

進行性骨化性線維異形成症患者さんにおけるガレトスマブの効果：LUMINA-1 試験の平易な言語による要約

Maja Di Rocco¹, Robert J Pignolo², Richard Keen³, Dushyanth Srinivasan⁴, Scott J Mellis⁴, Michelle Davis⁵, Philippe Orcel^{6,7}, Christian Roux⁸, Małgorzata Szczepanek⁹, Javier Bachiller-Corral¹⁰, Angela M Cheung¹¹, Kathryn M Dahir¹², Mona Al Mukaddam¹³, Anita Boyapati⁴, Kusha Mohammadi⁴, Aris N Economides⁴, Robert J Sanchez⁴, Dinko Gonzalez Trotter⁴, Susan Rhee⁴, Gary A Herman⁴, Richard DelGizzi⁴, George D Yancopoulos⁴, E Marelise W Eekhoff^{*,14} and Frederick S Kaplan^{*,13}

¹Department of Pediatrics, Unit of Rare Diseases, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa, イタリア ²Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, 米国; ³Centre for Metabolic Bone Disease Royal National Orthopaedic Hospital NHS Trust, London, 英国; ⁴Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY, 米国; ⁵International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Association, North Kansas City, MO, 米国; ⁶Department of Rheumatology-DMU Locomotion, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, フランス; ⁷INSERM Université Paris Cité, Paris, フランス; ⁸Department of Rheumatology, Cochin Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, フランス; ⁹Institute of Medical Sciences, Medical College of Rzeszów University, Rzeszów University, Rzeszów, Podkarpackie, ポーランド; ¹⁰Department of Rheumatology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, スペイン; ¹¹University Health Network, University of Toronto, Toronto, ON, カナダ; ¹²Vanderbilt University Medical Center, Program for Metabolic Bone Disorders, Nashville, TN, 米国; ¹³Departments of Orthopaedics, Medicine and the Center for Research in FOP & Related Disorders, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA, 米国; ¹⁴Department of Internal Medicine, Section Endocrinology and Metabolism, Amsterdam University Medical Centers (UMC), Vrije Universiteit, Amsterdam UMC Expert Center in Rare Bone Disease, Amsterdam Movement Sciences, Amsterdam, オランダ、* 最終共同著者

初回草案提出：2023年12月5日、文献受理：2024年3月11日、オンライン公開：2024年4月11日

要約

この要約の内容

本書は、LUMINA-1 と呼ばれる臨床試験の平易な言語による要約です。本試験では、進行性骨化性線維異形成症 (FOP) 成人患者さんを対象に、ガレトスマブと呼ばれる薬を検討しました。FOP は、非常にまれな疾患で、通常発生しない場所に新しい骨が形成される (異所性骨化としても知られています) 原因となります。FOP では、想定されていない領域に骨が形成されると、成熟した異所性骨化となります。新しい骨が蓄積されると、FOP 患者さんは、移動が困難になり、多くの場合、車椅子やその他の移動補助具の使用が必要となります。本試験に参加した FOP 患者さんは、本来は新骨形成されない領域の骨形成、フレアアップ (局所腫脹、疼痛、および/または熱感の発症)、および関節運動の悪化を経験しています。

結果

FOP 患者さんには、ガレトスマブまたはプラセボを液体製剤として静脈から4週間ごとに28週間投与しました。28週間後、プラセボを投与されていた患者さんはガレトスマブの投与に切り替え、28週間投与しました。このパートは本試験の非盲検パートとして知られており、全員がガレトスマブの投与を受けました。ガレトスマブの投与により FOP 患者さんの成熟した異所性骨化に変化は認められませんでした。本来形成されない領域に形成される新規骨病変を抑制しました。ガレトスマブの投与によりフレアアップの回数も減少しました。試験中によく見られた副作用は、鼻出血、眉毛脱落や睫毛の脱毛、および皮膚感染や軟部組織感染でした。全員にガレトスマブを投与する本試験の非盲検パートでは、5名が死亡しました。5名の死亡は、同年齢および同程度の重症度の FOP 患者さんの既知の死亡原因および平均余命と一致していました。死亡とガレトスマブの機序を関連づける明確なパターンは認められませんでした。ただし、死亡とガレトスマブとの因果関係は排除できませんでした。

この試験の結果の意味

LUMINA-1 試験は、FOP 患者さんにおいて、ガレトスマブが本来形成されない領域に新たな異所性骨化が発現するのを抑制し、フレアアップも減少させることを示しました。これは、ガレトスマブが FOP 患者さんにとって有用な治療法である可能性を示しています。さらに検査を実施してガレトスマブのベネフィットとリスクをより理解する必要があります。

発音 (ダブルクリックして音声再生) ...

- **Fibrodysplasia ossificans progressiva (進行性骨化性線維異形成症)** : fi-bro-dis-play-see-ah os-sif-eh-cans pro-gres-see-vah
- **Garetosmab (ガレトスマブ)** : ga-re-tos-mab
- **Heterotopic bone (異所性骨化)** : he-te-ro-TOP-ic bone

副作用：副作用とは、医薬品あるいは医療的処置の作用で、望ましい作用または意図した作用とは異なる作用のことです。



Taylor & Francis

プラセボとは

プラセボは治験薬と同じ外観で、同じ方法で投与されますが、治験薬とは異なり、実薬ではありません。治験ではプラセボを使用して、実薬（治験対象の治験薬）の投与を受けた患者さんとプラセボの投与を受けた患者さんとを比較します。プラセボを含む治験は、多くの場合「プラセボ対照」試験と呼ばれています。

この治験の依頼者

本治験は Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (リジェネロン・ファーマシューティカルズ) が治験依頼者です。

