

## 骨形成不全症 VIII 型診断の手引き

### 臨床症状

1. 多発性子宮内骨折
2. 子宮内からの(あるいは出生時における)四肢変形および短縮
3. 周産期死亡なし
4. 青色強膜なし
5. 出生後の繰り返す骨折、重度の四肢変形

### 骨レントゲン所見(注1)

1. 長管骨の多発骨折、重症の場合はアコーディオン様変形
2. 細い肋骨の多発骨折、重症の場合は念珠様変形
3. 頭蓋骨の wormian bone あるいは膜様の頭蓋冠
4. 椎骨圧迫骨折がありうる

### 遺伝子診断

*LEPRE1* にホモ接合性あるいは複合ヘテロ接合性変異を認める(注2)

### 除外項目

骨形成不全症 III 型

注1 骨レントゲン所見は骨形成不全症 III 型に類似する

注2 常染色劣性遺伝を示す

### 診断基準

除外項目を除外したうえで、臨床症状 1～5(出生時においては1～4)のすべてを認め、骨レントゲン所見のいずれかを認めた際に診断を疑い、遺伝子診断で確定する

## 骨形成不全症の一般向け疾患説明書の作成

研究代表者 長谷川 奉延 慶應義塾大学医学部小児科学教室 准教授  
研究分担者 石井 智弘 慶應義塾大学医学部小児科学教室 助教

### 研究要旨

骨形成不全症疾患説明書を作成し、一般にむけてインターネット上に公開した（[http://kompas.hosp.keio.ac.jp/contents/medical\\_info/presentation/201104.html](http://kompas.hosp.keio.ac.jp/contents/medical_info/presentation/201104.html)）。本説明書により、国民社会に広く本症が認識され、さらに全国での本症治療の均一化が期待される。

### 共同研究者

なし

### A. 研究目的

骨形成不全症(Osteogenesis imperfecta 以下本症)は全身の骨脆弱性に伴う易骨折性、歯牙形成不全、難聴、青色強膜等を特徴とする遺伝性の骨系統疾患である。この分担研究の目的は、「骨形成不全症疾患説明書」を作成し、一般に情報公開することである。

### B. 研究方法

本症の疾患説明書を、とくにビスホスホネート治療を中心に作成しインターネット上に公開する。

### (倫理面への配慮)

なし。

### C. 研究結果

「骨形成不全症の治療」という一般向けの説明書を作成し、下記のサイトに公開した。なおサイトに公開した内容については次ページ以降に後述する。

[http://kompas.hosp.keio.ac.jp/contents/medical\\_info/presentation/201104.html](http://kompas.hosp.keio.ac.jp/contents/medical_info/presentation/201104.html)

### D. 考察

患者家族の視点にたった、一般向けの「骨形成不全症の治療」という説明書を公開することにより、

広く社会、国民に平成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の診断及び治療方法の更なる推進に関する研究 代表研究者 長谷川奉延」の知見が発信された。

### E. 結論

「骨形成不全症の治療」という一般向けの説明書を作成し、インターネット上に公開した。本説明書により、国民社会に広く本症が認識され、さらに全国での本症治療の均一化が期待される。

### 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

#### 1. 特許取得

なし。

#### 2. 実用新案登録

なし。

#### 3. その他

なし。

以下がサイトに公開した「骨形成不全症の治療」の内容である（図3および4は省略する）。

はじめに

骨形成不全症という病気をご存知でしょうか？  
すごく骨が折れやすい病気です。もし、あなたが、あるいはお知り合いの方が何回も骨を折ってしまったという際には、ぜひ以下をお読みいただき、治療をお受けください。

### 1. 骨はどんな構造をしているのでしょうか？

まず骨の構造について簡単に説明します。  
骨は私たちの体を支えています。私たちの体には数100もの骨があります。骨がなければ、私たちは自由に体を動かすことができなくなってしまいます。

骨をよく観察すると、外側の固いところと内側の隙間になっているところがあります。図1をみていただくと、外側の固いところは鉄筋コンクリートのような構造になっていて、“コラーゲン繊維”と“ミネラル”から成り立っていることがおわかりになると思います。これに対して内側の隙間には、“骨髄”と呼ばれる、血液を作る工場があります。図2は外側の固いところを鉄筋コンクリートのビルディングに例えた模式図です。外側の固いところのうちで鉄筋にあたるのがコラーゲン繊維（図2ではコラーゲンと書いてあります）、コンクリートにあたるのがミネラルです。

