

MO-Ped 試験のよくある質問

1. MO、HMO、HME、および MHE はすべて同じ病気ですか？

はい。多発性骨軟骨腫(MO)には、遺伝性多発性骨軟骨腫(HMO)、多発遺伝性(または遺伝性多発)外骨腫(MHE または HME)、家族性外骨腫など、さまざまな名称があります。そのさまざまな名称は、MO で発症する骨の成長を表現するのに使用している「骨軟骨腫」または「外骨腫」と、病気の遺伝性の性質から来ています。後に骨化する(骨になる)軟骨が成長し形成される状態を医学上より正確に説明しているため、骨軟骨腫のほうが好ましいので、本ドキュメントでは、この状態を言及するのに多発性骨軟骨腫(MO)という用語を使用します。

2. MO-Ped 試験とは何ですか？

MO-Ped 試験[Multiple Osteochondromas in Pediatrics(小児における多発性骨軟骨腫)]は、小児患者さんにおいて、palovarotene の 2 つの用量とプラセボ(砂糖の丸薬)を比較し有効性および安全性を評価することがデザインされた第 2 相国際臨床試験です。各患者さんは 2 年間治療薬の投与を受けることになります。最終来院または予定されているフォローアップ治療を含むすべての試験が完了したときに試験は終了します。MO-Ped 試験を完了する全ての患者さんがフォローアップ試験の登録対象となることができます。このフォローアップ試験では、登録された全患者さんが palovarotene の投与を受けることになります。palovarotene 治療の有効性が予想外に大きい場合、治療は 1 年目の中間解析時点で、早期終了することがあります。

3. MO-Ped 試験には誰が参加できますか？

MO-Ped 試験には、2 歳～14 歳の男女の小児患者さんが登録し、骨軟骨腫の形成およびその他身体機能と生活の質に影響を及ぼす関連事象に対する palovarotene の効果を評価します。palovarotene が新たな骨軟骨腫の形成および成長を阻害する効果があるかどうかを調べますが、この症状は、成長板の活動期にのみ発症すると考えられています。14 歳および骨年齢の限界であったとしても、成長板が活動している間に少なくとも 2 年間は観察することが可能となるでしょう。全ての患者さんは体重が最低 10 kg であり、exostosin1 または 2(Ext1 または Ext2)の変異のある多発性骨軟骨腫(MO)の遺伝子診断を中央検査室で確認する必要があります。自然突然変異の患者さんと遺伝性突然変異の患者さんの両方が本試験の対象となります。

遺伝子検査はスクリーニング来院中に実施しますので、MO-Ped 試験への参加に関心がある方は試験開始前に遺伝子の検査を受けている必要はありません。

また、患者さんは以下のいずれかに定義されている症候性の MO である必要があります：

- 直前の 12 ヶ月に発症した新たな骨軟骨腫または肥大。
- 痛みを伴う骨軟骨腫、骨格奇形、または関節の動きの制限。
- MO に関連した合併症の過去の手術。

この他の組み入れ基準および除外基準については、www.clinicaltrials.gov からご覧になれます。また、試験に参加する患者さんは試験来院および適格評価に応じる必要があります。これについては、治験担当医師から説明させていただきます。

4. MO-Ped 試験の目的は何ですか？臨床評価項目は何ですか？

MO-Ped 試験の目的は、MO 患者さんにおいて palovarotene の 2 つの用量療法の有効性および安全性を評価することと、24 ヶ月間にわたる palovarotene での治療により骨軟骨腫の新たな形成、骨軟骨腫の形成量、新たな四肢変形または悪化、MO に関連した手術が低減するかどうかを判断することです。

5. Palovarotene とはどのようなものですか？

Palovarotene はレチノイドと呼ばれる化合物群に属する治験薬です。特に、選択的レチノイン酸受容体 γ アゴニスト (RAR γ) に分類されています。Clementia では、多発性骨軟骨腫 (MO) および進行性骨化性線維異形成症 (FOP) として知られているもう一つの骨の希少疾患の経口投与治療薬として palovarotene の開発を行っています。

