

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 —海外におけるビスホスホネート治療に関するガイドライン—

研究分担者 岡山大学医学部小児科 助教 長谷川高誠

研究要旨

小児骨形成不全症(Osteogenesis imperfecta)に対するビスホスホネート治療(パミドロネートあるいはゾレドロネート)に関する海外のガイドラインを調査した。パミドロネートは Great Ormond Street Hospital for Children のガイドラインに記載されていた。ゾレドロネートは FDA の Prescribing Information に記載されていた。

共同研究者

なし

A. 研究目的

骨形成不全症(Osteogenesis imperfecta 以下本症)に対するビスホスホネート治療の保険収載を目指し、本症に対するビスホスホネート治療に関する海外のガイドラインを調査する。

B. 研究方法

Pub Med からキーワードとして骨形成不全症(osteogenesis imperfecta)、パミドロネート(pamidronate)、ゾレドロネート(zoledronate)で文献検索を行い、ガイドラインに相当するものを抽出した。さらにノバルティスUSAの運営するウェブサイトのProductsセクションを参照した。

(倫理面への配慮)

なし

C. 研究結果

1) パミドロネート

Great Ormond Street Hospital for Childrenにガイドラインが記載されていた。以下はその概要の邦訳である(ガイドラインを後に付記する)。

パミドロネート(アレディア)1mg/kg/日は最初のサイクルは3日続けて投与し、その後1年間は3ヶ月に1度の治療を行う。しかしながらもし症状が3ヶ月までに再燃す

るようならば、投与は医師の判断で3ヶ月待たずに投与することもあるが、12mg/kg/年(1mg/kg/月)を超えるべきではない。治療を1年以上続けるかどうかの判断は最初の1年の治療に対する反応による。それぞれの投与は生理食塩水か5%デキストランで溶解して2-4時間で投与する(詳細はPamidronate infusion sheetを参照)。最初のサイクルは副作用をモニターするため3次ユニットで投与する。もし最初の投与が安全に行え、地方の紹介病院の希望があれば、続きの投与は外来で行っても良い。通常1歳未満の子どもはより少ない量かつ短いサイクルで(たとえば6週間毎に0.5mg/kgを3日間)治療する。治療1年後に再評価を行う。より小さい年齢の子ども達に対しては治療開始時に中心静脈カテーテルが必要になることがある(放射線科医により挿入)。

2) ゾレドロネート

FDAは、Prescribing Informationに小児本症へのゾレドロネートの使用について記載した(<http://www.pharma.us.novartis.com/info/products/index.jsp> および <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/Zo meta.pdf> で参照可能)。以下はその概要の邦訳である(FDAのPrescribing Informationを後に付記する)。

ゾレドロネートの安全性と効果について152名の小児(74名がゾレドロネートの投与を受けた)に対して1年間の比較試験が行われた。対象は重症本症患者で年齢は1歳から17歳、55%が男性、84%が白色人種で平均の腰椎骨密度(以下BMD)は0.431g/cm²(年齢を合わせた健

常対照の平均の 2.7 標準偏差分低い（BMD Z-score: -2.7SD）であった。投与開始後1年の時点でゾレドロネート投与群において BMD の上昇が認められた。しかし BMD の変化は個々の重症本症患者において必ずしも骨折のリスクや頻度、慢性骨痛の重症度とは関連しなかった。ゾレドロネートの小児への使用において認められた副反応は以前成人の悪性腫瘍による高カルシウム血症や骨転移に対して用いられたときに認められた以上のものは新しく認められなかった。しかし、小児患者においては発熱(61%)、関節痛(26%)、低カルシウム血症(22%)、頭痛(22%)が成人に比べて多く認められた。これらの関節痛を含めた副反応は最初の点滴の3日以内におこることが最も多く、投与を繰り返すことで減少した。ゾレドロネートは骨に長期に蓄積することから、投与することによる利益がその危険性を上回る時に限り小児に投与すべきである。

0.05mg/kg のゾレドロネートを 30 分以上かけて点滴された10人の重症本症患者から(4名は3-8歳の集団から、6名が9-17歳の集団から)血漿中のゾレドロネート濃度のデータを得た。平均 C_{max} と $AUC_{(0-last)}$ はそれぞれ 167ng/ml、220ng.h/ml であった。小児患者におけるゾレドロネートの血漿中の濃度の時間毎のプロファイルは体重あたりほぼ同等の量を投与された成人の悪性腫瘍患者に認められたものと同様に、多指数関数的に減少した。

D. 考察

1) パミドロネート

Great Ormond Street Hospital for Children に記載されているガイドラインの内容は、我々が「平成21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の実態把握と治療指針の作成」において、内科的治療指針として報告したものと同じであった。

2) ゾレドロネート

FDA が Prescribing Information に小児本症へのゾレドロネートの使用について記載したことは特筆すべきことである。ゾレドロネートは、米国および EU で年1回の点滴静注で1年間の治療を行うことのできる唯一の骨粗鬆症

治療薬だからである。我が国においても、2005 年から「悪性腫瘍による高カルシウム血症」、さらに2006年から「多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変」に適応症を有する。

E. 結論

パミドロネートは Great Ormond Street Hospital for Children のガイドラインに、ゾレドロネートは FDA の Prescribing Information に記載されている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Osteogenesis Imperfecta: Use of Intravenous Pamidronate NEEDS REVIEW

This clinical guideline was due to for review on August 1 2008 and therefore may not reflect current practice at Great Ormond Street Hospital. This guideline is for reference only. For advice on current practice please contact Catherine DeVile.

Background

Osteogenesis Imperfecta (OI) encompasses a group of disorders characterised by increased fragility of bone. In the most severe form fractures are present at birth and continue to occur, often several times a year, in response to minimal trauma. In more mild forms, fractures may only occur occasionally and the symptoms e.g. back pain, may be more subtle. Generalised osteoporosis is usually also present and may be accompanied by vertebral collapse and severe long bone deformity.