### 2. 骨形成不全症はどんな病気でしょうか？

骨形成不全症は骨の外側の固いところのコラーゲン繊維を正常につくることができないという病気です。コラーゲン繊維を正常につくることができないということは、鉄筋コンクリートのビルディングでいえばはじめから鉄筋が壊れているのとおなじです。したがって、骨形成不全症では簡単に骨が折れてしまいます。簡単に鉄筋コンクリートのビルディングが倒れてしまうというわけです。骨形成不全症では、骨が折れるはずのないような時でも骨が

折れてしまいますし、何回も骨が折れてしまいますので、手足や背骨が変形してしまったり、1人で歩けなくなってしまうこともあるのです。

我が国には、骨形成不全症の患者さんは人口5万人に1人くらいいるといわれています。

### 3. 骨形成不全症を治療しましょう

最近骨形成不全症の治療が可能になりました。すでに慶應義塾大学病院小児科では多くの骨形成不全症の患者さんの治療を担当させていただいています。実際に治療をするときは、ビスホスホネートと呼ばれる薬を点滴に混ぜて投与します。ビスホスホネートはコラーゲン繊維を強くしてくれる働きを持っていますので、この治療によって骨形成不全症の方も骨が折れにくくなるというわけです。このように書くと一見簡単な治療に思われるかもしれませんが、実はこの治療はどこ病院でもできるという治療ではありません。そしてビスホスホネート治療は3カ月に1回くらいの頻度で繰り返すことによってはじめて十分な効果を得ることのできる“気の長い”治療であることも事実なのです。ぜひ専門の医師に相談することをお勧めします。

### 4. 骨形成不全症についてもっと知りたい、あるいは治療してほしいときにはどうしたらよいでしょうか？

毎週火曜日の慶應義塾大学病院小児科内分泌代謝外来でご相談ください。受付時間は午前8時40分から午前11時です。私たち小児科内分泌代謝外来を担当している医師を含めた専門のスタッフ（図3）（責任者：長谷川奉延（図4））がお待ちしております。以下のサイトもご参照ください。

慶應義塾大学医学部小児科学教室の診療について  
<http://pedia.med.keio.ac.jp/consultation/index/>  
特定非営利活動法人「骨形成不全症協会」について  
<http://www.network-oi.com/>

