

FOP Newsletter

Vol.13, No.1, Feb 2022

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
緒方 徹
〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1
Email: fopkenkyuhan-office@umin.ac.jp

Contents:

- ① FOP 研究班 Newsletter 第 16 号発行のご挨拶
- ② 1. FOP に関する治験の状況
2. FOP レジストリ事業の紹介と進捗
- ③ 令和 3 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. 新型コロナウイルスとワクチン
2. Tin Soldiers を知っていますか?
- ⑤ 研究協力をお願い

FOP 研究班 Newsletter 第 16 号発行のご挨拶

Newsletter の第 16 号 (Vol.13, No.1) をお届けいたします。コロナ禍の影響で病院への通院が困難な状況が続いていることと思います。この間に国内では 2 つの薬剤についての臨床研究がおおむね完了し、その結果を待つ段階となっています。また複数の新規治療薬についての新たな臨床治験の情報も聞かれています。

本号ではこうした治験薬の最新の情報をお伝えすると同時に、埼玉医科大学の片桐岳信先生から治療薬開発の詳細についてのご寄稿を頂きました。また FOP 研究班では治療法開発を促進するために日本国内の患者さん情報を集約するレジストリ

事業を行っており、その活動が本格化した現状についても報告を掲載しています。

これまで 10 年以上にわたって、FOP 研究班の班長を務めてこられた芳賀信彦先生が 2021 年 3 月をもって東京大学医学部附属病院を退任されたことを受け、班長を緒方徹が引き継いでいます。引き続き FOP に関わる医療者のネットワークを密にし、患者さんに適切な情報提供ができる体制を充実させていきたいと思います。

(事務局 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科
緒方 徹)

FOP に関する治験の状況

Newsletter の前号でも、FOP における異所性骨化を抑える治療薬に関して治験の状況をお送りしました。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が続いているようです。ここでは学会における発表や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。IFOPA では、FOP に関係する治験の情報をホームページで公開しています (https://www.ifopa.org/ongoing_clinical_trials_in_fop)。

【ラパマイシン】

京都大学 iPS 細胞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 (偽薬) の投与、その後、実薬の継続投与へと移行して、2021 年 10 月に治験が終了しました。主な有効性評価項目である身体機能評価については、実薬群及

国立障害者リハビリテーションセンター 芳賀 信彦

びプラセボ群の間で明らかな差は認められませんでした。経時的なトラフ血中濃度の推移の解析から、比較的高い血中濃度を 24 週時まで維持した患者さんにおいては、フレアアップの発生及び新生異所性骨の出現頻度が低い傾向にあり、有効性とトラフ血中濃度レベルの関連性が示唆されました。現在は、24 週以降の継続投与データも含めた解析が進んでおります。

【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。

Ipsen 社は米国 FDA (食品医薬品局) に対し 2021 年 5 月に、

FOP の治療薬として palovarotene の承認申請を行いました。しかし FDA より治験結果に関する追加の解析を求められ、承認申請を一旦取り下げることが同 8 月に公表されました。一方、2022 年 1 月 24 日に Ipsen 社は、カナダ保健省が palovarotene を世界で初めての FOP 治療薬として承認したことを発表しました。

【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、2020 年 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。2021 年 9 月に FOP Community に向けて Regeneron 社は文書を発信し、第 2 相治験では鼻出血の頻度が高かったが、ガレトスマブと他の部位の出血や死亡との間に関連性を認めなかったこと、2022 年の早い時期にプラセボ対照の第 3 相治験が行えるように準備を進めていること、を表明しています。

【Saracatinib】

Saracatinib はがんの治療薬として開発された経口薬剤で、AZD0530 とも呼ばれます。FOP の ALK2 受容体を阻害する

ことから、FOP の動物モデルで異所性骨化を抑制することが示されました。がん患者や健常者を対象とした他の治験で安全性・有効性が示されていることから、FOP を対象として第 2 相治験が始まっています。治験はオランダのアムステルダム大学が主導し、欧州の複数施設で行われています。その結果は現時点で公表されていません。

【IPN-60130】

Blueprint 社が開発を進め、ALK2 inhibitor である BLU-782 (IPN-60130) 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 相治験が終了していますが、その結果や今後の予定は公表されていません。

