

希少疾病用医薬品指定品目

	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称	指定日
1	ambrisentan	肺動脈性肺高血圧症	グラクソ・スミスクライン株式会社	H19.5.16
2	ガルスルファーゼ (遺伝子組換え)	ムコ多糖症 VI 型	アンジェス MG 株式会社	H19.6.5

希少疾病用医薬品概要

名称	ambrisentan (INN)
予定される 効能・効果	肺動脈性肺高血圧症
申請者名	グラクソ・スミスクライン株式会社
対象疾患に ついて	<p>肺動脈性肺高血圧症（肺動脈高血圧症：PAH）は、肺細小動脈のびまん性狭窄閉塞による血管抵抗の増加を特徴とする進行性かつ予後不良の疾患である。肺血管抵抗の増大に伴う右室負荷の増加が心不全をもたらし、死に至る。適切な治療が施されない場合、患者の平均余命は2.8年と報告されている。</p> <p>病因は単一因子ではなく、遺伝的素因と各種のリスク要因が重なることによると考えられているが、発症および進行過程においてエンドセリン等の血管収縮作用と細胞増殖作用を有する生体因子が関与していることが知られている。</p> <p>PAHには種々の臨床分類があるが、うち本邦の原発性肺高血圧症（PPH）の発症率は年間100～200人と報告されている。それをあわせた現時点でのPPH患者数は約960例、膠原病性血管疾患に伴うPAH（CPH）患者は約2340例、その他の分類のPAHをあわせたPAH合計患者数は約6250例と推定している。</p>
対象疾患に 対する本剤 の効能・効果 について	<p>現時点では、心肺もしくは肺移植を除き、PAHを治癒させる根本的な治療はないが、ドナー不足の問題もあり、移植は実際には困難である。PAHに対する薬物治療の選択肢として、本邦ではエポプロステノールおよびボセンタンの2剤が承認・発売されているが、前者は24時間持続静注が必要であり、後者では肝機能検査値異常や薬物相互作用などの問題点が指摘されている。また、ベラプロストもPAHの臨床分類の1つであるPPHについて承認を受けているが、CPHなどについては承認を受けておらず、有効性も前述の2剤に比して弱い。</p> <p>Ambrisentanはエンドセリン受容体A（ET_A）の選択的阻害剤であり、ET_A受容体を介した血管収縮および細胞増殖を強く抑制することにより、PAHのエンドセリン作用に起因する障害を改善すると考えられる。</p> <p>海外の第Ⅲ相臨床試験では、PAH患者計394例を対象とした2試験において、プラセボ群に比較して12週間後の①6分間歩行距離（主要評価項目）、ボルグ呼吸困難係数（副次評価項目）のベースラインからの改善、②WHO機能分類のベースラインからの改善または維持、③血漿中BNP濃度（右心不全の指標）の有意な改善が認められた。また、血清アミノトランスフェラーゼ値異常（>正常値上限×3倍）は本剤投与群では認められなかった。現在、投与継続を希望した患者には継続投与が行われているが、投与24週以降においても6分間歩行距離の改善効果が維持されていることが確認されている。</p> <p>本剤は米国およびEUにて希少疾病用医薬品指定、米国において優先審査指定（Fast Track）を受けている。米国においては2006年12月18日に承認申請された。EUにおいては2007年3月に承認申請予定である。</p> <p>類似の作用機序を有する既承認薬剤としてボセンタンが発売されているが、ambrisentanは下記点においてボセンタンより優れた有用性を有する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>他の薬剤・食物と相互作用を起こしにくい</u> Ambrisentanの代謝にはCYPの関与が低く、主な代謝はグルクロン酸抱合によるものであり、他のエンドセリン受容体拮抗薬（ERA）に比べ相互作用を起こしにくいことが確認されている。 2. <u>WHO機能分類Ⅱ度のPAH患者に対して有効性が認められている</u> 他のERAはWHO機能分類Ⅱ度のPAH患者に対するデータを有していないが、ambrisentanは海外第Ⅲ相試験の併合解析から、WHO機能分類Ⅲ度の患者だけでなく、Ⅱ度の患者に対しても有効性が認められている。 3. <u>肝機能検査値異常値の発現頻度が低い</u> ボセンタンでは血清アミノトランスフェラーゼ値異常の発現頻度が用量依存的に高頻度で認められており、このうち、投与中止基準に達する患者、再投与禁止基準に達する患者も認められている。 一方、本剤では異常値の発現頻度はプラセボと同程度であり、肝機能値推移もプラセボとほぼ同様の傾向を示している。また、肝機能検査値異常のために他のERAの投与を中止した患者においても、有効性および安全性が認められている。 <p>進行性疾患であるPAHに対しては早期介入と進行抑制が非常に重要である。また、PAH治療薬は長期に渡って使用されること、他剤との併用療法が考えられることから、より安全性が高く、薬物相互作用を起こしにくい薬剤の早期開発が期待される。</p> <p>なお、国内においては2007年1月より第Ⅰ相試験を開始予定である。</p>

