

審査報告書

平成 26 年 3 月 31 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]	アレディア点滴静注用 15 mg、同点滴静注用 30 mg
[一 般 名]	パミドロン酸二ナトリウム水和物
[申 請 者 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 11 月 26 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にパミドロン酸二ナトリウム水和物をパミドロン酸二ナトリウム（無水物）として 15 mg 又は 30 mg 含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 25 年 10 月 28 日付薬食審査発 1028 第 4 号）に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号）に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 26 年 3 月 31 日

[販 売 名] アレディア点滴静注用 15 mg、同点滴静注用 30 mg
[一 般 名] パミドロン酸二ナトリウム水和物
[申 請 者 名] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 11 月 26 日
[審 査 結 果]

平成 25 年 10 月 28 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「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：パミドロン酸二ナトリウム水和物（骨形成不全症）」に関する事前評価及び提出された資料から本剤の骨形成不全症に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

1. 悪性腫瘍によ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）
3. 骨形成不全症

（下線部追加）

[用法・用量]

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 30～45 mg 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 90 mg を 4 時間以上かけて、4 週間間隔で点滴静脈内投与する。
3. 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	0.5 mg/kg	2 ヶ月
2 歳以上 3 歳未満	0.75 mg/kg	3 ヶ月
3 歳以上	1.0 mg/kg	4 ヶ月

<点滴液の調製法>

悪性腫瘍による高カルシウム血症及び乳癌の溶骨性骨転移の場合：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%）」5 mLを加えて溶解後、総量として 500 mL 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。

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%）」5 mLを加えて溶解後、0.1 mg/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。

（下線部追加）

審査報告

平成 26 年 3 月 31 日

I. 申請品目

- [販 売 名] アレディア点滴静注用 15mg、同点滴静注用 30mg
- [一 般 名] パミドロン酸二ナトリウム水和物
- [申 請 者 名] ノバルティス ファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 25 年 11 月 26 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にパミドロン酸二ナトリウム水和物をパミドロン酸二ナトリウム（無水物）として 15 mg 又は 30 mg 含有する注射剤
- [申請時効能・効果] 1. 悪性腫瘍によ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）
3. 骨形成不全症

（下線部追加）

- [申請時用法・用量] 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 30～45 mg 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 90 mg を 4 時間以上かけて、4 週間間隔で点滴静脈内投与する。
3. 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 60 mg を超えないこと。

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

<点滴液の調製法>

悪性腫瘍による高カルシウム血症及び乳癌の溶骨性骨転移の場合：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%）」5 mL を加えて溶解後、総量として 500 mL 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。

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%）」5 mL を加えて溶解後、0.1 mg/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。
(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

アレディア点滴静注用 15mg、同点滴静注用 30mg（以下、「本剤」）は、ビスホスホネート系薬剤であるパミドロン酸二ナトリウム水和物を有効成分とする注射剤であり、本邦においては、1994 年 4 月に「悪性腫瘍による高カルシウム血症」、2004 年 11 月に「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）」を効能・効果として承認された（当時の販売名：アレディア注 15mg、同注 30mg）。2005 年には、「悪性腫瘍による高カルシウム血症」の効能・効果について、薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しないとして再審査結果が通知された（平成 17 年 6 月 27 日付 薬食発第 0627001 号）。その後、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付 医薬発第 935 号）に基づき、販売名を「アレディア点滴静注用 15mg、同点滴静注用 30mg」に変更する代替新規申請がなされ、2008 年 5 月に承認された。

骨形成不全症は、易骨折性、進行性の骨変形などの骨脆弱性症状に加え、様々な程度の結合組織症状を示す先天性疾患である。一般的には結合組織の主要成分である I 型コラーゲン遺伝子の変異により発症するが、I 型コラーゲン遺伝子には異常を認めない症例も存在する。臨床像は多彩であり、青色強膜を伴い、骨変形・成長障害が軽度である I 型、多発性骨折、呼吸障害のために死亡に至る II 型、進行性の骨変形、著しい成長障害を示す III 型、I～III 型に分類できない型で青色強膜を伴わず、比較的軽症の IV 型がある。発生頻度は約 2 万人に 1 人で、本邦におけるアンケート調査では、I 型 31.7%、II 型 1.7%、III 型 15.7%、IV 型 24.3%であり、残り 26.5%は分類不能であったとされている（「骨形成不全症の診療ガイドライン」〈日本小児科学会雑誌 2006; 110: 1467-1471〉）。

本剤は、2014 年 3 月現在、「悪性腫瘍による高カルシウム血症」、「乳癌の溶骨性骨転移」及び「ペーজেット病」等を効能・効果として、英国、独国、豪州及びカナダをはじめとして世界 37 カ国で承認されている。

海外において、「骨形成不全症」を効能・効果として本剤が承認されている国はないものの、臨床試験等の公表文献はあり、Williams Textbook of Endocrinology: 11th edition (Kronenberg HM *et al.*, eds. Saunders, Philadelphia; 2007: 1296-1298)、Pediatric Endocrinology: 3rd edition (Sperling MA ed. Saunders, Philadelphia; 2007: 744-777) 等の教科書においても骨形成不全症に対する治療薬の一つとして本剤が記載されている。