治験依頼者：治験依頼者は企業または組織で、治験を監督し、治験の費用を負担します。治験依頼者は、治験中に得られた情報を収集および解析します。

この要約のもとになっている原著はどこで確認できますか？

原著は、「Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial (進行性骨化性線維異形成症患者を対象としたガレトスマブ：無作為化二重盲検プラセボ対照第 II 相試験)」と呼ばれるもので、科学雑誌 *Nature Medicine* に掲載されています。ここに記載する有効性および安全性の詳細は、5 件の死亡例の詳細な要約を含め、原著に記載されています。こちらで無料で読むことができます：Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo, RJ, et al. Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Nat Med.* 2023;29:2615–2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

この論文の対象読者

この論文は、FOP 患者さん、その家族、友人、および介護者、ならびに FOP 患者さんを治療している医療従事者、または FOP および治療の可能性についてより深く理解したいと考える医療従事者に役立つ可能性があります。

治験の対象疾患

FOP は非常にまれな遺伝性疾患であり、ACVR1 と呼ばれる遺伝子を含む DNA の一部が変化することによって引き起こされます。

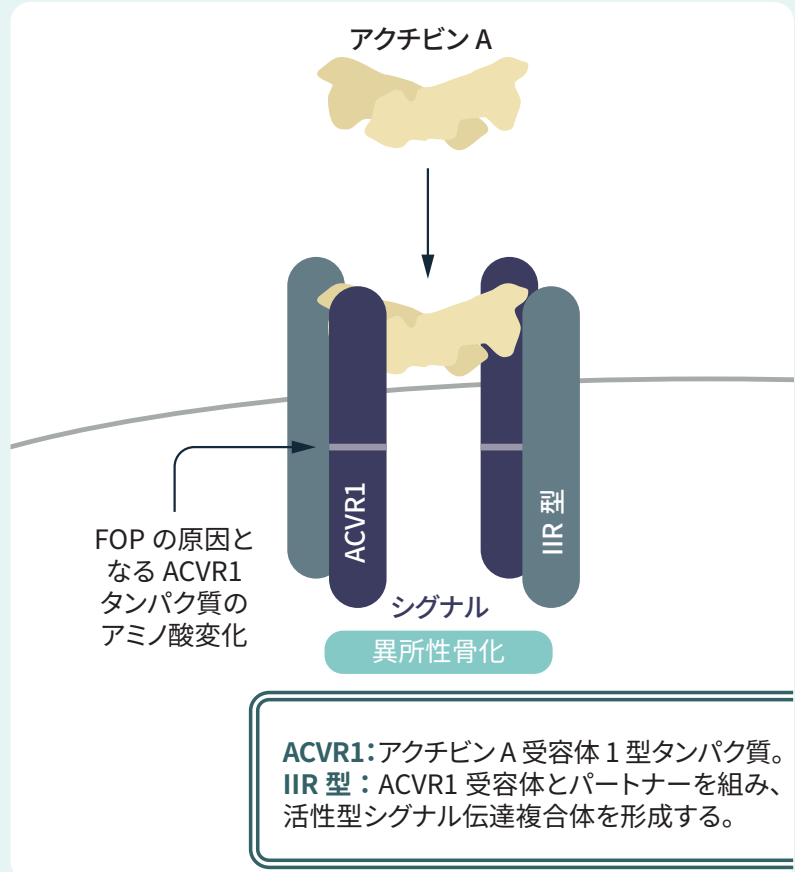


ACVR1 遺伝子はアクチビン A 受容体 1 型と呼ばれるタンパク質をコードし、アクチビン A 受容体 1 型は骨発生を含む多くの過程に関与しています。FOP は ACVR1 遺伝子の自然突然変異または変化によって引き起こされ、ACVR1 タンパク質の構成要素である単一アミノ酸を変化させます。最も一般的な変化は、タンパク質の 206 番目のアミノ酸（構成要素）であるアルギニンをヒスチジンに変化させることです。この単一アミノ酸の変化により、ACVR1 タンパク質がアクチビン A に対する感受性が高くなり、ACVR1 タンパク質はアクチビン A タンパク質の受容体を形成し結合します。

FOP ではない人では、アクチビン A は、ACVR1 受容体からのシグナル伝達を抑制し、過剰な骨形成を阻害します。しかし、FOP 患者さんでは、アクチビン A は、ACVR1 受容体を活性化し、新たな異所性骨化（本来発生しない場所に形成される骨）を生じさせます。

タンパク質の 206 番目のアミノ酸（構成要素）であるアルギニンをヒスチジンに変化させる変異を有する FOP 患者さんは、「古典的 FOP」と表現されます。

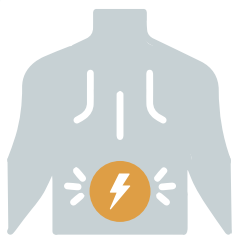
ACVR1 遺伝子への変化は通常新規で予測不可能ですが、FOP 患者さんのなかには、小数ですが罹患した親から不完全な遺伝子を受け継ぐ患者さんがいます。



画像は www.ifopa.org/what_is_fop より許可を得て転載しています。

FOP では、軟部組織（骨格筋など）および結合組織（腱および靭帯など）は、正常な骨格以外の骨によって徐々に交換されます。

このプロセスは異所性骨化として知られています。この骨が形成される場所によっては、FOP 患者さんの動作が困難になることがあります。疾患が悪化するにつれて、動作はさらに制限され、FOP 患者さんは発話、食事、呼吸が困難になることがあります。時間の経過とともに障害が増大し、早期死亡に至ることがあります。



