

FOP Newsletter

Vol.11, No.1, Dec 2019

厚生労働省・難治性疾患等政策研究事業
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 14 号発行のご挨拶
- ② FOP 国際診療指針の改訂について
- ③ 令和元年度 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班 第 2 回研究会議報告
 1. 進行性骨化性線維異形成症の多施設共同研究
 2. 進行性骨化性線維異形成症に対する治療薬の開発研究
- ④ FOP 研究におけるトピックス
 1. 2019 FOP DDF/Family Gathering 参加報告
 2. FOP 患者レジストリの状況
- ⑤ 研究協力をお願い

FOP 研究班 Newsletter 第 14 号発行のご挨拶

Newsletter の第 14 号 (Vol.11, No.1) をお届けいたします。前号を発行してから約 1 年が経過しました。この間、国内で行われている FOP 治療薬の治験は進んできましたが、現時点でまだ有効性の確認を含め次のステップには進んでいないようです。一方で、新しい治療薬の治験も海外では進んでいます。本号では 2019 年 11 月に米国オーランドで開催された Drug Development Forum について、参加された片桐岳信先生に報

告していただきます。また今年は、FOP に関する国際的な診療指針が 8 年振りに改定されました。これについても解説させていただきます。本研究班の活動も 10 年を超えました。今後この Newsletter を通じて皆様に情報を発信できればと考えています。

(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 国際診療指針の改訂について

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

2019 年 3 月に FOP に関する国際的な診療指針である「The Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Treatment Considerations」が改訂されました。6 月に細かい修正が加えられたものが、現在 IFOPA (International FOP Association) のホームページに掲載されています。前版は 2011 年に発表されましたので、8 年振りの改訂になります。この診療指針は、世界中の FOP に関する専門家の集まりである The International Clinical Consortium on Fibrodysplasia Ossificans Progressiva が中心となり共同で作っているものです。この組織には現在 13 ヶ国から 22 名が所属しており、アジアからは日本の私他、中国と韓国の医師が参加しています。

今回の改訂ではいくつか新しい章が追加になり、前版にあった内容も更新されています。全部で 111 ページに及ぶ力作で、

FOP の診療に関するあらゆる分野を網羅しています (表)。治療薬については、効果に関するエビデンスに基づき 3 段階に分け、従来試みられていた薬に加え、現在治験が進んでいる薬

表: FOP 国際診療指針の主な構成

1. Abstract
2. Executive Summary of Key Practice Points
3. The Clinical and Basic Science Background of FOP
4. The Pathologic and Pathophysiologic-based Treatment of FOP
5. Special Medical Considerations in FOP
6. Current Treatment Considerations
7. Classes of Medications
8. Emergency Guidelines for 1st Responders, Physicians & Dentists
9. Conclusions

についても記載しています。最後には執筆者の連絡先も記載されており、専門家にコンタクトを取ることが可能になっています。

研究班ではこの診療指針のうち、Executive Summary of

Key Practice Points（重要な実践ポイントのエグゼクティブサマリー）の章を翻訳し、研究班のホームページに掲載しています。本指針の概要を知るにはこれで十分ですので、皆様も是非目を通してください。

令和元年度 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班 第2回研究会議報告

「進行性骨化性線維異形成症の多施設共同研究」

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

11月30日(日)に開催された令和元年度第2回「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究」班の班会議で、「進行性骨化性線維異形成症の多施設共同研究」の発表をいたしましたので、概要をご報告いたします。前回7月の班会議以降の進捗状況を中心に、1)改訂国際診療指針の和訳作業、2)日本における治験の状況、3)患者レジストリ構築の準備と日本人患者さんの状況、を解説いたしました。

1)改訂国際診療指針の和訳作業、に関しては本Newsletterで取り上げていますので、省略させていただきます。2)日本における治験の状況、として、京都大学におけるiPS細胞研究を通じて始まったシロリムス(ラパマイシン)の医師主導治験の状況を報告しました。2017年9月に被検者の組み入れが開始になり、2018年5月に最後の患者さんが登録されています。基本的な治験期間は1年間で、そのうち最初の半年間は「二重盲検期」としてシロリムスの実薬と偽薬(本物の薬と同じ形で薬の成分が入っていないもの)のいずれかが投与され、後半の半年間は全員に実薬が投与されます。1年間経過した後も、原則として実薬の投与が継続します。現在、最初の1年間の結果の分析が進んでいるところです。シロリムス以外では、パロパロテンという薬の第3相治験が国際共同治験として現在

進行中です。2019年6月にオーストリアで開催された学会ではパロパロテンの第2相治験の一部分析結果が発表され、フレアアップ時に計12週間パロパロテンを投与すると、無治療または偽薬群よりフレアアップ後の異所性骨化が約70%減少するとされていました。これら以外にも海外では、Regeneronという会社のREGN2477(Garetosmab)という薬(Activin Aを阻害するヒトモノクローナル抗体、月1回注射で投与)やIpsen社傘下のBlueprint社のBLU-782という薬(ALK2阻害薬、経口投与)の治験が始まっているようです。これら以外にも治療薬の開発は進んでおり、研究成果が待たれるところです。