Management of OI should be undertaken as a multidisciplinary effort and consists of appropriate physiotherapy and occupational therapy, orthopaedic surgery and family support. More recently medical treatment to try to strengthen bone and reduce the number of fractures and bone deformity has been tried with some success. The most promising of these approaches has been the use of bisphosphonates to increase bone density and redress the imbalance between bone resorption and bone formation, which occurs in OI.

Bisphosphonates have been used for a variety of conditions in childhood where there is bone pain and immobility in association with osteoporosis and/or abnormal bone formation. The most commonly used bisphosphonate in the UK is pamidronate, which has been used with considerable success in several conditions in which generalised osteoporosis occurs. Apart from OI, these include Idiopathic Juvenile Osteoporosis, Osteoporosis Pseudoglioma Syndrome, Polyostotic Fibrous Dysplasia and Steroid Induced Osteoporosis. In all cases an increase in bone density was seen, with vertebral body remodelling and an early reduction in pain and improved mobility.

As patients with this condition are rare they are likely to be under the care of specialist paediatricians in the UK and it is proposed to use a common protocol for the administration of intravenous pamidronate so as to gather uniform data for subsequent audit and research.

Indications for treatment:

1. Bone pain requiring regular analgesia
2. Recurrent fractures and/or vertebral collapse
3. Severe bone deformity
4. Reduced mobility/wheelchair confinement
5. Significant hypercalciuria.

Contraindications to treatment:

1. Absolute
 - a) Renal failure (GFR<60 ml/min/1.73m²)
 - b) Pregnancy
2. Relative
 - a) Vitamin D deficiency – until this has been corrected

It is not currently considered appropriate to treat when osteoporosis has been identified but is asymptomatic.

It is strongly recommended that such treatment be undertaken in conjunction with a paediatric metabolic bone disease specialist, although it will be up to individual clinicians to decide where treatment should take place.

Investigations

Baseline Investigations

1. X-Rays

- a) AP and lateral of spine to quantify any evidence of vertebral collapse (this will usually already have been done as part of the diagnostic process)
- b) Hand and wrist for Bone Age (left for preference unless impossible to straighten hand) and one knee to assess state of growth plate.

2. DEXA scan (bone densitometry) if not already performed.

Currently at GOSH, this is a whole spine DEXA. There are no normative data below 5 years of age but can be done in younger children (≥ 10 kg), as act as own control.

3. Biochemistry:

- a) Plasma calcium, phosphate, creatinine, alkaline phosphatase and albumin
- b) Mid morning urine for calcium, phosphate and creatinine
- c) Serum PTH and 25-OHD
- d) 1,25-(OH)₂D (stored for future reference if required).

4. Bone turnover markers: (to be stored and sent to Steven Krywawych)

- a) Serum for Bone Specific Alkaline Phosphatase (BALP for bone accretion).
- b) Urine for N-terminal crosslinks (NTX for bone resorption).

5. Renal US scan (monitoring for nephrocalcinosis)

Management

Vitamin D preparations

- a) If baseline 25-OHD is low (<35 nmol/l) give supplemental vitamin D daily (3000 IU/d) and defer treatment until repeat levels are >35 nmol/l.
- b) If baseline values are satisfactory, vitamin D (400 IU/d) is simply commenced at the time of the first infusion. Commence Calcit D3 (contains calcium 500mg and vitamin D3 440 IU) one sachet a day or Calcichew D3 Forte (contains calcium 500 mg and vitamin D 400 IU) one daily, whichever is preferred by the patient. This should be continued both during and in between infusion times.

Infusion of Pamidronate

Pamidronate (Aredia) 1mg/kg/day is given on three consecutive days for the first treatment cycle. Thereafter treatments are given every three months for one year. However, if symptoms recur before the end of three months, infusions may be given sooner than three months at the discretion of the clinician, but should not exceed a total of 12 mg/kg/yr (i.e. 1 mg/kg/month). The decision to continue treatment beyond one year is dependent on the response within the first year. For each infusion make up in normal saline or 5% dextrose and infuse over two to four hours (for full details see Pamidronate Infusion Sheet).

The first infusion cycle is given at the tertiary unit in order to monitor for side effects (see below). If these settle satisfactorily and the local referring hospital is willing, subsequent infusions may be given locally, frequently on an outpatient basis.

Children under one year are usually treated with a smaller dose more frequently i.e. 0.5 mg/kg daily for three days every six weeks. Reassess one year post-treatment.

In the younger children, in particular, central access (venous port insertion) may be necessary before commencement of treatment (performed by interventional radiologists at GOSH).

Monitoring

Monitoring During Treatment

1. Prior to each treatment cycle:

- a) Plasma calcium, phosphate, creatinine, alkaline phosphatase and albumin
- b) Bone turnover markers.

2. During each treatment cycle:

Plasma calcium, phosphate, creatinine, alkaline phosphatase and albumin daily prior to each infusion. If plasma calcium falls below 2.1 mmol/l or the patient is symptomatic, additional oral calcium supplements should be given.)

3. At end of one year of treatment:

Repeat baseline investigations. The DEXA scan should be performed on the same machine as previously.

Potential adverse effects of Pamidronate treatment:

1. An acute phase reaction (pyrexia, generalised aches and pains, vomiting) following the first treatment. This occurs in the majority of children and usually only lasts 24 hours and can be treated symptomatically. It usually only occurs with the first infusions (commonly day 2) and does not stop further treatment courses, although, if severe, the third dose of the first cycle may be delayed by a month, or omitted.
2. Hypocalcaemia. This is rarely symptomatic. If it occurs, treat with calcium supplements for a few days. Serum calcium to be measured daily during the infusion period.
3. There may be a potential risk of delayed bone healing (non-union) after orthopaedic procedures, such as osteotomy. Therefore, if a patient requires surgery, then we would usually advise not giving pamidronate a month either side of the operative procedure.

For fuller details of adverse effects see Pamidronate Information sheet.

References/Bibliography

Reference 1:

Astrom E, Soderhall S (1998) Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr* 87 (1): 64-8.