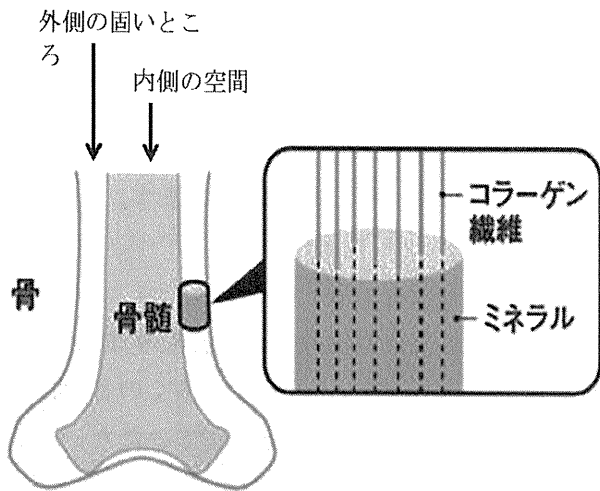


図1 骨の構造

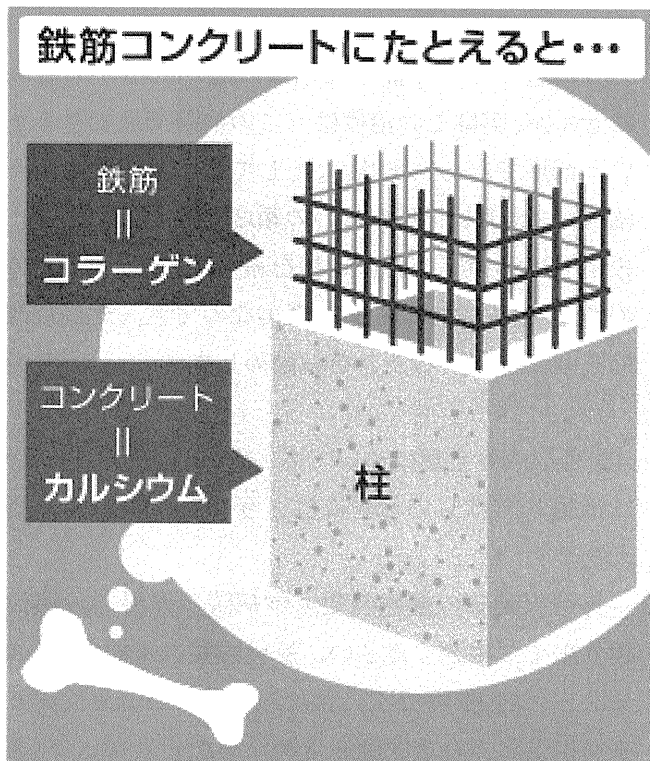


図2 骨を鉄筋コンクリートにたとえると

## 非致死性骨形成不全症に対するビスホスホネート治療の保険収載に関する研究 1 —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—

研究分担者 石井 智弘 慶應義塾大学医学部小児科学教室 助教

研究分担者 大関 覚 獨協医科大学越谷病院整形外科 教授

### 研究要旨

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のために、骨形成不全症の我が国における有病率を算出し、現行の内科的および外科的治療の実態を把握することを目的として、昨年度の日本小児内分泌学会に引き続き、日本小児整形外科学会会員を対象に全国疫学調査を行った。両学会員への調査を統合して解析した結果、会員勤務施設の 55.8% (439/787) から有効回答を得て、収集された症例数は 768 人であった。ビスホスホネート治療歴のある症例は 334 人 (44.8%)、整形外科手術歴のある症例は 139 人 (18.1%) であった。平成 22 年 1 月 1 日時点で我が国の医療機関へ通院している非致死性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) と推定した。

### 共同研究者

なし

### A. 研究目的

骨形成不全症は I 型コラーゲンの異常により骨脆弱性を来す疾患で、骨折により生じた骨変形により、罹患者の QOL が著明に低下する。骨形成不全症の管理に関しては、近年試みられているビスホスホネート治療<sup>(1)</sup>による骨密度の上昇のみならず、髄内釘挿入術による骨変形の修正など整形外科的管理も重要となる。昨年度の本事業で作成した骨形成不全症の治療ガイドライン（案）をさらに改訂し、疾患のよりよい管理を目指すためには、内科のみならず、外科的治療の実態を把握することが肝要である。

これまでに骨形成不全症に対する外科的治療の疫学調査は我が国においても諸外国においても報告されていない。本研究は、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のために、骨形成不全症に対する整形外科的手術の実態を把握すること、昨年本研究で報告した我が国における骨形成不全症症例の有病率およびビスホスホネート投与率をより精度を上げて算出することを目的とする。

### B. 研究方法

昨年度の日本小児内分泌学会会員 716 施設に引き続き、日本小児整形外科学会会員 71 施設を対象に、質問票による全国疫学調査を行った。質問票では、平成 22 年 1 月 1 日時点でフォローしている骨形成不全症の症例数、Sillece 分類、ビスフォスフォネート投与歴の有無、整形外科手術歴の有無について回答してもらった。

### C. 研究結果

会員勤務施設の 55.8% (439/787) から有効回答

型別	症例数	ビスホスホネート治療歴あり	手術歴あり
総数	768	344 (44.8%)	139 (18.1%)
I 型	406	188 (46.3%)	52 (12.8%)
III型	224	118 (52.7%)	61 (27.2%)
IV型	56	29 (51.8%)	3 (5.4%)
不明	82	9 (11.0%)	23 (28.0%)

を得た。収集された骨形成不全症の総症例数は全体で 768、Sillence 分類による病型別症例数、ビスホスホネート治療歴のある症例数、手術歴のある症例数それぞれを表に示す。回収率を考慮すると、我が国の骨形成不全症の総症例数は 1,380 人（標準誤差 107, 95%信頼区間 1,170-1,590）と推定できる<sup>(2)</sup>。総務省統計局人口推計月報で報告された我が国の 15 才未満の人口 16,918,000 人（平成 21 年 8 月 1 日時点）を考慮すると、小児科内分泌科医ないしは小児整形外科医によるフォローが必要な非致死性骨形成不全症の有病率は 10 万人当たり 8.16 人(95%信頼区間 6.92-9.40)と推定した。