希少疾病用医薬品概要

名称	ガルスルファーゼ (遺伝子組換え)
予定される 効能・効果	ムコ多糖症 VI 型
申請者名	アンジェス MG 株式会社
対象疾患に ついて	<p>ムコ多糖症 VI 型(マロトー・ラミー症候群)は、ムコ多糖(グリコサミノグリカン: GAG)を分解するライソゾーム酵素である N-アセチルガラクトサミン- 4-スルファターゼの先天性な欠損により、GAG の不完全な分解物が全身に蓄積し、種々の臓器障害や機能障害を引き起こす遺伝性の先天性代謝異常疾患である。本疾患は、常染色体劣性遺伝で、男女差はなく、重症例は低年齢より臨床症状が進行し、低身長、骨変形、関節拘縮、肝・脾腫、角膜混濁、心臓異常・心弁膜症、聴覚障害(難聴)、睡眠時無呼吸、進行性の特有な顔貌などの症状を示し、20-30 歳代に肺炎や心不全などで死亡することが多い。</p> <p>本邦におけるムコ多糖症 VI 型の患者数は、平成 10 年度厚生科学研究費補助金・分担研究報告において、岐阜大学小児科で過去 16 年間にムコ多糖症と確定診断された症例 336 例のうち、4 例が VI 型と報告されている。また、平成 17 年 10 月に厚生労働省で開催された第 6 回未承認薬使用問題検討会議においても、4 例の患者の存在が報告されている。ムコ多糖症 VI 型の発生頻度及び症例報告数並びに死亡患者数を考慮すると、毎年 4 名程度の患者の存在が推察される。</p>
対象疾患に 対する本剤 の効能・効果、 等について	<p>本剤は、ムコ多糖症 VI 型患者で欠損している酵素の補充療法を目的に開発され、外国で実施された主要な 3 つの臨床試験により、ムコ多糖症 VI 型に対する有効性及び安全性が確認されている。第 III 相プラセボ対照二重盲検無作為化試験は 39 例を対象に実施され、週 1 回、24 週間、本剤 1.0mg/kg 又はプラセボが投与された。その結果、本剤投与群はプラセボ投与群に比して、尿中 GAG は有意に減少し、有効性の評価指標である 12 分間の歩行距離及び 3 分間の階段上昇速度のいずれにおいても著しい改善を示したことが確認されている。また、安全性に関しては、本剤に関連する重篤な有害事象として、喘息発作及び無呼吸がそれぞれ 1 件報告されているが、いずれも回復していることから、本剤は忍容性が高く比較的安全性の高い薬剤であると言えるが、Infusion reaction が認められていることから、投与に際しては注意が必要である。</p> <p>本剤は、希少疾病用医薬品として、米国では平成 17 年 5 月 31 日に、EU 諸国では平成 18 年 1 月 24 日に、オーストラリアでは平成 19 年 2 月 16 日にそれぞれ承認された。日本国内では対症療法や骨髄移植が行われているが、対症療法は疾患の進行を抑制することはできず、骨髄移植はそのリスクと適切なドナーの確保の観点から適応は限定されている。従って、本剤による酵素補充療法は、ムコ多糖症 VI 型の治療の選択肢を広げ、有用な治療法として期待できるものである。</p>
名称	INN : Eltrombopag、JAN ; 未定、治験成分記号 ; SB-497115-GR

希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器の指定制度

1 制度の主旨

難病、エイズ等を対象とする医薬品や医療機器（以下、「医薬品等」という。）は、医療上の必要性が高いにもかかわらず、患者数が少ないことにより十分にその研究開発が進んでいない状況にある。このため、国としてもこうした医薬品等について特別の支援措置を講じることとした。

2 制度の概要

厚生労働大臣は、企業からの申請に基づき、指定基準に合致するものを希少疾病用医薬品等として指定することができる。希少疾病用医薬品等として指定されたものについては、助成金の交付、税制措置、試験研究に関する指導・助言、税額控除、優先審査、再審査期間の延長等の支援措置が講じられる。

なお、希少疾病用医薬品等の指定が、直ちに医薬品等としての製造販売承認（平成17年3月31日以前に承認申請された医薬品等については製造又は輸入承認をいう。）に結びつくものではない。

[指定基準]

- ① 本邦における対象患者数が5万人未満であること。
- ② 医療上、特にその必要性が高いこと。
- ③ 開発の可能性が高いこと。

(1) 助成金の交付

希少疾病用医薬品等の開発に係る経費の負担を軽減するため、独立行政法人医薬基盤研究所を通じて助成金の交付を行う。（平成17年度予算額約6億8千万円）

(2) 税制措置

希少疾病用医薬品等の試験研究費の15%相当額を増加試験研究費の控除限度額に加算（法人税の14%が限度）する。

(3) 指導・助言

独立行政法人医薬基盤研究所及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構は、希少疾病用医薬品等に関する試験研究について指導及び助言を行う。

(4) 優先的な治験相談及び審査

希少疾病用医薬品等に指定されたものについては、できるだけ早く医療の現場に提供できるよう、他の医薬品等に優先して治験相談及び承認審査を行う。

(5) 再審査期間の延長

希少疾病用医薬品等に指定され、承認された医薬品等については、再審査期間を最長10年間（医療機器については最長7年間）に延長する。