Reference 2:

Boonekamp PM, van der Wee-Pals LJ, van Wijk-van Lennep MM (1996) **Two models of action of bisphosphonates on osteoclastic resorption of mineralized matrix.** *Bone Mineral* 1: 27-39.

Reference 3:

Fleisch H (1998) Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 19 (1): 80-100.

Reference 4:

Fleisch H (1993) Bisphosphonates in osteoporosis: an introduction. *Osteoporos Int* 3 Suppl 3: S3-5.

Reference 5:

Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R (1998) Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 339 (14): 947-52.

Reference 6:

Lala R, Matarazzo P, Bertelloni S, Buzi F, Rigon F, de Sanctis C (2000) Pamidronate treatment of bone fibrous dysplasia in nine children with McCune-Albright syndrome. *Acta Paediatr* 89 (2): 188-93.

Reference 7:

Landsmeer-Beker EA, Massa GG, Maaswinkel-Mooy PD, van de Kamp JJ, Papapoulos SE (1997) Treatment of osteogenesis imperfecta with the bisphosphonate olpadronate (dimethylamino-hydroxypropylidene bisphosphonate). *Eur J Pediatr* 156 (10): 792-4.

Reference 8:

Zacharin M, Cundy T (2000) Osteoporosis pseudoglioma syndrome: treatment of spinal osteoporosis with intravenous bisphosphonates. *J Pediatr* 137 (3): 410-5.

Reference 9:

Zacharin M, O'Sullivan M (2000) Intravenous pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia associated with the McCune Albright syndrome. *J Pediatr* 137 (3): 403-9.

Document control information

Lead author(s)					
Name	Catherine DeVile	Position	Consultant	Dept/speciality	Neurology

Additional authors					
Name	Caroline Brain	Position	Consultant	Dept/speciality	Endocrinology
	Jeremy Allgrove		Consultant		Endocrinology
Document owner					
Name	Catherine DeVile	Position	Consultant	Dept/speciality	Neurology
Approved by					
Name	Vijeya Ganesan	Position	Consultant	Dept/speciality	Neurology

Literature review undertaken	no
Audit/evaluation of current practice undertaken	no
All staff groups involved in the care of these patients have had input into the development/review	no

First introduced	August 1 2005	Review schedule	Three years
Date approved	August 1 2005	Next review	August 1 2008
Document version	1.0	Replaces version	n/a

These guidelines are intended to guide and facilitate the care of patients at Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust (GOSH). The guidance contained therein is not intended to replace individual assessment and personalised treatment of the patient. The authors attempt to base the guidance on best available evidence and ensure that content is up to date. The guidelines may not necessarily represent the views of all clinicians at GOSH. This information may be used for private education, research and institutional education but if used for any other purposes, consent must first be obtained from GOSH. Any person intending to use the guidelines should assess the suitability of use. GOSH will not accept any responsibility for use by external agencies or individuals. No part of this publication may be reproduced, stored in or introduced into a retrieval system or transmitted in any form without prior consent and acknowledgment of GOSH. GOSH retains copyright.

In some guidelines it is necessary to use product names to ensure clarity of information or for the purpose of identifying a specific type of product or drug. Where possible, generic product names have been used in preference to trade names or trade marks. Please be aware that use of any trade names listed in this document should not necessarily be seen as an endorsement of the product and that other similar products may be available.

This page was last reviewed on 22 October 08 12:33

8.4 Pediatric Use

Zometa is not indicated for use in children.

The safety and effectiveness of zoledronic acid was studied in a one-year active-controlled trial of 152 pediatric subjects (74 receiving zoledronic acid). The enrolled population was subjects with severe osteogenesis imperfecta, aged 1-17 years, 55% male, 84% Caucasian, with a mean lumbar spine BMD of 0.431 gm/cm², which is 2.7 standard deviations below the mean for age-matched controls (BMD Z-score of -2.7). At one year, increases in BMD were observed in the zoledronic acid treatment group. However, changes in BMD in individual patients with severe osteogenesis imperfecta did not necessarily correlate with the risk for fracture or the incidence or severity of chronic bone pain. The adverse events observed with Zometa use in children did not raise any new safety findings beyond those previously seen in adults treated for hypercalcemia of malignancy or bone metastases. However, adverse reactions seen more commonly in pediatric patients included pyrexia (61%), arthralgia (26%), hypocalcemia (22%) and headache (22%). These reactions, excluding arthralgia, occurred most frequently within 3 days after the first infusion and became less common with repeat dosing. Because of long-term retention in bone, Zometa should only be used in children if the potential benefit outweighs the potential risk.

Plasma zoledronic acid concentration data was obtained from 10 patients with severe osteogenesis imperfecta (4 in the age group of 3-8 years and 6 in the age group of 9-17 years) infused with 0.05 mg/kg dose over 30 min. Mean C_{max} and AUC_(0-last) was 167 ng/mL and 220 ng.h/mL, respectively. The plasma concentration time profile of zoledronic acid in pediatric patients represent a multi-exponential decline, as observed in adult cancer patients at an approximately equivalent mg/kg dose.

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・適応外医薬品の適応認可に向けて—

研究代表者 慶應義塾大学医学部小児科学教室 准教授 長谷川奉延

研究要旨

骨形成不全症(Osteogenesis imperfecta 以下本症)に対するビスホスホネート治療(パミドロネートおよびゾレドロネート)の保険収載を目指す。すなわち厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)における「小児内分泌疾患の適応外薬品における用法及び用量の確立に関する研究」、および日本医師会疑義解釈委員会「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用の例」における医薬品再評価提案書にパミドロネートおよびゾレドロネートを記載した。

共同研究者

なし

A. 研究目的

骨形成不全症(Osteogenesis imperfecta 以下本症)に対するビスホスホネート治療(パミドロネートおよびゾレドロネート)の保険収載を目指し、未承認・適応外医薬品としてのビスホスホネート製剤の適応認可を目指す。

B. 研究方法

1) 厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)における「小児内分泌疾患の適応外薬品における用法及び用量の確立に関する研究」に研究協力者として参加した。

2) 日本医師会疑義解釈委員会「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用の例」における医薬品再評価提案書を作成した。