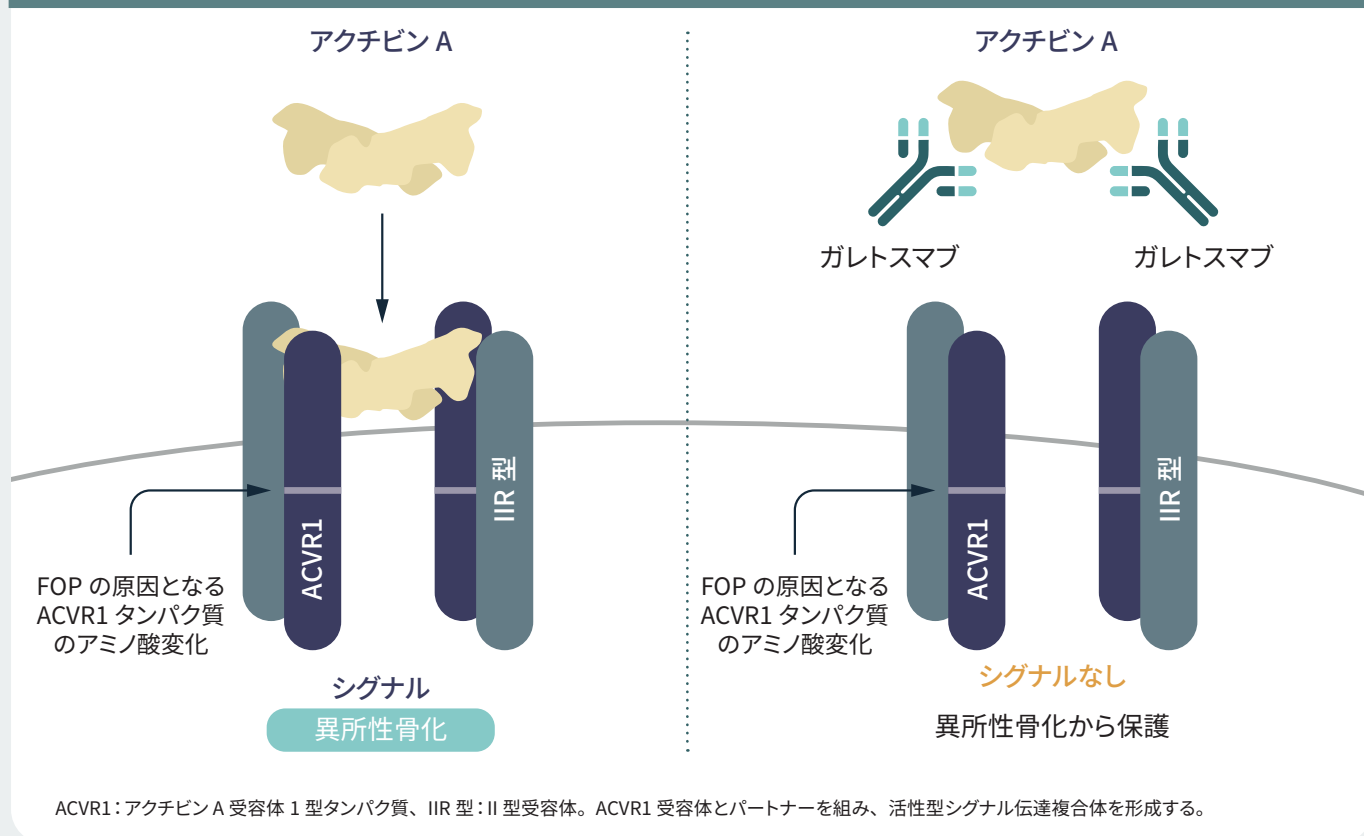
FOP 患者さんは、フレアアップ（軟部組織の痛みを伴う腫脹）を経験することもあります。

FOP においてフレアアップと異所性骨化が関連しているか、またどのように関連しているかは、医師および科学者には依然として不明です。現在、FOP の治療法はありませんが、新薬が研究中で、想定されていない場所に新たな骨が形成されることを抑制し、減少させようとしています。最近、パロバロテンが、8 歳以上の女性および 10 歳以上の男性の FOP 治療薬として米国食品医薬品局に承認されました。パロバロテンはオーストラリアおよびカナダで最近承認され、アラブ首長国連邦で暫定的に承認されました。

ガレトスマブとは

ガレトスマブはモノクローナル抗体と呼ばれる薬の1つです。アクチビンAに結合して、不完全なACVR1受容体の活性化を阻害します。これにより、不完全なACVR1受容体のシグナル伝達および新たな異所性骨化の形成を抑制します。他の試験でガレトスマブがFOPマウスを対象に異所性骨化の新規形成を抑制することが示されているため、FOP患者さんを対象に検討されています。

ガレトスマブの作用機序の簡易画像



モノクローナル抗体とは

モノクローナル抗体は、特定のタンパク質またはその他の分子を認識するタンパク質です。体内で自然に産生される抗体のようなものです。免疫系が、疾患の原因となる異物を認識し、その異物を循環から排除するか、または廃棄の印を付けるのを助けます。モノクローナル抗体は、体内の特定のタンパク質を認識するように開発することができ、癌、アレルギー、自己免疫疾患、感染症、その他の疾患などの様々な疾患の治療に広く使用されています。



LUMINA-1 試験とは

LUMINA-1 試験は第 II 相試験であり、その試験デザインは、ガレトスマブが FOP 患者さんに何らかの副作用を引き起こしたかどうか、および通常形成されない領域で骨の発症を予防することによって FOP 患者さんを助けるかどうかを評価することです。



第Ⅱ相試験とは

治験薬のヒトへの使用が承認される前に、一連の試験をする必要があります。ヒトを対象とした試験は、第Ⅰ相、第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験で実施されます。



