clementia

FOP に関わる皆様へ

この度は当社の第 2 相臨床試験の重要な結果を皆様にお知らせする機会を得て非常に嬉しく思っております。この試験では、全体として、統計的学的に有意ではなかったものの、palovarotene の使用により骨減少および症状の軽減に肯定的な傾向が見られました。プラセボ対照第 2 相用量範囲探索試験の 40 名の被験者において以下が認められました。

- 忍容性の問題による投与量の減量の必要はなく、試験の中止もありませんでした。
- プラセボ群の被験者は、palovarotene 10/5 mg 治療群に比べ、異所性骨化（HO）形成のリスクが 2.6 倍でした。また、どちらの palovarotene 治療群も、プラセボ群に比べ、新たな HO の形成量は低減しました。
- palovarotene に関連して、再燃に伴う疼痛の減少（患者報告による評価）、再燃の寛解までの時間の減少が認められました。

全体として、我々は palovarotene の効果の測定方法ならびに第 3 相臨床試験での palovarotene の有効性の実証方法を決定するという、開発プログラムの第一の、そしておそらく最も困難な目標を達成しました。この後、臨床開発プログラムの次の段階に進み、FOP と共に生きる人々のための治療薬を提供するという目標に向かってさらに邁進したいと考えております。

第 3 相臨床試験を 2017 年に開始し、世界中で患者様を募集する予定です。当社は現在、この第 3 相臨床試験の計画およびデザインを行うほか、外科的切除試験の実施についても検討しています。それに伴い、規制当局との協議を行い、これらの試験デザインが規制当局の期待に確実に沿うものとなるようにいたします。

世界のほとんどの地域において、Clementia などの治験依頼者は、患者様の「感覚、機能、または生存」に対する治験薬の効果を実証し、統計学的有意性を示すため、適切で良好な対照を設定した治験を実施することが要求されています。上述の通り第 2 相臨床試験で肯定的な傾向が認められているにしても、これは高いハードルと言えます。しかし、当社は断固としてこの目標を達成する所存です。

Clementia の全社員が、皆様のお話から、ご協力から、気概から、日々触発され続けています。この試験や当社の他の臨床試験に参加された皆様すべてに感謝します。皆様は今までもこれからも、FOP に関わる人すべてに答えと希望を与えておられます。皆様は私たちのヒーローです。また、これらの結果を生み出すために懸命な努力を重ねた世界中のすべての専任の臨床試験チームにも感謝したいと思います。

作者不詳ですが、次のことばを送ります。「何があっても、希望を持ってください。どんな細い糸も、ねじって束にすると丈夫なひもになります。心に希望の錨を下ろしましょう。これはあなたの物語の終わりなどではなく、可能性があるのです。心の変化が、あなたを穏やかな岸辺に連れて行ってくれます」

ありがとうございました。

Clarissa

clementia

Clementia が進行性骨化性線維異形成症患者の治療に関する palovarotene の第 2 相臨床試験の重要な結果を発表

カナダ（モントリオール）、2016 年 10 月 14 日 - Clementia Pharmaceuticals Inc.は本日、進行性骨化性線維異形成症（FOP）の治療薬 palovarotene の第 2 相臨床試験の重要な結果を発表しました。FOP は筋肉や軟組織における異所性骨化（HO、骨格外に形成される骨）の蓄積により、次第に関節が拘縮し、動きが制限され、機能の喪失、身体障害、および早期死亡に至る可能性のある、非常にまれですが重篤な疾患です。プラセボ対照試験の被験者 40 名において、いずれも統計的有意に達していないものの、palovarotene に関連して、新たな HO を発現した被験者の割合の減少、新たな HO 形成量の減少、再燃に伴う患者報告による疼痛の減少、FOP に関連した再燃の寛解までの期間の減少など、いくつかの肯定的な傾向が認められました。Palovarotene の忍容性は良好で、すべての被験者が 12 週の試験期間を完了し、非盲検継続投与試験に登録しました。

「この画期的な臨床試験の結果は有望であり、以前報告された palovarotene の動物実験で観察された結果を非常に良く反映しています」と治験責任医師である Frederick Kaplan 医師（Isaac & Rose Nassau 整形外科分子医学教授兼ペンシルバニア大学ペレルマン医学大学院の整形外科分子医学部長）は述べました。「本試験はわれわれの FOP に対する知識を大幅に高めました。FOP に関わるすべての人々にとって大きな前進です」

12 週間の第 2 相試験では被験者を次の 3 用量群に無作為に割り付けました：Palovarotene 10 mg を 2 週間投与後 5 mg を 4 週間投与（10/5）、5 mg を 2 週間投与後 2.5 mg を 4 週間投与（5/2.5）、またはプラセボ投与。治療は再燃の 7 日以内に開始し、ベースライン時、治療の終了時（6 週）、6 週の観察期間後（12 週）に評価を実施しました。プラセボ群の被験者は、palovarotene 10/5 mg 治療群に比べて HO 形成のリスクが 2.6 倍高く、どちらの palovarotene 療法もプラセボに比べ新たな HO の形成量は低減しました。10/5 治療群の被験者では、再燃に伴う疼痛の大きな改善が報告され、全体的な再燃症状の持続期間が減少しました。粘膜皮膚に関する有害事象の発現率が用量依存的に増加したものの、忍容性の問題により投与量の減量が必要となった被験者はおらず、試験を中止した被験者もいませんでした。