(倫理面への配慮)

なし

C. 研究結果

1) 厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)における「小児内分泌疾患の適応外薬品における用法及び用量の確立に関する研究」

「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用の例」にパミドロネート(パミドロロン酸二ナトリウム)およびゾレドロネートを記載した(分担研究報告書を後に付記する)。

2) 日本医師会疑義解釈委員会「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用の例」における医薬品再評価提案書

提案書の担当者として、パミドロネートおよびゾレドロネートを日本小児内分泌学会から、日本医師会疑義解釈委員会「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用の例」における医薬品再評価提案書として申請した(2つの医薬品再評価提案書を後に付記する)。

D. 考察

本症に対するビスホスホネート治療(パミドロネートおよびゾレドロネート)の保険収載は喫緊の課題である。今後、本症患者会の要望も取り入れ、保険収載に向けた研究、活動を継続する。

E. 結論

本症に対するビスホスホネート治療(パミドロネートおよびゾレドロネート)の保険収載が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

「小児内分泌疾患の適応外薬品における用法及び用量の確立に関する研究」

分担研究者 日本小児内分泌学会 有阪 治 獨協医科大学医学部小児科

研究要旨

前年度に続き平成 22 年度は、未承認・適応外医薬品の適応認可に向けての活動を行った。

1) 「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用の例」に、前回は申請した 13 品目（グリクラジド、グリベンクラミド、グリメピリド、トルブタミド、ナテグリニド、塩酸ピオグリタゾン、パミドロン酸二ナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、メチラポン、酢酸リユープロレリンキット（1.88mg, 3.75mg）、酢酸リユープロレリンキット増量、酢酸オクトレオチド、塩酸 L-アルギニン）に加えて、今回、新たに骨形成不全症の治療薬としてのゾレドロネートを申請した。

2) 「医療上の必要性が高い未承認薬・適応外検討会議候補薬」のうち、塩酸メトホルミン（大日本住友製薬）、酢酸リユープロリン注射増量（武田薬品）、メトピロン（ノバルティスファーマ）の 3 剤が、医療上の必要性があるということで企業への開発要請（酢酸リユープロレリンは公知申請検討）が行われることとなった。

3) 未承認薬検討委員会への対応が望まれる小児医薬品としての、低リン血症性くる病に対する経口リン酸塩製剤（ビジクリア、ゼリア新工業）は、厚労省医薬品局・審査管理課の承認を受け、治験が開始されることとなった。

4) 薬剤副作用などへの対応

ヨウ素を含まない経腸栄養剤の使用によるヨード欠乏性甲状腺機能低下症が発生する問題に対して、薬事委員会委員会としての対応を行った。

研究協力者

横谷 進	国立成育医療センター 第一専門診療部長
雨宮 伸	埼玉医科大学小児科教授
田中敏章	田中成長クリニック
田中弘之	岡山済生会病院小児科部長
原田正平	国立成育医療センター 成育医療政策科学研究室長
長谷川奉延	慶應義塾大学医学部小児科 准教授
松浦信夫	聖徳大学児童学科教授

A. 研究目的

日本小児内分泌学会薬事委員会として、現在未承認・適応外医薬品をカテゴリー別に分類して内容を検討した。

1. 中性リン酸塩

低リン血症性くる病の治療は活性型ビタミン D とリン酸塩製剤の経口投与が現時点で標準治療とされている。しかしながら、経口リン酸塩製剤は、米国では市販されているが我が国では承認されていない。

腸内視鏡検査の前処置（腸内容物の排除）用として、中性リン酸塩（ビジクリア錠、ゼリア新薬工業、2007年発売）を、低リン血症性くる病の治療薬として承認してもらうための活動を開始した。

2. 塩酸メトホルミン

わが国では肥満小児の増加に伴って小児期発症の2型糖尿病が増加している。小児・思春期2型糖尿病地の80%は肥満を有しており体重増加は避けなければならない。メトホルミンはインスリン感受性を促進し、またインスリン分泌を刺激しないために食欲増加や体重増加がみられない特色がある。又、低血糖が無く軽い消化器症状以外重篤な副作用はなく安全な医薬品である。よって小児の2型糖尿病の治療に有用な薬剤である。

3. 抗高脂血症薬

小児の家族性高コレステロール血症（FH）のヘテロ型および多因子性高コレステロールに対する薬物治療が求められてきている。米国小児科学会の脂質異常症のガイドライン2008（前回1998年）は、食餌療法で効果がない場合のスタチン薬の投与開始年齢を10歳から8歳へ引き下げた。小児のFHに対するスタチン系薬はわが国では適応外であるので、承認に向けて、日本小児脂質研究会や日本動脈硬化学会と連携して、FHの治療に関するエビデンスを収集する。

4. パミドロネート

骨形成不全の唯一の有効な治療薬であり、その有効性は証明されており、本邦で承認が強く望まれる。

5. 酢酸リュープロレリン増量

思春期早発症の治療薬であるLHRHアナログである酢酸リュープロレリンの維持用量は、わが国では30-90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と定め

られているが、対象年齢が高くなると最大量90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ でもでもゴナドトロピンの抑制が達成できず、骨成熟が進行する例が少なくない。そこで増量が必要と考えられる。

6. ヒドロコルチゾン徐放製剤

ヒドロコルチゾン徐放性剤は、先天性副腎過形成症などの副腎疾患の治療薬としての治療効果が期待される。

7. メチラポン（メトピロン）

クッシング症候群におけるグルココルチコイド過剰に対する内科的治療薬である。現在、下垂体ACTH分泌機能検査用試薬としてのみ承認されている。

8. 酢酸オクレオチド（サンドスタチン注射液）

ジアゾキサイド無効の高インスリン血症の治療薬として適応拡大を要望していく。現在、消化管ホルモン産生腫瘍、先端巨大症・下垂体性巨人症のみに適応がある。

B. 研究方法

1. 中性リン酸塩

厚生省医薬品局・審査管理課に経口リン酸塩製剤（ビジクリア、ゼリア新工業）の認可申請書を提出（平成21年10月）し、薬事委員会が中心となり、学会評議員へ「低リン血症性くる病の実態に関する一次調査を実施した（平成21年11月）。その集計結果を、第44回日本小児内分泌学会内分泌学会（平成22年10月、大阪）で発表した。小児腎臓病学会と連携して本件を進めていくこととなっている。