第Ⅱ相試験で治験薬を検討する前に、第Ⅰ相試験で治験薬を検討します。第Ⅰ相試験では、通常、少数の健康な人を対象に治験薬の安全性を検討します。

その後、第Ⅱ相試験で治験薬を検討します。ここでは、治験薬が意図されている特定の疾患を有する患者さんに治験薬を投与し、治験薬がどの程度効果があるか、副作用があるかどうか、そして時にはどの用量を使用するかを調べます。


第Ⅱ相試験で得られた結果が満足しているものであった場合、第Ⅲ相試験で治験薬を検討します。第Ⅲ相試験は通常、第Ⅱ相試験よりも特定の疾患を有する患者さんが多く含まれ、その安全性と有効性についてもさらに試験を実施します。

LUMINA-1 試験の参加者

LUMINA-1 試験では、FOP の疾患活動性の既往歴を有する 18 ～ 49 歳の男女 44 名を対象としました。

57% が女性  43% が男性

 平均年齢は 28 歳

 FOP と診断されてからの平均期間は 19 年

96% が古典的 FOP

89% が白人

89% が過去 1 年以内にフレアアップがあった

 100% が活動性の異所性骨化を有する

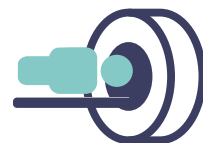
FOP の疾患活動性は以下のように定義しました。



フレアアップに関連する疼痛、腫脹、こわばり感、その他の徴候および症状



関節機能の悪化



異所性骨化の進行（罹患部位数の増加または骨が通常成長しない部位の骨の大きさの増加のいずれか）を全身スキャンにより測定します

LUMINA-1 試験の実施時期と実施場所

LUMINA-1 試験は 2018 年 2 月から 2021 年 9 月の間に実施されました。北米（米国およびカナダ）および欧州（フランス、イタリア、オランダ、ポーランド、スペインおよび英国）の 8 か国の 11 の異なる病院で実施されました。

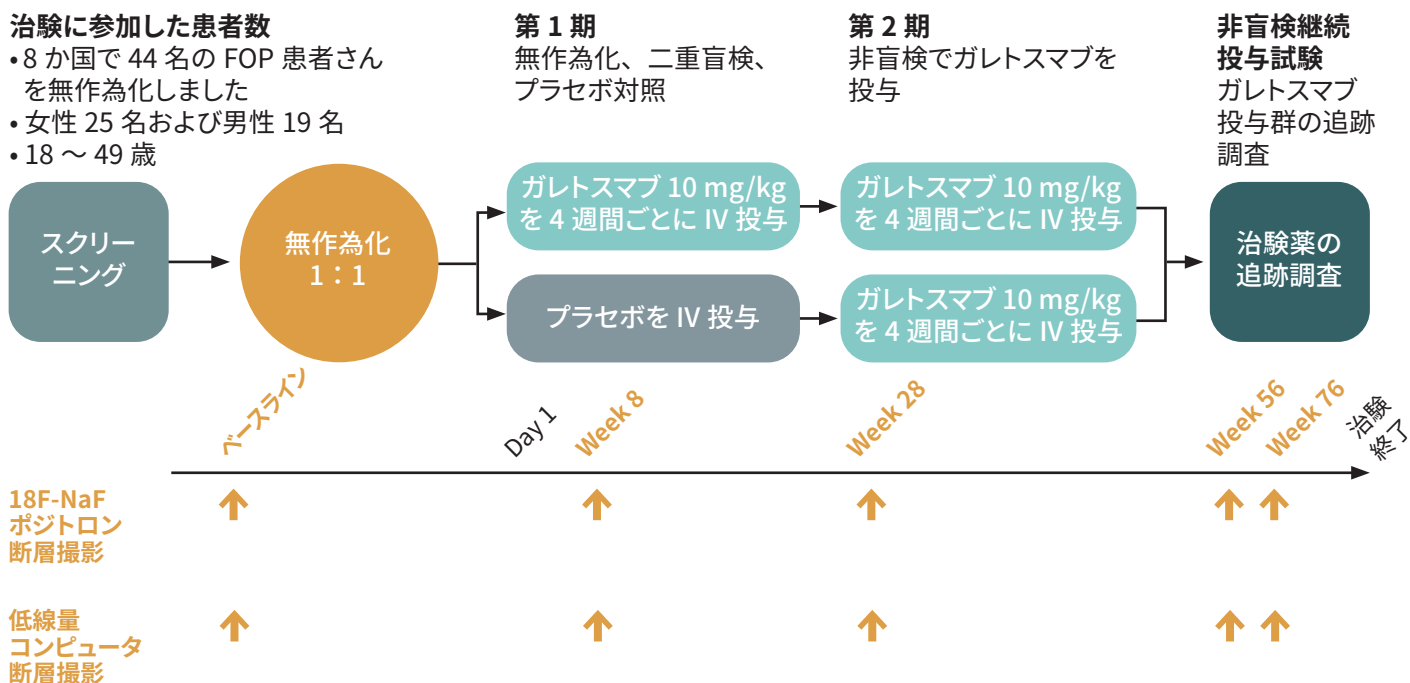
LUMINA-1 試験の実施方法

LUMINA-1 試験に参加した FOP 患者さんを、ガレトスマブ 10 mg/kg 投与群またはプラセボ投与群のいずれかに無作為に割り付けました。試験薬は 4 週間ごとに合計 28 週間、静脈に投与（静脈内投与、IV と言うこともあります）しました。これは第 1 期と呼ばれています。

