

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調査（詳細調査）

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・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希少疾患である。ファルネシル化酵素阻害剤 Zokinvy™ (lonafarnib: ロナファルニブ)の国内承認に向けて、国内代理店とともに PMDA と厚生労働省に各種の申請を進めた結果、令和 5 年度末に承認され令和 6 年度春には治療開始が可能となった。国内承認後に速やかにロナファルニブを全国の患者さんに届けるために、過去 10 年で発症した HGPS, HGPS 疑い患者、それ以外のラミノパチーの患者について全国調査（2 次詳細調査）を実施した。

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、遺伝性早老症の中でも最も症状が重篤な疾患であり、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、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。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超希少疾患である。LMNA 遺伝子の特定の病的バリエーションにより産生される異常ラミン A タンパク質「プロジェリン」が病因である。

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 (AnGes 社) と協議を継続してきた。

一方、本研究班で実施した前回の全国患者の疫学調査から約 10 年が経過した。新規に発症した HGPS, HGPS 疑い患者、それ以外のラミノパチーの患者さんに対し、国内承認後に速やかにロナファルニブを届けるため昨年度に全国疫学調査（一次調査）を行った。本年度は「HGPS 等の疾患の診療経験」があり「二次調査への協力が可能」と一次調査で回答のあった計 15 施設に対し、多機関共同臨床研究の承認後、2 次詳細調査を行った。

B. 研究方法

(1) ロナファルニブの国内承認に向けた協議

ロナファルニブの国内承認に向け、国内代理店 AnGes 社と本班は情報を共有し協議を継続している。国内の薬事承認、保険承認、薬価収載（14 日処方制限解除申請を含む）、指定難病の診断基準の改訂などを並行して進めた。

(2) 全国患者疫学調査（2 次調査）

臨床研究課題名： ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群（HGPS）等患者実態全国調査（2次調査）について、大分大学倫理審査委員会の承認（2646-D12）の後、Creative Survey 社のオンライン調査等を行った。その結果、HGPS 5 名、*ZMPSTE24* 遺伝子異常症 3 名を確認した。その中で 7 名が新規治療薬ロナファルニブの適応患者であることが明らかになった。また過去に診療経験ありと回答された施設から 4 名の HGPS 症例を確認した。

C. 研究結果

（1）HGPS の概要

10 年前の調査時の 1 症例も含めて合計 10 例の HGPS の概要をまとめた。性別は男女各 5 例で、調査時点の年齢の中央値は 12 歳、生存中 5 例、死亡症例は 5 例であった。診断時年齢は中央値 1 歳、死亡時年齢の中央値 15 歳と既報と同様であり、また死亡者の直接的な死因は心不全 2 例、不整脈 1 例、腎不全 1 例だった。遺伝型は、典型的バリエーション(c.1824C>T)が 7 例、非典型的バリエーション(c.1762T>C と c.1968+1G>A)が 2 例、臨床診断例が 1 例であった。調査した臨床症状は、診断基準の皮膚・骨・顔面頭部の変化、成長障害、また合併症として糖脂質代謝、高血圧、脳卒中、心疾患、骨粗しょう症、二次性徴の有無などであり、特に皮膚、骨格、顔面頭部、合併症の 4 項目については 1 歳時の出現頻度は 2~8 割と徴候により差異があったが、10 歳以降にはほぼ 100%の徴候が出現していた。

（2）*ZMPSTE24* 遺伝子異常症の概要

ZMPSTE24 遺伝子異常症 2 例は姉妹例（現在 20 歳と 24 歳）で管理中の同一施設から報告された。診断時の年齢は生後 1 か月と 3 か月と乳児期であり、*ZMPSTE24* 遺伝子異常症についても HGPS と同様の臨床的特徴に関して調査した。その結果、1 歳時

には 2 例とも皮膚の変化と早老様顔貌、10 歳以降には診断基準の徴候すべてが出現していた。成長曲線については、HGPS と *ZMPSTE24* 遺伝子異常の重度成長障害は酷似しており乳児期早期は成長障害が目立たず 1 歳頃から大きく曲線から下方に外れた成長障害を示すことが明らかになった。

（3）HGPS 診断基準等改訂とゾキンヴィ薬事承認
厚生労働省から指定難病の改訂について問い合わせに従い、概要と診断基準の改訂を行った。診断基準の改定案については日本小児遺伝学会（黒澤理事長）の承認を受けた（令和 6 年 1 月 30 日）。

令和 5 年 12 月 8 日に開催された厚生労働省の薬事・食品衛生審議会医薬品 第一部会にて、ゾキンヴィ（ロナファルニブ）の薬事承認について審議の後に了承された。さらにゾキンヴィの 14 日処方制限解除要望書を日本小児遺伝学会（黒澤健司理事長）から提出していただいた。その結果、令和 6 年 4 月 10 日の中央社会保険医療協議会（中医協）において薬価が承認された（50 mgカプセル 91,796.40 円、75 mgカプセル 136,544.00 円）。また DPC 対象からの除外、また 14 日処方制限の解除についても承認された。これにより 50mg および 75mg とともに 30 カプセルが包装されたボトル単位で長期処方が可能となり、その後、ゾキンヴィの発売開始に向けて準備が進められている。

D. 展望

HGPS, HGPS 疑い患者、それ以外のラミノパチー患者の二次調査を通して本症候群の最新の疫学情報を明らかにした。今後、すべての患者にロナファルニブ治療の選択肢を提案する予定である。そのためには内服治療を開始する前の患者さんへの説明用パンフレットや医療者向けの手引書を作成するとともに、医療者のみならず一般市民への疾患啓発活動を進める必要がある。さらに治療開始後の患者さんの長期治療成績調査につい

ては AnGes 社とともに実施準備を進めている。

E. 結論

遺伝性早老症の中でも症状が特に重篤な希少疾患 HGPS に対する治療薬ロナファルニブの国内国内承認を受けた。また我が国の過去 10 年で発症した HGPS, HGPS 疑い患者、それ以外のラミノパチーの患者について全国調査（2 次詳細調査）を行い、疫学情報ならびに臨床的特徴を明らかにした。

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

- 1) 井原健二：遺伝性早老症の最新の知見. 第 143 回 日本小児科学会山口地方会. 2023 年 12 月 15 日、宇部市

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://gr.j.umin.jp/gr.j/hgps.htm>

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