【その他】

IFOPA のホームページ等によると、上記の薬剤以外に、ALK2 阻害剤である BCX9250 (BioCryst 社) の第 1 相治験が順調に終了、日本の製薬会社である第一三共による ALK2 受容体タンパク DS-6016a の第 1 相治験が開始、変異 ALK2 タンパクの活性を阻害する INCB000928 (Incyte Pharmaceuticals 社) の第 1 相治験が行われ第 2 相治験を計画、ALK2 阻害薬である KER-047 (Keros Therapeutics 社) の第 1 相治験が順調に終了し第 2 相治験を計画、となっ

FOP レジストリ事業の紹介と進捗

レジストリとは目的とする疾患の患者さん情報を収集してデータベースとして活用するものです。FOP のレジストリ事業は京都大学を代表機関とし、事務局を東京大学に設置して行っている事業で、厚生労働省の難治性疾患政策研究事業の支援を受けて実施しているものです。

事業の目的は

1. 日本人 FOP 患者さんの特徴、自然経過の把握と国際比較
2. 治療介入の現状把握と効果の確認
3. 今後の治験リクルートに向けた活用
4. 生体試料を用いた基礎研究の発展

であり、患者さんの数が少ない FOP の臨床データを集約することで治療法開発を推進することが大きな目標となっています。

レジストリに参加する際に登録する情報は

1. 登録時の臨床症状、画像所見
2. 登録後から半年ごとの臨床症状 (郵送調査票に回答)
3. 血液検体提出による細胞 (提出しなくても可)

となります。症状の追跡調査は長期に継続して行いますが、途中で終了することも可能です。また、血液検体の提出は自分の細胞を登録することになります。将来的にその細胞から iPS 細胞を作成して薬剤開発や治療への反応性試験に用いるなど、基礎研究に用いることを想定しています。血液検体の提出は任意で、レジストリ全体とは別に参加の意思を確認することになります。

FOP 患者さんがレジストリを希望する場合、まずはこの Newsletter の連絡先となっている FOP 研究班のメールアドレスに連絡を頂きます。そのうえで、以下の 2 つの方法から選んでいただくことになります。

1. 事務局がある東京大学医学部附属病院のリハビリテーション科を受診

2. 事務局から現在の通院先の医師に連絡し、診療情報を収集いずれの場合も、このレジストリ事業の趣旨をご理解頂き同意書に署名して登録することになります。小児の場合、保護者から同意を頂きますが、年齢に応じて本人にも分かりやすく説明をさせていただきます。

レジストリの概要



図は東京から離れた場所にお住いの患者さんが登録する場合の概略です。この場合、事務局 (東京大学) はかかりつけの病院と連絡を取らせていただき、患者さんは東京に受診に来る必要はありません。6 か月ごとの調査票は事務局から直接患者さんの自宅に返信封筒付きで郵送されます。

現在、レジストリの登録者数は 11 名となっています。コロナ禍で病院受診が困難な状況が続いていますが、御協力いただける患者さんは随時下記メールアドレスにご連絡いただければと思います。

FOP 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医局事務局)

メールアドレス: fopkenkyuhan-office@umin.ac.jp

担当: 緒方 徹

「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 医学部 ゲノム基礎医学 片桐 岳 信

2021年11月26日(金)に、脊柱靱帯骨化症に関する調査研究 令和3年度第2回研究会議が開催されました。生憎、新型コロナウイルスの感染拡大のために、前回に続いてオンラインでしたが、私どもも「進行性骨化性線維異形成症に対する治療薬の研究開発」として報告させて頂きました。本 FOP Newsletter でも、内容をご報告させて頂きます。

埼玉医科大学は、2005年から「埼玉医科大学 FOP 診療・研究プロジェクト」を立ち上げ、FOPの発症原因の解明や診断法・治療法の実現に取り組んでおります。2017年からは、埼玉医科大学と第一三共株式会社が共同開発した抗体が、「進行性骨化性線維異形成症 (FOP) に対する革新的治療薬の創出」という課題で、日本医療研究開発機構 (AMED) CiCLE 事業の支援を受けています。今回の研究会議においては、埼玉医科大学・第一三共株式会社・AMEDの産学官共同研究として取り組んでいる、FOPに対する治療薬の開発状況を報告させて頂きました。

ご存知のように、FOPにおける異所性骨化は、ALK2 (別名 ACVR1) という細胞膜に突き刺さったタンパク質の遺伝的変異で起こります。変異を持たない ALK2 は、BMP と呼ばれる成長因子と結合すると、細胞に「骨を作れ!」という信号を送る受容体です。しかし、BMP と形の似ている Activin A という成長因子と結合しても信号は流れません。ところが、