第 2 期では、第 1 期にプラセボを投与した FOP 患者さんがガレトスマブに移行し、28 週間投与されました。既にガレトスマブを投与していた患者さんには、さらに 28 週間ガレトスマブの投与を継続しました。その後、FOP 患者さん全員が、ガレトスマブの投与を継続しながら、さらに 20 週間以上モニタリングを受けました（これが本試験の最終パートである第 3 期になります）。

試験に参加した患者数

- 8 か国で 44 名の FOP 患者さんを無作為化しました
- 女性 25 名および男性 19 名
- 18 ~ 49 歳



以下より編集：Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo, RJ, et al. Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Nat Med. 2023;29:2615–2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

本試験の主要目的：

- 第 1 期にポジトロン断層撮影（PET）スキャンにより異所性骨化病変の活動性を評価する
- 第 2 期にプラセボからガレトスマブに移行した患者さんを対象に、コンピュータ断層撮影（CT）スキャンにより異所性骨化の新規病変数を評価する

第 1 期では、FOP 患者さんがプラセボまたはガレトスマブのどちらの投与を受けているかは医師にも知らされず、また本試験の関係者にも知らされませんでした。これにより、試験の公平性が維持されました。この方法を用いる研究は、「二重盲検」と呼ばれます。

試験開始時に、各 FOP 患者さんに全身スキャンを実施し、既存の異所性骨化を検出しました。スキャン（PET および CT）を試験期間を通して使用し、新たな異所性骨化を特定し、既存または新たな異所性骨化の大きさの変化も測定しました。スキャンでは異所性骨化の活性も測定しました。異所性骨化の活性は異所性骨化の成長と固化の速度に関連しています。

LUMINA-1 試験の評価項目

LUMINA-1 試験では、FOP 患者さんを対象に、ガレトスマブの安全性および有効性を検討しました。

これらの評価（安全性および有効性）は主要評価項目として知られています。評価項目とは、統計学的に解析された治験の結果のことであり、研究対象である新たな治療法の安全性および有効性を判断します。LUMINA-1 試験の主要評価は：

第 1 期



安全性

副作用は発現したか？



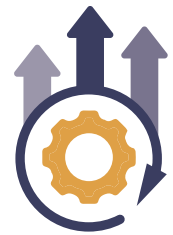
安全性

副作用の重症度は？



有効性

ガレトスマブはプラセボと比較して、古い異所性骨化および新しい異所性骨化の成長と活性を遅らせたか？



有効性

ガレトスマブは患者さんが感じる痛みを軽減したか？

第 2 期



安全性

副作用は発現したか？



安全性

副作用の重症度は？



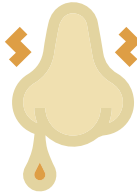
有効性

ガレトスマブを投与した患者さんの異所性骨化の新規病変は何個か？

LUMINA-1 試験の全体的な安全性の結果

第1期

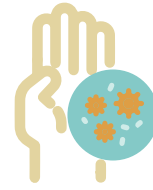
第1期では、FOP患者さん全員に副作用が認められましたが、プラセボを投与した患者さんに比べて、ガレトスマブを投与した患者さんにより多くの副作用が認められました。ガレトスマブを投与したFOP患者さんとプラセボを投与したFOP患者さんで最もよく見られる副作用は、以下のとおりでした。



鼻出血
(10名、50%と
4名、17%)



眉毛脱落および
睫毛の脱毛
(6名、30%と
0人、0%)



皮膚感染または
軟部組織感染
(12名、60%と
3名、13%)

ガレトスマブを投与した4名(20%)に、プラセボを投与した2名(8%)と比較して重篤な副作用が発現しました。重篤な副作用とは、入院を必要とするもの、障害の原因となるもの、または死亡に至る可能性のある副作用のことです。

第2期

第2期および非盲検継続投与期間(第3期)では、FOP患者さん全員に副作用が認められました。副作用は第1期で認められたものと類似しており、ほとんどが軽度または中等度でした。



鼻出血
(35%)



眉毛脱落および
睫毛の脱毛
(47%)

本試験の第2期および第3期中に5名が死亡しました。本試験の非盲検パートでは、FOP患者さん全員にガレトスマブを投与しました。

- 死亡した5名中4名が、試験参加時に進行性FOPでした。
- 5人目の死亡原因は転倒であり、頭部および脳の外傷となりました。この患者さんには試験参加時に重度の運動障害がありました。
- FOPが進行していた患者さんのその他の死亡原因は以下のとおりです。
 - 血圧コントロール不良の患者さんにおける出血を伴う脳卒中
 - 腸閉塞の既往がある患者さんにおける致命的な腸閉塞(閉塞)
 - 外傷性脾臓破裂および転倒による心停止
 - 慢性誤嚥(唾液または口腔内容物が気道に入ったことによる肺の炎症)を示す肺所見のある患者さんにおける突然の心臓死
- 5例の死亡は、ガレトスマブを8~16回投与した後に発現しました。小規模の研究では死亡者数が多くなります。
- 本試験の研究者により、死亡はガレトスマブと関連なしと報告されました。
- 死亡とガレトスマブの機序を関連付ける明確なパターンは認められず、同年齢と同程度の重症度のFOP患者さんの既知の死亡原因および平均余命と一致していることが示されました。

ガレトスマブは、別の試験(OPTIMA)で評価中で、FOP成人患者さんにおけるリスクとベネフィットをさらに評価しています。各死亡症例の詳細な概要は、原著の「Extended Data Table 1(拡張データ表1)」に記載されています。

