

FOP Newsletter

Vol.6, No.1, Mar 2015

厚生労働省・難治性疾患克服研究事業
進行性骨化性線維異形成症に関する調査研究班
URL: <http://fop.umin.jp>

事務局:

東京大学医学部附属病院リハビリテーション科
芳賀信彦
〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1
Email: fopkenkyuhan-office@umin.net

Contents:

- ① FOP 研究班 Newsletter 第9号発行のご挨拶
- ② FOP Drug Development Forum 参加報告
- ③ H26 年度 脊柱靱帯骨化症に関する調査研究班 班会議報告
- ④ 次回班会議の案内と問い合わせ先
- ⑤ 研究協力をお願い

「進行性骨化性線維異形成症—多施設共同研究の進捗状況—」

FOP 研究班 Newsletter 第9号発行のご挨拶

Newsletter の第9号 (Vol.6, No.1) をお届けいたします。
まずは事情により前号から期間が空いてしまったことをご説明申し上げます。前号の「発行のご挨拶」では、STAP 細胞開発を大きなニュースとして取り上げました。その後の経過は皆様ご存知の通りです。残念な結果ですが、iPS 細胞の方の研究は順調に進んでいます。昨年9月には理化学研究所の高橋政代先生らが中心となり、加齢黄斑変性という視力が低下する難病に対し、iPS 細胞から作った網膜細胞を移植する手術が行われ、iPS 細胞の世界初の臨床応用として注目を浴びました。骨に関する研究も行われており、やはり9月に京都大学 iPS 細胞研究所の妻木範行先生らにより、軟骨無形成症という低身

長を示す病気、さらに重症で長期生存が困難なタナトフォリック骨異形成症という病気の iPS 細胞を用いた研究から、スタチンという薬が有効である可能性が示されました。これはマウスを用いた研究で、まだ実際の患者さんでは試されていませんが、臨床応用につながり得る研究として注目されています。

本号では、昨年11月にアメリカのボストンで行われた FOP に関する国際会議を中心に報告します。もう一つ、昨年6月14日と11月29日に東京医科歯科大学で行われた「脊柱靱帯骨化症に関する調査研究」班会議についても報告します。

(事務局 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科

芳賀信彦)

FOP Drug Development Forum 参加報告

東京大学医学部附属病院リハビリテーション科 芳賀信彦

昨年11月に IFOPA (International FOP Association) の主催によりアメリカのボストンで行われた国際会議に参加して

きましたので、内容について報告させていただきます。主たる会議は11月21～22日に開催された FOP Drug Development

Forumですが、その前日に FOP Registry Advisory Board Meeting という小さな会議が行われ、私も参加を要請されたので出席してきました。

FOP Registry Advisory Board Meeting には、臨床医 13 名、製薬企業 3 名、IFOPA 関係者 4 名、ソフト会社 2 名が参加しました。これは IFOPA として、患者レジストリー（患者さんのデータベースと考えてよいと思います）を作成することになり、この方向性を話し合う会議でした。オンラインでの登録を可能とし、世界から 800 名以上の患者さんの登録を目指すとのことでした。このレジストリーは、患者さんや家族などが登録する Patient Portal と、医師などの医療者が登録する Medical Portal より構成され、前者は 2015 年初頭、後者は 2015 年中の開始を目指すとのことでしたが、現時点ですべては始まっていません。Patient Portal の内容は、診断、異所性骨化、異所性骨化以外の徴候、QOL、ケアと治療から構成され、6 ヶ月毎に登録を更新するとのことでした。こちらに関しては、ソフト会社よりデモがありました。Medical Portal の内容は、初発の症状、フレアアップの情報などから構成される予定です。この登録システムの目的は情報の収集、集約化にあると思われ、研究者や企業が IFOPA と交渉して、データ提供を受けることを可能にするという説明がなされていました。しかし個人情報の取扱いはまだ確定できていない様子で、超えるべきハードルは多いと感じました。いずれシステムが整う時点で、各国語に翻訳され、日本からの登録も可能になると思われます。

さて Drug Development Forum（写真）の方ですが、これは FOP の治療薬開発に関する大きな集まりで、16 ヶ国から 128 名が参加しました。参加者は臨床医、研究者、製薬企業、IFOPA 関係者等で、日本からは私と埼玉医科大学の片桐先生、

