

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

ハッチンソン・ギルフォード症候群の新規治療薬ロナファルニブの
国内承認に向けた取り組み

研究分担者

井原 健二 大分大学医学部・小児科学・教授

松尾 宗明 佐賀大学・医学部小児科学・教授

小崎 里華 国立成育医療研究センター・小児内科系専門診療部 遺伝診療科・診療部長

研究要旨：ハッチンソン・ギルフォード症候群 (Hutchinson-Gilford progeria syndrome;HGPS)は、遺伝性早老症の中でも症状が特に重篤な疾患であり、出生後から重度の成長障害、脱毛、老化顔貌、皮下脂肪の減少などを呈し、特に動脈硬化性疾患の合併症により平均寿命は 14.6 歳と報告されている難治疾患である。また国内で 10 例程度、全世界でも 350～400 人の患者が報告されているのみの超希少疾患でもある。国内では確立した治療法はなく、老化に伴う症状に対する対症療法のみである。近年Gタンパク質のファルネシル転移酵素 (FT) 阻害剤による臨床治験が海外で進行し、2020 年 11 月ファルネシル転移酵素阻害薬ロナファルニブが米国食品医薬品局 (FDA) に新規医薬品として承認された。本研究班では米国の製薬会社と国内代理店と医療者を結ぶための協議を始めた。厚生労働省の未承認薬委員会への申請も同時に進行中であり、現存の患者への治療とともに今後新規診断される患者のための治療準備を着実に進めている。

A. 研究目的

ハッチンソン・ギルフォード症候群 (Hutchinson-Gilford progeria syndrome;HGPS) は、遺伝性早老症の中でも症状が特に重篤な疾患であり、出生後より重度の成長障害、脱毛、老化顔貌、皮下脂肪の減少などを呈し、特に動脈硬化性疾患の合併症により平均寿命は 14.6 歳と報告されている難治稀少疾患である。国内で 10 例程度、全世界でも 350～400 人の患者が報告されているのみの超希少疾患でもある。

本研究班では、指定難病登録のため (1) 臨床調査個人票と病気の解説と FAQ の策定、(2) LMNA 遺伝子検査の保険診療承認に向けた準備と受託

解析の確立、(3) ハッチンソン・ギルフォード症候群患者家族と専門研究者・臨床医を結び付ける国際的 NPO 法人 Progeria Research Foundation (PRF) が発行する患者向けハンドブックの日本語訳作成、(4) ハッチンソン・ギルフォード症候群日本語のホームページ作成、(5) GeneReviews 日本語版ハッチンソン・ギルフォード症候群を公開した。本年度は、アメリカ合衆国 FDA で承認されたファルネシル化酵素化タンパク質阻害剤 Zokinvy™ (lonafarnib : ロナファルニブ) の日本国内の患者への治療承認に向けて、米国 Eiger BioPharmaceuticals 社の日本代理店 (A 社) と WEB 会議を進め今後の方向性を協議した。

また、ロナファルニブの未承認薬の早期承認に向けて、厚生労働省の未承認薬委員会に申請書を提出した。

B. 研究方法と結果

(1) ロナファルニブの国内承認に向けた協議

Zokinvy™ (ロナファルニブ)の国内承認に向け、米国 Eiger BioPharmaceuticals 社と日本代理店契約を交わした会社 (A 社) と本班が WEB 会議を行い、今後の方向性を協議した。

第1回：2021年9月28日(火)のWeb会議では、ハッチンソン・ギルフォード症候群の疾患説明、未承認薬会議への関与状況、最新の全国調査の結果について本班から初回説明を行った。

第2回：2022年2月1日(火)のWeb会議は、研究班で把握する(日本で生存中の)患者数および施設・医師名の開示に向けた方策、毎年の新患の患者数および発生時の把握方法、研究班の概要、日本における臨床試験実施の可否、について具体的な方向性を協議した(追加資料1)。

(2) ロナファルニブの未承認薬使用申請

ロナファルニブの未承認薬早期承認に向けて、厚生労働省の未承認薬委員会に承認申請書を提出した。また未承認薬委員会から申請書の修正を要求され、その際、日本人参加者の情報について要求があったため、米国 Progeria Research Foundation 責任者の Prof. Leslie B Gordon にメールで依頼したところメールを受け取った(追加資料2)。未承認薬委員会にはこの回答をもって日本人の米国 Zokinvy™ 治験参加者情報を提出した(追加資料3)。

C. 考察

2020年(令和2年)度診療報酬改定において LMNA 遺伝子検査が保険診療の遺伝学的検査(5,000点)に追加された。ハッチンソン・ギル

フォード症候群患者家族と専門研究者・臨床医を結び付ける国際的 NPO 法人である Progeria Research Foundation (PRF) が発行する患者向けハンドブック (The Progeria Handbook 2nd Edition) の日本語訳 (プロジェリアハンドブック第2版) を作成し、PRF に提供しホームページに公開された。2020年度はこれまでの診療情報を統合し、広く日本社会に発信するため日本語のホームページを作成した(令和3年1月に公開)。さらに GeneReviews 日本語版に疾患情報を公開した。これらにより本疾患の情報を日本人が日本語で容易にアクセス可能になり、医療現場、学校、行政機関など幅広い利用が期待できる状況が整備された。

一方、現時点で国内では確立した治療法はなく、老化に伴う症状に対する対症療法のみである。近年 G タンパク質のファルネシル転移酵素 (FT) 阻害剤による臨床治験が海外で進行し、2020年11月ファルネシル転移酵素阻害薬ロナファルニブは、米国食品医薬品局 (FDA) に医薬品として承認された。ハッチンソン・ギルフォード症候群という超希少疾患に対する新しい治療薬の国内承認には様々な障壁がある。米国の製薬会社と国内代理店と医療者を連携する取り組みが必要である。本班では厚生労働省の未承認薬委員会への申請を同時に進めながら、現存の患者への治療とともに今後新規診断される患者に向けた準備も進める必要がある。

D. 結論

日本人ハッチンソン・ギルフォード症候群患者に対するファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬の国内承認に向けて各方面と協議を進めていく予定である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 井原健二：ハッチンソン・ギルフォード早老症候群. 日本老年医学会雑誌 58(3), 409-412, 2021
- 2) 井原健二：早老症って何？小児科診療 Up-to-Date. 50, 42-45, 2021

2. 学会発表

- 1) 井原健二：早老症診療ならびに研究の進歩：ハッチンソン・ギルフォード症候群. 第 63 回日本老年医学会学術集会. 2021 年 6 月 11 日、名古屋市 (WEB 開催)
- 2) 井原健二：早い発育と早い老化：小児科医からの視点. 第 74 回九州小児科学会. 2021 年 11 月 14 日、那覇市 (WEB 開催)

3. ホームページ等

- 1) ハッチンソン・ギルフォード症候群：日本語ホームページ
<http://square.umin.ac.jp/hgps/>
- 2) ハッチンソン・ギルフォード症候群：GeneReviews 日本語版
<http://gr.j.umin.jp/gr.j/hgps.htm>

F. 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

