

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 相パート A 非盲検継続投与試験では良い傾向が継続

カナダ(モントリオール)、2017年3月28日 - Clementia Pharmaceuticals Inc.は本日、進行性骨化性線維異形成症(FOP)の治療における palovarotene の第2相パートA非盲検継続投与(OLE)試験の予備結果を発表しました。二重盲検プラセボ対照第2相試験に参加した計40名の被験者が、OLEパートAに参加することとなり、この試験でこれらの被験者は、さらなる再燃が見られた際に、一時的な palovarotene の投与を受けました。予備的データは二重盲検第2相試験で得られた結果を裏付けるものでした。これら2つの試験のデータをまとめて見てみると、palovarotene の投与による新たな異所性骨化(HO)の形成の割合は、プラセボよりも約50%低いことがわかりました。また重要なことに、新たなHOの形成量は、プラセボ群の被験者と比べて palovarotene 治療被験者のほうが70%低減していることがわかりました。Palovarotene は用量漸減や試験の中止を要する患者さんにおいて良好に忍容されることはありませんでした。現在49名の被験者がOLEパートBに参加しており、この試験では palovarotene 治療群を長期にわたって評価しています。

「FOPに関わる人に対する思いは、我々の研究への関心を高めます。」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。「これらの試験の進行内容には勇気づけられ、来る第3相ピボタル試験を楽しみにしているところです。」Kaplan 医師は Clementia の第2相試験のグローバル治験責任医師です。

FOPは、体や関節全体の骨のセグメント、シート、およびリボンに蓄積される進行性異所性骨化(HO)が特徴で、これにより動きが徐々に妨害され、最終的には機能の欠損、障害、早期死亡のリスクを引き起こすまれな遺伝子状態です。palovarotene 等の RAR γ 選択的アゴニストは、上流の炎症要素に影響を与え、変異した ACVR1 遺伝子の下流エフェクター(すなわち、Smads 1、5、および8)を阻害し、前軟骨形成間葉系幹細胞を非骨性軟部組織の運命にリダイレクトすることでHOを抑制します。FOPに対して palovarotene を試験する根拠は、palovarotene を含む RAR γ アゴニストが軟骨形成を阻害し、最終的にはHO¹の形成も阻害する可能性を明らかにした内容が、2011年のNature Medicineで出版されたことに基づきます。前臨床のトランスジェニックマウスモデルを用いた広範な試験にて、palovarotene が損傷誘導性の、および自然発生したHO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たことが明らかになりました²。

この第2相プログラムは、palovarotene の生物学的効果を、実験室の動物から病院でのFOB患者さんに転換して示すためにデザインされました。したがって、Clementiaは4つの用量の異なる治療群をさらに評価し、多くの異なる方法且つ異なる条件でHOを測定しました。これまで収集されたデータは、ClementiaのFOP臨床研究における先駆的経験となり、来る第3相ピボタル試験のデザインのための蓄積された知識となります。「我々は積極的な目標を持っており、適応可能な第2相デザインにより、今後のピボタル試験を報告するために用量の異なる治療群を評価し、他にも様々な評価を行うことでこれらの目標に対応することができました。」と、Clementiaの最高開発責任者である

¹ Shimono K, Tung W-E, Macolino C, et al. Potent inhibition of heterotopic ossification by nuclear retinoic acid receptor-gamma agonists. *Nat Med.* 2011;17(4):454-460. doi:10.1038/nm.2334.

² Chakkalakal SA, Uchibe K, Convente MR, et al. Palovarotene inhibits heterotopic ossification and maintains limb mobility and growth in mice with the human ACVR1R206H fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) mutation. *J Bone Miner Res.* February 2016:n/a - n/a. doi:10.1002/jbmr.2820.

Jeff Packman は述べました。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。OLE はパート A および B から構成され、用量範囲はこのまま継続されます: 骨格が成熟した被験者においては、パート A では再燃に対して 10/5 治療群を評価し、パート B では再燃時に palovarotene 5 mg を長期連日投与し、28 日間にわたって 20 mg まで増量し、その後 56 日間 10 mg の投与を行い、骨格が未成熟の被験者は再燃時の用量でのみ治療を行いました。

「FOP に関わる人々の歴史の中で、今重大な分岐点に立っています。初めて薬剤を第 3 相で試験しますが、この疾患のたどってきた道筋が変わる可能性を秘めています。当社が行った第 2 相臨床試験で認められた有効性シグナルがこの第 3 相でも維持された場合、本剤は FOP に対して最初に承認された治療となる可能性があります。FOP に関わる皆さんの努力のおかげで、すべての FOP 患者さんに palovarotene をご提供するという我々の使命に一步近づくことができました。」と Clementia の CEO である Clarissa Desjardins は述べました。

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: Frederick Kaplan 医師は利益相反事項がないことを宣言しています。

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 (RAR γ) 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 RAR γ 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。

メディアお問い合わせ先:

Eric Grinstead

Clementia Pharmaceuticals Inc.

+1 (857) 226-5584