

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・小児科学講座・教授

松尾 宗明 佐賀大学・医学部小児科・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特に重篤な症状を示す希少疾患である。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、国内代理店を通して PMDA（医薬品医療機器総合機構）及び厚生労働省へ各種申請を進めた結果、令和 5 年度末に承認された。さらに令和 6 年度の春には、保険診療としての治療開始が可能となった。また、本研究班が実施した前回の全国患者疫学調査から約 10 年が経過しており、国内承認後に速やかにロナファルニブを全国の患者に届けるため、新たに全国調査（1 次調査）を行い、その後に 2 次詳細調査を実施し、最新の日本人患者の疫学情報と臨床的特徴を明らかにした。以上の結果から、遺伝性早老症 HGPS に対する治療薬ロナファルニブの厚労省承認を受け国内での治療が可能となり、さらに HGPS および *ZMPSTE24* 遺伝子異常症の患者の把握により、速やかな治療開始に貢献できたと結論する。

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希少疾患である。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。

これまで本研究班では、指定難病登録のため
(1) 診断基準の策定ならびに臨床調査個人票と

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。

本研究班では、アメリカ合衆国 FDA 等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) を介して申請を進めた。また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。そして新規に発症した患者さんに対し、国内承認後に速やかにロナファルニブを届けるため「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 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た。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

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェクト症候群 (HGPS) 等患者実態全国調査 (1 次調査) および (2 次調査) について、多機関共同臨床研究を大分大学臨床研究倫理審査委員会に申請し、承認後に実施した。

C. 研究結果

(1) ロナファルニブの国内承認に向けた AnGes 社との協議

第 1 回 : 2021 年 9 月 28 日 : HGPS の疾患説明、未承認薬会議、最新の全国調査の結果説明

第 2 回 : 2022 年 2 月 1 日 : 本研究班で把握する (日本で生存中の) 患者数および施設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を協議した。

第 3 回 : 2022 年 5 月 31 日 : 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 : 今後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 : 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。

その後、2023 年 3 月 27 日付で厚生労働省の希少疾病用医薬品の審査において、lonafarnib は「ハッチンソン・ギルフォード・プロジェクト症候群 (HGPS) 及びプロセシング不全性のプロジェクト・ラミノパチー (PL)」に対する効能効果が認められた。

さらに 2023 年度は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 (2024 年 1 月 30 日)。そして 2023 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) から提出した。

2024 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、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。

(2) 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の把握を目的としたアンケートを行った。

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)

【結果】 1513の医療施設を対象にアンケート調査票を送付し, その中の986施設(65.2%)から回答が得られた。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人数は, HGPSが23名(11名:12名), HGPS疑いが8名(4名:4名), 他のLPが18名(13名:5名)であった。同一患者が含まれている可能性が高いため, 重複がないように臨床情報を整理した。

(3) 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, 15施設の多施設共同研究に関し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, HGPS5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。

【結果】

・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。

・*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。

・成長曲線の比較

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。

D. 考察

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を行い、疫学情報ならびに臨床的特徴を明らかにした。今後、全国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 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。また発売時点で治療対象となる HGPS, *ZMPSTE24* 遺伝子異常症の国内患者の疫学情報ならびに臨床的特徴を明らかにすることができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 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
- 3) 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

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) 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)
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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組み. 第 18 回脳心血管抗加齢研究会. 2022 年 12 月 2 日、大阪市
- 7) 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