1　評価資料／参考資料として含めた試験

Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report, Evaluation/ Reference	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
BA/PK Phase 1	PVO-1A-102	Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Evaluation	Study the effect of food and of swallowing whole PVO capsule versus sprinkling on soft food on the PK/BA of PVO	FE/Mode of administration component: open- label, R, 3-sequence, 3- period, crossover study	20 mg (2×10 mg) capsules, fasted 20 mg (2×10 mg) capsules, fed 20 mg capsule contents sprinkled on 1 teaspoon apple sauce, fed Oral	8 subjects 8 subjects 8 subjects Total: 24 subjects	Healthy subjects	Three single doses; 1 each on Days 1, 6, and 11	Completed; Full report
			Study of the influence of midazolam on the PK of PVO after single and multiple doses and characterize the PK of palovarotene after single and multiple 20 mg oral doses as part of the drug-drug interaction (DDI) portion of the study.	DDI component: open-label	15-day QD treatment 20 mg Oral	24 subjects		15 days	

Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report, Evaluation/ Reference	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
PK Phase 1	RB16328	Module 5.3.3.1 Report 1006914 Reference	Study of the PK of PVO vs placebo	Ascending, multiple-dose	4-week QD treatment 0.02 mg 0.2 mg 0.4 mg 1.0 mg 5.0 mg 10 mg Placebo Oral	 9 subjects 9 subjects 9 subjects 6 subjects 6 subjects 9 subjects 16 subjects Total: 64 subjects	Healthy subjects	28 or 29 days	Completed; Full report
PK Phase 1	NP17056	Module 5.3.3.1 Report 1016529 Reference	Study of radiolabeled PVO disposition (mass balance)	Open-label, single- dose	1.0 mg Oral	6 subjects	Healthy subjects	Single dose	Completed; Full report
PK Phase 1	PVO-1A-104	Module 5.3.3.1 Report PVO-1A-104 Evaluation	To characterize the PK of PVO in plasma at steady state and concentrations in semen at 3 postdose timepoints	R, open-label, single-period study	5-day QD treatment, fed 20 mg (2×10 mg) Oral	24 subjects	Healthy subjects	5 days	Completed; Full report
PK Phase 1	NP17726	Module 5.3.3.3 Report 1016632 Reference	Study of the influence of age and gender on the PK of PVO and metabolites	Open-label, single- dose	1.0 mg Oral	36 subjects	Healthy subjects	Single dose	Completed; Full report
PK/BA Phase 1	PVO-1A-101	Module 5.3.3.3 Report PVO-1A-101 Evaluation	Study evaluating the PK of PVO in healthy Japanese and matched non-Asian subjects	Single-center, R, DB, crossover, single-dose	5.0 mg 10 mg Oral	18 subjects	Healthy subjects	Subjects received the 2 single doses about 10 days apart	Completed; Full report

Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report, Evaluation/ Reference	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
PK Phase 1	RB16327	Module 5.3.3.4 Report 1005298 Reference	Study evaluating the safety, tolerability, and PK of single oral doses of up to 50 mg of RO3300074 as compared to placebo in ascending order.	Ascending, single- dose, R, DB study of PVO vs placebo in fed or fasted subjects	0.1 mg 0.5 mg 5.0 mg 10 mg 25 mg 50 mg Placebo Oral	3 subjects 3 subjects 12 subjects 6 subjects 6 subjects 6 subjects 12 subjects Total: 48 subjects	Healthy subjects	Single dose	Completed; Full report
PK Phase 1	NP17041B	Module 5.3.3.4 Report 1010705 Reference	Study of the influence of ketoconazole on the PK of PVO	Open-label, sequential, crossover	21-day QD treatment 1.0 mg Oral	18 subjects	Healthy subjects	21 days	Completed; Full report
PK Phase 1	NP17040	Module 5.3.3.4 Report 1010704 Reference	Study of the influence of rifampicin on the PK of PVO	Open-label, sequential, crossover	24-day QD treatment 1.0 mg Oral	18 subjects	Healthy subjects	24 days	Completed; Full report
PK Phase 1	NP17055	Module 5.3.3.4 Report 1015528 Reference	Study of the influence of midazolam on the PK of PVO and metabolites	Open-label, sequential, crossover	7-day QD treatment 1.0 mg Oral	18 subjects	Healthy subjects	7 days	Completed; Full report
PK Phase 1	NP21025	Module 5.3.3.4 Report 1026186 Reference	Study of the effect of prednisone on the PK of PVO	Open-label, 1-sequence	9-day QD treatment 5.0 mg Oral	22 subjects	Healthy subjects	9 days	Completed; Full report
Safety Phase 1	PVO-1A-103	Module 5.3.4.1 Report PVO-1A-103 Evaluation	To evaluate the effect of a therapeutic and supratherapeutic doses of PVO on the QTcF	R, partially DB, PC, positive control (moxifloxacin), multi-sequence	Four single dose treatments in fed state: 50 mg (5×10 mg) 20 mg (2×10 mg) Placebo Moxifloxacin, 400 mg Oral	32 subjects	Healthy subjects	Single dose	Completed; Full report

Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report, Evaluation/ Reference	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
				TQT study					
Efficacy and Safety, Phase 2	PVO-1A-201	Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Evaluation	Efficacy and Safety Study of a RARγ-Specific Agonist (PVO) in the Treatment of Preosseous Flare-ups in Subjects with FOP	Multicenter, R, DB, PC adaptive dose finding/POC	Cohort 1: oral QD 10 mg for 2 weeks, then 5.0 mg for 4 weeks, or placebo Cohort 2: oral QD 10 mg for 2 weeks, then 5.0 mg for 4 weeks; oral QD 5 mg for 2 weeks, then 2.5 mg for 4 weeks; or placebo	Cohort 1: 12 active; 4 placebo Cohort 2: 18 active; 6 placebo Total: 40 subjects	FOP	6 weeks	Completed; Full report

Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report, Evaluation/ Reference	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
Efficacy and Safety, Phase 2	PVO-1A-202 (Parts A, B, C, and D) corresponds to PVO-1A-204 in France (starting at Part B).	Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Evaluation	Efficacy and safety study of a RARγ-specific agonist (PVO) in the treatment of preosseous flare-ups in subjects with FOP	Multicenter, OLE study of PVO-1A-201	Part A Oral QD 10 mg for 2 weeks, then 5 mg for 4 weeks for the next 2 subsequent flare-ups. Weight-based dosing when children 6+ years enrolled in Study PVO-1A-201.	40 subjects (from PVO-1A-201)	FOP	6 weeks	Completed; Full report
					Part B Adult Cohort (chronic/flare-up regimen): 5 mg QD for up to 24 months, with dose escalation for flare- up treatment to 20 mg QD for 4 weeks, then 10 mg QD for 8 weeks (total of 12 weeks or until flare-up resolution if treatment extended beyond 12 weeks). Pediatric Cohort (flare- up regimen only): same as flare-up dosing in the Adult Cohort except dosing is weight-adjusted. Oral	54 subjects (from Part A and 18 new subjects)	FOP	12 weeks to up to 24 months	

Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report, Evaluation/ Reference	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
					Part C All subjects receive chronic/flare-up regimen from Part B (weight- adjusted for skeletally immature subjects). Oral	48 subjects from Part B	FOP	Up to 48 months	
					Part D Skeletally immature subjects who stopped taking study drug for any reason before completion of Part A/B/C.	2 subjects	FOP	No dosing occurred in part D	
Natural History Study (NHS)	PVO-1A-001	Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Evaluation	To gain insight into disease progression, disease effects on physical function, and assessment of clinical features of FOP that may be useful for diagnosis and monitoring of disease progression	Longitudinal, non-interventional NHS	NA (non-interventional study);	114 subjects	FOP	3-year follow-up	Completed; Full report

Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report, Evaluation/ Reference	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
Efficacy and Safety, Phase 3	PVO-1A-301	Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Evaluation	Evaluating the efficacy and safety of palovarotene in decreasing HO in subjects with FOP versus untreated subjects in the NHS	Multicenter, open- label study	5 mg QD for up to 48 months, with dose escalation for flare-up treatment to 20 mg QD for 4 weeks, then 10 mg QD for 8 weeks (total of 12 weeks; may be extended by 4-week intervals until flare-up resolves). Weight-based dosing according to 4 categories (<20 kg, 20 to <40 kg, 40 to <60 kg, and ≥60 kg). Skeletally immature subjects who stopped taking study drug for any reason before completion were followed for safety. Oral	107 subjects	FOP	Up to 48 months (up to 24 months for primary efficacy analysis)	Completed; Full report
BE, Phase 1	CLIN-60120-455	Module 5.3.1.2 Report CLIN-60120-455 Evaluation	Assessing the bioequivalence among palovarotene capsules of three different dosage strengths	Open-label, R, 3-treatment, 3-way crossover	Treatment A: 4×2.5 mg (Reference) Treatment B: 2×5 mg (Test 1) Treatment C: 1×10 mg (Test 2) Sequences: A-B-C, C-A-B, or B-C-A. Oral	72 subjects	Healthy subjects	Single dose	Completed; Full report

BA=bioavailability; BE=bioequivalence; COPD=chronic obstructive pulmonary disorder; DB=double-blind; DDI=drug-drug interaction; FE=Food effect; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; HO=heterotopic ossification; MO=multiple osteochondromas; NA=not applicable; NHS=natural history study (PVO-1A-001); OLE=open-label extension; PC=placebo-controlled; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; POC= proof-of-concept; PVO=palovarotene; QD=once daily; QTcF=Corrected QT interval by Fredericia; R=randomized; RO3300074=palovarotene; TQT= Thorough QT

2　ISS／Population PK analysis report として含めた試験

Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report, Evaluation/ Reference	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report	PK/PD	Efficacy	Safety
BE Phase 1	NP17584	Module 5.3.1.2 Report 1016091	Study of the relative bioavailability of 2 formulations of PVO (bioequivalence)	Open-label, single- dose, R, crossover	1.0 mg (2×0.5 mg) gelatin capsules 1.0 mg tablet Oral	12 subjects	Healthy subjects	Single dose	Completed; Full report	popPK only	NA	ISS only
PK, PD Phase 1	NP17124	Module 5.3.5.4 Report 1017812	Study of multiple-dose PK and PD of PVO and metabolites	Multicenter, R, DB, PC	14-day QD treatment 0.2 mg 0.5 mg 1.0 mg Placebo Oral	10 subjects 10 subjects 10 subjects 10 subjects Total: 40 subjects	COPD	14 days	Completed; Full report	popPK only	NA	ISS only
PK Phase 2a	NA17098	Module 5.3.5.4 Report 1016299	Study of the tolerability of PVO	Multicenter, R, DB, PC	4-week QD treatment 0.2 mg 1.0 mg Placebo Oral	28 subjects 26 subjects 32 subjects Total: 86 subjects	COPD	4 weeks	Completed; Full report	NA	NA	ISS only
PK Phase 1a	NB18332	Module 5.3.5.4 Report 1017947 & Report 1021028 (biomarker report)	Study of the safety and tolerability of PVO	Multicenter, R, DB, PC	4-week QD treatment 2.5 mg 5.0 mg Placebo Oral	24 subjects 23 subjects 12 subjects Total: 59 subjects	COPD	4 weeks	Completed; Full report	popPK only	NA	ISS only

Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report, Evaluation/ Reference	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report	PK/PD	Efficacy	Safety
PK Phase 2	NA17598	Module 5.3.5.4 Report 1028424 (Tier 1)	Study of the efficacy, safety, and tolerability of PVO	Multicenter, R, DB, PC, bi-phasic	Tier 1: 12-month QD treatment 1.0 mg Placebo Oral	 21 subjects 21 subjects Total: 42 subjects	COPD	12 months	Completed; Full report	popPK only	NA	ISS only
		Module 5.3.5.4 Report 1028893 (Tier 2)			Tier 2: 12-month QD treatment 5.0 mg Placebo Oral	 129 subjects 133 subjects Total: 262 subjects	COPD	12 months	Completed; Full report	popPK only	NA	ISS only
Efficacy Phase 2	NB19751	Module 5.3.5.4 Report 1042217	Study of the efficacy, safety, and tolerability PVO	Multicenter, R, DB, PC, parallel- group study	24-month QD treatment 5.0 mg Placebo Oral	 329 subjects 160 subjects Total: 489	COPD	24 months	Completed; Abbreviated report	NA	NA	ISS only
Efficacy and Safety, Phase 2	PVO-2A-201	Module 5.3.5.4 Report PVO- 2A-201	Evaluating the efficacy and safety of 2 regimens of PVO versus placebo in preventing the formation of new osteochondromas	Multicenter, R, DB, PC study	24-month QD treatment 2.5 mg 5.0 mg Placebo Weight-based dosing according to 3 categories (20 to <40 kg, 40 to <60 kg, and ≥60 kg). Oral	Total: 240 subjects planned (only 193 subjects received at least one dose of study drug)	MO	24 months	Terminated; Final report	popPK only	NA	ISS only

BA=bioavailability; BE=bioequivalence; COPD=chronic obstructive pulmonary disorder; DB=double-blind; DDI=drug-drug interaction; FE=Food effect; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; HO=heterotopic ossification; MO=multiple osteochondromas; NA=not applicable; NHS=natural history study (PVO-1A-001); OLE=open-label extension; PC=placebo-controlled; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; POC= proof-of-concept; PVO=palovarotene; QD=once daily; QTcF=Corrected QT interval by Fredericia; R=randomized; RO3300074=palovarotene; TQT= Thorough QT

略号一覧

記号	日本語	英語
ACVR1	アクチビン A 受容体 1 型	activin A receptor, type 1
ADL	日常生活動作	activities of daily living
ALP	アルカリホスファターゼ	alkaline phosphatase
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	alanine aminotransferase
ANOVA	分散分析	Analysis of Variance
AP	前後	anterior/posterior
AUC	濃度－時間曲線下面積	area under the concentration versus time curve
AUC_{0-24}	投与 0 から 24 時間後までの濃度－時間曲線下面積	area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours postdose
AUC_{0-inf}	投与 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積	area under the concentration versus time curve extrapolated 0 to infinity
AUC_{0-t}	投与 0 時間から測定可能濃度までの濃度－時間曲線下面積	area under the concentration versus time curve up to the last measurable concentration
$AUC_{0-\tau}$	定常状態での投与間隔における濃度－時間曲線下面積	area under the concentration versus time curve over a dosing interval at steady state
AVN	虚血性骨壊死	avascular necrosis
BA	バイオアベイラビリティ	bioavailability
BID	1 日 2 回	twice a day
BLQ	定量下限未満	below the limit of quantification
BMI	ボディ・マス・インデックス	body mass index
CAJIS	－	Cumulative Analogue Joint Involvement Scale
CI	信頼区間	confidence interval
CL/F	みかけの全身クリアランス	apparent systemic clearance
C_{max}	最高血漿中濃度	maximum plasma concentration
$C_{max,ss}$	定常状態での最高血漿中濃度	maximum plasma concentration at steady-state
C_{min}	最低血漿中濃度	minimum plasma concentration
$C_{min,ss}$	定常状態での最低血漿中濃度	trough concentration at steady state
CNS	中枢神経系	Central nervous system
CSR	治験総括報告書	Clinical Study Report
CT	コンピュータ断層撮影	computed tomography
CTCAE	有害事象共通用語規準	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTX	C 末端テロペプチド	C-telopeptides
C_{trough}	トラフ濃度	trough concentration
CYP	シトクロム P450	cytochrome P450
C-SSRS	コロンビア自殺重症度評価尺度	Columbia-Suicide Severity Rating Scale

記号	日本語	英語
DBP	拡張期血圧	diastolic blood pressure
DEXA	二重エネルギーX 線吸収測定法	dual energy x ray absorptiometry
DMC	データモニタリング委員会	Data Monitoring Committee
EOS	試験終了	end of study
EOT	投与終了	end of treatment,
FAS	最大の解析対象集団	Full Analysis Set
FDA	米国食品医薬品局	Food and Drug Administration
FE	食事の影響／投与方法	Food Effect
F-FAS	フレアアップが認められた最大の解析対象集団	F-Full Analysis Set
FOP	進行性骨化性線維異形成症	fibrodysplasia ossificans progressiva
FOP-PFQ	―	FOP-Physical Function Questionnaire
FOP-PFQ-P	小児 FOP-PFQ	-
FPS-R	―	Faces Pain Scale-Revised
HO	異所性骨化	heterotopic ossification
HR	心拍数	heart rate
HRT	ホルモン補充療法	hormone replacement therapy
IA2	2 回目の中間解析	Interim Analysis 2
IA3	3 回目の中間解析	Interim Analysis 3
IF-FAS	フレアアップ評価での最大の解析対象集団	Imaged Flare-up Analysis Set
iCSR	中間解析の治験総括報告書	interim CSR
ITT	―	intent-to-treat
K_{el}	消失速度定数	elimination rate constant
LSM	最小二乗平均値	least-square mean
M1	パロバロテンの 6,7 位水酸化体（ジアステレオマー1:5）	6,7-dihydroxy metabolite of palovarotene (mixture of diastereomers with 1:5 ratio)
M2	パロバロテンの 6 位水酸化体	6-hydroxy metabolite of palovarotene
M3	パロバロテンの 7 位水酸化体	7-hydroxy metabolite of palovarotene
M4	パロバロテンの 6 位オキソ体及び 7 位オキソ体	6-oxo and 7-oxo metabolite of palovarotene
M4a	パロバロテンの 6 位オキソ体	6-oxo metabolite of palovarotene
M4b	パロバロテンの 7 位オキソ体	7-oxo metabolite of palovarotene
MedDRA	国際医薬用語集	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MRI	磁気共鳴画像法	magnetic resonance imaging
NCI	―	National Cancer Institute
NHS	自然経過試験	natural history study
NRS	―	Numeric Rating Scale
P1NP	1 型プロコラーゲン N-末端プロペプチド	P1NP-N-terminal propeptide of type 1 procollagen

記号	日本語	英語
PAS	疾患進行解析対象集団	Progression Analysis Set
PCS	臨床的に意味のある可能性がある	potentially clinically significant
PD	薬力学的	pharmacodynamic
PK	薬物動態	pharmacokinetic
PP	治験実施計画書に適合した集団	per protocol
PPC	骨端線早期閉鎖	premature physeal closure
PRO	患者報告アウトカム	Patient Reported Outcomes
PROMIS	－	Patient Reported Outcomes Measurement Information System
PT	基本語	Preferred Term
QTc	補正 QT 間隔	corrected QT interval
QTcF	Fridericia の式で補正した QT 間隔	the corrected QT interval with Fridericia's formula
RARγ	レチノイン酸受容体γ	retinoic acid receptor gamma
R_c	蓄積比	accumulation ratio
ROM	－	range of motion
SAP	統計解析計画書	Statistical Analysis Plan
SBP	収縮期血圧	systolic blood pressure
SD	標準偏差	standard deviation
SGIMAR	－	Simplified Global Index of Mucocutaneous Adverse Reaction
SOC	器官別大分類	System Organ Class
SS	安全性解析対象集団	Safety Set
$T_{1/2}$	消失半減期	terminal elimination half-life
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間	time of maximum plasma concentration
$T_{max,ss}$	定常状態での最高血漿中濃度到達時間	T_{max} at steady-state
TQT	－	thorough QT
ULN	正常範囲上限	upper limit of normal
Vd/F	みかけの分布容積	apparent volume of distribution
WBCT	全身コンピュータ断層撮影	whole body computed tomography
wLME	重み付き線形混合効果	weighted linear mixed effects
λ_z	終末相速度定数	terminal rate constant

2　PVO-1A-102 試験

（評価資料：M5.3.1.1）

PVO-1A-102 試験の概要を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1　　PVO-1A-102 試験の概要

試験番号	PVO-1A-102
標題	健康成人被験者（2 コホート）を対象としてパロバロテンの薬物動態に対する食事の影響及び CYP3A4 の基質であるミダゾラムの薬物動態に対するパロバロテンの影響を評価する非盲検試験
試験の相	第 1 相
目的	主要目的 • 健康被験者を対象に、摂食下又は絶食下でパロバロテン 20 mg を単回経口投与したときの薬物動態（PK）／バイオアベイラビリティ（BA）を明らかにする。 • 健康被験者を対象に、摂食下でパロバロテン 20 mg をカプセル剤として、又は食事にまぶして単回経口投与したときの PK／BA を明らかにする。 • 健康被験者を対象に、ミダゾラムをプローブ基質として用い、パロバロテン（20 mg）のシトクロム P450（CYP）3A4 との相互作用の可能性を評価する。 • 本試験の薬物間相互作用コンポーネントの一部として、20 mg を単回及び反復経口投与したときのパロバロテンの PK を明らかにする。 副次目的 • 健康被験者を対象に、パロバロテン（20 mg）の安全性及び忍容性を評価する。 • 健康被験者を対象に、CYP3A4 基質であるミダゾラムと併用投与したときのパロバロテン（20 mg）の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本試験は、米国にある 1 つの臨床薬理ユニット（CPU）で実施された非盲検試験であった。本試験は 2 つのコンポーネントで構成された。1 つのコンポーネントではパロバロテンの PK／BA に対する食事の影響を評価し、カプセルをそのまま服用した場合とアップルソースにまぶして服用した場合の影響を比較した。他のコンポーネントでは、CYP3A4 の基質であるミダゾラムの PK に対するパロバロテンの影響を評価した。また、薬物間相互作用コンポーネントの一部として、20 mg を単回及び反復投与したときのパロバロテンの PK も評価した。 健康成人被験者の 2 つのコホート（各コンポーネントに 1 コホート）を登録した。 **食事の影響／投与方法コンポーネント** 食事の影響／投与方法コンポーネントは、非盲検、無作為化、3 シークエンス、3 期間、クロスオーバー、単回投与試験であった。健康成人をスクリーニング後 28 日以内にコホート 1 に登録した。全ての被験者を、3 つのシークエンス（Treatment A-B-C、Treatment B-C-A 又は Treatment C-A-B、各シークエンスに 8 例）のいずれかに 1：1：1 の比率で無作為に割り付けた。クロスオーバー方式により、全ての被験者にパロバロテン 20 mg を Day 1、6 及び 11（各投与の間に 5 日間の休薬期間）に計 3 回、単回経口投与した。

	• Treatment A-B-C：Day 1 に絶食条件下（10 時間以上の一晩絶食）でパロバロテン 20 mg（カプセルをそのまま）を単回経口投与、Day 6 に標準的な高脂肪高カロリーの朝食開始 30 分後にパロバロテン 20 mg（カプセルをそのまま）を単回経口投与、Day 11 に標準的な高脂肪高カロリーの朝食開始 30 分後にパロバロテン 20 mg を小さじ 1 杯分のアップルソースにまぶして単回経口投与。 • Treatment B-C-A：Day 1 に標準的な高脂肪高カロリーの朝食開始 30 分後にパロバロテン 20 mg（カプセルをそのまま）を単回経口投与、Day 6 に標準的な高脂肪高カロリーの朝食開始 30 分後にパロバロテン 20 mg を小さじ 1 杯分のアップルソースにまぶして単回経口投与、Day 11 に絶食条件下（10 時間以上の一晩絶食）でパロバロテン 20 mg（カプセルをそのまま）を単回経口投与。 • Treatment C-A-B：Day 1 に標準的な高脂肪高カロリーの朝食開始 30 分後にパロバロテン 20 mg を小さじ 1 杯分のアップルソースにまぶして単回経口投与、Day 6 に絶食条件下（10 時間以上の一晩絶食）でパロバロテン 20 mg（カプセルをそのまま）を単回経口投与、Day 11 に標準的な高脂肪高カロリーの朝食開始 30 分後にパロバロテン 20 mg（カプセルをそのまま）を単回経口投与。 **薬物間相互作用コンポーネント** 薬物間相互作用コンポーネントは、健康成人被験者（コホート 2）を対象に CYP3A4 の基質であるミダゾラムの PK に対するパロバロテンの相互作用の可能性を評価する非盲検試験であった。また、薬物間相互作用コンポーネントの一部として、20 mg を単回及び反復投与したときのパロバロテンの PK も評価した。 本試験では、Day 1 の朝、標準的な朝食開始 30 分後にミダゾラム 2 mg を単回投与し、Day 2（ミダゾラムの投与 24 時間後の採血後）から Day 15 まで朝（標準的な朝食開始 30 分後）にパロバロテン 20 mg を 1 日 1 回投与した。Day 15 の朝、標準的な朝食開始 30 分後（パロバロテンの投与直後）にミダゾラム 2 mg の 2 回目投与を行った。
主な選択基準	18～55 歳の概ね健康な男女、ボディ・マス・インデックス（BMI）が 18～30 kg/m^2 かつ体重 50 kg 超、安静時脈拍数が 45 bpm 超かつ 100 bpm 未満、収縮期血圧（SBP）及び拡張期血圧（DBP）が 140/90 mmHg 未満
被験者数（計画時及び解析時）	**食事の影響／投与方法コンポーネント（コホート 1）** 健康被験者 24 例 **薬物間相互作用コンポーネント（コホート 2）** 健康被験者 24 例
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号	**食事の影響／投与方法コンポーネント：** パロバロテン、20 mg（10 mg の粉末を充填した不透明硬カプセル剤 2 個）をカプセルそのまま又はアップルソースにまぶして投与、ロット番号 1808220B **薬物間相互作用コンポーネント：** パロバロテン、20 mg（10 mg の粉末を充填した不透明硬カプセル剤 2 個）をカプセルそのまま経口投与、ロット番号 1808220B
薬物間相互作用の指標薬、用量及び投与方法、ロット番号	ミダゾラム、2 mg をシロップ剤として投与、ロット番号 AA4301A（使用期限：2020 年 5 月）
投与期間	**食事の影響／投与方法コンポーネント：** 単回経口投与を 3 回（Day 1、6、11 に各 1 回） **薬物間相互作用コンポーネント：**

	15 日間連日投与
評価基準	<u>薬物動態</u> **食事の影響／投与方法コンポーネント：** 食事の影響／投与方法コンポーネントでのパロバロテンの PK 解析用の血液検体を、以下の時点又は早期中止時（PK 用の採血予定日以外に早期中止した被験者は例外とする）に採取した。 • Day 1、6 及び 11 のパロバロテン投与前（Hour 0）並びに投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 及び 16 時間後 • Day 2、7 及び 12（パロバロテン投与 24 時間後） • Day 3、8 及び 13（パロバロテン投与 48 時間後） パロバロテンの PK パラメータ：最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、投与 0 時間から測定可能濃度までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、投与 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）、終末相速度定数（λ_z）、消失半減期（$T_{1/2}$）、みかけの分布容積（Vd/F）、及びみかけの全身クリアランス（CL/F） **薬物間相互作用コンポーネント：** ミダゾラム及びその代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラムの PK 解析用の血液検体を、Day 1 及び Day 15（Day 15 のパロバロテン投与後）のミダゾラム投与前（Hour 0）及び投与 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12 時間後、並びに Day 2（ミダゾラム投与 24 時間後）及び Day 16（ミダゾラム投与 24 時間後）に採取した。薬物間相互作用コンポーネントでのパロバロテンの PK 解析用の血液検体は、Day 2 及び Day 15 のパロバロテン投与前（Hour 0）及び投与 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、16 時間後、Day 3（パロバロテン投与 24 時間後）及び Day 16（パロバロテン投与 24 時間後）、並びに Day 17（パロバロテン投与 48 時間後）に採取した。また、定常状態のトラフ濃度（C_{trough}）を評価するため、Day 13、14 及び 15 の投与前にパロバロテンの PK 解析用の血液検体を採取した。薬物間相互作用コンポーネントを早期に中止した被験者には、最後に 1 回ミダゾラム及びパロバロテンを服用してこれらの血液採取手順を受けるよう依頼した。 ミダゾラムの PK パラメータ：C_{max}、T_{max}、投与 0 から 24 時間後までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、λ_z、$T_{1/2}$ 及び CL/F 1-ヒドロキシミダゾラムの PK パラメータ：C_{max}、T_{max}、AUC_{0-24} 及び AUC_{0-t} パロバロテンの Day 2（初回投与後）の PK パラメータ：C_{max}、T_{max}、AUC_{0-24} Day 13～15 の PK パラメータ：C_{trough} による解析 Day 15 の定常状態でのパロバロテンの PK パラメータ：定常状態での C_{max}（$C_{max,ss}$）、定常状態でのトラフ濃度（$C_{min,ss}$）、定常状態での T_{max}（$T_{max,ss}$）、定常状態での投与間隔における濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\tau}$）、λ_z、$T_{1/2}$、投与量を $AUC_{0-\tau}$ で除して算出した CL/F（定常状態でのみかけの全身クリアランス、CL_{ss}/F）、定常状態でのみかけの分布容積（Vd_{ss}/F）、蓄積比（Rc） <u>安全性</u> 安全性の評価項目には、有害事象（試験治療下で発現した有害事象、TEAE）及び重篤な有害事象報告、心電図、バイタルサイン［体温、呼吸数、血圧（BP）及び心拍数（HR）］、身体所見、体重及び身長、並びに臨床検査パラメータ（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）を含めた。 安全性解析は記述的に行った。 人口統計学的特性及びベースライン特性（年齢、性別、BMI）は記述的に要約した。

統計手法	**食事の影響／投与方法コンポーネント：** PK 解析対象集団の血漿中パロバロテン濃度を記述統計量で要約した。個々の被験者のパロバロテン濃度の推移を示し（線形スケール及び片対数スケール）、パロバロテン濃度の算術平均値［± 標準偏差（SD）］の推移も示した（線形スケール及び片対数スケール）。$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は分散分析（ANOVA）を用いて評価したが、投与 0 時間から測定可能濃度までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$）、T_{max}、CL/F、λ_z 及び $T_{1/2}$ は記述的に要約した。特に明記しない限り、統計的検定は全て両側で実施し、有意水準 α を 0.05 とした。多重比較の調整は行わなかった。 パロバロテン（カプセルをそのまま）を経口投与したときの摂食下投与時の絶食下投与時に対する相対的 BA を、自然対数変換したパラメータ C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ について ANOVA で算出した 90%信頼区間（CI）を用いて評価した。 本試験では食事の影響が予想された。食事の影響は、これら 2 つのパラメータについて、摂食下投与と絶食下投与の母集団幾何平均値の比（自然対数変換データに基づく）の 90% CI から、80%～125%の同等性基準を用いて評価した。パロバロテンを摂食下でアップルソースにまぶして経口投与したときの摂食下でカプセルをそのまま投与したときに対する相対的 BA も、自然対数変換したパラメータ C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ について ANOVA で算出した 90%CI を用いて評価した。 これら 2 つのパラメータについて、アップルソースにまぶして投与した場合とカプセルをそのまま投与した場合の母集団幾何平均値の比（自然対数変換データに基づく）の 90% CI が 80%～125%の同等性基準の範囲内であれば、アップルソースにまぶしての投与とカプセルをそのままの投与は生物学的に同等であるとみなした。 **薬物間相互作用コンポーネント：** PK 解析対象集団におけるミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度並びに PK パラメータについて記述統計量を用いて要約した。パロバロテン投与前（Day 1）からパロバロテン投与後の定常状態（Day 15）までのミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の変化を解析した。自然対数変換した $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} について ANOVA を実施したが、CL/F、$AUC_{0\text{-}t}$、T_{max}、λ_z 及び $T_{1/2}$ は記述的に要約した。ANOVA モデルには、固定効果として治療を、変量効果として被験者を組み込んだ。各 ANOVA で、最小二乗平均値（LSM）、治療間の LSM の差及び差に関連する標準誤差を算出した。治療間の LSM の差の 90% CI も算出した。CI は、対照治療の LSM（Day 15/Day 1）に対する割合（%）として表した。自然対数変換した $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の 90% CI が 80%～125%の範囲内であれば、有意な薬物相互作用はないと結論した。 PK 解析対象集団の個々の被験者における Day 2 から Day 15 までの経時的な血漿中パロバロテン濃度及び PK パラメータを記述統計量を用いて要約した。個々の被験者のパロバロテン濃度の推移を示し（線形スケール及び片対数スケール）、パロバロテン濃度の算術平均値（± SD）の推移も示した（線形スケール及び片対数スケール）。対数変換した投与前の C_{trough}（すなわち、Day 13～Day 15 の Hour 0 の投与前濃度）について、Helmert 対比を用いて定常状態解析を実施した。
治験責任医師及び実施医療機関	1 施設（米国）
治験期間	2019 年 1 月 3 日（最初の被験者の同意取得日）～ 2019 年 3 月 29 日（最後の被験者の完了日）

2.1 被験者の内訳及び被験者背景

全体で、食事の影響／投与方法コンポーネント（コホート 1）の 24 例中 23 例（95.8%）が試験を完了した（表 2.7.6.2-2）。Treatment B-C-A の 1 例は、尿中薬物スクリーニングが陽性であったため Day 5 に試験を早期中止した。

全体で、薬物間相互作用コンポーネント（コホート 2）の 24 例中 23 例（95.8%）が試験を完了した（表 2.7.6.2-2）。1 例は、皮膚灼熱感の有害事象により Day 9 に試験を中止した。

表 2.7.6.2-2　PVO-1A-102 試験：被験者の内訳（全登録集団）

	Cohort 1 (FE Component)				Cohort 2 (DDI Component)
Disposition [Number (%) of Subjects]	**Treatment ABC (N = 8)**	**Treatment BCA (N = 8)**	**Treatment CAB (N = 8)**	**Overall (N = 24)**	**Overall (N = 24)**
All subjects enrolled				24	24
Subjects who were randomized	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	24 (100.0)	NA
Subjects who were dosed (Safety Population)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)
Subjects who completed treatment	8 (100.0)	7 (87.5)	8 (100.0)	23 (95.8)	23 (95.8)
Subjects who completed study	8 (100.0)	7 (87.5)	8 (100.0)	23 (95.8)	23 (95.8)
Subjects who discontinued from the study	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)	1 (4.2)
Reason for Early Termination					
Adverse Event	0	0	0	0	1 (4.2)
Other[1]	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)	0

Abbreviations: N = number of subjects, NA = not applicable
[1] Early termination due to positive urine drug screen
Cohort 1: In crossover fashion, three single oral doses of 20 mg palovarotene were administered on Days 1, 6, and 11 separated by 5-day washout periods. Treatment A: two 10-mg capsules after at least a 10-hour overnight fast; Treatment B: two 10-mg capsules 30 minutes after the start of a high-fat, high-caloric breakfast; and Treatment C: two 10-mg capsules opened and sprinkled on 1 teaspoon of apple sauce 30 minutes after the start of a high-fat, high-caloric breakfast.
Cohort 2: A single dose of two 10-mg palovarotene capsules administered daily on Days 2-15 taken orally (swallowed whole) in the morning 30 minutes after the start of a standardized breakfast at the same time each day. A single dose of 2-mg midazolam (as a syrup) was administered on Days 1 and 15 in the morning 30 minutes after the start of a standardized breakfast.
Source: Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Table 8

食事の影響／投与方法コンポーネントでは、24 例を無作為化集団、安全性解析対象集団に組み入れた。PK 解析対象集団については、有害事象により早期中止した 1 例を除外した 23 例とした。薬物間相互作用コンポーネントでは、24 例を安全性解析対象集団に組み入れた。PK 解析対象集団については、尿中薬物スクリーニングで陽性を示した 1 例を除外した 23 例とした。

人口統計学的特性及びベースライン特性をコンポーネント別、投与シークエンス別に表 2.7.6.2-3 に要約する。

表 2.7.6.2-3　PVO-1A-102 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

	Cohort 1 (FE Component)				Cohort 2 (DDI Component)
Parameter (Units)	**Treatment ABC (N = 8)**	**Treatment BCA (N = 8)**	**Treatment CAB (N = 8)**	**Overall (N = 24)**	**Overall (N = 24)**
Age (years)					
Mean (SD)	39.0 (7.87)	38.8 (9.44)	36.9 (11.0)	38.2 (9.16)	38.5 (9.59)
Min, Max	29, 52	27, 51	21, 53	21, 53	19, 53
Sex (n [%])					
Male	4 (50.0)	5 (62.5)	5 (62.5)	14 (58.3)	13 (54.2)
Female	4 (50.0)	3 (37.5)	3 (37.5)	10 (41.7)	11 (45.8)
Ethnicity (n [%])					
Hispanic or Latino	5 (62.5)	5 (62.5)	4 (50.0)	14 (58.3)	9 (37.5)
Not Hispanic or Latino	3 (37.5)	3 (37.5)	4 (50.0)	10 (41.7)	15 (62.5)
Race (n [%])					
Black or African American	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	6 (25.0)	10 (41.7)
White	6 (75.0)	6 (75.0)	5 (62.5)	17 (70.8)	14 (58.3)
Other	0	0	1 (12.5)	1 (4.2)	0
Weight (kg)					
Mean (SD)	64.5 (6.12)	74.1 (11.6)	70.2 (12.2)	69.6 (10.7)	77.8 (14.7)
Min, Max	55.2, 75.8	54.3, 90.5	56.3, 91.1	54.3, 91.1	52.4, 107.2
Height (cm)					
Mean (SD)	162.9 (6.07)	170.7 (8.37)	171.2 (16.0)	168.2 (11.2)	172.5 (11.9)
Min, Max	156.1, 176.2	159.6, 181.0	149.3, 203.9	149.3, 203.9	153.0, 193.5
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	24.3 (1.73)	25.3 (1.84)	24.0 (2.68)	24.5 (2.10)	26.0 (2.63)
Min, Max	20.8, 26.1	21.3, 27.6	19.5, 27.0	19.5, 27.6	21.6, 30.1

Abbreviations: BMI = body mass index; Max = maximum; Min = minimum; n = number of nonmissing observations; N = number of subjects; SD = standard deviation.
Note: Percentages were calculated as 100 × (number of subjects [n]/N).
Cohort 1: In crossover fashion, three single oral doses of 20 mg palovarotene were administered on Days 1, 6, and 11 separated by 5-day washout periods. Treatment A: two 10-mg capsules after at least a 10-hour overnight fast; Treatment B: two 10-mg capsules 30 minutes after the start of a high-fat, high-caloric breakfast; and Treatment C: two 10-mg capsules opened and sprinkled on 1 teaspoon of apple sauce 30 minutes after the start of a high-fat, high-caloric breakfast.
Cohort 2: A single dose of two 10-mg palovarotene capsules administered daily on Days 2-15 taken orally (swallowed whole) in the morning 30 minutes after the start of a standardized breakfast at the same time each day.
A single dose of 2-mg midazolam (as a syrup) was administered on Days 1 and 15 in the morning 30 minutes after the start of a standardized breakfast.
Source: Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Table 9

人口統計学的特性は、投与シークエンス間、並びに食事の影響／投与方法コンポーネントと薬物間相互作用コンポーネントとで類似していた。

2.2 薬物動態の結果

2.2.1 食事の影響／投与方法コンポーネント

食事の影響／投与方法コンポーネントにおけるパロバロテンの血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.2-4 に要約する。

表 2.7.6.2-4 PVO-1A-102 試験：パロバロテンの血漿中 PK パラメータの要約 - 食事の影響／投与方法コンポーネント（PK 解析対象集団）

Parameter (unit)	Summary Statistic	Treatment A (N = 23)	Treatment B (N = 23)	Treatment C (N = 23)
C_{max} (ng/mL)	n	23	23	23
	GeoMean	122.3	142.5	133.4
	CV%	41.0	38.9	32.9
T_{max} (h)	n	23	23	23
	Median	2.00	4.00	4.00
	Minimum	1.5	2	1
	Maximum	4	8	10
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	n	23	23	23
	GeoMean	756.1	1067.6	1048.6
	CV%	29.3	25.1	28.2
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	n	17	19	19
	GeoMean	760.4	1055.9	1063.0
	CV%	32.6	27.8	29.0
λ_z (/h)	n	17	19	19
	GeoMean	0.05	0.09	0.09
	CV%	51.1	26.0	22.0
$T_{1/2}$ (h)	n	17	19	19
	Mean	15.0	8.51	7.78
	SD	8.15	2.81	1.81
CL/F (L/h)	n	17	19	19
	GeoMean	26.3	18.9	18.8
	CV%	40.3	34.2	37.1
V_z/F (L)	n	17	19	19
	GeoMean	494.4	222.7	205.9
	CV%	60.5	38.0	42.3

Abbreviations: CV% = percent coefficient of variation; GeoMean = geometric mean.
Note: Treatment A: two 10 mg capsules after at least a 10-hour overnight fast; Treatment B: two 10-mg capsules 30 minutes after the start of a high-fat, high-caloric breakfast; Treatment C: two 10-mg capsules opened and sprinkled on 1 teaspoon of apple sauce 30 minutes after the start of a high-fat, high-caloric breakfast.
Source: Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Table 11

高脂肪高カロリーの朝食後にパロバロテンのカプセル剤をそのまま投与又はその内容物をアップルソースにまぶして投与したとき、パロバロテンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} はともに絶食下投与時に比べて高値であった。C_{max} の幾何平均値は TreatmentA、B 及び C でそれぞれ 122、143 及び

133 ng/mL であり、それに対応する $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何平均値は TreatmentA、B 及び C でそれぞれ 760、1,056 及び 1,063 h·ng/mL であった。高脂肪高カロリーの朝食後にパロバロテンのカプセル剤をそのまま投与又はその中身をアップルソースにまぶして投与したときの平均 CL/F は、$AUC_{0\text{-inf}}$ が高値であったことを反映して、絶食下投与時に比べて低値であった。

食事の影響／投与方法コンポーネントにおける食後投与時及び絶食下投与時のパロバロテンの BA の統計解析結果を表 2.7.6.2-5 に要約する。また、食事の影響／投与方法コンポーネントにおいて摂食下でカプセルの中身をアップルソースにまぶして投与したとき及びカプセルをそのまま投与したときのパロバロテンの BA の統計解析結果を表 2.7.6.2-6 に要約する。

表 2.7.6.2-5　PVO-1A-102 試験：摂食下投与時及び絶食下投与時のパロバロテンの BA の統計解析結果 - 食事の影響／投与方法コンポーネント（PK 解析対象集団）

				Comparison of Fed to Fasted		
PK Parameter	**Food Condition[1]**	**N**	**Geometric LS Mean**	**Geometric LS Mean 90% CI**	**Ratio (%)**	**90% CI**
$AUC_{0\text{-inf}}$ (h·ng/mL)	Fed	19	1086.3	(961.9, 1226.9)	139.7	(129.6, 150.5)
	Fasted	17	777.8	(687.2, 880.5)		
C_{max} (ng/mL)	Fed	23	142.5	(124.3, 163.3)	116.5	(101.2, 134.1)
	Fasted	23	122.3	(106.7, 140.2)		

Abbreviations: LS = least-squares; CI = confidence interval.
Note: Results based on linear mixed effect on log-transformed PK parameters with fixed effects for sequence, period, treatment, and subject as a random effect.
[1] Fed: two 10-mg palovarotene capsules 30 minutes after the start of a high-fat, high-caloric breakfast on Days 1, 6, and 11. Fasted: two 10-mg palovarotene capsules after at least a 10-hour overnight fast on Days 1, 6, and 11.
Source: Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Table 12

高脂肪高カロリーの朝食摂取後にパロバロテンのカプセル剤をそのまま投与したとき、絶食下投与時に比べて $AUC_{0\text{-inf}}$ が 40%増加し、C_{max} は 16%増加した。

表 2.7.6.2-6　PVO-1A-102 試験：摂食下でカプセルの内容物をアップルソースにまぶして投与したとき及びカプセルをそのまま投与したときのパロバロテンの BA の統計解析結果 - 食事の影響／投与方法コンポーネント（PK 解析対象集団）

					Comparison of Sprinkled to Swallowed Capsule	
PK Parameter	**Treatment Administered[1]**	**N**	**Geometric LS Mean**	**Geometric LS Mean 90% CI**	**Ratio (%)**	**90% CI**
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h·ng/mL)	Swallowed	19	1086.3	(961.9, 1226.9)	97.9	(91.2, 105.0)
	Sprinkled	19	1063.0	(940.9, 1200.8)		
C_{max} (ng/mL)	Swallowed	23	142.5	(124.3, 163.3)	93.7	(81.4, 107.8)
	Sprinkled	23	133.4	(116.4, 153.0)		

Abbreviations: LS = least-squares; CI = confidence interval.
Note: Results based on linear mixed effect on log-transformed PK parameters with fixed effects for sequence, period, treatment and subject as a random effect.
[1] Swallowed: two 10-mg palovarotene capsules 30 minutes after the start of a high-fat, high-caloric breakfast on Days 1, 6 and 11; Sprinkled: two 10-mg palovarotene capsules opened and sprinkled on 1 teaspoon of apple sauce 30 minutes after the start of a high-fat, high-caloric breakfast on Days 1, 6, and 11.
Source: Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Table 13

高脂肪高カロリーの朝食後にパロバロテンのカプセル剤の内容物をアップルソースにまぶして投与したとき、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はともに高脂肪高カロリーの朝食後にカプセルをそのまま投与したときと同程度であり、両パラメータの 90% CI は完全に 80%～125%の標準的な生物学的同等性の基準の範囲内であった。

高脂肪高カロリーの朝食後に投与したときのパロバロテンの血漿中 $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は、絶食下投与時と比べてそれぞれ 40%及び 16%高値であった。これにより、パロバロテンのカプセル製剤の BA に対する食事の影響が確認され、食後投与の妥当性が裏付けられた。

高脂肪高カロリーの朝食後にパロバロテンのカプセル剤をそのまま投与又はその内容物をアップルソースにまぶして投与したときの血漿中パロバロテンの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は同程度であった。したがって、アップルソースにまぶして投与した場合とそのままのカプセルを投与した場合とは生物学的に同等であると考えられる。

2.2.2　薬物間相互作用コンポーネント

薬物間相互作用コンポーネントにおけるミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.2-7 に要約する。

表 2.7.6.2-7　PVO-1A-102 試験：ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中 PK パラメータの要約 - 薬物間相互作用コンポーネント（PK 解析対象集団）

		Midazolam Day 1	Midazolam Day 15	1-Hydroxymidazolam Day 1	1-Hydroxymidazolam Day 15
Parameter (unit)	**Summary Statistic**	**Overall (N = 23)**	**Overall (N = 23)**	**Overall (N = 23)**	**Overall (N = 23)**
C_{max} (ng/mL)	n	23	23	23	23
	GeoMean	5.58	5.04	2.27	2.08
	CV%	28.8	26.7	34.0	37.9
T_{max} (h)	n	23	23	23	23
	Median	1.50	2.00	2.00	2.00
	Minimum	0.5	0.5	0.5	0.5
	Maximum	4	4	5	4
AUC_{0-24} (h·ng/mL)	n	23	23	23	23
	GeoMean	31.5	27.3	12.9	11.9
	CV%	36.7	35.6	45.6	33.6
AUC_{0-t} (h·ng/mL)	n	23	23	23	23
	GeoMean	31.3	27.1	12.6	11.7
	CV%	37.1	36.1	46.8	35.0
AUC_{0-inf} (h·ng/mL)	n	23	23	NR	NR
	GeoMean	32.4	28.1	NR	NR
	CV%	38.0	36.3	NR	NR
λ_z (/h)	n	23	23	NR	NR
	GeoMean	0.14	0.13	NR	NR
	CV%	38.2	27.5	NR	NR
$T_{1/2}$ (h)	n	23	23	NR	NR
	Mean	5.03	5.30	NR	NR
	SD	1.32	1.10	NR	NR
CL/F (L/h)	n	23	23	NR	NR
	GeoMean	61.6	71.2	NR	NR
	CV%	42.3	32.5	NR	NR

Abbreviations: CV% = percent coefficient of variation; GeoMean = geometric mean; NR = not reported.
Note: Midazolam: A single dose of 2-mg midazolam (as a syrup) administered on Days 1 and 15 in the morning 30 minutes after the start of a standardized breakfast. Palovarotene: A single dose of two 10-mg palovarotene capsules administered daily on Days 2-15 taken orally (swallowed whole) in the morning 30 minutes after the start of a standardized breakfast at the same time each day.
Source: Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Table 14

ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの曝露量はいずれも、ミダゾラムの単独投与時と比較してパロバロテン存在下でわずかに低下した。

ミダゾラムの PK に対するパロバロテンの相互作用の可能性を評価するための統計解析の結果を表 2.7.6.2-8 に示す。

表 2.7.6.2-8　PVO-1A-102 試験：ミダゾラムの PK に対するパロバロテンの相互作用の可能性を評価するための統計解析の結果 - 薬物間相互作用コンポーネント（PK 解析対象集団）

				Comparison of Day 15 to Day 1		
PK Parameter	**Study Day**	**N**	**Geometric LS Mean**	**Geometric LS Mean 90% CI**	**Ratio (%)**	**90% CI**
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h·ng/mL)	Day 1	23	32.4	(28.4, 37.0)	86.7	(79.8, 94.1)
	Day 15	23	28.1	(24.7, 32.0)		
C_{max} (ng/mL)	Day 1	23	5.58	(5.05, 6.17)	90.3	(83.7, 97.5)
	Day 15	23	5.04	(4.56, 5.58)		

Abbreviations: LS = least-squares; CI = confidence interval.
Note: Results based on linear mixed effect on log-transformed PK parameters with day as a fixed effect and subject as a random effect.
Source: Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Table 15

ミダゾラムをパロバロテンと 14 日間併用投与したとき、ミダゾラムの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} はミダゾラム単独投与時と比較してそれぞれ平均 13%及び平均 10%減少した。

薬物間相互作用コンポーネントにおけるパロバロテンの血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.2-9 に要約する。

表 2.7.6.2-9　PVO-1A-102 試験：パロバロテンの血漿中 PK パラメータの要約 - 薬物間相互作用コンポーネント（PK 解析対象集団）

Day	**Parameter (unit)**	**Summary Statistic**	**Overall (N = 23)**
2	C_{max} (ng/mL)	n	23
		GeoMean	139.0
		CV%	30.4
	T_{max} (h)	n	23
		Median	4.00
		Minimum	1.5
		Maximum	8
	$AUC_{0\text{-}24}$ (h·ng/mL)	n	23
		GeoMean	856.8
		CV%	35.8

Day	Parameter (unit)	Summary Statistic	Overall (N = 23)
15	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	n	23
		GeoMean	132.8
		CV%	37.8
	$T_{max,ss}$ (h)	n	23
		Median	5.00
		Minimum	3
		Maximum	6
	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	n	23
		GeoMean	3.08
		CV%	59.5
	$AUC_{0-\tau}$ (h·ng/mL)	n	23
		GeoMean	892.1
		CV%	38.4
	λ_z (/h)	n	13
		GeoMean	0.08
		CV%	29.4
	$T_{1/2}$ (h)	n	13
		Mean	8.68
		SD	2.39
	CL_{ss} /F (L/h)	n	23
		GeoMean	22.4
		CV%	28.4
	Vd_{ss} /F (L)	n	23
		GeoMean	318.7
		CV%	63.7
	Rac	n	23
		GeoMean	1.04
		CV%	17.3

Abbreviations: CV% = percent coefficient of variation; GeoMean = geometric mean.
Accumulation ratio Rac = $AUC_t/AUC_{(0-24h)}$ (Day2); CL_{ss} /F = dose/AUC_t ; Vd_{ss} /F = dose/(AUC_t*λ_z).
Note: Midazolam: A single dose of 2-mg midazolam (as a syrup) administered on Days 1 and 15 in the morning 30 minutes after the start of a standardized breakfast. Palovarotene: A single dose of two 10-mg palovarotene capsules administered daily on Days 2-15 taken orally (swallowed whole) in the morning 30 minutes after the start of a standardized breakfast at the same time each day.
Source: Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Table 16

Day 2 及び Day 15 のパロバロテンの曝露量（C_{max}/$C_{max,ss}$ 及び AUC_{0-24}/$AUC_{0-\tau}$ として評価）は同程度であったことから、1 日 1 回の反復投与によるパロバロテンの蓄積及びパロバロテンの CL/F の自己誘導はほとんど又は全くないことが示唆された。これにより、Rc は 1.04 と推定された。

薬物間相互作用コンポーネントにおけるパロバロテン濃度の定常状態を評価した統計解析結果を表 2.7.6.2-10 に示す。

表 2.7.6.2-10　PVO-1A-102 試験：パロバロテン濃度の定常状態を評価するための統計解析の結果 - 薬物間相互作用コンポーネント（PK 解析対象集団）

PK Parameter	Study Day	N	Geometric LS Mean	Geometric LS Mean 90% CI	Day Comparison	Ratio (%)	90% CI	P-value
C_{trough} (ng/mL)	13	23	3.45	(2.87, 4.15)	Day 13 / Day 14 to 15	101.5	(93.6, 110.0)	0.76
	14	23	3.39	(2.82, 4.08)	Day 14 / Day 15	106.7	(97.3, 117.1)	0.25
	15	23	3.62	(3.01, 4.35)				

Abbreviations: LS = least-squares; CI = confidence interval.
Note: Trough concentrations with natural log scale were compared among treatment days using a repeated- measures linear mixed model with day as a fixed repeated effect. P-value is for treatment day contrast.
Source: Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Table 17

上記の結果、いずれの比較においても投与前の C_{trough} に有意差は認められなかったことから、Day 15 の PK 解析は定常状態で実施されたことが確認された。

パロバロテンを 14 日間併用投与したときのミダゾラムの AUC の減少率（13%）は、弱い CYP 誘導薬（AUC を 20%超から 50%未満減少させる）として分類するのに必要な減少率を下回っていた。したがって、パロバロテンは臨床において CYP3A4 の誘導薬とはならない。

血漿中パロバロテン濃度は Day 2（パロバロテン 20 mg の単回投与後）と Day 15（パロバロテンの反復投与後）とで同程度であったことから、1 日 1 回の反復投与によるパロバロテンの蓄積及びパロバロテンの CL/F の自己誘導はほとんど又は全くないことが示唆された。

これらの結果により、Day 15 の PK 解析は定常状態で実施されたことが確認された。

2.3　安全性の結果

2.3.1　食事の影響／投与方法コンポーネント

2.3.1.1　曝露状況 - 食事の影響／投与方法コンポーネント

後述の例外を除き、全ての被験者が治験実施計画書に従って予定された全ての投与を受けた。

Treatment B-C-A 群の 1 例は、Day 1 の投与（高脂肪高カロリーの朝食開始 30 分後にパロバロテン 20 mg を投与：Treatment B）を完了したが、薬物スクリーニングでアンフェタミン陽性であったため Day 5 に試験を中止した。

2.3.1.2　有害事象 - 食事の影響／投与方法コンポーネント

(1) 有害事象の簡潔な要約

食事の影響／投与方法コンポーネントにおける投与群別の有害事象の概要を表 2.7.6.2-11 に示す。

表 2.7.6.2-11　PVO-1A-102 試験：有害事象の概要 - 食事の影響／投与方法コンポーネント（安全性解析対象集団）

Category	Cohort 1 (FE Component)							
	Treatment A (N = 23)		Treatment B (N = 24)		Treatment C (N = 23)		Overall (N = 24)	
	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
Any TEAE	6 (26.1)	8	12 (50.0)	17	11 (47.8)	14	20 (83.3)	39
Mild TEAE	4 (17.4)	4	10 (41.7)	13	8 (34.8)	8	17 (70.8)	25
Moderate TEAE	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (4.2)	1
Severe TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0
Any TEAE related to study drug[1]	6 (26.1)	6	12 (50.0)	15	11 (47.8)	14	20 (83.3)	35
Any TEAE leading to study drug and study discontinuation	0	0	0	0	0	0	0	0
Any SAE	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA version 21.0
Abbreviations: N = number of subjects; No. = number; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
Cohort 1: In cross over fashion, three single oral doses of 20 mg palovarotene on Days 1, 6 and 11 separated by 5-day washout periods. Treatment A: two 10-mg capsules after at least a 10-hour overnight fast; Treatment B: two 10-mg capsules 30 minutes after the start of a high-fat, high-caloric breakfast; Treatment C: two 10-mg capsules opened and sprinkled on 1 teaspoon of apple sauce 30 minutes after the start of a high-fat, high-caloric breakfast.
Note: Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category for each treatment. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories for each treatment. Number (No.) of subjects reporting at least one event of type specified are listed. For subjects with “Any TEAE”, the number of subjects reporting at least one event of any type is represented. The total number of events of the type specified is listed; subjects can be represented more than once. For “Any Event”, it represents the total number of TEAEs.
[1] A treatment-related TEAE is one whose relationship to study drug is noted as definitely, probable, or possible related.
Source: Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Table 18

(2) 有害事象の表示

食事の影響／投与方法コンポーネントにおける有害事象の発現割合を表 2.7.6.2-12 に、関連のある有害事象の発現割合を表 2.7.6.2-13 に示す。

表 2.7.6.2-12　PVO-1A-102 試験：有害事象の発現割合 - 食事の影響／投与方法コンポーネント（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term [1]	Cohort 1							
	Treatment A (N = 23)		Treatment B (N = 24)		Treatment C (N = 23)		Overall (N = 24)	
	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]
Subjects with any TEAE	6 (26.1%)	8	12 (50.0%)	17	11 (47.8%)	14	20 (83.3%)	39
皮膚および皮下組織障害	3 (13.0%)	3	9 (37.5%)	11	7 (30.4%)	7	16 (66.7%)	21
皮膚乾燥	3 (13.0%)	3	5 (20.8%)	5	5 (21.7%)	5	12 (50.0%)	13
そう痒症	0	0	2 (8.3%)	2	1 (4.3%)	1	3 (12.5%)	3
頭部粃糠疹	0	0	1 (4.2%)	1	1 (4.3%)	1	2 (8.3%)	2
皮膚剥脱	0	0	2 (8.3%)	2	0	0	2 (8.3%)	2
丘疹性皮疹	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
神経系障害	2 (8.7%)	2	1 (4.2%)	1	4 (17.4%)	5	6 (25.0%)	8
頭痛	2 (8.7%)	2	1 (4.2%)	1	3 (13.0%)	3	5 (20.8%)	6
浮動性めまい	0	0	0	0	2 (8.7%)	2	2 (8.3%)	2
胃腸障害	1 (4.3%)	1	2 (8.3%)	2	0	0	3 (12.5%)	3
口唇乾燥	0	0	2 (8.3%)	2	0	0	2 (8.3%)	2
口唇のひび割れ	1 (4.3%)	1	0	0	0	0	1 (4.2%)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (4.2%)	1	2 (8.7%)	2	3 (12.5%)	3
アレルギー性咽頭炎	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
咳嗽	0	0	0	0	1 (4.3%)	1	1 (4.2%)	1
鼻乾燥	0	0	0	0	1 (4.3%)	1	1 (4.2%)	1
耳および迷路障害	1 (4.3%)	1	0	0	0	0	1 (4.2%)	1
回転性めまい	1 (4.3%)	1	0	0	0	0	1 (4.2%)	1

System Organ Class Preferred Term [1]	Cohort 1							
	Treatment A (N = 23)		Treatment B (N = 24)		Treatment C (N = 23)		Overall (N = 24)	
	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.3%)	1	0	0	0	0	1 (4.2%)	1
発熱	1 (4.3%)	1	0	0	0	0	1 (4.2%)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
背部痛	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
血管障害	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
低血圧	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1

Abbreviation: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Cohort 1: In cross over fashion, three single oral doses of 20 mg palovarotene on Days 1, 6 and 11 separated by 5-day washout periods.
Treatment A: two 10-mg capsules after at least a 10-hour overnight fast;
Treatment B: two 10-mg capsules 30 minutes after the start of a high fat, high-caloric breakfast;
Treatment C: two 10-mg capsules opened and sprinkled on 1 teaspoon of apple sauce 30 minutes after the start of a high fat, high-caloric breakfast.
MedDRA Version: 21.0
[1] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category for each treatment. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories for each treatment.
[2] Number (No.) of subjects reporting at least 1 event of type specified. For subjects with "Any TEAE", the number of subjects reporting at least 1 event of any type is represented.
[3] The total number of events of type specified. Subjects can be represented more than once. For “Subjects with any TEAE”, it represents the total number of TEAEs.
Source: Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Table 14.3.1.2.1.1

表 2.7.6.2-13　PVO-1A-102 試験：因果関係別の有害事象の発現割合 - 食事の影響／投与方法コンポーネント（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term [1]	Relationship to Study Drug	Cohort 1							
		Treatment A (N = 23)		Treatment B (N = 24)		Treatment C (N = 23)		Overall (N = 24)	
		No. of Subjects (%)[2]	No. of Events [3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events [3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events [3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events [3]
Subjects with any TEAE	Not Related	0	2	0	2	0	0	0	4
	Related	6 (26.1%)	6	12 (50.0%)	15	11 (47.8%)	14	20 (83.3%)	35
皮膚および皮下組織障害	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	3 (13.0%)	3	9 (37.5%)	11	7 (30.4%)	7	16 (66.7%)	21
皮膚乾燥	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	3 (13.0%)	3	5 (20.8%)	5	5 (21.7%)	5	12 (50.0%)	13
そう痒症	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	2 (8.3%)	2	1 (4.3%)	1	3 (12.5%)	3
頭部粃糠疹	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	1 (4.2%)	1	1 (4.3%)	1	2 (8.3%)	2
皮膚剥脱	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	2 (8.3%)	2	0	0	2 (8.3%)	2
丘疹性皮疹	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
神経系障害	Not Related	1 (4.3%)	1	0	0	0	0	1 (4.2%)	1
	Related	1 (4.3%)	1	1 (4.2%)	1	4 (17.4%)	5	5 (20.8%)	7
頭痛	Not Related	1 (4.3%)	1	0	0	0	0	1 (4.2%)	1
	Related	1 (4.3%)	1	1 (4.2%)	1	3 (13.0%)	3	4 (16.7%)	5
浮動性めまい	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	2 (8.7%)	2	2 (8.3%)	2

System Organ Class Preferred Term [1]	Relationship to Study Drug	Cohort 1							
		Treatment A (N = 23)		Treatment B (N = 24)		Treatment C (N = 23)		Overall (N = 24)	
		No. of Subjects (%)[2]	No. of Events [3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events [3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events [3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events [3]
胃腸障害	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	1 (4.3%)	1	2 (8.3%)	2	0	0	3 (12.5%)	3
口唇乾燥	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	2 (8.3%)	2	0	0	2 (8.3%)	2
口唇のひび割れ	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	1 (4.3%)	1	0	0	0	0	1 (4.2%)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	1 (4.2%)	1	2 (8.7%)	2	3 (12.5%)	3
アレルギー性咽頭炎	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
咳嗽	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	1 (4.3%)	1	1 (4.2%)	1
鼻乾燥	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	0	1 (4.3%)	1	1 (4.2%)	1
耳および迷路障害	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	1 (4.3%)	1	0	0	0	0	1 (4.2%)	1
回転性めまい	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	1 (4.3%)	1	0	0	0	0	1 (4.2%)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	Not Related	1 (4.3%)	1	0	0	0	0	1 (4.2%)	1
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	Not Related	1 (4.3%)	1	0	0	0	0	1 (4.2%)	1
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term [1]	Relationship to Study Drug	Cohort 1							
		Treatment A (N = 23)		Treatment B (N = 24)		Treatment C (N = 23)		Overall (N = 24)	
		No. of Subjects (%)[2]	No. of Events [3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events [3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events [3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events [3]
筋骨格系および結合組織障害	Not Related	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	Not Related	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	Not Related	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0
低血圧	Not Related	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviation: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Cohort 1: In cross over fashion, three single oral doses of 20 mg palovarotene on Days 1, 6 and 11 separated by 5-day washout periods.
Treatment A: two 10-mg capsules after at least a 10-hour overnight fast;
Treatment B: two 10-mg capsules 30 minutes after the start of a high fat, high-caloric breakfast;
Treatment C: two 10-mg capsules opened and sprinkled on 1 teaspoon of apple sauce 30 minutes after the start of a high fat, high-caloric breakfast.
MedDRA Version: 21.0.
[1] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category for each treatment. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories for each treatment. Only the most closest relationship to study drug within each system organ class and preferred term for each subject was counted.
[2] Number (No.) of subjects reporting at least 1 event of type specified. For subjects with “Any TEAE”, the number of subjects reporting at least 1 event of any type is represented.
[3] The total number of events of type specified. Subjects can be represented more than once. For “Subjects with any TEAE”, it represents the total number of TEAEs.
Source: Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Table 14.3.1.4.1

(3) 有害事象の解析

食事の影響／投与方法コンポーネント全体で 20 例（83.3%）の被験者が 1 件以上の有害事象を発現した。Treatment A（絶食下でパロバロテンを投与）では事象を報告した被験者数及び事象の発現件数が最も少なく、発現例数は Treatment A で 6 例（26.1%）であったのに対し、Treatment B（摂食下でパロバロテンのカプセル剤をそのまま投与）では 12 例（50.0%）、Treatment C（摂食下でパロバロテンのカプセル剤の内容物をアップルソースにまぶして投与）では 11 例（47.8%）であった。絶食下の被験者では摂食下の被験者よりもパロバロテンの全身曝露量が低かったため、これらの所見は予想されるものであった。

食事の影響／投与方法コンポーネントで特に高い頻度で報告された有害事象（10%超の被験者で報告）は、皮膚乾燥［12 例（50.0%）］、頭痛［5 例（20.8%）］及びそう痒症［3 例（12.5%）］であった。

(4) 有害事象の重症度及び因果関係

有害事象の大部分は軽度であった。食事の影響／投与方法コンポーネント全体で、軽度の有害事象が 17 例（70.8%）で 25 件、中等度の有害事象が Treatment B の 1 例（4.2%）で 1 件（そう痒症）報告され、重度の有害事象の報告はなかった。

全体で 39 件の有害事象が 20 例（83.3%）の被験者で記録され、そのうち 35 件が治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。治験薬との関連ありと評価された有害事象のうち、最も高頻度であった事象は皮膚乾燥（50.0%の被験者で報告）であり、次いで頭痛（16.7%の被験者で報告）であった。頭痛は、Treatment C で他の投与よりも高い頻度で報告された。また、Treatment C の 2 例の被験者が浮動性めまいを報告し、Treatment A の 1 例が回転性めまいを報告した。治験薬との関連ありと評価されたその他の有害事象は、主に皮膚粘膜又は皮膚の有害事象であった。食事の影響／投与方法コンポーネントでは、治験薬との関連なしと判断された有害事象として頭痛、発熱、背部痛及び低血圧の 4 つの事象が記録された。

(5) レチノイドの使用に関連した皮膚粘膜及びその他の有害事象

食事の影響／投与方法コンポーネントで報告された試験治療下で発現したレチノイド特異的な有害事象（特に注目すべき有害事象）は、皮膚乾燥［12 例（50.0%）］及びそう痒症［3 例（12.5%）］であった。

2.3.1.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 - 食事の影響／投与方法コンポーネント

(1) 死亡

食事の影響／投与方法コンポーネントでは死亡は報告されなかった。

(2) 重篤な有害事象

食事の影響／投与方法コンポーネントでは重篤な有害事象は報告されなかった。

(3) 治験薬の投与中止に至った有害事象

食事の影響／投与方法コンポーネントでは、投与中止又は試験中止に至った有害事象はいずれの被験者にも認められなかった。

(4) その他の重要な有害事象

現在市販されている全身性経口レチノイドの確立された安全性プロファイル及び仮定された懸念に基づき、本試験の被験者に対して特定の有害事象の臨床モニタリング及び臨床検査値異常のモニタリングを行う必要が示唆された。潜在的な安全性の問題の一覧を治験実施計画書改訂第 1 版の 7.3 項に示している。

妊娠は報告されなかったため、催奇形性の事象は発現しなかった。

前述のとおり、皮膚及び皮膚粘膜への多くの影響が認められ、有害事象として記録された。食事の影響／投与方法コンポーネントで報告された中枢神経系所見の可能性がある事象は、頭痛［5 例（20.8%）で報告］、浮動性めまい［2 例（8.3%）で報告］及び回転性めまい［1 例（4.2%）で報告］であった。1 例の被験者の頭痛の事象が治験薬との関連なしと判断されたことを除き、他の事象は全て、治験責任医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断された。頭痛の事象は軽度又は中等度であり、浮動性めまい及び回転性めまいの事象は軽度であった。いずれの事象も後遺症なく回復した。これらの所見は発現割合及び重症度が低く、臨床的意義のない所見であったため、意味のある傾向ではないと考えられる。

2.3.1.4 臨床検査値の評価 - 食事の影響／投与方法コンポーネント

血液学的パラメータのベースラインからの変化及び臨床的に意味のある可能性がある（PCS）のデータからは、臨床検査評価項目に関する新たな安全性の懸念は特定されなかった。血液学的検査値、生化学検査値、肝酵素、リパーゼ及びアミラーゼ、脂質プロファイル、並びに尿検査値には、治験責任医師により臨床的に問題となると判断された異常はなかった。

2.3.1.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 - 食事の影響／投与方法コンポーネント

(1) バイタルサイン

PCS に該当するバイタルサインの異常値がベースライン時に認められた被験者及びベースライン後新たに認められた被験者の数及び割合を表 2.7.6.2-14 に示す。

表 2.7.6.2-14　PVO-1A-102 試験：PCS に該当するバイタルサインの異常値がベースライン後に認められた被験者の数及び割合 - 食事の影響／投与方法コンポーネント（安全性解析対象集団）

PCS Parameter	Post-dose Time point	Treatment A (N = 23)	Treatment B (N = 24)	Treatment C (N = 23)
HR, <55 bpm	3-hour	3 (13.0%)	0	0
	24-hour	2 (8.7%)	2 (8.3%)	0
HR, <55 bpm AND decrease of ≥20 bpm from baseline	3-hour	1 (4.3%)	0	0
	24-hour	1 (4.3%)	1 (4.2%)	1 (4.3%)
HR, decrease of ≥20 bpm from baseline	3-hour	1 (4.3%)	0	0
	24-hour	0	1 (4.2%)	1 (4.3%)
SBP, <86 mmHg OR a decrease of ≥25 mmHg from baseline	3-hour	2 (8.7%)	4 (16.7%)	1 (4.3%)
	24-hour	2 (8.7%)	0	0

Abbreviations: bpm = beats per minute; HR = heart rate; N = number of subjects; PCS = potentially clinically significant; SBP = systolic blood pressure
Notes: Percentages are calculated as 100 × (number of subjects [n]/N). Subject with pre-existing PCS values at pre- treatment was not considered to have new-onset values of on-treatment. Baseline was the last non-missing available measurement prior to the first dose of study drug.
Cohort 1: In cross over fashion, three single oral doses of 20 mg palovarotene on Days 1, 6, and 11 separated by 5-day washout periods. Treatment A: two 10-mg capsules after at least a 10-hour overnight fast; Treatment B: two 10-mg capsules 30 minutes after the start of a high-fat, high-caloric breakfast; Treatment C: two 10-mg capsules opened and sprinkled on 1 teaspoon of apple sauce 30 minutes after the start of a high-fat, high-caloric breakfast.
Source: Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Table 20

ベースライン時に HR の PCS に該当するバイタルサインの異常値（55 bpm 未満）が認められた被験者は 1 例（4.2%）のみであった。

ベースライン後の HR が 55 bpm 未満という PCS 基準に該当した被験者は 7 例であり、2 例は HR のベースラインからの減少が 20 bpm 超という基準に該当した。これらのうち、PCS 値の HR の発現割合が最も高かったのは Treatment A の投与時であった。

ベースライン後の SBP が 86 mmHg 未満又は SBP のベースラインからの減少が 25 mmHg 超という PCS 基準に該当した被験者は 5 例であった。

バイタルサインの異常が最も高頻度に認められたのは 10 時間の絶食後にパロバロテンを投与された被験者であり、この投与はパロバロテンの全身曝露量が最も低い群であった。治験責任医師により臨床的に問題となると評価されたバイタルサインの異常は、次の測定時点までに回復した。

(2) 身体的検査所見

臨床的に問題となる身体所見の異常は全て、有害事象として記録された所見とも一致するものであり、口唇及び顔面の乾燥、頭部粃糠疹、並びに腕及び背部の淡赤色の丘疹の皮膚所見であった。

(3) 心電図の結果

ベースライン後に新たに発現した PR 間隔延長の基準（PR 間隔絶対値が 200 msec 超）に該当した被験者はいなかった。一部の被験者は QRS 間隔延長の基準に該当したが、QRS 時間が 0.12 秒超（臨床的に意味があると考えられる）であった被験者はいなかった。ECG の判定において、AE として記録された異常又は治験責任医師により臨床的に問題となると判断された異常はなかった。食事の影響／投与方法コンポーネントでは、ECG の判定、ベースライン値からの変化量及び PCS データにおいて臨床的に意味のある心電図の変化は認められなかった。

2.3.2 薬物間相互作用コンポーネント

2.3.2.1 曝露状況 - 薬物間相互作用コンポーネント

後述の例外を除き、24 例全ての被験者が治験実施計画書に従って予定された全ての投与を受けた。

薬物間相互作用コンポーネントの 1 例（5[redacted] 歳女性）は、Day 1 のミダゾラム 2 mg の投与及び Day 2～8 のパロバロテン 20 mg の投与を完了したが、皮膚灼熱感（上腕）の有害事象により Day 9 に試験を中止した。

2.3.2.2 有害事象 - 薬物間相互作用コンポーネント

(1) 有害事象の簡潔な要約

薬物間相互作用コンポーネントにおける投与別の有害事象の全体的な要約を表 2.7.6.2-15 に示す。

表 2.7.6.2-15　PVO-1A-102 試験：有害事象の概要 - 薬物間相互作用コンポーネント（安全性解析対象集団）

Category	Cohort 2 (DDI Component)							
	Midazolam (Day 1) (N = 24)		Palovarotene (Day 2-14) (N = 24)		Palovarotene/Midazolam (Day 15) (N = 23)		Overall (N = 24)	
	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
Any TEAE	0	0	21 (87.5)	86	4 (17.4)	4	22 (91.7)	90
Mild TEAE	0	0	21 (87.5)	62	4 (17.4)	4	22 (91.7)	66
Moderate TEAE	0	0	9 (37.5)	15	0		9 (37.5)	15
Severe TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0
Any TEAE related to study drug[1]	0	0	21 (87.5)	83	3 (13.0)	3	21 (87.5)	86
Any TEAE leading to study drug and study discontinuation	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (4.2)	1
Any SAE	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA version 21.0
Abbreviations: N = number of subjects; No. = number; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Cohort 2: A single dose of two 10-mg palovarotene capsules of administered daily on Days 2-15, taken orally (swallowed whole) in the morning, 30 minutes after the start of a standardized breakfast at the same time each day. A single dose of 2-mg midazolam (as a syrup) administered on Days 1 and 15 in the morning 30 minutes after the start of a standardized breakfast.
Note: Subjects with multiple events within a category were counted only once in the category. For the number of events, subjects were counted more than once.
[1] A treatment-related TEAE is one whose relationship to study drug is noted as definitely, probable, or possible related as assessed by the Investigator.
Source: Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Table 21

(2) 有害事象の表示

薬物間相互作用コンポーネントにおける有害事象の発現割合を表 2.7.6.2-16 に、関連のある有害事象の発現割合を表 2.7.6.2-17 に示す。

表 2.7.6.2-16　PVO-1A-102 試験：有害事象の発現割合 - 薬物間相互作用コンポーネント（安全性解析対象集団）

	Cohort 2							
	Midazolam (Day 1) (N = 24)		Palovarotene (Day 2-14) (N = 24)		Palovarotene/ Midazolam (Day 15) (N = 23)		Overall (N = 24)	
System Organ Class Preferred Term [1]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]
Subjects with any TEAE	0	0	21 (87.5%)	86	4 (17.4%)	4	22 (91.7%)	90
皮膚および皮下組織障害	0	0	21 (87.5%)	57	2 (8.7%)	2	21 (87.5%)	59
皮膚乾燥	0	0	20 (83.3%)	29	2 (8.7%)	2	20 (83.3%)	31
そう痒症	0	0	12 (50.0%)	12	0	0	12 (50.0%)	12
全身性そう痒症	0	0	6 (25.0%)	6	0	0	6 (25.0%)	6
皮膚灼熱感	0	0	3 (12.5%)	3	0	0	3 (12.5%)	3
頭部粃糠疹	0	0	2 (8.3%)	2	0	0	2 (8.3%)	2
皮膚剥脱	0	0	2 (8.3%)	2	0	0	2 (8.3%)	2
皮膚刺激	0	0	2 (8.3%)	2	0	0	2 (8.3%)	2
光線性口唇炎	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
胃腸障害	0	0	10 (41.7%)	13	1 (4.3%)	1	11 (45.8%)	14
口内乾燥	0	0	8 (33.3%)	8	0	0	8 (33.3%)	8
便秘	0	0	2 (8.3%)	2	0	0	2 (8.3%)	2
下痢	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
口唇障害	0	0	0	0	1 (4.3%)	1	1 (4.2%)	1
口唇乾燥	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
口唇腫脹	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1

System Organ Class Preferred Term [1]	Cohort 2							
	Midazolam (Day 1) (N = 24)		Palovarotene (Day 2-14) (N = 24)		Palovarotene/ Midazolam (Day 15) (N = 23)		Overall (N = 24)	
	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]
眼障害	0	0	3 (12.5%)	3	1 (4.3%)	1	4 (16.7%)	4
眼乾燥	0	0	1 (4.2%)	1	1 (4.3%)	1	2 (8.3%)	2
霧視	0	0	2 (8.3%)	2	0	0	2 (8.3%)	2
感染症および寄生虫症	0	0	4 (16.7%)	4	0	0	4 (16.7%)	4
上気道感染	0	0	2 (8.3%)	2	0	0	2 (8.3%)	2
口角口唇炎	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
毛包炎	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	4 (16.7%)	4	0	0	4 (16.7%)	4
咳嗽	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
咽喉乾燥	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
鼻乾燥	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
神経系障害	0	0	3 (12.5%)	3	0	0	3 (12.5%)	3
頭痛	0	0	2 (8.3%)	2	0	0	2 (8.3%)	2
知覚過敏	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
耳および迷路障害	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
耳そう痒症	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
肉離れ	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1

Abbreviation: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.

Cohort 2: A single dose of two 10-mg capsules palovarotene administered daily on Days 2-15 taken orally (swallowed whole) in the morning 30 minutes after the start of a standard breakfast at the same time each day.
A single dose of 2-mg midazolam (as a syrup) administered on Days 1 and 15 in the morning 30 minutes after the start of a standard breakfast.
MedDRA Version: 21.0
[1] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category for each treatment. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories for each treatment.
[2] Number (No.) of subjects reporting at least 1 event of type specified. For subjects with "Any TEAE", the number of subjects reporting at least 1 event of any type is represented.
[3] The total number of events of type specified. Subjects can be represented more than once. For “Subjects with any TEAE”, it represents the total number of TEAEs.
Source: Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Table 14.3.1.2.2.1

表 2.7.6.2-17　PVO-1A-102 試験：因果関係別の有害事象の発現割合 - 薬物間相互作用コンポーネント（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term [1]	Relationship to Study Drug	Cohort 2							
		Midazolam (Day 1) (N = 24)		Palovarotene (Day 2-14) (N = 24)		Palovarotene/Midazolam (Day 15) (N = 23)		Overall (N = 24)	
		No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]
Subjects with any TEAE	Not Related	0	0	0	3	1 (4.3%)	1	1 (4.2%)	4
	Related	0	0	21 (87.5%)	83	3 (13.0%)	3	21 (87.5%)	86
皮膚および皮下組織障害	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	21 (87.5%)	57	2 (8.7%)	2	21 (87.5%)	59
皮膚乾燥	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	20 (83.3%)	29	2 (8.7%)	2	20 (83.3%)	31
そう痒症	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	12 (50.0%)	12	0	0	12 (50.0%)	12
全身性そう痒症	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	6 (25.0%)	6	0	0	6 (25.0%)	6
皮膚灼熱感	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	3 (12.5%)	3	0	0	3 (12.5%)	3
頭部粃糠疹	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	2 (8.3%)	2	0	0	2 (8.3%)	2
皮膚剥脱	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	2 (8.3%)	2	0	0	2 (8.3%)	2
皮膚刺激	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	2 (8.3%)	2	0	0	2 (8.3%)	2
光線性口唇炎	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1

System Organ Class Preferred Term [1]	Relationship to Study Drug	Cohort 2							
		Midazolam (Day 1) (N = 24)		Palovarotene (Day 2-14) (N = 24)		Palovarotene/Midazolam (Day 15) (N = 23)		Overall (N = 24)	
		No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]
胃腸障害	Not Related	0	0	0	0	1 (4.3%)	1	1 (4.2%)	1
	Related	0	0	10 (41.7%)	13	0	0	10 (41.7%)	13
口内乾燥	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	8 (33.3%)	8	0	0	8 (33.3%)	8
便秘	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	2 (8.3%)	2	0	0	2 (8.3%)	2
下痢	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
口唇障害	Not Related	0	0	0	0	1 (4.3%)	1	1 (4.2%)	1
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇乾燥	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
口唇腫脹	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
眼障害	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	3 (12.5%)	3	1 (4.3%)	1	4 (16.7%)	4
眼乾燥	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	1 (4.2%)	1	1 (4.3%)	1	2 (8.3%)	2
霧視	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	2 (8.3%)	2	0	0	2 (8.3%)	2

System Organ Class Preferred Term [1]	Relationship to Study Drug	Cohort 2							
		Midazolam (Day 1) (N = 24)		Palovarotene (Day 2-14) (N = 24)		Palovarotene/Midazolam (Day 15) (N = 23)		Overall (N = 24)	
		No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]
感染症および寄生虫症	Not Related	0	0	2 (8.3%)	2	0	0	2 (8.3%)	2
	Related	0	0	2 (8.3%)	2	0	0	2 (8.3%)	2
上気道感染	Not Related	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
	Related	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
口角口唇炎	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
毛包炎	Not Related	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	4 (16.7%)	4	0	0	4 (16.7%)	4
咳嗽	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
咽喉乾燥	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
鼻乾燥	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
アレルギー性鼻炎	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
神経系障害	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	3 (12.5%)	3	0	0	3 (12.5%)	3

System Organ Class Preferred Term [1]	Relationship to Study Drug	Cohort 2							
		Midazolam (Day 1) (N = 24)		Palovarotene (Day 2-14) (N = 24)		Palovarotene/Midazolam (Day 15) (N = 23)		Overall (N = 24)	
		No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events[3]
頭痛	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	2 (8.3%)	2	0	0	2 (8.3%)	2
知覚過敏	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
耳および迷路障害	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
耳そう痒症	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0
	Related	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
傷害、中毒および処置合併症	Not Related	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0
肉離れ	Not Related	0	0	1 (4.2%)	1	0	0	1 (4.2%)	1
	Related	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviation: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Cohort 2: A single dose of two 10-mg capsules palovarotene administered daily on Days 2-15 taken orally (swallowed whole) in the morning 30 minutes after the start of a standard breakfast at the same time each day.
A single dose of 2-mg midazolam (as a syrup) administered on Days 1 and 15 in the morning 30 minutes after the start of a standard breakfast.
MedDRA Version: 21.0
[1] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category for each treatment. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories for each treatment. Only the most closest relationship to study drug within each system organ class and preferred term for each subject was counted.
[2] Number (No.) of subjects reporting at least 1 event of type specified. For subjects with “Any TEAE”, the number of subjects reporting at least 1 event of any type is represented.
[3] The total number of events of type specified. Subjects can be represented more than once. For “Subjects with any TEAE”, it represents the total number of TEAEs.
Source: Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Table 14.3.1.4.2

(3) 有害事象の解析

薬物間相互作用コンポーネント全体で 22 例（91.7%）の被験者が 1 件以上の有害事象を発現した（90 件）。その中にミダゾラムのみを投与（Day 1）された被験者は含まれておらず、内訳は、パロバロテンの投与（Day 2～14）を受けた 21 例（87.5%）で 86 件、パロバロテンとミダゾラム（Day 15 以降）の両方の投与を受けた 4 例（17.4%）で 4 件であった。

薬物間相互作用コンポーネントで特に高い頻度で報告された有害事象（2 例以上の被験者で報告）は、皮膚乾燥、そう痒症、口内乾燥、全身性そう痒症、皮膚灼熱感、頭部粃糠疹、皮膚剥脱、皮膚刺激、眼乾燥、霧視、上気道感染、便秘及び頭痛であった。

薬物間相互作用コンポーネントの被験者 1 例（4.2%）は上腕の灼熱感の有害事象を発現し、これにより Day 9 に治験薬及び試験の中止に至った。

(4) 有害事象の重症度及び因果関係

有害事象の大部分は軽度であった。薬物間相互作用コンポーネント全体で、軽度の有害事象が 22 例（91.7%）で 66 件、中等度の有害事象が 9 例（37.5%）で 15 件報告され、重度の有害事象の報告はなかった。中等度の有害事象は Day 2～14 のパロバロテン投与中にのみ発現し、報告された事象は、皮膚乾燥、そう痒症、皮膚灼熱感、皮膚剥脱、皮膚刺激、口唇乾燥、口唇腫脹、口角口唇炎、アレルギー性鼻炎及び頭痛であった。

治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された有害事象は、21 例（87.5%）で 86 件報告された。治験薬と関連のある有害事象は Day 2～14 のパロバロテン投与中に発現し、概して皮膚粘膜の事象であった。頭痛は 2 例の被験者で報告された。薬物間相互作用コンポーネントでは、治験薬との関連なしと判断された有害事象として口唇障害、上気道感染、毛包炎及び肉離れの 4 つの事象が記録された。

(5) レチノイドの使用に関連した皮膚粘膜及びその他の有害事象

薬物間相互作用コンポーネントで報告された試験治療下で発現したレチノイド特異的な有害事象（特に注目すべき有害事象）は、皮膚乾燥［20 例（83.3%）］、そう痒症［12 例（50.0%）］、口内乾燥［8 例（33.3%）］及び眼乾燥［2 例（8.3%）］であった。Day 1 のミダゾラム投与後には、レチノイド特異的な有害事象は報告されなかった。

2.3.2.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 - 薬物間相互作用コンポーネント

(1) 死亡

薬物間相互作用コンポーネントでは死亡は報告されなかった。

(2) 重篤な有害事象

薬物間相互作用コンポーネントでは重篤な有害事象は報告されなかった。

(3) 治験薬の投与中止に至った有害事象

薬物間相互作用コンポーネントの被験者 1 例で報告された皮膚灼熱感の有害事象は治験薬と明らかに関連ありと判断され、同被験者はこの事象により Day 9 に試験中止に至った。

(4) その他の重要な有害事象

現在市販されている全身性経口レチノイドの確立された安全性プロファイル及び仮定された懸念に基づき、本試験の被験者に対して特定の有害事象の臨床モニタリング及び臨床検査値異常のモニタリングを行う必要が示唆された。潜在的な安全性の問題の一覧を治験実施計画書改訂第 1 版の 7.3 項に示している。

妊娠は報告されなかったため、催奇形性の事象は発現しなかった。

前述のとおり、皮膚及び皮膚粘膜への多くの影響が認められ、有害事象として記録された。薬物間相互作用コンポーネントで報告された中枢神経系所見の可能性がある事象は、頭痛［2 例（8.3%）で報告］及び知覚過敏［1 例（4.2%）で報告］であり、聴覚障害又は視覚障害の所見の可能性がある事象は霧視［2 例（8.3%）で報告］であった。1 件の頭痛の事象は中等度であり、その他の事象は全て軽度（又は軽度／Grade 1）で、後遺症なく回復した。治験責任医師の評価では、1 件の頭痛の事象が治験薬と関連あるかもしれない、1 件の頭痛の事象が治験薬とおそらく関連あり、2 件の霧視はともに治験薬と関連あるかもしれない、知覚過敏は治験薬と明らかに関連ありと判断された。これらの所見は発現割合及び重症度が低く、臨床的意義のない所見であったため、意味のある傾向ではないと考えられる。

2.3.2.4 臨床検査値の評価 - 薬物間相互作用コンポーネント

臨床検査値の平均値又は中央値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。血液学的検査値、生化学検査値、肝酵素、リパーゼ及びアミラーゼ、脂質プロファイル、並びに尿検査値には、治験責任医師により臨床的に問題となると判断された異常はなかった。

臨床検査パラメータのベースラインからの変化及び PCS のデータからは、安全性臨床検査評価項目に関する新たな安全性の懸念は特定されなかった。

2.3.2.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 - 薬物間相互作用コンポーネント

(1) バイタルサイン

PCS に該当するバイタルサインの異常値がベースライン時に認められた被験者及びベースライン後新たに認められた被験者の数及び割合を表 2.7.6.2-18 に示す。

表 2.7.6.2-18　PVO-1A-102 試験 : PCS に該当するバイタルサインの異常値がベースライン後に認められた被験者の数及び割合 - 薬物間相互作用コンポーネント（安全性解析対象集団）

PCS Parameter	Post-dose Time point	Treatment M (N = 24)	Treatment Q (N = 23)
HR, <55 bpm	3-hour	0	1 (4.3%)
	24-hour	2 (8.3%)	3 (13.0%)
SBP, <86 mmHg OR a decrease of ≥25 mmHg from baseline	3-hour	0	3 (13.0%)
	24-hour	0	1 (4.3%)
DBP, <48 mmHg OR a decrease of ≥20 mmHg from baseline	3-hour	0	1 (4.3%)
	24-hour	1 (4.2%)	0

Abbreviations: bpm = beats per minute; HR = heart rate; M = midazolam dose on Day 1; N = number of subjects; PCS = potentially clinically significant; Q = combination of midazolam and palovarotene on Day 15; SBP = systolic blood pressure
Notes: Percentages are calculated as 100 × (number of subjects [n]/N). Subject with pre-existing PCS values at pre- treatment was not considered to have new-onset values of on-treatment. Baseline was the last non-missing available measurement prior to the first dose of study drug.
Cohort 2: A single dose of two 10-mg capsules of palovarotene administered daily on Days 2-15, taken orally (swallowed whole) in the morning, 30 minutes after the start of a standardized breakfast at the same time each day. A single dose of 2-mg midazolam (as a syrup) administered on Days 1 and 15 in the morning 30 minutes after the start of a standardized breakfast.
Source: Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Table 23

ベースライン時に PCS に該当するバイタルサインの異常値（HR が 55 bpm 未満）が認められた被験者は 1 例（4.2%）のみであった。

ベースライン後の HR が 55 bpm 未満という PCS 基準に該当した被験者は 6 例、SBP が 86 mmHg 未満又はそのベースラインからの減少が 25 mmHg 超という PCS 基準に該当した被験者は 4 例、DBP が 48 mmHg 未満又はそのベースラインからの減少が 20 mmHg 超という PCS 基準に該当した被験者は 2 例であった。これらの被験者のうち、ミダゾラムとパロバロテンの併用投与時に、PCS 値の HR 及び BP を示す被験者がより高頻度に認められた。

Day 15 のミダゾラムとパロバロテンの併用投与時には PCS に該当する HR、SBP 及び DBP の低値がより高頻度に認められたが、薬物間相互作用コンポーネントでは、治験責任医師により臨床的に問題となると評価されたバイタルサインの異常は認められなかった。

(2) 身体的検査所見

特に高い頻度で記録された臨床的に問題となる身体的検査所見の異常は、有害事象として記録された所見とも一致するものであり、口唇、顔面、頭皮及び皮膚の乾燥、皮膚の鱗屑、皮膚剥離、小さな皮膚病変、並びに皮膚落屑及び剥脱の皮膚所見であった。

(3) 心電図の結果

PR 間隔の絶対値 200 msec 超の基準に該当した被験者はいなかった。一部の被験者は QRS 間隔延長の基準に該当したが、QRS 時間が 0.12 秒超（臨床的に意味があると考えられる）であった被験者はいなかった。ECG の判定において、有害事象として記録された異常又は治験責任医師により臨床的に問題となると判断された異常はなかった。薬物間相互作用コンポーネントで

は、ECG の判定、ベースライン値からの変化量及び PCS データにおいて臨床的に意味のある心電図の変化は認められなかった。

2.4 結論

2.4.1 全般的結論 - 食事の影響／投与方法コンポーネント

高脂肪高カロリーの朝食摂取後に投与したときのパロバロテンの血漿中 $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は、絶食下投与時と比べてそれぞれ 40%及び 16%高値であった。これにより、パロバロテンの BA に対する食事の影響が確認され、食後投与の妥当性が裏付けられた。

高脂肪高カロリーの朝食摂取後にパロバロテンのカプセル剤をそのまま投与又はその内容物をアップルソースにまぶして投与したときの血漿中パロバロテンの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は同程度であった。したがって、内容物のみを投与した場合とカプセルをそのまま投与した場合とは生物学的に同等であると考えられる。

健康被験者に摂食下又は絶食下で投与したとき、及びカプセルをそのまま又は内容物を食事にまぶして投与したときのパロバロテンの忍容性は概して良好であった。

2.4.2 全般的結論 - 薬物間相互作用コンポーネント

パロバロテンを併用投与したときのミダゾラムの AUC の減少は、弱い CYP 誘導薬として分類するのに必要な減少率を下回っていた。したがって、パロバロテンは臨床において CYP3A4 の誘導薬とはならない。

血漿中パロバロテン濃度は Day 2（パロバロテン 20 mg の単回投与後）と Day 15（パロバロテンの反復投与後）とで同程度であったことから、1 日 1 回の反復投与によるパロバロテンの蓄積及びパロバロテンの CL/F の自己誘導はほとんど又は全くないことが示唆された。

Day 15 におけるパロバロテンの PK 解析は定常状態で実施された。

健康被験者に CYP3A4 基質であるミダゾラムと併用投与したときのパロバロテンの忍容性は概して良好であった。

3　RB16328 試験

（参考資料：M5.3.3.1）

RB16328 試験の概要を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1　　RB16328 試験の概要

<table>
<tr><td>試験番号</td><td>RB16328</td></tr>
<tr><td>標題</td><td>男女の健康被験者及び喫煙歴のある高齢被験者を対象としてレチノイン酸受容体γ選択的アゴニストである RO3300074（パロバロテン）の安全性、忍容性及び薬物動態をプラセボと比較して評価する単一施設、反復投与、用量漸増試験</td></tr>
<tr><td>試験の相</td><td>第 1 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>主要目的
• 40～65 歳の健康な男女の被験者に 25 mg までの最大 4 用量で漸増法により 28 日間連日反復経口投与したときのパロバロテンの安全性及び薬物動態（PK）をプラセボと比較して評価する。
副次目的
• 明らかな喫煙歴を有する 60 歳以上の被験者に、25 mg までの最大 2 用量で漸増法により 28 日間連日反復経口投与したときのパロバロテンの安全性、忍容性及び PK をプラセボと比較して評価する。
• 28 日間の投与後に、ケトコナゾールとの併用投与がパロバロテンの血漿中濃度に及ぼす影響を評価する。
• 血清中レチノールを含むレチノイド反応性バイオマーカー、並びに皮脂産生及び皮膚落屑の半定量的測定法を探索する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>単一施設、用量漸増、反復投与、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（薬物相互作用を評価する継続投与期を含む）</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>健康で喫煙歴を有しない男性又は女性（40～65 歳）、及び喫煙歴を有する高齢男性又は女性（60 歳以上）</td></tr>
<tr><td>被験者数（計画時及び解析時）</td><td>計画時 64 例、無作為化 64 例、完了時 63 例</td></tr>
<tr><td>被験薬、用量及び投与方法、ロット番号</td><td>パロバロテン（RO330-0074/000）の 0.1 mg/mL 溶液、Miglyol 812 を溶媒とする 5 mg/mL 及び 50 mg/mL の懸濁液
0.2 mg、0.4 mg、1 mg、5 mg 及び 10 mg を食事とともに 1 日 1 回経口投与
0.02 mg を食事とともに 1 日 1 回経口投与
<table>
<tr><th>Unit Dose</th><th>Formulation Code</th><th>Batch No.</th><th>API Lot No.</th></tr>
<tr><td>0.1 mg/mL</td><td>Ro330-0074/000-C01</td><td>IDU00038-C01</td><td>27003-76</td></tr>
<tr><td>5 mg/mL</td><td>Ro330-0074/000-C02</td><td>IDU00034-C02</td><td>27003-76</td></tr>
<tr><td>50 mg/mL</td><td>Ro330-0074/000-C03</td><td>IDU00035-C03</td><td>27003-76</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>対照治療、用量及び投与方法、ロット番号</td><td>プラセボを食事とともに 1 日 1 回経口投与
<table>
<tr><th>Unit Dose</th><th>Formulation Code</th><th>Batch No.</th><th>API Lot No.</th></tr>
<tr><td>Placebo</td><td>Generic-9703-C09</td><td>IDU00032-C09</td><td>NA</td></tr>
</table>
ケトコナゾール 200 mg を 12 時間おきに経口投与
<table>
<tr><th>Unit Dose</th><th>Formulation Code</th><th>Batch No.</th><th>API Lot No.</th></tr>
<tr><td>200 mg/capsule</td><td>N/A</td><td>01AL935A</td><td>NA</td></tr>
</table>
Group 6（薬物相互作用群）を対象として、28 日間のパロバロテン投与後に、ケトコナゾールとの薬物相互作用を評価する 2 日間の継続投与期を設けた。Group 6 の各被験者にパロバロテン又はプラセボを追加で連日投与し（Day 29）、ケトコナゾール 200 mg を 12 時間おきに計 4 回経口投与した。</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>各被験者にパロバロテン又はプラセボを 28 日間連日経口投与した。</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td><u>薬物動態</u>
PK 解析用の血漿検体を以下の時点で採取した。
Group 1～4：Day 1 の投与 1 時間前及び投与 1、2、3、4、6、8、10、12、16 時間後、Day 2（Day 1 の投与の 24 時間後）、Day 3、Day 7、Day 11、Day 14、Day 18、Day 21、Day 24 並びに Day 28 の投与 1 時間前及び投与 1、2、3、4、6、8、10、12、16、24、48、72、96 時間後
Group 5～6：Day 1、Day 2（Day 1 の投与の 24 時間後）、Day 7、Day 14、Day 21 の投与前及び投与 2、3、6、8、10、12 時間後、並びに Day 28 の投与 1 時間前及び投与 2、3、6、8、10、12、24 時間後
パロバロテンの血漿中濃度の PK 評価［最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、最高血漿中濃度（C_{max}）、消失速度定数（K_{el}）、消失半減期（$T_{1/2}$）、投与 0 時間から測定可能濃度までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）及び投与 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）］
<u>薬力学</u>
薬力学解析用の血漿検体を、Day 1 の投与 1 時間前に全ての被験者から採取した。2 回目の検体は、Group 1～5 の被験者では Day 28 の最終投与の 1 時間前に採取し、Group 6 では Day 28 の投与 24 時間後に採取した。Group 5 では、3 回目の検体を Day 28 の投与 168 時間後に採取した。
血漿中のレチノール濃度及びレチノール結合タンパク質（RBP）濃度の薬力学的評価、並びに探索的なバイオマーカー
レチノイド反応性の皮膚変化の評価（皮脂産生及び皮膚落屑の半定量的測定法を含む）
<u>安全性</u>
バイタルサイン、臨床検査データ、心電図、観察された有害事象及び自己報告された有害事象、併用薬、皮膚粘膜副作用［Simplified Global Index of Mucocutaneous Adverse Reaction（SGIMAR）による］の評価、並びに Group 5 及び Group 6 に対するベースライン時のスパイロメトリー評価</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>正式な統計的仮説検定は実施しなかった。安全性データは記述的に要約した。</td></tr>
<tr><td>治験責任医師及び実施医療機関</td><td>1 施設（ニュージーランド）</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>2001 年 6 月 5 日～2001 年 10 月 18 日</td></tr>
</table>

3.1 被験者の内訳及び被験者背景

単一の実施医療機関で健康な非喫煙男女 40 例（41～61 歳）及び高齢の喫煙男女 24 例（48～69 歳）を本試験に登録した。このうち 48 例にパロバロテン、16 例にプラセボを投与した。

Group 1 及び Group 2 ではそれぞれ 6 例にパロバロテン、2 例にプラセボを投与し、Group 3～6 では 9 例にパロバロテン、3 例にプラセボを投与した。パロバロテンは、Group 1 に 1 mg、Group 2 に 5 mg、Group 3 に 10 mg、Group 4 に 0.2 mg、Group 5 に 0.4 mg、Group 6 に 0.02 mg の用量で 1 日 1 回 28 日間経口投与した。Group 1～4 は非喫煙者群、Group 5 及び Group 6 は喫煙者群であった。加えて、パロバロテンはシトクロム P450（CYP）3A4 によって広範に代謝されることから、Group 6 を対象として既知の CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾールがパロバロテンの血漿中濃度に及ぼす影響を検討することとした。

10 mg を投与された被験者 1 例は、2 回目投与後に頭痛の有害事象により試験を早期中止した。

本試験に登録された 64 例全例を全ての解析に含めた。

試験対象集団は全体の 52%が女性、48%が男性であり、全ての用量群で同様の比率であった。被験者の 94%が白人であった。非白人被験者 4 例のうち、3 例はマオリ人、1 例はギリシャ人であった。全被験者の年齢範囲は 41～69 歳であった。各用量群の年齢（平均値）は 48.8～60.0 歳であり、喫煙者は非喫煙者よりも高齢であった（平均年齢は喫煙者 55.3～60.0 歳、非喫煙者 48.8～54.8 歳）。身長（平均 171.1 cm）及び体重（平均 77.6 kg）は喫煙者及び非喫煙者間で同程度であった。

3.2 薬物動態の結果

3.2.1 パロバロテンの薬物動態

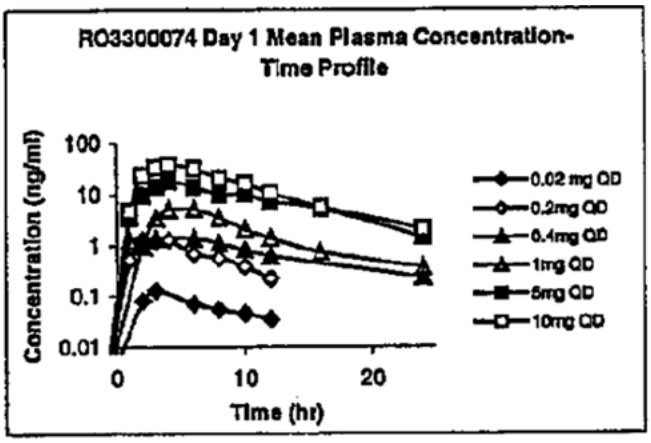
被験者数が少数であったため、いずれの PK パラメータについても統計解析は実施しなかった。

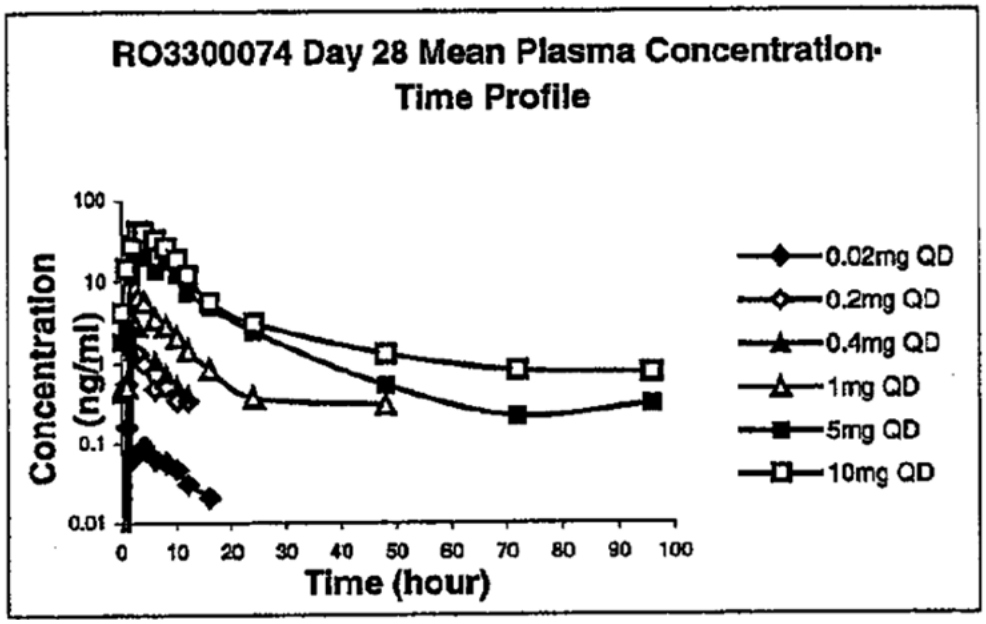
本反復投与試験では、摂食条件下で投与したときのパロバロテンの PK は、10 mg の用量まで用量比例性を示すと考えられた。Day 1 及び Day 28 における平均血漿中濃度の推移を図 2.7.6.3-1 に、PK パラメータの平均値及び標準偏差（SD）を表 2.7.6.3-2 に示す。また、図 2.7.6.3-2 に、C_{max} と用量、及び濃度－時間曲線下面積（AUC）と用量の関係をそれぞれ示す。これにより、1 日 1 回 28 日間反復投与したとき、0.02～10 mg の用量範囲で用量比例性が示された。摂食条件下では、Day 1 には投与後約 3.8～7.3 時間、Day 28 に投与後約 2.7～5.7 時間で C_{max} に達した。1 mg を超える用量での消失半減期は約 7～21 時間であった。1 mg 未満の用量での $T_{1/2}$ は 2.8～3.7 時間であった。ただし、定量下限の問題のため、1 mg 未満の用量で観察された $T_{1/2}$ は過小評価されている可能性がある。

28 日間の投与期間中にパロバロテンの蓄積はほとんど認められず、平均蓄積比（Rc）は 0.9～1.2 であった。Rc の範囲を用いて算出した有効半減期（$Rc = 1/(1-e^{-keff\tau})$、$T_{1/2,\,eff} = Ln2/K_{eff}$）は 5～10 時間であったため、高用量での半減期の延長は AUC に寄与しないと考えられる。いずれの用量でも Day 3 に定常状態に達した。みかけの全身クリアランス（CL/F）の平均値は 21～31 L/h で

あり、分布容積（Vβ/F）の平均値は 110～574 L であった。10 mg の用量での $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の平均値は、それぞれ 482 h·ng/mL 及び 52 ng/mL であった。全用量群を通じて、PK パラメータに一貫した性差は認められなかった。

図 2.7.6.3-1　　RB16328 試験：反復経口投与後のパロバロテンの平均血漿中濃度の推移（PK 解析対象集団）





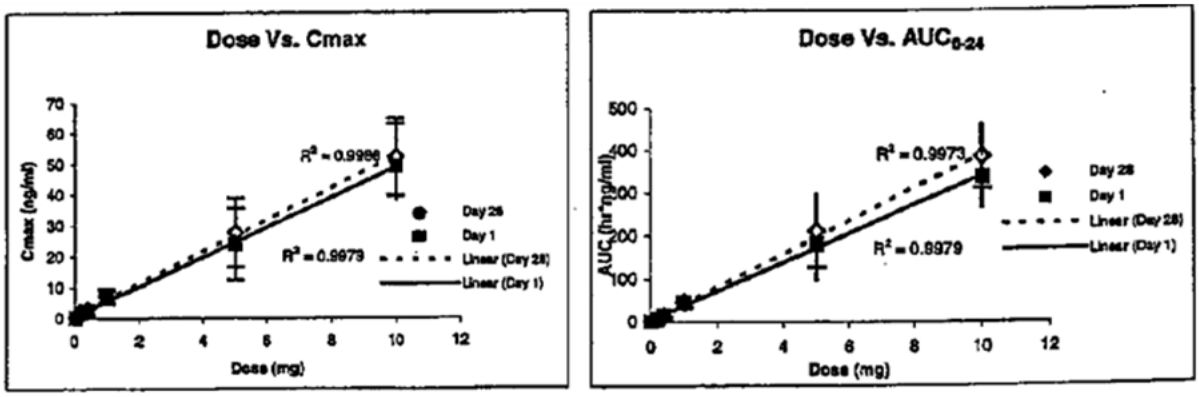
Source: Module 5.3.3.1 Report RB16328 Figure 2

表 2.7.6.3-2　　RB16328 試験：反復経口投与後のパロバロテンの PK パラメータ［平均値（SD）］（PK 解析対象集団）

Day 1						
Dose	**0.02 mg QD smokers**	**0.2 mg QD smokers**	**0.4 mg QD Non-smokers**	**1 mg QD Non-smokers**	**5 mg QD Non-smokers**	**10 mg QD Non-smokers**
N	9	9	9	6	6	9
C_{max} (ng/mL)	0.13 (0.05)	1.7 (0.6)	2.1 (1.0)	7.1 (2.4)	24.0 (11.7)	49.1 (14.0)
T_{max} (h)	4.0 (2.5)	3.8 (1.8)	5.9 (2.5)	5.2 (1.8)	7.3 (5.5)	4.3 (2.4)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	0.75 (0.26)	6.75 (2.23)	14.9 (4.0)	44.3 (16.0)	182 (83.5)	336 (69.4)
Day 28						
Dose	**0.02 mg QD smokers**	**0.2 mg QD smokers**	**0.4 mg QD Non-smokers**	**1 mg QD Non-smokers**	**5 mg QD Non-smokers**	**10 mg QD Non-smokers**
N	9	9	8*	6	6	8
C_{max} (ng/mL)	0.11 (0.04)	1.5 (0.5)	2.8 (1.4)	7.1 (1.8)	27.8 (11.1)	52.2 (12.7)
T_{max} (h)	4.0 (2.5)	3.8 (1.8)	5.9 (2.5)	5.2 (1.8)	7.3 (5.5)	4.3 (2.4)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	0.68 (0.22)	6.4 (2.0)	14.1 (4.9)	46.3 (11.9)	212 (84.9)	385 (73.3)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	0.77 (0.20)	7.6 (1.6)	14.2 (4.5)	51.2 (15.8)	256 (109)	482 (139.4)
$t_{1/2}$ (h)	3.7 (1.4)	2.8 (1.2)	3.2 (0.9)	7.0 (2.7)	11.1 (3.56)	21.2 (19.3)
CL/F (l/h)	27.4 (7.4)	27.1 (4.4)	31.2 (11.4)	21.0 (5.7)	25.2 (18.0)	22.3 (6.3)
V_β/F (l)	148 (87.5)	110 (49.7)	136 (39.8)	199 (44.9)	362 (162)	574 (386)
Rc	0.90	0.95	0.95	1.04	1.16	1.14

Rc: Accumulation Ratio = Day 28 AUC_{0-24}/Day 1 AUC_{0-24}
*　　N = 9 for C_{max}, T_{max}
Source: Module 5.3.3.1 Report RB16328 Table 5

図 2.7.6.3-2　　RB16328 試験：摂食下で投与したときのパロバロテンの PK パラメータ（平均値）と用量の関係（PK 解析対象集団）



Source: Module 5.3.3.1 Report RB16328 Figure 3

3.2.2 パロバロテンの薬物動態に対するケトコナゾールの影響

1 日 1 回 0.02 mg 用量群の被験者に 200 mg のケトコナゾールを Day 28 の夕（−12 時間）、Day 29 の朝（0 時間、パロバロテンと同時に投与）及び昼（+12 時間）、並びに Day 30 の朝（0 時間）に投与し、Day 27 及び Day 29 の朝にパロバロテン濃度測定用の血液検体を採取した。ケトコナゾールはパロバロテンの AUC 及び C_{max} の両方を約 3 倍に増加させた。

3.2.3 パロバロテンの薬物動態に対する喫煙の影響

1 日 1 回 0.2 mg 群、1 mg 群、5 mg 群及び 10 mg 群の被験者は非喫煙者であり、1 日 1 回 0.4 mg 群及び 0.02 mg 群の被験者は喫煙者であった。用量群全体を通じて用量比例性が認められたことから、喫煙はパロバロテンの PK に影響を及ぼさないと考えられた。

3.2.4 パロバロテンの代謝物の薬物動態

パロバロテンには、6,7 位水酸化体（M1）、6 位水酸化体（M2）、7 位水酸化体（M3）及び 6 位オキソ体と 7 位オキソ体の混合体（M4）の 4 種類の代謝物が認められた。代謝物 6 位オキソ体（M4a）に対する代謝物 7 位オキソ体（M4b）の比は、0.2～10 mg の用量群全体を通じて 1.4～1.6 であった。Day 28 の未変化体の AUC に対する代謝物の AUC の割合（AUC_{0-24} の比に基づく）は、M1 で約 0.7%～0.9%、M2 で約 24%、M3 で約 29%～54%、M4 で約 60%～118%であった。M4 は 2 種の化合物（M4a 及び M4b）であり、実測値の比に基づいて算出した個々の化合物の未変化体に対する割合は、M4a が 24%～47%、M4b が 36%～71%であった。代謝物の割合のばらつきは大きく、用量群間で特定の傾向は認められなかった。1 日 1 回 5 mg 以下の用量では M1、M2 及び M3 は定量下限未満（BLQ）であり、全ての用量で認められた主代謝物は M4 であった。食後投与したときの M4 の PK は、10 mg の用量まで用量比例性を示すと考えられた。M4 の最高濃度到達時間は、Day 1 及び Day 5 では 5～13 時間であり、Day 28 では 8 時間であった。28 日間の投与期間中に M4 の中程度の蓄積が認められ、Rc は 2～6、算出された有効半減期は 30～86 時間であった。M4 は Day 11 に定常状態に達した。パロバロテンと同様に、M4 の PK パラメータには全用量群を通じて一貫した性差は認められなかった。4 種の代謝物の PK パラメータを表 2.7.6.3-3 及び表 2.7.6.3-4 に要約する。

表 2.7.6.3-3 RB16328 試験：パロバロテン反復経口投与後の M4 の PK パラメータ［平均値（SD）］（PK 解析対象集団）

Day 1					
Dose	**0.02 mg QD Smokers**	**0.2 mg QD Smokers**	**1 mg QD Non-Smokers**	**5 mg QD Non-Smokers**	**10 mg QD Non-Smokers**
N	ND	9	6	6	9
C_{max} (ng/mL)[1]	ND	0.23 (0.07)	1.03 (0.68)	4.99 (0.91)	11.4 (1.4)
T_{max} (h)	ND	5.1 (2.4)	6.3 (2.0)	13.3 (9.4) (N=3)	7.8 (3.7)
AUC_{0-24}[2] (ng·h/mL)	ND	2.40 (1.42)	11.4 (6.05)	23.6 (30.1)	106 (35.1)

Day 28					
Dose	**0.02 mg QD Smokers**	**0.2 mg QD Smokers**	**1 mg QD Non-Smokers**	**5 mg QD Non-Smokers**	**10 mg QD Non-Smokers**
N	8	8	6	6	8
C_{max} (ng/mL)[1]	0.03 (0.02)	0.43 (0.22)	3.6 (2.0)	10.1 (8.4)	34.3 (9.1)
T_{max} (h)	8.6 (2.5) (N=7)	5.2 (3.1)	7.2 (5.0)	7.8 (3.2) (N=5)	6.0 (2.8)
AUC_{0-24}[2] (ng·h/mL)	0.39 (0.48)*	5.8 (3.7)	60.4 (39.5)	135 (123)	456 (123)
AUC_{0-48} [2] (ng·h/mL)	ND	9.2 (6.2)	99.3 (67.3)	191 (213)	646 (223)
% of Parent	61.0 (67.0)*	59.8 (34.3)	118 (76.1)	65.2 (53.4)	104 (41.2)
Rc	-	2.4	5.3	5.7	4.3

Rc: Accumulation Ratio= Day 28 AUC_{0-24}/Day 1 AUC_{0-24}
ND = Not Determined
* May not be accurate due to the limit of quantification % of parent are based on AUC_{0-24}
[1] Units of C_{max} at 5- and 10-mg doses were: ng-Eq/mL
[2] Units of AUC at 5- and 10-mg doses were: ng-Eq·h/mL
Source: Module 5.3.3.1 Report RB16328 Table 6

表 2.7.6.3-4　RB16328 試験：パロバロテン反復経口投与後の M1、M2 及び M3 の PK パラメータ［平均値（SD）］（PK 解析対象集団）

Day 1						
	M1		**M2**		**M3**	
Dose	**5 mg QD Non-Smokers**	**10 mg QD Non-Smokers**	**5 mg QD Non-Smokers**	**10 mg QD Non-Smokers**	**5 mg QD Non-Smokers**	**10 mg QD Non-Smokers**
N	6	9	6	9	6	9
C_{max} (ng/mL)	0.86 (2.09)	1.21 (2.42)	0	7.8 (4.9)	5.72 (5.22)	4.0 (2.4)
T_{max} (h)	10.0	3.0 (1.4)	-	3.3 (0.9)	10.5 (4.1)	19.7 (5.57)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	4.89 (12.0)	3.42 (7.89)	0	35.2 (37.4)	56.0 (56.7)	145 (30.9)

Day 28						
	M1		**M2**		**M3**	
Dose	**5 mg QD Non-Smokers**	**10 mg QD Non-Smokers**	**5 mg QD Non-Smokers**	**10 mg QD Non-Smokers**	**5 mg QD Non-Smokers**	**10 mg QD Non-Smokers**
N	6	8	6	8	6	8
C_{max} (ng/mL)	0.73 (1.80)	1.07 (2.03)	0	12.0 (4.8)	8.57 (5.43)	24.3 (6.9)
T_{max} (h)	2.0 (N=1)	3.0 (0.03) (N=2)	ND	4.6 (2.6)	6.2 (3.5)	4.1 (1.6)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	2.33 (5.21)	3.52 (8.65)	0	103 (48.1)	72.1 (58.7)	237 (56.3)
AUC_{0-48} (ng·h/mL)	1.94 (4.75)	3.5 (8.7)	0	103 (48.1)	64.4 (55.8)	243 (68.1)
% of Parent	0.94 (2.11)	0.68 (1.55)	0	23.7 (12.8)	29.3 (25.4)	53.5 (18.0)
Rc	0.5	1.0	ND	2.9	1.3	1.6

Rc: Accumulation Ratio= Day 28 AUC_{0-24}/Day 1 AUC_{0-24}
ND = Not Determined
Due to the limit of quantification% of Parent of MI and M2 may not be accurate
Source: Module 5.3.3.1 Report RB16328 Table 7

3.3 薬力学の結果

パロバロテンを 28 日間投与したとき、血漿中レチノールに対する明らかな薬物の影響は認められなかった。また、皮脂産生又は落屑に対する明らかな影響も認められなかった。

3.4 安全性の結果

3.4.1 曝露状況

各用量群における治験薬の 1 日曝露量及び累積曝露量を表 2.7.6.3-5 に示す。パロバロテンの投与を受けた 47 例及びプラセボの投与を受けた 16 例が 28 日間の投与を完了した。投与コホートは 1、5、10、0.2、0.4、0.02 mg の順で実施した。5 mg 群で皮膚反応が認められたため、当初予定していた 15 mg ではなく 10 mg の用量を用いた。10 mg 群で皮膚の有害事象が認められたため、それ以上の用量は検討しなかった。その代わりに、次に 0.2 mg、0.4 mg を投与した。

表 2.7.6.3-5 RB16328 試験：治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

	Non-smoker (Placebo)	Smoker (Placebo)	Smoker (0.02 mg)	Non-smoker (0.2 mg)	Smoker (0.4 mg)	Non-smoker (1 mg)	Non-smoker (5 mg)	Non-smoker (10 mg)
N/group	10	6	9	9	9	6	6	9
Daily Dose (mg)	0	0	0.02	0.2	0.4	1	5	10
Cumulative Dose (mg)	0	0	0.56	5.6	11.2	28	140	280

N = number of subjects
Source: Module 5.3.3.1 Report RB16328 Table 8

3.4.2 有害事象

3.4.2.1 有害事象の概要

10 mg 群の 5[redacted] 歳女性は、悪心を伴う重度の頭痛のため、2 回投与後の Day 2 に試験を中止した。他の被験者は全て試験を完了した。本試験の全被験者のうち、92.2%で有害事象が報告された。プラセボ群の有害事象の発現割合はパロバロテン群よりも低く、発現割合はプラセボ群で 70%、喫煙者のプラセボ群で 83.3%、全パロバロテン群で 97.9%であった。

パロバロテンの投与に関連のある最も高い頻度で発現した有害事象は、皮膚の有害事象であった。最も高い頻度で発現した皮膚の有害事象は皮膚乾燥であり、次いで、そう痒症、発疹、紅斑の順であった。他の皮膚の有害事象は全て、本試験では 1 例又は 2 例の被験者にのみ発現した。5 mg 群及び 10 mg 群では、Day 2 に試験を中止した被験者を除く全ての被験者が皮膚の有害事象を発現した。パロバロテンを 28 日間投与したときの最大耐用量は、1 日 1 回 10 mg であった。0.02～1 mg の用量群の被験者では、皮膚の有害事象の頻度及び種類は各群間で類似しており、プラセボ群の被験者とも類似していた。

パロバロテン又はプラセボを投与された被験者で発現割合が 10%以上であった有害事象を表 2.7.6.3-6 に示す。

表 2.7.6.3-6　　RB16328 試験：プラセボ又はパロバロテンの投与集団で発現割合が 10%以上であった有害事象（差の大きい順）（安全性解析対象集団）

Adverse Event	RO3300074 (%)	Placebo (%)	Difference (%)
発疹	23	0	23
全身性そう痒症	23	6	17
局所性そう痒症	27	13	14
皮膚乾燥	52	38	14
紅斑	13	0	13
鼻炎	25	13	12
眼乾燥	10	0	10
頭痛	46	38	8
関節痛	13	6	6
悪心	10	6	4
背部痛	13	13	0
上気道感染	10	13	−3
疲労	8	19	−10

MedDRA version 4.0, translated with MedDRA/J version 21.0 (Terms that do not apply to version 21.0 were translated into Japanese individually.)
Source: Module 5.3.3.1 Report RB16328 Table 9

様々な皮膚の有害事象に加え、鼻炎、眼乾燥、頭痛、関節痛及び悪心の発現割合がパロバロテン群でプラセボ群に比べて高かった。これらの有害事象に明らかな用量依存性は認められなかった。また、市販のレチノイド系完全アゴニストで発現することが知られているある種の有害事象、すなわち、口腔内潰瘍形成及び口内乾燥が、パロバロテンを投与された少数の被験者で認められたが、プラセボ群では認められなかった。

3.4.2.2　　皮膚の有害事象

皮膚の有害事象を下記の表 2.7.6.3-7 に示す。最も多く認められた皮膚の有害事象は皮膚乾燥であり、次いで、局所性又は全身性のそう痒症、発疹、紅斑が多く認められた。0.02～1 mg の用量群では、皮膚の有害事象を報告した被験者の割合はプラセボ群と同程度であった。5 mg 群及び 10 mg 群では、Day 2 に試験を中止した被験者を除く全ての被験者が皮膚の有害事象を発現した。

0.2 mg 群の 1 例の被験者で、治験薬との関連性が不明な間欠性の蕁麻疹様皮疹が発現した。

表 2.7.6.3-7　RB16328 試験：シソーラス用語にマッピングした特定の皮膚有害事象の発現例数（安全性解析対象集団）

	Dose (mg)							
	Placebo	**Placebo (Smoker)**	**0.02 (Smoker)**	**0.2**	**0.4 (Smoker)**	**1**	**5**	**10**
N/group	10	6	9	9	9	6	6	9
N with skin AEs	4	4	6	5	4	3	6	8
皮膚乾燥	3	3	4	3	3	2	6	7
局所性そう痒症	1	1	2	0	2	2	3	4
全身性そう痒症	1	0	2	2	1	0	1	5
局所性発疹	0	0	1	1	2	0	1	6
紅斑	0	0	1	2	1	0	0	2
脂漏性湿疹	0	0	0	0	0	1	1	0
全身性発疹	0	0	0	0	0	0	0	2
皮膚落屑	0	0	0	0	0	0	0	2

MedDRA version 4.0, translated with MedDRA/J version 21.0 (Terms that do not apply to version 21.0 were translated into Japanese individually.)
Source: Module 5.3.3.1 Report RB16328 Table 10

3.4.2.3　皮膚粘膜の有害事象

皮膚粘膜の有害事象を National Cancer Institute（NCI）の毒性グレード複合評価基準を用いてスコア化した。また、全ての被験者に対し、週 1 回、SGIMAR スコアによるレチノイドの潜在的副作用の定量化も行った。

NCI 及び SGIMAR のスコアリングシステムのいずれを用いた場合も、ヒトでパロバロテンによる最も重度の皮膚粘膜副作用を呈した器官は皮膚であった。

3.4.2.4　中枢神経系の有害事象

報告された計 32 件の中枢神経系（CNS）事象のうち 28 件が頭痛であった。

頭痛が発現した被験者の割合は各用量群で同程度であり、喫煙者（54%）では非喫煙者（37.5%）よりも頭痛の発現が多いようであった。中等度又は重度の頭痛の割合は、0.02 mg（喫煙者）群及び 10 mg 群で他の全ての用量群に比べて高値であった。女性は男性よりも頭痛を多く発現した。

10 mg 群の被験者 1 例は、悪心を伴う重度の頭痛のため、2 回の投与後に試験を中止した。

3.4.2.5　筋骨格系及び結合組織の有害事象

32%の被験者が筋骨格系及び結合組織障害のシソーラス分類にマッピングされる有害事象を発現した。

全事象、又は関連があるかもしれない／おそらく関連ありと判定された事象のいずれを考慮した場合も、治験薬の用量の増加に伴う筋骨格系有害事象の明らかな増加は認められない。筋骨格系事象は全て、軽度又は中等度と評価された。

3.4.2.6　その他の有害事象

本試験では、計 12 例の被験者に重度の有害事象が認められた。プラセボ群の 1 例及びパロバロテン群の 4 例が CNS のカテゴリにマッピングされる重度の有害事象を発現し、パロバロテン群の 4 例が重度の皮膚関連事象を発現した。その他の重度の事象として、パロバロテン群の 1 例及びプラセボ群の 1 例が感染に関連した事象、パロバロテン群の 2 例が顔面痛及び肉離れに関連した事象、プラセボ群の 1 例が嘔吐を発現した。

3.4.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

3.4.3.1　死亡

本試験では死亡は認められなかった。

3.4.3.2　重篤な有害事象

重篤な有害事象は 1 件認められた。被験者番号 [redacted] の 4[redacted] 歳女性では、20[redacted] 年 [redacted] 月に頚部腫瘤が検出されていた。同被験者は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日までプラセボの投与を受けた。[redacted] 月 [redacted] 日、医師を受診した際に、頚部腫瘤は甲状腺結節と診断され、手術を勧められた。[redacted] 月 [redacted] 日、甲状腺右葉及び峡部の切除を受け、甲状腺乳頭癌と診断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、残存腺の摘出術を受けた。投与期間中に採取した同被験者の血漿中にパロバロテンは含まれていなかった。被験者はプラセボを投与されていたため、この重篤な有害事象は治験薬との関連なしと判断された。

3.4.3.3　治験薬の投与中止に至った有害事象

10 mg 群の被験者 1 例（5[redacted] 歳女性）が、パロバロテンの 2 回目投与後に試験を早期中止した。同被験者は Day 1 に中等度の頭痛を発現した。この頭痛は投与 6 時間 58 分後に発現し、15.5 時間持続した。Day 2 に 10 mg の 2 回目投与を受けたが、投与約 3 時間後に頭痛及び悪心が出現した。治験責任医師は、頭痛の重症度に基づきその後の投与の中止を決定した。頭痛は 5 日間持続し、治験責任医師により最大重症度で重度と判定された。悪心は 18 時間持続し、重症度は中等度と判定された。Day 3 には軽度の関節痛が発現し、3 時間持続した。

3.4.4　臨床検査値の評価

パロバロテンの投与を受けた一部の被験者で、主として投与開始から 14～21 日後にトリグリセリド増加が認められた。

3.4.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

3.4.5.1　バイタルサイン

5 mg 群で心拍数（HR）の平均値がベースライン時と比較して 12～20 bpm 減少したことを除き、バイタルサインの平均値及びベースラインからの変化量に著明な変化は認められなかった。

5 mg 群で HR 低下が認められたのは、被験者 6 例中 3 例のベースライン値が高値であったためと考えられる。

3.4.5.2　　心電図の結果

心電図の値、ベースラインからの変化量及び変化率において、パロバロテン群にプラセボ群と異なる変化は認められなかった。

3.5　結論

健康被験者にパロバロテンを 0.02～10 mg の用量で 1 日 1 回 28 日間投与した。摂食条件下で投与したときのパロバロテンの PK は、10 mg の用量まで用量比例性を示すと考えられた。28 日間の投与期間中に薬物の蓄積はほとんど認められなかった。パロバロテンは 4 種の代謝物を生成した。1 日 1 回投与したとき、オキソ化代謝物 M4 の PK は 10 mg の用量まで用量比例性を示した。ケトコナゾールと併用投与したとき、定常状態におけるパロバロテンの曝露量は約 3 倍に増加した。血清中レチノール、皮脂産生又は落屑に対する明らかな薬物の影響は認められなかった。

男性及び女性、喫煙者及び非喫煙者でパロバロテンの忍容性は同程度であった。報告された有害事象は他のレチノイド薬で発現することが知られている副作用と類似しており、皮膚の有害事象が最も多く認められた。パロバロテンは、血清コレステロール値又は肝機能検査値の上昇を引き起こさなかった。パロバロテンを 28 日間投与したときの最大耐用量は、1 日 1 回 10 mg と考えられた。

4　NP17056 試験

（参考資料：M5.3.3.1）

NP17056 試験の概要を表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1　　NP17056 試験の概要

試験番号	NP17056
標題	健康男性被験者を対象とした放射線標識したパロバロテンの体内動態試験
試験の相	第 1 相
目的	主要目的 • [^{14}C]パロバロテンを単回経口投与したときの放射性炭素の薬物動態（PK）を検討する。 • [^{14}C]パロバロテンのマスバランス、代謝及び排泄経路を検討する。 • 親化合物及び一部の既知の主代謝物［RO3304835（M2）、RO3305210（M3）、RO3304974（M4a）、RO3305659（M4b）］の PK を検討する。 副次目的 • 血漿、尿及び糞検体中のパロバロテンの代謝物を同定し、定量する。
試験デザイン	健康男性被験者を対象に[^{14}C]パロバロテンの吸収、分布、代謝及び排泄を評価する単一施設、単回投与、非盲検、非無作為化試験
主な選択基準	45～64 歳でボディ・マス・インデックス（BMI）が 18～30 kg/m^2 の健康男性被験者
被験者数（計画時及び解析時）	計画時 6 例、登録 6 例、投与 6 例
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号	[^{14}C]パロバロテンの 0.5 mg（25 μCi）硬カプセル剤 1.0 mg のパロバロテン［[^{14}C]標識パロバロテンの 0.5 mg（25 μCi）ゼラチンカプセル剤×2 個）を単回経口投与 ロット番号 GPF0106
対照治療、用量及び投与方法、ロット番号	該当なし
投与期間	Day 1 に 1.0 mg の[^{14}C]パロバロテンを単回投与
評価基準	薬物動態 PK 解析用の血液検体を、投与前、投与 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36、48 時間後、及びその後 Day 4 から Day 7 まで毎日採取した。 また、放射能測定用の血液検体を、投与前、投与 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36、48 時間後、及びその後 Day 4 から Day 7 まで毎日採取した。血液検体（血漿及び全血中の放射能測定用）は放射線量が規定した基準以下になるまで採取することとし、基準を上回る場合には、基準以下となるまで Day 8 から Day 14 まで毎日、並びに Day 21 及び Day 28 に採取することとした。 総放射能の全血及び血漿中濃度、並びに尿中及び糞中回収率を評価した。 パロバロテン及びその代謝物（M2、M3、M4a 及び M4b）の血漿中濃度を測定し、以下の PK パラメータを評価した。 • C_{max}：最高血漿中濃度 • T_{max}：最高血漿中濃度到達時間 • λ_z：終末相速度定数

	• $T_{1/2}$：消失半減期 • AUC_{0-t}：投与 0 時間から測定可能濃度までの濃度－時間曲線下面積 • AUC_{0-inf}：投与 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積 • CL/F：みかけの全身クリアランス • Vd/F：みかけの分布容積 • 代謝物／パロバロテンの濃度－時間曲線下面積（AUC）比 代謝物については、CL/F 及び Vd/F は算出できなかった。 パロバロテンのマスバランス、代謝及び排泄経路を明らかにするため、血液、尿及び糞検体中のパロバロテン及びその代謝物の放射能を測定した。 安全性 有害事象、臨床検査値異常、バイタルサイン及び心電図
統計手法	正式な統計的仮説は設定せず、推測統計解析は計画しなかった。結果は全て記述的に示す。
治験責任医師及び実施医療機関	1 施設（ベルギー）
治験期間	2003 年 6 月 6 日～2003 年 7 月 17 日

4.1 被験者の内訳及び被験者背景

NP17056 試験には健康男性被験者 6 例が参加した。全例が治験薬の投与を受け、試験を完了した。

6 例全例に 1.0 mg の[^{14}C]標識パロバロテン（50 μCi）を単回投与し、全例を PK 解析及び安全性解析に含めた。

各被験者のベースライン時の人口統計学的データの情報を表 2.7.6.4-2 に示す。6 例の被験者は全て白人であり、年齢は 4[redacted]～6[redacted] 歳であった。

表 2.7.6.4-2 NP17056 試験：被験者番号別ベースライン時の人口統計学的データ一覧表（全登録集団）

CRTN/Sj. No.	Age Sex yr	Weight kg	Height cm	Race	Treatment Start End	Body mass index in kg/m^2
[redacted]	5[redacted] M	69	158	CAUCASIAN	24JUN2003 24JUN2003	27.8
[redacted]	5[redacted] M	88	176	CAUCASIAN	24JUN2003 24JUN2003	28.4
[redacted]	4[redacted] M	79	181	CAUCASIAN	24JUN2003 24JUN2003	24.2
[redacted]	6[redacted] M	71	171	CAUCASIAN	24JUN2003 24JUN2003	24.1
[redacted]	5[redacted] M	91	194	CAUCASIAN	24JUN2003 24JUN2003	24.3
[redacted]	5[redacted] M	76	167	CAUCASIAN	24JUN2003 24JUN2003	27.4

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
Source: Module 5.3.3.1 Report NP17056 Table 4

4.2 薬物動態の結果

全ての被験者に[^{14}C]パロバロテンを 2 カプセル、200 mL の水道水とともに投与した。各カプセルは 0.5 mg の[^{14}C]パロバロテンを含有し、比放射能は 27.26 µCi であった。したがって、全ての被験者に 1.0 mg の[^{14}C]パロバロテン（放射能として 54.52 µCi）を単回投与した。

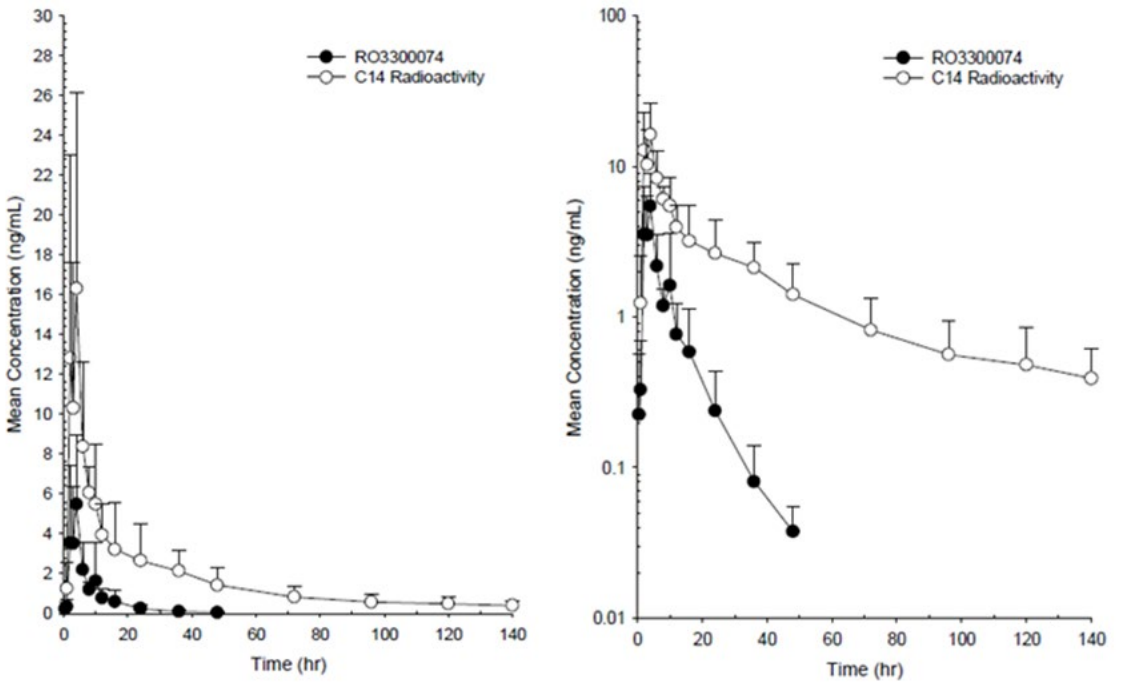
4.2.1 血漿

4.2.1.1 パロバロテン及び放射能の薬物動態

健康成人男性 6 例に[^{14}C]パロバロテン（54.5 µCi/1 mg）を単回経口投与した。血液検体は最長 9 日間採取し、パロバロテン及びその代謝物の放射能を分析した。

パロバロテンを 1 mg の用量（約 54.5 µCi の[^{14}C]の放射能を含有）で投与したときのパロバロテン及び放射能の平均血漿中濃度の推移を図 2.7.6.4-1 に示す。血漿中濃度が最後に測定可能であった日は大部分の被験者で Day 7 より前であった。

図 2.7.6.4-1 NP17056 試験：[^{14}C]パロバロテン（54.5 µCi/1 mg）を単回投与したときのパロバロテン及び放射能の平均血漿中濃度の推移（線形及び対数グラフ）（PK 解析対象集団）



Source: Module 5.3.3.1 Report NP17056 Figure 2

パロバロテンの平均血漿中濃度の推移の特徴は、中程度の吸収速度を示し（T_{max} は約 4 時間）、その後二相性に消失し、$T_{1/2}$ の平均値は約 8 時間であった。

パロバロテン及び放射能の PK パラメータの平均値を表 2.7.6.4-3 に要約する。

表 2.7.6.4-3　NP17056 試験：[^{14}C]パロバロテン（54.5 µCi/1 mg）を単回投与時のパロバロテン及び放射能の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Parameter (Units)	Analyte	N	Mean ± SD	Min	Max	CV (%)	Geometric Mean
C_{max}	パロバロテン	6	7.54 ± 2.21	4.79	10.1	29.3	7.26
(ng/mL)	^{14}C	6	21.1 ± 6.77	11.3	27.9	32.1	20.0
T_{max}	パロバロテン	6	4.34 ± 2.94	2.00	10.0	67.7	3.71
(h)	^{14}C	6	4.34 ± 2.94	2.00	10.0	67.7	3.71
AUC_{0-t}	パロバロテン	6	35.3 ± 10.2	19.5	47.5	28.8	33.9
(ng·h/mL)	^{14}C	6	246 ± 93.8	171	409	38.2	232
AUC_{0-inf}	パロバロテン	6	35.6 ± 10.2	19.8	47.6	28.6	34.2
(ng·h/mL)	^{14}C	6	261 ± 101	182	439	38.5	247
$t_{1/2}$	パロバロテン	6	8.23 ± 0.852	7.52	9.51	10.4	8.19
(h)	^{14}C	6	36.6 ± 11.8	26.1	58.1	32.2	35.2
CL/F	パロバロテン	6	30.6 ± 11.1	21.0	50.6	36.1	29.2
(L/h)	^{14}C	6	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
V/F	パロバロテン	6	357 ± 108	268	549	30.3	345
(L)	^{14}C	6	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
AUC_{0-inf} Ratio[a]	パロバロテン/^{14}C	6	0.144 ± 0.0418	0.0900	0.207	29.1	0.138

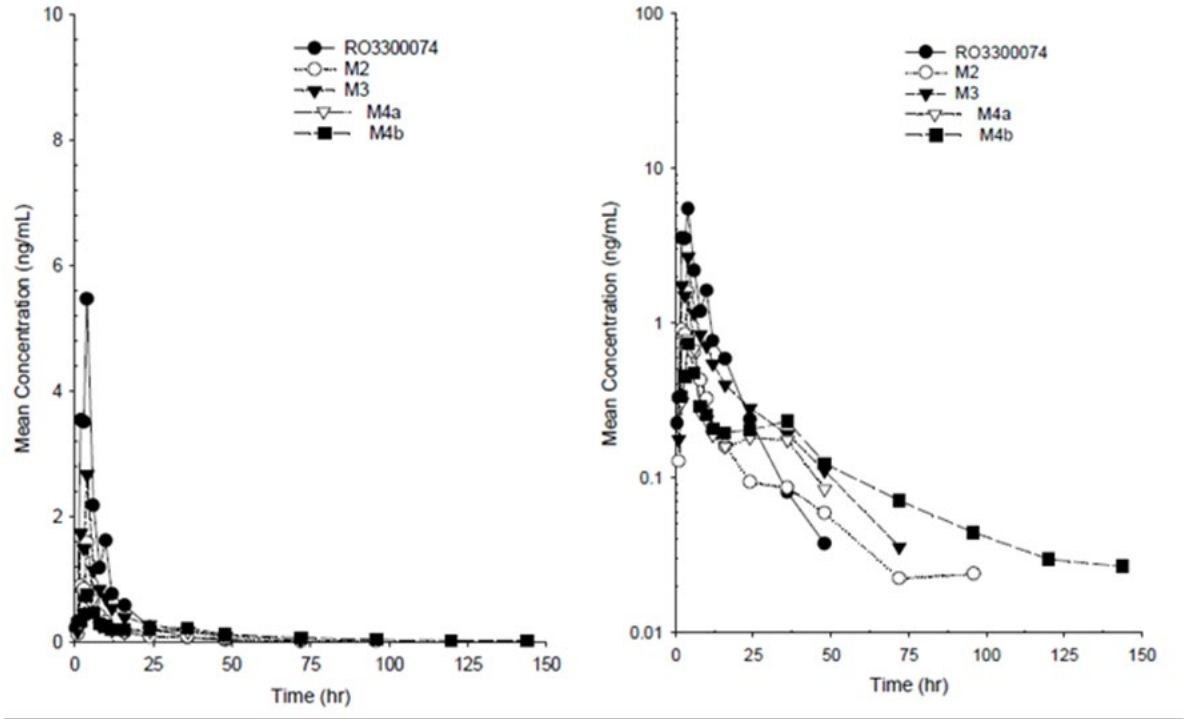
Abbreviations: SD = standard deviation; CV = coefficient of variation.
a　The ratio was calculated as AUC_{inf} of RO3300074 divided by AUC_{in} of the ^{14}C Radioactivity.
Source: Module 5.3.3.1 Report NP17056 Table 5

パロバロテンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の平均値［± 標準偏差（SD）］はそれぞれ 7.54（± 2.21）ng/mL 及び 35.6（± 10.2）ng·h/mL であり、放射能の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の平均値（± SD）はそれぞれ 21.1（± 6.77）ng/mL 及び 261（± 101）ng·h/mL であった。血漿中放射能のパラメータでは、パロバロテンの血漿中 PK パラメータと比較して曝露量（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）が高値であった。この結果は、パロバロテン及び放射能濃度の推移のグラフ（図 2.7.6.4-1）に示されている。血漿中 AUC_{0-inf} について、パロバロテンの放射能に対する割合の平均値は、約 14%であった。したがって、パロバロテンは血漿中曝露量のごく一部であった。

4.2.1.2　パロバロテンの代謝物の薬物動態

健康成人男性 6 例に[^{14}C]パロバロテン（54.5 µCi/1.0 mg）を単回経口投与したとき、血漿中に、M2、M3、M4a 及び M4b の 4 種の主代謝物が認められた。パロバロテン及びその代謝物の平均血漿中濃度の推移を図 2.7.6.4-2 に示す。また、パロバロテンの代謝物の PK パラメータの平均値を表 2.7.6.4-4 に要約する。

図 2.7.6.4-2　NP17056 試験：[^{14}C]パロバロテン（54.5 µCi/1 mg）を単回投与時のパロバロテン及びその代謝物の平均血漿中濃度の推移（線形及び対数グラフ）（PK 解析対象集団）



Source: Module 5.3.3.1 Report NP17056 Figure 3

表 2.7.6.4-4　NP17056 試験：[^{14}C]パロバロテン（54.5 µCi/1 mg）を単回投与時の代謝物 M2、M3、M4a 及び M4b の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Parameter (Units)	Analyte	N	Mean ± SD	Min	Max	CV (%)	Geometric Mean
C_{max}	M2	6	2.00 ± 0.771	0.784	2.93	38.6	1.84
(ng/mL)	M3	6	3.52 ± 1.43	1.36	5.28	40.5	3.22
	M4a	6	0.737 ± 0.260	0.327	1.10	35.3	0.692
	M4b	6	0.688 ± 0.167	0.369	0.857	24.3	0.666
T_{max}	M2	6	4.34 ± 2.94	2.00	10.0	67.7	3.71
(h)	M3	6	4.34 ± 2.94	2.00	10.0	67.7	3.71
	M4a	6	5.18 ± 2.56	3.00	10.0	49.4	4.76
	M4b	6	7.20 ± 8.31	3.00	24.1	115.4	5.16
AUC_{0-t}	M2	6	12.7 ± 2.89	9.28	17.5	22.8	12.4
(ng·h/mL)	M3	6	25.8 ± 7.77	16.3	36.0	30.1	24.8
	M4a	6	9.81 ± 2.96	4.89	13.3	30.2	9.35
	M4b	6	16.1 ± 4.54	7.97	21.3	28.3	15.4

Parameter (Units)	Analyte	N	Mean ± SD	Min	Max	CV (%)	Geometric Mean
$AUC_{0\text{-}inf}$	M2	5	13.9 ± 2.70	11.5	17.8	19.5	13.7
(ng·h/mL)	M3	6	26.2 ± 7.93	16.5	36.7	30.2	25.2
	M4a	2	--[a]	13.1	14.6	--[a]	--[a]
	M4b	6	17.1 ± 5.39	8.29	24.7	31.6	16.2
$T_{1/2}$	M2	5	24.0 ± 7.93	18.1	37.8	33.0	23.1
(h)	M3	6	16.0 ± 4.28	12.4	23.5	26.8	15.6
	M4a	2	--[a]	19.7	20.7	--[a]	--[a]
	M4b	6	29.7 ± 11.3	18.9	51.5	38.0	28.3
$AUC_{0\text{-}inf}$	M2/^{14}C	5	0.0538 ± 0.0130	0.0349	0.0643	24.2	0.0524
Ratio [b]	M3/^{14}C	6	0.103 ± 0.0138	0.0836	0.116	13.4	0.102
	M4a/^{14}C	6	0.0424 ± 0.0151	0.0276	0.0673	35.6	0.0403
	M4b/^{14}C	6	0.0676 ± 0.0179	0.0455	0.0926	26.5	0.0657

Abbreviations: SD = standard deviation; CV = coefficient of variation.

a The mean values were excluded because AUC_{inf} and $t_{1/2}$ could not be determined from majorities of the subjects. $AUC_{0\text{-}inf}$ and $t_{1/2}$ for M4a could only be determined from 2 out of 6 subjects.

b The $AUC_{0\text{-}inf}$ ratio was calculated as $AUC_{0\text{-}inf}$ of metabolites M2, M3, or M4b divided by $AUC_{0\text{-}inf}$ of the ^{14}C Radioactivity. Because $AUC_{0\text{-}inf}$ for M4a could not be determined from the majorities of the subjects, the AUC ratio was calculated as $AUC_{0\text{-}t}$ for M4a divided by $AUC_{0\text{-}t}$ for the ^{14}C Radioactivity.