3)患者レジストリ構築の準備についても、本Newsletterの別項で取り上げていますので、省略させていただきます。研究班が把握する日本人患者さんの状況としては、今までに50名の方の診療にたずさわらせて頂き、うち46名が遺伝子検査を受けています。このうち43名ではFOPで最も多いR206Hと呼ばれる遺伝子変異が見出されています。今後レジストリの構築が進むことで、より多くの患者さんの情報を集約し、日本人患者さんのために役立つ研究が進むことを願っています。

「進行性骨化性線維異形成症に対する治療薬の開発研究」

埼玉医科大学ゲノム医学研究センター 片桐岳信

去る11月30日(日)に、御茶ノ水ソラシティカンファレンスセンターにおいて、令和元年度第2回「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究」班の班会議が開催されました。この班会議において、私共が取り組んでいるFOP治療薬の開発について発表の機会をいただきましたので、その概要をご報告いたします。

FOPの異所性骨化を引き起こす原因は、骨形成のシグナルを伝達するALK2(別名ACVR1)と呼ばれる細胞膜に突き刺さったタンパク質の遺伝的な変異です。FOP患者さんでは、変異ALK2からした骨形成のシグナルが過剰に流れて骨化が起こると考えられています。

私共(埼玉医科大学)は、国立研究開発法人 日本医療研究

開発機構(AMED)のCiCLE事業の支援を受けながら、第一三共株式会社と産学官共同研究として、ALK2を阻害する抗体を開発しました。この抗体は、ALKの7つの仲間(ALK1からALK7)の中でALK2だけを阻害します。

今回、この抗体を用いた研究から、ヒトのALK2とマウスのALK2はどちらも509個のアミノ酸からできた非常によく似たタンパク質であるにもかかわらず、抗体の作用が異なることが分かりました。FOPの変異を持つヒトALK2は抗体で抑制されますが、同じ変異を持つマウスALK2は、むしろ活性が促進されました。この原因を解析した結果、ヒトALK2とマウスALK2の間で異なるたった1つのアミノ酸によることが

わかりました。マウス ALK2 の 1 つのアミノ酸をヒト型に置換すると、ヒト ALK2 と同様に抗体で抑制されました。さらに、これまでに FOP 症例で見ついている 13 種類の変異ヒト ALK2 の活性は、全て抗体で抑制されました。

これらの結果から、我々が開発した ALK2 に対する抗体は、ヒトでも過剰な骨形成のシグナルを抑制する可能性が期待されます。我々の抗体をお届けできるよう、さらに研究を重ねてまいります。

FOP 研究におけるトピックス

「2019 FOP DDF / Family Gathering 参加報告」

埼玉医科大学ゲノム医学研究センター 片桐 岳 信

2019 年 11 月 13 日(火)・14 日(水)、本家ディズニーランドのすぐ側にあるアメリカフロリダ州オーランドのホテルを会場として、FOP 治療薬開発フォーラム (Drug Development Forum: DDF) が開催されました。これは、国際的な FOP の団体である IFOPA (International FOP Association) が主催するもので、2014 年 (アメリカ、ボストン)、2016 年 (アメリカ、ボストン)、2017 年 (イタリア、サルディーニャ) に続く第 4 回の DDF として行われたものです。初日途中からの参加となりましたが、急速な FOP 治療薬に関する研究の進歩を感じることができました。

毎回、FOP DDF には、世界各地から 150 名以上の研究者、医師、製薬企業、患者さん等の参加があります。今年も、20 以上の国から 160 名以上の参加があったそうで、どのセッションも活気に溢れていました。日本からは、京都大学の池谷先生が参加され、北米に在住の日本人研究者も複数参加・発表されていらっしゃいました。

今回のスケジュールは、11 月 13 日(火)・14 日(水)の 2 日間は FOP DDF で、その後 14 日の夜から 17 日(日)まで連続して「FOP Family Gathering (患者・家族交流会)」でした。朝から晩まで丸々 5 日間、世界中から集まった人々が、FOP について情報を交換する会となりました。DDF として開催された 2 日間は、それぞれ 3 つずつのセッションで構成され、各セッションは 4 ~ 6 人の演者のお話がありました (表)。私も、14 日の朝のセッションで研究内容を発表させていただきました。FOP DDF 最終日の 14 日夜には、患者さんやご家族も交えて、口演演題以外も含めたポスター討論が行われました。

既にご存知の通り、FOP の発症原因は、ALK2/ACVR1 の遺伝子変異です。この変異によって、細部に異常な信号が伝達されて骨化が起きると考えられています。そのため、ALK2/ACVR1 の信号を阻害することで、FOP の骨化を抑制しようと治療薬の開発が行われています。

現在、世界で FOP 治療薬として研究が進められている ALK2/ACVR1 の信号阻害薬は、少なくとも 16 種類の化合物あり、そのうち 7 種類は人での治験が開始されているそうです。FOP Family Gathering のプログラムの 1 つでは、製薬企業と患者さん・ご家族とのセッションが設けられていました。

