

# FOP Newsletter

Vol.14, No.1, Feb 2024

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](mailto:fopkenkyuhan-office@umin.ac.jp)

## Contents :

- 1 FOP 研究班について
- 2 治療薬開発の現状  
各治療薬について
  - ① レチノイン酸受容体アゴニスト  
パロパロテン (Palovarotene)
  - ② ALK2 阻害薬  
Fidrisertib など
  - ③ アクチビン阻害薬  
ガレトスマブ (Garetosmab)
  - ④ mTOR 阻害薬  
ラパマイシン (シロリムス)
- 3 まとめ
- 4 研究協力をお願い

## FOP 研究班について

この NewsLetter は進行性骨化性線維異形成症 (FOP) の診療にかかわる医療者並びに患者さんそしてご家族に、FOP に関する情報をお届けすることを目的に発刊しています。作成にあたって厚生労働省難病疾患対策事業からの援助を受けています。

FOP は四肢体幹そして頭頸部の筋肉に骨化 (異所性骨化) が生じ、体の動きに制限が生じる稀な病気です。これまでの研究で遺伝子の変異が病態に関係していることがわかっており、その遺伝子変異がもたらす細胞機能の変化が筋肉内に骨を形成することにつながると考えられています。推計で日本国内には 50~60 名の患者さんがいると予想されており、全国の小児科、整形外科を受診していることが多いと思います。厚生労働省の難病疾患対策事業の中では国内の患者さんの動向や病気の経過を把握するためのレジストリ制度を 2022 年から運用開始して

おり、これまでに 23 名の患者さんを登録しています。推定される患者さんの数からすると半分以下の数値であり、未診断で経過観察されていたり、病気についての情報を得にくい環境で過ごされている方も多いと予想されます。この NewsLetter は全国の小児リハビリテーション施設、大学関連の整形外科、小児科など患者さんが相談に訪れる医療機関に送付しています。FOP の主症状の一つである足の拇指短縮や診断の困難な異所性骨化などで気になる患者さんがおられましたら、巻末のメールの研究班メールアドレスまでお問合せください。診療上の助言あるいは最寄りの専門施設の紹介などの対応を研究班で行っております。

(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)

## 治療薬開発の現状

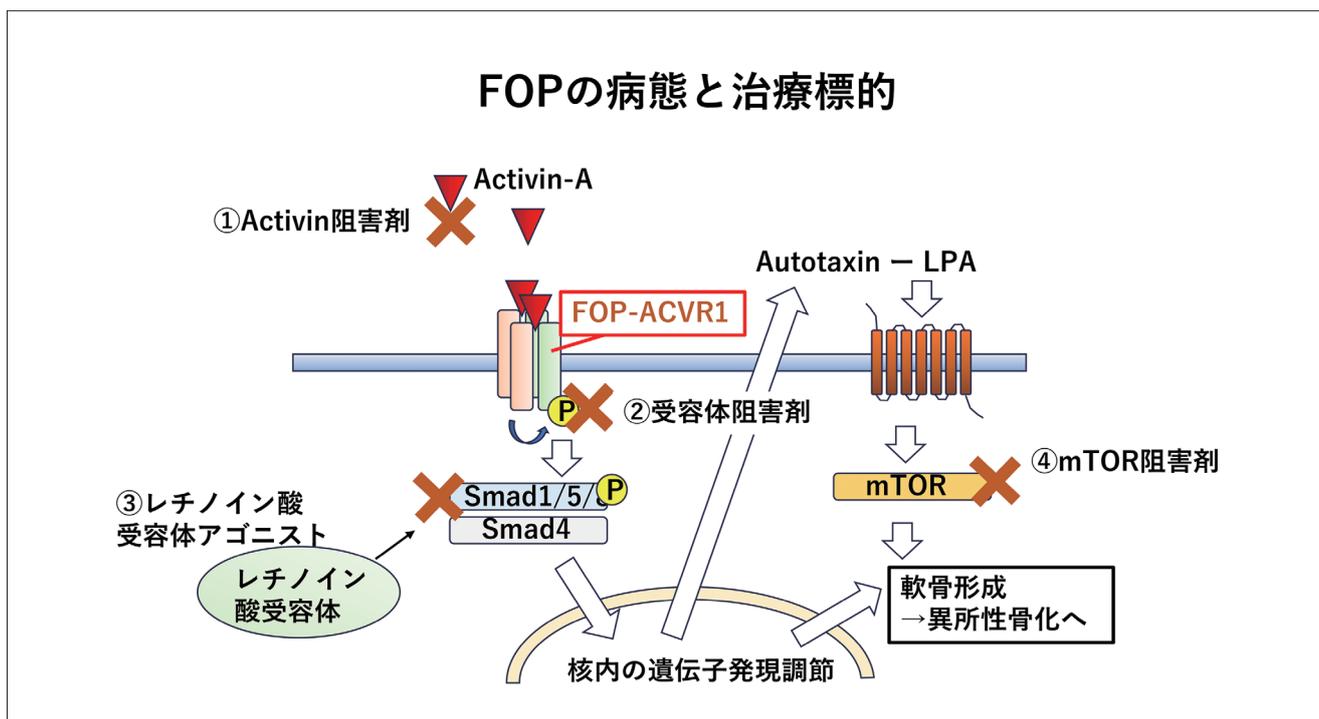
今回は現在臨床試験が進んでいる薬物治療についての情報をまとめさせていただきました。現在、FOP の骨化に対する確