FOP患者さんの変異した ALK2 は、Activin A と結合しても「骨を作れ!」と信号を流すことが発見されました。そこで、FOPに対する治療薬として、ALK2の信号を止めるさまざまな方法が研究されています。

我々は、ALK2に結合して信号を抑制する阻害抗体を開発し、その1つを DaVinci と名付けました。DaVinci 抗体は、ヒトの ALK2 だけでなく、マウスの ALK2 にも結合します。FOPのモデルマウスに DaVinci 抗体を投与すると、予想とは逆に異所性骨が増える結果となりました。一方、DaVinci 抗体はヒト ALK2 の FOP 変異体の信号を抑制することが確認されました。このマウスとヒトにおける違いの原因を追及した結果、マウスとヒトでは ALK2 の細胞内のアミノ酸が2つ異なり、マウスだけが持つアミノ酸の1つが、抗体の作用を逆に変えてしまうことが判明しました。DaVinci 抗体と結合したヒト ALK2 は、抑制された形を保つことができますが、マウス ALK2 は、1つのアミノ酸の違いで細胞内の構造が緩むと考えられます。

最後に、第一三共株式会社がヒト化抗体 DS-6016a を開発し、2021年4月から日本人健常者を対象としたフェーズ1と呼ばれる治験 (JRCT2051200155) を開始したことをご報告いたしました。

FOP 研究におけるトピックス

「新型コロナウイルスとワクチン」

国立障害者リハビリテーションセンター 芳賀 信彦

Newsletter の前号では「FOP と新型コロナウイルス」として、FOP では新型コロナウイルスに感染した場合にフレアアップのリスク上昇が心配であること、International Clinical Council (ICC) on FOP は2020年3月16日に「FOP 患者家族の新型コロナウイルス (COVID-19) 予防策」を公表しその後改訂を重ねていること (和訳を研究会ホームページに掲載)、ワクチン接種が2021年中には日本でも始まるのが期待されているが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が課題であること、などを記載していました。

ご存じのように、新型コロナウイルスは日本でも何度かの大きな流行 (第0波と呼ばれるもの) を経験し、この間にデルタ株、オミクロン株といった変異株が現れました。また世界的にワクチン接種が進んだ一方で、ブースター接種に関してはその必要性、接種時期、効果についてまだ十分な検証がされていません。ここではこの1年間に FOP に関係して分かった新型コロナウイルスとワクチンに関する情報を中心にお伝えします。

2021年3月に ICC on FOP は「新型コロナウイルス (COVID-19) ワクチンに関する推奨事項」を公表し、さらに2022年1月にこれの更新版を作成しました。この中で強調されていることは、「現時点で ICC は、COVID-19 のワクチンを FOP 患者に推奨することもしないこともしない」、「ワクチン接種の決定は個人的なことであり、危険性と有益性の balan

スに基づく」、「一部の国では5歳以上の小児に対するワクチン接種が行われているが、現時点では ICC は、COVID-19 のワクチンを FOP の小児患者に推奨することもしないこともしない」、「ブースター接種を推奨することもしないこともしない」といった部分です。ワクチン接種の判断について明確に示されていない、と感じられるかもしれませんが、これは多くの専門家が慎重に情報を収集し、議論を重ねて作成したものです。また接種をすることにした場合には、最後のフレアアップが収まってから2週間以上空けること、ワクチンの定められた投与方法を守ること (筋肉注射とされているワクチンを皮下に接種することの安全性と効果に関するデータがない)、も記載されています。この文書は研究会のホームページにも掲載されていますので、参考にして下さい。

FOP と新型コロナウイルスに関しては、2021年4月1日に IFOPA が主催するオンラインセミナー (FOP and COVID-19 Webinar) が開催され、芳賀もアジアの代表として参加しました。このセミナーは前述の「新型コロナウイルス (COVID-19) ワクチンに関する推奨事項」公表 (2021年3月) に合わせて行われたもので、記録動画は IFOPA のホームページ (https://www.ifopa.org/fop_and_covid_19_webinar) で公開されています。新型コロナウイルス感染症そのものに関する解説の後、患者・家族等からの質問に答える形で複数の専

門家がコメントしています。この時点では、実際に新型コロナウイルスに感染したり、ワクチン接種を受けた FOP 患者の情報はかなり限られていました。

2021年6月にはクオアチアから、新型コロナウイルスに感染した FOP 患者が初めて報告されました。この患者さんは45歳の女性で、2020年12月に同居家族とともに感染しました。症状は37.5度までの微熱、軽度の咳、疲労感、発汗であり、外来での投薬治療により2週間で症状が軽快しました。しかし症状回復の約4週間後に疲労感や腹痛を感じ、2021年3月には下腹部や頸部に異所性骨化を生じました。