LUMINA-1 試験の全体的な有効性の結果

第1期

43 / 44

第1期を開始したFOP患者さんは、28週間の投与期間を完了しました。



1名は軽度の発熱により治験を中止し、その後肺の感染および喀血が繰り返して認められました。

20 ↔ 24

FOP患者さん20名にガレトスマブを投与し、24名にプラセボを投与しました。

第1期の終了時



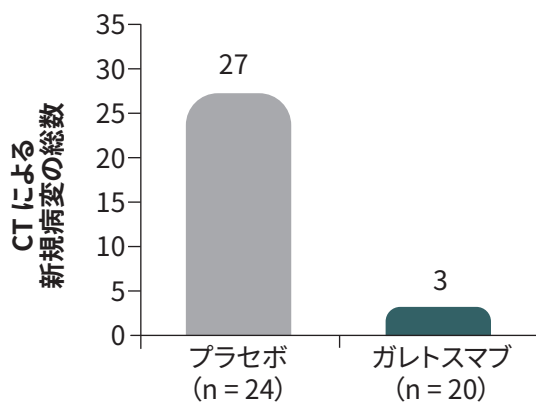
ガレトスマブは異所性骨化（既存および新規）の活性を低下させましたが、プラセボと比較すると統計学的有意差は認められませんでした。



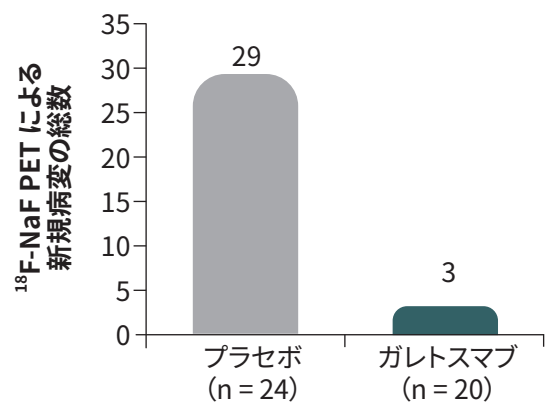
ガレトスマブを投与したFOP患者さんは、プラセボを投与した患者さんと比較して、すべての異所性骨化の成長の増加が小さいことが認められました（ガレトスマブ群7%、プラセボ群32%、差25%）。

しかし、新たな異所性骨化のみについて調べたところ、ガレトスマブを投与したFOP患者さんは、プラセボを投与した患者さんと比較して、異所性骨化の新規病変ははるかに少ないことがわかりました。ガレトスマブを投与した20名で3つの異所性骨化の新規病変が特定されたのに対し、プラセボを投与した24名では27病変、または使用した全身画像スキャンの種類によっては29病変が特定されました。

第1期のCTスキャンによる新規病変数



第1期のPETスキャンによる新規病変数



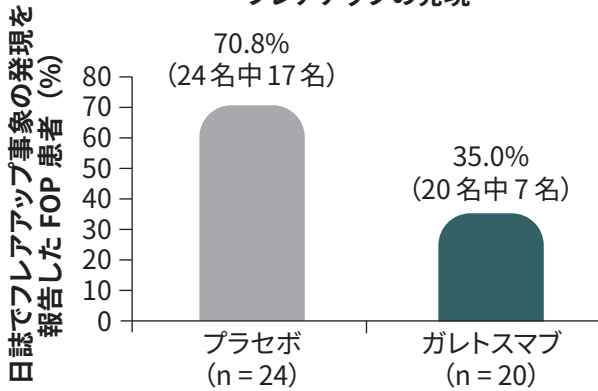
n = 患者さんの人数

ガレトスマブを投与したFOP患者さんは、プラセボを投与した患者さんと比較して、異所性骨化の新規病変の発現が少ないことがわかりました。使用した画像検査法にかかわらず、ガレトスマブを投与したFOP患者さんの15%に新病変が発現したのに対し、プラセボを投与した患者さんでは46%でした。

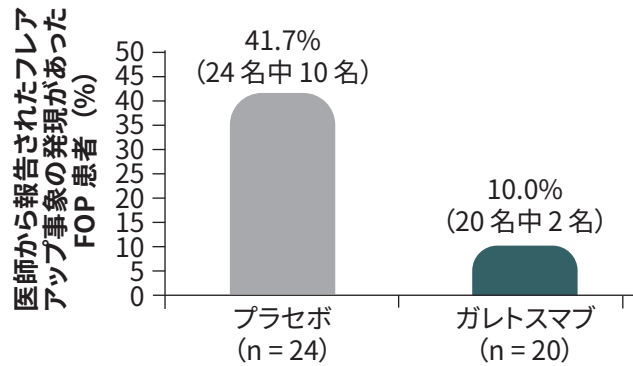
以下より編集：Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo, RJ, et al. Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Nat Med. 2023;29:2615–2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

さらに、FOP 患者さんおよび医師の両者から報告されたフレアアップ事象を発現した FOP 患者数は、プラセボを投与した患者さんと比較して、ガレトスマブを投与した患者さんではるかに少ないことがわかりました（患者さんからの報告でガレトスマブ投与群 35%、プラセボ投与群 71%、医師からの報告でガレトスマブ投与群 10%、プラセボ投与群 42%）。

第 1 期に FOP 患者さんから報告されたフレアアップの発現



第 1 期に医師から報告されたフレアアップの発現



以下より編集：Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo, RJ, et al. Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Nat Med. 2023;29:2615–2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

第2期

42 / 43

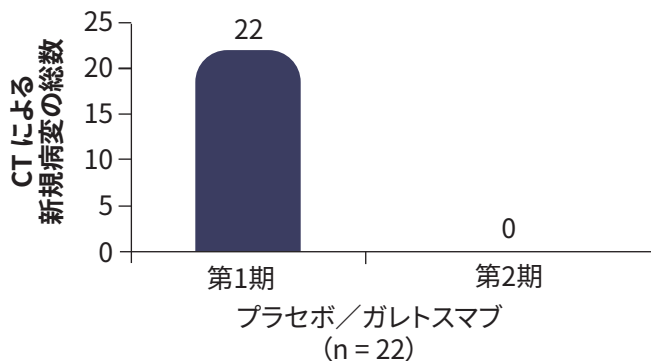
第 2 期を開始した FOP 患者さん 43 名中 42 名が、次の 28 週間の投与を完了しました。第 2 期に 1 名が死亡しました。