Source: Module 5.3.3.1 Report NP17056 Table 6

概して、M2 及び M3 は、パロバロテンと同じ時点で T_{max}（約 4 時間）に達し、その後終末相に移行し、平均 $T_{1/2}$ はそれぞれ約 24 時間及び約 16 時間であった。M4a 及び M4b は、M2 及び M3 からさらに代謝されて生成するため、M2 及び M3 よりも遅い時点で T_{max} に到達した。M4a の $T_{1/2}$ は被験者 6 例中 2 例でのみ算出できたため、M4a の AUC_{inf} を算出できたのは 6 例中 2 例のみであった。代謝物の $T_{1/2}$（パロバロテンの $T_{1/2}$ に比べて長いと思われる）は非常に低濃度でのデータから算出したため、追加の $AUC_{last\text{-}inf}$ は総 AUC にそれほど大きな影響を及ぼさなかった。

表 2.7.6.4-3 及び表 2.7.6.4-4 に示したデータに基づくと、[^{14}C]パロバロテン（54.5 µCi/1 mg）を単回経口投与したときのパロバロテン及びその代謝物の大小関係は以下のとおりであった。

C_{max}：パロバロテン ＞M3＞M2＞M4a＞M4b

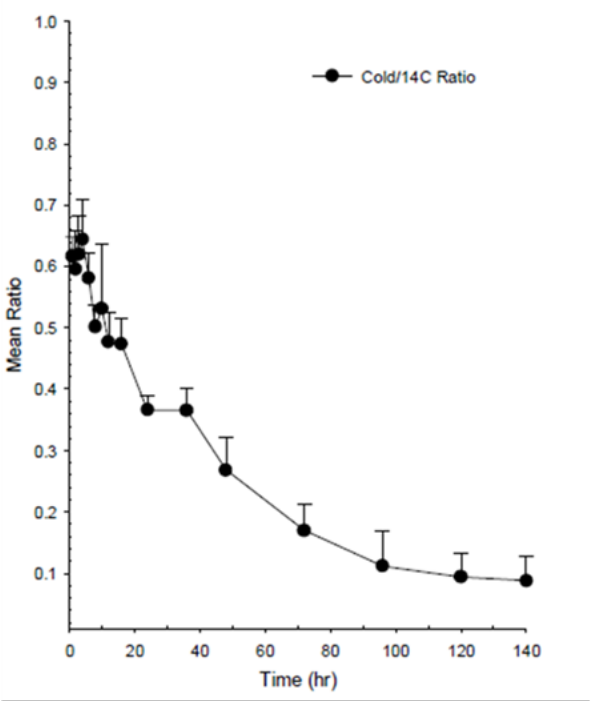
$AUC_{0\text{-}t}$：パロバロテン ＞M3＞M4b＞M2＞M4a

血漿中 AUC について、M2、M3、M4a 及び M4b の放射能に対する割合の平均値は、それぞれ約 5%、10%、4%及び 7%であった（表 2.7.6.4-4）。したがって、血漿中 AUC について、4 種の既知の主代謝物全体の放射能に対する割合の平均値は 26%となった。血漿中 AUC について、パロバロテンの放射能に対する割合の平均値は約 14%であるため、パロバロテンとその代謝物の全体では血漿中総曝露量の 40%であった。

パロバロテンとその 4 種の主代謝物の合計の血漿中濃度を血漿中放射能濃度と比較したところ、非放射物／放射能の比の平均値はパロバロテンの投与 4 時間後に 0.64 の最大値に達した（投与 1 時間後の初期値は 0.61）。その後、この比は投与 10 時間後の 0.53 まで指数関数的に低下し、最終的に投与 144 時間後には 0.09 まで低下した（図 2.7.6.4-3）。これらのデータにより、

パロバロテン及びその 4 種の既知の主代謝物は、吸収相、分布相及び初期消失相において血漿中放射能の大部分を占めることが示唆された。[^{14}C]放射能の $T_{1/2}$（37 時間）はパロバロテン（8 時間）及び 4 種の代謝物（16～30 時間）に比べて長い。放射能の消失はパロバロテン及び 4 種の代謝物より緩徐で、遅い時点でその特徴がより顕著である。これらのことは、パロバロテン及びその代謝物の抱合体が体内から消失していることを示している可能性がある。

図 2.7.6.4-3　NP17056 試験：健康男性被験者 6 例に[^{14}C]パロバロテン（54.5 µCi/1 mg）を単回投与時の血漿中非放射物／放射能濃度比の平均値の推移（PK 解析対象集団）



Source: Module 5.3.3.1 Report NP17056 Figure 4

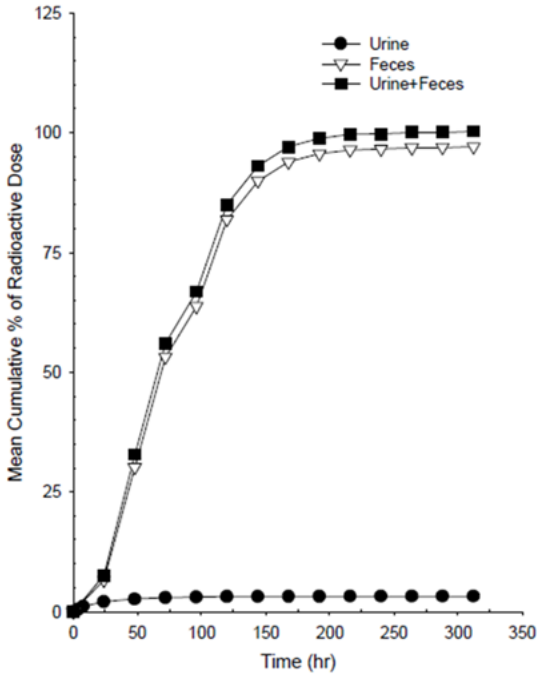
4.2.2 全血

放射能の全血／血漿比は 0.44～0.83 で、平均値は 0.61 であった。血球中放射能は 1%～33%の範囲で平均値は 12%であったことから、放射能の大部分は血漿中にあり（88%）、赤血球に関連する放射能はごくわずかであることが示された。

4.2.3 マスバランス

尿中及び糞中に回収された放射能の平均累積率（%）を図 2.7.6.4-4 に示す。

図 2.7.6.4-4 NP17056 試験：[^{14}C]パロバロテン（54.5 µCi/1 mg）の単回投与後に尿中及び糞中に回収された放射能の平均累積回収率（%）（PK 解析対象集団）



Source: Module 5.3.3.1 Report NP17056 Figure 5

[^{14}C]パロバロテン（54.5 µCi/1.0 mg）の単回投与後 216 時間までに尿中に回収された放射能の累積回収率は投与量の 3.2%±0.7%であった。投与後最初の 72 時間で 6 例から尿中に回収された放射能の累積回収率は投与量の 2.9%±0.6%であり、尿中に回収された総放射能の 90%超を占めていた。

[^{14}C]パロバロテン（54.5 µCi/1.0 mg）の単回投与後 312 時間までに糞中に回収された放射能の累積回収率は投与量の 97.1%±2.4%であった。糞検体は投与後 0 時間から 312 時間まで採取したが、被験者番号 [redacted] を除く全ての被験者で、投与後 216 時間以降は糞中にそれ以上の放射能は回収されなかった。被験者番号 [redacted] では、投与後 216 時間から 312 時間までの期間にごくわずかな放射能が回収された。投与後最初の 168 時間で糞中に回収された放射能の累積回収率は投与量の 93.9%±5.7%であり、糞中に回収された総放射能の 96%超を占めていた。

マスバランスについては、尿中及び糞中に回収された放射能を合計した累積率の平均値は、投与後 168 時間（7 日間）で 97.0%±5.6%、投与後 312 時間（13 日間）で 100%±2.7%であった。投与後最初の 144 時間で尿中及び糞中に回収された放射能の累積回収率は投与量の 93.1%±9.5%であり、尿中及び糞中に回収された総放射能の 92%超を占めていた。

4.2.4 代謝物プロファイリング

4.2.4.1 血漿

血漿中の放射能濃度が低かったため、投与 2 時間後及び 4 時間後に採取した検体は全ての被験者の検体をプールして代謝物プロファイリングを行った。

投与 2 時間後及び 4 時間後に観察されたクロマトグラムのピークは、血漿中放射能のそれぞれ 79.4%及び 53.8%に相当した。投与 2 時間後の血漿検体では、パロバロテン及びその 4 種の既知の主代謝物は血漿中放射能の 55.8%、未知のピークが血漿中放射能の 23.6%を占めていた。投与 4 時間後の血漿検体では、パロバロテン及びその 4 種の既知の主代謝物は血漿中放射能の 40.7%、未知のピークが血漿中放射能の 13.1%を占めていた。投与 2 時間後及び 4 時間後に採取した血漿検体で検出された未知のピークに由来する放射能は、M2 と M4a の合計又は M3 と M4b の合計より多かった。未知のピークは同定されなかったため、それが代謝物であったのか、検体の前処理中に生じたアーチファクトであったのかは判断できなかった。

4.2.4.2 尿

尿中の放射能は少量であったため、尿検体から代謝物プロファイリングは得られなかった。尿中に排泄された放射能は投与量の 3.2%とわずかであった。

4.2.4.3 糞

各被験者について全採取期間の糞検体をプールし、代謝物プロファイリングを行った。各被験者の糞検体中の代謝物プロファイリングでは、11 個のピークが認められた。糞中に検出されたパロバロテン及びその 4 種の既知の主代謝物は投与量の 67.2%であり、他の 6 種の未知代謝物が投与量の 28.4%を占めた。6 種の未知代謝物のうち、糞中排泄率が投与量の 5%を超えたのは 2 種のみであり、それらの糞中排泄率はそれぞれ投与量の 6%及び 10%であった。

4.3 安全性の結果

4.3.1 曝露状況

本試験の Day 1 に、6 例の被験者全例に 1.0 mg の[^{14}C]標識パロバロテン（50 µCi）を単回投与した。

4.3.2 有害事象

4.3.2.1 有害事象の概要

本試験中に 2 例の被験者に有害事象が発現した（表 2.7.6.4-5）。

本試験中に発現した有害事象は、1 例で血管迷走神経性失神、他の 1 例で歯膿瘍であった。これらの有害事象はともに、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

表 2.7.6.4-5 NP17056 試験：有害事象を発現した被験者（被験者番号別）の一覧表（安全性解析対象集団）

CRTN/Sj. No. AE	Age yr	Sex	Weight kg	Race	Intensity	Day of Onset	Duration in Days	Relation to Trial Treatment	Outcome	Treatment given for AE
[redacted]	4[redacted]	M	79	CAUCASIAN						
血管迷走神経性失神					SEVERE	2	-	UNRELATED	RESO-NO SEQUEL	NO
[redacted]	6[redacted]	M	71	CAUCASIAN						
歯膿瘍					MODERATE	11	6	UNRELATED	RESO-NO SEQUEL	YES

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.), RESO-NO SEQUEL = resolved with no sequelae
Source: Module 5.3.3.1 Report NP17056 Table 8

4.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

4.3.3.1 死亡

本試験中に死亡例はなかった。

4.3.3.2 重篤な有害事象

本試験中に重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。

4.3.3.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

有害事象により試験を早期に中止した被験者はいなかった。

4.3.4 臨床検査値の評価

1 例の被験者で、Day 7 に 1 回、重度の糖尿及び血尿を発現したが、9 日後に実施した再検査ではそれらは完全に回復していた。

4.3.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

治験責任医師により臨床的に重要と判断されたバイタルサインの異常又は心電図の異常が認められた被験者はいなかった。

4.4 結論

投与後 7 日までの血漿中において、パロバロテンとその 4 種の既知の主代謝物の全体で曝露量の 40%を占めていた（AUC に基づく）。

総放射能の大部分が血球ではなく血漿中に認められたことから、ヒトにおけるパロバロテンの曝露量の評価に血漿中パロバロテン濃度を用いることが支持される。

放射能の主な排泄経路は尿中（3%）ではなく糞中（97%）であった。

投与後最初の 6 日間で投与量の 92%超が回収され、Day 14 までに投与量の 100%が回収されてマスバランスが達成された。

健康被験者に 1.0 mg を単回投与したときのパロバロテンの忍容性は良好であった。

5　PVO-1A-104 試験

（評価資料：M5.3.3.1）

PVO-1A-104 試験の概要を表 2.7.6.5-1 に示す。

表 2.7.6.5-1　　PVO-1A-104 試験の概要

<table>
<tr><td>試験番号</td><td>PVO-1A-104</td></tr>
<tr><td>標題</td><td>健康男性被験者に反復経口投与したときの精液中パロバロテン濃度の評価</td></tr>
<tr><td>試験の相</td><td>第 1 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>主要目的
• 定常状態での血漿中パロバロテンの薬物動態（PK）を明らかにする。
• 5 日間投与後の異なる 3 時点における精液中のパロバロテン濃度を明らかにする。
副次目的
• パロバロテンの血漿中濃度と精液中濃度の関係を探索する。
• 反復投与時のパロバロテンの安全性及び忍容性を評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>本試験は、パロバロテンの反復経口投与とパロバロテンの精液への移行との関係を評価する無作為化、非盲検、単期試験であった。
被験者は、投与前日（Day−1）の正午から Day 8 に全ての試験手順が完了するまで 8 日間入院させた。
被験者は全ての手順に従い、全ての評価を受けた。</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>18 歳以上 55 歳以下の健康男性、スクリーニング時及び Day−1 のボディ・マス・インデックス（BMI）が 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下かつ体重が 50 kg 以上、仰臥位安静時（5 分以上）の脈拍が 40 回/分（bpm）超かつ 100 bpm 未満で収縮期及び拡張期血圧が 140/90 mmHg 未満</td></tr>
<tr><td>被験者数（計画時及び解析時）</td><td>被験者を 3 つの精液採取時点のいずれか 1 つ（Day 5 の最終投与後 3、24 又は 72 時間）に無作為に割り付けた。
計画時 24 例、解析時 24 例</td></tr>
<tr><td>被験薬、用量及び投与方法、ロット番号</td><td>パロバロテン（10 mg の粉末を充填した硬カプセル剤）、1 回用量 20 mg（10 mg カプセル剤 2 個）を標準的な高脂肪高カロリーの朝食開始 30 分後に約 240 mL の室温の非炭酸水とともに 1 日 1 回 5 日間経口服用
ロット番号 1808220B（再試験日：2021 年 8 月 15 日）</td></tr>
<tr><td>対照治療、用量及び投与方法、ロット番号</td><td>該当なし</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>各被験者に 20 mg のパロバロテンを Day 1 から Day 5 まで 1 日 1 回経口投与した。</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>薬物動態
PK 用検体の採取時点を下記の表に示す。
<table>
<tr><th>Study Day</th><th>Time Relative to Study Drug Administration (Event) Hour</th><th>Pharmacokinetic Blood Sample</th><th>Semen Sample[a]</th></tr>
<tr><td>1</td><td>0 (predose)</td><td>X</td><td>X</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	5	0 (predose)	X	
		1	X	
		2	X	
		3	X	X
		4	X	
		6	X	
		8	X	
		12	X	
	6	24	X	X
	7	48	X	
	8	72	X	X

a. All subjects provided a predose semen sample. For postdose samples, subjects were randomized to provide a single postdose semen sample at 3, 24, or 72 hours post-last dose.

Note: Pharmacokinetic blood samples were collected as close to the nominal time point as possible. Allowable windows for PK blood sample collection relative to dosing were as follows: ±2 minutes through 2 hours postdose, ±5 minutes through 8 hours postdose, and ±10 minutes through 72 hours postdose. On Day 1, semen samples were collected approximately 3 hours prior to the nominal sample collection time for blood sampling; on Days 5, 6, and 8, semen samples were collected within 30 minutes of the nominal sample collection times following blood sampling.

Source: Module 5.3.3.1 Report PVO-1A-104 Table 3

パロバロテンの PK パラメータ：

- 定常状態での最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）
- Day 5 の定常状態での投与間隔における濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\tau}$）
- 定常状態での最高血漿中濃度到達時間（$T_{max,ss}$）
- 終末相速度定数（λ_z）
- プールした精液検体中の消失半減期（$T_{1/2}$）
- みかけの全身クリアランス（CL/F）
- 定常状態でのみかけの分布容積（Vdss/F）
- パロバロテンの精液中濃度
- 射精液中のパロバロテンの総量
- 投与量に対する精液中排泄率

<u>安全性</u>

安全性の評価項目には、有害事象及び重篤な有害事象の報告、バイタルサイン［体温、呼吸数、血圧（BP）及び心拍数（HR）］、身体所見、体重及び身長、臨床検査パラメータ（生化学的検査、脂質プロファイル、血液学的検査、尿検査）を含めた。

統計手法	<u>薬物動態の統計解析：</u> 最大の PK 解析対象集団の血漿中パロバロテン濃度を記述統計量［被験者数、算術平均値、標準偏差（SD）、変動係数（CV）、幾何平均値、中央値、最小値及び最大値］で要約した。 薬物動態の変数は、PK 解析対象集団の血漿中濃度データから Phoenix WinNonlin™（バージョン 8.0 以降）ソフトウェアを用いたノンコンパートメント解析により算出した。 精液解析対象集団を対象として、精液中パロバロテンのデータを投与後の検体採取時点別に記述統計量で要約した。 <u>安全性解析：</u>

	有害事象、バイタルサイン及び臨床検査データ（測定値、及び該当する場合はベースラインからの変化量）を含む安全性評価の結果を、適切な記述統計量を用いて時点別及び投与群別に要約した。身体的検査の結果を一覧表にした。 投与前期間、投与期間及び投与後期間に発現した有害事象［投与期間及び投与後期間の有害事象を治療下で発現した有害事象（TEAE）とする］を報告した被験者の数及び割合を、投与群ごとに器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に一覧表にまとめた（医薬品規制調和国際医薬用語集を用いてコード化）。 TEAE を、重症度及び治験薬との関連によってさらに分類した。
治験責任医師及び実施医療機関	1 施設（米国）
治験期間	2019 年 11 月 15 日（最初の被験者の同意取得日）～ 2020 年 1 月 6 日（最終被験者の完了日）

5.1 被験者の内訳及び被験者背景

24 例の被験者を登録して無作為に割付け、治験薬を投与した。全例が治験薬の投与及び試験を完了した。被験者の内訳を表 2.7.6.5-2 に要約する。

表 2.7.6.5-2 PVO-1A-104 試験：被験者の内訳の要約（スクリーニングされた全被験者）

	Semen Sampling Time Point			
Disposition [Number (%) of Subjects]	**3 Hours (N = 8)**	**24 Hours (N = 8)**	**72 Hours (N = 8)**	**Overall (N = 24)**
Number of subjects screened				24
Number of subjects randomized	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	24 (100.0%)
Number of subjects who were dosed	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	24 (100.0%)
Number of subjects who completed study	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	24 (100.0%)
Subjects who discontinued early	0	0	0	0

Abbreviation: N = number of subjects randomized.
Note: Percentages were based on the number of randomized subjects at each time point. All Screened Subjects = all subjects who signed the informed consent and were screened, including screen failures. Number of subjects who completed the study = subjects who completed all study procedures on Day 8 starting at noon on the day before dosing (Day -1).
Source: Module 5.3.3.1 Report PVO-1A-104 Table 7

スクリーニングされた 24 例全例を、無作為化集団、安全性解析対象集団、PK 解析対象集団及び精液解析対象集団に含めた。

人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.5-3 に要約する。

被験者の年齢は 22～55 歳であった。

被験者の BMI（平均値）は検体採取時点を通じて同程度であった（23.5～30.0 kg/m^2）。

表 2.7.6.5-3　PVO-1A-104 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団及び最大の PK 解析対象集団）

	Semen Sampling Time Point			
Parameter (Units)	**3 Hours (N = 8)**	**24 Hours (N = 8)**	**72 Hours (N = 8)**	**Overall (N = 24)**
Age (Years)				
n	8	8	8	24
Mean (SD)	35.0 (12.26)	35.4 (9.88)	32.6 (2.56)	34.3 (8.89)
Median	31.0	35.5	32.5	33.5
Minimum, Maximum	22, 54	23, 55	30, 36	22, 55
Age category (n [%])				
18 to 40	6 (75.0)	7 (87.5)	8 (100.0)	21 (87.5)
41 to 55	2 (25.0)	1 (12.5)	0	3 (12.5)
Ethnicity (n [%])				
Hispanic or Latino	5 (62.5)	5 (62.5)	3 (37.5)	13 (54.2)
Not Hispanic or Latino	3 (37.5)	3 (37.5)	5 (62.5)	11 (45.8)
Race (n [%])				
Black or African American	2 (25.0)	2 (25.0)	3 (37.5)	7 (29.2)
White	6 (75.0)	5 (62.5)	5 (62.5)	16 (66.7)
Other	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
Weight (kg)				
n	8	8	8	24
Mean (SD)	83.98 (7.564)	79.09 (11.016)	80.56 (5.166)	81.21 (8.176)
Median	83.55	78.45	80.90	81.55
Minimum, Maximum	70.6, 97.2	67.7, 99.1	73.8, 87.4	67.7, 99.1
Height (cm)				
n	8	8	8	24
Mean (SD)	175.20 (3.661)	172.85 (8.172)	175.58 (5.476)	174.54 (5.920)
Median	174.40	170.50	177.95	174.40
Minimum, Maximum	170.6, 181.3	161.0, 187.3	165.2, 180.8	161.0, 187.3
Body Mass Index (kg/m^2)				
n	8	8	8	24
Mean (SD)	27.35 (2.095)	26.36 (1.913)	26.21 (2.519)	26.64 (2.156)
Median	28.15	26.70	25.50	26.45
Minimum, Maximum	23.6, 29.6	23.8, 28.6	23.5, 30.0	23.5, 30.0

Abbreviations: n or N = number; SD = standard deviation

Note: Percentages were based on the number of safety subjects in each time point. Safety Population = all randomized subjects who received at least 1 dose of palovarotene. The subject with the “Other” race was Asian/White per Study PVO-1A-104 CSR (M5.3.3.1), Listing 16.2.4.1.

Source: Module 5.3.3.1 Report PVO-1A-104 Table 8

5.2 薬物動態の結果

5.2.1 パロバロテンの血漿中薬物動態の解析

パロバロテンの主な血漿中 PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.5-4 に示す。

表 2.7.6.5-4 PVO-1A-104 試験：パロバロテンの血漿中 PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Parameter (unit)	Statistic	Overall (N = 24)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	n	24
	GeoMean	120
	GeoMean CV%	30.4
$T_{max,ss}$ (h)	n	24
	Median	4.00
	Minimum	1.00
	Maximum	8.00
$AUC_{0-\tau}$ (h·ng/mL)	n	24
	GeoMean	876
	GeoMean CV%	36.0
$t_{1/2}$ (h)	n	23
	Mean	11.0
	SD	2.23
CL/F (L/h)	n	24
	GeoMean	22.8
	GeoMean CV%	36.0
V_d/F (L)	n	24
	GeoMean	365
	GeoMean CV%	45.0

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; $AUC_{0-\tau}$ = AUC over the dosing interval; calculated using the linear/log trapezoidal rule; CL/F = apparent total clearance of the drug from plasma after oral administration (dose/$AUC_{0-\tau}$); $C_{max,ss}$ = maximum observed plasma concentration at steady state; CV% = percent coefficient of variation; GeoMean = geometric mean; N or n = number; PK = pharmacokinetic(s); SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; $t_{max,ss}$ = time that $C_{max,ss}$ was observed following drug administration at steady state; V_d/F = apparent volume of distribution after non-intravenous administration (dose/[$AUC_{0-\tau}$ *λ_z]); λ_z = terminal elimination rate constant.
Note: The PK Evaluable Population was all randomized subjects who received at least 1 dose of palovarotene and had a sufficient PK profile to derive at least 1 PK parameter.
Source: Module 5.3.3.1 Report PVO-1A-104 Table 9

1 日 20 mg のパロバロテンを 5 日間反復投与した時、Day 5 の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値はそれぞれ 120 ng/mL 及び 876 h·ng/mL であった。

パロバロテンの $T_{1/2}$ は 11 時間（平均値）であった。パロバロテンの $T_{max,ss}$ の中央値は約 4 時間であり、その範囲は投与後 1～8 時間であった。CL/F 及び Vd/F の幾何平均値はそれぞれ 22.8 L/h 及び 365 L であった。

パロバロテンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ のばらつきは中程度であり、幾何平均値の CV%は 30.4%～36.0%の範囲であった。

5.2.2 パロバロテンの精液中薬物動態の解析

パロバロテンの精液中濃度は投与 3 時間後の検体採取時点でのみ測定可能であり、投与後の他の時点（24 時間後及び 72 時間後）の検体は全て定量下限未満（BLQ）であった。そのため、各パラメータは投与 3 時間後の時点についてのみ算出した。

投与 3 時間後の主な要約統計量を表 2.7.6.5-5 に示す。

表 2.7.6.5-5 PVO-1A-104 試験：パロバロテンの精液中 PK パラメータの要約（精液解析対象集団）

Parameter (unit)	Summary Statistic	Overall (N = 8)
Amount of palovarotene (ng)	n	8
	Mean	8.84
	CV%	115
Percent of dose in ejaculate (%)	n	8
	Mean	0.0000442
	CV%	115
Concentration Ratio (Semen/Plasma)	n	8
	Mean	0.0273
	CV%	43.5

Abbreviations: CV% = percent coefficient of variation; N or n = number.
Note: The volume of ejaculate was not determined and therefore the actual total amount of palovarotene and percentage of dose excreted in ejaculate could not be determined. An estimated volume was determined as residual sample volume at the clinic + 100 µL. This volume was then used to determine an estimated amount and percentage of dose. Parameters were only determined for 3 hour sample on Day 5 due to all concentrations at other time points were BLQ. Estimated sample volume was only determined at the 3-hour time point. The Semen Evaluable Population was all randomized subjects who had both an evaluable pre-dose (Day 1) and postdose semen sample.
Source: Module 5.3.3.1 Report PVO-1A-104 Table 10

投与後 3 時間の検体採取時点に無作為に割り付けられた被験者 8 例の精液中パロバロテン量の推定平均値は 8.84 ng であり、投与量の 0.0000442%に相当する量であった。精液中パロバロテン量は被験者 8 例中 7 例では 10 ng 未満であり、1 例の射精液中の最大量は 33 ng（投与量の 0.00017%に相当）であった。投与 3 時間後の時点での精液／血漿中濃度比の平均値は 0.0273 であった。

5.3 安全性の結果

5.3.1 曝露状況

24 例の被験者全例が 1 日 20 mg のパロバロテン経口カプセル剤の 5 日間の投与を全て受けた。

5.3.2 有害事象

5.3.2.1 有害事象の簡潔な要約

以下のとおり、投与前期間、投与期間及び投与後期間に発現した有害事象は、全体で 23 例（95.8%）に 33 件報告された。

- 投与前期間：有害事象なし
- 投与期間：23 例（95.8%）で 29 件の TEAE
- 投与後期間：4 例（16.7%）で 4 件の TEAE

TEAE の大部分は軽度であり、軽度の TEAE は 22 例（91.7%）に 30 件報告された。中等度の TEAE は全体で 3 例（12.5%）に 3 件報告された（投与期間及び投与後期間）。重度の TEAE は報告されなかった。

治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された TEAE は、23 例（95.8%）に 26 件報告された。

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

全体的な有害事象プロファイルを表 2.7.6.5-6 に要約する。

表 2.7.6.5-6 PVO-1A-104 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	Treatment Period							
	Pre-treatment (N = 24)		On-treatment (N = 24)		Post-treatment (N = 24)		Overall (N = 24)	
AE Category	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events	No. of Subjects (%)	No. of Events
Any AE	0	0	23 (95.8%)	29	4 (16.7%)	4	23 (95.8%)	33
Mild	0	0	22 (91.7%)	27	3 (12.5%)	3	22 (91.7%)	30
Moderate	0	0	2 (8.3%)	2	1 (4.2%)	1	3 (12.5%)	3
Severe	0	0	0	0	0	0	0	0
Any TEAE	0	0	23 (95.8%)	29	4 (16.7%)	4	23 (95.8%)	33
Any AE related to study drug	0	0	23 (95.8%)	26	0	0	23 (95.8%)	26
Any AE leading to study drug and study discontinuation	0	0	0	0	0	0	0	0
Any SAE	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; EOS = end of study; ET = end of treatment; N and No. = number of subjects in the Safety Population; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event

Notes: Percentages were based on number of safety subjects in each treatment period. Overall was the number of safety subjects considered in any 1 of the treatment periods. Subjects could have been counted in more than 1 category. The Safety Population was all randomized subjects who received at least 1 dose of palovarotene.
Pre-treatment was Days -28 to -1. The on-treatment period was Days 1 to 5. The post-treatment period was Days 6 to 8 or EOS/ET. Subjects with multiple events in a category were counted only once in that category for each treatment period. A TEAE was defined as any AE that began or worsened following the start of dosing Day 1 to completion of EOS procedures. A treatment-related AE was one whose relationship to study drug was definitely related, probably related, or possibly related. Subjects with severity of AEs are counted in more than 1 category.

Source: Module 5.3.3.1 Report PVO-1A-104 Table 11

5.3.2.2 有害事象の表示

最も高い頻度で発現した TEAE は皮膚乾燥であり、23 例（95.8%）に報告され、期間別の報告数は以下のとおりであった。

- 投与期間：23 例（95.8%）で 23 件の皮膚乾燥の TEAE
- 投与後期間：皮膚乾燥の TEAE なし

全体で被験者の 10%超［3 例（12.5%）以上］に報告されたその他の TEAE は頭痛のみであり、期間別の報告数は以下のとおりであった。

- 投与期間：1 例（4.2%）1 件の頭痛の TEAE
- 投与後期間：2 例（8.3%）で 2 件の頭痛の TEAE

SOC 及び PT 別の TEAE の要約を表 2.7.6.5-7 に示す。

表 2.7.6.5-7 PVO-1A-104 試験：TEAE の発現割合（安全性解析対象集団）

	Treatment Period[a]					
	On-treatment (N = 24)		Post-treatment (N = 24)		Overall (N = 24)	
System Organ Class[b] Preferred Term[c]	No. of Subjects (%)[d]	No. of Events[e]	No. of Subjects (%)[d]	No. of Events[e]	No. of Subjects (%)[d]	No. of Events[e]
Subjects with any TEAE	23 (95.8)	29	4 (16.7)	4	23 (95.8)	33
皮膚および皮下組織障害	23 (95.8)	23	0	0	23 (95.8)	23
皮膚乾燥	23 (95.8)	23	0	0	23 (95.8)	23
神経系障害	1 (4.2)	1	2 (8.3)	2	3 (12.5)	3
頭痛	1 (4.2)	1	2 (8.3)	2	3 (12.5)	3
胃腸障害	3 (12.5)	3	0	0	3 (12.5)	3
腹部不快感	1 (4.2)	1	0	0	1 (4.2)	1
下痢	1 (4.2)	1	0	0	1 (4.2)	1
口唇乾燥	1 (4.2)	1	0	0	1 (4.2)	1
筋骨格系および結合組織障害	2 (8.3)	2	0	0	2 (8.3)	2
筋痙縮	1 (4.2)	1	0	0	1 (4.2)	1
四肢痛	1 (4.2)	1	0	0	1 (4.2)	1
臨床検査	0	0	1 (4.2)	1	1 (4.2)	1
リパーゼ増加	0	0	1 (4.2)	1	1 (4.2)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (4.2)	1	1 (4.2)	1
咽頭紅斑	0	0	1 (4.2)	1	1 (4.2)	1

MedDRA version 22.1
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N and No. = number of subjects in the Safety Population; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: Percentages were based on number of safety subjects in each treatment period. Coded using MedDRA Version 22.1.
a. The on-treatment period was Days 1 to 5. The post-treatment period was Days 6 to 8 or end of study/early termination.
b. Subjects with multiple events in the same category were counted only once in that category for each treatment period. Subjects with events in more than 1 category were counted once in each of those categories for each treatment period.
c. Number of subjects reporting at least 1 event of type specified. For subjects with any TEAE, the number of subjects reporting at least 1 event of any type is represented.

d. The total number of events of the type specified. Subjects could have been represented more than once. Any event is the total number of TEAEs.
Source: Module 5.3.3.1 Report PVO-1A-104 Table 12

5.3.2.3 有害事象の解析

(1) 治験薬と関連のある有害事象

大部分の TEAE（26 件）が治験薬との関連ありと判断され、これらの事象は全体で 23 例（95.8%）に報告された。

最も高い頻度で発現した治験薬との関連ありと判断された TEAE は、投与期間中に報告された皮膚乾燥［23 例（95.8%）に 23 件］であった。また、各 1 件の下痢、口唇乾燥及び筋痙縮の基本語の事象も、投与期間中にそれぞれ 1 例（4.2%）の被験者で報告された。

表 2.7.6.5-8　PVO-1A-104 試験：治験薬と関連のある TEAE の発現割合（安全性解析対象集団）

System Organ Classa Preferred Term [2]	Treatment Period [1] On-Treatment (N = 24) No. of Subjects(%)[3]	 No. of Events[4]	 Post-treatment (N = 24) No. of Subjects(%)[3]	 No. of Events[4]	Overall (N = 24) No. of Subjects(%)[3]	 No. of Events[4]
Subjects with any TEAE	23 (95.8)	26	0	0	23 (95.8)	26
皮膚および皮下組織障害	23 (95.8)	23	0	0	23 (95.8)	23
皮膚乾燥	23 (95.8)	23	0	0	23 (95.8)	23
胃腸障害	2 (8.3)	2	0	0	2 (8.3)	2
下痢	1 (4.2)	1	0	0	1 (4.2)	1
口唇乾燥	1 (4.2)	1	0	0	1 (4.2)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.2)	1	0	0	1 (4.2)	1
筋痙縮	1 (4.2)	1	0	0	1 (4.2)	1

Note: Percentages are based on number of safety subjects in each treatment period. N = Number of safety subjects, TEAE = Treatment emergent Adverse Events.
a　Coded using MedDRA Version 20.1.
Safety Population: All randomized subjects who receive at least 1 dose of Palovarotene.
[1]　Treatment Period: On-Treatment (Study days 1 to 5) and Post-treatment (Study days 6 to 8 or EOS/ET). Consider all treatment-related AE with relationship to study drug is noted as, definitely related, probably and possibly related.
[2]　Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category for each treatment period. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories for each treatment period.
[3]　Number (No.) of subjects reporting at least 1 event of type specified. For subjects with Any TEAE, the number of subjects reporting at least 1 event of any type is represented.
[4]　The total number of events of the type specified. Subjects can be represented more than once. For Any Event, it represents the total number of TEAEs.
Source: Module 5.3.3.1 Report PVO-1A-104 Table 14.3.1.4

(2) 有害事象の重症度

TEAE の大部分は軽度と判断された。重度の TEAE はいずれの時点でも報告されなかった。

軽度の TEAE は、投与期間中及び投与後期間中に 22 例（91.7%）で 30 件報告された。中等度の TEAE は、投与期間中及び投与後期間中に 3 例（12.5%）で 3 件（皮膚乾燥 1 件、頭痛 2 件）報告された。中等度の TEAE の皮膚乾燥（被験者番号 [redacted]）は治験責任医師により治験薬と明らかに関連ありと判断され、試験終了時までに軽快した。中等度の TEAE の頭痛（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）は、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断され、試験終了時までに回復した。

(3) レチノイドの使用に関連した皮膚粘膜及びその他の有害事象

パロバロテンはレチノイン酸受容体γ（RARγ）選択的アゴニストであるため、その安全性プロファイルは他の全身性レチノイドと一致すると予想される。本試験では、レチノイド特異的な有害事象に、皮膚乾燥、そう痒、発赤、発疹、皮膚薄片剥離、皮膚剥離、口唇乾燥、口唇のひび割れ、口唇炎、眼乾燥、口内乾燥及び結膜炎を含めた。

本試験中に報告されたレチノイド特異的（粘膜皮膚）有害事象は、皮膚乾燥［全体で 23 例（95.8%）に 23 件］及び口唇乾燥［1 例（4.2%）で 1 件］であった。

5.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

5.3.3.1 死亡

死亡に至った有害事象は報告されなかった。

5.3.3.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象は報告されなかった。

5.3.3.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

試験の中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

5.3.4 臨床検査値の評価

1 例の被験者で投与後期間の Day 6 に、臨床的に意味のある可能性がある（PCS）基準（Module 5.3.3.1 PVO-1A-104 CSR Table 5 参照）に該当するリパーゼ値の上昇（277 U/L）が一過性に認められ、Day 8 までに回復した（41 U/L）。この臨床検査値異常は臨床的に重要と考えられ、関連する軽度の TEAE としてリパーゼ増加が記録されたが、この事象は治験薬との関連なしと判断された。この TEAE は治療を必要とせず、また、異常値が認められた時点で治験薬の投与は終了していたため、治験薬に関する措置も講じられなかった。

1 例の被験者で、投与前期間、投与期間及び投与後期間に PCS に該当するトリグリセリド値の上昇（スクリーニング時に 301 mg/dL、Day 5 に 386 mg/dL、Day 6 に 424 mg/dL：正常域は 151 mg/dL 未満）が認められた。この上昇は治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断された。

臨床検査値の平均値又は中央値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

5.3.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

5.3.5.1 バイタルサイン

ベースライン後（スクリーニング後）に PCS 基準に該当するバイタルサイン値が新たに発現した被験者はまれであった。バイタルサイン値又は PCS 基準に該当するバイタルサイン値で、治験責任医師により臨床的に問題となると評価されたものはなかった。TEAE として報告されたバイタルサインはなかった。

バイタルサイン値のベースラインからの変化量（平均値）に、臨床的に意味のある期間別の差は認められなかった。

5.3.5.2 身体所見

臨床的に問題となる身体所見の異常のほとんどが、レチノイド特異的な TEAE の PT（皮膚乾燥及び口唇乾燥）に関連した皮膚所見であった。皮膚乾燥又は口唇乾燥の TEAE（軽度から中等度で、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された）を発現した 23 例の被験者の大部分で、身体所見においても、それに関連する臨床的に問題となる皮膚の異常所見が認められた。

また、1 例の被験者で、咽頭紅斑の TEAE に関連する臨床的に問題となる身体所見の異常として、わずかに隆起した部位を伴う右側咽頭部の紅斑が認められた。

5.3.5.3 心電図の結果

心電図（ECG）は投与前に測定したのみであったため、安全性評価における ECG の結果が治験責任医師により有害事象と判断された被験者はいなかった。

5.4 結論

パロバロテン 20 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与したとき、ヒト精液中に移行したパロバロテンは極めて低濃度（10 ng 未満）であった。1 回の精液中のパロバロテン量（平均値）は 1 日 20 mg の投与量のうちごくわずかであった（0.0000442%）。精液中の薬物は投与 3 時間後にのみ認められ、投与 24 時間後には検出不能であった。

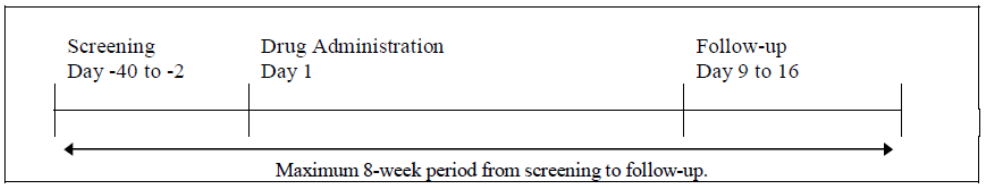
パロバロテン 20 mg の 1 日 1 回 5 日間経口投与は、安全で忍容性は概して良好であると判断され、予測された皮膚粘膜の有害事象以外には臨床的に重要な安全性所見は認められなかった。

6　NP17726 試験

（参考資料：M5.3.3.3）

NP17726 試験の概要を表 2.7.6.6-1 に示す。

表 2.7.6.6-1　　NP17726 試験の概要

試験番号	NP17726
標題	健康若年男性及び健康高齢男女被験者を対象として年齢及び性別が RO3300074（パロバロテン）の薬物動態に及ぼす影響を検討する試験
試験の相	第 1 相
目的	主要目的 健康若年男性及び健康高齢男女被験者を対象として年齢及び性別がパロバロテンの薬物動態（PK）に及ぼす影響を検討する。 副次目的 健康成人でのパロバロテンの安全性及び忍容性をさらに評価する。
試験デザイン	NP17726 試験は、健康若年男性及び健康高齢男女被験者を対象として年齢及び性別がパロバロテン及びその代謝物の PK に及ぼす影響を検討する非盲検、並行群間、非無作為化試験であった。 以下の 3 群にそれぞれ 12 例の健康成人を組み入れた。 ● 健康若年男性群：18 歳以上 45 歳以下の健康成人男性 12 例 ● 健康高齢男性群：65 歳以上の健康成人男性 12 例 ● 健康高齢女性群：65 歳以上の健康成人女性 12 例 Day 1 に、各被験者に 1.0 mg のパロバロテンを単回投与した。試験デザインを図 2.7.6.6-1 に示す。 **図 2.7.6.6-1　全体的な試験デザイン**  Source: Module 5.3.3.3 Report NP17726 Figure 1
主な選択基準	ボディ・マス・インデックス（BMI）が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の 18 以上 45 歳以下の健康若年男性被験者及び 65 歳以上の健康高齢男女被験者
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：36 例 投与：36 例（3 群に各 12 例）
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号	パロバロテンの 0.5 mg 軟ゼラチンカプセル剤／ロット番号 C-204241 Day 1 に 1.0 mg のパロバロテンを単回経口投与（パロバロテンの 0.5 mg 軟カプセル剤×2 個）
対照治療、用量及び投与方法、ロット番号	該当なし

投与期間	Day 1 に、各被験者に 1.0 mg のパロバロテンを単回投与した（パロバロテンの 0.5 mg 軟カプセル剤×2 個）。
評価基準	PK 投与前並びに治験薬投与 1、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36、48 及び 72 時間後に PK 検体を採取した。 ノンコンパートメント法及びコンピュータプログラム WinNonlin Professional Version 4.0.1（Pharsight Corporation, Mountain View, California）を用いて、パロバロテンのデータ並びにその代謝物 RO3304835（M2）、RO3305210（M3）、RO3304974（M4a）及び RO3305659（M4b）の PK 解析を実施し、以下の PK パラメータを算出した。 ● C_{max}：最高血漿中濃度 ● T_{max}：最高血漿中濃度到達時間 ● λ_z：終末相速度定数 ● $T_{1/2}$：消失半減期 ● AUC_{0-t}：投与 0 時間から測定可能濃度までの濃度－時間曲線下面積 ● AUC_{0-inf}：投与 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積 ● CL/F：みかけの全身クリアランス ● Vd/F：みかけの分布容積 健康若年男性被験者（18 歳以上 45 歳以下）と健康高齢男性被験者（65 歳以上）、及び健康高齢男性被験者（65 歳以上）と健康高齢女性被験者（65 歳以上）との間で、パロバロテンの PK の同等性を検定した。 同等性の検定に用いた主要パラメータは、パロバロテンの AUC_{0-t}（又は AUC_{0-inf}）及び C_{max} の比であった。パロバロテン及びその代謝物のその他の PK パラメータは全て副次変数とみなした。 安全性 安全性は、有害事象、臨床検査値異常、バイタルサイン及び心電図（ECG）に基づいて評価した。
統計手法	正式な統計的仮説は設定しなかった。AUC_{0-t}（又は AUC_{0-inf}）及び C_{max} の比の比較により試験群間でのパロバロテンの PK の同等性を検定した。安全性データは記述的に示した。
治験責任医師及び実施医療機関	1 施設（フランス）
治験期間	2003 年 12 月 22 日～2004 年 8 月 9 日

6.1 被験者の内訳及び被験者背景

36 例（各群 12 例）全例にパロバロテン 1.0 mg を単回投与し、試験を完了した。

治験薬の投与を早期に中止した被験者はいなかった。

人口統計学的特性を表 2.7.6.6-2 に要約する。

健康若年男性群の 2 例の黒人被験者を除き、全ての被験者が白人であった。健康若年男性群の平均年齢は 30.5 歳（範囲：21～40 歳）であったのに比べ、健康高齢男性群及び健康高齢女性群の平均年齢はそれぞれ 67.3 歳及び 66.8 歳（範囲：65～74 歳）であった。

BMI の平均値は、健康高齢男性群（25.93 kg/m^2）及び健康高齢女性群（24.48 kg/m^2）で健康若年男性群（23.32 kg/m^2）よりも高値であった。

表 2.7.6.6-2　　NP17726 試験：投与群別の人口統計学的データの要約（全被験者）

	Grp 1:RO3300074 1 mg Male, age 18-45 yr N = 12	Grp 2:RO3300074 1 mg Male, age>=65 yr N = 12	Grp 3:RO3300074 1 mg Female, age>=65 yr N = 12
Sex			
MALE	12 (100%)	12 (100%)	-
FEMALE	-	-	12 (100%)
n	12	12	12
Race			
CAUCASIAN	10 (83%)	12 (100%)	12 (100%)
BLACK	2 (17%)	-	-
ORIENTAL	-	-	-
OTHER	-	-	-
n	12	12	12
Age in years			
Mean	30.5	67.3	66.8
SD	6.13	2.64	2.55
SEM	1.77	0.76	0.74
Median	30.0	66.5	66.0
Min-Max	21 - 40	65 - 74	65 - 73
n	12	12	12
Weight in kg			
Mean	73.16	76.26	61.97
SD	6.674	12.319	10.83
SEM	1.927	3.556	3.126
Median	71.75	75.7	59.8
Min-Max	63.8 - 84.3	51.2 - 97.8	51.0 - 87.2
n	12	12	12
Height in cm			
Mean	177.1	170.9	158.6
SD	5.70	7.90	6.46
SEM	1.64	2.28	1.86
Median	174.5	171.5	157.5
Min-Max	172 - 191	153 - 181	152 - 171
n	12	12	12
Body Mass Index in kg/m^2			
Mean	23.32	25.93	24.48
SD	1.551	2.299	2.562
SEM	0.448	0.664	0.74
Median	23.15	25.95	24
Min-Max	21.2 - 25.3	21.9 - 29.9	21.6 - 29.8
n	12	12	12

n represents number of subjects contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values). Percentages not calculated if n < 10.
Source: Module 5.3.3.3 Report NP17726 Table 3

6.2　薬物動態の結果

36 例（各群 12 例）全例のデータを PK 解析の対象とした。

6.2.1 年齢の影響

6.2.1.1 パロバロテンの薬物動態

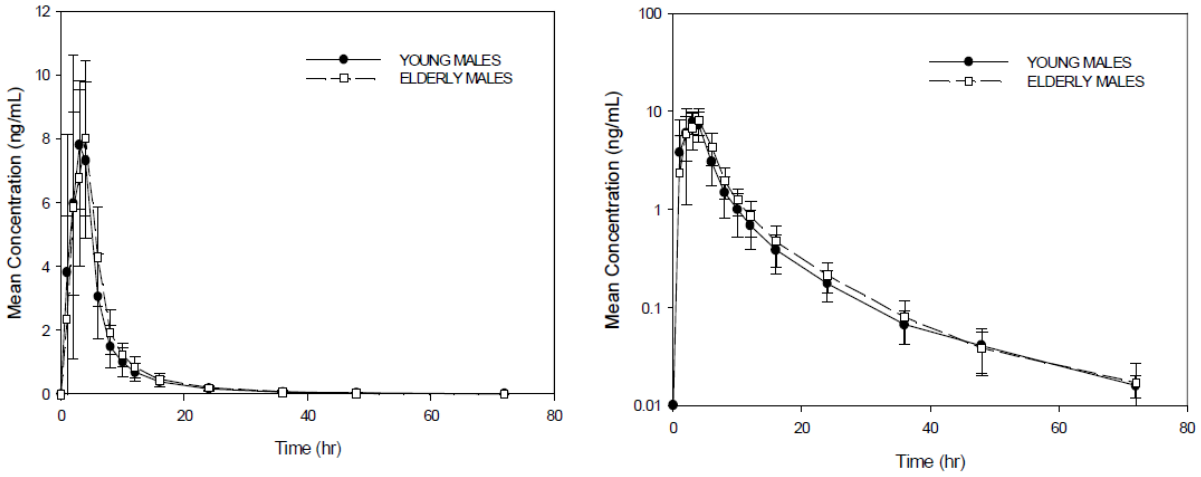
健康若年男性被験者及び健康高齢男性被験者にパロバロテン 1 mg を単回経口投与したときの血漿中パロバロテン濃度の平均値推移のプロットを線形スケール及び対数スケールの両方で図 2.7.6.6-2 に示す。目視評価ではこれらのプロットはそれぞれのスケールで非常に類似しているようであった。健康若年男性被験者及び健康高齢男性被験者でのパロバロテンの PK パラメータの平均値を表 2.7.6.6-3 に示す。

パロバロテンの PK パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}、T_{max}、$T_{1/2}$、CL/F 及び Vd/F）は両年齢群で非常に類似していた。

T_{max} は約 3 時間であった。パロバロテンの $T_{1/2}$ は約 10 時間と推定され、パロバロテンの先行試験で報告されたデータ（約 7～10 時間）と一致した［NP17056 試験］。AUC_{0-t} 及び C_{max} の被験者間変動は約 20%～25%であった。

健康高齢男性被験者と健康若年男性被験者との間のパロバロテンの C_{max} 及び AUC_{0-t} の統計学的比較を表 2.7.6.6-4 に示す。C_{max} 及び濃度－時間曲線下面積（AUC）の最小二乗平均値は 2 群間で極めて類似しており、調整済み平均値の比の 90%信頼区間（CI）は 80%～125%の生物学的同等性の範囲内であった。これらの結果に基づき、被験者の年齢はパロバロテンの PK に重大な影響を及ぼさないと考えられた。

図 2.7.6.6-2 NP17726 試験：健康高齢男性被験者と健康若年男性被験者の単回投与時の血漿中パロバロテン濃度平均値の比較（PK 解析対象集団）



Source: Module 5.3.3.3 Report NP17726 Figure 2

表 2.7.6.6-3　NP17726 試験：単回投与時のパロバロテンの PK パラメータの平均値（PK 解析対象集団）

Parameter (Units)	Study Group	N	Mean ± SD	Min	Median	Max	CV (%)	Geometric Mean
C_{max}	Young males	12	9.78 ± 1.91	7.36	9.74	13.1	19.5	9.62
(ng/mL)	Elderly males	12	9.78 ± 2.48	5.52	10.4	13.9	25.4	9.47
T_{max}	Young males	12	2.92 ± 1.17	1.00	3.00	4.02	40.0	2.63
(h)	Elderly males	12	3.59 ± 1.45	2.00	4.00	6.00	40.3	3.32
AUC_{0-t}	Young males	12	47.3 ± 8.86	31.3	46.1	68.1	18.7	46.6
(ng·h/mL)	Elderly males	12	50.9 ± 9.02	31.1	53.0	60.8	17.7	50.0
$t_{1/2}$	Young males	12	11.9 ± 2.70	7.10	11.9	16.5	22.7	11.6
(h)	Elderly males	12	10.0 ± 2.57	6.49	9.85	15.6	25.7	9.71
CL/F	Young males	12	21.7 ± 4.11	14.6	21.6	31.7	18.9	21.4
(L/h)	Elderly males	12	20.3 ± 4.42	16.4	18.8	32.0	21.8	19.9
V/F	Young males	12	377 ± 146	228	353	755	38.8	356
(L)	Elderly males	12	287 ± 82.0	193	269	507	28.6	278

Source: Module 5.3.3.3 Report NP17726 Table 4

表 2.7.6.6-4　NP17726 試験：単回投与時のパロバロテンの PK パラメータの統計解析（PK 解析対象集団）

PK parameter	Study Group	Least Squares Means	Ratio of Least Squares Means (%)	90% Confidence Intervals (%)	Conclusion
C_{max} (ng/mL)	Young males	9.6	--	--	Equivalence
	Elderly males	9.5	98	(84 – 116)	
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	Young males	46.5	--	--	Equivalence
	Elderly males	50.0	108	(94 – 123)	

Source: Module 5.3.3.3 Report NP17726 Table 5

6.2.1.2　パロバロテンの代謝物の薬物動態

正式な統計解析は実施しなかったが、RO3304835（M2）及び RO3304974（M4a）の C_{max} 及び AUC_{0-t} は、2 つの年齢群間で極めて類似しているようであった。

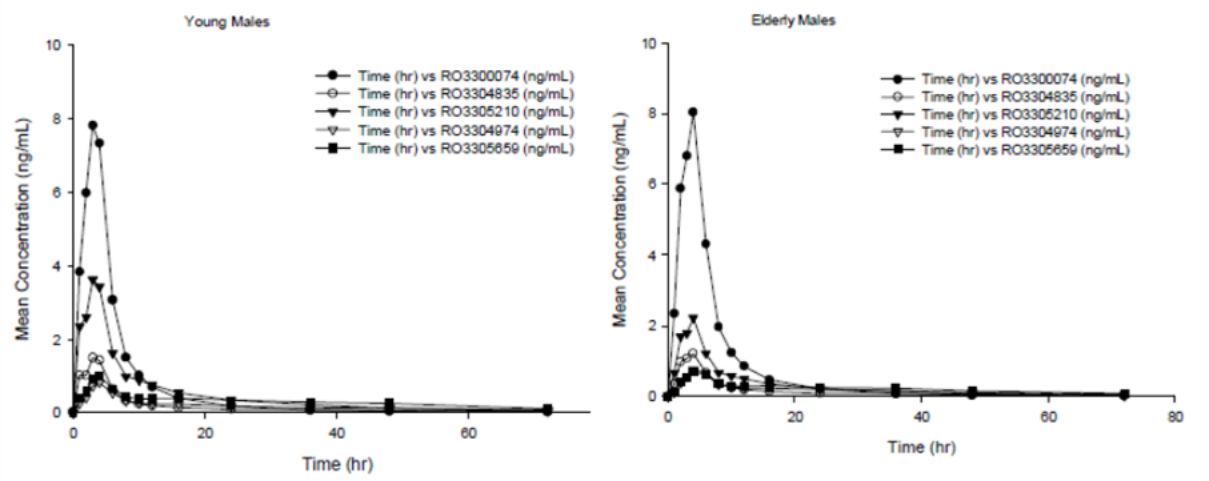
2 つの代謝物［RO3305210（M3）及び RO3305659（M4b）］の血漿中曝露量は、健康高齢男性被験者では健康若年男性被験者に比べてやや減少した。しかし、差の大きさ、薬物関連物質全体の血漿中濃度に対するこれら 2 つの代謝物の寄与率、及びこれら 2 つの代謝物の活性にはパロバロテンと比較して大きな差があること［RO3305210（M3）で約 7%、RO3305659（M4b）で約 12%］に基づくと、この減少は臨床的に重要ではないと考えられる。

パロバロテン 1 mg の単回経口投与後、4 つの主代謝物［RO3304835（M2）、RO3305210（M3）、RO3304974（M4a）及び RO3305659（M4b）］が認められた。健康若年男性被験者では、C_{max} はパロバロテン、RO3305210（M3）、RO3304835（M2）、RO3305659（M4b）、RO3304974（M4a）の順に高値であった。健康高齢男性被験者では、パロバロテン、RO3305210（M3）、RO3304835（M2）、RO3304974（M4a）、RO3305659（M4b）の順であった。AUC_{0-t} は、健康若年男性群及び健康高齢男性群ともにパロバロテン、RO3305210（M3）、RO3305659（M4b）、RO3304974（M4a）、RO3304835（M2）の順に高値であった。これは先行試験での結果とわずか

に異なっており、先行試験では RO3304835（M2）の AUC_{0-t} が RO3304974（M4a）の AUC_{0-t} よりもわずかに高値であった（NP17040 試験、NP17041B 試験及び NP17056 試験）。しかし、先行試験と一致して、RO3305210（M3）が主代謝物であった。

健康若年男性被験者及び健康高齢男性被験者でのパロバロテン及び代謝物の血漿中濃度の平均値の推移を図 2.7.6.6-3 に示す。

図 2.7.6.6-3　　NP17726 試験：健康高齢男性被験者と健康若年男性被験者の単回投与時のパロバロテン及び代謝物の血漿中濃度平均値推移の比較（PK 解析対象集団）



Source: Module 5.3.3.3 Report NP17726 Figure 12

6.2.2　　性別の影響

6.2.2.1　　パロバロテンの薬物動態

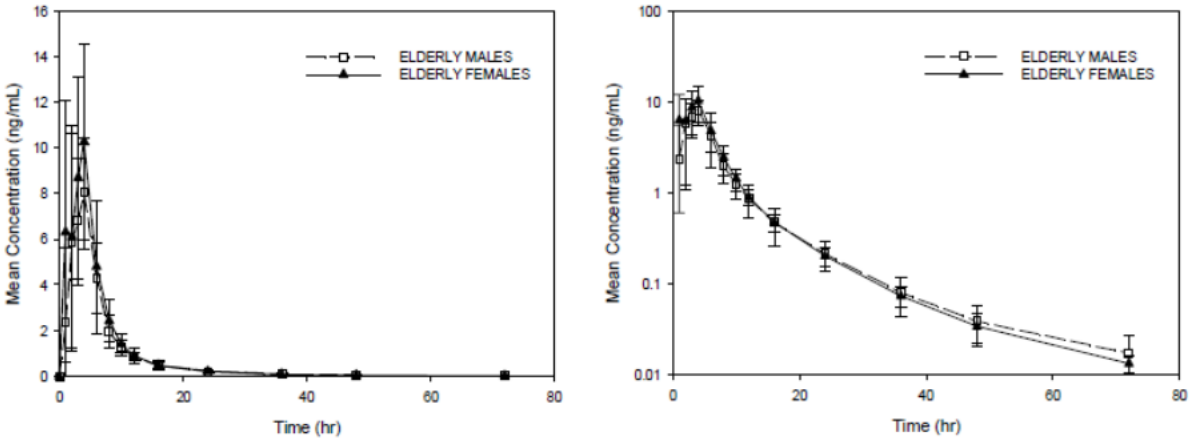
健康高齢男性被験者及び健康高齢女性被験者にパロバロテン 1 mg を単回経口投与したときの血漿中濃度の平均値推移のプロットを線形スケール及び対数スケールの両方で図 2.7.6.6-4 に示す。健康高齢男性被験者及び健康高齢女性被験者でのパロバロテンの PK パラメータの平均値を表 2.7.6.6-5 に示す。

パロバロテンの曝露量は健康高齢女性被験者で健康高齢男性被験者に比べてやや増加し、C_{max} 及び AUC_{0-t} は健康高齢女性被験者で健康高齢男性被験者に比べてそれぞれ約 36%及び 20%高値であった。これは、健康高齢女性被験者で CL/F 及び Vd/F が低かったことによると考えられた。T_{max} は、健康高齢女性群（約 2.5 時間）で健康高齢男性群（約 3.3 時間）に比べてわずかに短縮された。パロバロテンの $T_{1/2}$ は約 10 時間と推定され、パロバロテンの先行試験で報告された半減期の値（約 7～10 時間）と一致した［NP17056 試験］。AUC_{0-t} 及び C_{max} の被験者間変動は約 18%～25%であった。

健康高齢女性被験者及び高齢男性被験者でのパロバロテンの C_{max} 及び AUC_{0-t} の統計学的比較を表 2.7.6.6-6 に示す。C_{max} 及び AUC_{0-t} の最小二乗平均値は健康高齢女性被験者で健康高齢男性

被験者に比べてわずかに高値であった。その結果として、曝露量の両パラメータともに、90%CIの上限が、生物学的同等性を示すことができる 80%～125%の範囲を超えた。これは、高齢女性被験者の方が CL/F 及び Vd/F が低いことによるものだと考えられた。また、Vd/F の低下率が CL/F の低下率よりも大きく、結果として、健康高齢女性被験者での半減期がわずかに短縮した。CL/F 及び Vd/F については、性差によるものだと考えられたが、Vd/F を体重で補正し、CL/F を体表面積で補正すると、PK パラメータの差は明らかではなくなった。

図 2.7.6.6-4　　NP17726 試験：健康高齢女性被験者と健康高齢男性被験者の単回投与時の血漿中パロバロテン濃度平均値の比較（PK 解析対象集団）



Source: Module 5.3.3.3 Report NP17726 Figure 13

表 2.7.6.6-5　NP17726 試験：単回投与時のパロバロテンの PK パラメータの平均値（PK 解析対象集団）

Parameter (Units)	Study Group	N	Mean ± SD	Min	Median	Max	CV (%)	Geometric Mean
C_{max}	Elderly males	12	9.78 ± 2.48	5.52	10.40	13.9	25.4	9.47
(ng/mL)	Elderly females	12	13.1 ± 2.95	9.09	12.30	18.7	22.5	12.8
T_{max}	Elderly males	12	3.59 ± 1.45	2.0	4.00	6.00	40.3	3.32
(h)	Elderly females	12	2.91 ± 1.56	1.0	3.00	6.00	53.6	2.48
AUC_{0-t}	Elderly males	12	50.9 ± 9.02	31.1	53.0	60.8	17.7	50.0
(ng·h/mL)	Elderly females	12	60.8 ± 10.7	37.9	64.1	75.7	17.6	59.9
$t_{1/2}$	Elderly males	12	10.0 ± 2.57	6.49	9.85	15.6	25.7	9.71
(h)	Elderly females	12	9.26 ± 1.93	6.49	9.08	12.5	20.9	9.07
CL/F	Elderly males	12	20.3 ± 4.42	16.4	18.8	32.0	21.8	19.9
(L/h)	Elderly females	12	17.0 ± 3.64	13.1	15.6	26.3	21.5	16.6
V/F	Elderly males	12	287 ± 82	193	269	507	28.6	278
(L)	Elderly females	12	221 ± 39	138	233	270	17.6	218

Source: Module 5.3.3.3 Report NP17726 Table 10

表 2.7.6.6-6　NP17726 試験：単回投与時のパロバロテンの PK パラメータの統計解析（PK 解析対象集団）

PK parameter	Study Group	Least Squares Means	Ratio of Least Squares Means (%)	90% Confidence Intervals (%)	Conclusion
C_{max}	Elderly males	9.5	--	--	Non-equivalence
(ng/mL)	Elderly females	12.8	136	(116 – 159)	
AUC_{0-t}	Elderly males	50.0	--	--	Non-equivalence
(ng·h/mL)	Elderly females	59.8	120	(105 – 137)	

Source: Module 5.3.3.3 Report NP17726 Table 11

6.2.2.2　パロバロテンの代謝物の薬物動態

正式な統計学的比較は実施しなかったが、RO3304835（M2）、RO3305210（M3）、RO3304974（M4a）及び RO3305659（M4b）の曝露量は健康高齢女性被験者で健康高齢男性被験者よりも高いようであった。

RO3304835（M2）の C_{max} 及び AUC_{0-t} は健康高齢女性被験者の方がそれぞれ約 47%及び約 32%高値であった。AUC_{0-t} 比は約 15%増加したのみであった。RO3305210（M3）の C_{max} 及び AUC_{0-t} は健康高齢女性被験者の方がそれぞれ約 55%及び約 31%高値であった。AUC_{0-t} 比は約 10%増加したのみであった。これらの結果により、RO3304835（M2）及び RO3305210（M3）の濃度の差の大部分は、両群間の代謝の差ではなく、未変化体濃度の差に起因する可能性が示唆される。

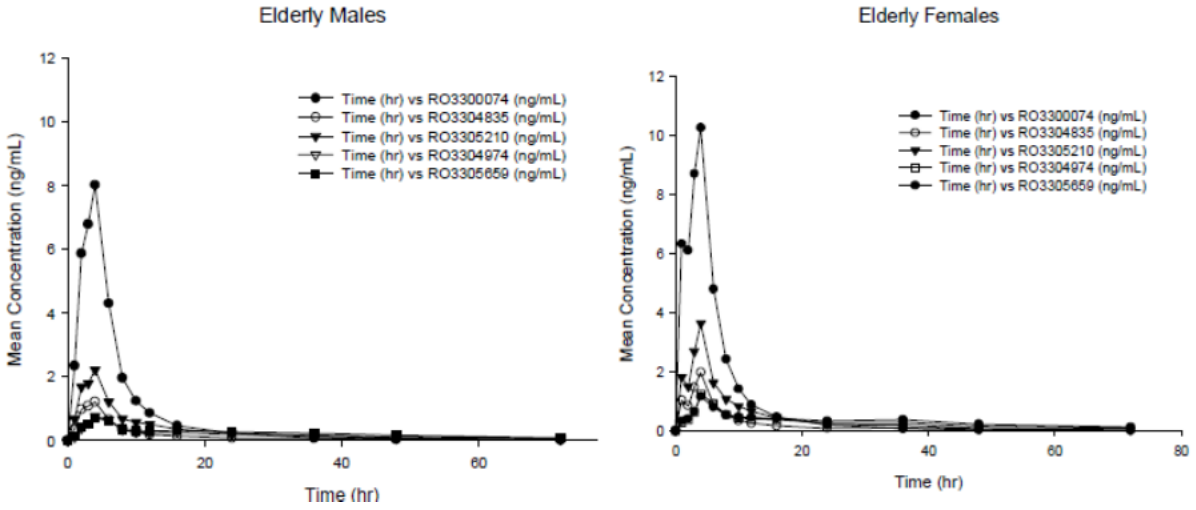
RO3304974（M4a）の C_{max} 及び AUC_{0-t} は健康高齢女性被験者の方がそれぞれ約 48%及び約 51%高値であった。AUC_{0-t} 比でも健康高齢女性群が健康高齢男性群よりも約 29%高値であった。RO3304974（M4a）の PK の変化が RO3304835（M2）の PK と類似するのは、RO3304835（M2）から RO3304974（M4a）が直接生成される代謝経路が反映されているためである。

RO3305659（M4b）の C_{max} 及び AUC_{0-t} は健康高齢女性被験者の方がそれぞれ約 49%及び 42%高値であった。AUC_{0-t} 比でも健康高齢女性群が健康高齢男性群よりも約 29%高値であった。RO3305659（M4b）の PK の変化が RO3305210（M3）の PK と類似するのは、RO3305210（M3）から RO3305659（M4b）が直接生成される代謝経路が反映されているためである。

健康高齢女性被験者及び健康高齢男性被験者でのパロバロテン及び代謝物の血漿中濃度平均値の推移を図 2.7.6.6-5 に示す。

パロバロテン 1 mg を単回経口投与後、4 つの主代謝物［RO3304835（M2）、RO3305210（M3）、RO3304974（M4a）及び RO3305659（M4b）］が認められた。AUC_{0-t} は、健康高齢男性群及び健康高齢女性群ともにパロバロテン、RO3305210（M3）、RO3305659（M4b）、RO3304974（M4a）、RO3304835（M2）の順に高値であった。これは先行試験での結果とわずかに異なっており、先行試験では RO3304835（M2）の AUC_{0-t} が RO3304974（M4a）の AUC_{0-t} よりもわずかに高値であった［NP17040 試験、NP17041B 試験及び NP17056 試験］。しかし、先行試験と一致して、RO3305210（M3）が主代謝物であった。

図 2.7.6.6-5　　NP17726 試験：健康高齢女性被験者と健康高齢男性被験者の単回投与時のパロバロテン及び代謝物の血漿中濃度平均値推移の比較（PK 解析対象集団）



Source: Module 5.3.3.3 Report NP17726 Figure 23

6.2.2.3　　補正後のパロバロテンの PK パラメータ

全体として、パロバロテン及びその代謝物の血漿中曝露量は、健康高齢女性被験者で健康高齢男性被験者よりも高値であった。これは、健康高齢女性被験者では健康高齢男性被験者と比較して CL/F 値及び Vd/F 値がそれぞれ約 16%及び約 23%減少したためと考えられた。これらのパラメータの性差も考えられたが、CL/F 値を体表面積で補正し、Vd/F 値を体重で補正すると、これらの差は明らかではなくなった（表 2.7.6.6-7）。

表 2.7.6.6-7　NP17726 試験：健康高齢女性被験者と健康高齢男性被験者の補正後のパロバロテンの PK パラメータの比較（PK 解析対象集団）

Study Group	(CL/F)/BSA (L/h/m^2)	(V/F)/BW (L/kg)
Elderly Males	10.7 ± 2.26	3.91 ± 1.41
Elderly Females	10.3 ± 2.20	3.65 ± 0.88

Source: Module 5.3.3.3 Report NP17726 Table 16

6.2.3　ホルモン補充療法がパロバロテン及び代謝物の薬物動態に及ぼす影響

本試験に組み入れられた健康高齢女性被験者のうち 5 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）は、試験期間を通じてホルモン補充療法（HRT）（エストラジオール、プロゲステロン及び／又はノルエチンドロンなどを含む）を受けていた。これらのホルモンの多くは、パロバロテンと同じ経路［シトクロム P450（CYP3A4）］で代謝される。健康高齢女性被験者に HRT の併用下又は非併用下でパロバロテンを投与したときのパロバロテン及びその代謝物の PK パラメータを表 2.7.6.6-8 に記述的に要約する。被験者数は少数であったが、パロバロテン及びその代謝物の曝露量は HRT の影響を受けないと考えられる。

表 2.7.6.6-8　NP17726 試験：健康高齢女性被験者にホルモン補充療法の併用下又は非併用下で投与したときのパロバロテン及びその代謝物の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Analyte	PK Parameter (Unit)	HRT Administration	Mean ± SD	CV (%)
RO3300074	C_{max} (ng/mL)	Alone	13.1 ± 2.4	18.4
		With HRT	13.2 ± 3.9	30.0
	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	Alone	63.4 ±8.3	13.0
		With HRT	57.2 ± 13.5	23.7
RO3304835 (M2)	C_{max} (ng/mL)	Alone	2.4 ± 0.9	39.1
		With HRT	2.7 ± 1.5	54.6
	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	Alone	14.7 ± 5.3	35.7
		With HRT	14.7 ± 6.2	42.2
RO3305210 (M3)	C_{max} (ng/mL)	Alone	4.5 ± 1.7	37.6
		With HRT	5.1 ± 2.9	58.0
	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	Alone	28.7 ± 9.2	32.2
		With HRT	29.6 ± 13.2	44.6
RO3304974 (M4a)	C_{max} (ng/mL)	Alone	1.4 ± 0.8	54.5
		With HRT	1.4 ± 0.7	51.4
	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	Alone	18.8 ± 5.9	31.3
		With HRT	22.3 ± 9.9	44.2
RO3305659 (M4b)	C_{max} (ng/mL)	Alone	1.2 ± 0.6	49.6
		With HRT	1.4 ± 0.7	52.6
	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	Alone	22.6 ± 6.1	27.2
		With HRT	26.2 ± 10.8	41.1

HRT = hormone replacement therapy.

Source: Module 5.3.3.3 Report NP17726 Table 17

6.3 安全性の結果

安全性データの解析は、治験薬を 1 回以上投与した全ての被験者を対象として実施した。36 例（各群 12 例）全例のデータを安全性解析に含めた。

6.3.1 曝露状況

36 例（各群 12 例）にパロバロテン 1.0 mg を単回投与した。

6.3.2 有害事象

6.3.2.1 有害事象の概要

健康若年男性群の 12 例中 3 例（25.0%）、健康高齢男性群の 12 例中 1 例（8.3%）及び健康高齢女性群の 12 例中 4 例（33.3%）で計 9 件の有害事象が発現した（表 2.7.6.6-9）。

報告された有害事象は、歯痛、頭痛、帯状疱疹、背部痛、筋痛、膀胱炎及び骨格損傷であった。有害事象用語の「骨格損傷」は高齢女性群の被験者番号 [redacted] に対して使用され、この事象は治験薬と関連なしと判断された。同被験者は、Day 7 に尻もち転倒し、尾骨を損傷した。頭痛は特に頻度の高い有害事象であり、3 例（健康若年男性被験者 2 例及び健康高齢女性被験者 1 例）で発現した。全ての有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、9 件中 7 件が治験薬とわずかに関連がある可能性がある（remotely related）又は関連あるかもしれない（possibly related）と判断された。

表 2.7.6.6-9　　NP17726 試験：有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

Body System/ Adverse Event	1: Young Male, age 18-45 yr N = 12		2: Older Male, age>=65 yr N = 12		3: Old Female, age>=65 yr N = 12	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
ALL BODY SYSTEMS						
Total Subjects with at Least one AE	3	(25.0)	1	(8.3)	4	(33.3)
Total Number of AEs	3		1		5	
神経系障害						
Total Subjects With at Least one AE	2	(16.7)	-		1	(8.3)
頭痛	2	(16.7)	-		1	(8.3)
Total Number of AEs	2		-		1	
感染症および寄生虫症						
Total Subjects With at Least one AE	-		1	(8.3)	1	(8.3)
膀胱炎	-		-		1	(8.3)
帯状疱疹	-		1	(8.3)	-	
Total Number of AEs	-		1		1	
筋骨格系および結合組織障害						
Total Subjects With at Least one AE	-		-		2	(16.7)
背部痛	-		-		1	(8.3)
筋痛	-		-		1	(8.3)
Total Number of AEs	-		-		2	
胃腸障害						
Total Subjects With at Least one AE	1	(8.3)	-		-	
歯痛	1	(8.3)	-		-	
Total Number of AEs	1	-	-		-	
傷害、中毒および処置合併症						
Total Subjects With at Least one AE	-		-		1	(8.3)
骨格損傷	-		-		1	(8.3)
Total Number of AEs	-		-		1	

Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
MedDRA version 7.0
Source: Module 5.3.3.3 Report NP17726 Table ae11_a

6.3.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

6.3.3.1　死亡

本試験中に死亡は認められなかった。

6.3.3.2　重篤な有害事象

本試験中に重篤な有害事象は報告されなかった。

6.3.3.3　治験薬の投与中止に至った有害事象

有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

6.3.4　臨床検査値の評価

健康若年男性群の 12 例中 1 例が、Day 11 に重度の蛋白尿を発現した（1 回の尿試験紙検査で陽性）。この事象は単発的な所見であり、Day 13 に実施した次の評価時（規定外の尿検査）には完全に消失していた。試験中、この被験者に他の陽性結果は認められなかった。

6.3.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインの異常又は ECG の異常が認められた被験者はいなかった。

6.4　結論

健康若年男性被験者と健康高齢男性被験者、及び健康高齢男性被験者と健康高齢女性被験者との間で、パロバロテンの PK に臨床的に意味のある差は認められなかった。健康高齢男性被験者と健康高齢女性被験者の曝露量の差は、2 群間の体格の差によるものであり、臨床的に意味のあるものではなかった。したがって、被験者の年齢又は性別による用量調節は推奨されない。

パロバロテン又はその代謝物の曝露量には HRT の有無による差は認められなかった。これにより、パロバロテンと他の CYP3A4 基質薬との間で薬物相互作用は生じないことが裏付けられた。

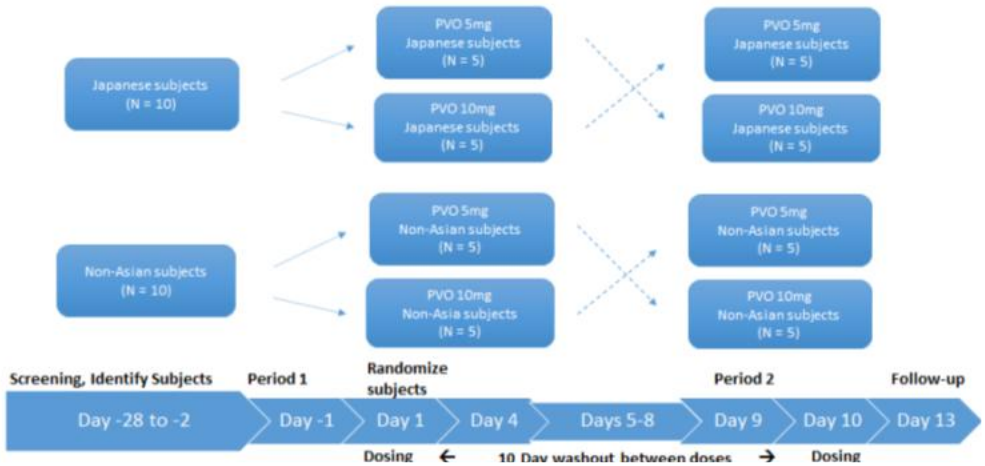
パロバロテン 1.0 mg を単回投与したときの忍容性は 3 群全てで良好であり、いずれの群でも予期せぬ安全性の懸念は認められなかった。

7　PVO-1A-101 試験

（評価資料：M5.3.3.3）

PVO-1A-101 試験の概要を表 2.7.6.7-1 に示す。

表 2.7.6.7-1　　PVO-1A-101 試験の概要

試験番号	PVO-1A-101
標題	健康日本人及び非アジア人被験者を対象にパロバロテンを投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を比較する二重盲検、無作為化、クロスオーバー、単回投与試験
試験の相	第 1 相
目的	主要目的 18～55 歳の健康な日本人被験者、及び性別、年齢、体重をマッチさせた非アジア人被験者を対象としてパロバロテンの薬物動態（PK）プロファイルを評価する。 副次目的 各期間にパロバロテンを単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本試験は、単一施設、二重盲検、無作為化、クロスオーバー、単回投与、第 1 相試験であった。20 例［日本人被験者 10 例、及び性別、年齢（5 歳以内）、体重（10%以内）をマッチさせた非アジア人被験者 10 例］を組み入れる予定であった。各被験者に 5 mg 及び 10 mg のパロバロテンを約 10 日間の間隔で単回経口投与した。Period 1 に被験者を 5 mg 又は 10 mg の 1 回目投与に無作為に割り付け、Period 2 にもう一方の用量（10 mg 又は 5 mg）を投与した。各 Period の間には 5 日間のウォッシュアウト期間を設けた。 **PVO-1A-101 試験のデザイン**  PVO=パロバロテン
主な選択基準	同意を取得しており、本試験の要件を遵守する意思及び能力がある 18～55 歳の健康な日本人被験者、及び性別、年齢、体重をマッチさせた非アジア人被験者
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：20 例［日本人被験者 10 例、非アジア人被験者 10 例］ 解析時：18 例［日本人被験者 10 例及び非アジア人被験者 8 例（8 組のマッチドペアを含む）］

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号	現行の「医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準（GMP）」適合施設で製造されたパロバロテン 5 mg 及び 10 mg のカプセル剤を経口投与。 ロット番号：52708.1
対照治療、用量及び投与方法、ロット番号	該当なし
投与期間	パロバロテンを約 10 日間の間隔で 2 回単回投与した。
評価基準	薬物動態 投与前（0 時間）、並びに投与 1、2、3、4、6、8、10、12、16、24、48 及び 72 時間後にパロバロテンの血漿中濃度を測定した。 PK の評価項目は以下のパラメータとした。 • C_{max}：最高血漿中濃度 • T_{max}：最高血漿中濃度到達時間 • AUC_{0-t}：投与 0 時間から測定可能濃度までの濃度－時間曲線下面積（線形対数台形法による面積の総和により算出） • AUC_{0-inf}：投与 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（線形対数台形法による面積の総和を算出し、最終定量可能時点の血漿中濃度を終末相速度定数 λ_z で除した値をそれに加算することによって無限大時間まで外挿） • λ_z：終末相速度定数（対数線形の血漿中濃度時間曲線の終末相時点の線形回帰により算出） • $T_{1/2}$：消失半減期（$0.693/\lambda_z$ として算出） • Vd/F：経口投与後のみかけの分布容積 • CL/F：経口投与後のみかけの全身クリアランス（用量／AUC_{0-inf} として算出） 安全性 安全性の評価項目は以下とした。 • 有害事象及び重篤な有害事象（試験期間全体） • レチノイドに関連する既知の有害事象（粘膜皮膚事象など） • バイタルサイン • 心電図（ECG）測定 • 臨床検査値（生化学検査、凝固検査、脂質プロファイル、血液学的検査及び尿検査を含む） • 全被験者を対象とした尿中薬物スクリーニング及び妊娠可能な女性を対象とした血清妊娠検査（試験期間全体及び追跡調査時） • 併用薬の使用（試験期間全体）
統計手法	本試験の結果は、パロバロテンの投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含む「安全性解析対象集団」、及び無作為割付けされ、パロバロテンの投与を 1 回以上受け、かつ血漿中濃度から 1 つ以上の PK パラメータが推定された全ての被験者を含む「PK 解析対象集団」の 2 つの集団を用いて提示する。PK の要約表及び平均血漿中濃度の推移は、PK 解析対象集団を対象としている。

	PK パラメータは記述統計量を用いて要約した。C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の自然対数変換したパラメータを要約し、用量及び人種間の幾何平均値の差の推定値並びに 90%信頼区間（CI）を算出した。投与群及び人種を固定効果、被験者を変量効果とする混合効果分散分析（ANOVA）モデルを用いて、自然対数変換したパラメータを比較した。用量別及び人種別のそれぞれの幾何平均比の推定値と 90%CI を算出するため、幾何平均値の差及び信頼限界を元のスケールに逆変換した。C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均比の CI を定数値 1 と比較した。反応にばらつきが予想されたこと及びこの第 1 相試験には同等性試験としての検出力がなかったことを考慮すると、CI を一般的な 0.8～1.25 の基準範囲と比較するのは適切ではなかった。特定の PK パラメータの 90% CI に 1 が含まれていた場合、そのパラメータの同等性は否定できなかった。 特定の PK 測定値を投与群内の日本人と非アジア人との間で比較した。
治験責任医師及び実施医療機関	1 施設（米国）
治験期間	2015 年 9 月 1 日（最初の被験者の同意取得日）～ 2015 年 10 月 23 日（最後の被験者の完了日）

7.1 被験者の内訳及び被験者背景

米国の実施医療機関 1 施設で 77 例の健康な被験者候補をスクリーニングした。スクリーニングした 77 例のうち 18 例が組入れ基準を満たし、本試験への組入れに適格と判断された。組み入れた 18 例全例にパロバロテンを 1 回以上投与し、安全性を評価した。組み入れた 18 例全例が 5 mg 及び 10 mg のパロバロテンを各 1 回単回経口投与され、全例が試験を完了した。

被験者の内訳を表 2.7.6.7-2 に要約する。

表 2.7.6.7-2　　PVO-1A-101 試験：被験者の内訳（全被験者）

	Japanese Subjects n (%)	Non-Asian Subjects n (%)	Total n (%)
Subjects screened			77
Screen failures[1]			59 (76.6)
Subjects randomized[2]	10 (55.6)	8 (44.4)	18 (23.4)
Safety Population[3]	10 (100.0)	8 (100.0)	18 (100.0)
Pharmacokinetic Evaluable Population[3]	10 (100.0)	8 (100.0)	18 (100.0)
Final study disposition[4]			
Completed the study	10 (100.0)	8 (100.0)	18 (100.0)

1 Percentages based on the total number of subjects screened in the study.
2 Percentages within race group based on the total number of subjects who were randomized. Percentage for total number of subjects who were randomized based on the total number of subjects screened in the study.
3 Percentages based on the number of subjects within race group who were randomized.
4 Percentages based on the number of subjects within race group in the Safety Population.
Source: Module 5.3.3.3 Report PVO-1A-101 Table 4

18 例全例を安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含めた。

人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.7-3 に要約する。

表 2.7.6.7-3　PVO-1A-101 試験：ベースライン時の人口統計学的特性及び被験者特性（安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団）

	Japanese Subjects (N=10) n (%)	Non-Asian Subjects (N=8) n (%)	Total (N=18) n (%)
Gender			
Female	7 (70.0)	6 (75.0)	13 (72.2)
Age (years)			
Mean ±SD	39.1 ±8.6	40.6 ±9.0	39.8 ±8.6
Median	39.0	39.0	39.0
Min, Max	27, 53	28, 53	27, 53
Race			
Asian	10 (100.0)	0	10 (55.6)
Black or African American	0	2 (25.0)	2 (11.1)
White	0	5 (62.5)	5 (27.8)
Other	0	1 (12.5)	1 (5.6)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	0	2 (25.0)	2 (11.1)
Not Hispanic or Latino	10 (100.0)	6 (75.0)	16 (88.9)
Height (cm)			
Mean ±SD	163.6 ±9.3	164.1 ±4.6	163.9 ±7.4
Median	161.9	165.1	163.9
Min, Max	152.7, 180.1	157.1, 168.5	152.7, 180.1
Weight (kg)			
Mean ±SD	58.2 ±9.9	58.0 ±4.9	58.1 ±7.9
Median	54.2	57.1	55.5
Min, Max	50.1, 81.2	51.5, 64.9	50.1, 81.2
Body mass index (kg/m^2)			
Mean ±SD	21.6 ±2.0	21.5 ±1.4	21.6 ±1.7
Median	20.9	22.0	21.5
Min, Max	18.6, 25.0	19.0, 22.9	18.6, 25.0

Source: Module 5.3.3.3 Report PVO-1A-101 Table 5

日本人集団と非アジア人集団は、年齢（それぞれ平均値 39.1 歳及び 40.6 歳）、性別（それぞれ女性 70%及び 75%）並びにボディ・マス・インデックス（BMI）（それぞれ 21.6 kg/m^2 及び 21.5 kg/m^2）に関して類似していた。

7.2　薬物動態の結果

PK 解析は、18 例全例を含む PK 解析対象集団を用いて実施した。
全ての PK パラメータの記述統計量を表 2.7.6.7-4 に要約する。

表 2.7.6.7-4　PVO-1A-101 試験：パロバロテンの用量別及び人種別の PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

	Palovarotene 5 mg		Palovarotene 10 mg	
	Japanese Subjects (N=10)	Non-Asian Subjects (N=8)	Japanese Subjects (N=10)	Non-Asian Subjects (N=8)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h·ng/mL)				
Mean ±SD	222.7 ±63.5	259.9 ±101.0	441.5 ±103.4	484.9 ±188.5
Min, Max	134.6, 343.2	122.7, 407.7	254.1, 546.8	242.2, 802.7
$AUC_{0\text{-}t}$ (h·ng/mL)				
Mean ±SD	221.8 ±62.5	259.4 ±100. 9	440.317 ±102.8	482.9 ±189.7
Min, Max	134.3, 338.2	122.3, 406.9	254.0, 542.3	233.1, 801.4
C_{max} (ng/mL)				
Mean ±SD	41.2 ±17.4	41.9 ±14.1	77.2 ±21.9	81.0 ±23.5
Min, Max	18.5, 79.9	20.5, 64.5	41.9, 126.0	52.7, 115.0
T_{max} (h)				
Mean ±SD	4.1 ±1.1	4.0 ±1.4	4.5 ±1.7	4.0 ±1.4
Min, Max	3, 6	2, 6	2, 8	2, 6
λ_z (/h)				
Mean ±SD	0.0681 ±0.0156	0.0618 ±0.009	0.0794 ±0.0202	0.0604 ±0.0175
Median	0.0719	0.0595	0.0840	0.0656
Min, Max	0.038, 0.085	0.048, 0.077	0.031, 0.101	0.025, 0.079
$t_{1/2}$ (h)				
Mean ±SD	10.9 ±3.3	11.4 ±1.7	9.7 ±4.6	13.0 ±6.3
Median	9.6	11.6	8.2	10. 6
Min, Max	8.2, 18.4	9.06, 14.4	6.9, 22.4	8.8, 27.9
CL/F (L/h)				
Mean ±SD	24. 2 ±7.1	22.7 ±10.4	24.1 ±7.1	24.0 ±10.4
Median	22.7	17.0	21.6	21. 2
Min, Max	14.6, 37.2	12.3, 40.7	18.3, 39.4	12.5, 41.2
Vd/F (L)				
Mean ±SD	365.6 ±106.7	379.5 ±202.6	324.2 ±122.9	495.7 ±480.7
Median	339.6	294.8	270.6	364.7
Min, Max	244.6, 538.1	179.9, 698.2	187.4, 591.2	171.8, 1661.9

Source: Module 5.3.3.3 Report PVO-1A-101 Table 6

統計解析の結果を表 2.7.6.7-5 に要約する。

表 2.7.6.7-5　PVO-1A-101 試験：パロバロテンの用量別及び人種別の PK の結果の要約（PK 解析対象集団）

	Palovarotene 5 mg		Palovarotene 10 mg	
	Japanese Subjects (N=10)	Non-Asian Subjects (N=8)	Japanese Subjects (N=10)	Non-Asian Subjects (N=8)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h·ng/mL)				
Geometric mean[1]	214.7	240.6	428.8	451.2
Coefficient of variation %[2]	29.5	45.7	27.0	43.6
90% CI[1]	(176.9, 260.5)	(193.8, 298.7)	(353.4, 520.3)	(363.5, 560.2)
Ratio of geometric mean[1]		0.89		0.95
90% CI for ratio[1]		(0.67, 1.19)		(0.71, 1.27)
$AUC_{0\text{-}t}$ (h·ng/mL)				
Geometric mean[1]	213.9	240.1	427.8	448.3
Coefficient of variation %[2]	29.2	45.7755	26.9	44.4
90% CI [1]	(176.2, 259.8)	(193.3, 298.4)	(352.3, 519.5)	(360.8, 557.0)
Ratio of geometric mean[1]		0.89		0.95
90% CI for ratio[1]		(0.67, 1.19)		(0.713, 1.3)
C_{max} (ng/mL)				
Geometric mean[1]	38.2	39.7	74.4	77.9
Coefficient of variation %[2]	42.7	37.9	29.0	30.6
90% CI[1]	(31.6, 46.2)	(32.1, 49.1)	(61.5, 90.1)	(63.0, 96.4)
Ratio of geometric mean[1]		0.96		0.96
90% CI for ratio[1]		(0.72, 1.28)		(0.72, 1.27)

[1] Geometric means and CIs obtained from a mixed model with fixed effects for race and dose group and a random subject effect.
[2] Coefficient of variation % = (sqrt((e**(variance of natural log transformed data))-1))*100%.
Source: Module 5.3.3.3 Report PVO-1A-101 Table 7

両用量ともにパロバロテンの PK パラメータは日本人群と非アジア人群とで類似していた。また、いずれの人種群でも、C_{max} 及び濃度－時間曲線下面積（AUC）の値は用量に比例するようであった。CL/F の平均値は全用量及び人種群を通じて 22.7～24.2 L/h であり、用量比例性及び人種群間での PK の類似性が確認された。$T_{1/2}$ の平均値は、全ての群及び用量で 9.7～13 時間であった。

3 つの PK パラメータの幾何平均値は全て、両用量ともに日本人被験者で非アジア人被験者よりもわずかに低値であった。変動係数（CV）は両 AUC パラメータとも非アジア人被験者の方が大きく、平均値に対するばらつきが大きいことが示された。しかし、C_{max} の CV は同程度であった。

日本人被験者と非アジア人被験者の $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均比は、5 mg の用量で 0.892（90% CI：0.667, 1.192）、10 mg の用量では 0.950（90% CI：0.711, 1.270）であった。日本人被験者と非アジア人被験者の $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均比は、5 mg の用量で 0.891（90% CI：0.666, 1.192）、10 mg の用量では 0.954（90% CI：0.713, 1.277）であった。日本人被験者と非アジア人被験者の C_{max} の幾何

平均比は、5 mg の用量で 0.962（90% CI：0.723, 1.280）、10 mg の用量では 0.956（90% CI：0.718, 1.272）であった。

$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の幾何平均比の CI を定数値 1 と比較した。反応にばらつきが予想されたこと及び本試験には生物学的同等性試験としての検出力がなかったことを考慮すると、CI を一般的な 0.8～1.25 の基準範囲と比較するのは適切ではないと考えられた。両人種コホートの両用量での全ての PK パラメータの 90% CI に 1 が含まれるため、全ての PK パラメータにおいて生物学的同等性を否定するものではなかった。

PK の結果により、以下が示された。

- パロバロテンの血漿中濃度（平均値）は、日本人被験者及び非アジア人被験者ともに両用量ともに投与 4 時間後に最高濃度に達し、その後徐々に消失し、$T_{1/2}$（平均値）は 9.7～13 時間であった。
- パロバロテンの吸収及び消失は、日本人被験者と非アジア人被験者とで類似していた。
- C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均比及び CI に基づくと、パロバロテンの PK パラメータは両用量ともに日本人群と非アジア人群とで類似していた。

7.3 安全性の結果

7.3.1 曝露状況

組み入れた 18 例全例に 5 mg 及び 10 mg のパロバロテンをそれぞれ 1 回単回経口投与した。

7.3.2 有害事象

7.3.2.1 有害事象の簡潔な要約

パロバロテンの全体的な有害事象プロファイルを表 2.7.6.7-6 に要約する。

表 2.7.6.7-6 PVO-1A-101 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	Palovarotene 5 mg		Palovarotene 10 mg		Overall1		
	Japanese (N=10) n (%)	Non-Asian (N=8) n (%)	Japanese (N=10) n (%)	Non-Asian (N=8) n (%)	Japanese (N=10) n (%)	Non-Asian (N=8) n (%)	All (N=18) n (%)
At least one adverse event	2 (20.0)	2 (25.0)	2 (20.0)	0	4 (40.0)	2 (25.0)	6 (33.3)
Mild	2 (20.0)	0	1 (10.0)	0	3 (30.0)	0	3 (16.7)
Moderate	0	1 (12.5)	1 (10.0)	0	1 (10.0)	1 (12.5)	2 (11.1)
Severe	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)	1 (5.6)
Deaths	0	0	0	0	0	0	0
Serious adverse events	0	0	0	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation	0	0	0	0	0	0	0

[1] Represents a count of all unique subjects
Source: Module 5.3.3.3 Report PVO-1A-101 Table 8

パロバロテン 5 mg 投与時、1 件以上の有害事象を報告した被験者は日本人被験者 2 例（20%）及び非アジア人被験者 2 例（25%）であった。パロバロテン 10 mg の投与時、別の日本人被験者 2 例（20%）で有害事象が発現した。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2.2 有害事象の表示

投与期間中に被験者に発現した全ての有害事象を表 2.7.6.7-7 に示す。

表 2.7.6.7-7 PVO-1A-101 試験：有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	Palovarotene 5 mg		Palovarotene 10 mg		Overall[1]		
System Organ Class Preferred Term	Japanese (N=10) n (%)	Non-Asian (N=8) n (%)	Japanese (N=10) n (%)	Non-Asian (N=8) n (%)	Japanese (N=10) n (%)	Non-Asian (N=8) n (%)	All (N=18) n (%)
At least one adverse event	2 (20.0)	2 (25.0)	2 (20.0)	0	4 (40.0)	2 (25.0)	6 (33.3)
胃腸障害	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	2 (20.0)	0	2 (11.1)
下痢	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (5.6)
悪心	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	1 (5.6)
感染症および寄生虫症	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)	1 (5.6)
蜂巣炎	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)	1 (5.6)
臨床検査	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)	1 (5.6)
リパーゼ増加	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)	1 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (5.6)
関節痛	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (5.6)
神経系障害	0	1 (12.5)	2 (20.0)	0	2 (20.0)	1 (12.5)	3 (16.7)
頭痛	0	1 (12.5)	1 (10.0)	0	1 (10.0)	1 (12.5)	2 (11.1)
片頭痛	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	1 (5.6)

MedDRA version 17.0

[1] Multiple occurrences of the same system organ class or preferred term for a subject were counted only once for each system organ class or preferred term.

Source: Module 5.3.3.3 Report PVO-1A-101 Table 9

被験者 6 例（日本人 4 例及び非アジア人 2 例）で 8 件の有害事象が報告された。最も高い頻度で発現した有害事象は頭痛であり、パロバロテン 10 mg を投与された日本人被験者 1 例（悪心も発現）及びパロバロテン 5 mg を投与された非アジア人被験者 1 例（蜂巣炎も発現）で報告された。ほかに、日本人被験者で片頭痛、下痢及び関節痛が各 1 例で報告され、非アジア人被験者 1 例でリパーゼ増加が報告された。

7.3.2.3 有害事象の解析

(1) 治験薬と関連のある有害事象

治験責任医師により治験薬と関連があるかもしれない又は治験薬とおそらく関連ありと判断された有害事象は、4 例で 5 件発現した（日本人被験者 3 例で発現した悪心、関節痛、頭痛及び片頭痛、並びに非アジア人被験者 1 例で発現したリパーゼ増加）。

治験薬との因果関係別の有害事象の要約表を表 2.7.6.7-8 に示す。

表 2.7.6.7-8 PVO-1A-101 試験：因果関係別の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	Palovarotene 5 mg		Palovarotene 10 mg		Overall [1]		
System Organ Class Preferred Term Relationship	**Japanese Subjects (N=10)**	**Non-Asian Subjects (N=8)**	**Japanese Subjects (N=10)**	**Non-Asian Subjects (N=8)**	**Japanese Subjects (N=10)**	**Non-Asian Subjects (N=8)**	**All Subjects (N=18)**
Number (%) of subjects experiencing any adverse events	2 (20.0%)	2 (25.0%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	4 (40.0%)	2 (25.0%)	6 (33.3%)
Not Related	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	2 (11.1%)
Possible	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
Probable	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	1 (12.5%)	3 (16.7%)
胃腸障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (11.1%)
Not Related	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
Probable	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
下痢	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
Not Related	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
Probable	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (5.6%)
Not Related	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (5.6%)
蜂巣炎	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (5.6%)
Not Related	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (5.6%)
臨床検査	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (5.6%)
Probable	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (5.6%)
リパーゼ増加	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (5.6%)
Probable	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (5.6%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
Possible	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
関節痛	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
Possible	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
神経系障害	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	1 (12.5%)	3 (16.7%)
Not Related	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (5.6%)
Probable	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (11.1%)
頭痛	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	2 (11.1%)
Not Related	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (5.6%)
Probable	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)

System Organ Class Preferred Term Relationship	Palovarotene 5 mg		Palovarotene 10 mg		Overall [1]		
	Japanese Subjects (N=10)	Non-Asian Subjects (N=8)	Japanese Subjects (N=10)	Non-Asian Subjects (N=8)	Japanese Subjects (N=10)	Non-Asian Subjects (N=8)	All Subjects (N=18)
片頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
Probable	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)

MedDRA version 17.0
Note: Multiple occurrences of the same body system or preferred term for a subject will be counted only once for each body system or preferred term. The highest / greatest relationship of the event to the study drug is reported.
[1] Represents a count of all unique subjects.
Source: Module 5.3.3.3 Report PVO-1A-101 Table 14.3.1.3

(2) 有害事象の重症度

全体として、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。日本人被験者では 3 件の有害事象が軽度であり、1 件が中等度であった。非アジア人被験者では 1 件が中等度、1 件が重度であった。非アジア人被験者で発現した 1 件の有害事象は、レチノイドの使用に関連した事象であった（重度のリパーゼ増加）。

重症度別の有害事象の要約表を表 2.7.6.7-9 に示す。

表 2.7.6.7-9 PVO-1A-101 試験：重症度別有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Severity	Palovarotene 5 mg		Palovarotene 10 mg		Overall [1]		
	Japanese Subjects (N=10)	Non-Asian Subjects (N=8)	Japanese Subjects (N=10)	Non-Asian Subjects (N=8)	Japanese Subjects (N=10)	Non-Asian Subjects (N=8)	All Subjects (N=18)
Number (%) of subjects experiencing any adverse events	2 (20.0%)	2 (25.0%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	4 (40.0%)	2 (25.0%)	6 (33.3%)
Mild	2 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	3 (30.0%)	0 (0.0%)	3 (16.7%)
Moderate	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	2 (11.1%)
Severe	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (5.6%)
胃腸障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (11.1%)
Mild	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (11.1%)
下痢	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
Mild	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
Mild	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (5.6%)
Moderate	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (5.6%)
蜂巣炎	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (5.6%)
Moderate	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (5.6%)
臨床検査	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (5.6%)
Severe	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (5.6%)
リパーゼ増加	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (5.6%)
Severe	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (5.6%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)

System Organ Class Preferred Term Severity	Palovarotene 5 mg		Palovarotene 10 mg		Overall [1]		
	Japanese Subjects (N=10)	Non-Asian Subjects (N=8)	Japanese Subjects (N=10)	Non-Asian Subjects (N=8)	Japanese Subjects (N=10)	Non-Asian Subjects (N=8)	All Subjects (N=18)
Mild	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
関節痛	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
Mild	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
神経系障害	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	1 (12.5%)	3 (16.7%)
Mild	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	2 (11.1%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
頭痛	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	2 (11.1%)
Mild	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	2 (11.1%)
片頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)

MedDRA version 17.0
Note: Multiple occurrences of the same body system or preferred term for a subject will be counted only once for each body system or preferred term. The maximum severity for a subject and event is reported.
[1] Represents a count of all unique subjects.
Source: Module 5.3.3.3 Report PVO-1A-101 Table 14.3.1.2

(3) レチノイドの使用に関連した皮膚粘膜及びその他の有害事象

パロバロテンはレチノイン酸受容体γ（RARγ）選択的アゴニストであるため、その安全性プロファイルは他の全身性レチノイドと一致すると予想される。皮膚粘膜及び皮膚の有害事象は、全身性レチノイドの使用に関連して特に多く認められる事象である。

レチノイドの使用に関連した有害事象は1例で1件発現した（重度のリパーゼ増加）。

7.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

7.3.3.1 死亡

本試験中に死亡は認められなかった。

7.3.3.2 重篤な有害事象

本試験中に重篤な有害事象は報告されなかった。

7.3.3.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象又は重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。

7.3.4 臨床検査値の評価

臨床検査パラメータ（生化学検査、凝固検査、脂質プロファイル及び血液学的検査を含む）に対するパロバロテンの明らかな影響は認められなかった。

7.3.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン、ECG 及び併用薬の使用に対するパロバロテンの明らかな影響は認められなかった。

7.4　結論

両用量ともに、パロバロテンの PK パラメータは日本人群と非アジア人群で類似していた。パロバロテンの投与は両人種群において良好な忍容性を示し、重大な安全性所見は認められなかった。

8　RB16327 試験

（参考資料：M5.3.3.4）

RB16327 試験の概要を表 2.7.6.8-1 に示す。

表 2.7.6.8-1　　RB16327 試験の概要

試験番号	RB16327
標題	40～65 歳の健康な喫煙及び非喫煙男性を対象に、パロバロテンの安全性、忍容性、並びに摂食下及び絶食下での薬物動態をプラセボと比較して評価する単一施設、単回投与用量漸増、無作為化、二重盲検試験
試験の相	第 1 相
目的	主要目的 40～65 歳の健康男性被験者に 50 mg までの用量で単回漸増経口投与したときのパロバロテンの安全性、忍容性及び薬物動態（PK）をプラセボと比較して評価する。 副次目的 1. PK プロファイルに及ぼす食事の影響（摂食及び絶食状態）をパロバロテンの 1 用量で評価する。 2. 安全性、忍容性及び PK プロファイルに及ぼす喫煙状況の影響をパロバロテンの 1 用量で評価する。 3. パロバロテンの薬力学的評価指標を探索する。
試験デザイン	単一施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回投与用量漸増
主な選択基準	40～65 歳の健康男性被験者（非喫煙者 40 例、現喫煙者 8 例）
被験者数（計画時及び解析時）	48 例を無作為割付、48 例が完了 第 1 群（摂食下で 0,1 mg、非喫煙者）：3 例がパロバロテン、1 例がプラセボ 第 2 群（摂食下で 0,5 mg、非喫煙者）：3 例がパロバロテン、1 例がプラセボ 第 3 群（摂食下で 5 mg、非喫煙者）：6 例がパロバロテン、2 例がプラセボ 第 4 群（摂食下で 25 mg、非喫煙者）：6 例がパロバロテン、2 例がプラセボ 第 5 群（摂食下で 10 mg 及び絶食下で 5 mg、非喫煙者）：6 例がパロバロテン、2 例がプラセボ 第 6 群（摂食下で 50 mg、非喫煙者）：6 例がパロバロテン、2 例がプラセボ 第 7 群（摂食下で 5 mg、喫煙者）：6 例がパロバロテン、2 例がプラセボ
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号	パロバロテンの 0.1 mg/mL 溶液、Miglyol 812 を溶媒とする 5、50 及び 150 mg/mL の懸濁液 0.1、0.5、5、10、25、50 mg／経口／単回投与／1 日間

Unit Dose	Formulation Code	Batch No.	API Lot No.
0.1 mg/mL	Ro330-0074/000-C01	IDU00038-C01	27003-76
5 mg/mL	Ro330-0074/000-C02	IDU00034-C02	27003-76
5 mg/mL	Ro330-0074/000-C04	IDU00036-C04	27003-76
50 mg/mL	Ro330-0074/000-C03	IDU00035-C03	27003-76
150 mg/mL	Ro330-0074/000-C04	IDU00036-C04	27003-76

<table>
<tr><td>対照治療、用量及び投与方法、ロット番号</td><td>実薬の投与量と同量のプラセボ（Miglyol 812）
プラセボ／経口／単回投与／1 日間
<table>
<tr><th>Unit Dose</th><th>Formulation Code</th><th>Batch No.</th><th>API Lot No.</th></tr>
<tr><td>Placebo</td><td>Generic-9703-C09</td><td>IDU00032-C09</td><td>NA</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>1 日間</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td><u>薬物動態</u>
投与前、並びに投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36、48、72、96、120、144、168、192、216 及び 240 時間の時点で血液検体を採取した。
パロバロテンの血漿中濃度の PK の評価［最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、最高血漿中濃度（C_{max}）、消失速度定数（K_{el}）、消失半減期（$T_{1/2}$）、投与 0 時間から測定可能濃度までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）及び投与 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）を含む］
<u>薬力学</u>
投与前、並びに投与後 4 時間及び 24 時間の時点で血漿検体を採取した。
血漿中レチノール濃度の薬力学的評価
<u>安全性</u>
安全性データには、身体的検査所見、バイタルサイン［半仰臥位での血圧及び心拍数（HR）］、一般的な臨床検査所見、安静時心電図（ECG）、3 点誘導法による ECG モニタリング、観察された及び自己報告された有害事象、並びに併用薬を含めた。</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>正式な統計的仮説検定は実施しなかった。安全性データは記述的に要約した。</td></tr>
<tr><td>治験責任医師及び実施医療機関</td><td>1 施設（英国）</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>2000 年 12 月 11 日～2001 年 4 月 6 日</td></tr>
</table>

8.1 被験者の内訳及び被験者背景

本試験には単施設から 48 例の被験者を登録した。40 例に治験薬（パロバロテン又はプラセボ）を 1 回投与し、8 例（第 5 群）には投与間に 3 週間のウォッシュアウト期間を設けて治験薬（パロバロテン又はプラセボ）を 2 回投与した。48 例全例が試験を完了した。

本試験に登録された 48 例全例を解析に含めた。

被験者は全て男性であり、年齢は 39～65 歳、体重は 54.1～104 kg、身長は 153～188 cm であった。7 つの投与群の平均年齢の範囲は 45.3～59.0 歳であった。1 例は黒人であり、プラセボ群に無作為割付けされた。他の被験者は全て白人であった。喫煙者の 5 mg 群の 8 例を除き、全ての被験者が非喫煙者であった。各喫煙者は投与前の 24 時間に 10 本以上のタバコを喫煙していた。被験者は健康であり、投与時点で併用薬を使用していなかった。

8.2 薬物動態の結果

被験者数が少数であったため、いずれの PK パラメータについても正式な統計解析は実施しなかった。

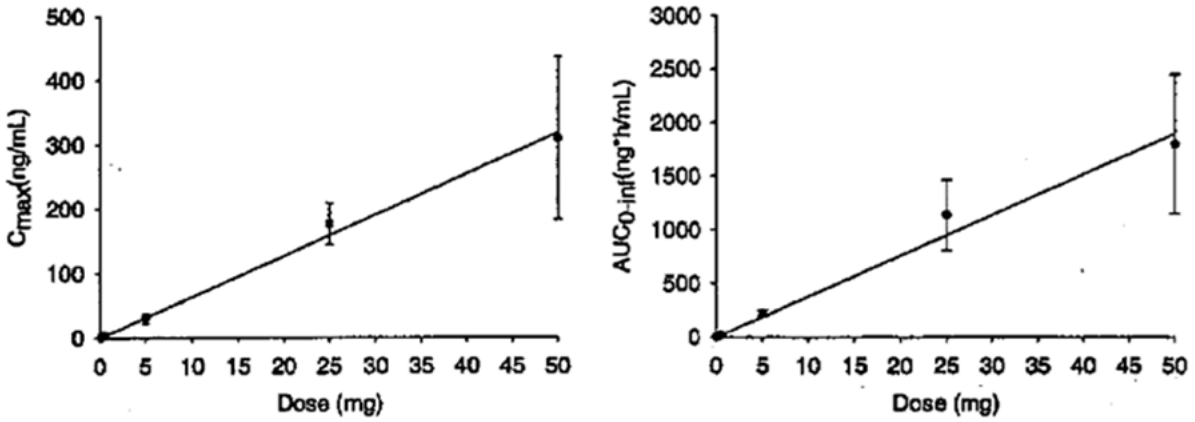
本単回投与用量漸増試験では、非喫煙被験者に食後投与したときのパロバロテンの PK は、50 mg の用量まで用量比例性を示すと考えられた。PK パラメータの平均値［標準偏差（SD）］を表 2.7.6.8-2 に示す。また、濃度－時間曲線下面積（AUC）と用量、及び C_{max} と用量の相関を図 2.7.6.8-1 に示す。図 2.7.6.8-1 から、0.1～50 mg の用量範囲（単回投与として）で用量比例性が確認された。食後投与では、投与後約 1.7～4.2 時間で C_{max} に達した。5 mg を超える用量での $T_{1/2}$ は約 9～14 時間であった。最高用量である 50 mg での平均曝露量は、$AUC_{0\text{-}inf}$ で 1,802 ng·h/mL、C_{max} で 309.2 ng/mL であった。

表 2.7.6.8-2　RB16327 試験：PK パラメータの平均値（SD） - 単回経口投与時（PK 解析対象集団）

Parameter (Units)	0.10 mg Fed Non-Smokers	0.50 mg Fed Non-Smokers	5 mg Fed Non-Smokers	25 mg Fed Non-Smokers	50 mg Fed Non-Smokers	5 mg Fasted Non-Smokers	5 mg Fed Smokers
T_{max} (h)	1.67 (0.58)	3.01 (1.00)	4.17 (0.98)	3.67 (0.52)	3.50 (0.55)	3.08 (0.92)	3.00 (0.89)
C_{max} (ng/mL)	0.986 (0.219)	3.46 (0.719)	30.1 (8.21)	176 (32.56)	309.2 (126.6)	18.6 (5.42)	39.7 (9.83)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	2.95 (1.07)	15.5 (4.4)	215 (31)	1121 (325)	1784 (651)	157 (60)	268 (74)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	4.00 (0.80)	17.3 (4.98)	222 (29.0)	1135 (328)	1802 (652)	168 (63)	271 (75)
K_{el} (h^{-1})	0.34 (0.06)	0.17 (0.03)	0.07 (0.04)	0.09 (0.05)	0.07 (0.05)	0.04 (0.01)	0.11 (0.04)
$t_{1/2}$ (h)	2.07 (0.313)	4.14 (0.63)	14.0 (7.80)	9.28 (4.65)	13.5 (8.87)	21.3 (7.167)	7.33 (2.53)
CL/F (L/h)	25.6 (4.75)	30.5 (8.56)	22.87 (3.26)	23.5 (6.29)	28.8 (19.03)	35.9 (21.0)	44.39 (59.6)
V/F (L)	75.7 (13.6)	177 (25.6)	472 (278)	320.5 (190.8)	617 (726)	1028 (476)	347.6 (318.9)

The 10 mg dose PK samples were not analyzed in the study due to probable degradation during shipment
Source: Module 5.3.3.4 Report RB16327 Table 5

図 2.7.6.8-1　RB16327 試験：摂食下で投与したときのパロバロテンの PK パラメータ［平均値（SD）］と用量の相関（PK 解析対象集団）



Source: Module 5.3.3.4 Report RB16327 Figure 3

一晩（10 時間）絶食後に 5 mg の用量を投与した被験者群の PK を、5 mg の用量を食後投与した被験者群と比較した。食後投与した被験者は絶食群の被験者と比較して平均 AUC が約 32%、

平均 C_{max} は約 62%増加した。また、T_{max} は、食後投与した被験者でわずかに延長するようであった（表 2.7.6.8-2）。

5 mg の用量を投与した喫煙被験者（10 pack year 以上の喫煙歴）群の PK を、5 mg の用量を投与した非喫煙者群と比較した。5 mg を投与した喫煙者では、非喫煙者と比較して平均 AUC が約 22%、平均 C_{max} が約 32%増加し、T_{max} が短縮した（表 2.7.6.8-2）。

代謝物を半定量的に測定したところ、5 mg 及び 25 mg の用量ではほとんどの濃度が定量限界（3.3 ng/mL）未満であった。50 mg の用量では、パロバロテンの 6,7 位水酸化体（M1）、パロバロテンの 6 位水酸化体（M2）、パロバロテンの 7 位水酸化体（M3）、及びパロバロテンの 6 位オキソ体とパロバロテンの 7 位オキソ体の混合体（M4）の 4 種類の代謝物が認められ、未変化体の AUC に対する代謝物の AUC の割合は、M1 で約 1%、M2 で約 16%、M3 で約 45%、M4 で約 40%であった。50 mg の投与時に認められた代謝物の PK パラメータの平均値を表 2.7.6.8-3 に要約する。

表 2.7.6.8-3　RB16327 試験：50 mg 単回経口投与時の代謝物の PK パラメータ［平均値（SD）］（PK 解析対象集団）

Parameter (Units)	**M1**	**M2**	**M3**	**M4**
T_{max} (h)	4.0 (1.7)	3.2 (0.4)	3.5 (0.55)	4.5 (1.2)
C_{max} (ng-Eq/mL)	5.66 (7.03)	50.7 (13.3)	129 (31)	73.9 (10.9)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng-Eq·h/mL)	19.7 (24.1)	235 (62.5)	734 (122)	582 (157)
% AUC of parent	0.96 (1.15)	15.7 (7.0)	44.9 (19.8)	39.5 (31.1)

Source: Module 5.3.3.4 Report RB16327 Table 6

8.3　薬力学の結果

投与後の血漿中レチノール濃度に用量依存的な変化は認められなかった。投与後期間におけるベースラインからの変化率（%）の平均値は、全ての投与群でプラセボ群の 10%以内であった。したがって、パロバロテンの単回投与は血漿中レチノール濃度に対して全身的な影響を及ぼさなかった。レチノール結合タンパク質及びその他の薬力学的マーカーは測定しなかった。

8.4　安全性の結果

8.4.1　曝露状況

48 例の被験者に 0.1～50 mg のパロバロテン又はプラセボを単回投与した。ただし、10 mg 群の被験者に対しては、PK パラメータに対する絶食の影響を検討するため 5 mg の用量で 2 回目の投与を行った。各投与群の被験者数は、プラセボ群で 12 例、パロバロテンの 0.1 mg 群で 3 例、0.5 mg 群で 3 例、5 mg 群で 6 例、喫煙者の 5 mg 群で 6 例、10 mg 群で 6 例（続いて絶食後に 5 mg を投与）、25 mg 群で 6 例、50 mg 群で 6 例であった。

8.4.2 有害事象

8.4.2.1 有害事象の概要

治験薬の単回投与後、プラセボ群の 12 例中 8 例（67%）及びパロバロテンの投与を受けた実薬群の 36 例中 29 例（81%）が有害事象を報告した。各投与群の有害事象を報告した被験者の割合に用量依存性は認められなかった。

特に高い頻度で報告された有害事象は、（1）レチノイドにより誘発される典型的な皮膚の変化、及び（2）頭痛であった。皮膚関連有害事象の発現割合は 10～50 mg の範囲で用量依存的であり、各投与群の発現割合は、プラセボ群で 17%、0.1 mg 群で 0%、0.5 mg 群で 0%、5 mg 群で 17%、5 mg（絶食）群で 17%、5 mg（喫煙者）群で 0%、10 mg 群で 67%、25 mg 群で 83%、50 mg 群で 100%であった。「皮膚及び皮下組織障害」の器官別大分類（SOC）に属する主な皮膚の有害事象は皮膚乾燥であり（パロバロテンを投与された被験者 16 例中 14 例で報告）、次いで高頻度に報告された皮膚の有害事象は紅斑（16 例中 2 例で報告）であった。皮膚への影響はいずれも軽度であり、投与後 1～21 日で回復した。頭痛の発現割合と用量との間には関連性は認められず、各投与群の発現例数は、プラセボ群で 1 例、0.1 mg 群で 0 例、0.5 mg 群で 1 例、5 mg 群で 3 例、5 mg（絶食）群で 2 例、5 mg（喫煙者）群で 0 例、10 mg 群で 0 例、25 mg 群で 0 例、50 mg 群で 0 例であった。頭痛は軽度であり、投与後数時間から数日で発現し、持続期間は投与後数時間から最長 9 日間であった。

8.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

8.4.3.1 死亡

本試験では死亡は認められなかった。

8.4.3.2 重篤な有害事象

本試験では重篤な有害事象は認められなかった。

8.4.3.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験では有害事象による中止は認められなかった。

8.4.4 臨床検査値の評価

5 mg 以上の投与群で一部の被験者にトリグリセリド増加が発現したが、用量との強い関連は認められなかった。

総コレステロール、LDL コレステロール又は HDL コレステロールの値に対する明らかな薬物の影響は認められなかった。

その他の血液及び尿の臨床検査値には、いずれのデータにも明らかな薬物の影響は認められなかった。

8.4.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

8.4.5.1 バイタルサイン

血圧及び HR を、投与 1 時間前、並びに投与 0.5、1.5、3、6、12、24、48、72、96 及び 120 時間後に半仰臥位で測定した。投与後 0.5 時間から 6 時間の間に、ベースラインから約 8～10 mm Hg の平均拡張期血圧の低下がプラセボ群を含む全ての群で認められた。0.5 mg 群ではほとんどの時点で平均 HR の増加が認められたが、同群の被験者数（3 例）が少なかったことが一因であった可能性がある。

8.4.5.2 心電図の結果

12 誘導 ECG を、投与後の T_{max} 時点、投与 8 時間後及び 24 時間後、並びに投与前日の同時点（対照として）に測定した。T_{max} 時点の測定は、0.1 mg 群及び 0.5 mg 群では投与 1.5 時間後、それ以上の投与群では 2 つの低用量群（0.1 mg 群及び 0.5 mg 群）の PK データに基づき投与 3 時間後に実施した。喫煙者の 5 mg 群及び絶食下投与の 5 mg 群では、投与 1 時間前及び投与 3 時間後にのみ測定を行った。

心室拍数、PR 間隔、QRS 間隔、未補正の QT 間隔並びに Bazett 法、Fridericia 法及び Framingham 法で補正した QT 間隔には治験薬投与の影響は認められなかった。QTc 間隔（Bazett 法）のベースラインからの変化量はいずれの投与群でも 30 msec 未満かつベースライン値の 10%未満であった。したがって、パロバロテンを 0.1～50 mg の用量で単回投与したとき、QTc 間隔の延長は認められず、他の ECG パラメータにも影響はないと考えられた。手作業で判読した一部の ECG では、パロバロテンの単回投与による QTc 間隔延長は認められなかった。

8.5 結論

ヒトを対象とした最初の試験である本試験では、健康な非喫煙男性に 0.1～50 mg の用量で単回経口投与したときのパロバロテン［肺気腫の治療を目的としたレチノイン酸受容体γ（RARγ）選択的アゴニスト］の忍容性は良好であった。また、喫煙者群においても 5 mg の忍容性は良好であった。特に高い頻度で報告された有害事象は、（1）他のレチノイドにより誘発される典型的な皮膚の変化、及び（2）頭痛であった。少数の被験者で境界域のトリグリセリド増加が認められた。血漿中レチノールの低下は認めなかった。

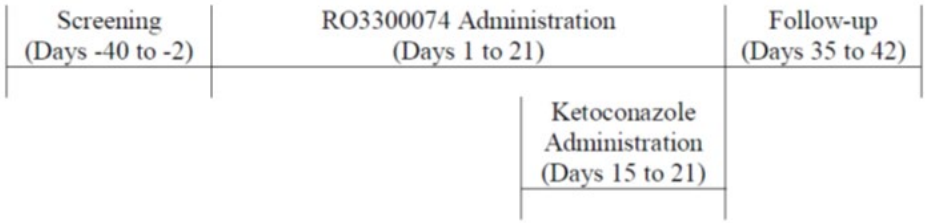
非喫煙被験者に食後投与したときのパロバロテンの PK は、50 mg の用量まで用量比例性を示すと考えられた。規定の朝食の摂取後にパロバロテンを投与したとき、一晩（10 時間）絶食後にパロバロテンを投与したときと比較して、平均 AUC が約 32%増加し、平均 C_{max} は約 62%増加した。喫煙により、非喫煙被験者の群と比較して平均 AUC（約 22%）及び平均 C_{max}（約 32%）が増加した。

9　NP17041B 試験

（参考資料：M5.3.3.4）

NP17041B 試験の概要を表 2.7.6.9-1 に示す。

表 2.7.6.9-1　　NP17041B 試験の概要

試験番号	NP17041B
標題	健康成人男性を対象にケトコナゾールが RO3300074（パロバロテン）の薬物動態に及ぼす影響を検討する試験
試験の相	第 1 相
目的	主要目的 健康成人男性を対象にケトコナゾールがパロバロテンの薬物動態（PK）に及ぼす代謝阻害作用の影響を検討する。 副次目的 健康成人男性におけるパロバロテンの安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	NP17041 試験は、健康男性被験者を対象とした単一施設、非盲検試験であった。被験者に 1 mg のパロバロテンを 1 日 1 回、計 21 日間（Day 1～21）経口投与し、最後の 7 日間（Day 15～21）にケトコナゾール 400 mg を併用投与した（図 2.7.6.9-1）。 **図 2.7.6.9-1　試験デザイン**  Source: Module 5.3.3.4 Report NP17041B Figure 1
主な選択基準	18～64 歳、ボディ・マス・インデックス（BMI）18～30 の健康男性被験者
被験者数（計画時及び解析時）：	計画時：18 例 登録及び解析時：18 例
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号	パロバロテンの 0.5 mg 軟カプセル剤／ロット番号 C204241 Day 1～21 に 1 mg を 1 日 1 回経口投与 ケトコナゾールは、1 錠中にケトコナゾール 200 mg を含有する錠剤として各実施医療機関が調達した。 Day 15～21 に 400 mg を 1 日 1 回経口投与
対照治療、用量及び投与方法、ロット番号	該当なし
投与期間	パロバロテン：21 日間（Day 1～21） ケトコナゾール：7 日間（Day 15～21）

評価基準	薬物動態 Day 14 及び Day 21 の治験薬投与前並びに投与 1、2、3、4、6、8、10、12、16 及び 24 時間後に、パロバロテンの PK 解析用の血液検体（各 7 mL）を採取した。Day 2～13 の治験薬投与前にも、パロバロテンの PK 解析用の血液検体を採取した。 Day 14（パロバロテン単独投与時）及び Day 21（パロバロテンとケトコナゾールと併用時）のデータを用いて、パロバロテン及びその代謝物について以下の PK パラメータを評価した。 • C_{max}：最高血漿中濃度 • C_{trough}：トラフ濃度 • T_{max}：最高血漿中濃度到達時間 • λ_z：終末相速度定数 • $T_{1/2}$：消失半減期 • $AUC_{0-\tau}$：定常状態での投与間隔における濃度－時間曲線下面積 • AUC_{0-t}：投与 0 時間から測定可能濃度までの濃度－時間曲線下面積 • CL/F：みかけの全身クリアランス • Vd/F：みかけの分布容積 加えて、各代謝物について、パロバロテンの濃度－時間曲線下面積（AUC）に対する代謝物の AUC の比を算出した。 安全性 安全性は、有害事象、臨床検査値異常、バイタルサイン及び心電図（ECG）に基づいて評価した。
統計手法	ノンコンパートメント解析法によりパロバロテン及びその代謝物の PK パラメータを算出した。PK データは一覧表とし、平均値、範囲、標準偏差（SD）及び変動係数（CV）を含む記述的要約統計量で示した。定常状態におけるパロバロテンの $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} の自然対数変換値に対して、被験者及び投与群を因子とした分散分析（ANOVA）を適用した。パロバロテンの単独投与時に対するケトコナゾールとの併用投与時の比及び 90%信頼区間（CI）を算出した。安全性データは一覧表又は要約表に示した。
治験責任医師及び実施医療機関	1 施設（フランス）
治験期間	2003 年 1 月 3 日～2003 年 12 月 18 日

9.1 被験者の内訳及び被験者背景

18 例が本試験に登録され、治験薬の投与を受けた。18 例中 17 例が試験を完了した。

1 例（被験者番号 [redacted]）が有害事象（膵炎）により早期に試験を中止した。PK 及び安全性の解析対象集団には、以下の例外を除き、本試験に参加した 18 例全例を含めた。パロバロテンとケトコナゾールの併用投与時とパロバロテン単独投与時の結果を比較する PK 解析及び統計解析では、Day 14 に評価を受けたが Day 21 には評価を受けなかった被験者番号 [redacted] を除外した。

人口統計学的特性を表 2.7.6.9-2 に要約する。

治験実施計画書に規定されたとおり、全ての被験者が男性であった。1 例を除く全ての被験者が白人であった。平均年齢は 27.6 歳であった。

表 2.7.6.9-2　　NP17041B 試験：人口統計学的データの要約（全被験者）

	RO3300074 1 mg QD capsule with or without Ketoconazole N = 18
Sex	
Male	18 (100%)
Female	–
n	18
Race	
CAUCASIAN	17 (94%)
BLACK	–
ORIENTAL	1 (6%)
OTHER	–
n	18
Age in years	
Mean	27.6
SD	8.15
SEM	1.92
Median	25.0
Min - Max	19 – 54
n	18
Weight in kg	
Mean	72.71
SD	8.337
SEM	1.965
Median	72.15
Min - Max	60.3 – 92.0
n	18
Height in cm	
Mean	174.9
SD	4.46
SEM	1.05
Median	174.5
Min - Max	165 – 182
n	18
Body Mass Index	
Mean	23.76
SD	2.459
SEM	0.580
Median	24.50
Min - Max	19.4 – 29.0
n	18

n represents number of subjects contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values). Percentages not calculated if n < 10.
Source: Module 5.3.3.4 Report NP17041B Table 3

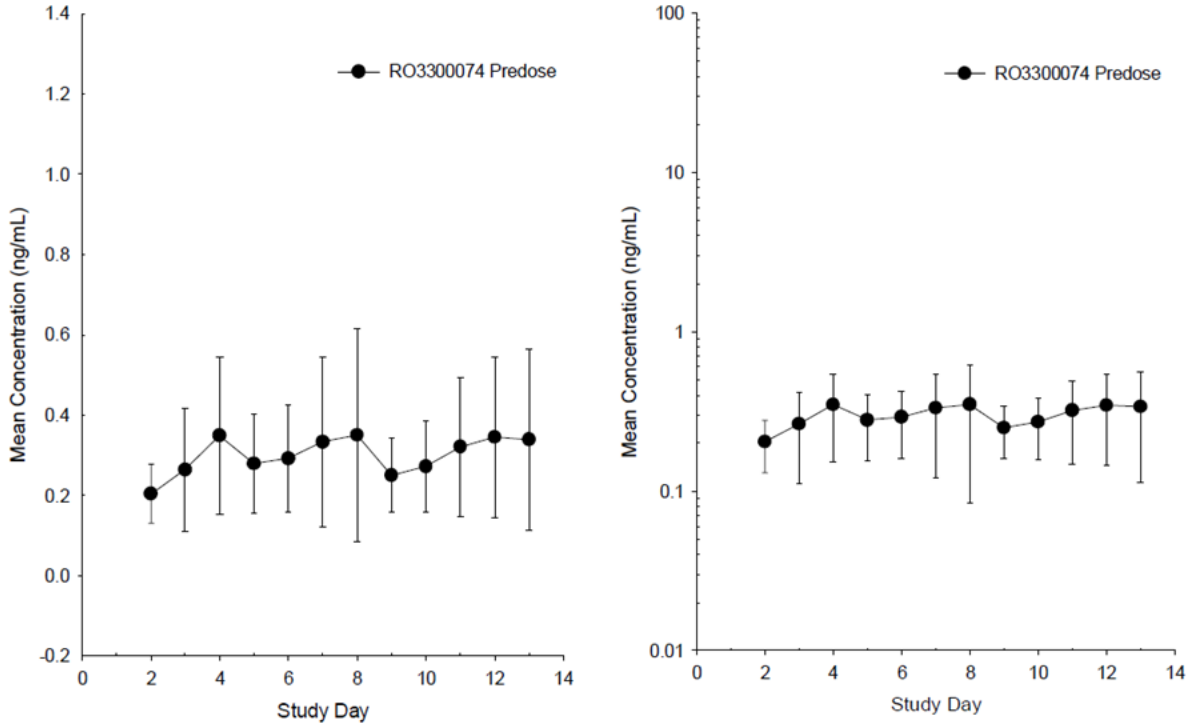
9.2 薬物動態の結果

PK 解析対象集団には、以下の例外を除き、本試験に参加した 18 例全例を含めた。パロバロテンとケトコナゾールの併用投与時とパロバロテン単独投与時の結果を比較する PK 解析及び統計解析では、Day 14 に評価を受けたが Day 21 には評価を受けなかった被験者番号 [redacted] を除外した。

9.2.1 パロバロテンの薬物動態

Day 2 から Day 13 までのパロバロテンの投与前の血漿中濃度推移（平均値）（図 2.7.6.9-2）より、この期間中に定常状態に達していたことが示された。Day 2 から Day 4 にかけてパロバロテンの血漿中へのわずかな蓄積があったようであったが、投与前の濃度のばらつきが大きかったため、明確な結論は得られなかった。

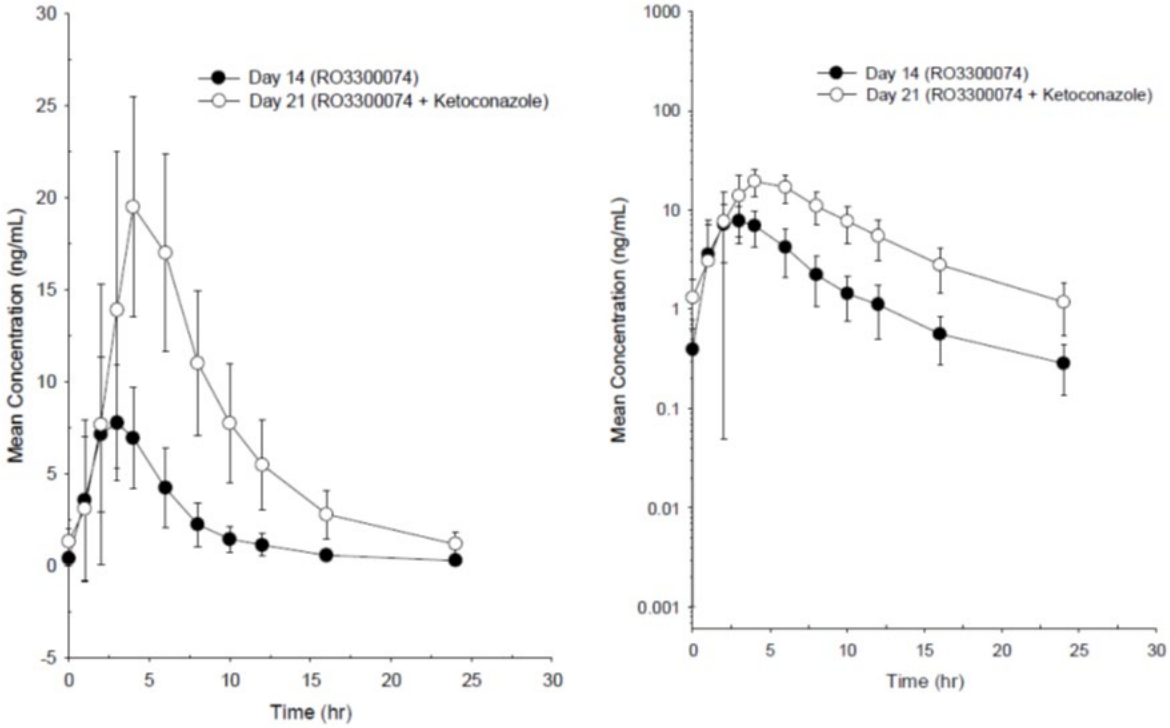
図 2.7.6.9-2 NP17041B 試験：Day 2 から Day 13 までのパロバロテンの投与前血漿中濃度（平均値）の推移（線形スケール及び対数スケール）（PK 解析対象集団）



Source: Module 5.3.3.4 Report NP17041B Figure 2

パロバロテンの定常状態における血漿中濃度（平均値）の推移（図 2.7.6.9-3）の特徴は、中程度の吸収速度を示した後に二相性に消失し、$T_{1/2}$ の平均値は約 6 時間であった。

図 2.7.6.9-3　NP17041B 試験：Day 14（パロバロテン単独投与時）及び Day 21（ケトコナゾールと併用時）の定常状態におけるパロバロテンの平均血漿中濃度の推移（線形スケール及び対数スケールでプロット）（PK 解析対象集団）



Source: Module 5.3.3.4 Report NP17041B Figure 3

ケトコナゾールを 7 日間併用投与したとき（Day 21 の結果）、T_{max} 及び $T_{1/2}$ に対する明らかな影響はみられなかった（表 2.7.6.9-3）。しかし、ケトコナゾールの併用時（Day 21）の C_{max}、$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{trough} の平均値は、パロバロテン単独投与時（Day 14）と比較して大幅に高い値であった。CL/F 及び Vd/F は $AUC_{0-\tau}$ と逆相関するため、ケトコナゾールの併用時の CL/F 及び Vd/F はパロバロテン単独投与時よりも低値であった（表 2.7.6.9-3）。

表 2.7.6.9-3　NP17041B 試験：Day 14（パロバロテン単独投与時）及び Day 21（ケトコナゾールと併用時）の定常状態でのパロバロテンの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Parameter (Units)	RO3300074 Treatment	N	Mean ± SD	Min	Max	CV (%)	Geometric Mean
C_{max}	Alone	17	10.5 ± 2.96	5.30	15.3	28.2	10.0
(ng/mL)	With ketoconazole	17	22.8 ± 5.66	13.3	33.8	24.9	22.1
T_{max}	Alone	17	2.53 ± 1.33	1.00	6.02	52.6	2.24
(h)	With ketoconazole	17	4.30 ± 1.46	2.00	7.07	33.9	4.06
$AUC_{0-\tau}$	Alone	17	52.7 ± 15.5	26.9	85.9	29.5	50.6
(ng·h/mL)	With ketoconazole	17	164 ± 46.1	86.6	258	28.2	158
$t_{1/2}$	Alone	17	6.00 ± 0.734	5.11	7.52	12.3	5.95
(h)	With ketoconazole	17	5.16 ± 0.700	4.14	6.56	13.6	5.11
CL/F	Alone	17	19.7 ± 6.20	10.7	35.4	31.4	18.9

Parameter (Units)	RO3300074 Treatment	N	Mean ± SD	Min	Max	CV (%)	Geometric Mean
(L/h)	With ketoconazole	17	6.27 ± 1.86	3.52	11.1	29.7	6.02
V/F	Alone	17	170 ± 56.1	86.9	335	33.0	162
(L)	With ketoconazole	17	46.3 ± 14.7	29.4	90.0	31.7	44.4
C_{trough}	Alone	17	0.278 ± 0.152	0.104	0.676	54.6	0.247
(ng/mL)	With ketoconazole	17	1.10 ± 0.588	0.408	2.64	53.4	0.966

Source: Module 5.3.3.4 Report NP17041B Table 5

C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の調整済み平均値の比の 90%CI は 80%～125%の生物学的同等性の範囲を超えていた（表 2.7.6.9-4）。したがって、ケトコナゾールと併用時のパロバロテンの C_{max} 及び AUC はパロバロテン単独投与時と比較して高値であった。

表 2.7.6.9-4　NP17041B 試験：Day 21（ケトコナゾールと併用投与時）と Day 14（パロバロテン単独投与時）の定常状態におけるパロバロテンの PK パラメータを比較した統計解析（PK 解析対象集団）

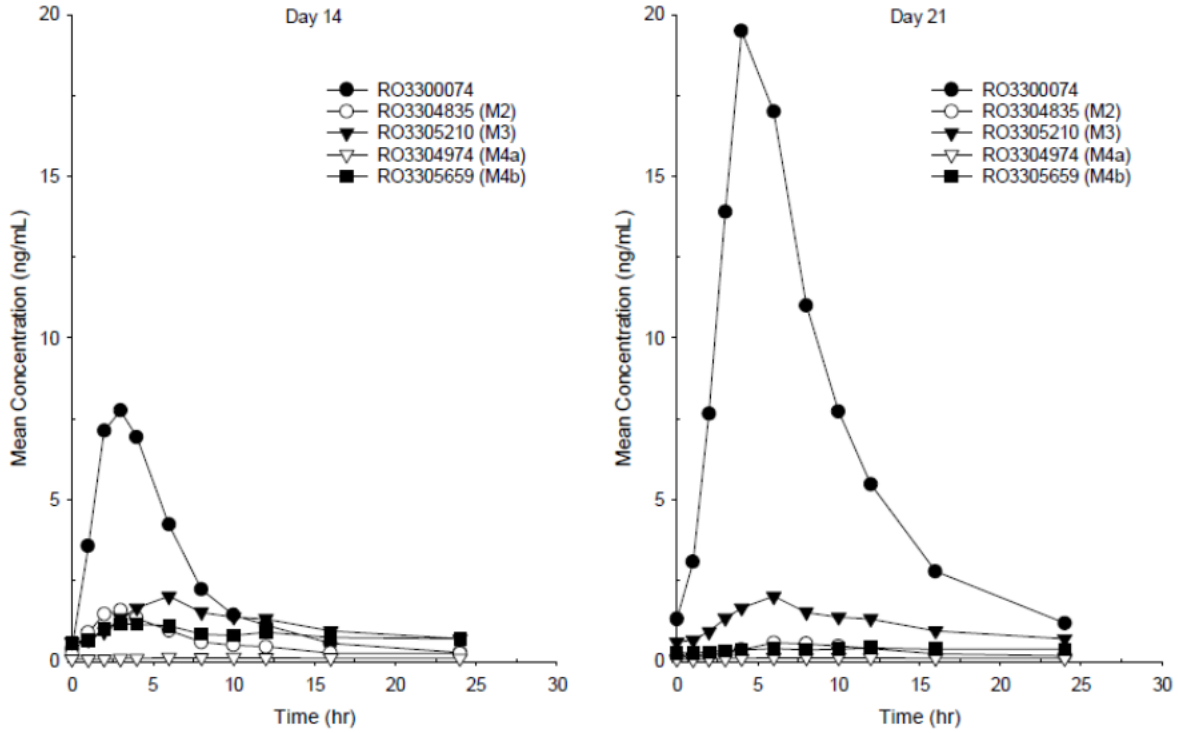
Parameter (Units)	RO3300074 Treatment	Least Squares Means	Ratio [a] of Least Squares Means (%)	90% Confidence Interval (%)	Within-Subject CV (%)
C_{max}	Alone	10.0	--	--	--
(ng/mL)	With ketoconazole	22.1	220	198 to 244	8.195%
$AUC_{0-\tau}$	Alone	50.6	--	--	--
(h·ng/mL)	With ketoconazole	158	311	296 to 327	17.52%

[a] Ratio of results for RO3300074 with ketoconazole versus RO3300074 alone.
Source: Module 5.3.3.4 Report NP17041B Table 6

9.2.2　パロバロテンの代謝物の薬物動態

1 mg のパロバロテンを 14 日間投与したとき、定常状態で RO3304835（M2）、RO3305210（M3）、RO3304974（M4a）及び RO3305659（M4b）の 4 種の主代謝物が認められた。パロバロテン及びその代謝物の平均血漿中濃度の推移を図 2.7.6.9-4 に示す。

図 2.7.6.9-4　NP17041B 試験：Day 14（パロバロテン単独投与時）及び Day 21（ケトコナゾールと併用時）の定常状態におけるパロバロテン及びその代謝物の血漿中濃度（平均値）の推移（PK 解析対象集団）



Source: Module 5.3.3.4 Report NP17041B Figure 6

1 mg のパロバロテンを 14 日間投与したとき、定常状態でのパロバロテン及びその代謝物は以下の順序で高値を示した。

C_{max}：パロバロテン ＞M3＞M2＞M4b＞M4a

$AUC_{0-\tau}$：パロバロテン ＞M3＞M4b＞M2＞M4a

ケトコナゾールを併用することで、パロバロテンの曝露量は増加したが、代謝物の曝露量はパロバロテン単独投与時よりも低下した。全ての代謝物のうち、主代謝物 M3 の生成はケトコナゾールの影響をほとんど受けなかった。

9.3　安全性の結果

安全性データの解析は、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者を対象として実施した。18 例全例のデータを安全性解析に含めた。

9.3.1　曝露状況

18 例中 17 例に、治験実施計画書で計画されたとおり、パロバロテンを 21 回（1 回 1 mg）及びケトコナゾールを 7 回（1 回 400 mg）投与した。早期中止した被験者番号 [redacted] は、パロバロテンを 15 回及びケトコナゾールを 1 回投与された。

9.3.2 有害事象

9.3.2.1 有害事象の概要

16 例が 1 件以上の有害事象を発現した（表 2.7.6.9-5）。頭痛が 9 例（50%）、皮膚乾燥が 8 例（44%）、無力症が 6 例（33%）、口唇炎が 3 例（17%）で報告された。その他の有害事象は全て、それぞれ 1 例又は 2 例で報告された。

表 2.7.6.9-5 NP17041B 試験：有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

Body System/ Adverse Event	Ro 3300074 1 mg QD capsule with or without Ketoconazole N = 18 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS	
Total Subjects with at Least one AE	16 (88.9)
Total Number of AEs	39
神経系障害	
Total Subjects With at Least one AE	10 (55.6)
頭痛	9 (50.0)
浮動性めまい	2 (11.1)
Total Number of AEs	11
皮膚および皮下組織障害	
Total Subjects With at Least one AE	9 (50.0)
皮膚乾燥	8 (44.4)
斑状丘疹状皮疹	2 (11.1)
そう痒症	1 (5.6)
Total Number of AEs	11
胃腸障害	
Total Subjects With at Least one AE	8 (44.4)
口唇炎	3 (16.7)
腹痛	1 (5.6)
口内乾燥	1 (5.6)
悪心	1 (5.6)
膵炎	1 (5.6)
水様便	1 (5.6)
歯痛	1 (5.6)
Total Number of AEs	9
全身障害および投与局所様態	
Total Subjects With at Least one AE	6 (33.3)
無力症	6 (33.3)
静脈穿刺部位疼痛	1 (5.6)
Total Number of AEs	7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total Subjects With at Least one AE	1 (5.6)
鼻出血	1 (5.6)
Total Number of AEs	1

MedDRA version 6.1
Source: Module 5.3.3.4 Report NP17041B Table 12

9.3.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

9.3.3.1　死亡

本試験中に死亡は認められなかった。

9.3.3.2　重篤な有害事象

1 例で重篤な有害事象（膵炎）が発現した。

被験者番号 [redacted]（パロバロテン 1 mg を 1 日 1 回投与、ケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回投与）：膵炎

2[redacted] 歳の白人男性被験者が症候性膵炎［基本語（PT）：膵炎］を発現した。スクリーニング時、被験者の血清アミラーゼ活性は正常域内であり、トリグリセリドは正常域［0.24 mmol/L、基準値下限（LLN）：0.45 mmol/L］を下回っていた。リパーゼ活性は、初回測定時の Day 2 にわずかに高値［84 U/L、基準値上限（ULN）：48 U/L］を示していた。Day 11 より、アミラーゼ値がわずかに上昇した［173 U/L（ULN：141 U/L）］。Day 14、被験者は頭痛のためパラセタモール 1 g を 2 回服用した。翌日の朝、アミラーゼ値はさらに上昇し 181 U/L であった。治験実施計画書に従い、Day 15 にケトコナゾール投与を開始した。その夜、アミラーゼ値及びリパーゼ値がそれぞれ 337 U/L および 1,084 U/L に上昇した。パロバロテン及びケトコナゾールを中止した。被験者は左季肋部から後方に放散する軽度の腹痛を訴え始め、膵炎により入院となった。退院後、再度一晩入院し、腹痛のため nefopam による治療を受けた。アミラーゼ値はほぼ正常となり［107 U/L（ULN：100 U/L）］、リパーゼ値は 159 U/L（ULN：60 U/L）に低下した。トリグリセリドの上昇は認められなかった。サイトメガロウイルス（CMV）、A 型肝炎、ムンプス、エンテロウイルス及びマイコプラズマの血清学的検査の結果は陰性であった。膵炎に対して行われた治療内容は、ドンペリドン、フロログルシン／フロログルシノール、薬用炭、活性化酵母、トリメブチン、pinaverium bromide、mebeverine 及びパンクレアチンであった。アミラーゼ値は Day 157 以降は標準的な基準範囲内であった。リパーゼ値は Day 188 以降、十分に基準範囲内であった。Day 327 の最終追跡調査時、被験者により間欠性の腹痛が報告された。膵炎は消失したが、後遺症（永続的、間欠的な腹痛）が残ったと考えられた。

治験責任医師は、膵炎がパロバロテンおよびパラセタモールと関連あるかもしれないと判断した。ケトコナゾールがパロバロテンの血漿中濃度を上昇させたことが一因となった可能性も否定できない。

9.3.3.3　治験薬の投与中止に至った有害事象

9.3.3.2 項に述べたとおり、1 例が有害事象（膵炎）のために投与を中止した。

9.3.4　臨床検査値の評価

1 例で、パロバロテン及びケトコナゾールの投与後にアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）活性の顕著な高値が認められた。追跡調査時の値は標準的な基準範囲内であった。このほかに認められた顕著な臨床検査値異常は、治験責任医師により溶血に起因すると判断されたカリウム濃度の高値、総タンパクの低値及びトリグリセリドの高値であった。膵炎を発現した 1 例ではアミラーゼ及びリパーゼの活性が上昇し、数ヵ月後に回復した。同被験者のトリグリセリド値は標準的な基準範囲内であった。

9.3.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

血圧、心拍数及び体温の値は試験期間を通じて概ね安定しており、ECG 異常は認められなかった。

9.4　結論

ケトコナゾールとパロバロテンとの間に、強力かつ重大な薬物間相互作用が認められた。ケトコナゾールの存在下では、パロバロテンの全身曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$）がパロバロテン単独投与時の 2～3 倍に増加した。ケトコナゾールの存在下ではパロバロテンの代謝が低下したが、それによる血漿中主代謝物 M2、M3、M4a 及び M4b の $AUC_{0-\tau}$ 値の正味の減少は認められなかった。

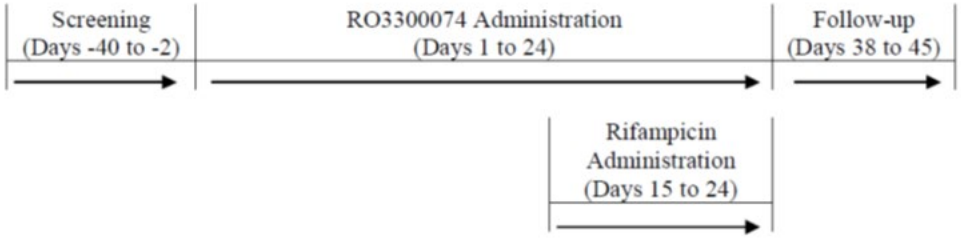
治験薬の忍容性は良好であった。被験者 1 例が膵炎を発現して試験を中止し、本事象の治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」であった。

10 NP17040 試験

（参考資料：M5.3.3.4）

NP17040 試験の概要を表 2.7.6.10-1 に示す。

表 2.7.6.10-1　　NP17040 試験の概要

試験番号	NP17040
標題	健康男性被験者を対象にリファンピシンが RO3300074（パロバロテン）の薬物動態に及ぼす影響を検討する試験
試験の相	第 1 相
目的	主要目的 健康被験者を対象にリファンピシンがパロバロテンの薬物動態（PK）に及ぼす代謝誘導作用の影響を検討する 副次目的 健康男性被験者におけるパロバロテンの安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	NP17040 試験は、健康男性被験者を対象とした単一施設、非盲検試験であった。被験者に 1 mg のパロバロテンを 1 日 1 回、計 24 日間（Day 1～24）経口投与し、最後の 10 日間（Day 15～24）にリファンピシン 600 mg を併用投与した（図 2.7.6.10-1）。 **図 2.7.6.10-1　試験デザイン**  Source: Module 5.3.3.4 Report NP17040 Figure 1
主な選択基準	18～64 歳、ボディ・マス・インデックス（BMI）が 18～30 の健康男性被験者
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：18 例 登録及び解析時：18 例
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号	パロバロテンの 0.5 mg 軟カプセル剤／ロット番号 C204241 Day 1～24 に 1 mg を 1 日 1 回経口投与 リファンピシンは、1 カプセル中にリファンピシン 300 mg を含有するカプセル剤として各実施医療機関が調達した。 Day 15～24 に 600 mg を 1 日 1 回経口投与
対照治療、用量及び投与方法、ロット番号	該当なし
投与期間	パロバロテン：24 日間（Day 1～24） リファンピシン：10 日間（Day 15～24）

評価基準	薬物動態 Day 14 及び Day 24 の治験薬投与前並びに投与 1、2、3、4、6、8、10、12、16 及び 24 時間後に、パロバロテンの PK 解析用の血液検体（各 7 mL）を採取した。Day 2～13 の治験薬投与前にも、パロバロテンの PK 解析用の血液検体を採取した。 Day 14（パロバロテンを単独投与）及び Day 24（パロバロテンをリファンピシンと併用投与）のデータを用いて、パロバロテン及びその代謝物について以下の PK パラメータを評価した。 • C_{max}：最高血漿中濃度 • C_{trough}：トラフ濃度 • T_{max}：最高血漿中濃度到達時間 • λ_z：終末相速度定数 • $T_{1/2}$：消失半減期 • $AUC_{0-\tau}$：定常状態での投与間隔における濃度－時間曲線下面積 • AUC_{0-t}：投与 0 時間から測定可能濃度までの濃度－時間曲線下面積 • CL/F：みかけの全身クリアランス • Vd/F：みかけの分布容積 加えて、各代謝物について、パロバロテンの濃度－時間曲線下面積（AUC）に対する代謝物の AUC の比を算出した。 安全性 安全性は、有害事象、臨床検査値異常、バイタルサイン及び心電図（ECG）に基づいて評価した。
統計手法	ノンコンパートメント法によりパロバロテン及びその代謝物の PK パラメータを推定した。PK データは一覧表とし、平均値、範囲、標準偏差（SD）及び変動係数（CV）を含む記述的要約統計量で示した。 定常状態におけるパロバロテンの $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} の自然対数変換値に対して、被験者及び投与群を因子とした分散分析（ANOVA）を適用した。パロバロテンの単独投与時に対するリファンピシンとの併用投与時の比及び 90%信頼区間（CI）を算出した。 安全性データは、必要に応じて個別の一覧表又は要約表に示した。
治験責任医師及び実施医療機関	1 施設（フランス）
治験期間	2003 年 1 月 14 日（最初の被験者の初回来院日）～2003 年 3 月 17 日（最終被験者の最終来院日）

10.1 被験者の内訳及び被験者背景

本試験には 18 例が参加した。18 例中 17 例が全投与期間及び追跡調査来院を完了した。

18 例中 1 例は早期に試験を中止した。被験者番号 [redacted] は Day 19 に治験薬（パロバロテン＋リファンピシン）の最終投与を受け、その後、重篤な有害事象（統合失調症）のために投与を中止した。

人口統計学的特性を表 2.7.6.10-2 に要約する。

治験実施計画書に規定されたとおり、全ての被験者が男性であった。被験者のほとんどが白人であり、年齢の平均値は 27 歳であった。

表 2.7.6.10-2　　NP17040 試験：人口統計学的データの要約（全被験者）

	RO3300074 1 mg QD capsule with or without Ketoconazole N = 18
Sex	
Male	18 (100%)
Female	–
n	18
Race	
CAUCASIAN	15 (83%)
BLACK	1 (6%)
ORIENTAL	2 (11%)
OTHER	–
n	18
Age in years	
Mean	27.2
SD	8.13
SEM	1.92
Median	27.0
Min - Max	20 – 55
n	18
Weight in kg	
Mean	72.72
SD	10.133
SEM	2.388
Median	72.80
Min - Max	57.9 – 103.6
n	18
Height in cm	
Mean	177.9
SD	9.93
SEM	2.34
Median	178.0
Min - Max	158 – 193
n	18
Body Mass Index	
Mean	22.96
SD	2.377
SEM	0.560
Median	22.75
Min - Max	19.7 – 28.7
n	18

n represents number of subjects contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
Source: Module 5.3.3.4 Report NP17040 Table 3

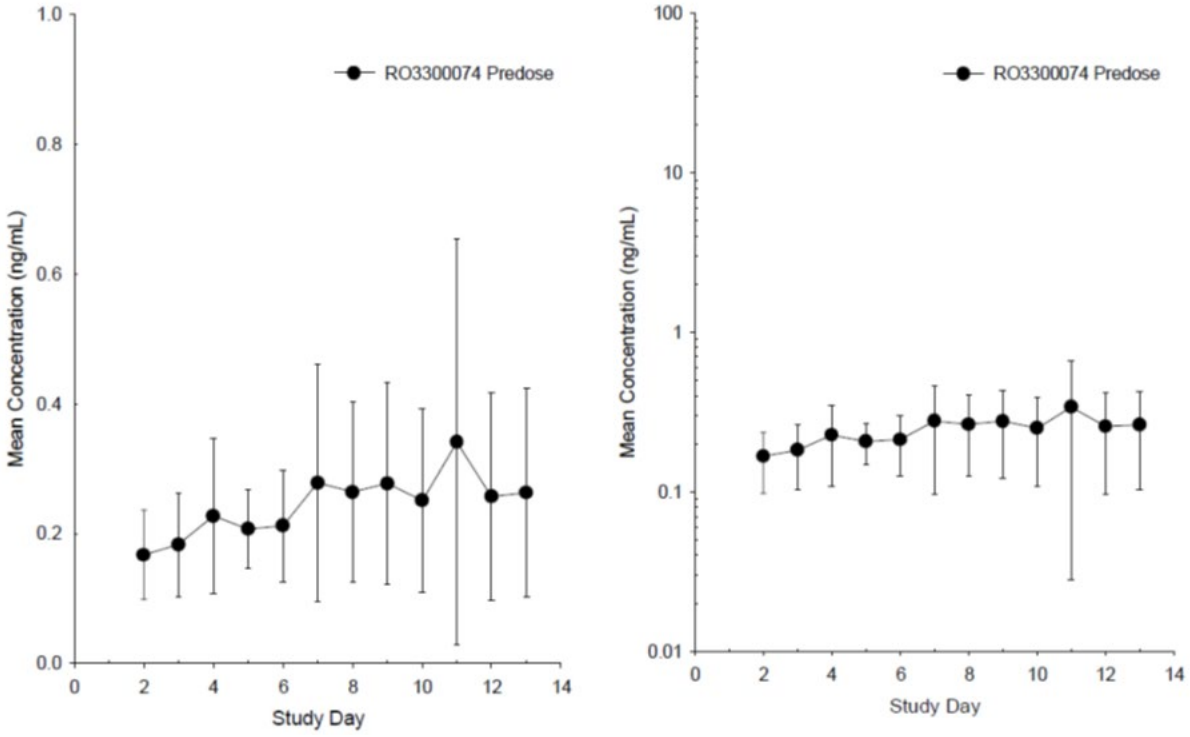
10.2 薬物動態の結果

PK 解析対象集団には、以下の例外を除き、本試験に参加した 18 例全例を含めた。パロバロテンとリファンピシンの併用投与時とパロバロテン単独投与時の結果を比較する PK 解析及び統計解析では、Day 14 に評価を受けたが Day 24 には評価を受けなかった被験者番号 [redacted] を除外した。

10.2.1 パロバロテンの薬物動態

Day 2 から Day 13 までのパロバロテンの投与前の血漿中濃度推移（平均値）（図 2.7.6.10-2）より、この期間中に定常状態に達したことが示された。Day 2 から Day 4 にかけてパロバロテンの血漿中へのわずかな蓄積があったようであったが、投与前の濃度のばらつきが大きかったため、明確な結論は得られなかった。

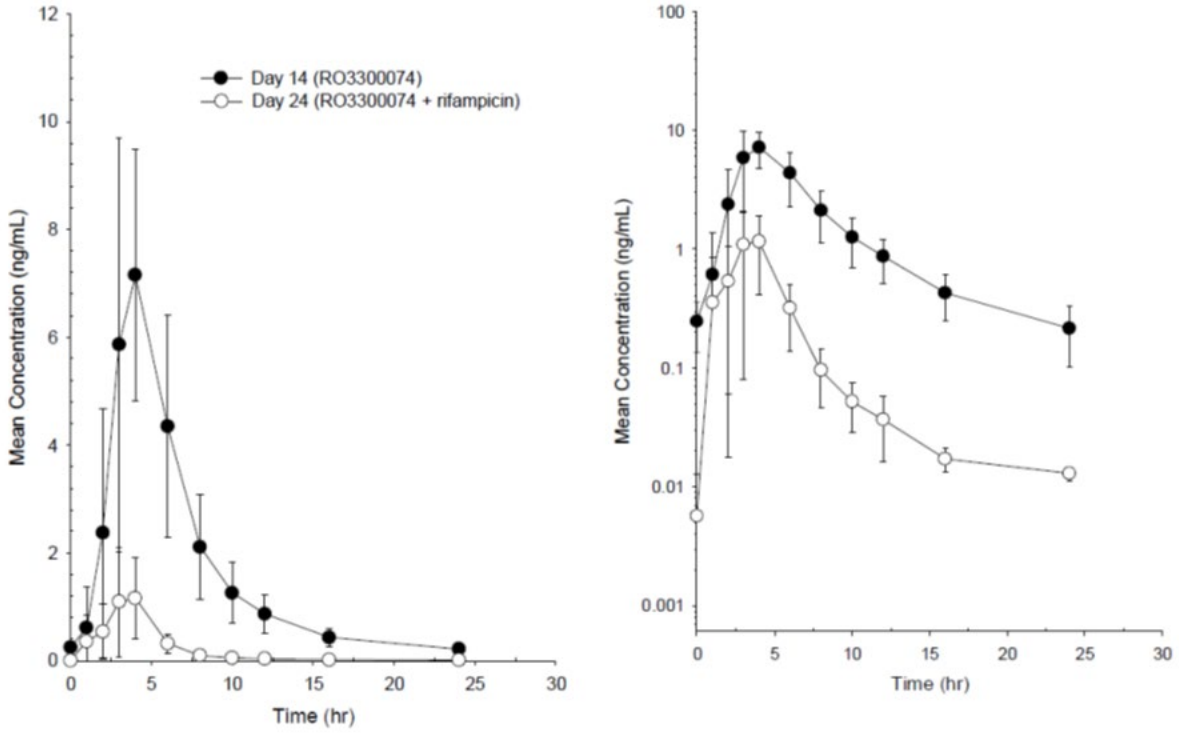
図 2.7.6.10-2 NP17040 試験：Day 2 から Day 13 までのパロバロテンの投与前血漿中濃度（平均値）の推移（線形スケール及び対数スケール）（PK 解析対象集団）



Source: Module 5.3.3.4 Report NP17040 Figure 2

パロバロテンの定常状態における平均血漿中濃度の推移（図 2.7.6.10-3）の特徴は、中程度の吸収速度を示し（T_{max} は約 4 時間）、その後二相性に消失し、$T_{1/2}$ の平均値は約 6 時間であった。

図 2.7.6.10-3　NP17040 試験：Day 14（パロバロテン単独投与時）及び Day 24（リファンピシンと併用時）の定常状態におけるパロバロテンの血漿中濃度（平均値）の推移（線形スケール及び対数スケール）（PK 解析対象集団）



