

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と全国一次調査（再調査）

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、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、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遺伝性早老症の中でも症状が特に重篤な疾患である。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。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。本研究班では国内代理店を通してロナファルニブの薬剤承認に向けた申請を進めている。前回の全国患者の疫学調査から約 10 年が経過しているため、新規発症の HGPS, HGPS 疑い患者、それ以外のラミノパチーの把握のため新たに一次調査を行った。

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、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、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遺伝性早老症の中でも症状が特に重篤な疾患である。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、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) と協議を進めている。

本研究班では国内代理店を通してロナファルニブの薬剤承認に向けた申請を進めている。前回の全国患者の疫学調査から約 10 年が経過しているため、新規発症 HGPS, HGPS 疑い患者、それ以外のラミノパチーの把握のため新たに一次調査を行った。

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) と本班が協議を継続している。

第 1 回：2021 年 9 月 28 日 (火) の Web 会議では、HGPS 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などについて具体的な方向性を協議した。

第3回：2022年5月31日のWeb会議は、ロナファルニブの薬剤承認に向けて、疾患の診断法などを協議した。

第4回：2022年7月1日の対面会議(大分大学医学部で開催)は、今後の国内患者の把握のための一次調査スケジュールや調査内容を協議した。

第5回：2022年8月19日の対面会議(A社内で開催)は、HGPSとその類縁疾患の理解のために相互の情報共有を行った。

#### (1) 全国患者疫学調査(1次調査)

全国の医療機関を対象にHGPS, HGPS疑い患者、それ以外のラミノパチーの診療数等を把握を目的としたアンケートを行った。(二次調査以降は一次調査の結果を基に詳細な実態調査を行う予定)。

#### 1次調査の対象施設

##### 【選択基準】

- 1) 小児科もしくは新生児科もしくは遺伝科(等)の標榜がある200床以上の病院
- 2) 小児専門病院

##### 【除外基準】

- 1) 精神科もしくはがん専門施設
- 2) 200床未満の病院

【対象期間】 研究対象施設に調査票が到着した時より過去5年間

##### 【対象施設数】

- 1) 小児科または新生児科の標榜がある200床以上の病院 (1175施設)

2) 遺伝科(等)のみ標榜がある200床以上の病院 (3施設)

3) 小児専門病院 (61施設)

合計 1229施設

【研究方法】HGPS, HGPS疑い患者、それ以外のラミノパチーを診察した経験について、往復はがきを用いたアンケート調査を行った。

【調査項目】HGPS, HGPS疑い患者、それ以外のラミノパチーを診察した経験の有無とその人数。なお、経験ありの場合、その人数や報告者の連絡先の情報：氏名、施設/所属、電話番号とEメールアドレス(任意回答)

##### 【評価項目】

主要評価項目: HGPS, HGPS疑い患者、それ以外のラミノパチー患者数の推定

副次評価項目: HGPS, HGPS疑い患者、それ以外のラミノパチー患者の診療経験のある施設名と担当医の情報

#### C. 結果(表1)

全体では、1513の医療施設を対象にアンケート調査を行った。その結果、986施設から回答を得られ、全体の回答率は65.2%であった。

以下に各施設種別の回答率を示す：

- ① 200床以上の小児科：回答施設数774/対象施設数1175(回答率65.9%)
- ② 200床以上の遺伝科：回答施設数72/対象施設数121(回答率59.5%)
- ③ 200床以上の新生児科：回答施設数40/対象施設数64(回答率62.5%)
- ④ 遺伝科のみ：回答施設数3/対象施設数3(回答率100%)
- ⑤ 小児専門病院-小児科：回答施設数43/対象施設数61(回答率70.5%)
- ⑥ 小児専門病院-遺伝科：回答施設数13/対象施設数20(回答率65.0%)

- ⑦ 小児専門病院-新生児科：回答施設数 15／対象施設数 24（回答率 62.5%）
- ⑧ 小児専門病院-代謝・内分泌：回答施設数 12／対象施設数 18（回答率 66.7%）
- ⑨ 小児専門病院-神経科：回答施設数 14／対象施設数 27（回答率 51.9%）

小児専門病院において比較的高い回答率が得られた。

現在診療経験がある、もしくは過去に診療経験があると回答した施設とその人数は以下の通りである。合計 38 施設における診療経験者数（現在：過去）は、HGPS が 23 名（11 名：12 名）、HGPS 疑が 8 名（4 名：4 名）、他の LP が 18 名（13 名：5 名）であった（表 2）。

同一施設内の複数の診療科から回答があった場合や近隣の医療機関からの回答には同一患者が含まれている可能性が高いため、今後、2 次調査を実施し、重複がないように全例を把握しながら詳細な臨床情報を整理する。

#### D. 考察

HGPS, HGPS 疑い患者, それ以外のラミノパチー患者に対して国内では現時点で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。本疾患に対する新しい治療法に関しては数種類の臨床治験が海外で進行しており、その中ではファルネシル転移酵素阻害薬ロナファルニブは、2020 年 11 月米国食品医薬品局 (FDA) に医薬品として承認された。その後欧州や中国でも承認された。超希少疾患に対する本薬剤の国内承認に向けて、米国の製薬会社と国内代理店と医療者が連携した取り組みを進めている。今後、二次調査を通して本症候群の詳細な疫学情報を明らかにすることで、本邦で薬剤承認後に速やかにすべての患者に治療の選択肢が提案するために本疫学研究を進める予定である。

#### D. 結論

今回、国内一次調査により、国内に約 30 名の HGPS, HGPS 疑い患者, それ以外のラミノパチー患者が、全国各地の専門医療機関で診療を受けていることが明らかになった。今後、二次調査により本症候群の詳細な疫学情報を調査する。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

井原健二：遺伝病と遺伝相談：近未来の小児科のあり方. 小児科(臨時増刊号)63(13), 1506-1512, 2022

##### 1. 学会発表

1) 井原健二：ゲノム医療に向けた遺伝カウンセリングと医療倫理. 第 26 回 東北小児成長フォーラム. 2022 年 1 月 27 日、仙台市 (WEB 開催)

2) 井原健二：小児内分泌医の視点で「早い成熟」と「早い老化」を考えてみよう. 第 9 回 中国四国若手内分泌の会. 2022 年 5 月 14 日、岡山市

3) 井原健二：遺伝性小児内分泌疾患の診断. 第 95 回日本内分泌学会学術総会. 2022 年 6 月 2 日、別府市

4) 井原健二：遺伝性早老症ハッチンソンギルフォード症候群の新規治療薬 lonafarnib：国内承認に向けた取り組み. 第 18 回脳心血管抗加齢研究会. 2022 年 12 月 2 日、大阪市

##### 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://grj.umin.jp/grj/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