FOP Newsletter

Vol.15, No.1, Feb 2025

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 研究班について

2 FOP 国際臨床評議会（ICC）から
新しいガイドライン示される

身体活動について

慢性疼痛のマネジメント

歯科的緊急処置

骨折時の治療

消化器症状

薬物療法

3 治療薬の臨床導入の展望

●内服薬が承認されたら、だれでも使用することができるのか

● FOP の診断が確定している必要があるか

●複数の薬が認可された場合、どのように使いわけるのか

4 研究協力のお願い

FOP 研究班について

この News Letter は 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頚部の筋肉に骨化（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。この News Letter 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、下記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）
Email：fopkenkyuhan-office@umin.ac.jp

FOP 国際臨床評議会（ICC）から新しいガイドライン示される

FOP 国際臨床評議会（The International Clinical Council on FOP）は 2024 年に FOP 診療のためのガイドラインの更新を発表しました。ここでは 2022 年版のガイドラインからの変更点を中心にその概略を紹介します。

身体活動について：

全年齢にわたって活動性を高めることが推奨されますが、他者によって実施される関節の運動（他動運動）は避けるべきです。歌、水中運動など呼吸機能を活用する活動が推奨されます。コンタクトスポーツなど、皮膚や皮下組織を傷つけたり、過度な緊張がかかる活動は避ける必要があります。

慢性疼痛のマネジメント：

FOP では神経や骨格筋の痛みの他、炎症、骨化病変による圧迫によって痛みが生じることがあります。これに対しては、非薬物治療を含む多面的な治療を行います。時に抑うつ症状に対する治療も疼痛に効果を示すことがあります。

歯科的緊急処置：

口腔領域の腫脹と疼痛が生じた場合、診察やレントゲンにて歯科的異常がなければ FOP のフレアアップを疑い、ステロイドの開始を検討します。もし判断がつきにくい場合は抗生物質とステロイドの同時投与も選択肢となります。

骨折時の治療：

骨折の治療は通常の方針に沿って実施しますが、短期のステロイド投与を行うこともあります。

消化器症状：

FOP では原因が特定できない吐き気や嘔吐が生じることが知られています。高度な側弯症に生じる体重減少には内臓の血流障害（SMA 症候群）が関与していることもあります。

薬物療法：

ステロイドの投与についての考え方に変更はなく、フレアアップやそれが予見されるタイミングで 4 日間の投与が推奨されています。歯科や外科の処置前は予防投与が推奨されています。そのほか、消炎鎮痛薬である NSAIDs や COX-2 阻害薬は、治療効果についてのエビデンスは乏しいものの、症状緩和に用いられるものとして位置づけられています。

既存薬の適応外利用として、重度なフレアアップに対する生物学的製剤（imatinib, tofacitinib, canakinumab, anakinra 等）による抗炎症治療が、エビデンスはないものの、使用が考えられるとの記載がされています。

そして治験薬の中で、Palovarotene が複数の国で承認されたことが追記されています。

詳しい全文は以下のリンクから入手可能です。

https://www.ifopa.org/icc_releases_3rd_edition_fop_treatement_guidelines

（東京大学医学部附属病院リハビリテーション科

緒　方　　徹）

治療薬の臨床導入の展望

この NewsLetter でこれまでお伝えしてきたように、FOP の治療薬治験として内服薬の Fidrisertib と静脈内投与薬の Garetosmab が日本も含めて行われています。また、Palovarotene についてはすでに治験は終了しており、今後、日本国内で保険診療として利用できる薬としての申請が見込まれています。

現時点で、治験中の薬剤の有効性が示されるか、あるいは Palovarotene が国内で承認されるかについては不確定ですが、将来的に複数の治療薬が保険として認められる可能性もあることを踏まえ、その展望を可能な範囲で概説したいと思います。

●内服薬が承認されたら、だれでも使用することができるのか

保険診療での承認となりますので、薬の処方は病院からとなり、担当の医師が内服薬の利用に適していると判断した場合に治療を受けることができます。一般的に薬は承認される際に使用の範囲について条件が付けられ、それに沿って医師が判断することになります。FOP はフレアアップによる骨化の進行することが知られていますが、どのタイミングでフレアアップが起きるか予測することはできません。したがって、新しい薬が承認される際に、①フレアップにかかわらず普段から予防的に内服する（常用する）か、②フレアアップが生じた際に内服する、のいずれかの使用方法が考えられます。これまでの治験薬はすべて常用として治験が行われていることから、①の用法が認められる可能性が考えられます。常用する場合、長期間にわたって使用することになるので、薬の副作用（軽いものも含め）に注意して継続する必要があります。

● FOP の診断が確定している必要があるか

患者さんの多くは遺伝子検査を経たうえで、これまで報告されている遺伝子の変異型に照らして FOP の診断が確認されています。ただし、臨床症状から診断名がつけられている場合もあり、今後治療薬を使用する場合に遺伝子レベルで診断が確定していることが求められるのか、注意が必要です。

なお、現在 FOP の遺伝子検査は保険診療では認められておらず、患者さんの自費にて検査して頂くことになります。

●複数の薬が認可された場合、どのように使いわけるのか

もし Palovarotene が承認されたのちに、Garetosmab や Fidrisertib が承認された場合は FOP に対して複数の治療薬が使える状況になる可能性もあります。どのような薬の使い分けが症状緩和や病気の進行抑制に最も効果的であるかはすぐにはわからないため、引き続き臨床的なデータを蓄積していくことになります。当面、国際的な臨床報告も踏まえながら、担当医師が個々の患者さんの状態を判断して薬を使い分けることになると予想されます。

薬剤の使い方や効果を検証していくためには、臨床データの蓄積が欠かせません。FOP 研究班では現在、患者さんを登録するレジストリ事業を行っており、郵送で症状の推移についてのデータを患者さんから定期的にいただいています。薬の効果を確認するためには、今後レジストリの調査内容や、データの集め方の見直しが必要になるかもしれません。患者さんやご家族の方に情報を共有させていただきながら、最も効果的な薬剤管理方法を見出せるよう研究班で検討したいと考えています。

（東京大学医学部附属病院リハビリテーション科

緒　方　　徹）

研究協力のお願い

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 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