2. 塩酸メトホルミン

平成15-17年度の厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）において、北里大学医学部小児科（現聖徳大学）松浦信夫教授を主任研究者として研究班

「小児2型糖尿病に関する経口血糖降下剤薬のエビデンスの確立に関する研究：特にメトホルミンの至適投与量，有効性と安全性に関する研究」が組織され，有効性および安全性を検討することを目的に一般臨床試験を行い結果が集計された。

医療上の必要性が高い未承認薬・適応外検討会議候補薬として申請した。

3. 抗高脂血症薬

小児のFHヘテロのケースは，現在，個々の医師の判断でスタチン系薬の投与が行われているが投与開始年齢はまちまちである。

4. パミドロネート

保険適応外のアレディア注が査定されるとの相談が，日本小児科学会の薬事委員会HPへ寄せられていることもあり，その問題の打開策を検討している。

「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用の例」の募集に対して骨形成不全症の治療薬として新たにゾレドロネートを申請した。

5 酢酸リユープロレン増量

180 μ g/kg までの増量が可能になるように医薬品再評価提案書を提出した（平成21年3月30日）。さらに，「医療上の必要性が高い未承認（海外承認）の医薬品又は適応の開発の要望に関する厚労省意見募集」に応募した（平成21年8月17日）。

6. ヒドロコルチゾン徐放製剤

現在本邦では使用できない。

7. メチラポン

医療上の必要性が高い未承認薬・適応外検討会議候補薬として申請した。

8. 酢酸オクレオチド（サンドスタチン注射液）

医療上の必要性が高い未承認薬・適応

外検討会議候補薬として申請した。

C. 結果

1. 中性リン酸塩

平成22年1～2月に治験組織化，4月にプロトコール研究会，7月に医薬品医療機器総合機構（PMDA）に治験相談，9月に4施設（大阪大学，東京都立小児総合医療センター，千葉県こども病院，神奈川県立子ども医療センター）の治験手続きを開始した。平成22年11月に患者組み入れ開始，平成24年3月承認に向けて作業を進めている。なお，学会の開発要望を受けた「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」から，ファンコニ症候群，低リン血症の両適応症についても開発要請がゼリア新薬工業に出された。

2. 塩酸メトホルミン

医療上の必要性があるということで企業（大日本住友製薬）への開発要請が行われることとなった（平成22年10月）。

3. 抗高脂血症薬

第22回日本小児脂質研究会（平成20年12月5日）で討議され，小児でのスタチン系薬投与の必要性が確認されている。

4. パミドロネート

海外（英米独仏のいずれも）で承認されていないため国内での承認は難しく進展はない。

5. 酢酸リユープロレン増量

申請の結果，医療上の必要性があるということで企業への開発要請（酢酸リユープロレンは公知申請検討）が行われることとなった。

6. ヒドロコルチゾン徐放製剤

ヒドロコルチゾン徐放性剤であるクロノコート Chronocort（Phoqus社，UK）の国内導入に向けて医師主導型臨床治験

(EU では第2相治験中)を行えるかどうかなどを平成20年から検討を始めているが、現在中断している。

7. メチラポン

申請の結果、医療上の必要性があるということで企業への開発要請(ノバルティスファーマ)が行われることとなった。

8. 酢酸オクレオチド

申請は、英米独仏での未承認であることから見送られた。

D. 考案

1. 中性リン酸塩

企業で治験が開始されることとなった。

2. 塩酸メトホルミン

企業での治験が開始されることとなった。

なお経口糖尿病薬のグリメピリド(サノフィ・アベンティス)は、欧米4カ国の承認が確認でいないということで見送りとなった(平成22年10月21日時点)。

3. 抗高脂血症薬

昨年(平成21年度)と状況に変化なし。

4. パミドロネート

現在、個々の症例において症状詳記を行うことにより、保険審査を認めてもらっている現状である。本邦での治療例に対しての調査を行い、その有効性をエビデンスとして集積することが必要である。

厚生労働省科学補助金(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」が受理されたことを受け、既存の治療指針(骨形成不全症の治療ガイドライン、日本小児科学会2006)を改定し、月1回のビスフォスフォネート治療や顎骨壊死で代表される副作用についても詳細に触れた「非致死性骨形成不全症治療指針」作成を開始した(平成22年10月)。また、海外承認の可

能性のあるゾレドロネートを、改訂準備中の骨形成不全症の治療ガイドラインに書き加えることとした。

5. 酢酸リュープロレン増量

公知申請で承認される見通しである(平成22年10月現在)

6. ヒドロコルチゾン徐放製剤

平成20年度から進捗なし。

7. メチラポン

企業への開発行われる。

8. 酢酸オクレオチド

医療上の必要性が高い未承認薬・適応外検討会議候補薬として申請している。

E. 結論

平成22年度の進捗としては、医療上の必要性が高い未承認薬・適応外検討会議候補薬のうち、塩酸メトホルミン(大日本住友製薬)、酢酸リュープロリン注射増量(武田薬品)、メトピロン(ノバルティスファーマ)が、企業への開発要請(酢酸リュープロレンは公知申請検討)が行われることとなった。

平成20年に「医薬品再評価(保険既収載医薬品)」に要望(13品目)していた、 α グルコシダーゼ阻害剤(ミグリトール(セイブル錠))の治験が開始されることとなった。

その他

副作用への対応

1) ヨウ素を含まない経腸栄養剤の使用によるヨード欠乏性甲状腺機能低下症への対応

この問題は以前より認識されていたが、最近の事例報告を受け、学会として製造企業(大塚製薬、アボットジャパン)に対してヨウ素添加と医療現場へのリスクの伝達の徹底を要望し、同時に学会員に対する注意喚起(学会HP掲載(平成22

