

FOP Newsletter

Vol.12, No.1, Jan 2021

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 15 号発行のご挨拶
- ② 1. FOP 国内患者レジストリについて
2. FOP に関する治験の状況
- ③ 令和 2 年度 脊柱靭帯骨化症に関する
調査研究班 第 1 回研究班会議報告
1. 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) 多施設共同研究プロジェクト
- ④ FOP 研究におけるトピックス
1. FOP と新型コロナウイルス
- ⑤ 研究班の継続と班会議の状況
- ⑥ 研究協力をお願い

FOP 研究班 Newsletter 第 15 号発行のご挨拶

Newsletter の第 15 号 (Vol.12, 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。この間世の中に起きた一番大きな変化は、言うまでもなく新型コロナウイルス感染症の流行です。私が勤務する東大病院でも、半年以上にわたり多くの対応を余儀なくされており、我々の生活も一変しました。FOP との関係については「トピックス」で取り上げたいと思います。研究班会議もオンラインで行われましたが、

その一部を報告させていただきます。その他、患者レジストリや治験の状況について本号で情報提供いたします。皆様と直接会えない状況がいつまで続くか分からない状況ですが、少しでもこの 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 国内患者レジストリについて

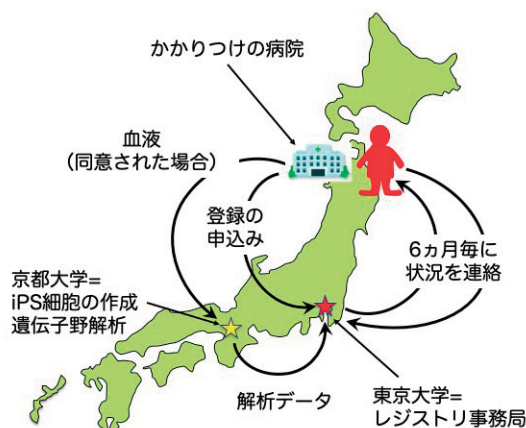
東京大学医学部附属病院リハビリテーション科 芳賀信彦

前号で「FOP 患者レジストリの状況」を解説し、日本の FOP 患者さんの情報を集約し活動を進めるために、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し、2020 年度中の開始を目指していることをお知らせいたしました。その後体制の整備が進み、無事にレジストリの登録が始まりましたので、改めて登録のお願いをさせていただきます。

われわれは 2007 年以来、進行性骨化性線維異形成症 (FOP) に関する調査研究を続けてきました。国内患者数の推計、早期診断につながるレントゲン所見の報告などを行い、難病としての診断基準作成にも関わってまいりました。一方で FOP では異所性骨化を予防する薬剤の研究開発が進み、一部について国

内外で治験が行われています。

この中でわれわれは、FOP の国内レジストリ構築の準備を進め、この度難病プラットフォーム (RADDAR-J) と呼ばれるシステムのもとでレジストリ登録を開始することになりましたので、ご案内させていただきます。元々は昨年度中の運用開始を予定していましたが、関係する機関の倫理委員会承認に時間がかかり、更に新型コロナウイルス感染症の影響を受け作業が遅れたことをお詫び申し上げます。レジストリとは患者さんの情報のデータベースになります。特に患者数の少ない病気では、データベースを構築することが病気の原因究明や治療法開発につながる可能性があります。本データベースでは、患者さんの症状などの情報を医療機関と患者さんご自身 (お子さんでは親御



さん) から、レントゲンなどの検査所見を医療機関から提供して頂くほか、同意が得られた場合には医療機関で採血をさせて頂き、それを京都大学で保管・分析させて頂きます。また、初回の登録後半年毎に、患者さんにアンケートを郵送し、症状の

変化などを答えて頂くことになります。

本レジストリにご協力いただける患者さんは、主治医にその旨をお伝え下さい。主治医が手続きを行った上で、登録の作業が始まります。不明の点がありましたら、以下に記載の問い合わせ先にメールでご連絡下さい。一人でも多くの患者さんの登録を目指していますので、宜しくお願い申し上げます。

なお本レジストリに関しては、京都大学「医の倫理委員会」および東京大学「ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会」の承認を得ていることを申し添えます。