Source: Module 5.3.3.4 Report NP17040 Figure 3

リファンピシンを 10 日間併用投与したとき（Day 24 の結果）、T_{max} 及び $T_{1/2}$ に対する明らかな影響はみられなかった（表 2.7.6.10-3）。しかし、リファンピシンの併用時（Day 24）の C_{max}、$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{trough} の平均値は、パロバロテン単独投与時（Day 14）と比較して大幅に低い値であった。CL/F 及び Vd/F は $AUC_{0-\tau}$ と逆相関するため、リファンピシンの併用時の CL/F 及び Vd/F はパロバロテン単独投与時よりも高値であった（表 2.7.6.10-3）。

表 2.7.6.10-3　NP17040 試験：Day 14（パロバロテン単独投与時）及び Day 24（リファンピシンと併用時）の定常状態でのパロバロテンの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Parameter (Units)	RO3300074 Treatment	N	Mean ± SD	Min	Max	CV (%)	Geometric Mean
C_{max}	Alone	18	8.32 ± 2.55	5.13	14.1	30.7	7.97
(ng/mL)	With rifampicin	17	1.72 ± 0.783	0.556	3.48	45.4	1.55
T_{max}	Alone	18	3.79 ± 1.02	2.00	6.10	27.0	3.67
(h)	With rifampicin	17	3.24 ± 1.09	1.00	6.00	33.7	3.04
$AUC_{0-\tau}$	Alone	18	41.2 ± 12.1	32.1	81.8	29.4	39.9
(ng·h/mL)	With rifampicin	17	4.82 ± 1.71	1.92	8.66	35.4	4.52
$t_{1/2}$	Alone	18	5.63 ± 0.677	4.42	7.07	12.0	5.60
(h)	With rifampicin	17	4.21 ± 1.51	1.45	7.04	35.8	3.92
CL/F	Alone	18	24.6 ± 5.00	11.4	29.9	20.3	24.0

Parameter (Units)	RO3300074 Treatment	N	Mean ± SD	Min	Max	CV (%)	Geometric Mean
(L/h)	With rifampicin	17	234 ± 102	114	513	43.7	217
V/F	Alone	18	199 ± 45.6	104	297	22.9	194
(L)	With rifampicin	17	1353 ± 663	462	3331	49.0	1229
C_{trough}	Alone	18	0.209 ± 0.113	0.124	0.639	53.9	0.194
(ng/mL)	With rifampicin	17	BLQ	BLQ	0.013	--	--

--: not calculated because majority of the concentrations were BLQ.
Source: Module 5.3.3.4 Report NP17040 Table 5

C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の調整済み平均値の比の 90%CI は 80%～125%の生物学的同等性の範囲を超えていた（表 2.7.6.10-4）。したがって、リファンピシンと併用投与時のパロバロテンの C_{max} 及び AUC はパロバロテン単独投与時と比較して、低値であった。

表 2.7.6.10-4　NP17040 試験：Day 24（リファンピシンと併用時）と Day 14（パロバロテン単独投与時）の定常状態におけるパロバロテンの PK パラメータを比較した統計解析（PK 解析対象集団）

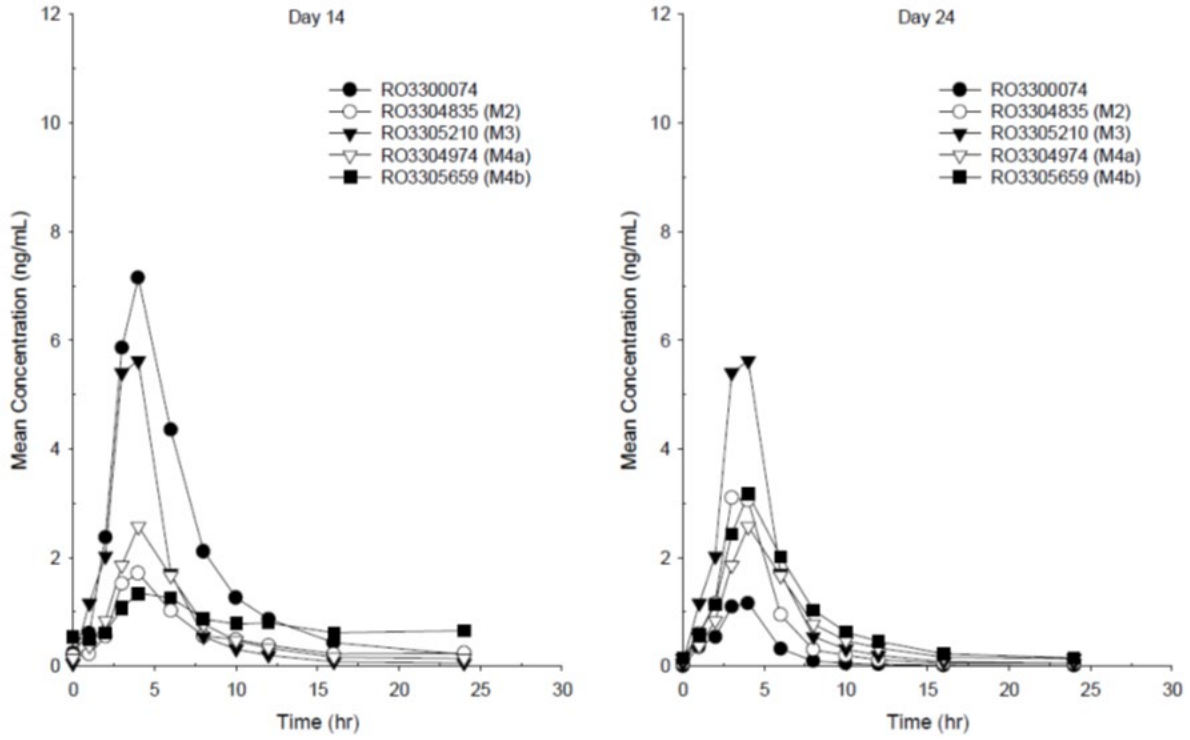
Parameter (Units)	RO3300074 Treatment	Least Squares Means	Ratio [a] of Least Squares Means (%)	90% Confidence Interval (%)	Within-Subject CV (%)
C_{max}	Alone	8.05	--	--	--
(ng/mL)	With rifampicin	1.55	19	16 to 23	28.03
$AUC_{0-\tau}$	Alone	40.4	--	--	--
(h·ng/mL)	With rifampicin	4.52	11	10 to 13	19.36

[a] Ratio of results for RO3300074 with ketoconazole versus RO3300074 alone.
Source: Module 5.3.3.4 Report NP17040 Table 6

10.2.2　パロバロテンの代謝物の薬物動態

1 mg のパロバロテンを 14 日間投与したとき、定常状態で RO3304835（M2）、RO3305210（M3）、RO3304974（M4a）及び RO3305659（M4b）の 4 種の主代謝物が認められた。パロバロテン及びその代謝物の血漿中濃度（平均値）の推移を図 2.7.6.10-4 に示す。

図 2.7.6.10-4　NP17040 試験：Day 14（パロバロテン単独）及び Day 24（リファンピシンと併用）の定常状態におけるパロバロテン及びその代謝物の血漿中濃度（平均値）の推移（PK 解析対象集団）



Source: Module 5.3.3.4 Report NP17040 Figure 6

1 mg のパロバロテンを 14 日間投与したとき、定常状態でのパロバロテン及びその代謝物は以下の順序で高値を示した。

C_{max}：パロバロテン ＞M3＞M2＞M4b＞M4a

$AUC_{0-\tau}$：パロバロテン ＞M3＞M4b＞M2＞M4a

リファンピシンを併用投与したとき、パロバロテンの曝露量は減少したが、代謝物の曝露量は影響を受けないようであった。

10.3 安全性の結果

安全性データの解析は、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者を対象として実施した。18 例全例のデータを安全性解析に含めた。

10.3.1　曝露状況

18 例中 17 例に、予定どおりパロバロテンを 24 回（1 回 1 mg）及びリファンピシンを 10 回（1 回 600 mg）投与した。早期中止した被験者番号 [redacted] には、パロバロテンを 19 回及びリファンピシンを 5 回投与した。

10.3.2 有害事象

10.3.2.1 有害事象の概要

18 例全例が 1 件以上の有害事象を発現した（表 2.7.6.10-5）。着色尿が 17 例で Day 15（リファンピシンの投与開始日）から報告された。このうち 16 例の着色尿は、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。治験責任医師は、16 例の着色尿はおそらくリファンピシンと関連があると注釈を付けた。着色尿は、1 例ではパロバロテンとわずかに関連がある可能性がある（remotely related）と評価され、他の 1 例ではリファンピシンと関連があるかもしれないと判断された。

頭痛が 6 例（33%）、鼻咽頭炎が 5 例（28%）、「口唇乾燥」が 3 例（17%）で報告された（表 2.7.6.10-5）。その他の有害事象は全て、それぞれ 1 例又は 2 例で報告された。

表 2.7.6.10-5 NP17040 試験：有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

Body System/ Adverse Event	Ro 3300074 1 mg QD Capsule with or without Rifampicin N = 18 No.	(%)
ALL BODY SYSTEMS		
Total Sjs with at Least one AE	18	(100.0)
Total Number of AEs	61	
腎および尿路障害		
Total Sjs With at Least one AE	17	(94.4)
着色尿	17	(94.4)
Total Number of AEs	17	
胃腸障害		
Total Sjs With at Least one AE	8	(44.4)
口唇乾燥	3	(16.7)
上腹部痛	2	(11.1)
水様便	2	(11.1)
口唇炎	1	(5.6)
下痢ＮＯＳ	1	(5.6)
鼓腸	1	(5.6)
軟便	1	(5.6)
歯痛	1	(5.6)
Total Number of AEs	12	
感染症および寄生虫症		
Total Sjs With at Least one AE	7	(38.9)
鼻咽頭炎	5	(27.8)
胃腸炎ＮＯＳ	1	(5.6)
単純ヘルペス	1	(5.6)
咽頭炎	1	(5.6)
Total Number of AEs	8	
神経系障害		
Total Sjs With at Least one AE	6	(33.3)
頭痛	6	(33.3)
Total Number of AEs	6	
全身障害および投与局所様態		
Total Sjs With at Least one AE	5	(27.8)
無力症	2	(11.1)
インフルエンザ様疾患	2	(11.1)

Body System/ Adverse Event	Ro 3300074 1 mg QD Capsule with or without Rifampicin N = 18 No.	(%)
疼痛ＮＯＳ	1	(5.6)
静脈穿刺部位疼痛	1	(5.6)
Total Number of AEs	6	
皮膚および皮下組織障害		
Total Sjs With at Least one AE	4	(22.2)
ざ瘡ＮＯＳ	1	(5.6)
皮膚乾燥	1	(5.6)
そう痒症	1	(5.6)
丘疹	1	(5.6)
皮膚潰瘍	1	(5.6)
Total Number of AEs	5	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Total Sjs With at Least one AE	3	(16.7)
鼻炎ＮＯＳ	2	(11.1)
呼吸困難	1	(5.6)
Total Number of AEs	3	
心臓障害		
Total Sjs With at Least one AE	1	(5.6)
動悸	1	(5.6)
Total Number of AEs	1	
眼障害		
Total Sjs With at Least one AE	1	(5.6)
結膜炎	1	(5.6)
Total Number of AEs	1	
筋骨格系および結合組織障害		
Total Sjs With at Least one AE	1	(5.6)
背部痛	1	(5.6)
Total Number of AEs	1	
精神障害		
Total Sjs With at Least one AE	1	(5.6)
精神分裂病ＮＯＳ	1	(5.6)
Total Number of AEs	1	

MedDRA version 6.0
Source: Module 5.3.3.4 Report NP17040 Table 11

10.3.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

10.3.3.1　死亡

本試験中に死亡は認められなかった。

10.3.3.2　重篤な有害事象

1 例で重篤な有害事象である統合失調症［基本語（PT）：精神分裂病ＮＯＳ］が発現した。

被験者番号 [redacted]（パロバロテン 1 mg を 1 日 1 回投与、リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回投与）：統合失調症

被験者番号 [redacted] は 2[redacted] 歳の男性であった。同被験者には 1 mg のパロバロテンを 1 日 1 回投与し、Day 15 にリファンピシン（600 mg を 1 日 1 回）を追加していた。Day 19 に、悲嘆および不適応行動のため試験を中止した。この時点で、被験者は精神障害の個人歴および家族歴があることを告知したが、スクリーニング時には告知していなかった。被験者によると、被験者の母親は詳細不明の精神障害のため施設に入所していたことがあり、被験者自身は思春期に自殺を試みていた。治験責任医師の報告によると、被験者には、1 年超前に受けたレチノイドによるざ瘡の治療中に気分動揺等の精神障害を発現した記憶はなかった。

試験中止から 12 日後、悲しみを感じ、医師のカウンセリングや治療、支援が必要であったため、治験実施医療機関に来院した。治験責任医師は､被験者に不適応行動があるのを認めた。同日夕方、被験者の精神病エピソードの発現するおそれがあったため、入院となり、精神科医によって「統合失調症の可能性が極めて高い」と診断された。翌日、パロキセチン 20 mg 及びリスペリドン 20 mg の 1 日 1 回投与による治療が開始されたが、同日夜に、被験者が精神科医の助言に反して精神科病棟から離れ、パロキセチン及びリスペリドンによる治療は中止された。治験責任医師は、同事象が治験薬投与とわずかに関連がある可能性がある（remotely related）と評価した。

10.3.3.3　治験薬の投与中止に至った有害事象

1 例（被験者番号 [redacted]）が統合失調症のために治験薬の投与を早期に中止した。この有害事象は重篤であった。

10.3.4　臨床検査値の評価

顕著な臨床検査値異常として、パロバロテンとリファンピシンの併用投与中に 3 例で一過性のリンパ球数減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び／又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）活性の上昇が認められた（追跡調査時の値は標準的な基準範囲内であった)。また、カリウム値の顕著な高値が認められ、治験責任医師により溶血に起因するものと判断された。アミラーゼ及びリパーゼ活性からは、膵臓機能に対するパロバロテンの影響は認められなかった。3 例でクレアチンキナーゼ活性の上昇が認められ、そのうち 2 例はパロバロテン＋リファンピシンの投与中、1 例は追跡調査時の異常値であった。

10.3.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

体温、血圧又は心拍数に顕著な異常が認められた被験者はなく、ECG 異常も認められなかった。

10.4 結論

リファンピシンとパロバロテンとの間に、強力かつ重大な薬物間相互作用が認められた。リファンピシンの存在下では、パロバロテンの全身曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$）がパロバロテン単独投与時の 19%及び 11%に減少した。

リファンピシンの存在下ではシトクロム P450（CYP）3A4 によるパロバロテンの代謝が増加したが、それによる血漿中主代謝物 M2、M3、M4a 及び M4b の $AUC_{0-\tau}$ 値の正味の増加は認められなかった。

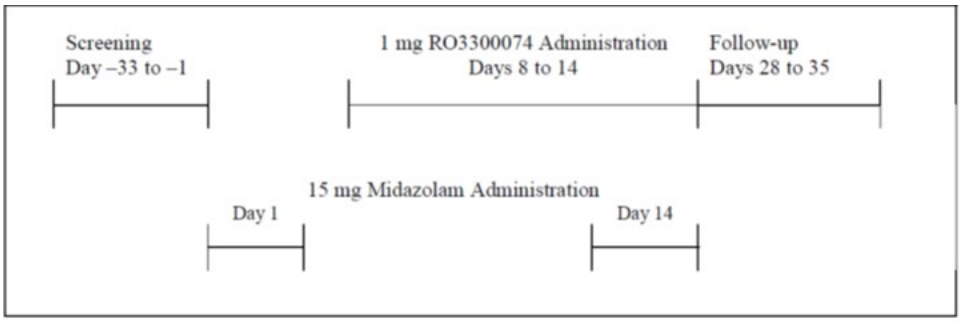
1 mg のパロバロテンを 1 日 1 回 24 日間投与したときの忍容性及びパロバロテンに加えリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 10 日間併用投与したときの忍容性は良好であった。

11 NP17055 試験

（参考資料：M5.3.3.4）

NP17055 試験の概要を表 2.7.6.11-1 に示す。

表 2.7.6.11-1　　NP17055 試験の概要

試験番号	NP17055
標題	健康男性被験者を対象に RO3300074（パロバロテン）がミダゾラムの代謝に及ぼす影響を評価する試験
試験の相	第 1 相
目的	主要目的 健康男性被験者を対象にパロバロテンがミダゾラム（ドルミカム）の薬物動態（PK）に及ぼす影響を検討する。 副次目的 健康男性被験者におけるパロバロテンの安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	NP17055 試験は、健康男性被験者を対象とした単一施設、非盲検、逐次、クロスオーバー試験であった。Day 1 に、組み入れられた全ての被験者にミダゾラムを 15 mg の用量で単回経口投与した。パロバロテンを 1 mg の用量で 1 日 1 回 7 日間経口投与した。Day 14 に、2 回目のミダゾラム 15 mg を単回経口投与した（図 2.7.6.11-1）。 **図 2.7.6.11-1　試験デザイン**  Source: Module 5.3.3.4 Report NP17055 Figure 1
主な選択基準	18～64 歳の健康男性被験者。ボディ・マス・インデックス（BMI）が 18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下。
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：18 例 登録及び解析時：18 例
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号	パロバロテンの 0.5 mg 軟カプセル剤／ロット番号 C204241 1 mg を 1 日 1 回 7 日間投与（Day 8～14） ミダゾラム（ドルミカム）は、1 錠中にミダゾラム 15 mg を含有する錠剤とした。 Day 1 及び Day 14 に 15 mg を 1 日 1 回経口投与
対照治療、用量及び投与方法、ロット番号	該当なし

投与期間	パロバロテン：7 日間（Day 8～14） ミダゾラム（ドルミカム）：14 日間（Day 1 及び Day 14）
評価基準	薬物動態 ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度の PK を評価するため、血液検体を採取した。 PK 用検体は、Day 1 及び Day 14 の投与前並びに投与 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10 及び 24 時間後に採取した。 ミダゾラムを単独投与したとき及びミダゾラムをパロバロテンと併用投与したときの定常状態におけるミダゾラムの最高血漿中濃度（C_{max}）及び投与 0 時間から測定可能濃度までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）を評価した。 加えて、以下に示すミダゾラムの PK パラメータも評価した。 • T_{max}：最高血漿中濃度到達時間 • λ_z：終末相速度定数 • $T_{1/2}$：消失半減期 • CL/F：みかけの全身クリアランス • Vd/F：みかけの分布容積 • 代謝物／ミダゾラムの濃度－時間曲線下面積（AUC）比 安全性 安全性は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図（ECG）に基づいて評価した。
統計手法	ノンコンパートメント解析法により、ミダゾラム及びその代謝物の C_{max}、$T_{1/2}$、AUC_{0-t} 及び T_{max} を算出する。 PK データは一覧表とし、平均値、範囲、標準偏差（SD）及び変動係数（CV）を含む記述的要約統計量で示す。同等性の検定に用いる主要パラメータは、ミダゾラムの単独投与時とパロバロテンとの併用投与時のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの AUC_{0-t} 比及び C_{max} とする。その他の PK パラメータは副次評価項目とする。AUC_{0-t} 及び C_{max} は対数変換して解析する。対数変換したデータを用いて、分散分析（ANOVA）により、投与群の平均値の真の比又は平均値間の真の差の 90%信頼区間（CI）の分散推定値を算出する。 安全性データは、必要に応じて個別の一覧表又は要約表に示す。
治験責任医師及び実施医療機関	1 施設（英国）
治験期間	2003 年 8 月 5 日～2003 年 9 月 11 日

11.1 被験者の内訳及び被験者背景

18 例が本試験に登録され、治験薬の投与を受けた。18 例全例が試験を完了した。試験を中止した被験者はいなかった。

安全性及び PK 解析対象集団には、本試験に参加した 18 例全例を含めた。

人口統計学的特性を表 2.7.6.11-2 に要約する。

治験実施計画書に規定されたとおり、全ての被験者が男性であった。1 例を除く全ての被験者が白人であった。平均年齢は 45.0 歳であった。

表 2.7.6.11-2　　NP17055 試験：ベースライン時の人口統計学的データの要約（全被験者）

	ALL TREATMENTS ALL PERIODS N = 18
Sex	
Male	18 (100%)
Female	−
n	18
Race	
CAUCASIAN	17 (94%)
BLACK	−
ORIENTAL	−
OTHER	1 (6%)
n	18
Age in years	
Mean	45.0
SD	12.03
SEM	2.84
Median	45.5
Min - Max	24 − 63
n	18
Weight in kg	
Mean	80.65
SD	7.959
SEM	1.876
Median	81.90
Min - Max	56.6 – 89.5
n	18
Height in cm	
Mean	177.4
SD	5.56
SEM	1.31
Median	177.0
Min - Max	166 – 189
n	18
Body Mass Index	
Mean	25.57
SD	1.741
SEM	0.410
Median	26.00
Min - Max	20.5 – 28.3
n	18

n represents number of subjects contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values). Percentages not calculated if n < 10.
Source: Module 5.3.3.4 Report NP17055 Table 4

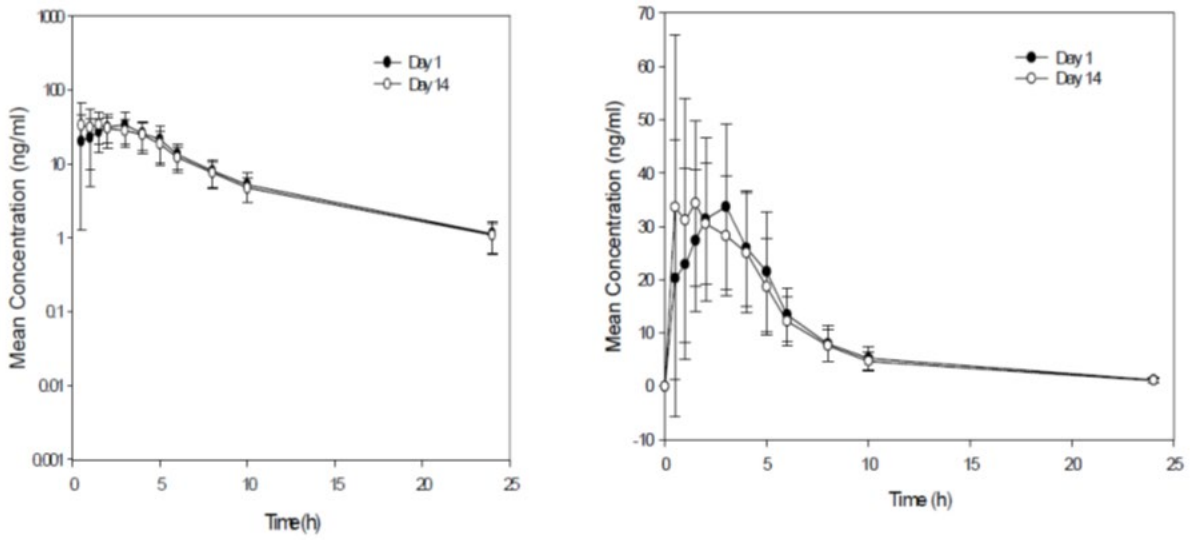
11.2 薬物動態の結果

PK 解析には 18 例全例のデータを含めた。パロバロテンを反復投与したときの定常状態での曝露量は、過去に行われた健康成人を対象とした試験と同程度であった。

11.2.1 ミダゾラムの薬物動態

概して、Day 1（ミダゾラム単独投与時）と Day 14（パロバロテン併用時）の平均ミダゾラム濃度の推移は非常に類似していた（図 2.7.6.11-2）。Day 1 と Day 14 の血漿中ミダゾラム濃度の推移は、各被験者内で比較した場合も類似していた。ミダゾラムの PK パラメータを表 2.7.6.11-3 に示す。

図 2.7.6.11-2 NP17055 試験：Day 1（ミダゾラム単独）及び Day 14（パロバロテンと併用）の単回投与後のミダゾラムの平均血漿中濃度（PK 解析対象集団）



Source: Module 5.3.3.4 Report NP17055 Figure 2

表 2.7.6.11-3　NP17055 試験：Day 1（ミダゾラム単独）及び Day 14（パロバロテンと併用）の単回投与後のミダゾラムの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Parameter (Units)	Midazolam Administratio n	N	Mean ± SD	Min	Max	CV (%)	Geometr ic Mean
C_{max} (ng/mL)	Alone	18	46.2 ± 17.2	27.0	97.1	37.4	43.7
	With RO3300074	18	50.8 ± 17.5	25.1	98.4	34.5	48.2
T_{max} (h)	Alone	18	2.3 ± 1.3	0.5	5.0	57.7	1.9
	With RO3300074	18	2.0 ± 1.5	0.5	5.0	75.3	1.4
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	Alone	18	216 ± 77.3	120	401	35.7	204
	With RO3300074	18	215 ± 58.1	117	302	27.1	207
AUC_{0-t}: ratio metabolite/midazolam	Alone	18	0.26 ± 0.09	0.11	0.43	33.1	0.25
	With RO3300074	18	0.26 ± 0.07	0.14	0.41	27.5	0.25
$t_{1/2}$ (h)	Alone	18	4.44 ± 1.55	1.73	7.00	34.9	4.13
	With RO3300074	18	4.68 ± 1.30	2.26	6.66	27.8	4.47
CL/F (L/h)	Alone	18	74 ± 24	36	114	32.4	70
	With RO3300074	18	72 ± 21	48	118	28.6	69
V/F (L)	Alone	18	442 ± 150	245	781	33.8	418
	With RO3300074	18	465 ± 143	274	890	30.7	447

Source: Module 5.3.3.4 Report NP17055 Table 6

C_{max} の 90%CI の上限（131%）は 80%～125%の生物学的同等性の範囲をわずかに超えていたが、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-t} 比の調整済み平均値の 90%CI は生物学的同等性の範囲内であった（表 2.7.6.11-4）。ミダゾラムを単独投与又はパロバロテンと併用投与したときの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-t} 比の最小二乗平均値の比は 1 に極めて近かった。C_{max} の最小二乗平均値は、ミダゾラムとパロバロテンとの併用投与時にミダゾラム単独投与時よりもわずかに高値であった（表 2.7.6.11-4）。しかし、Day 1 と Day 14 とで AUC_{0-t} には有意な変化がなかったことから示されるように、ミダゾラムの総曝露量は同じであったため、この増加は臨床的に重要ではないと考えられる。また、もう 1 つの重要なこととして、ミダゾラムの代謝の変化を示す非常に感度の高い指標である 1-ヒドロキシミダゾラムとミダゾラムの AUC_{0-t} 比に有意な変化は認められなかった（11.2.2 項）。これらのデータにより、パロバロテンはミダゾラムの代謝に重大な影響を及ぼさないことが示された。

表 2.7.6.11-4　NP17055 試験：Day 1（ミダゾラム単独）と Day 14（パロバロテンと併用）の単回投与後のミダゾラムの PK パラメータを比較した統計解析（PK 解析対象集団）

PK parameter	Midazolam Administration	Least Squares Means	Ratio a of Least Squares Means (%)	90% Confidence Intervals (%)	Conclusion
C_{max} (ng/mL)	Alone with RO3300074	43.73 48.16	– 110	– (93 to 131)	No Equivalence
$AUC_{0-\tau}$ (h·ng/mL)	Alone With RO3300074	203.9 206.8	– 101	– (93 to 111)	Equivalence
$AUC_{0-\tau}$ ratio metabolite/midazolam	Alone With RO3300074	0.248 0.249	– 100	– (91 to 111)	Equivalence

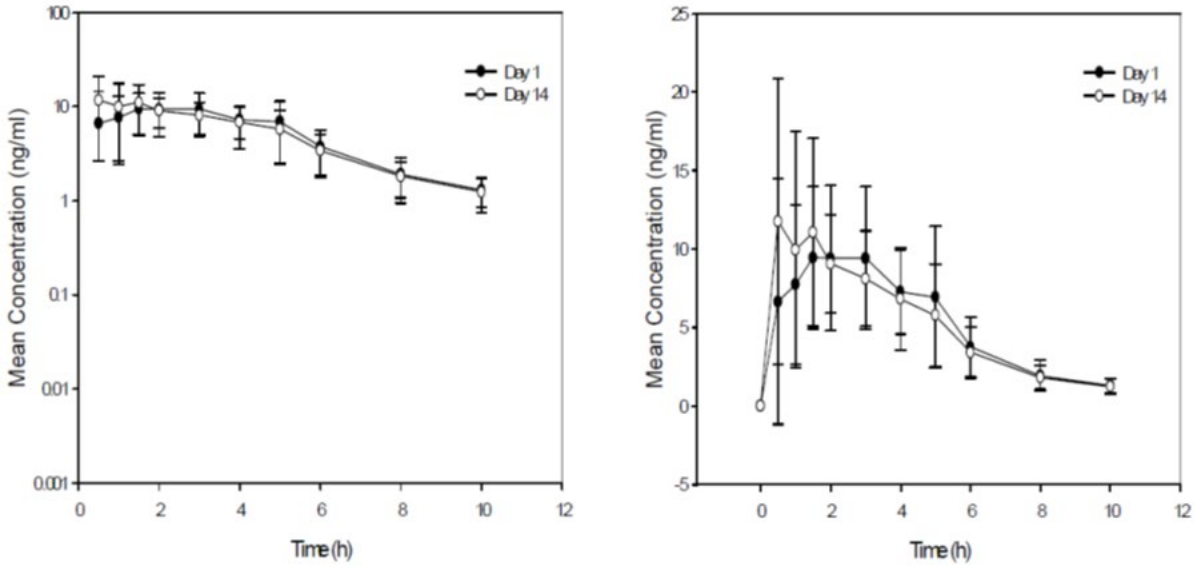
Source: Module 5.3.3.4 Report NP17055 Table 9

11.2.2　ミダゾラムの代謝物の薬物動態：1-ヒドロキシミダゾラム

パロバロテンの存在下と非存在下での 1-ヒドロキシミダゾラムの平均血漿中濃度の推移は極めて類似しており、ミダゾラムの推移と一致した（図 2.7.6.11-3）。

1-ヒドロキシミダゾラムの PK パラメータ（C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t}、$T_{1/2}$）は、パロバロテンの存在下と非存在下で極めて類似していた（表 2.7.6.11-5）。本代謝物のデータの正式な統計比較は実施しなかったが、AUC_{0-t} は Day 1 と Day 14 とで極めて類似していた（52.0 ± 13.3 対 52.2 ± 9.9）。本代謝物の C_{max} は Day 14 にわずかに増加したが、臨床的に問題となる程度ではなかった。パロバロテンの存在下ではミダゾラム及び本代謝物の両方の C_{max} がわずかに増加していることから、相互作用はないことが示唆される。パロバロテンがシトクロム P450（CYP）3A4 による代謝に関してミダゾラムと競合しているのであれば、ミダゾラムの曝露量が増加し、代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラムの曝露量が減少したと予想される。

図 2.7.6.11-3　　NP17055 試験：Day 1（ミダゾラム単独）及び Day 14（パロバロテンと併用）の 1-ヒドロキシミダゾラムの平均血漿中濃度（PK 解析対象集団）



Source: Module 5.3.3.4 Report NP17055 Figure 4

表 2.7.6.11-5　　NP17055 試験：Day 1（ミダゾラム単独）及び Day 14（パロバロテンと併用）の 1-ヒドロキシミダゾラムの PK パラメータの平均値（PK 解析対象集団）

Parameter (Units)	1-hydroxymidazolam	N	Mean ± SD	Min	Max	CV (%)	Geometric Mean
C_{max} (ng/mL)	Alone	18	14.5 ± 5.1	8.1	28.3	35.5	13.7
	With RO3300074	18	16.3 ± 5.0	9.3	26.8	30.8	15.6
T_{max} (h)	Alone	18	2.3 ± 1.4	0.5	5.0	60.7	1.9
	With RO3300074	18	1.8 ± 1.4	0.5	5.0	76.1	1.3
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	Alone	18	52.0 ± 13.3	33.0	93.0	25.7	50.6
	With RO3300074	18	52.2 ± 9.90	37.4	75.3	18.9	51.4
$t_{1/2}$ (h)	Alone	18	2.55 ± 0.70	1.32	4.00	27.6	2.46
	With RO3300074	18	3.02 ± 1.43	1.28	7.96	47.4	2.80

Source: Module 5.3.3.4 Report NP17055 Table 7

11.2.3　パロバロテン及びその代謝物の薬物動態

Day 14 のデータから算出したパロバロテン並びにその代謝物である RO3304835（M2）、RO3305210（M3）、RO3304974（M4a）及び RO3305659（M4b）の曝露量パラメータを表 2.7.6.11-6 に示す。リファンピシン及びケトコナゾールを用いた先行試験と比較すると、ミダゾラムはパロバロテンと代謝物の C_{max}、定常状態での投与間隔における濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\tau}$）又は $AUC_{0-\tau}$ 比に影響を及ぼさないようであった。薬物代謝の変化を示す最も感度の高い指標である $AUC_{0-\tau}$ 比の大きさは過去のデータと極めて類似しており、順序も同じく M3、M4b、M2、M4a の順であった。

ミダゾラムがパロバロテンの PK パラメータに及ぼす影響を、過去のデータとの比較によっても検討した。正式な統計解析は実施しなかった。パロバロテンの C_{max}、$AUC_{0-\tau}$、及び代謝物とパロバロテンの $AUC_{0-\tau}$ 比の値は、リファンピシン及びケトコナゾールを用いて実施したパロバロテンの 2 件の先行臨床試験で報告された値と同程度であった。代謝物とパロバロテンの $AUC_{0-\tau}$ 比の値は、その大きさがこれまでに報告された値と非常に類似しており、順序も同じく M3、M4b、M2、M4a の順であった。これらの結果により、ミダゾラムとパロバロテンとの間に代謝的相互作用がないことがさらに裏付けられた。

表 2.7.6.11-6　NP17055 試験：パロバロテン、RO3304835（M2）、RO3305210（M3）、RO3304974（M4a）及び RO3305659（M4b）の PK パラメータの平均値（PK 解析対象集団）

Analyte	PK Parameter	Mean ± SD	Historical Data [a]	Historical Data [b]
RO3300074	C_{max}	8.97 ± 3.05	8.32 ± 2.55	10.5 ± 2.96
	$AUC_{0-\tau}$	46.3 ± 13.6	41.2 ± 12.1	52.7 ± 15.5
RO3304835 (M2)	C_{max}	1.79 ± 0.76	2.11 ± 0.87	2.32 ± 1.01
	$AUC_{0-\tau}$	10.4 ± 4.88	12.5 ± 3.57	14.1 ± 6.15
	$AUC_{0-\tau}$ ratio	0.23 ± 0.13	0.31 ± 0.09	0.27 ± .09
RO3305210 (M3)	C_{max}	3.63 ± 2.03	4.60 ± 2.48	4.51 ± 1.67
	$AUC_{0-\tau}$	21.9 ± 11.39	26.7 ± 8.86	30.2 ± 13.7
	$AUC_{0-\tau}$ ratio	0.49 ± 0.29	0.68 ± 0.26	0.56 ± 0.26
RO3304974 (M4a)	C_{max}	0.776 ± 0.40	1.15 ± 0.46	1.03 ± 0.49
	$AUC_{0-\tau}$	9.35 ± 5.40	12.2 ± 6.02	13.2 ± 8.82
	$AUC_{0-\tau}$ ratio	0.22 ± 0.16	0.30 ± 0.12	0.23 ± 0.11
RO3305659 (M4b)	C_{max}	1.10 ± 0.64	1.54 ± 0.58	1.39 ±0.55
	$AUC_{0-\tau}$	15.1 ± 10.4	19.0 ± 8.06	20.3 ± 11.8
	$AUC_{0-\tau}$ ratio	0.36 ± 0.33	0.47 ± 1.23	0.37 ± 0.24

a　NP17040. Study to investigate the influence of rifampicin on the pharmacokinetics of RO3300074 in healthy male subjects. RR 1010704. 2004.
b　NP17041. Study to investigate the influence of ketoconazole on the pharmacokinetics of RO3300074 in healthy male subjects. RR 1010705. 2004.
Source: Module 5.3.3.4 Report NP17055 Table 8

11.3 安全性の結果

安全性データの解析は、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者を対象として実施した。18 例全例のデータを安全性解析に含めた。

11.3.1　曝露状況

18 例全例に、治験実施計画書で計画されたとおり、パロバロテンを 7 回（1 回 1 mg）及びミダゾラムを 2 回（1 回 15 mg）投与した。

11.3.2 有害事象

11.3.2.1 有害事象の概要

有害事象の要約を表 2.7.6.11-7 に示す。

2 例以上の被験者で報告された有害事象は、静脈穿刺部位内出血又は静脈穿刺部位炎症（4/18）、浮動性めまい（3/18）、カテーテル留置部位炎症（2/18）、発疹（2/18）、頭痛（2/18）及び関節痛（2/18）であった。計 29 件の有害事象のうち、7 件［異常な夢、関節痛（2 例）、下痢、浮動性めまい、歯膿瘍及び坐骨神経痛］は中等度であり、残りの有害事象は全て軽度と判断された。これらの有害事象のうち 9 件［霧視、尿量増加、そう痒症、浮動性めまい（3 例）、鼓腸、頭痛及び落ち着きのなさ］は治験責任医師により治験薬とわずかに関連がある可能性がある（remotely related）又は関連あるかもしれない（possibly related）と判断された。いずれの有害事象も後遺症なく回復した。

表 2.7.6.11-7 NP17055 試験：器官分類別の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Body System/ Adverse Event	MIDAZOLAM 15 MG PO SD TABLET N = 18		MIDAZOLAM 15 MG PO SD TABLET RO3300074 1 MG PO SD CAPSULE N = 18		RO3300074 1 MG PO SD CAPSULE N = 18	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Total Subjects with at Least one AE	8	(44)	4	(22)	11	(61)
Total Number of AEs	12		4		13	
一般・全身障害および投与部位の状態						
Total Subjects With at Least one AE	2	(11)	1	(6)	4	(22)
静脈穿刺部位内出血	-		-		3	(17)
カテーテル留置部位炎症	-		1	(6)	1	(6)
嗜眠	1	(6)	-		-	
静脈穿刺部位炎症	1	(6)	-		-	
Total Number of AEs	2		1		4	
神経系障害						
Total Subjects With at Least one AE	1	(6)	2	(11)	3	(17)
浮動性めまい	1	(6)	1	(6)	1	(6)
頭痛	-		-		2	(11)
坐骨神経痛	-		1	(6)	-	
Total Number of AEs	1		2		3	
皮膚および皮下組織障害						
Total Subjects With at Least one AE	3	(17)	-		2	(11)
発疹	2	(11)	-		-	
皮膚疼痛	-		-		1	(6)
そう痒症	-		-		1	(6)
斑状皮疹	1	(6)	-		-	
Total Number of AEs	3		-		2	

Body System/ Adverse Event	MIDAZOLAM 15 MG PO SD TABLET N = 18		MIDAZOLAM 15 MG PO SD TABLET RO3300074 1 MG PO SD CAPSULE N = 18		RO3300074 1 MG PO SD CAPSULE N = 18	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
胃腸障害						
Total Subjects With at Least one AE	1	(6)	-		2	(11)
下痢	1	(6)	-		-	
鼓腸	-		-		1	(6)
悪心	-		-		1	(6)
Total Number of AEs	1		-		2	
感染症および寄生虫症						
Total Subjects With at Least one AE	1	(6)	1	(6)	-	
下気道感染	1	(6)	-		-	
歯膿瘍	-		1	(6)	-	
Total Number of AEs	1		1		-	
筋骨格系および結合組織障害						
Total Subjects With at Least one AE	1	(6)	-		1	(6)
関節痛	1	(6)	-		1	(6)
Total Number of AEs	1		-		1	
精神障害						
Total Subjects With at Least one AE	2	(11)	-		-	
異常な夢	1	(6)	-		-	
落ち着きのなさ	1	(6)	-		-	
Total Number of AEs	2		-		-	
眼障害						
Total Subjects With at Least one AE	1	(6)	-		-	
霧視	1	(6)	-		-	
Total Number of AEs	1		-		-	
臨床検査						
Total Subjects With at Least one AE	-		-		1	(6)
尿量増加	-		-		1	(6)
Total Number of AEs	-		-		1	

MedDRA version 5.1
Translated with MEdDRA/J version 21.0
Source: Module 5.3.3.4 Report NP17055 Table 10

11.3.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

11.3.3.1　死亡

本試験中に死亡は認められなかった。

11.3.3.2　重篤な有害事象

本試験中に重篤な有害事象は発現しなかった。

11.3.3.3　治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験中に治験薬の投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

11.3.4　臨床検査値の評価

臨床検査結果には、1 件のリンパ球数減少を除き、その他の重要な変化は認められなかった。

リンパ球数減少は 1 例でミダゾラム投与の 7 日後に認められた。この被験者に投与された併用薬はパラセタモールのみであった。

11.3.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

ECG の異常はなく、バイタルサインの異常も記録されなかった。

11.4 結論

本臨床試験では、パロバロテンとミダゾラムとの間に問題となる薬物動態学的相互作用は認められなかった。したがって、今後パロバロテンを他の CYP3A4 基質薬と併用する際に、問題となる相互作用は予想されない。ミダゾラムはパロバロテンの PK に影響を及ぼさなかった。

12 NP21025 試験

（参考資料：M5.3.3.4）

NP21025 試験の概要を表 2.7.6.12-1 に示す。

表 2.7.6.12-1　　NP21025 試験の概要

試験番号	NP21025
標題	健康男性被験者を対象にプレドニゾンが RO3300074（パロバロテン）の薬物動態に及ぼす影響を検討する試験
試験の相	第 1 相
目的	主要目的 健康男性被験者を対象にプレドニゾンがパロバロテンの薬物動態（PK）に及ぼす影響を検討する。 副次目的 健康男性被験者を対象にパロバロテンがプレドニゾンの PK に及ぼす影響を検討する。 健康男性被験者におけるパロバロテンの安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本試験は、18 歳から 64 歳の健康男性被験者を対象とした非盲検、1-sequence 試験であった。Day 1 及び Day 9 にプレドニゾン 40 mg を単回投与し、Day 2 から Day 9 まで 5 mg のパロバロテンを反復投与した。Day 1、8 及び 9 の治験薬投与前及び投与後に PK 解析用の血液検体を採取し、Day 10 の朝に PK 解析用の最終血液検体を採取した。Day 16～23 の間に 1 回、追跡調査来院を実施した（図 2.7.6.12-1）。 **図 2.7.6.12-1　NP21025 試験：試験デザイン** **Screening** / **Treatment A** / **Treatment B** / **Treatment C** / **Follow Up** Days −28 to −3 / Day 1 / Days 2 to 8 / Day 9 / Days 16 to 23 5mg RO3300074 / 5mg RO3300074 40mg Prednisone 40mg Prednisone Source: Module 5.3.3.4 Report NP21025 Figure 1
主な選択基準	18～64 歳の健康男性被験者
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：22 例 解析時：22 例
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号	パロバロテンの 2.5 mg 軟カプセル剤／ロット番号 C213455 及び 76162 Day 2 から Day 9 まで 5 mg のパロバロテンを連日投与 プレドニゾン 20 mg 錠：市販品／ロット番号 87874 Day 1 及び Day 9 に 40 mg のプレドニゾンを投与
対照治療、用量及び投与方法、ロット番号	該当なし

投与期間	Day 2 から Day 9 まで、標準的な朝食の摂取後に 5 mg のパロバロテン（2.5 mg カプセル×2 個）を約 240 mL の水とともに経口投与した。 Day 1 及び Day 9 に、標準的な朝食の摂取後に 40 mg のプレドニゾンを（20 mg 錠×2 個）を約 240 mL の水とともに経口投与した。Day 9 には、最初にプレドニゾン、続いてパロバロテンを服用することとした。
評価基準	薬物動態 Day 1 の投与前並びに投与 1、2、3、4、6、8、10、12、16 及び 24 時間後に PK 検体を採取した。 Day 8 及び Day 9 の投与前並びに投与 1、2、3、4、6、8、10、12、16 及び 24 時間後に PK 検体を採取した。Day 9 には、パロバロテン用の検体のみ、24 時間後時点と投与前時点が同時点であった。 Day 10 には、パロバロテンのみの PK 解析用検体を朝に 1 回、プレドニゾンの PK 解析用検体を朝に 1 回採取した。 PK の評価項目は以下のパラメータとした。 • パロバロテンの最高血漿中濃度（C_{max}）、投与 0 から 24 時間後までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、最低血漿中濃度（C_{min}）、みかけの全身クリアランス（CL/F） • パロバロテンの代謝物の C_{max}、AUC_{0-24}、T_{max}、C_{min} • プレドニゾンの C_{max}、AUC_{0-24}、投与 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）、消失半減期（$T_{1/2}$）、T_{max}、CL/F • プレドニゾロンの C_{max}、AUC_{0-24}、AUC_{0-inf}、$T_{1/2}$、T_{max} 安全性 • 有害事象 • 臨床検査値異常 • バイタルサイン • 心電図（ECG）
統計手法	正式な統計学的仮説検定は計画しなかった。パロバロテンの PK に対するプレドニゾンの影響及びプレドニゾンの PK に対するパロバロテンの影響を、対数変換した変数［濃度－時間曲線下面積（AUC）及び C_{max}］に対する分散分析（ANOVA）モデルを用いて評価した。対応する幾何平均値の比（すなわち、試験レジメンと対照レジメンの比）の 90%信頼限界を算出し、対照レジメンに対する割合として表した。比の 90%信頼区間（CI）が同等性区間内（80%～125%）であった場合、2 つのレジメンは同等とみなした。
治験責任医師及び実施医療機関	1 施設（米国）
治験期間	2007 年 3 月 28 日～2007 年 5 月 17 日

12.1 被験者の内訳及び被験者背景

22 例が本試験に登録され、治験薬の投与を受けた。

治験薬の投与を早期に中止した被験者はなく、全例が試験を完了した。

PK 解析には 22 例全例のデータを含めた。

人口統計学的特性を表 2.7.6.12-2 に要約する。

被験者は全て男性であった。22 例のうち 16 例（73%）が白人であり、4 例が黒人、1 例がアメリカインディアン、1 例がニカラグア人であった。平均年齢は 39.1 歳（範囲：22～64 歳）、ボ

ディ・マス・インデックス（BMI）の平均値は 25.6（範囲：19.8～29.7）であった。全例が非喫煙者であった。

表 2.7.6.12-2　　NP21025 試験：ベースライン時の人口統計学的データの要約（全被験者）

	ABC **N = 22**
Sex	
Male	22 (100%)
Female	–
n	22
Race	
AMERICAN-INDIAN	1 (5%)
BLACK	4 (18%)
CAUCASIAN	16 (73%)
NICARAGUA	1 (5%)
n	22
Age in years	
Mean	39.1
SD	11.86
SEM	2.53
Median	40.0
Min - Max	22 – 64
n	22
Weight in kg	
Mean	73.7
SD	10.61
SEM	2.26
Median	72.5
Min - Max	51 – 91
n	22
Height in cm	
Mean	169.5
SD	7.94
SEM	1.69
Median	170.0
Min - Max	152 – 191
n	22
Body Mass Index	
Mean	25.60
SD	2.915
SEM	0.622
Median	25.25
Min - Max	19.8 – 29.7
n	22
Smoking (Y/N)	
No	22 (100%)
n	22

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values). Percentages not calculated if n < 10.
Source: Module 5.3.3.4 Report NP21025 Table 5

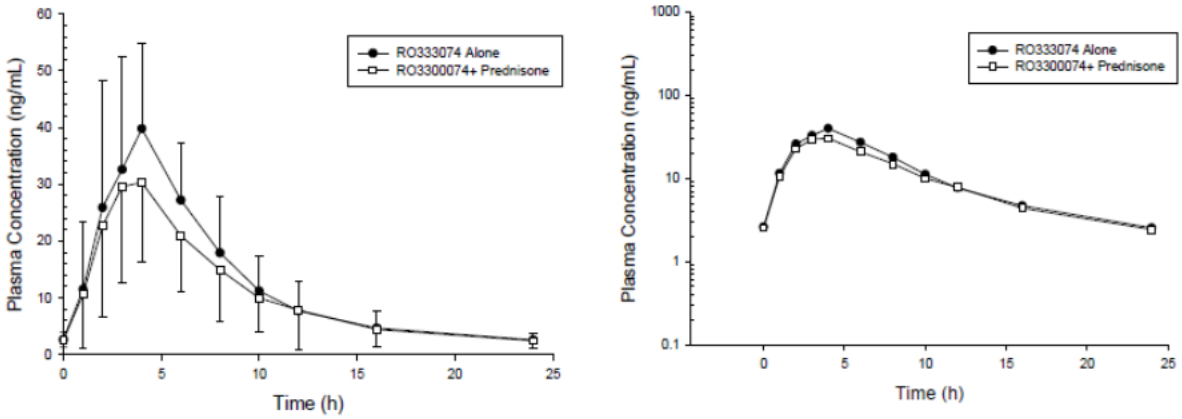
12.2 薬物動態の結果

PK 解析には 22 例全例のデータを含めた。パロバロテンを連日投与したときの定常状態での曝露量は、過去に行われた健康被験者を対象とした試験と同程度であった。

12.2.1 パロバロテンの薬物動態

健康男性被験者にプレドニゾン（40 mg を単回投与）の併用下又は非併用下で標準的な朝食摂取後 30 分以内に 5 mg のパロバロテンを反復投与したときのパロバロテンの平均血漿中濃度の推移及び PK パラメータをそれぞれ図 2.7.6.12-2（線形スケール及び対数スケール）及び表 2.7.6.12-3 に示す。

図 2.7.6.12-2 NP21025 試験：プレドニゾン（40 mg を単回投与）の併用下又は非併用下で 5 mg のパロバロテンを反復投与したときのパロバロテンの平均血漿中濃度の推移（PK 解析対象集団）



Source: Module 5.3.3.4 Report NP21025 Figure 2

表 2.7.6.12-3　NP21025 試験：プレドニゾン（40 mg を単回投与）の併用下又は非併用下で 5 mg のパロバロテンを反復投与したときのパロバロテンの PK パラメータの平均値（PK 解析対象集団）

Treatment	Statistics	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h·ng/mL)	T_{max} (h)	C_{min} (ng/mL)	CL/F (L/h)
RO3300074 Alone	N	22	22	22	22	22
	Mean	43.7	304	3.68	2.05	18.8
	SD	17.3	114	1.04	1.00	7.59
	Min	19.4	115	2.00	0.573	8.31
	Median	39.0	280	4.00	1.90	17.9
	Max	94.5	602	6.00	4.34	43.4
	CV%	39.5	37.7	28.3	48.8	40.4
	Geometric Mean	40.8	285	3.54	1.81	17.6
RO3300074+Prednisone	N	22	22	22	22	22
	Mean	37.7	260	3.45	2.19	21.5
	SD	11.5	85.5	1.26	1.17	7.99
	Min	11.5	133	2.00	0.645	10.8
	Median	38.2	268	3.00	1.93	18.7
	Max	61.7	462	6.00	5.76	37.7
	CV%	30.7	32.9	36.5	53.6	37.1
	Geometric Mean	35.5	246	3.25	1.92	20.3

Source: Module 5.3.3.4 Report NP21025 Table 6

40 mg のプレドニゾンを単回投与したとき、パロバロテンの定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24} は約 14%低下した。C_{max} 及び AUC_{0-24} の調整済み幾何平均値の比の 90%CI は 80%～125%の生物学的同等性の範囲を超えていた。したがって、プレドニゾンを併用投与したときの定常状態におけるパロバロテンの最高濃度及び総曝露量はパロバロテンを単独投与した場合と同等ではなく、わずかに低値であった（表 2.7.6.12-4）。

表 2.7.6.12-4　NP21025 試験：Day 8（パロバロテン単独投与時）と Day 9（プレドニゾン併用投与時）の定常状態におけるパロバロテンの PK パラメータを比較した統計解析（PK 解析対象集団）

Parameter (Units)	RO3300074 Treatment	Geometric Least Squares Means	Ratio[a] of Geometric Least Squares Means (%)	90% Confidence Interval (%)
C_{max} (ng/mL)	Alone	40.83	–	–
	With prednisone	35.53	87	72 to 105
AUC_{0-24} (h·ng/mL)	Alone	284.61	–	–
	With prednisone	246.49	87	76 to 99

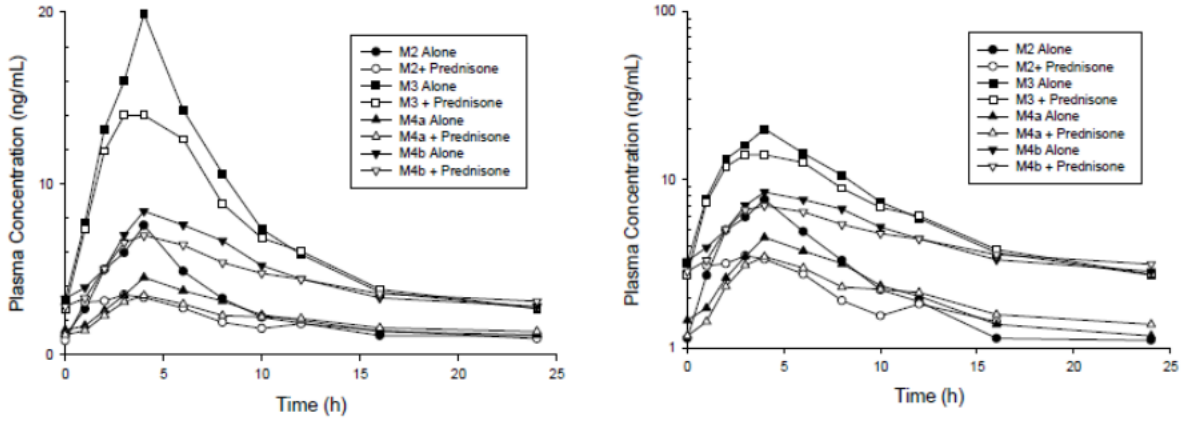
[a] Ratio for RO3300074 with prednisone (day 9) over RO3300074 alone (day 8).
Source: Module 5.3.3.4 Report NP21025 Table 10

12.2.2　パロバロテンの代謝物の薬物動態

健康男性被験者にプレドニゾン（40 mg を単回投与）の併用下又は非併用下で 5 mg のパロバロテンを反復投与したときのパロバロテンの代謝物 M2、M3、M4a 及び M4b の平均血漿中濃度の推移及び PK パラメータをそれぞれ図 2.7.6.12-3（線形スケール及び対数スケール）及び表 2.7.6.12-5 に示す。

パロバロテンの PK で観察されたと同様に、パロバロテンをプレドニゾンと併用投与したときの代謝物 M2、M3、M4a 及び M4b の平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ はパロバロテンの単独投与時よりも低値であった。

図 2.7.6.12-3　NP21025 試験：プレドニゾン（40 mg を単回投与）の併用下又は非併用下で 5 mg のパロバロテンを反復投与したときのパロバロテンの代謝物 M2、M3、M4a 及び M4b の平均血漿中濃度の推移（PK 解析対象集団）



Source: Module 5.3.3.4 Report NP21025 Figure 3

表 2.7.6.12-5　NP21025 試験：プレドニゾン（40 mg を単回投与）の併用下又は非併用下で 5 mg のパロバロテンを反復投与したときのパロバロテンの代謝物 M2、M3、M4a 及び M4b の PK パラメータの平均値（PK 解析対象集団）

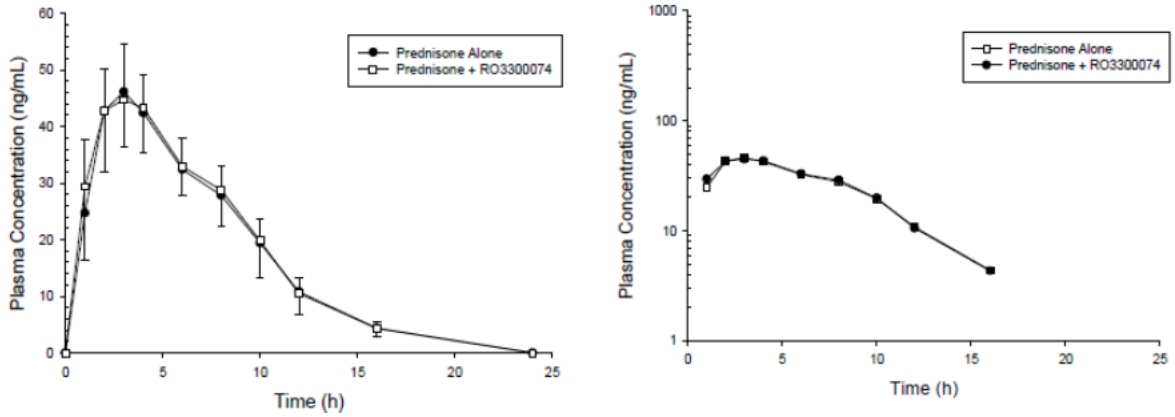
Treatment	Statistics	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h·ng/mL)	T_{max} (h)	C_{min} (ng/mL)
M2 Alone	N	22	22	22	22
	Mean	8.69	63.2	0.806	3.68
	SD	3.43	30.9	0.622	1.46
	CV%	39.5	48.9	77.2	39.7
M2 + Prednisone	N	22	22	22	22
	Mean	7.03	60.2	0.926	3.55
	SD	3.48	35.5	0.717	2.36
	CV%	49.6	59.0	77.4	66.7
M3 Alone	N	22	22	22	22
	Mean	22.1	183	2.33	3.59
	SD	8.54	77.4	1.37	1.37
	CV%	38.6	42.3	58.6	38.1
M3 + Prednisone	N	22	22	22	22
	Mean	18.9	164	2.38	3.82
	SD	8.25	78.3	1.44	2.40
	CV%	43.7	47.8	60.6	62.9
M4a Alone	N	22	22	22	22
	Mean	4.85	52.8	1.01	4.41
	SD	2.20	33.5	0.899	1.22
	CV%	45.4	63.4	88.9	27.7
M4a + Prednisone	N	22	22	22	22
	Mean	4.15	48.9	1.05	4.82
	SD	2.33	33.8	0.991	2.38
	CV%	56.1	69.2	93.9	49.5
M4b Alone	N	22	22	22	22
	Mean	9.20	114	2.42	4.68
	SD	3.88	61.5	1.62	1.46
	CV%	42.2	54.0	66.9	31.2
M4b + Prednisone	N	22	22	22	22
	Mean	8.10	107	2.50	4.64
	SD	3.74	63.7	1.93	2.48
	CV%	46.2	59.5	77.2	53.5

Source: Module 5.3.3.4 Report NP21025 Table 7

12.2.3　プレドニゾン及びプレドニゾロンの薬物動態

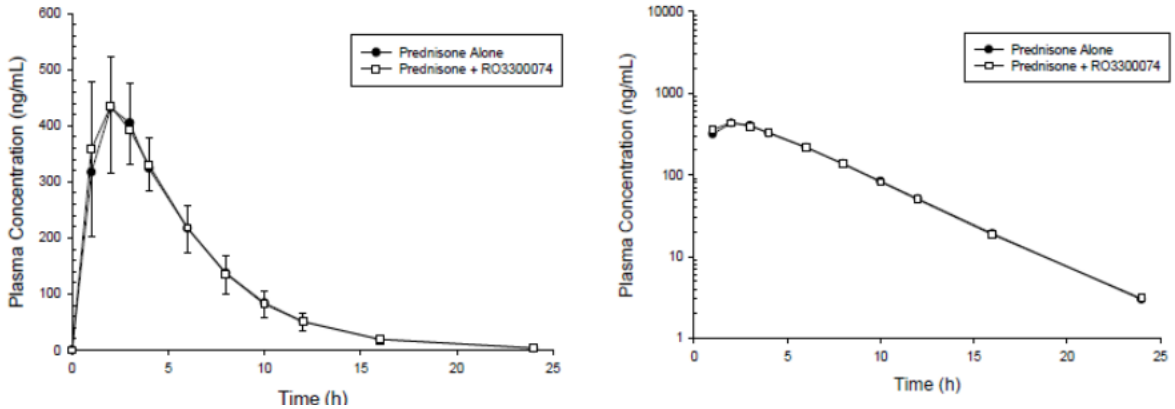
健康男性被験者に 40 mg のプレドニゾンをパロバロテン（5 mg を反復投与）の併用下又は非併用下で標準的な朝食後 30 分以内に単回投与したときのプレドニゾン及びプレドニゾロンの平均血漿中濃度の推移と PK パラメータをそれぞれ図 2.7.6.12-4 及び図 2.7.6.12-5（線形スケール及び対数スケール）並びに表 2.7.6.12-6 及び表 2.7.6.12-7 に示す。

図 2.7.6.12-4　NP21025 試験：パロバロテン（5 mg を反復投与）の併用下又は非併用下で 40 mg のプレドニゾンを単回投与したときのプレドニゾンの平均血漿中濃度の推移（PK 解析対象集団）



Source: Module 5.3.3.4 Report NP21025 Figure 4

図 2.7.6.12-5　NP21025 試験：パロバロテン（5 mg を反復投与）の併用下又は非併用下で 40 mg のプレドニゾンを単回投与したときのプレドニゾロンの平均血漿中濃度の推移（PK 解析対象集団）



Source: Module 5.3.3.4 Report NP21025 Figure 5

表 2.7.6.12-6　NP21025 試験：パロバロテン（5 mg を反復投与）の併用下又は非併用下で 40 mg のプレドニゾンを単回投与したときのプレドニゾンの PK パラメータの平均値（PK 解析対象集団）

Treatment	Statistics	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (h·ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	CL/F (L/h)
Prednisone Alone	N	22	22	22	22	22	22
	Mean	47.7	377	396	2.83	2.77	103
	SD	7.48	46.7	49.4	0.331	0.685	14.5
	Min	37	269	276	2.40	2.00	87.7
	Median	46	385	408	2.74	3.00	98.1
	Max	62	430	456	3.80	4.00	145
	CV%	15.7	12.4	12.5	11.7	24.7	14.1
	Geometric Mean	47.1	374	392	2.82	2.69	102
Prednisone+ RO3300074	N	22	22	22	22	22	22
	Mean	48.6	385	403	2.76	2.68	102
	SD	8.66	56.2	60.6	0.365	0.945	16.3
	Min	37	270	277	2.17	1.00	75.4
	Median	48	391	406	2.71	3.00	98.4
	Max	70	498	531	3.59	4.00	144
	CV%	17.8	14.6	15.0	13.2	35.3	16.0
	Geometric Mean	47.9	381	398	2.74	2.50	100

Source: Module 5.3.3.4 Report NP21025 Table 8

表 2.7.6.12-7　NP21025 試験：パロバロテン（5 mg を反復投与）の併用下又は非併用下で 40 mg のプレドニゾンを単回投与したときのプレドニゾロンの PK パラメータの平均値（PK 解析対象集団）

Treatment	Statistics	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (h·ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)
Prednisone Alone	N	22	22	22	22	22
	Mean	486	2790	2800	2.82	2.05
	SD	73.2	418	421	0.197	0.653
	Min	380	2010	2020	2.35	1.00
	Median	501	2890	2910	2.81	2.00
	Max	641	3420	3440	3.10	3.00
	CV%	15.1	15.0	15.0	7.0	31.9
	Geometric Mean	480	2760	2770	2.81	1.93
Prednisone+ RO3300074	N	22	22	22	22	22
	Mean	483	2820	2840	2.87	1.91
	SD	95.5	465	469	0.208	0.750
	Min	372	2030	2040	2.26	1.00
	Median	484	2780	2790	2.85	2.00
	Max	811	3910	3940	3.30	3.00
	CV%	19.8	16.5	16.5	7.2	39.3
	Geometric Mean	475	2790	2800	2.87	1.76

Source: Module 5.3.3.4 Report NP21025 Table 9

パロバロテン併用時のプレドニゾン及びプレドニゾロンの平均 C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$T_{1/2}$、T_{max} 及び CL/F は、プレドニゾン単独投与時と同程度であった。プレドニゾン及びプレドニゾロンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の調整済み幾何平均値の比の 90%CI は 80%～125%の生物学的同等性の範囲内であった。したがって、パロバロテン併用投与時のプレドニゾン及びプレドニゾロンの最高濃度及び総曝露量はプレドニゾン単独投与時と同等であった（表 2.7.6.12-8 及び表 2.7.6.12-9）。

表 2.7.6.12-8　NP21025 試験：プレドニゾン単回投与後の Day 1（プレドニゾン単独投与時）と Day 9（パロバロテン併用時）のプレドニゾンの PK パラメータを比較した統計解析（PK 解析対象集団）

Parameter (Units)	Prednisone Treatment	Geometric Least Squares Means	Ratio [a] of Geometric Least Squares Means (%)	90% Confidence Interval (%)
C_{max}	Alone	47.11	–	–
(ng/mL)	With RO3300074	47.88	102	97 to 107
$AUC_{0\text{-}24}$	Alone	392.31	–	–
(h·ng/mL)	With RO3300074	397.99	101	98 to 105

[a] Ratio for RO3300074 with prednisone (day 9) over RO3300074 alone (day 8).
Source: Module 5.3.3.4 Report NP21025 Table 12

表 2.7.6.12-9　NP21025 試験：プレドニゾン単回投与後の Day 1（プレドニゾン単独投与時）と Day 9（パロバロテン併用時）のプレドニゾロンの PK パラメータを比較した統計解析（PK 解析対象集団）

Parameter (Units)	Prednisone Treatment	Geometric Least Squares Means	Ratio [a] of Geometric Least Squares Means (%)	90% Confidence Interval (%)
C_{max}	Alone	480.39	–	–
(ng/mL)	With RO3300074	474.77	99	93 to 105
$AUC_{0\text{-}24}$	Alone	2770.29	–	–
(h·ng/mL)	With RO3300074	2800.46	101	97 to 105

[a] Ratio for RO3300074 with prednisone (day 9) over RO3300074 alone (day 8).
Source: Module 5.3.3.4 Report NP21025 Table 11

12.3 安全性の結果

安全性データの解析は、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者を対象として実施した。22 例全例のデータを安全性解析に含めた。

12.3.1　曝露状況

各被験者に 5 mg のパロバロテンを 8 回、40 mg のプレドニゾンを 2 回投与した。

12.3.2　有害事象

12.3.2.1　有害事象の概要

計 5 件の有害事象が報告され、報告された事象は、口腔ヘルペス及び口内炎（1 例）、口唇乾燥（1 例）、並びに浮動性めまい及び頭痛（1 例）であった。口内炎及び口唇乾燥は治験責任医師

により治験薬と関連があるかもしれないと判断され、他の 3 件の有害事象は治験薬との関連なしと判断された。5 件の事象は全て軽度であり、後遺症なく回復した（表 2.7.6.12-10）。

表 2.7.6.12-10　　NP21025 試験：被験者番号別有害事象の一覧表

CRTN/Subject No.	Adverse Event (PT)	Intensity	Day of Onset	Duration in days	Trial Treatment			Time after Last Dose days	Relation to Trial Treatmnet	Outcome	Treatment given for AE	Discontinued or Dose Adjusted
					Actually Received	Scheduled Visit	Days on Treatment					
[redacted]	口腔ヘルペス	MILD	6	11	RO3300074 5mg	Period 2	1	< 1	UNRELATED	RESO – NO SEQUEL	NO	NONE
	口内炎	MILD	8	6	RO3300074 5mg	Period 2	1	< 1	POSSIBLE	RESO – NO SEQUEL	NO	NONE
[redacted]	口唇乾燥	MILD	9	< 1	RO3300074 5mg +Prednisone 40mg	Period 2	1	< 1	POSSIBLE	RESO – NO SEQUEL	NO	NONE
[redacted]	浮動性めまい	MILD	9	< 1	RO3300074 5mg	Period 2	1	< 1	UNRELATED	RESO – NO SEQUEL	NO	NONE
	頭痛	MILD	9	< 1	RO3300074 5mg	Period 2	1	< 1	UNRELATED	RESO – NO SEQUEL	NO	NONE

Adverse Event Onset between Time of Very First Drug Intake and 15 day(s) after Drug Intake
MedDRA version 10.0
CRTN = Clinical Research Task Number (Center Number)
Source: Module 5.3.3.4 Report NP21025 Table 13

12.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

12.3.3.1 死亡

本試験中に死亡は認められなかった。

12.3.3.2 重篤な有害事象

本試験中に重篤な有害事象は報告されなかった。

12.3.3.3 治験薬の投与中止に至った有害事象及び臨床検査値異常

本試験中に治験薬投与の早期中止はなかった。

12.3.4 臨床検査値の評価

概して、本試験中に臨床検査パラメータの平均値及び中央値の変化は認められなかった。

12.3.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1 例で、Day 8 に拡張期血圧の上昇が認められた（2 回の測定値：98 mmHg 及び 101 mmHg）。同日のその後、並びに Day 9 及び Day 10 の検査では、測定値は 90 mmHg であった。本試験中に ECG の異常は認められなかった。

12.4 結論

プレドニゾン 40 mg を単回投与したとき、パロバロテンの定常状態での C_{max} 及び AUC_{0-24} はわずかに（約 14%）低下した。プレドニゾン 40 mg の単回投与がパロバロテンの PK に及ぼす影響は、臨床的に重要ではないと考えられる。

パロバロテンはプレドニゾン及びプレドニゾロンの PK に影響を及ぼさなかった。

健康被験者に 5 mg のパロバロテンを単独投与時又は 40 mg のプレドニゾンと併用投与時で、臨床的に問題となる安全性所見は認められなかった。

13 PVO-1A-103 試験

（評価資料：M5.3.4.1）

PVO-1A-103 試験の概要を表 2.7.6.13-1 に示す。

表 2.7.6.13-1　　PVO-1A-103 試験の概要

<table>
<tr><td>試験番号</td><td>PVO-1A-103</td></tr>
<tr><td>標題</td><td>治療用量及び治療用量を上回る用量のパロバロテンが心電図パラメータに及ぼす影響を評価する Thorough QT 試験</td></tr>
<tr><td>試験の相</td><td>第 1 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>主要目的
• 治療用量及びそれを上回る用量のパロバロテンが心拍数（HR）を用いて Fridericia の式で補正した QT 間隔（QTcF）に及ぼす影響を評価する。
副次目的
• 治療用量又はそれを上回る用量のパロバロテンがその他の心電図（ECG）パラメータ（HR、PR 間隔、QRS 間隔、治験薬投与下で発現した T 波の形態、及び U 波の出現）に及ぼす影響を評価する。
• 400 mg の経口モキシフロキサシンを陽性対象として用い、本試験が QTc に対するわずかな影響を検出する分析感度を有することを証明する。
• 治療用量又はそれを上回る用量で単回投与したときのパロバロテンの薬物動態（PK）を評価する。
• 治療用量又はそれを上回る用量で単回投与したときのパロバロテンの安全性及び忍容性を評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>本試験は、無作為化、部分的二重盲検、プラセボ及び陽性対照、4-way クロスオーバー、thorough QT（TQT）試験であった。被験者を 12 種類のシークエンスのいずれか 1 つに無作為に割り付け、各投与間に 5 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。各投与期に 4 種類の治験薬のうち 1 種類を投与し、各治験薬を 1 回投与した。
<table>
<tr><th>Sequence</th><th>Period 1</th><th>Period 2</th><th>Period 3</th><th>Period 4</th></tr>
<tr><td>1</td><td>T</td><td>ST</td><td>P</td><td>M</td></tr>
<tr><td>2</td><td>ST</td><td>M</td><td>T</td><td>P</td></tr>
<tr><td>3</td><td>P</td><td>T</td><td>M</td><td>ST</td></tr>
<tr><td>4</td><td>M</td><td>P</td><td>ST</td><td>T</td></tr>
<tr><td>5</td><td>ST</td><td>P</td><td>T</td><td>M</td></tr>
<tr><td>6</td><td>P</td><td>M</td><td>ST</td><td>T</td></tr>
<tr><td>7</td><td>T</td><td>ST</td><td>M</td><td>P</td></tr>
<tr><td>8</td><td>M</td><td>T</td><td>P</td><td>ST</td></tr>
<tr><td>9</td><td>P</td><td>T</td><td>ST</td><td>M</td></tr>
<tr><td>10</td><td>T</td><td>M</td><td>P</td><td>ST</td></tr>
<tr><td>11</td><td>ST</td><td>P</td><td>M</td><td>T</td></tr>
<tr><td>12</td><td>M</td><td>ST</td><td>T</td><td>P</td></tr>
</table>
投与 ST：パロバロテンの治療用量を超える用量（経口 50mg）を食事摂取状態にて投与
投与 T：パロバロテンの治療用量（経口 20 mg）を食事摂取状態で投与
投与 P：プラセボ（経口）を食事摂取状態で投与
投与 M：モキシフロキサシン（400 mg 経口）非盲検、食事摂取状態で投与</td></tr>
</table>

	Note: 12 シーケンスのうちの 8 つに被験者 3 例ずつ、残る 4 つに被験者 2 例ずつ、それぞれ無作為に割り付けられた。 被験者は、各投与期の投与前日（Day -1）から Day 2 に安全性評価手順が完了するまでの約 48 時間、臨床研究ユニットに入院させた。治験薬は、各投与期の Day 1 に、標準的な高脂肪高カロリーの朝食開始から約 30 分後に約 240 mL の非炭酸水とともに経口投与（そのまま服用）した。
主な選択基準	18～55 歳の概ね健康な男女、ボディ・マス・インデックス（BMI）が 18～30 kg/m^2 かつ体重が 50 kg 以上、仰臥位安静時の脈拍数が 40 bpm 以上 100 bpm 以下、収縮期血圧（SBP）が 90 mmHg 以上 140 mmHg 以下、拡張期血圧（DBP）が 50 mmHg 以上 90 mmHg 以下
被験者数（計画時及び解析時）	全投与期のデータが得られた評価可能被験者を 28 例以上確保するため、32 例を無作為に割り付けた。組み入れる男女の割合がそれぞれ 30%以上となるよう努めた。2 例が試験を中止した。無作為割付けした 32 例全例を、無作為化、安全性及び最大の PK 解析対象集団、並びに PK 解析対象集団に含めた。QT/QTc 解析対象集団及び PK/QTc 解析対象集団については、各投与期のベースライン時に 31 例でデータが得られた。
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号	パロバロテン（10 mg の粉末を充填した硬カプセル剤）、1 回用量 20 mg（10 mg カプセル剤 2 個＋プラセボカプセル剤 3 個）又は 50 mg（10 mg カプセル剤 5 個）を食後に経口服用、ロット番号 67054.2
対照治療、用量及び投与方法、ロット番号	• プラセボ（パロバロテンに対応するカプセル剤）、1 回分を食後に経口服用、ロット番号 67054.1（再試験日：2020 年 5 月） • モキシフロキサシン塩酸塩（非盲検）、400 mg 錠 1 錠として 400 mg を食後に経口服用、ロット番号 BG42E005
投与期間	各被験者に 4 つの投与期のそれぞれで各治験薬を 1 回ずつ単回投与、投与間に 5 日（+2 日）のウォッシュアウト期間
評価基準	<u>心臓力学</u> Day 1 の投与前の 3 時点（−75、−60 及び−45 分）並びに投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間の計 15 時点で、中央 ECG 検査機関（米国ニューヨーク州ロチェスター）が連続ホルターECG 記録から 12 誘導 ECG を抽出した。 • HR • PR • QTcF • QRS 間隔 • T 波の形態 • U 波の有無 <u>薬物動態</u> 全ての投与期に、12 誘導 ECG の測定と同じ時点（必ず ECG の後）で PK 用の採血を行った。 パロバロテン及びモキシフロキサシンの PK パラメータ： • 最高血漿中濃度（C_{max}） • 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}） • 投与 0 から 24 時間後までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}） • 投与 0 時間から測定可能濃度までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}） • 投与 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）

	• 消失半減期（$T_{1/2}$） • 終末相速度定数（λ_z） 安全性 安全性の評価項目には、治療下で発現した有害事象（TEAE、以降有害事象と記載）及び重篤な有害事象の報告、ECG、バイタルサイン（体温、呼吸数、血圧及び脈拍数）、身体所見、臨床検査パラメータ（臨床生化学検査、血液学的検査、尿検査）、妊娠可能な女性を対象とする血清妊娠検査、及び併用薬の報告を含めた。
統計手法	心臓力学的 ECG 解析： 心臓力学的評価のためにホルターモニターにより抽出した心臓力学的 ECG データに関連する解析は、独立した ERT チーム（米国ニューヨーク州ロチェスター）が実施した。主要解析及び感度解析の取扱いに関する詳細な説明は、ERT チームが作成した心臓力学的 ECG 解析の統計解析計画書（SAP）に記載した。 主要解析は、観察されたパロバロテンの C_{max} における影響が 10 msec を超えることを否定するために、パロバロテンの血漿中濃度とプラセボ補正後の QTcF のベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）との関係の濃度-QTc モデリングに基づいて実施した。また、intersection union test を用いて、ΔΔHR、ΔΔPR、ΔΔQRS 及び ΔΔQTcF に対するパロバロテンの影響を投与後の各時点で評価した（「時点ごとの」解析）。HR、PR、QRS、QTcF、T 波の形態及び U 波の存在の変化について、外れ値のカテゴリカル解析を実施した。 分析感度は、主要解析と同じモデルを用いて、モキシフロキサシンが ΔΔQTcF に及ぼす影響の濃度-QTc 解析により評価した。両側検定において濃度-QTc 関係の傾きが有意水準 10%で統計的に有意であり、モキシフロキサシン 400 mg の投与時に観察された C_{max} の幾何平均値において予測される QTcF への影響［すなわち、両側 90%信頼区間（CI）の下限］が 5 msec を上回った場合、分析感度の基準を満たしたと判断した。 薬物動態の統計解析： パロバロテン及びモキシフロキサシンの PK パラメータを一覧表にし、投与群別に記述統計量を用いて要約した。 PK パラメータの要約統計量として、平均値、幾何平均値、標準偏差（SD）、変動係数（CV）、中央値及び範囲を示した。 食後にパロバロテン 50 mg 及び 20 mg を単回投与したときの用量比例性を評価する解析を、投与 ST（パロバロテン 50 mg）及び投与 T（パロバロテン 20 mg）で得られた PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max}）並びに以下のパワーモデルを用いて実施した。 log(パラメータ) = a + b * log(用量)、ここで a は切片、b は傾き、用量は実際の投与量（mg） 対数変換した各 PK パラメータを、対数変換した用量の固定効果項を含むパワーモデルにあてはめた。各 PK パラメータについて、傾き及びその 90% CI を示した。傾きの推定値の 90% CI が 1 を含む場合、用量比例性があると推定した。 安全性解析： 有害事象、12 誘導 ECG、バイタルサイン、身体所見、臨床検査パラメータ、及び併用薬の報告を含む安全性評価の結果を投与群別に要約した。ECG、バイタルサイン及び臨床検査データ（測定値及びベースラインからの変化量）は、適切な記述統計量を用いて投与内容別に要約した。
治験責任医師及び実施医療機関	1 施設（米国）

治験期間	2019 年 5 月 7 日（最初の被験者の同意取得日）～2019 年 6 月 26 日（最終被験者の完了日）

13.1 被験者の内訳及び被験者背景

32 名の被験者を登録して無作為に割付け、治験薬を投与した。このうち 30 例が治験薬の投与及び試験を完了した。被験者の内訳を表 2.7.6.13-2 に要約する。

表 2.7.6.13-2　　PVO-1A-103 試験：被験者の内訳の要約（全登録集団）

	Sequence[a]					
Disposition [Number (%) of Subjects]	**Sequence 1 (N = 2)**	**Sequence 2 (N = 3)**	**Sequence 3 (N = 2)**	**Sequence 4 (N = 3)**	**Sequence 5 (N = 2)**	**Sequence 6 (N = 2)**
All subjects enrolled						
Subjects who were randomized	2 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (100.0%)	2 (100.0%)
Subjects who were dosed (safety population)	2 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (100.0%)	2 (100.0%)
Subjects who completed treatment	1 (50.0%)	3 (100.0%)	2 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (100.0%)	1 (50.0%)
Subjects who completed study	1 (50.0%)	3 (100.0%)	2 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (100.0%)	1 (50.0%)
Subjects who discontinued from the study	1 (50.0%)	0	0	0	0	1 (50.0%)
Reason for Early Termination						
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	1 (50.0%)
Other - Protocol Deviation	1 (50.0%)	0	0	0	0	0

	Sequence[a]						
Disposition [Number (%) of Subjects]	**Sequence 7 (N = 3)**	**Sequence 8 (N = 3)**	**Sequence 9 (N = 3)**	**Sequence 10 (N = 3)**	**Sequence 11 (N = 3)**	**Sequence 12 (N = 3)**	**Overall (N = 32)**
All subjects enrolled							32
Subjects who were randomized	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	32 (100.0%)
Subjects who were dosed (safety population)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	32 (100.0%)
Subjects who completed treatment	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	30 (93.8%)
Subjects who completed study	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	30 (93.8%)
Subjects who discontinued from the study	0	0	0	0	0	0	2 (6.3%)
Reason for Early Termination							
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Other - Protocol Deviation	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)

a. Sequence 1 = TSTPM; Sequence 2 = STMTP; Sequence 3 = PTMST; Sequence 4 = MPSTT; Sequence 5 = STPTM; Sequence 6 = PMSTT; Sequence 7 = TSTMP; Sequence 8 = MTPST; Sequence 9 = PTSTM; Sequence 10 = TMPST; Sequence 11 = STPMT; Sequence 12 = MSTTP

Treatment ST: Supratherapeutic dose of palovarotene (50 mg oral) in fed state

Treatment T: Therapeutic dose of palovarotene (20 mg oral) in fed state
Treatment P: Palovarotene placebo (oral) in fed state
Treatment M: Moxifloxacin (400 mg oral) open label in fed state
Source: Module 5.3.4.1 Report PVO-1A-103 Table 9

無作為割付けした 32 例全例を、無作為化、安全性及び PK 解析対象集団に含めた。QT/QTc 解析対象集団及び PK/QTc 解析対象集団については、各投与期のベースライン時に 31 例でデータが得られた。

人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.13-3 に要約する。

全体として、被験者の年齢は 18～54 歳であった。組み入れた被験者の男女の割合はそれぞれ 30%以上であり、約 53%が男性、47%が女性であった。

被験者の平均 BMI は全ての投与シーケンスで同程度であった（24.3～28.5 kg/m^2）。

表 2.7.6.13-3　PVO-1A-103 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

	Sequence[a]					
Parameter (Units)	**Sequence 1 (N = 2)**	**Sequence 2 (N = 3)**	**Sequence 3 (N = 2)**	**Sequence 4 (N = 3)**	**Sequence 5 (N = 2)**	**Sequence 6 (N = 2)**
Age (Years)						
n	2	3	2	3	2	2
Mean (SD)	3[redacted].0 (9.90)	37.0 (11.53)	3[redacted].0 (12.73)	48.0 (6.56)	3[redacted].0 (2.83)	2[redacted].0 (8.49)
Median	3[redacted].0	33.0	3[redacted].0	49.0	3[redacted].0	2[redacted].0
Min, Max	2[redacted], 3[redacted]	28, 50	2[redacted], 4[redacted]	41, 54	3[redacted], 4[redacted]	2[redacted], 3[redacted]
Sex (n [%])						
Male	2 (100.0%)	0	1 (50.0%)	2 (66.7%)	0	2 (100.0%)
Female	0	3 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (33.3%)	2 (100.0%)	0
Ethnicity (n [%])						
Hispanic or Latino	0	3 (100.0%)	1 (50.0%)	2 (66.7%)	2 (100.0%)	1 (50.0%)
Not Hispanic or Latino	2 (100.0%)	0	1 (50.0%)	1 (33.3%)	0	1 (50.0%)
Race (n [%])						
Black or African American	0	0	1 (50.0%)	1 (33.3%)	0	0
White	2 (100.0%)	3 (100.0%)	0	2 (66.7%)	2 (100.0%)	2 (100.0%)
Other	0	0	1 (50.0%)	0	0	0
Weight (kg)						
n	2	3	2	3	2	2
Mean (SD)	76.75 (12.940)	67.30 (4.590)	76.85 (1.485)	76.83 (6.793)	72.65 (1.768)	76.20 (11.738)
Median	76.75	68.00	76.85	80.40	72.65	76.20
Min, Max	67.6, 85.9	62.4, 71.5	75.8, 77.9	69.0, 81.1	71.4, 73.9	67.9, 84.5

	Sequence[a]					
Parameter (Units)	**Sequence 1 (N = 2)**	**Sequence 2 (N = 3)**	**Sequence 3 (N = 2)**	**Sequence 4 (N = 3)**	**Sequence 5 (N = 2)**	**Sequence 6 (N = 2)**
Height (cm)						
n	2	3	2	3	2	2
Mean (SD)	177.75 (3.889)	158.13 (4.332)	166.50 (4.667)	164.03 (5.972)	163.25 (3.182)	172.85 (0.778)
Median	177.75	159.10	166.50	165.10	163.25	172.85
Min, Max	175.0, 180.5	153.4, 161.9	163.2, 169.8	157.6, 169.4	161.0, 165.5	172.3, 173.4
Body Mass Index (kg/m2)						
n	2	3	2	3	2	2
Mean (SD)	24.25 (3.041)	26.97 (2.765)	27.75 (2.051)	28.53 (0.874)	27.25 (0.354)	25.55 (4.172)
Median	24.25	28.20	27.75	28.30	27.25	25.55
Min, Max	22.1, 26.4	23.8, 28.9	26.3, 29.2	27.8, 29.5	27.0, 27.5	22.6, 28.5

	Sequence[a]						
Parameter (Units)	**Sequence 7 (N = 3)**	**Sequence 8 (N = 3)**	**Sequence 9 (N = 3)**	**Sequence 10 (N = 3)**	**Sequence 11 (N = 3)**	**Sequence 12 (N = 3)**	**Overall (N = 32)**
Age (Years)							
n	3	3	3	3	3	3	32
Mean (SD)	44.7 (7.77)	29.3 (11.50)	40.3 (11.15)	41.3 (7.51)	30.7 (4.04)	30.3 (2.31)	36.6 (9.55)
Median	47.0	29.0	36.0	41.0	30.0	29.0	35.5
Min, Max	36, 51	18, 41	32, 53	34, 49	27, 35	29, 33	18, 54
Sex (n [%])							
Male	1 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (100.0%)	17 (53.1%)
Female	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	0	15 (46.9%)
Ethnicity (n [%])							
Hispanic or Latino	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	3 (100.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	16 (50.0%)
Not Hispanic or Latino	2 (66.7%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	0	2 (66.7%)	2 (66.7%)	16 (50.0%)
Race (n [%])							
Asian	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (3.1%)
Black or African American	2 (66.7%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	10 (31.3%)
White	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (100.0%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	20 (62.5%)
Other	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)
Weight (kg)							
n	3	3	3	3	3	3	32
Mean (SD)	69.17 (6.714)	77.10 (16.462)	70.07 (11.925)	65.10 (1.179)	71.50 (9.669)	80.50 (12.885)	73.05 (9.134)
Median	72.00	86.10	65.50	64.80	70.80	81.60	71.45
Min, Max	61.5, 74.0	58.1, 87.1	61.1, 83.6	64.1, 66.4	62.2, 81.5	67.1, 92.8	58.1, 92.8

	Sequence[a]						
Parameter (Units)	**Sequence 7 (N = 3)**	**Sequence 8 (N = 3)**	**Sequence 9 (N = 3)**	**Sequence 10 (N = 3)**	**Sequence 11 (N = 3)**	**Sequence 12 (N = 3)**	**Overall (N = 32)**
Height (cm)							
n	3	3	3	3	3	3	32
Mean (SD)	168.90 (12.474)	171.87 (8.522)	169.63 (14.282)	158.60 (8.748)	162.80 (8.418)	173.70 (2.858)	166.99 (8.843)
Median	166.50	169.90	163.20	153.70	165.00	174.60	166.00
Min, Max	157.8, 182.4	164.5, 181.2	159.7, 186.0	153.4, 168.7	153.5, 169.9	170.5, 176.0	153.4, 186.0
Body Mass Index (kg/m2)							
n	3	3	3	3	3	3	32
Mean (SD)	24.30 (1.931)	25.93 (4.179)	24.27 (1.401)	25.97 (2.318)	26.87 (1.172)	26.70 (4.180)	26.19 (2.544)
Median	24.70	26.50	24.20	27.10	26.40	28.10	26.45
Min, Max	22.2, 26.0	21.5, 29.8	22.9, 25.7	23.3, 27.5	26.0, 28.2	22.0, 30.0	21.5, 30.0

a. Sequence 1 = TSTPM; Sequence 2 = STMTP; Sequence 3 = PTMST; Sequence 4 = MPSTT; Sequence 5 = STPTM; Sequence 6 = PMSTT; Sequence 7 = TSTMP; Sequence 8 = MTPST; Sequence 9 = PTSTM; Sequence 10 = TMPST; Sequence 11 = STPMT; Sequence 12 = MSTTP

Treatment ST: Supratherapeutic dose of palovarotene (50 mg oral) in fed state
Treatment T: Therapeutic dose of palovarotene (20 mg oral) in fed state
Treatment P: Palovarotene placebo (oral) in fed state
Treatment M: Moxifloxacin (400 mg oral) open label in fed state
Source: Module 5.3.4.1 Report PVO-1A-103 Table 10

13.2 心臓力学及び薬物動態の結果

13.2.1　心臓力学の結果

パロバロテンは、検討した用量では HR に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。実薬群では HR のベースラインからの変化量（ΔHR）の平均値がプラセボ群で観察されたパターンに従ったため、いずれの用量のパロバロテンを投与した場合もプラセボ補正後の ΔHR（ΔΔHR）の平均値は投与後の測定時点全体を通じて小さく、範囲は-1.6～3.4 bpm であった。

パロバロテン群では QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）の平均値が投与後の測定時点全体を通じてプラセボ群のパターンにほぼ従ったため、プラセボ補正後の ΔQTcF（ΔΔQTcF）の平均値は小さく、範囲は-2.1 ms（20 mg の投与 10 時間後）～2.4 ms（20 mg 群の投与 1 時間後）であり、用量依存性のパターンは認められなかった。QTcF が 450 ms を超えた被験者及び ΔQTcF が 30 ms を超えた被験者はいなかった。治験薬投与下で発現した T 波の形態変化も U 波も認められなかった。

この濃度-QTc 解析では、切片のある線形モデルを血漿中パロバロテン濃度にあてはめ、許容できる方法でデータを表した。濃度-QTc 関係において推定された血漿中パロバロテン濃度の傾きは小さく統計的に有意ではなく［-0.000087 ms/ng/mL（90% CI：-0.0058～0.0056）］、切片（1.0 ms）は正で統計的に有意ではなかった。このモデルを用いて予測された QT への影響（ΔΔQTcF）は、パロバロテン 20 mg（C_{max} = 134 ng/mL）で 0.97 ms（90% CI：-0.80～2.74）、50 mg（C_{max} = 314 ng/mL）で 0.95 ms（90% CI：-0.98～2.89）であった（C_{max}：幾何平均値）。この濃度-QTc 解析の結果に基づくと、観察されたパロバロテンの血漿中濃度（最大約 500 ng/mL）の範囲内では 10 ms を超える ΔΔQTcF への影響はないと考えられる。

分析感度は、モキシフロキサシンについて切片のある同じ線形濃度-QTc モデルを用いて証明した。この関係の傾きは正で統計的に有意であり［0.0046 ms/ng/mL（90% CI：0.00353～0.00574）］、切片（1.7 ms）は小さく、統計的に有意ではなかった。モキシフロキサシンの C_{max}（1,892 ng/mL、幾何平均値）で予測された ΔΔQTcF への影響の両側 CI の下限は 5 ms を超えており［10.49 ms（90% CI：8.01～12.96）］、これにより分析感度が証明された。

パロバロテンが心臓伝導（PR 及び QRS 間隔）に臨床的に意義のある影響を及ぼすことはなかった。

13.2.2　薬物動態の結果

13.2.2.1　パロバロテン

パロバロテンの主な血漿中 PK パラメータの要約統計量を以下の表 2.7.6.13-4 に示す。

表 2.7.6.13-4　PVO-1A-103 試験：パロバロテンの血漿中 PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Parameter (Unit)	Statistic	Treatment ST (N = 31)	Treatment T (N = 31)
C_{max} (ng/mL)	n	31	31
	GM	315	133
	GM CV%	29.00	46.28
T_{max} (h)	n	31	31
	Median	4.100	4.100
	Minimum	2.10	1.10
	Maximum	10.10	12.10
AUC_{0-24} (h·ng/mL)	n	31	31
	GM	2220	899
	GM CV%	30.32	32.04
AUC_{0-t} (h·ng/mL)	n	31	31
	GM	2220	899
	GM CV%	30.32	32.04
AUC_{0-inf} (h·ng/mL)	n	29	30
	GM	2280	925
	GM CV%	28.67	31.62
$t_{1/2}$ (h)	n	29	30
	Mean	3.33	3.70
	SD	0.552	0.837

Treatment ST: Supratherapeutic dose of palovarotene (50 mg oral) in fed state.
Treatment T: Therapeutic dose of palovarotene (20 mg oral) in fed state.
Source: Module 5.3.4.1 Report PVO-1A-103 Table 11

パロバロテンの 1 回用量が 20 mg から 50 mg へと 2.5 倍増加したとき、C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値はそれぞれ約 2.4 倍及び 2.5 倍に増加したことから、パロバロテンの PK は 20 及び 50 mg の食後単回投与で、用量と曝露の比例関係が示された。パロバロテンを食後投与したときのパロバロテンの平均 $T_{1/2}$ は、治療用量を上回る用量（50 mg を経口投与）と治療用量（20 mg を経口投与）とで同程度であった（それぞれ 3.3 時間及び 3.7 時間）。$T_{1/2}$ の推定値は過去に報告された値よりも短く、PK 用検体の採取期間が投与後 24 時間に限定されたために過小評価された可能性が高い。食後投与したときのパロバロテンの T_{max} の中央値は約 4 時間であり、その範囲は投与後 1.1～12 時間であった。

パロバロテンの C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} 及び AUC_{0-24} のばらつきは中程度であり、CV%（幾何平均値）は 28.7%～46.3%の範囲であった。

20 mg 及び 50 mg でパロバロテンの用量と曝露の比例関係についての評価結果を以下の表 2.7.6.13-5 に示す。

表 2.7.6.13-5　PVO-1A-103 試験：20 mg 及び 50 mg を投与したときのパロバロテンの用量比例性の評価の統計解析（PK 解析対象集団）

Palovarotene Dose	Parameter (Unit)	Estimated Slope	SE	90% CI
50 mg, 20 mg	C_{max} (ng/mL)	0.95	0.10	(0.77, 1.12)
	AUC_{0-t} (h·ng/mL)	0.99	0.08	(0.85, 1.13)
	AUC_{0-inf} (h·ng/mL)	0.99	0.08	(0.85, 1.13)
	AUC_{0-24} (h·ng/mL)	0.99	0.08	(0.85, 1.13)

The log-transformed primary PK parameters were evaluated in a power model with log-transformed dose as fixed effect.
Source: Module 5.3.4.1 Report PVO-1A-103 Table 12

PK パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び AUC_{0-24}）の傾きの推定値は約 1 であり、各パラメータの傾きの推定値の 90% CI は 1 を含んでいた。したがって、このパワーモデルから、食後単回投与したときの血漿中のパロバロテンの PK は 20 及び 50 mg で用量と曝露の比例関係が示された。

13.2.2.2　モキシフロキサシン

モキシフロキサシンの主な血漿中 PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.13-6 に示す。

表 2.7.6.13-6　PVO-1A-103 試験：モキシフロキサシンの血漿中 PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Parameter (Unit)	Statistic	Treatment M (N = 31)
C_{max} (ng/mL)	n	31
	GM	1890
	GM CV%	24.74
T_{max} (h)	n	31
	Median	4.100
	Minimum	1.60
	Maximum	8.10
AUC_{0-24} (h·ng/mL)	n	31
	GM	23100
	GM CV%	18.78
AUC_{0-t} (h·ng/mL)	n	31
	GM	23100
	GM CV%	18.78
AUC_{0-inf} (h·ng/mL)	n	9*
	GM	27900
	GM CV%	23.03
$t_{1/2}$ (h)	n	30
	Mean	11.1
	SD	2.75

* AUC_{0-inf} could not be reliably estimated in several subjects as % extrapolated exceeded 25% due to the short PK sample collection period of 24 hours.
Treatment M: Moxifloxacin (400 mg oral) open label in fed state.

Source: Module 5.3.4.1 Report PVO-1A-103 Table 13

食後投与したときのモキシフロキサシンの平均 $T_{1/2}$ は約 11 時間であった。食後投与したときのモキシフロキサシンの T_{max} の中央値は約 4 時間であり、その範囲は投与後 1.6～8.1 時間であった。

モキシフロキサシンの C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び AUC_{0-24} のばらつきは小さく、CV%（幾何平均値）は 18.8%～24.7%の範囲であった。

13.3 安全性の結果

13.3.1 曝露状況

被験者番号 [redacted] 及び被験者番号 [redacted] を除き、無作為割付けされた 32 例全例に、治療用量を上回る用量のパロバロテン（50 mg：パロバロテンの 10 mg カプセル剤 5 カプセル）、治療用量のパロバロテン（20 mg：パロバロテンの 10 mg カプセル剤 2 個＋対応するプラセボカプセル 3 個）、プラセボ（0 mg：対応するプラセボカプセル 5 個）及びモキシフロキサシン（400 mg：400 mg 錠 1 錠）をそれぞれ単回投与した。被験者番号 [redacted] 及び被験者番号 [redacted] は以下の投与を受けた。

- 被験者番号 [redacted]（シークエンス P-M-ST-T）は、Period 1 にプラセボ、Period 2 にモキシフロキサシンの単回投与を受けた後、追跡不能となった。
- 被験者番号 [redacted]（シークエンス T-ST-P-M）は、Period 1 に治療用量のパロバロテン、Period 2 に治療用量を上回る用量のパロバロテンの単回投与を受けた後、試験を中止した。

13.3.2 有害事象

13.3.2.1 有害事象の簡潔な要約

全体で、23 例（71.9%）で 55 件の有害事象が報告された。投与別の有害事象の内訳は以下のとおりであった。

- 投与 ST：13 例（41.9%）で 21 件
- 投与 T：14 例（45.2%）で 18 件
- 投与 P：6 例（19.4%）で 7 件
- 投与 M：7 例（22.6%）で 9 件

有害事象の大部分は軽度であり、軽度の有害事象は全体で 23 例（71.9%）に 49 件報告された。中等度の有害事象は 6 例（18.8%）で 6 件報告された。重度の有害事象は報告されなかった。

治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された有害事象は、全体で 19 例（59.4%）に報告された。

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

全体的な有害事象プロファイルを表 2.7.6.13-7 に要約する。

表 2.7.6.13-7　　PVO-1A-103 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	Treatment ST (N = 31)		Treatment T (N = 31)		Treatment P (N = 31)		Treatment M (N = 31)		Overall (N = 32)	
AE Category[a]	**No. of Subjects (%)[b]**	**No. of Events[c]**	**No. of Subjects (%)[b]**	**No. of Events[c]**	**No. of Subjects (%)[b]**	**No. of Events[c]**	**No. of Subjects (%)[b]**	**No. of Events[c]**	**No. of Subjects (%)[b]**	**No. of Events[c]**
Any TEAE	13 (41.9%)	21	14 (45.2%)	18	6 (19.4%)	7	7 (22.6%)	9	23 (71.9%)	55
Mild TEAE	13 (41.9%)	19	12 (38.7%)	15	6 (19.4%)	7	7 (22.6%)	8	23 (71.9%)	49
Moderate TEAE	2 (6.5%)	2	3 (9.7%)	3	0	0	1 (3.2%)	1	6 (18.8%)	6
Severe TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any TEAE related to study drug[d]	12 (38.7%)	19	11 (35.5%)	12	2 (6.5%)	3	3 (9.7%)	3	19 (59.4%)	37
Any TEAE leading to study drug and study discontinuation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any SAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviation: No. = number
Treatment ST: Supratherapeutic dose of palovarotene (50 mg oral) in fed state
Treatment T: Therapeutic dose of palovarotene (20 mg oral) in fed state
Treatment P: Palovarotene placebo (oral) in fed state
Treatment M: Moxifloxacin (400 mg oral) open label in fed state

a. Subjects with multiple events in the same category were counted only once in that category for each treatment. Subjects with events in more than one category were counted once in each of those categories for each treatment.
b. Number (No.) of subjects reporting at least one event of type specified. For subjects with “Any TEAE,” the number of subjects reporting at least one event of any type is represented.
c. The total number of events of the type specified. Subjects can be represented more than once. For “Any TEAE,” the total number of TEAEs was represented.
d. A treatment-related TEAE is one whose relationship to study drug is noted as definitely, probably, or possibly related.

Source: Module 5.3.4.1 Report PVO-1A-103 Table 14

13.3.2.2　有害事象の表示

最も高い頻度で発現した有害事象は皮膚乾燥であり、全体で 19 例（59.4%）に報告された。投与別の皮膚乾燥の発現数は以下のとおりであった。

- 投与 ST：11 例（35.5%）で 11 件
- 投与 T：10 例（32.3%）で 10 件
- 投与 P：1 例（3.2%）で 1 件
- 投与 M：3 例（9.7%）で 3 件

全体で被験者の 10%超［6 例（18.8%）以上］に報告されたその他の有害事象は頭痛のみであり、投与別の頭痛の発現数は以下のとおりであった。

- 投与 ST：3 例（9.7%）で 3 件
- 投与 T：1 例（3.2%）で 1 件
- 投与 P：2 例（6.5%）で 2 件

投与 M の投与後に頭痛を報告した被験者はいなかった。

SOC 及び PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.6.13-8 に示す。

表 2.7.6.13-8　PVO-1A-103 試験：有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term[a]	Treatment ST (N = 31)		Treatment T (N = 31)		Treatment P (N = 31)		Treatment M (N = 31)		Overall (N = 32)	
	No. of Subjects (%)[b]	No. of Events[c]	No. of Subjects (%)[b]	No. of Events[c]	No. of Subjects (%)[b]	No. of Events[c]	No. of Subjects (%)[b]	No. of Events[c]	No. of Subjects (%)[b]	No. of Events[c]
Subjects with any TEAE	13 (41.9%)	21	14 (45.2%)	18	6 (19.4%)	7	7 (22.6%)	9	23 (71.9%)	55
皮膚および皮下組織障害	11 (35.5%)	11	11 (35.5%)	11	2 (6.5%)	2	4 (12.9%)	4	20 (62.5%)	28
皮膚乾燥	11 (35.5%)	11	10 (32.3%)	10	1 (3.2%)	1	3 (9.7%)	3	19 (59.4%)	25
皮膚刺激	0	0	0	0	1 (3.2%)	1	1 (3.2%)	1	2 (6.3%)	2
紅斑	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	0	0	1 (3.1%)	1
神経系障害	4 (12.9%)	4	1 (3.2%)	1	2 (6.5%)	2	0	0	7 (21.9%)	7
頭痛	3 (9.7%)	3	1 (3.2%)	1	2 (6.5%)	2	0	0	6 (18.8%)	6
片頭痛	1 (3.2%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	1
胃腸障害	2 (6.5%)	4	1 (3.2%)	1	0	0	0	0	3 (9.4%)	5
悪心	2 (6.5%)	2	0	0	0	0	0	0	2 (6.3%)	2
嘔吐	2 (6.5%)	2	0	0	0	0	0	0	2 (6.3%)	2
上腹部痛	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	0	0	1 (3.1%)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (3.2%)	1	1 (3.2%)	1	2 (6.5%)	2	3 (9.4%)	4
注入部位炎症	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	1 (3.2%)	1	1 (3.1%)	2
注入部位疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	1	1 (3.1%)	1
粘膜乾燥	0	0	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	1 (3.1%)	1
感染症および寄生虫症	1 (3.2%)	1	0	0	1 (3.2%)	1	1 (3.2%)	1	3 (9.4%)	3
鼻炎	0	0	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	1 (3.1%)	1
ウイルス性咽頭炎	1 (3.2%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	1
トリコモナス外陰膣炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	1	1 (3.1%)	1
臨床検査	0	0	1 (3.2%)	1	1 (3.2%)	1	1 (3.2%)	1	3 (9.4%)	3
収縮期血圧低下	0	0	0	0	1 (3.2%)	1	1 (3.2%)	1	2 (6.3%)	2
リパーゼ増加	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	0	0	1 (3.1%)	1

System Organ Class Preferred Term[a]	Treatment ST (N = 31)		Treatment T (N = 31)		Treatment P (N = 31)		Treatment M (N = 31)		Overall (N = 32)	
	No. of Subjects (%)[b]	No. of Events[c]	No. of Subjects (%)[b]	No. of Events[c]	No. of Subjects (%)[b]	No. of Events[c]	No. of Subjects (%)[b]	No. of Events[c]	No. of Subjects (%)[b]	No. of Events[c]
血管障害	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	1 (3.2%)	1	2 (6.3%)	2
低血圧	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	1 (3.2%)	1	2 (6.3%)	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.2%)	1	1 (3.2%)	1	0	0	0	0	2 (6.3%)	2
咳嗽	1 (3.2%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	1
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	0	0	1 (3.1%)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	0	0	1 (3.1%)	1
顔面損傷	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	0	0	1 (3.1%)	1

MedDRA version 21.0
Abbreviation: No. = number
Treatment ST: Supratherapeutic dose of palovarotene (50 mg oral) in fed state
Treatment T: Therapeutic dose of palovarotene (20 mg oral) in fed state
Treatment P: Palovarotene placebo (oral) in fed state
Treatment M: Moxifloxacin (400 mg oral) open label in fed state
a. MedDRA Version 21.0. Subjects with multiple events in the same category were counted only once in that category for each treatment. Subjects with events in more than one category were counted once in each of those categories for each treatment.
b. Number (No.) of subjects reporting at least one event of type specified. For subjects with “Any TEAE,” the number of subjects reporting at least one event of any type was represented.
c. The total number of events of the type specified. Subjects can be represented more than once. For “Any TEAE,” the total number of TEAEs is represented.
Source: Module 5.3.4.1 Report PVO-1A-103 Table 15

13.3.2.3　有害事象の解析

(1) 治験薬と関連のある有害事象

大部分の有害事象が治験薬と関連ありと判断され、これらの事象は全体で 19 例（59.4%）に報告された。治験薬との関連ありと評価された有害事象のうち、最も高頻度であった事象は皮膚乾燥（59.4%の被験者で報告）であり、次いで頭痛（15.6%の被験者で報告）であった。これらの事象が最も高い頻度で報告されたのは治療用量を上回る用量のパロバロテン（50 mg）の投与後であり、次いで治療用量のパロバロテン（20 mg）の投与後であった。治療用量を上回る用量のパロバロテン（50 mg）の投与後に 2 例以上で認められた治験薬と関連のある有害事象は、皮膚乾燥、頭痛、悪心及び嘔吐であった。治療用量のパロバロテン（20 mg）の投与後に 2 例以上で認められた治験薬と関連のある有害事象は皮膚乾燥のみであり、モキシフロキサシン（400 mg）の投与後に 2 例以上で認められた治験薬と関連のある有害事象も皮膚乾燥のみであった。

表 2.7.6.13-9　　PVO-1A-103 試験：因果関係別の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term [1]	Relationship to Study Drug	Treatment [a]									
		Treatment ST (N = 31)		Treatment T (N = 31)		Treatment P (N = 31)		Treatment M (N = 31)		Overall (N = 32)	
		No. of Subjects (%)[2]	No. of Events [3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events [3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events [3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events [3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events [3]
Subjects with any TEAE	Related	12 (38.7%)	19	11 (35.5%)	12	2 (6.5%)	3	3 (9.7%)	3	19 (59.4%)	37
	Not Related	1 (3.2%)	2	3 (9.7%)	6	4 (12.9%)	4	4 (12.9%)	6	4 (12.5%)	18
感染症および寄生虫症	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not Related	1 (3.2%)	1	0	0	1 (3.2%)	1	1 (3.2%)	1	3 (9.4%)	3
鼻炎	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not Related	0	0	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	1 (3.1%)	1
ウイルス性咽頭炎	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not Related	1 (3.2%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	1
トリコモナス外陰腟炎	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not Related	0	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	1	1 (3.1%)	1
神経系障害	Related	4 (12.9%)	4	1 (3.2%)	1	1 (3.2%)	1	0	0	6 (18.8%)	6
	Not Related	0	0	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	1 (3.1%)	1
頭痛	Related	3 (9.7%)	3	1 (3.2%)	1	1 (3.2%)	1	0	0	5 (15.6%)	5
	Not Related	0	0	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	1 (3.1%)	1
片頭痛	Related	1 (3.2%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	1
	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not Related	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	1 (3.2%)	1	2 (6.3%)	2
低血圧	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not Related	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	1 (3.2%)	1	2 (6.3%)	2

System Organ Class Preferred Term [1]	Relationship to Study Drug	Treatment [a]									
		Treatment ST (N = 31)		Treatment T (N = 31)		Treatment P (N = 31)		Treatment M (N = 31)		Overall (N = 32)	
		No. of Subjects (%)[2]	No. of Events [3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events [3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events [3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events [3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events [3]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not Related	1 (3.2%)	1	1 (3.2%)	1	0	0	0	0	2 (6.3%)	2
咳嗽	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not Related	1 (3.2%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	1
アレルギー性鼻炎	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not Related	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	0	0	1 (3.1%)	1
胃腸障害	Related	2 (6.5%)	4	0	0	0	0	0	0	2 (6.3%)	4
	Not Related	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	0	0	1 (3.1%)	1
悪心	Related	2 (6.5%)	2	0	0	0	0	0	0	2 (6.3%)	2
	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	Related	2 (6.5%)	2	0	0	0	0	0	0	2 (6.3%)	2
	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not Related	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	0	0	1 (3.1%)	1
皮膚および皮下組織障害	Related	11 (35.5%)	11	10 (32.3%)	10	1 (3.2%)	1	3 (9.7%)	3	19 (59.4%)	25
	Not Related	0	0	1 (3.2%)	1	1 (3.2%)	1	1 (3.2%)	1	1 (3.1%)	3
皮膚乾燥	Related	11 (35.5%)	11	10 (32.3%)	10	1 (3.2%)	1	3 (9.7%)	3	19 (59.4%)	25
	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not Related	0	0	0	0	1 (3.2%)	1	1 (3.2%)	1	2 (6.3%)	2

System Organ Class Preferred Term [1]	Relationship to Study Drug	Treatment [a]									
		Treatment ST (N = 31)		Treatment T (N = 31)		Treatment P (N = 31)		Treatment M (N = 31)		Overall (N = 32)	
		No. of Subjects (%)[2]	No. of Events [3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events [3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events [3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events [3]	No. of Subjects (%)[2]	No. of Events [3]
紅斑	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not Related	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	0	0	1 (3.1%)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	Related	0	0	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	1 (3.1%)	1
	Not Related	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	2 (6.5%)	2	2 (6.3%)	3
注入部位炎症	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not Related	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	1 (3.2%)	1	1 (3.1%)	2
注入部位疼痛	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not Related	0	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	1	1 (3.1%)	1
粘膜乾燥	Related	0	0	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	1 (3.1%)	1
	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	Related	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	0	0	1 (3.1%)	1
	Not Related	0	0	0	0	1 (3.2%)	1	1 (3.2%)	1	2 (6.3%)	2
収縮期血圧低下	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not Related	0	0	0	0	1 (3.2%)	1	1 (3.2%)	1	2 (6.3%)	2
リパーゼ増加	Related	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	0	0	1 (3.1%)	1
	Not Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not Related	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	0	0	1 (3.1%)	1
顔面損傷	Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not Related	0	0	1 (3.2%)	1	0	0	0	0	1 (3.1%)	1

Abbreviations: TEAE, Treatment-Emergent Adverse Event.

[a] Treatment ST: Supratherapeutic dose of palovarotene (50 mg oral) in fed state.
Treatment T: Therapeutic dose of palovarotene (20 mg oral) in fed state.
Treatment P: Palovarotene placebo (oral) in fed state.
Treatment M: Moxifloxacin (400 mg oral), open label in fed state.
MedDRA Version: 21.0
[1] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category for each treatment. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories for each treatment.Only the closest relationship to study drug within each system organ class and preferred term for each subject was counted.
[2] Number (No.) of subjects reporting at least 1 event of type specified. For subjects with "Any TEAE", the number of subjects reporting at least 1 event of any type is represented.
[3] The total number of events of the type specified. Subjects can be represented more than once. For "Any Event", it represents the total number of TEAEs.
Source: Module 5.3.4.1 Report PVO-1A-103 Table 14.3.1.4

(2) 有害事象の重症度

有害事象の大部分は軽度と判断された。重度の有害事象はいずれの投与群でも報告されなかった。

治療用量を上回る用量のパロバロテン（50 mg）の投与後、軽度の有害事象が 13 例（41.9%）で 19 件、中等度の有害事象が 2 例（6.5%）で 2 件（頭痛及び片頭痛）報告された。頭痛及び片頭痛は、治験責任医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断され、試験終了時までに回復した。

治療用量のパロバロテン（20 mg）の投与後は、軽度の有害事象が 12 例（38.7%）で 15 件、中等度の有害事象が 3 例（9.7%）で 3 件（皮膚乾燥、リパーゼ増加及び顔面損傷）報告された。皮膚乾燥及びリパーゼ増加は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断され、顔面損傷は治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。リパーゼ増加及び顔面損傷は試験終了時までに回復したが、皮膚乾燥の中等度有害事象の転帰は試験終了時に不明であった。

プラセボの投与後は、軽度の有害事象が 6 例（19.4%）で 7 件報告された。

モキシフロキサシン（400 mg）の投与後は、軽度の有害事象が 7 例（22.6%）で 8 件、中等度の有害事象が 1 例（3.2%）で 1 件（トリコモナス外陰腟炎）報告された。トリコモナス外陰腟炎は、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断され、試験終了時までに回復した。

(3) レチノイドの使用に関連した皮膚粘膜及びその他の有害事象

パロバロテンはレチノイン酸受容体γ（RARγ）選択的アゴニストであるため、その安全性プロファイルは他の全身性レチノイドと一致すると予想される。本試験では、レチノイド特異的な有害事象に、皮膚乾燥、そう痒、発赤、発疹、皮膚薄片剥離、皮膚剥離、口唇乾燥、口唇のひび割れ、口唇炎、眼乾燥及び結膜炎を含めた。

本試験中に報告されたレチノイド特異的（粘膜皮膚）有害事象は皮膚乾燥であり、治療用量を上回る用量のパロバロテン（50 mg）の投与後に 11 例（35.5%）、治療用量のパロバロテン（20 mg）の投与後に 10 例（32.3%）、プラセボの投与後に 1 例（3.2%）、モキシフロキサシン（400 mg）の投与後に 3 例（9.7%）で報告された。

その他のレチノイド特異的有害事象は報告されなかった。

13.3.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

13.3.3.1　死亡

死亡に至った有害事象は報告されなかった。

13.3.3.2　重篤な有害事象

重篤な有害事象は報告されなかった。

13.3.3.3　治験薬の投与中止に至った有害事象

試験の中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

13.3.3.4　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察

特に注目すべき有害事象とした心室性頻脈、粗動又は細動、失神及び痙攣発作、被験者の試験中止に至った有害事象並びに死亡又はその他の重篤な有害事象の報告はなかった。また、本試験中に、医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」（狭域）及び PT「痙攣発作」の検索により収集される有害事象を発現した被験者はいなかった。

13.3.4　臨床検査値の評価

臨床検査パラメータのベースラインからの変化及び臨床的に意味のある可能性がある（PCS）基準（詳細は Module 5.3.4.1 Report PVO-1A-103 Table 6）のデータから、1 例で治療用量のパロバロテン（20 mg）の投与約 1 日後に認められた一過性かつ無症候性のリパーゼ増加が確認された。トリグリセリド値又は総コレステロール値が PCS 基準に該当した被験者はいなかった。
ベースライン後に新たに発現した PCS の基準に該当する所見として、5 例でヘマトクリットの低値（34%未満）及び 2 例で白血球数の低値（2.8×10^9/L 未満）が認められたが、これらは全て治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断された。

臨床検査値の平均値又は中央値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

13.3.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

13.3.5.1　バイタルサイン

PCS 基準に該当する SBP の低値が認められたが、パロバロテンの投与による影響は確認されなかった。

ベースライン後に新たに発現した PCS の基準に該当する所見として、3 例で脈拍数減少（55 bpm 未満）及び 4 例で脈拍数のベースラインからの減少（20 bpm 超）が認められた。これらのうち、PCS 値に該当する脈拍数の発現割合が最も高かったのは投与 T の投与後であった。

いずれのパラメータについてもバイタルサインのベースラインからの平均変化量には治験薬の投与に関連した差は認められず、PCS データではバイタルサインの臨床的に意味のある変化は確認されなかった。

13.3.5.2　身体的所見

臨床的に問題となる身体所見の異常のほとんどが、レチノイド特異的な有害事象である皮膚乾燥に関連した皮膚所見であった。皮膚乾燥の有害事象を発現した計 19 例の被験者のうち 10 例で、身体検査においても、少なくとも 1 件の皮膚乾燥の有害事象に関連する臨床的に問題となる皮膚の異常所見が認められた。これらの所見は軽度から中等度であり、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。少なくとも 1 件の皮膚乾燥の有害事象に関連する臨床的に問題となる皮膚の異常所見が認められた被験者の大部分は、その発現前に治療用量（20 mg を経口投与）又はそれを上回る用量（50 mg を経口投与）のパロバロテンの食後投与を受けていた。

13.3.5.3　心電図の結果

いずれのパラメータについても安全性評価のための ECG のベースラインからの平均変化量には治験薬の投与に関連した差は認められなかった。安全性評価における ECG の結果が治験責任医師により臨床的に問題となると判断された被験者はいなかった。

ベースライン後に新たに発現した PCS の基準に該当する PR 間隔として、PR 間隔がベースラインから 20 msec 以上の延長が単独で認められたのは 8 例であり、PR 間隔が 200 msec 超かつ PR 間隔のベースラインからの延長が 20 msec 以上であった被験者は 1 例であった。これらのうち、PCS 値の PR 間隔の発現割合が最も高かったのは投与 T の投与後であった。

ベースライン後に新たに発現した PCS の基準に該当する QRS 時間として、QRS 時間 100 msec 超が単独で認められたのは 14 例、QRS 時間がベースラインから 10 msec 以上の延長が単独で認められたのは 7 例であり、これらがともに認められたのは 10 例であった。これらのうち、発現割合が特に高かったのは投与 ST 及び投与 T の投与後であった。

PCS の基準に該当する PR 間隔延長又は QRS 時間延長は全て、治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断された。

調律、伝導及び ST 部分／T 波／U 波のカテゴリで認められた ECG 異常は全て、治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断された。

ECG の判定、ベースラインデータからの変化量及び PCS データにおいて臨床的に意味のある ECG の変化は認められなかった。

13.4 結論

パロバロテンは、検討した用量では評価した ECG パラメータに臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。濃度-QTc 解析の結果に基づくと、観察されたパロバロテンの血漿中濃度（最大約 500 ng/mL）の範囲内ではパロバロテンは ΔΔQTcF に影響を及ぼさないと考えられる。これらの結果から、TQT 試験は陰性とみなされる。

20 及び 50 mg を食後単回投与したとき、パロバロテンの PK は用量と曝露の比例関係が示された。

パロバロテンの平均血漿中濃度はいずれの用量においても投与約 4 時間後に最高濃度に達し、その後徐々に低下し、平均 $T_{1/2}$ は 3.3～3.7 時間であった。

治療用量又はそれを上回る用量のパロバロテンの単回投与は、安全で忍容性は概して良好であると判断され、予測された皮膚粘膜有害事象の用量依存的な増加以外には、臨床的に重要な安全性所見は認められなかった。

14 PVO-1A-201 試験

（評価資料：M5.3.5.1）

PVO-1A-201 試験の概要を表 2.7.6.14-1 に示す。

表 2.7.6.14-1　　PVO-1A-201 試験の概要

試験番号	PVO-1A-201
標題	進行性骨化性線維異形成症（FOP）患者を対象として骨化前フレアアップの治療における RARγ 選択的作動薬（パロバロテン）を評価する第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、有効性及び安全性試験
試験の相	第 2 相
目的	主要目的 FOP 被験者を対象に、フレアアップ部位の異所性骨化（HO）に対する種々の用量のパロバロテンの予防作用を単純 X 線画像により評価する。 副次目的 • フレアアップを呈するFOP被験者におけるパロバロテンの安全性をプラセボと比較して検討する。 • ゴニオメータで測定した可動域、並びに被験者及び治験責任医師による可動性の全般的評価に対するパロバロテンの影響を評価する。 • FOP-Physical Function Questionnaire（FOP-PFQ）の年齢に応じたフォームを用いて、身体機能に対するパロバロテンの影響を評価する。 • Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Global Health Scaleの年齢に応じたフォームを用いて、身体的及び精神的健康に対するパロバロテンの影響を評価する。 • Numeric Rating Scale（NRS）又は8歳未満の小児の場合はFaces Pain Scale-Revised（FPS-R）を用いて、フレアアップに伴う疼痛及び腫脹に対するパロバロテンの影響を評価する。 • FOP被験者による日常生活での補助器具の使用及び適応を評価する。 • フレアアップ部位の骨形成に対するパロバロテンの影響を低線量コンピュータ断層撮影（CT）スキャンにより評価する。 • フレアアップ部位の軟部組織の腫脹及び軟骨形成に対するパロバロテンの影響を磁気共鳴画像法（MRI）により評価する。被験者が MRI を受けることができない場合は、軟部組織腫脹に対するパロバロテンの影響を超音波検査で評価する。 • 軟骨、骨、血管新生及び炎症のバイオマーカーを評価し、バイオマーカーのベースラインからの変化量と臨床的有効性との相関関係を探索する。 • FOP 被験者における定常状態でのパロバロテンの薬物動態（PK）を明らかにする。
試験デザイン	本試験は、第 2 相、多施設共同、無作為化、二重盲検（治験責任医師及び被験者）、治験依頼者非盲検、プラセボ対照試験であった。本試験は以下の 3 つの期間で構成された。 • 明らかなフレアアップから7日以内に実施したスクリーニング期間。治験薬の初回服用はフレアアップ 発現（被験者の報告に基づく）から7日以内であった。 • 6週間（42日間）の二重盲検投与期間。 • 6週間（42日間）の追跡調査期間。

<table>
<tr><td></td><td>コホート 1 では、8 例の被験者をパロバロテン（10 mg を 14 日間、その後 5 mg を 28 日間投与）又はプラセボの 1 日 1 回 42 日間投与のいずれかに 3：1 の割合で無作為に割り付けた。コホート 1 に無作為割付けされた 8 例が Week 6 を完了した時点で、データモニタリング委員会（DMC）が盲検解除された安全性及び有効性データを評価し、DMC 手順書で規定されたガイドラインに基づいて、コホート 2 で評価する適切な投与レジメンについて助言した。DMC による評価中、コホート 1 の最後の被験者の無作為割付け（Study Day 1）からコホート 2 の開始までの暫定期間中も登録を継続し、適格な被験者が参加できるようにした。適格なフレアアップが認められた 8 例をパロバロテン（10 mg を 14 日間、その後 5 mg を 28 日間投与）又はプラセボのいずれかに 3：1 の割合で無作為に割り付けた。これらの被験者から得られた安全性データは DMC の評価に含めた。
コホート 2 には 6 歳以上の FOP 被験者 24 例を新たに組入れ、パロバロテンの体重に基づく 2 通りの投与レジメン（10 mg を 14 日間投与後に 5 mg を 28 日間投与、5 mg を 14 日間投与後に 2.5 mg を 28 日間投与）又はプラセボの 42 日間投与に 3：3：2 の割合で無作為に割付けた。被験者を 3 つの体重区分（20 kg 以上 40 kg 未満、40 kg 以上 60 kg 未満、60 kg 以上）に分類し、割り付けられた投与群に応じて上記の曝露量に相当する用量のパロバロテンを投与した。10、5 及び 2.5 mg に相当する曝露量が得られると推定される体重で調整したパロバロテンの用量を下表に示す。

10、5 及び 2.5 mg に相当するパロバロテンの体重別の用量
<table>
<tr><th>Weight range category</th><th>10-mg Equivalent</th><th>5-mg Equivalent</th><th>2.5-mg Equivalent</th></tr>
<tr><td>20 to <40 kg</td><td>6 mg</td><td>3 mg</td><td>1.5 mg</td></tr>
<tr><td>40 to <60 kg</td><td>8 mg</td><td>4 mg</td><td>2 mg</td></tr>
<tr><td>≥ 60 kg</td><td>10 mg</td><td>5 mg</td><td>2.5 mg</td></tr>
</table>
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 1</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>古典的 FOP と臨床的に診断された 6 歳以上の男女。Study Day 1 前 7 日以内に四肢領域（上肢又は下肢）、腹部、又は胸部の明らかなフレアアップの症状が認められ、同意文書で被験者／親の同意が得られているか年齢に応じたアセント文書で同意が得られており（各実施国の規則に従う）、かつ本試験の要件を遵守する意思及び能力がある被験者。</td></tr>
<tr><td>被験者数（計画時及び解析時）</td><td>計画時：約 40 例
登録時及び解析時：40 例（プラセボ群 10 例、パロバロテン 5/2.5 mg 群 9 例、パロバロテン 10/5 mg 群 21 例）</td></tr>
<tr><td>被験薬、用量及び投与方法、ロット番号</td><td>経口投与用のパロバロテン
パロバロテンの硬カプセル剤（含量：10.0、5.0、4.0、3.0、2.5、2.0 及び 1.5 mg）を経口投与
ロット番号：22101.001、22103.001、22104.001、51122.3、51122.4, 51122.9, 51122.10.</td></tr>
<tr><td>対照治療、用量及び投与方法、ロット番号</td><td>経口投与用プラセボは、パロバロテン原薬を含有しないことを除き、パロバロテンのカプセル剤と同じ原材料を含有する硬カプセル剤として供給された。
ロット番号：22102.001、51122.5、51122.6、51122.7、51122.8</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>42 日間</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>有効性
有効性の主要評価項目
Week 6 の単純 X 線画像の評価でフレアアップ部位にベースライン時と比較して新規の HO が認められない又はほとんど認められない場合と定義した奏効例の割合</td></tr>
</table>

	（%） 有効性の副次／探索的評価項目 1. Study Day 42 及び Day 84 の単純 X 線画像の評価でフレアアップ部位の 7 段階の HO スコア（0～6）を示した被験者の割合 2. Study Day 42 及び Day 84 に単純 X 線画像により評価したフレアアップ部位に新たに形成された異所骨の量（面積）のベースラインからの変化量 3. Day 84 の単純 X 線画像の評価でフレアアップ部位にベースライン時と比較して新規の HO が認められない又はほとんど認められない場合と定義した奏効例の割合（%） 4. Study Day 14、28、42 及び 84 時点での軟骨、骨、血管新生及び炎症のバイオマーカーのベースラインからの変化量 5. Study Day 42 及び Day 84 に低線量 CT スキャンにより評価した骨形成量（容積）のベースラインからの変化量 6. Study Day 42 及び Day 84 時点での MRI による評価における軟部組織腫脹及び／又は軟骨の有無、又は MRI を受けることができない被験者では超音波検査による評価における軟部組織腫脹の有無 7. Study Day 42 及び Day 84 時点での該当する関節のゴニオメータで測定した能動的 ROM のベースラインからの変化量 8. Study Day 42 及び Day 84 時点での被験者及び治験責任医師による可動性の全般的評価 9. Study Day 14、28、42、63 及び 84 時点で NRS（8 歳以下の被験者では FPS-R）を用いて評価したフレアアップ部位の疼痛及び腫脹の各症状のベースラインからの変化量 10. Study Day 42及びDay 84時点でのFOP被験者による日常生活での補助器具の使用及び適応のベースラインからの変化。 11. 被験者及び治験責任医師が評価した活動性、症候性フレアアップの持続期間（発現日及び消失日）。 12. Study Day 14、28、42、63及び84にFOP-PFQの年齢に応じたフォームを用いて評価した身体機能のベースラインからの変化 13. Study Day 14、28、42、63及び84にPROMIS Global Health Scaleの年齢に応じたフォームを用いて評価した身体及び精神的健康のベースラインからの変化 14. Study Day 14 及び Day 28（又は Day 42）の定常状態における PK パラメータの評価 <u>安全性</u> 安全性の評価項目には、有害事象及び重篤な有害事象の報告、心電図、バイタルサイン（体温、呼吸数、血圧及び心拍数）、身体所見、体重及び身長、臨床検査パラメータ（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）並びに併用薬の報告を含めた。骨端線が閉鎖していない 18 歳未満の被験者では、骨端線の評価のための膝関節（前後［AP］像）及び手／手関節（後前［PA］像）の X 線画像の評価を含め、また、身長（身長計により測定）及び膝高（3 回測定）により線形成長を評価した。これらの被験者の四肢／関節の AE は、治験責任医師が適切と判断した臨床評価及び X 線評価によって評価した。ベースライン後に骨端線の異常が認められた場合は、小児内分泌専門医と協議の上、その臨床的意義を判断した。 有害事象の重症度は、治験実施計画書に規定されている基準（軽度、中等度、重度）に従って評価し、報告した。 レチノイドに関連することが知られている有害事象（皮膚粘膜事象など）については、有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.03 版（2010 年 6 月 14 日発行）に従って、さらにグレード分類した。 スクリーニング時及び試験期間を通じて、コロンビア自殺評価スケールを用いて

	被験者の自殺念慮及び自殺行為を評価した。 薬物動態 Day 14（10 mg 投与時の定常状態）の投与前及び投与 3、6、10、24 時間後、並びに Day 28 又は Day 42（5 mg 投与時の定常状態）の投与前及び投与 3、6、10、24 時間後に PK 評価用の血液検体を採取した。パロバロテンの血漿中濃度を測定し、パロバロテンの曝露量とバイオマーカーとの関連性を探索した。PK 評価日の投与時点に関連する検体採取時点を収集した。可能な場合は、WinNonlin™を用いたノンコンパートメント解析により定常状態での最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）、定常状態でのトラフ濃度（$C_{min,ss}$）、$T_{max,ss}$（定常状態の最高血漿中濃度到達時間）、定常状態での投与 0 から 24 時間後までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-24,ss}$）、終末相速度定数（λz）、消失半減期（$T_{1/2}$）及びみかけの全身クリアランス（CL/F）を算出した。 バイオマーカー スクリーニング／ベースライン時並びに Study Day 14、28、42 及び 84 に、軟骨、骨、血管新生及び炎症のバイオマーカー測定用の血液及び尿検体を評価した。骨及び軟骨のバイオマーカーとして、オステオカルシン、骨特異的アルカリホスファターゼ（ALP）、1 型プロコラーゲン C-末端プロペプチド（P1CP）、1 型プロコラーゲン N-末端プロペプチド（P1NP）、軟骨由来レチノイン酸感受性タンパク質（CD-RAP）及び C-テロペプチド（CTX）を測定した。血管新生バイオマーカーとして尿中の塩基性線維芽細胞増殖因子、炎症バイオマーカーとして赤血球沈降速度（ESR）、C 反応性タンパク質（CRP）、インターロイキン 6（IL-6）、インターロイキン 1β（IL-1β）、腫瘍壊死因子-α（TNF-α）、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）及び乳酸脱水素酵素（LDH）を測定した。 遺伝子検査 ベースライン時に ACVR1 遺伝子の R206H 変異の有無を検査した。
統計手法	原則として、コホート全体のデータを、投与群別（プラセボ群、パロバロテン 5/2.5 mg 群、パロバロテン 10/5 mg 群）に要約した。一部の結果は、パロバロテン投与群を統合して示した。推測的評価は探索的に行った。 連続データは記述的に要約した（数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）。カテゴリカルデータは数及び割合を用いて要約した。 奏効の主要有効性評価項目は、傾向検定（割合の傾向に関する Cochran-Armitage 検定、片側 α=0.05）を用いて解析した。特定の有効性の転帰について、治療効果の他の推測的評価を実施した。連続尺度化したパラメータについては、混合モデルを用いた経時的評価法を適用した。総合的な治療効果（投与期間全体）を、各時点での効果の対比較と同様に推定した。 主要評価項目である治療奏効例と確認された被験者の割合について、全被験者のデータを用いて、用量の増加に伴って割合が増加するか否かを Cochran-Armitage 検定により投与群間で比較した。奏効例は、単純 X 線画像でベースライン時と比較して、フレアアップ部位に新規 HO が認められないか、ほとんど認められない（AP 像及び側面像の両方で HO スコアが 3 以下）と定義した。画像を検討したところ、単純 X 線画像は新規 HO 形成を測定する感度が CT ほど高くなかったため、さらに解析を行った。低線量 CT スキャンにより、ベースライン時と比較してフレアアップ部位に新規 HO が認められないと定義した治療奏効例の割合を評価した。CT が入手できない場合は、X 線画像を使用した。CT で奏効が認められた奏効例を、有効性の主要評価と同様に要約して解析した。 有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表を示した。初回投与から Day 84 来院時までに報告された全ての有害事象を治療下で発現した有害事象（TEAE）とみなした。TEAE の発現割合を、全体、SOC 別及び PT 別に要約した。 その他の評価項目は、各変数の評価尺度に従って解析した。

治験責任医師及び実施医療機関	4 施設（米国、フランス及び英国）
治験期間	2014 年 7 月 14 日（最初の被験者の組入れ日）～2016 年 5 月 23 日（最終被験者の完了日）

14.1 被験者の内訳及び被験者背景

計 40 例を各投与群に無作為に割り付けた（プラセボ群 10 例、パロバロテン 5/2.5 mg 群 9 例、パロバロテン 10/5 mg 群 21 例）。全ての被験者に治験薬（プラセボ又はパロバロテン）を 1 回以上投与した。

米国（2 施設）、フランス及び英国の 4 つの治験実施医療機関が本試験に参加した。全ての被験者が試験を完了し、非盲検継続投与試験（PVO-1A-202）に登録された。

被験者の内訳を表 2.7.6.14-2 に要約する。

治験実施計画書からの逸脱により試験を中止した被験者はいなかった。計 8 例で治験実施計画書からの重大な逸脱が 1 件以上認められたが、これらのいずれの被験者にも、安全性又は有効性の評価に重大な影響を及ぼす逸脱は認められなかった。なお、1 例（パロバロテン 10/5 mg 群の被験者番号 [redacted]）は治験薬の服薬遵守率が 80%未満であったため、治験実施計画書に適合した集団（PP）集団への組入れの定義を満たしていなかった（同被験者の服薬遵守率は 60%であった）。

表 2.7.6.14-2　　PVO-1A-201 試験：被験者の内訳（全被験者）

	Placebo n (%)	PVO 5/2.5 mg n (%)	PVO 10/5 mg n (%)	Total PVO n (%)	Total n (%)
Screened					44 (100.0)
Screen failure (did not meet eligibility requirements)					3 (6.8)
Sub-study population					1 (2.3)
Randomized	10 (100.0)	9 (100.0)	21 (100.0)	30 (100.0)	40 (90.9)
Prematurely withdrew from the study	0	0	0	0	0
Completed study	10 (100.0)	9 (100.0)	21 (100.0)	30 (100.0)	40 (100.0)
Enrolled in the extension study (PVO-1A-202)	10 (100.0)	9 (100.0)	21 (100.0)	30 (100.0)	40 (100.0)

PVO = palovarotene
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 7

解析対象集団を表 2.7.6.14-3 に要約する。

表 2.7.6.14-3　PVO-1A-201 試験：解析対象集団（全被験者）

	Placebo n (%)	PVO 5/2.5 mg n (%)	PVO 10/5 mg n (%)	PVO Total n (%)	Total n (%)
Randomized	10 (100.0)	9 (100.0)	21 (100.0)	30 (100.0)	40 (100.0)
Safety Population	10 (100.0)	9 (100.0)	21 (100.0)	30 (100.0)	40 (100.0)
FAS Population	10 (100.0)	9 (100.0)	21 (100.0)	30 (100.0)	40 (100.0)
PP Population	10 (100.0)	9 (100.0)	20 (95.2)	29 (96.7)	39 (97.5)
PK Population	10 (100.0)	8 (88.9)	20 (95.2)	28 (93.3)	38 (95.0)
Sub-study Population[1]					1 (2.3)

[1] Of the 44 subjects screened, one (2.3%) was eligible for the Sub-study Population.
FAS = full analysis set, PK = pharmacokinetic, PP = per protocol, PVO = palovarotene
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 9

人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.14-4 に要約する。

本試験に参加した被験者のほとんどは白人であり（80.6%）、男性よりも女性被験者（55.0%）の方がわずかに多かった。被験者の年齢の平均値は 21.3 歳（範囲：7～53 歳）、身長の平均値は 155.1 cm（範囲：121～190.7 cm）、体重の平均値は 52.3 kg（範囲：19.6～107.9 kg）であった。ベースライン特性には投与群間で統計的に有意な差はなかった。

表 2.7.6.14-4　PVO-1A-201 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=10)	PVO 5/2.5 mg (N=9)	PVO 10/5 mg (N=21)	PVO Total (N=30)	Total (N=40)
Age (years)					
Mean ±SD	21.2 ±13.7	17.9 ±8.6	22.8 ±10.3	21.3 ±9.9	21.3 ±10.8
Median	15.5	21.0	21.0	21.0	21.0
Min, Max	9, 53	7, 29	9, 44	7, 44	7, 53
Age group, n (%)					
6 – <15 years	5 (50.0)	4 (44.4)	4 (19.0)	8 (26.7)	13 (32.5)
15+ years	5 (50.0)	5 (55.6)	17 (81.0)	22 (73.3)	27 (67.5)
Sex, n (%)					
Male	3 (30.0)	3 (33.3)	12 (57.1)	15 (50.0)	18 (45.0)
Female	7 (70.0)	6 (66.7)	9 (42.9)	15 (50.0)	22 (55.0)
Race[1], n (%)					
White	6 (85.7)	7 (77.8)	12 (80.0)	19 (79.2)	25 (80.6)
Black or African American	0	1 (11.1)	1 (6.7)	2 (8.3)	2 (6.5)
Asian	1 (14.3)	0	0	0	1 (3.2)
Multiple	0	1 (11.1)	2 (13.3)	3 (12.5)	3 (9.7)
Not available[1]	3	0	6	6	9
Ethnicity[1], n (%)					
Hispanic or Latino	1 (14.3)	1 (11.1)	2 (13.3)	3 (12.5)	4 (12.9)
Not Hispanic or Latino	6 (85.7)	8 (88.9)	13 (86.7)	21 (87.5)	27 (87.1)
Not reported[1]	3	0	6	6	9

	Placebo (N=10)	PVO 5/2.5 mg (N=9)	PVO 10/5 mg (N=21)	PVO Total (N=30)	Total (N=40)
Height (cm)					
n	8	9	19	28	36
Mean ±SD	153.4 ±19.7	144.4 ±19.2	160.9 ±18.4	155.6 ±19.9	155.1 ±19.6
Median	161.0	144.8	160.6	158.2	158.2
Min, Max	127.3, 175.3	121.0, 166.3	129.9, 190.7	121.0, 190.7	121.0, 190.7
Weight (kg)					
n	9	9	21	30	39
Mean ±SD	48.2 ±18.7	42.8 ±16.1	58.1 ±20.1	53.5 ±20.1	52.3 ±19.6
Median	50.8	47.6	54.4	52.2	52.1
Min, Max	21.5, 72.5	19.6, 64.3	27.5, 107.9	19.6, 107.9	19.6, 107.9

[1] Race and ethnicity are not collected in France and thus there are no data available for those subjects.
max = maximum; min = minimum, PVO = palovarotene, SD = standard deviation
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 10

身体所見で確認された HO の出現部位及び部位数を表 2.7.6.14-5 に要約する。

身体所見で特に多く HO が認められた 3 つの部位は、頚椎（95.0%）、肩部（92.5%）及び上背部（90.0%）であった。明らかな HO の平均部位数は 11.5 箇所（範囲：1～19 箇所）であり、投与群を通じて同程度であった。

表 2.7.6.14-5　PVO-1A-201 試験：身体所見で確認された HO（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=10)	PVO 5/2.5 mg (N=9)	PVO 10/5 mg (N=21)	PVO Total (N=30)	Total (N=40)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Regions with HO, n (%)					
Cervical spine	10 (100.0)	8 (88.9)	20 (95.2)	28 (93.3)	38 (95.0)
Shoulder	10 (100.0)	8 (88.9)	19 (90.5)	27 (90.0)	37 (92.5)
Upper back	10 (100.0)	8 (88.9)	18 (85.7)	26 (86.7)	36 (90.0)
Lower back	10 (100.0)	5 (55.6)	18 (85.7)	23 (76.7)	33 (82.5)
Thoracic spine	10 (100.0)	7 (77.8)	16 (76.2)	23 (76.7)	33 (82.5)
Hip	7 (70.0)	7 (77.8)	18 (85.7)	25 (83.3)	32 (80.0)
Lumbar spine	9 (90.0)	7 (77.8)	14 (66.7)	21 (70.0)	30 (75.0)
Elbow	7 (70.0)	5 (55.6)	16 (76.2)	21 (70.0)	28 (70.0)
Knee	5 (50.0)	6 (66.7)	12 (57.1)	18 (60.0)	23 (57.5)
Chest	5 (50.0)	6 (66.7)	9 (42.9)	15 (50.0)	20 (50.0)
Jaw	6 (60.0)	4 (44.4)	10 (47.6)	14 (46.7)	20 (50.0)
Distal lower extremities	5 (50.0)	2 (22.2)	9 (42.9)	11 (36.7)	16 (40.0)
Head	5 (50.0)	2 (22.2)	4 (19.0)	6 (20.0)	11 (27.5)
Abdomen	1 (10.0)	3 (33.3)	6 (28.6)	9 (30.0)	10 (25.0)
Distal upper extremities	1 (10.0)	3 (33.3)	4 (19.0)	7 (23.3)	8 (20.0)
Number of distinct locations of HO					
Mean ±SD	12.3 ±2.91	10.8 ±4.41	11.4 ±4.52	11.2 ±4.42	11.5 ±4.09
Median	12.0	12.0	11.0	11.0	11.5
Min, Max	8, 19	1, 16	3, 19	1, 19	1, 19

HO = heterotopic ossification; max = maximum; min = minimum, PVO = palovarotene, SD = standard deviation
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 11

14.2 有効性の結果

有効性の転帰は最大の解析対象集団（FAS）及び PP を対象として評価した。FAS には無作為割付けされた全ての被験者を含めた。PP には 39 例（97.5%）の被験者を含めた。

パロバロテン 10/5 mg 群の被験者番号 [redacted] は、治験薬の服薬遵守率が 80%未満であったため、PP 集団に含めなかった（同被験者の服薬遵守率は 60%であった）。以下のデータは、パロバロテン投与のプロファイルを最もよく表していると考えられる PP 集団について示す。FAS 集団の結果も同様であった。

14.2.1 有効性の主要解析

Week 6 に奏効例（単純 X 線画像の評価でフレアアップ部位に比較して新規の HO が認められない又はほとんど認められない被験者）に分類された被験者の割合は、プラセボ群で 88.9%、パロバロテン 5/2.5 mg 群で 88.9%、パロバロテン 10/5 mg 群で 100%であった（p = 0.1664、表 2.7.6.14-6）。

表 2.7.6.14-6 PVO-1A-201 試験：Week 6 時点の単純 X 線画像を用いた HO 評価に基づく奏効例（PP）

	Placebo (N=10) n (%)	Palovarotene 5 mg/2.5 mg (N= 9) n (%)	Palovarotene 10 mg/5 mg (N= 20) n (%)	Trend p-value [2]
	(N[1] = 9)	(N[1] = 9)	(N[1] = 20)	0.1664
Responder [1]	8 (88.9)	8 (88.9)	20	
Non-Responder	1 (11.1)	1 (11.1)	0	
Not Evaluable	1	0	0	
p-values versus Placebo [3]		0.7647	0.3103	

[1] A responder is defined as a subject with no or minimal new HO where minimal new HO is defined as new HO with an HO score <=3 in both the anterior/posterior (AP) and lateral projections (or if one view is non-interpretable or non-evaluable, then the remaining evaluable view is used). The highest HO score from the two projections is used.
[2] Primary analysis: p-value is from the Cochran-Armitage test of trend (one-sided).
[3] Supportive analysis: pairwise p-values versus placebo are from Fisher's exact test (one-sided).
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 14.2.1.4

この結果を CT スキャンの結果と比較したところ、新規 HO 形成を測定する感度は、単純 X 線画像では CT スキャンほど高くなかった。そのため、Week 12 の CT 検査（CT 検査を実施していない被験者では単純 X 線検査）による追加解析を実施した。撮影した画像は一次読影とグローバル読影の両方で評価されたが、グローバル読影の結果は、より包括的な方法であるため、フレアアップの全体的な経過をより正確に評価することができると考えられた。

Week 12 に CT スキャン及び／又は単純 X 線検査で新規 HO（新規 HO の量を問わない）が認められた被験者の割合を表 2.7.6.14-7 に示す。

Week 12 でグローバル読影プロセスを通じて特定されたフレアアップ部位に新規 HO が認められた被験者の割合は、パロバロテン 10/5 mg 群（15%）の方がプラセボ群（40%）より低かっ

た。この結果は、新規 HO 形成の割合が 63%低下したことを示している。パロバロテン 5/2.5 mg 群の新規 HO 形成の割合（44%）は、プラセボ群と同程度であった。

一次読影及びグローバル読影の説明は、Module 5.3.5.1 Report　PVO-1A-201 Section 9.7.1.14.2 を参照のこと。

表 2.7.6.14-7　PVO-1A-201 試験：Week 12 時点の CT スキャン又は単純 X 線画像に基づく新規 HO 形成の認められた被験者の割合（PP）

	Placebo N=10 n (%)	PVO 5/2.5 mg N=9 n (%)	PVO 10/5 mg N=20 n (%)	Trend p-value1
Primary Read	4 (40.0)	2 (22.2)	4 (20.0)	0.1868
p-value vs placebo[2]		0.3700	0.2302	
Global Read	4 (40.0)	4 (44.4)	3 (15.0)	0.0837
p-value vs placebo[2]		0.7451	0.1432	

1 Primary analysis: p-value is from the Cochran-Armitage test of trend (one-sided).
2 Supportive analysis: pairwise p-values versus placebo are from Fisher's exact test (one-sided).
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 18

14.2.2　有効性の副次解析

14.2.2.1　新規 HO の容積

新規 HO を伴うフレアアップについて、新規 HO の容積を表 2.7.6.14-8 に要約する。

データは少ないものの、新規 HO を伴うフレアアップが認められた被験者における新規 HO 容積は、プラセボ群と比較してパロバロテン群で数値的に低かった。パロバロテン 10/5 mg 群（16,396 mm^3）では、プラセボ群（53,939 mm^3）と比較して HO 容積が 70%減少したことが示された。新規 HO が認められなかった被験者を含め、全身のフレアアップ部位を統合した新規 HO 容積はパロバロテン群でプラセボ群よりも数値的に低かった。パロバロテン 10/5 mg 群（3,858 mm^3）では、プラセボ群（16,182 mm^3）と比較して HO 容積が 76%減少したことが示された（図 2.7.6.14-1）。

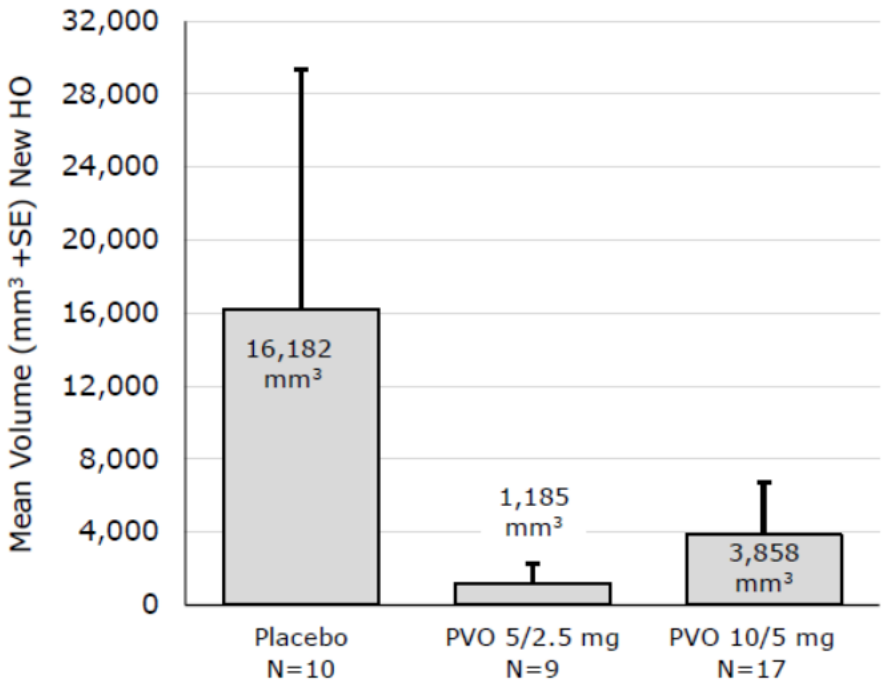
表 2.7.6.14-8　PVO-1A-201 試験：Week 12 時点の CT スキャンによる新規 HO 容積（PP 集団 – スクリーニング／ベースライン時の新規 HO 容積が 0 mm^3 超であった被験者、一次読影）

	Placebo	PVO 5/2.5 mg	PVO 10/5 mg
Volume (mm^3) from the Primary Read[1] at Week 12			
n	3	2	4
Mean ±SD	53939 ±68914	5332 ±6089	16396 ±21822
Median	29512	5332	8551
Min, Max	565, 131739	1027, 9638	62, 48422
Flare-up locations	2 hips 1 knee	1 shoulder/elbow 1 knee	3 hips 1 knee

1 HO volumes were calculated from CT scans during the Primary Read process. Therefore, values do not include one subject in the placebo group and two subjects in the 5/2.5 mg palovarotene group identified with new HO from the

Global Read process. In addition, values include the volume (61.5 mm^3) observed on the Primary Reads from one subject in the 10/5 mg palovarotene group that was deemed not to be new HO on the Global Reads.
CT = computed tomography, max = maximum; min = minimum, PP = per protocol; PVO = palovarotene, SD = standard deviation
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 19

図 2.7.6.14-1　　PVO-1A-201 試験：Week 12 時点の CT スキャンによる評価可能な全てのフレアアップの新規 HO 容積（mm^3）（PP、一次読影）



CT = computed tomography, HO = heterotopic ossification, PP = per protocol, PVO = palovarotene, SE = standard error
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Figure 3

14.2.2.2　　軟部組織の腫脹／浮腫

ベースライン時に画像評価で浮腫（軽度、中等度又は重度）が認められた被験者では、ベースライン時に浮腫が認められなかった被験者と比較して新規 HO の発現リスクが高かった。ベースライン時の MRI 又は超音波検査による評価で浮腫が認められた被験者は、プラセボ群で 6 例（75.0%）、パロバロテン 5/2.5 mg 群で 6 例（85.7%）、パロバロテン 10/5 mg 群 8 例（61.5%）であった。

浮腫の状態別の新規 HO 形成の割合を表 2.7.6.14-9 に要約する。

ベースライン時に浮腫が認められた被験者のうち新規 HO を形成した被験者の割合は、パロバロテン 10/5 mg 群（25%）で、プラセボ群（50%）及びパロバロテン 5/2.5 mg 群（67%）に比べて低かった

表 2.7.6.14-9　PVO-1A-201 試験：Week 12 時点でのベースライン時と比較した新規 HO 形成の割合（浮腫の状態別）（PP – グローバル読影）

Baseline Edema Status	Placebo n (%)	PVO 5/2.5 mg n (%)	PVO 10/5 mg n (%)
No edema			
Week 12	N'=2	N'=1	N'=5
New HO	0	0	0
No new HO	2 (100.0)	1 (100.0)	5 (100.0)
Any edema (mild. moderate, severe)			
Week 12	N'=6	N'=6	N'=8
New HO	3 (50.0)	4 (66.7)	2 (25.0)
No new HO	3 (50.0)	2 (33.3)	6 (75.0)

N' is the number of subjects with interpretable outcomes.
HO = heterotopic ossification, PP = per protocol, PVO = palovarotene
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 20

14.2.2.3　フレアアップ状態

フレアアップの状態を表 2.7.6.14-10 に要約する。

被験者は本試験の 84 日間、フレアアップ症状の有無を「あり」又は「なし」のいずれかで日誌に報告することとした。フレアアップの発現日数（平均値）はパロバロテン 10/5 mg 群（22 日）でプラセボ群（34.4 日）及びパロバロテン 5/2.5 mg 群（44.1 日）よりも少なかった。

フレアアップ症状が回復するまでの日数は、数値的にはパロバロテン 5/2.5 mg 群（45.9 日）及びパロバロテン 10/5 mg 群（35.9 日）の被験者でプラセボ群（63.6 日）と比較して短縮する傾向がみられた。

表 2.7.6.14-10　PVO-1A-201 試験：フレアアップの状態（PP 集団）

	Placebo (N=10)	PVO 5/2.5 mg (N=9)	PVO 10/5 mg (N=20)
Number of days of active symptomatic flare-up[1,2]			
n	8	9	17
Mean ±SD	34.4 ±34.2	44.1 ±38.4	22.1 ±20.5
Median	21.5	25	13.0
Min, Max	2, 84	5, 84	0, 66
Flare-up resolution[1,3], n (%)			
n	8	9	17
Resolved by Week 6	2 (25.0)	5 (55.6)	9 (52.9)
Resolved by Week 12	5 (62.5)	5 (55.6)	14 (82.4)
Days to flare-up resolution[1,4]			
n	8	9	17
Mean ±SD	63.6 ±30.1	45.9 ±36.7	35.9 ±32.0
Median	78.5	28.0	22.0
Min, Max	14, 84	5, 84	0, 84

[1] n = the number of subjects with evaluable diary data (at least 80% of diary data are non-missing).