#### D. 考察

今回の研究から判明した我が国の骨形成不全症の有病率は、オーストラリア<sup>(3)</sup> 10 万人当たり 3.87 人 (3.24-4.50)より高く、デンマーク<sup>(4)</sup> 10 万人当たり 10.6 人 (4.1-16.7)と同程度であった。今回は小児内分泌科医に加えて小児整形外科医への疫学調査のため、内科ないし外科的医療を要する症例全体を掌握していると判断する。ただし、本研究での I 型の全体症例に対する比率 52.9%は、Sillence D 型<sup>(3)</sup>の 87.6%に比し未だ低く、専門医療機関への調査のため重症症例への偏りは否定できない。我が国の I 型の比率がオーストラリアと同程度と仮定すると、軽症例を含めた有病率は

10 万人当たり 30.9 人まで上昇しうる。

我が国では、症例全体の 44.8%でビスホスホネート治療が行われていた。特に III 型、IV 型の症例は、I 型に比し高率で治療されていた。今後ビスホスホネート治療が保険収載された場合、III 型、IV 型症例の大部分が治療を開始する可能性が高い。このため治療症例は現在より少なくとも 17%増加すると推測する。ビスホスホネート治療の費用対効果について解析し、ビスホスホネート治療の適応について議論してゆく必要がある。

我が国では、症例全体の 18.1%で小児整形外科医による手術が行われていた。特に III 型の症例は、I 型と IV 型に比し有意に高率で手術されていた。今回の調査では、術式や予後に関するデータを収集していないため、二次調査で手術の適応・時期・術式についてのガイドライン作成を進める予定である。

#### E. 結論

平成 22 年 1 月 1 日時点で我が国の医療機関へ通院している非致死性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)と推定した。

#### 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

### 1. 特許取得

なし。

## 参考文献

- 1) 田中弘之ら. 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) vol. 110 (10) pp. 1468-1471.
- 2) 川村孝ら. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 (2006).
- 3) Sillence D, *et al.* Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet (1979) vol. 16 (2) pp. 101-116.
- 4) Andersen PE and Hauge M. Congenital generalised bone dysplasias: a clinical, radiological, and epidemiological survey. J Med Genet (1989) vol. 26 (1) pp. 37-44.

## 非致死性骨形成不全症に対するビスホスホネート治療の保険収載に関する研究 2 —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 長谷川 高誠 岡山大学医学部小児科 助教

### 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回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/Zometa.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  $0.431\text{g/cm}^2$ （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名は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  $AUC_{(0-\text{last})}$  はそれぞれ  $167\text{ng/ml}$ 、 $220\text{ng}\cdot\text{h/ml}$  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一であった。

##### 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

##### 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/1.73m<sup>2</sup>)
  - 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 ( $\geq 10$  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 Cacit 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 biphosphonates 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 (dimethylaminohydroxypropylidene 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					
<b>Name</b>	Caroline Brain	<b>Position</b>	Consultant	<b>Dept/speciality</b>	Endocrinology
	Jeremy Allgrove		Consultant		Endocrinology
Document owner					
<b>Name</b>	Catherine DeVile	<b>Position</b>	Consultant	<b>Dept/speciality</b>	Neurology
Approved by					
<b>Name</b>	Vijeya Ganesan	<b>Position</b>	Consultant	<b>Dept/speciality</b>	Neurology

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

<b>First introduced</b>	August 1 2005	<b>Review schedule</b>	Three years
<b>Date approved</b>	August 1 2005	<b>Next review</b>	August 1 2008
<b>Document version</b>	1.0	<b>Replaces version</b>	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/cm<sup>2</sup>, 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<sub>max</sub> and AUC<sub>(0-last)</sub> 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に対するビスホスホネート治療の保険収載に関する研究 3 —非致死性骨形成不全症に対するビスホスホネート製剤の保険収載—