【問い合わせ先】

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) 患者レジストリ事務局
 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科
 メールアドレス: fopkenkyuhan-office@umin.net

FOP に関する治験の状況

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

今まで Newsletter で何度か、FOP における異所性骨化を抑える治療薬の開発や治験に関する状況をお送りしてきました。今年は新型コロナウイルスの影響を受け、全世界的に治験の進行に遅れなどが生じましたが、一方で新たな薬の治験も進んでいます。ここでは製薬企業のホームページ等で公開されている情報を中心に状況を説明します。これら以外にも、治験には至っていませんが、FOP の治療につながる複数の薬剤の開発が進んでいます。

【ラパマイシン】

京都大学 iPS 研究所の戸口田淳也先生が中心となり、ラパマイシン (シロリムス) の治験が国内の複数施設で 2017 年から行われています。ラパマイシンは免疫を抑える薬で、他の病気に対しては既に使用されている経口薬 (口から飲む薬) です。治験に参加した患者さんは、最初の 24 週間 (半年間) はラパマイシンがプラセボと呼ばれる偽薬の投与を受け、その後の 24 週間は全員がラパマイシンを投与されます。すでにすべての患者さんはこれらを合わせた 48 週間の投与期間を終了していますが、薬の効果を検証する期間中、原則として投与を継続しています。現時点で効果の検証を進めているところです。

【パロパロテン】

北米の Clementia 社が主導して開始した治験で、現在はフランスの Ipsen 社が継続しています。パロパロテンは過去に別の病気の治療薬として開発されたものの、有効性が認められずに使用されていなかった経口薬です。海外で行われた第 2 相治験で一定の効果を認め、日本を含む世界中で第 3 相治験

が行われ、2018 年に被験者 (FOP 患者さん) のリクルートが終了しています。しかし小児患者さんで骨の成長に関わる骨端線という部分が正常より早期に閉鎖するという有害事象が報告されたため、14 歳未満の患者さんで治験薬投与を中断することが 2019 年 12 月に公表されました。この影響もあるのか、米国における承認申請の手続きに関する情報は入っていません。

【ガレトスマブ】

米国に本拠地を持つ Regeneron 社が主導する治験です。ガレトスマブ (Garetosmab) は FOP の病態と関係する Activin A を阻害するヒトモノクローナル抗体で、月に一回、注射により投与します。海外で第 2 相治験が行われ、2020 年 1 月に 44 名の被験者に関する初期の解析結果が良好であったと公表されました。第 3 相治験の計画が進んでいましたが、10 月末に治験に参加している複数の患者さんが死亡したため治験を中断することが表明されています。この死亡が治験と関係しているか否かは確認中とのことです。

【BLU-782】

Blueprint 社が開発を進め、ALK2 inhibitor である BLU-782 の権利を Ipsen 社が取得したことが 2020 年 10 月に公表されました。動物実験では、外傷や手術による異所性骨化を抑制することが確認されています。BLU-782 は健常者を対象とした第 1 相治験が終了しており、今後治験が進むものと思われる。

「進行性骨化性線維異形成症（FOP）多施設共同研究プロジェクト」

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

令和2年6月26日(金)に開催された令和2年度第1回「脊柱靱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（FOP）多施設共同研究プロジェクト」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11月の班会議以降の進捗状況を中心に、1) 今までの研究班活動をまとめた総説、2) 日本人患者の状況と患者レジストリ、3) 治験の近況、を解説いたしました。レジストリと治験に関しては本Newsletterの「疾患について」で取り上げていますので、研究班活動をまとめた総説と日本人患者の状況についてここで解説します。

研究班活動をまとめた総説は、Pediatrics Internationalという日本小児科学会の英文誌2020年1月号に掲載されました（Fibrodysplasia ossificans progressiva: Review and research activities in Japan）。このFOP研究班は厚生労働科学研究・難治性疾患克服研究事業である「脊柱靱帯骨化症に関する調査研究」の中で2007年に設立され、整形外科医、小児科医、リハビリテーション科医、歯科・口腔外科医、基礎研究者などで構成されています。この総説では、FOPの近年の状況について、研究班の活動を含めて以下のように解説しました。