これまでに palovarotene の研究は、健常ボランティア、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者さん、FOP 患者さんなど、800 名以上を対象として行われています。小児の FOP 患者さんからの安全性情報は収集されています。副作用は皮膚および粘膜 (鼻および口の内側の膜) では発症していますが、その他身体の臓器では発症していません。特に、皮膚の乾燥、唇の乾燥、かゆみ、発疹、発赤、口の痛み、脱毛などが見られます。概して、このような皮膚粘膜および皮膚の副作用の件数、強度、期間は、palovarotene の用量が増えるにつれて増加しました。これら副作用の大半は軽度か中程度のものであり、ほとんどの場合、必要に応じて皮膚潤滑剤、リップクリーム、抗ヒスタミン剤を用いて治療したり、palovarotene の用量を減らして対処することで、消失または改善しています。

骨および骨格の成長に及ぼす影響は小児患者さんにとっては特に重要なことです。Palovarotene を投与された若年期の動物では、特に高用量が投与された幼若の動物において手足の骨に軽度の短縮が認められました。MO - Ped 試験で使用される用量では、認められる可能性がある異常は軽度で、治療の中止後には少なくとも部分的には元に戻ると予測されています。FOP 試験では、症状の再燃時に一時的に高用量治療を受けた成長期の小児患者さんにおいて成長板および線形成長の検査を実施しました。大半の患者さんにおいて、骨年齢、線形成長および膝の成長に適切な増加が認められました。どの患者さんにも成長板の早期閉鎖は認められませんでした。MO-Ped 試験では、骨への影響および成長の安全性モニタリングを行い、起こりうる成長への副作用を特定します。

6. 治療薬はどのような方法で投与されますか？

Palovarotene は 1 日 1 回錠剤での投与になります。具体的に言うと、粉末剤が詰まったゼラチン状のカプセルをできれば 1 日の最初の食事の後に服用していただきます。十分食事を摂ったほうが薬の吸収が良くなります。カプセルのまま飲み込むことができない可能性のある幼いお子さんの場合は、用量全部を服用できるように、カプセルの中身を小さじ 1 杯分の食べ物 (プリン、ヨーグルトなど) に混ぜていただいてもかまいません。

7. 子供に対する palovarotene の用量はどのようにして決められるのですか？

MO-Ped 試験で調べる palovarotene の用量は、骨軟骨腫の成長を最大限に阻害しつつ副作用のリスクを最小限に抑えるよう選択されています。こうした用量は、多発性骨軟骨腫 (MO) の動物における有効性および安全性に関するデータ、進行性骨化性線維異形成症 (FOP) の患者さんからの予備的薬物動態データ、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) および FOP の患者さんからの臨床安全性情報を基にしています。調べる用量は 1 日 1 回 2.5 mg と 5 mg で、血液中の薬剤の量が望ましい薬物作用の対象範囲でありつつ、副作用の可能性を最小限に抑えられるよう体重によって用量調整を行います。

8. Clementia はなぜこの治験薬が MO 治療に効果があると考えられるのですか？

MO (多発性骨軟骨腫) のマウスモデルの研究では、palovarotene が骨の前駆細胞内の骨形成タンパク質経路 (BMP 経路) のシグナル伝達を抑制することにより、新たな骨軟骨腫の形成が強力に阻害されることを示しています。こうした動物は、週齢が上がるにつれ骨軟骨腫が進み、生後 6 週までに肋骨と手足の骨に何百もの骨軟骨腫を発症します。幼若時から MO-Ped 試験で用いられる用量と同じ用量の palovarotene で治療した場合、palovarotene 治療を受けていないマウスに比べて 30~80% 骨軟骨腫の形成が阻害されました。