[2] The number of days of active symptomatic flare-up is the number of days the subject reported the presence of symptoms in the diary during the 84 days of study.
[3] If there were no symptomatic days recorded in the diary, the flare-up was considered resolved prior to the first dose of study drug. If the last symptomatic day recorded in the diary was on or before the specified visit, and was followed by at least one asymptomatic day, the flare-up was considered resolved. If the last symptomatic day recorded was on the last diary entry, the flare-up was considered not resolved.
[4] If the flare-up was considered resolved prior to the first dose of study drug, days to flare-up resolution = 0. If the flare-up was considered resolved, days to flare-up resolution = date of flare-up resolution – date of first dose + 1, where the date of flare-up resolution was the date of the last symptomatic day recorded in the diary. If the flare-up was considered not resolved, days to flare-up resolution = date of last diary entry – date of first dose + 1.
max = maximum; min = minimum; PP = per protocol population, PVO = palovarotene, SD = standard deviation
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 21

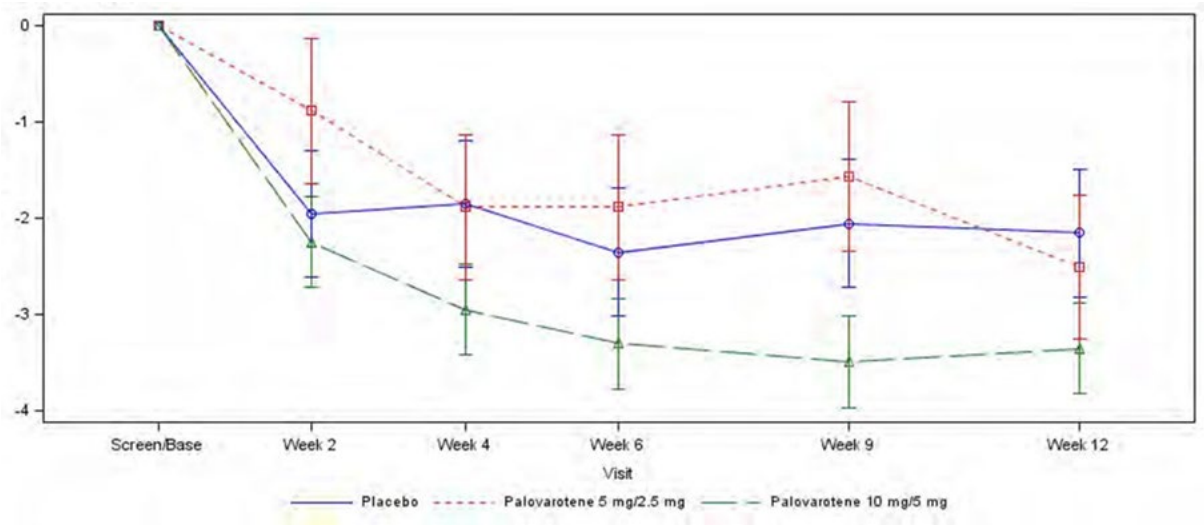
14.2.2.4 疼痛及び腫脹の Numeric Rating Scale

NRS により評価したフレアアップに伴う疼痛の Week 12 時点でのベースラインからの平均変化量（± SD）は、プラセボ群で−2.2（± 2.5）、パロバロテン 5/2.5 mg 群で−1.9（± 2.4）、パロバロテン 10/5 mg 群で−3.6（± 2.7）であった。フレアアップに伴う腫脹の Week 12 時点でのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で−2.3（± 3.2）、パロバロテン 5/2.5 mg 群で−2.5（± 2.2）、パロバロテン 10/5 mg 群で−2.1（± 3.7）であった。

疼痛のベースラインからの平均変化量の経時変化を図 2.7.6.14-2 に示す。

パロバロテン 10/5 mg 群で疼痛の減少が大きい傾向がみられたが、12 週間の間に全群で疼痛及び腫脹の減少が認められた。

図 2.7.6.14-2 PVO-1A-201 試験：NRS により評価したフレアアップに伴う疼痛のベースラインからの変化量の経時変化（PP 集団）



Pain is rated on a scale from 0 to 10 where 0 = no pain and 10 = worst pain ever experienced.
For children less than 8 years old, pain is rated using the Faces Pain Scale – Revised, which ranges from 0 to 10 in 2-point increments where 0 = no pain and 10 = very much pain.
NRS = numeric rating scale, PP = per protocol, SEM = standard error of the mean
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Figure 4

14.2.2.5 FOP-Physical Function Questionnaire 及び PROMIS Global Health Scale

フレアアップ部位の可動域、FOP-PFQ 及び PROMIS Global Health Scale による機能転帰及び患者報告アウトカムには、プラセボ群とパロバロテン群との有意差は認められなかった。また、いずれの投与群でも、Week 12 時点での新規 HO の有無にかかわらず、被験者の可動域に統計的に有意な差は認められなかった。

14.3 薬物動態の結果

定常状態における血漿中パロバロテンの PK パラメータの要約を表 2.7.6.14-11 に示す。

全ての PK パラメータに大きなばらつきが認められ、被験者間及び用量間の変動係数（CV）は 30%を超えた。用量の増加に伴い C_{max} 及び AUC が増加したことから、用量比例性が示唆された。5 mg のパロバロテンの投与後に 2.5 mg のパロバロテンを投与された被験者では、5 mg 投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値は 2.5 mg 投与時と比較してそれぞれ 1.9 倍及び 2.5 倍であり、10 mg のパロバロテンの投与後に 5 mg のパロバロテンを投与された被験者では 10 mg 投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値は 5 mg 投与と比較してそれぞれ 2.1 倍及び 2.2 倍であった。全身クリアランス（CL/F）の平均値はほぼ用量非依存性（平均値は 12.8 ± 4.1 L/hr～19.5 ± 10.7 L/hr）であったことからも、PK の用量比例性が裏付けられた。

全ての被験者で、用量にかかわらず T_{max} は同程度であり（範囲：3.2～3.9 時間）、$T_{1/2}$ は短かった（範囲：4.4～4.9 時間）。

表 2.7.6.14-11 PVO-1A-201 試験：血漿中パロバロテンの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

	C_{max} (pg/mL)	C_{min} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24} (h·pg/mL)	CL/F (L/hr)
Palovarotene 5/2.5 mg						
Week 2, 5 mg						
N	5	5	5	4	4	4
Mean ±SD	35620 ±19882	1739 ±964	3.3 ±1.5	4.9 ±1.2	350125 ±181967	12.8 ±4.1
CV%	55.82	55.40	45.05	23.67	51.97	31.71
Minimum	14800	747	2.1	3.3	209013	8.3
Maximum	64100	3330	5.9	5.9	602888	17.7
Week 4/Week 6, 2.5 mg						
N	7	7	7	4	7	7
Mean ±SD	18959 ±9239	614 ±290	3.9 ±1.5	4.5 ±0.5	142748 ±84839	19.5 ±10.7
CV%	48.73	47.17	37.95	10.02	59.43	54.64
Minimum	5960	227	3.0	4.1	36670	8.3
Maximum	32000	1110	6.0	5.1	301052	40.9

	C_{max} (pg/mL)	C_{min} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24} (h·pg/mL)	CL/F (L/hr)
Palovarotene 10/5 mg						
Week 2, 10 mg						
N	15	15	15	11	13	13
Mean ±SD	95620 ±30297	3129 ±2359	3.6 ±1.3	4.6 ±1.1	686309 ±246798	15.6 ±7.0
CV%	31.68	75.40	34.97	23.21	35.96	45.23
Minimum	52500	198	2.8	3.3	314604	8.9
Maximum	147000	10000	6.0	6.5	1102190	31.8
Week 4/Week 6, 5 mg						
N	17	17	17	16	17	17
Mean ±SD	45506 ±17061	3879 ±7042	3.2 ±0.7	4.4 ±0.7	311082 ±128623	17.7 ±7.4
CV%	37.49	181.55	23.11	15.93	41.35	42.00
Minimum	18900	738	2.8	3.1	139328	7.5
Maximum	77200	28700	6.0	6.4	666870	34.7

AUC_{0-24} = area under the concentration versus time curve over the 24-hour dosing interval,
CL/F = clearance defined as dose/AUC_{0-24}, C_{max} = maximum or peak measured plasma concentration,
C_{min} = minimum or trough measured plasma concentration, CV = coefficient of variation, PK = pharmacokinetic, SD = standard deviation, $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life, calculated as ln(2)/λz,
T_{max} = time of maximum or peak measured plasma concentration
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 24

14.4 薬力学の結果

全期間にわたり、プラセボ群とパロバロテン群、新規 HO が認められた被験者と認められなかった被験者、又はベースライン時に浮腫が認められた被験者と認められなかった被験者との間でバイオマーカーに差は認められなかった。

14.5 安全性の結果

14.5.1 曝露状況

40 例全例に治験薬を 1 回以上投与した。全体でのパロバロテンの平均投与期間は 41.5 日間（範囲：38～42 日間）であり、プラセボの投与期間も同程度であった（42 日間、範囲：40～44 日間）。パロバロテンを投与された被験者の平均総投与量は 210.9 mg（範囲：84～280 mg）であった。

14.5.2 有害事象

14.5.2.1 有害事象の概要

TEAE（治験薬の初回投与から Day 84 来院時までに発現した有害事象）全体の発現割合を表 2.7.6.14-12 に要約する。

40 例全例が 1 件以上の TEAE を報告した。治験薬と関連のある TEAE の全体の発現割合は投与群を通して同程度であったが、レチノイドに関連した事象の発現割合は用量依存的に増加した。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。

死亡は認められなかった。重篤な TEAE は、10/5 mg 群の 2 例（9.5%）、5/2.5 mg 群の 1 例（11.1%）及びプラセボ群の 1 例（10.0%）で発現した。2 例［プラセボ群の 1 例（10.0%）及び 10/5 mg 群の 1 例（4.8%）］は、TEAE により治験薬の投与を中断した。治験薬の用量減量又は投与中止に至った TEAE は認められなかった。

表 2.7.6.14-12　PVO-1A-201 試験：TEAE の概要（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=10)	PVO 5/2.5 mg (N= 9)	PVO 10/5 mg (N= 21)	PVO Total (N=30)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
At least one TEAE[1]	10 (100.0)	9 (100.0)	21 (100.0)	30 (100.0)
Treatment-related[2]	8 (80.0)	8 (88.9)	19 (90.5)	27 (90.0)
Severe TEAEs	1 (10.0)	0	1 (4.8)	1 (3.3)
Retinoid-associated TEAEs	6 (60.0)	8 (88.9)	20 (95.2)	28 (93.3)
Severe or life-threatening retinoid-associated TEAE[3]	1 (10.0)	0	3 (14.3)	3 (10.0)
TEAE leading to dose modification or interruption	1 (10.0)	0	1 (4.8)	1 (3.3)
TEAE leading to discontinuation of study drug	0	0	0	0
SAEs	1 (10.0)	1 (11.1)	2 (9.5)	3 (10.0)
Deaths	0	0	0	0

1 TEAEs are defined as AEs that started after the first dose of study drug up to and including the Day 84 visit.
2 Treatment-related includes AEs assessed by Investigator as possibly, probably, or definitely related to study drug or unknown.
3 Severe or life-threatening retinoid-associated TEAE by CTCAE grading.
PVO = palovarotene, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 27

14.5.2.2　有害事象の発現割合

全ての被験者が 1 件以上の TEAE を報告した。パロバロテン群ではプラセボ群よりも、SOC：皮膚および皮下組織障害に属する TEAE の発現割合が高く、これらの事象のうち特に多く認められたのは皮膚乾燥、紅斑、そう痒症及びざ瘡様皮膚炎であった。パロバロテン群でプラセボ群よりも高頻度に報告されたその他の主な TEAE は口唇乾燥及び口内乾燥であり、これらはレチノイドの使用と関連している可能性がある事象でもあった（表 2.7.6.14-13）。

表 2.7.6.14-13　PVO-1A-201 試験：TEAE の発現割合（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）

MedDRA Body System	Placebo (N=10)	Palovarotene 5 mg/2.5 mg (N= 9)	Palovarotene 10 mg/5 mg (N=21)	Palovarotene Total (N=30)	Total (N=40)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with TEAEs	10 (100.0)	9 (100.0)	21 (100.0)	30 (100.0)	40 (100.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (40.0)	6 (66.7)	19 (90.5)	25 (83.3)	29 (72.5)
皮膚乾燥	3 (30.0)	5 (55.6)	17 (81.0)	22 (73.3)	25 (62.5)
紅斑	0 (0.0)	2 (22.2)	3 (14.3)	5 (16.7)	5 (12.5)
全身性そう痒症	0 (0.0)	1 (11.1)	4 (19.0)	5 (16.7)	5 (12.5)

MedDRA Body System Preferred Term	Placebo (N=10) n (%)	Palovarotene 5 mg/2.5 mg (N= 9) n (%)	Palovarotene 10 mg/5 mg (N=21) n (%)	Palovarotene Total (N=30) n (%)	Total (N=40) n (%)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	4 (13.3)	4 (10.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	4 (13.3)	4 (10.0)
湿疹	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (9.5)	3 (10.0)	3 (7.5)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (6.7)	2 (5.0)
皮膚剥脱	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (6.7)	2 (5.0)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
頭部粃糠疹	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
斑状出血	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
点状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
炎症後色素沈着変化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
発疹	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
皮膚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
皮膚亀裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
皮膚色素過剰	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
皮膚肥厚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
斑	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
皮膚疼痛	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
皮膚色素減少	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
胃腸障害	6 (60.0)	6 (66.7)	16 (76.2)	22 (73.3)	28 (70.0)
口唇乾燥	1 (10.0)	5 (55.6)	7 (33.3)	12 (40.0)	13 (32.5)
悪心	2 (20.0)	1 (11.1)	6 (28.6)	7 (23.3)	9 (22.5)
口唇のひび割れ	2 (20.0)	0 (0.0)	5 (23.8)	5 (16.7)	7 (17.5)
下痢	1 (10.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	4 (13.3)	5 (12.5)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (11.1)	3 (14.3)	4 (13.3)	4 (10.0)
腹痛	1 (10.0)	1 (11.1)	1 (4.8)	2 (6.7)	3 (7.5)
嘔吐	2 (20.0)	1 (11.1)	1 (4.8)	2 (6.7)	4 (10.0)
便秘	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
放屁	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
排便回数増加	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
口唇そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
上腹部痛	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	7 (70.0)	5 (55.6)	14 (66.7)	19 (63.3)	26 (65.0)
関節痛	6 (60.0)	1 (11.1)	10 (47.6)	11 (36.7)	17 (42.5)
四肢痛	2 (20.0)	3 (33.3)	2 (9.5)	5 (16.7)	7 (17.5)
関節腫脹	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (9.5)	3 (10.0)	3 (7.5)

MedDRA Body System Preferred Term	Placebo (N=10) n (%)	Palovarotene 5 mg/2.5 mg (N= 9) n (%)	Palovarotene 10 mg/5 mg (N=21) n (%)	Palovarotene Total (N=30) n (%)	Total (N=40) n (%)
関節硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (6.7)	2 (5.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (6.7)	2 (5.0)
頚部痛	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (4.8)	2 (6.7)	2 (5.0)
背部痛	2 (20.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	3 (7.5)
骨外性骨化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
肛径部痛	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
関節滲出液	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
関節可動域低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
関節熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
筋痙縮	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	2 (5.0)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
骨痛	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
筋肉痛	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (30.0)	4 (44.4)	14 (66.7)	18 (60.0)	21 (52.5)
状態悪化	3 (30.0)	2 (22.2)	13 (61.9)	15 (50.0)	18 (45.0)
発熱	1 (10.0)	3 (33.3)	1 (4.8)	4 (13.3)	5 (12.5)
適用部位紅斑	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
疲労	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
冷感	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
局所腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
血管穿刺部位内出血	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
血管穿刺部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
血管穿刺部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
胸痛	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
神経系障害	5 (50.0)	4 (44.4)	10 (47.6)	14 (46.7)	19 (47.5)
頭痛	3 (30.0)	1 (11.1)	8 (38.1)	9 (30.0)	12 (30.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (4.8)	2 (6.7)	2 (5.0)
感覚鈍麻	2 (20.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (6.7)	4 (10.0)
片頭痛	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (4.8)	2 (6.7)	2 (5.0)
ミオクローヌス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)

MedDRA Body System Preferred Term	Placebo (N=10) n (%)	Palovarotene 5 mg/2.5 mg (N= 9) n (%)	Palovarotene 10 mg/5 mg (N=21) n (%)	Palovarotene Total (N=30) n (%)	Total (N=40) n (%)
感染症および寄生虫症	2 (20.0)	3 (33.3)	5 (23.8)	8 (26.7)	10 (25.0)
上気道感染	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (4.8)	3 (10.0)	3 (7.5)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (6.7)	2 (5.0)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (4.8)	2 (6.7)	2 (5.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
口腔カンジダ症	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
尿路感染	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (20.0)	3 (33.3)	4 (19.0)	7 (23.3)	9 (22.5)
咳嗽	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (4.8)	2 (6.7)	2 (5.0)
鼻閉	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (4.8)	2 (6.7)	2 (5.0)
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
鼻出血	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
鼻乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
喘息クリーゼ	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
鼻漏	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (11.1)	5 (23.8)	6 (20.0)	6 (15.0)
挫傷	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (4.8)	2 (6.7)	2 (5.0)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (6.7)	2 (5.0)
外傷後疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (6.7)	2 (5.0)
転倒	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
処置後血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
交通事故	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
サンバーン	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (28.6)	6 (20.0)	6 (15.0)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (6.7)	2 (5.0)
易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (6.7)	2 (5.0)
異常な夢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
腎および尿路障害	1 (10.0)	4 (44.4)	2 (9.5)	6 (20.0)	7 (17.5)
頻尿	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (9.5)	4 (13.3)	4 (10.0)
血尿	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
多尿	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
蛋白尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
糖尿	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)

MedDRA Body System Preferred Term	Placebo (N=10) n (%)	Palovarotene 5 mg/2.5 mg (N= 9) n (%)	Palovarotene 10 mg/5 mg (N=21) n (%)	Palovarotene Total (N=30) n (%)	Total (N=40) n (%)
臨床検査	4 (40.0)	1 (11.1)	4 (19.0)	5 (16.7)	9 (22.5)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (4.8)	2 (6.7)	2 (5.0)
リパーゼ増加	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (6.7)	3 (7.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	2 (5.0)
血中ビリルビン増加	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	2 (5.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
赤血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
アミラーゼ増加	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
血中カリウム増加	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
遊離サイロキシン増加	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
サイロキシン増加	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
眼障害	2 (20.0)	2 (22.2)	2 (9.5)	4 (13.3)	6 (15.0)
眼乾燥	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (4.8)	3 (10.0)	3 (7.5)
眼部腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
眼充血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
眼そう痒症	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
霧視	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (9.5)	3 (10.0)	3 (7.5)
高コレステロール血症	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (4.8)	2 (6.7)	2 (5.0)
食欲亢進	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (4.8)	2 (6.7)	2 (5.0)
高血糖	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
血液およびリンパ系障害	2 (20.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (6.7)	4 (10.0)
白血球増加症	1 (10.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (5.0)
血小板減少症	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
鉄欠乏性貧血	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
出血性卵巣嚢胞	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
血管障害	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
蒼白	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)

MedDRA version 17.0
% = 100 x n/N.
Tabulations include treatment-emergent adverse events defined as TEAEs that started after the first dose of study drug up to and including the Day 84 visit.
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 14.3.1.2

14.5.2.3　治験薬と関連がある有害事象

治験薬と関連がある TEAE の発現割合はいずれの投与群でも同程度であった（プラセボ群で 80.0%、パロバロテン 5/2.5 mg 群で 88.9%、パロバロテン 10/5 mg 群で 90.5%）。しかし、SOC：皮膚および皮下組織障害に関連した事象の発現割合は用量依存的に増加した（プラセボ群で 40%、パロバロテン 5/2.5 mg 群で 66.7%、パロバロテン 10/5 mg 群で 85.7%）。皮膚乾燥は、全ての投与群で最も多く報告された TEAE であった（それぞれ 30.0%、55.6%及び 76.2%）。多く報告されたその他の治験薬と関連がある TEAE は、口唇乾燥、口唇のひび割れ及び口内乾燥であった（表 2.7.6.14-14）。

表 2.7.6.14-14　PVO-1A-201 試験：治験薬と関連がある TEAE の発現割合（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団）

MedDRA Body System Preferred Term	Placebo (N=10) n (%)	Palovarotene 5 mg/2.5 mg (N= 9) n (%)	Palovarotene 10 mg/5 mg (N=21) n (%)	Palovarotene Total (N=30) n (%)	Total (N=40) n (%)
Subjects with at least possibly related TEAEs	8 (80.0)	8 (88.9)	19 (90.5)	27 (90.0)	35 (87.5)
皮膚および皮下組織障害	4 (40.0)	6 (66.7)	18 (85.7)	24 (80.0)	28 (70.0)
皮膚乾燥	3 (30.0)	5 (55.6)	16 (76.2)	21 (70.0)	24 (60.0)
全身性そう痒症	0 (0.0)	1 (11.1)	4 (19.0)	5 (16.7)	5 (12.5)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	4 (13.3)	4 (10.0)
紅斑	0 (0.0)	1 (11.1)	3 (14.3)	4 (13.3)	4 (10.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	4 (13.3)	4 (10.0)
湿疹	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (9.5)	3 (10.0)	3 (7.5)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (6.7)	2 (5.0)
皮膚剥脱	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (6.7)	2 (5.0)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
頭部粃糠疹	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
斑状出血	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
炎症後色素沈着変化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
発疹	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
皮膚亀裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
皮膚色素過剰	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
皮膚肥厚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
斑	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
皮膚疼痛	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
胃腸障害	4 (40.0)	5 (55.6)	14 (66.7)	19 (63.3)	23 (57.5)
口唇乾燥	1 (10.0)	5 (55.6)	6 (28.6)	11 (36.7)	12 (30.0)
口唇のひび割れ	1 (10.0)	0 (0.0)	5 (23.8)	5 (16.7)	6 (15.0)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (11.1)	3 (14.3)	4 (13.3)	4 (10.0)
悪心	2 (20.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	4 (13.3)	6 (15.0)

MedDRA Body System Preferred Term	Placebo (N=10) n (%)	Palovarotene 5 mg/2.5 mg (N= 9) n (%)	Palovarotene 10 mg/5 mg (N=21) n (%)	Palovarotene Total (N=30) n (%)	Total (N=40) n (%)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (6.7)	2 (5.0)
放屁	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
排便回数増加	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
口唇そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
上腹部痛	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
神経系障害	2 (20.0)	3 (33.3)	6 (28.6)	9 (30.0)	11 (27.5)
頭痛	2 (20.0)	0 (0.0)	6 (28.6)	6 (20.0)	8 (20.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (5.0)
片頭痛	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (4.8)	2 (6.7)	2 (5.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
ミオクローヌス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	4 (40.0)	2 (22.2)	5 (23.8)	7 (23.3)	11 (27.5)
関節痛	2 (20.0)	1 (11.1)	3 (14.3)	4 (13.3)	6 (15.0)
四肢痛	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (4.8)	2 (6.7)	2 (5.0)
骨外性骨化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
肩径部痛	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
関節滲出液	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
関節腫脹	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
筋痙縮	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	2 (5.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
骨痛	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
筋肉痛	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (10.0)	3 (33.3)	3 (14.3)	6 (20.0)	7 (17.5)
状態悪化	0 (0.0)	1 (11.1)	3 (14.3)	4 (13.3)	4 (10.0)
発熱	1 (10.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (6.7)	3 (7.5)
疲労	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
冷感	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
血管穿刺部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
胸痛	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
臨床検査	3 (30.0)	1 (11.1)	4 (19.0)	5 (16.7)	8 (20.0)
リパーゼ増加	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (6.7)	3 (7.5)
血中ビリルビン増加	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	2 (5.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)

MedDRA Body System Preferred Term	Placebo (N=10) n (%)	Palovarotene 5 mg/2.5 mg (N= 9) n (%)	Palovarotene 10 mg/5 mg (N=21) n (%)	Palovarotene Total (N=30) n (%)	Total (N=40) n (%)
赤血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
アミラーゼ増加	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
遊離サイロキシン増加	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
サイロキシン増加	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
腎および尿路障害	1 (10.0)	4 (44.4)	1 (4.8)	5 (16.7)	6 (15.0)
頻尿	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (4.8)	3 (10.0)	3 (7.5)
血尿	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
多尿	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
蛋白尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
糖尿	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
眼障害	2 (20.0)	2 (22.2)	2 (9.5)	4 (13.3)	6 (15.0)
眼乾燥	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (4.8)	3 (10.0)	3 (7.5)
眼部腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
眼充血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
眼そう痒症	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
霧視	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (10.0)	3 (7.5)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (6.7)	2 (5.0)
サンバーン	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (9.5)	3 (10.0)	3 (7.5)
高コレステロール血症	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (4.8)	2 (6.7)	2 (5.0)
食欲亢進	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (4.8)	2 (6.7)	2 (5.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (10.0)	3 (7.5)
易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (6.7)	2 (5.0)
異常な夢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (9.5)	3 (10.0)	3 (7.5)
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
鼻出血	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.5)
鼻乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.5)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (4.8)	2 (6.7)	2 (5.0)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (4.8)	2 (6.7)	2 (5.0)
血液およびリンパ系障害	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
白血球増加症	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)

MedDRA version 17.0
Tabulations include treatment-emergent adverse events defined as TEAEs that started after the first dose of study drug up to and including the Day 84 visit.
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
At least possibly related TEAEs are defined as TEAEs assessed by the Investigator as possibly, probably, or definitely related to study drug.
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 14.3.1.3

14.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

14.5.3.1 死亡

本試験中に死亡は認められなかった。

14.5.3.2 重篤な有害事象

重篤な TEAE を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.14-15 に示す。

重篤な TEAE は 4 例に発現し、プラセボ群の 1 例で喘息クリーゼ（関連なし）、パロバロテン 5/2.5 mg 群の 1 例で出血性卵巣嚢胞（関連なし）、パロバロテン 10/5 mg 群の 1 例で状態悪化（関連があるかもしれない）、パロバロテン 10/5 mg 群の他の 1 例で状態悪化（関連があるかもしれない）及び 4 件のミオクローヌスの重篤な TEAE（1 件は関連があるかもしれない、3 件は関連なし）が認められた。PVO-1A-201 試験でミオクローヌス事象の再発が認められた被験者は、本試験への組み入れ前に入院を要する反復性のミオクローヌス発現の既往があった。

重篤な TEAE を発現した被験者の叙述を 14.7 項に示す。

表 2.7.6.14-15 PVO-1A-201 試験：重篤な TEAE を発現した被験者

Subject	Treatment	Preferred Term	Severity	Action Taken w/ Study Drug	Relationship	Outcome
[redacted]	PVO 5/2.5 mg	Hemorrhagic ovarian cyst	Moderate	None	Not related	Resolved
[redacted]	PVO 10/5 mg	Condition aggravated[1]	Moderate	None	Possible	Resolved with sequelae
[redacted]	PVO 10/5 mg	Condition aggravated[1]	Severe	None	Possible	Resolved
		Myoclonus	Severe	None	Possible	Resolved
		Myoclonus	Severe	None	Not related	Resolved
		Myoclonus (2)	Mild	None	Not related	Resolved
[redacted]	Placebo	Asthmatic crisis	Severe	None	Not related	Resolved

MedDRA version 17.0
[1] All FOP flare-ups that occurred during the treatment and follow-up period are recorded as AEs and coded to “condition aggravated” using MedDRA Version 17.0.
PVO = palovarotene
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 32

14.5.3.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験中に投与を中止した被験者及び用量減量を必要とした被験者はいなかった。治験薬の投与を中断した被験者は、パロバロテン群の 1 例（リパーゼ増加）のみであった。

14.5.4 臨床検査値の評価

臨床検査による安全性評価では、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

14.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン、ECG 及び身体所見では、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

14.6 結論

全体として、新規 HO 形成の割合は、パロバロテン 10/5 mg 群の被験者でプラセボ群及びパロバロテン 5/2.5 mg 群に比べて低値であった。また、新規 HO の容積は、パロバロテン 10/5 mg 群及び 5/2.5 mg 群の両群でプラセボ群に比べて低値であった。

フレアアップ時の FOP 被験者にパロバロテンを 6 週間投与したときの忍容性は良好であり、観察された主な TEAE は皮膚粘膜の事象であった。

14.7 叙述

被験者番号：	[redacted]
投与群：	パロバロテン 5/2.5 mg 群
治験薬の初回投与日：	Day 1*
治験薬の最終投与日：	Day 39*
試験の状況：	Day 87*　に完了
SAE の報告用語／基本語：	出血性卵巣嚢胞／出血性卵巣嚢胞
SAE 発現日：	Day 71*

被験者番号 [redacted] は 2[redacted] 歳のアフリカ系アメリカ人女性であり、20[redacted] 年以降に FOP（12 歳時に最初の HO 確認）及び月経過多の既往歴があった。事象の発現前に使用された重要な併用薬は、Xulane 経皮避妊パッチ、及び本 SAE 発現前の FOP フレアアップに対する副腎皮質ステロイド（高用量から漸減）であった。被験者の報告によると、同被験者は平均して 1 年に 1 回のフレアアップを発現しており、PVO-1A-201 試験への組み入れ前の最後のフレアアップ（上背部）は　Day -832*　であった。

Day -6*　、左肩部のフレアアップが生じ、PVO-1A-201 試験への参加のためにスクリーニングを受けた。被験者により報告されたフレアアップの症状は、疼痛、軟部組織腫脹、可動域減少、発赤及び熱感であった。ベースライン時の X 線画像、CT スキャン及び MRI で、フレアアップ部位に既存の HO が認められた。ベースライン時に軽度の浮腫も認められた。ベースライン時の身体所見では、21 部位中 11 部位（右股関節、右肩部、左膝部、上背部、下背部、頚椎部、腰椎部、左肩部、胸椎部、右肘部、左肘部）に既存の HO が認められた。被験者は適格性基準を満たしており、パロバロテン 5/2.5 mg 群に無作為割付けされた。フレアアップ開始から 6 日後の　Day 1*　に治験薬の初回投与を受けた。被験者は 6 週間の投与（パロバロテン 5 mg を 2 週間、その後 2.5 mg を 4 週間）を問題なく完了し、治験薬の最終投与日は　Day 39*　であった。フレアアップは Study Day 18（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に回復したと報告された。

Study Day 71（治験薬最終投与 33 日後、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、重度の腹痛を呈し、出血性卵巣嚢胞の SAE により入院した。アセトアミノフェン、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、アミドトリゾ酸ナトリウム、マクロゴール及び simethicone の経口投与、並びにヒドロモルフォン、モルヒネ及びオンダンセトロンの静脈内投与による治療を受けた。6 週間の投与を完了していたため、治験薬に関する措置は講じられなかった。被験者は試験を継続した。治験責任医師は、この出血性卵巣嚢胞の事象は中等度であり、治験薬との関連はないと判断した。被験者は Study Day 74（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に退院し、本事象は同日に後遺症なく回復したと判断された。

治験依頼者は、この出血性卵巣嚢胞の事象は予測できない事象であり、治験薬との関連はないと判断した。

同被験者は、　Day 87*　に PVO-1A-201 試験を完了し、非盲検継続投与試験（PVO-1A-202）に登録された。

被験者番号：	[redacted]
投与群：	パロバロテン 10/5 mg 群
治験薬の初回投与日：	Day 1*
治験薬の最終投与日：	Day 42*
試験の状況：	Day 84*　　に完了
SAE の報告用語／基本語：	左手採血部位のフレア／状態悪化
SAE 発現日：	Day 46*

被験者番号 [redacted] は 2[redacted] 歳の白人／アジア人女性であり、FOP（4 歳時に最初の HO 確認）の既往歴があった。重要な併用薬は、本 SAE 発現前の FOP フレアアップに対する副腎皮質ステロイド（高用量から漸減）であった。被験者の報告によると、同被験者は平均して 1 年に 2 回のフレアアップを発現しており、PVO-1A-201 試験への組み入れ前の最後のフレアアップ（左下肢遠位部）は　Day -16*　であった。

Day -6*　、左膝部のフレアアップが生じ、PVO-1A-201 試験への参加のためにスクリーニングを受けた。被験者により報告されたフレアアップの症状は、疼痛、軟部組織腫脹、こわばり、発赤及び熱感であった。ベースライン時の単純 X 線画像、CT スキャン及び MRI で、フレアアップ部位に既存の HO が認められた。ベースライン時の身体所見では、21 部位中 13 部位（右股関節、左股関節、右膝部、右肩部、左膝部、上背部、下背部、胸部、頚椎部、腰椎部、左肩部、胸椎部、顎部）に既存の HO が認められた。被験者は適格性基準を満たしており、パロバロテン 10/5 mg 群に無作為割付けされた。フレアアップ開始から 6 日後の　Day 1*　に治験薬の初回投与を受けた。被験者は 6 週間の投与（パロバロテン 10 mg を 2 週間、その後 5 mg を 4 週間）を問題なく完了し、治験薬の最終投与日は　Day 42*　であった。フレアアップは Study Day 81（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に回復したと報告された。

被験者は本試験中に 1 件の SAE を発現した。Study Day 42（治験薬最終投与 4 日後の最終試験来院時、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、被験者により、左手採血部位周辺の瀉血後の圧痛が報告された。治験責任医師によると、採血は外傷を与えるものではなく、最小限の再固定を伴う 1 回の針の挿入であった。紅斑又は鋭痛は認められず、被験者からは痛みのみが報告された。その後数日間、採血部位と人差し指の圧痛及び腫脹が増加し続けた。Study Day 46（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、これらの症状が左手の FOP フレアアップに進行したことが被験者により報告され、この事象は SAE として報告された。さらに、被験者は、過去 6 ヵ月間にわたる手首及び指関節周囲の結節のびまん性骨形成を報告した。これらには概して圧痛はなかったが、手の可動性減少の原因となった可能性がある。本事象に対する治療は、局所ジクロフェナク、ケトプロフェン及びプレドニゾンであった。プレドニゾンに関連すると考えられる不安に対してプロプラノロールも開始した。注目すべき点として、本試験中に複数回の瀉血が試みられたが、フレアアップ症状は認められなかった。Study Day 83（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、治験責任医師による身体所見で、左手根部に 2 cm x 3 cm の平坦な骨領域が認められたが、被験者によると圧痛はなく、炎症や可動域減少も認められなかった。この時点で、指の「結節」は安定しており、圧痛はなかった。同日、「左手採血部位のフレア」の事象は回復したと判断されたが、採血部位における新たな骨形成の後遺症が残った。治験責任医師は、この事象は中等度であり、治験薬と関連があるかもしれないと判断した。治験責任医師は、「薬剤の投与中止が被験者のフレアのリスクを高めた可能性があることを除き、本事象が薬剤と関連している可能性は低く、瀉血により誘発された可能性が高い」と指摘した。治験依頼者は、「左手採血部位のフレア」の事象は治験薬とは関連がなく瀉血と関連がある可能性が高く、現行の治験薬概要書に基づき、予測できないと判断した。

同被験者は、　Day 84*　に PVO-1A-201 試験を完了し、非盲検継続投与試験（PVO-1A-202）に登録された。

被験者番号：	[redacted]
投与群：	パロバロテン 10/5 mg 群
治験薬の初回投与日：	Day 1*
治験薬の最終投与日：	Day 42*
試験の状況：	Day 87*　に完了
SAE の報告用語／基本語：	右下肢のフレア（膝部及び腓腹部）／状態悪化
SAE 発現日：	Day 51*
SAE の報告用語／基本語：	ミオクローヌス／ミオクローヌス
SAE 発現日：	Day 53*
SAE の報告用語／基本語：	ミオクローヌス／ミオクローヌス
SAE 発現日：	Day 66*
SAE の報告用語／基本語：	ミオクローヌス／ミオクローヌス
SAE 発現日：	Day 82*
SAE の報告用語／基本語：	後頚部及び背部のミオクローヌス／ミオクローヌス
SAE 発現日：	Day 89*

被験者番号 [redacted] は 2[redacted] 歳の白人女性であり、20[redacted] 年以降に FOP（3 歳時に最初の HO 確認）、及び複数回の入院を必要とした固有脊髄性ミオクローヌスの既往歴があった。これらの入院中、被験者は難治性、消耗性のミオクローヌスに対して全身麻酔による治療を受けた。ミオクローヌス治療のための直近の入院は、試験参加前の 20[redacted] 年 [redacted] 月であった。被験者の報告によると、同被験者は平均して 1 年に 3 回のフレアアップを発現しており、PVO-1A-201 試験への組み入れ前の最後のフレアアップ（右膝部）は　Day -43*　であった。

Day -6*　、右肘部／右肩部のフレアアップが生じ、PVO-1A-201 試験への参加のためにスクリーニングを受けたが、ミオクローヌスに至ったステロイド誘発性片頭痛の既往があったため、副腎皮質ステロイドによる治療は受けなかった。被験者により報告されたフレアアップの症状は、疼痛、軟部組織腫脹、可動域減少、こわばり及び熱感であった。ベースライン時の単純 X 線画像及び CT スキャンで、フレアアップ部位に既存の HO が認められた。MRI の雑音がミオクローヌスの誘因となったことがあり MRI を受けることができなかったため、ベースライン時の浮腫は評価されなかった。ベースライン時の身体所見では、21 部位中 18 部位（顎部、頭部、右肩部、左肩部、胸部、左股関節、上背部、下背部、頚椎部、胸椎部、腰椎部、右肘部、左肘部、右上肢遠位部、左上肢遠位部、右膝部、左膝部、左下肢遠位部）に既存の HO が認められた。被験者は適格性基準を満たしており、パロバロテン 10/5 mg 群に無作為割付けされた。フレアアップ開始から 6 日後の Day 1*　に治験薬の初回投与を受けた。被験者は 6 週間の投与（パロバロテン 10 mg を 2 週間、その後 5 mg を 4 週間）を問題なく完了し、治験薬の最終投与日は　Day 42*　であった。フレアアップは Study Day 9（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に回復したと報告された。

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者は本試験中に 5 件の SAE を発現し、全ての事象が治験薬の非投与下で発現した。最初の 2 件の SAE は、右下肢（膝及び腓腹部）のフレアアップ及びミオクローヌスであり、投与期間終了の 9 日後に発現した。Study Day 51（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、右膝部／腓腹部のフレアアップの症状が認められた。被験者は既往歴のためステロイドを拒否したが、アセトアミノフェン、イブプロフェン及びヘンプオイルが投与された。 Day 54* 、被験者は入院し、このフレアアップに対して静注アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン及び経口ジアゼパムの投与を受けた。フレアアップの症状は改善したが、背部及び頚部のミオクローヌスが発現した。翌日、背部、腕及び頚部のミオクローヌス症状の管理を目的として全身麻酔（プロポフォール及びセボフルラン）によるミオクローヌス治療のために他院へ移送された。この治療はミオクローヌス発現の管理に有効であった。追加の治療はメチルプレドニゾロン及びプレドニゾン（低用量を急速漸減）であった。 Day 56* 、右下肢のフレアアップ及びミオクローヌスは回復し、経口アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミンに移行した。3 日後に退院となった。治験責任医師は、この右下肢（膝及び腓腹部）のフレアアップ及びミオクローヌスの事象は重度と判断した。また、パロバロテンの組織中半減期は不明であり、投与計画と接近していたため、治験薬と関連があるかもしれないと判断した。治験依頼者は、同被験者が治験薬の投与開始前に複数回の入院を必要とした反復するフレアアップ及びミオクローヌスを伴う広範囲の FOP の既往歴を有することに基づき、この右下肢（膝及び腓腹部）のフレアアップ並びに背部及び頚部のミオクローヌスの事象は治験薬との関連なしと判断した。Study Day 56（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、両事象は後遺症なく回復した。ミオクローヌスを伴う FOP 患者 3 例が文献に報告されている[1]。この 3 例のうち 2 例は、神経科医によってミオクローヌスのまれな病態である固有脊髄性ミオクローヌスと診断され、いずれも 20 歳代前半の若い女性であった。他の 1 例のミオクローヌスは、下部頚椎の重度の脊柱後弯症に起因する脊髄損傷を原因とするものであった。

本被験者ではミオクローヌスの再発が認められ、同事象は追跡調査時の SAE とみなされた。この事象は、投与期間終了 24 日後の治験薬非投与下で発現した。 Day 60* 、間欠性の低グレードの発熱［99～100°F（約 37°C～38°C）］並びに頚部の疼痛及び痙縮が発現した。経口ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン、イブプロフェン及び orphenadrine が投与されたが、この治療では症状は軽減されず、Study Day 66（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に頚部、腕及び背部のミオクローヌス症状により再入院した。被験者の評価で耳鳴、息切れ、胸部絞扼感、背部痛及び頚部痛、ピリピリ感、振戦、発話の変化及び頭痛が認められた。身体所見では、後頭後部に可動域制限を伴う触知可能な低頻度痙縮が認められた。アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミンの静脈内投与、orphenadrine、ヒドロキシジン、レベチラセタム、バクロフェン、メチルプレドニゾロン、クロナゼパム及びジアゼパムの経口投与、並びに指圧、マッサージ、温熱パックによる治療を行ったが、この治療でも症状は軽減されず、 Day 69* に全身麻酔を施行した。その後、同日に 2 回目のミオクローヌス事象は回復し、3 日後に退院した。治験責任医師は、この 2 回目のミオクローヌス事象は重度であり、治験薬との関連はないと判断した。治験依頼者は、この 2 回目のミオクローヌス事象は予測できない事象であり、治験薬との関連はないと判断した。Study Day 69、本事象は後遺症なく回復した。

この被験者では、ミオクローヌスの SAE がさらに 2 回発現した。Study Day 82（投与期間終了 40 日後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、後頚部の重度の痙縮が発現し、ミオクローヌスの SAE に進行した。被験者はその後、さらなる検査のため入院した。本事象に対する治療は、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミンの静脈内投与、メチルプレドニゾロンの静脈内及び経口投与、並びにレベチラセタムの経口投与であった。翌日の身体所見で後頚部のミオクローヌスが認められた。治療による疼痛緩和は認められず、 Day 87* に全身麻酔を施行、ミオクローヌスの SAE は同日（Study Day 87）に回復した。
その 2 日後（Study Day 89）、同じ入院中に後頚部及び背部のミオクローヌスが再発した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、治療のため全身麻酔を施行し、同日（Study Day 91）に後頚部及び背部のミオクローヌスの SAE は回復した。 Day 93* 、被験者は良好な状態で退院した。治験責任医師は、新たに発現したミオクローヌス並びに後頚部及び背部のミオクローヌスの SAE はともに軽度であり、治験薬との関連はないと判断した。治験依頼者は、新たに発現したミオクローヌス並びに後頚部及び背部のミオクローヌスの SAE はともに予測できない事象であり、治験薬との関連はないと判断した。両事象ともに後遺症なく回復した。

同被験者は、	Day 87*	に PVO-1A-201 試験を完了し、非盲検継続投与試験（PVO-1A-202）に登録された。

1 Kitterman, Joseph A., Jonathan B. Strober, Lixin Kan, David M. Rocke, Amanda Cali, Jeannie Peeper, Jennifer Snow, et al.“Neurological Symptoms in Individuals with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva.” Journal of Neurology 259, no. 12 (December 2012): 2636–43. https://doi.org/10.1007/s00415-012-6562-y.

被験者番号：	[redacted]
投与群：	プラセボ
治験薬の初回投与日：	Day 1*
治験薬の最終投与日：	Day 42*
試験の状況：	Day 84*　に完了
SAE の報告用語／基本語：	喘息クリーゼ／喘息クリーゼ
SAE 発現日：	Day 50*

被験者番号 [redacted] は 1[redacted] 歳女児（人種は不明）であり、FOP（2 歳時に最初の HO 確認）及び頻回の喘息性気管支炎の既往歴があった。重要な併用薬は、慢性喘息性気管支炎に対する Seretide（フルチカゾン 250／サルメテロール）、及び本 SAE 発現前に報告された FOP フレアアップに対する副腎皮質ステロイド（漸減）であった。ベースライン時の身体所見で、胸部拡張減少が認められた。これまで被験者の喘息は良好にコントロールされており、喘息クリーゼの発現は 1 年に 1～2 回であった。被験者の報告によると、同被験者は平均して 1 年に 2 回のフレアアップを発現しており、PVO-1A-201 試験への組み入れ前の最後のフレアアップ（左肘部）は　Day -83*　であった。

Day -4*　、腹部のフレアアップが生じ、PVO-1A-201 試験への参加のためにスクリーニングを受けた。被験者により報告されたフレアアップの症状は、疼痛、軟部組織腫脹及びこわばりであった。ベースライン時の単純 X 線画像、CT スキャン及び MRI で、フレアアップ部位に既存の HO が認められた。この被験者に対しては、ベースライン時に膝の X 線検査及び手首の X 線検査も行った。ベースライン時の身体所見では、21 部位中 11 部位（右肩部、上背部、下背部、胸部、頭部、頚椎部、腰椎部、左肩部、胸椎部、顎部、左肘部）に既存の HO が認められた。被験者は適格性基準を満たしており、プラセボ群に無作為割付けされた。フレアアップ開始から 4 日後の　Day 1*　に治験薬の初回投与を受けた。被験者は 6 週間の投与（プラセボ）を問題なく完了し、治験薬の最終投与日は　Day 42*　であった。フレアアップは Study Day 17（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に回復したと報告された。

被験者は治験薬の最終投与 9 日後に 1 件の SAE を発現した。Study Day 50（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、被験者は喘息のエピソードを報告し、その翌日（　Day 51*　）に入院した。この増悪の原因は、過去数ヵ月間の慢性喘息性気管支炎の管理不良、及び冬季汚染の増加による増悪作用と考えられた。入院中、サルブタモールのエアゾールを 3 回投与したが、症状はわずかに改善したのみであった。その後、酸素療法を開始し、pristinamycin［500 mg を 1 日 2 回（BID）］、サルブタモール（初回は 6 時間ごと、その後 4 時間ごと）、Seretide（フルチカゾン／サルメテロール、BID）、及びプレドニゾロン（40 mg を 3 日間）を投与した。Study Day 56（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、持続酸素療法は不要となり、睡眠中のみ酸素療法を行った。Study Day 62（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、本事象は回復したと判断された。同日、被験者は夜間酸素療法を継続することを条件に退院した。治験責任医師は、この喘息クリーゼの事象は重度であり、治験薬との関連はないと判断した。治験依頼者は、この喘息クリーゼの事象は予測できない事象であり、治験薬との関連はないと判断した。

同被験者は、　Day 84*　に PVO-1A-201 試験を完了し、非盲検継続投与試験（PVO-1A-202）に登録された。

15　PVO-1A-202 試験

（評価資料：M5.3.5.1）

PVO-1A-202 試験の概要を表 2.7.6.15-1 に示す。

表 2.7.6.15-1　　PVO-1A-202 試験：試験の概要

項目	内容
標題	進行性骨化性線維異形成症（FOP）患者を対象として骨形成前のフレアアップ時投与における RARγ 特異的アゴニスト（パロバロテン）の有効性及び安全性を評価する第 2 相、非盲検継続投与試験
開発の相	第 2 相
目的	**パート A** 主目的： ● PVO-1A-201 試験を完了した FOP 患者を対象に、パロバロテンによる前投与の長期的安全性及び有効性を評価する（PVO-1A-201 試験において投与の対象となった当初のフレアアップを評価する**追跡調査コンポーネント**、最長 12 ヵ月）。 ● 新規の明らかなフレアアップ（2 件まで）を経験した FOP 患者を対象として、パロバロテンの安全性及び有効性を評価する（**フレアアップコンポーネント**、最長 36 ヵ月）。有効性は、低線量コンピュータ断層撮影（CT）画像（CT 画像検査を受けることができない被験者は単純 X 線画像）により評価された新規の明らかなフレアアップ部位における異所性骨化（HO）を抑制するパロバロテンの作用に基づくものとした。 副次目的： **追跡調査コンポーネント：** ● 単純 X 線画像を用い、当初のフレアアップ部位における HO 容積を評価する。 ● 当初のフレアアップ部位の自動関節可動域をゴニオメーターを用いて評価する。 ● FOP の Cumulative Analogue Joint Involvement Scale（CAJIS）による関節可動域を評価する。 ● 当初のフレアアップ部位における被験者及び治験責任医師による可動性の全般的評価を検討する。 ● Numeric Rating Scale（NRS）［8 歳未満の被験者は Faces Pain Scale-Revised（FPS-R）］を用い、当初のフレアアップ部位の疼痛及び腫脹を評価する。 ● 年齢に応じた FOP-Physical Function Questionnaire（FOP-PFQ）フォームを用い、身体機能を評価する。 ● 年齢に応じた Patient Reported Outcomes Measurement Information System（PROMIS）Global Health Scale フォームを用い、身体的及び精神的健康を評価する。 ● FOP 患者における補助器具の使用及び日常生活への適応を評価する。 ● 骨、軟骨、血管新生及び炎症のバイオマーカーを評価し、バイオマーカーのベースラインからの変化と臨床有効性との相関を探索する。

項目	内容
	フレアアップコンポーネント： ● 新規の明らかなフレアアップ部位におけるゴニオメーターにより評価された自動関節可動域に対するパロバロテンの有効性を評価する。 ● CAJIS により評価された関節可動域に対するパロバロテンの有効性を評価する。 ● 新規の明らかなフレアアップ部位における被験者及び治験責任医師による可動性の全般的評価によりパロバロテンの有効性を評価する。 ● 年齢に応じた FOP-PFQ フォームを用い、身体機能に対するパロバロテンの有効性を評価する。 ● の年齢に応じた PROMIS Global Health Scale フォームを用い、身体的及び精神的健康に対するパロバロテンの有効性を評価する。 ● 8 歳未満の被験者を対象に、新規の明らかなフレアアップに伴う疼痛及び腫脹に対するパロバロテンの有効性を NRS 又は FPS-R を用いて評価する。 ● FOP 患者における補助器具の使用及び日常生活への適応に対するパロバロテンの有効性を評価する。 ● 磁気共鳴画像法（MRI）により評価された新規の明らかなフレアアップ部位における軟部組織の腫脹及び軟骨形成に対するパロバロテンの有効性を評価する。MRI を受けることができない被験者では、超音波検査により評価された軟部組織の腫脹に対するパロバロテンの有効性を評価する。 ● 骨、軟骨、血管新生及び炎症のバイオマーカーを評価し、バイオマーカーのベースラインからの変化と臨床有効性との相関を探索する。 パート B 主目的： ● FOP 患者を対象に、パロバロテンのさまざまな投与レジメンの安全性及び有効性を評価する。有効性は、低線量 CT 画像（CT 画像検査を受けることができない被験者は単純 X 線画像）により評価された新規 HO 形成を抑制するパロバロテンの作用に基づくものとした。 副次目的： ● フレアアップ部位におけるゴニオメーターにより評価された自動関節可動域に対するパロバロテンの有効性を評価する。 ● FOP 用の CAJIS により評価された関節可動域に対するパロバロテンの有効性を評価する。 ● フレアアップ部位における被験者及び治験責任医師による可動性の全般的評価によりパロバロテンの有効性を評価する。 ● 年齢に応じた FOP-PFQ フォームを用い、身体機能に対するパロバロテンの有効性を評価する。 ● 年齢に応じた PROMIS Global Health Scale フォームを用い、身体的及び精神的健康に対するパロバロテンの有効性を評価する。 ● 8 歳未満の被験者を対象に、フレアアップに伴う疼痛及び腫脹に対するパロバロテンの有効性を NRS 又は FPS-R を用いて評価する。 ● FOP 患者における補助器具の使用及び日常生活への適応に対するパ

項目	内容
	ロバロテンの有効性を評価する。 ● MRI により評価されたフレアアップ部位における軟部組織の腫脹及び軟骨形成に対するパロバロテンの有効性を評価する。MRI を受けることができない被験者では、超音波検査により評価された軟部組織の腫脹に対するパロバロテンの有効性を評価する。 ● 骨、軟骨、血管新生及び炎症のバイオマーカーを評価し、バイオマーカーのベースラインからの変化と臨床有効性との相関を探索する。 ● 投与の対象となった最初のフレアアップ期間中のパロバロテンの薬物動態（PK）を評価する。 ● 新たなフレアアップを抑制するためのパロバロテンのさまざまな投与レジメンの作用を評価する。 ● PVO-1A-201 試験における当初のフレアアップ部位でのパロバロテンによる前投与の長期的安全性及び有効性を評価する。有効性は、小児コホートでは低線量 CT 画像（CT 画像検査を受けることができない被験者は単純 X 線画像）、成人コホートでは低線量全身コンピュータ断層撮影（WBCT）画像（頭部を除く）により評価された当初のフレアアップ部位で形成された新規 HO 容積に基づくものとした。 パート C 主目的： ● FOP 患者を対象に、パロバロテンのさまざまな投与レジメンの安全性及び有効性を評価する。有効性は、低線量 WBCT 画像（頭部を除く）により評価された新規 HO 形成を抑制するパロバロテンの作用に基づくものとした。 副次目的： ● FOP 用の CAJIS により評価された関節可動域に対するパロバロテンの有効性を評価する。 ● 年齢に応じた FOP-PFQ フォームを用い、身体機能に対するパロバロテンの有効性を評価する。 ● 年齢に応じた PROMIS Global Health Scale フォームを用い、身体的及び精神的健康に対するパロバロテンの有効性を評価する。 ● 連続投与及びフレアアップ時投与中のパロバロテンの PK を評価する。 パート D 副次目的： ● 骨格が未成熟な被験者を対象とした治験薬の最終投与後最長 2 年間の安全性評価を継続できるようにするため、データモニタリング委員会（DMC）の勧告に基づき安全性対策を実施する。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>本試験は第 2 相、多施設共同、非盲検試験であり、PVO-1A-201 試験（二重盲検、プラセボ対照試験）の継続投与試験である。PVO-1A-201 試験では、成人及び小児の FOP 患者を対象にパロバロテンの複数の投与レジメンの長期的安全性及び有効性を評価した。本試験では、次の 3 つのパートを設け、治験実施計画書の改訂により順次導入した。パート A は、治験実施計画書初版から治験実施計画書改訂第 3 版まで、パート B は治験実施計画書改訂第 3 版から治験実施計画書改訂第 4 版まで、パート C/D は治験実施計画書改訂第 4 版から試験終了（EOS）まで実施し、パート D の追跡調査は、治験実施計画書改訂第 8 版から開始した。

パート A には、治験実施計画書 PVO-1A-202 初版、並びに治験実施計画書改訂第 1 版及び第 2 版で得られた全てのデータが含まれ、この期間中に PVO-1A-201 試験を問題なく完了した小児及び成人被験者を登録し、最長 36 ヵ月間追跡した。
PVO-1A-201 試験で投与した当初のフレアアップを評価したパート A の追跡調査コンポーネントでは、PVO-1A-201 試験の最終日（Day 84）に当たるスクリーニング来院及び Month 12 の追跡調査来院を実施した。
パート A のフレアアップコンポーネントでは、2 件までの新規の明らかなフレアアップを評価した。新規の明らかなフレアアップが当初（前回の新規）のフレアアップと同じ部位であった場合、当初のフレアアップが消失し、可動性が少なくともある程度残っていなければならなかった。フレアアップを評価し、既定のフレアアップに該当する徴候が認められれば、被験者にパロバロテン 10 mg 又は下表に示す体重で調整した相当量を 2 週間（14 日間）連日投与した後、5 mg 又は下表に示す体重で調整した相当量を 4 週間（28 日間）連日投与した。体重で調整した相当量は、治験実施計画書改訂第 2 版以降に導入された。
体重が 60 kg 未満の被験者については、体重が 60 kg 以上の被験者において 10 mg 及び 5 mg に相当する曝露量に達すると推測される用量となるよう、3 つの体重範囲（20 kg 以上 40 kg 未満、40 kg 以上 60 kg 未満、60 kg 以上）に基づき調整し、投与した。

10 及び 5 mg に相当するパロバロテンの体重別の用量
<table>
<tr><th></th><th>10 mg 相当量</th><th>5 mg 相当量</th></tr>
<tr><td>体重 20 kg 以上 40 kg 未満</td><td>6 mg</td><td>3 mg</td></tr>
<tr><td>体重 40 kg 以上 60 kg 未満</td><td>8 mg</td><td>4 mg</td></tr>
<tr><td>体重 60 kg 以上</td><td>10 mg</td><td>5 mg</td></tr>
</table>
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 1

フレアアップコンポーネントでは、以下の 3 つの期間（12 週間のフレアアップ評価期間）を設けた。
1. スクリーニング期間（新規の明らかなフレアアップから 7 日以内）。治験薬の初回投与はフレアアップ開始から 7 日以内に行った。
2. 6 週間（42 日間）の投与期間
3. 6 週間（42 日間）の追跡調査期間
被験者は、2 件目のフレアアップに対するパロバロテン投与を受ける前に、フレアアップコンポーネントの 3 つの期間全てを完了した。12 週間のフレアアップ評価期間中に発現した新たなフレアアップ（併発）にはパロ</td></tr>
</table>

項目	内容
	バロテンを投与せず、治療下で発現した有害事象（以降、特に断りのない限り治療下で発現した有害事象を有害事象と称す）として収集した。 パート B パート B には、治験実施計画書改訂第 3 版で得られた全てのデータが含まれ、この期間中にパート A に参加した被験者（PVO-1A-203 試験に一時的に登録された被験者を含む）及び成人コホートの新たな被験者最大 20 例を最長 24 ヵ月間追跡した。 成人コホートには、年齢にかかわらず、骨格成熟度が 90%以上の全ての被験者を登録した。小児コホートには手／手関節の X 線画像により評価された骨格成熟度が 90%未満の全ての被験者を登録した。パート B において骨格成熟が 90%以上に達した小児コホートの被験者は、治験責任医師の判断で成人コホートへの登録が検討された。 被験者がフレアアップの発現を報告し、治験責任医師がフレアアップを確認した後、可及的速やかにフレアアップ時投与を開始した。フレアアップが前回のフレアアップと同じ部位であった場合には、当初のフレアアップが消失し、少なくともある程度の可動性が残っていなければならなかった。 既定のフレアアップに該当する徴候が認められた場合には、成人コホートの被験者に、以下のとおり非盲検でパロバロテンを投与した。 ● 20 mg を 4 週間（28 日間）。初回投与は治験責任医師がフレアアップを確認した時点で行った。 その後の投与： ● 10 mg を 8 週間（56 日間）、フレアアップ時投与期間は計 12 週間（84 日間）。フレアアップが持続している場合は、投与の延長が可能であり、フレアアップが消失するまで投与を継続した。治験責任医師が評価した臨床徴候及び症状に基づき、4 週間間隔で投与を延長した。 成人コホートの被験者はフレアアップの消失後に 5 mg 1 日 1 回の連続投与を再開した。新たなフレアアップに対するフレアアップ時投与の開始は、フレアアップに対するパロバロテン投与が完了し、前のフレアアップの消失後であればいつでも可能であった。12 週間のフレアアップ評価期間（投与延長を含む）中に発現した新たなフレアアップ（併発性フレアアップ）には投与することができず、有害事象として収集した［ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の基本語（PT）の状態悪化として収集］。 小児コホートの被験者（骨格成熟度が 90%未満の被験者）には、既定のフレアアップに該当する徴候が認められる間のみ投与し、パロバロテン 20 mg 及び 10 mg を下表に示す体重で調整した用量で成人コホートと同様に投与した。小児コホートでは、パロバロテン 5 mg の連続投与は行わなかった。PVO-1A-204 試験（フランスはフランス用の治験実施計画書）では、18 歳未満の被験者全員にフレアアップ時投与の用量を体重で調整して投与した。 20 及び 10 mg に相当するパロバロテンの体重別の用量 **20 mg 相当量** / **10 mg 相当量** **体重 20 kg 以上 40 kg 未満**: 12.5 mg / 6 mg **体重 40 kg 以上 60 kg 未満**: 15 mg / 7.5 mg **体重 60 kg 以上**: 20 mg / 10 mg Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 2

項目	内容
	最初のフレアアップへの投与時に薬物動態評価用の血液検体を採取した。 パート C/D パート C には、治験実施計画書改訂第 4 版以降で得られた全てのデータが含まれ、この期間中にパート B に参加した被験者をさらに最長 48 ヵ月間追跡した。パート C に新たに登録された被験者はいなかった。 **連続投与** 全ての適格な被験者に、パロバロテンの 5 mg 1 日 1 回（骨格が未成熟な被験者は体重で調整した用量）の連続投与［治験実施計画書では非フレアアップ時（Non-Flare-up）投与と呼び、本文書では連続投与と呼ぶ］を行った。注：体重により調整した用量の投与は全て、被験者の手／手関節の X 線検査で骨格成熟度が 90%以上に達した時点で終了したが、骨端線の X 線画像評価は、このような被験者の膝関節と手／手関節の両部位の骨格成熟度が 100%に達するまで継続した。（1）前回の X 線画像評価以降にフレアアップ時投与を受け、かつ（2）前回の X 線画像評価で骨格成熟度が 100%に達していなかった被験者には、膝関節及び手／手関節の追加の X 線画像評価を 3 ヵ月ごとに実施した。 連続投与を受けられない被験者には年 1 回の評価のみを行った［臨床検査は実施されず、フレアアップ又は外傷性イベントが認められた場合には、このような被験者にフレアアップ時投与及び全てのフレアアップ時評価（骨格成熟度が 100%に達していない場合は臨床検査及び X 線画像検査を含む）を行った］。 **パート B で連続投与を継続した被験者のパート C への移行** パート B で連続投与を開始した被験者は、同じ来院スケジュールを継続してパート C に移行し、連続投与をさらに最長 48 ヵ月間受けた。そのため、このような被験者では試験全体を通じて最長 72 ヵ月間の連続投与が可能であった。 実施医療機関への来院は Month 12、24、36、48、60 及び 72 に実施した。連続投与 Day 1 はパート B で連続投与が開始された最初の日であり、全体の投与期間はパート C まで及んだ。 遠隔来院（例：自宅又は近くの医療施設で実施、実施医療機関の担当者からの電話連絡）を、治験責任医師が実施医療機関への来院が必要であると判断した場合を除き、3 ヵ月ごとに実施した。妊娠可能な女性には尿妊娠検査を毎月実施した。 **パート C で連続投与を開始したパート B の被験者** パート C で連続投与を開始した被験者（小児コホート）は、連続投与を最長 48 ヵ月間受けた。実施医療機関への来院はパート C のスクリーニング及び／又は連続投与 Day 1、さらに Month 6、12、24、36 及び 48 に実施した。連続投与 Day 1 は、パート C でこのような被験者で連続投与が開始された最初の日とした。 遠隔来院（例：自宅又は近くの医療施設で実施、実施医療機関の担当者からの電話連絡）を、治験責任医師が実施医療機関への来院が必要であると判断した場合を除き、3 ヵ月ごとに実施した。妊娠可能な女性には尿妊娠検査を毎月実施した。 **フレアアップ時投与** フレアアップ症状の可能性があるものは被験者が実施医療機関の担当者に報告した。このような症状には疼痛、腫脹、発赤、関節可動域の減少、こわばり感、熱感などがあったが、これらに限定されなかった。パート C で

項目	内容
	は、フレアアップと判断するのに必要な症状を 1 症状とした。このようなフレアアップ症状が前回のフレアアップと一致し、発現日が被験者により報告され、フレアアップとの関連が治験責任医師により確認されたら、直ちに非盲検下でパロバロテンを以下のように被験者に投与した。 ● 20 mg を 1 日 1 回、4 週間（28 日間）。初回投与は治験責任医師がフレアアップを確認した時点で行った。 その後の投与： ● 10 mg 1 日 1 回を 8 週間（56 日間）、フレアアップ時投与期間は計 12 週間（84 日間）。フレアアップが持続している場合は、10 mg 投与の延長が可能であり、フレアアップが消失するまで投与を継続した。治験責任医師が評価した臨床徴候及び症状に基づき、4 週間間隔で投与を延長した。 スクリーニング時の手／手関節の X 線検査で骨格成熟度が 90%未満の 18 歳未満の被験者では、フレアアップ時投与の用量を体重で調整した。注：体重により調整した用量のフレアアップ時投与は全て、被験者の手／手関節の X 線検査で骨格成熟度が 90%以上に達した時点で終了したが、骨端線の X 線画像評価は、このような被験者の膝関節と手／手関節の両部位の骨格成熟度が 100%に達する（定義：骨端線閉鎖）まで継続した。 PVO-1A-204 試験では、18 歳未満の被験者全員にフレアアップ時投与の用量を体重で調整して投与する。 フレアアップに至る可能性が高い高リスクの重大な外傷性イベントの存在を治験責任医師が確認した場合にも、フレアアップ時投与を開始する必要があった。被験者がフレアアップ時投与中のいずれかの時点で併発性フレアアップ又はフレアアップに至る可能性が高い他の重大な外傷性イベントを経験した場合は、治験責任医師が新たな併発性フレアアップ又は外傷性イベントを確認した際に、12 週間の投与レジメン［パロバロテン 20 mg を 4 週間投与後に、パロバロテン 10 mg を 8 週間投与（又は体重で調整した相当量を投与）］を再度開始した。同一投与期間中の最初のフレアアップ又は外傷性イベント及びその後の併発性フレアアップ又は外傷性イベントを含めてフレアアップ時投与サイクルとした。フレアアップ時投与サイクルの安全性 Day 1 は、そのサイクル中の最初のフレアアップ又は外傷性イベントに対して治験薬が投与された最初の日と定義した。フレアアップサイクルの安全性 Day 1、4 週時、その後 8 週ごとに、そのフレアアップサイクルにおける最後のフレアアップ又は外傷性イベントに対する投与が完了するまで安全性評価を実施した。あるサイクルで 12 週間後にフレアアップが消失していなかった場合は、全てのフレアアップが消失してフレアアップ時投与が完了するまで、4 週間間隔で投与及び安全性評価を延長し、パロバロテン 10 mg（又は体重で調整した相当量）を投与した。試験期間中に被験者が経験するフレアアップ時投与サイクルは、複数回となることもあり得た。 治験責任医師が実施医療機関での被験者の評価が必要と判断した場合を除き、フレアアップ時評価は全て遠隔で実施した。あるサイクルで全てのフレアアップが消失し、フレアアップ時投与が完了した後は、被験者に対するパロバロテン 5 mg 1 日 1 回（骨格が未成熟な被験者は体重で調整した用量）の連続投与を再開した。 パロバロテン投与の PK は、フレアアップ時投与以外の投与中の Month 3 の安全性評価時に評価した。Month 3 の安全性評価時に検体が採取されなかった場合や、被験者がフレアアップ時投与中であった場合には、その後の 3 ヵ月間隔の安全性評価のいずれかの来院時にフレアアップ時投与以外の投与の PK 評価用血液検体を採取した。

項目	内容
	薬物動態はフレアアップ時投与中にも 2 回評価した。具体的には、投与の対象となった最初のフレアアップに対してのみ、Day 4～28 の 20 mg 投与中いずれかの時点で 1 回、Day 32～84 の 10 mg 投与中のいずれかの時点で 1 回評価した。投与の対象となった最初のフレアアップで評価できなかった場合には、その後のフレアアップ時投与サイクル中に PK 評価用血液検体を採取した。薬物動態評価用の血液検体は、投与前及び投与 3、6、10 及び 24 時間後に採取した。PVO-1A-202 試験の治験実施計画書改訂第 3 版でフレアアップ時投与の PK 評価を受けた被験者では、フレアアップ時の PK 評価を再実施しなかった。しかし、これらの被験者については、Month 3 の安全性評価の来院時に連続投与の PK を評価した。 **パート D の投与後の追跡調査** 2019 年 12 月 4 日時点で、米国食品医薬品局（FDA）がパロバロテンの臨床開発プログラムに対して部分的クリニカルホールドを課したことにより、14 歳未満の全ての被験者に対する治験薬投与中断が必要となった。投与は再開されなかった。 パート D では治験薬を投与しなかった。パート D の骨格が未成熟な被験者では、最終投与後の Year 1（Y1）及び Year 2（Y2）に身長、膝高、体重、身体所見、バイタルサイン、膝関節及び手／手関節の X 線画像、低線量 WBCT 画像、有害事象、併用薬などの評価を追加した。被験者の骨格が成熟した時点でパート D への参加を終了した。 パート C 及びパート D の合計参加期間は最長 4 年間（±1 ヵ月）であった。
主な選択基準	**パート A：**PVO-1A-201 試験を完了した被験者（古典的 FOP と臨床的に診断された 6 歳以上の男性又は女性） **パート B：**パート A に参加した被験者（PVO-1A-203 試験に一時的に登録された被験者を含む）、又は新規に登録された成人コホートの被験者のうち、FOP と一致する R206H 遺伝子変異が確認され、連続投与が可能な被験者。成人コホートの 18 歳未満の被験者では、骨格成熟度が 90%以上であることを確認できる膝関節及び手／手関節の X 線画像が必要であった。 **パート C/D：**パート B への参加歴がある被験者。低線量 WBCT 画像検査を受けることができる被験者。理由にかかわらず治験薬投与を早期に中止した骨格が未成熟な被験者に対し、パート D の追跡調査への参加を依頼した。 **全パート：**被験者全員から、被験者／親の同意又は年齢に応じたアセント（地域の規制に従う）を取得した。また、被験者全員が本試験の要件を遵守する意思及び能力を有していた。被験者は、パロバロテン投与及び追跡調査を受けることが可能でなければならなかった。標準治療に基づく投与を受けた、投与中である、又は投与を受ける意思がある被験者。標準治療は 4 日間のプレドニゾン投与［2 mg/kg（経口投与、1 日最大投与量 100 mg）］の実施を問わない。
診断	**パート A 及び B：**被験者には四肢領域（上肢又は下肢）、腹部、胸部、頚部、又は腰部における新規の明らかなフレアアップの症状発現があった。また、フレアアップは、疼痛、軟部組織の腫脹、関節可動域の減少、こわばり感、発赤、及び熱感の 6 つの症状のうち 2 つ以上が認められることと定義した。 **パート C/D：**被験者にはいずれかの領域における新規の明らかなフレアアップの症状発現があり、フレアアップは、疼痛、軟部組織の腫脹、関節可動域の減少、こわばり感、発赤、及び熱感の 6 つの症状のうち 1 つ以上が認められることと定義した。パート D の追跡調査中のフレアアップは投与に不適格とした。

項目	内容
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：約 60 例、登録数：58 例 **パート A：** 計画時：40 例、登録数：40 例 **パート B：** パート A からの継続：36 例 追加被験者数：計画時 20 例、登録数 18 例 合計登録数：54 例 **パート C/D：** パート B からの継続例 48 例（パート D の追跡調査の 1 例を含む）
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号	パロバロテンの硬カプセルを以下の通り経口投与した。 **パート A** 有効成分含量： 治験実施計画書初版、改訂第 1 版：2.5、5 及び 10 mg 治験実施計画書改訂第 2 版：2、3、4、5、6（3 mg × 2）、8（4 mg × 2）及び 10 mg **パート B** 有効成分含量：2.5、3、4、5、6（3 mg×2）及び 10 mg **パート C** 有効成分含量：2、2.5、3、4、5 及び 10 mg **カプセルのロット番号** 2 mg – 51122.9 2.5 mg – 22101.001, 1707112, 1802047, 1805144, 1810294 3 mg – 51122.10, 51122.11, 1707114, 1806147, 1810295 4 mg – 51122.4, 1707116, 1806148 5 mg – 22103.001, 22103.002, 1609099, 1707115, 1803066, 1806149, 1810297, 1903082, 1905164, 2009256 10 mg – 22104.001, 1610103, 1707113, 1808218, 1903083
対照薬	該当せず（非盲検継続投与試験のため）
投与期間	連続投与： パート A：連続投与なし パート B＋ パート C（成人コホート）：最長 72 ヵ月 パート C のみ（小児コホート）：最長 48 ヵ月 フレアアップ時投与： パート A：フレアアップ 1 件（最大 2 件）につき 6 週間 パート B：フレアアップ 1 件につき 12 週間 ＋ 消失まで 4 週間 パート C：フレアアップ 1 件につき 12 週間 ＋ 消失又は新たなフレアアップまで 4 週間 （パート D の追跡調査では投与なし）
評価項目	<u>主要評価項目</u> 1. 追跡調査来院時の単純 X 線画像による評価で、ベースライン（PVO-1A-201 試験の投与前）と比較して、当初のフレアアップ部位に新規 HO が認められないか、ほとんど認められない（「奏効例」）の割合（**追跡調査コンポーネント**） 2. フレアアップ Week 6（Day 42）に、ベースライン（フレアアップスクリーニング/Day 1）と比較して、低線量 CT 画像（CT 画像検査を受けることができない被験者は単純 X 線画像）による評価で、最大 2 箇所の新規の明らかなフレアアップ部位に新規 HO が認められないか、ほとんど認められないと定義する奏効例の割合（**フレアアップコンポーネント**）

項目	内容
	副次／探索的評価項目 **追跡調査コンポーネント**（ベースラインは PVO-1A-201 試験の投与前データ、ただし、CAJIS のベースラインは PVO-1A-202 試験のスクリーニング）： 1. 追跡調査来院時の単純 X 線画像により評価された当初のフレアアップ部位における 7 つの各 HO スコア（0～6）の被験者の割合 2. 単純 X 線画像により評価された当初のフレアアップ部位に形成された新規異所性骨の量（面積）のベースラインから追跡調査来院までの変化量 3. 軟骨、骨、血管新生及び炎症のバイオマーカーのベースラインから追跡調査来院までの変化 4. 当初のフレアアップ部位でゴニオメーターにより測定した自動関節可動域のベースラインから追跡調査来院までの変化量 5. CAJIS により評価された関節可動域のベースラインから追跡調査来院までの変化量 6. 当初のフレアアップ部位における追跡調査来院時の被験者及び治験責任医師による可動性の全般的評価 7. 当初のフレアアップ部位における NRS（8 歳未満の被験者は FPS-R）による疼痛及び腫脹の評価のベースラインから追跡調査来院までの変化 8. 年齢に応じた FOP-PFQ フォームを用いた身体機能のベースラインから追跡調査来院までの変化 9. 年齢に応じた PROMIS Global Health Scale フォームを用いた身体的及び精神的健康のベースラインから追跡調査来院までの変化 10. FOP 患者による補助器具の使用及び日常生活への適応のベースラインから追跡調査来院までの変化 **フレアアップコンポーネント**（ベースラインはフレアアップスクリーニング/Day 1）： 1. フレアアップ Week 6 及び 12（Day 42 及び 84）の、低線量 CT 画像（CT 画像検査を受けることができない被験者は単純 X 線画像）により評価された、新規の明らかなフレアアップ部位における 7 つの各 HO スコア（0～6）の被験者の割合 2. フレアアップ Week 12（Day 84）の低線量 CT 画像（CT 画像検査を受けることができない被験者は単純 X 線画像）による評価で、ベースラインと比較して、新規の明らかなフレアアップ部位に新規 HO が認められないか、ほとんど認められないと定義する奏効例の割合 3. 軟骨、骨、血管新生及び炎症のバイオマーカーのベースラインからフレアアップ Week 2、4、6 及び 12（Day 14、28、42 及び 84）までの変化 4. 低線量 CT 画像により評価された骨形成量（体積）（CT 画像検査を受けることができない被験者は単純 X 線画像による面積）のベースラインからフレアアップ Week 6 及び 12（Day 42 及び 84）までの変化量 5. フレアアップ Week 6 及び 12（Day 42 及び 84）の MRI による軟部組織の腫脹及び／又は軟骨の有無［MRI を受けることができない被験者はフレアアップ Week 6 及び 12（Day 42 及び 84）の超音波検査による軟部組織の腫脹の有無］ 6. 新規の明らかなフレアアップ部位でゴニオメーターにより測定した

項目	内容
	自動関節可動域のベースラインからフレアアップ Week 6 及び 12（Day 42 及び 84）までの変化量 7. CAJIS により評価された関節可動域のベースラインからフレアアップ Week 6 及び 12（Day 42 及び 84）までの変化量 8. フレアアップ Week 6 及び 12（Day 42 及び 84）の新規の明らかなフレアアップ部位における被験者及び治験責任医師による可動性の全般的評価 9. 各症状について NRS 又は FPS-R（8 歳未満の被験者）を用いた新規の明らかなフレアアップ部位の疼痛及び腫脹のベースラインからフレアアップ Week 2、4、6、9 及び 12（Day 14、28、42、63 及び 84）までの変化 10. FOP 患者による補助器具の使用及び日常生活への適応のベースラインからフレアアップ Week 6 及び 12（Day 42 及び 84）までの変化 11. 被験者及び治験責任医師により評価された症候性の活動性フレアアップの持続期間（発現日及び消失日） 12. 年齢に応じた FOP-PFQ フォームを用いた身体機能のベースラインからフレアアップ Week 2、4、6、9 及び 12（Day 14、28、42、63 及び 84）までの変化 13. 年齢に応じた PROMIS Global Health Scale フォームを用いた身体的及び精神的健康のベースラインからのフレアアップ Week 2、4、6、9 及び 12（Day 14、28、42、63 及び 84）までの変化
評価基準： パート B 有効性	<u>主要評価項目</u> 1. Week 12 の新規 HO を伴わないフレアアップの割合（「奏効例」）。 <u>フレアアップ時投与の有効性の副次評価項目</u>（ベースラインはフレアアップスクリーニング／ベースライン）： 1. 低線量 CT 画像により評価された骨形成量（体積）（CT 画像検査を受けることができない被験者は単純 X 線画像による面積）のベースラインからフレアアップ Week 12/投与終了（EOT）（Day 84/EOT）までの変化量 2. フレアアップ Week 12/EOT（Day 84/EOT）のフレアアップ部位でゴニオメーターにより測定した能動的関節可動域のベースラインからの変化量 3. CAJIS により評価された関節可動域のベースラインからフレアアップ Week 12/EOT（Day 84/EOT）までの変化量 4. フレアアップ Week 12/EOT（Day 84/EOT）のフレアアップ部位における被験者及び治験責任医師による可動性の全般的評価 5. 年齢に応じた FOP-PFQ フォームを用いた身体機能のベースラインからフレアアップ Week 4、8 及び 12/EOT（Day 28、56 及び 84/EOT）までの変化 6. 年齢に応じた PROMIS Global Health Scal フォームを用いた身体的及び精神的健康のベースラインからのフレアアップ Week 4、8 及び 12/EOT（Day 28、56 及び 84/EOT）までの変化 7. FOP 患者による補助器具の使用及び日常生活への適応のベースラインからフレアアップ Week 12/EOT（Day 84/EOT）までの変化 8. フレアアップ Week 12/EOT（Day 84/EOT）の MRI による軟部組織の腫脹及び／又は軟骨の有無［MRI を受けることができない被験者はフレアアップ Week 12/EOT（Day 84/EOT）の超音波検査による軟部組織の腫脹の有無］

項目	内容
	9. 軟骨、骨、血管新生及び炎症のバイオマーカーのベースラインからフレアアップ Week 4、8 及び 12/EOT（Day 28、56 及び 84/EOT）までの変化 10. 被験者及び治験責任医師により評価された症候性の活動性フレアアップの持続期間（発現日及び消失日） 連続投与の副次評価項目（ベースラインはパート B のスクリーニング）： 1. 低線量 WBCT 画像（頭部を除く）により評価された全身の HO 容積のベースラインから Month 12 及び 24 までの変化量 2. CAJIS により評価された関節可動域のベースラインから Month 12 及び 24 までの変化量 3. 人・月当たりのフレアアップ件数（全体及び浮腫の重症度別） PVO-1A-201 試験における当初のフレアアップの追跡調査の副次評価項目（ベースラインは PVO-1A-201 試験の投与前）： 1. 小児コホートでは Month 12 の低線量 CT 画像、成人コホートではパート B のスクリーニング時の低線量 WBCT 画像（頭部を除く）により評価された、当初のフレアアップ部位に形成された新規 HO 容積のベースラインからの変化量
評価基準： パート C/D 有効性	主要評価項目 1. 低線量 WBCT 画像（頭部を除く）により評価された年換算新規 HO 容積。パート B 及び C の年換換算新規 HO 容積を、自然経過試験（NHS）で収集したデータと比較した。 副次評価項目 注：ベースラインは連続投与 Day 1 とした。一部の被験者は最長 72 ヵ月間にわたり評価を受けた可能性がある。 1. Month 12、24、36、48、60 及び 72、並びに全体での新規 HO を発現した被験者の割合 2. CAJIS により評価された関節可動域のベースラインから Month 6、12、18、24、30、36、42、48、54、60、66 及び 72 までの変化量 3. 年齢に応じた FOP-PFQ フォームを用いた身体機能のベースラインから Month 6、12、18、24、30、36、42、48、54、60、66 及び 72 までの変化 4. 年齢に応じた PROMIS の Global Health Scale フォームを用い、年齢が 15 歳以上の被験者は身体機能及び精神機能、15 歳未満の被験者は精神機能のベースラインから Month 6、12、18、24、30、36、42、48、54、60、66 及び 72 までの変化 パート D の追跡調査に関する正式な有効性解析は行わなかった。
評価基準： 安全性	安全性の評価には、有害事象及び重篤な有害事象の報告、心電図（ECG）（投与を受けた被験者）、バイタルサイン［体温、呼吸数、血圧、心拍数（HR）］、身体所見、体重及び身長、臨床検査パラメータ（血液学的検査、生化学的検査、尿検査）、妊娠可能な女性を対象とした尿妊娠検査、並びに併用薬の報告を含めた。併用薬には、標準治療に基づく投与［副腎皮質ステロイドの 4 日間の投与（例：プレドニゾン 2 mg/kg PO 投与、1 日最大投与量 100 mg）は問わない］を含めた。 最終評価時に骨端線が開いていた 18 歳未満の被験者の評価には、骨端線の評価のための膝関節［前後（AP）像］及び手／手関節［後前（PA）像］の X 線画像、並びに成長評価用の膝高及び標準的な測定法による身長（3 回測定）を含めた。 パート C/D では、安全性評価用 WBCT 画像の読影による評価で、両側の手／手関節及び膝関節の骨端線の形態を評価した。パート B 及び C で WBCT

項目	内容
	画像が得られた被験者全員を対象に、虚血性骨壊死（AVN）の有無について両側股関節の骨端線の形態も評価した。骨折、椎体の骨強度、骨塩量及び骨密度の評価を含め、脊椎の健康についても WBCT 画像を検討した。 これらの被験者の四肢／関節の有害事象の評価には、治験責任医師が適切と判断した臨床評価及び X 線画像評価を用いた。 有害事象の重症度は、治験実施計画書に定めた基準（軽度、中等度、重度）に従って評価・報告した。 レチノイドに関連することが知られている有害事象（皮膚粘膜の事象など）については、有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.03 版（2010 年 6 月 14 日）に従い、さらなるグレード分類を行った。 8 歳以上の被験者を対象に、年齢に応じたコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）を用いて自殺念慮及び自殺行動について評価した。 DMC では試験期間中の被験者の安全性を評価した。 重大な安全性の懸念が生じた場合には、DMC がいつでも試験の一時的又は永続的な中止を勧告することが可能であった。また、DMC は、治験薬と関連がある骨に対する有害作用が発現した場合に、個々の被験者に対する用量変更の可能性について勧告を行うことも可能であった。
薬物動態	投与前、並びに投与 3、6、10 及び 24 時間後に、PK 解析用の血液検体のスパースサンプリングを実施した。可能であれば、ノンコンパートメント法により、定常状態での最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）、定常状態でのトラフ濃度（$C_{min,ss}$）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、定常状態での投与間隔における濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\tau}$）、終末相速度定数（λz）、見かけの終末相消失半減期［ln(2)/λz で算出（$T_{1/2}$）］及びみかけの全身クリアランス（CL/F）のパラメータを求めた。 パート A：パロバロテンの PK は評価しなかった。 パート B：投与の対象となった最初のフレアアップに関し、フレアアップ要時投与中に、20 mg 投与開始後 7 日以内に 1 回、及び 10 mg EOT 時に 1 回の計 2 回、パロバロテンの PK を評価した。 パート C/D：連続投与中の最初の 3 ヵ月間の安全性評価時に、パロバロテンの PK を評価した。最初の 3 ヵ月間の安全性評価時に血液検体が採取されなかった場合や、被験者がフレアアップ要時投与中であった場合は、その後の 3 ヵ月間の安全性評価の来院時に PK 評価用血液検体を採取した。 パロバロテンの PK をフレアアップ要時投与中に 2 回評価した。具体的には、投与の対象となった最初のフレアアップに対し、Day 4～28 の 20 mg レジメン中いずれかの時点で 1 回、Day 32～84 の 10 mg レジメン中のいずれかの時点で 1 回評価した。投与の対象となった最初のフレアアップで評価できなかった場合には、その後のフレアアップ時投与サイクル中に PK 評価用血液検体を採取した。 PVO-1A-202 試験の治験実施計画書改訂第 3 版でフレアアップ要時投与の PK 評価を受けた被験者では、フレアアップ時の PK 評価を再実施しなかった。しかし、これらの被験者については、3 ヵ月間の安全性評価の来院時に連続投与の PK を評価した。 パート D の追跡調査では、PK 評価用検体を採取しなかった。
バイオマーカー	**パート A**：バイオマーカー解析用の血液及び尿の検体を、追跡調査コンポーネントの被験者全員及びフレアアップコンポーネントで新規の明らかなフレアアップを経験した被験者から採取した。 **パート B：**バイオマーカー解析用の血液及び尿の検体を、成人コホートの被験者全員、並びに新規の明らかなフレアアップを経験した成人コホート及び小児コホートの被験者から採取した。

項目	内容
	パート C/D：バイオマーカー検体は採取しなかった。
遺伝子型判定	**パート B**：アクチビン A 受容体 1 型遺伝子（*ACVR1*）の R206H 変異確認のため、成人コホートの新規の各被験者（PVO-1A-201 試験に参加せず、PVO-1A-001 試験の評価の一環であった遺伝子型判定を受けていない新規の被験者）を対象に、パート B のスクリーニング時に遺伝子型判定を実施した。
統計手法 パート A：	追跡調査コンポーネントの主要有効性評価項目は、当初のフレアアップ部位（盲検試験の PVO-1A-201 試験に基づく）において、追跡調査来院時の単純 X 線画像による評価で、盲検試験のベースラインと比較して新規 HO が認められないか、ほとんど認められないと定義する奏効例の割合であった。 パート A には、PVO-1A-201 試験の当初のフレアアップ部位の追跡調査の解析のため、有効性の副次評価項目も含めた。ただし、追跡調査がパート A 又はパート B のいずれかで実施された可能性があるため、追跡調査コンポーネントの有効性解析は実施しなかった。データを一覧に示す。 フレアアップコンポーネントの主要有効性解析項目は、Week 12 の新規 HO を伴わないフレアアップの割合とした。治験実施計画書初版、改訂第 1 版及び改訂第 2 版（パート A）では、主要評価項目（新規 HO が認められないか、ほとんど認められないと定義する奏効例の割合）を Week 6 に評価することとした。ただし、パート B 開始時点では、最新のデータから、Week 12 の方がフレアアップ開始後の HO 評価に適した時点であることが示唆された。これにより、また被験者の負担及び放射線被曝を減らすため、パート B（PVO-1A-202 改訂第 3 版）からは Week 6 の来院、画像検査及び追跡調査の評価を削除した。パート A の統計解析計画書（SAP）には、解析項目を Week 12 の新規 HO を伴わないフレアアップの割合と記載している。なお、この変更はパート A のデータベースロック前に実施された。これらのデータの解析は、通常の記述的な方法で実施した（比較する対照群がなかったため）。このような観点の解析には、新規の明らかなフレアアップを経験しなかった被験者を含めなかった。 さらに、一部の被験者は、新規の明らかなフレアアップを最大 3 件経験した可能性があった。その場合には、このような被験者が最大 3 件の投与の対象となったフレアアップに含まれたため、フレアアップ自体が解析での注目すべき単位となった。 フレアアップに基づく解析と被験者に基づく解析を区別するため、フレアアップ件数には m を用い、被験者数には n を用いた。
統計手法： パート B：	パート B には、成人コホート及び小児コホートにおいて新たな投与レジメンで得られたデータを含めた。 解析は、被験者全員（成人コホート及び小児コホート）（併合）を対象に実施し、さらに被験者を分けて（成人コホートのみ及び小児コホートのみ）実施した。 フレアアップに基づく解析と被験者に基づく解析を区別するため、フレアアップ件数には m を用い、被験者数には n を用いた。 主要解析： 主要有効性解析項目は、Week 12 の新規 HO を伴わないフレアアップの割合とした。 治験実施計画書には、主要解析で NHS 及び第 2 相試験で収集したデータから得られる結果を比較する旨が記載されている。しかし、このような比較は実施せず、代わりにフレアアップに基づく解析として、パート B における 20/10 mg フレアアップ時投与群と連続／20/10 mg フレアアップ時投与群との比較のみを実施した。また、WBCT に基づく解析のため、投与の対象

項目	内容
	となったフレアアップ、投与の対象とならなかった／投与不十分なフレアアップ、フレアアップなしの投与群の比較を実施した。 副次解析： 全てのフレアアップに関する新規 HO 形成の解析を、主要解析と同様の方法で実施した。連続投与について実施した副次解析では、概して WBCT 集団の合計を示した。WBCT による HO の状態及び HO の総容積又は新規 HO 容積を来院別に要約した。 副次評価項目（HO 容積、関節可動域、CAJIS など）は、変数の尺度と整合する方法で評価した。 フレアアップのカウントには、被験者／治験責任医師が報告したフレアアップ件数を用いた。パート B 及び C のデータを併合し、曝露期間（人・月）当たりのフレアアップの発現割合を求めた。
統計手法： パート C/D	パート C の主要有効性評価項目は、低線量 WBCT 画像（頭部を除く）により評価された年換算新規 HO 容積であった。重み付き線形混合効果（wLME）モデルを用い、パート B 及び C の年換算新規 HO 容積を、NHS で収集したデータと比較した。パート B 及び C と NHS、並びにパート C 単独と NHS の傾向スコアに基づく比較を実施した。 副次評価項目（HO 容積、関節可動域、CAJIS など）は、変数の尺度と整合する方法で評価した。 フレアアップのカウントには、被験者／治験責任医師が報告したフレアアップ（併発性フレアアップを含む）件数を用いた。なお、この評価項目は今回の中間解析には含まれていない。パート B 及び C のデータを統合し、曝露期間（人・月）当たりのフレアアップの発現割合を求めた。 フレアアップに基づく解析と被験者に基づく解析を区別するため、フレアアップ件数には m を用い、被験者数には n を用いた。 また、主要評価項目及び副次評価項目の両方について、パロバロテンの投与中断前及び投与再開後で要約した。
実施国及び実施施設数	世界各国の実施医療機関 8 施設
試験期間	2014 年 10 月 9 日［パート A の最初の患者の初回来院（FPFV）］～2022 年 9 月 20 日［パート C/D の最後の患者の最終来院（LPLV）］ パート A：2014 年 10 月 9 日（FPFV）～2017 年 7 月 7 日（LPLV） パート B：2016 年 6 月 10 日（FPFV）～2018 年 10 月 17 日（LPLV） パート C/D：2018 年 1 月 12 日（FPFV）～2022 年 9 月 20 日（LPLV）

15.1 被験者の内訳及び被験者背景

パート A、パート B 及びパート C における被験者の内訳及び人口統計学／ベースライン特性を表 2.7.6.15-2、表 2.7.6.15-3 及び表 2.7.6.15-4 に示した。

PVO-1A-201 試験の被験者 40 例は全てパート A に登録した。パート B には 54 例、パート C には 48 例を登録した。

表 2.7.6.15-2 PVO-1A-202 試験：パート A の人口統計学的及びベースライン特性（組み入れられた集団）

	Untreated (N=20)		PVO 10/5 mg (N=20)		Total (N=40)	
Age (years)						
Mean (SD)	19.1 (12.1)		24.1 (8.9)		21.6 (10.8)	
Median	15.0		24.0		21.0	
Min, Max	7, 53		9, 44		7, 53	
Age group, n (%)						
6 – <15 years	10	(50.0)	2	(10.0)	12	(30.0)
15+ years	10	(50.0)	18	(90.0)	28	(70.0)
Sex, n (%)						
Male	9	(45.0)	9	(45.0)	18	(45.0)
Female	11	(55.0)	11	(55.0)	22	(55.0)
Race[1], n (%)						
White	12	(75.0)	13	(86.7)	25	(80.6)
Black or African American	1	(6.3)	1	(6.7)	2	(6.5)
Asian	1	(6.3)	0		1	(3.2)
Multiple	2	(12.5)	1	(6.7)	3	(9.7)
Not available[1]	4		5		9	
Ethnicity[1], n (%)						
Hispanic or Latino	3	(18.8)	1	(6.7)	4	(12.9)
Not Hispanic or Latino	13	(81.3)	14	(93.3)	27	(87.1)
Not reported[1]	4		5		9	
Height[2] (cm)						
n	18		18		36	
Mean (SD)	149.4 (21.2)		160.7 (16.6)		155.1 (19.6)	
Median	149.1		163.8		158.2	
Min, Max	118, 189		121, 181		118, 189	
Weight[2] (kg)						
n	19		20		39	
Mean (SD)	46.0 (20.1)		59.4 (17.9)		52.8 (20.0)	
Median	45.2		57.4		52.1	
Min, Max	21, 79		27, 108		21, 108	

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 29

[1] Race and ethnicity are not collected in France and thus there are no data available for those subjects.

[2] Height and weight are the last values collected from Protocol PVO-1A-201. max = maximum; min = minimum, PVO = palovarotene, SD = standard deviation

表 2.7.6.15-3 PVO-1A-202 試験：パート B の人口統計学的及びベースライン特性（組み入れられた集団）

	PVO 20/10 mg[1] (N=12) n (%)	Chronic/ PVO 20/10 mg[1,2] (N=25) n (%)	PVO 5 mg[2] (N=44) n (%)	Untreated (N=2) n (%)	Total (N=54) n (%)
Age (years)					
Mean (SD)	13.6 (7.3)	24.7 (8.2)	22.0 (7.5)	3[redacted].0 (21.2)	21.0 (9.2)
Median	10.5	25.0	20.0	3[redacted].0	19
Min, Max	7, 34	12, 46	12, 46	2[redacted], 5[redacted]	7, 54
Age group, n (%)					
6 - <15 years	9 (75.0)	2 (8.0)	5 (11.4)	0	12 (22.2)
15+ years	3 (25.0)	23 (92.0)	39 (88.6)	2 (100.0)	42 (77.8)
6 - <18 years	9 (75.0)	5 (20.0)	12 (27.3)	0	19 (35.2)
18+ years	3 (25.0)	20 (80.0)	32 (72.7)	2 (100.0)	35 (64.8)
Sex, n (%)					
Male	4 (33.3)	10 (40.0)	20 (45.5)	0	23 (42.6)
Female	8 (66.7)	15 (60.0)	24 (54.5)	2 (100.0)	31 (57.4)
Race, n (%)					
White	6 (50.0)	22 (88.0)	35 (79.5)	1 (50.0)	41 (75.9)
Asian	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.9)
Multiple	1 (8.3)	0	1 (2.3)	1 (50.0)	3 (5.6)
Not available[3]	4 (33.3)	3 (12.0)	8 (18.2)	0	9 (16.7)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	2 (16.7)	0	3 (6.8)	0	5 (9.3)
Not Hispanic or Latino	6 (50.0)	22 (88.0)	33 (75.0)	2 (100.0)	40 (74.1)
Not reported[3]	4 (33.3)	3 (12.0)	8 (18.2)	0	9 (16.7)
Height[4] (cm)					
n	12	25	44	0	52
Mean (SD)	141.0 (20.0)	165.1 (14.4)	165.0 (14.1)		160.3 (18.4)
Median	133.1	166.3	165.9		165.3
Min, Max	118, 180	121, 186	121, 189		118, 189
Weight[4] (kg)					
n	12	25	44	1	53
Mean (SD)	36.7 (24.6)	62.9 (18.2)	60.2 (17.9)	47.2	55.3 (20.1)
Median	27.2	59.2	61.1	47.2	52.3
Min, Max	21, 108	40, 108	21, 108	47, 47	21, 108

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 30

1 Subjects may be included in both the PVO 20/10 mg and chronic/ PVO 20/10 mg columns depending on when chronic dosing began.

2 Subjects in the Adult Cohort were treated with 5 mg palovarotene daily during chronic treatment. These subjects are included in the chronic/ PVO 20/10 mg and PVO 5 mg columns.

3 Race and ethnicity were not collected in France and thus there are no data available for those subjects.

4 If height and weight were not collected at Part B Screening, then the last values collected from Protocol PVO-1A-201 were used. Max = maximum; min = minimum, PVO = palovarotene, SD = standard deviation

表 2.7.6.15-4　PVO-1A-202 試験：パート C の人口統計学的及びベースライン特性（治験薬投与集団）

	Combined PVO 20/10 mg[1] N=41	PVO 5 mg[1] N=44	PVO Total[1] N=46
Age (years)			
Mean (SD)	20.73 (7.778)	21.30 (7.724)	21.07 (7.675)
Median	19.0	20.0	20.0
Min, Max	9, 48	9, 48	9, 48
Sex, n (%)			
Male	18 (43.9)	23 (52.3)	23 (50.0)
Female	23 (56.1)	20 (47.7)	23 (50.0)
Race, n (%)			
White	30 (73.2)	34 (77.3)	35 (76.1)
Asian	1 (2.4)	0	1 (2.2)
Multiple	1 (2.4)	1 (2.3)	1 (2.2)
Not available[2]	9 (22.0)	9 (20.5)	9 (19.6)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	3 (7.3)	4 (9.1)	5 (10.9)
Not Hispanic or Latino	29 (70.7)	31 (70.5)	32 (69.6)
Not reported[2]	9 (22.0)	9 (20.5)	9 (19.6)
Height[3] (cm)			
Mean (SD)	161.02 (17.617)	162.60 (16.571)	162.40 (17.237)
Median	165.00	165.20	165.20
Min, Max	124.0, 190.2	124.0, 190.2	124.0, 190.2
Weight[3] (kg)			
Mean (SD)	56.37 (18.401)	58.33 (19.165)	57.90 (19.178)
Median	59.7	60.05	60.05
Min, Max	23.3, 89.0	23.3, 100.2	23.3, 100.2

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 31

1 Subjects included in the combined PVO 20/10 mg column may also be included in the PVO 5 mg column if they received chronic dosing. The combined PVO 20/10 mg group includes any subject that was treated with PVO 20/10 mg, regardless of whether the subject received chronic treatment. The PVO total group includes subjects who had at least one dose of PVO treatment.

2 Race and ethnicity were not collected in France and thus there are no data available for those subjects.

3 If height and weight were not collected at Part C Screening, then the last values collected from Protocol PVO-1A-201 or PVO-1A-202 were used.

Abbreviations: max = maximum; min = minimum, PVO = palovarotene, SD = standard deviation.

PVO-1A-201 試験の被験者 40 例全例がパート A に登録した［フレアアップがなくパロバロテンを投与されなかった 20 例（未投与群）及びフレアアップがありパロバロテンを投与された 20 例（10/5 mg フレアアップ時投与群）］。合計 28 例がフレアアップ時投与を受けた。

パート A を完了しなかった 24 例及びパート A を完了した 12 例の計 36 例がパート B に登録した。パート A の試験期間は 11.3 ヵ月（平均値）であった。

パート B には、パート A からの被験者 36 例及び新規成人コホート被験者 18 例（NHS からの被験者 13 例及び新規被験者 5 例）の合計 54 例が登録された。フレアアップ時投与のみ（パロバ

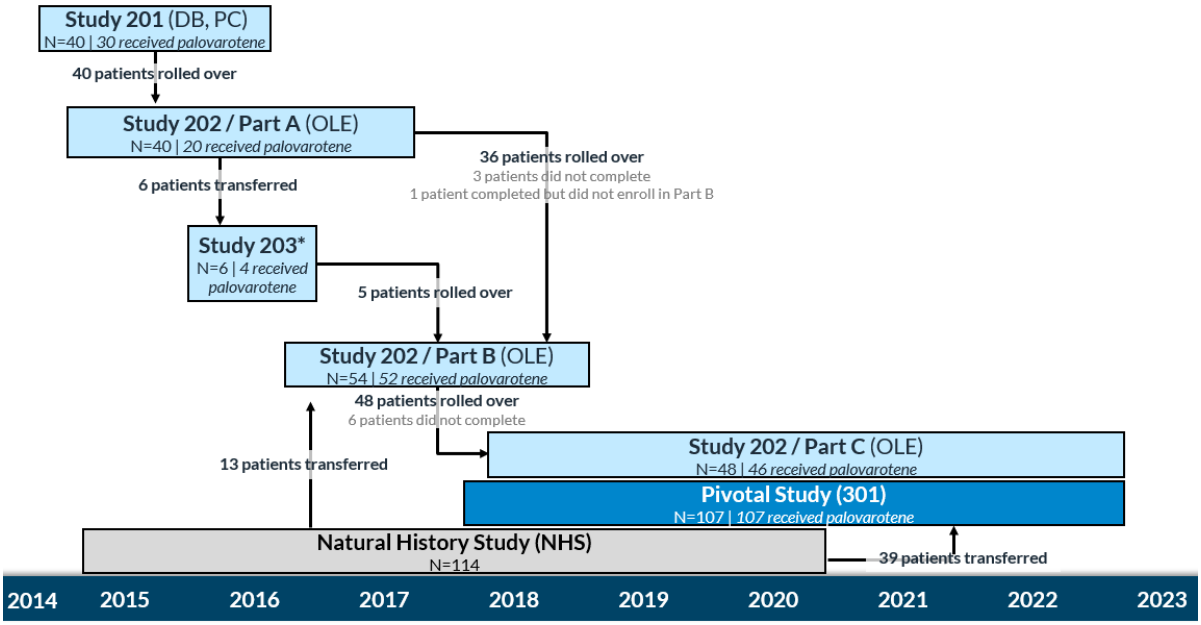
ロテン 20/10 mg）を受けたのは 12 例、連続投与（パロバロテン 5 mg）及びフレアアップ時投与を受けたのは 25 例、連続投与を受けたのは 44 例であった。被験者 2 例はパロバロテン投与を受けなかった。パート B を完了しなかった 32 例及びパート B を完了した 16 例の計 48 例がパート C に登録され、パート B の試験期間は 18.9 ヵ月（平均値）であった。

パート B の被験者 48 例がパート C に移行した：

- 被験者 41 例は、連続投与を受けているかどうかにかかわらず、フレアアップ時投与（パロバロテン 20/10 mg）を受けた。
- 被験者 44 例は、フレアアップ時投与を受けたかどうかにかかわらず、連続投与（パロバロテン 5 mg）を受けた。
- 被験者 39 例は連続投与及びフレアアップ時投与の両方を受けた。
- 被験者 2 例はフレアアップ時投与のみを受けた。
- 被験者 5 例は連続投与のみを受けた。

パート C でパロバロテンを投与された被験者の試験期間は 38.09 ヵ月（平均値）、未投与の被験者 2 例の試験期間は 37.77 ヵ月（平均値）であった。パロバロテンの開発プログラムについて図 2.7.6.15-1 に示す。

図 2.7.6.15-1　　パロバロテンの開発プログラム



* PVO-1A-202 試験パート B の実施に伴い試験終了
注：PVO-1A-301 又は PVO-1A-202 試験パート C を完了し、登録基準を満たした 14 歳以上の被験者は、継続試験 CLIN-60120-452 試験の対象となった。

15.2 有効性

15.2.1　有効性の主要解析

15.2.1.1　新規 HO を伴わないフレアアップの割合

パロバロテンのフレアアップ時投与の有効性は主にパート A 及びパート B において評価し、その結果を表 2.7.6.15-5 に示す。

表 2.7.6.15-5　PVO-1A-202 試験：新規 HO 形成の割合（パート A は有効性解析対象集団、パート B はフレアアップ解析対象集団 –画像上のフレアアップ）

	Part A	Part B	Part B	Part B
	PVO 10/5 mg[2]	PVO 20/10 mg[2,3]	Chronic/ PVO 20/10 mg[2,3,4]	Combined PVO 20/10 mg[2,3,4]
CT scan[1]	**m (%)**	**m (%)**	**m (%)**	**m (%)**
Screen/Base	M=28	M=18	M=33	M=51
No baseline HO	10 (35.7)	4 (22.2)	6 (18.2)	10 (19.6)
Baseline HO	18 (64.3)	14 (77.8)	27 (81.8)	41 (80.4)
Not evaluable[5]	0	0	1	1
Week 6[6]	M=28			
No new HO	21 (75.0)			
New HO	7 (25.0)			
Not evaluable[5]	0			
Week 12	M=28	M=17	M=34	M=51
No new HO	18 (64.3)	10 (58.8)	27 (79.4)	37 (72.5)
New HO	10 (35.7)	7 (41.2)	7 (20.6)	14 (27.5)
Not evaluable[5]	0	1	0	1
End of Treatment[7]		M=0	M=6	M=6
No new HO		0	2 (33.3)	2 (33.3)
New HO		0	4 (66.7)	4 (66.7)
Not evaluable[5]		0	0	0

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Tables 50

1 Plain radiograph was performed for those unable to undergo CT scan.
2 M is the total number of flare-ups; m is the number of flare-ups per category with non-missing data.
3 Subjects may contribute more than one flare-up within a treatment group and across treatment groups, and therefore may be included in both the PVO 20/10 mg column and the chronic/ PVO 20/10 mg column depending on when chronic dosing began. The combined PVO 20/10 mg group includes any flare-up that was treated with PVO 20/10 mg, regardless of whether the subject received chronic treatment.
4 Subjects in the Adult Cohort were treated with 5 mg palovarotene daily during chronic treatment. These subjects are included in the chronic/ PVO 20/10 mg and combined/ PVO 20/10 mg.
5 Not evaluable defined as the image did not sufficiently include appropriate field of view, thus new HO may not have been determined.
6 Part A only.
7 Part B only, and presents imaging results obtained at the end of the treatment extension period relative to baseline. The End-of-Treatment visit includes only those subjects that had extended treatment beyond Week 12 (treatment may have been extended [in 4-week intervals] if the flare-up was ongoing and continued until the flare-up resolved).

Abbreviations: CT = computed tomography, HO = heterotopic ossification, PVO = palovarotene

全てのフレアアップ時投与群において、Week 12 のフレアアップ部位別の CT スキャンで HO の画像診断結果が得られたフレアアップは、パート A 及び B で計 79 件であった［10/5 mg フレアア

ップ時投与群 28 件、20/10 mg フレアアップ時投与群 17 件、連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与群 34 件、20/10 mg フレアアップ時投与併合群 51 件（併合群には、被験者が連続投与を受けたか否かにかかわらず、20/10 mg の投与を受けたフレアアップが含まれる）］。

フレアアップの部位及び特性は、10/5 mg フレアアップ時投与群で他の群よりもベースライン時の浮腫の発現割合が低かったことを除き、投与群間で同様であった。フレアアップが最も多く認められた部位は股関節及び膝関節であり、大部分のフレアアップは副腎皮質ステロイドによる対症療法を受け、フレアアップ症状の平均数は 4.0～4.5 であった。

パート A 及び B を通じて、大部分のフレアアップは、フレアアップ部位別の CT スキャンによる評価では新規 HO の形成が確認できなかった。Week 12 の新規 HO 形成の割合は、全ての投与群の中で連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与群のフレアアップで最も低く（7 件、20.6%）、次いで 20/10 mg フレアアップ時投与併合群のフレアアップ（14 件、27.5%）、10/5 mg フレアアップ時投与群のフレアアップ（10 件、35.7%）、20/10 mg フレアアップ時投与群のフレアアップ（7 件、41.2%）であった。

15.2.1.2　年換算新規 HO 容積

ベースライン時の総 HO 容積、追跡調査期間、最終来院時の年換算新規 HO 容積［ベースラインからの総 HO 容積の変化量として算出し、追跡調査期間（年）で割る］及び最終来院時に新規 HO が認められた被験者を表 2.7.6.15-6 に要約する。

表中の ITT（全 ITT 投与期間）及び Pre-pause（中断前投与期間）について、2.7.3.2.6.6.2 項に説明を記載した。

表 2.7.6.15-6　PVO-1A-202 試験：低線量 WBCT スキャンで評価したベースライン時の総 HO 容積及び最終来院時の年換算新規 HO 容積の要約統計量

Part / Study	**Parts B+C**		**Part C**		**NHS**
Periods	**ITT N=49**	**Pre-pause N=48**	**ITT N=29**	**Pre-pause N=21**	**Untreated N=101**
Total HO volume at baseline [1] (mm^3)	n=49	n=48	n=29	n=21	n=101
Mean (SD)	403455.9 (338415.71)	405008.1 (341820.61)	407273.3 (296979.46)	432668.1 (318228.16)	312453.3 (373609.73)
Median [range]	322630 [53480, 1727760]	309885 [53480, 1727760]	314560 [90710, 1396120]	375140 [90710, 1396120]	195420 [0, 1906210]
Follow-up duration (months)	n=49	n=48	n=29	n=21	n=101
Mean (SD)	42.89 (19.803)	28.16 (10.220)	31.39 (13.021)	11.66 (1.613)	26.21 (9.925)
Median [range]	37.72 [9.66, 71.43]	35.37 [9.66, 37.72]	35.88 [6.70, 45.17]	12.12 [5.75, 12.88]	24.94 [3.88, 44.12]
Annualized new HO volume at last visit (mm^3)	n=49	n=48	n=29	n=21	n=101

Part / Study	Parts B+C		Part C		NHS
Periods	**ITT N=49**	**Pre-pause N=48**	**ITT N=29**	**Pre-pause N=21**	**Untreated N=101**
Mean (SEM)	25587.6 (6815.27)	24922.1 (7996.74)	19598.4 (6824.60)	21177.0 (12885.58)	23656.4 (4837.73)
Median [range]	3821.9 [-19522, 209409]	2033.9 [-54433, 236244]	1553.9 [-6253, 138436]	661.5 [-47921, 223083]	6080.2 [-37944, 339328]
Subjects with new HO at last visit	n=49	n=48	n=29	n=21	n=101
n (%)	40 (81.6)	34 (70.8)	25 (86.2)	13 (61.9)	76 (75.2)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 51.
[1] For Parts B+C data, baseline was the last WBCT scan before starting chronic palovarotene.
For Part C only, baseline was the first scan in Part C (if chronic treatment started in Part B) or the last WBCT scan before starting chronic palovarotene (if started in Part C).
[2] Follow up duration was calculated as the duration between the baseline WBCT scan and the last Visit WBCT scan.
Abbreviations: HO=heterotopic ossification; NHS=natural history study; SD=standard deviation; SEM=standard error of the mean.

全体として、WBCT で評価したベースライン時の総 HO 容積はパート B+C の被験者間で大きなばらつきが認められ、パート B+C の全てのデータについて、ベースライン値は 53,480～1,727,760 mm^3、中央値は 322,630 mm^3 であった。ベースライン時の HO 容積は未投与群で少ない傾向にあり、その範囲は 0（HO なし）～1,906,210 mm^3、中央値は 195,420 mm^3 であった。

パート C では投与を中断したため、パート C で新規 HO が認められた被験者の割合は、中断前の最終来院時で 61.9%であったのに対し、投与期間と投与中断中の両方の期間を含む最終来院時では 86.2%であった。一方、NHS の未投与群で最終来院時に新規 HO を形成した被験者の割合は 75.2%であった。

パロバロテン投与群における最終来院時の年換算新規 HO 容積は、パート B+C の intent-to-treat（ITT）投与期間で-19,522 mm^3（HO 形成容積の減少に相当）～209,409 mm^3 の範囲であり、平均値は 25,587.6 mm^3（中央値：3,821.9）、パート B+C の中断前投与期間で 24,922.1 mm^3（中央値：2,033.9）、パート C の ITT 投与期間で 19,598.4 mm^3（中央値：1,553.9）、パート C の中断前投与期間で 21,177.0 mm^3（中央値：661.5）であった。未投与群における年換算新規 HO 容積は-37,944～339,328 mm^3 で、平均 23,656.4 mm^3 であった（中央値：6,080.2）。各投与群内の新規 HO 容積のばらつきが大きかったため、wLME 解析又は一般化推定方程式モデルを用いて統計学的に比較したとき、治療効果は統計学的に有意ではなかった。

15.2.1.2.1　感度分析

15.2.1.2.1.1　フレアアップ時投与状況別のサブグループ解析

パート C の中断前投与期間におけるフレアアップ時投与状況別の年換算新規 HO 容積を表 2.7.6.15-7 に要約する。

表 2.7.6.15-7　PVO-1A-202 試験：パート C の中断前投与期間におけるフレアアップ時投与状況別の年換算新規 HO 容積（mm^3）（最大の解析対象集団）

Study	Part C Pre-pause Period				NHS
Flare-up status	Untreated or Undertreated	All Treated	No Flare-ups	All Treated or No Flare-ups	
n	6	8	7	15	101
Mean	52 291.4	-10 343.4	30 530.9	8 731.3	23 656.4
(SEM)	(35117.36)	(6 366.75)	(19 578.74)	(10 824.81)	(4 837.73)
Median	23 196.0	-9 074.2	661.5	0.0	6080.2
[range]	[-3 193, 223 083]	[-47 921, 8 305]	[-6 892, 138 436]	[-47 921, 138 436]	[-37944, 339328]

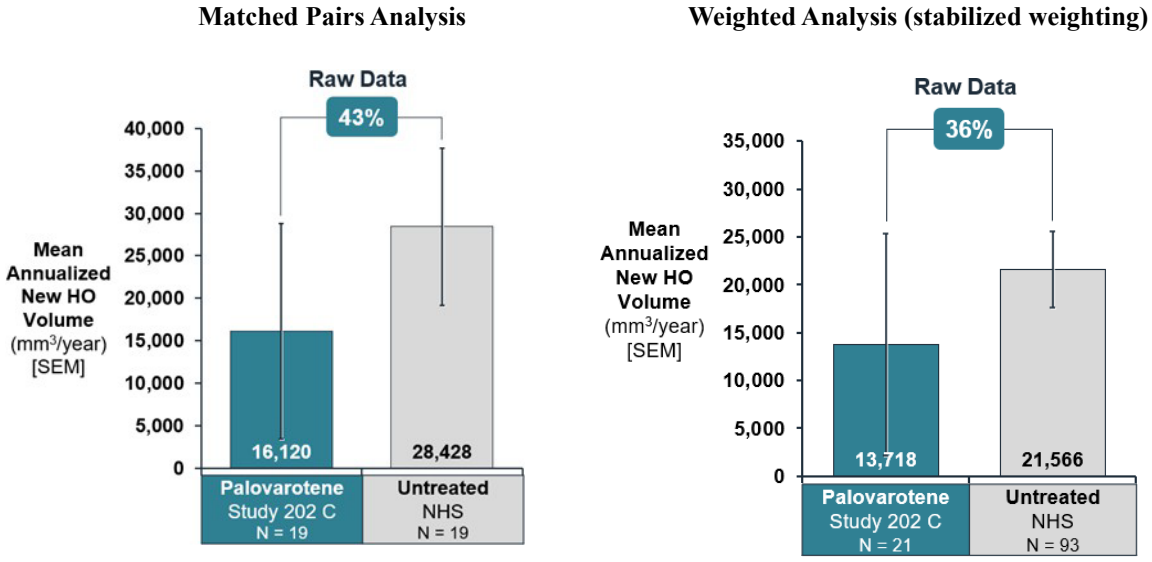
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 53
Abbreviations: NHS = natural history study, SEM = standard error of the mean

試験期間中、全てのフレアアップにパロバロテンが投与されたわけではなかった。フレアアップに対する投与が不十分であった理由としては、臨床プログラムへの長期参加による臨床試験の疲労及び試験開始後のさまざまな治験実施計画書の改訂によってもたらされた複数回の投与レジメンの変更が考えられる。パート C の中断前投与期間のサブグループ解析では、フレアアップ時投与状況別に新規 HO 容積を比較した。この期間にフレアアップが認められなかった被験者又は全てのフレアアップにパロバロテンが投与された被験者において、新規 HO 容積の平均値は 8,731.3 mm^3（中央値：0.0）であった。これは、NHS の未投与群における年換算新規 HO 容積（23,656.4 mm^3）の 63%減に相当する。一方、フレアアップに対してパロバロテンが投与されなかった又は投与が不十分であった被験者では新規 HO 容積が増加し、平均値は 52,291.4 mm^3（中央値：23,196.0）であった。

15.2.1.2.1.2　傾向スコアによるマッチドペア及び重み付け解析

パロバロテン群及び未投与群のベースライン特性を考慮し、マッチドペア解析（図 2.7.6.15-2）を実施した結果、年換算新規 HO 容積は、未投与群で平均値 28,428.10 mm^3（中央値：10,432.89）、パロバロテン投与群で平均値 16,120.13 mm^3（中央値：661.55）であり、未投与群と比較してパロバロテン群で 43%減少した。安定化重み付けを用いた傾向スコア重み付け解析では、年換算新規 HO 容積は、未投与群で平均値 21,566.29 mm^3（中央値：6,608.75）、パロバロテン群で平均値 13,718.26 mm^3（中央値：0.00）であり、未投与群と比較してパロバロテン群で 36%減少した。不安定化重み付けを用いた重み付け解析でも同様に、年換算新規 HO 容積は、未投与群と比較してパロバロテン群で 36%減少した。

図 2.7.6.15-2　PVO-1A-202 試験：パロバロテン群（パート C）と未投与群（NHS）における年換算新規 HO 容積の減少に関するマッチド解析



Note: Two-sample t-test p-values were 0.44 for matched pairs) and 0.49 for weighted analysis.
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Figure 3.

15.2.2　有効性の副次解析

15.2.2.1　パート A 及び B で評価したパロバロテンのフレアアップ時投与の有効性

15.2.2.1.1　新規 HO 容積

15.2.2.1.1.1　CT スキャンによる新規 HO 容積（フレアアップ）

パート A 及び B において、新規 HO が認められた被験者及び新規 HO が認められなかった被験者（新規 HO 容積は 0 mm^3 とした）を含む全ての画像上のフレアアップについて、CT スキャンにより評価した新規 HO 容積を表 2.7.6.15-8 に要約する。

新規 HO を伴うフレアアップについて、新規 HO 容積を表 2.7.6.15-9 に要約する。

表 2.7.6.15-8　PVO-1A-202 試験：CT 画像で評価したフレアアップ部位の新規 HO 容積（パート A は有効性解析対象集団、パート B はフレアアップ解析対象集団）

	Part A	Part B	Part B	Part B
	PVO 10/5 mg[1]	PVO 20/10 mg[1,2]	Chronic/ PVO 20/10 mg[1,2,3]	Combined PVO 20/10 mg[1,2,3]
Flare-ups with New HO	**(M=28)**	**(M=18)**	**(M=34)**	**(M=52)**
Volume of New HO at Week 6 (mm^3)[4]	m=27			
Mean (SD)	1735 (4036)			
Median	0			
Min, Max	0, 11979			

Flare-ups with New HO	Part A PVO 10/5 mg[1] (M=28)	Part B PVO 20/10 mg[1,2] (M=18)	Part B Chronic/ PVO 20/10 mg[1,2,3] (M=34)	Part B Combined PVO 20/10 mg[1,2,3] (M=52)
Volume of New HO at Week 12 (mm^3)	m=26	m=15	m=33	m=48
Mean (SD)	2310 (4739)	3045 (5453)	5624 (20663)	4818 (17349)
Median	0	0	0	0
Min, Max	0, 15121	0, 17351	-7.0, 92042	-7.0, 92042
Volume of New HO at End of Treatment (mm^3)[5]		m=0	m=6	m=6
Mean (SD)			23215 (52072)	23215 (52072)
Median			817	817
Min, Max			0, 129306	0, 129306

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 54

1 M is the total number of flare-ups; m is the number of flare-ups per category with non-missing data.

2 Subjects may contribute more than one flare-up within a treatment group and across treatment groups, and therefore may be included in both the PVO 20/10 mg column and the chronic/ PVO 20/10 mg column depending on when chronic dosing began. The combined PVO 20/10 mg group includes any flare-up that was treated with PVO 20/10 mg, regardless of whether the subject received chronic treatment.

3 Subjects in the Adult Cohort were treated with 5 mg palovarotene daily during chronic treatment. These subjects are included in the chronic/ PVO 20/10 mg and combined/ PVO 20/10 mg.

4 Part A only.

5 Part B only, and presents imaging results obtained at the end of the treatment extension period relative to baseline. Treatment may have been extended (in 4-week intervals) if the flare-up was ongoing and continued until the flare-up resolved.

Abbreviations: CT = computed tomography, HO = heterotopic ossification, max = maximum; min = minimum, PVO = palovarotene, SD = standard deviation

表 2.7.6.15-9 PVO-1A-202 試験：CT スキャンで評価した新規 HO を伴うフレアアップの新規 HO 容積（パート A は有効性解析対象集団、パート B はフレアアップ解析対象集団）

Flare-ups with New HO	Part A PVO 10/5 mg[1] (M=28)	Part B PVO 20/10 mg[1,2] (M=18)	Part B Chronic/ PVO 20/10 mg[1,2,3] (M=34)	Part B Combined PVO 20/10 mg[1,2,3] (M=52)
Volume of New HO at Week 6 (mm^3)[4]	m=9			
Mean (SD)	5204 (5712)			
Median	1712			
Min, Max	0, 11979			
Volume of New HO at Week 12 (mm^3)	m=8	m=5	m=6	m=11
Mean (SD)	7506 (5970)	9134 (5878)	30934 (42343)	21025 (32247)
Median	6643	8921	7189	7917
Min, Max	1172, 15121	1179, 17351	-7.0, 92042	-7.0, 92042

Flare-ups with New HO	Part A PVO 10/5 mg[1] (M=28)	Part B PVO 20/10 mg[1,2] (M=18)	Part B Chronic/ PVO 20/10 mg[1,2,3] (M=34)	Part B Combined PVO 20/10 mg[1,2,3] (M=52)
Volume of New HO at End of Treatment (mm^3)[5]		m=0	m=4	m=4
Mean (SD)			34823 (63089)	34823 (63089)
Median			4628	4628
Min, Max			729, 129306	729, 129306

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 55

[1] M is the total number of flare-ups; m is the number of flare-ups per category with non-missing data.

[2] Subjects may contribute more than one flare-up within a treatment group and across treatment groups, and therefore may be included in both the PVO 20/10 mg column and the chronic/ PVO 20/10 mg column depending on when chronic dosing began. The combined PVO 20/10 mg group includes any flare-up that was treated with PVO 20/10 mg, regardless of whether the subject received chronic treatment. Note that some flare-ups were not evaluable.

[3] Subjects in the Adult Cohort were treated with 5 mg palovarotene daily during chronic treatment. These subjects are included in the chronic/ PVO 20/10 mg and combined/ PVO 20/10 mg.

[4] Part A only.

[5] Part B only, and presents imaging results obtained at the end of the treatment extension period relative to baseline. Treatment may have been extended (in 4-week intervals) if the flare-up was ongoing and continued until the flare-up resolved.

Abbreviations: HO = heterotopic ossification, max = maximum; min = minimum, PVO = palovarotene, SD = standard deviation

全ての投与群における Week 12 の新規 HO（新規 HO を伴うフレアアップ及び新規 HO を伴わないフレアアップを含む）の平均容積［標準偏差（SD）］は、10/5 mg フレアアップ時投与群［2,310 mm^3（4,739）］及び 20/10 mg フレアアップ時投与群［3,045 mm^3（5,453）］に比べ、連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与群［5,624 mm^3（20,663）］で数値的に高かった。しかし、Week 12 の新規 HO を伴うフレアアップの新規 HO の平均容積（SD）は、10/5 mg フレアアップ時投与群で 7,506 mm^3（5,970）及び 20/10 mg フレアアップ時投与群で 9,134 mm^3（5,878）と同程度であり、連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与群が 30,934 mm^3（42,343）と最も高かった。新規 HO 容積は SD の範囲が広く、ばらつきが大きいことに注意することが重要である。このことは、パート B で高容積の新規 HO を伴うフレアアップが 2 件（Week 12 の新規 HO が 92,042 mm^3 及び 78,289 mm^3）認められており、この 2 件が連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与の結果に大きく寄与したと考えられる。

なお、Week 12 時点の新規 HO 容積の平均値を事後的に NHS の未投与群の結果と比較としたところ 20/10 mg フレアアップ時投与群（Part B の 12 例）で 3,045 mm^3（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14B.1.1、Table 14B.2.3.1）、未投与群（32 例）で 9,078 mm^3（Module 5.3.5.3 ISE2 Table 14.1.11.2.1）であった。

15.2.2.1.1.2　軟部組織腫脹／浮腫及び軟骨形成

パート A 及び B における浮腫の有無別の新規 HO 形成の割合を表 2.7.6.15-10 に要約する。

表 2.7.6.15-10 PVO-1A-202 試験: ベースライン時の浮腫の有無別のベースライン時の HO 及び新規 HO 形成の割合（パート A は有効性解析対象集団、パート B はフレアアップ解析対象集団）

	Part A	Part B	Part B	Part B
	PVO 10/5 mg[1] (M=28)	PVO 20/10 mg[1,2] (M=18)	Chronic/ PVO 20/10 mg[1,2,3] (M=34)	Combined PVO 20/10 mg[1,2,3] (M=52)
Edema	**m (%)**	**m (%)**	**m (%)**	**m (%)**
No Baseline Edema				
Screen/Base	m=9	m=4	m=10	m=14
No baseline HO	5 (55.6)	2 (50.0)	4 (40.0)	6 (42.9)
Baseline HO	4 (44.4)	2 (50.0)	6 (60.0)	8 (57.1)
Not evaluable/not available[4]	0	0	0	0
Week 6[5]	m=9			
No new HO	8 (88.9)			
New HO	1 (11.1)			
Not evaluable/not available[4]	0			
Week 12	m=9	m=3	m=10	m=13
No new HO	7 (77.8)	3 (100.0)	9 (90.0)	12 (92.3)
New HO	2 (22.2)	0	1 (10.0)	1 (7.7)
Not evaluable/not available[4]	0	1	0	1
End of Treatment[6]		m=0	m=3	m=3
No new HO			2 (66.7)	2 (66.7)
New HO			1 (33.3)	1 (33.3)
Not evaluable/not available[4]			0	0
Any Baseline Edema (Mild, Moderate, or Severe)				
Screen/Base	m=10	m=11[7]	m=22	m=33
No baseline HO	3 (30.0)	2 (18.2)	2 (9.1)	4 (12.1)
Baseline HO	7 (70.0)	9 (81.8)	20 (90.9)	29 (87.9)
Not evaluable/not available[4]	0	0	1	1
Week 6[5]	m=10			
No new HO	6 (60.0)			
New HO	4 (40.0)			
Not evaluable/not available[4]	0			
Week 12	m=10	m=11	m=23	m=34
No new HO	4 (40.0)	6 (54.5)	17 (73.9)	23 (67.6)
New HO	6 (60.0)	5 (45.5)	6 (26.1)	11 (32.4)
Not evaluable/not available[4]	0	0	0	0

Edema	Part A PVO 10/5 mg[1] (M=28) m (%)	Part B PVO 20/10 mg[1,2] (M=18) m (%)	Part B Chronic/ PVO 20/10 mg[1,2,3] (M=34) m (%)	Part B Combined PVO 20/10 mg[1,2,3] (M=52) m (%)
End of Treatment[6]		m=0	m=3	m=3
No new HO			0	0
New HO			3 (100.0)	3 (100.0)
Not evaluable/not available[4]			0	0

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 58
1 M is the total number of flare-ups; m is the number of flare-ups per category with non-missing data.
2 Subjects may contribute more than one flare-up within a treatment group and across treatment groups, and therefore may be included in both the PVO 20/10 mg column and the chronic/ PVO 20/10 mg column depending on when chronic dosing began. The combined PVO 20/10 mg group includes any flare-up that was treated with PVO 20/10 mg, regardless of whether the subject received chronic treatment.
3 Subjects in the Adult Cohort were treated with 5 mg palovarotene daily during chronic treatment.
4 Not evaluable defined as the image did not sufficiently include the appropriate field of view, thus new HO may not have been determinable; not available means the imaging assessment was not performed.
5 Part A only.
6 Part B only, and presents imaging results obtained at the end of the treatment extension period. Treatment may have been extended (in 4-week intervals) if the flare-up was ongoing and continued until the flare-up resolved.
7 One flare-up had baseline edema present but severity could not be determined; therefore the flare-up could not be included in this tabular summary.
Abbreviations: HO = heterotopic ossification, MRI = magnetic resonance imaging, PVO = palovarotene.

画像検査によりベースライン時に浮腫が認められたフレアアップは、ベースライン時に浮腫が認められなかったフレアアップと比較して、新規 HO 形成の割合が高かった。ベースライン時に浮腫を伴うフレアアップについては、Week 12 の新規 HO 形成の割合は 10/5 mg フレアアップ時投与群（60.0%）で最も高かった。しかし、ベースライン時に浮腫を伴わない 3 例のフレアアップでも、Week 12 に新規 HO を形成した［10/5 mg フレアアップ時投与群で 2 例（22.2%）、連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与群で 1 例（10.0%）］。

15.2.2.1.1.3　フレアアップ状態

パート A 及び B における画像上のフレアアップの状態を表 2.7.6.15-11 に要約する。

表 2.7.6.15-11　PVO-1A-202 試験：フレアアップ状態（パート A は有効性解析対象集団、パート B はフレアアップ解析対象集団 –画像上のフレアアップ）

	Part A PVO 10/5 mg[1] (M=28)	Part B PVO 20/10 mg[1,2] (M=18)	Part B Chronic/ PVO 20/10 mg[1,2,3] (M=34)	Part B Combined PVO 20/10 mg[1,2] (M=52)
Number of days of active symptomatic flare-up[4]				
M	24	16	32	48
Mean (SD)	27.1 (29.9)	36.0 (24.0)	41.3 (41.0)	39.5 (36.1)
Median	14.5	30.0	22.5	28.0
Min, Max	0, 84	2, 78	4, 186	2, 186

	Part A	Part B	Part B	Part B
	PVO 10/5 mg[1] (M=28)	PVO 20/10 mg[1,2] (M=18)	Chronic/ PVO 20/10 mg[1,2,3] (M=34)	Combined PVO 20/10 mg[1,2] (M=52)
Flare-up resolution[5]				
Week 6[6] (m)	24			
Resolved prior to first dose	3 (12.5)			
Resolved by Week 6	14 (58.3)			
Not resolved	7 (29.2)			
Not evaluable[7]	4			
Week 12 (m)	24	18	34	52
Resolved prior to first dose	3 (12.5)	0	0	0
Resolved by Week 12	17 (70.8)	14 (77.8)	24 (70.6)	38 (73.1)
Not resolved	4 (16.7)	2 (11.1)	8 (23.5)	10 (19.2)
Not evaluable[7]	4	2 (11.1)	2 (5.9)	4 (7.7)
End of Treatment[8] (m)		0	6	6
Resolved prior to first dose			0	0
Resolved by EOT			4 (66.7)	4 (66.7)
Not resolved			0	0
Not evaluable[7]			2 (33.3)	2 (33.3)
Number of days to flare-up resolution[9]				
M	24	16	32	48
Mean (SD)	33.1 (32.2)	47.3 (28.1)	48.8 (44.5)	48.3 (39.5)
Median	20.0	45.0	28.5	35.0
Min, Max	0, 84	2, 84	7, 193	2, 193

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 59.

1 M is the total number of flare-ups; m is the number of flare-ups per category with non-missing data.

2 Subjects may contribute more than one flare-up within a treatment group and across treatment groups, and therefore may be included in both the PVO 20/10 mg column and the chronic/ PVO 20/10 mg column depending on when chronic dosing began. The combined PVO 20/10 mg group includes any flare-up that was treated with PVO 20/10 mg, regardless of whether the subject received chronic treatment.

3 Subjects in the Adult Cohort were treated with 5 mg palovarotene daily during chronic treatment. These subjects are included in the chronic/ PVO 20/10 mg and combined/ PVO 20/10 mg.

4 The number of days of active symptomatic flare-up is the number of days the subject reported the presence of symptoms in the diary.

5 If the last symptomatic day recorded in the diary is on or before the specified visit and is followed by at least one asymptomatic day, the flare-up was considered resolved.

6 Part A only.

7 Not evaluable means resolution could not be determined.

8 Part B only, and presents results obtained at the end of the treatment extension period. Treatment may have been extended (in 4-week intervals) if the flare-up was ongoing and continued until the flare-up resolved.

9 If the flare-up was considered resolved, days to flare-up resolution = date of flare-up resolution – date of first dose + 1, where the date of flare-up resolution was the date of the last symptomatic day recorded in the diary (“is your flare-up ongoing today?” = yes) (Table 14B.2.27, Listing 16B.2.6.12.2). If the flare-up was considered not resolved, days to flare-up resolution = date of last diary entry – date of first dose + 1 (Table 14B.2.27). Note that Listing 16B.2.6.12.2 did not impute dates for flare-ups that were not resolved as was done for Table 14B.2.27).

Abbreviations: EOT = end of treatment, max = maximum; min = minimum, PVO = palovarotene, SD = standard deviation

フレアアップ症状が持続した日数は、全ての投与群の中で 10/5 mg フレアアップ時投与群が最も少なかった（27.1 日）。また、フレアアップ回復までの日数も 10/5 mg フレアアップ時投与群（33.1 日）で最も短かった。しかし、Week 12 までにフレアアップが消失した被験者の割合は各群

で同程度であり、20/10 mg フレアアップ時投与群で最も高かった。なお、このように 10/5 mg フレアアップ時投与群と 20/10 mg フレアアップ時投与群で明らかに相反する結果が得られたのは、10/5 mg フレアアップ時投与群の被験者が、フレアアップ消失の有無にかかわらず、Week 12 の来院後にフレアアップ症状の記録を継続しなかった（したがって、Week 12 の時点でフレアアップが持続していた被験者については、データを打ち切って要約統計量に含めない）のに対し、20/10 mg フレアアップ時投与群の被験者は、Week 12 の時点でフレアアップが持続していた場合には、日誌にフレアアップ症状を記録し続けていたことと関係している可能性がある。このことが、症状の発現日数及びフレアアップ回復までの日数に認められた差に寄与した可能性が高い。

15.2.2.1.1.4　疼痛及び腫脹の NRS

パート A 及びパート B における、画像上のフレアアップのフレアアップ時の疼痛及び腫脹の NRS を表 2.7.6.15-12 に要約する。

表 2.7.6.15-12　PVO-1A-202 試験：フレアアップ時の疼痛及び腫脹の NRS（パート A は有効性解析対象集団、パート B はフレアアップ解析対象集団 – 画像上のフレアアップ）

	Part A	Part B	Part B	Part B
	PVO 10/5 mg[1] (M=28)	PVO 20/10 mg[1,2] (M=18)	Chronic/ PVO 20/10 mg[1,2,3] (M=34)	Combined PVO 20/10 mg[1,2,3] (M=52)
Flare-up pain[4]				
Screen/Base				
m	28	17	34	51
Mean (SD)	4.0 (2.8)	3.6 (2.8)	3.2 (2.4)	3.4 (2.5)
Median	4.0	5.0	3.0	4.0
Min, Max	0, 10	0, 7	0, 8	0, 8
Week 6 – change from baseline				
m	28	15	33	48
Mean (SD)	-2.6 (2.7)	-2.6 (2.4)	-2.0 (2.2)	-2.2 (2.3)
Median	-2.0	-3.0	-1.0	-2.0
Min, Max	-9, 2	-6, 1	-7, 2	-7, 2
Week 12 – change from baseline				
m	28	17	34	51
Mean (SD)	-2.6 (2.9)	-2.4 (2.5)	-2.4 (2.4)	-2.4 (2.4)
Median	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0
Min, Max	-9, 2	-7, 1	-7, 2	-7, 2
End of Treatment[5] – change from baseline				
m		0	6	6
Mean (SD)			-1.7 (1.9)	-1.7 (1.9)
Median			-1.5	-1.5
Min, Max			-5, 0	-5, 0

	Part A	Part B	Part B	Part B
	PVO 10/5 mg[1] (M=28)	PVO 20/10 mg[1,2] (M=18)	Chronic/ PVO 20/10 mg[1,2,3] (M=34)	Combined PVO 20/10 mg[1,2,3] (M=52)
Flare-up swelling[6]				
Screen/Base				
m	28	17	34	51
Mean (SD)	3.5 (2.7)	2.9 (2.5)	3.2 (2.9)	3.1 (2.7)
Median	3.0	4.0	3.0	3.0
Min, Max	0, 8	0, 7	0, 10	0, 10
Week 6 – change from baseline				
m	28	15	32	47
Mean (SD)	-2.4 (2.4)	-1.7 (2.3)	-2.2 (2.9)	-2.0 (2.7)
Median	-2.0	-2.0	-1.5	-2.0
Min, Max	-7, 1	-5, 2	-10, 4	-10, 4
Week 12 – change from baseline				
m	28	17	34	51
Mean (SD)	-2.9 (2.5)	-1.9 (2.3)	-2.6 (2.8)	-2.4 (2.6)
Median	-3.0	-1.0	-2.0	-2.0
Min, Max	-7, 0	-6, 2	-10, 2	-10, 2
End of Treatment[5] – change from baseline				
m		0	6	6
Mean (SD)			-0.7 (2.1)	-0.7 (2.1)
Median			-0.5	-0.5
Min, Max			-3, 2	-3, 2

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 60.

1 M is the total number of flare-ups; m is the number of flare-ups per category with non-missing data.

2 Subjects may contribute more than one flare-up within a treatment group and across treatment groups, and therefore may be included in both the PVO 20/10 mg column and the chronic/ PVO 20/10 mg column depending on when chronic dosing began. The combined PVO 20/10 mg group includes any flare-up that was treated with PVO 20/10 mg, regardless of whether the subject received chronic treatment.

3 Subjects in the Adult Cohort were treated with 5 mg palovarotene daily during chronic treatment. These subjects are included in the chronic/ PVO 20/10 mg and combined/ PVO 20/10 mg.

4 Flare-up pain is rated on a scale from 0 to 10 where 0=no pain and 10=worst pain ever experienced. For children less than 8 years old, pain is rated using the Faces Pain Scale-Revised which ranges from 0 to 10 in 2 point increments where 0=no pain and 10=very much pain.

5 Part B only, and presents results obtained at the end of the treatment extension period. Treatment may have been extended (in 4-week intervals) if the flare-up was ongoing and continued until the flare-up resolved.

6 Flare-up swelling is rated on a scale from 0 to 10 where 0=no swelling and 10=worst swelling ever experienced.
Abbreviations: max = maximum; min = minimum, NRS = numeric rating scale, PVO = palovarotene, SD = standard deviation

Week 12 時点で、全ての群で疼痛（平均値の範囲-2.4～-2.6）及び腫脹（平均値の範囲-1.9～-2.9）の NRS スコアについて、ベースラインから同程度の減少が認められた。

15.2.2.1.1.5　その他の評価項目

フレアアップ部位の関節可動域、FOP-PFQ、PROMIS Global Health Scale 及び CAJIS を含む機能的アウトカム又は患者報告アウトカムについて、パロバロテン群間に臨床的に意味のある差は認

められなかった。また、これらの評価項目について、新規 HO を伴うフレアアップと新規 HO を伴わないフレアアップとの間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

被験者及び治験責任医師による可動性の全般的評価については、新規 HO を伴うフレアアップは、新規 HO を伴わないフレアアップよりも中等度から重度の可動性の悪化を示した割合が高かった。

15.2.2.2　パート B 及び C におけるパロバロテンの連続投与（フレアアップ時投与サイクル間に追加）の有効性

FOP-PFQ

パート B で連続投与を受けた被験者については年 1 回、パート C の全ての被験者については半年に 1 回、FOP-PFQ を評価した。パート B では、Month 12 の FOP-PFQ スコアの最悪総スコアに対する割合のベースラインからの変化の平均値（SD）は 2.5%（10.4）であった。パート C では、最終来院時（平均追跡調査期間：32.14 ヵ月）の FOP-PFQ スコアの最悪スコアに対する割合のベースラインからの変化の平均値（SD）は+20.6%（35.21）であった。パート C（投与期間と投与中断中の両方の期間を含む）における機能の悪化は、疾患進行の一部と部分的に説明できる。

PROMIS Global Health Scale

パート C では、15 歳以上の被験者の精神的健康に関する PROMIS の平均スコアは最終来院時（平均追跡調査期間：32.96 ヵ月）にわずかに悪化し（−4.7%）、15 歳未満の被験者の全般的健康に関する PROMIS の平均スコアは最終来院時（平均追跡調査期間：32.82 ヵ月）にわずかに改善した（+7.0%）。その他の PROMIS スコアでは、経時的な変化はわずかであった。ただし、症例数が少ない（5 例）ため、小児スコアの解釈には限界がある。

CAJIS

パート B で連続投与を受けた被験者については年 1 回、パート C の全ての被験者については半年に 1 回、CAJIS スコアを評価した。パート B では、パロバロテン 5 mg 群の総スコアのベースラインから Month 12 までの平均（SD）変化量（フレアアップ時投与の有無を問わない）は+1.1（1.5）であった。パート C では、ベースラインから最終来院までの平均（SD）変化量は+2.2（3.19）（平均追跡調査期間：35.52 ヵ月）であり、変化量の範囲は−6〜+9 ポイントであった。

15.2.2.3　薬物動態の結果

パート B

連続投与を受けなかった被験者、連続投与を受けた被験者及びそれらの併合における、20 mg 又は体重換算用量のフレアアップ時投与中の定常状態での血漿中パロバロテン PK パラメータを表 2.7.6.15-13 に要約する。

表 2.7.6.15-13 PVO-1A-202 試験 : 20 mg 又は体重換算用量の血漿中パロバロテン PK パラメータ（PK 解析対象集団）

	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-24} (ng•h/mL)	CL/F (L/h)
Palovarotene 20/10 mg						
N	8	8	8	7	7	7
Mean (SD)	176 (64.6)	3.34 (0.93)	3.36 (1.10)	4.85 (1.78)	1201 (332)	14.0 (5.34)
CV%	36.7	27.8	32.7	36.7	27.7	38.1
Median	158	3.13	3.00	4.17	1200	12.0
Minimum	111	2.30	2.83	3.34	724	8.33
Maximum	276	4.50	6.08	8.64	1672	22.7
Chronic/flare-up palovarotene 20/10 mg						
N	12	12	12	11	11	11
Mean (SD)	138 (43.3)	3.09 (2.08)	3.17 (0.90)	5.24 (1.86)	886 (266)	23.7 (6.28)
CV%	31.3	67.2	28.5	35.4	30.0	26.5
Median	136	2.59	2.97	4.59	863	23.2
Minimum	86.4	1.02	2.63	3.54	531	14.5
Maximum	203	8.54	6.00	9.33	1377	35.9
Combined Palovarotene 20/10 mg[1]						
N	20	20	20	18	18	18
Mean (SD)	153 (54.6)	3.19 (1.68)	3.24 (0.96)	5.09 (1.78)	1008 (325)	19.9 (7.53)
CV%	35.6	52.7	29.7	35.1	32.2	37.8
Median	136	2.73	3.00	4.46	960	19.5
Minimum	86.4	1.02	2.63	3.34	531	8.33
Maximum	276	8.54	6.08	9.33	1672	35.9

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 63

[1] The combined PVO 20/10 mg group includes any subject that was treated with PVO 20/10 mg, regardless of whether the subject received chronic treatment.

$AUC_{0-\tau}$=area under the concentration versus time curve over a dosing interval at steady state; CL/F=apparent systemic clearance; $C_{max,ss}$=maximum observed plasma concentration at steady state; $C_{min,ss}$=minimum observed plasma concentration at steady state; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation, $t_{½}$=apparent terminal elimination half-life; T_{max}=time of maximum observed plasma concentration.

パート B では、パロバロテンの薬物動態は 10 mg～20 mg の用量範囲で線形かつ用量比例的であり、フレアアップ時投与前の連続投与の有無にかかわらず、同様の結果が得られた。

パート C

フレアアップ時投与中及び連続投与中の定常状態での血漿中パロバロテン PK パラメータを表 2.7.6.15-14 に要約する。

表 2.7.6.15-14　PVO-1A-202 試験：5 mg、10 mg、20 mg 又は体重換算用量の血漿中パロバロテン PK パラメータ（PK 解析対象集団）

	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	T_{max} (h)	t½ (h)	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	CL/F (L/h)
Palovarotene 5 mg						
N	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	57.1 (23.1)	0.97 (0.37)	3.00 (0.25)	4.49 (1.34)	341 (111)	14.8 (4.6)
CV%	40.4	38.0	8.40	29.8	32.6	31.3
Median	52.9	0.82	3.00	4.17	339	13.7
Minimum	32.0	0.70	2.58	3.25	219	9.4
Maximum	102	1.70	3.33	7.20	530	22.9
Palovarotene 10 mg						
n	5	5	5	4	5	5
Mean (SD)	104 (52.0)	1.82 (0.78)	3.09 (0.17)	4.02 (0.63)	651 (258)	16.3 (8.9)
CV%	50.1	42.7	5.5	15.8	39.6	54.4
Median	82.2	1.86	3.02	4.04	656	12.5
Minimum	64.5	1.07	2.97	3.22	313	10.2
Maximum	194	3.02	3.38	4.76	979	31.9
Palovarotene 20 mg						
n	1	1	1	1	1	1
Mean	166	3.00	2.83	4.07	978	20.5

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 65.
Abbreviations: $AUC_{0-\tau}$=area under the concentration versus time curve over a dosing interval at steady state; CL/F=apparent systemic clearance; $C_{max,ss}$=maximum observed plasma concentration at steady state; $C_{min,ss}$=minimum observed plasma concentration at steady state; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation, t½=apparent terminal elimination half-life; T_{max}=time of maximum observed plasma concentration.

パート C では、パロバロテンの PK は 5 mg～10 mg の用量範囲で線形かつ用量比例的であった。20 mg 用量で薬物動態パラメータが得られたのは 1 例のみであったため、この用量での用量比例性は評価できなかった。パート B とパート C の間及び 5 mg の連続投与から 20/10 mg のフレアアップ時投与までの全用量間で比較したとき、曝露量パラメータ（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$）は線形かつ用量比例的であると考えられた。全体として、CL/F の平均値は 14.8（4.6）～21.4（11.6）L/h の範囲で用量に依存しなかったことから（2.7.2 項 表 2.7.2-33、表 2.7.2-34 及び表 2.7.2-35）、パロバロテン 5～20 mg の用量範囲で薬物動態が線形であることが裏付けられた。

15.2.2.4　薬力学の結果

全てのバイオマーカーにおいて、正常高値の経時的な平均変化率にはある程度のばらつきが認められたが、大部分は正常範囲内であった。新規 HO を伴うフレアアップでは、骨形成マーカーである 1 型プロコラーゲン N-末端プロペプチド（P1NP）が新規 HO を伴わないフレアアップと比較して明らかに増加することが示された。骨形成マーカーであるアルカリホスファターゼ（ALP）及び骨代謝マーカーである C 末端テロペプチド（CTX）の結果は、パート A とパート B とで矛盾していたが、それらの値のほとんどは正常範囲内であった。

15.3 安全性

15.3.1　治験薬の曝露状況

パート A：

組み入れた被験者 40 例中 20 例（50.0%）が、パロバロテン 10/5 mg のフレアアップ時投与を受けた。

被験者ごとの投与期間の平均値（SD）は 58.7（25.0）日で、範囲は 42～126 日であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14.1.17）。フレアアップ時投与の投与期間の平均値（SD）は 41.9（0.5）日（フレアアップが認められた被験者数：28 例）で、範囲は 40～43 日であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14.1.16）。

パート B：

パート B での曝露状況を表 2.7.6.15-15 に示した。

表 2.7.6.15-15　　PVO-1A-202 試験：曝露状況（組み入れられた集団、パート B）

Exposure, days	Treatment			
	PVO 5 mg[1]	PVO 20/10 mg Only[2]	Chronic PVO 20/10 mg[3]	Combined PVO 20/10 mg[4]
By subject (Treated Population)				
N	44	12	25	35
Mean (SD)	566.6 (144.24)	290.8 (218.51)	584.0 (149.69)	–
Median	589.0	191.5	589.0	
Minimum	214	84	242	–
Maximum	841	788	841	–
By flare-up (Flare-up Population: Treated Flare-up)				
M	–	24	42	66
Mean (SD)	–	78.6 (14.87)	95.6 (35.10)	89.4 (30.39)
Median	–	84.0	84.0	84.0
Minimum	–	33	2	2
Maximum	–	101	218	218

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 66.
1 Subjects in the chronic treated population.
2 Includes flare-ups treated with PVO 20/10 mg not preceded by chronic PVO treatment.
3 Includes flare-ups treated with PVO 20/10 mg that was preceded by PVO chronic treatment.
4 Includes all flare-ups treated with PVO 20/10 mg regardless of prior chronic treatment.
Flare-up treatment exposure (PVO 20/10 mg) is calculated from the date of first dose for the flare-up to the date of last dose for the flare-up.
Subjects may contribute more than one flare-up within a treatment group and across treatment groups, and therefore may be included in both the PVO 20/10 mg column and the chronic PVO 20/10 mg column depending on when chronic dosing began.
Abbreviations: M=number of flare-ups; m=number of flare-ups with exposure data; N=number of subjects; PVO=palovarotene; SD=standard deviation

パート B では、44 例がパロバロテン連続投与（5 mg /日）を受け、35 例がパロバロテン 20/10 mg のフレアアップ時投与を少なくとも 1 回受けた。フレアアップは 66 回、投与期間の平均値（SD）は 89.4（30.39）日間、範囲は 2～218 日間であった。

5 mg 投与群の被験者ごとの投与期間の平均値（SD）は 566.6（144.24）日で、範囲は 214～841 日であった。また、20/10 mg 投与群の被験者ごとの投与期間の平均値（SD）は 290.8（218.51）日で、範囲は 84～788 日であった。被験者が複数のフレアアップに対して治療を受けたため投与期間に幅がある。

パート C：
パート C での曝露状況を表 2.7.6.15-16 に示した。

表 2.7.6.15-16　　PVO-1A-202 試験：曝露状況（組み入れられた集団、パート C）

Variable	Combined PVO 20/10 mg (N=41)	PVO 5 mg (N=44)	PVO Total (N=46)
Duration of dosing (weeks)[1]			
Mean (SD)	39.8 (31.39)	82.8 (58.40)	114.7 (61.27)
Median	34.9	79.1	111.6
Minimum	0	0	11
Maximum	115	177	190
Actual total dose (mg)[2]			
Mean (SD)	3361.9 (2765.25)	2821.9 (2080.21)	5695.7 (3155.51)
Median	2897.5	2595.0	5974.0
Minimum	40	30	710
Maximum	11900	6190	12900

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 67.
Note: subjects included in Combined PVO 20/10 mg could also be included in the PVO 5 mg column if they received chronic dosing.
1 Duration of dosing (weeks) = (last dose date - first dose date + 1)/7 – days without dosing.
2 Total dose was calculated as the cumulative actual dose (mg) across all dosing regimens. Chronic and flare-up for each subject. Total chronic dose was calculated as the cumulative actual dose across all the chronic treatment periods. Total flare-up dose was calculated as the cumulative actual dose taken across all flare-up cycles. All total dose calculations account for weight-adjusted doses, dose reductions and dose interruptions.
Abbreviations: PVO=palovarotene; SD=standard deviation

パロバロテン 20/10 mg のフレアアップ時投与を受けた被験者（N=41）の投与期間の平均値（SD）は 39.8（31.39）週（範囲：0～115 週）であり、連続投与（5 mg）では 82.8（58.40）週（範囲：0～177 週）であった。
総投与量の平均値（SD）は、パロバロテン 20/10 mg 群では 3,361.9（2,765.25）mg、パロバロテン 5 mg 群では 2,821.9（2,080.21）mg であった。パロバロテンを投与された全被験者の総投与量の平均値（SD）は 5,695.7（3,155.51）mg であった。

15.3.2　有害事象

15.3.2.1　有害事象の簡潔な要約

パート A、パート B、及びパート C で発現した有害事象の概要をそれぞれ表 2.7.6.15-17、表 2.7.6.15-18 及び表 2.7.6.15-19 に示す。

表 2.7.6.15-17 PVO-1A-202 試験：有害事象の概要（組み入れられた集団、パート A）

	Period	
	Untreated/ Non-treatment (N=40) n (%)	Flare- up Treatment/ Assessment PVO 10/5 mg (N=20) n (%)
At least one AE	32 (80.0)	20 (100)
Treatment-related[1]	6 (15.0)	18(90.0)
Severe AEs	2 (5.0)	1 (5.0)
AEs leading to dose modification or interruption[2]	0	0
AEs leading to drug discontinuation	0	0
Serious AEs	7 (17.5)	1 (5.0)
Deaths	0	0

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 69.
Flare-up treatment/assessment period AEs had onset dates during the 6-weeks of PVO 10/5 mg treatment followed by 6 weeks of observation.
Untreated period AEs were the AEs experienced by subjects who did not have any flare-up treatment, that is, they did not experience a flare-up during Part A.
Non-treatment period AEs include events with an onset date outside of the treatment/assessment period.
[1] Treatment-related includes AEs assessed by the Investigator as possibly, probably, or definitely related to study drug.
[2] An interruption included >2 days without dosing. Abbreviations: AE=adverse event; PVO=palovarotene

表 2.7.6.15-18 PVO-1A-202 試験：有害事象の概要（組み入れられた集団、パート B）

	Period			
	Non-Treatment (N=54) n (%)	Chronic PVO 5 mg (N=44) n (%)	Flare-up PVO 20/10 mg (N=35) n (%)	Total PVO Treated (N=52) n (%)
At least one AE	22 (40.7)	44 (100)	35 (100)	52 (100)
Treatment-related[1]	9 (16.7)	42 (95.5)	34 (97.1)	51 (98.1)
Severe AEs	4 (7.4)	3 (6.8)	3 (8.6)	6 (11.5)
AEs leading to dose modification	0 (1.9)	1 (2.3)	9 (25.7)	9 (17.3)
AEs leading to dose interruption[2]	1[3] (1.9)	7 (15.9)	4 (11.4)	10 (19.2)
AEs leading to drug discontinuation	1 (1.9)	0	2 (5.7)	2 (3.8)
Serious AEs	5 (9.3)	5 (11.4)	3 (8.6)	7 (13.5)
Deaths	0	0	0	0

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 70.
Chronic period AEs had onset dates during chronic treatment (PVO 5 mg daily).
Flare-up period AEs had start dates on or after Flare-up Day 1 and on or before the date of completion of PVO 20/10 mg flare-up treatment.
Non-treatment period AEs had start dates on or after Study Day 1 and not attributed to the chronic or flare-up periods.
[1] Treatment-related includes AEs assessed by the Investigator as possibly, probably, or definitely related to study drug.
[2] An interruption included >2 days without dosing.
[3] The onset of the AE was on the day of the dose interruption. Therefore, the AE was counted under the non- treatment period.
Abbreviations: AE=adverse event; PVO=palovarotene.