本邦では、国内の骨形成不全症患者の実態調査結果等に基づき日本小児内分泌学会により策定された「骨形成不全症の診療ガイドライン」、及び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」班による「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」（平成 21 年度 総括・分担研究報告書 2010; 22-28）（以下、「国内ガイドライン等」）において、骨形成不全症に対する治療薬として本剤が推奨されている。また、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旨、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旨が記載されている。さらに、今般、日本小児内分泌学会によりまとめられた「本邦の小児骨形成不全症におけるパミドロン酸二ナトリウム（アレディア）使用実態調査報告書」¹（以下、「使用実態調査報告書」）より、本剤の骨形成不全症に対する使用実態が示されている。

上記の使用実態や日本小児内分泌学会及び特定非営利活動法人骨形成不全症協会からの骨形成不全症に対する開発要望を踏まえ、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）にてエビデンスの収集と評価が行われ、「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：パミドロン酸二ナトリウム水和物 骨形成不全症」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取りまとめられた。当該報告書を基に、平成 25 年 10 月 28 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において事前評価が行われた結果、骨形成不全症に対する効能・効果及び用法・用量の追加に関して公知申請を行って差し支えないと判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 25 年 10 月 28 日付 薬食審査発 1028 第 4 号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付 厚生労働省医薬食品局総務課、審査管理課及び安全対策課事務連絡）に基づくものである。

また、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取りまとめた。

2. 臨床に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取りまとめられた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

＜審査の概略＞

（1）本剤の効能・効果について

機構は、以下のように考えた。平成 25 年 10 月 28 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における事前評価の結果を踏まえ、本剤の効能・効果を「骨形成不全症」とすることは妥当と判断した。また、効能・効果に関連する使用上の注意において、国内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旨が注意喚起されていることは適切と判断した。

（2）本剤の用法・用量について

機構は、以下のように考えた。国内外の公表文献、教科書等では、複数の用法・用量が記載されているものの、国内ガイドライン等においては、申請用法・用量と同一の用法・用量が記載されていること、申請用法・用量と同様の用法・用量を用いて実施された海外臨床試験成績があること等を踏まえ、申請用法・用量に問題はないと考えた。なお、国内ガイドライン等においては、呼吸機能が低下

¹ 2012 年 4 月 1 日～2013 年 3 月 31 日に本剤を投与された 18 歳未満の骨形成不全症患者を対象（目標症例数 100 例）とした、レトロスペクティブコホート研究（調査期間：2013 年 4 月 1 日～2013 年 7 月 24 日、登録期間：2013 年 4 月 1 日～2013 年 6 月 30 日）。登録された 23 施設の 118 例全例が安全性及び有効性の解析対象とされ、患者背景（性別、年齢、病型、遺伝子情報等）、本剤の用法・用量、骨折頻度、骨密度及び身長推移、有害事象及び副作用の発現状況等が調査された。

している患者や2歳未満の患者では、本剤投与による急性期反応（感冒様症状、発熱等）による呼吸状態の悪化に注意が必要とされていることを踏まえ、当該患者においては、初回投与時は半量とすることを考慮する旨、投与後は呼吸状態等を注意深く観察する旨を注意喚起することが適切と判断した。この点について、機構は申請者に対応を求め、適切な注意喚起がなされたことを確認した。

(3) 添付文書（案）について

機構は、以下のように考えた。国内ガイドライン等においては、本剤の投与前には X 線検査等で明らかな骨折がないことを確認し、急性期の骨折が確認された場合は投与を延期する旨が記載されている。また、本剤の副作用として低カルシウム血症が知られており、使用実態調査報告書では、カルシウム製剤が 19 例、活性型ビタミン D₃ 製剤が 33 例で併用（重複含む）されていた。

以上の内容及び現行添付文書の記載内容を踏まえ、機構は、骨形成不全症に対する注意喚起として、未治癒の骨折がないことを確認する旨、必要に応じてカルシウム及びビタミン D の補給を検討する旨を添付文書において注意喚起するよう申請者に求め、適切な対応がなされたことを確認した。

(4) 製造販売後の検討事項について

機構は、公知申請の該当性報告書において、現時点で追加すべき試験及び調査はないと判断されていることを踏まえ、追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の実施は不要と考えた。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 25 年 10 月 28 日付薬食審査発 1028 第 4 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

IV. 総合評価

平成 25 年 10 月 28 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「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：パミドロン酸二ナトリウム水和物「骨形成不全症」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

1. 悪性腫瘍によ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）
3. 骨形成不全症

（下線部追加）

[用法・用量]

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 30～45 mg 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90 mgを4時間以上かけて、4週間間隔で点滴静脈内投与する。

3. 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60 mg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>

悪性腫瘍による高カルシウム血症及び乳癌の溶骨性骨転移の場合：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%）」5 mLを加えて溶解後、総量として500 mL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。

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%）」5 mLを加えて溶解後、0.1 mg/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。

（下線部追加）