

ニーマン・ピック病 C 型の治療認可を求める要望書

平成 21 年 8 月 日

厚生労働大臣

舩 添 要 一 様

ニーマン・ピック病 C 型患者家族の会

ニーマン・ピック病 C 型の治療認可 を求める要望書

平素より難病対策について格別のご高配を賜り、厚くお礼申し上げます。

難病対策の中核は、特定疾患治療研究事業により公費負担制度が実施され、患者や家族の経済的負担を軽減していただいております。

その中の一つであるニーマン・ピック病 C 型は、先天性代謝異常症であるライソゾーム病の一種であり、病状の進行が速い稀少難病です。

罹患した子どもたちは、生まれたときは一見健常児と変わりませんが、徐々に進行し重篤な病態となり死に至る病です。

新しい治療が 1 日も早く受けられますよう、国に於いて対策措置を早急に講じていただきたく、次のように要望いたします。

趣 旨

ニーマン・ピック病（以下NPC）は、長年治療法のない病気とされてきましたが、最近海外で2種類の治療法が承認されています。

欧米では、新しい治療薬の承認「人道的使用」による治験が行われ、効果ありと報告されています。

現在確定診断のついた患者は全国に20名です。少ないゆえに治療薬が開発されても享受することすらできません。

病勢と闘っている子どもたちをただ見ているしかない患者・家族の苦しみは筆舌に尽くしがたく、可能性ある治療法を受けたいとと切に願っています。そして子どもたちに生きる権利を与えて下さい。

理 由

ライソゾーム病は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業の対象疾患として取り上げられている疾患です。近年、ライソゾーム内の酵素の欠損でおこるファブリー病、ゴーシェ病、ポンペ病、ムコ多糖症、ハンター病などでは、酵素補充療法が異例のスピードで認可をいただき、多くの子どもたちの病状は大きく改善されております。

ニーマン・ピック病C型はライソゾーム病の一つで、ライソゾーム／エンドソームの膜に存在し、細胞内の脂質輸送に関わる膜たんぱく質NPC1またはNPC2の遺伝的な欠損により、細胞内にコレステロール、スフィンゴミエリン、糖脂質（ガングリオシド）が蓄積する疾患です。

進行性の疾患であり、脳神経細胞にアルツハイマー病のようにタウたんぱく質が沈着、脳の萎縮、破壊が生じ、歩行・嚥下障害などが出て、速い速度で寝たきりとなります。発症・経過は様々ですが、典型的には幼児期に発症し、多くは10(20)歳前後で亡くなります。¹⁾

現在日本国内で約20名の方が、確定診断を受け闘病していると言われています。確定診断がつくのは難しく、潜在的にはその約5倍である約100名の患者さんがいると思われます。この病気は遺伝病であり、その発症率は1/120,000で、日本では年間に10人弱生まれていると推定されます。

本疾患には、長年治療法がないとされていましたが、ごく最近海外において、以下の治療が試されています。

別表で海外における治療法を記します。

要望事項

- 1 我が国でも **Miglustat** (Zavesca®) をN P Cの治療薬として認可いただきたい。
- 2 **クルクミン**の効果ある摂取方法を確立していただきたい。
- 3 我が国でも **β シクロデキストリン**の投与を可能にするため、患者会側で行う個人輸入に対して、米国の『コンパッションエートユース (C U : Compassionate Use ; 人道的使用)』に準じる認可をして下さい。
あるいは、未承認薬検討会議で討議していただき、開発企業を募集して下さい。

現在、ニーマン・ピック病C型の子どもたちが生存していくためには、この治療を受ける以外にはありません。

進行が速いため、子どもたちには時間が残されておられません。一刻も早く治療認可と協力企業が名乗りを上げやすいような対策措置を、取っていただけるよう強く要望いたします。

【別表】

(1) ミグルスタット (Miglustat) 治療薬の経口摂取

アクテリオン社EUで、2009年ニーマン・ピック病C型の神経症状の治療薬として承認されました。Miglustat (Zavesca®) はスフィンゴ糖脂質合成の第一段階の触媒であるグルコシルセラミドシンターゼを可逆的に阻害し、ニーマン・ピックC型で蓄積しているガングリオシドの蓄積を減らします。そして血液脳関門を通過するため、脳のガングリオシド蓄積による神経障害の治療効果が期待されている薬です。2007年には米・英・豪で治験がなされ、嚥下能力の改善・聴力の安定化・歩行能力低下の遅延が認められました。

本薬剤開発元の Actelion 社の発表²⁾によれば、2009年1月にNPCの神経症状の治療薬として欧州で認可、現在韓国においても認可申請中です。なおゴーシェ病I型に対しては、経口摂取によって症状の進行を遅らせる効果がすでに認められています。

(2) クルクミンの服用

欧米では、ミグルスタットとウコンの併用が一般的となっています。NPCの細胞のライソゾーム内ではカルシウム濃度が低下しています。クルクミンで細胞内カルシウム濃度を上げると、コレステロールの蓄積がなくなりました。マウスへの経口投与で、成長遅延、運動障害などが改善し寿命が延びました。クルクミンは、ライソゾーム/エンドソーム内のカルシウムポンプを阻害して細胞内カルシウム濃度を増加させ、毒性が低く、生体に投与できます。オックスフォード大学の薬理学者で細胞内カルシウムが専門の Dr. Fran Platt のグループから報告されています。