この第 2 相試験の全結果は、来年公開予定です。Clementia は、第 2 相継続投与試験および継続中の自然経過に関する観察研究において、重要なデータを継続して収集します。これらの試験のデータを用いて、2017 年に開始予定の第 3 相臨床試験がデザインされます。「本試験の患者において palovarotene の忍容性が認められ、10 mg の用量で安全性の理由による中止がなかったことは、第 2 相非盲検継続投与試験を実施し、投与日数を延長する上で喜ばしいことです」と Clementia の CMO である Donna Grogan 医師は述べました。また、この継続投与試験では、ペンシルベニア大学の Penn and The Children’s Hospital （CHOP）の研究者が実施した新たな試験および終了した第 2 相試験の所見に基づいて、長期連日投与を導入しました。

長年の実験研究の積み重ねにより、この臨床試験への道が開かれました。筆頭研究者である Maurizio Pacifici 博士（CHOP の整形外科研究所長）と共同研究者らは、初めて palovarotene が

ヒトの FOP のトランスジェニックマウスモデルにおいて強力な生物学的効果を生成し、著しく HO を阻害することを明らかにしました。「これらの結果は、本試験において palovarotene による FOP 患者の異所性骨化阻害を評価する上での基礎および理論的根拠となりました」と Pacifici 博士は述べました。

「患者、その家族、研究者、およびその研究チームに感謝しております」と Clementia の CEO である Clarissa Desjardins は述べました。「FOP の有望な治療法を開発することは、われわれが熱望であり目標です。すべての FOP 患者に必要とされる有望な治療法を提供するために、これからも可能な限り迅速かつ厳密に邁進します」

palovarotene と Clementia の臨床プログラムに関する詳細は clementiapharma.comでご覧いただけます。

編集者注：Kaplan 医師は利益相反事項がないことを宣言しており、Clementia の第 2 相試験のグローバル治験責任医師でもあります。

進行性骨化性線維異形成症（FOP）について

FOP は筋肉や軟組織の異所性骨化（HO）を特徴とし、重度障害を伴うまれな先天性ミオパチーです。異所性骨化とは、正常な骨格外に形成される骨のことで、FOP の進行に伴って、関節の拘縮により動きが制限され、蓄積すると機能の喪失、障害、および早期死亡に至る可能性があります。FOP を有する新生児には、ほぼ全例に特徴的なつま先の奇形があり、両方の足の親指が短く、内側に曲がっています。FOP は、骨の成長と発達を制御する主要な経路である骨形成（BMP）経路に関与する BMP の I 型受容体または ALK2 受容体の活性亢進をもたらす ACVR1 遺伝子の変異が原因です。FOP には現在承認された治療法はありません。

Palovarotene について

Palovarotene は、FOP の治療薬として研究されているレチノイン酸受容体 γ アゴニスト（RARγ）です。FOP のマウスモデルを用いた非臨床試験では、palovarotene は損傷誘導性の、および自然発生した異所性骨化をいずれも阻害し、運動性を維持し、骨格の成長を回復させました。Palovarotene は、FOP の治療薬として米国食品医薬品局（FDA）からファストトラック指定を受けるとともに、FDA および欧州医薬品庁（EMA）の両方からオーファンドラッグ指定を受けています。

Clementia Pharmaceuticals Inc.について

Clementia は治療法のない疾患を有する人々に治療を提供することを目指した臨床段階のバイオ医薬品事業を行う企業です。同社は、進行性骨化性線維異形成症（FOP）や他の疾患を治療するために、その最有力候補である新たな RARγ アゴニストである palovarotene を開発しています。詳細については、www.clementiapharma.com をご覧ください。

clementia

最終的なよくある質問、第 2 相試験の重要な結果の通知予定については http://clementiapharma.com/clinical-trials/に掲載します。

Clementia が、進行性骨化性線維異形成症を対象とした palovarotene の第 2 相臨床試験の重要な結果を報告します。

我々の第 2 相プログラムは FOP 患者さんおよび医療関係者の皆様なしでは成功することができませんでした。FOP 患者さんおよび医療関係者の皆様に感謝申し上げます。臨床試験担当医師、臨床試験チーム、および被験者、家族や介護者の皆様には、プログラム全体を通して我々を先導し、サポートし、協力し、参加していただきました。第 2 相試験には 40 名、自然経過に関する研究には約 100 名の患者さんを登録しました。この試験および研究のいずれにおいても、この疾患を理解し、治療法を開発するために役立つ知識が得られ、FOP に関わる人々の目標に向かって前進することができました。

1. Clementia の第 2 相試験の目的は何でしたか？

   回答：FOP 臨床プログラムの目的は、FOP 治療薬としての palovarotene の販売承認を支持するエビデンスを得ることです。第 2 相試験の目的は、palovarotene は再燃後の異所性骨化（HO）を阻害するのか、それはどの用量で可能なのか、どのような副作用があるのかを検討することにより、第 3 相登録試験をデザインするための情報を得ることでした。

2. 第 2 相試験では何が認められましたか？

   回答：この試験ではいずれも統計的有意に達していないものの、いくつかの肯定的な傾向が認められました。

   - プラセボ対照第 2 相用量範囲探索試験の 40 名の被験者において、忍容性の問題による投与量の減量の必要はなく、試験の中止もありませんでした。
   - プラセボ群では palovarotene 10/5 mg 治療群に比べ、HO 形成のリスクが 2.6 倍でした。また、どちらの palovarotene 治療群も、プラセボ群に比べ、新たな HO の形成量は低減しました。
   - palovarotene に関連して、再燃に伴う疼痛の減少（患者報告による評価）、再燃の寛解までの時間の減少が認められました。

3. FOP 臨床プログラムの次の段階はどのようなものですか？

   回答：

   - 第 3 相登録試験および外科的切除試験をデザインしており、2017 年のできるだけ早い段階で実施することを計画しています。
   - 我々は、すべての FOP 患者さんに必要とされる有望な治療法を提供することを目標として、患者さん、医師、および規制当局を含むすべての利害関係者の協力のもと、前進し続けます。