さらに、Clementia では palovarotene で治療している FOP (進行性骨化性線維異形成症) の患者さんのデータも有していますが、こうした FOP 患者さんに見られる骨の異常はかなり低減していることが示されています (再燃治療後、平均骨形成量が 95% まで低減)。MO と FOP は同じ疾患経路を有しており、細胞内で過剰な骨形成タンパク質がシグナルを伝達し、骨軟骨腫 (軟骨形成) と、さらには骨化 (骨形成) を引き起こします。

MO の動物および FOP の患者さんに対する有効性を示すこれらのデータと、palovarotene 治療を受けている 800 名以上の治験に参加した患者さんからの安全性データは共に、MO-Ped 試験において palovarotene が MO 患者さんに有効性があるという考えを裏付けます。

骨軟骨腫の成長が発症するのは成長板の活性期だけなので、palovarotene が新たな OC 形成、それに続く関節変形、機能喪失、手術の必要性の阻害に有効性があるのは、小児の MO 患者さんの場合のみであると考えられます。MO-Ped 試験の目的は、骨軟骨腫形成および患者さんの身体機能と生活の質に影響を及ぼすその他の関連事象に対する palovarotene の効果を評価することです。

9. 男女の間で palovarotene の有効性に違いはありますか？

いいえ。複数の試験で男性の MO 患者さんにおいて病気がより重症化する傾向があることが示されていますが、その理由はわかっていません。試験は男女の間で有効性および安全性に違いがあるかを判断するようにデザインされています。

10. 成長期の小児患者さんに palovarotene を投与した場合に起こりうるリスクはありますか？

もう一つの骨の希少疾患である進行性骨化性線維異形成症(FOP)の臨床試験からの palovarotene の経験では、体重による用量調節をした場合も、軟組織の膨張(再燃)中に用量を上げた(20 mg まで)場合も、骨の成長板または身長に影響を及ぼす治療に関係する副作用は示されていません。MO-Ped 試験では、骨の成長板および線形成長に関係した骨格に起こりうる影響に対しても厳しい安全性モニタリングを行いません。

警戒する理由は、palovarotene が骨軟骨腫を阻害する生物学的プロセスが、小児患者さんの正常な骨の成長にも影響を及ぼす可能性があるためです。動物での研究からの結果では、非常に幼若のころから palovarotene 治療を始めた場合、成長障害が起こる可能性があることが示されました。投与量を減量したり、より成長してから治療を始めた場合には、こうした影響は軽減されています。

MO-Ped 試験における患者さんの年齢の選択(2歳~14歳)は、動物モデルの研究結果を考慮し、起こりうるリスクを最小限に抑えつつ palovarotene の治療効果の可能性のバランスを保った最適な年齢範囲となっています。この対象年齢の患者さんであれば、投与用量を選択し、起こりうる成長への副作用を慎重にモニタリングすることで、起こりうるリスクを最小限に抑えることができます。

試験に参加する全ての患者さんは、骨の成長板および成長を監視するため、6ヶ月ごとに線形成長と膝の高さの測定と共に、手/手首の辺りと膝のX線検査を行いません。足の長骨(脛骨と大腿骨)の成長の監視も行います。6ヶ月ごとに、腰椎、臀部、および橈骨の厚さを二重X線吸収測定法(DXA)により評価します。副作用が確認された場合は、用量変更または投与の中止が考慮されます。

11. MO-Ped 試験では、なぜプラセボが必要なのですか？

私たちの目的は、多発性骨軟骨腫(MO)に対する palovarotene 治療の真の効果についての重要な疑問に回答を出すことです。この治験薬の有効性および安全性は、プラセボグループと比較することによって慎重に評価することができるのです。これまでに病気の進行の自然経過を判断する臨床試験が実施されていない病気の場合には、特に、このことが当てはまります。