研究代表者 長谷川 奉延 慶應義塾大学医学部小児科学教室 准教授  
研究分担者 石井 智弘 慶應義塾大学医学部小児科学教室 助教

### 研究要旨

厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の第2回開発要望」に日本小児内分泌学会（担当 長谷川奉延）および患者会である特定非営利活動団体骨形成不全協会（通称ネットワーク OI）から骨形成不全症の骨折予防を目的としたビスホスホネート製剤であるパミドロネートを申請した。現在「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において検討中である。すなわち、医療上の必要性を評価されるとともに、承認申請のために実施が必要な試験の妥当性や公知申請への該当性を確認すること等により、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発を促される予定である。

### A. 研究目的

本研究の目的は骨形成不全症（以下本症）の内科的治療法であるビスホスホネート製剤を保険収載することである。本研究の必要性は診療現場で行われている非致死性本症に対するビスホスホネート治療が保険適応外であるからである。

### B. 研究方法

ビスホスホネート製剤であるパミドロネートは本邦において“悪性腫瘍による高カルシウム血症”および“乳癌の溶骨性骨転移”に対する適応を有する骨吸収抑制剤である。パミドロネートは国内では本症に対する適応を有さないいわゆる未承認薬・適応外薬である。8月にパミドロネートの適応外使用を厚生労働省に申請した。

### （倫理面への配慮）

論理面で特に配慮すべきことはない。

### C. 研究結果

平成 23 年 6 月から 8 月までに開発要望を受け付けた、厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の第2回開発要望」に日本小児内分泌

学会（担当 長谷川奉延）および患者会である特定非営利活動団体 骨形成不全協会（通称ネットワーク OI）から骨形成不全症の骨折予防を目的としたビスホスホネート製剤であるパミドロネートを申請した。

### D. 考察

厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の第2回開発要望」にパミドロネート申請後、現在「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において検討中である。すなわち、医療上の必要性を評価されるとともに、承認申請のために実施が必要な試験の妥当性や公知申請への該当性を確認すること等により、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発を促される予定である。

国内の医療現場の現在の実態として、本症に対してパミドロネートが安全に使用されていることを支持する情報として以下が重要な点であると考えられる。1. 難治性疾患克服研修事業「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 年度報告書の中で、治療を必要とする OI 患者の 73.4%でビスホスホネート治療が行われていることを明らかにしたが、このうちのほとんどはパ

ミドロネートを用いられている。2. 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年度報告書の中で、「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」をまとめた。ここに記載したパミドロネートによる治療は、海外と同様の用法用量であり、かつ国内の医療現場において実際に用いられている用法・用量と同一である。また、日本人におけるパミドロネートの有効性、安全性は海外とほぼ同一であると考えられる。さらに詳細な臨床現場の実態調査が必要な際には、本研究班、日本小児内分泌学会、日本小児整形外科学会として協力可能である。

#### E. 結論

厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の第2回開発要望」に非致死性骨形成不全症の骨折予防を目的としたビスホスホネート製剤パミドロネートを申請した。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし。

##### 2. 学会発表

該当なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当なし。

##### 2. 実用新案登録

該当なし。

##### 3. その他

該当なし。



## 非致死性骨形成不全症 QOL チェックリストの作成

研究代表者 長谷川 奉延 慶應義塾大学医学部小児科学教室 准教授  
研究分担者 石井 智弘 慶應義塾大学医学部小児科学教室 助教

### 研究要旨

骨形成不全症における、自然歴および長期予後を念頭に入れた生涯にわたる QOL 低下と後遺症のチェックリストを作成した。作成の際には、患者会である特定非営利活動団体 骨形成不全協会（通称ネットワーク OI）の意見を参考にした。

### A. 研究目的

本研究の目的は非致死性骨形成不全症（以下本症）における、自然歴および長期予後を念頭に入れた生涯にわたる QOL 低下と後遺症のチェックリストを作成することである。

### B. 研究方法

平成 23 年 8 月 28 日に、本症患者会である特定非営利活動団体 骨形成不全協会（通称ネットワーク OI）を訪れ、患者会の意見を集約した。そのうえでチェックリストを作成した。