製薬会社の研究者が参加し、他に在米の日本人研究者も参加していました。プログラムの概要は別表の通りですが、初日は朝 8 時半から夕方 6 時まで、二日目は朝 8 時から午後 3 時までスケジュールは目いっぱい、難病の治療薬に関するアメリカやヨーロッパの体制から、様々なアプローチによる FOP 治療薬の開発、そしてそれを市場に出すために臨床試験のデザインまで多くの発表があり、さらに小グループに分かれてのディスカッションもありました。ここでは、現在注目を浴びている FOP 治療薬の治験と、それに至った経緯について、この会議で発表された情報を中心にお伝えします。

2011 年、Nature Medicine という医学雑誌に、RAR γ agonist（レチノイン酸受容体 γ 型の作動薬）が外傷による異所性骨化のモデルマウスで異所性骨化を抑制する、という報告が掲載されました。モデルマウスとは、人と同じ病気を再現したネズミのことです。報告者はペンシルバニアの Thomas Jefferson 大学医学部の Iwamoto 先生という日本人（現在はフィラデルフィア小児病院に勤務）で、今回の会議にも参加していました。この RAR γ agonist のうちの一つの薬物である palovarotene という薬は、慢性閉塞性肺疾患という呼吸器の病気の治療薬として治験が行われたことがあり、人に使用した際の安全性がすでに確立されているものでした。治験とは、医薬品や医療機器の製造販売に関して、法律上の承認を得るために行われる臨床試験のことで、3 つの段階があります。第 1 相試験では健常成人を対象とし、薬の薬物動態や安全性を検討します。第 2 相試験では少数の患者さんを対象に、薬の有効性・安全性・薬物動態などを検討します。第 3 相試験ではより多くの患者さんを対象に、有効性や安全性を検討します。第 2 相と第 3 相の試験では、プラセボと呼ばれる偽薬を使った場合と実際



FOP Drug Development Forum プログラム

【11月21日】

- Regulatory Perspective on FOP Drug Development
- FOP Talks, Session 1: Clinical Trial Design and Biomarkers in FOP
- FOP Talks, Session 2: Natural History of FOP
- FOP Talks, Session 3: Tools for FOP Drug Screening & Development
- Patient Panel

【11月22日】

- Patient-Centered Healthcare: A View of FOP
- FOP Talks, Session 4: Therapeutic Approaches to FOP, Part I
- FOP Talks, Session 5: Therapeutic Approaches to FOP, Part II
- Working Lunch and Discussion Groups

の薬を使った場合の比較を行います。palovarotene は慢性閉塞性肺疾患を対象に第2相試験が行われましたが、有効性が十分とのことで第3相試験に進まなかったようです。その後、RAR γ agonist を FOP のモデルマウスに使用したところ、異所性骨化の抑制に有効であったとの報告が、昨年9月の米国骨代謝学会議でペンシルバニア大学のChakkalakal先生らによって発表されました。これらの研究から、palovarotene を FOP の治療薬として使用する下地ができたわけです。

カナダのClementiaという会社はこのpalovaroteneの権利をそれまで保有していたロッシュ社から譲り受け、FOP治療薬としての治験を始めると昨年7月に公表しました。当初はアメリカの2施設で開始し、今年に入りフランスの1施設が加わりました。これは第2相試験で、15歳以上のFOP患者24名を

対象としpalovaroteneがプラセボを投与します。患者さんにフレアアップが生じると、7日以内に薬の服用（内服薬です）を開始し、これを6週間続けます。この間、薬の効果や安全性に関する様々な評価を行い、異所性骨化が防げるかを検討するのです。最新の情報では、すでに8人目の患者さんがこの治験に加わったとのこと。この治験の結果が出るにはまだ時間がかかるかもしれませんが、楽しみに待ちたいと思います。

Drug Development Forumではこのpalovaroteneだけでなく、治療薬開発に関する多くの報告がされていました。将来的に複数の治療薬が使えるようになり、患者さんの症状に応じて使い分けることができれば、と思いながら、私は日本に帰ってきました。

H26年度 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班 班会議報告

平成26年度より、厚生労働省の研究班に関する考え方が変更になり、FOPに関しては調査研究を中心に、新たに東京医科歯科大学整形外科の大川淳教授が代表を務められる「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班」のもとで活動を継続することになりました。