表 2.7.6.15-19　　PVO-1A-202 試験：有害事象の概要（組み入れられた集団、パート C/D）

	Non-Treatment (N=46) n (%)	Chronic PVO 5 mg (N=44) n (%)	Flare-up PVO 20/10 mg (N=41) n (%)	Total PVO Treated (N=46) n (%)	Post Treatment (N=46) n (%)
At least one AE	28 (60.9)	41 (93.2)	37 (90.2)	45 (97.8)	15 (32.6)
Treatment-related [1] AEs	13 (28.3)	31 (70.5)	35 (85.4)	43 (93.5)	2 (4.3) [6,7]
Severe AEs	3 (6.5)	7 (15.9)	8 (19.5)	11 (23.9)	0
Severe treatment-related [1] AEs	1 (2.2)	1 (2.3)	6 (14.6)	7 (15.2)	0
AEs leading to dose modification	2 (4.3)[3]	3 (6.8)	18 (43.9)	19 (41.3)	0
AEs leading to dose interruption [2]	1 (2.2)[4]	5 (11.4)	7 (17.1)	10 (21.7)	0
AEs leading to drug discontinuation	1 (2.2)[5]	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)	1 (2.2) [6]
Serious AEs	7 (15.2)	14 (31.8)	13 (31.7)	20 (43.5)	5 (10.9)
Serious treatment-related [1] AEs	1 (2.2)	1 (2.3)	5 (12.2)	6 (13.0)	1 (2.2) [6]
Deaths	0	0	0	0	0

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14.19.8.1.1 (TEAEs), Table 71 (post-treatment AEs). Chronic period AEs had onset dates during chronic treatment (PVO 5 mg daily).
Flare-up period AEs had start dates on or after Flare-up Day 1 and on or before the date of completion of PVO 20/10 mg flare-up treatment.
Non-treatment period AEs had start dates on or after Part C Day 1 and not attributed to the chronic or flare-up treatment periods, including AEs collected during Part D follow-up.
Post-treatment AEs are AEs with a start date > last dose date + 7 days for All AEs (Non-Serious and Serious AEs).
1 Treatment-related includes AEs assessed by the Investigator as possibly, probably, or definitely related to study drug.
2 An interruption included ≥14 days without dosing.
3 For Subject [redacted], the onset of the AE leading to treatment interruption (reported as dose modification) was on the day of the interruption. Therefore, the AE was assigned to the non treatment period.
4 Subject [redacted] reported an AE of joint swelling during a non-treatment period, shortly before reporting flare up at the same location (which triggered flare-up treatment). The flare-up symptom of joint swelling may have been reported incorrectly as an AE leading to dose modification.
5 Subject [redacted] reported an AE during the non-treatment period a few days before experiencing a flare-up. Flare-up treatment was delayed due to the AE, which was reported as leading to treatment interruption.
6 For Subject [redacted], the onset of the AE leading to discontinuation was on the day of the discontinuation. Therefore, the AE was assigned to the non-treatment period.
7 Subject [redacted] interrupted palovarotene after Day 558 (Listing 16.19.8.0a) and had bacterial pneumonia that was considered treatment-related on Day 565, the pneumonia worsened on Day 567, became serious, and led to permanent discontinuation. The AE of pneumonia was assigned to the post-treatment period (Listing 16.19.9.1.1.1a).
8 Subject [redacted] received a last dose of palovarotene on Day 588 (Listing 16.19.8.0b) and had skin lesion on Day 827 that was considered treatment-related (Listing 16.19.9.1.1.1b).
Abbreviations: AE=adverse event; PVO=palovarotene.

パロバロテン投与中に 1 件以上の有害事象が認められた被験者数は、パート A 及びパート B では全例（100%）、パート C では 45 例（97.8%）であった。有害事象の大半は、重症度が軽度又は中等度であった。重度の有害事象は、フレアアップ期間ではパート A の 1 例（5.0%）、パート B の 3 例（8.6%）、パート C の 8 例（19.5%）に、連続投与期間ではパート B の 3 例（6.8%）及びパート C の 7 例（15.9%）にみられた。

年齢層別の有害事象

全体として、一般的な有害事象は年齢層間で一貫して報告された（試験組入れ時の年齢が 18 歳未満及び 18 歳以上）。ただし、18 歳以上の成人で報告された頭痛は 10 例（40%）で、18 歳未満の小児では 2 例（9.5%）と、若干の差異が認められた。また、18 歳未満の小児で報告されたそう痒症及び皮膚反応は、それぞれ 9 例（49.2%）及び 8 例（38.1%）であったことに対し、18 歳以上ではそれぞれ 4 例（16%）及び 1 例（4%）であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14.19.8.2.1.1a、Table 14.19.8.2.1.1b）。

15.3.2.2　有害事象の分析

パート A、パート B、パート C で発現した有害事象の発現割合をそれぞれ表 2.7.6.15-20、表 2.7.6.15-21 及び表 2.7.6.15-22 に示した。

表 2.7.6.15-20 PVO-1A-202 試験：有害事象の発現割合（組み入れられた集団、パート A）

MedDRA Body System	Untreated (N=20)		Palovarotene 10 mg/5 mg (N=20)						Total (N=40)			
	Non-Treatment Period AEs		Non-Treatment Period AEs		Treatment Period AEs		Total		Non-Treatment Period AEs [1]		Total	
Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with AEs	16	(80.0)	16	(80.0)	20	(100.0)	20	(100.0)	32	(80.0)	36	(90.0)
皮膚および皮下組織障害	5	(25.0)	6	(30.0)	18	(90.0)	19	(95.0)	11	(27.5)	24	(60.0)
皮膚乾燥	0	(0.0)	1	(5.0)	15	(75.0)	15	(75.0)	1	(2.5)	15	(37.5)
そう痒症	1	(5.0)	0	(0.0)	7	(35.0)	7	(35.0)	1	(2.5)	8	(20.0)
湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(25.0)	5	(25.0)	0	(0.0)	5	(12.5)
全身性そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(20.0)	4	(20.0)	0	(0.0)	4	(10.0)
紅斑	0	(0.0)	2	(10.0)	3	(15.0)	4	(20.0)	2	(5.0)	4	(10.0)
発疹	0	(0.0)	1	(5.0)	2	(10.0)	3	(15.0)	1	(2.5)	3	(7.5)
ざ瘡	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	2	(10.0)	1	(2.5)	2	(5.0)
ざ瘡様皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
多汗症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
点状出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
皮膚刺激	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
皮膚病変	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
うっ滞性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
水疱	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
褥瘡性潰瘍	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	2	(5.0)	2	(5.0)
皮膚疼痛	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(5.0)
皮膚潰瘍	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)

MedDRA Body System	Untreated (N=20)		Palovarotene 10 mg/5 mg (N=20)						Total (N=40)			
	Non-Treatment Period AEs		Non-Treatment Period AEs		Treatment Period AEs		Total		Non-Treatment Period AEs [1]		Total	
Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚熱感	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
胃腸障害	4	(20.0)	2	(10.0)	16	(80.0)	17	(85.0)	6	(15.0)	21	(52.5)
口唇乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(65.0)	13	(65.0)	0	(0.0)	13	(32.5)
腹痛	1	(5.0)	1	(5.0)	3	(15.0)	4	(20.0)	2	(5.0)	5	(12.5)
嘔吐	2	(10.0)	0	(0.0)	3	(15.0)	3	(15.0)	2	(5.0)	5	(12.5)
口唇のひび割れ	1	(5.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	1	(2.5)	3	(7.5)
悪心	1	(5.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	1	(2.5)	3	(7.5)
便秘	1	(5.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	2	(10.0)	2	(5.0)	3	(7.5)
口内乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
口唇水疱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
歯の知覚過敏	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
腹部膨満	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
上腹部痛	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
下痢	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
胃炎	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
筋骨格系および結合組織障害	9	(45.0)	10	(50.0)	10	(50.0)	15	(75.0)	19	(47.5)	24	(60.0)
四肢痛	3	(15.0)	4	(20.0)	6	(30.0)	9	(45.0)	7	(17.5)	12	(30.0)
関節痛	8	(40.0)	8	(40.0)	5	(25.0)	10	(50.0)	16	(40.0)	18	(45.0)
関節腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(5.0)
筋力低下	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(5.0)
筋骨格系胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(5.0)
筋骨格痛	1	(5.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	4	(20.0)	3	(7.5)	5	(12.5)

MedDRA Body System	Untreated (N=20)		Palovarotene 10 mg/5 mg (N=20)						Total (N=40)			
	Non-Treatment Period AEs		Non-Treatment Period AEs		Treatment Period AEs		Total		Non-Treatment Period AEs [1]		Total	
Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋肉痛	1	(5.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	1	(2.5)	3	(7.5)
尾骨痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
関節硬直	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
筋痙縮	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
筋骨格不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
頚部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
背部痛	0	(0.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(5.0)	2	(5.0)
単径部痛	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
関節可動域低下	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
筋緊張	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
顎痛	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
重感	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
腎および尿路障害	2	(10.0)	1	(5.0)	10	(50.0)	10	(50.0)	3	(7.5)	12	(30.0)
蛋白尿	1	(5.0)	0	(0.0)	8	(40.0)	8	(40.0)	1	(2.5)	9	(22.5)
血尿	1	(5.0)	0	(0.0)	4	(20.0)	4	(20.0)	1	(2.5)	5	(12.5)
頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(5.0)
夜間頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
糖尿	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(45.0)	8	(40.0)	9	(45.0)	13	(65.0)	17	(42.5)	22	(55.0)
状態悪化	8	(40.0)	8	(40.0)	5	(25.0)	9	(45.0)	16	(40.0)	17	(42.5)
局所腫脹	1	(5.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	3	(15.0)	3	(7.5)	4	(10.0)
発熱	2	(10.0)	1	(5.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	3	(7.5)	4	(10.0)

MedDRA Body System	Untreated (N=20)		Palovarotene 10 mg/5 mg (N=20)						Total (N=40)			
	Non-Treatment Period AEs		Non-Treatment Period AEs		Treatment Period AEs		Total		Non-Treatment Period AEs [1]		Total	
Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
口渇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
血管穿刺部位腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
疲労	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
インフルエンザ様疾患	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
疼痛	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
感染症および寄生虫症	7	(35.0)	6	(30.0)	8	(40.0)	12	(60.0)	13	(32.5)	19	(47.5)
上気道感染	1	(5.0)	2	(10.0)	5	(25.0)	7	(35.0)	3	(7.5)	8	(20.0)
咽頭炎	0	(0.0)	1	(5.0)	3	(15.0)	4	(20.0)	1	(2.5)	4	(10.0)
蜂巣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
ウイルス性消化管感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
大葉性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
胃腸炎	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
ノロウイルス性胃腸炎	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
ウイルス性胃腸炎	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
インフルエンザ	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
口腔カンジダ症	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
口腔真菌感染	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
肺炎	2	(10.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	3	(7.5)	3	(7.5)
皮膚感染	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
扁桃炎	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
尿路感染	2	(10.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	3	(7.5)	3	(7.5)

MedDRA Body System	Untreated (N=20)		Palovarotene 10 mg/5 mg (N=20)						Total (N=40)			
	Non-Treatment Period AEs		Non-Treatment Period AEs		Treatment Period AEs		Total		Non-Treatment Period AEs [1]		Total	
Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ウイルス性上気道感染	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
代謝および栄養障害	2	(10.0)	3	(15.0)	8	(40.0)	9	(45.0)	5	(12.5)	11	(27.5)
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(5.0)
高コレステロール血症	0	(0.0)	1	(5.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	1	(2.5)	2	(5.0)
高トリグリセリド血症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(5.0)
高血糖	1	(5.0)	2	(10.0)	1	(5.0)	2	(10.0)	3	(7.5)	3	(7.5)
低カルシウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
食欲亢進	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
多飲症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
高カルシウム血症	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
低カリウム血症	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
臨床検査	4	(20.0)	2	(10.0)	7	(35.0)	9	(45.0)	6	(15.0)	13	(32.5)
リパーゼ増加	1	(5.0)	0	(0.0)	3	(15.0)	3	(15.0)	1	(2.5)	4	(10.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(5.0)
尿中ウロビリノーゲン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(5.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
アミラーゼ増加	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	2	(10.0)	1	(2.5)	2	(5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
血中ビリルビン増加	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	1	(2.5)	2	(5.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
尿中結晶陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)

MedDRA Body System	Untreated (N=20)		Palovarotene 10 mg/5 mg (N=20)						Total (N=40)			
	Non-Treatment Period AEs		Non-Treatment Period AEs		Treatment Period AEs		Total		Non-Treatment Period AEs [1]		Total	
Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
国際標準比増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	2	(5.0)	2	(5.0)
ヘマトクリット減少	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
赤血球数減少	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
精神障害	0	(0.0)	2	(10.0)	6	(30.0)	7	(35.0)	2	(5.0)	7	(17.5)
易刺激性	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(15.0)	3	(15.0)	0	(0.0)	3	(7.5)
激越	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
不安	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
薬物依存	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
気分動揺	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
自殺念慮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
抑うつ気分	0	(0.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(5.0)	2	(5.0)
傷害、中毒および処置合併症	5	(25.0)	2	(10.0)	5	(25.0)	6	(30.0)	7	(17.5)	11	(27.5)
転倒	2	(10.0)	2	(10.0)	3	(15.0)	4	(20.0)	4	(10.0)	6	(15.0)
擦過傷	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(5.0)
足関節部骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
関節損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
四肢損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
外傷後疼痛	1	(5.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	2	(5.0)	2	(5.0)

MedDRA Body System	Untreated (N=20)		Palovarotene 10 mg/5 mg (N=20)						Total (N=40)			
	Non-Treatment Period AEs		Non-Treatment Period AEs		Treatment Period AEs		Total		Non-Treatment Period AEs [1]		Total	
Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
サンバーン	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
挫傷	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
足骨折	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
頭部損傷	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
股関節部骨折	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
裂傷	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(5.0)
靭帯捻挫	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	2	(5.0)	2	(5.0)
四肢外傷性切断	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
骨格損傷	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
頭蓋骨骨折	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
神経系障害	4	(20.0)	3	(15.0)	5	(25.0)	7	(35.0)	7	(17.5)	11	(27.5)
頭痛	1	(5.0)	1	(5.0)	4	(20.0)	5	(25.0)	2	(5.0)	6	(15.0)
感覚鈍麻	3	(15.0)	1	(5.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	4	(10.0)	5	(12.5)
錯感覚	0	(0.0)	1	(5.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	1	(2.5)	2	(5.0)
灼熱感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
ミオクローヌス	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
平衡障害	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
脳症	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
知覚過敏	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(25.0)	2	(10.0)	5	(25.0)	7	(35.0)	7	(17.5)	12	(30.0)
鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(5.0)
咳嗽	2	(10.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	2	(5.0)	3	(7.5)

MedDRA Body System	Untreated (N=20)		Palovarotene 10 mg/5 mg (N=20)						Total (N=40)			
	Non-Treatment Period AEs		Non-Treatment Period AEs		Treatment Period AEs		Total		Non-Treatment Period AEs [1]		Total	
Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
鼻閉	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	1	(2.5)	2	(5.0)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	2	(10.0)	1	(2.5)	2	(5.0)
鼻漏	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
上気道咳症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
喘息クリーゼ	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
肺気腫	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
肺臓炎	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
睡眠時無呼吸症候群	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
眼障害	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(20.0)	4	(20.0)	0	(0.0)	4	(10.0)
眼乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(20.0)	4	(20.0)	0	(0.0)	4	(10.0)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	2	(10.0)	1	(2.5)	2	(5.0)
白血球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
血小板減少症	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	2	(10.0)	1	(2.5)	2	(5.0)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
動悸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
耳および迷路障害	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	2	(10.0)	1	(2.5)	2	(5.0)
耳閉	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
耳痛	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
アクロコルドン	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)

MedDRA Body System / Preferred Term	Untreated (N=20)		Palovarotene 10 mg/5 mg (N=20)						Total (N=40)			
	Non-Treatment Period AEs		Non-Treatment Period AEs		Treatment Period AEs		Total		Non-Treatment Period AEs [1]		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	2	(10.0)	1	(2.5)	2	(5.0)
月経過多	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
乳房痛	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(0.0)	1	(5.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
潮紅	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)

% = 100 x n/N where N is the number of subjects.
Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 17.0.
Treatment Period AEs are AEs with start date on or after Flare-up Study Day 1 and on or before the date of completion for the Flare-up Component. Non-Treatment Period AEs are AEs with start date on or after Study Day 1 that are not attributed to the Treatment Period.
Table is sorted by descending counts for Treatment Period AEs.
[1] Non-Treatment Period AEs for Total = Non-Treatment Period AEs for Untreated + Non-Treatment Period AEs for Palovarotene 10 mg/5 mg.
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14.3.1.2

表 2.7.6.15-21　　PVO-1A-202 試験：有害事象の発現割合（組み入れられた集団、パート B）

MedDRA Body System / Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44)		Flare-up Treatment Period (N=35)		Total Treatment Period (N=52)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with Any AEs	22	(40.7)	44	(100.0)	35	(100.0)	52	(100.0)
皮膚および皮下組織障害	9	(16.7)	41	(93.2)	33	(94.3)	51	(98.1)
皮膚乾燥	1	(1.9)	26	(59.1)	26	(74.3)	43	(82.7)
そう痒症	0	(0.0)	12	(27.3)	19	(54.3)	28	(53.8)
脱毛症	1	(1.9)	15	(34.1)	12	(34.3)	25	(48.1)
紅斑	0	(0.0)	9	(20.5)	19	(54.3)	23	(44.2)
発疹	1	(1.9)	11	(25.0)	15	(42.9)	23	(44.2)

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n (%)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)		Flare-up Treatment Period (N=35) n (%)		Total Treatment Period (N=52) n (%)	
皮膚剥脱	1	(1.9)	8	(18.2)	16	(45.7)	22	(42.3)
全身性そう痒症	0	(0.0)	9	(20.5)	14	(40.0)	21	(40.4)
湿疹	1	(1.9)	8	(18.2)	5	(14.3)	11	(21.2)
薬疹	0	(0.0)	2	(4.5)	5	(14.3)	6	(11.5)
皮膚変色	1	(1.9)	1	(2.3)	5	(14.3)	6	(11.5)
ざ瘡	1	(1.9)	1	(2.3)	3	(8.6)	4	(7.7)
水疱	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(11.4)	4	(7.7)
褥瘡性潰瘍	1	(1.9)	3	(6.8)	1	(2.9)	4	(7.7)
嵌入爪	0	(0.0)	2	(4.5)	3	(8.6)	4	(7.7)
脂漏	0	(0.0)	3	(6.8)	1	(2.9)	4	(7.7)
皮膚亀裂	0	(0.0)	2	(4.5)	2	(5.7)	4	(7.7)
皮膚刺激	1	(1.9)	1	(2.3)	3	(8.6)	4	(7.7)
顔面腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(11.4)	4	(7.7)
冷汗	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(8.6)	3	(5.8)
多汗症	0	(0.0)	1	(2.3)	2	(5.7)	3	(5.8)
睫毛眉毛脱落症	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(8.6)	3	(5.8)
爪破損	0	(0.0)	2	(4.5)	1	(2.9)	3	(5.8)
皮膚疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(8.6)	3	(5.8)
紅斑性皮疹	0	(0.0)	1	(2.3)	2	(5.7)	3	(5.8)
皮膚灼熱感	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(8.6)	3	(5.8)
皮膚障害	0	(0.0)	1	(2.3)	2	(5.7)	3	(5.8)
頭部粃糠疹	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
皮膚炎	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n (%)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)		Flare-up Treatment Period (N=35) n (%)		Total Treatment Period (N=52) n (%)	
接触性皮膚炎	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
寝汗	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)
斑状皮疹	0	(0.0)	2	(4.5)	0	(0.0)	2	(3.8)
皮膚病変	1	(1.9)	2	(4.5)	1	(2.9)	2	(3.8)
皮膚潰瘍	0	(0.0)	2	(4.5)	1	(2.9)	2	(3.8)
蕁麻疹	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
血性水疱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
皮膚嚢腫	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
異汗性湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
毛質異常	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
間擦疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
汗疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
爪変色	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
爪の障害	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
丘疹	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
点状出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
乾癬	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
全身性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
斑状丘疹状皮疹	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
丘疹性皮疹	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
酒さ	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
痂皮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n (%)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)		Flare-up Treatment Period (N=35) n (%)		Total Treatment Period (N=52) n (%)	
皮膚不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
皮膚出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
皮膚肥厚	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
皮膚腫瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
皮膚しわ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
皮膚のべとつき感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
裂毛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
乾皮症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
猩紅熱様発疹	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚線条	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	7	(13.0)	37	(84.1)	27	(77.1)	48	(92.3)
口唇乾燥	0	(0.0)	18	(40.9)	16	(45.7)	32	(61.5)
嘔吐	2	(3.7)	10	(22.7)	7	(20.0)	17	(32.7)
悪心	0	(0.0)	8	(18.2)	8	(22.9)	15	(28.8)
下痢	2	(3.7)	12	(27.3)	3	(8.6)	14	(26.9)
口唇のひび割れ	0	(0.0)	5	(11.4)	4	(11.4)	7	(13.5)
口唇炎	0	(0.0)	2	(4.5)	4	(11.4)	6	(11.5)
口内乾燥	0	(0.0)	5	(11.4)	2	(5.7)	6	(11.5)
腹痛	1	(1.9)	3	(6.8)	2	(5.7)	5	(9.6)
上腹部痛	0	(0.0)	3	(6.8)	3	(8.6)	5	(9.6)
嚥下障害	0	(0.0)	3	(6.8)	1	(2.9)	4	(7.7)
血便排泄	0	(0.0)	2	(4.5)	2	(5.7)	4	(7.7)
歯痛	0	(0.0)	1	(2.3)	3	(8.6)	4	(7.7)

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n (%)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)		Flare-up Treatment Period (N=35) n (%)		Total Treatment Period (N=52) n (%)	
齲歯	0	(0.0)	3	(6.8)	0	(0.0)	3	(5.8)
消化不良	0	(0.0)	1	(2.3)	2	(5.7)	3	(5.8)
腹部膨満	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
下腹部痛	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
便秘	2	(3.7)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
胃炎	1	(1.9)	2	(4.5)	0	(0.0)	2	(3.8)
口腔内潰瘍形成	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)
嚥下痛	0	(0.0)	2	(4.5)	0	(0.0)	2	(3.8)
直腸出血	0	(0.0)	2	(4.5)	0	(0.0)	2	(3.8)
口内炎	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
腹部不快感	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
肛門直腸不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
アフタ性口内炎	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
舌炎	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
痔核	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
口の感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
口唇障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
口唇痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
食道運動障害	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
口腔内不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
口蓋障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
肛門周囲痛	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n (%)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)		Flare-up Treatment Period (N=35) n (%)		Total Treatment Period (N=52) n (%)	
吐き戻し	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
レッチング	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
舌腫脹	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
舌潰瘍	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
歯の脱落	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
メレナ	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食道狭窄	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	11	(20.4)	34	(77.3)	27	(77.1)	46	(88.5)
四肢痛	4	(7.4)	11	(25.0)	15	(42.9)	23	(44.2)
関節痛	6	(11.1)	17	(38.6)	10	(28.6)	22	(42.3)
背部痛	1	(1.9)	10	(22.7)	6	(17.1)	16	(30.8)
関節腫脹	3	(5.6)	6	(13.6)	7	(20.0)	12	(23.1)
関節可動域低下	0	(0.0)	7	(15.9)	3	(8.6)	10	(19.2)
筋骨格痛	1	(1.9)	7	(15.9)	6	(17.1)	10	(19.2)
頚部痛	0	(0.0)	8	(18.2)	1	(2.9)	8	(15.4)
関節硬直	0	(0.0)	3	(6.8)	3	(8.6)	5	(9.6)
筋骨格系胸痛	1	(1.9)	5	(11.4)	2	(5.7)	5	(9.6)
筋肉痛	0	(0.0)	3	(6.8)	3	(8.6)	5	(9.6)
骨外性骨化	1	(1.9)	2	(4.5)	2	(5.7)	4	(7.7)
末梢部痛	0	(0.0)	2	(4.5)	2	(5.7)	4	(7.7)
筋痙縮	1	(1.9)	3	(6.8)	2	(5.7)	4	(7.7)
筋骨格不快感	0	(0.0)	3	(6.8)	1	(2.9)	4	(7.7)
筋肉疲労	0	(0.0)	2	(4.5)	1	(2.9)	3	(5.8)

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n (%)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)		Flare-up Treatment Period (N=35) n (%)		Total Treatment Period (N=52) n (%)	
筋骨格硬直	1	(1.9)	2	(4.5)	1	(2.9)	3	(5.8)
関節炎	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
関節強直	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
関節摩擦音	0	(0.0)	2	(4.5)	0	(0.0)	2	(3.8)
筋緊張	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
骨障害	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
尾骨痛	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
肋軟骨炎	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
顎骨嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
関節不安定	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
関節ロック	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
筋攣縮	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
頚部腫瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
顎痛	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
恥骨痛	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
腱炎	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
体重支持困難	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	10	(18.5)	33	(75.0)	20	(57.1)	41	(78.8)
鼻咽頭炎	2	(3.7)	10	(22.7)	4	(11.4)	13	(25.0)
上気道感染	4	(7.4)	8	(18.2)	2	(5.7)	10	(19.2)
耳感染	0	(0.0)	6	(13.6)	1	(2.9)	6	(11.5)
爪真菌症	0	(0.0)	2	(4.5)	2	(5.7)	4	(7.7)
爪囲炎	0	(0.0)	3	(6.8)	2	(5.7)	4	(7.7)

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n (%)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)		Flare-up Treatment Period (N=35) n (%)		Total Treatment Period (N=52) n (%)	
蜂巣炎	0	(0.0)	2	(4.5)	2	(5.7)	3	(5.8)
結膜炎	0	(0.0)	2	(4.5)	1	(2.9)	3	(5.8)
皮膚真菌感染	0	(0.0)	3	(6.8)	0	(0.0)	3	(5.8)
膿痂疹	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(8.6)	3	(5.8)
インフルエンザ	1	(1.9)	2	(4.5)	1	(2.9)	3	(5.8)
副鼻腔炎	0	(0.0)	2	(4.5)	1	(2.9)	3	(5.8)
皮膚感染	0	(0.0)	2	(4.5)	1	(2.9)	3	(5.8)
尿路感染	1	(1.9)	2	(4.5)	1	(2.9)	3	(5.8)
外陰腟真菌感染	0	(0.0)	2	(4.5)	2	(5.7)	3	(5.8)
胃腸炎	1	(1.9)	2	(4.5)	0	(0.0)	2	(3.8)
ウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
口腔ヘルペス	1	(1.9)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
外耳炎	0	(0.0)	2	(4.5)	0	(0.0)	2	(3.8)
レンサ球菌性咽頭炎	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
肺炎	2	(3.7)	1	(2.3)	2	(5.7)	2	(3.8)
皮下組織膿瘍	1	(1.9)	2	(4.5)	1	(2.9)	2	(3.8)
細菌尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
気管支炎	1	(1.9)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
眼感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
せつ	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
肛径部膿瘍	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
麦粒腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
限局性感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n (%)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)		Flare-up Treatment Period (N=35) n (%)		Total Treatment Period (N=52) n (%)	
下気道感染	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
肺感染	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
爪床感染	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
口腔真菌感染	1	(1.9)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
パラインフルエンザウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
咽頭炎	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
毛巣嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
膿疱性皮疹	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
ブドウ球菌皮膚感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
足部白癬	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
歯感染	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
腟感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
創傷感染	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
デング熱	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
真菌性性器感染	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨髄炎	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	10	(18.5)	23	(52.3)	26	(74.3)	37	(71.2)
状態悪化	8	(14.8)	13	(29.5)	20	(57.1)	27	(51.9)
局所腫脹	3	(5.6)	6	(13.6)	9	(25.7)	13	(25.0)
発熱	1	(1.9)	6	(13.6)	8	(22.9)	11	(21.2)
疲労	0	(0.0)	2	(4.5)	6	(17.1)	7	(13.5)
血管穿刺部位内出血	1	(1.9)	3	(6.8)	3	(8.6)	5	(9.6)
インフルエンザ様疾患	0	(0.0)	3	(6.8)	1	(2.9)	4	(7.7)

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n (%)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)		Flare-up Treatment Period (N=35) n (%)		Total Treatment Period (N=52) n (%)	
悪寒	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(8.6)	3	(5.8)
冷感	0	(0.0)	1	(2.3)	2	(5.7)	3	(5.8)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(8.6)	3	(5.8)
適用部位紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)
無力症	1	(1.9)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)
恥骨上痛	0	(0.0)	2	(4.5)	0	(0.0)	2	(3.8)
血管穿刺部位血腫	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
適用部位皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
腋窩痛	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
カテーテル留置部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
胸部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
顔面痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
歩行障害	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
高熱	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
腫瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
口渇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
静脈穿刺部位発疹	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
血管穿刺部位疼痛	1	(1.9)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
傷害、中毒および処置合併症	4	(7.4)	22	(50.0)	18	(51.4)	32	(61.5)
擦過傷	1	(1.9)	7	(15.9)	12	(34.3)	16	(30.8)
外傷後疼痛	1	(1.9)	8	(18.2)	3	(8.6)	10	(19.2)

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n (%)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)		Flare-up Treatment Period (N=35) n (%)		Total Treatment Period (N=52) n (%)	
裂傷	0	(0.0)	5	(11.4)	3	(8.6)	8	(15.4)
挫傷	0	(0.0)	6	(13.6)	2	(5.7)	7	(13.5)
転倒	2	(3.7)	3	(6.8)	2	(5.7)	5	(9.6)
サンバーン	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(14.3)	5	(9.6)
節足動物咬傷	0	(0.0)	1	(2.3)	3	(8.6)	3	(5.8)
関節損傷	0	(0.0)	1	(2.3)	2	(5.7)	3	(5.8)
大腿骨骨折	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
創傷	0	(0.0)	2	(4.5)	0	(0.0)	2	(3.8)
動物による引っかき傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
足関節部骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
顔面損傷	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
足骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
骨折	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
頭部損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
熱疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
上腕骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
眼窩周囲挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
処置後出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
処置による疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
外傷性血腫	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
節足動物刺傷	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	1	(1.9)	20	(45.5)	16	(45.7)	30	(57.7)

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n (%)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)		Flare-up Treatment Period (N=35) n (%)		Total Treatment Period (N=52) n (%)	
頭痛	0	(0.0)	8	(18.2)	8	(22.9)	13	(25.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	3	(6.8)	5	(14.3)	7	(13.5)
片頭痛	0	(0.0)	4	(9.1)	2	(5.7)	6	(11.5)
感覚鈍麻	0	(0.0)	1	(2.3)	3	(8.6)	4	(7.7)
錯感覚	0	(0.0)	1	(2.3)	2	(5.7)	3	(5.8)
失神寸前の状態	0	(0.0)	3	(6.8)	0	(0.0)	3	(5.8)
平衡障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)
灼熱感	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)
知覚過敏	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
嗜眠	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
記憶障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)
単ニューロパチー	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
神経圧迫	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
失神	0	(0.0)	2	(4.5)	0	(0.0)	2	(3.8)
振戦	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)
中枢痛症候群	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
頚腕症候群	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
大発作痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
筋緊張低下	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
肋間神経痛	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
不随意性筋収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
ミオクローヌス	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
外傷後頭痛	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n (%)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)		Flare-up Treatment Period (N=35) n (%)		Total Treatment Period (N=52) n (%)	
坐骨神経痛	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
感覚消失	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(5.6)	21	(47.7)	12	(34.3)	27	(51.9)
咳嗽	1	(1.9)	8	(18.2)	5	(14.3)	13	(25.0)
鼻出血	0	(0.0)	6	(13.6)	6	(17.1)	10	(19.2)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	6	(13.6)	5	(14.3)	9	(17.3)
鼻閉	0	(0.0)	6	(13.6)	2	(5.7)	7	(13.5)
鼻漏	0	(0.0)	3	(6.8)	3	(8.6)	6	(11.5)
呼吸困難	1	(1.9)	2	(4.5)	2	(5.7)	3	(5.8)
鼻乾燥	0	(0.0)	2	(4.5)	0	(0.0)	2	(3.8)
喘息	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
発声障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
胸水	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
肺うっ血	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
気道うっ血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
上気道咳症候群	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
誤嚥	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸不全	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	0	(0.0)	10	(22.7)	14	(40.0)	23	(44.2)
眼乾燥	0	(0.0)	5	(11.4)	7	(20.0)	11	(21.2)
眼瞼皮膚乾燥	0	(0.0)	2	(4.5)	2	(5.7)	4	(7.7)
眼充血	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(8.6)	3	(5.8)
眼刺激	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n (%)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)		Flare-up Treatment Period (N=35) n (%)		Total Treatment Period (N=52) n (%)	
眼そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)
眼瞼浮腫	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
眼精疲労	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
眼瞼炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
眼脂	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
眼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
眼瞼刺激	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
眼瞼そう痒症	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
遠視	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
角膜炎	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
流涙増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
霧視	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
視力障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
精神障害	1	(1.9)	9	(20.5)	10	(28.6)	16	(30.8)
抑うつ気分	0	(0.0)	3	(6.8)	3	(8.6)	6	(11.5)
不眠症	0	(0.0)	1	(2.3)	4	(11.4)	5	(9.6)
易刺激性	0	(0.0)	2	(4.5)	3	(8.6)	5	(9.6)
不安	0	(0.0)	3	(6.8)	1	(2.9)	4	(7.7)
失語症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
妄想症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
睡眠障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
自殺念慮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n (%)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)		Flare-up Treatment Period (N=35) n (%)		Total Treatment Period (N=52) n (%)	
うつ病	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	4	(7.4)	8	(18.2)	11	(31.4)	14	(26.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	4	(9.1)	3	(8.6)	7	(13.5)
尿検査異常	0	(0.0)	2	(4.5)	6	(17.1)	6	(11.5)
リパーゼ増加	0	(0.0)	2	(4.5)	3	(8.6)	5	(9.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)
アミラーゼ増加	1	(1.9)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)
血中リン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
血中リン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
血中尿酸増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
凝固時間延長	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
握力低下	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
高比重リポ蛋白減少	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
国際標準比増加	1	(1.9)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
血小板数減少	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	1	(1.9)
尿比重増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
尿円柱陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
体重減少	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
白血球数増加	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n (%)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)		Flare-up Treatment Period (N=35) n (%)		Total Treatment Period (N=52) n (%)	
尿中白血球陽性	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	1	(1.9)
一酸化炭素拡散能減少	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ヘモグロビン減少	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球数増加	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	1	(1.9)	7	(15.9)	8	(22.9)	13	(25.0)
食欲減退	1	(1.9)	2	(4.5)	3	(8.6)	5	(9.6)
高トリグリセリド血症	0	(0.0)	1	(2.3)	3	(8.6)	3	(5.8)
異常体重減少	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
食欲亢進	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
ビタミンD欠乏	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
体液貯留	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
高血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
肥満	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
多飲症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
腎および尿路障害	1	(1.9)	6	(13.6)	7	(20.0)	12	(23.1)
血尿	1	(1.9)	2	(4.5)	3	(8.6)	5	(9.6)
糖尿	0	(0.0)	1	(2.3)	2	(5.7)	3	(5.8)
蛋白尿	0	(0.0)	1	(2.3)	2	(5.7)	3	(5.8)
ケトン尿	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)
頻尿	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
尿生殖器出血	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
着色尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n (%)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)		Flare-up Treatment Period (N=35) n (%)		Total Treatment Period (N=52) n (%)	
排尿困難	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
腎結石症	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
尿路の炎症	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
尿臭異常	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
耳および迷路障害	1	(1.9)	5	(11.4)	5	(14.3)	9	(17.3)
耳痛	0	(0.0)	2	(4.5)	3	(8.6)	4	(7.7)
耳閉	0	(0.0)	2	(4.5)	1	(2.9)	3	(5.8)
聴力低下	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
耳介軟骨膜炎	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
両耳難聴	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
一過性難聴	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
耳そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
耳管閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
中耳滲出液	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
耳鳴	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
血管障害	0	(0.0)	2	(4.5)	8	(22.9)	9	(17.3)
潮紅	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(17.1)	6	(11.5)
末梢冷感	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)
静脈不全	0	(0.0)	2	(4.5)	0	(0.0)	2	(3.8)
高血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
低血圧	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
心臓障害	0	(0.0)	4	(9.1)	4	(11.4)	6	(11.5)
頻脈	0	(0.0)	3	(6.8)	3	(8.6)	6	(11.5)

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n (%)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)		Flare-up Treatment Period (N=35) n (%)		Total Treatment Period (N=52) n (%)	
動悸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
起立性頻脈症候群	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	3	(6.8)	2	(5.7)	5	(9.6)
月経困難症	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
過少月経	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
不規則月経	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
骨盤痛	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
腟分泌物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
免疫系障害	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
食物アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
季節性アレルギー	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
高ビリルビン血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
子宮平滑筋腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
血液およびリンパ系障害	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
貧血	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

% = 100 x n/N where N is the number of subjects.
Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 17.0.
Flare-up Period AEs are AEs with start date on or after Flare-up Study Day 1 and on or before the date of completion for the Flare-up Component. Non-Flare-up Period AEs are AEs with start date on or after Non-Flare-up Day 1 for which the patient is not undergoing flare-up period. Non-Treatment Period AEs are AEs with start date on or after Study Day 1 that are not attributed to the flare-up or non-flare-up periods. Subjects may be included in more than one columns depending on when AE began.
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14B.3.1.2

表 2.7.6.15-22 PVO-1A-202 試験：有害事象の発現割合（治験薬を投与された集団、パート C）

System Organ Class Preferred Term	Off-Treatment Period (202C) (N=46) n (%)	PVO 5 mg (202C) (N=44) n (%)	PVO 20/10 mg (202C) (N=41) n (%)	PVO Total (202C) (N=46) n (%)
Subjects with any TEAEs	28 (60.9)	41 (93.2)	37 (90.2)	45 (97.8)
皮膚および皮下組織障害	12 (26.1)	30 (68.2)	34 (82.9)	43 (93.5)
皮膚乾燥	3 (6.5)	19 (43.2)	16 (39.0)	30 (65.2)
皮膚剥脱	0	5 (11.4)	14 (34.1)	16 (34.8)
紅斑	0	6 (13.6)	11 (26.8)	15 (32.6)
そう痒症	1 (2.2)	4 (9.1)	10 (24.4)	13 (28.3)
発疹	4 (8.7)	5 (11.4)	9 (22.0)	12 (26.1)
脱毛症	1 (2.2)	2 (4.5)	9 (22.0)	11 (23.9)
皮膚反応	0	3 (6.8)	7 (17.1)	9 (19.6)
皮膚亀裂	0	1 (2.3)	5 (12.2)	5 (10.9)
水疱	0	3 (6.8)	1 (2.4)	4 (8.7)
湿疹	0	3 (6.8)	1 (2.4)	4 (8.7)
嵌入爪	0	1 (2.3)	3 (7.3)	4 (8.7)
全身性そう痒症	0	1 (2.3)	4 (9.8)	4 (8.7)
冷汗	0	0	3 (7.3)	3 (6.5)
爪破損	0	1 (2.3)	2 (4.9)	3 (6.5)
皮膚刺激	0	1 (2.3)	3 (7.3)	3 (6.5)
皮膚病変	1 (2.2)	3 (6.8)	1 (2.4)	3 (6.5)
ざ瘡	3 (6.5)	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
睫毛眉毛脱落症	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
皮膚疼痛	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
皮膚灼熱感	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)

System Organ Class Preferred Term	Off-Treatment Period (202C) (N=46) n (%)	PVO 5 mg (202C) (N=44) n (%)	PVO 20/10 mg (202C) (N=41) n (%)	PVO Total (202C) (N=46) n (%)
皮膚腫瘤	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
皮膚潰瘍	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
アンドロゲン性脱毛症	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
褥瘡性潰瘍	1 (2.2)	0	1 (2.4)	1 (2.2)
薬疹	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
斑状出血	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
多汗症	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
過角化	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
汗疹	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
爪床出血	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
爪床の炎症	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
爪甲剥離症	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
紫斑	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
壊疽性膿皮症	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
丘疹性皮疹	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
そう痒性皮疹	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
皮膚萎縮	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
皮膚変色	1 (2.2)	0	1 (2.4)	1 (2.2)
皮膚脆弱性	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
皮膚色素過剰	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
皮膚色素減少	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
皮膚線条	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
顔面腫脹	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)

System Organ Class Preferred Term	Off-Treatment Period (202C) (N=46) n (%)	PVO 5 mg (202C) (N=44) n (%)	PVO 20/10 mg (202C) (N=41) n (%)	PVO Total (202C) (N=46) n (%)
稗粒腫	1 (2.2)	0	0	0
全身性皮疹	1 (2.2)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (2.2)	0	0	0
温熱蕁麻疹	1 (2.2)	0	0	0
感染症および寄生虫症	9 (19.6)	25 (56.8)	27 (65.9)	37 (80.4)
上咽頭炎	1 (2.2)	9 (20.5)	6 (14.6)	13 (28.3)
上気道感染	1 (2.2)	5 (11.4)	5 (12.2)	9 (19.6)
耳感染	0	3 (6.8)	5 (12.2)	7 (15.2)
コロナウイルス感染	4 (8.7)	5 (11.4)	2 (4.9)	5 (10.9)
胃腸炎	0	3 (6.8)	2 (4.9)	4 (8.7)
爪囲炎	0	1 (2.3)	3 (7.3)	4 (8.7)
尿路感染	1 (2.2)	3 (6.8)	2 (4.9)	4 (8.7)
蜂巣炎	1 (2.2)	0	3 (7.3)	3 (6.5)
麦粒腫	0	1 (2.3)	2 (4.9)	3 (6.5)
インフルエンザ	0	0	3 (7.3)	3 (6.5)
下気道感染	0	2 (4.5)	1 (2.4)	3 (6.5)
爪真菌症	0	3 (6.8)	0	3 (6.5)
皮膚感染	0	1 (2.3)	3 (7.3)	3 (6.5)
結膜炎	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
毛包炎	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
皮膚真菌感染	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
外耳炎	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
咽頭炎	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)

System Organ Class Preferred Term	Off-Treatment Period (202C) (N=46) n (%)	PVO 5 mg (202C) (N=44) n (%)	PVO 20/10 mg (202C) (N=41) n (%)	PVO Total (202C) (N=46) n (%)
肺炎	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
副鼻腔炎	0	2 (4.5)	0	2 (4.3)
扁桃炎	0	2 (4.5)	0	2 (4.3)
ダニ皮膚炎	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
細菌性膣症	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
体部白癬	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
気管支炎	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
水疱性膿痂疹	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
角膜感染	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
眼感染	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
歯肉炎	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
膿痂疹	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
限局性感染	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
口腔真菌感染	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
口腔膿疱	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
中耳炎	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
鼻炎	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
副鼻腔気管支炎	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
ブドウ球菌性敗血症	1 (2.2)	0	1 (2.4)	1 (2.2)
気管炎	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
ウイルス性発疹	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)

System Organ Class Preferred Term	Off-Treatment Period (202C) (N=46) n (%)	PVO 5 mg (202C) (N=44) n (%)	PVO 20/10 mg (202C) (N=41) n (%)	PVO Total (202C) (N=46) n (%)
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
細菌性肺炎	1 (2.2)	0	0	0
胃腸障害	9 (19.6)	25 (56.8)	21 (51.2)	36 (78.3)
口唇乾燥	1 (2.2)	4 (9.1)	9 (22.0)	13 (28.3)
嘔吐	4 (8.7)	6 (13.6)	6 (14.6)	11 (23.9)
腹痛	1 (2.2)	6 (13.6)	3 (7.3)	9 (19.6)
悪心	1 (2.2)	6 (13.6)	4 (9.8)	9 (19.6)
胃食道逆流性疾患	0	3 (6.8)	5 (12.2)	8 (17.4)
便秘	0	0	6 (14.6)	6 (13.0)
下痢	3 (6.5)	2 (4.5)	5 (12.2)	6 (13.0)
歯痛	1 (2.2)	5 (11.4)	2 (4.9)	6 (13.0)
上腹部痛	0	1 (2.3)	4 (9.8)	4 (8.7)
口内乾燥	1 (2.2)	1 (2.3)	3 (7.3)	4 (8.7)
腹部不快感	1 (2.2)	2 (4.5)	1 (2.4)	3 (6.5)
腹部膨満	0	2 (4.5)	1 (2.4)	3 (6.5)
口角口唇炎	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
アフタ性潰瘍	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
口唇のひび割れ	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
口唇炎	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
血便排泄	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
埋伏歯	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
下腹部痛	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
齲歯	1 (2.2)	1 (2.3)	0	1 (2.2)

System Organ Class Preferred Term	Off-Treatment Period (202C) (N=46) n (%)	PVO 5 mg (202C) (N=44) n (%)	PVO 20/10 mg (202C) (N=41) n (%)	PVO Total (202C) (N=46) n (%)
消化不良	1 (2.2)	0	1 (2.4)	1 (2.2)
鼓腸	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
歯肉痛	1 (2.2)	0	1 (2.4)	1 (2.2)
舌炎	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
歯の知覚過敏	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
鼠径ヘルニア	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
口唇腫脹	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
口唇潰瘍	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
マロリー・ワイス症候群	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
食道痛	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
小腸閉塞	1 (2.2)	1 (2.3)	0	1 (2.2)
歯の障害	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
嚥下障害	1 (2.2)	0	0	0
歯肉出血	1 (2.2)	0	0	0
裂孔ヘルニア	1 (2.2)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	16 (34.8)	28 (63.6)	21 (51.2)	36 (78.3)
関節痛	9 (19.6)	12 (27.3)	14 (34.1)	24 (52.2)
四肢痛	7 (15.2)	10 (22.7)	10 (24.4)	18 (39.1)
関節腫脹	4 (8.7)	6 (13.6)	7 (17.1)	12 (26.1)
筋骨格痛	2 (4.3)	5 (11.4)	3 (7.3)	8 (17.4)
背部痛	2 (4.3)	2 (4.5)	4 (9.8)	6 (13.0)
筋肉痛	0	2 (4.5)	4 (9.8)	6 (13.0)
筋骨格系胸痛	0	2 (4.5)	3 (7.3)	5 (10.9)

System Organ Class Preferred Term	Off-Treatment Period (202C) (N=46) n (%)	PVO 5 mg (202C) (N=44) n (%)	PVO 20/10 mg (202C) (N=41) n (%)	PVO Total (202C) (N=46) n (%)
筋痙縮	0	0	3 (7.3)	3 (6.5)
筋骨格不快感	0	1 (2.3)	2 (4.9)	3 (6.5)
骨粗鬆症	0	1 (2.3)	2 (4.9)	3 (6.5)
顎痛	0	1 (2.3)	2 (4.9)	3 (6.5)
側腹部痛	0	2 (4.5)	0	2 (4.3)
関節硬直	0	1 (2.3)	2 (4.9)	2 (4.3)
筋緊張	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
頚部痛	3 (6.5)	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
腱炎	0	2 (4.5)	0	2 (4.3)
骨痛	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
骨端早期閉鎖	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
単径部痛	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
関節可動域低下	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
関節裂隙狭小化	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
筋肉疲労	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
筋攣縮	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
筋骨格硬直	0	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (2.2)
脊柱変形	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
脊椎痛	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
開口障害	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
関節炎	1 (2.2)	0	0	0
骨減少症	1 (2.2)	0	0	0
側弯症	1 (2.2)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Off-Treatment Period (202C) (N=46) n (%)	PVO 5 mg (202C) (N=44) n (%)	PVO 20/10 mg (202C) (N=41) n (%)	PVO Total (202C) (N=46) n (%)
神経系障害	5 (10.9)	14 (31.8)	18 (43.9)	29 (63.0)
頭痛	1 (2.2)	7 (15.9)	6 (14.6)	12 (26.1)
片頭痛	1 (2.2)	3 (6.8)	4 (9.8)	7 (15.2)
錯感覚	0	2 (4.5)	3 (7.3)	5 (10.9)
浮動性めまい	1 (2.2)	2 (4.5)	3 (7.3)	4 (8.7)
灼熱感	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
感覚鈍麻	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
嗜眠	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
坐骨神経痛	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
味覚消失	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
頚腕症候群	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
てんかん	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
全身性強直性間代性発作	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
知覚過敏	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
外傷後頭痛	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
痙攣発作	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
傾眠	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
失神	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
味覚異常	1 (2.2)	0	0	0
失神寸前の状態	1 (2.2)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	7 (15.2)	22 (50.0)	15 (36.6)	28 (60.9)
転倒	1 (2.2)	6 (13.6)	9 (22.0)	13 (28.3)
皮膚擦過傷	1 (2.2)	3 (6.8)	5 (12.2)	7 (15.2)

System Organ Class Preferred Term	Off-Treatment Period (202C) (N=46) n (%)	PVO 5 mg (202C) (N=44) n (%)	PVO 20/10 mg (202C) (N=41) n (%)	PVO Total (202C) (N=46) n (%)
挫傷	1 (2.2)	3 (6.8)	1 (2.4)	4 (8.7)
外傷後疼痛	0	1 (2.3)	3 (7.3)	4 (8.7)
皮膚裂傷	0	3 (6.8)	2 (4.9)	4 (8.7)
関節損傷	0	3 (6.8)	0	3 (6.5)
伝染病曝露	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
骨外性骨化	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
靭帯捻挫	0	2 (4.5)	0	2 (4.3)
四肢損傷	1 (2.2)	2 (4.5)	0	2 (4.3)
引っかき傷	0	2 (4.5)	0	2 (4.3)
サンバーン	1 (2.2)	2 (4.5)	0	2 (4.3)
胸椎骨折	0	2 (4.5)	1 (2.4)	2 (4.3)
節足動物咬傷	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
鎖骨骨折	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
脳振盪	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
頭蓋脳損傷	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
顔面骨骨折	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
大腿骨骨折	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
消化管内異物	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
骨折	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
頭部損傷	1 (2.2)	0	1 (2.4)	1 (2.2)
股関節部骨折	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
低圧症	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
半月板損傷	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)

System Organ Class Preferred Term	Off-Treatment Period (202C) (N=46) n (%)	PVO 5 mg (202C) (N=44) n (%)	PVO 20/10 mg (202C) (N=41) n (%)	PVO Total (202C) (N=46) n (%)
筋損傷	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
肩甲骨骨折	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
皮膚損傷	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
皮膚創傷	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
頭蓋骨骨折	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
軟部組織損傷	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
硬膜下出血	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
外傷性血腫	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
術後尿閉	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
橈骨骨折	1 (2.2)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (15.2)	10 (22.7)	15 (36.6)	22 (47.8)
末梢腫脹	4 (8.7)	2 (4.5)	5 (12.2)	7 (15.2)
発熱	1 (2.2)	3 (6.8)	4 (9.8)	7 (15.2)
状態悪化	1 (2.2)	1 (2.3)	5 (12.2)	6 (13.0)
疲労	1 (2.2)	3 (6.8)	1 (2.4)	4 (8.7)
腫脹	0	2 (4.5)	2 (4.9)	4 (8.7)
倦怠感	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
末梢性浮腫	1 (2.2)	0	2 (4.9)	2 (4.3)
疼痛	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
腋窩痛	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
胸痛	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
医療機器関連合併症	1 (2.2)	1 (2.3)	0	1 (2.2)
腫瘤	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)

System Organ Class Preferred Term	Off-Treatment Period (202C) (N=46) n (%)	PVO 5 mg (202C) (N=44) n (%)	PVO 20/10 mg (202C) (N=41) n (%)	PVO Total (202C) (N=46) n (%)
血管穿刺部位血腫	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (8.7)	13 (29.5)	12 (29.3)	21 (45.7)
咳嗽	2 (4.3)	3 (6.8)	4 (9.8)	7 (15.2)
鼻出血	1 (2.2)	5 (11.4)	1 (2.4)	5 (10.9)
呼吸困難	1 (2.2)	1 (2.3)	2 (4.9)	3 (6.5)
低酸素症	1 (2.2)	1 (2.3)	2 (4.9)	3 (6.5)
口腔咽頭痛	1 (2.2)	2 (4.5)	1 (2.4)	3 (6.5)
鼻乾燥	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
鼻漏	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
喘息	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
咽喉乾燥	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
鼻閉	0	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (2.2)
鼻部不快感	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
鼻浮腫	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
誤嚥性肺炎	2 (4.3)	1 (2.3)	0	1 (2.2)
呼吸窮迫	1 (2.2)	0	1 (2.4)	1 (2.2)
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
くしゃみ	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
上気道咳症候群	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
臨床検査	2 (4.3)	7 (15.9)	9 (22.0)	15 (32.6)
コロナウイルス検査陽性	0	3 (6.8)	1 (2.4)	4 (8.7)
骨密度減少	0	1 (2.3)	2 (4.9)	3 (6.5)
尿検査異常	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)

System Organ Class Preferred Term	Off-Treatment Period (202C) (N=46) n (%)	PVO 5 mg (202C) (N=44) n (%)	PVO 20/10 mg (202C) (N=41) n (%)	PVO Total (202C) (N=46) n (%)
体重減少	1 (2.2)	0	2 (4.9)	2 (4.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
尿中結晶陽性	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
リパーゼ増加	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
酸素飽和度異常	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
甲状腺機能検査異常	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
抗体検査陽性	1 (2.2)	0	0	0
精神障害	3 (6.5)	8 (18.2)	9 (22.0)	14 (30.4)
うつ病	0	2 (4.5)	2 (4.9)	4 (8.7)
睡眠障害	0	1 (2.3)	3 (7.3)	4 (8.7)
不安	1 (2.2)	2 (4.5)	2 (4.9)	3 (6.5)
抑うつ気分	0	2 (4.5)	0	2 (4.3)
易刺激性	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
パニック発作	0	2 (4.5)	0	2 (4.3)
欲求不満耐性低下	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
心的外傷後ストレス障害	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
落ち着きのなさ	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
自殺念慮	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
不眠症	1 (2.2)	0	0	0
ストレス	1 (2.2)	0	0	0
眼障害	1 (2.2)	1 (2.3)	12 (29.3)	12 (26.1)

System Organ Class Preferred Term	Off-Treatment Period (202C) (N=46) n (%)	PVO 5 mg (202C) (N=44) n (%)	PVO 20/10 mg (202C) (N=41) n (%)	PVO Total (202C) (N=46) n (%)
ドライアイ	0	0	7 (17.1)	7 (15.2)
眼刺激	0	0	3 (7.3)	3 (6.5)
霧視	0	0	3 (7.3)	3 (6.5)
眼充血	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
視力障害	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
眼脂	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
眼そう痒症	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
眼部腫脹	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
眼瞼浮腫	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
注視麻痺	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
流涙増加	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
高眼圧症	1 (2.2)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (2.2)	6 (13.6)	7 (17.1)	10 (21.7)
腎結石症	0	2 (4.5)	1 (2.4)	3 (6.5)
頻尿	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
尿閉	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
肋骨脊柱角圧痛	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
排尿困難	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
糖尿	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
血尿	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
排尿回数減少	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
尿意切迫	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
腎石灰沈着症	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)

System Organ Class Preferred Term	Off-Treatment Period (202C) (N=46) n (%)	PVO 5 mg (202C) (N=44) n (%)	PVO 20/10 mg (202C) (N=41) n (%)	PVO Total (202C) (N=46) n (%)
蛋白尿	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (2.2)
排尿躊躇	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
尿臭異常	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
耳および迷路障害	0	4 (9.1)	5 (12.2)	9 (19.6)
耳痛	0	1 (2.3)	2 (4.9)	3 (6.5)
耳閉	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
耳不快感	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
耳垢栓塞	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
伝音難聴	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
片耳難聴	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
耳そう痒症	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
耳垢分泌過多	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
耳鳴	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
鼓膜穿孔	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
回転性めまい	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
前庭障害	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
代謝および栄養障害	1 (2.2)	3 (6.8)	5 (12.2)	7 (15.2)
食欲減退	0	0	4 (9.8)	4 (8.7)
脱水	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
ビタミンD欠乏	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
高トリグリセリド血症	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
低カリウム血症	1 (2.2)	1 (2.3)	0	1 (2.2)
低マグネシウム血症	1 (2.2)	1 (2.3)	0	1 (2.2)

System Organ Class Preferred Term	Off-Treatment Period (202C) (N=46) n (%)	PVO 5 mg (202C) (N=44) n (%)	PVO 20/10 mg (202C) (N=41) n (%)	PVO Total (202C) (N=46) n (%)
低ナトリウム血症	0	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (2.2)
心臓障害	0	2 (4.5)	4 (9.8)	6 (13.0)
動悸	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
チアノーゼ	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
洞性不整脈	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
上室性頻脈	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
頻脈	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
血液およびリンパ系障害	2 (4.3)	4 (9.1)	2 (4.9)	5 (10.9)
血小板減少症	0	1 (2.3)	2 (4.9)	2 (4.3)
貧血	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
白血球増加症	1 (2.2)	1 (2.3)	0	1 (2.2)
リンパ節症	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
小球性貧血	1 (2.2)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	2 (4.5)	3 (7.3)	5 (10.9)
月経困難症	0	1 (2.3)	2 (4.9)	3 (6.5)
月経過多	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
不規則月経	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
血管障害	0	0	4 (9.8)	4 (8.7)
潮紅	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
血腫	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
リンパ浮腫	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (4.3)	2 (4.5)	1 (2.4)	3 (6.5)

System Organ Class Preferred Term	Off-Treatment Period (202C) (N=46) n (%)	PVO 5 mg (202C) (N=44) n (%)	PVO 20/10 mg (202C) (N=41) n (%)	PVO Total (202C) (N=46) n (%)
化膿性肉芽腫	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
皮膚乳頭腫	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
軟骨腫症	1 (2.2)	0	0	0
メラノサイト性母斑	1 (2.2)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (2.2)	2 (4.5)	0	2 (4.3)
胆石症	1 (2.2)	2 (4.5)	0	2 (4.3)
脂肪肝	1 (2.2)	1 (2.3)	0	1 (2.2)
免疫系障害	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
節足動物咬傷アレルギー	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
薬物過敏症	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
過敏症	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
内分泌障害	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
副腎機能不全	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)

MedDRA version 22.0
TEAEs are AEs with first dose date of study drug <= AE start date <=last dose date of study drug +7 days for All AEs (Non-Serious and Serious AEs).
Off-treatment period is all other study time participation, excluding flare-up treatment period or chronic treatment period– that is, time when the subject was currently not receiving palovarotene treatment.
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14.19.8.2.1.1

15.3.2.3　　治験薬と関連がある有害事象

頻度の高い治験薬と関連がある有害事象（被験者の 20%以上に発現）は、皮膚乾燥、口唇乾燥、そう痒症、脱毛症、発疹、湿疹、紅斑、皮膚剥脱、擦過傷、眼乾燥といった粘膜の事象であり、投与期間中の発現割合が非投与期間中よりも高かった。これらの有害事象の発現割合は、連続投与及びフレアアップ時投与（高用量）期間中で同程度であったが、これらの有害事象が発現した場合、用量調整（減量）の頻度が最も高くなり、用量調整（減量）はフレアアップ時投与期間中でより頻度が高かった。

組み入れられた集団における治験薬と関連がある有害事象の発現割合（パート A、パート B 及びパート C）を表 2.7.6.15-23、表 2.7.6.15-24 及び表 2.7.6.15-26 にそれぞれ示す。なお、パート B については、8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性の集団における治験薬と関連がある有害事象の発現割合も示した（表 2.7.6.15-25）。

表 2.7.6.15-23　PVO-1A-202 試験：治験薬と関連がある有害事象の発現割合（組み入れられた集団、パート A）

	Untreated (N=20)		Palovarotene 10 mg/5 mg (N=20)				Total (N=40)			
MedDRA Body System	Non-Treatment Period AEs		Non-Treatment Period AEs		Treatment Period AEs		Total		Non-Treatment Period AEs [1]		Total	
Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with at least possibly related AEs [2]	4	(20.0)	2	(10.0)	18	(90.0)	18	(90.0)	6	(15.0)	22	(55.0)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	17	(85.0)	17	(85.0)	0	(0.0)	17	(42.5)
皮膚乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	15	(75.0)	15	(75.0)	0	(0.0)	15	(37.5)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(35.0)	7	(35.0)	0	(0.0)	7	(17.5)
湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(25.0)	5	(25.0)	0	(0.0)	5	(12.5)
全身性そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(20.0)	4	(20.0)	0	(0.0)	4	(10.0)
紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(15.0)	3	(15.0)	0	(0.0)	3	(7.5)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(5.0)
ざ瘡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
ざ瘡様皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
多汗症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
皮膚刺激	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
皮膚病変	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
うっ滞性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	15	(75.0)	15	(75.0)	0	(0.0)	15	(37.5)
口唇乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(65.0)	13	(65.0)	0	(0.0)	13	(32.5)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(5.0)
口唇のひび割れ	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(5.0)
口内乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)

MedDRA Body System	Untreated (N=20)		Palovarotene 10 mg/5 mg (N=20)				Total (N=40)			
	Non-Treatment Period AEs		Non-Treatment Period AEs		Treatment Period AEs		Total		Non-Treatment Period AEs [1]		Total	
Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
口唇水疱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
臨床検査	3	(15.0)	0	(0.0)	6	(30.0)	6	(30.0)	3	(7.5)	9	(22.5)
リパーゼ増加	1	(5.0)	0	(0.0)	3	(15.0)	3	(15.0)	1	(2.5)	4	(10.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(5.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
血中ビリルビン増加	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	1	(2.5)	2	(5.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
尿中ウロビリノーゲン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
ヘマトクリット減少	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
赤血球数減少	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	1	(5.0)	6	(30.0)	6	(30.0)	1	(2.5)	6	(15.0)
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(5.0)
高トリグリセリド血症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(5.0)
高血糖	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
食欲亢進	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
多飲症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(30.0)	6	(30.0)	0	(0.0)	6	(15.0)

MedDRA Body System	Untreated (N=20)		Palovarotene 10 mg/5 mg (N=20)				Total (N=40)			
	Non-Treatment Period AEs		Non-Treatment Period AEs		Treatment Period AEs		Total		Non-Treatment Period AEs [1]		Total	
Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
易刺激性	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(15.0)	3	(15.0)	0	(0.0)	3	(7.5)
激越	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
気分動揺	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
自殺念慮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(30.0)	6	(30.0)	0	(0.0)	6	(15.0)
蛋白尿	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(20.0)	4	(20.0)	0	(0.0)	4	(10.0)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(5.0)
頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(5.0)
夜間頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(5.0)	5	(25.0)	5	(25.0)	1	(2.5)	5	(12.5)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(15.0)	3	(15.0)	0	(0.0)	3	(7.5)
関節痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(5.0)
関節硬直	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
筋骨格系胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
筋肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
背部痛	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(25.0)	5	(25.0)	0	(0.0)	5	(12.5)
鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(5.0)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)

MedDRA Body System	Untreated (N=20)		Palovarotene 10 mg/5 mg (N=20)						Total (N=40)			
	Non-Treatment Period AEs		Non-Treatment Period AEs		Treatment Period AEs		Total		Non-Treatment Period AEs [1]		Total	
Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
上気道咳症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
眼障害	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(20.0)	4	(20.0)	0	(0.0)	4	(10.0)
眼乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(20.0)	4	(20.0)	0	(0.0)	4	(10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(20.0)	4	(20.0)	0	(0.0)	4	(10.0)
状態悪化	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(5.0)
局所腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
口渇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
血管穿刺部位腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(20.0)	4	(20.0)	0	(0.0)	4	(10.0)
咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(15.0)	3	(15.0)	0	(0.0)	3	(7.5)
蜂巣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
神経系障害	1	(5.0)	0	(0.0)	3	(15.0)	3	(15.0)	1	(2.5)	4	(10.0)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(15.0)	3	(15.0)	0	(0.0)	3	(7.5)
感覚鈍麻	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(5.0)
足関節部骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
転倒	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
四肢損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
サンバーン	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)

MedDRA Body System Preferred Term	Untreated (N=20) Non-Treatment Period AEs n	(%)	Palovarotene 10 mg/5 mg (N=20) Non-Treatment Period AEs n	(%)	Treatment Period AEs n	(%)	Total n	(%)	Total (N=40) Non-Treatment Period AEs [1] n	(%)	Total n	(%)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
白血球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
血小板減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
月経過多	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.5)

% = 100 x n/N where N is the number of subjects.
Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 17.0.
Treatment Period AEs are AEs with start date on or after Flare-up Study Day 1 and on or before the date of completion for the Flare-up Component. Non-Treatment Period AEs are AEs with start date on or after Study Day 1 that are not attributed to the Treatment Period.
Table is sorted by descending counts for Treatment Period AEs.
[1] Non-Treatment Period AEs for Total = Non-Treatment Period AEs for Untreated + Non-Treatment Period AEs for Palovarotene 10 mg/5 mg.
[2] At least possibly related AEs are defined as AEs assessed by the Investigator as possibly, probably, or definitely related to study drug.
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14.3.1.4

表 2.7.6.15-24　PVO-1A-202 試験：治験薬と関連がある有害事象の発現割合（組み入れられた集団、パート B）

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n	(%)	Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n	(%)	Flare-up Treatment Period (N=35) n	(%)	Total Treatment Period (N=52) n	(%)
Subjects with AEs at Least Possibly Related to Study Drug	9	(16.7)	42	(95.5)	34	(97.1)	51	(98.1)
皮膚および皮下組織障害	6	(11.1)	40	(90.9)	33	(94.3)	51	(98.1)
皮膚乾燥	1	(1.9)	26	(59.1)	26	(74.3)	43	(82.7)
そう痒症	0	(0.0)	12	(27.3)	18	(51.4)	28	(53.8)
脱毛症	1	(1.9)	15	(34.1)	12	(34.3)	25	(48.1)
発疹	0	(0.0)	11	(25.0)	15	(42.9)	23	(44.2)

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n (%)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)		Flare-up Treatment Period (N=35) n (%)		Total Treatment Period (N=52) n (%)	
紅斑	0	(0.0)	8	(18.2)	18	(51.4)	22	(42.3)
皮膚剥脱	1	(1.9)	8	(18.2)	16	(45.7)	22	(42.3)
全身性そう痒症	0	(0.0)	9	(20.5)	14	(40.0)	21	(40.4)
湿疹	1	(1.9)	8	(18.2)	5	(14.3)	11	(21.2)
薬疹	0	(0.0)	2	(4.5)	5	(14.3)	6	(11.5)
水疱	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(11.4)	4	(7.7)
皮膚変色	0	(0.0)	1	(2.3)	3	(8.6)	4	(7.7)
皮膚亀裂	0	(0.0)	2	(4.5)	2	(5.7)	4	(7.7)
皮膚刺激	0	(0.0)	1	(2.3)	3	(8.6)	4	(7.7)
ざ瘡	1	(1.9)	0	(0.0)	3	(8.6)	3	(5.8)
褥瘡性潰瘍	1	(1.9)	2	(4.5)	1	(2.9)	3	(5.8)
睫毛眉毛脱落症	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(8.6)	3	(5.8)
爪破損	0	(0.0)	2	(4.5)	1	(2.9)	3	(5.8)
紅斑性皮疹	0	(0.0)	1	(2.3)	2	(5.7)	3	(5.8)
脂漏	0	(0.0)	2	(4.5)	1	(2.9)	3	(5.8)
皮膚灼熱感	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(8.6)	3	(5.8)
皮膚障害	0	(0.0)	1	(2.3)	2	(5.7)	3	(5.8)
冷汗	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)
頭部粃糠疹	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
皮膚炎	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
接触性皮膚炎	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
嵌入爪	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)
斑状皮疹	0	(0.0)	2	(4.5)	0	(0.0)	2	(3.8)

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n (%)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)		Flare-up Treatment Period (N=35) n (%)		Total Treatment Period (N=52) n (%)	
皮膚病変	0	(0.0)	2	(4.5)	1	(2.9)	2	(3.8)
皮膚潰瘍	0	(0.0)	2	(4.5)	1	(2.9)	2	(3.8)
蕁麻疹	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
血性水疱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
皮膚嚢腫	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
異汗性湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
毛質異常	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
多汗症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
間擦疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
汗疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
爪の障害	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
寝汗	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
皮膚疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
丘疹	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
点状出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
乾癬	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
全身性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
斑状丘疹状皮疹	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
丘疹性皮疹	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
痂皮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
皮膚不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
皮膚出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n (%)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)		Flare-up Treatment Period (N=35) n (%)		Total Treatment Period (N=52) n (%)	
皮膚腫瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
皮膚しわ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
顔面腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
裂毛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
乾皮症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
胃腸障害	2	(3.7)	27	(61.4)	23	(65.7)	42	(80.8)
口唇乾燥	0	(0.0)	18	(40.9)	16	(45.7)	32	(61.5)
口唇のひび割れ	0	(0.0)	5	(11.4)	4	(11.4)	7	(13.5)
口唇炎	0	(0.0)	2	(4.5)	4	(11.4)	6	(11.5)
口内乾燥	0	(0.0)	5	(11.4)	2	(5.7)	6	(11.5)
下痢	1	(1.9)	4	(9.1)	1	(2.9)	5	(9.6)
嘔吐	0	(0.0)	3	(6.8)	2	(5.7)	5	(9.6)
血便排泄	0	(0.0)	1	(2.3)	2	(5.7)	3	(5.8)
悪心	0	(0.0)	2	(4.5)	2	(5.7)	3	(5.8)
嚥下障害	0	(0.0)	2	(4.5)	0	(0.0)	2	(3.8)
口腔内潰瘍形成	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)
直腸出血	0	(0.0)	2	(4.5)	0	(0.0)	2	(3.8)
口内炎	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
腹部膨満	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
上腹部痛	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
肛門直腸不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
アフタ性口内炎	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n (%)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)		Flare-up Treatment Period (N=35) n (%)		Total Treatment Period (N=52) n (%)	
便秘	1	(1.9)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
舌炎	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
口の感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
口唇障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
口唇痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
嚥下痛	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
食道運動障害	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
口腔内不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
口蓋障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
吐き戻し	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
舌腫脹	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
舌潰瘍	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
歯の脱落	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
歯痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
感染症および寄生虫症	2	(3.7)	14	(31.8)	13	(37.1)	22	(42.3)
蜂巣炎	0	(0.0)	2	(4.5)	2	(5.7)	3	(5.8)
結膜炎	0	(0.0)	2	(4.5)	1	(2.9)	3	(5.8)
膿痂疹	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(8.6)	3	(5.8)
爪囲炎	0	(0.0)	2	(4.5)	2	(5.7)	3	(5.8)
皮膚真菌感染	0	(0.0)	2	(4.5)	0	(0.0)	2	(3.8)
皮膚感染	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
皮下組織膿瘍	0	(0.0)	2	(4.5)	1	(2.9)	2	(3.8)
眼感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n (%)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)		Flare-up Treatment Period (N=35) n (%)		Total Treatment Period (N=52) n (%)	
せつ	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
ウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
麦粒腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
限局性感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
爪真菌症	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
外耳炎	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
咽頭炎	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
毛巣嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
肺炎	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
ブドウ球菌皮膚感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
尿路感染	1	(1.9)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
外陰腟真菌感染	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
創傷感染	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
眼障害	0	(0.0)	9	(20.5)	13	(37.1)	21	(40.4)
眼乾燥	0	(0.0)	5	(11.4)	7	(20.0)	11	(21.2)
眼瞼皮膚乾燥	0	(0.0)	2	(4.5)	2	(5.7)	4	(7.7)
眼充血	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(8.6)	3	(5.8)
眼そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)
眼瞼浮腫	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
眼精疲労	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
眼瞼炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n (%)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)		Flare-up Treatment Period (N=35) n (%)		Total Treatment Period (N=52) n (%)	
眼脂	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
眼刺激	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
眼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
眼瞼刺激	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
眼瞼そう痒症	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
遠視	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
角膜炎	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
霧視	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
視力障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	7	(15.9)	15	(42.9)	19	(36.5)
擦過傷	0	(0.0)	4	(9.1)	12	(34.3)	14	(26.9)
サンバーン	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(14.3)	5	(9.6)
裂傷	0	(0.0)	2	(4.5)	1	(2.9)	3	(5.8)
創傷	0	(0.0)	2	(4.5)	0	(0.0)	2	(3.8)
動物による引っかき傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
足関節部骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
処置後出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	5	(11.4)	14	(40.0)	16	(30.8)
状態悪化	0	(0.0)	1	(2.3)	8	(22.9)	8	(15.4)
疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)
冷感	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
局所腫脹	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
適用部位皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n (%)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)		Flare-up Treatment Period (N=35) n (%)		Total Treatment Period (N=52) n (%)	
適用部位紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
無力症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
胸部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
悪寒	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
顔面痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
腫瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
恥骨上痛	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
静脈穿刺部位発疹	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
血管穿刺部位内出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
筋骨格系および結合組織障害	3	(5.6)	7	(15.9)	10	(28.6)	16	(30.8)
四肢痛	0	(0.0)	1	(2.3)	7	(20.0)	8	(15.4)
関節痛	1	(1.9)	2	(4.5)	2	(5.7)	4	(7.7)
関節腫脹	2	(3.7)	1	(2.3)	2	(5.7)	3	(5.8)
背部痛	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
関節摩擦音	0	(0.0)	2	(4.5)	0	(0.0)	2	(3.8)
筋骨格硬直	1	(1.9)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
関節炎	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
骨障害	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
骨外性骨化	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
関節可動域低下	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
筋痙縮	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
筋肉痛	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n (%)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)		Flare-up Treatment Period (N=35) n (%)		Total Treatment Period (N=52) n (%)	
頚部腫瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
顎痛	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	9	(20.5)	6	(17.1)	14	(26.9)
鼻出血	0	(0.0)	5	(11.4)	5	(14.3)	9	(17.3)
咳嗽	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
鼻乾燥	0	(0.0)	2	(4.5)	0	(0.0)	2	(3.8)
発声障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
鼻閉	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
胸水	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
鼻漏	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
臨床検査	1	(1.9)	3	(6.8)	8	(22.9)	11	(21.2)
リパーゼ増加	0	(0.0)	2	(4.5)	3	(8.6)	5	(9.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)
アミラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)
尿検査異常	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
血中リン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
血中リン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
凝固時間延長	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
握力低下	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
尿円柱陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n (%)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)		Flare-up Treatment Period (N=35) n (%)		Total Treatment Period (N=52) n (%)	
尿中白血球陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
国際標準比増加	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	0	(0.0)	6	(13.6)	7	(20.0)	11	(21.2)
頭痛	0	(0.0)	4	(9.1)	3	(8.6)	6	(11.5)
浮動性めまい	0	(0.0)	2	(4.5)	2	(5.7)	3	(5.8)
灼熱感	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)
知覚過敏	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
失神	0	(0.0)	2	(4.5)	0	(0.0)	2	(3.8)
嗜眠	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
記憶障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
片頭痛	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
神経圧迫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
精神障害	0	(0.0)	4	(9.1)	7	(20.0)	10	(19.2)
易刺激性	0	(0.0)	1	(2.3)	3	(8.6)	4	(7.7)
不安	0	(0.0)	2	(4.5)	1	(2.9)	3	(5.8)
抑うつ気分	0	(0.0)	1	(2.3)	2	(5.7)	3	(5.8)
失語症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
自殺念慮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	1	(2.3)	7	(20.0)	7	(13.5)
高トリグリセリド血症	0	(0.0)	1	(2.3)	3	(8.6)	3	(5.8)
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)

MedDRA Body System Preferred Term	Non-Treatment Period (N=54) n (%)		Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)		Flare-up Treatment Period (N=35) n (%)		Total Treatment Period (N=52) n (%)	
食欲亢進	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
多飲症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
血管障害	0	(0.0)	1	(2.3)	7	(20.0)	7	(13.5)
潮紅	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(17.1)	6	(11.5)
末梢冷感	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)
静脈不全	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
耳および迷路障害	1	(1.9)	2	(4.5)	4	(11.4)	6	(11.5)
耳痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(3.8)
耳介軟骨膜炎	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
両耳難聴	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
耳そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
耳管閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
聴力低下	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
心臓障害	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
頻脈	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
尿生殖器出血	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.9)	2	(3.8)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.9)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)
過少月経	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.9)

% = 100 x n/N where N is the number of subjects.
Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 17.0.
Flare-up Period AEs are AEs with start date on or after Flare-up Study Day 1 and on or before the date of completion for the Flare-up Component. Non-Flare-up Period AEs are AEs with start date on or after Non-Flare-up Day 1 for which the patient is not undergoing flare-up period. Non-Treatment Period AEs are AEs with start date on or after Study Day 1 that are not attributed to the flare-up or non-flare-up periods. Subjects may be included in more than one columns depending on when AE began.

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14B.3.1.4

表 2.7.6.15-25　PVO-1A-202 試験：治験薬と関連がある有害事象の発現割合（8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性の集団、パート B）

Primary System Organ Class Preferred Term	Non-Treatment Period (N=51) n (%)	Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)	Flare-up Treatment Period (N=32) n (%)	Total Treatment Period (N=49) n (%)
Subjects with AEs at Least Possibly Related to Study Drug	8 (15.7 %)	42 (95.5 %)	31 (96.9 %)	48 (98.0 %)
皮膚および皮下組織障害	5 (9.8 %)	40 (90.9 %)	30 (93.8 %)	48 (98.0 %)
皮膚乾燥	0	26 (59.1 %)	23 (71.9 %)	40 (81.6 %)
そう痒症	0	12 (27.3 %)	17 (53.1 %)	27 (55.1 %)
脱毛症	1 (2.0 %)	15 (34.1 %)	12 (37.5 %)	25 (51.0 %)
発疹	0	11 (25.0 %)	14 (43.8 %)	22 (44.9 %)
皮膚剥脱	1 (2.0 %)	8 (18.2 %)	16 (50.0 %)	22 (44.9 %)
全身性そう痒症	0	9 (20.5 %)	13 (40.6 %)	20 (40.8 %)
紅斑	0	8 (18.2 %)	15 (46.9 %)	19 (38.8 %)
湿疹	1 (2.0 %)	8 (18.2 %)	5 (15.6 %)	11 (22.4 %)
水疱	0	0	4 (12.5 %)	4 (8.2 %)
薬疹	0	2 (4.5 %)	3 (9.4 %)	4 (8.2 %)
皮膚亀裂	0	2 (4.5 %)	2 (6.3 %)	4 (8.2 %)
皮膚刺激	0	1 (2.3 %)	3 (9.4 %)	4 (8.2 %)
ざ瘡	1 (2.0 %)	0	3 (9.4 %)	3 (6.1 %)
褥瘡性潰瘍	1 (2.0 %)	2 (4.5 %)	1 (3.1 %)	3 (6.1 %)
睫毛眉毛脱落症	0	0	3 (9.4 %)	3 (6.1 %)
爪破損	0	2 (4.5 %)	1 (3.1 %)	3 (6.1 %)
紅斑性皮疹	0	1 (2.3 %)	2 (6.3 %)	3 (6.1 %)
脂漏	0	2 (4.5 %)	1 (3.1 %)	3 (6.1 %)

Primary System Organ Class Preferred Term	Non-Treatment Period (N=51) n (%)	Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)	Flare-up Treatment Period (N=32) n (%)	Total Treatment Period (N=49) n (%)
皮膚灼熱感	0	0	3 (9.4 %)	3 (6.1 %)
皮膚変色	0	1 (2.3 %)	2 (6.3 %)	3 (6.1 %)
皮膚障害	0	1 (2.3 %)	2 (6.3 %)	3 (6.1 %)
冷汗	0	0	2 (6.3 %)	2 (4.1 %)
頭部粃糠疹	0	1 (2.3 %)	1 (3.1 %)	2 (4.1 %)
皮膚炎	0	1 (2.3 %)	1 (3.1 %)	2 (4.1 %)
接触性皮膚炎	0	1 (2.3 %)	1 (3.1 %)	2 (4.1 %)
嵌入爪	0	0	2 (6.3 %)	2 (4.1 %)
斑状皮疹	0	2 (4.5 %)	0	2 (4.1 %)
皮膚病変	0	2 (4.5 %)	1 (3.1 %)	2 (4.1 %)
皮膚潰瘍	0	2 (4.5 %)	1 (3.1 %)	2 (4.1 %)
蕁麻疹	0	1 (2.3 %)	1 (3.1 %)	2 (4.1 %)
血性水疱	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
皮膚嚢腫	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
異汗性湿疹	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
毛質異常	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
多汗症	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
間擦疹	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
汗疹	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
爪の障害	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
寝汗	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
皮膚疼痛	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)

Primary System Organ Class Preferred Term	Non-Treatment Period (N=51) n (%)	Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)	Flare-up Treatment Period (N=32) n (%)	Total Treatment Period (N=49) n (%)
丘疹	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
点状出血	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
乾癬	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
全身性皮疹	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
丘疹性皮疹	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
皮膚不快感	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
皮膚出血	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
皮膚腫瘤	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
皮膚しわ	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
裂毛	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
乾皮症	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
胃腸障害	2 (3.9 %)	27 (61.4 %)	21 (65.6 %)	40 (81.6 %)
口唇乾燥	0	18 (40.9 %)	14 (43.8 %)	30 (61.2 %)
口唇のひび割れ	0	5 (11.4 %)	4 (12.5 %)	7 (14.3 %)
口内乾燥	0	5 (11.4 %)	2 (6.3 %)	6 (12.2 %)
口唇炎	0	2 (4.5 %)	3 (9.4 %)	5 (10.2 %)
下痢	1 (2.0 %)	4 (9.1 %)	1 (3.1 %)	5 (10.2 %)
嘔吐	0	3 (6.8 %)	2 (6.3 %)	5 (10.2 %)
血便排泄	0	1 (2.3 %)	2 (6.3 %)	3 (6.1 %)
悪心	0	2 (4.5 %)	2 (6.3 %)	3 (6.1 %)
嚥下障害	0	2 (4.5 %)	0	2 (4.1 %)
直腸出血	0	2 (4.5 %)	0	2 (4.1 %)

Primary System Organ Class Preferred Term	Non-Treatment Period (N=51) n (%)	Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)	Flare-up Treatment Period (N=32) n (%)	Total Treatment Period (N=49) n (%)
口内炎	0	1 (2.3 %)	1 (3.1 %)	2 (4.1 %)
腹部膨満	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
腹痛	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
上腹部痛	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
肛門直腸不快感	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
アフタ性口内炎	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
便秘	1 (2.0 %)	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
舌炎	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
口の感覚鈍麻	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
口唇障害	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
口唇痛	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
嚥下痛	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
食道運動障害	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
口腔内不快感	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
口蓋障害	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
吐き戻し	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
舌腫脹	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
舌潰瘍	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
歯の脱落	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
歯痛	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
感染症および寄生虫症	2 (3.9 %)	14 (31.8 %)	12 (37.5 %)	21 (42.9 %)
蜂巣炎	0	2 (4.5 %)	2 (6.3 %)	3 (6.1 %)

Primary System Organ Class Preferred Term	Non-Treatment Period (N=51) n (%)	Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)	Flare-up Treatment Period (N=32) n (%)	Total Treatment Period (N=49) n (%)
膿痂疹	0	0	3 (9.4 %)	3 (6.1 %)
爪囲炎	0	2 (4.5 %)	2 (6.3 %)	3 (6.1 %)
結膜炎	0	2 (4.5 %)	0	2 (4.1 %)
皮膚真菌感染	0	2 (4.5 %)	0	2 (4.1 %)
皮膚感染	0	1 (2.3 %)	1 (3.1 %)	2 (4.1 %)
皮下組織膿瘍	0	2 (4.5 %)	1 (3.1 %)	2 (4.1 %)
眼感染	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
せつ	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
麦粒腫	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
限局性感染	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
爪真菌症	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
口腔ヘルペス	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
外耳炎	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
咽頭炎	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
毛巣嚢胞	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
肺炎	1 (2.0 %)	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
尿路感染	1 (2.0 %)	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
外陰腟真菌感染	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
創傷感染	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
眼障害	0	9 (20.5 %)	12 (37.5 %)	20 (40.8 %)
眼乾燥	0	5 (11.4 %)	7 (21.9 %)	11 (22.4 %)
眼瞼皮膚乾燥	0	2 (4.5 %)	2 (6.3 %)	4 (8.2 %)

Primary System Organ Class Preferred Term	Non-Treatment Period (N=51) n (%)	Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)	Flare-up Treatment Period (N=32) n (%)	Total Treatment Period (N=49) n (%)
眼充血	0	0	3 (9.4 %)	3 (6.1 %)
眼そう痒症	0	0	2 (6.3 %)	2 (4.1 %)
眼瞼浮腫	0	1 (2.3 %)	1 (3.1 %)	2 (4.1 %)
眼精疲労	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
眼脂	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
眼刺激	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
眼痛	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
眼瞼刺激	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
眼瞼そう痒症	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
遠視	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
角膜炎	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
霧視	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
視力障害	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
傷害、中毒および処置合併症	0	7 (15.9 %)	13 (40.6 %)	17 (34.7 %)
擦過傷	0	4 (9.1 %)	12 (37.5 %)	14 (28.6 %)
裂傷	0	2 (4.5 %)	1 (3.1 %)	3 (6.1 %)
サンバーン	0	0	3 (9.4 %)	3 (6.1 %)
創傷	0	2 (4.5 %)	0	2 (4.1 %)
動物による引っかき傷	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
足関節部骨折	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
処置後出血	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
筋骨格系および結合組織障害	3 (5.9 %)	7 (15.9 %)	9 (28.1 %)	15 (30.6 %)
四肢痛	0	1 (2.3 %)	6 (18.8 %)	7 (14.3 %)

Primary System Organ Class Preferred Term	Non-Treatment Period (N=51) n (%)	Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)	Flare-up Treatment Period (N=32) n (%)	Total Treatment Period (N=49) n (%)
関節痛	1 (2.0 %)	2 (4.5 %)	1 (3.1 %)	3 (6.1 %)
関節摩擦音	0	2 (4.5 %)	0	2 (4.1 %)
関節炎	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
背部痛	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
骨障害	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
骨端早期閉鎖	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
関節可動域低下	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
関節腫脹	2 (3.9 %)	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
筋痙縮	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
筋骨格硬直	1 (2.0 %)	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
筋肉痛	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
頚部腫瘤	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
顎痛	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	9 (20.5 %)	6 (18.8 %)	14 (28.6 %)
鼻出血	0	5 (11.4 %)	5 (15.6 %)	9 (18.4 %)
咳嗽	0	1 (2.3 %)	1 (3.1 %)	2 (4.1 %)
鼻乾燥	0	2 (4.5 %)	0	2 (4.1 %)
発声障害	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
鼻閉	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
胸水	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
鼻漏	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	5 (11.4 %)	11 (34.4 %)	13 (26.5 %)
状態悪化	0	1 (2.3 %)	5 (15.6 %)	5 (10.2 %)

Primary System Organ Class Preferred Term	Non-Treatment Period (N=51) n (%)	Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)	Flare-up Treatment Period (N=32) n (%)	Total Treatment Period (N=49) n (%)
疲労	0	0	2 (6.3 %)	2 (4.1 %)
冷感	0	1 (2.3 %)	1 (3.1 %)	2 (4.1 %)
局所腫脹	0	1 (2.3 %)	1 (3.1 %)	2 (4.1 %)
適用部位紅斑	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
胸部不快感	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
悪寒	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
顔面痛	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
腫瘤	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
末梢性浮腫	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
恥骨上痛	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
静脈穿刺部位発疹	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
血管穿刺部位内出血	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
臨床検査	1 (2.0 %)	3 (6.8 %)	8 (25.0 %)	11 (22.4 %)
リパーゼ増加	0	2 (4.5 %)	3 (9.4 %)	5 (10.2 %)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (6.3 %)	2 (4.1 %)
アミラーゼ増加	0	0	2 (6.3 %)	2 (4.1 %)
尿検査異常	0	0	2 (6.3 %)	2 (4.1 %)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
血中リン減少	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
血中リン増加	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
凝固時間延長	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)

Primary System Organ Class Preferred Term	Non-Treatment Period (N=51) n (%)	Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)	Flare-up Treatment Period (N=32) n (%)	Total Treatment Period (N=49) n (%)
握力低下	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
尿円柱陽性	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
尿中白血球陽性	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
国際標準比増加	1 (2.0 %)	0	0	0
神経系障害	0	6 (13.6 %)	6 (18.8 %)	10 (20.4 %)
頭痛	0	4 (9.1 %)	3 (9.4 %)	6 (12.2 %)
浮動性めまい	0	2 (4.5 %)	2 (6.3 %)	3 (6.1 %)
灼熱感	0	0	2 (6.3 %)	2 (4.1 %)
知覚過敏	0	1 (2.3 %)	1 (3.1 %)	2 (4.1 %)
失神	0	2 (4.5 %)	0	2 (4.1 %)
嗜眠	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
記憶障害	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
片頭痛	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
神経圧迫	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
精神障害	0	4 (9.1 %)	6 (18.8 %)	9 (18.4 %)
不安	0	2 (4.5 %)	1 (3.1 %)	3 (6.1 %)
抑うつ気分	0	1 (2.3 %)	2 (6.3 %)	3 (6.1 %)
易刺激性	0	1 (2.3 %)	2 (6.3 %)	3 (6.1 %)
失語症	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
不眠症	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
自殺念慮	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
血管障害	0	1 (2.3 %)	7 (21.9 %)	7 (14.3 %)
潮紅	0	0	6 (18.8 %)	6 (12.2 %)

Primary System Organ Class Preferred Term	Non-Treatment Period (N=51) n (%)	Non-Flare-up Treatment Period (N=44) n (%)	Flare-up Treatment Period (N=32) n (%)	Total Treatment Period (N=49) n (%)
末梢冷感	0	0	2 (6.3 %)	2 (4.1 %)
静脈不全	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
耳および迷路障害	0	2 (4.5 %)	4 (12.5 %)	6 (12.2 %)
耳痛	0	0	2 (6.3 %)	2 (4.1 %)
耳介軟骨膜炎	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
両耳難聴	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
耳そう痒症	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
耳管閉塞	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
聴力低下	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
代謝および栄養障害	0	1 (2.3 %)	5 (15.6 %)	5 (10.2 %)
高トリグリセリド血症	0	1 (2.3 %)	3 (9.4 %)	3 (6.1 %)
食欲減退	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
多飲症	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
心臓障害	0	1 (2.3 %)	1 (3.1 %)	2 (4.1 %)
頻脈	0	1 (2.3 %)	1 (3.1 %)	2 (4.1 %)
腎および尿路障害	0	1 (2.3 %)	1 (3.1 %)	2 (4.1 %)
尿生殖器出血	0	1 (2.3 %)	1 (3.1 %)	2 (4.1 %)
血尿	0	0	1 (3.1 %)	1 (2.0 %)
生殖系および乳房障害	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)
過少月経	0	1 (2.3 %)	0	1 (2.0 %)

Source data: ADAE; Source listing: 16.2.7.1
% = 100 x n/N where N is the number of subjects.
Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 17.0.
Flare-up Period AEs are AEs with start date on or after Flare-up Study Day 1 and on or before the date of completion for the Flare-up Component.
Non-Flare-up Period AEs are AEs with start date on or after Non-Flare-up Day 1 for which the patient is not undergoing flare-up period.

Non-Treatment Period AEs are AEs with start date on or after Study Day 1 that are not attributed to the flare-up or non-flare-up periods.
Subjects may be included in more than one columns depending on when AE began.

表 2.7.6.15-26　PVO-1A-202 試験：治験薬と関連がある有害事象の発現割合（組み入れられた集団、パート C）

System Organ Class Preferred Term	Off-Treatment Period (202C) (N=46) n (%)	PVO 5 mg (202C) (N=44) n (%)	PVO 20/10 mg (202C) (N=41) n (%)	PVO Total (202C) (N=46) n (%)
Subjects with any TEAEs	13 (28.3)	31 (70.5)	35 (85.4)	43 (93.5)
皮膚および皮下組織障害	6 (13.0)	28 (63.6)	33 (80.5)	43 (93.5)
皮膚乾燥	3 (6.5)	19 (43.2)	15 (36.6)	29 (63.0)
皮膚剥脱	0	5 (11.4)	13 (31.7)	15 (32.6)
紅斑	0	5 (11.4)	11 (26.8)	14 (30.4)
そう痒症	0	4 (9.1)	10 (24.4)	13 (28.3)
発疹	2 (4.3)	5 (11.4)	9 (22.0)	12 (26.1)
脱毛症	0	2 (4.5)	9 (22.0)	11 (23.9)
皮膚反応	0	3 (6.8)	7 (17.1)	9 (19.6)
皮膚亀裂	0	1 (2.3)	5 (12.2)	5 (10.9)
湿疹	0	3 (6.8)	1 (2.4)	4 (8.7)
全身性そう痒症	0	1 (2.3)	4 (9.8)	4 (8.7)
水疱	0	2 (4.5)	1 (2.4)	3 (6.5)
冷汗	0	0	3 (7.3)	3 (6.5)
嵌入爪	0	1 (2.3)	2 (4.9)	3 (6.5)
爪破損	0	1 (2.3)	2 (4.9)	3 (6.5)
皮膚刺激	0	1 (2.3)	3 (7.3)	3 (6.5)
睫毛眉毛脱落症	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
皮膚疼痛	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
皮膚灼熱感	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
皮膚病変	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
皮膚潰瘍	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)

System Organ Class Preferred Term	Off-Treatment Period (202C) (N=46) n (%)	PVO 5 mg (202C) (N=44) n (%)	PVO 20/10 mg (202C) (N=41) n (%)	PVO Total (202C) (N=46) n (%)
ざ瘡	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
薬疹	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
斑状出血	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
多汗症	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
汗疹	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
爪床出血	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
爪床の炎症	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
爪甲剥離症	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
壊疽性膿皮症	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
丘疹性皮疹	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
そう痒性皮疹	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
皮膚萎縮	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
皮膚変色	1 (2.2)	0	1 (2.4)	1 (2.2)
皮膚脆弱性	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
皮膚色素過剰	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
皮膚色素減少	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
皮膚腫瘤	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
皮膚線条	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
温熱蕁麻疹	1 (2.2)	0	0	0
胃腸障害	1 (2.2)	9 (20.5)	19 (46.3)	26 (56.5)
口唇乾燥	1 (2.2)	4 (9.1)	9 (22.0)	13 (28.3)
胃食道逆流性疾患	0	2 (4.5)	3 (7.3)	5 (10.9)
嘔吐	0	1 (2.3)	4 (9.8)	5 (10.9)
上腹部痛	0	1 (2.3)	3 (7.3)	4 (8.7)
口内乾燥	1 (2.2)	1 (2.3)	3 (7.3)	4 (8.7)

System Organ Class Preferred Term	Off-Treatment Period (202C) (N=46) n (%)	PVO 5 mg (202C) (N=44) n (%)	PVO 20/10 mg (202C) (N=41) n (%)	PVO Total (202C) (N=46) n (%)
悪心	0	2 (4.5)	3 (7.3)	4 (8.7)
便秘	0	0	3 (7.3)	3 (6.5)
口角口唇炎	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
アフタ性潰瘍	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
口唇のひび割れ	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
口唇炎	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
血便排泄	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
腹部不快感	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
腹部膨満	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
腹痛	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
下痢	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
消化不良	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
歯肉痛	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
舌炎	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
口唇腫脹	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
口唇潰瘍	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
歯痛	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
感染症および寄生虫症	2 (4.3)	8 (18.2)	17 (41.5)	22 (47.8)
爪囲炎	0	1 (2.3)	3 (7.3)	4 (8.7)
蜂巣炎	0	0	3 (7.3)	3 (6.5)
麦粒腫	0	1 (2.3)	2 (4.9)	3 (6.5)
皮膚感染	0	1 (2.3)	3 (7.3)	3 (6.5)
結膜炎	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
毛包炎	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
皮膚真菌感染	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
胃腸炎	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)

System Organ Class Preferred Term	Off-Treatment Period (202C) (N=46) n (%)	PVO 5 mg (202C) (N=44) n (%)	PVO 20/10 mg (202C) (N=41) n (%)	PVO Total (202C) (N=46) n (%)
爪真菌症	0	2 (4.5)	0	2 (4.3)
外耳炎	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
体部白癬	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
水疱性膿痂疹	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
角膜感染	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
耳感染	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
膿痂疹	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
限局性感染	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
上咽頭炎	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
副鼻腔炎	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
細菌性肺炎	1 (2.2)	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (2.2)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.2)	9 (20.5)	8 (19.5)	14 (30.4)
皮膚擦過傷	0	1 (2.3)	3 (7.3)	4 (8.7)
皮膚裂傷	0	2 (4.5)	1 (2.4)	3 (6.5)
サンバーン	1 (2.2)	2 (4.5)	0	2 (4.3)
胸椎骨折	0	2 (4.5)	1 (2.4)	2 (4.3)
節足動物咬傷	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
挫傷	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
転倒	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
骨折	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
頭部損傷	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
引っかき傷	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
皮膚損傷	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
皮膚創傷	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)

System Organ Class Preferred Term	Off-Treatment Period (202C) (N=46) n (%)	PVO 5 mg (202C) (N=44) n (%)	PVO 20/10 mg (202C) (N=41) n (%)	PVO Total (202C) (N=46) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (6.5)	5 (11.4)	11 (26.8)	13 (28.3)
関節痛	0	2 (4.5)	8 (19.5)	9 (19.6)
四肢痛	1 (2.2)	1 (2.3)	8 (19.5)	9 (19.6)
関節腫脹	0	1 (2.3)	4 (9.8)	4 (8.7)
背部痛	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
筋痙縮	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
筋緊張	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
筋骨格系胸痛	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
筋骨格痛	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
骨粗鬆症	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
骨痛	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
骨端早期閉鎖	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
単径部痛	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
関節可動域低下	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
関節硬直	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
筋攣縮	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
筋骨格不快感	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
筋肉痛	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
骨減少症	1 (2.2)	0	0	0
側弯症	1 (2.2)	0	0	0
眼障害	0	0	11 (26.8)	11 (23.9)
ドライアイ	0	0	7 (17.1)	7 (15.2)
眼刺激	0	0	3 (7.3)	3 (6.5)
眼充血	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
霧視	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
眼脂	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)

System Organ Class Preferred Term	Off-Treatment Period (202C) (N=46) n (%)	PVO 5 mg (202C) (N=44) n (%)	PVO 20/10 mg (202C) (N=41) n (%)	PVO Total (202C) (N=46) n (%)
眼そう痒症	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
眼部腫脹	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
流涙増加	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
視力障害	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
神経系障害	0	2 (4.5)	10 (24.4)	11 (23.9)
頭痛	0	1 (2.3)	5 (12.2)	5 (10.9)
灼熱感	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
感覚鈍麻	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
錯感覚	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
浮動性めまい	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
てんかん	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
知覚過敏	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
片頭痛	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
痙攣発作	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.2)	1 (2.3)	9 (22.0)	9 (19.6)
状態悪化	0	0	4 (9.8)	4 (8.7)
末梢腫脹	0	0	4 (9.8)	4 (8.7)
腫脹	0	1 (2.3)	2 (4.9)	3 (6.5)
倦怠感	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
胸痛	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
疲労	1 (2.2)	0	1 (2.4)	1 (2.2)
末梢性浮腫	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
発熱	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
精神障害	1 (2.2)	5 (11.4)	6 (14.6)	9 (19.6)
うつ病	0	1 (2.3)	2 (4.9)	3 (6.5)
不安	1 (2.2)	1 (2.3)	2 (4.9)	2 (4.3)

System Organ Class Preferred Term	Off-Treatment Period (202C) (N=46) n (%)	PVO 5 mg (202C) (N=44) n (%)	PVO 20/10 mg (202C) (N=41) n (%)	PVO Total (202C) (N=46) n (%)
抑うつ気分	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
欲求不満耐性低下	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
易刺激性	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
心的外傷後ストレス障害	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
睡眠障害	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
自殺念慮	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	5 (11.4)	4 (9.8)	9 (19.6)
鼻出血	0	4 (9.1)	0	4 (8.7)
呼吸困難	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
鼻乾燥	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
咽喉乾燥	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
鼻部不快感	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
口腔咽頭痛	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
耳および迷路障害	0	2 (4.5)	5 (12.2)	7 (15.2)
耳垢栓塞	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
伝音難聴	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
片耳難聴	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
耳閉	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
耳痛	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
耳そう痒症	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
耳垢分泌過多	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
耳鳴	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
鼓膜穿孔	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
前庭障害	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
臨床検査	0	2 (4.5)	5 (12.2)	7 (15.2)
骨密度減少	0	1 (2.3)	2 (4.9)	3 (6.5)

System Organ Class Preferred Term	Off-Treatment Period (202C) (N=46) n (%)	PVO 5 mg (202C) (N=44) n (%)	PVO 20/10 mg (202C) (N=41) n (%)	PVO Total (202C) (N=46) n (%)
体重減少	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
尿中結晶陽性	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
リパーゼ増加	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
代謝および栄養障害	0	1 (2.3)	4 (9.8)	5 (10.9)
食欲減退	0	0	4 (9.8)	4 (8.7)
高トリグリセリド血症	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
心臓障害	0	0	3 (7.3)	3 (6.5)
チアノーゼ	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
動悸	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
上室性頻脈	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
腎および尿路障害	0	1 (2.3)	2 (4.9)	3 (6.5)
腎石灰沈着症	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
尿閉	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
尿臭異常	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
化膿性肉芽腫	0	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.3)
血管障害	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
潮紅	0	0	2 (4.9)	2 (4.3)
内分泌障害	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
副腎機能不全	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
肝胆道系障害	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
胆石症	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
免疫系障害	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
過敏症	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)

System Organ Class Preferred Term	Off-Treatment Period (202C) (N=46) n (%)	PVO 5 mg (202C) (N=44) n (%)	PVO 20/10 mg (202C) (N=41) n (%)	PVO Total (202C) (N=46) n (%)
月経困難症	0	0	1 (2.4)	1 (2.2)
血液およびリンパ系障害	1 (2.2)	0	0	0
小球性貧血	1 (2.2)	0	0	0

MedDRA version 22.0
TEAEs are AEs with first dose date of study drug <= AE start date <=last dose date of study drug +7 days for All AEs (Non-Serious and Serious AEs).
[1] At least possible related includes possibly related, probably related and definitely related. Relatedness is based on Investigator reported causality.
Off-treatment period is all other study time participation, excluding flare-up treatment period or chronic treatment period– that is, time when the subject was currently not receiving palovarotene treatment
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14.19.8.5.1

PT：状態悪化（FOP フレアアップ）は、パート A では 17 例（42.5%）、パート B では 27 例（51.9%）に発現し、パート A では、フレアアップ時投与／評価期間（5 例、25.0%）よりも非投与期間（16 例、40.0%）に多くみられた。パート B では、フレアアップ時投与中、連続投与中、及び非投与期にそれぞれ 20 例（57.1%）、13 例（29.5%）、8 例（14.8%）で発現した。フレアアップ期間に発現した状態悪化の割合が高い理由は、パート A と比較してパート B ではフレアアップ時投与件数が増加しているため、フレアアップ期間に有害事象を報告する機会が多いためと考えられる。パート C では、適格なフレアアップ（症状発現のタイミングに関係なく、少なくとも 1 つのフレアアップ症状又はフレアアップにつながりそうな外傷的事象）には全てパロバロテンが投与されたため、有害事象として収集しないこととした。しかし、フレアアップは依然として有害事象として報告された場合もあったため、状態悪化の有害事象は、フレアアップ期間の被験者の 5.6%、連続投与期間の被験者の 2.3%で報告された。

15.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

15.3.3.1 死亡

本試験で死亡例はなかった。

15.3.3.2 その他の重篤な有害事象

フレアアップ時投与期間中、重篤な有害事象が報告された被験者はパート A では 1 例（5.0%）、パート B では 3 例（8.6%）、パート C では 13 例（31.7%）であった。連続投与期間中では、パート B では 5 例（11.4%）、パート C では 14 例（31.8%）であった。投与中断又は未投与期間では、パート A では 7 例（17.5%）、パート B では 5 例（9.3%）、パート C では 7 例（15.2%）であった。

投与期間中に、治験責任医師により治験薬と関連がある（「少なくとも関連あるかもしれない」以上の区分）と判断された重篤な有害事象が 8 例で 19 件報告され、最も頻繁に認められたのは、FOP のフレアアップに伴う状態悪化、下肢の疼痛及び腫脹であった。2 例で報告された蜂巣炎を除き、関連があると評価されたその他の全ての重篤な有害事象は、足関節部骨折、胃腸炎、下痢、嘔吐、骨端早期閉鎖、痙攣発作、末梢性浮腫、紅斑等、単発の事象であった。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は 2 件であった。1 件は治験薬と関連あるかもしれないと判断された蜂巣炎、もう 1 件は関連なしと判断されたパラインフルエンザウイルス感染であった。

15.3.3.3 中止に至った有害事象

パロバロテン投与中に投与の中止に至った有害事象を発現したのは 4 例（パート B で 2 例、パート C で 2 例）であり、感染症が 3 例（パラインフルエンザウイルス感染、限局性感染、重度の蜂巣炎）に発現し、別の 1 例に重度の嵌入爪、中等度及び重度の紅斑及び重度の皮膚乾燥が発現した。投与期間外で投与の中止に至った有害事象は 3 例（パート B で 1 例、パート C で 2 例）

で発現し、事象はミオクローヌス（同様の症状で複数回入院し、筋痙攣の既往歴あり）、四肢痛（投与中断の翌日）、肺炎（投与中断の 7 日後）であった。

パート A で、有害事象により用量調整（減量）した被験者はなかった。パート B では、9 例（17.3%）が有害事象により用量を調整（減量）したが、その割合はフレアアップ期間（25.7%）で連続投与期間（2.3%）よりも高かった。パート C では、有害事象により少なくとも 1 回はパロバロテンの用量を調整（減量）した被験者はフレアアップ期間で 43.9%、連続投与期間で 6.8%であった。皮膚粘膜の有害事象が用量調整（減量）の主な理由であった。

パート A では、有害事象による中断は認められなかった。パート B では、10 例（19.2%）が有害事象により中断となり、フレアアップ期間（11.4%）よりも連続投与期間（15.9%）で高かった。パート C では、10 例（21.7%）が中断し、その割合はフレアアップ期間（17.1%）で連続投与期間（11.4%）よりも高かった。8 例の被験者の中断は重篤な有害事象によるものであった。

15.3.4　臨床検査値

異なる投与レジメン全体を通じて、安全性に関する臨床検査値の兆候は観察されなかった。無症候性のリパーゼ上昇が単発的に観察されたが、その一部は副腎皮質ステロイドの使用に関連しており、パロバロテン投与は継続したが全て回復した。

15.3.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

異なる投与レジメン全体を通じて、心臓の安全性に関する兆候は観察されなかった。非特異的な心室内伝導異常は、被験者の 30.8%で観察された最も一般的なベースライン異常であり、ベースライン後に明らかな増加は認められなかった。

異なるパロバロテン投与レジメン全体で、バイタルサインに関連する安全性シグナルは観察されなかった。

試験中に報告されたほとんどの正常骨の骨折は外傷性事象（例えば、転倒、交通事故）に関連していたが、3 例の被験者では報告された外傷とは関係のない骨折がみられた。

15.3.6　骨の安全性

骨端線の異常には、高吸収の骨端線（最も多く、ベースライン時及びベースライン後に観察された）のほか、隣接する骨端線の硬化症及び骨幹端の摩耗（ベースライン後のみ）が含まれた。被験者には、骨端線の石灰沈着症、陥凹、隣接する骨端線の不十分な石灰化／骨減少症、又は骨端の拡大といった異常は認められなかった。

骨端線早期閉鎖（PPC）は 3 例の被験者に発生した。早期閉鎖の時点で、この 3 例の被験者のうち 2 例は骨年齢が実年齢よりも高かった。レチノイド投与に関連する PPC に関する文献データと一致して、本試験で報告された早期閉鎖は主に下肢に影響を与えた。3 事象は治験責任医師

によりパロバロテンと関連あるかもしれない、又はおそらく関連ありと評価され、治験依頼者により重篤な有害事象とみなされた。

18 歳未満の被験者については、成長を慎重にモニタリングした。予想通り、膝高、大腿骨長及び脛骨長は、若い被験者では経時的に増加し、思春期後期では横ばいとなった。身長の Z スコア（身長を年齢と性別をマッチさせた対照において予測される標準値と比較）はばらつきがあったが、明らかな減少傾向を示しており、パロバロテンが成長に影響を及ぼしている可能性を示唆している。脊椎の異常が一部の被験者の身長測定を妨げた可能性があり、ばらつき及び明らかな減少の一因となった可能性がある。中断期間中、少数の被験者（8/10 歳以上 14 歳未満）の成長パラメータを評価したところ、ばらつきのある傾向が示された。パロバロテンの投与再開後、少数の被験者（14 歳以上 18 歳未満）の成長パラメータにわずかな変化が認められたが、これはこの年齢グループでは成長がほぼ完了している被験者が多かったためと考えられる。全体として、本試験データは限定的かつばらつきが大きいため、パロバロテンの骨と成長への影響について最終的な結論を導くことはできないが、成長モニタリングの妥当性を裏付けるものであった。

ベースライン時及びベースライン後において、股関節の AVN は認められなかった。

WBCT による脊椎評価では、パロバロテンが脊椎骨強度と骨塩量の減少に影響を及ぼす可能性が示唆されたが、放射線学的脊椎骨折のリスク増加にはつながらなかった。

15.3.7　Columbia-Suicide Severity Rating Scale

C-SSRS による評価では、異なるパロバロテン投与レジメン全体で、投与に関連した自殺念慮又は自殺行動の増加は観察されなかった。

15.4 結論

試験期間中に収集されたデータから、パート A で用いられたパロバロテン 10/5 mg フレアアップ時投与は全てのフレアアップに最適ではない可能性があり、より長期にわたる高用量の投与を検討すべきであることが示唆された。総じて、投与群全体で新規 HO の発現割合が最も低かったのは、パート B の連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与群で投与したフレアアップ［フレアアップ 7 件（20.6%）］であった。しかし、全ての投与群における Week 12 の新規 HO（新規 HO を伴うフレアアップ及び新規 HO を伴わないフレアアップを含む）容積の平均値（SD）は、連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与群［5,624 mm^3（20,663）］で 10/5 mg フレアアップ時投与群［2,310 mm^3（4,739）］及び 20/10 mg 群［3,045 mm^3（5,453）］よりも大きかった。新規 HO を伴うフレアアップのみに限定した場合、各投与群間の結果に一貫性がみられた［連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与群：30,934 mm^3（42,343）、10/5 mg フレアアップ時投与群：7,506 mm^3（5,970）、20/10 mg フレアアップ時投与群：9,134 mm^3（5,878）］。ベースライン時の浮腫の存在は、新規 HO の発現割合及び容積に影響を及ぼす可能性があり、パロバロテン群間に明らかな用量反応性が認められなかった理由の 1 つが、ベースライン時の浮腫に投与群間（10/5 mg フレアアップ時投与群で発現割合が最も低く 52.6%であったのに対し、20/10 mg フレアアップ時投

与群で 75%、連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与群で 69.7%）で差が認められたことにより説明できる可能性がある。全体として、特に浮腫が存在する場合に HO の形成を最大限抑制するには、より高用量の 20/10 mg フレアアップ時投与が必要である可能性がデータから示唆されている。

フレアアップの最適な定義及び治療がまだ決定されていない段階において、パート B で得られたデータを含む年換算新規 HO 容積は、パロバロテンの真の治療効果を正確に示すものではない。NHS の未投与群との比較において、パート B とパート C を併合したパロバロテン群では、年換算新規 HO 容積の改善は認められなかったが、これは、パート B において被験者が最適な投与を受けておらず、そのベースライン時の患者背景が NHS の被験者と異なっていたことによるものである。全てのフレアアップにパロバロテンが投与された場合のサブグループ解析、及びパロバロテン投与集団と未投与集団のベースライン時の患者背景を一致させた解析からは、パロバロテンの他の試験で観察されたものと一致する治療効果の推定値が得られた。これにより、全てのフレアアップに対して投与することの重要性が明らかにされた。

機能的アウトカム及び被験者報告アウトカムに、パロバロテン群間で臨床的に意義のある差はなかった。

パロバロテンの有害事象プロファイルは、主に皮膚粘膜及び筋骨格系の有害事象や PPC が認められる他の既知のレチノイド全身投与と一致していた。HO は累積的かつ不可逆的であるため、新規 HO 容積を最小限に抑えることで、機能が長期間にわたり保たれるはずである。HO とその結果として生じる機能障害は小児期から始まるため、新規 HO を抑制し、機能を維持することが、おそらく小児にとって最大のベネフィットであろう。しかし、特に低年齢の小児では、この潜在的なベネフィットを、PPC のリスクに照らして慎重に検討する必要がある。

15.5 叙述

パート A

PVO-1A-202 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	**パート A**
同意取得：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
本剤投与：	未投与
試験中止：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
備考：	世界的情勢及び被験者との連絡が困難であることから、治験責任医師の判断により中止された。
重篤な有害事象の要約（パート A）	
医師記載用語／基本語：	**褥瘡性潰瘍（右腕）／褥瘡性潰瘍**
重症度：	重度
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（非投与期 [1]）
詳細：	右腕のステージ 1 の褥瘡の待機的手術目的にて入院
入院日：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
退院日：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
入院期間：	3 日間
補足情報：	身体所見（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）：肩・右肘に多数の HO 領域あり。上腕骨の骨減少症。

[1] 重篤な有害事象発現時に本剤の投与はなかった。
SAE=重篤な有害事象

被験者番号 [redacted] は 10歳以上*男性で、HO の最初の確認は 5 歳時であった。重篤な有害事象である右腕の重度の褥瘡性潰瘍が認められた。関連既往歴には、間欠的頭痛、軽度のうつ病があった。本事象発現時の併用薬には、リドカイン、イブプロフェンがあった。本事象前にフレアアップ及び腫脹に対して prednisone が投与された（最終投与は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。パート A では投与基準を満たすフレアアップが認められなかったため、本剤の投与はなかった。PVO-1A-201 試験期間中の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の 10/5 mg でのフレアアップ時投与完了時が本剤の最終投与であった［重篤な有害事象発現 405 日（13 ヵ月と 11 日）前］。

Day [redacted]（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、多発性骨軟骨腫症に伴う右腕痛により受診となった。Day [redacted]（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、右腕痛の悪化及び骨が皮膚を突き破りそうとの訴えがあった。受診結果に基づき、待機的手術が治験責任医師に提言された。治験責任医師により、右腕の写真が評価され、過去 1 日間のステージ 1（重度）の褥瘡性潰瘍が指摘され、当該被験者に手術中止が提言された。当該被験者に何度も連絡を試みるも、返答はなかった。Day [redacted]（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、手術目的にて入院となり、右腕の上腕骨遠位の骨切り術と橈骨神経剥離術、上腕骨遠位からの異所性骨摘出術、肩甲骨骨切り術と腋窩神経剥離術、肩甲骨摘出術が施行された。Day [redacted]（20[redacted] 年 [redacted]

月 ■ 日）、退院となり、本事象は回復した。この重篤な有害事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 ■■■■■

試験の要約	**パート A**	**パート B**	**パート C**
同意取得：	20■年■月■日	20■年■月■日	20■年■月■日
本剤投与：	未投与	連続投与 1： 20■年■月■日～20■年■月■日	連続投与： 20■年■月■日～20■年■月■日
	–	フレアアップ時投与： 20■年■月■日～■月■日 連続投与 2： 20■年■月■日～■月■日	フレアアップ時投与： 20■年■月■日～20■年■月■日
試験完了：	20■年■月■日	20■年■月■日	
重篤な有害事象の要約（パート A）			
医師記載用語／基本語：	**転倒／転倒**		
重症度：	中等度		
医師記載用語／基本語：	**頭部外傷／頭部損傷**		
重症度：	中等度		
治験責任医師による因果関係：	両事象とも関連なし		
重篤な有害事象発現日：	20■年■月■日（非投与期[1]）		
詳細：	車椅子からの外傷性転倒により、頭部の外傷及び裂傷が生じた。脳内出血の除外目的にて入院となり、複数回の CT スキャンが施行された。		
入院日：	20■年■月■日		
退院日：	20■年■月■日		
入院期間：	2 日間		
補足情報：	身体所見（20■年■月■日）：受傷部位の発赤及び出血。右前頭部の頭痛及び浮動性めまいの訴えあり。 連続 CT（脳）（20■年■月■日）：急性脳卒中の所見なし。両側淡蒼球の非特異的石灰化。蝶形骨洞の貯留液は右側よりも左側で相対的に濃く、病歴を考慮し、不顕性骨折の徴候である可能性あり。脳内出血陰性。 CT 血管造影（頭頚部）（20■年■月■日）：左蝶形骨洞の後壁と内壁の微小骨折（非重篤な有害事象として報告）。重大な血管損傷、領域脳卒中及び急性頭蓋内出血の所見なし。重大な頚部頚動脈狭窄なし。頭蓋内血管遮断及び重度／重大な動脈狭窄なし。軽度の肺動脈拡大。 CT（頚椎、顎顔面）（20■年■月■～■日）：急性期の転位骨折、並びに頚椎及び上部胸椎の複数のレベルでの癒合の所見なし。後壁及び内壁に急性期の左蝶形骨洞骨折（非重篤な有害事象として報告）。		

[1] パート A では本剤の投与がなかった。
CT=コンピュータ断層撮影、SAE=重篤な有害事象

被験者番号 ■■■■■ は 10歳以上*男性で、HO の最初の確認は 1.5 歳時であった。重篤な有害事象である中等度の転倒及び中等度の頭部損傷、非重篤な有害事象である蝶形骨洞骨折が認められた。関連

既往歴には、全身痛、状況不安、間欠的な息切れ、鼓膜切開、複数の抜歯、甲状腺刺激ホルモン減少があった。本事象発現時の併用薬には、メロキシカム、モンテルカスト、オメプラゾールがあった。パート A では投与基準を満たすフレアアップが認められなかったため、本剤投与はなかった。本剤の最終投与は PVO-1A-201 試験登録中の 20■年■月■日であり、重篤な有害事象発現の 220 日（7 ヵ月と 6 日）前であった。

Day ■■■（20■年■月■日）、車椅子からの外傷性転倒により、右前頭部に 3 cm の深部裂傷（非重篤な有害事象として報告）を負い、救急科受診となった。兄又は弟が低速にて車椅子を押している際に、車椅子が起伏にぶつかり転倒した。救急科受診の 2 時間前にアルコール飲料 6 杯を摂取しており、わずかに酩酊状態にあるように思われた。その後、入院となり、連続 CT スキャンによる頭部及び背骨の評価が施行された。治療には、破傷風ワクチン、頭部縫合、オンダンセトロン単回投与が含まれた。20■年■月■～■日、頭部外傷に対し、prednisone 100 mg が経口漸減投与された。本事象発現中、血液生化学検査値異常の報告はなかった。Day ■■■（20■年■月■日）、重篤な有害事象である転倒が回復した。Day ■■■（20■年■月■日）、顎顔面 CT スキャンが施行され、頭部外傷は回復と判定された。同日退院となった。

これらの事象発現時の併用薬には、モンテルカスト、ベンラファキシン、oxycocet、イブプロフェンがあった。

PVO-1A-202 試験パート A ではフレアアップが認められなかったため、本剤の投与がなく、治験薬に対する措置は不要であった。これらの事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 ■■■■■

試験の要約	**パート A**	**パート B**	**パート C**
同意取得：	20■年■月■日	20■年■月■日	登録なし
本剤投与：	未投与 –		
試験完了：	20■年■月■日		
重篤な有害事象の要約（パート A）			
医師記載用語／基本語：	**左股関節骨折／股関節部骨折**		
医師記載用語／基本語：	**左足裂傷／裂傷**		
重篤な有害事象発現日：	20■年■月■日（非投与期 [1]）		
医師記載用語／基本語：	**医療関連肺炎（HCAP）／肺炎**		
重篤な有害事象発現日：	20■年■月■日（非投与期 [1]）		
医師記載用語／基本語：	**脳症／脳症**		
重篤な有害事象発現日：	20■年■月■日（非投与期 [1]）		
重症度：	全事象が重度		
治験責任医師による因果関係：	全事象が関連なし		
詳細：	自動車事故の際の左足の深部裂傷の持続及び左股関節骨折により入院となった。入院中に重度の肺炎及び進行性の白血球増加症が発現した。		

入院日：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
退院日：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
入院期間：	17 日間
補足情報：	身体所見（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：左股関節の触診時圧痛、出血を伴う足指間に広がる足掌の大きな裂傷、足背の比較的小さな裂傷、触診による圧痛、可動に伴う疼痛の増強、皮膚の多少の弛緩（おそらく第 5 趾の骨の露出）。 CT（左股関節）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：非転位型の左大腿骨頚部骨折、おそらく子宮頚管／子宮内膜管腔の拡張を示す構造内の多量の骨盤液。 X 線画像（左大腿骨）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：左の股関節及び膝の骨性癒合を伴うびまん性骨減少症、顕著な HO、左大腿骨頭頚部のフレアアップ発現によるものではない変形。明らかな骨折なし。 X 線画像（左足）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：骨性強直の多発領域及び変性関節疾患の再描出、びまん性骨減少症、第 5 中足骨近位を通る非転位骨折、第 5 趾の趾節間関節遠位の部分切断、第 4 趾基節骨の外側底の軽度の転位骨折（非重篤な有害事象として報告）。 X 線画像（胸部）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：主に肺門部にみられる、びまん性両側性気腔病変。 CT 血管造影（胸部）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：右上葉肺炎、少量の両側胸水。肺塞栓の所見なし。

[1]パート A では本剤の投与がなかった。
CT=コンピュータ断層撮影、HO=異所性骨化、SAE=重篤な有害事象

被験者番号[redacted]は 8歳以上*女性で、HO の最初の確認は 3 歳時であった。重度の重篤な有害事象である股関節部骨折、裂傷、肺炎、脳症が発現した。関連既往歴には、皮膚癌、うつ病、片頭痛、蛋白尿、左足の蜂巣炎、聴力低下、脊椎固定、左足のうっ滞性皮膚炎、慢性疼痛症候群、フレアアップと関連のない疼痛症候群があった。

Day[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、自動車事故の際の左股関節及び足の激しい疼痛により救急科受診となった。重度の左股関節部骨折及び重度の左足裂傷により入院となった。左足及び大腿骨の X 線画像、並びに左股関節の CT スキャンにより、多数の骨の外傷及び異常が認められた（前記の要約表の詳細参照）。初期の創傷ケアには、ドレッシング及び術後の保護靴が含まれた。治療には、ヒドロモルフォン、セファレキシン、リドカイン、オンダンセトロン、oxycocet、モルヒネ、ムピロシン、cyclobenzaprine、パラセタモール、プロメタジン、セフロキシム　アキセチル、イブプロフェン、硫酸マグネシウム、メトクロプラミド、セファゾリン、simeticone、マクロゴール、センノシド A+B、polysporin、オキシコドン、ビサコジル、フルチカゾンプロピオン酸エステル、aluminum hydroxide-magnesium、水酸化マグネシウム、サルブタモール、ナプロキセン、ナイスタチンが含まれた。

Day[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、進行性の白血球増加症及び重度の肺炎が発現した。胸部 CT スキャンにて、重大な右上葉肺炎が認められた。追加治療には、セフェピム、レボフロキサシン、バンコマイシン、ピペラシリン／タゾバクタムが含まれた。Day[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、錯乱が発現し、重度の脳症と診断された。治療には、ハロペリドール、支持療法、疼痛管理が含まれた。入院中には非重篤な有害事象である低カリウム血症に対してカリウムも投与された。

Day ■■■（20■■年■月■■日）、肺炎及び脳症が回復し、退院となった。Day ■■■（20■■年■月■日）、股関節部骨折及び足の裂傷が回復した。パート A ではフレアアップが認められず、本剤の投与がなかった。その後、本剤に対する措置は取られなかった。全事象が、治験責任医師及び治験依頼者により、本剤と関連なしと判定された。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 ■■■■■

試験の要約	パート A	PVO-1A-203	パート B	パート C
同意取得：	Day -1*	20■■年■月■■日	20■■年■月■■日	20■■年■月■■日
本剤投与：	フレアアップ時投与 1： Day 1* ～ Day 42* フレアアップ時投与 2： Day 122* ～ Day 164*	フレアアップ時投与 20■■年■月■■日～ 20■■年■月■■日	連続投与： 20■■年■月■■日～ 20■■年■月■■日 フレアアップ時投与 1： 20■■年■■月■日～ 20■■年■■月■■日 フレアアップ時投与 2： 20■■年■月■■日～ 20■■年■月■■日	連続投与： 20■■年■月■■日～ 20■■年■月■■日 フレアアップ時投与： 20■■年■月■■日～ 20■■年■月■■日
試験完了：	Day 484*	20■■年■月■■日	20■■年■月■■日	20■■年■月■■日

糖質コルチコイド投与歴

試験のパート	薬剤名	開始日	終了日	使用理由	レジメン
パート A	Prednisone	Day -7*	Day 1*	左膝のフレアアップ	漸減（100 mg）
パート A	Prednisone	Day 119*	Day 130*	左膝のフレアアップ	漸減（100 mg）

重篤な有害事象の要約（パート A）

医師記載用語／基本語：	**急性肺炎／肺炎**
重症度：	中等度
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日（期）：	Day 348* （非投与期[1]）
入院日：	Day 376*
退院日：	Day 379*
入院期間：	4 日間
補足情報：	身体所見（ Day 376* ）：ラ音及び喘鳴なし
	CT（胸部）（ Day 376* ）：急性感染が懸念される左上葉内の少量の液体を含む 7 cm 前後の単房性の水疱、すりガラス陰影を伴う濃い気腔病変、左下葉上区内の気管支含気像。
	X 線画像（胸部）（ Day 376* ）：既知の水疱領域のニボー。

[1] 重篤な有害事象発現時に本剤の投与はなかった。

CT=コンピュータ断層撮影、SAE=重篤な有害事象

被験者番号 [redacted] は 10歳以上*男性で、HO の最初の確認は 17 歳時であり、再発性の肺炎及び嚢胞性肺気腫の病歴を有していた。PVO-1A-202 試験パート A において重篤な有害事象である中等度の肺炎が認められた。その他の関連既往歴には、外科用ピン留置による右股関節矯正、低体重、食道逆流、貧血があった。本事象発現時の併用薬には、hydrocodone／アセトアミノフェン、ナブメトン、バクロフェン、フルチカゾン、チオトロピウム、ラニチジン、蛋白質・糖質補助食品、イブプロフェンがあった。左膝の 2 回のフレアアップに対して本剤 10/5 mg 投与レジメンによる治療が施行された。これらのフレアアップに対しては prednisone も投与された（下記の糖質コルチコイド投与歴の要約表参照）。重篤な有害事象が、非投与期の追跡調査期間中［本剤の最終投与から 185 日（6 ヵ月間と 1 日）後］に発現した。

Day 376*（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、過去 4 週間の湿性咳嗽、胸壁の胸膜痛及び発熱により外部の診療所の受診となった。市中感染性肺炎に対し、外来にてレボフロキサシンが 2 コース投与されたが、症状は完全に回復しなかった。その後、肺炎により入院となった。入院中の治療には、パラセタモール、オンダンセトロン、サルブタモール、アジスロマイシン、セフトリアキソンが含まれた。Day 379*（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、退院となった。退院時にアジスロマイシン及びセフロキシムが投与され、肺専門医受診による追跡調査が予定された。

Day 394*（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、本事象は回復したが後遺症（息切れ）が認められた。本剤に対する措置は取られず、試験継続となった。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、本剤と関連なしと判定された。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	パート A	PVO-1A-203	パート B	パート C
同意取得：	Day -141*	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	登録なし
本剤投与：	フレアアップ時投与 1： Day 1* ～ Day 42* フレアアップ時投与 2： Day 209* ～ Day 250*	フレアアップ時投与： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 月 [redacted] 日	連続投与 1： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 フレアアップ時投与 1： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 月 [redacted] 日 連続投与 2： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 フレアアップ時投与 2： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 月 [redacted] 日	
試験完了：	Day 295*	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	
重篤な有害事象の要約（パート A）				
要約はそのときの入院ごとに分けている。				

被験者番号 [redacted] は 8歳以上*白人女性で、HO の最初の確認は 3 歳時であった。20[redacted] 年から固有脊髄性ミオクローヌスにより複数回の入院を要した。これらの入院中、消耗性の難治性ミオクロー

＊新薬承認情報提供時に置換

ヌスに対して全身麻酔による治療が施行された。パロバロテンプログラム登録前の関連既往歴は広範であり、痙攣発作治療薬などの複数の薬剤に対する過敏症、高血圧、易刺激性の腸／食物過敏症、フレアアップと関連のない悪心、片頭痛、固有脊髄性ミオクローヌス（全身麻酔治療目的での複数回の入院を伴う発作の再発）、痙攣発作、後頚部異痛症、骨減少症、右膝半月板断裂、顎運動制限、頚椎安定目的の頚部への Harrington ロッド留置、高周波による右膝神経アブレーション、不眠症、不安があった。PVO-1A-201 試験期間中、重篤な有害事象であるミオクローヌス 4 件、右膝及び腓腹のフレアアップ 1 件（MedDRA 基本語「状態悪化」）が認められたが、本剤と関連なしと判定された。

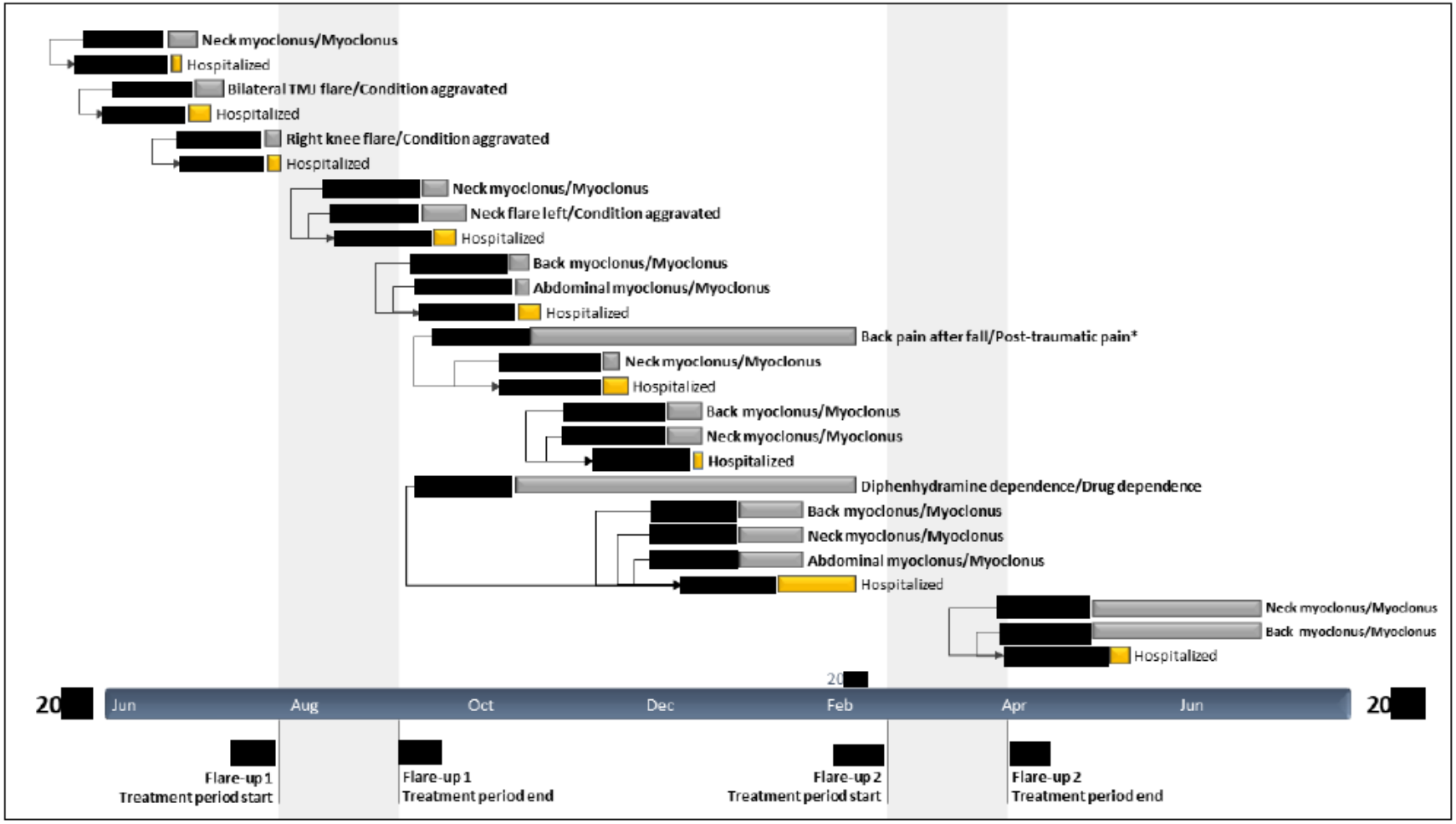
パート A で重篤な有害事象が 17 件認められ、その内訳は、ミオクローヌス 12 回（頚部 6 回、背部 4 回、腹部 2 回）、フレアアップ 3 回［両側顎関節（TMJ）、左頚部、右膝に及ぶ］、ジフェンヒドラミンによる薬物依存及び背部の外傷後疼痛各 1 回であった。重篤な有害事象が 8 件（ミオクローヌス 5 件、薬物依存、外傷後疼痛）認められたが、その発現は、フレアアップ時投与期間中であった。残りの 9 件の発現は、フレアアップ時投与の合間の追跡調査中であった。いずれも入院（計 8 回）となったため重篤と分類され、重症度は軽度又は中等度であった。いずれも投薬により回復したが、4 件には後遺症が認められた。このうち、右膝のフレアアップは回復したが右膝痛あり、転倒後の背部痛は回復したがフレアアップと関連のない背部痛が認められ、ミオクローヌスの最後の 2 回（　Day 281*　発現）は重症度が増加した。これらの事象発現時の併用薬には、アセトアミノフェン、アプレピタント、バクロフェン、炭酸カルシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウム、コレカルシフェロール、ジアゼパム、ジフェンヒドラミン、グラニセトロン、ガバペンチン、ランソプラゾール、リドカイン、ロラタジン、マクロゴール、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、モンテルカスト、ナプロキセン、norgestrel-ethinyl estradiol、オンダンセトロン、リボフラビン、リザトリプタン、simethicone があった。試験期間中及び追跡調査試験である PVO-1A-203 試験期間中には、フレアアップ及びミオクローヌスに対してメチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、prednisone も投与された（糖質コルチコイド投与歴の要約表参照）

糖質コルチコイド投与歴 – パート A 及び PVO-1A-203 試験

試験のパート	薬剤名	開始日	終了日	使用理由	レジメン
パート A	メチルプレドニゾロン	Day 201*	Day 209*	左頚部腫脹	漸減（40 mg）
PVO-1A-203	メチルプレドニゾロン	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	右膝のフレアアップ	漸減（40 mg）
PVO-1A-203	ヒドロコルチゾン	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	フレアアップ予防	100 mg

パート A では、重篤な有害事象による本剤に対する措置は取られなかった。パート A の事象は全て、治験責任医師により、本剤と関連なしと判定された。これらの重篤な有害事象の発現時期の要約を図 1 に示す。各事象の叙述は、パート A でのそのときの入院ごとに分けている。

図 1.　　PVO-1A-202 試験パート A での被験者番号 [redacted] の重篤な有害事象の発現順



*転倒は入院中（入院 6）に発現し、その後の入院期間が疼痛管理目的にて延長された（入院 5 及び 6 の叙述参照）。
注：網掛け部分は、パート A のフレアアップ時投与／評価期（6 週間の本剤 10/5 mg 投与後に 6 週間の追跡調査）を示す。
線のつながりは、重篤な有害事象が関連する入院でグループ化されていることを示す。太字は医師記載用語／基本語を示す。

被験者番号 [redacted]（入院 1 及び 2）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**頚部のミオクローヌス／ミオクローヌス**
発現日：	Day -37*　（非投与期 [1]）
入院日：	Day -36*
退院日：	Day -34*
入院期間：	3 日間
補足情報：	身体所見（　Day -36*　）：呼吸障害及び嚥下障害なし。 頚部のミオクローヌスによる入院。事象の持続により、Day -31* に全身麻酔治療及び既存の虫歯による歯科治療目的にて再入院となった（次の重篤な有害事象参照）。
医師記載用語／基本語：	**両側 TMJ フレア／状態悪化**
重篤な有害事象発現日：	Day -28*　（非投与期 [1]）
重症度：	両事象とも軽度
治験責任医師による因果関係：	両事象とも関連なし
入院日：	Day -31*
退院日：	Day -24*
入院期間：	8 日間

[1] 重篤な有害事象発現時に本剤の投与はなかった。
CT=コンピュータ断層撮影、HO=異所性骨化、SAE=重篤な有害事象

Day -37*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、後頚部の緊張が発現し、睡眠の妨げとなり、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミンが経口投与されるも軽減はみられなかった。翌日、頚部のミオクローヌスのさらなる検査及び治療目的にて入院となった。治療には、ジアゼパム増量、アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミンが含まれた。アセトアミノフェンによる頭痛悪化の訴えがあり、イブプロフェンに切り替えられた。改善はみられず、頚部の痙攣が持続した。Day -34*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、経口薬を処方され退院となった。頚部のミオクローヌスが持続し、Day -31*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に再入院となった。Day -29*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、頚部のミオクローヌスに対して全身麻酔が施行された。既存の齲歯により、歯科検査及び治療も施行された。同日、頚部のミオクローヌスが回復した。

Day -28*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、入院中）、TMJ のフレアアップによる腫脹及び圧痛を伴う顎痛（非重篤な有害事象として報告）が発現した。治療には、メチルプレドニゾロン、パミドロン酸、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェンが含まれた。

Day -24*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、退院となり、経口メチルプレドニゾロンの漸減が継続された。Day -20*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、両側 TMJ のフレアアップが回復した。これら重篤な有害事象の発現は本剤投与前であり、治験薬に対する措置は取られなかった。両事象とも、治験責任医師及び治験依頼者により、本剤と関連なしと判定された。

被験者番号 [redacted]（入院 3）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**右膝のフレアアップ／状態悪化**
重症度：	中等度
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day -4*　（非投与期 [1]）
入院日：	Day -3*
退院日：	Day 1*
入院期間：	4 日間
補足情報：	歩行中にねじった際の膝の急性痛。整形外科の外来受診にて靱帯断裂によるフレアアップが疑われた。
	CT（右下肢）（　Day -2*　）：大腿骨遠位に複数の成長停止線。脛骨近位は病歴に一致。大腿骨遠位背側に沿って両側にみられる小さな外骨腫。外側よりも内側の方が顕著な膝蓋骨高位。急性期骨折及び脱臼なし。顕著な関節滲出液なし。軟部組織に特記すべき所見なし。
	X 線画像（右膝）（　Day -2*　）：大腿骨遠位、脛骨近位及び腓骨近位に複数の成長停止線を伴うびまん性骨減少症。大腿骨遠位背側の骨幹端におそらく外傷後の外骨腫。関節正常。重大な変性変化なし。
	X 線画像（右膝）（　Day -511*　、PVO-1A-201 試験前に得られた結果）：右大腿骨遠位及び脛骨近位に準重度の骨減少症及び複数のハリス線（成長停止線）も認められ、当該患者の既知の状態と一致していた。

[1] 重篤な有害事象発現時に本剤の投与はなかった。
CT=コンピュータ断層撮影、HO=異所性骨化、SAE=重篤な有害事象

Day -9*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、歩行中に膝をねじった際に右膝の急性痛（非重篤な有害事象として報告）が発現した。整形外科の外来受診にて靱帯断裂によるフレアアップが疑われた。Day -4*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、右膝のフレアアップと診断された。本事象発現時に本剤の投与はなかった。翌日、さらなる検査及び治療目的にて入院となった。入院中に X 線及び CT スキャンが施行され、骨減少症及び成長停止線が認められた（要約表参照）。なお、　Day -511*　の PVO-1A-201 試験前に撮影した X 線画像にて、右大腿骨遠位及び脛骨近位に準重度の骨減少症及び複数のハリス線（成長停止線）もみられ、当該被験者の既知の状態と一致していた。

右膝のフレアアップに対する治療には、イブプロフェン、アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン、ヒンジ付き膝ブレースが含まれた。Day 1*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、重篤な有害事象は回復したが、後遺症としてフレアアップと関連のない右膝痛（非重篤な事象として報告）ありと判定され、退院となった。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、本剤と関連なしと判定された。

被験者番号 [redacted]（入院 4）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**頚部のミオクローヌス／ミオクローヌス**
医師記載用語／基本語：	**左頚部のフレアアップ／状態悪化**
重症度：	両事象とも中等度
治験責任医師による因果関係：	両事象とも関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 51*　（フレアアップ時投与／評価期 [1]）
入院日：	Day 55*
退院日：	Day 61*
入院期間：	7 日間
補足情報：	身体所見（　Day 54*　）：脱力、頭痛、両側頚部に及ぶ顕著な痙攣。背部、関節及び頚部の疼痛陽性。前胸部に及ぶ左頚部の圧痛、皮膚紅斑。新たな FOP のフレアアップと一致する腫脹。両側後頚部にミオクローヌス。

[1] 重篤な有害事象の発現は、本剤 10/5 mg のフレアアップ時投与／評価期間中であった。
CT=コンピュータ断層撮影、HO=異所性骨化、SAE=重篤な有害事象

Day 42*　、入院 3（前記）に至ったフレアアップに対する本剤 10/5 mg 投与が完了した。Day 51*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、最終投与から 9 日後）、頚部痛及び皮膚潮紅の訴えがあり、低グレードの発熱（99.1°F、非重篤な有害事象として報告）が認められ、しゃっくりが発現した。Day 53*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、頚部及び背部の痙攣が発現し、明らかにミオクローヌスであると報告された。頚部緊張及び間欠的頭痛が持続した。Day 54*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、救急科受診となった。翌日、頚部のミオクローヌス及びフレアアップのさらなる検査及び治療目的にて入院となった。重篤な有害事象の治療には、アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン、メチルプレドニゾロン、冷湿布の断続的使用、全身麻酔が含まれた。Day 58*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、頚部のミオクローヌスは回復と判定された。Day 61*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、退院となり、ミオクローヌスに対するメチルプレドニゾロンの連日投与が継続された。Day 64*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、頚部のフレアアップが回復した。本剤に対する措置は取られなかった。両事象とも、治験責任医師及び治験依頼者により、本剤と関連なしと判定された。

被験者番号 [redacted]（入院 5 及び 6）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**背部のミオクローヌス／ミオクローヌス**
重篤な有害事象発現日：	Day 81*　（フレアアップ時投与／評価期 [1]）
医師記載用語／基本語：	**腹部のミオクローヌス／ミオクローヌス**
重篤な有害事象発現日：	Day 83*　（フレアアップ時投与／評価期 [1]）
医師記載用語／基本語：	**転倒後の背部痛／外傷後疼痛**
重篤な有害事象発現日：	Day 88*　（フレアアップ時投与／評価期 [1]）
重症度：	全事象が中等度
治験責任医師による因果関係：	全事象が関連なし
補足情報：	身体所見（　Day 89*　）：入院中の転倒後に圧痛点。 X 線画像（腰部）（　Day 126*　）：脊椎骨折陰性も、不顕性骨折の疑いあり。

入院日：	Day 84*
退院日：	Day 90*
入院期間：	7 日間
補足情報：	背部及び腹部のミオクローヌスの検査及び治療目的にて入院。入院中に外傷後疼痛が発現した。 外傷後疼痛により、疼痛管理目的にて入院 6 の期間が延長された。 身体所見（　　Day 84*　　）：FOP に伴う二次的な頭部回転不能及び後頸部の顕著かつ規則的な拍動性収縮。
医師記載用語／基本語：	**頚部のミオクローヌス／ミオクローヌス**
重症度：	中等度
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 113*　　（非投与期 [2]）
入院日：	Day 113*
退院日：	Day 120*
入院期間：	8 日間

[1] 重篤な有害事象の発現は、本剤 10/5 mg のフレアアップ時投与／評価期間中であった。
[2] 重篤な有害事象発現時に本剤の投与はなかった。
SAE=重篤な有害事象

Day 84*（20■年■月■日、本剤最終投与から 43 日後）、関連する頚部／背部痛、胸部絞扼感、悪心及び間欠性の頭部ふらふら感を伴う過去 3 日間の固有脊髄性ミオクローヌスの悪化により受診となった。中等度の背部及び腹部のミオクローヌスのさらなる検査及び治療目的にて入院となった。これらの事象の治療では、アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン、メチルプレドニゾロン、ジアゼパム、ナプロキセン、ジクロフェナク、3 時間の全身麻酔が用いられた。Day 86*（20■年■月■日）、背部のミオクローヌス及び腹部のミオクローヌスが回復した。ミオクローヌスの再発リスクの最小化目的にて入院継続となった。

Days 88* 及び 89*（20■年■月■日及び■日）、転倒して病院のベッドに背中をぶつけた後、胸中部／腰部痛が遅発した。中等度の外傷後疼痛により入院期間延長となった。治療には、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミンによる治療継続が含まれた。Day 90*（20■年■月■日）、退院となった。退院時、外傷後疼痛は持続しており、HO の外来モニタリング及び在宅ケアによる疼痛管理が指示された。

Day 113*（20■年■月■日、治験薬最終投与から 72 日後）、痙攣悪化、嗄声、前頚部緊張の訴えがあった。治験責任医師から救急科を紹介され、中等度の頚部のミオクローヌスの入院検査及び治療目的にて入院となった。治療には、ピラセタム、アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン、ジクロフェナク、ケトプロフェン、バクロフェン、ナプロキセン、ジアゼパム、メチルプレドニゾロンが含まれ、Day 117*（20■年■月■日）には 3 時間の全身麻酔も施行された。同日、本事象が回復した。しかしながら、入院 5 にて発現した転倒後の背部痛の疼痛管理継続により入院継続となった。Day 120*（20■年■月■日）、退院となった。

Day 124*（20■年■月■日）、背部痛及び圧痛が持続した。治験責任医師による身体所見によると、重度の合併症のリスク及び神経障害は陰性であった。本事象に対する追加治療には、パミドロン酸投与、疼痛管理が含まれ、疼痛管理目的の末梢静脈カテーテルアクセスの維持が困難で

あったため、末梢挿入型中心静脈カテーテル留置目的の待機的入院が予定された。Day 198*（20■年■月■日）、背部痛は回復したが、後遺症としてフレアアップと関連のない背部痛が認められた。全事象が、治験責任医師及び治験依頼者により、本剤と関連なしと判定された。

被験者番号 ■■■■■（入院 7）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**背部のミオクローヌス／ミオクローヌス**
医師記載用語／基本語：	**頚部のミオクローヌス／ミオクローヌス**
重篤な有害事象発現日：	Day 135*　（非投与期[1]）
重症度：	両事象とも中等度
治験責任医師による因果関係：	両事象とも関連なし
入院日：	Day 144*
退院日：	Day 146*
入院期間：	3 日間
補足情報：	身体所見（　Day 144*　）：頚部固定、後頚部にミオクローヌス（3 時間）、後頚部の間欠的痙攣、間欠的に触知可能な背部のミオクローヌス（筋緊張により不顕性化していた可能性あり）。

[1] 重篤な有害事象発現時に本剤の投与はなかった。
SAE=重篤な有害事象

Day 36*（20■年■月■日、治験薬最終投与から 94 日後）、左足関節部骨折（非重篤な有害事象として報告）が認められ、左足にギプスが装着された。Day 135*（20■年■月■日）、ギプスが除去され、左足痛（非重篤な有害事象として報告）及びミオクローヌスが認められた。ミオクローヌスは背部に及び、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミンを静脈内投与するも軽減しなかった。Day 144*（20■年■月■日）、頚部及び背部の中等度のミオクローヌスにより入院となった。翌日、麻酔が施行されたところミオクローヌスが良好に消失し、合併症はなく、背部及び頚部のミオクローヌスが回復した。本事象回復後もミオクローヌスの再発リスク最小化目的にて入院継続となった。Day 146*（20■年■月■日）に退院となった。本事象に対する追加治療には、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン、ピラセタム、メチルプレドニゾロンが含まれた。本事象発現時に本剤の投与はなく、本剤に対する措置は取られなかった。両事象とも、治験責任医師及び治験依頼者により、本剤と関連なしと判定された。

被験者番号 ■■■■■（入院 8）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**背部のミオクローヌス／ミオクローヌス**
医師記載用語／基本語：	**頚部のミオクローヌス／ミオクローヌス**
医師記載用語／基本語：	**腹部のミオクローヌス／ミオクローヌス**
重症度：	全事象が中等度
重篤な有害事象発現日：	Day 160*　（非投与期[1]）
医師記載用語／基本語：	**ジフェンヒドラミン依存／薬物依存**
重症度：	軽度

＊新薬承認情報提供時に置換

重篤な有害事象発現日：	Day 83*　（フレアアップ時投与／評価期 [2]）
治験責任医師による因果関係：	全事象が関連なし
入院日：	Day 173*
退院日：	Day 198*
入院期間：	26 日間
補足情報：	特に運動によりミオクローヌスが間欠的に悪化。ミオクローヌスにより入院となったが、過去（　Day 83*　）に発現していたジフェンヒドラミン依存により入院期間延長となった。
	CT（腰椎）（　Day 175*　）：骨折、神経絞扼、FOP のフレアアップの持続を示唆する浮腫陰性。
	MRI（腰椎）（　Day 175*　）：骨折、神経絞扼、FOP のフレアアップの持続を示唆する浮腫陰性。
	バイタルサイン（　Day 175*　）：血圧 158/101 mmHg、心拍数 72 回/分、呼吸数 16 回/分、体温 98.2°F、O_2 飽和度 100%。

[1] 重篤な有害事象発現時に本剤の投与はなかった。
[2] 重篤な有害事象の発現は、本剤 10/5 mg のフレアアップ時投与／評価期間中であった。
CT=コンピュータ断層撮影、MRI=磁気共鳴画像、SAE=重篤な有害事象

Day 160*（20■年■月■日、治験薬最終投与から 119 日後）、背部、頚部及び腹部の中等度のミオクローヌスが発現した。特に運動によりミオクローヌスが間欠的に悪化した。初期治療には、静注アセトアミノフェン、静注ジフェンヒドラミン、ピラセタム、ゾレドロン酸が含まれた。Day 173*（20■年■月■日）、難治性ミオクローヌスを訴えて救急科受診となった。ケア強化目的にて他院へ移され、入院となり、これらの事象の追加検査（表中のバイタルサイン及び画像検査の結果参照）及び治療が施行された。Day -186*（20■年■月■日）、全身麻酔後にミオクローヌスの全事象が回復した。

フレアアップ所見なくジフェンヒドラミン静脈内投与を希望することが増え、両親や医療提供者との意思疎通が異常／不適切であったことにより、過去（　Day 83*　）に発現したジフェンヒドラミン依存の診断となった。薬物依存のカウンセリング及び治療、並びにジフェンヒドラミン漸減目的にて入院継続となった。Day 198*（20■年■月■日）、依存は回復と判定され、退院となった。これらの事象発現時に本剤の投与がなく、措置は取られなかった。全事象が、治験責任医師及び治験依頼者により、本剤と関連なしと判定された。

被験者番号 ■■■■■（入院 9）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**頚部のミオクローヌス／ミオクローヌス**
医師記載用語／基本語：	**背部のミオクローヌス／ミオクローヌス**
重症度：	両事象とも軽度
治験責任医師による因果関係：	両事象とも関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 281*　（フレアアップ時投与／評価期 [1]）
入院日：	Day 287*
退院日：	Day 291*
入院期間：	5 日間