2021年9月にカリフォルニア大学サンフランシスコ校の Edward Hsiao 医師らは世界中から新型コロナウイルスに感染した FOP 患者10名、ワクチン接種を受けた FOP 患者15名の情報を収集し、報告しています。感染した患者は男性5名女性5名で、年齢は17から46歳です。症状は通常の COVID-19 と同様、疲労感、味覚・嗅覚障害、咳、発熱などが多く、1名が入院治療を受けました。2名は COVID-19 の症状に前後してフレアアップがありました。ワクチン接種を受けた患者は男性7名女性8名で、年齢は13から51歳、ワクチンの種類はファイザー10名、モデルナ2名、ジョンソン & ジョンソン2名、その他1名です。接種方法は12名が筋肉注射、1名が皮下注射、1名は1回目目が皮下注射で2回目目が筋肉注射、もう1名は不明でした。全員が ICC on FOP のガイドラインに従い、ワクチン接種後のイブプロフェンかアセトアミ

ノフェンの使用などフレアアップの予防を行っていました。副反応は通常と同様、接種部位の痛みや腫れ、疲労感、頭痛などが多く、1名では接種部位である上腕の腫れや熱感が5日間続き、動きが悪くなったと感じたため、2回目の接種を受けませんでした。接種後に入院したり異所性骨化を生じた患者はいませんでした。

一方で新型コロナウイルスに感染した FOP ではない患者の中に、異所性骨化がみられたとの複数の報告があります。2020年10月にベルギーから人工呼吸器管理を受けた重症患者の4名が肩関節か股関節周囲に異所性骨化を生じたとの報告がありました。スイスからはやはり人工呼吸器管理を受け CT 検査を行った52名の重症患者のうち10名に異所性骨化を認めたとの報告があり、重症新型コロナウイルス感染症と異所性骨化の間に何らかの関係性があるのではと疑われています。

このように FOP と新型コロナウイルス感染症の関係、ワクチンの適応と効果などはまだ十分に分かっていません。新型コロナウイルス感染症のパンデミックが早期に鎮静化するに越したことはありませんが、それまでは次々と開発・承認されている治療薬の動向を含め慎重に見守りたいと思います。前述の「新型コロナウイルス (COVID-19) ワクチンに関する推奨事項」にも書かれていますが、現時点では感染予防として、マスク着用、手の衛生、物理的な距離の確保を継続して下さい。

「Tin Soldiers を知っていますか？」

国立障害者リハビリテーションセンター 芳賀信彦

Tin Soldiers とは、世界中に数多くいると考えられている FOP の診断を受けていない患者を見出して、適切な診断につなげ、更に必要なケアに結び付ける、というミッションを持つ団体で、Amanda Cali という女性が Executive Producer を務めています。彼女の息子さんは FOP 患者であり、息子さんが最初に FOP の診断を受けた頃の孤独感から FOP に関わるさまざまな活動に加わり、2019年頃に Tin Soldiers の取り組みを始めました。Tin Soldiers のホームページの「OUR STORY」には、世界中の患者さんや関係者が出ている素晴らしいドキュメンタリー動画が掲載されています (<https://tinsoldiers.org/our-story/>)。この動画の制作には Tin Soldiers の Director である Odette Schwegler という女性が

関わっています。彼女は Blink Pictures という映像会社のオーナーでもあります。

Tin Soldier というのは、19世紀から20世紀前半にかけてヨーロッパの男の子たちになじみであった、世界中に収集家のいる兵隊のおもちゃ（プリキ製のミニチュア人形）で、FOP 患者さんの体の硬さを優しく表現しているようです。デンマークの作家アンデルセンが書いた童話の題名にもなっています。

Tin Soldiers は昨年、適切な FOP の診断や管理を世界中の医療従事者に伝えるための教育用動画を作成し公開しました。この団体は設立されてまだ期間が短いですが、次々と新たな活動を始めており、今後の展開が楽しみです。是非一度ホームページを覗いてみてください。

研究協力をお願い

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っています。それぞれの研究は、厚生労働省と文部科学省による「人を対象とする生命科学・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 緒方 徹

メールアドレス：fopkenkyuhan-office@umin.ac.jp