現在家族会でも多くのメンバーが健康食品などを利用して摂取していますが、効果があるとされている量が150mg/kgで、例えば体重20kgで3gが必要。通常売られているウコン120g内のクルクミン含有量が、110mgであり、別の健康食品でも1包70mgの含有量なので、現状では十分な量が得られていないので、より効果のある摂取方法を望みます。

(3) β シクロデキストリンの静脈内投与

β シクロデキストリンは、細胞内のコレステロールの輸送を改善することが期待され、モデル動物の寿命を明らかに延長させることが報告されました。 β シクロデキストリンは、クサリの吸収を効率的にする補助剤（包接剤）として使われ、安全性が高いことが知られています。

2009年2月テキサス大学南西医療センターの Benny Liu らが、論文³⁾を発表し、通常90日前後で死亡するNPCマウスに2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HPBCD)なる環状オリゴ糖を投与したところ、その寿命が著しく延び、120日前後まで生きることが報告されています。この論文では寿命の延びのほか、NPCマウスの多くの組織に蓄積するコレステロール量の速やか減少、肝機能の著しい改善、神経変性の減少も報告されています。HPBCDの投与により、NPCにおける輸送の欠失の改善がみられることは明らかです。

Cyclodextrin (シクロデキストリン) は、ブドウ糖が連なってできたオリゴ糖の両端がつながって輪（環）になった物質です。内径0.7~0.8ナノメートル(nm)の環状構造をとっていますが、その内側は親油性、逆に外側は親水性を示す、たいへん特異な二重構造をもつナノ粒子です。このため他に類を

みない特性に富む、さまざまな作用を示し、わさびのチューブで香りや辛味をとじこめている食品添加剤、消臭芳香剤、コレステロールや CoQ10、 α リポ酸、飽和脂肪酸、DHA/EPA などの中に閉じ込めやすいことからサプリメントやダイエット用のサプリメントなどに多く使われています。原材料は馬鈴薯(ばれいしょ)やトウモロコシのでんぷんから作られており、100%天然素材です。医薬品としても、AIDS/HIV やヘルペス等の他のウイルスを不活性化し、殺す作用もあるため、現在製薬会社が研究中です。

アメリカでは、「人道的使用として」FDA の承認を受け、米国ネバダ州の Renown Regional Medical Center で NPC の双子にこれを点滴静注する治験が 2009 年 4 月から始まっています⁴⁾。この治療によりアメリカの子どもは、話せなくなっていた単語や文章の数が増えていると聞いています。またインドの少女に対しても 2009 年 4 月より治験が始まっています。米国 FDA は 2009 年 3 月 15 日、この治験に対して『コンパッションネートユース(CU: Compassionate Use:人道的使用)』という形で特認しています。現在、 β シクロデキストリンを提供している会社からは、日本政府から「人道的使用」の承認と、アメリカと同じプロトコールで投与するなら、有料で供給できるという返事をもらっています。

この米国での治療に Cyclodextrin を提供する米国 CTD holding 社は 2009 年 6 月 8 日にプレスリリース⁵⁾し、NPC をはじめとするいくつかの疾患の治療研究用途に世界各国から提供を求められており、同社はそれに応じる準備があるとしています。その「各国」には日本も含まれています。

双子の場合、80mg/kg/day 週 4 回投与し様子を見て、週1回投与で 1 ヶ月毎に投与量を上げていき(160→320→400)、現在は 400mg/kg/day まで増やしています。negative な副作用はなく、こどもの単語、文章の数が増えていると報告されています。

この治療薬「 β シクロデキストリン」を提供する米国 C T Dホールディング社は、2009 年 6 月 8 日にプレスリリース³⁾し、NPC をはじめとするいくつかの疾患の治療研究用途に世界各国から提供を求められており、同社はそれに応じる準備があるとしています。その「各国」に日本も含まれています。ちなみに、日本への価格は 100g 495US\$、1 kg 4,400US\$。20kg の体重の場合 190,800 円。

【別紙】

引用資料

- 1) 厚生労働省難治性疾患克服事業 ライソゾーム病（ファブリー病を含む）に関する調査研究班
ホームページ
http://www.japan-lsd-mhlw.jp/lsd_doctors/nimann_pick_c.html
- 2) Actelion 社 プレスリリース
<http://www1.actelion.com/en/our-company/news-and-events/index.page?newsId=1285831>
- 3) Reversal of defective lysosomal transport in NPC disease ameliorates liver dysfunction and neurodegeneration in the npc1 / mouse
PNAS | February 17, 2009 | vol. 106 | no. 7 | 2377-2382
- 4) Addi and Cassi Hempel の Cyclodextrin 治療の詳細を紹介する Website
<http://webofhope.com/>
- 5) 米国 CTD holding 社の発表記事
<http://www.pr-inside.com/ctd-holdings-to-institutionalize-niemann-pick-r1306464.htm>