従って、MO-Ped 試験は、「プラセボ対照治療盲検比較試験」となるでしょう。

12. 自分がプラセボグループになった場合、どうなりますか？

MO-Ped 試験には、3つの治療グループがあります。2つのグループには、1日1回 palovarotene の2つの用量のうちの1つが投与されます。3つ目のグループはプラセボが投与されます。しかし、治療は「盲検」ですので、誰がどのグループに割り付けられているのかは、患者さん、医療関係者、治験担当医師、各機関のスタッフ、Clementia を含む誰にも分かりません。全ての患者さんが受けるその他の手順および診断はすべて同じです。試験登録時に、患者さんは自分がどの治療を受けるのかを決める無作為化プロセス(コインを投げて物事を決めるような)を経験します。このプロセスを行うことによって、確実に3つのグループに同数の患者さんが割り付けられます。プラセボグループに割り付けられる確率

は 3 分の 1 で、palovarotene グループに割付けられる確率は 3 分の 2 ということになります。患者さんは MO-Ped 試験の参加が完了すると、非盲検継続投与試験の参加対象となることができます。プラセボの投与を受けた患者さんを含む MO-Ped 試験に参加した全ての患者さんが、継続投与試験では palovarotene の投与を受けることになります。

13. MO-Ped 試験に参加した場合、通常のケアを受けることができますか？

はい。試験に参加した患者さんは、多発性骨軟骨腫(MO)の通常基準の治療を受けることとなります。例えば、治験担当医師は鎮痛剤の投与、痛みを伴う骨軟骨腫を除去する手術、または変形や関節の動きの機能的な制約を修正する手術を行なう可能性があります。但し、palovarotene を阻害する可能性があるため、MO-Ped 試験期間中は使用が容認されない薬もあります。こうした薬はあまり使われない薬で、通常、代替薬を使用することができます。これについては、スクリーニング時に試験の担当者と話し合ってください。

14. MO-Ped 試験の参加期間中、MO に関する手術は受けられますか？

はい、多発性骨軟骨腫(MO)治療の手術は標準治療に入りますので、MO-Ped 試験中でも受けることができます。

15. MO-Ped 試験に参加した患者さんに治療による副作用が起きた場合はどうなりますか？

MO-Ped 試験期間中を通して、副作用についての監視を行います。MO-Ped 試験中に副作用が起きた患者さんには、治験担当医師および各機関のスタッフによる評価が実施され、適切な治療が行われます。副作用管理の一環として、治験担当医師は投薬の回数を減らすか、または治療を中止(一時的または永久に)するよう患者さんに指示することができます。全ての患者さんには、いつでも MO-Ped 試験への参加を中止する選択肢があり、そのことで通常受ける治療に影響することはありません。

発症の可能性があることが知られている副作用については、インフォームドコンセントに記載いたします。このインフォームドコンセントは詳細が記載されたドキュメントで、治験担当医師および/または各機関のスタッフが登録評価期間中に、参加候補の患者さんとその内容について十分に話し合いをさせていただきます。評価プロセスでは、参加候補の患者さんは起こる可能性のある健康上のリスクおよび安全性モニタリングについての質問など MO-Ped 試験に関するあらゆる質問をすることができます。

16. MRI を行うのはなぜですか？私の子供にとってどういった意味があるのでしょうか？

磁気共鳴画像法(MRI)は、骨軟骨腫の構造と大きさを画像化し、正常な骨格と骨軟骨腫の関係性を可視化するための最適な方法です。MRI を使用すれば、体内の骨軟骨腫の数を数え、こうした骨軟骨腫の総容積を測定することができます。これは、骨軟骨腫の成長に対する palovarotene の効果を評価する方法の 1 つです。初回来院時、試験期間中 12 ヶ月ごと、試験完了前に中止する患者さんの場合は早期終了時に、全身 MRI を行います。

MRI は大きな磁気を使用して、身体の部位を可視化します。ですから、放射線もありませんし、痛みも伴いません。ですが、時間がかかり、大きな騒音がします。適切な画像を取得

するために、お子さんには約 1 時間 MRI に滑りこむベッドの上でじっとしていただく必要があります。これは、幼いお子さんにとっては大変な場合もあり、撮影中ずっと眠っているか、落ち着いていられるように鎮静剤が必要なお子さんもいます。