補足情報：	頚椎後方のミオクローヌス、両上肢拘縮により入院となった。 身体所見（　Day 287*　）：両側僧帽筋及び腰椎筋の拍動性のミオクロニー発作。 デュプレックス超音波検査（　Day 301*　）：院外で施行された静脈デュプレックス超音波検査の評価にて右上肢深部静脈血栓症が認められた。 デュプレックス超音波検査（右胸壁）（　Day 301*　）：深部静脈血栓症の所見なし。 腫瘤の超音波検査（　Day 300*　）：右内頚 PICC 部位に発赤や紅斑を伴わない腫れ。超音波検査では、HO に伴う二次的な描出不良により血栓が疑われたが、静脈血管と動脈血管の両方で血流減少が認められた。 身体所見（　Day 305*　）：右内頚 PICC 部位に発赤や紅斑を伴わない腫れ。

[1] 重篤な有害事象の発現は、本剤 10/5 mg のフレアアップ時投与／評価期間中であった。
PICC=末梢挿入型中心静脈カテーテル、SAE=重篤な有害事象

Day 281*（20■年■月■日、左肩のフレアアップに対する本剤投与完了から 32 日後）、頚部及び腰部の緊張が発現し始めた。Day 285*（20■年■月■日）、頚部及び腰部の軽度のミオクローヌスに対するアセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン静脈内投与目的にて救急科受診となった。同日、カテーテルアクセスが失われた。Day 287*（20■年■月■■日）、疼痛及びミオクローヌスの進行性悪化により入院となり、PICC ラインが留置された。筋拘縮により上肢の PICC ライン留置に適した血管を見つけられず、右内頚静脈中心静脈カテーテルが留置された。ミオクローヌスに対する入院治療には、アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン、ケトプロフェンが含まれた。Day 291*（20■年■月■■日）、退院となった。重篤な有害事象発現時点ではフレアアップ時投与が完了しており、治験薬に対する措置は取られなかった。Day 295*（20■年■月■■日）、PVO-1A-202 試験を完了し、PVO-1A-203 試験に登録された。両事象とも、治験責任医師及び治験依頼者により、本剤と関連なしと判定された。

なお、試験終了時、非盲検継続投与試験（PVO-1A-203 試験）への登録中に、頚部及び背部のミオクローヌスの事象の重症度が増加した。叙述を PVO-1A-203 総括報告書に示す。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 ■■■■■

試験の要約	パート A	パート B	パート C
同意取得：	20■年■月■日	20■年■月■日	登録なし
本剤投与：	未投与	フレアアップ時投与 1： 20■年■月■日～20■年■月■日	
	–	フレアアップ時投与 2： 20■年■月■日～20■年■月■日	
試験完了：	20■年■月■日	20■年■月■日	

重篤な有害事象の要約（パート A）

要約はそのときの入院ごとに分けている。

被験者番号 [redacted] は 8歳以上*女児で、HO が最初に確認されたのは 2 歳時であった。重篤な有害事象である軽度の胃腸炎、嘔吐及び下痢が認められたため、PVO-1A-202 試験パート A にて 1 回の入院となった。

既往歴には、胃腸出血、貧血、側弯症、乳様突起炎、成長障害、経鼻胃管挿入、失神、難聴、僧帽弁逸脱、心雑音、意図しない体重減少、うつ病、不正咬合、尿失禁、筋肉減少症、脚長差（右下肢の方が短い）、不安、腎結石症、喘息、末梢腫脹があった。重篤な有害事象発現時の併用薬には、アセトアミノフェン、サルブタモール、ケトプロフェン、オキシコドン、モンテルカスト、マクロゴールがあった。追加併用薬は叙述内に示す。糖質コルチコイド製剤には、PVO-1A-201 試験期間中の大腿痛及びフレアアップに対するデキサメタゾン及び prednisone、並びにパート B での両側下肢の腫脹、フレアアップ及び呼吸不全に対する prednisone があった（下記の糖質コルチコイド投与歴参照）。

糖質コルチコイド投与歴

試験	薬剤名	開始日	終了日	使用理由	レジメン
パート A	なし	–	–	–	–
パート B	Prednisone	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	左股関節のフレアアップ	漸減（45 mg）
パート B	ヒドロコルチゾン	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	皮膚刺激	1%外用、PRN
パート B	Prednisone	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	左股関節のフレアアップ	漸減（45 mg）
パート B	Prednisone	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	両下肢の腫脹	–
パート B	Prednisone	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	左の股関節及び膝のフレアアップ	–
パート B	Prednisone	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	継続中	FOP	–
パート B	Prednisone	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	呼吸不全	–
パート B	Prednisone	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	継続中	左股関節のフレアアップ	–

パート A では投与基準を満たすフレアアップが発現しなかった。PVO-1A-201 試験の本剤の最終投与は本剤 5 mg/2.5 mg のフレアアップ時投与の終了時の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日で、最初の重篤な有害事象発現の 96 日前であった。

被験者番号 [redacted]（入院）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**嘔吐／嘔吐**
重症度：	軽度
重篤な有害事象発現日：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（非投与期 [1]）
医師記載用語／基本語：	**急性胃腸炎／胃腸炎**
医師記載用語／基本語：	**下痢／下痢**
重症度：	両事象とも軽度

＊新薬承認情報提供時に置換

重篤な有害事象発現日：	20■年■月■日（非投与期[1]）
治験責任医師による因果関係：	全事象が関連なし
入院日：	20■年■月■日
退院日：	20■年■月■日
入院期間：	3日間
補足情報：	X線画像（腹部）（20■年■月■日）：経鼻十二指腸チューブの先端は空腸近位部内にあり（初回留置時の蛍光透視画像の時点よりも奥）。腸ガスの閉塞傾向なし。
	ヘマトクリット、ヘモグロビン、白血球数（20■年■月■日）：42.5%、13.6 g/dL、8.3 K/mm^3（正常）
	身体所見（20■年■月■日）：腹部軟で左下腹部に圧痛、筋性防御は断続的、腸雑音正常。
	身体所見（20■年■月■日）：腹部軟で腸雑音正常、筋性防御及び反跳痛は陰性。
	腎超音波検査（20■年■月■日）：腎結石症陰性。
	尿検査（20■年■月■日）：尿蛋白+1、ケトン+1、潜血+3、尿培養陰性。

[1] 重篤な有害事象発現時に本剤の投与はなかった。
WBC=白血球、SAE=重篤な有害事象

Day■（20■年■月■日）、嘔吐及び腹痛により救急科受診となった。腎超音波検査にて腎結石症陰性であった。Day■（20■年■月■日）、摂食困難及び体重増加不良によりクリニック受診となり、経鼻十二指腸チューブによりオメプラゾールが投与された。同日遅く、嘔吐の持続を伴う過去5日間の左側の腹痛のほか、コーヒー残渣様吐物、下痢、経鼻十二指腸栄養不耐性を訴えて救急科受診となった。腹部X線が施行された（要約表参照）。臨床診断には、マロリー・ワイス裂傷の疑い、ウイルス性胃腸炎があった。急性胃腸炎に対する、さらなる経過観察、静脈内輸液投与及び腸管安静目的にて入院となった。追加治療には、オンダンセトロン、乳酸菌、Pedialyte、センノシドA+B、クロモグリク酸ナトリウムが含まれた。

Day■（20■年■月■日）、急性胃腸炎、嘔吐が回復し、退院となった。Day■（20■年■月■日）、下痢の事象は回復と判定された。全事象が、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。パートAでは本剤の投与がなかったため、治験薬に対する措置は不要とされた。

PVO-1A-202試験：被験者番号■■■■■

試験の要約	パートA	パートB	パートC
同意取得：	20■年■月■日	20■年■月■日	20■年■月■日
本剤投与：	未投与	フレアアップ時投与： 20■年■月■日～20■年■月■日 連続投与： 20■年■月■日～■月■日	連続投与1： 20■年■月■日～20■年■月■日 フレアアップ時投与1： 20■年■月■日～20■年■月■日 連続投与2： 20■年■月■日～20■年■月■日 20■年■月■日～20■年■月■日

試験の要約	パート A	パート B	パート C
			フレアアップ時投与 2： 20■年■月▮日～20■年▮月■日 連続投与 3： 20■年▮月■日～20■年▮月■日 フレアアップ時投与 3： 20■年▮月■日～20■年▮月■日 連続投与 4： 20■年▮月■日～20■年▮月■日 フレアアップ時投与 4： 20■年▮月■日～20■年▮月■日 連続投与 5： 20■年▮月■日～20■年▮月■日
試験完了：	20■年■月■日	20■年▮月■日	20■年▮月■日
重篤な有害事象の要約（パート A、B、C）			
要約はそのときの入院ごとに分けている。			

被験者番号■■■■■は 8歳以上*女児で、HO の最初の確認は 2 歳時であった。重篤な有害事象がパート A で 3 件、パート B で 5 件、パート C で 1 件発現し、9 回の入院に至った。既往歴には、フレアアップと関連のない拘束性呼吸不全、胸郭拡張性低下、胸郭奇形（先天性漏斗胸）、関節可動性低下（両腕）、喘息性気管支炎の頻発、褥瘡、皮膚脆弱性があった。併用薬にはオメプラゾール、フルチカゾン／サルメテロールがあった。以前、プラセボが投与された PVO-1A-201 試験期間中に重篤な有害事象である喘息クリーゼが発現し、20■年■月■日に回復していた。冬季汚染増加の増悪作用に加え、過去数ヵ月間の慢性喘息性気管支炎の管理不十分が増悪の原因と考えられた。

パート A では、重篤な有害事象である中等度の肺臓炎、軽度の喘息クリーゼ及び中等度の胃炎が認められ、4 回の入院に至った。パート A ではフレアアップが認められなかったため、本剤の投与がなかった。重篤な有害事象発現前に、複数の呼吸器関連の適応及びフレアアップの適応に対して糖質コルチコイドが投与された（糖質コルチコイド投与歴の要約表参照）。

糖質コルチコイド投与歴 – パート A

薬剤名	開始日	終了日	使用理由	レジメン
プレドニゾロン	20■年▮月▮日	20■年▮月▮日	肺臓炎（重篤な有害事象）	40 mg 1 日 1 回
プレドニゾロン	20■年▮月■日	20■年▮月■日	喘息クリーゼ（重篤な有害事象）	漸減（40 mg）
Prednisone	20■年▮月■日	20■年▮月■日	フレアアップ予防	漸減（40 mg）
プレドニゾロン	20■年■月■日	20■年■月■日	鼻炎	40 mg
プレドニゾロン	20■年■月■日	20■年■月■日	喘息	20 mg

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者番号 [redacted]（入院 1）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**肺臓炎／肺臓炎**
重症度：	中等度
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（非投与期[1]）
入院日：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
退院日：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
入院期間：	3 日間
補足情報：	肺活量（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：20%

[1] パート A では本剤の投与がなかった。
SAE=重篤な有害事象

Day [redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、呼吸不全が発現し、翌日入院となった。入院時検査にて、聴診時の断続性ラ音、並びに鎖骨上陥凹及び肋間陥凹が認められ、中等度の肺臓炎と診断された。治療には、サルブタモール、プレドニゾロン、pristinamycin が含まれた。Day [redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、退院となった。同日、本事象が回復した。

被験者番号 [redacted]（入院 2）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**喘息クリーゼ／喘息クリーゼ**
重症度：	軽度
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（非投与期[1]）
詳細：	呼吸不全を伴う喘息クリーゼ
入院日：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
退院日：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
入院期間：	15 日間
補足情報：	O_2飽和度（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：80%

[1] パート A では本剤の投与がなかった。
SAE=重篤な有害事象

Day [redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、咳嗽を伴う鼻炎が認められた。Day [redacted]（2 日後）、非代償性の喘息症状を伴う気管支炎の診断となった。Day [redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、咳嗽の持続により小児救急科受診となった。咳嗽は頻発するようになり、睡眠の妨げとなった。軽度の喘息クリーゼにより小児集中治療室への入室となった。治療には、サルブタモール、pristinamycin、アムホテリシン B が含まれた。Day [redacted]、さらにプレドニゾロン 40 mg を経口投与された後、6 日間（Day [redacted]～[redacted]）かけて 20 mg 1 日 1 回まで減量された。Day [redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、退院となった。同日、重篤な有害事象が回復した。

被験者番号 [redacted]（入院 3）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**胃炎／胃炎**
重症度：	中等度
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（非投与期 [1]）
入院日：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
退院日：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
入院期間：	[redacted] 日間
補足情報：	血圧、心拍数（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）：116/89 mmHg、141 回/分 糞便検体（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）：病原菌陰性 腹部超音波検査（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）：肝腫大及び胃内容うっ滞。虫垂炎の疑いは除外された。

[1] パート A では本剤の投与がなかった。
SAE=重篤な有害事象

Day [redacted]（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、腹痛が右腸骨窩に発現したが、その後臍周囲部に移動し、嘔吐及び下痢を伴う不眠症が生じた。主治医から小児救急科を紹介され、翌日、中等度の胃炎により入院となった。おそらく急性ウイルス性胃腸炎との診断となった。しかしながら、糞便検体は病原菌陰性であった（その他の結果は重篤な有害事象の要約表参照）。摂食困難によるものと考えられる体重減少も認められ、胃炎を示唆する症状と考えられた。治療には、オメプラゾール、食塩電解液による水分補給が含まれた。イブプロフェン及び重炭酸塩含有洗口液の中止も治療に含まれた。当該被験者の状態改善がみられ、Day [redacted]（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、退院となった。翌日、本事象が回復した。

パート B

PVO-1A-202 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	パート A	パート B	パート C
同意取得：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Day -10*	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
本剤投与：	未投与	連続投与： Day 1* ～ Day 613* フレアアップ時投与： Day 614* ～ Day 831*	フレアアップ時投与： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
試験完了：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Day 831*	
重篤な有害事象の要約（パート A）			
重篤な有害事象の報告なし。			

被験者番号 [redacted] は 10歳以上*男性で、HO の最初の確認は 1 歳時未満であった。重篤な有害事象である重度の食道狭窄が認められた。関連既往歴には、両側難聴、リパーゼ増加があった。重篤な有害事象発現前の本剤（5 mg 1 日 1 回）の最終投与は Day 120*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、本事象発現日の 13 日前）であった。

パート A では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（パート B への登録の 58 日前）から咳嗽が持続した。そのため、Day 40*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に食道造影が施行された後、Day 50*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に嚥下検査が施行されたところ、顕性誤嚥を伴う口腔咽頭嚥下障害が認められた（重篤な有害事象の要約表参照）。1 週間後（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、上部食道運動障害の診断となった。既存の咳嗽の悪化原因が治験薬であるかを判断するため、Day 120*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、重篤な有害事象発現の 13 日前）まで本剤投与が継続されたが、影響はなかった。翌日、投与中断となった。

被験者番号 [redacted]（入院）

重篤な有害事象の要約（パート B）	
医師記載用語／基本語：	**上部食道狭窄／食道狭窄**
重症度：	重度
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 134*　（連続投与期 [1]）
入院日：	Day 135*
退院日：	Day 141*
入院期間：	7
補足情報：	食道造影（　Day 40*　）：咳嗽の持続により施行。下咽頭の去痰不全を伴う下咽頭食道接合部の軽微な狭窄の持続及び喉頭侵入。 嚥下検査（　Day 50*　）：薄い液体を少しずつ飲んだときや固形物での顕性誤嚥を伴う中等度の口腔咽頭嚥下障害。 CT（腹部及び骨盤）（　Day 136*　）：著明な制限あり（当該被験者の解剖学的構造による）。胃の虚脱。ただし胃体下部は左下腹部に及ぶ。残りの多くは肝臓でみえず。骨異常は広範囲。

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 5 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与期間中ではなかった。
CT=コンピュータ断層撮影、SAE=重篤な有害事象

Day 134*（20■年■月■日）、固形物や液体の嚥下不能であった。翌日、嚥下不能の悪化及び脱水により救急科受診となった。静脈内輸液が施行され、胃腸科専門医の診察の際に胃瘻チューブの留置が提言された。その後、さらなる検査及び治療目的にて入院となった。

Day 138*（20■年■月■日）、2 日前の腹部／骨盤 CT スキャンにて胃の虚脱が認められたことを受け、胃瘻栄養チューブが挿入された（上記の要約表の補足情報参照）。挿入処置前、HO のリスク低減目的にてメチルプレドニゾロンが静脈内投与された。Day 139*（20■年■月■日）、持続的経管栄養が開始され、問題なくボーラス経管栄養に移行した。追加治療には、アセトアミノフェン、オンダンセトロン、オキシコドン、prednisone に加え、経管栄養補給剤（Jevity® 1.5 Cal）が含まれた。Day 141*（20■年■月■日）、退院となった。しかしながら、食道狭窄は未回復で、変わらず重度であった。Day 831*（20■年■月■日、パート B 終了時）、この重篤な有害事象は持続していた。

治験薬に対する措置は取られなかった。この重篤な有害事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、本剤と関連なしと判定された。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 ■■■■■

試験の要約	パート A	PVO-1A-203	パート B	パート C
同意取得：	20■年■月■日	20■年■月■日	Day 1*	20■年■月■日
本剤投与：	フレアアップ時投与 1： 20■年■月■日～■月■日 フレアアップ時投与 2： 20■年■月■日～■月■日	フレアアップ時投与： 20■年■月■～■日	フレアアップ時投与 1： Day 1* ～Day 101* 連続投与 1： Day 148* ～ Day 318* フレアアップ時投与 2： Day 319* ～Day 423* 連続投与 2： Day 490* ～ Day 644* フレアアップ時投与 3： Day 645* ～Day 784* 連続投与 3： Day 785* ～ Day 787*	
試験完了：	20■年■月■日	20■年■月■日	Day 788*	

重篤な有害事象の要約（パート A）
重篤な有害事象の報告なし。

重篤な有害事象の要約（パート B）
要約は入院／カテゴリーごとに分けている。

被験者番号 [redacted] は 10歳以上*男性で、HO の最初の確認は 17 歳時であった。PVO-1A-202 試験期間中に重篤な有害事象が 4 件認められ、発現時期は全てパート B であり、2 回の入院に至った。1 回目の入院は中等度の足関節部骨折、2 回目の入院は中等度の上腕骨骨折及び中等度の大発作痙攣によるものであった。4 件目の重篤な有害事象は、重要な医学的事象に分類された軽度の大発作痙攣であり、救急科にて治療されるも入院は不要であった。

関連既往歴には、フレアアップと関連のない下肢腫脹、末梢性ニューロパチー、右大腿外側のしびれ感、難聴、胸郭拡張制限、肺炎、開口障害、うつ病、フレアアップと関連のない右足首及び膝の腫脹、全身痛、右膝痛があった。

パート A 及び PVO-1A-203 試験期間にて 2 回のフレアアップに対する本剤 10/5 mg の投与歴があり、パート B では　　Day 101*　　まで本剤 20/10 mg が投与された（上記の試験の要約参照）。また、フレアアップ時投与及びフレアアップ予防投与での prednisone の広範な投与歴もあった（糖質コルチコイド投与歴の要約表参照）。

糖質コルチコイド投与歴

試験のパート	薬剤名	開始日	終了日	使用理由	レジメン
パート A	Prednisone	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	右股関節のフレアアップ	100 mg 1 日 1 回
パート A	Prednisone	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	左膝屈曲筋のフレアアップ	100 mg 1 日 1 回
PVO-1A-203 試験 [1]	Prednisone	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	左股関節のフレアアップ	100 mg 1 日 1 回
パート B	Prednisone	Day 318*	Day 321*	左股関節のフレアアップ	
パート B	Prednisone	Day 411*	Day 414*	右大腿四頭筋のフレアアップ	
パート B	Prednisone	Day 418*	Day 421*	右大腿四頭筋のフレアアップ	
パート B	Prednisone	Day 422*	Day 424*	右大腿四頭筋のフレアアップ	漸減（80 mg）
パート B	Prednisone	Day 425*	Day 428*	フレアアップ予防	100 mg 1 日 1 回
パート B	Prednisone	Day 429*	Day 438*	フレアアップ予防	漸減（80 mg）

糖質コルチコイド投与歴

試験のパート	薬剤名	開始日	終了日	使用理由	レジメン
パート B	Prednisone	Day 442*	Day 455*	右大腿四頭筋のフレアアップ	漸減（100 mg）
パート B	Prednisone	Day 460*	Day 465*	右大腿四頭筋のフレアアップ	80～100 mg
パート B	Prednisone	Day 466*	Day 473*	右大腿四頭筋のフレアアップ	10～60 mg 1 日 1 回
パート B	Prednisone	Day 497*	Day 510*	右大腿四頭筋のフレアアップ	

[1] 中止された非盲検継続投与試験（PVO-1A-203）への短期間の登録であった。その後、パート B に登録された。

被験者番号 [redacted]（入院 1）

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**足関節両果骨折（右下肢）／足関節部骨折**
重症度：	中等度
治験責任医師による因果関係：	関連があるかもしれない
重篤な有害事象発現日：	Day 100*　（フレアアップ時投与期 [1]）
詳細：	右下肢の足関節両果骨折
入院日：	Day 101*
退院日：	Day 103*
入院期間：	3
補足情報：	CT（右下肢）（　Day 101*　）：両果及び果間関節窩の骨性癒合。外果骨折を含む約 4 mm の伸延を伴う果間関節窩に及ぶ非転位型の足関節両果骨折。遠位脛腓関節、後足部及び中足部に及ぶびまん性骨性癒合及び肥大性変化。
	X 線画像（右足首）（　Day 101*　）：遠位腓骨を通り、果間関節窩に及ぶ横骨折。
	X 線画像（右足首）（　Day 138*　）：右足首の著明な強直及び HO により、X 線画像にて骨折部位の治癒がみられない可能性があり、骨折した踝は、正常骨と癒合して治癒するのではなく、異所性骨と癒合している可能性があった。
	X 線画像（右足首）（　Day 180*　）：腓骨骨折はほぼ治癒したように思われ、内果骨折は治癒期にあった。

[1] 重篤な有害事象の発現は、本剤 20/10 mg のフレアアップ時投与期間中であった。
CT=コンピュータ断層撮影、SAE=重篤な有害事象

Day 101（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、前日につまずいて右下肢をついたことが原因の、重度の疼痛（疼痛スケールで 10 点中 7 点の評価、右足首の方が重度）による来院後、入院となった。本事象の発現は左股関節のフレアアップ時投与の継続期間中であった。入院当日、本剤投与中断となった。画像評価には、右足首 X 線画像及び右下肢 CT スキャンが含まれ、足関節両果骨折、びまん性骨性癒合、肥大性変化が認められた（上記の重篤な有害事象の要約の補足情報参照）。Flare-up Day 103（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、退院となり、骨折ブーツが装着され、歩行補助目的の歩行器が支給さ

れた。薬物療法には、モルヒネ、アセトアミノフェンが含まれた。本事象発現時の併用薬はセレコキシブのみであった。

Day 139（20■年■月■日）、骨折ブーツが取り外され、右足首に体重を掛けることが可能となった。同日、骨折が治癒し、本事象が回復したと治験責任医師により報告された。Day 148（20■年■月■日）、本剤投与が再開され、試験継続となった。本事象は、治験責任医師により本剤と関連があるかもしれないと判定されたが、治験依頼者により関連なしと判定された。

被験者番号 ■■■■■（入院 2）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**全身性強直性間代性発作／大発作痙攣**
重症度：	中等度
医師記載用語／基本語：	**骨折（右上腕骨）／上腕骨骨折**
重症度：	中等度
治験責任医師による因果関係：	両事象とも関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 422*　（フレアアップ時投与期[1]）
詳細：	頭部外傷による痙攣発作及び右上腕骨骨折による入院
入院日：	Day 423*
退院日：	Day 426*
入院期間：	4
補足情報：	身体所見（　Day 423*　）：左第 2 趾脱臼骨折（非観血的整復にて治療）、前額部裂傷、右手、右上腕及び右膝の擦過傷（非重篤な有害事象として報告）、右上腕の腫脹（骨化部位は硬いが一部柔らかい）、肘及び肩の可動域制限、上腕中央部の圧痛。意識清明で見当識あり。 CT（頚椎）（　Day 423*　）：急性期骨折及び外傷性亜脱臼なし。右上腕骨骨幹中央部の軽度の粉砕骨折（骨折片の重なりあり）。 CT（脳）（　Day 423*　）：右前頭部の頭蓋外の軟部組織に小さな血腫があるも、下部の頭蓋冠の陥没骨折及び下部の脳の急性外傷の所見なし。急性頭蓋内出血、脳実質内の腫瘤効果及び脳実質外の液貯留の所見なし。 EEG（ Month 13* ）：焦点性波及びてんかん様波なし。

[1] 重篤な有害事象の発現は、本剤 20/10 mg のフレアアップ時投与期間中であった。
CT=コンピュータ断層撮影、EEG=脳波、SAE=重篤な有害事象

Day 422（20■年■月■日、フレアアップ症状持続に対する 4 週間の継続投与期間中）、つまずいて転倒し、頭部を打撲した。その後、約 60 秒間の痙攣発作様活動が認められた。失禁は伴わなかった。救急医療サービスにて病院へ搬送され、オンダンセトロン塩酸塩（HCl）が単回静脈内投与された。同日、本事象の全身性強直性間代性発作が回復した。

Day 423（20■年■月■日）、詳細な検査目的にて入院となった。同日の身体所見にて、左趾骨折、前額部裂傷、擦過傷、骨化部位が硬い腫脹、腕の可動域制限、上腕中央部の圧痛が認められた（重篤な有害事象の要約表参照）。脳及び頚椎のコンピュータ断層撮影（CT）にて、右前頭部の頭蓋外軟組織に小さな血腫及び右上腕骨骨幹中央部に軽度の粉砕骨折が認められた（重篤な有害事象の要約表参照）。神経専門医により、前日の事象は頭部外傷後の全身性強直性間代性発作

であることが確認された（関連なしかつ予測できない有害事象として記録）。治療のリスク／ベネフィットについて助言を受けた当該被験者の選択により投薬は開始されなかった。本事象は頭部外傷による単回の発作であったため、神経専門医による抗てんかん薬使用の提言はなかった。

Day 423（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、骨折により本剤投与が中断された。同日、静注 ketorolac、リドカイン単回皮内投与（足指の脱臼骨折のため）による治療が施行された。Day 422～424（20[redacted]年[redacted]月[redacted]～[redacted]日）、ヒドロモルフォンが頓用静脈内投与された。Day 424～426（20[redacted]年[redacted]月[redacted]～[redacted]日）、ヒドロモルフォンが頓用経口投与された。Day 423～426（20[redacted]年[redacted]月[redacted]～[redacted]日）、裂傷及び擦過傷に対してバシトラシン軟膏が塗布され、静脈血栓塞栓症予防目的にてエノキサパリンが皮下注射された。入院中に理学療法及び作業療法も施行された。なお、Day 422 からは、重篤な有害事象の発現中及び発現後に、prednisone が連日投与された（糖質コルチコイド投与歴の表参照）。Day 425（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、便秘予防目的の docusate sodium 及び Senokot-S 錠も単回経口投与された。翌日、退院となった。

Day 466（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、右上腕骨骨折が回復した。Day 490（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、本剤投与再開となった。重篤な有害事象はいずれも、治験責任医師及び治験依頼者により、本剤と関連なしと判定された。

被験者番号 [redacted]（入院 3）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**全身性強直性間代性発作／大発作痙攣**
重症度：	軽度
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 494*　（フレアアップ時投与期[1]）
詳細：	入院を伴わない痙攣（重要な医学的事象）
補足情報：	身体所見（　Day 494*　）：意識清明で見当識があり、会話、気分及び感情は正常。小脳所見、運動障害、感覚障害なし。発作による損傷なし。
	血液生化学検査（　Day 494*　）：血糖値 108 mg/dL（基準値：70～99）、カルシウム 9.1 mg/dL（基準値：8.9～10.3）。
	バイタルサイン（　Day 494*　）：発熱なし、HR 106 bpm、O_2 飽和度 95%、RR 16 回/分、BP 166/33 mmHg。グラスゴー昏睡尺度スコア 15。
	ECG（　Day 494*　）：洞性頻脈（心拍数 102 bpm）で、他に重大な所見なし。
	X 線画像（胸部）（　Day 494*　）：FOP と一致する広範な異所性骨。心肺の急性経過なし。

[1] 重篤な有害事象の発現は、本剤 20/10 mg のフレアアップ時投与期間中であった。
BP=血圧、bpm=回/分、ECG=心電図、FOP=進行性骨化性線維異形成症、HR=心拍数、RR=呼吸数、SAE=重篤な有害事象

Day 494（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、会議中に失見当識が発現し、軽度の全身性強直性間代性発作が 5 分間持続した。意識を失い、頭部外傷を負わないように他の会議参加者らに支えられながら床に倒れた。発作中に焦点運動活動、無呼吸、失禁は発現しなかった。近くの救急科に搬送された。到着時、発作後の会話困難、脱力、しびれ感及び頭痛はなかったものの、ある程度の錯乱が認め

られた。最近の疾患、睡眠不足、アルコール曝露及び違法薬物曝露の報告はなかった。身体的診察、血液生化学検査、心電図検査、胸部 X 線が施行された（結果は重篤な有害事象の要約参照）。同日（Day 494）、痙攣発作予防目的の生理食塩水が静脈内投与され、レベチラセタムが単回静脈内投与された。一定期間の観察後、安定している（ベースラインの状態）と判断され、予防目的のレベチラセタムを 1 日 2 回服用し、神経専門医による追跡調査を受けるよう指示されて帰宅となった。同日、本事象は回復と判定された。治験薬に対する措置は取られなかった。軽度の全身性強直性間代性発作は、治験責任医師及び治験依頼者により、本剤と関連なしと判定された。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	**パート A**	**パート B**
同意取得：	登録なし	Day -49*
本剤投与：	–	連続投与 1： Day 1*　～　Day 489* フレアアップ時投与 1： Day 490*　～Day 573* 連続投与 2： Day 574*　～Day 628*
試験完了：	–	Day 629*

重篤な有害事象の要約（パート B）	
医師記載用語／基本語：	**嚥下障害（悪化）／嚥下障害**
重症度：	中等度
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 349*　（連続投与期 [1]）
詳細：	機械的開口障害及び FOP に伴う二次的な急性嚥下障害と診断され、嚥下障害悪化のさらなる検査及び治療目的にて他院に移された。
入院日：	Day 350*
退院日：	Day 353*
入院期間：	4
補足情報：	身体所見（　Day 350*　）：頚部は柔軟で、下顎の下側に充実性腫瘤の炎症（発赤は指摘されなかったが、ルードウィッヒ口峡炎に似ているように思われた）及び後頚部の軟部組織の骨化に関連した頚部のこわばりがみられた。 バイタルサイン（　Day 350*　）：HR 85/分、RR 16/分 パルスオキシメトリ：100%（室内気）。 X 線画像（胸部）（　Day 350*　）：誤嚥の疑いが示唆された。肺の急性所見陰性。FOP を示唆する胸壁の両側異所性骨。 CT（頚部）（　Day 350*　）：ルードウィッヒ口峡炎に一致する所見。口腔底全体の広範な軟部組織の腫脹／フレグモーネ。膿瘍の離散を示唆する辺縁明瞭な液貯留なし。後頭部に及ぶ後頚部及び胸郭における広範な軟部組織の骨化。右外側翼突筋の軟部組織の骨化。 身体所見（　Day 351*　）：関節の著明なこわばり及び開口障害。1～2 mm の開口が可能。鼻呼吸困難なし。気道のランドマークは容易に触知可能。顎下領域の右側の方がわずかに大きい腫脹を伴う著しく硬い骨化。 バイタルサイン（　Day 351*　）：HR 92～96 bpm、RR 18～43/分 軟性内視鏡（　Day 351*　）：鼻咽頭、舌根、喉頭蓋、声門上構造正常。四肢

＊新薬承認情報提供時に置換

	可動性の制限。 臨床的嚥下評価（　Day 351*　）：咽頭嚥下障害の疑い、重度の口腔嚥下障害。 ビデオ透視嚥下検査（　Day 352*　）：どの硬さでも梨状窩に溜まった。薄い液体及びネクターを吸引させると、いずれも複数回の侵入がみられた。喉頭蓋谷の残留は薄い液体では軽度、ネクターでは中等度、ペーストとハチミツではいずれも重度であった。梨状窩の残留は、薄い液体では中等度であったが、他の硬さではいずれも重度であった。胸腔内食道のスキャンにて正常な運動性が認められた。軽度の口腔嚥下障害及び中等度から重度の咽頭嚥下障害が指摘され、舌骨喉頭の前方運動なく、気道保護のための喉頭挙上及び喉頭蓋反転はわずかであった。

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 5 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与期間中ではなかった。
BP=血圧、BT=体温、CBC=全血球計算、CT=コンピュータ断層撮影、HR=心拍数、RR=呼吸数、SAE=重篤な有害事象

被験者番号 [redacted] は 10歳以上*男性で、FOP 診断時の年齢は 4 歳であった。重篤な有害事象である中等度の不全失語症が認められた。既往歴には、喘息、てんかん／痙攣発作及び貧血があった。また、1 年前に咀嚼能力を制限する開口障害が認められた。本事象発現時の併用薬には、トリアムシノロン、テルビナフィン、敏感頭皮用洗髪剤、Cetaphil ローションがあった。

Day 349*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、嚥下困難及び顎下の腫脹増大により救急科受診となった。過去 1 ヵ月間にわたり、顎下の軟部組織腫脹、膨満及び硬さが発現し、開口能力が制限された（顎の可動性低下、非重篤な有害事象として報告）。入院前に摂取していたのは、液体及び多少のピューレ状又は軟らかい食品のみであった。摂食量の減少により、過去 6 日間で体重が減少した。また、軽度の疼痛の悪化も認められ、声のこもりの疑い、嚥下困難（嚥下障害、5～7 日間、非重篤な有害事象として報告）、頻回の嚥下による液体摂取後の咳嗽がみられた。呼吸困難、発熱、歯の問題はなかった。評価には、身体所見、全血球計算、電解質評価、パルスオキシメトリ、内視鏡検査、頚部 CT スキャン、胸部 X 線（誤嚥の疑いを示唆）が含まれた。結果の要約は上記の重篤な有害事象の要約表に示した。治療担当医による診断は、機械的開口障害及び FOP に伴う二次的な急性嚥下障害であった。嚥下障害悪化のさらなる検査及び治療目的にて、安定した状態で他院へ転院となった。

Day 351*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、2 回目の身体所見にて顎運動性制限及び右顎下腔の骨化が認められ、軟性内視鏡にて四肢可動性制限が認められた。胸部 X 線にて両側異所性骨形成も認められた（結果は重篤な有害事象の要約表参照）。立位で修正声門越え嚥下法を用いたところ、少量の液体に耐えられた。治療には、経口プレドニゾロン（100 mg）1 日 1 回 2 日間投与後に静注メチルプレドニゾロン 3 日間投与（160 mg から 80 mg に漸減）、ナプロキセン、エノキサパリン、cromolyn が含まれた。退院前、柔らかい食事及び薄い液体に耐えられた。

Day 353*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、本事象が回復し、cromolyn 投与継続、プレドニゾロン漸減（経口シロップ 15 mg/5 mL）、新たな嚥下法の使用を指示されて退院となった。治験薬に対する措置は取られなかった。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、本剤と関連なしと判定された。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	パート A	PVO-1A-203	パート B	パート C
同意取得：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Day -9*	登録なし
本剤投与：	フレアアップ時投与 1： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日 フレアアップ時投与 2： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日	フレアアップ時投与： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日	連続投与 1： Day 1* ～ Day 63* フレアアップ時投与 1： Day 64* ～ Day 147* 連続投与 2： Day 148* ～ Day 237* フレアアップ時投与 2： Day 250* ～ Day 295*	
試験完了：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Day 382*	

重篤な有害事象の要約（パート A）

要約はそのときの入院ごとに分けている。

被験者番号 [redacted] は 8歳以上*白人女性で、HO の最初の確認は 3 歳時であった。20[redacted]年から固有脊髄性ミオクローヌスにより複数回の入院を要した。これらの入院中、消耗性の難治性ミオクローヌスに対して全身麻酔による治療が施行された。パロバロテンプログラム登録前の関連既往歴は広範であり、痙攣発作治療薬などの複数の薬剤に対する過敏症、高血圧、易刺激性の腸／食物過敏症、フレアアップと関連のない悪心、片頭痛、固有脊髄性ミオクローヌス（全身麻酔治療目的での複数回の入院を伴う発作の再発）、痙攣発作、後頚部異痛症、骨減少症、右膝半月板断裂、顎運動制限、頚椎安定目的の頚部への Harrington ロッド留置、高周波による右膝神経アブレーション、不眠症、不安があった。

パート B にて重篤な有害事象が 9 件認められ、5 回の入院に至った。3 件の軽度のフレアアップ（基本語：状態悪化）は、治験責任医師により、本剤と関連があるかもしれないと判定された。筋緊張 2 回（軽度 1 回、中等度 1 回）、軽度のミオクローヌス 2 件、中等度の骨折 1 件、重度の関節痛 1 回は、本剤と関連なしと判定された。各事象は、パート B の叙述のそのときの入院ごとの項に記載している。事象発現時の併用薬には、アセトアミノフェン、アプレピタント、バクロフェン、炭酸カルシウム、ジフェンヒドラミン、ガバペンチン、グラニセトロン、ランソプラゾール、水酸化マグネシウム、モンテルカスト、総合ビタミン剤、ナプロキセン、norgestrel-ethinyl estradiol、オンダンセトロン、リボフラビン、リザトリプタン、simethicone、ジアゼパム、アスピリン、ピラセタム、プロプラノロール、アマンタジン、norgestrel-ethinyl estradiol があった。パート B における糖質コルチコイド投与歴を下表に示す。

＊新薬承認情報提供時に置換

糖質コルチコイド投与歴 – パート B

試験のパート	薬剤名	開始日	終了日	使用理由	レジメン
パート B	Prednisone	Day -9*	Day -7*	フレアアップ予防	漸減（16 mg）
パート B	Methylprednisone	Day 40*	Day 51*	左背部のフレアアップ	50 mg 漸減
パート B	Methylprednisone	Day 52*	Day 56*	右膝のフレアアップ	20 mg 漸減
パート B	Methylprednisone	Day 62*	Day 62*	右股関節のフレアアップ	4 mg
パート B	Methylprednisone	Day 63*	Day 74*	股関節／肩のフレアアップ	20 mg 漸減
パート B	ヒドロコルチゾン	Day 78*	Day 241*	皮膚のレチノイド反応	1%外用、PRN
パート B	Methylprednisone	Day 250*	Day 254*	右大腿のフレアアップ	24 mg 漸減

被験者番号 [redacted]（入院 1）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**右大腿上部・股関節のフレアアップ／状態悪化**
重篤な有害事象発現日：	Day 30*　（連続投与期 [1]）
医師記載用語／基本語：	**左背部のフレアアップ／状態悪化**
重篤な有害事象発現日：	Day 39*　（連続投与期 [1]）
重症度：	両事象とも軽度
治験責任医師による因果関係：	両事象とも関連があるかもしれない
入院日：	Day 398*
退院日：	Day 407*
入院期間：	10
補足情報：	フレアアップに関連する疼痛の管理目的にて入院し、入院中に 2 回目のフレアアップが認められた。 身体所見（　Day 31*　）：筋骨格系の検査では、圧痛及び浮腫陰性であった。 身体所見（　Day 33*　）：右大腿近位外側面の殿部及び右大腿後側の中央～遠位外側に及ぶ圧痛及び腫脹。大腿遠位前側の腫脹及び圧痛。背部の圧痛のない触知可能な筋痙縮。

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 5 mg 1 日 1 回の連続投与期間中であった。
SAE=重篤な有害事象

Day 30*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、右大腿上部及び股関節のフレアアップが認められたが、いずれも軽度であった。治験実施医療機関への来院不可能により、治験実施計画書に規定されたフレアアップ時投与ができなかった。Day 31*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、右下肢痛及び不快感が増強し、自宅での投薬で管理できなかったため、救急科受診となった。初期治療には、静注アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン、メチルプレドニゾロンが含まれた。症状が改善し、ステロイド漸減投与が処方されて退院となった。

Day 33*（20■年■月■日）、重度の筋圧痛、並びに右大腿及び股関節の痙攣を訴えて救急科再受診となった。重度の疼痛及び腫脹により、眠れず、右側に圧力がかけられなかった。過去の損傷、外傷、ミオクローヌスの発現は被験者により否定された。身体所見にて右大腿近位外側面の圧痛及び腫脹が認められ（上記の重篤な有害事象の要約参照）、疼痛管理、並びにさらなる検査及び治療目的にて入院となった。Day 39*（20■年■月■日、入院中）、左背部の軽度のフレアアップが認められた。これに対し、静注ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン及びメチルプレドニゾロンが投与された。Day 42*（20■年■月■日）、退院となった。Day 44*（20■年■月■日）、左背部及び右大腿上部／股関節のフレアアップが回復した。

重篤な有害事象による治験薬に対する措置は取られなかった。フレアアップ発現時は本剤投与期間中であったため、両事象とも、治験責任医師により、本剤と関連があるかもしれないと判定された。治験依頼者は、これらの事象を本剤と関連なしと判定した。

被験者番号■■■■■（入院 2 及び 3）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**筋緊張（背部）／筋緊張**
重症度：	中等度
重篤な有害事象発現日：	Day 254*　（フレアアップ時投与期 [1]）
重症度：	軽度
重篤な有害事象発現日：	Day 254*　（フレアアップ時投与期 [1]）
医師記載用語／基本語：	**ミオクローヌス／ミオクローヌス**
重症度：	軽度
重篤な有害事象発現日：	Day 259*　（フレアアップ時投与期 [1]）
医師記載用語／基本語：	**異所性骨化の骨折と思われる／骨折**
重症度：	中等度
重篤な有害事象発現日：	Day 267*　（フレアアップ時投与期 [1]）
治験責任医師による因果関係：	全事象が関連なし
入院日：	Day 255*
退院日：	Day 271*
入院期間：	17
補足情報：	背部の中等度の筋緊張及び下肢の軽度の筋緊張により入院。入院中の骨折と思われた。
	身体所見（　Day 261*　）：関節可動域低下。頚周囲の筋肉組織に触知可能な筋痙縮。手、前腕部及び足にミオクローヌス。
	X 線画像（骨盤）（　Day 268*　）：両側大腿骨（左半骨盤部と架橋形成）近位周囲に広範な HO。形成異常様の大腿骨頭及び臼蓋窩。右大腿骨寛骨臼関節の関節内の物体。描出された腰椎及び仙腸関節の骨性癒合あり、骨折なし。

[1] 重篤な有害事象の発現は、本剤 20/10 mg のフレアアップ時投与期間中であった。
HO=異所性骨化、SAE=重篤な有害事象

Day 249*（20■年■月■日）、右膝及び股関節のフレアアップが認められた。翌日、過去に本剤への忍容性が不良であったため、1 日投与量が減量（10 mg）され、本剤のフレアアップ時投与が

開始された。Day 254*（Flare-up Day 5、20■年■月■日）、両下肢に軽度の筋緊張、背部に中等度の緊張が認められた。翌日、救急科受診となり、軽度のミオクローヌスのコントロール目的にて入院となった。初期治療には、静注トリヘキシフェニジル、ジフェンヒドラミン、ロラゼパム及びアセトアミノフェンが含まれた。Day 259*（20■年■月■日）、筋緊張の両事象とも回復したが、後遺症としてミオクローヌスが認められた。

Day 261*（20■年■月■日）、後頚部に拍動感、頭痛、顔面に膨満、手に運動増加、四肢可動域低下、両下肢にミオクローヌス発作の持続が認められた。同日、状態悪化により、より積極的な疼痛管理である全身麻酔及びメチルプレドニゾロン静脈内投与目的にて University of California San Francisco Hospital（UCSF）に移された。

Day 263*（20■年■月■日）、本剤のフレアアップ時投与が中断され、トリヘキシフェニジル、ジフェンヒドラミン及びパラセタモールによる治療が開始された。Day 266*（20■年■月■日）、3時間の全身麻酔及びメチルプレドニゾロン漸減投与（50 mg）が施行された。同日、ミオクローヌスが回復した。

回復及び病院の通常の手順に従った疼痛管理目的にて、麻酔後 48 時間にわたり入院が継続された。このとき（Day 267*、20■年■月■日）、ベッドの移動中、当該被験者に破裂するような感覚があり、破裂音が聞こえた。直ちに、右股関節及び脇腹部位の腫脹及び圧痛を伴う右股関節痛の感覚が生じた。紅斑の徴候は認められなかった。徴候及び症状から、既存の HO 病変の骨折又は損傷が示唆された。Day 268*（20■年■月■日）、しかしながら骨盤 X 線画像では骨折が認められなかった（上記の重篤な有害事象の要約参照）。治療には、リドカインパッチ、ジクロフェナク外用ゲルが含まれた。Day 271*（20■年■月■日）、右股関節の圧痛は軽度と、かなり良好な状態で退院となった。退院時診断には、ミオクローヌス、右股関節痛、FOP、片頭痛、消化不良、便秘、月経抑制、骨減少症があった。翌日、本剤 10 mg のフレアアップ時投与が再開された。骨折の事象は持続していた。

事象はいずれも、治験責任医師及び治験依頼者により、本剤と関連なしと判定された。本剤に対する措置は取られなかった。

被験者番号 ■■■■■（入院 4）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**ミオクローヌス／ミオクローヌス**
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 290*　（フレアアップ時投与期 [1]）
医師記載用語／基本語：	**右股関節のフレアアップ／状態悪化**
治験責任医師による因果関係：	関連があるかもしれない
重篤な有害事象発現日：	Day 290*　（フレアアップ時投与期 [1]）
重症度：	両事象とも軽度
入院日：	Day 296*
退院日：	Day 302*
入院期間：	7

補足情報：	X 線画像（骨盤及び胸部）（ Day 296* ）：骨折所見なし。肺は清明で、胸水、気胸なし。

[1] 重篤な有害事象の発現は、本剤 20/10 mg のフレアアップ時投与期間中であった。
SAE=重篤な有害事象

Day 250*（20■年■月■日）、被験者番号 ■■■■■ は、パート B にて 2 回目のフレアアップに対する治療を開始したが、このときの 1 日投与量は、過去に忍容性不良であったことからを 10 mg に減量していた。Day 277*（20■年■月■日）、有害事象である皮膚乾燥及び頭部の腫瘤により投与量が 5 mg 1 日 1 回に減量された。いずれも非重篤で、治験責任医師により軽度かつ本剤と関連あり（それぞれ、明らかに関連あり、関連があるかもしれない）と判定された。2 週間後の Day 290*（20■年■月■日）、重度の右股関節痛、骨盤痛、呼吸困難及びミオクローヌスが認められた。Day 295*（20■年■月■日）、ミオクローヌスにより本剤投与が永続的に中止された。

Day 296*（20■年■月■日）、入院となり、同日、軽度のミオクローヌス及び軽度の右股関節のフレアアップの治療目的にて UCSF に移された。その後の骨盤及び胸部 X 線画像にて所見は認められなかった（上記の重篤な有害事象の要約参照）。Day 299*（20■年■月■日）、静注アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン及び全身麻酔による治療が開始された。同日、ミオクローヌスが回復した。Day 302*（20■年■月■日）、退院となった。Day 339*（20■年■月■日）、右股関節のフレアアップが回復した。

ミオクローヌスは、治験責任医師及び治験依頼者により、本剤と関連なしと判定された。右股関節のフレアアップは、治験責任医師により関連があるかもしれないと判定された。

被験者番号 ■■■■■（入院 5）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**右股関節痛の悪化／関節痛**
重症度：	重度
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 302* （非投与期 [1]）
入院日：	Day 306*
退院日：	Day 347*
入院期間：	42
補足情報：	身体所見（ Day 306* ）：後頚部の傍脊柱筋に筋痙縮。

[1] 重篤な有害事象発現時に本剤の投与はなかった。
SAE=重篤な有害事象

前回の重篤な有害事象（ミオクローヌス、状態悪化）による入院での退院後の Day 302*（20■年■月■日）、右股関節痛の悪化及び胸部絞扼感を伴う頚部の軽度のミオクローヌス（非重篤な有害事象として報告）が認められた。Day 306*（20■年■月■日）、後頚部及び右下肢の筋痙縮、並びに背部痛の悪化、持続する右股関節痛のほか、筋痙縮に関連する息切れ／胸部絞扼感により近くの救急科受診となった。身体所見にて後頚部の傍脊柱筋に筋痙縮が認められた。静注アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン及び albuterol が投与された。疼痛及びミオクローヌスの管理

目的にて UCSF に転院となった。その後の治療には、静注アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン、リドカイン、ジクロフェナクパッチ、バクロフェン、ガバペンチン、ジアゼパム、ブプレノルフィン、刺鍼法、マッサージ、アミトリプチリンが含まれた。当初は、フェンタニル（静注及びパッチ）も投与された。しかしながら、フェンタニルはミオクローヌスを悪化させる可能性があると医師が考えたため、入院中に中止された。主治医の内分泌科医と相談の上、ホスピスケアに移行となった。

Day 336*（20■年■月■日）、末梢挿入型中心静脈カテーテル（PICC）及び恥骨上尿カテーテルの留置、並びに全身麻酔とメチルプレドニゾロン漸減が施行された。Day 340*（20■年■月■日）、関節痛が回復した。Day 347*（20■年■月■日）、退院となり、自宅にてホスピス治療を受けるため近医を受診する予定となった。Day 382*（20■年■月■日）、移動の問題、基礎疾患の悪化及び潜在的な臨床治療の制限により、試験中止となった。

関節痛は、治験責任医師及び治験依頼者により、本剤と関連なしと判定された。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 ■■■■■

試験の要約	パート A	パート B	パート C
同意取得：	20■年■月■日	Day 1*	20■年■月■日
本剤投与：	フレアアップ時投与： 20■年■月■日～ 20■年■月■日	連続投与 1： Day 1* ～ Day 347* Day 372* ～ Day 406*	連続投与 1： 20■年■月■日～■月■日
		フレアアップ時投与： Day 407* ～ Day 490*	フレアアップ時投与（及び多数の介入）： 20■年■月■日～20■年■月■日 20■年■月■日～20■年■月■日 連続投与 2： 20■年■月■日～20■年■月■日 フレアアップ時投与 2*： 20■年■月■日～20■年■月■日 連続投与 3： 20■年■月■日～20■年■月■日 20■年■月■日～20■年■月■日 フレアアップ時投与 3： 20■年■月■日～20■年■月■日 連続投与 4： 20■年■月■日～20■年■月■日
		連続投与 2： Day 491* ～ Day 512*	
試験完了：	20■年■月■日	Day 513*	

重篤な有害事象の要約（パート A）

重篤な有害事象の報告なし。

重篤な有害事象の要約（パート B）

要約はそのときの入院ごとに分けている。

被験者番号[redacted]は10歳以上*男性で、HOの最初の確認は8歳時であった。パートBにて重度の転子間骨折により1回入院した。既往歴には、幽門筋層切開及び耳チューブ挿入、耳感染、上気道感染、咳嗽、薬物過敏症、高血圧、閉塞性肺疾患、ジルベール症候群、近視があった。併用薬には、xipamide、モンテルカスト、トラマドール、イブプロフェンがあった。試験期間を通じて、フレアアップ及び他の適応症に対して糖質コルチコイドが何度も投与された（糖質コルチコイド投与歴の要約表参照）。

糖質コルチコイド投与歴

試験のパート	薬剤名	開始日	終了日	使用理由	レジメン
パートA	Prednisone	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	左円筋のフレアアップ	100 mg 1日1回
パートA	Prednisone	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	左縫工筋のフレアアップ	漸減（110 mg）
パートB	Prednisone	Day 405*	Day 418*	右肩のフレアアップ	漸減（110 mg）
パートB	ヒドロコルチゾン（1%外用）	Day 506*	Day 510*	詳細不明	BID
パートB	Prednisone	Day 506*	Day 511*	転子間骨折	50 mg
パートC	メチルプレドニゾロン	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	左転子間骨折	50 mg
パートC	Prednisone	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	左転子間骨折	300 mg
パートC	Prednisone	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	左転子間骨折	漸減（90 mg）
パートC	Prednisone	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	左股関節のフレアアップ	漸減（440 mg）
パートC	Prednisone	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	右前腕のフレアアップ	漸減（550 mg）
パートC	Prednisone	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	左股関節のフレアアップ	110 mg
パートC	Prednisone	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	左股関節のフレアアップ	400 mg
パートC	Prednisone	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	左股関節のフレアアップ	90 mg
パートC	Prednisone	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	左股関節のフレアアップ、左大腿痛	漸減（400 mg）
パートC	Prednisone	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	右腕のフレアアップ	漸減（440 mg）
パートC	Prednisone	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	右肘のフレアアップ	漸減（550 mg）
パートC	Prednisone	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	右肘のフレアアップ、右手のしびれ感と腫脹	漸減（40 mg）
パートC	Prednisone	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	胸部のフレアアップ	漸減（220 mg）

＊新薬承認情報提供時に置換

糖質コルチコイド投与歴

試験のパート	薬剤名	開始日	終了日	使用理由	レジメン
		■日	■日		
パートC	Prednisone	20■年■月■日	20■年■月■日	予防	漸減（400 mg）
パートC	Prednisone	20■年■月■日	20■年■月■日	右手首／手のフレアアップ	漸減（400 mg）
パートC	Prednisone	20■年■月■日	20■年■月■日	右手首の腫脹	漸減（440 mg）
パートC	Prednisone	20■年■月■日	20■年■月■日	右膝のフレアアップ	漸減（440 mg）
パートC	Prednisone	20■年■月■日	20■年■月■日	右膝のフレアアップ	漸減（440 mg）
パートC	Prednisone	20■年■月■日	20■年■月■日	右膝のフレアアップ、左前腕痛	漸減（350 mg）
パートC	Prednisone	20■年■月■日	20■年■月■日	右膝のフレアアップ	200 mg 1日1回

BID=1日2回（1回塗布）

被験者番号 ■■■■■（入院1）

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**左転子間骨折／大腿骨骨折**
重症度：	重度
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 506*　（連続投与期[1]）
入院日：	Day 507*
退院日：	Day 521*
入院期間：	15日間
補足情報	バイタルサイン（ Month 16* ）：BP 141/83 mmHg、BT 36.6°C、HR 91、RR 16/分、O_2飽和度 100%
	臨床検査値（ Day 514～515* ）：カルシウム 8.6/8.3 mg/dL、HCT 37.1/38.0、HGB 12.9/13.1 g/dL
	X線画像（胸部）（ Day 511* ）：骨構造との重なりがあり、左中肺の評価に制限があるも明確な肺硬化なし。胸水、明らかな気胸なし。心縦隔影に変化はなく、骨格異形成が再度示された（前回の評価は Day 506* ）。
	X線画像（大腿骨）（ Day 511* ）：中等度に転位し、屈折した左転子間骨折。左股関節の脱臼。左寛骨臼の骨リモデリングを伴う大腿骨頭及び頚部の異形成。FOPと一致する左大腿内側の直線的な石灰化（長さ21 cm、前回の Day -35* のCTスキャンでは約17 cm）。左大腿骨内側遠位の骨幹端に皮質から生じ、膝関節とは反対の方向を向いた、長さ約4 cmの十分に皮質化した骨の有茎性の突出物（OCの可能性あり）。膝蓋骨内側部及び三分膝蓋骨部の内側の上極にHO。膝関節滲出液なし。
補足情報の続き	X線画像（大腿骨）（ Day 515* ）：前回の検査後に、解剖学的アライメント法で長尺髄内釘及び遠位インターロッキングスクリューを転子間骨折部位に通し、人工左大腿骨頭・髄質が留置されている。ハードウエア合併症及び新規骨折所見なし。左大腿上部の術後軟部組織腫脹及びガス。両側大腿骨近位の異形成。右股関節の重度の関節裂隙狭小化。軟骨下硬化。右関節裂隙内に複数の円形の石灰化陰影を伴う骨リモデリング（二次性滑膜OCの可能性が高い）。FOPと一致する左大腿内側軟部組織の直線的な石灰化。OCの

	可能性がある、左大腿骨内側遠位の骨幹端の骨の突出物に変化なし。 CT（下肢）（ Day 572* ）：内固定され、前回の検査後に治癒した左転子間骨折及び周辺の広範な HO。FOP に関連する遠位スクリュー周辺の仮骨。

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 5 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与期間中ではなかった。
BP=血圧、BT=体温、CT=コンピュータ断層撮影、FOP=進行性骨化性線維異形成症、HCT=ヘマトクリット、HGB=ヘモグロビン、HO=異所性骨化、HR=心拍数、OC=骨軟骨腫、RR=呼吸数

Day 506（20■年■月■日）、階段にて転倒し、重度の股関節痛の感覚が生じ、手術を要する左股関節の転位型の転子間骨折に至った。骨折の安定化には髄内釘を使用すること、また、損傷及び手術では HO 形成リスクが高いことが整形外科医により予測された。転倒時は本剤 5 mg 1 日 1 回連続投与期間中であった。医師により、HO 予防目的にて本剤連続投与の維持が検討されたが、皮膚事象により創傷治癒が妨げられるおそれが懸念された。そのため、Day 506～511（20■年■月■日～20■年■月■日）に prednisone 100 mg が漸減された。また、治療には、断続的な悪心に対するオンダンセトロン、不安に対するロラゼパムも含まれた。Day 506（20■年■月■日）、しかしながら、左大腿骨転子下の転位型の閉鎖骨折との診断を受け、連続投与が中断されたが、その 2 日後の Day 508* に投与再開となった。Day 511（20■年■月■日）、胸部及び大腿骨の X 線画像にて多数の所見が認められた（上記の重篤な有害事象の要約参照）。同日、静脈 ketorolac による治療が施行された。

Day 513（20■年■月■日）、パート B を完了し、パート C に移行した。パート C の Day 3（20■年■月■日）、上記の重篤な有害事象の要約表に概説のとおり、大腿骨 X 線にて異形成、骨軟骨腫など、追加所見が認められた。また、左大腿骨転子間の閉鎖粉砕骨折、左大腿骨転子下の閉鎖骨折及び左大腿骨転子下の転位型の閉鎖骨折も指摘された。同日、手術（左髄内釘）が施行され、その後安定した状態で術後病棟への入院となった。疼痛は当初、集学的疼痛療法及び疼痛チームの受診／管理によってコントロールされた。追加治療には、予防目的の通常の術後抗生物質、深部静脈血栓予防目的のアセチルサリチル酸、経口オキシコドン、静注ヒドロモルフォン、セレコキシブ、メチルプレドニゾロン 50 mg の単回 IV 投与、prednisone（■月■～■日に 100 mg の漸減）が含まれた。

退院日であるパート C の Day 9（20■年■月■日）、疼痛は良好にコントロールされ、神経学的に安定しており、左大腿骨転子間の閉鎖粉砕骨折は残るも、かなり良好な状態で退院となった。意識清明かつ見当識があり、明らかな苦痛が認められず、問題なく室内気で呼吸しており、通常の食事を摂取していた。活動制限があったが、左下肢に体重を掛けることができた。退院時の薬剤には、アセトアミノフェン、アスピリン、バクロフェン、ビサコジル、炭酸カルシウム、セチリジン、ジフェンヒドラミン、docusate sodium、ガバペンチン、ヒドロキシジン、ランソプラゾール、メラトニン、総合ビタミン剤、オンダンセトロン、オキシコドン、ポリエチレングリコール、センナ、simethicone、prednisone、albuterol、モンテルカスト、セレコキシブ、levalbuterol、メトプロロール、トラマドール、ゾレドロン酸があった。追跡調査を要する結果待ちの検査や臨床検査値異常はなかった（重篤な有害事象の要約参照）。

Day 572* 、下肢 CT スキャンが施行された（上記の要約表参照）。 Day 572* 、本事象は回復したが、後遺症として HO 及び可動性の低下が認められた。骨折は、治験責任医師及び治験依頼者により、本剤と関連なしと判定された。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	パート A	パート B	パート C
同意取得：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Day -2*	登録なし
本剤投与：	未投与	フレアアップ時投与 1： Day 1* ～Day 86*	
	–	フレアアップ時投与 2： Day 231* ～Day 263*	
試験完了：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Day 372*	
重篤な有害事象の要約（パート A）			
要約はそのときの入院ごとに分けている。			

被験者番号 [redacted] は 8歳以上*女児で、HO が最初に確認されたのは 2 歳時であった。重篤な有害事象である軽度の胃腸炎、嘔吐及び下痢が認められたため、PVO-1A-202 試験パート A にて 1 回の入院となった。

既往歴には、胃腸出血、貧血、側弯症、乳様突起炎、成長障害、経鼻胃管挿入、失神、難聴、僧帽弁逸脱、心雑音、意図しない体重減少、うつ病、不正咬合、尿失禁、筋肉減少症、脚長差（右下肢の方が短い）、不安、腎結石症、喘息、末梢腫脹があった。重篤な有害事象発現時の併用薬には、アセトアミノフェン、サルブタモール、ケトプロフェン、オキシコドン、モンテルカスト、マクロゴールがあった。追加併用薬は叙述内に示す。糖質コルチコイド製剤には、PVO-1A-201 試験期間中の大腿痛及びフレアアップに対するデキサメタゾン及び prednisone、並びにパート B での両側下肢の腫脹、フレアアップ及び呼吸不全に対する prednisone があった（下記の糖質コルチコイド投与歴参照）。

糖質コルチコイド投与歴

試験	薬剤名	開始日	終了日	使用理由	レジメン
パート A	なし	–	–	–	–
パート B	Prednisone	Day 2*	Day 11*	左股関節のフレアアップ	漸減（45 mg）
パート B	ヒドロコルチゾン	Day 14*	Day 88*	皮膚刺激	1%外用、PRN
パート B	Prednisone	Day 84*	Day 93*	左股関節のフレアアップ	漸減（45 mg）
パート B	Prednisone	Day 172*	Day 175*	両下肢の腫脹	–
パート B	Prednisone	Day 231*	Day 240*	左の股関節及び膝のフレアアップ	–

糖質コルチコイド投与歴

試験	薬剤名	開始日	終了日	使用理由	レジメン
パートB	Prednisone	Day 264*	継続中	FOP	–
パートB	Prednisone	Day 350*	Day 359*	呼吸不全	–
パートB	Prednisone	Day 370*	継続中	左股関節のフレアアップ	–

パートBにて重篤な有害事象が5件認められ、2回の追加入院に至った。この入院は、1回目が血尿及び腹痛（いずれも軽度）、2回目がパラインフルエンザ感染、呼吸不全及び誤嚥（いずれも重度）によるものであった。これらの事象の叙述は、そのときの入院ごとに分けている。

被験者番号 [redacted]（入院1）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**血尿／血尿**
重篤な有害事象発現日：	Day 80*　（フレアアップ時投与期）
医師記載用語／基本語：	**腹痛／腹痛**
重篤な有害事象発現日：	Day 85*　（フレアアップ時投与期）
治験責任医師による因果関係：	両事象とも関連なし
入院日：	Day 86*
退院日：	Day 89*
入院期間：	4日間
補足情報：	尿検査（　Day 83*　）：潜血陽性（多量）。
	身体所見（　Day 86*　）：体温37.0°C。左下腹部に触診による圧痛があり、腹部全体に複数の硬い部分あり。腸雑音正常。腹部軟で、膨満なく、全体に広範な軽度の圧痛。
	臨床検査値（　Day 86*　）：BUN 13 mg/dL。クレアチニン0.3 mg/dL。尿潜血3+。RBC数100超。白血球数0～4。無定形結晶及び三リン酸塩結晶多数。
	腎超音波検査（　Day 86*　）：安定していると思われる腎臓下極の単純嚢胞（過去の検査にて後向きにみられたもの）。濃縮尿、膀胱又は感染を示す可能性のある膀胱内のエコー源となるデブリ。腎結石症及び水腎症の所見なし。
	身体所見（　Day 87*　）：腹部軟で、左右上腹部に軽度の圧痛。外性器は正常様。尿道入口及びおむつの血液陰性。両側とも側腹部痛なし。
	身体所見（　Day 89*　）：腸雑音正常。腹部軟で、膨満なく、全体に広範な軽度の圧痛。

BUN=血中尿素窒素、RBC=赤血球、SAE=重篤な有害事象、WBC=白血球

Day 83*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、左股関節のフレアアップのための規定来院時、嘔吐、腹部不快感、縞状に血液が混じる粘液、過去1回［Day 80*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）］のおむつへの出血の訴えがあった。同日、血尿の診断となった。自宅での初期治療には、詳細不明の経鼻胃管からの輸液が含まれた。Day 83*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、尿検査にて潜血陽性であった。腹痛は48時間かけて軽減し、嘔吐の再発や血便はなかったと治験責任医師により報告された。Day 85*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、帰宅準備中に腹痛及び左側腹部痛が再発した。

Day 86*（20■年■月■日）、間欠性の腹痛の訴えが続き、救急外来受診となった。身体的診察、臨床検査での評価、腎超音波検査が施行された（結果は重篤な有害事象の要約表）。治療には輸液ボーラス投与が含まれた。同日、さらなる評価及び治療目的にて入院となり、本剤のフレアアップ時投与は中断された。Day 87*（20■年■月■日）、治療を担当した泌尿器科医による2回目の身体的診察が施行されたところ、軽度の腹部症状が認められた（重篤な有害事象の要約表参照）。Prednisone、オキシコドン、アセトアミノフェン、オメプラゾール、スクラルファートによる治療が施行され、腹部に温湿布が貼付された。Day 89*（20■年■月■日）、最終的な身体所見にて軽度の症状のみが認められた（重篤な有害事象の要約表参照）。同日、腎臓科、泌尿器科及び疼痛管理クリニックによる追跡調査目的の診察が予定され、退院となった。Day 103*（20■年■月■日）、血尿が回復した。Day 177*（20■年■月■日）、腹痛が回復した。フレアアップ時投与は再開されなかったが、Day 101*（20■年■月■日）に左股関節のフレアアップが回復した。両事象とも、治験責任医師及び治験依頼者により、本剤と関連なしと判定された。

被験者番号 ■■■■■（入院 2）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**パラインフルエンザ感染／パラインフルエンザウイルス感染**
重篤な有害事象発現日：	Day 263*　（フレアアップ時投与期 [1]）
医師記載用語／基本語：	**呼吸不全／呼吸不全**
重篤な有害事象発現日：	Day 268*　（非投与期 [2]）
医師記載用語／基本語：	**誤嚥事象／誤嚥**
重篤な有害事象発現日：	Day 325*　（非投与期 [2]）
重症度：	全事象が重度
治験責任医師による因果関係：	全事象が関連なし
入院日：	Day 264*
退院日：	Day 707*
入院期間：	444 日間
補足情報：	パラインフルエンザウイルス感染検査陽性により入院となった。その結果、永続的な本剤投与中止となった。感染の後遺症は呼吸不全であった。

[1] 重篤な有害事象の発現は、本剤 20/10 mg のフレアアップ時投与期間中であった。
[2] 重篤な有害事象発現時に本剤の投与はなかった。
SAE=重篤な有害事象

Day 229*（20■年■月■日）、左の股関節及び膝にフレアアップが認められた。Day 231*（20■年■月■日）、フレアアップ時投与が開始された。Day 263*（20■年■月■日）、咳嗽が発現し、翌朝、嘔吐と発熱（体温不明）が認められた。翌日、パラインフルエンザ陽性となり、その後、さらなる検査及び静注アセトアミノフェンによる治療目的にて入院となった。入院当日に本剤のフレアアップ時投与が永続的な中止となった。追加併用薬には、albuterol、ケトプロフェン、アセトアミノフェン、ガバペンチン、ポリエチレングリコールがあった。

Day 268*（20■年■月■日）、重度の呼吸不全への進行が認められ、挿管及び人工呼吸器装着となった。4 日後の Day 272*（20■年■月■日）、パラインフルエンザ感染は回復したが、後遺症である呼吸不全により集中治療室に移された。Day 306*～314*（20■年■月■～■日）、肩甲骨部の褥瘡性潰瘍（ Day 271* から持続中の軽度の非重篤な有害事象）に対して静注セフトリアキソンによる治療が施行された。その後、抜管が試みられた（日付不明）。Day 325*（20■年■月■日）、しかしながら、重度の誤嚥事象が認められ、再挿管となり、入院期間が延長された。同日、誤嚥の事象が回復した。

Day 350*（20■年■月■日）、換気を離脱できず、気管切開が施行された。その後、呼吸不全に対して prednisone 45 mg による薬物療法が施行され（ Day350* ～352*）、10 日かけて漸減された。漸減中の Day 356*（20■年■月■日）、人工呼吸器関連の肺炎（軽度の非重篤な有害事象として記録）に対して詳細不明の静注抗生物質が投与され、Day 363*（20■年■月■日）に回復した。気管切開部痛に対して静注セレコキシブ投与も開始された。Day 357*（20■年■月■日）、左股関節のフレアアップ治療目的にてモンテルカスト及びパミドロン酸の投与が開始された。翌日、プレドニゾロン（46 mg 1 日 1 回）が追加された。

Day 372*（20■年■月■日）、FOP 悪化により移動及び治験実施医療機関での評価が困難となったこと、並びに本剤と他の薬剤との潜在的相互作用により投与可能性が限定されたことにより試験中止となった。 Day 707* 、退院となった。パラインフルエンザ感染、誤嚥事象及び呼吸不全は、治験責任医師及び治験依頼者により、本剤と関連なしと判定された。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 ■■■■■

試験の要約	パート A	パート B	パート C
同意取得：	20■年■月■日	Day 1*	20■年■月■日
本剤投与：	未投与	フレアアップ時投与 1： Day 1* ～ Day 84* フレアアップ時投与 2： Day 108* ～ Day 192*	フレアアップ時投与： 20■年■月■日～■月■日 フレアアップ時投与 2*： 20■年■月■日～20■年■月■日
試験完了：	20■年■月■日	Day 636*	
重篤な有害事象の要約（パート A）			
重篤な有害事象の報告なし。			

被験者番号 ■■■■■ は 8歳以上*女児で、FOP の最初の確認は 1 歳時であった。フレアアップから悪化した重度の右膝痛が認められた。既往歴には、季節性アレルギー、異常な体重減少、難聴、発疹、右大腿外側の腫瘤、仙腸骨炎があった。右膝のフレアアップに対する本剤投与を本事象発現の約 3 週間前に完了していた［最終投与は Day 84（20■年■月■日）］。併用薬には、ラニチ

＊新薬承認情報提供時に置換

ジン、イブプロフェン、ワセリン、モンテルカストがあった。糖質コルチコイド投与歴の要約を下表に示す。

糖質コルチコイド投与歴

試験	薬剤名	開始日	終了日	使用理由	レジメン
パート A	Prednisone	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	左腕痛	漸減（40 mg）
パート A	Prednisone	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	右尺骨部痛	漸減（40 mg）
パート B	プレドニゾロン	Day -4*	Day -4*	右膝のフレアアップ	42 mg

被験者番号 [redacted]（入院）

重篤な有害事象の要約（パート B）

医師記載用語／基本語：	**右膝痛（フレアアップによる）の増悪／状態悪化**
重症度：	重度
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 107*　（非投与期[1]）
入院日：	Day 107*
退院日：	Day 111*
入院期間：	5 日間
補足情報：	フレアアップにより重度に悪化した右膝痛により入院となった。 身体所見（　Day 107*　）：股関節及び膝関節に熱感及び紅斑なし。 X 線画像（右股関節）（　Day 107*　）：骨化した腰筋の転位骨折。 身体所見（　Day 111*　）：右膝及び右股関節の触診にて軽度の軟部組織腫脹及び圧痛が認められ、明らかな腫脹及び紅斑なし。 CT スキャン（右下肢）（　Day 111*　）：過去の CT スキャン（Day 83*）で HO を通り、右腸骨筋に及ぶ非転位型の横骨折を確認。

[1] 重篤な有害事象発現時に本剤の投与はなかった。
CT=コンピュータ断層撮影、SAE=重篤な有害事象

Day 103（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、右膝に、腫脹、こわばり感及び疼痛の症状を伴う 2 回目のフレアアップが認められた。Day 107（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、イブプロフェンではコントロール不能となった過去 3 日間の右股関節痛及び膝痛の悪化により受診となった。不眠症及び疼痛による摂食量減少の訴えもあった。最近の損傷、疾患、アレルギー反応は被験者により否定された。初期治療は、prednisone 1 日 1 回 15 日間漸減投与［Day 105（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の 30 mg から Day 125（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の 15 mg まで］であった。

Day 107（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、さらなる検査及び治療目的にて入院となった。入院中の右股関節 X 線画像にて、骨化した腰筋の転位骨折（非重篤な有害事象として報告）が認められた。骨折が疼痛の原因である可能性が高いと治療担当医により判断されたが、治験責任医師によると、疼痛は右膝の 2 回目のフレアアップの結果であり、骨折は偶発的所見であると判断された。治療担当医により、新たな骨化又は感染の懸念が報告されたが、身体所見にて股関節及び膝関節に熱感及び紅斑はないことが示された（重篤な有害事象の要約表参照）。本事象の治療には、モルヒネ、

オキシコドンが含まれた。Day 108（20■年■月■日）、治験実施計画書に規定された本剤12.5 mg 1日1回のフレアアップ時投与が開始された。

Day 111（20■年■月■日）、右下肢のCTスキャンにて右腸骨筋に及ぶHOの新たな横骨折が確認された（重篤な有害事象の要約表参照）。同日、本事象が回復し、オキシコドン投与中止が予定され、退院となった。本剤に対する措置は取られなかった。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。

PVO-1A-202試験：被験者番号 ■■■■■

試験の要約	パートA	パートB	パートC
同意取得：	20■年■月■日	Day -332*	20■年■月■日
本剤投与：	未投与	フレアアップ時投与： Day 1* ～ Day 84* 連続投与： Day 91* ～Day 213*	連続投与1： 20■年■月■日～20■年■月■日 フレアアップ時投与1： 20■年■月■日～20■年■月■日 連続投与2： 20■年■月■日～20■年■月■日 20■年■月■日～20■年■月■日 フレアアップ時投与2： 20■年■月■日～20■年■月■日 連続投与3： 20■年■月■日～20■年■月■日 フレアアップ時投与3： 20■年■月■日～20■年■月■日 連続投与4： 20■年■月■日～20■年■月■日 フレアアップ時投与4： 20■年■月■日～20■年■月■日 連続投与5： 20■年■月■日～20■年■月■日
試験完了：	20■年■月■日	Day 214*	20■年■月■日

重篤な有害事象の要約（パートA、B、C）

要約はそのときの入院ごとに分けている。

被験者番号■■■■■は8歳以上*女児で、HOの最初の確認は2歳時であった。重篤な有害事象がパートAで3件、パートBで5件、パートCで1件発現し、9回の入院に至った。既往歴には、フレア

＊新薬承認情報提供時に置換

アップと関連のない拘束性呼吸不全、胸郭拡張性低下、胸郭奇形（先天性漏斗胸）、関節可動性低下（両腕）、喘息性気管支炎の頻発、褥瘡、皮膚脆弱性があった。

パートBではさらに重篤な有害事象が5件認められ、その内訳は、気管支炎1件、胃炎1件、肺炎1件、インフルエンザ2件であった。各事象で1回ずつの入院となった。最初の3件の重篤な有害事象である中等度の気管支炎、中等度のインフルエンザ、及び軽度の胃炎は、約1ヵ月の内に発現し（発現日：　Day -324*　～　Day -291*　）、この間に本剤の投与はなかった。これらの事象発現中の併用薬には、フルチカゾン及びサルブタモール、アムホテリシンB（～　Day -321*　）があった。次に発現した重篤な有害事象である軽度の肺炎の発現も非投与期間中であった。重篤な有害事象である2回目のインフルエンザの発現は、本剤連続投与期間中であった。各事象の詳細はそのときの入院ごとに記載している。重篤な有害事象はいずれも、治験責任医師及び治験依頼者により、本剤と関連なしと判定された。パートBの糖質コルチコイド投与歴を下表に示す。

糖質コルチコイド投与歴 – パートB

薬剤名	開始日	終了日	使用理由	レジメン
プレドニゾロン	Day -320*	Day -311*	気管支炎	-
Prednisone	Day -299*	Day -286*	インフルエンザ誘発性喘息クリーゼの予防	-
プレドニゾロン	Day 65*	Day 80*	右肘のフレアアップ	-
Prednisone	Day 125*	Day 126*	A型インフルエンザ	-

被験者番号 [redacted]（入院1）

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**気管支炎悪化／気管支炎**
重症度：	中等度
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day -324*　（非投与期[1]）
入院日：	Day -319*
退院日：	Day -316*
入院期間：	4日間
補足情報：	その後、慢性拘束性呼吸不全と感染に伴う二次的な呼吸不全の治療目的にて小児科に入院となった。 同施設から、気管支炎は気管支炎による喘息クリーゼであり、急性呼吸不全に至ったとの報告があった。急性呼吸不全は新たな重篤な事象とはみなされなかった。 O_2飽和度（自宅）（Month -10*）：78% 身体所見（　Day -319*　、小児救急治療室にて）：両肺底部の断続性ラ音（大部分が右）、右の軽微な喘鳴。治療継続目的にて入院となった。 RR=32/分、HR=126/分、O_2飽和度=84%（環境空気、O_2 0.2 L/分投与中は89%）。

	身体所見（Month -10*、小児観察室での所見）：無力症、わずかに努力性呼吸を伴う多呼吸、頻回の乾性咳嗽、両肺の肺胞呼吸音正常かつ対称的、副雑音及び喘鳴なし、心雑音なし。腹部検査にて特記すべき所見なし。

[1]重篤な有害事象発現時に本剤の投与はなかった。
HR=心拍数、RR=呼吸数、SAE=重篤な有害事象

Day -324* 、咳嗽及び発熱が発現した。翌日、治療担当医により気管支炎と診断され、albuterol吸入液（Ventolin）、pristinamycinによる治療が施行された。Day -319* 、持続性の咳嗽、無力症及び自宅測定のO_2飽和度78%により、さらなる検査目的にて小児救急科受診となった。身体所見にて肺の断続性ラ音及び喘鳴が認められた（重篤な有害事象の要約表参照）。その後、慢性拘束性呼吸不全と感染に伴う二次的な呼吸不全の治療目的にて小児科に入院となった。非侵襲的換気で夜間に飽和度低下が複数回認められたことを考慮し、小児観察室に移され、そこで多数の呼吸器症状を呈した（重篤な有害事象の要約表参照）。

画像検査にて肺炎が除外された。標準治療である非侵襲的人工換気による治療が施行された。飽和度が80%を超えるよう酸素療法が開始された。薬物療法には、Ventolin、pristinamycin、イブプロフェン、プレドニゾロン（10日間にわたる40 mg漸減投与）、オメプラゾールがあった。当初、喀痰が困難であり、運動学療法士による介助及び間欠的陽圧呼吸を要し、粘液が減少した。Day -317* まで酸素を要し、必要に応じて非侵襲的人工換気が施行された。翌日のDay -316* 、喘息による気管支炎との診断にて退院となり、10日間のpristinamycin投与継続が提言された。退院時の追加処方には、プレドニゾロン漸減、サルメテロール／フルチカゾン（Seretide）、オメプラゾール、パラセタモール、プロバイオティクス（Ultra Levure）があった。Day -306* 、本事象は回復したが、後遺症として疲労及び咳嗽が認められた。

本事象発現前に本剤投与はなく、治験薬に対するその後の措置は取られなかった。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、本剤と関連なしと判定された。

被験者番号 [redacted]（入院2）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**A型インフルエンザ／インフルエンザ**
重症度：	中等度
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day -299* （非投与期[1]）
詳細：	気管支炎による入院の退院以降、気管支うっ血の残存に伴う持続的な咳嗽が連日認められ、pristinamycin投与中止後に悪化した。インフルエンザ、並びに気管支炎及び喘息に伴う慢性拘束性呼吸不全の診断となった。
入院日：	Day -298*
退院日：	Day -295*
入院期間：	4日間
補足情報：	バイタルサイン及び臨床検査所見（ Day -298* ）：BT=38.7°C、HR=160/分、O_2飽和度=90%、インフルエンザ検査陽性。

	肺聴診（ Day -298* ）：右肺尖部に呼吸音低下、広範な歯擦音、呼気抑制、右下葉にある程度のラ音。両側の気管支ラ音。

[1] 重篤な有害事象発現時に本剤の投与はなかった。
BT=体温、HR=心拍数、SAE=重篤な有害事象

前回の事象の気管支炎による入院からの Day -316* の退院以降、気管支うっ血残存に伴う持続的な咳嗽が連日認められ、pristinamycin 投与中止後に悪化した。Day -299* 、咳嗽が悪化した。Ventolin が投与されるも改善は一時的に過ぎなかった。その後、小児救急科受診となり、そこでプレドニゾロン 40 mg 及び Ventolin が投与された。症状は回復せず、頻回の咳嗽、喘鳴、酸素飽和度 86%、発熱 39.3°C が認められた。急性呼吸不全の管理目的にて転科（詳細不明）となった。インフルエンザ誘発性喘息クリーゼ予防目的のプレドニゾロン 40 mg 1 日 1 回の投与が Day -296* まで継続された。

Day -298* 、疲労、咳嗽及び発熱により入院となった（重篤な有害事象の要約表のバイタルサイン及び臨床検査所見参照）。検査時、会話可能であったが、胸骨下痛、剣状突起症候群及び多呼吸を伴う呼吸困難が認められた。肺聴診にて多数の所見が認められた（重篤な有害事象の要約表参照）。心不全の所見はなかった。同日、インフルエンザ検査陽性であった。インフルエンザ、並びに気管支炎及び喘息に伴う慢性拘束性呼吸不全の診断となった。初期管理には、Ventolin 及びアトロベント（イプラトロピウム）、pristinamycin が含まれた。入院直後に解熱した。追加治療には、オセルタミビル、フルチカゾン、オメプラゾールが含まれた。Ventolin 及びコルチコイド療法により経過良好であった。当該被験者の状態が急速に改善した。Day -295* 、退院となった。しかしながら、本事象は持続していた。退院時の治療計画には、オセルタミビル継続、Ventolin 及び Seretide の維持、コルチコイド療法、抗生物質療法が含まれた。Day -295* ～Day -286* 、インフルエンザ誘発性喘息クリーゼの予防目的にてプレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回が投与された。徐々に回復が認められた。Day -286* 、本事象は回復したが、疲労は Day -280* まで持続した。

本事象発現前に本剤投与はなく、治験薬に対するその後の措置は取られなかった。インフルエンザは、治験責任医師及び治験依頼者により、本剤と関連なしと判定された。なお、インフルエンザからの回復中の Day -291* に重篤な有害事象である胃炎が認められ、同日から 2 日間の再入院となった。本事象の叙述は以下のとおりである。

被験者番号 [redacted]（入院 3）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**胃炎／胃炎**
重症度：	軽度
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day -291* （非投与期 [1]）
詳細：	前述のインフルエンザからの回復中に激しい急性腹痛が認められた。再入院となった。

入院日：	Day -291*
退院日：	Day -289*
入院期間：	3 日間
補足情報：	身体所見（ Day -291* ）：閉塞、嘔吐、発熱なし。呼吸不全の徴候、関連する頭痛、明け方の発汗なし。軽微な多呼吸を伴う呼吸窮迫の徴候なし。聴診は清明であった。 飽和度：92%～94% 腹部検査（ Day -291* ）：主に右腸骨窩と右脇腹の片側の腹痛が認められるも硬結なし。腹部軟。 身体所見（ Day -290* ）：右脇腹痛及び季肋部痛。触診にて腹部軟。筋性防御は認められないが、曲線又はすじの様なものが指摘され、当該被験者が気付いたのは数日前であった。疼痛は主に臥位で認められ、立位又は歩行時には軽減した。疼痛時に「カチッ」という音が聞こえた。 X 線画像（腹部）（ Day -290* ）：鼓脹、過剰なガスが認められた。

[1] 重篤な有害事象発現時に本剤の投与はなかった。
SAE=重篤な有害事象

前述のインフルエンザからの回復中の Day -291* 、重篤な有害事象である激しい急性腹痛が認められた。翌日、再入院となった。救急治療室での検査にて、閉塞、嘔吐、発熱は認められず、関連する頭痛も認められなかった。その後、腹部検査が施行された（詳細な結果は重篤な有害事象の要約参照）。当初、パラセタモール及びコデインによる治療が開始されたため、嘔吐が生じた。トラマドールによる治療に変更したところ、効果が認められた。なお、治療中も、以前の事象によるインフルエンザ誘発性喘息の予防目的にてプレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回投与が継続された。その他の併用薬には、フルチカゾン、pristinamycin、Ventolin、オセルタミビル、fungizone、オメプラゾールがあった。

明確にすること。試験の概要表によると、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にパート A が開始され、パート A での本剤投与はなかった。

本事象発現前に本剤投与はなく、治験薬に対するその後の措置は取られなかった。胃炎は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。

被験者番号 [redacted]（入院 4）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**肺炎／肺炎**
重症度：	軽度
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day -24* （非投与期 [1]）
入院日：	Day -23*
退院日：	Day -10*
入院期間：	14 日間
補足情報：	身体所見（ Month -1* ）：肺聴診清明。痰を伴わない湿性咳嗽あり。髄膜徴候、泌尿器障害なし。呼吸困難症状の訴えあり。右腸骨窩痛は低酸素血症・高炭酸ガス血症又は肺炎のいずれかによるものと治験責任医師により指摘さ

	れた。フレアアップの併発は治験責任医師により除外された。 入院時検査（ Month -1* ）： 肝機能検査正常、O_2飽和度 91%（酸素療法 1 L/分時）、電解質正常。 好中球増加（28,000/mm^3）及び CRP ピーク値 280 mg/L を主な特徴とする著明な白血球増多を伴う炎症症候群。 感染スクリーニング陰性（喀痰細菌培養、尿中の細胞・細菌検査、上咽頭培養）。 超音波検査（ Day -23* ）：腎結石なし。虫垂は描出されなかったが、虫垂炎症状は認められず。 コンピュータ断層撮影（腹部及び骨盤）（ Day -22* ）：腎結石症、虫垂炎、腹膜炎（腹膜滲出液なし）及び胆石の徴候なし。右基底部の実質の condensation が認められたため、肺炎の診断となった。

[1] 重篤な有害事象発現時に本剤の投与はなかった。
CRP=C-反応性蛋白、SAE=重篤な有害事象

Day -24*（20■年■月■日）、筋性防御を伴わない右腸骨窩の急性疼痛、胆汁嘔吐 1 回、38.5°C の発熱が認められた。約 1 週間前の Day -32*（20■年■月■日）には有害事象である軽度の腹痛が認められ、本剤と関連なしと判定されて同日に回復していた。前日の Day -25* には治験薬と関連のない事象である軽度の口腔ヘルペスも認められ、2 日後に回復した。右腸骨窩痛は低酸素血症・高炭酸ガス血症又は肺炎のいずれかによる症状と治験責任医師により指摘された。鼻咽喉炎を伴う湿性咳嗽が数日間前に認められた。フレアアップの併発は治験責任医師により除外された。パラセタモール及びトラマドールによる治療にて症状緩和は得られなかった。Day -23*（20■年■月■日）、さらなる検査及び治療目的にて小児青年科に入院となった。

モルヒネによる入院治療が開始され、状態が改善した。しかしながら、低酸素血症及び発熱が持続し、腹痛、咳嗽及び呼吸困難を伴っていた。入院時検査にて好中球数高値が認められ、超音波画像検査結果は正常であった。身体的診察も施行された（重篤な有害事象の要約表参照）。臨床精密検査にて著明な白血球増多を伴う考慮すべき炎症症候群が認められた。電解質に関する精密検査及び肝機能検査は正常であった。

Day -22*（20■年■月■日）、腹部・骨盤コンピュータ断層撮影が施行されたところ、最終的に肺炎の診断となった（重篤な有害事象の要約表参照）。さらに、慢性呼吸不全、血液及び粘液が認められない水性下痢を伴う腹痛、口腔カンジダ症と診断された。治療には、パラセタモール、pristinamycin、アモキシシリン、プレドニゾロン、サルブタモールが含まれた。高炭酸ガス血症の予防目的にて保存的酸素療法（飽和度目標値を日中 85%超とし、飽和度が 94%を超えた場合は酸素投与を中止）が施行された。なお、入院中の Day -19*（20■年■月■日）に非重篤かつ軽度の口腔真菌感染が認められたが、Day -10*（20■年■月■日）に回復した。

Pristinamycin の経験的抗生物質投与から 48 時間後、著明な無力症を伴う最高 39°C の発熱を呈した。咳嗽は改善せず、呼吸困難状態が持続し、酸素を要した。感染症専門医の提言により、治療が pristinamycin から静注セフトリアキソンとクラリスロマイシンの併用に切り替えられた。その後、急速な改善、炎症マーカーの低下、解熱がみられ、酸素療法は不要となった。咳嗽は消退し、酸素飽和度は正常となった。炎症症候群の徴候は回復した。その後、治療がアモキシシリン

に切り替えられた。Day -10*（20■年■月■日）、肺炎が後遺症なく回復した。腹痛は 48 時間後に回復した。

肺が脆弱な状態にあることを考慮し、本事象は「典型的な肺炎」であることが治験責任医師により指摘された。発症は初めてではなく、後遺症には至らなかった。本事象発現前に本剤投与はなく、治験薬に対するその後の措置は取られなかった。肺炎は、治験責任医師及び治験依頼者により、本剤と関連なしと判定された。

被験者番号 ■■■■■（入院 5）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**A 型インフルエンザ／インフルエンザ**
重症度：	中等度
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 104*　（連続投与期 [1]）
入院日：	Day 105*
退院日：	Day 124*
入院期間：	20 日間
補足情報：	ICU 臨床検査（ Month 3* ）：FVC 19%、HR 130/分、RR 30/分、O_2 飽和度：1 L の O_2 投与下 91%、睡眠中 40%～50%。 肺聴診にて両側歯擦様ラ音及び多少の低音性連続性ラ音が認められ、全身状態良好。

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 5 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与期間中ではなかった。
FVC=努力肺活量、ICU=集中治療室、HR=心拍数、RR=呼吸数、SAE=重篤な有害事象

被験者番号 ■■■■■ は当初、Day 1*（20■年■月■日）～Day 84*（20■年■月■日）に下部脊椎及び腹部のフレアアップに対して本剤が投与された。Day 91*（20■年■月■日）、本剤 5 mg 1 日 1 回の連続投与が開始された。約 2 週間後の Day 104*（20■年■月■日）、中等度の A 型インフルエンザ感染が発現した。

前日に発現した発熱性症候群及び 48 時間前に発現した呼吸代償不全により、小児病院救急部門の受診となった。その後の Day 105*（20■年■月■日）、低酸素血症及び発熱により入院となった。身体的診察にて両側歯擦様ラ音及び呼気延長が認められた。酸素飽和度は 82%（室内気）であった。ウイルス PCR 検査にてインフルエンザ陽性であった。オセルタミビルが投与された。その後 2 日間で、発熱及び低酸素血症が軽減した。この間、睡眠中に 75%への飽和度低下が複数回発現したが、酸素摂取に反応せず、その後、小児集中治療室に移された。

到着時の臨床検査にて体温は 37.2°C であった（重篤な有害事象の要約表参照）。陽圧呼吸法による呼吸療法（Alpha 200）が施行され、酸素換気量が増加（高炭酸ガス血症予防目的、酸素投与量は最大 1.5 L/分）するも、睡眠中の酸素飽和度低下が持続した。無呼吸及び重度の夜間の飽和度低下の際には、刺激による覚醒も行われた。抗生物質で短期間カバーされた後に経口副腎皮質ステロイド療法が開始され、非侵襲的換気パラメータが変更されて、吸気気道陽圧 16～22 cm H_2O、呼吸数 16 回/分、安全な 1 回換気量 300 mL に設定された。その後、夜間の飽和度低下回数が減少した。換気量低下時には、夜間の O_2 飽和度（平均：89%）及び CO_2 分圧（平均 pCO_2：

68 mmHg）が何度も測定された。入院中の治療には、アモキシシリン、Seretide、Ventolin、プレドニゾロンが含まれた。当該被験者の状態は改善したが、Day 117*（20■年■月■日）を過ぎてから、喘息症状によりインフルエンザ症状が悪化し、Ventolin 投与を要した。

Day 124*（20■年■月■日）、インフルエンザが回復し、退院となった。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、本剤と関連なしと判定された。治験薬に対する措置は取られなかった。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 ■■■■■

試験の要約	パート A	パート B	パート C
同意取得：	登録なし	Day -1*	20■年■月■日
本剤投与：		連続投与： Day 1* ～ Day 581*	連続投与 1*： 20■年■月■日～20■年■月■日 20■年■月■日～20■年■月■日 フレアアップ時投与 1： 20■年■月■日～20■年■月■日 連続投与 2： 20■年■月■日～20■年■月■日 フレアアップ時投与 2： 20■年■月■日～20■年■月■日 連続投与 3： 20■年■月■日～20■年■月■日
試験完了：		はい（ Day 582* ）	はい（20■年■月■日）

*パート C での投与中断：20■年■月■日～20■年■月■日

被験者番号 ■■■■■ は 8歳以上*（登録時の年齢）女性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）の最初の確認は 2 歳時であった。パート B にて重篤な有害事象が 1 件、パート C にて重篤な有害事象が 3 件認められた。関連既往歴には、先天性外反母趾、先天性外反母趾手術、進行性の関節制限、虫垂炎、虫垂炎手術（ソル・メドロール投与下）、胃食道逆流、肺活量の制限、異所性骨化の骨折（右手首）、うつ病発現時の発作、消化性潰瘍疾患、抑うつ気分、起立性低血圧、開口障害、意図しない体重減少、下肢静止不能症候群（複数回）、左肘痛、腎結石があった。パート A では投与基準を満たすフレアアップが認められなかったため、本剤の投与はなかった。PVO-1A-204 試験期間中の本剤初回投与は Day 1* であった。

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**左膝の異所性骨化／骨外性骨化**
重症度：	中等度
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 298* （連続投与期 [1]）
詳細：	左膝の中等度の HO により入院
入院日：	Day 298*
退院日：	Day 301*

入院期間：	4 日間
補足情報：	CT（ Month 10* ）：膝内の骨化
	CT（　 Day 312*　 ）：左膝関節部内の骨化
	CT（　 Day 401*　 ）：膝内の骨化持続

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 5 mg 1 日 1 回の連続投与期間中であった。
CT=コンピュータ断層撮影、SAE=重篤な有害事象

1 回目の入院は、左膝の中等度の HO によるものであった。本事象発現前の 298 日間は本剤連続投与期間中であった。併用薬には、etoricoxib、カルボキシメチルセルロース／グリセリン点眼剤、ランソプラゾール、カルボマー、デスロラタジン、ブデソニド、ケトプロフェン、プレガバリン、ヒドロキシジンがあった。また、以下に要約するように、ステロイド療法の治療歴もあった。

糖質コルチコイド投与歴 – パート B

薬剤名	開始日	終了日	使用理由	レジメン
ベクロメタゾンプロピオン酸エステル	Day 121*	Day 129*	気管支炎	400 µg QID
メチルプレドニゾロン	Day 133*	Day 136*	咳嗽による背部痛	漸減（120 mg）IV
プレドニゾロン	Day 187*	Day 189*	鼻咽頭炎	50 mg 1 日 1 回
プレドニゾロン	Day 275*	Day 276*	咳嗽	60 mg 1 日 1 回
ブデソニド	Day 281*	Day 306*	咳嗽	200 µg QID（吸入）
メチルプレドニゾロン	Day 343*	Day 347*	右頚腕の神経痛	–

IV=静脈内、QID=1 日 4 回

Day 123（20■年■月■日）以降、膝の HO による左膝痛の訴えがあった。Day 273（20■年■月■日）に施行された磁気共鳴画像にて浮腫が確認され、膝内の骨化はコンピュータ断層撮影法にて発見された（重篤な有害事象の要約表参照）。疼痛が併発し、増悪が複数回みられた。Day 298（20■年■月■日）、重度の左膝痛により入院となった。膝の屈曲は 50°で、可動性が大きく制限されていることが、主治医により指摘された。それまでにフレアアップ症状は認められていなかったが、左膝関節部内の異所性骨化の診断が確定された。治療には、ケトプロフェン、パラセタモール、メトクロプラミド、エソメプラゾールが含まれた。Day 301（20■年■月■日）、疼痛がわずかに軽減して退院となった。左膝の慢性疼痛及び可動性障害が持続していることから、骨化は後遺症があり治癒不能であるため、本事象はおそらく回復しないことが、治験責任医師により指摘された。

退院後の Day 315（20■年■月■日）～Day 344（20■年■月■日）、NSAID 投与が継続され、プレドニゾロン 80 mg が漸減投与された。AE である軽度の頚腕症候群の治療目的にて静注メチルプレドニゾロン 120 mg 1 日 1 回 5 日間投与（Day 344～348）への切替え後、経口プレドニゾロン 10 mg 1 日 1 回投与［～Day 358（20■年■月■日）］が再開された。しかしながら、急性疼痛が持続した。Day 401（20■年■月■日）、再施行された CT スキャンにて膝内の骨化の持続が認められた。

Day 519（20■年■月■日）、本事象は回復したが、後遺症として慢性疼痛及び膝の可動性低下が認められた。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、本剤と関連なしと判定された。治験薬に対する措置は取られなかった。

パートC

PVO-1A-202 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	パート A	パート B	パート C
同意取得：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Day -21*
本剤投与：	フレアアップ時投与 1： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	連続投与 1： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	連続投与*： Day 1* ～ Day 41* Day 45* ～ Day 59*
	フレアアップ時投与 2： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	フレアアップ時投与 1： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	フレアアップ時投与*： Day 297* ～ Day 330*
	フレアアップ時投与 3： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	連続投与 2： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 フレアアップ時投与 2： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 連続投与 3： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	
試験完了：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Day 437* に中止

* 投与中断：投与中断は、Day 42* ～ Day 44* の 3 日間、Day 60* ～ Day 296* 、Day 331* ～であった。

被験者番号 [redacted] は 10歳以上*男性（登録時の年齢）で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）の最初の確認は 2 歳時であった。パート C にて入院に至った重篤な有害事象が 4 件認められ、その内訳は、胃腸管閉塞に関連した事象 2 件、蜂巣炎及びブドウ球菌性敗血症各 1 件であった。関連既往歴には、臍径ヘルニア、皮膚癌（基底細胞）、臍径部ヘルニア修復、左肩の骨端線のアブレーション、胃食道逆流、疼痛（全身）、アレルギー性鼻炎、両側下肢浮腫、皮膚癌（悪性黒色腫）、皮膚癌（扁平上皮細胞）、高コレステロール血症、喘息、足の嵌入爪（左第 1 趾）、尿蛋白があった。

本剤の初回投与は Day -1324* であった。重篤な有害事象発現直前の投与は、パート C の Day 41*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であり、重篤な有害事象の発現当日であった。重篤な有害事象である小腸閉塞発現時に投与継続中であった関連併用薬は、フルチカゾン+ビランテロール、皮膚軟化剤、保護剤であった。

パート C にて重篤な有害事象発現の 3 ヵ月以内に使用された副腎皮質ステロイドの要約は以下のとおりである。

糖質コルチコイド投与歴

試験のパート	薬剤名	開始日	終了日	使用理由
パート C	Prednisone	Day 214*	Day 217*	右手首のフレアアップ
パート C	Prednisone	Day 270*	Day 271*	左肩のフレアアップ
パート C	Prednisone	Day 295*	Day 298*	右大腿のフレアアップ
パート C	Prednisone	Day 308*	Day 311*	右大腿のフレアアップ
パート C	Prednisone	Day 312*	Day 321*	右大腿のフレアアップ

被験者番号 [redacted]（入院 1）

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**右嵌頓臍径ヘルニアによる小腸閉塞／小腸閉塞**
重症度：	重度
重篤性の基準：	入院
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 41*　（連続投与期 [1]）
入院日：	Day 41*
退院日：	Day 45*
入院期間：	5 日間
補足情報：	身体所見（　Day 41*　）：右上腹部の圧痛を除き正常。疼痛スケール 7/10。
	臨床検査（　Day 41*　）：WBC 19.3×10^9/L（RR：4.5～11）、好中球 88.9%（RR：50～65）、リンパ球 6%（RR：30～40）、BUN 27 mg/dL（RR：6～20）、ALP 283 U/L（RR：42～121）、ブドウ糖 119 mg/dL（RR：70～110）、総蛋白 8.9 g/dL（RR：6.7～8.2）、Hb 15 g/dL（RR：14～18）。
	バイタルサイン（　Day 41*　）：BP 155/100 mmHg、HR 111 bpm、BT 99.3°F、MAP 118.3 mmHg、呼吸数 20 回/分、O_2 飽和度 94%。
	超音波検査（腹部）（　Day 41*　）：体形及び当該被験者の状態による制限あり。胆石症が認められた。
	X 線画像（胸部）（　Day 41*　）：左側腹部の経鼻胃管先端は胃体部内にある可能性が高く、胃が横隔膜ヘルニア内に陥入し、左胸部内の結腸及び左肺底部の無気肺が指摘された。
	身体所見（　Day 42*　）：所見として、腸雑音減弱、腹部膨満、下腹部に触診による圧痛があった。バイタルサイン：BT 99.6°F、HR 101～120 bpm、呼吸数 14～18 回/分、BP 133/77～163/106 mmHg、O_2 飽和度 93%～99%、MAP 100 mmHg。
	身体所見（　Day 43*　）：腸雑音減弱、腹部膨満、下腹部の触診による圧痛。バイタルサイン：BT 98.3～100°F、HR 99～104 bpm、呼吸数 16～20 回/分、BP 118/75～167/94 mmHg、O_2 飽和度 93%～95%、MAP 112 mmHg。
	X 線画像（小腸）（　Day 43*　）：小腸閉塞の所見なし。
	身体所見（　Day 44*　）：消化管診察所見として、腸雑音減弱、腹部硬、下腹部に触診による圧痛があった。バイタルサイン（2018 年 7 月 26 日）：BT 98.5～99.8°F、HR 102～106 bpm、呼吸数 16～18 回/分、BP 123/66～157/85 mmHg、O_2 飽和度 92%～97%、MAP 99 mmHg。
	X 線画像（胸部）（　Day 44*　）：左側腹部の経鼻胃管先端は胃体部内にある可能性が高く、胃が横隔膜ヘルニア内に陥入し、再び左胸部内の結腸が指摘され、左肺底部の無気肺は持続するもわずかに改善した。

	CT（腹部及び骨盤）（ Day 41* ）：小腸の右鼠径ヘルニア内への脱出に関連する小腸閉塞に一致する所見。大きな右鼠径ヘルニア内に陥入した小腸は長く、小腸の 2 箇所がヘルニア内に陥入。小腸のヘルニアに近い部分は拡張し、液体が充満。右鼠径ヘルニア入口部に閉塞起点あり。遊離液なく、腸の隣接部に明らかな腸壁肥厚及び索状変化の指摘なし。 身体所見（ Day 45* ）：腸雑音活発、腹部軟、右鼠径管に沿った軽微な圧痛、右鼠径ヘルニアは部分的に還納可能、左側のヘルニアは容易に還納可能。バイタルサイン：BT 99.1°F、HR 99 bpm、BP 163/99 mmHg、RR 18 回/分、O_2 飽和度 94%、MAP 121 mmHg。 臨床検査（ Day 45* ）：WBC 8.9×10^9/L（RR：4.5～11）、Hb 12.9 g/dL に低下（RR：14～18）、リンパ球 12.9%（RR：30～40）、BUN 13 mg/dL（RR：6～20）、ブドウ糖 81 mg/dL（RR：70～110）、総蛋白：8.9 g/dL（RR：6.7～8.2）、ALP 283 U/L（RR：42～121）。

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 5 mg 1 日 1 回の連続投与期間中であった。
ALP=アルカリホスファターゼ、BP=血圧、BT=体温、BUN=血液尿素窒素、bpm=回/分、Hb=ヘモグロビン、HR=心拍数、MAP=平均動脈圧、SAE=重篤な有害事象、WBC=白血球

Day 41*（20■年■月■日、試験のパート C での治験薬初回投与から 41 日後かつ直近の治験薬投与当日）、救急治療室到着時に軽度の便秘、桃色の血痰、右上腹部痛（腰部に放散）が認められた。到着前、嘔吐 1 回を伴う排便があった。その後、当該被験者より多少の放屁が報告され、上腹部中央の疼痛が持続した。検査時の被験者による疼痛評価は 7/10 であった。下痢は当該被験者により否定され、発熱は認められなかった。最初の身体所見は正常であった。臨床検査結果異常のうち、白血球（WBC）数、好中球、血液尿素窒素（BUN）、ブドウ糖、総蛋白及びアルカリホスファターゼは増加、リンパ球数は減少がみられた（要約表参照）。腹部超音波検査、胸部 X 線が施行された（要約表参照）。同日、重度の小腸閉塞により安定した状態での入院となった。入院当日、医師によりヘルニア還納が試みられたが成功しなかった。手術のリスクが高いため保存的治療が施行され、経鼻胃管が挿入された。 Day 41* ～ Day 42* 、静注（IV）モルヒネが頓用投与された。ヘルニアが触知され、部分的に還納可能と思われた。当該被験者の状態が複雑であったことから、小腸閉塞の回復の試みとして経鼻胃管による減圧の継続が提言された。嘔吐治療目的にてオンダンセトロンが投与された。

翌日の Day 42*（20■年■月■日）、治験薬投与が中断された。悪心症状は改善したものの、依然として腹痛（疼痛スケール 2/10）の訴えがあり、主に体位性で FOP に関連していた。放屁の報告はなかった。消化管診察にて追加所見が認められた（要約表参照）。胃食道逆流性疾患に対するパントプラゾール投与が開始され、4 日間（～ Day 45* ）継続された。Day 43*（20■年■月■日）、身体的診察及び小腸 X 線が施行された（要約表参照）。放屁が認められ、腹痛の訴えはなかった。非手術的管理に対する反応は良好で、経鼻胃管による減圧が継続された。

Day 44*（20■年■月■日）、胸部 X 線画像にて左側腹部の経鼻胃管先端は胃体部内にある可能性が高く、胃が横隔膜ヘルニア内に陥入し、左胸部内の結腸が再度指摘され、左肺底部の無気肺は持続するもわずかな改善が認められた。治験責任医師による横隔膜ヘルニア所見の同意は得られなかった。悪心及び腹痛が改善した。以前挿入された経鼻胃管が抜去され、介護食へと進んだが、耐えることができた。放屁が持続した。

Day 45*（20■年■月■日）、食事に耐えられ、著明な腹痛なく、腸機能は良好で、頻脈は減少傾向にあり、疼痛及びバイタルサインの持続的改善がみられた（要約表参照）。脱水、中等度の喘息、FOP、閉塞を伴う右側鼠径ヘルニア、白血球増加症、小腸閉塞、閉塞を伴うも壊疽は認められない片側鼠径ヘルニアとの診断にて退院となった。エソメプラゾール、フルチカゾン・ビランテロール、ロラタジン、オメプラゾール、prednisone、並びに疼痛又は発熱に対するアセトアミノフェン、アセトアミノフェン・コデイン及びジクロフェナクの投与継続が当該被験者に指示された。投与再開許可を得るまでの腫瘍壊死因子薬及び本剤の投与中止が当該被験者に指示され、ヘルニアバンドが支給された。

Day 45*（20■年■月■日）、重篤な有害事象（小腸閉塞）が回復し、退院となった。この重篤な有害事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。治験薬投与は Day 42*（20■年■月■日）に中断され、Day 45*（20■年■月■日）に再開された。

被験者番号 ■■■■■（入院 2）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**小腸閉塞／小腸閉塞**
重症度：	重度
重篤性の基準：	入院
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 272*　[1]
入院日：	Day 272*
退院日：	Day 280*
入院期間：	9 日間
補足情報：	Day 272*　：BP 152/101 mmHg、HR 119 bpm、呼吸数 16 回/分。WBC 数 25.0×10^9/L（RR：4.5～11.0）、Hb 15.4 g/dL（RR：14.0～18.0）、ヘマトクリット 48.5%（RR：60.0～54.0）、BUN 26 mg/dL（RR：6～20）、クレアチニン 0.9 mg/dL（RR：0.5～1.2）。 Day 280*　：BP 132/61 mmHg、HR 106 bpm、呼吸数 18 回/分、BT 98°F。WBC 9.3×10^9/L、Hb 11.6 g/dL、ヘマトクリット 36.4%、BUN 12 mg/dL、クレアチニン 0.7 mg/dL。

[1] 重篤な有害事象発現時に本剤の投与はなかった。
BP=血圧、BT=体温、BUN=血液尿素窒素、bpm=回/分、Hb=ヘモグロビン、HR=心拍数、SAE=重篤な有害事象、RR=基準範囲、WBC=白血球

Day 59*（20■年■月■日）、重篤な有害事象である小腸閉塞発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象発現の 30 日以内に投与された併用薬は、prednisone（糖質コルチコイド投与歴の表参照）、albuterol、デュロキセチン塩酸塩、ロラタジン、ジクロフェナク、（amoxicillin trihydrate、クラブラン酸カリウム）、（ピペラシリンナトリウム、タゾバクタムナトリウム）、オメプラゾール、アセトアミノフェン／コデイン、acetaminophen-hydrocodone、アセトアミノフェン、クエン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、塩化カリウム、benzocaine、menthol ergocalciferol、オンダンセトロンであった。

重篤な有害事象発現時に投与継続中であった関連併用薬は、フルチカゾン+ビランテロール、フルチカゾン・サルメテロール、オンダンセトロン、ヒドロモルフォンであった。

Day 272*（20■年■月■日、試験のパートCでの治験薬初回投与から271日後かつ直近の治験薬投与から213日後）、救急治療室到着時に悪心、嘔吐（褐色嘔吐）（入院の10時間前に発現）、腹痛が認められた。発熱は当該被験者により否定された。同日、重度の小腸閉塞により入院となった。事象発現時に治験薬投与はなかった。

入院後に施行された腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンにて小腸閉塞が認められ、transition pointが右鼡径ヘルニアに位置する可能性が高かった。治験責任医師により、右鼡径ヘルニア嵌頓が確認され、小腸閉塞の一因である可能性が高いことが指摘された。ヘルニア全体が撮影されていなかったため、臨床的相互関係を示すことが提言された。左鼡径ヘルニアに腸の一部が陥入していた。手術のリスクが高いため保存的治療が施行された。減圧目的にて経鼻胃（NG）管が挿入され、絶食下におかれた。Day 273*（20■年■月■日）までに放屁が認められた。翌日のDay 274*（20■年■月■日）、腹部及び骨盤CTにてガスによる小腸の膨張は認められなかった。前回のCTとの比較にて大腸ガスの増加が認められ、これらの所見から、腸閉塞の軽快が示唆された。Day 275*（20■年■月■日）及びDay 276*（20■年■月■日）の小腸の一連のX線にて腸閉塞の所見は認められなかった。NG管の機能に関して臨床的相互関係を示すことが提言された。Day 276*（20■年■月■日）に施行された胸部X線にて左残存肺の大部分に及ぶ浸潤影又は無気肺の発現が認められたが、横隔膜の上昇により縮小した。胃内部にあると思われたNG管は左心後方に上昇していた。Day 276*（20■年■月■日）、非重篤な中等度の誤嚥性肺炎が記録され、治験責任医師により関連なしと判定された。Day 277*（20■年■月■日）、クエン酸マグネシウム、誤嚥性肺炎に対してゾシン（ピペラシリン／タゾバクタム）による治療が施行された。咳嗽を伴う低グレードの発熱（100.5°F）が発現した。培養陰性で増殖は認められなかった。Day 277*（20■年■月■日）に施行された腹部超音波検査にて軽度の非重篤な有害事象である胆石症が認められたが、治験薬と関連なしと判定され、急性胆嚢炎の超音波検査所見はなく、肝臓像から脂肪症又は他の肝細胞疾患が示唆された。同日、NG管がクランプされたが、その後のDay 278*（20■年■月■日）に抜去された。Day 279*（20■年■月■日）、誤嚥性肺炎に対してオーグメンチン、小腸閉塞の事象に対してacetaminophen-hydrocodoneによる治療が施行された。退院時に柔らかい食事に耐えられ、腹部の膨満は軽減され、圧痛はなかった。Day 280*（20■年■月■日）、軽度の有害事象である低マグネシウム血症が発現し、治験薬と関連なしと判定され、硫酸マグネシウムが投与された（単回投与）。追加治療には、ヒドロモルフォン、ビサコジル、アセトアミノフェン、オンダンセトロン、クエン酸マグネシウム、塩化カリウム、Cepacol咽喉痛用トローチ剤（NG管によるもの）が含まれた。Prednisoneは、投与開始が最近であったため、漸減することなく完全に中止された。同日のDay 280*（20■年■月■日）、アモキシシリン・クラブラン酸の投与中に退院となり、1～2週間後にかかりつけ医による追跡調査を受けるよう当該被験者に指示された。退院時診断にはFOP、閉塞を伴う右側鼡径ヘルニアがあった。誤嚥性肺炎の事象により入院期間が延長されることがなかったため、誤嚥性肺炎は重篤の基準を満たさないことが治験責任医師により指摘された。同日、有害事象である誤嚥性肺炎が回復した。

Day 280*（20■年■月■日）、小腸閉塞の事象が回復した。この重篤な有害事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。本事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

被験者番号 ■■■■■（入院 3）

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**蜂巣炎（両下肢）／蜂巣炎**
重篤性の基準	入院
治験責任医師による因果関係：	おそらく関連あり
重篤な有害事象発現日：	Day 330*　（フレアアップ時投与期 [1]）
医師記載用語／基本語：	黄色ブドウ球菌性敗血症／ブドウ球菌性敗血症
治験責任医師による因果関係：	関連があるかもしれない
重篤な有害事象発現日：	Day 331*　（フレアアップ時投与期 [1]）
重症度：	両事象とも重度
重篤性の基準	入院
入院日：	Day 331*
退院日：	Day 345*
入院期間：	15 日間
補足情報：	バイタルサイン（　Day 331*　）：BT 99°F、血圧 144/84 mmHg、HR 124 bpm、RR 18 bpm、酸素飽和度 95%。臨床検査：診断結果にて WBC 数増加 13.5×10^9/L（RR：4.5～11.0）上昇、Hb 12.8 g/dL（RR：14.0～18.0）、乳酸値上昇 2.40 mmol/L、好中球 77.8%（RR：50～65）、リンパ球 14.2%（RR：30.0～40.0）、総蛋白 9.0 g/dL、ALP 163 単位/L、AST 36 単位/L、血液培養にて黄色ブドウ球菌陽性の判明後、入院となった。 ECG（　Day 332*　）：洞性頻脈、左房拡大の疑い、右軸偏位、左室肥大、T 波異常（下壁虚血と考えられる）。臨床検査結果にて Hb 11.4、ヘマトクリット 37.6。 血液培養（　Day 334*　）：5 日後に細菌増殖なし。 胸部 X 線（　Day 335*　）：左肺底部に持続性のコンソリデーション及び少量の胸水が認められるも、わずかに改善した可能性あり。軽度の右肺底部に無気肺あり。左胸壁及び肩に慢性変形あり。胸腰椎のハードウエアは、変化はないが、全体が撮像されていると思われた。臨床検査：WBC 6.9×10^9/L（RR：4.5～11.0）、RBC 3.81×10^{12}/L（RR：4.60～6.20）、ヘモグロビン 10.1 g/dL（RR：14.0～18.0）、ヘマトクリット 33.0%（RR：40.0～54.0）、RDW 15.5%（RR：11.5～14.5）、MCH 26.5 pg（RR：27.0～31.0）、MCHC 30.6 g/dL（RR：32.0～37.0）、好中球 69.6%（RR：50.0～65.0）、リンパ球 22.9%（RR：30.0～40.0）、アルブミン 3.1 g/dL（RR：3.2～5.5）、総蛋白 7.1 g/dL（6.7～8.2）、ALP 145 単位/L（RR：42～121）。 バイタルサイン（　Day 345*　）：BT 98°F、BP 102/63 mmHg、HR 96 bpm、RR 18 bpm、酸素飽和度 95%。

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 15 mg/10 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与期間中であった。
ALP=アルカリホスファターゼ、AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BP=血圧、BT=体温、bpm=回/分、Hb=ヘモグロビン、HR=心拍数、RR=基準範囲、SAE=重篤な有害事象

Day 325*（20■年■月■日）、重篤な有害事象である蜂巣炎及びブドウ球菌性敗血症発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象発現の 30 日以内に投与された関連併用薬には、フルチカゾン+ビランテロール、albuterol、デュロキセチン塩酸塩、ロラタジン、benadryl、ジクロフ

ェナク、エノキサパリン、ピペラシリンナトリウム、タゾバクタムナトリウム、マクロゴール3350、オメプラゾール、モルヒネ、アセトアミノフェン、バンコマイシン、アムロジピン、塩化カリウム、ergocalciferol、アセトアミノフェン／コデイン、セファゾリン、軟部組織腫脹に対するprednisoneがあった。

Day 330*（20■年■月■日、試験のパートCでの治験薬初回投与から330日後かつ直近の治験薬投与当日）、蜂巣炎［医師記載用語：蜂巣炎（両下肢）］が発現した。翌日のDay 331*（20■年■月■日）、20■年■月から持続していた下肢皮膚潰瘍の悪化及び創部毛細血管性出血により救急治療室受診となった。同日、黄色ブドウ球菌性敗血症により入院となった。入院前の数日間には、下肢創傷の悪化による皮膚脱落が発現していた。身体的診察時、両下肢に複数の皮膚の剥離病変があり、右側に比べて左側の悪化がみられ、蜂巣炎が疑われた。報告によると意識清明で見当識があり、急性の苦痛はなく、発熱、悪切れ、筋肉痛もなかった。左脛骨・腓骨X線にて明らかな骨びらん病変、多発性骨軟骨腫は認められなかった。

Day 332*（20■年■月■日）、心電図にて洞性頻脈、左房拡大の疑い、右軸偏位、左室肥大、T波異常（下壁虚血と考えられる）が認められた。診断には、ヘモグロビン11.4、ヘマトクリット37.6が含まれた。治験責任医師によると、退院時サマリーに急性冠動脈症候群又は心筋梗塞の臨床的懸念に関する報告がなかったため、下壁虚血は新たな重篤な有害事象とは判定されなかった。

これらの事象に対する治療には、IVゾシン（ピペラシリン／タゾバクタム）［Day 331*（20■年■月■日）～Day 335*（20■年■月■日）］、IVバンコマイシン［Day 332*（20■年■月■日）～Day 334*（20■年■月■日）］、IVセファゾリン［Day 335*（20■年■月■日）～Day 345*（20■年■月■日）］が含まれた。

Day 337*（20■年■月■日）、胸部単純コンピュータ断層撮影にて胃、遠位横行結腸及び膵臓が陥入した非常に大きな裂孔ヘルニア、左下葉の無気肺が認められた。裂孔ヘルニアは治験薬と関連のない新たな軽度の非重篤な事象として記録される予定であることが治験責任医師により確認された。末梢挿入型中心静脈カテーテル（PICC）が要求されたが、根底にある医学的状態により両上腕の挙上、伸展又は外旋が不可能であった。PICC留置のために腕を配置すると骨折する可能性があるとの訴えがあった。また、介助を得ても外旋が不可能であった。当該被験者はPICC留置の候補者から除外された。

退院時の追加治療には、アムロジピン、外用ペルーバルサム・ヒマシ油、セファゾリン、デュロキセチン、エノキサパリン、フルチカゾン・サルメテロール（Advair HFA）、ロラタジン（クラリチン）、ポリエチレングリコール3350、ジクロフェナクナトリウム75 mg経口錠剤が含まれた。確立された外来創傷ケア及びかかりつけ医による追跡調査を受けることが当該被験者に指示された。第3期皮膚病変は軽度の非重篤な有害事象であり、左下肢遠位の他の静脈うっ滞性皮膚潰瘍に伴う3番目の異なる皮膚病変であることが治験責任医師により明らかにされた。このAEは治験薬と関連なしと判定され、最終評価時点で持続中と報告された。

Day 345*（20■年■月■日）、安定した状態にて退院となり、事象の転帰は回復と報告された。退院時診断は黄色ブドウ球菌性敗血症、蜂巣炎、下肢皮膚潰瘍（非重篤な有害事象）であった。本試験は、重篤な有害事象である蜂巣炎により完了に至らず、Day 437*（20■年■月■日）に中止となった。治験責任医師による因果関係判定は、蜂巣炎の事象が治験薬と「おそらく関連あり」、黄色ブドウ球菌性敗血症の事象が「関連があるかもしれない」であった。治験依頼者は、提供された情報に基づき、蜂巣炎及び黄色ブドウ球菌性敗血症の事象を本剤と関連があるかもしれないと判定した。その理由は、皮膚乾燥などの皮膚粘膜の有害事象が皮膚バリア機能の低下に至る可能性があり、このことから本剤が皮膚及び軟部組織感染のリスク増大の一因となる可能性が示唆されるためであった。黄色ブドウ球菌性敗血症は下肢蜂巣炎の合併症である可能性があるが、本剤が免疫機能を低下させることを示唆する所見はない。交絡因子として、FOP 集団では皮膚異常が多いことから、それに付随して細菌由来の感染症が FOP 集団でさらに多くなるとの認識がある。正所性骨又は異所性骨への圧力が高まると、皮膚異常が生じ得る。また、副腎皮質ステロイドの併用は皮膚の脆弱化につながり、易感染性が高まったり、敗血症がより発現しやすくなる可能性がある。

治験薬最終投与は Day 330*（20■年■月■日）であった。重篤な有害事象である蜂巣炎による永続的な治験薬投与中止は Day 331*（20■年■月■日）、当該被験者の試験中止は Day 437*（20■年■月■日）であった。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 ■■■■■

試験の要約	パート A	パート B	パート C
同意取得：	20■年■月■日	20■年■月■日	Day 1*
本剤投与：	未投与	連続投与： 20■年■月■日～20■年■月■日	フレアアップ時投与： Day 1*　～Day 168* 連続投与*： Day 169*　～Day 466*
		フレアアップ時投与： 20■年■月■日～20■年■月■日	
試験完了：	はい（20■年■月■日）	はい（20■年■月■日）	Day 638*　に中止

* パート C での投与中断：20■年■月■日～

被験者番号 ■■■■■ は 10歳以上*男性（登録時の年齢）で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）の最初の確認は 0.25 歳時であった。パート B にて重篤な有害事象である上部食道狭窄が認められた。関連既往歴には、皮膚乾燥、両側難聴、近視、蛋白尿、季節性アレルギー、リパーゼ増加があった。重篤な有害事象発現時に投与中であった関連併用薬はパラフィン及び酸化亜鉛であった。PVO-1A-202 試験期間中の本剤初回投与は 20■年■月■日であった。

パート A では、20■年■月■日（パート B への登録の 58 日前）から咳嗽が持続した。そのため、Day ■（20■年■月■日）に食道 X 線造影検査が施行された後、Day ■（20■年■月■

日）に嚥下検査が施行されたところ、顕性誤嚥を伴う口腔咽頭嚥下障害が認められた（下記の重篤な有害事象の要約表参照）。1 週間後（20■年■月■日）、上部食道運動障害の診断となった。既存の咳嗽の悪化原因が治験薬であるかを判断するため、Day ■■（20■年■月■日、重篤な有害事象発現の 14 日前）まで本剤投与が継続されたが、影響はなかった。翌日、投与中断となった。フレアアップが複数回発現し、その治療には糖質コルチコイド投与コース（その他詳細不明）が含まれた。

被験者番号 ■■■■■（入院）

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**上部食道狭窄／食道狭窄**
重症度：	重度
重篤性の基準：	入院
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	20■年■月■日（連続投与期[1]）
入院日：	20■年■月■日
退院日：	20■年■月■日
入院期間：	7
補足情報：	食道造影（20■年■月■日）：咳嗽の持続により施行。下咽頭の去痰不全を伴う下咽頭食道接合部の軽微な狭窄の持続及び喉頭侵入。 嚥下検査（20■年■月■日）：薄い液体を少しずつ飲んだときや固形物での顕性誤嚥を伴う中等度の口腔咽頭嚥下障害。 CT（腹部及び骨盤）（20■年■月■日）：著明な制限あり（当該被験者の解剖学的構造による）。胃の虚脱。ただし胃体下部は左下腹部に及ぶ。胃の残りの多くは肝臓でみえず。骨異常は広範囲。

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 5 mg 1 日 1 回の連続投与期間中であった。
CT=コンピュータ断層撮影、SAE=重篤な有害事象

Day ■■（20■年■月■日、本事象発現日の 14 日前）、重篤な有害事象発現直前の本剤（5 mg 1 日 1 回）投与が施行された。

Day ■■（20■年■月■日、試験のパート B での治験薬初回投与から 143 日後かつ直近の治験薬投与から 13 日後）、固形物又は液体の嚥下不能であった。翌日、嚥下不能の悪化及び脱水により救急治療室受診となった。静脈内（IV）輸液が施行され、胃腸科専門医の診察の際に胃瘻チューブの留置が提言された。その後、さらなる検査及び治療目的にて入院となった。Day ■■（20■年■月■日）、腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影スキャンが施行された（重篤な有害事象の要約表参照）。

Day ■■（20■年■月■日）、異所性骨化のリスク軽減目的にて IV メチルプレドニゾロンによる前投薬後、開腹下胃瘻造設術及び胃瘻管留置が施行され、忍容性は良好であった。Day ■■（20■年■月■日）、持続的経管栄養が開始され、問題なくボーラス経管栄養に移行した。経管栄養法に関して、また誤嚥に対して用心を怠らないよう消化器及び肺の専門医から当該被験者に指示された。

Day ■■■（20■■年■■月■■日）、音声言語病理検査が施行され、娯楽的食事は不要と判断された。本事象に対する追加治療には、アセトアミノフェン、オンダンセトロン、オキシコドン、prednisone、Jevity 1.5（経管栄養）が含まれた。Day ■■■（20■■年■■月■■日）、退院となり、退院時診断は嚥下障害であった。重篤な有害事象である食道狭窄は入院以降重症度が低下せず、本事象は依然として持続中であると治験責任医師により判断された。治験実施医療機関からの報告によると、食道運動障害が粘膜炎や中咽頭刺激に関連しているとは思われないとのことであった。治験薬の用量を変更せずに試験継続となった。

Day ■■■（20■■年■■月■■日）、食道狭窄の事象は回復したが、後遺症として嚥下障害が認められた。この重篤な有害事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。本事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

治験薬最終投与は Day 466（20■■年■月■■日）、当該被験者の試験中止は Day 638（20■■年■月■■日）であった。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 ■■■■■

試験の要約	パート A	パート B	パート C
同意取得：	20■■年■月■日	20■■年■月■■日	Day 1*
本剤投与：	未投与	連続投与： 20■■年■月■■日～ 20■■年■月■日	連続投与 1： Day 1* ～ Day 1* Day 2* ～ Day 474* フレアアップ時投与 1： Day 475* ～ Day 558* 連続投与 2*： Day 559* ～ Day 597* Day 797* ～ Day 1247* フレアアップ時投与 2： Day 1248* ～ Day 1253* 連続投与 3： Day 1254* ～ Day 1254* フレアアップ時投与 3： Day 1255* ～ Day 1331* 連続投与 4： Day 1332* ～ Day 1468*
試験完了：	20■■年■月■■日に中止	20■■年■月■日	Day 1469* に完了

* パート C での投与中断： Day 598* ～ Day 796*

被験者番号 ■■■■■ は 10歳以上*男性（登録時の年齢）で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）の最初の確認は 13 歳時であった。重篤な有害事象である埋伏歯が認められた。関連既往歴には、両側難聴、高トリグリセリド血症、季節性アレルギーがあった。PVO-1A-202 試験期間中の本剤初回投与は Day -706* であった。重篤な有害事象発現前の最終投与は Day 422* であった。重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された関連併用薬には、ロラタジン、ネイチャーメイ

ドのビタミン D3 があった。術後のフレアアップ予防目的にて prednisone 400 mg（総投与量、　Day 422*　～　Day 425*　）が投与された。

被験者番号 [redacted]（入院）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**埋伏歯／埋伏歯**
重症度：	中等度
重篤性の基準：	入院
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 422*　（連続投与期 [1]）
入院日：	Day 422*
退院日：	Day 423*
入院期間：	2 日間
補足情報：	血液生化学検査（　Day 421*　）：ナトリウム 136 mmol/L（RR：135～146）、カリウム 3.8 mmol/L（RR：3.3～4.8）、クロール 99 mmol/L（RR：89～109）、重炭酸塩減少 23 mmol/L（RR：24～32）。 バイタルサイン：BP 115/69 mmHg、HR 128 bpm、呼吸数 12 回/分。HR 増加は、近づきつつある手術に対する神経過敏によるものと報告された。 ECG にて洞性頻脈、右軸偏位、不完全右脚ブロックが認められ、右室肥大は電位から左室肥大であると判断された。 バイタルサイン（　Day 423*　）：BP 113/68 mmHg、HR 83 bpm、BT 35.6°C/96.2°F、呼吸数 20 回/分、酸素飽和度 98%。

[1]　重篤な有害事象の発現は本剤 5 mg 1 日 1 回の連続投与期間中であった。
BP=血圧、BT=体温、bpm=回/分、ECG=心電図、HR=心拍数、RR=基準範囲、SAE=重篤な有害事象

Day 421（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、入院前スクリーニング目的にて受診となった。翌日の Day 422（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、パート C での治験薬初回投与開始から 421 日後かつ直近の治験薬投与当日）、重篤な有害事象である埋伏歯が認められ、入院となった。その後、1、16、17 及び 32 番歯の抜歯手術が施行され、経過観察目的にて術後入院となった。リンゴジュース及びチキンスープの経口流動食が開始された。当該被験者が訴えた疼痛は良好にコントロールされ、しびれ感や全身症状は否定された。入院治療には、アセトアミノフェン［1000 mg、頓用（PRN）、経口］、アンピシリンの 0.9%塩化ナトリウム溶液［2000 mg、1 日 3 回（TID）、IV］、クロルヘキシジン（0.12%、PRN）、乳酸リンゲル注入液［80 mL、1 日 2 回（BID）］、モルヒネ（4 mg/mL、2 時間に 1 回の PRN、IV）、オキシコドン（5 mg、4 時間に 1 回の PRN、経口）、prednisone［100 mg、1 日 1 回（QD）、3 日間、経口］、アモキシシリン（500 mg、TID、10 日間、経口）、セファゾリン（2000 mg、1 回、IV）、ketorolac（15 mg、1 回、IV）が含まれた。経口流動食が継続され、当該被験者の報告によると疼痛コントロールは良好であった。追加治療にはアンピシリン（2000 mg、単回、IV）が含まれた。

Day 423（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、退院となり、事象の転帰は後遺症なく回復と報告された。当該被験者は外来で追跡調査を受けるよう求められた。退院時診断には埋伏歯及び頻脈があり、心拍数は 100～120 回/分であった。退院時の治療にはオキシコドン（5 mg、4 時間に 1 回 PRN、経口）、prednisone（100 mg、QD、3 日間、経口）が含まれた。この重篤な有害事象は、治験責任

医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。本事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

治験薬最終投与は Day 422（20■年■月■日）、当該被験者の試験完了は Day 1469（20■年■月■日）であった。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 ■■■■■

試験の要約	パート A	パート B	パート C
同意取得：	登録なし	20■年■月■日	Day -8*
本剤投与：		連続投与 1： 20■年■月■日～20■年■月■日	連続投与 1*： Day 1*　～Day 25* Day 27*　～Day 66*
		フレアアップ時投与 1： 20■年■月■日～20■年■月■日	フレアアップ時投与 1： Day 67*　～Day 150*
		連続投与 2： 20■年■月■日～20■年■月■日	連続投与 2： Day 151*　～Day 180* Day 182*　～Day 238*
		フレアアップ時投与 2： 20■年■月■日～20■年■月■日	フレアアップ時投与 2： Day 239*　～Day 384*
		連続投与 3： 20■年■月■日～20■年■月■日	連続投与 3*： Day 385*　～Day 458* Day 460*　～Day 493*
			フレアアップ時投与 3*： Day 494*　～Day 542* Day 544*　～Day 648*
試験完了：		はい（20■年■月■日）	Day 841*　に中止
*パート C での投与中断：	Day 26*　、	Day 459*　、	Day 543*

被験者番号■■■■■は 8歳以上*（登録時の年齢）女性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）の最初の確認は 3 歳時であった。重篤な有害事象である埋伏歯が認められた。関連既往歴には、慢性耳感染、両耳チューブ留置、頻脈（パート B で　Day -209*　に発現した非重篤な有害事象で、当時未回復、関連なし、用量変更なしとの報告あり）、片頭痛、うつ病、胃酸逆流、全身痛、季節性アレルギー、腹部皮膚線条、頚部のざ瘡、慢性耳感染、全般性不安障害、睡眠障害、顎痛、関節可動域低下、神経痛、肺疾患、起立性頻脈症候群、薬物過敏症、腫脹、口唇乾燥、皮膚薄片剥離、皮膚乾燥、皮膚亀裂、便秘、下腹部痛、そう痒症、呼吸困難、毛包炎、皮膚感染、

膿痂疹、眼乾燥、尿路感染、両足皮膚乾燥、頭部そう痒症、全身性そう痒症、顎のフレアアップ、右膝痛、毛包炎、顔面、皮膚感染、手指の爪上皮、下顎の膿痂疹、口唇の膿痂疹があった。本剤初回投与は Day -656* であった。重篤な有害事象発現前の最終投与は Day 253* であった。重篤な有害事象発現の 30 日以内に投与された関連併用薬には、ムピロシン、prednisone、リドカイン、セファレキシン、ビオチン、クロルヘキシジン 0.12%溶液、スルファメトキサゾール 200 mg／トリメトプリム（40 mg/5 mL）があった。重篤な有害事象発現時に投与中であった併用薬は、Genatosan 総合ビタミン剤、軟パラフィン、アルプラゾラム、エスシタロプラム、皮膚軟化剤及び保護剤、Emergen-C Immune とビタミン D、ネイチャーメイドのプロバイオティクス+エネルギー（プロバイオティクス NOS）、ジフェンヒドラミン塩酸塩、ロラタジン、ウシ皮コラーゲンを加水分解したコラーゲンペプチド、メフェナム酸、アミトリプチリン、アテノロール、デキストリン、オメプラゾール、ポリエチレングリコール 3350、ガバペンチン、（エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル）、levono-e estrad、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、メラトニン、ビタミン C／ビオチン、Eugynon（エチニルエストラジオール、prednisone、セファレキシン）、アセチルサリチル酸、simeticone、デキストリン、meclozine であった。重篤な有害事象発現の 3 ヵ月以内にパート C で使用された副腎皮質ステロイドの要約は以下のとおりである。

糖質コルチコイド投与歴

試験のパート	薬剤名	開始日	終了日	使用理由
パート C	Prednisone	Day 222*	Day 222*	右膝痛
パート C	Prednisone	Day 238*	Day 241*	顎のフレアアップ
パート C	Prednisone	Day 251*	Day 258*	顎のフレアアップ、手術前後の FOP のフレアアップ予防
パート C	Prednisone	Day 259*	Day 271*	顎のフレアアップ、FOP のフレアアップ、術後予防

被験者番号 [redacted]（入院）

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**埋伏歯／埋伏歯**
重症度：	中等度
重篤性の基準：	入院
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 254*　（フレアアップ時投与期 [1]）
入院日：	Day 254*
退院日：	Day 255*
入院期間：	2 日間
補足情報：	N/A

[1] 重篤な有害事象の発現は、本剤 20/10 mg のフレアアップ時投与期間中であった。
N/A=該当なし、SAE=重篤な有害事象

Day 254*（20■年■月■日、パートCでの治験薬初回投与開始から253日後かつ直近の治験薬投与の翌日）、埋伏歯の事象により入院となった。FOPのフレアアップと考えられる開口障害が認められ、腫脹、疼痛、口腔内の嚢胞を伴っていた。全体的に約2 mmの開口が可能であったが、過去2ヵ月間は口が固定され、開口不能であった。画像評価を受けて抜歯が提言された。入院時の検査にて発熱が認められ、バイタルサインのうち、脈拍数は100回/分、呼吸数は16回/分であった。1、2、15、16、17、18、31及び32番歯の抜歯手術が施行され、2%リドカイン6.8 mLが投与された。この処置には右肩病変の切除も含まれ、病理検査の結果は青色母斑であった。処置にて合併症は認められず、経過観察目的にて安定した状態で術後入院となった。本事象に対する治療には、prednisone周術期投与、術後感染予防目的のセファレキシン10 mg1日4回（QID）PO投与［Day 255*（20■年■月■日）～Day 262*（20■年■月■日）］、埋伏歯に対するクロルヘキシジン0.12%溶液15 mLの1日2回のうがい［Day 254*（20■年■月■日）～Day 268*（20■年■月■日）］が含まれた。

Day 255*（20■年■月■日）、バイタルサインが安定し、疼痛コントロール良好にて退院となった。退院時、セファレキシン500 mg QID 7日間PO投与が開始された。顎のフレアアップに対する治療及び術後予防目的の治療でのprednisone漸減投与では、Day 259*（20■年■月■日）に90 mg QD PO投与にて開始され、Day 271*（20■年■月■日）に10 mg QD PO投与にて終了となった（糖質コルチコイド投与歴の表参照）。

Day 255*（20■年■月■日）、本事象である埋伏歯の転帰は後遺症なく回復と報告された。この重篤な有害事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。本事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

治験薬最終投与はDay 648*（20■年■月■日）、当該被験者の試験中止はDay 841*（20■年■月■日）であった。

PVO-1A-202試験：被験者番号■■■■■

試験の要約	パートA	パートB	パートC
同意取得：		20■年■月■日	Day 4*
本剤投与：		連続投与1： 20■年■月■日～20■年■月■日 フレアアップ時投与1及び2： 20■年■月■日～20■年■月■日 連続投与2： 20■年■月■日～20■年■月■日 フレアアップ時投与3： 20■年■月■日～20■年■月■日 連続投与3： 20■年■月■日～20■年■月■日	フレアアップ時投与1： Day 1*　～　Day 84* 連続投与1： Day 85*　～　Day 227* フレアアップ時投与2： Day 228*　～　Day 311* 連続投与2： Day 312*　～　Day 423* フレアアップ時投与4： Day 424*　～　Day 525* 連続投与3：

試験の要約	パート A	パート B	パート C
		フレアアップ時投与 4： 20■年■月■日～20■年■月■日 連続投与 4： 20■年■月■日～20■年■月■日 フレアアップ時投与 5： 20■年■月■日～20■年■月■日 連続投与 5： 20■年■月■日～20■年■月■日	Day 526* ～ Day 601* フレアアップ時投与 5*： Day 611* ～ Day 623* 連続投与 4： Day 825* ～ Day 902* フレアアップ時投与 6： Day 903* ～ Day 987* 連続投与 5： Day 988* ～ Day 1041* フレアアップ時投与 8*： Day 1042* ～ Day 1091* 連続投与 6*： Day 1127* ～ Day 1127* フレアアップ時投与 9*： Day 1153* ～ Day 1181* 連続投与 7： Day 1237* ～ Day 1237*
試験完了：		はい（20■年■月■日）	Day 1420* に被験者による中止
投与中断*： Day 624* ～ Day 824* 、 Day 1092* ～ Day 1126* 、 Day 1128* ～ Day 1152* 、 Day 1182* ～ Day 1236*			

被験者番号■■■■■は、8歳以上*（登録時の年齢）女性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）の最初の確認は 6 ヵ月齢時であった。パート C にて重篤な有害事象が 2 件認められた。関連既往歴には、側弯症、側弯症手術、右股関節解離術、高血糖、頭痛、関節のこわばり感、耳感染、ビタミン D 欠乏、インフルエンザ様症状があった。

本剤初回投与は Day -633* であった。

フレアアップが複数回発現し、その治療には糖質コルチコイド投与コース（その他詳細不明）が含まれた。

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**COVID-19 抗体検査陽性（無症候性）／コロナウイルス検査陽性**
重症度：	中等度
重篤性の基準：	その他の医学的に重大なもの
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 802* （非投与期 [1]）
補足情報：	N/A

医師記載用語／基本語：	**COVID-19 感染確定／コロナウイルス感染**
重症度：	軽度
重篤性の基準：	その他の医学的に重大なもの
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 1364*　（非投与期 [1]）
補足情報：	N/A

[1] 重篤な有害事象の発現は非投与期間中であった。
COVID-19=コロナウイルス感染症、N/A=該当なし、SAE=重篤な有害事象

Day 623*（20■年■月■日）、重篤な有害事象であるコロナウイルス検査陽性発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された併用薬はイブプロフェンであった。Day 802*（20■年■月■日、直近の治験薬投与から 179 日後）、コロナウイルス検査陽性の結果が得られた。リウマチ専門医による定期検査として COVID-19 抗体検査が施行された。無症候性であった。Day 813*（20■年■月■日）、当該被験者から治験実施医療機関に COVID-19 抗体検査陽性との報告があった。IgA 及び IgM の結果は陰性であり、IgG は「かろうじて陽性」であった。無症候性であったため臨床追跡調査を受けておらず、再検査は行われない予定であった。臨床状態に変化はなく、安定しており、体調は全般的に良好であった。

本事象の転帰は回復と報告された。本事象発現時に治験薬投与がなかったため、治験薬に対する措置は該当しなかった。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。

Day 1237*（20■年■月■日）、重篤な有害事象であるコロナウイルス感染発現直前の投与が施行された。重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された関連併用薬は、イブプロフェン、メロキシカム、（シプロフロキサシン、デキサメタゾン）、（デキストロメトルファン臭化水素酸塩、doxylamine succinate、パラセタモール、フェニレフリン塩酸塩）、（デキストロメトルファン臭化水素酸塩、グアイフェネシン、パラセタモール、塩酸プソイドエフェドリン）、（アモキシシリン、クラブラン酸）であった。Day 1364*（20■年■月■日、直近の投与から 127 日後）、コロナウイルス感染が認められた。101°F の発熱、全身の筋肉痛及び嚥下時の疼痛の訴えがあった。治験責任医師が COVID-19 検査を依頼したところ、陽性の結果を得た。報告によると、SARS-CoV-2 に対するワクチンは未接種であった。併用治療及び追加治療が施行されたが、この中にかかりつけ医により処方されたモノクローナル抗体及びパキロビッドがあった。Day 1365*（20■年■月■日）、症状が改善し、当該被験者により治療が拒否された。Day 1369*（20■年■月■日）、COVID-19 検査陽性であった。Day 1371*（20■年■月■日）、症状悪化の訴えが再度あった。Day 1384*（20■年■月■日）、当該被験者から改善の報告があったが、Day 1386*（20■年■月■日）に再び症状悪化の訴えがあった。Day 1390*（20■年■月■日）、COVID-19 検査陰性であった。この重篤な有害事象の持続期間中、アセトアミノフェン 650 mg（頓用、　Day 1360*　～　Day 1406*　）、イブプロフェン 200 mg（頓用、　Day 1360*　～）、（デキストロメトルファン臭化水素酸塩、グアイフェネシン、パラセタモール、塩酸プソイドエフェドリン）30 mL（頓用、経口）及び（デキストロメトルファン臭化水素酸塩、doxylamine

succinate、パラセタモール、フェニレフリン塩酸塩）（1日1回、経口）（ Day 1360* ～ Day 1370* ）が投与された。

Day 1390*（20■年■月■日）、重篤な有害事象であるコロナウイルス感染の転帰は、回復したが、後遺症として咽喉刺激感及び持続性乾性咳嗽が認められた。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。本事象発現時に治験薬投与がなかったため、治験薬に対する措置は該当しなかった。

治験薬最終投与は Day 1237*（20■年■月■日）、当該被験者の試験中止は Day 1420*（20■年■月■日）であった。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 ■■■■■

試験の要約	パート A	パート B	パート C
同意取得：			Day -107*
本剤投与：			連続投与： Day 1* ～ Day 1* 連続投与： Day 1117* ～ Day 1117* フレアアップ時投与 1： Day 1202* ～ Day 1202*
試験完了：			はい（ Day 1375* ）

被験者番号 ■■■■■ は、8歳以上*（登録時の年齢）女性の進行性骨化性線維異形成症（FOP）患者であった。パート C にて重篤な有害事象が 3 件認められた。本剤初回投与は Day -107* であった。

フレアアップが複数回発現し、その治療には糖質コルチコイド投与コース（その他詳細不明）が含まれた。

被験者番号 ■■■■■（入院）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	第 6 頚椎骨折／頚椎骨折 右膝蓋骨骨折／膝蓋骨骨折 異所性骨化の骨盤骨折／骨盤骨折
重症度：	中等度
重篤性の基準：	入院
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 1190* （中断中 [1]）
入院日：	Day 1190*
退院日：	Day 1194*
入院期間：	4
補足情報：	N/A

[1]重篤な有害事象発現は治験薬の投与中断中であった。
N/A=入手不可能、SAE=重篤な有害事象

Day 1117*（20■年■月■日）、重篤な有害事象である頚椎骨折／膝蓋骨骨折／骨盤骨折発現直前の治験薬投与が施行された。既往歴には、智歯抜歯、季節性アレルギー、不安、脳振盪があった。重篤な有害事象発現前 30 日間に投与中であった関連併用薬はイブプロフェンであった。Day 1190*（20■年■月■日、試験のパート C での治験薬初回投与から 1190 日後）、頚椎骨折、膝蓋骨骨折、骨盤骨折により入院となった。報告によると、当該被験者は歩行中につまずいて転倒した。右膝痛及び左股関節痛が発現し、持続した。また、右頚部痛の訴えもあり、ベッドを挙上させ立位になると悪化するとのことであった。事象発現時に治験薬投与は中断中であった。血圧は病状により評価不能であった。褥瘡予防目的の圧迫軽減法が PCG から当該被験者に指導された。

右膝蓋骨骨折の事象の対症療法として、アセトアミノフェン 1000 mg（疼痛時に 8 時間に 1 回頓用、経口）投与、prednisone 100 mg（1 日 1 回 4 日間、経口）投与後に漸減投与（80 mg×1 日、60 mg×1 日、40 mg×1 日、20 mg×1 日、10 mg×1 日、傷当て除去）が施行された。　Day 1190*　、異所性骨化の骨盤骨折及び第 6 頚椎骨折の事象の対症療法として、イブプロフェン 600 mg 錠（食後 1 回、経口）投与、アセトアミノフェン 1000 mg（疼痛時に 8 時間に 1 回頓用、経口）投与、prednisone 100 mg（1 日 1 回 4 日間、経口）投与後に漸減投与［80 mg を 1 日、60 mg を 1 日、40 mg を 1 日、20 mg を 1 日、10 mg を 1 日投与後中止］、アレンドロン酸・コレカルシフェロール 10 μg/mL（400 単位/mL）投与、ファモチジン 20 mg 錠投与、ラクツロース 10 g/15 mL 溶液投与、リドカイン 5%パッチ貼付、オンダンセトロン 4 mg 崩壊錠投与、クエン酸カルシウム 333 mg 錠投与、prednisone 20 mg 液剤投与が施行された。同日、右膝蓋骨骨折の事象の対症療法として、リドカイン 5%パッチ（1 回 3 枚、経皮）貼付、アセトアミノフェン・コデイン 300・30 mg バイアル（1 回、経口）投与が施行された。　Day 1191*　、右膝蓋骨骨折の対症療法としてコレカルシフェロール 50 μg（1 日 1 回、経口）が投与された。Day 1194*（20■年■月■日）、退院となり、退院時診断検査にて骨盤の非転位型の閉鎖性骨折（骨盤部位不明）、初診の HCC の第 6 頚椎の非転位型の閉鎖性骨折（骨折形態不明）、初診の HCC の膝蓋骨の非転位型の閉鎖性骨折（骨折形態不明、受傷側不明、初診）が認められた。さらに、異所性骨化の骨盤骨折の事象の退院時診断では、転倒、初診の FOP、進行性骨化性筋炎が言及された。

Day 1263*（20■年■月■日）、重篤な有害事象である異所性骨化の骨盤骨折は回復したが、後遺症として大腿痛が認められた。同日、重篤な有害事象である第 6 頚椎骨折及び右膝蓋骨骨折は回復と判定された。

重篤な有害事象発現時は治験薬投与が中断中であったため、重篤な有害事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。これらの重篤な有害事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。

当該被験者の試験完了は Day 1375*（20■年■月■日）であり、治験薬最終投与は Day 1395*（20■年■月■日）であった。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	パート A	パート B	パート C
同意取得：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Day 1*
本剤投与：	フレアアップ時投与： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	連続投与 1： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 フレアアップ時投与： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 連続投与 2： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	連続投与 1： Day 1*　～　Day 3* フレアアップ時投与 1： Day 4*　～　Day 278* Day 281*　～　Day 475* 連続投与 2： Day 465*　～　Day 465* フレアアップ時投与 2*： Day 476*　～　Day 638* 連続投与 3： Day 1178*　～　Day 1195* Day 1197*　～　Day 1296* フレアアップ時投与 3： Day 1297*　～　Day 1465* 連続投与 4： Day 1471*　～　Day 1495*
試験完了：	はい（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	はい（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	はい（　Day 1501*　）

*　パート C での投与中断：　Day 639*　～　Day 1177*

被験者番号 [redacted] は、10歳以上*（登録時の年齢）男性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）の最初の確認は 8 歳時であった。パート C にて重篤な有害事象が 8 件認められた。関連既往歴には、高血圧、薬物過敏症、近視、閉塞性気道障害、ジルベール症候群があった。下記の糖質コルチコイド投与歴の要約表を参照のこと。本試験参加中の治験薬初回投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。

パート C にて高用量 prednisone 投与と漸減投与が開始され、重篤な有害事象である右大腿骨骨折発現前に投与された prednisone は 4 コースであった。重篤な有害事象発現の 3 ヵ月以内にパート C で使用された副腎皮質ステロイドの要約は以下のとおりである。

糖質コルチコイド投与歴

試験のパート	薬剤名	開始日	終了日	使用理由
パート C	Prednisone	Day 187*	Day 190*	右腕のフレアアップ
パート C	Prednisone	Day 191*	Day 202*	右腕のフレアアップ
パート C	Prednisone	Day 241*	Day 245*	右肘のフレアアップ
パート C	Prednisone	Day 246*	Day 248*	右肘のフレアアップ
パート C	Prednisone	Day 249*	Day 250*	右肘のフレアアップ
パート C	Prednisone	Day 251*	Day 256*	右肘のフレアアップ

糖質コルチコイド投与歴

試験のパート	薬剤名	開始日	終了日	使用理由
パート C	Prednisone	Day 259*	Day 266*	右肘のフレアアップ、右手のしびれ感と腫脹
パート C	Prednisone	Day 273*	Day 274*	胸部のフレアアップ
パート C	Prednisone	Day 275*	Day 277*	胸部のフレアアップ
パート C	Prednisone	Day 278*	Day 281*	予防
パート C	Prednisone	Day 282*	Day 292*	予防
パート C	Prednisone	Day 379*	Day 385*	右膝のフレアアップ、左前腕痛
パート C	Prednisone	Day 386*	Day 389*	右膝のフレアアップ、左前腕痛
パート C	Prednisone	Day 438*	Day 441*	右膝のフレアアップ
パート C	Prednisone	Day 442*	Day 445*	右膝のフレアアップ
パート C	Prednisone	Day 448*	Day 451*	転倒
パート C	Prednisone	Day 452*	Day 461*	転倒
パート C	Prednisone	Day 474*	Day 478*	左肺炎（悪化）
パート C	Prednisone	Day 479*	Day 482*	左肺炎
パート C	Prednisone	Day 483*	Day 491*	左肺炎

被験者番号 [redacted]（入院 1）

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**左転子間骨折／大腿骨骨折**
重症度：	重度
重篤性の基準：	入院
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day -7*　（連続投与期[1]）
入院日：	Day -6*
退院日：	Day 9*
入院期間：	15 日間
補足情報：	N/A

[1] 重篤な有害事象の発現はパート B の本剤 5 mg の連続投与期間中であった。
N/A=該当なし、SAE=重篤な有害事象

Day -7*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、重篤な有害事象発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された関連併用薬には、イブプロフェン、ナプロキセンナトリウム、xipamide、トラマドール、モンテルカスト、モンテルカストナトリウム、メトプロロール、バクロフェンがあった。

Day -7*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、パート C での治験薬初回投与の 7 日前）、大腿骨骨折が発現した。同日、当該被験者は階段にてつまずいて転倒した。その結果、重度の股関節痛が発現した。転倒により手術を要する左股関節の転位型の転子間骨折に至った。整形外科医により骨折固定では髄内釘の使用が予想され、これは骨折が治癒する間、少なくとも 1 年間は有効と考えられた。また同医師によると、当該被験者では損傷とその後の手術に伴う異所性骨化（HO）形成のリスクが非