年 12 月 24 日) および会員メール (平成 23 年 1 月 11 日)) を行った。

2) 抗甲状腺剤プロピルチオウラシル (PTU) による重篤肝障害・肝移植例, 死亡例の発生に関して平成 20 年 4 月に米国で公表, 警告された問題であるが, 薬事委員会として小児バセドウ病治療の実態調査を行った。本邦小児は治療ガイドラインで勧められているチアマゾール (MMI) が使用されており, 重症肝障害例

発症例は極めて少ないことが明らかとなった。

F. 報告

1) 藤原 誠, 大菌恵一, 日本小児内分泌学会薬事委員会. 低リン血症性くる病の治療に関するアンケート調査 結果報告. 第44回日本小児内分泌学会学術集会10月, 大阪, 2010

医薬品再評価提案書（保険既収載医薬品用）【概要版】

申請団体名 日本小児内分泌学会

代表者名 横谷進

提出年月日 2011年3月11日

※ 概要版にはポイントのみ記載し、本紙一枚に収めること。

薬品名	一般名 パミドロネート	商品名 アレディア注 15mg・30mg
薬品の区分概要	骨吸収抑制剤	
再評価区分	1. 算定要件の見直し (適応疾患、適応菌種等) 2. 点数の見直し 3. 保険収載の廃止 4. その他 ()	
具体的な内容	骨形成不全症治療薬としての適応拡大	
【評価項目】		
① 評価の理由	<p>骨形成不全症は、骨強度低下による易骨折性を主徴とする稀な疾患である。非致死性かつ重症骨形成不全症は、小児人口5万人あたり少なくとも1人であり、骨折を繰り返し、著しいQOLの低下を招く（詳細版参照）。非致死性かつ重症骨形成不全症の易骨折性に対するパミドロネート治療の有効性・安全性はすでに多数の文献報告（詳細版参照）がある通り確立しており、日本小児内分泌学会薬事委員会による骨形成不全症の診療ガイドラインおよび平成21年厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業「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」の報告書にも、唯一の有効かつ安全な内科的治療法として記載されている。すなわちパミドロネートによる治療により、骨折回数は明らかに減少し、長期的なQOLは向上する。また重篤な有害事象は認められない。以上の理由により、骨形成不全症の治療薬として臨床的に非常に高い必要性を有するパミドロネートの適応拡大について再評価を要望する。</p>	
② 普及性の変化 ・対象患者数の変化等	<p>本治療を必要とする患者数は、小児（15歳未満）人口5万人あたり少なくとも1人であり（平成21年厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業「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」報告書より）、総数は1年間に300人と概算される。この対象患者数は変化しない。</p>	
③ 予想される医療費への影響	<p>予想影響額 427,628,700円 増・減</p>	
<p>(影響額算出の根拠を記載する。)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 予想される当該薬品の医療費 ・ 当該薬品の適応拡大に伴い使用されると予想される医療費 	<p>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（詳細版参照）。</p>	
④ 妥当と思われる適応拡大の区分、点数及びその根拠	<p>要望点数 15mg注1バイアル：13,037円、30mg注1バイアル：24,857円</p>	
	<p>根拠 公示された薬価に従う。</p>	
その他	<p>非致死性かつ重症骨形成不全症の易骨折性に対し、①経口ビスホスホネート製剤であるアレンドロネート（ボナロン）は、骨折頻度減少効果を示さない、②静注ビスホスホネート製剤であるゾレドロネート（ゾメタ）は、腰椎骨密度を増加させる。</p>	
関係学会、代表的研究者等	<p>日本小児科学会・日本小児内分泌学会 慶應義塾大学医学部小児科学教室 長谷川奉延 160-8582 新宿区信濃町35 TEL 03-3353-1211 (内線 62365) FAX 03-5379-1978 Email thaseg@sc.itc.keio.ac.jp または thaseg@a6.keio.jp</p>	

医薬品再評価提案書（保険既収載医薬品用）【詳細版】

申請団体名 日本小児内分泌学会

代表者名 横谷進

提出年月日 平成 23 年 3 月 11 日

※ 概要版に記載した内容の背景、根拠、算術方式等について記載する。

※ 必要があれば、海外のデータを用いることも可能。

薬品名	一般名 パミドロネート	商品名 アレディア注 15mg・30mg
薬品の区分概要	骨吸収抑制剤	
再評価区分	1. 算定要件の見直し (適応疾患、適応菌種等) 2. 点数の見直し 3. 保険収載の廃止 4. その他 ()	
具体的な内容	骨形成不全症治療薬としての適応拡大	
【評価項目】		
<p>① 評価の理由</p> <p>骨形成不全症（以下本症）は、骨基質の主要な成分であるⅠ型コラーゲンの質的あるいは量的異常に起因する疾患で、骨強度低下による易骨折性を主徴とする。本症の最重症型は周産期致死性であり、生命予後は極めて不良である。一方本症の非致死性かつ重症例は、生命予後は良いものの、胎児期、新生児期、乳児期から骨折を繰り返し、日常生活上のQOLは著しく低下する。結果的に恒久的な四肢の機能障害を残すことも稀ではない。静注ビスホスホネート製剤であるパミドロネート(アレディア)による治療対象は、非致死性かつ重症本症である。すでに先行研究により、本邦における非致死性かつ重症本症は小児（15歳未満）人口5万人あたり少なくとも1人と概算されている（文献1）。1998年にGlorieuxらにより、静注パミドロネート治療は、破骨細胞機能抑制・骨吸収抑制を介して非致死性かつ重症本症における骨折回数の減少および骨密度の増加をもたらし、かつ重篤な有害事象を認めないと報告された（文献2）。その後わが国を含む多くの研究において同様の成績が報告されている（文献3,4）。すなわち、非致死性かつ重症本症の易骨折性に対するパミドロネート治療の有効性・安全性はすでに確立しており、日本小児内分泌学会薬事委員会による骨形成不全症の診療ガイドライン（文献5）および平成21年厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業「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」の報告書（文献6）に、唯一の有効かつ安全な内科的治療法として記載されている。具体的には、パミドロネート 0.5mg/kg/日を3日連続で2-4ヶ月毎に静注するクールを継続する。治療中止時期の基準は必ずしも明確ではないが、通常成人になると本症の骨折頻度は自然歴として減少するため、パミドロネート治療はほぼ小児期に限定される。また経口ビスホスホネート製剤であるアレンドロネート（ボナロン）は、非致死性かつ重症骨形成不全症の易骨折性に対し、骨折頻度減少効果を示さないことが明らかとなった（文献7）。以上の理由により、骨形成不全症の治療薬として臨床的に非常に高い必要性を有するパミドロネートの適応拡大について再評価を要望する。</p> <p>〔根拠となる文献〕</p> <ol style="list-style-type: none"> 石井智弘, 他. 疫学調査 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業報告書「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」pp.11-12, 2010 Glorieux FH, et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. N Engl J Med 338:653-661, 1998 篠原麻由, 他. 骨形成不全症に対するビスホスホネートの効果 日児誌 106:1427-1433, 2002 長谷川高誠, 他. 現行の内科的治療実態の調査 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業報告書「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」pp.7-10, 2010 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 日児誌 110:1468-1471, 2006 長谷川奉延, 他. 内科的治療指針の作成 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業報告書「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」pp.22-28, 2010 Ward LM, et al. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfect: A randomized placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab 96:355-364, 2011 		
② 普及性の変化 ・対象患者数の変化等	本治療を必要とする患者数は、小児（15歳未満）人口5万人あたり少なくとも1人であり（平成21年厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業「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」報告書より）、1年間の総数は300人と概算される。この対象患者数は変化しない。	