立した治療法はなく、熱感と腫脹を呈するフレアアップの症状に対して、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) や短期間のス

テロイド内服が行われているものの、必ずしも骨化を抑制できているとは言えないのが現状です。今回紹介する薬剤の多くはいずれも「新たにできる骨化の抑制」を効果の目標に掲げて臨床試験が進んでいます。骨化の形成は進行が緩徐で個人差も大きく、臨床試験の結果が出るのにも数年かかることが一般的です。また治療薬の効果を実証するためには一部の参加者が偽薬（プラセボ）を投与されることになり、医療者としては心苦しい面もあります。しかし、そういった中でも治療に向けての確かな情報（エビデンス）が着実に蓄積していくことが治療法の

確立につながっていく道すじになると考えています。

現在様々なアプローチで治療薬の開発と治験が進んでいます。FOPにおける骨化の病態にはACVR1（アクチビン受容体、ALK2とも呼ぶ）の機能変化が関与していることがわかっていことから治療薬の開発もその周辺の細胞機能に狙いを定めたものが中心となっています。下の図は細胞の中でACVR1を中心にそれぞれの治療薬がどこを作用点として狙ったものであるかを示しています。どの治療薬も最終的には骨化に至る細胞内のプロセスを抑制することを意図しています。



各治療薬について（番号は図中に対応）

### ① レチノイン酸受容体アゴニスト

パロバロテン（Palovarotene）

今回紹介する薬剤の中で最も臨床試験が進んでいるのがこの薬剤です。薬の作用としてはレチノイン酸の作動薬（アゴニスト）として働くことで骨化につながる細胞内の情報伝達を抑制するメカニズムが想定されています。世界規模で実施されていた Move 試験が完了し、その結果についてはすでに論文が発表されています。

パロバロテンについては副作用として早期の骨端線閉鎖がみられたことから小児への投与については年齢制限が設けられる見込みとなっています。こうした副作用と効果の balan

スの評価については各国で判断が分かれています。2023年にはカナダの当局が治療薬として認可したというニュースがあった一方で、ヨーロッパでは否定的な意見がでるなど、様々な情報がありました。今後、日本においても保険診療で使用できる薬剤として認められるかの検討が進むと予想されます。

（東京大学医学部附属病院リハビリテーション科

緒方 徹）

### ② ALK2 阻害薬

Fidrisertib など

多くの FOP 患者さんの遺伝子の変異として報告されているのがアクチビンが細胞に作用する際に受け手（受容体）に

おける変異で、この受容体のスイッチが常に ON になっていることが骨化に影響すると考えられています。そこでこの受容体の機能を抑制する薬剤が考案され、その一つが ALK2 阻害剤と呼ばれるものになります。複数の企業によって開発が進んでいますが、現在その一つである Fidisertib の企業治験が複数の国で連携して実施されており、日本でも行われています。内服薬として使用する薬で、効果として新規骨化の抑制が期待される効果となっています。現在、東京大学、名古屋大学、九州大学で参加者の募集が行われています。治験への参加においては新しい治療薬を使用できる長所もありますが、同時に上述の偽薬に割り振られる可能性もあり、また治験であるがゆえに検査や通院頻度も多いことから本人への負担も大きいことも事実です。参加基準は開発企業が定めたものが共通に使われますが、募集の実際についてはそれぞれの治験参加医療機関（名古屋大学病院、東京大学病院など）に問い合わせる必要があります。