常に高いとのことであった。転倒時には治験薬 5 mg が投与されていた。手術時の外傷後治療としての本剤投与について同医師により検討された。投与理由は HO 予防であったが、同医師の懸念は、皮膚有害事象が創傷治癒の妨げになり得ることであった。そのため、ステロイドに加えて治験薬の低用量投与又は減量投与が検討された。この重篤な有害事象の持続期間中、prednisone 100 mg［1 日 1 回、経口、Day -7*（20■年■月■日）～Day -4*（20■年■月■日）］が投与された。追加投与された治療薬には、断続的な悪心に対するオンダンセトロン［4 mg、頓用、経口、Day -7*（20■年■月■日）～］、不安に対するロラゼパム 1 mg［頓用、経口、Day -7*（20■年■月■日）～Day -5*（20■年■月■日）］があった。Day -6*（20■年■月■日）、転位型で閉鎖性の左大腿骨転子下骨折が指摘された。同日、大腿骨 X 線画像を　Day -547*　のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンと比較したところ、中等度に転位し、屈折した左転子間骨折、側面像がなければ除外できない左股関節の脱臼、左寛骨臼の骨リモデリングを伴う大腿骨頭及び頚部の異形成、報告された病歴である進行性骨化性線維異形成症と一致する左大腿内側の長さ 21 cm の直線的な粗い石灰化（Month -18* の過去の指摘では長さ約 17 cm）が認められた。また、左大腿骨内側遠位の骨幹端には、骨軟骨腫に由来するものと考えられる、皮質から生じ、膝関節とは反対の方向を向いた、長さ約 4 cm の十分に皮質化した骨の有茎性の突出物が認められた。膝蓋骨内側部及び三分膝蓋骨部の内側の上極にもさらなる HO が指摘された。膝関節滲出液はみられなかった。Day -3*（20■年■月■日）、prednisone が 1 日 80 mg の経口投与に減量された。Day -2*（20■年■月■日）、胸部 X 線にて Day -7*（20■年■月■日）の過去の検査と比較したところ、骨構造との重なりがあり、左中肺の評価に制限があるも明確な肺硬化は認められず、胸水、明らかな気胸はなく、心縦隔影に変化はなく、骨格異形成が再描出された。Day -2*（20■年■月■日）、ketorolac tromethamine 30～60 mg［頓用、静脈内（IV）］が投与された。Day 2（20■年■月■日）、臨床検査結果のうち、ヘモグロビン（HGB）は 12.9、ヘマトクリット（HCT）は 38.0、カルシウム（CA）は 8.6 であった［単位及び正常範囲（NR）の報告なし］。

Day 3（20■年■月■日）、手術室に搬送され、髄内釘及びスクリューが転子間骨折部位に通され、留置された。同日、大腿骨 X 線にて Day -2*（20■年■月■日）の過去の検査結果と比較したところ、前回の検査後に、解剖学的アライメント法で長尺髄内釘及び遠位インターロッキングスクリューを転子間骨折部位に通し、人工左大腿骨頭・髄質が留置されているが、ハードウエア合併症の所見はなかった。また、新規骨折の所見はなく、左大腿上部の術後軟部組織腫脹及びガス、両側大腿近位部の異形成、右股関節の重度の関節腔狭小化、軟骨下硬化、右関節裂隙内に複数の円形の石灰化陰影を伴う骨リモデリング（二次性滑膜骨軟骨腫症である可能性が高いもの）がみられ、報告された病歴である進行性骨化性線維異形成症と一致する左大腿内側軟部組織の直線的な石灰化が再描出され、骨軟骨腫の疑いがある左大腿骨内側遠位の骨幹端の骨の突出物に変化はなかった。また、左大腿骨転子間の閉鎖粉砕骨折、左大腿骨転子下の閉鎖骨折、左大腿骨転子下の転位型の閉鎖骨折も指摘された。臨床検査結果のうち、HGB は 13.1、HCT は 38.0、CA は 8.3 であった（単位及び NR の報告なし）。

術後、安定した状態で病棟に入院となった。疼痛は当初、集学的疼痛療法によりコントロールされた。追加治療には、予防目的の通常の術後抗生物質、深部静脈血栓予防目的のアセチルサリチル酸 30 日間投与、オキシコドン 5～10 mg 経口頓用（PRN）投与（　Day 3*　～Month 10*

）、ヒドロモルフォン 0.2～2 mg IV 頓用投与による患者自己調節鎮痛法（　　Day 3*　　～　　Day 6*　　）、メチルプレドニゾロン 50 mg IV 単回投与（　　Day 3*　　）、セレコキシブ 200 mg 1 日 2 回（BID）経口投与（　　Day 3*　　～）、prednisone 100 mg 1 日 1 回経口投与（　　Day 4*　　～　　Day 6*　　）後に 90 mg 1 日 1 回経口漸減投与（　　Day 7*　　～　　Day 16*　　）が含まれた。Day 4（20■年■月■日、術後 Day 1）、理学療法及び作業療法による段階的離床への取組みが開始された。手術に伴う二次的な急性失血性貧血は認められず、経口鎮痛薬に移行された。Day 9（20■年■月■日）の退院日までの疼痛コントロールは良好であった。神経学的障害がなかったため、内科的、外科的及びリハビリテーションの観点から退院の準備ができていると思われた。入院期間を通じ、不要な動作／外傷を制限するなど、状態管理目的の予防措置が講じられた。内分泌科医により、投与されていた治験薬の投与継続及びステロイドを含む薬物療法が当該被験者に提言された。退院時のバイタルサインのうち、血圧は 141/83 mmHg、脈拍は 91 回/分、体温（口腔）は 36.6°C、呼吸数は 16 回/分、酸素飽和度は 100%であった。意識清明かつ見当識があり、明らかな苦痛が認められず、問題なく室内気で呼吸しており、通常の食事を摂取していた。退院時の薬剤には、アセトアミノフェン 500 mg、アセチルサリチル酸 81 mg、バクロフェン 10 mg、ビサコジル 10 mg 直腸坐剤、炭酸カルシウム、セチリジン 5 mg（1 日 1 回、経口）、ジフェンヒドラミン 25 mg 1～2 カプセル（経口）、docusate sodium 100 mg、ガバペンチン 300 mg（2 カプセル）、ヒドロキシジン 25 mg、ランソプラゾール 30 mg、メラトニン 3 mg、総合ビタミン剤 1 錠、オンダンセトロン 4 mg、オキシコドン 20 mg、オキシコドン 5 mg、ポリエチレングリコール 17 g、センナ 8.6 mg、simethicone 80 mg、prednisone 10 mg（1 回 4 錠 1 日 2 回、経口）、albuterol 2.5 mg/3 mL 噴霧吸入液 3 mL（4 時間に 1 回頓用、噴霧による）及びモンテルカスト 10 mg、All Flow 3000 Kit 噴霧器、セレコキシブ 100 mg カプセル（1 日 2 回）、levalbuterol 0.63 mg/3 mL 吸入液、メトプロロール 25 mg 錠、トラマドール 50 mg、ゾレドロン酸 IV 投与（規定）があった。追跡調査を要する結果待ちの検査や臨床検査値異常はなかった。Day 9（20■年■月■日）、左大腿骨転子間の閉鎖粉砕骨折は残るも、かなり良好な状態で自宅退院となった。Day 60（20■年■月■日）、下肢の CT スキャンを過去の Day 3（20■年■月■日）の検査結果と比較したところ、内固定され、前回の検査後に治癒した左転子間骨折、既知の基礎疾患である FOP に関連する遠位スクリュー周辺の仮骨を含めた周辺の広範な HO が認められた。

Day 60（20■年■月■日）、本事象は回復したが、後遺症として HO 及び可動性の低下が認められた。重篤な有害事象である大腿骨骨折は重度と判定された。この重篤な有害事象である大腿骨骨折は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。本事象による治験薬に対する措置は取られなかった。

被験者番号 ■■■■■（入院 2）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**硬膜下出血／硬膜下出血**
医師記載用語／基本語：	**左頭頂骨骨折／頭蓋骨骨折**
医師記載用語／基本語：	**右大腿骨骨折／大腿骨骨折**

重症度：	全事象が重度
重篤性の基準：	入院
治験責任医師による因果関係：	全事象が関連なし
重篤な有害事象発現日：	いずれの事象も　Day 277*　（フレアアップ時投与期[1]）
入院日：	Day 278*
退院日：	Day 293*
入院期間：	16 日間
補足情報：	身体所見（　Day 278*　）：声により覚醒可能、意識あり、清明、簡単な命令に従う。自己見当識はあるが、それ以外の見当識に関する質問にて混乱。両眼とも瞳孔反応あり。外眼運動正常。四肢運動に重大な困難なし。頭蓋正常。左眼の眼窩周囲斑状出血。努力呼吸なく、頻脈あり。腹部膨満なし。感情的に引きこもり、わずかに錯乱。股関節の ROM で運動させようとすると右下肢に中等度の疼痛あり。左下肢の屈曲、回転、外転は著明に制限され、軽度の疼痛あり。左肩及び後背上部の触診にて左上肢に疼痛あり。右上肢の肩及び肘の ROM に制限あり。 グラスゴー昏睡尺度（　Day 278*　）：合計スコア 14
	バイタルサイン（　Day 278*　）：BP max 151/85 mmHg、HR 66 bpm、BT max 38.4°C ECG（　Day 278*　）：洞性頻脈。両心房拡大。パルスレート 127 ms、QRS 軸 79 ms、QT 341 ms、QT_c 456 ms。 血液生化学検査（　Day 278*　）：ブドウ糖 172 mg/dL、BUN 22 mg/dL、クレアチニン 0.5 mg/dL、ヘマトクリット 37.3%、HGB 12.9 g/dL、乳酸 6.7 mmol/L、WBC 数 $13.5\times10^3/\mu L$、PTT 21.7 s。 エチルアルコール濃度は 0.238 であった。 X 線画像（胸部）（　Day 278*　）：側弯症の指摘あり。骨の慢性的変化が多いため解釈困難。 X 線画像（骨盤）（　Day 278*　）：急性期骨折陰性。右大腿骨頭に及ぶ慢性的平坦化変形の指摘あり。過去に左上腕骨に及ぶ固定術が施行された陳旧性骨折。右股関節を含む骨軟骨腫症。 低閾値処理した CT（頭部）（　Month 8*　）：ex-vacuo を伴う急性左側頭骨骨折。おそらく頭皮血腫を伴う左頭頂円蓋部の硬膜外血腫。くも膜下の血液産物の指摘あり。明らかな右側への正中偏位の指摘のない腫瘤効果。右顎関節の外傷後遠隔変化。 CT（頭部）（　Day 278*　）：左頭頂部硬膜下血腫、左頭頂部頭蓋骨骨折、左前頭／側頭部くも膜下血腫（脳神経外科を受診）。非転位型の左側頭頭頂部頭蓋骨骨折に隣接した脳実質外に急性の頭蓋内血液産物があり、上部頚椎の外傷後変化の疑いあり。くも膜下に血液産物あり。 CT（顎顔面）（　Day 278*　）：ごく軽微な気脳体を伴う左眼窩上壁の非転位型の急性期骨折。左眼球突出、前中隔腫脹像。明らかな眼球後方の血腫は確認されなかった。
補足情報の続き	CT（骨盤及び腹部）（　Day 278*　）：早期の右下葉肺炎が疑われ、気胸及び血胸は認められず。右大腿骨近位転子間骨折（急性期の軽度の埋伏骨折に思われる）。骨構造の残りの部分に基礎疾患である FOP に関連する所見の指摘あり。腎、胆道、腸及び膵臓の閉塞なし。最初の wet reading にて右側に大腿骨近位部骨折の指摘あり。 グラスゴー昏睡尺度： Day 279*　：合計スコア 15（運動 6、言語 5、開眼 4）。 Day 280*　：合計スコア 12～14。　Day 283*　：合計スコア 15。 瞳孔対光反射試験（　Day 279*　）：右 2／迅速、左 2／緩慢 CT（胸椎）（　Day 279*　）：基礎疾患である FOP に関連する骨格所見。明らかな急性期骨折なし。

＊新薬承認情報提供時に置換

CT（頚椎）（ Day 279* ）：頚椎の scalloping を伴う先天性癒合及び脊柱管内の明らかな信号異常がみられない脊柱管拡大。頚部血管像正常。骨折及び脱臼なし。

CT（腰椎）（ Day 279* ）：明らかな腰椎骨折及び明白な転位型の仙骨骨折なし。撮像野に含まれない既知の右大腿骨近位部骨折。右股関節内の明るくみえる関節の石灰化陰影。

CT（頭部）（ Day 280* ）：疼痛レジメンの増量に伴う頭痛により施行。硬膜外血腫は安定しており変化なし。左頭頂部頭蓋骨骨折に隣接する硬膜外血腫及びくも膜下出血の描出。左側から右側への 2 mm の正中偏位。残りの画像検査にて急性損傷の特記すべき所見なし。

CT（頭部）（ Day 281* ）：左頭頂葉を覆う陰影の濃い安定した脳実質外液貯留。左前頭葉の溝内部にみられる少量のくも膜下出血。

バイタルサイン（ Day 286* ）：BP 121/82 mmHg、HR 81 bpm、BT 36.6°C、呼吸数 21 回/分、O_2 飽和度 96%。

CT（脳）（ Day 287* ）： Day 280* の CT スキャンとの比較にて、左頭頂部の脳実質外の陰影の濃いレンズ状の血腫（厚さ最大 12 mm）に著変なく、局所腫瘤効果の変化なく（正中線偏位、ヘルニア形成及び水頭症なし）、非転位型の左頭頂部頭蓋内出血の新たな再描出領域なく、頭頂部骨折が認められた。

X 線画像（胸部）（ Day 288* ）：気管内チューブが留置され、先端は竜骨の 6 cm 上に位置していた。肺像及び縦隔像に変化なく心陰影拡大あり。腎臓、胆管、腸及び膵臓の閉塞なし。気胸及び胸水は確認されず。心肥大が認められた。おそらく AP 法による縦隔の拡大が指摘された。左右肋骨に及ぶ慢性変形が確認された。明らかな急性期骨折はみられず。

X 線画像（右股関節と骨盤）（ Day 288* ）：術中画像に制限あり。右転子間骨折を固定する骨頭部・髄内釘の前回の検査後の留置。術直後の合併症の所見なし。予想された術後の皮下気腫及び軟組織の不整。右股関節で指摘された変性変化及び右股関節周囲の複数の骨化体（滑膜軟骨腫症に一致）。左大腿骨の左骨頭部・髄内釘固定の撮像は部分的で、股関節周囲には広範な HO。

[1] 重篤な有害事象の発現は、本剤 20/10 mg のフレアアップ時投与期間中であった。

AP=前後、BP=血圧、BT=体温、BUN=血中尿素窒素、CT=コンピュータ断層撮影、ECG=心電図、FOP=進行性骨化性線維異形成症、HGB=ヘモグロビン、HO=異所性骨化、HR=心拍数、PTT=部分トロンボプラスチン時間、ROM=可動域、WBC=白血球

Day 277（20■年■月■日）、重篤な有害事象発現直前の治験薬投与が施行された。関連併用薬には、ヒドロモルフォン塩酸塩 PRN、オキシコドン PRN、ロラゼパム PRN、オンダンセトロン PRN、セレコキシブ、メトプロロールがあった。

Day 277（20■年■月■日、試験のパート C での治験薬初回投与から 276 日後かつ直近の治験薬投与当日）、ワイン 4 杯摂取後にコンクリート上で深刻な転倒が生じ、硬膜下出血、左頭頂部頭蓋骨骨折及び右大腿骨骨折に至った。やや錯乱し、精神状態変化が発現したが、意識消失はなかった。

翌日の Day 278（20■年■月■日、治験薬投与の翌日）、入院となった。救急治療室到着時のグラスゴー昏睡尺度スコアは 14（錯乱）で、嘔吐が持続していた。転倒以降、約 6 回の嘔吐があり、間欠的頭痛の訴えがあった。身体的診察、臨床検査、X 線、CT 画像検査が施行された（重篤な有害事象の要約参照）。FOP での外傷性事象の予防目的にて prednisone の漸減投与が開始された（糖質コルチコイド投与歴参照）。また、hydrocodone 及びアセトアミノフェン（頓用）、

lidocaine butamben-tetracaine-benzocaine 1 回噴霧、ビサコジル、インスリン注射、鎮痛目的の IV フェンタニル頓用、発作予防目的のレベチラセタム、IV ケタミン（頓用）、葉酸、チアミン、メトプロロール、モンテルカスト、セチリジン、イオパミドール、デキストロース及びグルコース、グルカゴン、メトクロプラミド、butalbital-acetaminophen-caffeine、生理食塩水、オンダンセトロン、IV モルヒネによる治療も施行された。清澄流動食（電解質溶液）が与えられ、耐容性に応じて次の段階の食事に移行させた。アルコール離脱に関するモニタリングが継続された。後日メトクロプラミドに切り替えたところ、オンダンセトロンよりも悪心が改善された。

Day 279（20■年■月■日）、重症状態にあり、血行動態、呼吸器系、神経系、電解質／体液、並びに血液学的モニタリング及び支持療法目的にて集中治療室に入室となった。精神状態は改善を続けたが、受容／表出性失語症が認められた。追加評価には、グラスゴー昏睡尺度、3 日間（　Day 279～281*　）にわたる頭部及び中軸骨格の多数のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンが含まれ、右大腿骨近位転子間骨折、左側頭骨の急性期骨折、左頭頂部頭蓋骨骨折に隣接する硬膜外血腫及びくも膜下出血の所見が認められたため、神経外科受診となった。脊椎及び骨盤の画像検査にて新たな骨折は認められなかった（重篤な有害事象の要約参照）。Day 280（20■年■月■日）、頭痛の訴えがあった。頭部 CT が再施行されるも左頭頂部血腫に著変はなかった。Day 281（20■年■月■日）、本剤投与が再開された。Day 283（20■年■月■日）、頭痛及び右股関節痛の訴えがあり、鎮痛薬にてコントロールされた。治療には、リン及び塩化カリウム、ビサコジル、ポリエチレングリコール、senna-docusate、レベチラセタム、モンテルカスト、セチリジン、メトプロロール、ジフェンヒドラミン、butalbital-acetaminophen-caffeine、hydrocodone／アセトアミノフェン、IV フェンタニルが含まれた。

Day 282（20■年■月■日）に別の施設に移された。Day 287（20■年■月■日）、同施設にて大腿骨転子間骨折に対する右骨頭部・髄内釘の留置目的にて観血的整復固定術が施行された。上咽頭部の traumatic intubation が施行されたところ、気道浮腫が懸念された。安定化後に抜管され、病棟へ移され、深部静脈血栓症予防目的にてアセチルサリチル酸の投与が開始された。当該被験者の言葉は 100%理解可能で、失名辞を呈することなく、複雑な考え／感情を適切かつ明瞭に伝えることが可能であったが、左方視時に悪化する複視の訴えがあった。眼科検査にて一時的な結膜及び眼瞼の内出血が認められるも、遠見時の水平複視以外の影響はなかった。眼科所見として、左眼の結膜下出血、軽微な外斜視、制限のない外眼運動、斜筋の明らかな遅動及び過動を伴わない左方視時に悪化する複視があった。診断は血栓による側方視制限であり、血栓の消失につれ 1～2 週間で改善すると予想された。プレドニゾロン酢酸エステル点眼液の 10 日間の左点眼が開始され、2 週間後に追跡調査となった。また、Ensure、senna-docusate、塩化カリウムによる治療も施行された。Day 287（20■年■月■日）に施行された脳単純 CT スキャンを Day 280（20■年■月■日）に施行されたスキャンと比較したところ、左頭頂部血腫の著変、正中偏位、ヘルニア形成、並びに水頭症及び左頭蓋内の新たな出血領域はなく、頭頂部骨折が認められた。Day 288（20■年■月■日）の右股関節と骨盤の術後 X 線画像にて、右転子間骨折を固定する骨頭部・髄内釘の前回の検査後の留置が認められ、術直後の合併症の所見なく、予想された術後の皮下気腫及び軟組織の不整が認められ、右股関節で指摘された変性変化及び右股関節周囲

の複数の骨化体（滑膜軟骨腫症に一致）が認められ、左大腿骨の左骨頭部・髄内釘固定の撮像は部分的で、股関節周囲には広範な HO が認められた。

Day 290（20■年■月■日）、prednisone 10 mg 1 日 1 回 2 日間投与による治療が施行された。翌日、オキシコドン投与が開始された。Day 293（20■年■月■日）、良好な状態にて退院となった。疼痛コントロールは良好で、神経学的障害はなかった。退院時、右下肢への体重負荷に耐えられ、自動関節可動域に制限はなかった。退院時処方には、prednisone 80 mg 漸減投与、センナ、プレドニゾロン酢酸エステル、ポリエチレングリコール、メトプロロール、アセトアミノフェン、アスピリン、セレコキシブ、ケトプロフェン、モンテルカスト、セチリジン、docusate sodium、ランソプラゾール、aluminum magnesium hydroxide-simethicone、水酸化マグネシウムがあった。

Day 287（20■年■月■日）、右大腿骨骨折の転帰は回復と報告された。Day 330（20■年■月■日）、左頭頂骨骨折及び硬膜下出血の転帰は回復と報告された。重篤な有害事象である右大腿骨骨折、左頭頂骨骨折及び硬膜下出血は重度と判定された。重篤な有害事象である硬膜下出血、左頭頂部頭蓋骨骨折及び右大腿骨骨折は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。硬膜下出血の事象による治験薬に対する措置は中断［Day 277（20■年■月■日）］であった。治験薬投与は Day 281（20■年■月■日）に再開された。

被験者番号 ■■■■■（入院 3）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**左肺炎（悪化）／肺炎**
重症度：	中等度
重篤性の基準	入院
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 474*　（フレアアップ時投与期 [1]）
入院日：	Day 474*
退院日：	Day 483*
入院期間：	10 日間
補足情報：	バイタルサインは体温 36.5°C、脈拍数 71 bpm（最大 98）、BP 129/83 mmHg、呼吸数 16 回/分（最大 18）、酸素飽和度 97%であった。臨床検査（　Day 474*　）：WBC 4.6×10^9/L（NR：4.0～11.0）、クレアチニン 0.7（NR：0.7～1.3）、乳酸 2.1（NR 未記載）。ブドウ糖 114 mg/dL（NR：70～99）、BUN 22 mg/dL（NR：6～20）、蛋白 5.7（NR：6.4～8.3）、アルブミン 3.3（NR：3.4～4.8）、アルカリホスファターゼ 138（NR：25～100）、ALT 42 µL（NR：10～40）、カルシウム 8.3（NR：8.5～10.5）、RBC 3.91×10^6/µL（NR：4.40～6.00）、Hb 11.0 g/dL（NR：14.0～18.0）、HCT 34.3%（NR：40.0～54.0）、血小板数 492.0×10^3/µL（NR：140.0～440.0）、リパーゼ 9 U/L（NR：12～53）、LDH 231 U/L（NR：100～230）、カリウム 3.2 mmol/L（NR：3.5～5.3）、トロポニン I 0.030 ng/mL 未満（NR：0.030 未満）、尿検査陰性、血液培養で増殖なし。 胸部 CT：大量の左肺炎随伴性胸水を伴うコンソリデーション及び左胸水が認められ、膿胸が懸念された（肺ごとの隔壁形成なし）。胸部超音波検査：左胸膜腔に最大 8.7 cm の多めの胸水が認められた。被包化は確認されなかった。

	血液生化学検査（ Day 475* ）：重要な臨床検査結果のうち、Hb は 9.8、HCT は 29.4、クレアチニンは 0.4、ブドウ糖は 111 であった。 血液生化学検査（ Day 476* ）：重要な臨床検査結果は Hb 9.9、HCT 30.0、ブドウ糖 139 であった。 血液生化学検査（ Day 477* ）：重要な臨床検査結果のうち、Hb は 10.2、HCT は 31.7、カリウムは 3.2、ブドウ糖は 103 であった。胸部 CT：悪化したコンソリデーションの増加、左胸膜の複雑性胸水増大、左肺の含気低下。複雑性肺炎随伴性胸水又は蓄膿が懸念される。 血液生化学検査（ Day 478* ）：重要な臨床検査結果のうち、Hb は 10.3、HCT は 31.7、カリウムは 3.2、カルシウムは 8.4 であった。胸部 CT：骨性癒合及び側弯症を伴う胸腔の顕著な歪みと、左胸水の前回の検査後の増加による左肺の含気低下。 血液生化学検査（ Day 479* ）：重要な臨床検査結果はカリウム 3.4、ブドウ糖 105、カルシウム 8.3 であった。 血液生化学検査（ Day 480* ）：重要な結果のうち、Hb は 11.5、HCT は 35.0、血小板数は 600.0、ブドウ糖は 127 であった。 血液生化学検査（ Day 481* ）：重要な臨床検査結果は Hb 11.3、HCT 34.9、血小板数 525.0、ブドウ糖 109 であった。 退院時バイタルサイン：血圧 138/80 mmHg、脈拍 88 bpm、呼吸数 18 回/分、体温 36.9°C、酸素飽和度 97%。

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 20/10 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与期間中であった。
ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、BP=血圧、bpm=回/分、BUN=血中尿素窒素、CT=コンピュータ断層撮影、Hb=ヘモグロビン、HCT=ヘマトクリット、HR=心拍数、LDH=乳酸脱水素酵素、RBC=赤血球、NR=正常範囲、WBC=白血球

重篤な有害事象発現直前の治験薬投与は Day 474* であった。関連既往歴には、骨形成による閉塞性肺疾患、高血圧、耳感染再発による耳チューブ、URI 再発、ジルベール病があった。重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された併用薬には、オンダンセトロン、セレコキシブ、アセチルサリチル酸、メトプロロール、zolendronic acid、bultalbital acetaminophen caffeine、トラマドール、モンテルカストナトリウム、モキシフロキサシン塩酸塩があった。

20■年■月某日（中旬）、急性気管支炎の診断となり、セフジニルが 10 日間（～ Day 466* ）投与された。Day 470（20■年■月■日）～Day 473（20■年■月■日）、軽度の左肺炎の事象が発現し、その後、モキシフロキサシンが処方された。Day 474（20■年■月■日、パート C での治験薬初回投与から 473 日後かつ直近の治験薬投与の翌日）、左肺炎（中等度に悪化）により入院となった。発熱、悪寒、食欲減退、息切れによる会話困難、左側胸部不快感を呈した。咳嗽、吐血、腹痛及び下痢は認められなかった。入院時、頻脈及び過換気（要約表参照）がみられ、胸部 CT にて大量の左肺炎随伴性胸水を伴うコンソリデーション及び左胸水が認められ、蓄膿が懸念された。

Day 474（20■年■月■日）、当初はバンコマイシン 1 g 1 日 3 回（TID）IV 投与及びピペラシリン／タゾバクタム投与が施行されたが、経口バンコマイシン及びロセフィンに変更された。モキシフロキサシン 400 mg 1 日 1 回も 5 日間経口投与された。Day 475（20■年■月■日）、肺炎随伴性胸水と蓄膿の鑑別評価が提言された。当該被験者及び家族により、胸腔チューブによる排液を受けずに、保存的治療及び抗生物質投与を継続することが決定された。心電図（EKG）検査が施行されたところ、洞性頻脈及び右房拡大が認められた。Day 477（20■年■月■日）、胸部 CT 検査が再施行された（重篤な有害事象の要約表参照）。引き続き臨床的に安定していた。抗生物

質投与がピペラシリン／タゾバクタム単独投与に切り替えられた。Day 478（20■年■月■日）、胸部 CT スキャンが再施行され（重篤な有害事象の要約表参照）、高用量ステロイド投与（HO 予防目的）を伴う胸腔穿刺が施行され、排液量は 850 CC であった。合併症は認められなかった。胸水検査にて滲出性の非複雑性肺炎随伴性胸水が認められ、培養は変わらず陰性であった。ピペラシリン／タゾバクタム投与は継続された。

Day 481（20■年■月■日）、再施行された胸部 CT スキャンにて軽度から中等度の残存する左胸水の被包化の持続、左下葉に斑状浸潤影、右下葉に無気肺が認められ、気胸はなく、胸部 X 線にて左気胸の疑いが認められた。Day 482（20■年■月■日）、胸部 CT にて左滲出液及び斑状浸潤影が認められるも、左気胸の所見はなかった。追加治療には、セレコキシブ 200 mg BID 経口投与、levalbuterol 4 時間に 1 回噴霧、イプラトロピウム 0.5 mg 4 時間に 1 回噴霧、prednisone 40 mg 1 日 1 回 PO 投与、モンテルカスト 10 mg 1 日 1 回 PO 投与、ピペラシリン・タゾバクタム 3.375 g TID IV 投与、塩化カリウム、0.9%塩化ナトリウム輸液持続 IV 投与、メトプロロール 25 mg BID PO 投与が含まれた。

Day 483（20■年■月■日）、左側の非複雑性肺炎随伴性胸水はあるものの、安定した状態にて退院となった。肺炎随伴性胸水の原因は感染性ではないことが確認された。左胸部の胸水の細胞病理検査にて、反応性中皮細胞あり、最近の付随する出血あり、著明な急性及び慢性炎症の所見なし、悪性疾患の所見なしと報告された。退院時の薬剤には、prednisone 100 mg［4 日間投与後に 10 mg 1 日 1 回で漸減投与、～Day 491（20■年■月■日）］、セレコキシブ 500 mg（BID、経口）、外来でのオーグメンチン 875 mg 継続［BID、Day 479（20■年■月■日）（胸腔穿刺施行日）～Day 493（20■年■月■日）の計 2 週間］があった。退院の 2 週間以内の呼吸器専門医による追跡調査が提言されたため、排液、並びに／又は肺炎及び液貯留の継続的な医学的管理の計画を立てることができた。

Day 483（20■年■月■日）、本事象の転帰は、回復したが、後遺症として残存肺炎ありと報告された。重篤な有害事象である肺炎は中等度と判定された。重篤な有害事象である肺炎は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。本事象による治験薬に対する措置は取られなかった。

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**COVID 曝露／伝染病曝露**
重症度：	軽度
重篤性の基準：	その他の医学的に重大な状態
重篤な有害事象発現日：	Day 1057*　（非投与期 [1]）
治験責任医師による因果関係：	関連なし
医師記載用語／基本語：	**COVID 曝露／伝染病曝露**
重症度：	軽度
重篤性の基準：	その他の医学的に重大な状態
重篤な有害事象発現日：	Day 1279*　（連続投与期 [2]）
治験責任医師による因果関係：	関連なし

補足情報	N/A

[1] 重篤な有害事象の発現は非投与期間中であった。
[2] 重篤な有害事象の発現は本剤 5 mg の連続投与期間中であった。
SAE=重篤な有害事象、N/A=該当なし

Day 638（20■年■月■日）、重篤な有害事象である伝染病曝露（1 回目）発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された併用薬には、セチリジン塩酸塩、セレコキシブ、ロペラミド塩酸塩、メトプロロール、xipamide、bultalbital acetaminophen caffeine、モンテルカストナトリウムがあった。

Day 1057（20■年■月■日、試験のパート C での治験薬初回投与から 1056 日後かつ直近の治験薬投与から 419 日後）、伝染病曝露（1 回目）が認められた。当該被験者の姉又は妹が新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の症状を呈し、COVID-19 検査陽性であった。当該被験者及びその家族は Day 1071（20■年■月■日）まで隔離されたが、COVID-19 の症状は認められなかった。治療は不要で、症状がない限り追跡調査も不要であった。当該被験者ではなく、その家族が曝露していた。当該被験者の曝露した家族は全員ワクチン接種を受けていたが、当該被験者と同居していた。当該被験者とその家族は隔離され、マスクを着用するよう指導された。重篤な有害事象発現時に治験薬投与は中断中であった。Day 1071（20■年■月■日）、伝染病曝露（1 回目）の事象は回復した。

Day 1278（20■年■月■日）、重篤な有害事象である伝染病曝露（2 回目）発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された併用薬には、セチリジン塩酸塩、セレコキシブ、ロペラミド塩酸塩、xipamide、メトプロロール、bultalbital acetaminophen caffeine、モンテルカストナトリウムがあった。Day 1279（20■年■月■日、試験のパート C での治験薬初回投与から 1278 日後かつ直近の治験薬投与の翌日）、伝染病曝露（2 回目）が発現し、軽度と判定された。後日 COVID-19 検査陽性となった人物に曝露したのは当該被験者ではなく、その家族であった。当該被験者の曝露した家族は全員ワクチン接種を受けていたが、当該被験者と同居していた。家族は隔離され、マスクを着用するよう指導された。某日、隔離中の REGEN-COV 及びその他の治療の施行なしと報告された。COVID-19 ワクチンは未接種であった。当該被験者の家族全員が検査陰性であった。伝染病曝露（2 回目）の事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。Day 1290（20■年■月■日）、伝染病曝露（2 回目）の事象は回復と判定された。

伝染病曝露の 1 回目、2 回目とも治療の報告はなかった。重篤な有害事象である伝染病曝露（1 回目及び 2 回目）は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。

被験者番号 ■■■■■（入院 4）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**右大腿痛／四肢痛**
重症度：	重度
重篤性の基準	入院
治験責任医師による因果関係：	関連なし

重篤な有害事象発現日：	Day 1501*	（連続投与期 [1]）
入院日：	Day 1501*	
退院日：	日付不明	
入院期間：	日付不明	
補足情報：	N/A	

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 5 mg の連続投与期間中であった。
SAE=重篤な有害事象、N/A=該当なし

Day 1495（20■年■月■日）、重篤な有害事象発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された併用薬には、セチリジン塩酸塩、セレコキシブ、ロペラミド塩酸塩、メトプロロール、塩化カルシウム、xipamide、bultalbital acetaminophen caffeine、シプロフロキサシン 0.3%、ファイザー社製 COVID-19 ワクチン、Polytrim、モンテルカストナトリウムがあった。

Day 1501（20■年■月■日、試験のパート C での治験薬初回投与から 1500 日後かつ直近の治験薬投与から 6 日後）、四肢痛が発現した。報告によると、車椅子にて段差のある歩道を通過中に右足底が引っかかったとのことであった。これにより右下肢が無理に屈曲されたため、右大腿痛が生じた。その時点での他の疼痛、外傷、愁訴は被験者により否定された。首席治験医師は当初、右大腿骨折を疑った。右大腿骨 X 線目的にて救急治療室（救急科）に搬送され、この検査にて、急性期骨折及び脱臼の所見はなく、術後変化すなわち右大腿骨骨頭部・髄内釘（アライメントに変化なし）の再描出、不明確な Day 379（20■年■月■日）の結果（追跡調査時にはこの部位に細心の注意を払うことが提言された）との比較にて新たに出現したハードウエアの最遠位面周囲の約 2 mm の透明像、右股関節周囲の広範な非架橋型の異所性骨化の増加、大腿骨骨幹中央部の前部皮質及び後部皮質に沿った新たな骨膜骨及び異所性骨の広範な形成、右股関節の多数の関節体の再描出、散在する血管石灰化が認められた。画像所見について当該被験者に説明されたが、緊急に生命を脅かす病状の所見はなかった。再来院に関する厳密な注意喚起がなされ、必要に応じて PCP による追跡調査を受ける自宅退院計画に対する同意が当該被験者から得られた。本事象に対する対症療法には、疼痛に対するプレドニゾロン 100 mg（1 日 1 回、経口）及び hydrocodone-acetaminophen 10～325 mg（1 回 1 錠 6 時間に 1 回頓用、経口）（いずれも 20■年■月■日に開始）、並びに疼痛部位へのアイスパック貼付が含まれた。退院時の薬剤には、メトプロロール酒石酸塩 25 mg（1 日 2 回、経口）、モンテルカスト 10 mg 錠（経口）、オメプラゾール 40 mg カプセル（1 日 1 回、経口）、トラマドール（6 時間に 1 回頓用）があった。

四肢痛の事象による治験薬に対する措置は取られなかった。報告時の本事象の転帰は未回復であった。重篤な有害事象である四肢痛は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。

治験薬最終投与は Day 1495（20■年■月■日）、当該被験者の試験完了は Day 1501（20■年■月■日）であった。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	パート A	パート B	パート C
同意取得：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Day 1*
本剤投与：		連続投与 1 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	フレアアップ時投与 1[1] Day 1*　～Day 340*
		フレアアップ時投与 1 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	連続投与 1 Day 341*　～Day 362*
		連続投与 2 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	フレアアップ時投与 2 Day 363*　～Day 502*
		フレアアップ時投与 2 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	連続投与 2 Day 503*　～Day 598*
		フレアアップ時投与 3 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	フレアアップ時投与 3 Day 599*　～Day 682*
			連続投与 3* Day 683*　～Day 730* Day 1079*　～Day 1242* Day 1244*　～Day 1300*
			フレアアップ時投与 4 Day 1301*　～Day 1496*
試験完了：	はい（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	はい（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	はい（　Day 1497*　）

[1]パート B のフレアアップ時投与 3 はパート C まで継続
投与中断：　Day 731　～　Day 1078*

被験者番号 [redacted] は 8歳以上* 女性（登録時の年齢）で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）の最初の確認は 1 歳時であった。パート C にて重篤な有害事象が 5 件認められた。関連既往歴には、炎症性疼痛、皮膚乾燥、足指の外科的矯正治療、心雑音、うつ病、右肩の外科的生検、右肩の針生検、診断的吸引、心臓弁奇形、動悸、眼乾燥、骨痛、紅斑があった。PVO-1A-202 試験期間中の治験薬の初回投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。フレアアップが複数回発現し、その治療には糖質コルチコイド投与コース（その他詳細不明）が含まれた。

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**COVID-19 曝露／伝染病曝露**
重症度	軽度
重篤性の基準	その他の医学的に重大なもの
治験責任医師による因果関係	関連なし
重篤な有害事象発現日	Day 914* [1]
医師記載用語／基本語	**転倒／転倒**
重症度：	軽度
重篤性の基準	その他の医学的に重大なもの
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日	Day 1300* [2]
医師記載用語／基本語：	**右股関節の HO 部位の骨折／股関節部骨折**
重症度	中等度
重篤性の基準	その他の医学的に重大なもの
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日	Day 1300* [2]
医師記載用語／基本語：	**背部の褥瘡／褥瘡性潰瘍**
重症度	中等度
重篤性の基準	その他の医学的に重大なもの
治験責任医師による因果関係	関連なし
重篤な有害事象発現日	Day 1302* [3]
医師記載用語／基本語：	**COVID-19 曝露／伝染病曝露**
重症度	軽度
重篤性の基準	その他の医学的に重大なもの
治験責任医師による因果関係	関連なし
重篤な有害事象発現日	Day 1462* [3]
補足情報：	N/A

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤の投与中断中であった。
[2] 重篤な有害事象の発現は本剤 5 mg の連続投与期間中であった。
[3] 重篤な有害事象の発現は、本剤 20 mg のフレアアップ時投与期間中であった。
N/A=該当なし、SAE=重篤な有害事象

Day 730（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、重篤な有害事象である伝染病曝露発現直前の治験薬投与が施行された。Day 731（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、14 歳超の被験者に対する投与中断が治験依頼者により決定されたことをうけ、当該被験者への治験薬投与が中断された。重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された関連併用薬には、ジクロフェナク、アセトアミノフェン、ビタミン B6、ビタミン D、ビタミン D3、xipamide、ファモチジンがあった。Day 914（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、試験のパート C での本剤初回投与から 913 日後かつ直近の治験薬投与から 184 日後）、伝染病曝露が認められた。

当該被験者の報告によると、コロナウイルス感染症（COVID-19）検査陽性者と接触していた。当該被験者は COVID-19 検査を受けていなかった。症状は発現しておらず、自主隔離が行われ、14 日間の隔離が完了した。Day 918（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、本事象に対して亜鉛 50 mg（1 日 1 回、経口）の投与が開始された。

Day 928（20■年■月■日）、伝染病曝露の事象が回復した。本事象発現時は本治験薬のクリニカルホールド下にあったため、本事象により治験薬に対する措置は取られなかった。伝染病曝露の事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。

Day 1079（20■年■月■日）、治験薬投与が再開された。

Day 1299（20■年■月■日）、重篤な有害事象である転倒及び股関節部骨折の発現直前の治験薬投与が施行された。Day 1300（20■年■月■日、試験のパートCでの治験薬初回投与から1299日後かつ直近の投与当日）、重篤な有害事象である右股関節に関する転倒、その後重篤な有害事象である股関節部骨折が発現した。重篤な有害事象発現前30日間に投与された関連併用薬には、ジクロフェナク、アセトアミノフェン、ビタミンB6、ビタミンD、ビタミンD3、亜鉛、xipamide、ファモチジンがあった。

転倒により右股関節の異所性骨化（HO）部位の骨折に至った。画像検査及び疼痛管理目的での救急治療室の受診時、右股関節のHO部位の骨折が確認された。Day 1300（20■年■月■日）に施行されたX線所見にて、右膝では骨折及び関節滲出液陰性で、大腿骨骨幹端の内側及び外側、並びに脛骨上部骨幹端内側から慢性的に出現した骨化が認められ、右股関節では右腸骨稜から下側に突出する15×3 cmの大きな軟部組織骨化及びこの骨化部位を通る非転位骨折が認められた。入院とならず、尿路カテーテルが留置され、タイレノール及びイブプロフェンによる疼痛管理計画が立てられ帰宅となった。退院時の診断は、右股関節のHO部位の骨折及び転倒と報告された。当該被験者が日常生活を快適に送れるようフォーリーカテーテルが挿入され、交換は2週間ごとに予定された。さらに、疼痛コントロール目的にてアセトアミノフェン及びイブプロフェンが投与された。損傷により当該被験者の可動性が影響され、背部に褥瘡が発現した。Day 1301（20■年■月■日）、重篤な有害事象である褥瘡性潰瘍の発現直前の治験薬投与が施行された。Day 1302（20■年■月■日、試験のパートCでの治験薬初回投与から1301日後かつ直近の投与当日）、重篤な有害事象である背部の褥瘡性潰瘍が発現した。背部及び肩が圧迫されないよう、褥瘡予防の包帯が使用された。報告によると、重篤な有害事象である褥瘡性潰瘍発現時の本剤の投与量は20 mgであった。対症療法としてprednisone漸減投与による治療が施行された。疼痛管理目的にて、また外傷により、股関節部骨折の事象に対してフレアアップ時投与（20 mgを28日間、10 mgを56日間等）による治療が施行された。背部の褥瘡性潰瘍の事象の対症療法として褥瘡予防の包帯が提言された。これらの重篤な有害事象の持続期間中、炭酸カルシウム500 mgチュアブル錠（1回2錠1日1回）、コレカルシフェロール（ビタミンD3）5000単位カプセル（ Day 844* ～）、ジクロフェナク50 mg腸溶錠（1日2回、経口、 Day 93* ～）、ファモチジン20 mg錠（投与頻度の報告なし、経口、 Day 831* ～）、ピリドキシン（ビタミンB6）100 mg錠（100 mg 1日1回、経口、20■年■月～）、硫酸亜鉛220 mgカプセル（50 mg 1日1回、経口）、ヒドロモルフォン2 mg錠（疼痛に対して1回1錠3時間に1回頓用で最長10日間、経口、 Day 1300* ～ Day 1310* ）、ナロキソン4 mg／点鼻スプレー（反応低下に対して1回噴霧頓用、経鼻投与、 Day 1300* ～）、hydrocodone acetaminophen 1錠あたり5～325 mg（ED prepack）（2錠、経口）が投与された。これらの重篤な

有害事象の持続期間中の Day 1304（20■年■月■日）に施行された臨床検査での臨床的に意味のある検査値異常のうち、クレアチニン（mg/dL）は 0.37（NR：0.5～1.4）、グロブリン（g/dL）は 2.4（NR：2.5～4）、アルカリホスファターゼ（U/L）は 31（NR：37～116）であった。

Day 1319（20■年■月■日）、股関節部骨折の事象が回復した。褥瘡性潰瘍の事象は持続していた。股関節部骨折の事象に関して治験薬に対して取られた措置は用量変更であり、転倒及び褥瘡性潰瘍の事象に対する措置は取られなかった。これらの事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。

Day 1461（20■年■月■日）、重篤な有害事象である伝染病曝露発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された関連併用薬には、ジクロフェナク、アセトアミノフェン、ビタミン B6、ビタミン D、ビタミン D3、xipamide、ファモチジン、プロバイオティックの*サッカロマイセス・ブラウディ*があった。Day 1462（20■年■月■日、試験のパート C での治験薬初回投与から 1461 日後かつ直近の治験薬投与当日）、伝染病曝露が発現した。Day 1462（20■年■月■日）、COVID 検査陽性となった。本事象に対し、ビタミン C 1000 mg（1 日 1 回、経口、20■年■月■日～）、亜鉛 50 mg（1 日 1 回、経口、20■年■月■日～）による治療が施行された。

Day 1469（20■年■月■日）、伝染病曝露の事象が回復した。伝染病曝露の事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。

治験薬最終投与は Day 1496（20■年■月■日）、当該被験者の試験完了は Day 1497（20■年■月■日）であった。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 ■■■■■

試験の要約	パート A	パート B	パート C
同意取得：	20■年■月■日	20■年■月■日	Day 1*
本剤投与：	フレアアップ時投与 1： 20■年■月■日～20■年■月■日	連続投与 1： 20■年■月■日～20■年■月■日 フレアアップ時投与： 20■年■月■日～20■年■月■日 連続投与 2： 20■年■月■日～20■年■月■日	連続投与 1： Day 1* ～Day 197* フレアアップ時投与 1： Day 198* ～Day 281* 連続投与 2*： Day 282* ～Day 735* Day 992* ～Day 992* Day 1107* ～Day 1493*
試験完了：	20■年■月■日	20■年■月■日	Day 1526*

＊新薬承認情報提供時に置換

パートCの投与中断： Day 736 ～ Day 991* 、 Day 993* ～ Day 1106*

被験者番号 [redacted] は 8歳以上*（登録時の年齢）の女性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）の最初の確認は5歳時であった。パートCにて重篤な有害事象が1件認められた。本剤初回投与は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。関連既往歴には、頚部硬直、原因不明の痙攣発作、瞳孔不同症、腟の軟性線維腫切除、左肩甲骨隆起、不規則月経、ざ瘡、不完全右脚ブロック、高コレステロール血症があった。

フレアアップが複数回発現し、その治療には糖質コルチコイド投与コース（その他詳細不明）が含まれた。

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**COVID-19 検査陽性／コロナウイルス検査陽性**
重症度：	中等度
重篤性の基準：	重要な医学的事象
重篤な有害事象発現日：	Day 1329* （連続投与期[1]）
治験責任医師による因果関係：	関連なし
補足情報	N/A

[1]事象の発現は本剤5 mgの連続投与期間中であった。
N/A=該当なし、SAE=重篤な有害事象

重篤な有害事象発現直前の投与はDay 1328（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。重篤な有害事象発現前30日間に投与された関連併用薬は、人工涙液、モンテルカスト、azo happy cycle（ハーブ）であった。Day 1329（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、試験のパートCでの治験薬初回投与から1328日後かつ直近の治験薬投与当日）、コロナウイルス検査陽性、疲労、鼻閉、咳嗽、味覚消失、嗅覚消失が発現した。対症療法の一環として、定期的な酸素濃度確認、安静、継続的な水分補給、可能な限りの隔離状態の維持が行われた。Day 1370（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、コロナウイルス検査陽性の事象は回復した。

コロナウイルス検査陽性の事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

コロナウイルス検査陽性の事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。

治験薬最終投与はDay 1493（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、当該被験者の試験完了はDay 1526（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。

PVO-1A-202試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	**パートA**	**パートB**	**パートC**
同意取得：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Day 1* *
本剤投与：	未投与[1]	フレアアップ時投与：	フレアアップ時投与1*：

試験の要約	パート A	パート B	パート C
		20■年■月■日～20■年■月■日	Day 1* ～ Day 140* Day 142* ～ Day 388* Day 390* ～ Day 398* Day 400* ～ Day 420* Day 534* ～ Day 559* 連続投与 1*： Day 559* ～ Day 559* フレアアップ時投与 2*： Day 561* ～ Day 621* Day 630* ～ Day 640* Day 645* ～ Day 675* 連続投与 2： Day 1110* ～ Day 1289* フレアアップ時投与 3： Day 1290* ～ Day 1309* Day 1318* ～ Day 1402*
試験完了：	はい（20■年■月■日）	はい（20■年■月■日）	はい（ Day 1403* ）

[1]パート 2 に移行、フレアアップなし
投与中断： Day 389 、 Day 399* 、 Day 421* ～ Day 533* 、 Day 560* 、 Day 622* ～ Day 629* 、 Day 676* ～ Day 761*

被験者番号■■■■■は、8歳以上*（登録時の年齢）女児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）の最初の確認は 3 歳時であった。パート C にて重篤な有害事象が 17 件認められ、17 回の入院となった。関連既往歴には、prednisone による消化管刺激症状、脊柱後弯症、側弯症、右後背部の軟性線維腫、右前額部の皮膚損傷があった。パート B では、非重篤な有害事象である左母指痛及び背部痛が認められ、背部、右肩、左前胸部のフレアアップ（状態悪化の事象として記録）のほか、上気道感染、眼乾燥、各種皮膚障害（皮膚刺激、脱毛症、薬疹、足指の蜂巣炎、間擦疹）が認められた。治験薬初回投与は 20■年■月■日であった。

フレアアップ及び疼痛の適応にてパート A 及びパート B を通じて副腎皮質ステロイドが広く投与された。パート C にて重篤な有害事象発現の 3 ヵ月以内に使用された副腎皮質ステロイドの要約は以下のとおりである。

糖質コルチコイド投与歴

試験のパート	薬剤名	開始日	終了日	使用理由
パート C	Prednisone	Day 106*	Day 109*	右股関節痛

糖質コルチコイド投与歴

試験のパート	薬剤名	開始日	終了日	使用理由
パートC	Prednisone	Day 110*	Day 115*	右股関節痛
パートC	Prednisone	Day 134*	Day 137*	左腋窩発赤
パートC	Prednisone	Day 138*	Day 143*	左腋窩発赤
パートC	Prednisone	Day 161*	Day 174*	左股関節のフレアアップ
パートC	Prednisone	Day 180*	Day 191*	左大腿痛
パートC	Prednisone	Day 193*	Day 200*	左大腿痛
パートC	Prednisone	Day 251*	Day 254*	右腰部のフレアアップ
パートC	Prednisone	Day 255*	Day 259*	右腰部のフレアアップ
パートC	Prednisone	Day 283*	Day 286*	右股関節のフレアアップ、皮膚刺激
パートC	Prednisone	Day 287*	Day 294*	右股関節のフレアアップ、皮膚刺激
パートC	Prednisone	Day 306*	Day 309*	左胤径部痛
パートC	Prednisone	Day 310*	Day 312*	左胤径部痛
パートC	Prednisone	Day 313*	Day 318*	左胤径部痛
パートC	Prednisone	Day 328*	Day 329*	左下肢痛
パートC	Prednisone	Day 330*	Day 698*	左膝のフレアアップ
パートC	Prednisone	Day 334*	Day 338*	左膝のフレアアップ
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 343*	Day 343*	相対的副腎機能不全
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 344*	Day 367*	相対的副腎機能不全
パートC	Prednisone	Day 377*	Day 378*	右下肢腫脹
パートC	Prednisone	Day 379*	Day 386*	右下肢腫脹
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 388*	Day 388*	右下肢腫脹、嘔吐
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 389*	Day 390*	右下肢腫脹
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 391*	Day 396*	右下肢腫脹
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 397*	Day 398*	右下肢腫脹
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 399*	Day 399*	右下肢腫脹
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 400*	Day 400*	右下肢腫脹
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 401*	Day 403*	相対的副腎機能不全
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 404*	Day 407*	相対的副腎機能不全
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 408*	Day 409*	相対的副腎機能不全
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 410*	Day 413*	相対的副腎機能不全
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 414*	Day 414*	相対的副腎機能不全
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 415*	Day 415*	相対的副腎機能不全
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 416*	Day 416*	相対的副腎機能不全
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 417*	Day 421*	相対的副腎機能不全
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 422*	Day 428*	相対的副腎機能不全
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 429*	Day 431*	相対的副腎機能不全
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 432*	Day 433*	相対的副腎機能不全
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 434*	Day 434*	相対的副腎機能不全
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 434*	Day 434*	相対的副腎機能不全
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 435*	Day 441*	相対的副腎機能不全

＊新薬承認情報提供時に置換

糖質コルチコイド投与歴

試験のパート	薬剤名	開始日	終了日	使用理由
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 442*	Day 442*	相対的副腎機能不全、低酸素症
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 443*	Day 443*	相対的副腎機能不全、低酸素症
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 443*	Day 443*	相対的副腎機能不全、低酸素症
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 444*	Day 448*	相対的副腎機能不全
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 449*	Day 453*	相対的副腎機能不全
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 454*	Day 458*	相対的副腎機能不全
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 459*	Day 463*	相対的副腎機能不全
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 464*	Day 464*	相対的副腎機能不全
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 478*	Day 481*	左下肢腫脹
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 527*	Day 531*	相対的副腎機能不全
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 532*	---	相対的副腎機能不全
パートC	Prednisone	Day 584*	Day 584*	右大腿外側のフレアアップ
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 602*	Day 602*	頚椎のフレアアップ
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 603*	Day 606*	頚椎のフレアアップ
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 607*	Day 612*	頚椎のフレアアップ
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 613*	Day 628*	頚椎のフレアアップ
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 629*	Day 644*	左肩のフレアアップ
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 645*	Day 647*	上背部のフレアアップ
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 648*	Day 655*	上背部のフレアアップ
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 656*	Day 656*	右股関節のフレアアップ
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 657*	Day 663*	右股関節のフレアアップ
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 664*	Day 665*	右股関節のフレアアップ
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 666*	Day 666*	右肩のフレアアップ
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 667*	Day 669*	右肩のフレアアップ
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 670*	Day 673*	右肩のフレアアップ
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 674*	Day 719*	右肩のフレアアップ
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 720*	Day 721*	FOP による疼痛
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 722*	Day 735*	FOP による疼痛
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 736*	---	右膝のフレアアップ、頚椎のフレアアップ、右大腿のフレアアップ
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 742*	Day 749*	下肢痛悪化（右）、左股関節痛
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 750*	Day 783*	下肢痛悪化（右）、左股関節痛
パートC	ヒドロコルチゾン	Day 785*	Month 25* （日不明）	高炭酸ガス血症性呼吸窮迫

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者番号 [redacted]（入院 1）

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**左下肢の急性腫脹／局所腫脹**
重症度：	中等度
医師記載用語／基本語：	**左大腿痛の急性悪化／四肢痛**
重症度：	重度
重篤性の基準：	入院
治験責任医師による因果関係：	両事象とも関連があるかもしれない
重篤な有害事象発現日：	Day 177*　（フレアアップ時投与期[1]）
入院日：	Day 178*
退院日：	Day 180*
入院期間：	3 日間
補足情報：	身体所見（　Day 148*　）：左大腿の触診にて右大腿に比べて腫脹及び圧痛の増強が認められた。バイタルサイン：BP 126/71 mmHg、HR 130 bpm、呼吸数：28 回/分、SpO_2 96%、BT 37.4°C。 ドップラー超音波検査（左下肢）：左下肢に静脈血栓症なし、左大腿近位部及び脛径部に表在軟部組織及び深部軟部組織の腫脹の指摘あり。 X 線画像（骨盤及び左股関節）（　Day 179*　）：骨折及び関節脱臼なし、左上大腿／股関節に大きな軟部組織腫脹あり、右股関節及び大腿近位部の異所性／軟部組織骨形成を伴う FOP の X 線所見あり。X 線画像（左大腿骨及び膝）：骨折及び関節脱臼の所見なし、左股関節外側面に軟部組織腫脹あり、大腿骨遠位の異所性／軟部組織の骨形成を伴う FOP の X 線画像所見あり。コンパートメント症候群の臨床所見なし。 身体所見（　Day 180*　）：削痩及び疲労あり。前傾姿勢。左側の自動 ROM の制限あり。呼吸努力低下及び胸部拡張減少。呼吸音低下、並びに上肢及び下肢の萎縮による自動 ROM 減少が認められ、患者の安全性のため他動 ROM の評価は延期。バイタルサイン：BP 126/71 mmHg、HR 107 bpm、呼吸数 20/分、SpO_2 96%、BT 36.9°C。

[1] 重篤な有害事象の発現は、本剤 2.5 mg のフレアアップ時投与期間中であった。

BP=血圧、BT=体温、FOP=進行性骨化性線維異形成症、HR=心拍数、ROM=可動域、SAE=重篤な有害事象、SpO_2=酸素飽和度

Day 176（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、重篤な有害事象発現直前の治験薬投与が施行された。翌日の Day 177（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、パート C での治験薬初回投与開始から 176 日後かつ直近の治験薬投与の翌日）、四肢痛及び局所腫脹が発現した。重篤な有害事象発現時に投与継続中であった関連併用薬は、人工涙液、xipamide、バクロフェン、フッ化ナトリウム、大麻油、フシジン酸、オキシコドン、センナとの併用での Coloxyl（docusate sodium）であった。重篤な有害事象発現の 30 日以内に投与された関連併用薬は、大麻油、パラセタモール、ラニチジン、イブプロフェン、カンナビジオール、オキシコドン、アミトリプチリン、ガバペンチンであった。

Day 178（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、腫脹及び神経障害性疼痛に対する薬物療法の最適化目的にて入院となった。

その前の週、左大腿上部の疼痛及び腫脹が増強し、膝蓋まで広がったため、歩行時に疼痛が生じていた。左下肢の腫脹の大きさは右下肢の 2 倍となり、大腿痛により睡眠困難となった。入院

時、身体的診察及びドップラー超音波検査が施行された（重篤な有害事象の要約参照）。オキシコドン、IV ヒドロモルフォン、イブプロフェンが投与された。

翌日の Day 179（20■年■月■日）、骨盤、左股関節、左大腿骨及び左膝の X 線画像にて骨折及び脱臼は認められなかった（重篤な有害事象の要約参照）。パミドロン酸、オキシコドン、ガバペンチンによる治療が施行され、本剤の投与が継続された。しかしながら、しびれ感の増強が認められた。アミトリプチリン投与開始から 2 日後、排尿困難が認められるも、それ以外の症状は認められなかった。尿閉の懸念によりアミトリプチリン投与が中止された。疼痛には、腫脹及び異所性骨化による神経の伸展による神経障害の要素があると考えられた。

Day 180（20■年■月■日）、入院時から体調や機能状態に変化なく、かなり良好な状態で退院となった（身体所見及びバイタルサインの結果については重篤な有害事象の要約参照）。大腿痛に対して prednisone 投与が開始された（糖質コルチコイド投与歴の表参照）。

Day 179（20■年■月■日）、四肢痛の事象は回復したが、後遺症が認められた。治験薬に対する措置は取られなかったが、この重篤な有害事象は、治験責任医師により、治験薬と関連があるかもしれないと判定された。

Day 193（20■年■月■日）、局所腫脹の事象は後遺症なく回復した。この重篤な有害事象は、治験責任医師により、治験薬と関連があるかもしれないと判定された。治験依頼者は、両方の重篤な有害事象の因果関係を本剤と関連なしと判定した。正しくは、これらの重篤な有害事象は基礎疾患である FOP のフレアアップと関連ありと、治験依頼者により判定された。その一因として、prednisone 投与の中止直後に症状が悪化したこと、さらに FOP 患者の約 40%で高用量副腎皮質ステロイドの投与終了後にフレアアップの反跳症状が発現していることが挙げられる。起こり得る四肢の FOP のフレアアップの合併症として、コンパートメント症候群、リンパ浮腫、一過性のニューロパチーが挙げられる[a]。本事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

被験者番号 ■■■■■（入院 2）

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**胃腸炎／胃腸炎**
重症度：	重度
重篤性の基準：	入院
治験責任医師による因果関係：	関連があるかもしれない
重篤な有害事象発現日：	Day 342*　（フレアアップ時投与期[1]）
入院日：	Day 342*
退院日：	Day 344*
入院期間：	3 日間
補足情報：	身体所見（　Day 342*　）：発汗、発熱（BT 101.7°F）、頻脈（最高 HR 130 台）、BP 正常。症状には嘔吐、脱水、99.7°F の軽度の発熱（**Day 340***　に発現）があった。腹部検査にて触診での疼痛は認められなかったが、腹部内臓の柔軟性は骨過成長により不明瞭であった。臨床検査：低ナトリウム血症（ナトリウム 131 mEq/L）、境界域の酸血症（pH 7.34）、低血糖（64 mg/dL）、WBC 10.9×10^9/L、アルブミン 4.7 g/dL。尿検査、インフルエンザ迅速検査及び呼吸器感染ウイルス検出キットによ

	る検査は陰性であった。血液培養で 3 日後の増殖は認められなかった。肝パネル：AST 20 U/L、ALT 7 U/L、ALP 77 U/L、総ビリルビン 0.2 mg/dL。
	臨床検査（ Day 343* ）：コルチゾール 2 µg/dL、アルブミン 2.6 g/dL、ナトリウム 137 mEq/L、カリウム 2.7 mEq/L、クロール 110 mEq/L、重炭酸塩 20 mEq/L。
	バイタルサイン（ Day 344* ）：BT 98.1°F、HR 110 bpm、呼吸数 20 回/分、BP 129/69 mmHg、O_2飽和度 97%。臨床検査：ナトリウム 138 mEq/L、ブドウ糖 105 mg/dL。

[1] 重篤な有害事象の発現は、本剤 10 mg のフレアアップ時投与期間中であった。
AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP=アルカリホスファターゼ、ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、BP=血圧、bpm=回/分、BT=体温、F=華氏、HR=心拍数、SAE=重篤な有害事象、WBC=白血球

重篤な有害事象である胃腸炎発現直前の治験薬投与は Day 342* であった。

Day 342（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、パート C での治験薬初回投与開始から 341 日後かつ直近の投与当日）、胃腸炎により入院となった。重篤な有害事象発現時に投与継続中であった／投与された関連併用薬は、Miralax（ポリエチレングリコール 3350）、イブプロフェン、リドカイン、トリアムシノロン、xipamide、オキシコドン、ヒプロメロース、アボベンゾン、octinoxate、フッ化ナトリウムであった。重篤な有害事象発現の 30 日以内に投与された関連併用薬は、ラニチジン塩酸塩、アミトリプチリンであった。フレアアップ時投与は入院前に中断され、最終投与は Day 339（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であったが、Day 341（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に治験薬投与が再開された。

救急治療室にて発汗、発熱、頻脈が認められた（重篤な有害事象の要約参照）。過去 24 時間に 4 回嘔吐し、排尿量及び経口摂取量の減少、並びに排尿困難（同日に発現）が認められるも、腹痛及び血尿、並びに通常時の背部痛の変化は認められなかった。臨床検査所見にて栄養障害の徴候、FOP による疼痛クリーゼに対する急速なステロイドの漸減中止による副腎機能不全の疑いが認められるとともに、低ナトリウム血症、境界域の酸血症、低血糖が認められた（重篤な有害事象の要約表参照）。局所症状が明らかではなかったため、抗生物質は投与されず、アセトアミノフェン、オンダンセトロン、IV 輸液による治療が施行された。また、FOP に関連する疼痛に対するオピオイド使用による便秘に対しても治療が施行された。入院当夜より解熱し、頻脈が改善した。最近、ステロイド投与が複数コース施行されたことを考慮し、ストレス量のステロイドの経験的投与が 6 時間に 1 回開始された（ヒドロコルチゾン）。Day 343（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、相対的副腎機能不全に対してヒドロコルチゾンが投与された（糖質コルチコイド投与歴の表参照）。

Day 344（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、胃腸炎の事象は回復し、同日、良好な状態で退院となり（重篤な有害事象の要約参照）、本事象は後遺症なく回復した。退院時診断には、脱水、栄養障害、便秘のほか、副腎皮質ステロイド投与中止による副腎機能不全の疑いがあった。本事象は、治験薬と関連があるかもしれないと治験責任医師により判定されたが、治験依頼者によりおそらく関連なしと判定され、別の原因として副腎皮質ステロイド投与中止による副腎機能不全の疑いが挙げられた。治験薬投与は中断された。

被験者番号 [redacted]（入院 3）

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**嘔吐／嘔吐**
医師記載用語／基本語：	**下痢／下痢**
重症度：	両事象とも軽度
重篤性の基準：	両事象による入院
治験責任医師による因果関係：	両事象とも関連があるかもしれない
重篤な有害事象発現日：	Day 388*　（フレアアップ時投与期 [1]）
入院日：	Day 389*
退院日：	Day 393*
入院期間：	5 日間
補足情報：	バイタルサイン（　Day 393*　）：BT 36.4°C（NR：36.3～36.8）、HR 120 bpm（NR：32～120）、呼吸数 20 回/分（NR：19～24）、BP 116/61 mmHg（NR：116～122/58～61）、SpO_2 98%（NR：95～99）。

[1] 重篤な有害事象の発現は、本剤 10 mg のフレアアップ時投与期間中であった。

BP=血圧、BT=体温、HR=心拍数、NR=基準範囲、SAE=重篤な有害事象、SpO_2=酸素飽和度

Day 388（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、重篤な有害事象である嘔吐及び下痢発現直前の治験薬投与が施行された。

Day 388（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、パート C での治験薬初回投与開始から 387 日後かつ直近の投与当日）、嘔吐及び下痢が発現した。関連併用薬は、上記の叙述の要約のとおりである。

Day 377（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、FOP のフレアアップである右下肢の腫脹及び疼痛に対し、prednisone 漸減投与が開始され、Day 386（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に終了された。Prednisone 漸減投与の終了時に、悪心及び嘔吐が認められ始めたことが当該被験者の母親により懸念された。ヒドロコルチゾン 2.5 mg 1 日 1 回投与が 1 月の入院から継続されていた。

Day 388（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、ヒドロコルチゾンが増量され、30 mg 1 日 1 回経口投与とされた。Day 389（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、嘔吐及び下痢により入院となった。当該被験者の母親の報告によると、2 日前から本人らしくない振る舞いがみられ、嘔吐が 4 回、非血性下痢が 6 回認められた。数週間にわたり、右下肢の疼痛、腫脹、圧痛（右膝下）が持続した。発熱はなく、鼻漏、咳嗽、発疹及び排尿困難は当該被験者により否定された。当該被験者の母親により自宅でストレス量のステロイド投与が試みられたが、忍容不能で嘔吐が認められた。悪心及び脱力の訴えがあった。救急治療室にて発熱は認められず、頻脈が認められ、血圧は安定していた。副腎機能不全が考えられたが、副腎クリーゼのその他の所見は認められなかった（血圧及び電解質は正常）。治療には生理食塩水のボーラス投与 1 回が含まれ、維持 IV 輸液が開始された。IV 輸液の継続、症状管理及び精密検査目的にて小児病棟に入院となった。入院中は、在宅疼痛管理計画であるメサドン 3 mg 1 日 3 回（TID）、オキシコドン 5～7.5 mg 8 時間に 1 回頓用、イブプロフェン及びタイレノール頓用の投与が継続された。胃食道逆流性疾患の治療目的にて、ラニチジンの自宅での用法・用量が継続された。ヒドロコルチゾンを 60 mg の「ストレス量」に増量し、Day 394（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）まで漸減投与した。追加治療には IV 補液が含まれ、入院から 24 時間以内に症状が

回復した。Day 389（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、ECG（心電図）が施行され、洞性頻脈と一致していた。右大腿部腫脹が発現したが、熱感、紅斑、圧痛を伴わなかったため、感染過程の疑いはほとんどなかった。超音波検査が施行されたところ、深部静脈血栓症は陰性で、静脈うっ血と関連する可能性が最も高いと報告された。検査結果は入院期間を通じて安定しており、下肢挙上によりわずかに改善した。Day 390（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、パミドロン酸が投与され、副作用が認められず、忍容性は良好であった。追加治療には、低カルシウム血症予防目的の投与後のカルシウム及びビタミン D の補充が含まれた。外来でのイマチニブ投与開始に向けた当該被験者の評価目的にて、血液専門医／がん専門医による診察が行われた。嘔吐は全て入院から 24 時間後に回復し、通常食の摂取と十分な水分補給の維持が可能であった。なお、ヒドロコルチゾン IV 投与後 10 分以内に激越及び呼吸困難が 1 回発現したが、30～60 分後に回復した。当該被験者の母親の報告によると、この発作は過去にステロイドで発現していた。症状が自己回復したこと及び呼吸窮迫がみられなかったことから、外来にて漸減速度をやや速める計画でステロイド投与が継続された。Day 391（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、胸部 X 線が施行されたところ、滲出液が疑われるコンソリデーション、誤嚥又は無気肺を示す可能性のある肺底部の陰影を伴う肺容積低下が認められ、ECG は正常洞調律であった。Day 392（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、心エコー検査が施行されたところ正常で、体心室である右心室の内圧は 50%未満、左室収縮能は正常であった。過去の医療記録を確認したところ、頻脈は慢性的な問題であり、入院中は間欠性であった。Day 393（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、肺機能検査が施行されたところ、重度の拘束性肺疾患が指摘されたが、閉塞性肺疾患の要素は指摘されなかった。この入院中に咳介助装置が試用され、自宅にも届けられて外来にて継続された。退院から 3～4 ヵ月後に呼吸器専門医による追跡調査を要した。Day 393（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、良好な状態にて退院となり、ヒドロコルチゾン漸減投与が予定された。鑑別診断には、ウイルス性胃腸炎、ステロイド投与中止による副腎機能不全の要素の可能性が含まれた。

Day 393（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、重篤な有害事象である嘔吐と下痢はいずれも後遺症なく回復した。治験責任医師により、重篤な有害事象はいずれも、治験薬との因果関係は関連があるかもしれないと報告され、副腎皮質ステロイド投与中止による副腎機能不全の疑いと関連なしとの判定が確認された。しかしながら、治験依頼者により、この重篤な有害事象は治験薬とおそらく関連なしと判定され、別の原因として、副腎皮質ステロイド投与中止による副腎機能不全の可能性が考えられた。本事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

被験者番号 [redacted]（入院 4）

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**相対的副腎機能不全の悪化／副腎機能不全**
重症度：	軽度
重篤性の基準：	入院
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 399*　（フレアアップ時投与期[1]）
入院日：	Day 399*
退院日：	Day 401*
入院期間：	3 日間
補足情報	臨床検査（　Day 400*　）：クロール 94、クレアチニン 0.33、リン酸塩 5.8、ALT 13（単位及び基準範囲は未記載） バイタルサイン（　Day 401*　）：BT 36.1°C、HR 117 bpm（範囲：102～127）、BP 142/73（範囲：136～142/73～75）mmHg、SpO_2 96%（範囲：93～97）。

[1] 重篤な有害事象の発現は、本剤 0 mg のフレアアップ時投与期間（投与中断）中であった。

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、BP=血圧、BT=体温、HR=心拍数、SAE=重篤な有害事象、SpO_2=酸素飽和度

Day 397（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、重篤な有害事象である副腎機能不全発現直前の治験薬投与が施行された。翌日の Day 398（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）には、嘔吐を伴う軽度の副腎機能不全が認められた。重篤な有害事象発現の 30 日以内に投与された関連併用薬は、フルオシノニド、リドカイン、シプロヘプタジン、イブプロフェン、アミトリプチリン塩酸塩、トリアムシノロン、マクロゴール 3350、ラニチジン塩酸塩、xipamide、バクロフェン、メサドン塩酸塩、ヒプロメロース、アボベンゾン、octinoxate、ビタミン A、アセトアミノフェン、フッ化ナトリウムであった。

Day 399（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、直近の治験薬投与から 2 日後かつパート C での治験薬初回投与開始から 398 日後）、副腎機能不全により入院となった。悪心及び嘔吐の持続、右側頚部の疼痛及び痙縮、上方注視による入院であり、ステロイド漸減投与中の脱水が懸念された。上方注視の原因は不明であり、個別の事象とは考えられないことが治験責任医師により確認された。頭痛、ステロイドが 15 mg に漸減された前日に発現した非血性・非胆汁性（NBNB）嘔吐の訴えもあった。発熱、眼痛、咳嗽、鼻漏、下痢、腹痛、腹部膨満、便秘、血尿、血便排泄、発疹は当該被験者により否定された。救急治療室到着時、頚部痙縮及び上方注視は回復していた。1 分間の回数が 130 台の頻脈が認められ、ヒドロコルチゾン 20 立方センチメートル/キログラム（cc/kg）の経口ボーラス投与が開始されたところ、心拍数の 1 分間の回数が 130 台から 120 台に改善した。身体的診察時、呼吸窮迫は認められず、心音正常、遠位脈拍正常であった。予後は良好と報告された。頚部痙縮、眼球偏位及び NBNB 嘔吐の原因は依然として不明であったが、便の変化や下痢がなかったことから、ウイルス性又は細菌性胃腸炎の疑いは低く、発熱はなかった。痙攣発作は除外された。症状はステロイドの減量と関連している可能性が指摘された。Day 399（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、救急治療室にてストレス量のステロイドとしてヒドロコルチゾン 30 mg が 1 回投与されたところ、急速な改善が認められた。入院中、さらなる悪心又は嘔吐の発作は発現しなかった。

Day 400（20■年■月■日）、臨床検査にて著明な結果が得られた（要約表参照）。Oscal-d、ビタミン D サプリメントによる治療が施行された。

Day 401（20■年■月■日）、良好な状態で退院となり、退院時診断は FOP であった。退院時の薬剤には、ヒドロコルチゾン（コーテフ）5 mg（1 日 2 回、経口）、オンダンセトロン（Zofran）4 mg（6 時間に 1 回、経口、悪心に対する頓用）があった。ステロイド漸減投与が継続され、「ストレス量」のステロイドが不要となり、内分泌科医により退院後のより緩徐なステロイド漸減投与の再開が提言された。

Day 401（20■年■月■日）、副腎機能不全の事象は後遺症なく回復した。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。治験薬に対する措置は取られなかった。

被験者番号 ■■■■■（入院 5）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**マロリー・ワイス裂傷の疑いによるコーヒー残渣様嘔吐／吐血**
医師記載用語／基本語：	**反復性嘔吐／嘔吐**
医師記載用語／基本語：	**呼吸窮迫／呼吸窮迫**
重症度：	全事象が中等度
重篤性の基準	入院
治験責任医師による因果関係：	全事象が関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 432*　（フレアアップ時投与期 [1]）
入院日：	Day 432*
退院日：	Day 437*
入院期間：	6 日間
補足情報：	ECG（　Day 434*　）：洞性頻脈、非特異的心室内伝導遅延、下壁誘導の T 波逆転。 臨床検査（　Day 432*　～　Day 434*　）：Hb に基づくヘマトクリット 42（低値と報告）、血液 pH 7.31（低値）、pCO_2 63（高値）、pO_2 53（低値）、重炭酸塩 31（高値）、全血イオン化カルシウム 1.22、SpO_2 84（低値）、クロール 96（低値）、CO_2 31（高値）、尿素窒素 5（低値）、クレアチニン 0.28（低値）、ナトリウム 135（低値）、ALT 12（低値）。 バイタルサイン（　Day 437*　）：HR 114 bpm、呼吸数 22 回/分、BP 135/76 mmHg、O_2 飽和度 97%。

[1] 重篤な有害事象の発現は、本剤 0 mg のフレアアップ時投与期間（投与中断）中であった。
ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、BP=血圧、ECG=心電図、Hb=ヘモグロビン、HR=心拍数、pCO_2=二酸化炭素分圧、pO_2=酸素分圧、SAE=重篤な有害事象、SpO2=酸素飽和度

重篤な有害事象である吐血、嘔吐及び呼吸窮迫発現直前の治験薬投与は、Day 420（20■年■月■日）であった。Day 431（20■年■月■日）、イマチニブ投与が開始された。イマチニブ投与前に、オンダンセトロン（Zofran）が 1 回投与された。その朝に嘔吐が発現し、嘔吐が 7～8 回認められ、緑黄色であるものの大部分が胃液であったが、夕方近くにまでに血性となり、吐血が認められた。Day 432（20■年■月■日）の朝、嘔吐の発現のたびにオンダンセトロン（Zofran）が

3回投与された。悪心に対する他の薬剤は投与されておらず、他の経口薬に対する不耐性が認められた。

Day 432（20■年■月■日、直近の治験薬投与から12日後かつパートCでの治験薬初回投与開始から431日後）、吐血、嘔吐及び呼吸窮迫により入院となった。嘔吐が7～8回発現した後に吐血が1回認められ、頭痛を訴えた。当該被験者は発熱、悪寒、発汗を否定したが、皮膚の外観が異なっていることを指摘し、通常よりも眠気が強く、対話性が低いと感じていた。また、当該被験者の報告によると、排尿の必要性は感じるが、排尿しようするとできなかった。イマチニブ投与中にマロリー・ワイス裂傷又は胃炎によるコーヒー残渣様嘔吐（明らかな血液なし）が認められた可能性が高いと報告された。吐血及び嘔吐の24時間前にイマチニブが投与されたため、イマチニブが原因である可能性が高いと治験分担医師により報告された。また、イマチニブには催吐性の副作用があることが知られており、呼吸窮迫は嘔吐物の誤嚥に起因する可能性が高いことも報告された。その後のイマチニブ投与は中止された。入院以降に嘔吐のさらなる発現は認められなかった。新たな呼吸要求のため誤嚥性肺炎が1番の鑑別となり、ストレス量のステロイドとしてヒドロコルチゾン25 mg 6時間に1回（体表面積0.99に対して100 mg/m2/日）経口／IV投与及び救急治療室にてアンピシリン／スルバクタム（ユナシン）投与（ Day 432* ～ Day 434* ）が開始された。追加治療には、オンダンセトロン（Zofran）、Ativan、飽和度低下（在宅酸素療法なしでの自宅でのベースライン93～94%）に対する生理食塩水のボーラス投与及び酸素投与、上部消化管出血に対するProtonixが含まれた。在宅疼痛管理計画であるメサドン3 mg TID、オキシコドン／タイレノール（突出痛時頓用）、ガバペンチン、アミトリプチリン及びバクロフェンが継続された。

当初は40台までの過換気状態であったが、鼻カニューレ酸素（O_2）療法後に回復した。しかしながら、酸素療法下にて頻呼吸、喉音発生、開大及び主観的呼吸困難を伴う呼吸仕事量増加が徐々に発現した。高流量O_2投与が開始された。誤嚥の疑いに対し、胸部X線が提言されたが、誤嚥性肺臓炎について特記すべき所見はなかった。呼吸器感染ウイルス検出キットによる検査は陰性であった。小児集中治療室（PICU）に入院となり、呼吸機能補助目的にて非侵襲的陽圧設定が用いられた。某日、呼吸状態は安定していたが、10リットル（L）の高流量酸素投与が継続された。今回の呼吸仕事量及びO_2を要したのは、利尿と同時に呼吸症状が改善したことを考慮し、水分過負荷により悪化した可能性がある無気肺に伴う二次的なものである可能性が高いと判断された。診察した呼吸器専門医により、入院中に施行された呼吸訓練目的の作業療法の受診が提言され、外来での睡眠検査も提言された。当該被験者の経過は良好であり、PICUから小児病棟に移される予定であることが報告された。

Day 437（20■年■月■日）、退院となり、診断は消化管出血（治験実施医療機関による確認済み、重篤な有害事象である吐血）であった。退院時、呼吸はベースライン時と同様で、軽度の頻呼吸（30～40台）が認められたが、O_2飽和度は正常であった。当該被験者に対し、退院後1週間は100 mg（元の用量の1/4）に減量してイマチニブ投与を再開し、生理的用量（午前は7.5 mg、午後は2.5 mg）への到達を目標としたヒドロコルチゾン漸減投与に関する内分泌科医の指示に従

うよう指導された。他の在宅治療薬は、全て以前の処方どおりに再開することとした。本報告時、呼吸窮迫の症状は持続中であったと治験責任医師により報告された。

Day 444（20■年■月■日）、イマチニブ投与が 100 mg 1 日 1 回にて再開された。イマチニブ投与再開後に事象の再発はなかったことが治験責任医師により確認された。治験依頼者により全ての事象と治験薬との因果関係が関連なしと判定された。治験責任医師及び治験依頼者により挙げられた呼吸窮迫の事象の別の原因として可能性が高いものは、嘔吐時の誤嚥であった。

Day 432（20■年■月■日）、重篤な有害事象である吐血及び嘔吐は後遺症なく回復した。両事象とも中等度と判定された。これらの重篤な有害事象は治験薬と関連なし、イマチニブは催吐性薬剤であることが知られているためイマチニブとおそらく関連あり、事象の発現はイマチニブ投与開始から 24 時間後であったと治験責任医師により報告された。治験薬に対する措置は取られなかった。

Day 437（20■年■月■日）、重篤な有害事象である呼吸窮迫は後遺症なく回復した。本事象は中等度と判定された。

これらの重篤な有害事象は、治験薬と関連なし、イマチニブとおそらく関連ありと治験責任医師により報告された。重篤な有害事象である呼吸窮迫発現時には治験薬が投与されていなかったため、この重篤な有害事象による治験薬に対する措置は取られなかった。

被験者番号 ■■■■■（入院 6）

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**低酸素症／低酸素症**
重症度：	中等度
重篤性の基準	入院
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 442*　（投与中断 [1]）
入院日：	Day 443*
退院日：	Day 452*
入院期間：	10 日間
補足情報：	臨床検査（　Day 445*　）：血液 pH 7.9（NR：7.35～7.45）、pCO_2 54 mmHg（H、NR：32～48）、pO_2 51 mmHg（L、NR：83～108）、全血ナトリウム 136 mmol/L（NR：136～146）、全血カリウム 4.1 mmol/L（NR：3.4～4.5）、重炭酸塩 32 mmol/L（H、NR：22～27）、過剰塩基 7 mmol/L（NR 報告なし）、SpO_2 85%（L、NR：95～99）、全血イオン化カルシウム 1.19 mmol/L（NR：1.15～1.29）、全血ブドウ糖 119 mg/dL（NR：70～199）、全血クロール 100 mmol/L（NR：98～106）、全血乳酸 1.2 mmol/L（NR：0.5～2.0）。 退院時バイタルサイン：BT 36.8°C（NR：36.2～37.2）、HR 126 bpm（NR：111～139）、呼吸数 25 回/分（NR：16～41）、BP 101/65 mmHg（NR：101～126/65～94）、SpO_2 94%（NR：92～99）。

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤の投与中断中であった。
BP=血圧、BT=体温、H=高値、HR=心拍数、L=低値、pCO_2=二酸化炭素分圧、pO_2=酸素分圧、NR=正常範囲、SAE=重篤な有害事象、SpO2=酸素飽和度

Day 420（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、重篤な有害事象である低酸素症発現直前の治験薬投与が施行された。

Day 442（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、パート C の直近の治験薬投与から 22 日後かつパート C での治験薬初回投与開始から 441 日後）、低酸素症が発現した。翌日の Day 443（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、本事象により再入院となった。重篤な有害事象発現の 30 日以内に投与された関連併用薬は、ランソプラゾール、イマチニブ及び上記の叙述に記載のその他の薬剤であった。

低グレードの発熱が発現し、ベースラインからの分泌物増加が持続した。ベースライン時に軽度の頻呼吸（30～40 台）が認められ、酸素飽和度は 87%であった。Day 443（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、救急治療科受診時、低グレードの発熱が新たに発現しており、酸素投与を要した。フェイスマスクによる 8 L 酸素吸入下でさらなる検査目的にて救急治療室へ送られた。救急治療室にて大きな介入なしに著明な改善が認められた。発熱はなく、ベースライン時の酸素飽和度の維持が可能で、呼吸仕事量の増加は認められなかった。入院後、主に左股関節及び右下肢で疼痛が持続した。両下肢の超音波検査が施行されたところ、深部静脈血栓症の所見は認められなかった。胸部 X 線は前回の結果と同様であり、臨床検査結果は血小板増加症が最も顕著であったが、それ以外に特記すべき所見はなかった。呼吸器感染ウイルス検出キットによる検査及び血液培養は陰性であった。睡眠中に中等度の二酸化炭素（CO_2）貯留の徴候を示す静脈血ガスが認められた。ER にてユナシンが単回投与された。本事象に対する治療には、ストレス量のステロイド投与継続、ヒドロコルチゾン［25 mg、6 時間に 1 回（q6h）、IV 投与と経口投与への移行］、メサドン［5 mg、8 時間に 1 回（q8H）、経口］、追加の呼吸治療、イマチニブ投与再開（100 mg 1 日 1 回）が含まれた。鼻腔内ケタミンが投与されたが、当該被験者によると有益ではなかった。

Day 452（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、ベースラインから変化なく退院となった。退院時診断には、低酸素症、FOP、拘束性肺疾患、慢性疼痛があった。退院時、呼吸器専門医による追跡調査、別途指示があるまでの自宅でのストレス量のステロイド投与及びイマチニブ投与の継続、以前の処方どおりの鎮痛薬の投与継続が提言された。ただし、メサドンは 5 mg TID に増量された。

Day 452（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、低酸素症の事象は後遺症なく回復した。重篤な有害事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと報告された。イマチニブと重篤な有害事象である低酸素症との間に因果関係はないことが治験責任医師により確認された。この重篤な有害事象発現時に治験薬投与がなかったため、治験薬に対する措置は取られなかった。

被験者番号 [redacted]（入院 7）

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**左下肢の腫脹／局所腫脹**
重症度：	軽度
重篤性の基準	入院
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 476*　（投与中断[1]）
入院日：	Day 476*
退院日：	Day 479*
入院期間：	4 日間
補足情報：	バイタルサイン（　Day 476*　）：BT 37.4°C、HR 142 bpm、呼吸数 30 回/分、1 L NC で SpO_2 100%。 バイタルサイン（　Day 479*　）：BT 36.7、HR 110 bpm、呼吸数 24 回/分、BP 110/63 mmHg、SpO_2 96%。

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤の投与中断中であった。
BT=体温、BP=血圧、HR=心拍数、SpO2=酸素飽和度、L=低値、NC=鼻カニューレ、SAE=重篤な有害事象

Day 420（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、重篤な有害事象である局所腫脹発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象発現時に投与されていた関連併用薬は、シプロヘプタジン塩酸塩、メサドン、イマチニブ及び上記の叙述に記載のその他の薬剤であった。

Day 476（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、直近の治験薬投与から 56 日後かつパート C での治験薬初回投与開始から 475 日後）、軽度の局所腫脹が発現した後、疼痛コントロール及び臨床モニタリング目的にて入院となった。慢性疼痛、疲労、医原性副腎機能不全、自覚的発熱、低酸素症（酸素投与を要した）、左足首の腫脹及び圧痛（当該被験者の通常の FOP のフレアアップよりも重度）により救急治療室受診となった。過去数週間にわたり、軽度の間欠的腫脹及び疼痛増強が発現したが、支持療法にて良好な反応が得られた。母親の報告によると、その朝は起床時に体調が悪いようにみえ、対話性が低く、非常に疲れているように思われた。酸素飽和度が室内気で 70 台半ばであることが判明した。母親の報告によると、通常は夜間のみ鼻カニューレ（NC）で 1 L の酸素投与を受けていた。NC 装着後に酸素飽和度が回復した。当該被験者によると左足首の腫脹は別の FOP のフレアアップに伴う二次的なものであるように感じられ、外傷は当該被験者により否定された。低グレードの発熱下で、表面に熱感及び紅斑がみられることを考慮し、感染源が潜在していることが懸念された。関節化膿疑いの懸念及び足首腫脹により整形外科にて検査が施行された。Day 477（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、磁気共鳴画像検査が施行されたところ、敗血症は否定され、当該部位に浮腫のみが認められた。同日、下肢超音波検査が施行されるも、深部静脈血栓症の所見は認められなかった。左足首 X 線も施行され、外果上に軟部組織腫脹が認められたが、骨の急性損傷はなく、脛骨距骨関節滲出液もなく、骨髄炎の X 線画像所見もなかった。血液培養用の採血が施行されたところ、1 日後に増殖は認められず、最初の臨床検査結果に特記すべき所見はなかった。治療薬には、セフトリアキソン（2000 mg、IV、1 回）、クリンダマイシン（431 mg、IV、6 時間に 1 回、～　Day 477*　）、ヒドロコルチゾン（30 mg）、生理食塩水（ボーラス投与）、悪心に対するオンダンセトロン（Zofran）が含まれ、反応良好であった。入院中に呼吸

器専門医の診察が行われた。終夜パルスオキシメータ検査が施行されるも、飽和度低下は認められなかった。

Day 479（20■年■月■日）、FOP のフレアアップの診断にて退院となった。左足首の腫脹の原因は特定されなかったことが治験責任医師により確認された。ストレス量のステロイド投与中の入院であったことから、緩徐に漸減する計画でのヒドロコルチゾン［30 mg、経口（PO）、BID］投与継続が提言された。外来にてイマチニブの用量が 1 日おきに増量され、奇数日には 200 mg、偶数日には 100 mg と交互に PO 投与された。

Day 479（20■年■月■日）、局所腫脹の事象は回復したが、後遺症として下肢の腫脹持続が認められた。この重篤な有害事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと報告された。この重篤な有害事象発現時に治験薬投与がなかったため、治験薬に対する措置は取られなかった。

被験者番号 ■■■■■（入院 8）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**肺炎／肺炎**
重篤な有害事象発現日：	Day 622*　（フレアアップ時投与期 [1]）
医師記載用語／基本語：	**細菌性敗血症（ブドウ球菌）／ブドウ球菌性敗血症 [1]**
重症度：	両事象とも軽度
重篤性の基準	入院
治験責任医師による因果関係：	両事象とも関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 623*　（投与中断 [1]）
入院日：	Day 622*
退院日：	Day 626*
入院期間：	5 日間
補足情報：	バイタルサイン（　Day 622*　）：HR 133 bpm、呼吸数 26 回/分、BT 38.6°C、SpO_2 97%。身体所見：呼吸音の全体的な減弱、左膝内側にグレード 3 の潰瘍。臨床検査：全血球計算に重大な所見、静脈血ガス（VBG）pH 7.26、pCO_2 82、HCO_3 36、乳酸 2.8。再検査：VBG pH 7.73、pCO_2 53、HCO_3 30、乳酸 0.9。 バイタルサイン（　Day 626*　）：BT 36°C、HR 107 回/分、呼吸数 20 回/分、SpO_2 98%。

[1] 投与中断となり、本事象発現前は本剤 0 mg 投与（投与中断）中であった。
bpm=回/分、BT=体温、HCO_3=重炭酸塩、HR=心拍数、pCO_2=二酸化炭素分圧、VBG=静脈血ガス、SAE=重篤な有害事象、SpO2=酸素飽和度

Day 621（20■年■月■日）、重篤な有害事象である肺炎発現直前及び重篤な有害事象であるブドウ球菌感染発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象発現の 30 日以内に投与された関連併用薬は、イブプロフェン、フルオシノニド、スルタミシリン、イマチニブ、バンコマイシン、ヒドロキシジンであり、重篤な有害事象発現中に投与継続中であったのは、メサドン、炭酸カルシウム、オンダンセトロン、シプロヘプタジン塩酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩、ヒドロキシジン、アミトリプチリン塩酸塩、トリアムシノロン、グリセロール、マクロゴール 3350、センノシド A+B、ランソプラゾール、ラニチジン塩酸塩、xipamide、バクロフェン、ガバ

ペンチン、Kid's Gummy Swirl Calcium + D、ビタミン D2、メサドン塩酸塩、オキシコドン、カルメロースナトリウム、アボベンゾン、octinoxate、フッ化ナトリウム、イブプロフェン、アンピシリン、アセトアミノフェン、コレカルシフェロールビタミン D であった。

Day 619（20■年 ■月 ■日）、咽喉痛及び頭痛が認められた。Day 620（20■年 ■月 ■日）、体温は 37.9°C であった。当該被験者は母親により救急治療室に連れて来られ、そこで生理食塩水がボーラス投与された。胸部 X 線はベースライン時の状態であり、臨床検査結果は安心できるものであったため、帰宅となった。

Day 621（20■年 ■月 ■日）、湿性咳嗽が発現し、酸素飽和度は 80%であった。Day 622（20■年 ■月 ■日、パート C での治験薬初回投与開始から 621 日後）、左耳痛を訴え、酸素飽和度が 70%であったため、ER に連れて来られた。この期間中、食欲減退及び悪心が認められ、制吐薬を要した。当該被験者の母親により発熱、鼻漏、分泌物増加、嘔吐、腹痛、下痢が否定され、呼吸仕事量の増加はないように思われた。IV 投与が開始された。胸部 X 線にて右中葉肺炎が認められ、肺炎の事象により入院となった。左膝潰瘍の創傷培養液が送られ、黄色ブドウ球菌陽性であった。2 日間にわたり、肺炎と一致する咳嗽、呼吸要求量の増加及び発熱を呈した。当初の治療にはアンピシリンが含まれ、その後ユナシンへと拡大された。

Day 623（20■年 ■月 ■日、パート C での治験薬初回投与開始から 622 日後の入院中）、別の合併症を呈して受診となり、その後軽度のブドウ球菌感染の診断となった。皮膚の擦過傷の細菌培養及びグラム染色にて、対グラム陽性球菌はほとんど認められず、黄色ブドウ球菌が多数認められた。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌は分離されなかった。末梢血培養にて表皮ブドウ球菌群（Staphylococcus capitis）陽性であった。治療にはバンコマイシン、クリンダマイシン、セフロキシム、セフプロジルが含まれた。呼吸状態が改善したためアジスロマイシンに移行された。

Day 626（20■年 ■月 ■日）、CO_2 が 80 から 50 に減少した。胸部 X 線の読影結果は無気肺であったが、受診時の発熱及び酸素必要量増加を考慮すると、臨床的に肺炎が懸念された。同日、退院となり、自宅にてアジスロマイシン経口投与及びセフプロジル投与を 5 日間継続するよう当該被験者に指導された。

Day 626（20■年 ■月 ■日）、重篤な有害事象はいずれも後遺症なく回復した。これらの重篤な有害事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと報告された。投与中止は該当しなかった。重篤な有害事象である肺炎による治験薬に対する措置は取られず、重篤な有害事象であるブドウ球菌感染により治験薬投与が中断された。

被験者番号 [redacted]（入院 9）

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**嘔吐／嘔吐**
重症度：	軽度
重篤性の基準	入院
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 720*　（非投与期[1]）
入院日：	Day 721*
退院日：	Day 723*
入院期間：	3 日間
補足	臨床検査（　Day 720*　）：当初頻脈（HR：140 bpm）（NR：96～118）が認められた。救急科にて BP 155/110 mmHg（NR：105/71～112/77）、過換気状態、室内気で SpO_2 96%超（NR：90～97）、発熱なし。 臨床検査値のうち、ALT は 11、BUN は 5 未満、総蛋白は 5.7、クレアチニンは 0.24（単位及び NR の記載なし）であった。血液培養で 3 日後に増殖は認められなかった。 バイタルサイン及び臨床検査（　Day 723*　）：BT 98.8°F、呼吸数 24 回/分、脈拍 118 bpm、BP 105/71 mmHg、SpO_2 90%。

[1]重篤な有害事象の発現は非投与期間中であった。
ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、bpm=回/分、BT=体温、BUN=血中尿素窒素、HR=心拍数、SAE=重篤な有害事象、NR=正常範囲、SpO_2=酸素飽和度

重篤な有害事象である嘔吐発現直前の治験薬投与は、Day 670（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。関連既往歴はなかった。重篤な有害事象発現の 30 日以内に投与された関連併用薬は、オンダンセトロン、アンピシリン、メサドン、炭酸カルシウム、アセトアミノフェン、オンダンセトロン、シプロヘプタジン塩酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩、ヒドロキシジン、イブプロフェン、アミトリプチリン塩酸塩、フルオシノニド、トリアムシノロン、グリセロール、マクロゴール 3350、センノシド A+B、ランソプラゾール、ラニチジン塩酸塩、xipamide、バクロフェン、ガバペンチン、Kid's Gummy Swirl Calcium + D、ビタミン A、ビタミン D2、メサドン塩酸塩、オキシコドン、カルメロースナトリウム、アボベンゾン、octinoxate、フッ化ナトリウム、コレカルシフェロールであった。

Day 720（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、直近の投与から 50 日後かつパート C での治験薬初回投与開始から 719 日後）、重篤な有害事象である嘔吐が発現した。101°F の発熱、NBNB 嘔吐、呼吸性アシドーシスを呈した。呼吸性アシドーシスは診断所見とみなされた。10 日前にインフルエンザ予防接種を受けた後、咳嗽及び感冒が残存していた。頭痛及び咽喉痛の訴えもあった。当該被験者の報告によると、最後の排便は　Day 717*　であった。脱水症状及び経口薬不耐性により入院となったため、メサドンが IV 投与に変更され、経口バクロフェン及び経口ガバペンチンの代わりに Ativan が投与された。胸部 X 線に前回との変化はなかったが、無気肺により肺底部がみえにくかった。治療には、ストレス量のヒドロコルチゾン［10 mg 経口、1 日 1 回（QD）及び減量後 7.5 mg QD PO］、IV 輸液、タイレノール（1 回）、Zofran（4 mg、IV、頓用）が含まれた。Day 723*　、退院となった。併用薬のガバペンチンは退院時に 600 mg TID に増量された。

Day 723（20■年■月■日）、重篤な有害事象である嘔吐は後遺症なく回復した。本事象は軽度と判定された。治験薬との因果関係は関連なしと治験責任医師及び治験依頼者により報告された。　Day 735*　、PO ヒドロコルチゾン（7.5 mg、QD）投与が完了された。重篤な有害事象発現時に投与がなかったため、治験薬に対する措置は取られなかった。

被験者番号 ■■■■■（入院 10）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**下肢痛の悪化（右）／四肢痛**
重症度：	中等度
重篤性の基準	入院
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 742*　（非投与期 [1]）
入院日：	Day 742*
退院日：	Day 743*
入院期間：	2 日間
補足情報	NA

[1] 重篤な有害事象の発現は非投与期間中であった。
SAE=重篤な有害事象、NA=該当なし

Day 670（20■年■月■日）、重篤な有害事象（四肢痛）発現直前の治験薬投与が施行された。

Day 742（20■年■月■日、直近の投与から 72 日後かつパート C での治験薬初回投与開始から 741 日後）、四肢痛により入院となった。四肢痛は最初の入院に至ったため重篤と判定された。原因不明の重度の右下肢痛により救急治療室（ER）受診となった。疼痛は間欠的で、通常よりも悪化しており、体位性であること［体動時に増強するが（疼痛スコア 7/10）、臥位での静止時の疼痛スコアは 4/10］が指摘された。自宅にて複数の薬剤が投与されていた［ER 入院の 1 週間前にオキシコドン 5 mg を 8 時間に 1 回、Day 740（20■年■月■日）に 10 mg を 6 時間に 1 回］。ER 入院時の器官系の評価にて、関節痛、背部痛及び歩行障害が陽性であったことを除き、結果は正常であった。身体所見にて四肢の拘縮、側弯症が認められた。バイタルサインのうち、血圧は 116/65 mmHg、心拍数は 93 回/分、体温は 36.7°C、呼吸数は 18 回/分、酸素飽和度は 95%であった。外傷や転倒などの誘発事象の発現はなかった。関節は良好と思われると指摘され、感染症状はなく、本症例で内分泌科、緩和ケア及び疼痛管理チームによる診察が行われた。さらに、ヒドロコルチゾン 7.5 mg は医師が提言する 1 日 2 回ではなく 1 日 1 回投与されていた。疼痛緩和目的にてヒドロコルチゾン 30 mg による治療が施行された。ヒドロコルチゾン投与から 2 時間後、疼痛はわずかに改善したのみであった。その後、疼痛コントロール及び臨床モニタリング目的にて入院となった。Day 743（20■年■月■日）、治験責任医師が当該被験者の母親と話をしたところ、当該被験者の状態改善が指摘され、疼痛管理計画を立てて退院との見込みとなった。Day 743（20■年■月■日）、退院となった。

Day 743（20■年■月■日）、重篤な有害事象である四肢痛は回復した。この重篤な有害事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと報告された。重篤な有害事象発現時に投与がなかったため、治験薬に対する措置は取られなかった。

a. Pignolo et al（Pignolo ら）. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Clinical and Genetic Aspects（進行性骨化性線維異形成症：臨床的観点と遺伝的観点）.Orphanet Journal of Rare Diseases（希少疾患の Orphanet ジャーナル）.2011, 6:80.

被験者番号 ■■■■■（入院 11）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**高炭酸ガス血症性呼吸窮迫／高炭酸ガス血症**
重症度：	中等度
重篤性の基準	入院
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 784*　（非投与期[1]）
入院日：	Day 784*
退院日：	Day 788*
入院期間：	5 日間
補足情報	臨床検査（単位及び基準範囲の記載なし）（　Day 784*　）：ANC 11.36、血圧 129/92 mmHg、発熱（体温 38°C）、二酸化炭素 30、胸部 X 線（CXR）にて両肺底に斑状陰影及び心臓後方に無気肺が認められるも明確な新規の限局性コンソリデーションは認められず、クロール 95、COVID-19 陰性、心拍数 121 回/分、酸素飽和度 98%（3 L/分投与下で 60%台）、呼吸数 28 回/分、呼吸器感染ウイルス検出キットによる検査及び尿検査陰性、WBC 18.5 Day 785*　：好中球絶対数（ANC）6.19、重炭酸塩 36 及び 31、発熱（体温 38.2°C）、二酸化炭素 26、クロール 99、pCO_2 89 及び 61、pH=7.23 及び 7.32、pO_2 34 及び 123、白血球 11.7 Day 788*　：心拍数 65 回/分、3 L/分投与下での酸素飽和度（嘔吐時）98%、呼吸数 33 回/分

[1] 重篤な有害事象の発現は非投与期間中であった。

ANC=好中球絶対数、mmHg=水銀柱ミリメートル、C=摂氏、COVID-19=コロナウイルス感染症、CXR=胸部 X 線、L=リットル、WBC=白血球、F=華氏、pCO_2=二酸化炭素分圧、pO_2=酸素分圧、SAE=重篤な有害事象

Day 675（20■年■月■日）、重篤な有害事象発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された関連併用薬には、炭酸カルシウム、オンダンセトロン、シプロヘプタジン塩酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩、ヒドロキシジン、イブプロフェン、アミトリプチリン塩酸塩、フルオシノニド、トリアムシノロン、グリセロール、マクロゴール 3350、センノシド A+B、ランソプラゾール、ラニチジン、xipamide、バクロフェン、ガバペンチン、Kid's Gummy Swirl Calcium + D、ビタミン A、ビタミン D2、メサドン塩酸塩、酸素、オキシコドン、パラセタモール、カルメロースナトリウム、アボベンゾン、octinoxate、フッ化ナトリウム、コレカルシフェロールがあった。

Day 784（20■年■月■日、パート C での治験薬初回投与開始から 783 日後かつ直近の治験薬投与から 109 日後）、高炭酸ガス血症（治験責任医師による確認）により入院となった。38°C の発熱、咳嗽、オンダンセトロンにて軽減しない 3 回の NBNB 嘔吐により救急科受診となった。また、ヒドロコルチゾン 30 mg 1 日 2 回などのストレス量のステロイド投与、高流量鼻カニューレ（HFNC）療法による治療も施行された。バイタルサインのうち、心拍数は 121 bpm、呼吸数は 28 回/分、血圧は 129/92 mmHg、3 L/分 NC 投与下での酸素飽和度は 98%であった。しかしながら、嘔吐発作時には、飽和度が 60 台まで低下した。臨床検査のうち、クロールは 95、二酸化炭素（CO_2）は 30、白血球（WBC）は 18.5（白血球増加症）、好中球絶対数（ANC）は 11.36（好中球増加症）であった（単位及び正常範囲の報告なし）。胸部 X 線にて両肺底に斑状陰影及び心臓後方に無気肺が認められるも、明確な新規の限局性コンソリデーションは認められなかった。呼吸器感染ウイルス検出キットによる検査、コロナウイルス感染症（COVID-19）検査及び尿検査は陰性であった。同日、1 L の鼻カニューレ（NC）及び生理食塩水（D5NS）投与下で病棟に入院となった。

Day 785（20■年■月■日）、頻脈、頻呼吸及び精神状態変化を伴う 100.8°F の発熱が発現した。静脈血ガス（VBG）にて、pH 7.23、二酸化炭素分圧（pCO_2）89、酸素分圧（pO_2）34、重炭酸塩（HCO_3）36 と、代謝性代償による慢性呼吸性アシドーシスの急性増悪が認められた。さらに 20 cc/kg での NS ボーラス投与が施行された。傾眠状態で判明した高炭酸ガス血症により PICU に移され、誤嚥性肺炎が疑われた。精神状態変化の原因は、炭酸ガスの急激な増加による高炭酸ガス血症に伴う二次的な急性代謝性脳症と考えられた。HFNC が一晩で 17 L（最大耐容量）に増量され、良好な効果により改善されたが、著明な高炭酸ガス血症が依然として認められた。臨床検査のうち、クロールは 99、CO_2 は 26、WBC は 11.7、ANC は 6.19 であった（単位及び基準範囲の記載なし）。急性呼吸不全のほか、入院時に重度の栄養障害も認められた。栄養障害は大量の食物を経口摂取できないことに伴う二次的なものである可能性が高かった。治療には、IV アセトアミノフェン、Zofran 8 mg、シプロヘプタジン、ガバペンチン、ランソプラゾール、誤嚥性肺炎に対するアンピシリン／スルバクタムが含まれた。Day 787（20■年■月■日）、腹部膨満を伴う急性空気飢餓感が発現した。Day 788（20■年■月■日）の朝、HFNC を 12 L、次に 8 L に減量した。同日、かなり良好な状態で退院となった。バイタルサインのうち、心拍数は 65 bpm、呼吸数は 33 bpm、酸素飽和度は 98%であった。退院時診断には、低酸素症及び高炭酸ガス血症を伴う呼吸不全があった。ヒドロコルチゾン投与は中止された。退院時の治療には、8 L HFNC 投与（鼻カニューレで約 50%の酸素を投与して流量を 3 L に下げる計画）、アモキシシリン・クラブラン酸 875/125 mg 錠 1 日 2 回経口投与（～　　Day 792*　　）、メサドン 10 mg/5 mL 溶液 1 日 3 回経口投与が含まれた。

Day 788（20■年■月■日）、高炭酸ガス血症の事象は回復と判定された。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。重篤な有害事象発現時に投与がなかったため、治験薬に対する措置は取られなかった。

被験者番号 [redacted]（入院 12）

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**誤嚥性肺炎／誤嚥性肺炎**
重症度：	中等度
重篤性の基準	入院
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 797*　（非投与期 [1]）
入院日：	Day 797*
退院日：	Day 801*
入院期間：	5 日間
補足情報	NA

[1] 重篤な有害事象の発現は非投与期間中であった。
NA=該当なし

Day 675（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、重篤な有害事象発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された関連併用薬には、炭酸カルシウム、オンダンセトロン、シプロヘプタジン塩酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩、ヒドロキシジン、イブプロフェン、アミトリプチリン塩酸塩、フルオシノニド、トリアムシノロン、グリセロール、マクロゴール 3350、センノシド A+B、ランソプラゾール、ラニチジン塩酸塩、xipamide、バクロフェン、ガバペンチン、Kid's Gummy Swirl Calcium + D、ビタミン A、ビタミン D2、メサドン塩酸塩、オキシコドン、パラセタモール、カルメロースナトリウム、酸素、アボベンゾン、octinoxate、フッ化ナトリウム、コレカルシフェロールがあった。

Day 797（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、パート C での治験薬初回投与開始から 796 日後かつ直近の治験薬投与から 122 日後）、誤嚥性肺炎の事象により入院となった。報告時、誤嚥性肺炎の事象は最近の事象である呼吸窮迫（入院 11）と関連があるかもしれないことが指摘されていたが、確認されていなかった。同日、胸部 X 線所見にて新たなコンソリデーションはなく、当初は誤嚥性肺炎が懸念された。本事象に対する治療には、PICU での HFNC 20 L への増量が含まれ、ガス及び精神状態の改善が認められた。本事象は、自宅にて HFNC が施行されなかったことにより悪化した可能性が高かった。Day 798（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、当該被験者は安定しており、移行期治療室に移された。Day 799（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、離脱に向けて HFNC 10 L に減量された。Day 800（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、自宅での Airvo の使用が開始された。VBG は pCO_2 が 83%と顕著であったため、HFNC 15 L に増量された。pCO_2 は退院前に改善したが、自宅にて吸入酸素濃度約 45%の 15 L HNFC が装着された。退院時診断は、慢性呼吸不全の急性増悪であったが、診断名の基本語は誤嚥性肺炎であると治験責任医師により指摘された。Day 801（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、FIO_2 は 45%であった。同日、退院となり、日中及び夜間に HFNC 15 L を装着し、食事中や移動中の中断が許容された。しかしながら、食事中や移動中は 3～4 L 簡易 NC を継続することとなった。

Day 801（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、誤嚥性肺炎の事象は回復したが、後遺症（息切れ）が認められた。誤嚥性肺炎の事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。重篤な有害事象発現時に投与がなかったため、治験薬に対する措置は取られなかった。

直近の治験薬投与は Day 1402（20■年■月■日）、当該被験者の試験完了は Day 1403（20■年■月■日）であった。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 ■■■■■

試験の要約	パート A	パート B	パート C
同意取得：	20■年■月■日	20■年■月■日	Day -1*
本剤投与：	未投与	フレアアップ時投与 1： 20■年■月■日～20■年■月■日 20■年■月■日～20■年■月■日 フレアアップ時投与 2： 20■年■月■日～20■年■月■日 フレアアップ時投与 3： 20■年■月■日～20■年■月■日 フレアアップ時投与 4： 20■年■月■日～20■年■月■日 フレアアップ時投与 5： 20■年■月■日～20■年■月■日	フレアアップ時投与 1*： Day 1* ～ Day 1* Day 4* ～ Day 63* Day 65* ～ Day 233* 連続投与： Day 234* ～ Day 329* フレアアップ時投与 2*： Day 330* ～ Day 369* Day 371* ～ Day 374* Day 376* ～ Day 438* Day 440* ～ Day 482*
試験完了：	20■年■月■日に完了	20■年■月■日に完了	試験への同意が撤回され、Day 1004* に中止となった。

パート C での投与中断： Day 64 、 Day 375* 、 Day 439*

被験者番号■■■■■は 10歳未満*（登録時の年齢）男児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）の最初の確認は 0.3 歳時であった。パート C にて重篤な有害事象である骨端早期閉鎖が認められた。関連既往歴には、間欠的頭痛、難聴、皮膚乾燥、口唇乾燥、眼刺激、嘔吐、季節性アレルギー、圧痛、疼痛、間欠的筋痙攣、血小板増加症、軽度の側弯症、乳歯脱落不全、腰部弯曲による左股関節変形、FOP のフレアアップがあった。本剤初回投与は 20■年■月■日であった。重篤な有害事象発現直前の投与は Day 252* であった。重篤な有害事象発現の 30 日以内に関連併用薬の投与はなかった。

フレアアップが複数回発現し、その治療には糖質コルチコイド投与コース（その他詳細不明）が含まれた。

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**骨端線の早期閉鎖（大腿骨、脛骨）／骨端早期閉鎖**
重症度：	中等度
重篤性の基準：	その他の医学的に重大な事象
治験責任医師による因果関係：	おそらく関連あり
重篤な有害事象発現日：	Day 252* （連続投与期）[1]

補足情報：	N/A

[1]重篤な有害事象の発現は連続投与期間中であった。
SAE=重篤な有害事象、N/A=該当なし

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（PVO-1A-201）のスクリーニング時の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位、尺骨、大腿骨遠位及び脛骨近位に高吸収の骨端線が認められた。橈骨遠位、尺骨、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線は開存していた。暦年齢[redacted].28 歳時の骨年齢は 10.5 歳であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、身長は 127.3 cm（Z スコア=-1.20）、体重は 25.8 kg（Z スコア=-0.81）、BMI は 15.9 kg/m^2 であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day[redacted]、PVO-1A-201）に施行された Day[redacted]の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位、尺骨、大腿骨遠位及び脛骨近位に高吸収の骨端線が認められた。橈骨遠位、尺骨、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線は開存していた。暦年齢[redacted].52 歳時の骨年齢は 10 歳であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、身長は 128.1 cm（Z スコア=-1.24）、体重は 26.9 kg（Z スコア=-0.68）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day[redacted]、PVO-1A-202A）、Cumulative Analogue Joint Involvement Scale（CAJIS）は、合計分析値 9、上肢分析値 3、可動性分析値 4 であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day[redacted]、PVO-1A-202B）に施行されたスクリーニング時の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位、尺骨、大腿骨遠位及び脛骨近位に高吸収の骨端線が認められた。橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は開存していたが、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線は部分的に閉鎖していた。暦年齢 1[redacted].46 歳時の骨年齢は 12 歳であった。同日、身長は 128.9 cm（Z スコア=-1.76）、体重は 32.8 kg（Z スコア=-0.11）、膝高は 44.7 cm であった。CAJIS は、合計分析値 10、上肢分析値 3、可動性分析値 5 であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、Day[redacted]（PVO-1A-202B）の CAJIS スコアは、合計分析値 10、上肢分析値 3、可動性分析値 5 であった。身長は 124.6 cm（Z スコア=-2.56）、体重は 32.3 kg（Z スコア=-0.33）、膝高は 44.6 cm であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day[redacted]、PVO-1A-202B）に施行された手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位、尺骨、大腿骨遠位及び脛骨近位に高吸収の骨端線が認められた。尺骨及び橈骨遠位の骨端線は開存しており、大腿骨遠位及び脛骨近位に部分閉鎖が認められた。暦年齢 1[redacted].67 歳時の骨年齢は 12 歳であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day[redacted]、PVO-1A-202B）に施行された規定外来院時の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位、尺骨、大腿骨遠位及び脛骨近位に高吸収の骨端線が認められた。尺骨及び橈骨遠位の骨端線は開存しており、大腿骨遠位及び脛骨近位に部分閉鎖が認められた。暦年齢 1[redacted].4 歳時の骨年齢は 12 歳であった。同日、身長はデータ未入手で、体重測定値は 34.4 kg（Z スコア=-0.45）であった。CAJIS は、合計分析値 14、上肢分析値 3、可動性分析値 9 であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 252*、PVO-1A-202C）の規定外来院時の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位、尺骨、大腿骨遠位及び脛骨近位に高吸収の骨端線が認められた。橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は開存しており、大腿骨遠位及び脛骨近位に閉鎖が認められた。暦年齢 1[redacted].23 歳時の骨年齢

は 12 歳であった。身長は 118 cm、膝高は 41.9 cm で体重は測定されなかった。評価にて左大腿骨長 36.56 cm、右大腿骨長評価不能、左脛骨長 29.88 cm、右脛骨長 29.82 cm であった。同日に評価した CAJIS は合計分析値 16、上肢分析値 6、可動性分析値 7 で、そのうち頚部、胸腰椎、右肩、左肩、右股関節、左股関節、右膝は強直／完全に障害され、顎及び左膝は部分的に障害されていた。歩行、車椅子の使用が報告され、日常生活活動にある程度の介助を要していた。

20■年■月■日（Day 458*、PVO-1A-202C）に評価した CAJIS は合計分析値 13、上肢分析値 3、可動性分析値 8 で、そのうち胸腰椎、右股関節及び左股関節は強直／完全に障害され、頚部、右肩、左肩、右膝、左膝、右足首及び左足首は部分的に障害されていた。歩行、車椅子の使用が報告され、日常生活活動にある程度の介助を要していた。

20■年■月■日（Day 473*、PVO-1A-202C）に施行された手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位、尺骨、大腿骨遠位及び脛骨近位に高吸収の骨端線が認められた。橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は開存しており、大腿骨遠位及び脛骨近位に閉鎖が認められた。暦年齢 1■.84 歳時の骨年齢は 13 歳であった。身長及び体重は測定されなかった。

20■年■月■日（Day 633*、PVO-1A-202C）に施行された治験実施計画書に規定された Month 12 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位、尺骨、大腿骨遠位及び脛骨近位に高吸収の骨端線が認められた。橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は開存しており、大腿骨遠位及び脛骨近位に閉鎖が認められた。暦年齢 1■.28 歳時の骨年齢は 14 歳であった。身長は 109.9 cm（Z スコア=-6.09）、体重は 40.8 kg（Z スコア=-0.73）、膝高は 43.1 cm であった。評価にて左大腿骨長 35.85 cm、右大腿骨長評価不能、左脛骨長 29.47 cm、右脛骨長 29.57 cm であった。同日の WBCT 最終評価時に、臨床的に意味のある脚長差（1.5 cm 超）［右全長－左全長］（cm）は認められなかった。同日の最終の X 線画像による評価では、PCS の大腿骨遠位外側角（すなわち、小児の生理学的範囲である 78.9°～84.9°を超える角度）は認められなかった。同日に評価した CAJIS は合計分析値 14、上肢分析値 5、可動性分析値 7 で、そのうち胸腰椎、右肩、左肩、右股関節、左股関節、右膝は強直／完全に障害され、頚部及び左膝は部分的に障害されていた。当該被験者の歩行及び車椅子の使用が報告された。

データモニタリング委員会による骨安全性データの評価にて早期骨端線閉鎖の所見が確認されたことを受け、治験実施計画書に規定された手／手首／膝の安全性に関する X 線画像及び臨床データが治験責任医師により再評価され、その結果、骨端線（大腿骨、脛骨）の早期閉鎖所見が報告された。全身 CT スキャンにて側弯症及び脊柱後弯症が認められ、治験実施医療機関による関節に関する画像検査及び放射線学的評価は施行されず、タナー分類は得られなかったと治験責任医師により報告された。また、成長は 10～25 パーセンタイル内であったが、成長曲線から逸脱したことも治験責任医師により確認された。成長曲線にて、曲線から逸脱したのは無作為化以降であるが、軌道を考慮すると既に曲線から逸脱していた可能性が高いことが指摘された。20■年■月■日（PVO-1A-202C の Day 252*、試験のパート C での治験薬初回投与から 252 日後かつ直近の治験薬投与当日）の規定外来院時に、重篤な有害事象である骨端早期閉鎖が重要な医学的事象の重篤度基準を満たした。Day 728*（20■年■月■日）、当該被験者は既にクリニカルホールド

＊新薬承認情報提供時に置換

（14 歳未満の被験者が対象）下にあったため、本剤に対する措置は取られなかったと治験責任医師により報告された。

20■年■月■日（Day 473*、PVO-1A-202C）、本事象は回復した。

この重篤な有害事象は、治験責任医師により治験薬とおそらく関連ありと判定されたが、治験依頼者により治験薬と関連があるかもしれないと判定された。本事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

治験薬最終投与は 20■年■月■日（Day 482*、PVO-1A-202C）、当該被験者の試験中止は 20■年■月■日（Day 1004*、PVO-1A-202C）であった。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 ■■■■■

試験の要約	パート A	パート B	パート C
同意取得：	20■年■月■日	20■年■月■日	Day -24*　　*
本剤投与：	未投与	フレアアップ時投与 1： 20■年■月■日～20■年■月■日 フレアアップ時投与 2： 20■年■月■日～20■年■月■日	フレアアップ時投与 1*： Day 1*　～　Day 182* フレアアップ時投与 2*： Day 450*　～　Day 533*
試験完了：	20■年■月■日	20■年■月■日	完了（　Day 1434*　）
*投与中断：	Day 183*　～　Day 449*　、	Day 534*　～　Day 1434*	

被験者番号■■■■■は 8歳以上*（登録時の年齢）女児で、FOP の最初の確認は 1 歳時であった。フレアアップから悪化した重度の右膝痛が認められた。既往歴には、季節性アレルギー、異常な体重減少、難聴、発疹、右大腿外側の腫瘤、仙腸骨炎があった。治験薬の初回投与は 20■年■月■日であった。右膝のフレアアップに対する本剤投与を本事象発現の約 3 週間前に完了していた［最終投与は Day■（20■年■月■日）］。併用薬には、ラニチジン、イブプロフェン、ワセリン、モンテルカストがあった。糖質コルチコイド投与歴の要約を下表に示す。

糖質コルチコイド投与歴

試験	薬剤名	開始日	終了日	使用理由
パート A	Prednisone	20■年■月■日	20■年■月■日	左腕痛
パート A	Prednisone	20■年■月■日	20■年■月■日	右尺径部痛
パート B	プレドニゾロン	20■年■月■日	20■年■月■日	右膝のフレアアップ
パート C	Prednisone	Day 1008*	Day 1015*	転倒
パート C	Prednisone	Day 1073*	Day 1076*	左肘のフレアアップ

被験者番号 [redacted]（入院）

重篤な有害事象の要約（パート B）	
医師記載用語／基本語：	**右膝痛（フレアアップによる）の増悪／状態悪化**
重症度：	重度
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（非投与期[1]）
入院日：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
退院日：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
入院期間：	5 日間
補足情報：	フレアアップにより重度に悪化した右膝痛により入院となった。 身体所見（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：股関節及び膝関節に熱感及び紅斑なし。 X 線画像（右股関節）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：骨化した腰筋の転位骨折。 身体所見（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：右膝及び右股関節の触診にて軽度の軟部組織腫脹及び圧痛が認められ、明らかな腫脹及び紅斑なし。 CT スキャン（右下肢）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：過去の CT スキャン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で HO を通り、右腸骨筋に及ぶ非転位型の横骨折を確認。

[1]重篤な有害事象発現時に本剤の投与はなかった。
CT=コンピュータ断層撮影、SAE=重篤な有害事象

試験のパート B の Day[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、重篤な有害事象である状態悪化の発現直前の治験薬投与が施行された。試験のパート B の Day[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、右膝に、腫脹、こわばり感、疼痛の症状を伴う 2 回目のフレアアップが認められた。試験のパート B の Day[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、試験のパート B での本剤初回投与から 106 日後かつ直近の本剤投与から 23 日後）、イブプロフェンではコントロール不能となった過去 3 日間の右股関節痛及び膝痛の悪化により受診となった。不眠症及び疼痛による摂食量減少の訴えもあった。最近の損傷、疾患、アレルギー反応は被験者により否定された。初期治療は、prednisone 30 mg 1 日 1 回 15 日間漸減投与［試験のパート B の Day[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）～］であった。

試験のパート B の Day[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、さらなる検査及び治療目的にて入院となった。入院中の右股関節 X 線にて、骨化した腰筋の転位骨折（非重篤な有害事象として報告）が認められた。骨折が疼痛の原因である可能性が高いと治療担当医により判断されたが、治験責任医師によると、疼痛は右膝の 2 回目のフレアアップの結果であり、骨折は偶発的所見であると判断された。治療担当医により、新たな骨化又は感染の懸念が報告されたが、身体所見にて股関節及び膝関節に熱感及び紅斑はないことが示された（重篤な有害事象の要約表参照）。本事象の治療には、モルヒネ、オキシコドンが含まれた。試験のパート B の Day[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、治験実施計画書に規定された本剤 12.5 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与が開始された。

試験のパート B の Day[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、右下肢のコンピュータ断層撮影スキャンにて右腸骨筋に及ぶ異所性骨化の新たな横骨折が確認された（重篤な有害事象の要約表参照）。身体所見にて右膝及び右股関節の軽度の軟部組織腫脹及び触診による圧痛が認められるも、明らかな腫脹及び紅斑は認められなかった。同日、本事象が回復し、オキシコドン投与中止が予定され、退院となった。本剤に対する措置は取られなかった。本事象発現時に投与はなかったが、本事象

は基礎疾患のフレアアップと判断されたため、治験実施計画書に基づくフレアアップ時投与が開始された。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象の要約（パート C）

医師記載用語／基本語：	**COVID-19 曝露／伝染病曝露**
重症度：	軽度
重篤性の基準：	医学的に重大な事象
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 1098* [1]
補足情報	N/A

[1]重篤な有害事象発現時に本剤の投与はなかった。
N/A=該当なし、SAE=重篤な有害事象

試験のパート C の Day 533*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、重篤な有害事象である伝染病曝露発現直前の治験薬投与が施行された。試験のパート C の Day 1098*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、試験のパート C での本剤初回投与から 1097 日後かつ直近の本剤投与から 565 日後）、伝染病曝露が認められた。重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された関連併用薬には、xipamide 及びモンテルカストナトリウム、（イブプロフェン、パラセタモール）があった。この重篤な有害事象の持続期間中、ビタミン B 群（ Day 1102* ～ Day 1109* ）、パラセタモール（ Day 1102* ～ Day 1105* ）、アジスロマイシン（ Day 1103* ～ Day 1107* ）、ビタミン C 及び亜鉛（ Day 1102* ～ Day 1109* ）、levodropropizine（ Day 1106* ～ Day 1110* ）による治療が施行された。

Day 1113*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、伝染病曝露の事象が回復した。この重篤な有害事象発現時に治験薬投与が中断されていたため、治験薬に対する措置は該当しなかった。伝染病曝露の事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。

治験薬最終投与は Day 533*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、当該被験者の試験完了は Day 1434*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。

PVO-1A-202 試験：**被験者番号 [redacted]**

試験の要約	**パート A**	**パート B**	**パート C**
同意取得：	登録なし	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Day -6*
本剤投与：	–	連続投与： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	連続投与 1*： Day 1* ～ Day 99*
		フレアアップ時投与： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	フレアアップ時投与**： Day 100* ～ Day 124* Day 127* ～ Day 207* Day 244* ～ Day 368*

試験の要約	パート A	パート B	パート C
			連続投与 2： Day 369*　～　Day 558*
試験完了：	−	はい（20■年■月■日）	Day 1050*　に 被験者による中止

* Day 52*　、20 mg が 1 日間投与された。
**パート C での投与中断：　Day 125*　～　Day 126*　、　Day 208*　～　Day 243*

被験者番号 ■■■■■ は、8歳以上*（登録時の年齢）女児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）の最初の確認は 7 歳時であった。パート C にて重篤な有害事象が 6 件認められ、入院となった。関連既往歴には、油状の排便、足（右）の過剰骨、脛骨骨折、反復性嘔吐、呼吸困難があった。治験薬初回投与は 20■年■月■日であった。パート C にて重篤な有害事象発現の 3 ヵ月以内にフレアアップに対して使用された糖質コルチコイドの要約は以下のとおりである。

糖質コルチコイド投与歴

試験のパート	薬剤名	開始日	終了日	使用理由
パート C	Prednisone	Day 153*	Day 156*	右股関節のフレアアップ
パート C	Prednisone	Day 157*	Day 164*	右股関節のフレアアップ
パート C	Prednisone	Day 165*	Day 168*	右肩の腫脹
パート C	Prednisone	Day 169*	Day 177*	右肩の腫脹
パート C	Prednisone	Day 193*	Day 196*	右膝／大腿のフレアアップ
パート C	Prednisone	Day 197*	Day 205*	右膝／大腿のフレアアップ
パート C	Prednisone	Day 207*	Day 210*	右股関節及び頭部のフレアアップ
パート C	Prednisone	Day 211*	Day 211*	右股関節及び頭部のフレアアップ
パート C	Prednisone	Day 212*	Day 213*	右股関節及び頭部のフレアアップ
パート C	Prednisone	Day 214*	Day 220*	右股関節及び頭部のフレアアップ
パート C	Prednisone	Day 565*	Day 566*	肺炎
パート C	Prednisone	Day 578*	Day 581*	肺炎
パート C	Prednisone	Day 582*	Day 588*	肺炎

フレアアップ発現時かつ重篤な有害事象発現前の Day 165*（20■年■月■日）、転倒が認められ、両膝痛、頭痛、右肩の腫脹、右肘痛が発現した。本件では非重篤な軽度の有害事象である転倒、関節痛（2 件）及び関節腫脹として記録された。頭部外傷はなかった。フレアアップ発現時の Day 207*（20■年■月■日）、失神発作により頭部外傷を伴うさらに重大な転倒が認められ、非重篤な軽度の有害事象である転倒及び頭部損傷として記録された。当該被験者の母親によると、この転倒は「つまずいて転倒した」ものと思われた。治験実施医療機関からは滑って転倒したと報告された。救急治療室にてコンピュータ断層撮影（CT）スキャンが施行されたところ、正常であった。

被験者番号 [redacted]（入院 1）

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**フレアアップによる疼痛（右股関節）の悪化／状態悪化**
治験責任医師による因果関係：	関連があるかもしれない
重篤性の基準：	入院
医師記載用語／基本語：	**痙攣発作／痙攣**
治験責任医師による因果関係：	関連があるかもしれない
重症度：	中等度
重篤性の基準：	入院
重篤な有害事象発現日：	Day 225*　（投与中断 [2]）
入院日：	Day 225*
退院日：	Day 229*
入院期間：	5 日間
医師記載用語／基本語：	**てんかん／てんかん [1]**
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重症度：	中等度
重篤性の基準：	入院
重篤な有害事象発現日：	Day 231*　（投与中断 [3]）
入院日：	Day 231*
退院日：	Day 235*
入院期間：	5 日間
補足情報：	EEG（ Month 8* ）：異常がみられ、左側頭部に徐波化とともに、左半球から生じた潜在的てんかん誘発活動（左半球全体で最大、特に左後側頭部及び傍矢状部全体）あり、安静時正常。 臨床検査（ Day 229* ）：WBC 数 11.8×10^9/L とわずかに増加、電解質正常、extended 電解質正常、ブドウ糖 5.4、血液培養陰性。 臨床検査（ Day 281* ）：単球 0.92（RR：0.10～0.70）、クレアチニン 32（RR：39～97）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ 10 未満（RR：11～28）、アルブミン 33（RR：37～56）。尿検査陰性。 臨床検査（ Day 282* ）：D ダイマー定量 2,182（RR：500 未満）（値の記載なし）

[1] 投与中断理由。
[2] 重篤な有害事象の発現は本剤の投与中断中であった。
[3] 重篤な有害事象の発現は本剤の投与中断中であった。
EEG=脳波、R=右、RR=基準範囲、SAE=重篤な有害事象、WBC=白血球

Day 207*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、重篤な有害事象であるてんかん及び状態悪化発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象発現の 30 日以内に投与された関連併用薬には、スルファメトキサゾール、トリメトプリム、モルヒネ、ガバペンチンがあった。オキシコドン、ムピロシン、アセトアミノフェン、イブプロフェンは投与継続中の薬剤であり、重篤な有害事象発現時にはロラタジンが投与中であった。

Day 225*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、試験のパート C での治験薬初回投与開始から 225 日後かつ直近の治験薬投与から 18 日後）、痙攣及び状態悪化により入院となり、最初の入院に至ったため、これ

らの事象は重篤と判定された。てんかんの既往歴及び家族歴はなかった。Day 226*（20■年■月■日）、当該被験者の母親が認めたところによると、当該被験者は無反応で、眼球の反転及び両上肢の間代性筋攣縮運動（律動性）がみられた。凝視発作を特徴とする意識低下を伴う焦点性発作が認められた。失禁は認められなかったが、痙攣発作後の数分間にわたり嗜眠状態にあった。FOP による関節運動制限により神経学的検査に制限があった。また、在宅中に凝視、顔面攣縮及び両上肢の間代性筋攣縮運動（約 3～5 分間持続）を特徴とする意識低下による虚空の凝視を伴う焦点性発作を 2 回認めたとの報告もあった。その後、嗜眠状態になった。さらに 2 回の痙攣発作（20～45 秒間持続）が認められるとともに、両側手指の攣縮が両上肢の間代及び顔面攣縮に進行した。これらの発現間隔は 2 時間であった。計 4 回の痙攣発作が認められた。

Day 229*（20■年■月■日）、脳磁気共鳴画像（MRI）は正常で、抗痙攣薬投与は開始されなかった。

状態悪化の事象の評価目的にて施行された画像検査の結果は、永久的に入手不可能であることが治験責任医師により確認された。治験薬投与中断は　Day 208*　～　Day 243*　であった。投与再開は　Day 244*　であった。

状態悪化に対する治療には、ガバペンチン 300 mg 1 日 2 回（BID）経口（PO）投与（　Day 225*　～）、モルヒネ 5 mg 1 日 1 回（QD）PO 投与（　Day 225*　～　Day 228*　）、モルヒネ 5 mL 4 時間に 1 回頓用（PRN）PO 投与が含まれた。

Day 229*（20■年■月■日）、退院となった。6 ヵ月後に担当医による追跡調査が予定され、事象の日誌をつける目的のビデオ記録が両親により継続されることとなり、　Day 231*　～　Day 254*　にクロバザムが投与された。

Day 231*（20■年■月■日）、重篤な有害事象であるてんかんにより再入院となった。EEG は異常で、左側頭部に徐波化とともに、左半球から生じた潜在的てんかん誘発活動（左半球全体で最大、特に左後側頭部及び傍矢状部全体）が認められ、安静時は正常であった。神経専門医の評価により、本事象は特発性の素因性てんかんである可能性が高く、2 年間投与された本剤が急性痙攣発作発現の原因であった可能性は低いと結論された。Day 232*（20■年■月■日）～Day 243*（20■年■月■日）、重篤な有害事象であるてんかんにより治験薬投与が中断された。

てんかんに対する治療は、クロバザム 20 mg QD PO 投与（　Day 231*　～　Day 254*　）から開始され、　Day 255*　に 30 mg QD 経口投与に増量された。また、ロラゼパム 0.5% 2 mg が頓用 PO 投与された。クロバザム投与では　Day 234*　に 10 mg に減量され、5 日に 1 回 5 mg ずつ増量し、用量が 30 mg QD に達したら 1 年以上投与するよう指示された。その時点で当該被験者の再評価が予定された。

Day 235*（20■年■月■日）、てんかんの診断にて退院となった。

Day 236*（20■年■月■日）、非重篤な事象であるてんかんが発現し、重症度は軽度であった。　Day 239*　～　Day 481*　、ロラゼパム 0.5% 2 mg 頓用 PO 投与による治療が施行された。

Day 244*（20■年■月■日）、治験薬投与再開となった。

Day 331*（20■年■月■日）、神経専門医により経過観察された。てんかんがクロバザム投与にて良好にコントロールされていることが神経専門医により指摘された。睡眠時脳波は正常であった。当該被験者の父親によりビデオに記録された、さらなる 2 回の発作は、てんかん性とは思われず、不安を伴い、クロバザム 30 mg QD 投与を継続することとなった。

Day 228*（20■年■月■日）、重篤な有害事象である状態悪化は後遺症なく回復した。この重篤な有害事象は、治験責任医師により、治験薬と関連があるかもしれないと判定された。重篤な有害事象発現前に治験薬投与が中断されたため、状態悪化の事象による治験薬に対する措置は取られなかった。

Day 229*（20■年■月■日）、重篤な有害事象である痙攣は後遺症なく回復した。この重篤な有害事象は、神経専門医により治験薬と関連なしと結論されたが、治験責任医師により治験薬と関連があるかもしれないと判定された。治験依頼者による重篤な有害事象である痙攣の判定は、治験薬と関連なしであった。

Day 235*（20■年■月■日）、重篤な有害事象であるてんかんは後遺症なく回復した。この重篤な有害事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。

治験依頼者によるてんかんの事象の関連なしとの判定は、提供された情報及び交絡因子であるてんかんが懸念される EEG 異常を伴う最近の頭部外傷に基づくものである。フレアアップによる疼痛（右股関節）悪化の事象は、治験依頼者により治験薬と関連なし、ただし基礎疾患のフレアアップと関連ありと判定された。

被験者番号 ■■■■■（入院 2）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**両下肢腫脹（悪化）／局所腫脹**
重症度：	中等度
重篤性の基準	入院
治験責任医師による因果関係：	関連があるかもしれない
重篤な有害事象発現日：	Day 281*　（フレアアップ時投与期[1]）
入院日：	Day 281*
退院日：	Day 283*
入院期間：	3 日間
補足情報：	臨床検査（　Day 281*　）：クレアチニン 32（RR：39～97）、アルブミン 83（RR：37～56）（単位の記載なし）。完全な血液パネル、電解質、腎機能、肝機能、凝固パネルは全て正常であった。

[1] 重篤な有害事象の発現は、本剤 10 mg のフレアアップ時投与期間中であった。
RR=基準範囲、SAE=重篤な有害事象

重篤な有害事象発現直前の治験薬投与は　Day 281*　であった。重篤な有害事象発現の 30 日以内に投与された関連併用薬は、ガバペンチン、アセトアミノフェン、マクロゴール（ポリエ

チレングリコール）であった。重篤な有害事象発現時、ムピロシン（20■年▮月 ■日～20■年■月▮日）、オキシコドン（20■年▮月 ■日～20■年■月 ■日）、ロラゼパム（20■年■月 ■日～20■年▮月 ■日）、クロバザム（20■年■月▮日～）、ロラタジン（20■年■月■日～）、イブプロフェン（20■年▮月 ■日～）、モルヒネ（20■年■月 ■日～20■年■月 ■日）が投与中であった。

Day 281*（20■年■月 ■日、パート C での治験薬初回投与開始から 281 日後かつ直近の治験薬投与当日）、局所腫脹悪化（両側下肢腫脹）により入院となった。寝たきりで運動性が著しく低下していた。局所腫脹及び紅斑が認められた時点で、疼痛持続により紹介されていた。入院前、過去 1 週間の急性発症の両下肢から大腿までの腫脹、疼痛、熱感及び紅斑が認められた。下肢痛は、絞扼感及び腫脹感で表現された。紅斑は両側大腿上部から始まっていたが、一筋の発赤が脛中央部にかけて薄れていった。診察時、両下肢の膝より下が赤く、両側に圧痕浮腫が認められ、触診にて血管弾性は良好であった。末梢脈拍が触知されるも、浮腫を介して足背脈拍及び足脈拍は触知されなかった。両側に発現した白色化しない点状出血が散在し、徐々に増えたが、その他の発疹や皮膚変化の報告はなかった。紅斑は循環不全性で、腫脹は右側よりも左側、特に左膝で顕著であった。足指は小刻み動かすことが可能で、足首は底屈位固定であった。その他の全身状態は良好で、発熱はなかった。

同日（20■年■月 ■日）、両下肢の超音波検査にて顕著な浮腫が認められ、右側よりも左側の方が目立っていた。両下肢とも確実な管腔内血栓は認められず、縦断面にてドプラ血流が認められた。深部静脈血栓症（DVT）を示す所見は認められなかった。局所腫脹の治療では、体位を変えた後、モルヒネによる疼痛管理治療に加え、セレコキシブ頓用とラニチジンが併用された。ガバペンチン（300 mg BID）投与が継続された。疼痛は改善するも、特定の体位では悪化し続けた。入院先の小児科医により、本事象は FOP のフレアアップと関連のあるリンパ浮腫と判定された。白血球数及び C-反応性蛋白（CRP）に関して陰性、かつ発熱がないため、感染性である可能性は低かった。アルブミンは特に低値ではなく、蛋白尿やその他の腫脹が認められなかったため、ネフローゼ症候群である可能性は低かった。浮腫はガバペンチン投与に伴う二次的なものである可能性があった。治験責任医師によると、股関節の広範な HO が原因のリンパ管圧迫による動性浮腫が疑われた。その後、両下肢にフレアアップが発現した。

Day 283*（20■年■月 ■日）、退院となった。退院時診察にて、両下肢の大腿遠位からの圧痕浮腫が認められた。両側に発赤、熱感、圧痛が認められた。これらの症状は右下肢よりも左下肢の方が顕著であった。

Day 288*（20■年■月▮日）、前週の退院後に疼痛管理に関する電話相談があった。退院以降、モルヒネ（3 mg、6 時間に 1 回）が投与されていた。同日（20■年■月▮日）、疼痛は 3/10 で安定していると報告された。移動前（自宅への出入り時及び浴室での移動時）に、1 回につき 2 mg の 2 回の追加投与を要した。退院以降、足の腫脹がおさまり、問題が軽減された状態で維持されていた。オピオイドをやめるべきとの提言に従い、この助言に従った計画として、モルヒネを 6 日間かけて 1 mg 2 日に 1 回投与まで徐々に減量し、セレコキシブをパントプラゾールに置き換えた。

Day 299*（20■年■月■日）、末梢腫脹の事象は後遺症なく回復した。この重篤な有害事象は、治験責任医師により、治験薬と関連があるかもしれないと判定された。

治験依頼者は、末梢腫脹悪化の事象を治験薬と関連なしと判定し、両下肢の FOP のフレアアップの合併症（リンパ浮腫、異所性骨化が原因のリンパ管圧迫による動性浮腫などが考えられる）及び高用量糖質コルチコイド投与中止後のフレアアップの反跳症状が FOP 患者の約 40%で報告されているとの認識と関連している可能性の方が高いと評価した。本事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

Day 331*（20■年■月■日）、神経学的追跡調査のための来院が行われた。かなりの不快感があり、4+/5 の軽度の近位筋脱力が認められた。筋骨格系検査にて浮腫の著明な改善が認められるも、両側大関節の屈曲拘縮は持続していた。1～2 週間以内に一般小児科医及び慢性疼痛チームによる追跡調査が施行され、鎮痛薬の調整が行われることとなった。

被験者番号 ■■■■■（入院 3）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**肺炎（左側、細菌性）／細菌性肺炎**
重症度：	中等度
重篤性の基準：	入院
治験責任医師による因果関係：	関連があるかもしれない
重篤な有害事象発現日：	Day 567*　（フレアアップ時投与期 [1]）
入院日：	Day 567*
退院日：	Day 585*
入院期間：	19 日間
補足情報：	胸部 X 線（　Day 567*　）：施行された胸部 X 線にて胸水を伴う大きな左細菌性肺炎が認められ、左側の中央部及び下部に関連する無気肺及びコンソリデーションが認められた。左肺尖部にある程度の含気が認められた。右凸胸椎側弯症及び肋骨と肩甲骨の間に FOP の後遺症と一致する骨性変化が認められた。 臨床検査（　Day 567*　）：WBC 22.6、好中球 20.17、CRP 270 超（RR の記載なし）。 臨床検査（　Day 568*　）：再度の血液検査にて好中球数 15.08 と改善が認められたが、CRP は 358 と増加していた（RR の記載なし）。 胸部 X 線（　Day 570*　）：肺尖部の含気低下を伴う滲出部位の大きさの増大、胸部超音波検査にて確認された深さ最大 6 cm の、胸水内にいくつかの薄い隔壁形成が認められる左胸水。 臨床検査（　Day 573*　）：軽度の好中球増加症（14.99）、総 WBC 数 20.5、CRP は 455 とさらなる増加（RR の記載なし）。 臨床検査（　Day 578*　）：6 週間のマイコバクテリア培養にて最終判断は得られなかった。肺炎球菌ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）は陰性で、胸水は好中球 80%、小食細胞 14%、リンパ球 6%であり、乳酸脱水素酵素及び蛋白は滲出液と一致し、胸腔チューブにより排液され、酸素を要し、WBC 数及び CRP は減少していた。 胸部 X 線：新たな胸部 X 線においても含気増加による当該被験者の改善が認められ、身体所見にて左へのガス流入量の増加が指摘された。 胸部 X 線（　Day 582*　）：再度の胸部 X 線にて悪化が認められず、当該被験者は引き続き臨床的に安定していた。臨床検査：血液検査にて正常化が認められ、CRP は 270 超から 4 に低下した。

	臨床検査（ Day 585* ）：血液検査にて軽度の好中球増加症（14.99）、総白血球数のわずかな減少（20.5）、CRP のさらなる増加（455）が認められた。 バイタルサイン（退院前）：呼吸数 21 回/分、酸素飽和度 95%（室内気）、HR 81 回/分、血圧 111/57 mmHg、体温 37°C。橈骨動脈脈拍は規則的かつ対称的であり、毛細血管再充満時間は 2 秒未満であった。心音は S1/S2 正常で、過剰な心音や心雑音は認められなかった。肺聴診時、左肺底部へのガス流入量はやや減少したままであったが、初診時よりは改善していた。腹部は柔軟で圧痛はなかった。

[1]重篤な有害事象の発現は、本剤20 mgのフレアアップ時投与期間中であった。
SAE=重篤な有害事象

関連既往歴には呼吸困難（20■年～）があった。

Day 566*（20■年■月■日）、重篤な有害事象である細菌性肺炎発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された関連併用薬は、ロラタジン、イブプロフェン、クロバザム、ポリエチレングリコール、ガバペンチン、アセトアミノフェン、セファレキシンであった。

Day 565*（20■年■月■日、パート C での治験薬初回投与開始から 565 日後）、高熱、咳嗽、透明な喀痰、胸痛が発現し、フレアアップと考えられたため、 Day 565* 及び Day 566* 高用量（20 mg）の治験薬が投与された。Day 567*（20■年■月■日、治験薬投与の翌日）、細菌性肺炎により入院となった。 Day 565* ～ Day 566* 、prednisone 100 mg QD PO 投与による治療が施行された。Day 568*（20■年■月■日）、アモキシシリン／クラブラン酸 875 mg 8 時間に 1 回 PO 投与が開始された。Day 569 *（20■年■月■日）、セフトリアキソン IV 投与が開始された。Day 570*（20■年■月■日）、抗菌スペクトルを広げるため、アジスロマイシン投与が開始された。

Day573*（2■■年■月■日）、臨床的改善が認められ、セフトリアキソンがアモキシシリン／クラブラン酸に戻された。しかしながら、アモキシシリン／クラブラン酸導入時に発熱及び酸素必要量の増加による臨床的悪化が認められたため、セフトリアキソン IV 投与が再開された。Day 578*（20■年■月■日）、末梢挿入型中心静脈カテーテル（PICC）ライン挿入及び胸腔チューブ挿入が施行された。骨化リスクはあるものの、胸水ドレナージが必要と判断されたため施行された。骨化リスク軽減目的にて、処置と併せて prednisone プロトコルが開始された。顕著な臨床的改善が達成された。ドレナージされた胸水は滲出液と一致しており、培養陰性であった。Day 582*（20■年■月■日）、胸腔チューブがクランプされた。 Day 584* ～ Day 619* 、アモキシシリン／クラブラン酸 875 mg 8 時間に 1 回経口投与に戻された。追加治療には、PICC ライン挿入によるアスピリン 81 mg QD PO 投与（ Day 584* ～継続中）が含まれた。

Day 585*（20■年■月■日）、治療にはアスピリン 81 mg 1 日 1 回 PO 投与、ラニチジン 150 mg BID PO 投与、モルヒネ 2 mg 2 時間に 1 回 IV 投与、クロバザム 30 mg 毎晩 PO 投与、ガバペンチン 300 mg BID PO 投与、オンダンセトロン 8 mg 8 時間に 1 回頓用（PRN）PO 又は IV 投与、メラトニン 6 mg PRN 経口投与（～ Day 586* ）が含まれた。抗生物質の経口投与が再開された。Day 585*（20■年■月■日）、胸腔チューブが抜去され、当該被験者の状態は引き続き安定

していた。退院前、体調良好にみえ、呼吸仕事量の増加や呼吸窮迫は指摘されなかった。Day 585*（20■年■月■日）、安定した状態にて退院となった。追跡調査計画には小児科医による診察、呼吸器科医による診察（1ヵ月後）、血液学的検査、胸部X線が含まれた。 Day 585* ～ Day 588* 、prednisone漸減投与（30 mgから5 mg、QD PO投与）による治療が施行された。

Day 585*（20■年■月■日）、重篤な有害事象である細菌性肺炎は回復したが、後遺症として残存肺炎が認められた。この重篤な有害事象は、治験責任医師により、治験薬と関連があるかもしれないと判定された。

肺の既往歴に呼吸困難（20■年）があり、試験登録時に基礎疾患として肺疾患があったことが示唆されたことから、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと治験依頼者により判定された。また、FOP患者は進行性の基礎疾患により肺炎リスクが高いが、この基礎疾患では胸壁の関節強直による胸郭不全症候群や後側弯症を含む進行性の脊柱変形が肺炎発現リスクを高める可能性がある[b]。

Day567*（20■年■月■日）、治験薬投与が自己中止され、本事象の回復まで投与再開が延期された。

デチャレンジは該当なしと報告された。治験薬投与は再開されなかった。

被験者番号 ■■■■■（入院4）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**市中感染性肺炎（右側）／肺炎**
重症度：	中等度
重篤性の基準：	入院
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 630* （投与中断[1]）
入院日：	Day 630*
退院日：	Day 637*
入院期間：	8日間
補足情報：	事象回復

[1]重篤な有害事象の発現は本剤の投与中断中であった。
SAE=重篤な有害事象

Day 558*（20■年■月■日）、重篤な有害事象発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象発現前30日間に投与された関連併用薬は、ロラタジン、イブプロフェン、クロバザム・アモキシシリン三水和物、クラブラン酸カリウム、ポリエチレングリコール、アスピリン、ガバペンチン、アセトアミノフェン、バンコマイシン、セフトリアキソンであった。

Day 630*（20■年■月■日、パートCでの治験薬初回投与開始から630日後かつ治験薬最終投与から72日後）、肺炎により再入院となった。抗生物質による治療が施行された。Day 637*（20■年■月■日）、退院となった。 Month 20* 、バンコマイシン及びセフトリアキソンの

単回静脈内投与による治療が施行された。マイコプラズマ陰性によりアジスロマイシン投与が中止された。酸素 0.75 L を要した。

Day 637*（20■年■月■日）、重篤な有害事象である肺炎が後遺症なく回復した。この重篤な有害事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。重篤な有害事象である肺炎に関して治験薬に対する措置は取られなかったが、　Day 1050*　に自己中止された。

Day 1050*（20■年■月■日）、当該被験者の試験中止となった。

b Kaplan FS, et al（Kaplan FS ら）; The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations（進行性骨化性線維異形成症の医学的管理：最新治療の検討事項）; Proc Intl Clin Council FOP; 1:1-111, 2019.