<p>③予想される医療費への影響</p>	<p style="text-align: right;">予想影響額 427,628,700 円</p> <p>増・減</p>
<p>(影響額算出の根拠を記載する。)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 予想される当該薬品の医療費 ・ 当該薬品の適応拡大に伴い使用されると予想される医療費 	<p>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算出根拠: 1人当たり1回の長幹骨骨折の治療は入院治療(包括25,000点)+外来治療(5,000点)で総計300,000円である。300名の患者がそれぞれ1年に6回骨折すると仮定すると1年間の総医療費は540,000,000円である。</p> <p>B. パミドロネート治療のための医療費算出根拠: パミドロネート(1バイアル30mg 24,857円) 0.5mg/kg×3日間を3ヶ月毎に静注するので、体重15kgの小児では15kg×0.5mg×3日×4クール=90mgを投与する。300人(90mg×300=27,000mg)では22,371,300円である。</p> <p>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算出根拠: 1人当たり1回の長幹骨骨折の治療は上述のように総計300,000円である。パミドロネート治療により、300名の患者がそれぞれ1年に1回しか骨折しないと仮定すると1年間の総医療費は90,000,000円である。</p> <p>以上より、最終的に予想される医療費への影響は、B-(A-C)、すなわち-427,628,700円となる。</p>
<p>④妥当と思われる適応拡大の区分、点数及びその根拠</p>	<p>要望点数 15mg注1バイアル: 13,037円. 30mg注1バイアル: 24,857円</p> <p>根拠 公示された薬価に従う。</p>
<p>その他</p>	<p>非致死性かつ重症骨形成不全症の易骨折性に対し、静注ビスホスホネート製剤であるゾレドロネート(ゾメタ)は腰椎骨密度を上昇させる。</p>
<p>関係学会、代表的研究者等</p>	<p>日本小児科学会・日本小児内分泌学会 慶應義塾大学医学部小児科学教室 長谷川奉延 大阪大学医学部小児科 大藺恵一 岡山済生会総合病院小児科 田中弘之</p>
<p>担当者 連絡先(住所、電話番号、ファックス番号、E-MAIL)</p>	<p>慶應義塾大学医学部小児科学教室 長谷川奉延 160-8582 新宿区信濃町35 TEL 03-3353-1211(内線62365) FAX 03-5379-1978 Email thaseg@sc.itc.keio.ac.jp または thaseg@a6.keio.jp</p>

医薬品再評価提案書（保険既収載医薬品用）【概要版】

申請団体名 日本小児内分泌学会

代表者名 横谷進

提出年月日 2011年3月11日

※ 概要版にはポイントのみ記載し、本紙一枚に収めること。

薬品名	一般名 ゾレドロネート	商品名 ゾメタ注 4mg
薬品の区分概要	骨吸収抑制剤	
再評価区分	1. 算定要件の見直し (適応疾患、適応菌種等) 2. 点数の見直し 3. 保険収載の廃止 4. その他 ()	
具体的な内容	骨形成不全症治療薬としての適応拡大	
【評価項目】		
① 評価の理由	骨形成不全症は、骨強度低下による易骨折性を主徴とする稀な疾患である。非致死性かつ重症骨形成不全症は、小児人口5万人あたり少なくとも1人であり、骨折を繰り返し、著しいQOLの低下を招く（詳細版参照）。非致死性かつ重症骨形成不全症の易骨折性に対する静注ゾレドロネート治療の有効性・安全性はすでに2009年FDAのprescribing information（詳細版参照）に記載されている。すなわちゾレドロネート治療により、腰椎骨密度は上昇し、重篤な有害事象は認められない。以上の理由により、骨形成不全症の治療薬として臨床的に非常に高い必要性を有するゾレドロネートの適応拡大について再評価を要望する。	
② 普及性の変化 ・対象患者数の変化等	本治療を必要とする患者数は、小児（15歳未満）人口5万人あたり少なくとも1人であり（平成21年厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業「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」報告書より）、総数は1年間に300人と概算される。この対象患者数は変化しない。	
③ 予想される医療費への影響	予想影響額 449,573,107.5円 増・減	
（影響額算出の根拠を記載する。） ・ 予想される当該薬品の医療費 ・ 当該薬品の適応拡大に伴い使用されると予想される医療費	A. ゾレ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. ゾレドロネート治療のための医療費 426,892.5円 C. ゾレ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-449,573,107.5円となる（詳細版参照）。	
④ 妥当と思われる適応拡大の区分、点数及びその根拠	要望点数 4mg注1バイアル：37,946円 根拠 公示された薬価に従う。	
その他	非致死性かつ重症骨形成不全症の易骨折性に対し、①経口ビスホスホネート製剤であるアレンドロネート（ボナロン）は、骨折頻度減少効果を示さない、②静注ビスホスホネート製剤であるパミドロネート（アレディア）は、骨折頻度を減少させ、重篤な有害事象を認めない。	
関係学会、代表的研究者等	日本小児科学会・日本小児内分泌学会 慶應義塾大学医学部小児科学教室 長谷川奉延 160-8582 新宿区信濃町35 TEL 03-3353-1211（内線62365） FAX 03-5379-1978 Email thaseg@sc.itc.keio.ac.jp または thaseg@a6.keio.jp	