### （倫理面への配慮）

論理面で特に配慮すべきことはない。

### C. 研究結果

非致死性骨形成不全症の生涯にわたる QOL 低下と後遺症のチェックリスト作成した（次頁参照）。

### D. 考察

本チェックリストを用いて、本症の自然歴、長期予後を明らかにすることが可能であった。今後、患者会の協力のもとに、患者の実態を把握する予定である。

### E. 結論

非致死性骨形成不全症の生涯にわたる QOL 低下と後遺症のチェックリストを作成した。

### F. 健康危険情報

なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

該当なし。

#### 2. 学会発表

該当なし。

### H. 知的財産権の出願・登録状況

#### 1. 特許取得

該当なし。

#### 2. 実用新案登録

該当なし。

#### 3. その他

該当なし。

## 骨形成不全症 QOL チェックリスト

（該当するものを○で囲ってください。複数選択も可  
です。カッコ内には具体的に記入してください。）

### 1) 年齢と性別について

年齢（\_\_\_\_\_）歳

性別：□男 □女

### 2) 家庭の状況について

□結婚している(こどもあり)

□結婚している(こどもなし)

□独身

### 3) 就業・就学の状況について

□就職している(パート含む)

□主婦(夫)

□学生

□その他

現在ないし最終

□大学生

□専門学校生

□中・高校生

□小学校

□特別支援学級

□特別支援学校

□未就学

### 4) 運動の機能について

□走れる

□歩ける(階段の昇降も可)

□歩ける(平地のみ可)

□装具を使用している

□車いすで移動している

□ベッド上で生活している

□その他

(\_\_\_\_\_)

### 5) 骨痛について

□運動しても痛くない

□運動すると痛む

□運動しなくても痛む

□鎮痛薬を常用している

あ り の 場 合 → 部 位

(\_\_\_\_\_)

### 6) 側弯について

(側弯とは、脊柱が左右に曲がった状態をさします)

□なし

□あり(治療の必要なし)

□あり(装具を使用している)

□あり(手術歴あり)

### 7) 上下肢の長管骨の変形について

□なし

□あり(治療の必要なし)

□あり(装具を使用している)

□あり(髄内釘手術歴あり)

ありの場合→変形の部位

(\_\_\_\_\_)

あり(手術歴あり)

不明

髄内釘手術の部位

(\_\_\_\_\_)

ありの場合 →

めまい

8)骨折について

なし

あり(手術歴なし)

あり(手術歴あり)

目のちらつき

腱反射の亢進

筋肉の抵抗の増強

ありの場合 → 部位別の骨折回数

左上肢(\_\_\_\_\_)

右上肢(\_\_\_\_\_)

左下肢(\_\_\_\_\_)

右下肢(\_\_\_\_\_)

その他の部位(\_\_\_\_\_)

10)呼吸の機能について

補助の必要なし

在宅酸素を使用している

在宅人工呼吸器を使用している

部位別の手術回数

左上肢(\_\_\_\_\_)

右上肢(\_\_\_\_\_)

左下肢(\_\_\_\_\_)

右下肢(\_\_\_\_\_)

その他の部位(\_\_\_\_\_)

11)心臓の機能について

異常なし

疾患あり(治療の必要なし)

疾患あり(内服薬を常用している)

疾患あり(手術歴あり)

ありの場合 → 疾患名

(\_\_\_\_\_)

9)頭蓋底陥入について

(頭蓋底陥入とは、頭蓋底の大孔という脊髄の通り道  
である空洞中に頸椎が突き出している状態をさしま  
す)

なし

あり(治療の必要なし)

12)歯の形成不全について

なし

あり

不明

13)難聴について

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

あり(補聴器の必要なし) (\_\_\_\_\_)

あり(補聴器を使用している) (何歳頃からどのような変化が起きたかをなるべく具

ありの場合 → 体的に記入してください)

両側

右側

左側

手術歴あり

はじめて指摘された年齢(\_\_\_\_\_)歳

14) 身体障害者手帳

なし

あり

ありの場合 → 種類:

肢体不自由

聴覚障害

呼吸機能障害

心臓機能障害

等級: (\_\_\_\_\_)級

15) 加齢による症状の変化

なし

あり

ありの場合

→骨折の頻度が減少したと考えられる年齢

(\_\_\_\_\_)歳

その他

(\_\_\_\_\_)

(\_\_\_\_\_)

16) 骨形成不全症の型について

I 型

III 型

IV 型

V 型

VI 型(FKBP10 異常症)

VII 型

VIII 型(LEPRE1 異常症)

不明