【疫学】

世界的には200万人に1人（最近フランスより100万人に1.36人の報告）

日本では60-84人（200万人に0.94-1.31人）、但しアンケート回収率49.5%

【病因】

2006年にACVR1/ALK2のc.617G>A; p.R206H変

異、その後atypicalFOP、FOPvariantの報告

異所性骨化を生じる分子メカニズムの研究が進行し、創薬にもつながる

【臨床／画像所見と診断】

難病としての診断基準を策定

早期診断につながるX線所見を研究班が報告→診断時期の早期化

【障害と生活】

海外からは寿命（中央値56歳）と死因（心不全・呼吸不全が多い）の報告

ADL（日常生活活動）・QOL（生活の質）の経時的変化を研究班が報告

【管理・治療】

医学的管理に関するドキュメント作成に協力

歯科的管理に関するハンドブックを研究班が公表

日本人患者の状況については、研究班メンバーが診療に関与した患者についてまとめました。5つの医療機関で合計51名の患者の診療経験がありますが、うち3名は残念ながら亡くなっています。51名のうち47名で遺伝子解析が行われており、44名ではFOPに最も多いとされるACVR1/ALK2のR206Hの変異が確認されています。残りの3名ではR206H以外の変異が確認されました。今回の班会議では、より詳細な情報は発表しませんが、推計されている国内患者の半数以上を研究班メンバーが把握している可能性があり、研究班では国内患者に関する分析を進めています。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。

FOP 研究におけるトピックス

「FOP と新型コロナウイルス」

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年末に中国武漢での発生が報告された新型コロナウイルス感染症は、2020年1月に日本で初の感染者が確認されて以降徐々に感染者数が増え、現在は第3波が来ています。国内、

海外の医学論文を検索してみると、FOP患者さんが本ウイルスに感染したという報告は見当たりませんが、海外も含めた感染の拡大状況をみると感染者がいる可能性は否定できません。

FOP 患者さんの中には、呼吸機能が低下している方がいますので、感染した場合の呼吸機能の更なる悪化が危惧されます。また、インフルエンザに感染するとフレアアップのリスクが高くなることが以前から知られており、ウイルスの種類は異なりますが新型コロナウイルスに感染した場合もフレアアップのリスク上昇が心配です。このようなこともあり、FOP の診療に関わる臨床医の国際的な組織である International Clinical Council on FOP は 2020 年 3 月 16 日に「FOP 患者家族のコロナウイルス (COVID-19) 予防策」を公表し、その後改訂を重ねてきました。本研究班ではこの資料を和訳し、研究班のホームページに掲載しています。7 月 17 日に改訂されたバージョンでは、PCR 検査の手技によってフレアアップを生じたとの報告がないこと、仕事・学校に行っても良いのか、感染を防ぐにはどうすればよいのか、ステイホームの際の注意点、など

が書かれています。FOP に限らず、通院に伴う感染リスクを考慮して通院を控えることによるデメリットも報告されています。主治医とよく相談し、十分な感染対策をした上で、必要最小限の通院をされるのが良いと思います。

ニュースでは海外でのワクチン接種が報道され、2021 年中には日本でも始まることが期待されています。但し現在報道されているワクチンはいずれも小児に対する安全性が確立されておらず、また筋肉注射で投与されます。筋肉注射を避けるべきとされている FOP 患者さんでどう考えるべきか、を含めて今後「FOP 患者家族のコロナウイルス (COVID-19) 予防策」が改訂されると思います。最新版を IFOPA や本研究班のホームページで確認してください。FOP 患者さんへの感染を防ぐために、家族や介護者がワクチン接種を受ける、という選択肢も出てくるかも知れません。

研究班の継続と班会議の状況

FOP 研究班は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）の一つである「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究」の中で活動しています。2020 年から「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究」の代表者が、筑波大学整形外科の山崎正志先生に変更になり、FOP 研究班も継続することになりました。「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究」では年 2 回の班会議を行い、その中で FOP に関する研究も報告してきましたが、2020 年

度は新型コロナウイルス感染症の影響を受け、2 回の班会議がいずれもオンラインでの開催になりました。

2021 年度の班会議開催は未定ですが、例年 6 月に行われます。参加（聴講）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も始まりました。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」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」等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