医薬品再評価提案書（保険既収載医薬品用）【詳細版】

申請団体名 日本小児内分泌学会

代表者名 横谷進

提出年月日 平成 23 年 3 月 11 日

※ 概要版に記載した内容の背景、根拠、算術方式等について記載する。
 ※ 必要があれば、海外のデータを用いることも可能。

薬品名	一般名 ゾレドロネート	商品名 ゾメタ注4mg
薬品の区分概要	骨吸収抑制剤	
再評価区分	1. 算定要件の見直し (適応疾患、適応菌種等) 2. 点数の見直し 3. 保険収載の廃止 4. その他 ()	
具体的な内容	骨形成不全症治療薬としての適応拡大	
【評価項目】		
① 評価の理由 骨形成不全症（以下本症）は、骨基質の主要な成分である1型コラーゲンの質的あるいは量的異常に起因する疾患で、骨強度低下による易骨折性を主徴とする。本症の最重症型は周産期致死性であり、生命予後は極めて不良である。一方本症の非致死性かつ重症例は、生命予後は良いものの、胎児期、新生児期、乳児期から骨折を繰り返し、日常生活上のQOLは著しく低下する。結果的に恒久的な四肢の機能障害を残すことも稀ではない。静注ビスホスホネート製剤であるゾレドロネート(ゾメタ)による治療対象は、非致死性かつ重症本症である。すでに先行研究により、本邦における非致死性かつ重症本症は小児（15歳未満）人口5万人あたり少なくとも1人と概算されている（文献1）。非致死性かつ重症本症の易骨折性に対するゾレドロネート治療の有効性・安全性はすでに確立しており、2009年10月のFDAのprescribing informationに記載されている（文献2）。具体的には、ゾレドロネート0.005mg/kg/回を6カ月毎に静注するクールを継続する。治療中止時期の基準は必ずしも明確ではないが、通常成人になると本症の骨折頻度は自然歴として減少するため、ゾレドロネート治療はほぼ小児期に限定される。また経口ビスホスホネート製剤であるアレンドロネート(ボナロン)は、非致死性かつ重症骨形成不全症の易骨折性に対し、骨折頻度減少効果を示さないことが明らかとなった（文献3）。以上の理由により、骨形成不全症の治療薬として臨床的に非常に高い必要性を有するゾレドロネートの適応拡大について再評価を要望する。		
[根拠となる文献] 1) 石井智弘, 他. 疫学調査 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業報告書「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」pp.11-12, 2010 2) Zometa FDA prescribing information 2009 3) Ward LM, et al. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfect: A randomized placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab 96:355-364, 2011		
② 普及性の変化 ・対象患者数の変化等	本治療を必要とする患者数は、小児（15歳未満）人口5万人あたり少なくとも1人であり（平成21年厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業「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」報告書より）、1年間の総数は300人と概算される。この対象患者数は変化しない。	
③ 予想される医療費への影響	増・減	予想影響額 449,573,107.5 円

<p>(影響額算出の根拠を記載する。)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 予想される当該薬品の医療費 ・ 当該薬品の適応拡大に伴い使用されると予想される医療費 	<p>A. ゾレ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算出根拠：1人当たり1回の長幹骨骨折の治療は入院治療（包括 25,000 点）+ 外来治療（5,000 点）で総計 300,000 円である。300 名の患者がそれぞれ1年に6回骨折すると仮定すると1年間の総医療費は540,000,000 円である。</p> <p>B. ゾレドロネート治療のための医療費算出根拠：ゾレドロネート（1バイアル 4mg 37,946 円）0.01mg/kg/年を静注するので、体重 15kg の小児では $15\text{kg} \times 0.01\text{mg} = 0.15\text{mg}$ を投与する。300 人（$0.15\text{mg} \times 300 = 45\text{mg}$）では 426,892.5 円である。</p> <p>C. ゾレ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算出根拠：1人当たり1回の長幹骨骨折の治療は上述のように総計 300,000 円である。ゾレドロネート治療により、300 名の患者がそれぞれ1年に1回しか骨折しないと仮定すると1年間の総医療費は90,000,000 円である。</p> <p>以上より、最終的に予想される医療費への影響は、$B - (A - C)$、すわなち -449,573,107.5 円となる。</p>
<p>④妥当と思われる適応拡大の区分、点数及びその根拠</p>	<p>要望点数 4mg 注 1 バイアル：37,946 円</p> <p>根拠 公示された薬価に従う。</p>
<p>その他</p>	
<p>関係学会、代表的研究者等</p>	<p>日本小児科学会・日本小児内分泌学会 慶應義塾大学医学部小児科学教室 長谷川奉延 大阪大学医学部小児科 大藺恵一 岡山済生会総合病院小児科 田中弘之</p>
<p>担当者 連絡先（住所、電話番号、ファックス番号、E-MAIL）</p>	<p>慶應義塾大学医学部小児科学教室 長谷川奉延 160-8582 新宿区信濃町 35 TEL 03-3353-1211（内線 62365） FAX 03-5379-1978 Email thaseg@sc.itc.keio.ac.jp または thaseg@a6.keio.jp</p>