17. MRI だけでなく、X 線検査も行うのはなぜですか？

X 線画像(レントゲン写真と呼ばれる)は、腕と足の骨が正常に成長しているか評価するために必要なのです。骨軟骨腫がある場合には、関節と手足が変形している可能性があります。両脚の長さが異なる可能性もあります。ベースライン時および 12 ヶ月ごとに X 線撮影をすることにより、腕と脚の新たな変形および悪化の評価を行うことができます。

MO-Ped 試験期間中を通して成長板に与える palovarotene の効果を監視することも重要です。従って、全ての患者さんはスクリーニング時および 24 ヶ月の治療期間中 6 ヶ月ごとに、片膝と片手/手首の X 線を撮影し、線形成長と成長板の変化の両方を監視することになります。成長板が身体の部位で完全に閉鎖してしまうと、その部位への X 線のフォローアップ検査は必要なくなります。

安全性モニタリングの一環として、ベースライン時および 6 ヶ月ごとに、脊椎、片側の臀部、片方の橈骨の二重 X 線吸収測定(DXA)撮影を実施し、骨の厚さを監視します。

18. 自分の子どもが、MRI、X 線、DXA、採血などの試験治療にさらされるリスクはありますか？

磁気共鳴画像法(MRI)、X 線、採血は、MO-Ped 試験期間中に palovarotene の安全性および有効性を監視するために必要となる重要な治療です。

こうした治療に慣れている各機関の経験のある担当者が行なった場合、こうした治療に係るリスクは最小限に抑えられます。

MRI 検査から放射線被曝することはありません。但し、最長 1 時間は横になってじっとしている必要があるため、落ちつかせるために鎮静剤が必要となる場合もあります。鎮静剤のリスクについては、登録プロセス中にご説明いたします。

X 線および DXA(二重エネルギー X 線吸収測定法)の放射線被曝は、米国における年間自然放射能 3 mSv(ミリシーベルト、放射線量の尺度)を十分下回り、米国食品医薬品局(the US Food and Drug Administration; FDA)が推奨する年間 5 mSv も下回っているため、最小リスクであることが明らかになっています。

19. MO-Ped 試験を実施する医療機関が所在する国に居住している必要があるのはなぜですか？

palovarotene は治験薬として、各国の規制当局による特別の認可のもと、試験に参加する患者さんに対してのみ投与することが認められています。試験に参加する患者さんは、MO の治療に対する palovarotene の使用を評価する臨床試験の実施が規制当局によって認められた国に居住していなければなりません。この認可は、各国で palovarotene を輸入し、国内での評価を実施するために必要です。実施医療機関および参加登録基準に関する最新情報については、www.clinicaltrials.gov (NCT 番号 03442985) からご覧になれます。

20. 実施医療機関にはどのように行けばよいですか？交通費などは払い戻しされますか？

Clementia は、臨床試験の支援を専門とする旅行サービス会社と契約しています。患者さんとお両親／介護者の航空機と地上での移動や宿泊施設を含め、MO-Ped 試験への参加に伴って発生する合理的な費用は全て、Clementia より支払われます。各機関への移動は、検査と診断のために6ヶ月に1回発生することが予想されます。追加の診断は、こうした各機関への来院の間に、自宅または許されるのであれば地元の医療施設で実施されません。

21. MO-Ped 試験を実施する医療機関はどこにありますか？

約12カ国にある最大30ヶ所の国際的な実施医療機関で、総数約240名の患者さんに登録いただく見込みです。各機関は、試験の参加者を受け入れるための国および地方当局の承認を受ける必要があります。こうした承認にかかる時間はさまざまなので、一部の機関では他よりも早く受け入れが開始されます。

医療機関での実施が予定されている国は以下の通りです：

オーストラリア
カナダ
フランス
イタリア
日本
ポルトガル
スペイン
オランダ
トルコ
英国
米国