22

第 2 期に FOP 患者さん全員にガレトスマブを投与しました。ここで報告した第 2 期の結果には、第 1 期にガレトスマブの投与を受けた 18 名、第 1 期にプラセボの投与を受けた 22 名が含まれます。

第 2 期にプラセボからガレトスマブ投与に移行した患者さんは、X 線検査と同様の効果を示す全身 CT スキャンで測定したところ、異所性骨化の新規病変は認められませんでした。これらの患者さんには、第 1 期に 22 の異所性骨化の新規病変が認められました。

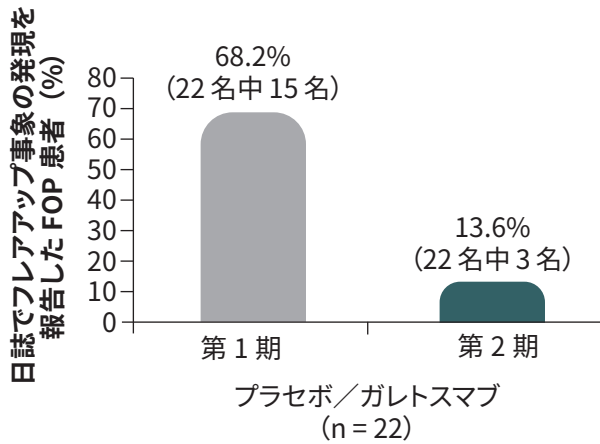
第 2 期にプラセボからガレトスマブ投与に移行した患者さんにおける、第 1 期および第 2 期の CT スキャンによる新規病変数



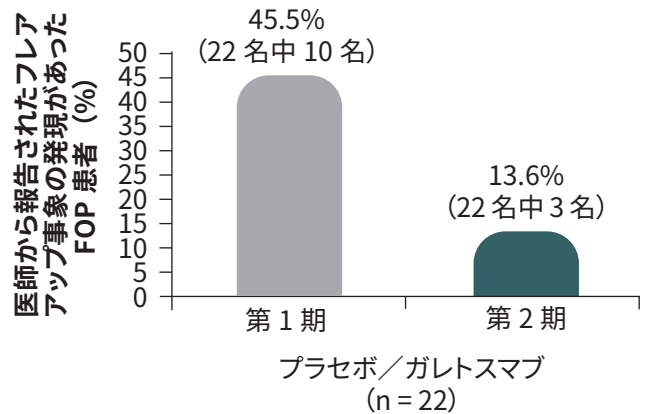
以下より編集：Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo, RJ, et al. Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Nat Med. 2023;29:2615–2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

プラセボからガレトスマブに移行した患者さんでは、FOP患者さんおよび医師の両者から報告されたフレアアップ事象が発現した患者数は、第2期の方が第1期よりも少ないことがわかりました。

第2期にプラセボからガレトスマブに移行したFOP患者さんから報告された第1期および第2期のフレアアップ事象の発現



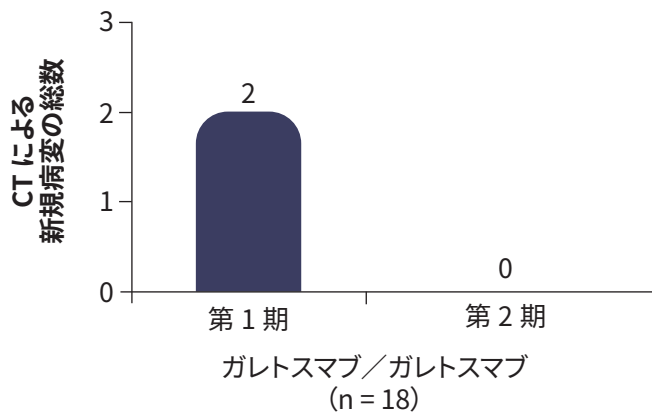
第2期にプラセボからガレトスマブに移行したFOP患者さんについて医師から報告された第1期および第2期のフレアアップ事象の発現



以下より編集：Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo, RJ, et al. Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Nat Med. 2023;29:2615–2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

第1期および第2期の両期間で18名にガレトスマブを投与しました。CTスキャンで測定すると、これらの患者さんでは、第1期に2個の異所性骨化の新規病変が認められましたが、第2期には異所性骨化の新規病変は認められませんでした。

第1期および第2期にガレトスマブを投与したFOP患者さんのCTスキャンによる新規病変の総数



以下より編集：Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo, RJ, et al. Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Nat Med. 2023;29:2615–2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

この治験の結果の意味

第1期

ガレトスマブは異所性骨化の成長および病変の活性の総量を減少させましたが、プラセボと比較して統計学的有意差は認められませんでした。



しかし、ガレトスマブを投与した FOP 患者さんでは、異所性骨化の新規病変およびフレアアップがはるかに少ないことがわかりました。

第2期

プラセボからガレトスマブに移行した FOP 患者さんでは、CT スキャンで検査すると異所性骨化の新規病変は認められませんでした。この結果は統計学的に有意でした。



全体として、FOP 患者さんにおいて、ガレトスマブの投与により異所性骨化の新規形成量が大幅に減少し、フレアアップ回数も減少しました。



本治験の非盲検パート（第2期および第3期）で、FOP 患者さん全員にガレトスマブを投与すると5名が死亡しました。死亡とガレトスマブの作用との関連を示す明確なパターンは認められませんでした。小規模の試験では死亡者数が多くなりました。



