドロン酸（10mg / 4 週間間隔、9 例）の使用経験に関する学会報告が 1 報あり、この内 2 例が発熱で脱落したとの記載があったが、どちらの薬剤によるものかは不明であった。副作用としては特に重篤な事象の報告はなく、疼痛（骨痛）増悪、全身倦怠感、発熱、悪心・嘔吐、口内炎、食欲不振、低リン血症、無症候性低カルシウム血症、肝機能障害（GOT 上昇、GPT 上昇）、腎機能障害、白血球減少など現行の添付文書からも予測できるものであった。以上から、これまでに収集した副作用自発報告並びに公表文献から本剤の使用実態について検討した結果、本剤が適応外使用として悪性腫瘍による骨転移患者に使用された中では、主に乳癌の骨転移に多く使用されており、用法・用量はほとんどの場合 30mg～45mg を 2 週間間隔で使用されているものと考えられ、報告は少ないものの、60mg あるいは 90mg 投与例について用量特異的な副作用は見られなかった。

機構は、国内での副作用報告及び文献から、報告は少ないものの本剤 90mg での使用で起こる副作用について現時点では添付文書に追記する事項は無いと判断した。

3．資料適合性調査結果及び機構の判断

（1）適合性書面調査の結果に対する機構の判断

調査すべき資料はない

（2）GCP 実地調査結果に対する機構の判断

調査すべき資料はない

4．総合評価

以上のような検討を行った結果、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提

供が市販後に適切に実施されることにより、使用者がこれを遵守するのであれば、本承認事項一部変更承認申請については申請時の効能・効果、用法・用量を以下のように変更し、承認して差し支えないと判断した。なお、本申請は、新効能でかつ既承認の用量に比べ倍量となる新用量医薬品に該当するため、再審査期間を4年とすることが適当であると判断した。

[効能・効果](今回下線部追加)

1. 悪性腫瘍における高カルシウム血症
2. 乳癌の溶骨性骨転移(化学療法、内分泌療法、あるいは放射線療法と併用すること)

[用法・用量](今回下線部追加)

1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症

通常、成人にはパミドロン酸二ナトリウム(無水物)として30～45mgを4時間以上かけて、単回点滴静脈内投与する。なお、再投与が必要な場合には、初回投与による反応を確認するために少なくとも1週間の投与間隔を置くこと。

2. 乳癌の溶骨性骨転移

通常、成人にはパミドロン酸二ナトリウム(無水物)として90mgを4時間以上かけて、4週間間隔で点滴静脈内投与する。

<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「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液(5%)」5mLを加えて溶解後、総量として500mL以上の日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液(5%)」に希釈する。

[重要な基本的注意](今回下線部追加)

- (1) 緊急時に適正な対応が可能な医療施設において、癌治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ使用すること。
- (2) 悪性腫瘍による高カルシウム血症の患者に投与する場合は、高カルシウム血症の再発に応じて再投与できるが、初回投与による反応を確認するために少なくとも1週間の投与間隔を置くこと。
- (3) 本剤投与後は定期的に腎機能検査(血清クレアチニン、BUN等)を行うこと。
- (4) 乳癌の溶骨性骨転移の患者に本剤を継続投与する場合、腎機能が悪化することがあるので、本剤投与前に腎機能障害のある患者では、血清クレアチニン値が投与前値から1.0mg/dL以上、腎機能が正常な患者では血清クレアチニン値が投与前値から0.5mg/dL以上上昇した場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (5) 本剤投与後は、血清カルシウム、リン、マグネシウム、カリウム等の電解質の変動に注意すること。
本剤投与により低カルシウム血症が投与後4～10日目頃に低用量においても出現することがあるので、血清カルシウムについては特に注意すること。
- (6) 臨床症状(テタニー、手指のしびれ等)を伴う低カルシウム血症があらわれた場合にはカルシウム剤の点滴投与が有効である。

- (7) 本剤投与後は、血小板減少などの末梢血球数の変動に注意すること。なお、貧血、白血球減少、血小板減少のある患者に本剤を投与する場合、投与開始後 2 週間は末梢血球数の変動に特に注意すること。
- (8) 悪性腫瘍以外の原因による高カルシウム血症（副甲状腺機能亢進症等）治療における本剤の有用性は確立していない。
- (9) 甲状腺手術を受けた患者では、副甲状腺機能低下症による低カルシウム血症があらわれる場合があるので、血清カルシウムについては特に注意すること。
- (10) 眠気、めまい、注意力の低下等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。