第1回班会議は6月14日、第2回班会議は11月29日に、いずれも東京医科歯科大学で開催され、FOPに関しては芳賀が多施設共同研究について発表しました。

「進行性骨化性線維異形成症—多施設共同研究の進捗状況—」

東京大学医学部附属病院リハビリテーション科 芳賀 信彦

FOP研究班では平成26年度より、それまで行ってきた研究を整理し、3つのプロジェクトとして進めることになりました。いずれも互に関連しますが、重要な研究です。ここではそれぞれについて概要を説明します。

【Project 1：日本人患者データベース確立】

2008年までの研究班アンケート調査で国内のFOP患者数は60-84名と推定されており、患者さんは比較的少ない医療機関に集中しています。また原因となる遺伝子の解析が埼玉医科大学ゲノム医学研究センターで継続的に行われています。そこで多角的に患者さんの情報を分析し、情報を発信する目的で、患者さんのデータベース構築に着手しました。まずは研究班の

医師が診療している患者さんのデータを登録し、その後患者会等の協力を得ながら対象を広げていく予定です。

現時点で研究班メンバーが診療している患者さんは38名で、そのうち32名では遺伝子解析が行われています。これらの患者さんの診断時年齢の分析では、FOP研究班が発足した平成20年以降は、0歳時に診断がつくことが明らかに多くなっていることが分かっています。

【Project 2：FOP診断基準策定】

従来、FOPのしっかりとした診断基準は存在せず、先天性の母趾変形と進行性の異所性骨化としている論文がほとんどでした。しかしFOPという疾患の周知により、異所性骨化出現

前に診断を受けることが多くなり、また典型的でない症状や経過を示す患者さんの存在も明らかになってきました。そこで、異所性骨化出現前の診断も可能とするような診断基準の策定を進めることになりました。

今までに研究班では、九州大学の中島先生らが足の母趾エックス線所見、名古屋大学の鬼頭先生らが手や頸椎のエックス線所見に関する詳細な報告を行ってきました。そこで特に乳幼児期までの患者さんのエックス線写真を収集し、診断基準を作っていく予定です。

【Project 3：診療・ケアガイドラインの策定】

国際的な組織であるIFOPAは、FOPの治療ガイドラインを公表しています。しかしこれには、日本で入手できない薬剤が含まれる、ケアに関する記述が少ないという問題点があり、また日本語のガイドラインに対する患者さん側からの要望もありました。そこで研究班が主体となり、日本版の診療・ケアガイドラインを作る予定です。これは時間のかかる作業であり、当面は3年間かけて第1版を作る予定です。完成したガイドラインは、研究班のホームページで公開し、適宜修正を加えていくことを考えています。

次回班会議の案内と問い合わせ先

FOPの研究グループが所属する脊柱靭帯骨化症研究班の、平成27年度第1回班会議は6月20日(土)に開催される予定です。参加を希望される患者さんやご家族は、患者会に問い合わ

せるか、研究班の専用メールアドレス（fopkenkyuhan-office@umin.net）までご連絡ください。

研究協力のお願

東京大学医学部附属病院リハビリテーション科 芳賀信彦

FOP研究班では、数少ない患者さんの臨床情報をできるだけ収集し、病態の解明や適切な診療・ケアにつなげるため、様々な研究を行い、患者さんやご家族の方にもご協力頂いています。

患者さん方にご協力頂く研究には、病状や合併症、生活などに関するアンケート調査、病気の評価に関する調査、そして治療に関する調査などが含まれ、それぞれ研究班員の一部または全員が関与して行っています。また、それぞれの研究は、厚生労働省と文部科学省による「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、該当する病院や研究機関の倫理委員会で審査を受けた上で行っています。もちろん個人情報の保護には最大限の注意が払われ、氏名、住所など個人が特定されるようなデータは公表されません。

FOPは患者さんの人数が少ない疾患ですので、一人の方に多くの研究協力依頼が行くことになると思いますが、差し支え

のない範囲で是非今後ともご協力を頂きたいと考えています。

また、患者さんを診察している医療機関の方々にも、研究への協力をお願いすることがございます。この研究も厚生労働省と文部科学省による「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って行っておりますので、ご協力の程宜しくお願い申し上げます。

なお研究に関するお問い合わせは、以下までお願い致します。

連絡先・問合せ先：東京大学医学部附属病院

リハビリテーション科

芳賀信彦

電子メール：FOP 調査研究班専用アドレス

fopkenkyuhan-office@umin.net

住所：〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1