ガレトスマブはこの極めてまれな生命を脅かす疾患に対する治療選択肢となる可能性があります。

OPTIMA の第 III 相試験で、FOP 成人患者さんを対象にそのリスクとベネフィットをさらに検討しています。

今後の治験について

OPTIMA と呼ばれる第 III 相臨床試験が進行中で、FOP 成人患者さんを対象としたガレトスマブの安全性および有効性を検討しています。この治験では成人患者さん 66 名を募集し、2025 年に最初の結果が入手できると思われます。

この治験の詳細については、www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05394116 をご覧ください。

また、成人を対象とした OPTIMA 第 III 相試験の後に、FOP 小児患者さんを対象としたガレトスマブの安全性および有効性を検討する予定です。

この治験に関する詳細はどこで確認できますか？

これは、原著が *Nature Medicine* で公表された、「Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial (進行性骨化性線維異形成症患者を対象としたガレトスマブ：無作為化二重盲検プラセボ対照第 II 相試験)」と呼ばれる論文の平易な言語による要約です。ここに記載する有効性および安全性に関する詳細は、5 件の死亡の詳細な概要を含め、原著に記載されています。原著は、以下から無料で読むことができます。Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo RJ, et al. Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Nat Med.* 2023;29:2615–2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

LUMINA-1 試験の詳細については、こちらで確認できます：www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03188666

謝辞

本治験に参加していただいた患者さんおよびそのご家族、ならびにこれらの患者さんを治療し、本治験を可能にいただいた医療従事者および治験責任医師の皆様に感謝いたします。さらに、Regeneron Pharmaceuticals, Inc. の Richa Attre 博士に、本稿の作成にご協力いただき感謝申し上げます。

財務状況の開示

Maja Di Rocco : Regeneron Pharmaceuticals Inc. および Ipsen 臨床試験の治験責任医師。Robert J Pignolo : Regeneron Pharmaceuticals Inc.、Ipsen 臨床試験および Incyte 臨床試験の治験実施医療機関の治験責任医師。International Clinical Council on FOP (ICC on FOP) Clinical Trials Committee の委員長および ICC on FOP の名誉委員長。Richard Keen : Clementia/Ipsen および Regeneron Pharmaceuticals Inc. が治験依頼者である臨床試験の治験責任医師、ならびに FOP および International FOP Association (IFOPA) レジストリアドバイザリーボードの International Clinical Council の無報酬委員。Michelle Davis : Rare Bone Disease Alliance Steering Committee の無報酬委員。Philippe Orcel : Regeneron Pharmaceuticals Inc. が治験依頼者である臨床試験の治験責任医師。Christian Roux : Regeneron Pharmaceuticals Inc. および Alexion からの研究助成金受領者。Małgorzata Szczepanek : Roche の講演者。Javier Bachiller-Corral : Regeneron Pharmaceuticals Inc. が治験依頼者である治験の治験責任医師。Angela M Cheung : Clementia/Ipsen、Incyte および Regeneron Pharmaceuticals Inc. が治験依頼者である臨床試験の治験実施医療機関 (University Health Network) への助成金受領者。Kathryn M Dahir : Regeneron Pharmaceuticals Inc. の LUMINA-1 試験の治験責任医師。記載した本プロジェクトは、National Center for Advancing Translational Sciences の CTSA アワード No. UL1 TR002243 の支援を受けています。その内容は著者／治験依頼者が単独で責任を負うものであり、必ずしも National Center for Advancing Translational Sciences または National Institutes of Health の公式見解を示すものではありません。Mona Al Mukaddam : Clementia/Ipsen、Regeneron Pharmaceuticals Inc. および Incyte が治験依頼者である臨床試験の治験責任医師、ならびに International Clinical Council on FOP および IFOPA レジストリアドバイザリーボードの無報酬委員。Dushyanth Srinivasan、Scott J Mellis、Anita Boyapati、Kusha Mohammadi、Aris N Economides、Robert J Sanchez、Dinko Gonzalez Trotter、Susan Rhee、Gary A Herman、Richard DelGizzi、George D Yancopoulos : Regeneron Pharmaceuticals, Inc. の従業員および株主。E Marelise W Eekhoff : Dutch FOP Patient Foundation、IFOPA、Regeneron Pharmaceuticals Inc.、EU-IMI (AZ)、および Clementia/Ipsen からの FOP 研究の助成／資金提供受領者、International Clinical Council on FOP、IFOPA レジストリアドバイザリーボード、Dutch Society for Endocrinology (NVE) BoNe の無報酬委員、Amsterdam Bone Center and Rare Bone Expert Center、European FOPinvestigators の代表者、ERN BOND 会員および ASBMR 委員会委員、および Regeneron Pharmaceuticals Inc. LUMINA-1 試験のリード治験責任医師。Frederick S Kaplan : Regeneron Pharmaceuticals Inc. の LUMINA-1 試験および Clementia/Ipsen MOVE 試験のグローバル治験責任医師。

競合する利害関係の開示

Frederick S Kaplan : International Clinical Council on FOP の創立メンバーおよび元委員長、Medical Advisory Board of the IFOPA Global Registry のメンバー。著者等には、これら開示されているもの以外に、本稿で論じられている主題または資料について、一切の組織または団体とその他の競合する利害関係や関連する提携関係はありません。

書面による開示

著者等の指示の下で、Prime (ナッツフォード、英国) の Kerren Davenport (理学士) が Good Publication Practice ガイドライン <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M22-1460> に従って、Regeneron Pharmaceuticals, Inc. が資金を提供する医学論文執筆支援を行いました。

トランスパーフェクトは、これが原資料の真正かつ正確な翻訳であることを宣言します。