表：2019 FOP Drug Development Forum の
主なプログラム

☑ 11 月 13 日(火)

- ・ Welcome and Opening
- ・ **FOP Talks 1** : Advances in Clinical Investigation of FOP (4 題)
- ・ **FOP Talks 2** : Clinical Concepts for Trial Advancement (5 題)
- ・ Patient Panel : Perspectives on Drug Development
- ・ **FOP Talks 3** : Receptor Targeting in FOP (5 題)
- ・ FOP Community Updates and Day One Closing

☑ 11 月 14 日(水)

- ・ Welcome Back and Opening Remarks
- ・ **FOP Talks 4** : New Therapeutic Approaches in FOP (6 題)
- ・ **FOP Talks 5** : New Directions for FOP (6 題)
- ・ Drug Development Panel : Opportunities and Challenges in FOP
- ・ **FOP Talks 6** : Emerging Investigator Talks (4 題)
- ・ 2019 DDF Closing
- ・ Scientific Poster Reception

Ipsen 社 (転写因子阻害薬 Palovarotene とキナーゼ阻害薬 BLU-782 を開発中)、Regeneron 社 (抗 activin A 抗体 REGN2477 を開発中)、および Keros Therapeutics 社 (キナーゼ阻害薬 KE-047 を開発中) の 3 社が、それぞれの薬や会社の方針等をわかりやすく説明しました。その後の質疑応答の時間には、患者さんやご家族から、薬の副作用、小児での治験計画、薬の費用などに加えて、どうやって複数の薬から 1 つを選んだら良いか、というような質問が投げかけられました。

2014 年の第 1 回 FOP DDF から、毎回のように FOP に関する新しい発見と、新しい治療薬候補化合物の発表があります。第 4 回目の今回は、過去 3 回に比べて、さらに「治療薬開発」色の濃い会議に感じられました。その大きな理由は、製薬企業の発表が激増したことでした。第 5 回の FOP DDF は未定なのですが、次回の FOP Family Gathering は、1 年後の 2020 年 11 月にアメリカテキサス州で開催されるそうです。そこでどのような情報が交換されるのか、今から大きな期待が寄せられます。

「FOP 患者レジストリの状況」

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のように希少な病気の病態解明や治療法開発を進めるためには、患者さんや医療機関が協力して、多くの患者さんの情報を集める必要があります。その1つの方法が、患者レジストリ（登録制度）です。FOPに関しては国際組織であるIFOPA（International FOP Association）が中心となり、FOP Patient Registry というものを構築し、世界中の患者さんが登録可能になっています。一方日本では、難病研究を推進することを目標として、日本医療研究開発機構および厚生労働省の難病研究班が収集した臨床情報や生体試料から得られた情報を集約する情報統合基盤が数年前に構築されました。これは「難病プラットフォーム（Rare Disease Data Registry Japan, 略称 RADDAR-J）」と呼ばれるもので、京都大学が中心となっています。FOP 研究班では日本の FOP 患者さんの情報を集約し活動を進めるために、この難病プラットフォームを用いて患者さんのレジストリを構築することにしました。現在、このレジストリを進めるために関係する組織で倫理審査を受けており、さらに東京大学に事務局を置く準備を進めています。2020 年度中の開始を目指していますので、ここで概略を説明させていただきます。

情報を登録するには、まず普段かかられている医療機関が本レジストリに関する倫理審査を受ける必要があります。FOP

研究班が所属する医療機関ではあらかじめ倫理審査を受けるように準備を進める予定ですが、新たに倫理審査を受けるには、「中央倫理審査委員会」の制度を利用して、長い時間をかけることなく審査が進むようになる予定です。続いて主治医の先生を通じて本レジストリに関する説明を受け、患者さん（患者さん自身が未成年などの場合は、親御さんなどの代諾者）が同意した後に、登録が始まります。登録は医療機関からの情報登録（患者さんの臨床情報や検査結果）と患者さんからの情報登録（診断に至った経過やフレアアップの様子など）から構成され、初回には詳しい情報の登録が必要です。登録は半年毎に行われ、2回目以降は過去半年間の変化の登録が中心になり、半年が経過する前にレジストリ事務局から連絡が行くようになる予定です。また患者さんの同意が得られた場合には、血液検査を行って遺伝子解析を行うとともに、iPS 細胞を樹立します。半年ごとの調査はできるだけ長く継続する予定であり、それにより FOP という病気の経年的な変化が明らかになってきます。また今後 FOP 治療薬の治験がさらに進む場合、このレジストリに集積された情報が役立つ可能性があります。準備が整った時点で、研究班のホームページ等を通じてお知らせいたしますので、是非ご協力をお願い申し上げます。

研究協力をお願い

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治療・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。現在 FOP に対する薬剤の研究が進み、すでに治験が日本で行われています。また本号で書かせていただいたように、FOP 患者さんのレジストリー制度の準備も進んでいます。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」などに従い、該当する病院や研究機関の倫理委員会等で審査を受けた上で行います。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