（東京大学医学部附属病院リハビリテーション科

緒方 徹）

### ③ アクチビン阻害薬

#### ガレトスマブ (Garetosmab)

パロパロテンや ALK2 阻害薬が細胞の内部に作用して効果を発揮するのに対し、骨化に影響するアクチビンが細胞に作用すること自体を阻害する機序の薬剤も開発が進んでいます。異所性骨化を促進するアクチビン A というタンパクを選択的に阻害するモノクローナル抗体 Garetosmab の FOP に対する有効性について、治験が行われています。Garetosmab はまだ治験薬であり、安全性及び有効性は世界で販売承認を受けていないために、分かっていないことが多いです。こちらは点滴で静脈内投与する薬剤で、4 週に 1 回の投与を継続します。現在第 3 相試験が行われており、世界で最大男女 66 例の FOP 患者の 18 歳以上を対象とし、22 例はプラセボ、22 例は低用量の Garetosmab、22 例は高用量の Garetosmab を投与する二重盲検比較試験になってい

ます。この治験により Garetosmab の安全性と有効性、用量を評価します。投与期間は 1 年の予定ですが、試験期間を延長して投与期間を延長することも可能です。この薬剤により新規に発生する異所性骨化を抑えることを目標とします。FOP の異所性骨化に対する治療効果判定は半年に 1 回全身 CT を撮像して評価する治験で、名古屋大学医学部附属病院や九州大学病院などで行われております。治験はまだ組み入れ段階であり、治験に興味がある方はご相談下さい。

（九州大学大学院医学研究院整形外科 藤原 稔 史）

### ④ mTOR 阻害薬

#### ラパマイシン (シロリムス)

患者さんから作製した誘導多能性幹細胞 (iPS 細胞) を用いた研究から、FOP 患者さんの異所性骨化の発生にアクチビン A というタンパクが重要な働きをしている事がわかり、そのアクチビン A の作用を抑制する薬剤としてラパマイシン (シロリムス) が同定されました。ラパマイシンは、これまでに免疫を抑制する薬剤として、腎臓移植などの臓器移植を受けた患者さんに世界中で広く使用されてきた薬剤で、小児への投与も認められています。日本でも難治性リンパ管疾患に対する使用が認められている薬剤です。従って新規の薬剤と異なり、既に安全性や副作用に関するデータがあることから、FOP に対する薬効が認められれば、適応拡大として比較的早期に患者さんへの投与が可能な薬剤です。そこで京都大学、東京大学、名古屋大学、及び九州大学の 4 つの医療機関での多施設共同研究として、医師主導治験が計画実施されました。

FOP での異所性骨化の多くは、フレアアップの際に筋肉などの軟部組織の中に軟骨が出来ることから始まります。ラパマイシンはこの軟骨が出来る過程を阻害することから、フレアアップの初期の段階から服用することが望ましいと考えられます。FOP の場合、患者さん一人一人で経過が、大きく異なることから、正確に有効性を評価するためには、プラセボを用いた二重盲検試験が必要であるとの結論に至り、ラパマイシンの予防的投与による異所性骨化発生の抑制を念頭にして、24 週

間の二重盲検比較試験とその後、治験参加者全てに薬剤を投与する継続投与試験の二段階の試験となりました。ラパマイシンの投与量は血中濃度を指標に各症例で調整し、有効性判定の指標としては日常生活に関わる項目を点数化したアンケートを用いて、二次的な指標としてCT画像による異所性骨の出現等の評価が行われました。2017年10月に第1例の投与が開始され、最終的には23名が二重盲検期を終了し継続投与期に移行しました。コロナ禍により継続が困難となったこともあり、2021年3月末に継続投与期が終了しました。その時点で各症例の実薬服用期間は最長172週、平均で137週となりました。

FOPの特徴である脊椎や胸郭の変形に伴い、これまで報告されていない副作用が発生した患者さんもあり1例で投与が中止となりました。二重盲検期の結果からは、明らかな有効性は検出されませんでした。ラパマイシンの血中濃度と、治療効果の間に相関を伺わせる結果が得られました。更に継続投与期の結果からも、やはり治療効果と血中濃度の間に相関を示唆する結果が得られており、副作用の点も考慮した上で、FOPに対するラパマイシンの有効性に関して現在、検討が進められています。

(京都大学 iPS 細胞研究所 戸口 淳 也)

## まとめ

本号では治療薬開発の現状についてそれぞれの薬剤について詳しい情報をお届けすることを心掛けました。それぞれの治験が完了して、効果が確認されてから臨床の現場で使えるようになるまでは年単位のプロセスが必要になります。今後も新しい

情報について Newsletter でお届けできればと思います。

(東京大学医学部附属病院リハビリテーション科

緒 方 徹)

## 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