PVO-1A-202 試験：被験者番号 ■■■■■

試験の要約	パート A	パート B	パート C
同意取得：	登録なし	20■年■月■日	Day -150*
本剤投与：		連続投与： 20■年■月■日～20■年■月■日	フレアアップ時投与*： Day 1*　～　Day 18* Day 20*　～　Day 84* 連続投与 1： Day 85*　～　Day 228* フレアアップ時投与 2： Day 229*　～　Day 312* 連続投与 2： Day 313*　～　Day 327* フレアアップ時投与 3*： Day 328*　～　Day 377* Day 380*　～　Day 477* 連続投与 3*： Day 849*　～　Day 849* Day 853*　～　Day 909* Day 911*　～　Day 952* フレアアップ時投与 4*： Day 953*　～　Day 987* Day 989*　～　Day 1035*
試験完了：		20■年■月■日に中止	Day 1308*　に完了

* パート C での投与中断：　Day 19*　、　Day 378*　～　Day 379*　、　Day 478*　～　Day 514*　、　Day 515*　～　Day 848*　、　Day 1036*　～　Day 1308*

被験者番号 ■■■■■ は 8歳以上*（登録時の年齢）女性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）の最初の確認は 12 歳時であった。パート C にて重篤な有害事象が 8 件認められた。関連既往歴には、皮膚乾燥、皮膚褥瘡、貧血、ビタミン D 欠乏、四肢損傷、右上肢生検、顎運動障害、近視、開口困難があった。治験薬の初回投与は 20■年■月■日であった。

パート C にて重篤な有害事象発現の 3 ヵ月以内に使用された副腎皮質ステロイドの要約は以下のとおりである。

糖質コルチコイド投与歴

試験のパート	薬剤名	開始日	終了日	使用理由
パート C	Prednisone	Day 328*	Day 331*	左大腿後部のフレアアップ
パート C	Prednisone	Day 332*	Day 338*	左大腿後部のフレアアップ
パート C	Prednisone	Day 379*	Day 382*	両下肢浮腫
パート C	Prednisone	Day 383*	Day 392*	両下肢浮腫

被験者番号 [redacted]（入院 1）

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**両下肢浮腫／末梢性浮腫**
重篤性の基準：	入院
医師記載用語／基本語：	**両足痛／四肢痛**
重篤性の基準：	入院
重症度：	両事象とも中等度
治験責任医師による因果関係：	関連があるかもしれない
重篤な有害事象発現日：	Day 375*　（フレアアップ時投与期 [1]）
入院日：	Day 378*
退院日：	Day 380*
入院期間：	3 日間
補足情報：	N/A

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 10 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与期間中であった。
N/A=該当なし、SAE=重篤な有害事象

重篤な有害事象発現直前の投与は Day 375*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。重篤な有害事象発現の 30 日以内に投与された関連併用薬はアミノ酸であり、ポリペプチド、硫酸鉄、コレカルシフェロール、イブプロフェン、ラニチジン、オキシコドン、モンテルカスト及びナプロキセンナトリウムとの併用投与が含まれた。

Day 375*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、試験のパート C での治験薬初回投与から 374 日後かつ直近の治験薬投与当日）、末梢性浮腫及び四肢痛の事象が発現し、後日 Day 378*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に入院となった。両下肢 X 線にて FOP と一致する所見が認められるも、急性期骨折はなかった。左足 X 線にて骨折及び脱臼は認められなかったが、重度の脛骨距骨関節及び距舟関節の関節裂隙狭小化、足根骨間の 2 列目の骨の強直が認められた。右足 X 線にて基節骨の形成異常像を伴う第 1 基節骨及び第 1 末節骨の強直、第 1 中足骨頭部の内側過形成による外反母趾、足根中足（TMT）を含む中足部の強直、距骨異常、踵骨の骨過形成が認められた。D ダイマー（μg/mL）は 0.71 に増加したが［正常範囲（NR）は 0.48 未満］、ドップラー超音波検査（US）にて深部静脈血栓（DVT）の所見は認められず、DVT が両側に発現するとは考えられなかった。臨床検査のうち、クレアチニン（mg/dL）は 0.34（NR：0.52～0.99）、赤血球数（RBC）（10^6/μL）は 4.94（NR：3.70～4.80）、ヘモグロビン（g/dL）は 14.9（NR：11.2～14.3）、ヘマトクリット（%）は 48.3

（NR：33.0～42.6）、平均赤血球容積（fL）は 97.8（NR：83.5～90.2）、血小板数（10^3/μL）は 128（NR：150～500）、リンパ球絶対数（10^3/μL）は 3.0（NR：1.03～2.18）、クレアチンキナーゼ（U/L）は 27（NR の報告なし）であった。両事象とも FOP のフレアアップである可能性が最も高いと結論され、治療には、疼痛に対する高用量 prednisone 漸減投与（20■年 ■月 ■日～20■年 ■月 ■日）、ナプロキセン、モルヒネ及びオキシコドンが含まれた。Day 380*（20■年 ■月 ■日）、足首及び下肢の腫脹は改善傾向にあった。同日、退院となり、prednisone 漸減投与が継続され、特に注意して追跡調査するよう当該被験者に求められた（糖質コルチコイド投与歴の表参照）。Day 383*（20■年 ■月 ■日）に Month 36 の来院が Week 8 のフレアアップ来院と合わせて予定されていたが、回復して移動可能となった時点で来院スケジュールが後日に変更された。

Day 380*（20■年 ■月 ■日）、重篤な有害事象である両足痛（四肢痛）は後遺症なく回復し、末梢性浮腫は回復したが後遺症（FOP のフレアアップと報告）が認められた。重篤な有害事象はいずれも、治験責任医師により、治験薬と関連があるかもしれないと判定された。治験依頼者により、両事象とも治験薬とおそらく関連なしと判定され、FOP のフレアアップの合併症（リンパ浮腫、異所性骨化が原因のリンパ管圧迫による動性浮腫、コンパートメント症候群、異所性骨化が原因のリンパ管圧迫による一過性のニューロパチーなどが考えられる）及び高用量副腎皮質ステロイド投与中止後のフレアアップの反跳症状が FOP 患者の約 40%で報告されているとの認識と関連している可能性の方が高いと評価された。本事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

被験者番号 ■■■■■（入院 2）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**下肢腫脹の悪化（右、FOP 関連）／末梢腫脹**
医師記載用語／基本語：	**下肢紅斑（右）／紅斑**
医師記載用語／基本語：	**FOP 関連の下肢痛の悪化（右）／四肢痛**
重症度：	全事象が中等度
重篤性の基準：	入院
治験責任医師による因果関係：	関連があるかもしれない
重篤な有害事象発現日：	Day 1035*　（フレアアップ時投与期 [1]）
入院日：	Day 1035*
退院日：	Day 1040*
入院期間：	5 日間
補足情報：	N/A

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 10 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与期間中であった。
N/A=該当なし、SAE=重篤な有害事象

重篤な有害事象発現直前の投与は Day 1035*（20■年 ■月 ■日）であった。重篤な有害事象発現前 30 日以内に投与された関連併用薬は、イブプロフェン、ナプロキセン、Aquaphor、Centrum 総合ビタミン剤、コラーゲン被覆材、コレカルシフェロールであった。

Day 1035*（20■年■月■日、試験のパートCでの治験薬初回投与から1035日後かつ直近の治験薬投与当日）、紅斑（右）、末梢腫脹、四肢痛により入院となった。これらは1ヵ月持続していたが、先ごろ、2週間前のステロイド投与中止後にフレアアップが認められた。超音波検査及びrunoffを用いたコンピュータ断層血管撮影（CTA）にていずれのDVTも陰性で、右下肢に皮下浮腫及び筋浮腫が認められた。これらの重篤な有害事象の持続期間中、アセトアミノフェン650 mg（1回2錠6時間に1回頓用、経口）、セファゾリン2 g（100 mLに相当）［静脈内（IV）、8時間間隔にてピギーバック法］、ナプロキセン550 mg（1回1錠1日2回頓用、経口）、prednisone 100 mg（1回2錠1日1回、経口）、Zofran 4 mg（2 mLに相当、IV、プッシュ、6時間に1回頓用）、セファゾリンが投与された。Day 1035*（20■年■月■日）、腹部大動脈造影CTが施行されたところ、右大腿及び右下肢に及ぶ下肢のびまん性皮下浮腫が認められ、右大腿周囲には中等度の筋肉内浮腫も認められた。両側の殿部及び下肢辺りの皮下組織に、広範な異所性骨化領域が指摘され、右側よりも左側の方が大きかった。巨大な異所性骨化領域を覆う左大腿後側部周囲に軟部組織の潰瘍形成領域が認められた。右下肢全体に、蜂巣炎／筋炎を示す可能性のある、非対称性の皮下浮腫及び筋肉内浮腫が認められた。同日の臨床検査のうち、アルカリホスファターゼ（ALT）（U/L）は18（NR：報告なし）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（U/L）は22（NR：報告なし）、アルカリホスファターゼ（U/L）は132（NR：報告なし）、C-反応性蛋白（CRP）（mg/dL）は1.67（NR：報告なし）、赤血球（RBC）（m/mm3）は4.59（NR：報告なし）であった。Day 1036*（20■年■月■日）、治験薬投与が中断された。同日の臨床検査のうち、CRP（mg/dL）は1.45（NR：報告なし）、RBCは（m/mm3）3.93（NR：報告なし）であった。Day 1039*（20■年■月■日）、臨床検査のうち、ALT（U/L）は18（NR：報告なし）、AST（U/L）は22（NR：報告なし）、アルカリホスファターゼ（U/L）は132（NR：報告なし）、CRP（mg/dL）は1.67（NR：報告なし）、RBC（m/mm3）は4.01（NR：報告なし）であった。Day 1040*（20■年■月■日）、退院となった。退院時の薬剤には、セファレキシン500 mg（1回1カプセル1日4回、6日間、経口）、エルゴカルシフェロール50000 IU（1.25 mg）（1回1カプセル7日に1回、8週間、経口）、ガバペンチン100 mg（1回1カプセル1日3回、経口）、prednisone 10 mg（　Day 1041*　の用量は90 mg、その後完了まで10 mg/日単位で漸減投与、食後、経口）、ナプロキセン（頓用、経口）があった。Day 1040*（20■年■月■日）、紅斑、末梢腫脹及び四肢痛の事象は回復した。

重篤な有害事象である紅斑（右）、末梢腫脹及び四肢痛は、治験責任医師により、治験薬と関連があるかもしれないと判定された。治験依頼者は、全ての事象が下肢のFOPのフレアアップと一致する症状と考えられたため、治験薬と関連なしと判定した。これらの事象により治験薬投与が中断された。治験薬投与は再開されなかった。

被験者番号 [redacted]（入院 3）

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**両下肢痛／四肢痛**
医師記載用語／基本語：	**肺炎／肺炎**
重篤な有害事象発現日：	Day 1082*　（投与中断 [1]）
医師記載用語／基本語：	**骨髄炎／骨髄炎**
重篤な有害事象発現日：	Day 1086*　（投与中断 [1]）
重症度：	中等度
重篤性の基準：	入院
治験責任医師による因果関係：	関連なし
入院日：	Day 1082*
退院日：	Day 1087*
入院期間：	4 日間
補足情報：	N/A

[1] 重篤な有害事象の発現は、本剤 0 mg のフレアアップ時投与期間（投与中断）中であった。
N/A=該当なし、SAE=重篤な有害事象

重篤な有害事象発現直前の投与は Day 1035*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。重篤な有害事象発現前 30 日以内に投与された関連併用薬は、イブプロフェン、ナプロキセン、Aquaphor、Centrum 総合ビタミン剤、コラーゲン被覆材、アスピリン、コレカルシフェロールであった。Day 1082*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、試験のパート C での治験薬初回投与から 1082 日後かつ直近の治験薬投与から 47 日後）、四肢痛（2 回目）、肺炎により入院となった。介助下で転倒し、両膝を挫傷して入院となった。当該被験者は再び歩くことに自信が持てなかった。ベッドにて横になっている際に膝を過度に屈伸したため、下肢を動かせなくなっていた。同日、X 線が施行されたところ、肺炎が確認された。Day 1083*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、入院時に複数の圧迫部位が認められたため、最初の診察が行われた。Day 1086*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、左股関節、左殿部、左腸骨稜及び右股関節にステージ 4 の褥瘡が認められた。股関節の CT にて骨盤骨骨髄炎が示唆された。某日、自宅での転倒後に脱力が認められ、母親に支えられながら起き上がり、救急治療室受診となったことが報告された。臨床検査結果にて WBC 14,000（NR：報告なし）が認められ、X 線にて両側陰影により両側性肺炎が示唆され、両側骨盤部の潰瘍及び左膝後外側の深部潰瘍が認められ、複数の潰瘍が骨や腱に達していた。施行された治療には、IV ロセフィン及びアジスロマイシンが含まれた。Day 1086*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、骨髄炎が発現したため入院期間が延長された。アジスロマイシン、セフトリアキソン、クリンダマイシン、レボフロキサシンによる治療が施行された。Day 1087*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、CRP 増加、褥瘡性皮膚潰瘍、転倒、FOP（進行性骨化性線維異形成症）、白血球増加症、骨髄炎、肺炎、脱力を伴い退院となった。同日の臨床検査結果にて、ALT（U/L）17（NR：報告なし）、AST（U/L）18（NR：報告なし）、BUN（mg/dL）6（NR：報告なし）、ブドウ糖（mg/dL）87（NR：報告なし）、クレアチン（mg/dL）0.22（NR：報告なし）、RBC（M/μL）3.54（NR：報告なし）、WBC（K/μL）5.3（NR：報告なし）、血小板（K/μL）284（NR：報告なし）が認められた。Day 1089*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、肺炎の事象は回

復した。Day 1099*（20■年■月■日）、骨髄炎の事象は回復したが、後遺症が認められた。四肢痛（2回目）の事象は未回復であった。

重篤な有害事象である肺炎、骨髄炎及び四肢痛（2回目）は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。その当時、投与期間中ではなかったため、これらの事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

治験薬最終投与は Day 1035*（20■年■月■日）、当該被験者の試験完了は Day 1308*（20■年■月■日）であった。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 ■■■■■

試験の要約	パート A	パート B	パート C
同意取得：	登録なし	20■年■月■日	Day 1*
本剤投与：		連続投与 1： 20■年■月■日～20■年■月■日 フレアアップ時投与 1： 20■年■月■日～20■年■月■日 連続投与 2： 20■年■月■日～20■年■月■日	連続投与 1： Day 1* ～ Day 2* フレアアップ時投与 1： Day 3* ～ Day 14* Day 24* ～ Day 87* Day 89* ～ Day 97* Day 99* ～ Day 101* Day 103* ～ Day 116* Day 118* ～ Day 125* Day 127* ～ Day 127* Day 130* ～ Day 171* Day 174* ～ Day 174* Day 177* ～ Day 194* Day 196* ～ Day 230* Day 232* ～ Day 298* Day 666* ～ Day 308* Day 310* ～ Day 312* Day 314* ～ Day 326* Day 328* ～ Day 335* Day 337* ～ Day 340* Day 343* ～ Day 343* Day 345* ～ Day 352* Day 354* ～ Day 354* Day 357* ～ Day 366* Day 368* ～ Day 369* Day 371* ～ Day 372* Day 374* ～ Day 378* Day 380* ～ Day 435* Day 437* ～ Day 449* Day 451* ～ Day 452* Day 454* ～ Day 454* Day 456* ～ Day 457* Day 459* ～ Day 467* Day 470* ～ Day 477* Day 479* ～ Day 491*

＊新薬承認情報提供時に置換

試験の要約	パート A	パート B	パート C
			Day 493* ～ Day 506* Day 508* ～ Day 531* フレアアップ時投与 2*： Day 601* ～ Day 618* Day 621* ～ Day 636* Day 642* ～ Day 644* Day 648* ～ Day 654* Day 727* ～ Day 735* Day 737* ～ Day 738* フレアアップ時投与 3： Day 1180* ～ Day 1185* 連続投与 2*： Day 1186* ～ Day 1186*
試験完了：		はい（20■年■月■日）	いいえ（ Day 1214* に当該被験者による中止）

* 投与中断： Day 532* ～ Day 600* 、 Day 655* ～ Day 726* 、 Day 739* ～ Day 1179* 、 Day 1187* ～ Day 1201*

被験者番号 ■■■■■ は、8歳以上*（登録時の年齢）女性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）の最初の確認は約 1 歳時であった。パート C にて重篤な有害事象が 1 件認められた。関連既往歴には、眼乾燥、麦粒腫、パミドロン酸投与時の高血圧、多発骨折（手首 2 箇所、母指 1 箇所、足首 1 箇所）、腋窩膿瘍再発、うつ病、難聴（高頻度）、接触性皮膚炎、間欠性湿疹があった。治験薬の初回投与は 20■年■月■日であった。

重篤な有害事象発現前の 3 ヵ月間に使用された副腎皮質ステロイドの要約は以下のとおりである。

糖質コルチコイド投与歴

試験のパート	薬剤名	開始日	終了日	使用理由
パート B 及び C	ヒドロコルチゾン	**Day 349***		皮膚乾燥、皮膚のレチノイド反応（びまん性）、皮疹（びまん性）、顔面皮疹、顔面皮疹悪化
パート C	トリアムシノロン	**Day 365***		皮膚のレチノイド反応（びまん性）

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**曝露が確認されている COVID-19 疑い／コロナウイルス感染**
重症度：	中等度
重篤性の基準：	その他の医学的に重大なもの
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 898* （投与中断 [1]）
補足情報：	N/A

＊新薬承認情報提供時に置換

[1]重篤な有害事象の発現は本剤の投与中断中であった。
N/A=該当なし、SAE=重篤な有害事象

Day 738（20■年■月■日）、重篤な有害事象発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された関連併用薬は、ロサルタン、ブプロピオン、サインバルタ、ジフェンヒドラミン、クラリチン、パントプラゾール、オキシコドン、エトドラク、Aquaphor、バクロフェン、アセトアミノフェン、ガバペンチン、TheraTears、人工涙液、ビオチン、モンテルカストナトリウムであった。Day 898（20■年■月■日、試験のパート C での治験薬初回投与から 897 日後かつ直近の治験薬投与から 161 日後）、コロナウイルス感染が発現した。同日、濃厚接触により COVID-19 陽性となり、その後味覚消失が発現した。Day 907（20■年■月■日）、COVID-19 検査が施行されたところ、陰性であった。画像検査及び本事象に対する治療は施行されなかった。Day 932（20■年■月■日）、コロナウイルス感染の事象は回復と判定された。Day 1082（20■年■月■日）、全ての症状（咳嗽、嗅覚消失、断続的な筋肉痛、鼻づまり、鼻血）が回復した。

重篤な有害事象であるコロナウイルス感染は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。その当時、投与期間中ではなかったため、この重篤な有害事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

治験薬最終投与は Day 1186（20■年■月■日）、当該被験者の試験完了は Day 1214（20■年■月■日）であった。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 ■■■■■

試験の要約	パート A	パート B	パート C
同意取得：	20■年■月■日	20■年■月■日	Day -5*
本剤投与：	フレアアップ時投与： 20■年■月■日～ 20■年■月■日	連続投与： 20■年■月■日～20■年■月■日 フレアアップ時投与： 20■年■月■日～20■年■月■日 連続投与： 20■年■月■日～20■年■月■日	連続投与 1： Day 1* ～ Day 1* Day 21* ～ Day 21* フレアアップ時投与 1： Day 22* ～ Day 105* 連続投与 2： Day 106* ～ Day 234* フレアアップ時投与 2： Day 235* ～ Day 318* 連続投与 3： Day 319* ～ Day 351* フレアアップ時投与 3*： Day 352* ～ Day 593* 連続投与 4： Day 744* ～ Day 1041* フレアアップ時投与 4： Day 1042* ～ Day 1215*

＊新薬承認情報提供時に置換

試験の要約	パート A	パート B	パート C
			連続投与 5： Day 1216* ～ Day 1248* フレアアップ時投与 5： Day 1249* ～ Day 1332* 連続投与 6： Day 1333* ～ Day 1410* フレアアップ時投与 6： Day 1411* ～ Day 1414* 連続投与 7： Day 1415* ～ Day 1415* フレアアップ時投与 7： Day 1416* ～ Day 1422*
試験完了：	20■年■月■日	20■年■月■日	Day 1423* に完了

パート C での投与中断： Day 594 ～ Day 743*

被験者番号 ■■■■■ は 10歳以上* （登録時の年齢）男性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）の最初の確認は 2 歳時であった。パート C にて重篤な有害事象が 3 件［失神、コロナウイルス感染（2 回）］認められた。関連既往歴には、関節制限、外反母趾、側弯症、頚部可動性制限、脊柱後弯症があった。PVO-1A-201 試験期間中の本剤初回投与は 20■年■月■日であった。重篤な有害事象発現直前の投与は Day 274*（20■年■月■日）であった。重篤な有害事象発現前 30 日以内に投与された併用薬は、パラセタモール、チアプロフェン酸、アモキシシリン、helicidine、トラマドール、ナプロキセンナトリウムであった。 Day 274* ～ Day 276* 、パート C にて転倒後のフレアアップ予防目的にて prednisone 210 mg が投与された。フレアアップが複数回発現し、その治療には糖質コルチコイド投与コース（その他詳細不明）が含まれた。

被験者番号 ■■■■■（入院 1）

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**失神／失神**
重症度：	中等度
重篤性の基準：	入院
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 274* （フレアアップ時投与期 1）
入院日：	Day 274*
退院日：	Day 277*
入院期間：	4 日間
補足情報：	臨床検査（ Day 273* ）：高感度トロポニン T 13 ng/L（RR：14 未満）、NTproBNP 186 ng/L（RR：450 未満）、フェリチン 15 mg/L（RR：30～400）。 身体所見及びバイタルサイン（ Day 274* ）：特記すべき所見なし。HR 90 bpm、BP 164/81 mmHg。経胸壁心エコー：正常範囲内、LVEF は維持され（60%）、運動障害や重大な大動脈の僧帽弁疾患はなく、RV 機能正常で PAH は認められず。臨床検査：MCV 77 fL（RR：80～100）、MCH 25 pg（RR：27 超）、RDW 16%（RR：15 未満）、好中球 7.1 Giga/L（RR：

1.5～7.0）、アルカリホスファターゼ 154 U/L（RR：40～130）、抱合型ビリルビン 4.0 mmol/L（RR：3.4 未満）。

[1] 重篤な有害事象の発現は、本剤 10 mg のフレアアップ時投与期間中であった。
BP=血圧、HR=心拍数、LVEF=左室駆出率、NTproBNP=N末端プロb型ナトリウム利尿ペプチド、MCH=平均赤血球ヘモグロビン、MCV=平均赤血球容積、PAH=肺動脈性肺高血圧症、RDW=赤血球分布幅、RR=基準範囲、RV=右心室、SAE=重篤な有害事象

Day 274*（20■年■月■日、パート C での治験薬初回投与開始から 273 日後かつ直近の治験薬投与当日）、失神の事象が発現し、その後入院となった。歩行中に目の前が暗くなり、失神により意識を喪失し、突如転倒した。事象の持続時間は不明であった。前駆症状、咬舌、尿失禁、動悸及び胸痛は認められなかった。外傷後欠損は認められず、その後も症状は認められなかったが、後に重度の転倒による肘及び頭部（右後頭部）の皮膚擦過傷が発現した。入院中、48 時間にわたり監視及びモニタリングされた。本剤の連続投与前に伝導障害（非特異的な障害）が認められたことが治験実施医療機関により確認された。臨床検査結果に特記すべき所見はなかった（要約表参照）。心電図（ECG）にて洞性不整脈を伴う洞調律、右軸、QRS 拡大を伴う左室肥大、早期再分極が認められた。本事象に対する治療は施行されなかったが、副腎皮質ステロイドを 3 日間予防投与したところ忍容性は良好であり、そのうち、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1 mg/kg は同日夕方に IV 投与され、転倒後の背下部のフレアアップ予防目的の prednisone 70 mg は 1 日 1 回経口投与され［Day 274*（20■年■月■日）～Day 276*（20■年■月■日）］、プレドニゾロン 1 mg/kg は Day 275*（20■年■月■日）の朝に経口投与された。

Day 277*（20■年■月■日）に再施行された ECG にて新規所見は認められなかった。診断検査及び臨床検査にて異常が認められなかったため、心疾患なしと心臓病専門医により結論付けられた。他の合併症、本事象の再発、伝導系の調律異常の再発はなく、急速な回復が認められ、その後失神の診断にて同日退院となった。同日の Day 274*（20■年■月■日）、失神は後遺症なく回復した。当該被験者に対し、追跡調査を行い、コンピュータ断層撮影による心臓スクリーニング（原因不明の再発が認められた場合には ECG／ホルター心電計）の予約を取るよう指導され、外部から、さらなる検査目的の心臓磁気共鳴画像（MRI）が提言された。治験責任医師は、転倒が伝導系の特徴によるものであったのかについて確信がなく、発現し得る他の事象や今後の症状について当該被験者のモニタリングを継続しつつ、心臓 MRI の結果を待つ必要があった。

Day 274*（20■年■月■日）、重篤な有害事象である失神は後遺症なく回復した。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。本事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

被験者番号 ■■■■■

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**COVID-19 感染（検査陽性）／コロナウイルス感染**
重症度：	軽度
重篤性の基準：	その他の医学的に重大なもの
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 1019*　（連続投与 [1]）

入院日：	N/A
退院日：	N/A
入院期間：	N/A
補足情報：	N/A
医師記載用語／基本語：	**COVID-19 感染（検査陽性）／コロナウイルス感染**
重症度：	軽度
重篤性の基準：	その他の医学的に重大なもの
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 1291* （フレアアップ時投与[2]）
入院日：	N/A
退院日：	N/A
入院期間：	N/A
補足情報：	N/A

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 5 mg 1 日 1 回の連続投与中であった。
[2] 重篤な有害事象の発現は本剤 10 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与中であった。
SAE=重篤な有害事象、N/A=該当なし

重篤な有害事象であるコロナウイルス感染発現直前の投与は、Day 1018*（20■年■月■日）であった。重篤な有害事象発現前 30 日間に併用薬の投与はなかった。

Day 1019*（20■年■月■日、試験のパート C の治験薬初回投与から 1023 日後かつ直近の治験薬投与の翌日）、咳嗽を伴う 38.3℃ の発熱が認められた。Day 1020*（20■年■月■日）、コロナウイルス鼻腔検査陽性であった。当該被験者の両親もコロナウイルスに感染していたことが指摘された。Day 1027*（20■年■月■日）、重篤な有害事象であるコロナウイルス感染が回復した。パラセタモール、oxomemazine、アジスロマイシン（500 mg、経口、1 日 1 回、 Day 1028* ）が投与され、プレドニゾロン（40 mg、経口、1 日 1 回、 Day 1028* ～ Day 1032* ）、アジスロマイシン（250 mg、経口、1 日 1 回、 Day 1029* ～ Day 1032* ）が投与された。

コロナウイルス感染の事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。本事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

重篤な有害事象であるコロナウイルス感染発現直前の投与は、Day 1290*（20■年■月■日）であった。重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された併用薬は、インドメタシン、サルブタモール、チアプロフェン酸、アモキシシリン、オフロキサシン、エソメプラゾールマグネシウムであった。

Day 1291*（20■年■月■日、試験のパート C での治験薬初回投与から 1290 日後かつ直近の治験薬投与の翌日）、重篤な有害事象であるコロナウイルス感染が発現した。咳嗽の訴えがあった。施行された重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2（SARS-CoV-2）検査は陽性であった。この重篤な有害事象の持続期間中、サルブタモール（ Day 1290* ～ Day 1303* ）、チアプロフェン酸（ Day 1290* ～ Day 1294* ）、アモキシシリン（ Day 1290* ～ Day 1296* ）、オフロキサシン（ Day 1290* ～ Day 1296* ）が投与された。

Day 1303*（20■年■月■日）、重篤な有害事象であるコロナウイルス感染は回復と判定された。

コロナウイルス感染の事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。本事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

治験薬最終投与は Day 1422*（20■年■月■日）、当該被験者の試験完了は Day 1423*（20■年■月■日）であった。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 ■■■■■

試験の要約	パート A	パート B	パート C
同意取得：	20■年■月■日	20■年■月■日	Day 1*
本剤投与：	フレアアップ時投与 1： 20■年■月■日 ～20■年■月■日	連続投与 1： 20■年■月■日～20■年■月■日 フレアアップ時投与 1： 20■年■月■日～20■年■月■日 連続投与 2： 20■年■月■日～20■年■月■日 フレアアップ時投与 2： 20■年■月■日～20■年■月■日	連続投与 1*： Day 1*　～Day 640* Day 845*　～Day 1225* フレアアップ時投与： Day 1226*　～Day 1309* 連続投与 2： Day 1310*　～Day 1454* Day 1467*　～Day 1492*
試験完了：	20■年■月■日	完了（20■年■月■日）	完了（　Day 1495*　）

*パート C での投与中断：2020 年 1 月 27 日～2020 年 8 月 17 日

被験者番号 ■■■■■ は 8歳以上*（登録時の年齢）女性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）の最初の確認時の年齢の報告はなかった。試験のパート C にて重篤な有害事象であるコロナウイルス検査陽性が認められた。関連既往歴には、体幹変形、脊柱後弯症、側弯症、ペニシリンアレルギー、外科手術［両母指（外反母趾）］、フレアアップ及び脊椎骨化による頚部拡大（15 歳より後）、乱視、足首痛があった。本剤初回投与は 20■年■月■日であった。重篤な有害事象発現直前の投与は　Day 1410*　であった。重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された併用薬には、ナプロキセン及びパラセタモールがあった。フレアアップが複数回発現し、その治療には糖質コルチコイド投与コース（その他詳細不明）が含まれた。

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**COVID-19 陽性／コロナウイルス検査陽性**
重症度：	重度
重篤性の基準：	その他の医学的に重大なもの
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 1411*　（連続投与期 [1]）
補足情報：	N/A

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 5 mg の連続投与期間中であった。
N/A=該当なし、SAE=重篤な有害事象

Day 1411（20■年■月■日、パートCでの治験薬初回投与開始から1410日後かつ直近の治験薬投与の翌日）、コロナウイルス検査陽性が認められた。

在宅医療時、4日間［Day 1411（20■年■月■日）～Day 1414（20■年■月■■日）］にわたりコロナウイルス検査陽性であったことが当該被験者より報告された。両下肢痛及び頭痛の症状はごく軽度であった。重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2（SARS-CoV-2）に対するワクチンは未接種であった。重篤な有害事象の持続期間中、パラセタモール1 g（頓用、　Day 1411*　～　Day 1414*　）が投与された。

Day 1414（20■年■月■■日）、コロナウイルス検査陽性の事象は回復と判定された。

コロナウイルス検査陽性の事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。本事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

治験薬最終投与はDay 1492（20■年■月■■日）、当該被験者の試験完了はDay 1495（20■年■月■■日）であった。

PVO-1A-202試験：被験者番号■■■■■

試験の要約	パートA	パートB	パートC
同意取得：			Day -11*
本剤投与：	フレアアップ時投与： 20■年■月■■日～ 20■年■月■■日	フレアアップ時投与1： 20■年■月■■日～20■年■月■日 連続投与1： 20■年■月■日～20■年■月■■日 フレアアップ時投与2： 20■年■月■■日～20■年■月■■日 連続投与2： 20■年■月■■日～20■年■月■■日	連続投与1： Day 1*　～　Day 122* フレアアップ時投与1： Day 123*　～　Day 206* 連続投与2： Day 207*　～　Day 430* フレアアップ時投与2： Day 431*　～　Day 542* 連続投与3*： Day 543*　～　Day 579* Day 744*　～　Day 882* フレアアップ時投与3： Day 883*　～　Day 966* 連続投与4： Day 967*　～　Day 1457*
試験完了：			はい（　Day 1457*　）

投与中断：　Day 580　～　Day 743*

被験者番号■■■■■は8歳以上*女性（登録時の年齢）で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）の最初の確認は出生時であった。パートCにて重篤な有害事象が2件認められた。関連既往歴には、臨床的再燃反応、疼痛、皮膚反応、筋弛緩、月経性片頭痛、大腿痛、口唇乾燥があった。治験薬の初回投与は20■年■月■■日であった。

＊新薬承認情報提供時に置換

フレアアップが複数回発現し、その治療には糖質コルチコイド投与コース（その他詳細不明）が含まれた。

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**COVID 感染／コロナウイルス感染**
重症度：	軽度
重篤な有害事象発現日：	Day 1297*　（連続投与期 [1]）
医師記載用語／基本語：	**COVID-19 感染／コロナウイルス感染**
重症度：	軽度
重篤な有害事象発現日：	Day 1350*　（連続投与期 [1]）
重篤性の基準：	両事象ともその他の医学的に重大なもの
治験責任医師による因果関係：	両事象とも関連なし
補足情報：	N/A

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 5 mg の連続投与期間中であった。
N/A=該当なし、SAE=重篤な有害事象

Day 1296*（20■年■月■日）、重篤な有害事象であるコロナウイルス感染（1 回目）発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された関連併用薬は、Aerius、イブプロフェン、ナプロキセン、リザトリプタン、ジアゼパム、パラセタモールであった。Day 1297*（20■年■月■日、試験のパート C での治験薬初回投与から 1296 日後かつ直近の治験薬投与の翌日）、コロナウイルス感染（1 回目）が発現した。無症候性であった。家族の感染により陽性となっただけであった。Day 1297*（20■年■月■日）、コロナウイルス感染（1 回目）の事象は回復と判定された。

Day 1349*（20■年■月■日）、重篤な有害事象であるコロナウイルス感染（2 回目）発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された関連併用薬は、Aerius、イブプロフェン、ナプロキセン、リザトリプタン、ジアゼパム、パラセタモールであった。Day 1350*（20■年■月■日、試験のパート C での治験薬初回投与から 1349 日後かつ直近の治験薬投与当日）、コロナウイルス感染（2 回目）が発現した。発熱は短期間で、その他の合併症は認められなかったことが報告された。SARS-CoV-2 に対するワクチンは未接種であった。Day 1352*（20■年■月■日）、コロナウイルス感染（2 回目）の事象は回復と判定された。

いずれの重篤な有害事象に対する対症療法も施行されなかった。

重篤な有害事象であるコロナウイルス感染は 2 回とも、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。これらの重篤な有害事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

治験薬最終投与は Day 1457*（20■年■月■日）であり、同日に試験完了となった。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	パート A	パート B	パート C
同意取得：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Day -21*
本剤投与：	未投与[1]	フレアアップ時投与： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 連続投与： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	連続投与 1： Day 1* ～ Day 23* フレアアップ時投与 1*： Day 24* ～ Day 92* Day 94* ～ Day 205* Day 207* ～ Day 218* 連続投与 2*： Day 219* ～ Day 276* Day 278* ～ Day 461* Day 463* ～ Day 464* フレアアップ時投与 2*： Day 465* ～ Day 572* Day 721* ～ Day 804* 連続投与 3： Day 805* ～ Day 1055* フレアアップ時投与 3： Day 1056* ～ Day 1068* Day 1073* ～ Day 1119* Day 1121* ～ Day 1139* 連続投与 4： Day 1140* ～ Day 1299* フレアアップ時投与 4： Day 1300* ～ Day 1383* 連続投与 5： Day 1384* ～ Day 1459*
試験完了：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	完了（ Day 1459* ）

[1] CLM1204 試験へロールオーバー
* パート C での投与中断： Day 206* 、 Day 277* 、 Day 462* 、 Day 573* ～ Day 720*

被験者番号 [redacted] は、8歳以上*（登録時の年齢）女児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）の最初の確認は 2 歳時であった。パート C にて重篤な有害事象が 2 件認められた。関連既往歴には、喘息、胸部拡張減少、運動性低下、褥瘡性潰瘍、皮膚脆弱性、鼻炎、先天性漏斗胸、嘔吐、筋骨格変形、こわばり感、短指症、関節制限による運動性低下があった。重篤な有害事象発現時に投与継続中であった関連併用薬は Biseptine、Seretide であった。重篤な有害事象発現の 30 日以内に投与された併用薬は、シクロピロクス　オラミン、アモキシシリン、Seretide、オメプラゾール、フロログルシン、パラセタモール、ブデソニドであった。本剤初回投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。

パート C にて重篤な有害事象発現の 3 ヵ月以内に使用された副腎皮質ステロイドの要約は以下のとおりである。

糖質コルチコイド投与歴

試験のパート	薬剤名	開始日	終了日	使用理由
パート C	ブデソニド	Day 191*	Day 198*	喘息
パート C	ブデソニド	Day 279*	Day 310*	喘息性気管支炎
パート C	プレドニゾロン	Day 300*	Day 304*	喘息性気管支炎

以前、プラセボが投与された PVO-1A-201 試験期間中に重篤な有害事象である喘息クリーゼが発現していた。本事象の回復は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。冬季汚染増加の増悪作用に加え、過去数ヵ月間の慢性喘息性気管支炎の管理不十分が増悪の原因と考えられた。

被験者番号 [redacted]（入院 1）

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**喘息性気管支炎／喘息**
重症度：	中等度
重篤性の基準：	入院
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 277*　（連続投与期 [1]）
入院日：	Day 279*
退院日：	Day 310*
入院期間：	31 日間
補足情報：	N/A

[1] 重篤な有害事象の発現は、本剤 0 mg 1 日 1 回の連続投与期間（投与中断）中であった。
N/A=該当なし、SAE=重篤な有害事象

Day 276*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、重篤な有害事象発現直前の治験薬投与が施行された。Day 277*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、試験のパート C での治験薬初回投与から 276 日後かつ直近の治験薬投与の翌日）、喘息性気管支炎が発現した。Day 279*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、入院となった。同日、ウイルスが原因の可能性がある発熱、疲労、呼吸不全及び歯擦音が認められた。インフルエンザ検査は陰性であった。低酸素状態にあり、酸素療法を要した。某日、ウイルスや細菌は確認できないと判断された。喘息性気管支炎の事象に対する治療は、パラセタモール、サルブタモール、ブデソニド 1 mg1 日 2 回（BID）吸入投与［Day 279*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）～Day 280*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）］、アモキシシリン 750 mg 1 日 3 回経口投与及び Ultra-levure（*サッカロマイセス・ブラウディ*）50 mg BID 経口投与［Day 279*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）～Day 289*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）］、マスクによる酸素投与、非侵襲的換気の強化であった。追跡調査での臨床経過では、発熱及び喘息を伴う急性気管支炎が認められた。慢性呼吸不全及び低酸素血症の増強により、酸素療法を要した。ウイルスや細菌は確認されなかったが、抗生物質が処方された。

Day 310*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、本事象が後遺症なく回復し、喘息性気管支炎の診断にて退院となった。

この重篤な有害事象は、治験責任医師により中等度かつ治験薬と関連なしと判定された。本事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

被験者番号 [redacted]（入院 2）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**急性気管支炎／気管支炎**
重症度：	重度
重篤性の基準：	入院
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 1411*　（連続投与期 [1]）
入院日：	Day 1411*
退院日：	Day 1418*
入院期間：	8 日間
補足情報：	N/A

[1]重篤な有害事象の発現は治験薬3 mg 1日1回の連続投与期間中であった。
N/A=該当なし、SAE=重篤な有害事象

Day 1411*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、重篤な有害事象である気管支炎発現直前の治験薬投与が施行された。Day 1411*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、試験のパート C での治験薬初回投与から 1410 日後かつ直近の治験薬投与当日）、気管支炎が発現した。重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された関連併用薬には、パラセタモール、ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、トラネキサム酸、デスロラタジン、オメプラゾールがあった。

Day 1411*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、重篤な有害事象である気管支炎により入院となった。咳嗽、発熱、喘息症状、炎症徴候が認められた。重篤な有害事象の持続期間中、パラセタモール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、オメプラゾール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、トラネキサム酸（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、デスロラタジン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、セチリジン塩酸塩及びランソプラゾール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、ブデソニド（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、レボフロキサシン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、サルブタモール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）が投与され、対症療法として非侵襲的換気が施行された。理学療法及び喘息治療が継続された。

Day 1418*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、本事象は回復と判定されて退院となり、退院時診断は気管支炎であった。気管支炎の事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。気管支炎の事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

治験薬最終投与は Day 1459*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であり、同日に試験完了となった。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	パート A	パート B	パート C
同意取得：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Day -13*
本剤投与：	フレアアップ時投与 1*： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	連続投与 1： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 10 フレアアップ時投与 1： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 連続投与 2： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 フレアアップ時投与 2： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 連続投与 3： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	連続投与 1： Day 1* ～ Day 1* フレアアップ時投与 1： Day 2* ～ Day 85* 連続投与 2： Day 86* ～ Day 380* フレアアップ時投与 2： Day 381* ～ Day 464* 連続投与 3*： Day 465* ～ Day 573* Day 705* ～ Day 759* フレアアップ時投与 3： Day 760* ～ Day 1027* 連続投与 4： Day 1027* ～ Day 1070* フレアアップ時投与 4： Day 1071* ～ Day 1225* 連続投与 5： Day 1226* ～ Day 1332* フレアアップ時投与 5： Day 1333* ～ Day 1438*
試験完了：	いいえ#	はい（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	はい（ Day 1438* ）

* 治験依頼者の決定により、 Day 573* に本剤投与が中断された。当該被験者の試験は本剤投与なく継続された。
\# CLM1204 試験へロールオーバー

被験者番号 [redacted] は 8歳以上* （登録時の年齢）女児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）の最初の確認は 10 歳時であった。パート A にて重篤な有害事象である骨端早期閉鎖、パート C にて重篤な有害事象である外傷後疼痛が認められた。当該被験者による PVO-1A-201 試験の同意書への署名は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であり、治験実施計画書に基づく治験薬投与（8 mg 1 日 1 回を 2 週間、その後 4 mg 1 日 1 回を 4 週間）開始は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日で 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで継続された。PVO-1A-202 試験での治験薬初回投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。関連既往歴には、頭蓋骨の腫瘤の骨生検、臍皮膚の腫瘤塊、頚部痛（右前）、左側頚部の腫脹、月経痛、頚部腫脹（右前）があった。重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された関連併用薬の報告はなかった。

フレアアップが複数回発現し、その治療には糖質コルチコイド投与コース（その他詳細不明）が含まれた。

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**早期骨端線閉鎖／骨端早期閉鎖**
重症度：	軽度
重篤性の基準：	その他の医学的に重大な事象

治験責任医師による因果関係：	関連があるかもしれない
重篤な有害事象発現日：	20■年■月■日[1]
入院日：	N/A
退院日：	N/A
入院期間：	N/A
補足情報	N/A

[1]同意取得日 – パート A
N/A=該当なし、SAE=重篤な有害事象

本事象の持続期間中に疼痛に対して投与された併用薬は、パラセタモール、ジクロフェナクジエチルアミン、トラマドール、ナプロキセンナトリウムであった。

PVO-1A-201 試験の治験実施計画書に規定されたスクリーニング時の中央検査機関による手／手首／膝 X 線検査（20■年■月■日）にて、橈骨遠位に高吸収の骨端線が認められた。橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は部分的に閉鎖しており、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線は評価不能であった。暦年齢 1■歳時の骨年齢は 15 歳であった。身長は 153.2 cm（Z スコア=0.28）、体重は 50.5 kg（Z スコア=0.85）であった。

治験実施計画書に規定された試験のパート A の Day■のスクリーニング時（20■年■月■日）の中央検査機関による手／手首／膝 X 線検査にて、橈骨遠位及び大腿骨遠位に高吸収の骨端線が認められた。橈骨遠位、尺骨遠位及び大腿骨遠位の骨端線の部分閉鎖が認められ、脛骨近位骨端線の閉鎖が認められた。暦年齢 1■.22 歳時の骨年齢は 15 歳であった。身長は 150.4 cm（Z スコア=-0.31）、体重は 50.25 kg（Z スコア=0.77）であった。Cumulative Analogue Joint Involvement Scale（CAJIS）は、合計分析値 12、上肢分析値 8、可動性分析値 2 であった。

試験のパート A の Day■（20■年■月■日）、CAJIS は、合計分析値 22、上肢分析値 9、可動性分析値 11 であった。同日の膝高は 50.4 cm と判定された。治験実施計画書に規定された試験のパート A の Day■（20■年■月■日）の中央検査機関による手／手首／膝 X 線検査にて、橈骨遠位及び大腿骨遠位に高吸収の骨端線が認められた。橈骨遠位、尺骨遠位及び大腿骨遠位の骨端線の部分閉鎖が認められ、脛骨近位骨端線の閉鎖が認められた。暦年齢 1■.32 歳時の骨年齢は 15 歳であった。身長は 154.4 cm（Z スコア=0.15）、体重は 48.8 kg（Z スコア=0.60）であった。

本試験のパート B の Day■（20■年■月■日）、CAJIS は、合計分析値 8、上肢分析値 4、可動性分析値 1 であった。同日の膝高は 50.5 cm と判定された。治験実施計画書に規定された試験のパート B の Day■（20■年■月■日）の中央検査機関による手／手首／膝 X 線検査にて、橈骨遠位及び大腿骨遠位に高吸収の骨端線が認められた。橈骨遠位骨端線は部分的に閉鎖しており、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線は閉鎖が認められた。暦年齢 1■.12 歳時の骨年齢は 15.25 歳であった。身長は 155.6 cm（Z スコア=-0.29）、体重は 45.45 kg（Z スコア=-0.09）であった。同日撮影した全身 CT（WBCT）にて右大腿骨長 45.14 cm、左大腿骨長 44.57 cm、右脛骨長 33.81 cm、左脛骨長は評価不能であった。

試験のパート B の Day ■■（20■年 ■月 ■日）、CAJIS は、合計分析値 7、上肢分析値 4、可動性分析値 0 であった。同日の身長は 157 cm、膝高は 50.3 cm と判定された。治験実施計画書に規定された試験のパート B の Day ■■（20■年 ■月 ■日）の中央検査機関による手／手首／膝 X 線検査にて、橈骨遠位及び大腿骨遠位に高吸収の骨端線が認められた。橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線の閉鎖が認められた。暦年齢 1■.56 歳時の骨年齢は 15.75 歳であった。身長、体重は測定されず、WBCT 評価は得られなかった。

治験実施計画書に規定された試験のパート B の Day ■■（20■年 ■月 ■日）の中央検査機関による手／手首／膝 X 線検査にて、橈骨遠位及び大腿骨遠位に高吸収の骨端線が認められた。橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線の閉鎖が認められた。暦年齢 1■.77 歳時の骨年齢は 16.5 歳であった。身長は 157 cm、膝高は 50.4 cm と評価され、体重は測定されなかった。CAJIS は、合計分析値 8、上肢分析値 4、可動性分析値 0 であった。

本試験のパート B の Day ■■（20■年 ■月 ■日）、CAJIS は、合計分析値 10、上肢分析値 4、可動性分析値 2 であった。治験実施計画書に規定された試験のパート B の Day ■■（20■年 ■月 ■日）の中央検査機関による手／手首／膝 X 線検査にて、大腿骨遠位に高吸収の骨端線が認められた。大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線は閉鎖していた。橈骨遠位及び尺骨遠位の X 線画像は評価不能であった。骨年齢は得られなかったが、この評価時点の暦年齢は 1■.14 歳であった。身長は 156.1 cm、膝高は 50.8 cm と評価され、体重の報告はなかった。WBCT による測定値を以下に示す。

試験のパート B の Day ■■（20■年 ■月 ■日）の X 線画像による評価では、PCS の大腿骨遠位外側角（すなわち、小児の生理学的範囲である 78.9°～84.9°を超える角度）は認められなかった。

試験のパート B の Day ■■（20■年 ■月 ■日）、Month 12 の CAJIS は、合計分析値 10、上肢分析値 4、可動性分析値 2 であった。身長は 157.2 cm、膝高は 50.9 cm、体重は 45.9 kg（Z スコア=0.48）と評価された。治験実施計画書に規定された Month 12 の安全性に関する中央検査機関による試験のパート B の Day ■■（20■年 ■月 ■日）の WBCT 評価では、右大腿骨長 45.5 cm、左大腿骨長 44.43 cm、右脛骨長 34.18 cm、左脛骨長 34.38 cm であった。

治験実施計画書に規定された試験のパート C の Day 123*（20■年 ■月 ■日）の中央検査機関による手／手首／膝 X 線検査にて、橈骨遠位及び大腿骨遠位に高吸収の骨端線が認められた。暦年齢 1■.93 歳時の骨年齢は 16.5 歳であった。身長、体重は測定されず、WBCT 評価は得られなかった。

試験のパート C の Day 191*（20■年 ■月 ■日）、Month 24 の CAJIS は、合計分析値 9、上肢分析値 4、可動性分析値 1 であった。身長は 156.86 cm（Z スコア=-0.79）、膝高は 51.0 cm、体重は 46.6 kg（Z スコア=-0.70）と評価された。X 線検査にて高吸収の骨端線が認められた。

治験実施計画書に規定された Month 24 の中央検査機関による試験のパート C の Day 192*（20■年 ■月 ■日）の WBCT 評価では、右大腿骨長 45.28 cm、左大腿骨長評価不能、右脛骨長 33.88 cm、左脛骨長 34.44 cm であった。身長及び体重の報告はなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換

治験実施計画書に規定された Month 36 の試験のパート C の Day 563*（20■年■月■日）の WBCT 評価では、右大腿骨長 45.96 cm、左大腿骨長 44.65 cm、右脛骨長評価不能、左脛骨長 34.36 cm であった。X 線検査にて高吸収の骨端線が認められた。骨年齢は得られなかったが、評価時点の暦年齢は 1■.08 歳であった。身長は 157 cm（Z スコア=-0.87）、膝高は 51.6 cm、体重は 47.7 kg（Z スコア=-0.83）であった。Month 36 の CAJIS は、合計分析値 10、上肢分析値 4、可動性分析値 2 であった。

治験責任医師により、20■年■月■日、20■年■月■日、20■年■月■日、20■年■月■日、20■年■月■日及び 20■年■月■日の当該被験者の臨床データ及び治験実施計画書に規定された中央検査機関により撮影された X 線画像が評価されたところ、20■年■月■日（パート A での同意取得日）に「早期骨端線閉鎖」が発現したと報告された。また、治験責任医師により、思春期の初期徴候が認められたことが指摘され、最初の初経は 1■.5 歳時で、本剤（PVO）投与開始前の身長発育速度が速いこと及び骨年齢の進行が報告された。また、「多くの FOP のフレアアップが認められ、疾患は遅発型（最初の FOP のフレアアップは 10 歳時）であり、成長停止（強直）に至る異所性骨化が認められ、評価目的の追加の画像検査や臨床検査は不要であった」ことも治験責任医師により指摘された。また、FOP のフレアアップに対して prednisone が投与され（20■年■月■日～20■年■月■日）、側弯症の既往歴がないことも治験責任医師により指摘された。身長は 157 cm と報告され、体重は 47.7 kg と治験責任医師により記載された（測定日の記載なし）。

Day 670*　、重篤な有害事象である骨端線（骨端）の早期閉鎖が重要な医学的事象の重篤度基準を満たした。試験のパート B の Day ■■（20■年■月■日）、本事象が回復し、全ての骨端線に閉鎖が認められた。本事象は軽度と判定された。

この重篤な有害事象は、治験責任医師により治験薬と関連があるかもしれないと判定されたが、観察された所見である「早期骨端線閉鎖」の考えられる別の原因として、基礎疾患である FOP も指摘された。治験依頼者は、時間的関連性、クラスエフェクト（全身性レチノイドが骨端線の早期閉鎖と関連している場合）、動物試験での骨格所見に基づき、本事象を本剤と関連があるかもしれないと判定した。しかしながら、ベースライン時に尺骨及び橈骨遠位の部分閉鎖、並びに骨年齢の進行が認められた。また、大腿骨遠位及び脛骨近位のベースライン評価は得られなかった。

本事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。試験のパート C の Day 573*（20■年■月■日）、14 歳以上の被験者に対する投与中断を治験依頼者が決定した結果、治験薬投与が中断されたとともに、治験実施計画書の統計解析に関する記載が更新された。Day 705*（20■年■月■日）、治験薬投与が再開された。

試験のパート C の Day 899*（20■年■月■日）の、治験実施計画書に規定された Month 48 の WBCT 評価にて、左大腿骨長 44.49 cm、右大腿骨長 46.29 cm、脛骨長は評価不能であった。X 線検査にて高吸収の骨端線が認められた。骨年齢は得られなかったものの、暦年齢は 1■歳であった。身長は 166.33 cm（Z スコア=0.53）、膝高は 50.8 cm、体重は 46.7 kg（Z スコア=-1.21）であった。Month 48 の CAJIS は、合計分析値 12、上肢分析値 4、可動性分析値 4 であった。

試験のパート C の Day 1263*（20■年 ■月 ■日）の、治験実施計画書に規定された Month 60 の WBCT 評価にて、左大腿骨長は評価不能、右大腿骨長 45.44 cm、左脛骨長 34.77 cm、右脛骨長も評価不能であった。X 線検査にて高吸収の骨端線が認められた。骨年齢は得られなかったものの、暦年齢は 1■.01 歳であった。身長及び膝高の報告はなく、体重は 47.6 kg（Z スコア=-1.22）であった。Month 60 の CAJIS は、合計分析値 15、上肢分析値 6、可動性分析値 5 であった。

試験のパート C の Day 1438*（20■年 ■月 ■日）の、治験実施計画書に規定された Month 72 の WBCT 評価にて、左大腿骨長 45.66 cm、右大腿骨長 46.21 cm、左脛骨長 34.38 cm、右脛骨長は評価不能であった。X 線検査にて高吸収の骨端線が認められた。骨年齢は得られなかったものの、暦年齢は 1■.48 歳であった。身長及び膝高の報告はなく、体重は 46.5 kg（Z スコア=-1.48）であった。　Day 1438*　の WBCT 最終評価時に、臨床的に意味のある脚長差［1.5 cm 超（右全長－左全長）］（cm）は認められなかった。Month 72 の CAJIS は、合計分析値 17、上肢分析値 8、可動性分析値 5 であった。

被験者番号：■■■■■（**入院 1**）

重篤な有害事象である外傷後疼痛発現前 3 ヵ月間に使用した副腎皮質ステロイドの要約を以下に示す。

糖質コルチコイド投与歴

試験のパート	薬剤名	開始日	終了日	使用理由
パート C	プレドニゾロン	Day 790*	Day 792*	右股関節のフレアアップ
パート C	プレドニゾロン	Day 822*	Day 823*	右股関節のフレアアップ

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**転倒後の急性疼痛／外傷後疼痛**
重症度：	中等度
重篤性の基準：	入院
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 864*　（フレアアップ時投与期[1]）
入院日：	Day 866*
退院日：	Day 874*
入院期間：	9 日間
補足情報	N/A

[1] 重篤な有害事象の発現は、本剤 2.5 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与期間中であった。
N/A=該当なし、SAE=重篤な有害事象

試験のパートCのDay 863*（20■年■月■日）、重篤な有害事象である外傷後疼痛発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象である外傷後疼痛発現前30日間に投与された関連併用薬はなかった。

試験のパートCのDay 864*（20■年■月■日、パートCでの治験薬初回投与から863日後かつ直近の治験薬投与の翌日）、自宅にて濡れた床の上で滑ったことによる転倒後に重篤な有害事象である外傷後疼痛が認められた。本事象は中等度と判定された。神経学的異常や出血は認められなかったものの、疼痛が持続し、最大重症度の評価は10/10であった。疼痛により睡眠不足及び安静不足に至ったことが治験実施医療機関により報告された。鎮痛薬、看護及び理学療法による治療後に改善が認められた。試験のパートCのDay 874*（20■年■月■日）、退院となった。退院時診断は転倒後の急性疼痛であった。試験のパートCのDay 896*（20■年■月■日）、本事象は回復したが、後遺症として褥瘡（入院中の長期の不動状態によるもの）が認められた。

プレドニゾロン45 mg（1日1回、経口、 Day 865* ～ Day 867* ）、パラセタモール1 g（6時間に1回）及びトラマドール50 mg（頓用）（ Day 865* ～ Day 871* 、マクロゴール（ Day 865* ～ Day 867* 、 Day 867* ～ Day 874* 、 Day 889* ）、プレドニゾロン10 mg（1日1回、経口、 Day 868* ～ Day 878* ）、ナプロキセン550 mg（1日2回、経口、 Day 868* ～ Day 869* ）、オンダンセトロン（ Day 869* ～ Day 874* ）、エソメプラゾール（ Day 869* ～ Day 942* ）、アセチルサリチル酸100 mg（1日2回、経口、 Day 870* ～ Day 872* ）、インドメタシン25 mg（1日1回、経口、 Day 871* ～ Day 942* ）、アミトリプチリン塩酸塩25 mg（1日1回、経口）及びリドカイン700 mg（1日1回、外用）（ Day 872* ～ Day 891* 、 Day 894* ～ Day 897* 、 Day 902* ～ Day 904* 、 Day 908* ～ Day 925* ）、アミトリプチリン10 g（外用、頓用、 Day 874* ～ Day 913* ）、デスロラタジン（ Day 876* ～ Day 901* ）、プレドニゾロン9 mg（1日1回、経口、 Day 879* ～ Day 884* ）、トラマドール50 mg（頓用、経口、 Day 883* ～ Day 885* ）、プレドニゾロン8 mg（1日1回、経口、 Day 885* ～ Day 891* ）、モルヒネ硫酸塩8.75 mg（1日4回、経口、 Day 885* ～ Day 887* ）、モルヒネ硫酸塩7.5 mg（1日4回、経口、 Day 889* ～ Day 889* 、 Day 890* ）、モルヒネ硫酸塩6.25 mg（1日3回、経口、 Day 891* ）、モルヒネ硫酸塩6.25 mg（1日2回、経口、 Day 892* ）、モルヒネ硫酸塩5 mg（1日3回、経口、 Day 893* ～ Day 894* ）、モルヒネ硫酸塩3.75 mg（1日1回、経口、 Day 895* ）、プレドニゾロン7 mg（1日1回、経口、 Day 892* ～ Day 898* ）、トラマドール50 mg（頓用、経口、 Day 895* ～ Day 901* ）による治療が施行された。

本事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。重篤な有害事象である外傷後疼痛は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。

治験薬最終投与はDay 1438*（20■年■月■日）であり、同日に試験完了となった。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	パート A	パート B	パート C
同意取得：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Day -1*
本剤投与：	未投与*	フレアアップ時投与 1： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 フレアアップ時投与 2： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	連続投与 1： Day 1* ～ Day 19* フレアアップ時投与 1： Day 20* ～ Day 113* 連続投与 2： Day 114* ～ Day 168* Day 170* ～ Day 365* フレアアップ時投与 2： Day 366* ～ Day 530* 連続投与 3**： Day 531* ～ Day 562*
試験完了：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Day 1099* に完了

* 部分的クリニカルホールドにより、2019 年 12 月 5 日に本剤投与が中断された。当該被験者の試験は本剤投与なく継続された。
** CLM1204試験へロールオーバー

被験者番号 [redacted] は 10歳未満*（登録時の年齢）男児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）の最初の確認は 7 歳時であった。パート B にて重篤な有害事象が 1 件（骨端早期閉鎖）、パート C にて重篤な有害事象が 1 件（腎結石症）認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、PVO-1A-201 試験の同意書への署名が得られた。治験実施計画書に基づく治験薬投与（6 mg 1 日 1 回を 2 週間、その後 3 mg 1 日 1 回を 4 週間）開始は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日で 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで継続された。202 試験パート A にて治験薬投与はなく、治験薬初回投与はパート B（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。関連既往歴には、外反母趾、四肢の関節強直（関節強直）、進行性体幹屈曲及び頚部可動性障害による関節制限（関節可動域低下）、後頭蓋窩くも膜嚢胞、複数の筋骨化、頭蓋骨の腫瘤、腸骨及び臍周囲の骨化があった。AE 発現の 30 日以内に投与された関連併用薬はイブプロフェンであった。

フレアアップが複数回発現し、その治療には糖質コルチコイド投与コース（その他詳細不明）が含まれた。

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**早期骨端線閉鎖（大腿骨にて部分的）／骨端早期閉鎖**
重症度：	軽度
重篤性の基準：	その他の医学的に重大な事象
治験責任医師による因果関係：	関連があるかもしれない
AE 発現日：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（フレアアップ時投与期 [1]）
入院日：	N/A
退院日：	N/A
入院期間：	N/A
補足情報	N/A

[1] 重篤な有害事象の発現は、本剤 20/10 mg のフレアアップ時投与期間中であった。
N/A=該当なし、SAE=重篤な有害事象

202 試験のパート B の治験実施計画書に規定された 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の安全性スクリーニング時の中央検査機関による手／手首／膝 X 線検査にて、橈骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位に高吸収の骨端線が認められた。橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線は開存していた。暦年齢[redacted]38 歳時の骨年齢は 10 歳であった。身長は 129.9 cm（Z スコア=-0.87）、体重は 28 kg（Z スコア=-0.35）であった。

試験のパート A の Day[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の Cumulative Analogue Joint Involvement Scale（CAJIS）は、合計分析値 8、上肢分析値 6、可動性分析値 0 であった。

試験のパート B の Day[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、CAJIS は、合計分析値 10、上肢分析値 7、可動性分析値 1 であった。同日の膝高は 45.1 cm と判定された。治験実施計画書に規定された試験のパート B の Day[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中央検査機関による安全性に関する手／手首／膝 X 線検査にて、橈骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位に高吸収の骨端線が認められた。橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線は開存していた。暦年齢 1[redacted]52 歳時の骨年齢は 11.25 歳であった。

試験のパート B の Day[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、CAJIS は、合計分析値 10、上肢分析値 6、可動性分析値 1 であった。同日の膝高は 45 cm と判定された。治験実施計画書に規定された試験のパート B の Day[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中央検査機関による安全性に関する手／手首／膝 X 線検査にて、橈骨遠位及び尺骨遠位に硬化、橈骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位に高吸収の骨端線が認められた。橈骨遠位、尺骨遠位及び脛骨近位の骨端線は開存しており、大腿骨遠位骨端線は部分的に閉鎖していた。暦年齢 1[redacted]73 歳時の骨年齢は 11.5 歳であった。

試験のパート B の Day[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、CAJIS は、合計分析値 11、上肢分析値 6、可動性分析値 2 であった。同日の膝高は 47.5 cm と判定された。202 試験のパート C の治験実施計画書に規定された試験のパート B の Day[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の安全性スクリーニング時の中央検査機関による手／手首／膝 X 線検査にて、橈骨遠位及び尺骨遠位に硬化、大腿骨遠位及び脛骨近位に高吸収の骨端線が認められ、大腿骨遠位骨端線は部分的に閉鎖し、脛骨近位骨端線は開存していた。橈骨遠位及び尺骨遠位は評価不能であった。暦年齢 1[redacted]15 歳時の骨年齢は 11.5 歳であった。

本試験のパート B の Day[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、CAJIS は、合計分析値 12、上肢分析値 7、可動性分析値 2 であった。同日の膝高は 47.4 cm と判定された。治験実施計画書に規定された試験のパート B の Day[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中央検査機関による安全性に関する手／手首／膝 X 線検査にて、橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位に高吸収の骨端線が認められた。橈骨遠位及び尺骨遠位に硬化は認められず、尺骨遠位に骨幹端の摩耗が認められた。大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線の部分閉鎖が認められ、橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は開存していた。暦年齢 1[redacted]38 歳時の骨年齢は 12.5 歳であった。

治験実施計画書に規定された試験のパート C の Day-1*(20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中央検査機関による安全性に関する手／手首／膝 X 線検査にて、橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位に高

吸収の骨端線が認められた。尺骨遠位に骨幹端の摩耗が認められた。脛骨近位及び大腿骨遠位の骨端線の部分閉鎖が認められた。橈骨遠位及び尺骨遠位は開存したままであった。暦年齢 1[redacted].65 歳時の骨年齢は 12.65 歳であった。身長は 137 cm（Z スコア=-1.39）、膝高は 46.5 cm、体重は 29.8 kg（Z スコア=-1.52）であった。　　Day -1*　　に施行された全身コンピュータ断層撮影（WBCT）にて左大腿骨長 38.77 cm、左脛骨長 31.02 cm、右の大腿骨長及び脛骨長は評価不能であった。CAJIS は、合計分析値 11、上肢分析値 6、可動性分析値 2 であった。

Month 6 の試験のパート C の Day 196*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中央検査機関による安全性に関する手／手首／膝 X 線検査にて、大腿骨遠位及び脛骨近位に高吸収の骨端線が認められた。尺骨遠位に骨幹端の摩耗は認められなくなっていた。橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は開存しており、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線は閉鎖していた。尺骨遠位骨端線は開存したままであった。暦年齢 1[redacted].18 歳時の骨年齢は 12.5 歳であった。身長は 137.93 cm（Z スコア=-1.67）、膝高は 46.6 cm、体重は 26 kg（Z スコア=-2.86）であった。同日に施行された WBCT にて左大腿骨長 38.88 cm、左脛骨長 31.501 cm であった。右の大腿骨長及び脛骨長は評価不能であった。CAJIS は、合計分析値 11、上肢分析値 6、可動性分析値 2 であった。

試験のパート C の Day 370*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、CAJIS は、合計分析値 11、上肢分析値 6、可動性分析値 2 であった。

パート C の治験実施計画書に規定された試験のパート C の Day 371*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の Month 12 の中央検査機関による安全性に関する手／手首／膝 X 線検査にて、大腿骨遠位及び脛骨近位に高吸収の骨端線が認められた。尺骨遠位骨端線の部分閉鎖が認められ、橈骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線は閉鎖していた。暦年齢 1[redacted].66 歳時の骨年齢は 13.5 歳であった。身長は 138.5 cm（Z スコア=-1.98）、体重は 24 kg（Z スコア=-3.84）であった。同日の膝高は 47.0 cm と判定された。同日に施行された WBCT にて右大腿骨長 38.31 cm、左脛骨長 31.47 cm であった。右脛骨長及び右大腿骨長は評価不能であった。

試験のパート C の Day 525*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、CAJIS は、合計分析値 12、上肢分析値 6、可動性分析値 3 であった。

2019 年 12 月 5 日、パロバロテンプログラムのクリニカルホールドにより本剤投与が中断された。

試験のパート C の Day 728*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、CAJIS は、合計分析値 11、上肢分析値 6、可動性分析値 2 であった。同日の体重は 23.9 kg（Z スコア=-4.72）であった。

試験のパート C の Day 926*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、CAJIS は、合計分析値 10、上肢分析値 6、可動性分析値 2 であった。

治験責任医師により、当該被験者の臨床データ及び治験実施計画書に規定された中央検査機関による X 線検査が評価され、1[redacted].73 歳時に最初に観察された大腿骨遠位の部分閉鎖を特徴とする「早期骨端線閉鎖」が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に発現したと報告された。また、　　Day -1*　　の治験実施計画書で規定された中央検査機関による手／手首／膝 X 線画像の評価及び見解において、

橈骨、脛骨及び大腿骨の部分閉鎖が認められ、　Day 748*　にタナー分類 2 と判定されたことが治験責任医師により報告された。

投与終了時のパート C の治験実施計画書に規定された Day 1099*（20■年 ■月 ■日）の Month 48 の中央検査機関による安全性に関する手／手首／膝 X 線検査にて、大腿骨遠位及び脛骨近位に高吸収の骨端線が認められた。尺骨遠位、橈骨遠位、大腿骨及び脛骨の骨端線は閉鎖していた。暦年齢 1■.6 歳時の骨年齢は 17 歳であった。身長は 141.4 cm（Z スコア=-3.08）、膝高は 46.4 cm、体重は 24.7 kg（Z スコア=-5.55）であった。　Day 1099*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 38.35 cm、左大腿骨長 39.475 cm、右脛骨長 30.91 cm、左脛骨長 31.68 cm であった。CAJIS は、合計分析値 11、上肢分析値 6、可動性分析値 2 であった。Month 48 の WBCT 評価時に、ベースライン時には認められなかった、臨床的に意味がある可能性がある脚長差［1.5 cm 超（右全長－左全長）］（cm）が認められた。同じ来院時の X 線画像による評価にて PCS の大腿骨遠位外側角（すなわち、生理学的範囲を超える角度。小児の解剖学的な大腿骨遠位外側角の生理学的範囲は、78.9°から 84.9°の範囲を取り得る。）は認められなかった。

治験実施計画書に規定されたパート D の非投与時の中央検査機関による安全性に関する手／手首／膝 X 線検査結果は得られず、試験のパート C の Day 1281*（20■年 ■月 ■日）の WBCT。Day 1281*（20■年 ■月 ■日）、身長は 150 cm（Z スコア=-2.46）、体重は 25 kg（Z スコア=-6.11）であり、膝高は 46.2 cm と判定された。

また、「早期骨端線閉鎖」が非重篤な有害事象として治験責任医師により報告された。治験責任医師の報告によると、「我々の見解では、男児での部分閉鎖時の年齢が 13.5 歳未満であるという定義に従い、これは AE であり、重篤な有害事象ではない」とのことであった。しかしながら、本事象の重篤性の基準を「その他の医学的に重大な状態」に変更するという選択が治験依頼者によりなされた。

治験責任医師によると、身長曲線の進行（FOP で多い）が認められ、7 歳を過ぎてから強直の進行、側弯症の悪化及び体幹屈曲により、曲線が屈曲していた。このように若年でありながら 9 歳を過ぎてから体重減少が始まり、懸念事項となっていた。小児科疾患の合併はなかった。開口障害がなくても食欲不振を呈していた。当該被験者の母親により、乳児のときであっても成長障害が認められたことが指摘された。この食欲不振は治験薬投与中断中に改善した。治験責任医師により体重減少（非重篤な AE）の注意深い経過観察が継続されている。食欲不振、疲労及び成長障害（当該被験者が要求する味を指摘していた）が体重減少の一因であると治験責任医師により判断された。

試験のパート C の Day 196*（20■年 ■月 ■日）、重篤な有害事象である早期骨端線閉鎖が回復した。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連があるかもしれないと判定された。本事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。Day ■■（2019 年 12 月 5 日）、部分的クリニカルホールドにより本剤投与が中断された。

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者番号 [redacted]（入院 1）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**腎結石症／腎結石症**
重症度：	中等度
重篤性の基準：	入院
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 905* [1]
入院日：	Day 944*
退院日：	Day 947*
入院期間：	4 日間
補足情報：	N/A

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤の投与中断中であった。
N/A=該当なし、SAE=重篤な有害事象

試験のパート C の Day 562*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、最初の重篤な有害事象発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された関連併用薬はイブプロフェン、トラマドールであった。フレアアップが複数回発現し、その治療には糖質コルチコイド投与コース（その他詳細不明）が含まれた。

試験のパート C の Day 733*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、非重篤な事象である左腎の左尿管結石（結石症）が発現し、重症度は軽度であった。Day 756*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、本事象は自然に回復した。

試験のパート C の Day 905*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、試験のパート C での治験薬初回投与から 905 日後かつ直近の治験薬投与から 344 日後）、腎結石症が発現した。診断は左腎結石症の再発であった。

試験のパート C の Day 944*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、試験のパート C での治験薬初回投与から 943 日後かつ直近の治験薬投与から 382 日後）、体外砕石術（砕石）目的にて入院となった。本事象は入院により重篤と判定された。試験のパート C の Day 945*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、腎拡張を伴う結石症が持続したため、鎮静せずに砕石が施行された。処置中に合併症は指摘されなかった。重篤な有害事象の持続期間中、鎮痛薬及びメチルプレドニゾロン（50 mg、1 日 1 回、静脈内、Day 946*　～　Day 947*　）が投与された。

試験のパート C の Day 947*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、腎結石症の診断にて退院となり、同日、本事象は回復と判定された。この重篤な有害事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。Day 563*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に治験薬投与が中断されたため、本事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

治験薬最終投与は Day 562*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、当該被験者の試験完了は Day 1099*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	パート A	パート B	パート C
同意取得：	登録なし	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	Day -66*
本剤投与：		連続投与： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	連続投与 1*： Day 1* ～ Day 267* Day 269* ～ Day 512* Day 654* ～ Day 810* フレアアップ時投与 1： Day 811* ～ Day 894* 連続投与 2： Day 895* ～ Day 1193* フレアアップ時投与 2： Day 1194* ～ Day 1277* 連続投与 3： Day 1278* ～ Day 1355*
試験完了：		はい（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）	はい（ Day 1355* ）

パート C での投与中断： Day 513 ～ Day 653*

被験者番号 [redacted] は、8歳以上*（登録時の年齢）女性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）の最初の確認は 2 歳時であった。パート C にて重篤な有害事象が 3 件認められた。関連既往歴には、先天性外反母趾、先天性外反母趾手術、進行性の関節制限、虫垂炎、虫垂炎手術（ソル・メドロール投与下）、胃食道逆流、肺活量の制限、異所性骨化の骨折（右手首）、うつ病発現時の発作、消化性潰瘍疾患、抑うつ気分、起立性低血圧、開口障害、意図しない体重減少、下肢静止不能症候群（複数回）、左肘痛、腎結石があった。パート A では投与基準を満たすフレアアップが認められなかったため、本剤の投与はなかった。PVO-1A-204 試験期間中の本剤初回投与は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。パート C にて使用された副腎皮質ステロイドの要約を以下に示す。

糖質コルチコイド投与歴

試験のパート	薬剤名	開始日	終了日	使用理由
パート C	プレドニゾロン	Day 269*	Day 270*	歯痛
パート C	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	Day 320*	Day 324*	抜歯（歯痛）
パート C	プレドニゾロン	Day 325*	Day 340*	抜歯（歯痛）
パート C	プレドニゾロン	Day 341*	Day 344*	抜歯（歯痛）
パート C	メチルプレドニゾロン	Day 1176*	Day 1179*	COVID-19 感染

被験者番号 [redacted]（入院）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**抜歯／歯の障害**
重症度：	軽度
重篤性の基準：	入院
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 322*　（連続投与期 [1]）
入院日：	Day 320*
退院日：	Day 325*
入院期間：	6 日間
補足情報：	N/A

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 5 mg 1 日 1 回の連続投与期間中であった。
N/A=該当なし、SAE=重篤な有害事象

Day 321*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、重篤な有害事象発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象発現の 30 日以内に投与された関連併用薬は、パラセタモール、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、デスロラタジン、ヒドロキシジン塩酸塩、ランソプラゾール、プレガバリン、カルボマー、ポリビニールアルコール／ポビドン、ドンペリドンであった。重篤な有害事象発現期間中に投与継続中であった関連併用薬は、ナプロキセンナトリウム、ランソプラゾール、プレガバリン、セフポドキシム　プロキセチルであった。Day 206*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、最終的に手術に至った歯痛が発現した。20[redacted]年[redacted]月から、慢性感染を伴う重大な歯痛が発現していた。Day 320*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、抜歯が予定され、麻酔科医及び外科医が手術の 2 日前の当該被験者のモニタリングを望んでいること、また当該被験者が「遠方」から来院するという理由により、入院となった。報告によると、この手術は真の緊急手術ではないが、必要な手術であった。治療にはソル・メドロール 80 mg 1 日 1 回（QD）静脈内（IV）投与が含まれた。検査時、全身麻酔下にて 4 本（17、18、27、28 番歯）の抜歯を要すると判断された。開口不能であったため、経鼻挿管を要した。治療には、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 80 mg QD IV 投与が含まれた。Day 322*（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、抜歯が施行され、合併症は認められなかった。18 及び 28 番歯は外科処置なく抜歯し、17 及び 27 番歯は後方皮弁切開による口腔前庭切開が施行された。歯槽骨切除が施行され、当該被験者の希望によりキュレットを用いて下顎後臼歯のスケーリングが施行された。全血球計算が行われたところ、正常であった。重篤な有害事象の持続期間中、ナプロキセンナトリウム 275 mg［1 日 2 回（BID）経口（PO）］、プレガバリン 25 mg（QD PO）、胃保護目的のランソプラゾール 15 mg（BID PO）、メチルプレドニゾロン 24 mg（QD PO）の後 48 mg（QD PO）、アモキシシリン 500 mg［1 日 3 回（TID）PO］、プレドニゾロン 40 mg（QD PO）、気管炎に対するセフポドキシム 100 mg（BID PO）、パラセタモール／オピウム 500/50 mg（BID PO）が投与された。臨床経過の追跡調査には、術後疼痛及び歯肉口内炎が含まれた。退院後の治療には、プレドニゾロン 80 mg QD の 21 日間の漸減 PO 投与、アモキシシリン／クラブラン酸（オーグメンチン）1000/125 mg TID PO 投与、パラセタモール 1 g TID PO 投与、パラセタモール・オピウム・カフェイン 300/10/30 mg 頓用（PRN）PO 投与、digluconate DE、クロルヘキシジン・クロロブタノール半水和物 10 mL TID 外用投与、ケトプロフ

ェン 100 mg QD PO 投与、歯肉炎に対するアモキシシリン／クラブラン酸 1000/125 mg BID PO 投与が含まれた。感染徴候なしと報告された。

Day 322*（20■年▮月 ■日）、本事象が回復した。Day 325*（20■年▮月 ■日）、退院となった。

この重篤な有害事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。本事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**COVID-19 感染／コロナウイルス感染**
重症度：	中等度
重篤性の基準：	重要な医学的事象
重篤な有害事象発現日：	Day 1174*　（連続投与期 [1]）
治験責任医師による因果関係：	関連なし
医師記載用語／基本語：	**COVID-19 感染／コロナウイルス感染**
重症度：	軽度
重篤性の基準：	重要な医学的事象
重篤な有害事象発現日：	Day 1221*　（フレアアップ時投与期 [2]）
治験責任医師による因果関係：	関連なし
補足情報	N/A

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 5 mg の連続投与期間中であった。
[2] 重篤な有害事象の発現は、本剤 10 mg のフレアアップ時投与期間中であった。
N/A=該当なし、SAE=重篤な有害事象

Day 1174*（20■年 ■月 ■日、重篤な有害事象発現当日）、重篤な有害事象であるコロナウイルス感染発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された関連併用薬は、デスロラタジン、ヒドロキシジン塩酸塩、ランソプラゾール、カルボマー、ポリビニールアルコール・ポビドンであった。Day 1174*（20■年 ■月 ■日、試験のパート C での治験薬初回投与から 1173 日後かつ直近の治験薬投与当日）、1 回目のコロナウイルス感染が認められた。Day 1176*（20■年 ■月 ■日）のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査にてコロナウイルス感染が確認された。発熱は認められなかったが、疲労（fatigue）、疲労（tiredness）、筋力低下、疼痛、咳発作を伴う咳嗽、嘔吐が認められた。Day 1178*（20■年 ■月 ■日）の PCR 検査結果にて感染はデルタ変異株によるものであることが判明した。Day 1176*（20■年 ■月 ■日）～Day 1190*（20■年 ■月 ▮日）、極めて病状が悪かった。Day 1181*（20■年 ■月 ■日）、依然として非常に疲労しており、咳嗽が認められた。日中の酸素飽和度は約 94%であった。自宅療養中で、一般開業医による綿密なモニタリングが施行された。重篤な有害事象発現期間中、メチルプレドニゾロン 40 mg（1 日 1 回）及びイブプロフェン 200 mg×2、オメプラゾール 40 mg（1 日 1 回）及び doliprane 500 mg（1 日 2 回、経口）（　Day 1175*　～）、ブデソニド 1 製剤（1 mg/2 mL）（1 日 3 回、吸入、　Day 1175*　～　Day 1197*　）、セフポドキシム 100 mg（1 日 2 回、経口、　Day 1179*　～　Day 1183*　）、トラマドール 20 mg（1 日 2 回、経口、

＊新薬承認情報提供時に置換

Day 1180* ～ Day 1202* ）、metopimazine 7.5 mg（1 日 2 回、経口、 Day 1184* ～ Day 1202* ）が投与された。Day 1199*（20■年■月■日）、コロナウイルス感染の事象は回復と判定された。

Day 1220*（20■年■月■日）、重篤な有害事象であるコロナウイルス感染発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された関連併用薬は、ナプロキセン、オメプラゾール、トラマドール、ブデソニド、metopimazine、デスロラタジン、ヒドロキシジン塩酸塩、ランソプラゾール、カルボマー、パラセタモール、プレガバリン、ポリビニールアルコール・ポビドンであった。Day 1221*（20■年■月■日、試験のパート C での治験薬初回投与から 1220 日後かつ直近の治験薬投与当日）、2 回目のコロナウイルス感染が認められた。発熱、疼痛、こわばり感、疲労が認められたと報告された。コロナウイルス感染の事象の対症療法として、モルヒネ硫酸塩 10 mg（1 日 2 回）及びラクツロース 10 mL（1 日 1 回）が投与された。Day 1236*（20■年■月■日）、コロナウイルス感染の事象が回復した。

重篤な有害事象であるコロナウイルス感染（1 回目及び 2 回目）は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。これらの事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

当該被験者の試験完了は Day 1355*（20■年■月■日）であり、治験薬最終投与は同日であった。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	パート A	パート B	パート C
同意取得：	登録なし	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Day 1*
本剤投与：		連続投与： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	連続投与 1： Day 1* ～ Day 364* Day 366* ～ Day 528* フレアアップ時投与 1： Day 529* ～ Day 611* 連続投与 2*： Day 612* ～ Day 617* Day 842* ～ Day 897* フレアアップ時投与 2： Day 898* ～ Day 981* 連続投与 3： Day 982* ～ Day 1013* フレアアップ時投与 3： Day 1014* ～ Day 1090* 連続投与 4： Day 1091* ～ Day 1367* Day 1369* ～ Day 1383* Day 1385* ～ Day 1394* Day 1396* ～ Day 1402* Day 1408* ～ Day 1410* Day 1412* ～ Day 1487*
試験完了：		はい（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	はい（ Day 1490* ）

投与中断： Day 618 ～ Day 841*

被験者番号 [redacted] は、10歳以上*（登録時の年齢）男性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）の最初の確認は 18 歳時であった。パート C にて重篤な有害事象が 2 件認められた。関連既往歴には上腕骨骨折があった。本剤初回投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。フレアアップの適応にて副腎皮質ステロイドが投与されていた。

パート C にて重篤な有害事象発現前の 3 ヵ月間に使用された副腎皮質ステロイドの要約は以下のとおりである。

糖質コルチコイド投与歴

試験のパート	薬剤名	開始日	終了日	使用理由
パート C	プレドニゾロン酢酸エステル	Day 1048*	Day 1051*	右膝のフレアアップ

被験者番号：[redacted]（入院 1）：

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**左足首の蜂巣炎／蜂巣炎**
重症度：	重度
重篤性の基準：	入院又は入院期間の延長が必要であるもの
治験責任医師による因果関係：	あるかもしれない
重篤な有害事象発現日：	Day 1067* [1]
入院日：	Day 1075*
退院日：	Day 1077*
入院期間：	3 日間
補足情報：	N/A[1]

[1] 重篤な有害事象の発現は、本剤 10 mg のフレアアップ時投与期間中であった。
N/A=該当なし、SAE=重篤な有害事象

Day 1066（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、重篤な有害事象発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象である蜂巣炎発現前 30 日間に投与された関連併用薬は、コデインリン酸塩半水和物・パラセタモール、アミトリプチリン、トラマドールであった。Day 1067（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、試験のパート C での治験薬初回投与から 1066 日後かつ直近の投与の翌日）、左足首に蜂巣炎が発現した。Day 1075（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、本剤投与開始からの経過期間は不明）、本事象により入院となった。対症療法として抗生物質及びモルヒネが IV（静脈内）投与された。同日、過去 3 日間の腫脹、発赤及び水疱形成により救急科受診となった。医師に従い蜂巣炎管理目的にて入院となった。当初、IV テイコプラニン投与が開始され、微生物学コンサルタントとの協議後、経口フルクロキサシリン 1 g 1 日 4 回投与（ Day 1075* ～ Day 1087* 、 Day 1075* ～ Day 1096* ）に切り替えられた。疼痛は Oramorph によく反応し、蜂巣炎は抗生物質により大幅に改善した。Day 1077（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、退院は医学的に安全と判断され、同日退院となり、退院時診断は蜂巣炎であった。IV 抗生物質投与（計 13 日間）、疼痛管理目的のモルヒネ 5 mg 4 時間に 1 回経口投与（ Day 1075* ～）の継続を要した。Day 1096（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、重篤な有害事象である左足首の蜂巣炎は回復と判定された。本事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

この重篤な有害事象である蜂巣炎は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連があるかもしれないと判定された。本事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：COVID-19 陽性／コロナウイルス検査陽性	
重症度：	重度
重篤性の基準：	その他の医学的に重大な事象
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 1384* [1]
補足情報：	N/A

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 0 mg の連続投与期間中であった。
N/A=該当なし、SAE=重篤な有害事象

Day 1383（20■年■月■日）、重篤な有害事象であるコロナウイルス検査陽性発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象である蜂巣炎発現前 30 日間に投与された関連併用薬は、アミトリプチリン、イブプロフェン、トラマドールであった。Day 1384（20■年■月■日、パート C での治験薬初回投与から 1383 日後かつ直近の治験薬投与の翌日）、コロナウイルス感染症（COVID-19）検査にて陽性となった。感冒、咳嗽及び鼻閉の症状の訴えがあった。発熱の訴えはなかった。Day 1389（20■年■月■日）、当該被験者の完全な回復が認められ、検査結果は陰性であった。本事象に対する対症療法は施行されなかった。COVID-19 に対するワクチンは未接種であった。本事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

重篤な有害事象であるコロナウイルス検査陽性は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。

治験薬最終投与は Day 1487（20■年■月■日）、当該被験者の試験完了は Day 1488（20■年■月■日）であった。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 ■■■■■

試験の要約	パート A	パート B	パート C
同意取得：	登録なし	20■年■月■日	Day 1*
本剤投与：		連続投与 1： 20■年■月■日～20■年■月■日 20■年■月■日～20■年■月■日 20■年■月■日～20■年■月■日 連続投与 2： 20■年■月■日～20■年■月■日	連続投与 1： Day 1* ～ Day 2* Day 4* ～ Day 37* フレアアップ時投与 1： Day 38* ～ Day 93* Day 95* ～ Day 121* 連続投与 2*： Day 122* ～ Day 127* Day 129* ～ Day 131* Day 133* ～ Day 138* Day 140* ～ Day 148* Day 150* ～ Day 162* Day 164* ～ Day 169* Day 171* ～ Day 190* Day 192* ～ Day 217* Day 219* ～ Day 226* Day 228* ～ Day 230* Day 232* ～ Day 250* Day 252* ～ Day 255* Day 257* ～ Day 267* Day 268* ～ Day 276* Day 278* ～ Day 294* Day 296* ～ Day 301* Day 303* ～ Day 308* Day 310* ～ Day 319* Day 321* ～ Day 327*

＊新薬承認情報提供時に置換

試験の要約	パート A	パート B	パート C
			Day 329* ～ Day 336*
			Day 338* ～ Day 357*
			Day 359* ～ Day 360*
			Day 363* ～ Day 364*
			Day 367* ～ Day 373*
			Day 375* ～ Day 376*
			Day 378* ～ Day 389*
			Day 391* ～ Day 393*
			Day 395* ～ Day 435*
			Day 437* ～ Day 449*
			Day 451* ～ Day 467*
			Day 469* ～ Day 472*
			Day 474* ～ Day 487*
			Day 490* ～ Day 490*
			Day 492* ～ Day 500*
			Day 502* ～ Day 510*
			Day 512* ～ Day 543*
			Day 545* ～ Day 565*
			Day 567* ～ Day 573*
			Day 575* ～ Day 582*
			Day 584* ～ Day 586*
			Day 588* ～ Day 592*
			Day 594* ～ Day 594*
			Day 596* ～ Day 618*
			Day 786* ～ Day 817*
			Day 819* ～ Day 830*
			Day 832* ～ Day 861*
			Day 863* ～ Day 902*
			フレアアップ時投与 2：
			Day 903* ～ Day 953*
			Day 955* ～ Day 967*
			Day 969* ～ Day 987*
			連続投与 3：
			Day 988* ～ Day 1028*
			フレアアップ時投与 3：
			Day 1029* ～ Day 1062*
			Day 1064* ～ Day 1110*
			連続投与 4：
			Day 1111* ～ Day 1115*
			Day 1117* ～ Day 1119*
			Day 1121* ～ Day 1137*
			フレアアップ時投与 4：
			Day 1138* ～ Day 1159*
			Day 1161* ～ Day 1190*
			Day 1192* ～ Day 1205*
			Day 1207* ～ Day 1226*
			連続投与 5：
			Day 1227* ～ Day 1236*
			Day 1238* ～ Day 1245*

試験の要約	パート A	パート B	パート C
			Day 1247*　～　Day 1251*
			Day 1253*　～　Day 1260*
			Day 1262*　～　Day 1276*
			フレアアップ時投与 5：
			Day 1277*　～　Day 1299*
			Day 1301*　～　Day 1304*
			Day 1305*　～　Day 1308*
			Day 1310*　～　Day 1328*
			Day 1330*　～　Day 1334*
			Day 1336*　～　Day 1338*
			Day 1340*　～　Day 1349*
			Day 1351*　～　Day 1351*
			Day 1353*　～　Day 1353*
			Day 1355*　～　Day 1359*
			連続投与 6：
			Day 1360*　～　Day 1377*
			Day 1379*　～　Day 1397*
			Day 1399*　～　Day 1400*
			Day 1402*　～　Day 1404*
			Day 1406*　～　Day 1412*
			Day 1414*　～　Day 1426*
			Day 1428*　～　Day 1445*
			Day 1447*　～　Day 1450*
			Day 1452*　～　Day 1460*
			Day 1462*　～　Day 1476*
			Day 1478*　～　Day 1483*
			Day 1485*　～　Day 1490*
試験完了：		はい（20■年■月■日）	はい（　Day 1459*　）

* パート C での投与中断：　Day 619*　～　Day 785*

被験者番号 ■■■■■ は 8歳以上* （登録時の年齢）女性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）の最初の確認は 2 歳時であった。パート C にて重篤な有害事象が 2 件認められた。関連既往歴には、月経痛、手及び足掌の皮膚剥離があった。本剤初回投与は 20■年■月■日であった。フレアアップの適応にて副腎皮質ステロイドが投与されていた。パート C にてこれらの重篤な有害事象発現前の 3 ヵ月間に使用された副腎皮質ステロイドの要約は以下のとおりである。

糖質コルチコイド投与歴

試験のパート		開始日	終了日	使用理由
パート C	プレドニゾロン酢酸エステル	Day 1275*	Day 1278*	右膝のフレアアップ

＊新薬承認情報提供時に置換

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**コロナウイルス（COVID-19）曝露の疑い／伝染病曝露**
重症度：	軽度
重篤性の基準：	重要な医学的事象
重篤な有害事象発現日：	Day 1009*　（連続投与期 [1]）
治験責任医師による因果関係：	関連なし
医師記載用語／基本語：	**COVID-19 陽性／コロナウイルス検査陽性**
重症度：	中等度
重篤性の基準：	重要な医学的事象
重篤な有害事象発現日：	Day 1309*　（フレアアップ時投与期 [2]）
治験責任医師による因果関係：	関連なし
補足情報	N/A

[1] 事象の発現は本剤 5 mg の連続投与期間中であった。
[2] 重篤な有害事象の発現は、本剤 10 mg のフレアアップ時投与期間中であった。
N/A=該当なし、SAE=重篤な有害事象

試験のパート C の Day 1009（20■年■月■日、重篤な有害事象発現当日）、重篤な有害事象である伝染病曝露発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象である伝染病曝露発現前 30 日間に投与された関連併用薬は、ジクロフェナク、オメプラゾール、ビタミン D であった。Day 1009（20■年■月■日）、伝染病曝露が発現した。Day 1012（20■年■月■日）の検査にて陽性であった当該被験者の父親からの COVID-19 への曝露が疑われた。曝露以降に症状が認められなかったため、当該被験者の COVID-19 検査は施行されなかった。本事象に対する治療は施行されなかった。Day 1029（20■年■月■日）、伝染病曝露の事象が回復した。

Day 1308（20■年■月■日）、重篤な有害事象であるコロナウイルス検査陽性発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象であるコロナウイルス検査陽性発現前 30 日間に投与された関連併用薬は、ジクロフェナク、Nurofen、ランソプラゾール、オメプラゾール、デソゲストレル、パラセタモール、ビタミン D であった。Day 1309（20■年■月■日、治験薬投与開始から 3 年後）、コロナウイルス検査陽性が認められた。数日間にわたる片頭痛、悪心、疲労及び下痢の症状の訴えがあったため、Day 1312（20■年■月■日）にラテラルフロー検査が施行されたところ陽性であった。Day 1313（20■年■月■日）、当該被験者の状態は改善傾向にあった。Day 1318（20■年■月■日）、最終的に当該被験者が回復し、ラテラルフロー検査陰性が認められ、本事象は回復と判定された。パラセタモール 1 g（1 回 1 錠 1 日 1 回、経口、20■年■月■日～20■年■月■日）、イブプロフェン 400 mg（1 回 1 錠 1 日 1 回、経口、20■年■月■日～20■年■月■日）による治療が施行された。

伝染病曝露及びコロナウイルス検査陽性の両事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。両事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

治験薬最終投与は Day 1490（20■年■月■日）、当該被験者の試験完了は Day 1491（20■年■月■日）であった。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	パート A	パート B	パート C
同意取得：	登録なし	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Day 1*
本剤投与：		連続投与： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	フレアアップ時投与 1： Day 1* ～ Day 267* 連続投与 1： Day 268* ～ Day 342* Day 344* ～ Day 502* フレアアップ時投与 2： Day 503* ～ Day 581*
試験完了：		はい（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	いいえ（ Day 773* に追跡不能）

被験者番号 [redacted] は 8歳以上* （登録時の年齢）女性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）の最初の確認は 12 歳時であった。パート C にて重篤な有害事象が 3 件認められた。関連既往歴には、腎結石 NOS、腎仙痛及び尿管結石除去、多嚢胞性卵巣、卵巣嚢胞、ざ瘡があった。

本剤初回投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。

パート C にて重篤な有害事象発現の 3 ヵ月以内に使用された副腎皮質ステロイドの要約は以下のとおりである。

糖質コルチコイド投与歴

試験のパート	薬剤名	開始日	終了日	使用理由
パート C	プレドニゾロン	Day 5*	Day 9*	フレアアップ時投与
パート C	プレドニゾロン	Day 10*	Day 30*	フレアアップ時投与
パート C	メチルプレドニゾロン	Day 24*	Day 28*	フレアアップ管理
パート C	プレドニゾロン	Day 31*	Day 37*	フレアアップ時投与
パート C	プレドニゾロン	Day 38*	Day 44*	フレアアップ時投与
パート C	プレドニゾロン	Day 183*	Day 186*	フレアアップ時投与

被験者番号 [redacted]（入院 1）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**左股関節のフレアアップによる疼痛悪化／関節痛**
重症度：	重度
重篤性の基準：	入院及び顕著な障害
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 20* （フレアアップ時投与期 [1]）
入院日：	Day 20*
退院日：	Day 41*
入院期間：	22 日間
補足情報：	N/A

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 10 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与期間中であった。
N/A=入手不可能、SAE=重篤な有害事象

Day 19（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、重篤な有害事象である関節痛発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象発現時に投与継続中であった関連併用薬は、デソゲストレル・エチニルエストラジオール、モルヒネ硫酸塩、ビオチン、パラセタモール、ラニチジン、ラクツロース、センナ、ナプロキセン、クロルフェニラミン、デソゲストレル、イブプロフェン、ココヤシ油、コデイン、ジメチコンであった。

Day 20（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、試験のパートCでの治験薬初回投与から19日後かつ直近の治験薬投与当日）、関節痛により入院となった。左腰筋及び腸骨筋、左大腿前部の筋肉組織及び皮下組織に影響する既存のFOPのフレアアップが原因の左股関節のフレアアップによる疼痛悪化が発現した。疼痛管理及び臨床ケア目的、並びに可動性低下による合併症により入院となった。入院中に施行された治療には、疼痛緩和目的のモルヒネ硫酸塩5～10 mg及びオキシコドン、便秘に対するセンナ、モビコール、docusate sodium及びグリセリン坐剤、パラセタモール1 g頓用経口、胃に関する保護・予防目的のラニチジン、皮膚及び毛髪に関する防止／予防／保護目的、並びに毛髪菲薄化、口唇乾燥及び肘の皮膚乾燥に対するビオチン2000 mg、避妊目的のデソゲストレル1錠、予防目的及び筋攣縮に対するクロルフェニラミン4 mg、便秘に対するMovicol及びdocusate sodium、悪心及び外耳炎に対するcyclizine 50 mg、殿部の皮膚損傷に対するProshield spray cream（グリセリン）1回塗布、便秘に対するグリセリン坐剤2個、疼痛緩和目的のオキシコドン、フレアアップ管理目的のメチルプレドニゾロン1 g［3日に1回、静脈内（IV）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]～[redacted]日］、制吐目的のドンペリドン10 mg、フレアアップ管理での疼痛緩和目的のナプロキセン500 mg、疼痛緩和目的のEntonox 1～2回吸入（PRN 1回、マスクから吸入、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、水分補給目的の0.9%塩化ナトリウム500 mL（1回、IV）、栄養補助目的のEnsure Plusが含まれた。臨床検査結果（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にて臨床的に意味のある異常のうち、アルブミン（g/dL）は2.7［正常範囲（NR）：3.5～5］、アルカリホスファターゼ（U/L）は217（NR：30～130）であった。

投与された糖質コルチコイドには、フレアアップ管理目的のメチルプレドニゾロン1 g［3日に1回、静脈内（IV）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]～[redacted]日］、プレドニゾロン10 mg［1日1回（QD）、経口、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］、プレドニゾロン5 mg 1日1回（QD、経口、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）があった（糖質コルチコイド投与歴の表参照）。

Day 41（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、関節痛の事象は依然として持続していたが、自宅退院となった。退院となったため、フレアアップ評価目的の追加の画像検査は施行されなかった。退院時診断には、両側外耳炎の疑い、腰筋及び腸骨筋の急性フレアアップ、不動状態による皮膚の表在性損傷、急性尿閉に対するカテーテル留置、cyclizine不耐性に起因する可能性が高い急性便秘（回復）があった。

Day 55（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、急性尿閉により尿路カテーテルが挿入された。

処方された追加の治療薬には、カテーテル挿入時の麻酔目的のミダゾラム（2 mg、単回、IV）、フェンタニル（50 mg、QD、IV）及びプロポフォール（50 mg、QD、IV）（いずれも20[redacted]年[redacted]

月 ■ 日）、尿路感染に対するニトロフラントイン（20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日、20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日）、疼痛緩和及びフレアアップ管理目的のオキシコドン（10 mg、1 日 2 回、経口、20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日）及びオキシコドン（5 mg、1 日 1 回、経口、20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日）があった。

Day 191（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、重篤な有害事象である関節痛は回復したが、後遺症として左股関節の不快感持続が認められた。治験薬に対する措置は取られず、治験責任医師及び治験依頼者により、この重篤な有害事象は治験薬と関連なしと判定された。

被験者番号 ■■■■■（入院 2）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**尿閉／尿閉**
重症度：	軽度
重篤性の基準：	入院
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 125* （フレアアップ時投与期 [1]）
入院日：	Day 125*
退院日：	Day 126*
入院期間：	2 日間
補足情報：	N/A

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 10 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与期間中であった。
N/A=該当なし、SAE=重篤な有害事象

Day 124（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、重篤な有害事象である尿閉発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象発現の 30 日以内に投与された関連併用薬は、ゲンタマイシン、オキシコドン、ゾピクロン、パラセタモールであった。重篤な有害事象発現期間中に投与継続中であった関連併用薬は、ラニチジン、ゾピクロン、ナプロキセン、オキシコドン、パラセタモール、クロルフェニラミン、デソゲストレル・エチニルエストラジオール、ビオチン、女性用ウルトラビタミンであった。

Day 125（20■ 年 ■ 月 ■ 日、本試験のパート C での治験薬初回投与から 124 日後かつ直近の治験薬投与当日）、尿閉が発現し、その後、尿路カテーテル抜去となった。入院時間は 24 時間以内であったことが治験責任医師により確認された。本事象に対する治療は膀胱鏡検査、膀胱洗浄であった。細胞診検査は施行されなかった。術後に 2 時間に 1 回の膀胱スキャンが施行され、尿閉の回復が確認された。挿入されていた尿路カテーテルの抜去が成功し、通常の排尿習慣が再開された。尿閉の原因は尿路感染であることが治験責任医師により確認された。泌尿器科ケア計画に従い、泌尿器科による追跡調査を受けるよう当該被験者に指示された。Day 126（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、退院となった。同日、パラセタモール 1 g（4 回、1 日 1 回）、ナプロキセン 500 mg（1 日 2 回）、オキシコドン 10 mg（1 日 1 回）、ゾピクロン 3.75 mg（単回）が投与された。

Day 126（20■年■月■日）、尿閉の事象は回復と判定された。この重篤な有害事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。この重篤な有害事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

被験者番号 ■■■■■（入院 3）

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**腎結石症／腎結石症**
重症度：	中等度
重篤性の基準：	入院
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 676* [1]
入院日：	Day 676*
退院日：	Day 679*
入院期間：	3 日間
補足情報：	N/A

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤の投与中断中であった。
N/A=該当なし、SAE=重篤な有害事象

Day 581（20■年■月■日）、重篤な有害事象である腎結石症発現直前の治験薬投与が施行された。重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された関連併用薬は、デソゲストレル・エチニルエストラジオール、ビオチン、パラセタモール、デソゲストレル、ナプロキセン、フルオキセチン、女性用ウルトラビタミン、サルブタモールであった。

Day 676（20■年■月■日、試験のパート C での治験薬初回投与から 675 日後かつ直近の治験薬投与から 95 日後）、腎結石症により入院となった。Day 677（20■年■月■日）、両側軟性尿管鏡検査、結石に対するレーザー治療（計画的処置）、バスケット鉗子による採石（左側）、両側 JJ ステント挿入が施行された。術後回復に問題はなかった。Day 679（20■年■月■日）、臨床状態は良好であり、この重篤な有害事象による入院期間延長はなかった。同日、退院となった。

Day 679（20■年■月■日）、腎結石症の事象は回復と判定された。この重篤な有害事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。この重篤な有害事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。

Day 581（20■年■月■日）、治験薬最終投与が施行された。Day 772（20■年■月■日）、追跡不能となり、試験中止となった。

PVO-1A-202 試験：被験者番号 ■■■■■

試験の要約	**パート A**	**パート B**	**パート C**		
同意取得：		20■年■月■日	Day 1*		
本剤投与：		連続投与： 20■年■月■日～20■年■月■日	連続投与*： Day 1*	～	Day 484*

＊新薬承認情報提供時に置換

試験の要約	パート A	パート B	パート C	
			Day 1207* ～	Day 1296*
			Day 1307* ～	Day 1441*
試験完了：		はい（20■年■月■日）	はい（ Day 1441* ）	
*投与中断：	Day 484* ～	Day 1206*		

被験者番号■■■■■は10歳以上*（登録時の年齢）男性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）の最初の確認は3歳時であった。パートCにて重篤な有害事象が1件認められた。既往歴には、腱炎、皮膚乾燥、口内乾燥、坐骨神経痛、番歯疼痛、背部痛、発熱、咽喉痛、疼痛、外傷、頚部痛、大腿痛、消化障害があった。治験薬の初回投与は20■年■月■日であった。左大腿痛の適応にて副腎皮質ステロイドが投与されていた。

パートCにてこの重篤な有害事象発現前の3ヵ月間に使用された副腎皮質ステロイドの要約は以下のとおりである。

糖質コルチコイド投与歴

試験のパート	薬剤名	開始日	終了日	使用理由
パートC	Prednisone	Day 638*	Day 640*	左大腿痛
パートC	Prednisone	Day 725*	Day 729*	左大腿痛

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**濃厚接触による COVID-19 感染+の疑い（母親）／コロナウイルス感染**
重症度：	軽度
重篤性の基準：	その他の医学的に重大なもの
治験責任医師による因果関係：	関連なし
重篤な有害事象発現日：	Day 731* [1]
補足情報：	N/A

[1]重篤な有害事象の発現は、クリニカルホールドによる治験薬投与中断時であった。
N/A=該当なし、SAE=重篤な有害事象

Day 483（20■年■月■日）、重篤な有害事象であるコロナウイルス感染発現直前の治験薬投与が施行された。Day 484（20■年■月■日）以降、治験薬投与にクリニカルホールドが課された。重篤な有害事象発現前30日間に投与された関連併用薬には、着圧靴下、ketorolac tromethamine、オメプラゾール、クロルゾキサゾン、オキシコドン、トラマドール、パラセタモール、プレガバリン、イブプロフェンがあった。

Day 727（20■年■月■日）、当該被験者の父親に咽喉痛、頭痛及び眼痛の症状が発現した。Day 729（20■年■月■日）、当該被験者の父親の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）検査陰性が認められた。Day 731（20■年■月■日、試験のパートCでの治験薬初回投与から730

日後かつ直近の治験薬投与から 248 日後）、重篤な有害事象であるコロナウイルス感染が認められた。持続性の咽喉痛が発現した。Day 733（20■年▮月 ■日）、38.5°C の発熱を呈した。Day 734（20■年▮月 ■日）、持続性の頭痛及び眼痛が発現した。Day 735（20■年■月▮日）、症状は咽喉痛のみであった。同日、当該被験者の母親は、無嗅覚が持続していたが、COVID-19 検査陽性であった。当該被験者に対して COVID-19 検査は施行されなかった。当該被験者の母親の検査結果が陽性であったため、当該被験者の COVID-19 感染が疑われた。報告時、当該被験者は自宅に留まっていた。この重篤な有害事象の持続期間中、オメプラゾール（20■年▮月▮日～20■年▮月 ■日）、プレガバリン（20■年▮月 ■日～20■年▮月 ■日）、オキシコドン（20■年▮月 ■日～20■年■月▮日）、イブプロフェン 600 mg（20■年▮月 ■日～20■年■月▮日）が投与された。

Day 739（20■年■月▮日）、本事象は回復と判定された。重篤な有害事象発現時は投与が中断中であったため、本事象に関して治験薬に対する措置は取られなかった。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連なしと判定された。

治験薬最終投与は Day 1441（20■年▮月▮日）であり、同日に試験完了となった。

16　PVO-1A-001 試験

（評価資料：M5.3.5.1）

PVO-1A-001 試験の概要を表 2.7.6.16-1 に示す。

表 2.7.6.16-1　PVO-1A-001 試験の概要

項目	内容
標題	進行性骨化性線維異形成症（FOP）患者を対象とした自然経過、非介入、2 パート試験
開発の相	該当なし
目的	ベースライン時の疾患特性に関する目的は以下の通りである。 ● パート A：2 種類の画像検査法［低線量全身コンピュータ断層撮影（WBCT）スキャン（頭部を除く）及び二重エネルギーX 線吸収測定法（DEXA）スキャン］を評価し、全身の異所性骨化（HO）容積の評価に最適な画像検査法を決定する。 ● パート A 及び B：罹病期間と、機能的評価項目、患者報告アウトカム（PRO）及びパート A で決定された最適な画像検査法である低線量 WBCT 画像（頭部を除く）による全身の HO 容積との関連性を評価する。 ● 全身の HO 量と機能的評価項目［Cumulative Analogue Joint Involvement Scale for FOP（CAJIS）、関節可動域］及び PRO［FOP-Physical Function Questionnaire（FOP-PFQ）及び患者報告アウトカム測定法情報システム（PROMIS）］との関連性を評価する。 フレアアップ転帰に関する目的は以下の通りである。 ● X 線画像及び低線量コンピュータ断層撮影（CT）スキャンにより、フレアアップ部位における HO の程度を評価する。 ● 磁気共鳴画像法（MRI）（MRI を受けることができない被験者では超音波検査）により評価されたフレアアップ部位の軟部組織の腫脹を評価する。 ● フレアアップ時の疼痛及び腫脹の徴候及び症状を Numeric Rating Scale（NRS）を用いて評価する。 ● フレアアップ部位に関連する機能的評価項目及び PRO の差を評価する。 ● 新規 HO 容積と機能的評価項目及び PRO の変化との関連性を評価する。 ● 新規 HO 及びベースライン時の浮腫の状態別に機能的評価項目/PRO を評価する。 ● 新規 HO とベースライン時の浮腫の状態との関連性を評価する。 ● 炎症、軟骨／骨及び血管新生のバイオマーカー、並びにその他の潜在的バイオマーカーを含む臨床検査パラメータを評価する。 疾患進行に関する目的は以下の通りである。 ● 低線量 WBCT 画像（頭部を除く）で測定した新たな骨沈着の進行度及び全身の HO 容積の変化量を評価し、HO 容積の変化が機能的評価項目及び PRO のベースラインからの変化量との関連性を判断する。

項目	内容
	● 被験者の生涯にわたる疾患進行を示す評価項目間の相関を評価する。 ● 12、24、36 ヵ月間の PRO の変化を評価する。 ● Month 12、24 及び 36 における WBCT による HO の状態及び容積の変化を評価する。 ● WBCT による年換算新規 HO 容積（新規 HO の累積容積を試験参加期間で除した値）を評価する。 ● WBCT による年換算新規 HO 容積を、試験終了時（EOS）までに来院／電話連絡で確認されたフレアアップの総件数と比較して評価する。 ● 報告された人・月当たりのフレアアップ件数を評価する。 ● 36 ヵ月間の観察期間中の肺機能及び心機能を評価する。 ● 36 ヵ月間の観察期間中の炎症、軟骨／骨及び血管新生のバイオマーカー、並びにその他の潜在的バイオマーカーを含む臨床検査パラメータを評価する。
試験デザイン	本試験は、アクチビン A 受容体 I 型遺伝子（*ACVR1*）の R206H 変異に起因する FOP 患者を対象とした、多施設共同、自然経過、非介入、縦断的、2 パート試験であった。疾患進行、身体機能への影響、並びにその後の介入試験において疾患の診断、被験者の疾患進行のモニタリング及び潜在的治療効果の評価に有用と考えられる臨床的特徴を評価するために、本試験の被験者に対して最長 36 ヵ月間の追跡調査を実施した。
主な選択基準	以下の選択基準全てを満たす患者を本試験への登録に適格とした。 ● 同意文書又は年齢に応じたアセント文書に署名及び日付を記入した（地域の規制に従って実施した）。 ● パート A の場合は 18 歳以上の男性又は女性、パート B の場合は 65 歳以下の男性又は女性である。 ● 臨床的に FOP と診断され、R206H 変異が確認されているか、R206H 変異を有すると考えられる。
被験者数（計画時及び解析時）	パート A（18 歳以上の被験者） 計画時：10 例 解析時：10 例 パート B（65 歳以下の被験者） 追加で最大 90 例 解析時：117 例 最大の解析対象集団：114 例
治験薬、接種方法、接種量及び接種時期	該当せず（非介入試験のため）
評価項目	疾患特性の評価項目： ● CAJIS を用いた関節可動域 ● 自動関節可動域［12 箇所の関節（左右の肩、肘、手首、股関節、膝関節、足首）及び 4 つの身体領域（顎、頚椎、胸腰椎、胸壁の拡張）をゴニオメーターで測定］ ● 身体機能［15 歳以上の被験者には FOP-PFQ、14 歳以下の被験者には小児 FOP-PFQ（FOP-PFQ-P）（代理記入及び／又は自己記入式フォーム）を使用］

項目	内容
	● 身体的及び精神的健康［15 歳以上の被験者には PROMIS Global Health Scale、14 歳以下の被験者には PROMIS Pediatric Global Health Scale（代理記入及び／又は自己記入式フォーム）を使用］ ● HO の程度［被験者全員を対象に低線量 WBCT 画像（頭部を除く）（パート A の被験者のみ DEXA スキャン）で確認］ ● 肺機能、心機能、酸素飽和度 ● 炎症、軟骨／骨形成及び血管新生のバイオマーカー、並びにその他の潜在的バイオマーカーの濃度 ● 臨床検査値［脂質検査、血清生化学的検査、血液学的検査、12 誘導心電図（ECG）］ ● 18 歳未満の被験者における手／手首及び膝関節の X 線写真の評価 ● 18 歳未満の被験者を対象とした WBCT により評価された骨端線の異常の可能性、被験者全員を対象とした WBCT により評価された股関節異常の可能性 ● 補助器具の使用 フレアアップの評価項目（フレアアップが持続する場合は、治験責任医師の判断により後に追加で 1 回の評価が可能）： ● FOP-PFQ 又は FOP-PFQ-P（代理記入及び／又は自己記入式フォーム）のフレアアップ Day 1 のベースラインからフレアアップ Day 42 及び 84 までの変化 ● PROMIS Global Health Scale 又は PROMIS Pediatric Global Health Scale（代理記入及び／又は自己記入）のフレアアップ Day 1 ベースラインからフレアアップ Day 42 及び 84 までの変化 ● フレアアップ部位の自動関節可動域評価（ゴニオメーターなど）のフレアアップ Day 1 ベースラインからフレアアップ Day 84 までの変化 ● 低線量 CT 画像により評価されたフレアアップ部位の HO のフレアアップ Day 1 のベースラインからフレアアップ Day 42 及び 84 までの変化 ● 新規 HO を伴うフレアアップの割合 ● フレアアップ 1 件ごとの新規 HO 容積 ● ベースライン時の浮腫の状態別の新規 HO の状態／容積 ● 単純 X 線写真により評価されたフレアアップ部位の HO のフレアアップ Day 1 のベースラインからフレアアップ Day 42 及び 84 までの変化 ● フレアアップ後の新規 HO の状態及びベースライン時の浮腫の状態別の CAJIS、FOP-PFQ 及び PROMIS ● フレアアップ Day 1 及び 84 の MRI（MRI を受けることができない被験者は超音波検査）によるフレアアップ部位の軟部組織の腫脹の有無 ● 各症状の NRS［8 歳未満の小児は Faces Pain Scale-Revised（FPS-R)］を用いたフレアアップ部位の疼痛及び腫脹のフレアアップ Day 1 のベースラインからフレアアップ Day 42 及び 84 までの変化 ● 炎症、軟骨／骨形成及び血管新生のバイオマーカー、並びにその他の潜在的バイオマーカーのフレアアップ Day 1 のベースラインからフレアアップ Day 84 までの変化

項目	内容
	● 臨床検査値（脂質検査、血清生化学的検査、血液学的検査、12 誘導 ECG パラメータ）のフレアアップ Day 1 からフレアアップ Day 84 までの変化量 ● 補助器具の必要性のフレアアップ Day 1 からフレアアップ Day 42 及び 84 までの変化 ● 全てのフレアアップに関するフレアアップ転帰及びフレアアップ期間 疾患進行の評価項目： ● 12 箇所の関節（全て）、上半身及び下半身の全体における CAJIS により評価された関節可動域のベースラインから Month 12、24 及び 36 ヵ月後までの変化 ● 12 箇所の関節、上半身及び下半身のゴニオメーターにより評価された自動関節可動域のベースラインから Month 12、24 及び 36 ヵ月後までの変化 ● FOP-PFQ 又は FOP-PFQ-P（代理記入及び／又は自己記入式フォーム）のベースラインから試験 Month 12、24 及び 36 まで、並びに電話による Month 6、18 及び 30 までの変化 ● PROMIS Global Health Scale 又は PROMIS Pediatric Global Health Scale（代理記入及び／又は自己記入式フォーム）のベースラインから Month 12、24 及び 36、並びに電話による Month 6、18 及び 30 までの変化 ● 被験者の最終来院時の WBCT による新規 HO の状態別の CAJIS、FOP-PFQ 及び PROMIS ● 被験者が報告した年間フレアアップ件数 ● 試験 Month 12、24 及び 36 に WBCT により新規 HO が認められた被験者の割合 ● WBCT による HO 容積のベースラインから Month 12、24 及び 36 までの変化量 ● WBCT による年換算新規 HO 容積（新規 HO の累積容積を試験参加期間で除した値） ● WBCT による年換算新規 HO 容積と、試験終了（EOS）までに来院／電話連絡で確認されたフレアアップの総件数との比較 ● WBCT による HO 容積と被験者の生涯にわたる疾患進行を示す評価項目/PRO の相関 ● 肺機能、心機能及び酸素飽和度のベースラインから Month 12、24 及び 36 までの変化量 ● 炎症、軟骨／骨形成及び血管新生のバイオマーカー、並びにその他の潜在的バイオマーカーの濃度のベースラインから試験 Month 12、24 及び 36 までの変化量 ● 臨床検査値（脂質検査、血清生化学的検査、血液学的検査、12 誘導 ECG）のベースラインから試験 Month 12、24 及び 36 までの変化量 ● 補助器具の必要性のベースラインから Month 12、24 及び 36 までの変化 ● 試験 Month 6、12、18、24、30 及び 36 における医学的事象の変化／新規発現 安全性評価項目：

項目	内容
	● 肺機能、心機能及び酸素飽和度のベースラインから試験 Month 12、24 及び 36 までの変化量 ● 臨床検査値（脂質検査、血清生化学的検査、血液学的検査）及び臨床的に意味のある可能性がある（PCS）値のベースラインから試験 Month 12、24 及び 36 までの変化量 ● 12 誘導 ECG 及び PCS 値のベースラインから試験 Month 12、24 及び 36 までの変化量 ● バイタルサイン及び PCS 値のベースラインから試験 Month 12、24 及び 36 までの変化量、並びにフレアアップ Day 1 からフレアアップ Day 42 及び 84 までの変化量 ● 体重のベースラインから試験 Month 12、24 及び 36 までの変化量、並びにフレアアップ Day 1 からフレアアップ Day 42 及び 84 までの変化量 ● 18 歳未満の被験者を対象とした試験 Day 1、並びに試験 Month 12、24 及び 36 の手／手首及び膝関節の X 線写真により評価された骨端線の異常 ● 18 歳未満の被験者を対象とした低線量 WBCT（頭部を除く）により評価された骨端線の異常、並びに被験者全員を対象とした Month 12、24 及び 36 の低線量 WBCT（頭部を除く）により評価された股関節異常の可能性 ● Month 12、24 及び 36 の補助器具の使用 ● 登録時に 18 歳未満であった被験者を対象とした Month 12、24 及び 36 の成長評価 ● Day 1、Month 12、24 及び 36、並びにフレアアップ Day 1、42 及び 84 のコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）
統計手法	カテゴリー変数の頻度分布は、カテゴリー内で反応を示した被験者の数及びその列の総被験者数（フレアアップデータについてはフレアアップ）の割合として示した。特に明記しない限り、割合（%）は該当する来院時の被験者数（フレアアップデータについてはフレアアップ）に基づくものとした。 連続変数の記述統計量には、被験者数（フレアアップデータについてはフレアアップ）、平均値、標準偏差（SD）、標準誤差、中央値、最小値及び最大値を含めた。 特に明記しない限り、要約統計量は全て、必要に応じ、パート A とパート B を併合し、年齢層別及び全体で示した。 フレアアップ解析及び画像上のフレアアップ解析はフレアアップに基づくものであったため、フレアアップ来院時（フレアアップ Day 1、42 及び 84）のフレアアップに基づいて要約量を示した。フレアアップに基づく解析と被験者に基づく解析を区別するため、フレアアップ件数には m、被験者数には n を用いた。 統計解析は全て、Statistical Analysis System（SAS）バージョン 9.4 以降を用いて実施した。解析は原則として年齢サブグループ別及び全体（合計）で表にまとめ、低い年齢から順にデータの傾向を検討できるようにした。 HO 容積、正常可動域（arc of motion）の割合、CAJIS スコア、FOP-PFQ スコアの最悪スコアに対する割合、PROMIS スコア及びバイオマーカー値について、HO の状態別（新規 HO あり／なし）に表にまとめた。
実施国及び実施施設数	7 施設（米国 2 施設、フランス、イタリア、アルゼンチン、英国、オーストラリア各 1 施設）

項目	内容
試験期間	2014 年 12 月 18 日（最初の被験者の登録）～2020 年 4 月 9 日（最終被験者の完了）

16.1 被験者の内訳及び被験者背景

人口統計学的特性及びベースライン特性［最大の解析対象集団（FAS）及びフレアアップ評価での最大の解析対象集団（IF-FAS）］をそれぞれ表 2.7.6.16-2 及び表 2.7.6.16-3 に示した。

FAS には、登録された解析対象集団のうち、R206H 変異に起因する FOP を有し、及びベースラインデータを有する全ての被験者が含まれる。

フレアアップが認められた最大の解析対象集団（F-FAS）には、FAS に含まれる被験者のうち、試験期間中に少なくとも 1 回のフレアアップ評価（来院又は電話連絡）を受けた全ての被験者が含まれる。

IF-FAS には、フレアアップの ベースライン時に少なくとも 1 回の画像によるフレアアップ評価を受け、ベースライン後に少なくとも 1 回の画像によるフレアアップ評価を受けた F-FAS の被験者が含まれる。

FAS の被験者の約半数は男性（54.4%）であり、大部分が白人（73.7%）であり、大部分がヒスパニック／ラテン系以外であった（64.0%）。被験者全体で、年齢の平均値（SD）は 17.6（9.7）歳で、4 歳から 56 歳の範囲であった。年齢層別では、8 歳から 15 歳未満及び 15 歳から 25 歳未満が同程度の割合を占め、25 歳から 65 歳未満は少数であった。性別、人種、及び民族による分布は、年齢層ごとに概ね同様であった。

FAS の被験者数のうち IF-FAS の被験者数（各年齢区分及び全体）は以下の通りであった：2～8 歳未満：17 例中 8 例（47.1%）、8 歳以上 15 歳未満：36 例中 15 例（41.7%）、15 歳以上 25 歳未満：34 例中 10 例（29.4%）、25 歳以上 65 歳未満：27 例中 7 例（25.9%）及び全体：114 例中 40 例（35.1%）。

IF-FAS の被験者数は FAS よりも少なかったが、年齢、性別、人種及び民族の傾向は類似していた。FAS の 18 歳未満の被験者では、身長及び体重の Z スコア（平均値）は年齢が高くなるにつれて減少したが、ばらつきが大きかった。

表 2.7.6.16-2　　PVO-1A-001 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（FAS）

Characteristic	Statistic	Age range (y) 2 to <8 N=17	8 to <15 N=36	15 to <25 N=34	25 to ≤65 N=27	Total N=114
Age, y	n	17	36	34	27	114
	Mean (SD)	5.9 (1.14)	11.5 (2.05)	18.9 (3.13)	31.7 (6.66)	17.6 (9.73)
	Median (min, max)	6.0 (4, 7)	11.0 (8, 14)	18.5 (15, 24)	30.0 (25, 56)	15.0 (4, 56)
Sex						
Male	n (%)	9 (52.9)	24 (66.7)	16 (47.1)	13 (48.1)	62 (54.4)
Female	n (%)	8 (47.1)	12 (33.3)	18 (52.9)	14 (51.9)	52 (45.6)
Race						
White	n (%)	12 (70.6)	25 (69.4)	25 (73.5)	22 (81.5)	84 (73.7)
Black or African American	n (%)	0	0	0	0	0
Asian	n (%)	0	4 (11.1)	0	4 (14.8)	8 (7.0)
American Indian or Alaska Native	n (%)	0	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	0	0	0	0	0
Multiple	n (%)	0	1 (2.8)	0	1 (3.7)	2 (1.8)
Other	n (%)	1 (5.9)	2 (5.6)	1 (2.9)	0	4 (3.5)
Not available[1]	n (%)	4 (23.5)	4 (11.1)	7 (20.6)	0	15 (13.2)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	n (%)	2 (11.8)	8 (22.2)	8 (23.5)	5 (18.5)	23 (20.2)
Not Hispanic or Latino	n (%)	10 (58.8)	24 (66.7)	18 (52.9)	21 (77.8)	73 (64.0)
Not available	n (%)	5 (29.4)	4 (11.1)	8 (23.5)	1 (3.7)	18 (15.8)

Characteristic	Statistic	Age range (y) 2 to <8 N=17	8 to <15 N=36	15 to <25 N=34	25 to ≤65 N=27	Total N=114
Weight, kg	n	17	36	34	27	114
	Mean (SD)	23.7 (5.34)	48.8 (24.3)	54.6 (13.9)	62.3 (20.0)	50.0 (22.0)
	Median (min, max)	24.0 (15.5, 34.9)	41.5 (19.6, 140)	52.4 (30.8, 89.3)	60.4 (34.6, 117)	48.0 (15.5, 140)
Z-scores for age <18 years	n	17	36	13	NA	66
	Mean (SD)	0.35 (0.90)	0.25 (1.64)	-0.70 (2.14)	NA	0.09 (1.63)
	Median (min, max)	0.36 (-1.5, 1.9)	0.46 (-3.5, 3.8)	-0.08 (-5.4, 1.7)	NA	0.23 (-5.4, 3.8)
Height, cm	n	17	36	34	27	114
	Mean (SD)	122 (10.6)	151 (17.1)	163 (11.8)	164 (16.5)	153 (20.3)
	Median (min, max)	124 (104, 137)	153 (112, 187)	165 (139, 185)	166 (103, 189)	158 (103, 189)
Z-scores for age <18 years	n	17	36	13	NA	66
	Mean (SD)	0.71 (1.04)	0.09 (1.32)	-0.49 (1.92)	NA	0.14 (1.43)
	Median (min, max)	0.77 (-1.0, 2.4)	0.25 (-4.0, 2.5)	-0.13 (-4.2, 1.7)	NA	0.29 (-4.2. 2.5)
BMI, kg/m^2	n	17	36	34	27	114
	Mean (SD)	15.7 (1.60)	20.2 (5.78)	20.4 (3.67)	23.8 (8.98)	20.5 (6.26)
	Median (min, max)	15.6 (13.7, 19.9)	18.9 (13.5, 40.0)	19.9 (14.9, 29.3)	21.8 (14.3, 52.3)	18.9 (13.5, 52.3)
Z-scores for age <18 years	n	17	36	13	NA	66
	Mean (SD)	-0.05 (0.92)	0.27 (1.38)	-0.58 (1.71)	NA	0.02 (1.37)
	Median (min, max)	0.14 (-1.8, 1.7)	0.13 (-2.2, 2.7)	-0.58 (-3.4, 1.8)	NA	0.10 (-3.4, 2.7)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 19
Note: Z-scores were calculated using data obtained from https://www.cdc.gov/nccdphp/dnpao/growthcharts/resources/sas.htm.
[1] Due to local regulations, race data were not available for 15 subjects, all from France.
BMI=body mass index; max=maximum; min=minimum; NA=not applicable; SD=standard deviation

表 2.7.6.16-3　　PVO-1A-001 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（IF-FAS）

		Age range (y)				
Characteristic	**Statistic**	**2 to <8 N=8**	**8 to <15 N=15**	**15 to <25 N=10**	**25 to ≤65 N=7**	**Total N=40**
Age, y	n	8	15	10	7	40
	Mean (SD)	5.8 (1.39)	11.6 (2.13)	17.5 (3.34)	31.0 (5.42)	15.3 (8.86)
	Median (min, max)	6.0 (4, 7)	12.0 (8, 14)	16.5 (15, 24)	29.0 (26, 39)	13.5 (4, 39)
Sex						
Male	n (%)	4 (50.0)	10 (66.7)	4 (40.0)	4 (57.1)	22 (55.0)
Female	n (%)	4 (50.0)	5 (33.3)	6 (60.0)	3 (42.9)	18 (45.0)
Race						
White	n (%)	4 (50.0)	10 (67.7)	8 (80.0)	6 (85.7)	28 (70.0)
Black or African American	n (%)	0	0	0	0	0
Asian	n (%)	0	1 (6.7)	0	1 (14.3)	2 (5.0)
American Indian or Alaska Native	n (%)	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	0	0	0	0	0
Multiple	n (%)	0	1 (6.7)	0	0	1 (2.5)
Other	n (%)	1 (12.5)	2 (13.3)	1 (10.0)	0	4 (10.0)
Not available	n (%)	3 (37.5)	1 (6.7)	1 (10.0)	0	5 (12.5)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	n (%)	2 (25.0)	3 (20.0)	3 (30.0)	2 (28.6)	10 (25.0)
Not Hispanic or Latino	n (%)	3 (37.5)	11 (73.3)	6 (60.0)	5 (71.4)	25 (62.5)
Not available	n (%)	3 (37.5)	1 (6.7)	1 (10.0)	0	5 (12.5)
Weight, kg	n	8	15	10	7	40
	Mean (SD)	21.5 (4.85)	59.1 (29.9)	59.4 (19.7)	57.3 (11.0)	51.3 (25.7)
	Median (min, max)	21.0 (15.5, 28.6)	58.7 (22.0, 140)	57.1 (33.2, 89.3)	54.0 (41.2, 75.9)	48.9 (15.5, 140)
Z-scores for age <18 years	n	8	15	7	NA	30
	Mean (SD)	0.00 (0.85)	1.09 (1.54)	0.14 (1.56)	NA	0.58 (1.49)
	Median (min, max)	-0.11 (-1.5, 1.3)	1.18 (-2.4, 3.8)	0.15 (-2.4, 1.7)	NA	0.61 (-2.4, 3.8)

Characteristic	Statistic	Age range (y) 2 to <8 N=8	8 to <15 N=15	15 to <25 N=10	25 to ≤65 N=7	Total N=40
Height, cm	n	8	15	10	7	40
	Mean (SD)	119 (13.6)	156 (17.7)	164 (15.9)	169 (13.7)	153 (23.4)
	Median (min, max)	116 (104, 137)	160 (126, 187)	170 (142, 183)	170 (144, 189)	158 (104, 189)
Z-scores for age <18 years	n	8	15	7	NA	30
	Mean (SD)	0.56 (1.09)	0.71 (1.11)	-0.08 (1.71)	NA	0.49 (1.26)
	Median (min, max)	0.44 (-0.7, 2.4)	0.75 (-1.9, 2.5)	-0.13 (-3.1, 1.6)	NA	0.66 (-3.1, 2.5)
BMI, kg/m^2	n	8	15	10	7	40
	Mean (SD)	14.9 (0.96)	22.9 (6.75)	21.7 (5.01)	20.2 (4.27)	20.5 (5.83)
	Median (min, max)	14.8 (13.7, 16.4)	22.2 (14.0, 40.0)	21.5 (15.4, 29.3)	19.0 (14.3, 26.3)	18.9 (13.7, 40.0)
Z-scores for age <18 years	n	8	15	7	NA	30
	Mean (SD)	-0.49 (0.83)	0.91 (1.28)	0.07 (1.81)	NA	0.34 (1.42)
	Median (min, max)	-0.36 (-1.8, 0.7)	1.36 (-1.7, 2.7)	0.95 (-3.4, 1.8)	NA	0.41 (-3.4, 2.7)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 20
Note: Z-scores were calculated using data obtained from https://www.cdc.gov/nccdphp/dnpao/growthcharts/resources/sas.htm.
[1] Due to local regulations, race data were not available for 15 subjects, all from France.
BMI=body mass index; max=maximum; min=minimum; NA=not applicable; SD=standard deviation

FOP 病歴

本試験には 4 歳から 56 歳（小児及び成人を十分に代表する被験者）の FOP 患者 114 例を登録した。ベースライン時には、被験者全員に母趾の変形、半数以上に母指の変形が認められた。その他の疾患特性には、難聴（34.2%）及び脛骨の骨軟骨腫（36.8%）があった。
被験者の 56%が過去に誤診を受けたと報告しており、特に高い頻度で認められたものは侵襲性若年性線維腫症及び軟部組織肉腫であった。誤診の発現割合は低年齢の被験者ほど低かった（2 歳以上 8 歳未満の被験者：23.5%、8 歳以上 15 歳未満の被験者：50.0%）。これは、過去 20 年間にわたり、本疾患の認知度や知識が向上したことを反映していると考えられる。

フレアアップ歴

ほぼ全ての被験者（97.4%）が過去にフレアアップを経験したと報告し、年齢層全体におけるフレアアップの初回発現年齢の中央値は 5 歳以下であった。被験者の 2/3 が、登録前の過去 12 ヵ月間におけるフレアアップを 1 件以上報告しており、フレアアップの件数（平均値）は 2.5 件であった。過去 12 ヵ月間におけるフレアアップ件数は、2 つの低年齢層集団の方が 2 つの高年齢層集団よりも多かった（平均値：低年齢層集団として 2 歳以上 8 歳未満の被験者 2.2 件及び 8 歳以上 15 歳未満の被験者 4.8 件、高年齢層集団として 15 歳以上 25 歳未満の被験者 1.4 件及び 25 歳以上 65 歳以下の被験者 1.2 件）。

特に高い頻度で認められた直近のフレアアップの症状は腫脹であり、可動性が悪化した被験者で重度であったものは 15.8%であった。フレアアップ開始前からの可動性の改善を報告した被験者はわずか 1.8%であった。

病歴

事前に規定したベースライン時の過去の医学的事象のうち、特に高い頻度で報告されたものは、胸郭拡張性低下（42.1%）、難聴（42.1%）、開口障害（37.7%）、骨折（36.0%）及び肺活量低下（32.5%）であった。これらの医学的状態の発現割合は、概して年齢が上がるにつれて上昇した。

試験前に使用した薬剤及び併用薬

被験者の約 2/3（64.0%）が試験登録前に投薬を受けており、特に高い頻度で認められた薬剤（解剖治療化学分類法のクラス別）はプロピオン酸誘導体（28.9%）、グルココルチコイド（25.4%）及びロイコトリエン受容体拮抗薬（19.3%）であった。基本語別で特に高い頻度で認められた薬剤は、プレドニゾン（25.4%）、イブプロフェン（22.8%）及びモンテルカスト（19.3%）であった。なお、これらの割合には、長期使用薬、頓服薬及びフレアアップに対して使用された薬剤が含まれている。

被験者の内訳を表 2.7.6.16-4 に示した。

表 2.7.6.16-4　　PVO-1A-001 試験：被験者の内訳（FAS）

Variable	Age range (y)				Total
	2 to <8 N=17 n (%)	8 to <15 N=36 n (%)	15 to <25 N=34 n (%)	25 to ≤65 N=27 n (%)	N=114 n (%)
Number of subjects who completed the study	5 (29.4)	7 (19.4)	9 (26.5)	12 (44.4)	33 (28.9)
Number of subjects who discontinued from the study	12 (70.6)	29 (80.6)	25 (73.5)	15 (55.6)	81 (71.1)
Reasons for study discontinuation					
Subject enrolled in an interventional study	10 (58.8)	19 (52.8)	14 (41.2)	9 (33.3)	52 (45.6)[2]
Death	0	0	0	1 (3.7)	1 (0.9)
Non-compliance with protocol	0	0	1 (2.9)	1 (3.7)	2 (1.8)
Subject withdrew consent	2 (11.8)	1 (2.8)	5 (14.7)	1 (3.7)	9 (7.9)
Lost to follow-up	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
Subject enrolled in an interventional study at the time of a flare-up	0	6 (16.7)	1 (2.9)	2 (7.4)	9 (7.9)[3]
Other[1]	0	2 (5.6)	4 (11.8)	1 (3.7)	7 (6.1)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 16

[1] Other reasons for subject discontinuation include subject enrolled into a non-Clementia interventional study (5 subjects), worsening clinical condition (1 subject), and subject did not want to travel (1 subject).

[2] Thirteen subjects who discontinued enrolled in Study PVO-1A-202B, 39 subjects enrolled in Study PVO-1A-301, and one subject enrolled in an unidentified study.

[3] One subject who discontinued at the time of a flare-up enrolled into Study PVO-1A-301 after flare-up resolution. The other eight subjects who discontinued at the time of a flare-up were enrolled into Study PVO-1A-201 before their 12-month assessment

FAS の被験者 33 例（28.9%）が試験を完了し、81 例（71.1%）が試験を中止した。FAS の被験者の半数以上が、介入試験に登録するために試験を中止した。

被験者全体でのベースライン時の WBCT による総 HO 容積の平均値（SD）は 306,135（364,077）mm^3 であり、高い年齢区分であるほど容積の平均値が大きかった［2 歳以上 8 歳未満の被験者が 68,807（83,172）mm^3 に対し、25 歳以上 65 歳以下の被験者が 594,970（535,908）mm^3］。

年齢別の WBCT による HO 容積の横断的分析により、年齢が高い被験者で総容積が大きいことが示された。線形回帰モデルに基づくと、総 HO 容積の 1 年間の増加量は 22,812 mm^3 と推定される。

ベースライン時に HO が認められた身体領域の数の平均値（SD）は、年齢が上がるにつれて増加し、2 歳以上 8 歳未満の被験者が最も少なく 4.2（2.6）箇所、25 歳以上 65 歳以下の被験者が最も多く 7.8（1.6）箇所であった。

Day 1 の CAJIS 総スコアの全体平均値（SD）は 11.7（7.1）であり、高い年齢区分であるほどスコアが高かった。年齢別の CAJIS スコアの横断的分析により、年齢との強い相関が示された。

線形回帰分析に基づくと、年齢が 1 歳上がるごとに CAJIS 総スコアは 0.49 単位悪化すると考えられた。

Day 1 の FOP-PFQ の最悪総スコアに対する割合の全体平均値（SD）は 46（28.5）%であり、高い年齢区分であるほどスコアが高かった。横断的分析では、FOP-PFQ の最悪総スコアに対する割合と年齢の相関がみられている。線形回帰分析に基づくと、年齢が 1 歳上がるごとに FOP-PFQ の最悪総に対する割合が 1.3%悪化すると考えられた。

Day 1 の PROMIS の成人の全身健康状態及び精神的健康状態の T スコアの平均値（SD）はそれぞれ 43.1（5.3）及び 52.0（8.8）であり、年齢層間で同程度であった。Day 1 の PROMIS の小児の全身健康状態についても、T スコアの平均値（SD）は 43.8（8.5）であり、年齢層間で同程度であった。

Day 1 の関節の正常可動域（arc of motion）に対する割合の全体平均値（SD）は、全ての関節の中で特に低かったのが腰椎［31.2%（34.9)］及び肩［31.9%（28.9)］、特に高かったのが手首［83.9%（22.9)］、膝関節［78.5%（36.3)］及び顎［73.6%（44.8)］であった。Day 1 の正常可動域（arc of motion）に対する割合の平均値はいずれの関節においても年齢が上がるにつれて減少した。

本自然経過試験（NHS）から PVO-1A-301 試験に移行した集団の 39 例の年齢の平均値（SD）は、NHS のみの 53 例の被験者よりも低かった［それぞれ 13.1（7.54）歳及び 20.8（10.91）歳］。NHS から第 2 相試験（PVO-1A-202 試験）に移行した集団の年齢の平均値（SD）［17.6（10.66）歳］は、NHS を継続した被験者［17.7（9.72）歳］と同程度であった。NHS から PVO-1A-301 試験に移行した集団の平均年齢が低いことと一致して、この集団の方が NHS のみの集団よりも疾病負荷が少なく、FOP-PFQ の最悪スコアに対する割合も低く、WBCT による HO の総容積も小さかった。

試験対象集団の詳細を 2.7.3.2.3.4 項に記載した。

16.2 有効性

16.2.1　フレアアップ

画像上のフレアアップが 1 件以上認められた被験者数を表 2.7.6.16-5 に要約する。

表 2.7.6.16-5　　PVO-1A-001 試験：画像上のフレアアップが 1 件以上認められた被験者数（FAS）

		Age range (y)				
Variable	**Statistic**	**2 to <8 N=17**	**8 to <15 N=36**	**15 to <25 N=34**	**25 to ≤65 N=27**	**Total N=114**
Subjects with at least one imaged flare-up	n (%)	8 (47.1)	15 (41.7)	10 (29.4)	7 (25.9)	40 (35.1)
1 imaged flare-up	n (%)	7 (41.2)	13 (36.1)	5 (14.7)	4 (14.8)	29 (25.4)
2 imaged flare-ups	n (%)	0	2 (5.6)	4 (11.8)	3 (11.1)	9 (7.9)
3 imaged flare-ups	n (%)	1 (5.9)	0	1 (2.9)	0	2 (1.8)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 26

来院時に治験責任医師／被験者から又は電話連絡時に被験者から報告されたフレアアップの特徴を、F-FAS について表 2.7.6.16-6 に要約する。

全てのフレアアップ（来院時に治験責任医師が評価したもの及び電話連絡によって評価したもの）のうち、最も多くみられたフレアアップ部位は、上背部（17.9%）、股関節（14.8%）、肩（10.9%）、脊椎下部／腹部（10.0%）であった。上背部フレアアップの発現割合は、加齢とともに低下した（2 歳以上 8 歳未満 51.9%、25 歳以上 65 歳以下 2.5%）。

最も多くみられたフレアアップ症状は、軟部組織腫脹（80.3%）及び疼痛（79.9%）であった。

全体として、1 フレアアップあたりのフレアアップ症状の平均数（SD）は 3.0（1.6）症状であり、F-FAS の全フレアアップの約半数は 3 つ以上の症状を伴っていた。これらの結果は全ての年齢層で同様であった。

表 2.7.6.16-6　　PVO-1A-001 試験：来院時に治験責任医師／被験者から又は電話連絡時に被験者から報告されたフレアアップ特性（F-FAS）

Variable	Statistic	Age range (y) 2 to <8 M=54	8 to <15 M=76	15 to <25 M=59	25 to ≤65 M=40	Total M=229
Location of flare-up[1]						
Upper back	m (%)	28 (51.9)	9 (11.8)	3 (5.1)	1 (2.5)	41 (17.9)
Hip	m (%)	4 (7.4)	10 (13.2)	13 (22.0)	7 (17.5)	34 (14.8)
Shoulder	m (%)	0	9 (11.8)	9 (15.3)	7 (17.5)	25 (10.9)
Lower spine/abdomen	m (%)	9 (16.7)	12 (15.8)	0	2 (5.0)	23 (10.0)
Knee	m (%)	1 (1.9)	8 (10.5)	8 (13.6)	3 (7.5)	20 (8.7)
Head/neck	m (%)	5 (9.3)	5 (6.6)	4 (6.8)	2 (5.0)	16 (7.0)
Upper spine/chest	m (%)	1 (1.9)	8 (10.5)	2 (3.4)	4 (10.0)	15 (6.6)
Jaw	m (%)	3 (5.6)	3 (3.9)	5 (8.5)	3 (7.5)	14 (6.1)
Distal lower extremities	m (%)	0	5 (6.6)	3 (5.1)	3 (7.5)	11 (4.8)
Distal upper extremities	m (%)	3 (5.6)	0	2 (3.4)	6 (15.0)	11 (4.8)
Elbow	m (%)	0	2 (2.6)	7 (11.9)	1 (2.5)	10 (4.4)
Cervical spine	m (%)	0	4 (5.3)	3 (5.1)	1 (2.5)	8 (3.5)
Missing	m (%)	0	1 (1.3)	0	0	1 (0.4)
Symptoms[2]						
Soft tissue swelling	m (%)	48 (88.9)	59 (77.6)	46 (78.0)	31 (77.5)	184 (80.3)
Pain	m (%)	32 (59.3)	67 (88.2)	52 (88.1)	32 (80.0)	183 (79.9)
Decreased range of motion	m (%)	15 (27.8)	19 (25.0)	20 (33.9)	12 (30.0)	66 (28.8)
Stiffness	m (%)	13 (24.1)	15 (19.7)	20 (33.9)	9 (22.5)	57 (24.9)
Warmth	m (%)	12 (22.2)	26 (34.2)	8 (13.6)	10 (25.0)	56 (24.5)
Redness	m (%)	15 (27.8)	18 (23.7)	5 (8.5)	10 (25.0)	48 (21.0)
Lethargy	m (%)	4 (7.4)	12 (15.8)	3 (5.1)	4 (10.0)	23 (10.0)
Loss of appetite	m (%)	2 (3.7)	6 (7.9)	0	2 (5.0)	10 (4.4)
Changes in mood or behavior	m (%)	2 (3.7)	2 (2.6)	2 (3.4)	3 (7.5)	9 (3.9)
Fever	m (%)	4 (7.4)	1 (1.3)	0	2 (5.0)	7 (3.1)

Variable	Statistic	Age range (y) 2 to <8 M=54	8 to <15 M=76	15 to <25 M=59	25 to ≤65 M=40	Total M=229
Other	m (%)	8 (14.8)	12 (15.8)	2 (3.4)	8 (20.0)	30 (13.1)
Number of flare-up symptoms[2]	m	53	75	59	40	227
	Mean (SD)	2.9 (1.5)	3.2 (1.7)	2.7 (1.3)	3.1 (1.8)	3.0 (1.6)
	Median (min, max)	3.0 (1, 8)	3.0 (1, 9)	2.0 (1, 7)	3.0 (1, 9)	3.0 (1, 9)
1 symptom	m (%)	9 (16.7)	8 (10.5)	7 (11.9)	6 (15.0)	30 (13.1)
2 symptoms	m (%)	10 (18.5)	23 (30.3)	24 (40.7)	13 (32.5)	70 (30.6)
3 symptoms	m (%)	20 (37.0)	19 (25.0)	17 (28.8)	6 (15.0)	62 (27.1)
≥4 symptoms	m (%)	14 (25.9)	25 (32.9)	11 (18.6)	15 (37.5)	65 (28.4)
Missing	m (%)	1 (1.9)	1 (1.3)	0	0	2 (0.9)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 27
[1] As reported by the investigator
[2] As reported by the subject
Percentage is calculated as (m/M × 100), M = number of flare-ups in the age group, m = number of flare-ups in corresponding row variables.
Note: Overall flare-up characteristics summarize location (from investigator and telephone contact) and symptoms (from subject and telephone contact). The investigator did not record the same symptoms as the subject, so symptoms per the subject, not the investigator, are included in this summary table.
max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation

来院時に報告されたフレアアップの特徴を IF-FAS について表 2.7.6.16-7 に要約する。来院時に評価したフレアアップ 52 件のうち、最も多くみられたフレアアップ部位（治験責任医師の報告による）は、上背部（17.3%）、膝関節（15.4%）、股関節（11.5%）、肩（11.5%）であった。上背部フレアアップは全て 15 歳未満の被験者で報告された。逆に、肩のフレアアップは全て 15 歳以上の被験者で報告された。

評価の対象となったフレアアップで最も多くみられたフレアアップ症状（被験者の報告による）は、疼痛（86.5%）及び軟部組織腫脹（78.8%）であった。全体として、（1 フレアアップあたりの）フレアアップ症状の平均（SD）は 3.9（1.9）症状であり、IF-FAS の全フレアアップの半数（50.0%）は 4 つ以上の症状を伴っていた。これらの結果は全ての年齢層で同様であった。

表 2.7.6.16-7　　PVO-1A-001 試験：フレアアップ特性（IF-FAS）

Category	Statistic	Age range (y) 2 to <8 M=10	8 to <15 M=17	15 to <25 M=15	25 to ≤65 M=10	Total M=52
Location of flare-up[1]						
Upper back	m (%)	4 (40.0)	5 (29.4)	0	0	9 (17.3)
Knee	m (%)	1 (10.0)	2 (11.8)	3 (20.0)	2 (20.0)	8 (15.4)
Hip	m (%)	0	2 (11.8)	3 (20.0)	1 (10.0)	6 (11.5)
Shoulder	m (%)	0	0	3 (20.0)	3 (30.0)	6 (11.5)
Lower spine/abdomen	m (%)	2 (20.0)	2 (11.8)	0	1 (10.0)	5 (9.6)
Head/neck	m (%)	1 (10.0)	0	2 (13.3)	1 (10.0)	4 (7.7)
Distal upper extremities	m (%)	1 (10.0)	0	1 (6.7)	1 (10.0)	3 (5.8)
Jaw	m (%)	1 (10.0)	1 (5.9)	1 (6.7)	0	3 (5.8)
Cervical spine	m (%)	0	2 (11.8)	0	0	2 (3.8)
Distal lower extremities	m (%)	0	2 (11.8)	0	0	2 (3.8)
Elbow	m (%)	0	0	1 (6.7)	1 (10.0)	2 (3.8)
Upper spine/chest	m (%)	0	1 (5.9)	1 (6.7)	0	2 (3.8)
Symptoms[2]						
Pain	m (%)	5 (50.0)	17 (100)	15 (100)	8 (80.0)	45 (86.5)
Soft tissue swelling	m (%)	10 (100)	14 (82.4)	10 (66.7)	7 (70.0)	41 (78.8)
Decreased range of motion	m (%)	4 (40.0)	6 (35.3)	6 (40.0)	5 (50.0)	21 (40.4)
Warmth	m (%)	4 (40.0)	9 (52.9)	3 (20.0)	4 (40.0)	20 (38.5)
Stiffness	m (%)	4 (40.0)	5 (29.4)	7 (46.7)	3 (30.0)	19 (36.5)
Redness	m (%)	3 (30.0)	7 (41.2)	3 (20.0)	3 (30.0)	16 (30.8)
Lethargy	m (%)	2 (20.0)	7 (41.2)	2 (13.3)	2 (20.0)	13 (25.0)
Changes in mood and behavior	m (%)	2 (20.0)	2 (11.8)	2 (13.3)	3 (30.0)	9 (17.3)
Loss of appetite	m (%)	2 (20.0)	4 (23.5)	0	1 (10.0)	7 (13.5)
Fever	m (%)	2 (20.0)	1 (5.9)	0	1 (10.0)	4 (7.7)

Category	Statistic	Age range (y) 2 to <8 M=10	8 to <15 M=17	15 to <25 M=15	25 to ≤65 M=10	Total M=52
Other	m (%)	1 (10.0)	5 (29.4)	0	3 (30.0)	9 (17.3)
Number of flare-up symptoms[2]	m	10	17	15	10	52
	Mean (SD)	3.9 (2.1)	4.5 (1.8)	3.2 (1.5)	4.0 (2.1)	3.9 (1.9)
	Median (min, max)	3.0 (1, 8)	5.0 (2, 7)	3.0 (1, 6)	4.0 (1, 8)	3.5 (1, 8)
1 symptom	m (%)	1 (10.0)	0	1 (6.7)	1 (10.0)	3 (5.8)
2 symptoms	m (%)	0	3 (17.6)	5 (33.3)	2 (20.0)	10 (19.2)
3 symptoms	m (%)	5 (50.0)	3 (17.6)	4 (26.7)	1 (10.0)	13 (25.0)
≥4 symptoms	m (%)	4 (40.0)	11 (64.7)	5 (33.3)	6 (60.0)	26 (50.0)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 29
[1] As reported by the investigator
[2] As reported by the subject
M = number of flare-ups in age group; m = number of flare-ups in corresponding row variables.
max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation

フレアアップ状態を表 2.7.6.16-8 に要約し、フレアアップ回復までの日数（フレアアップ Day 84 までに回復したフレアアップ）を表 2.7.6.16-9 に要約する。

表 2.7.6.16-8　　PVO-1A-001 試験：フレアアップ状態（IF-FAS）

Visit	Result	Statistic	Age range (y) 2 to <8 M=10	8 to <15 M=17	15 to <25 M=15	25 to ≤65 M=10	Total M=52
Flare-up Day 42		M'	9	11	9	8	37
	Resolved prior to first flare-up visit	m (%)	0	0	0	0	0
	Resolved by Flare-up Day 42	m (%)	4 (44.4)	4 (36.4)	6 (66.7)	5 (62.5)	19 (51.4)
	Not resolved	m (%)	5 (55.6)	7 (63.6)	3 (33.3)	3 (37.5)	18 (48.6)
	Not evaluable/missing[1]	M	1	6	6	2	16
Flare-up Day 84		M'	9	11	9	8	37
	Resolved prior to first flare-up visit	m (%)	0	0	0	0	0
	Resolved by Flare-up Day 84	m (%)	5 (55.6)	9 (81.8)	7 (77.8)	6 (75.0)	27 (73.0)
	Not resolved	m (%)	4 (44.4)	2 (18.2)	2 (22.2)	2 (25.0)	10 (27.0)
	Not evaluable/missing[1]	m	1	6	7	2	16

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 30
[1] Image was not obtained. M = number of flare-ups
Percentage is calculated as (m/M'×100), where M' is number of flare-ups (excluding not available/missing) at the relevant visit.

表 2.7.6.16-9　　PVO-1A-001 試験：回復したフレアアップの回復までの日数（IF-FAS）

		Age range (y)				
	Statistic	**2 to <8 M=10**	**8 to <15 M=17**	**15 to <25 M=15**	**25 to ≤65 M=10**	**Total M=52**
Number of days to flare-up resolution	m	5	9	7	6	27
	Mean (SD)	25.4 (21.5)	49.2 (25.9)	22.1 (13.8)	37.2 (21.5)	35.1 (23.3)
	Median (min, max)	14.0 (13, 63)	43.0 (11, 84)	18.0 (10, 46)	32.0 (21, 79)	30.0 (10, 84)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 31
M is the number of flare-ups in the age group and m is the number of flare-ups with evaluable diary data (at least 80% of diary data is non-missing). If the flare-up was considered “Resolved prior to Flare-up Day 1,” days to flare-up resolution = 0.
If the flare-up was considered “Resolved,” days to flare-up resolution = date of flare-up resolution – date of Flare-up Day 1 + 1, where the date of flare-up resolution is the date of the last symptomatic day recorded in the diary (“Is your flare-up ongoing today?” =YES).
max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation

画像上の全てのフレアアップについて、フレアアップの 51.4%はフレアアップ Day 42 までに回復し、フレアアップの 73.0%はフレアアップ Day 84 までに回復した。

回復した全ての画像上のフレアアップ（持続中のフレアアップを含まない）を通じて、フレアアップ回復までの日数の平均値（SD）は 35.1（23.3）日であった。

16.2.2　フレアアップ転帰

フレアアップ転帰は、画像診断法（新規 HO 形成の割合、形成された新規 HO 容積、浮腫及び軟骨形成）、可動性の評価（関節可動域、患者及び治験責任医師による可動性の全般的評価）、フレアアップ症状の評価（疼痛及び腫脹の NRS）及び患者報告アウトカム尺度（FOP-PFQ、PROMIS Global Health Score）を用いて評価した。

16.2.2.1　画像転帰

フレアアップ後の HO の主要画像評価として、フレアアップ部位の低線量 CT スキャンを用いた。主要評価項目は、CT スキャンによる評価で、フレアアップ Day 84 来院時の新規 HO を伴わないフレアアップの発現割合であった。また、一部のフレアアップについては、フレアアップ部位の新規 HO の評価に X 線検査も使用した。CT、X 線及び CT 又は X 線検査（CT を実施できない場合は X 線検査）によるフレアアップ Day 1 における HO の有無、フレアアップ Day 1 後の来院時における新規 HO 形成なしの割合及び新規 HO 形成の割合を、件数とともにフレアアップ来院別に要約した。

16.2.2.2　異所性骨化

CT スキャンによるフレアアップ Day 1 の HO 形成の割合及びベースライン後の新規 HO 形成（フレアアップ Day 1 と比べて）の割合を、IF-FAS について表 2.7.6.16-10 に要約する。

表 2.7.6.16-10　PVO-1A-001 試験：CT スキャン（CT を実施できない場合は X 線検査）によるフレアアップ Day 1 の HO 形成の割合及びベースライン後の新規 HO 形成（フレアアップ Day 1 と比べて）の割合（IF-FAS）

			Age range (y)				
Visit	**Result**	**Statistic**	**2 to <8 M=10**	**8 to <15 M=17**	**15 to <25 M=15**	**25 to ≤65 M=10**	**Total M=52**
Flare-up Day 1		M'	10	17	15	10	52
	No Day 1 HO	m (%)	3 (30.0)	5 (29.4)	7 (46.7)	0	15 (28.8)
	Day 1 HO	m (%)	7 (70.0)	12 (70.6)	8 (53.3)	10 (100)	37 (71.2)
	Not available/missing	m (%)	0	0	0	0	0
Flare-up Day 42		M'	2	4	3	4	13
	No new HO	m (%)	1 (50.0)	4 (100)	3 (100)	4 (100)	12 (92.3)
	New HO	m (%)	1 (50.0)	0	0	0	1 (7.7)
	Not available/missing[1]	m	8	13	12	6	39
Flare-up Day 84		M'	10	17	15	10	52
	No new HO	m (%)	6 (60.0)	14 (82.4)	10 (66.7)	8 (80.0)	38 (73.1)
	New HO	m (%)	4 (40.0)	3 (17.6)	5 (33.3)	2 (20.0)	14 (26.9)
	Not available/missing	m (%)	0	0	0	0	0

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 33
[1] Image was not obtained. Effective Protocol Amendment 4, Flare-up Day 42 imaging was no longer performed.
M = number of flare-ups in the age group.
Percentage is calculated as (m/M'×100), where M' is number of flare-ups (excluding not available/missing) at the relevant visit and m is the number of flare-ups in the corresponding rows.
CT=computed tomography; HO=heterotopic ossification

本試験、介入試験である PVO-1A-201 試験及び PVO-1A-202 試験のパート A から新たに得られたフレアアップ転帰データの解析では、フレアアップ Day 84 でさらに新規 HO を伴うフレアアップが確認され、また、フレアアップ Day 42 よりもその容積が増加したことから、新規 HO 形成（ベースラインと比べて）の割合又は容積を評価するには、フレアアップ Day 42 は期間が不十分であることが示された。そのため、治験実施計画書改訂第 4 版では、フレアアップ Day 42 の来院を電話連絡に変更し、その来院に関する全ての院内手順（画像診断法を含む）を削除した。したがって、フレアアップ Day 42 に評価した画像上のフレアアップの件数は、フレアアップ Day 1 及びフレアアップ Day 84 に評価した件数よりも少なくなっている。

IF-FAS におけるフレアアップ Day 1 では、全フレアアップに対する HO 形成の割合の平均値は全体で 71.2%であり、各年齢層の平均値は 53.3%～100%であった。フレアアップ Day 84 では、新規 HO（フレアアップ Day 1 と比べて）を伴うフレアアップは 52 件のうち 14 件（26.9%）であり、平均値の範囲は 17.6%（8 歳以上 15 歳未満）から 40.0%（最低年齢層）であった。

HO 検出の感度はコンピュータ断層撮影の方が X 線検査よりも高かったため、X 線データは本文中には記載しない。IF-FAS におけるフレアアップ Day 1 では、X 線スキャンによる全フレアアップに対する HO 形成の割合の平均値は全体で 61.5%であり、各年齢層の平均値は 0%～100%であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 14.2.1.1.3）。フレアアップ Day 84 では、X 線スキャンによる新規 HO（フレアアップ Day 1 と比べて）を伴うフレアアップは 10 件のうち 2 件（20.0%）であった。

16.2.2.3　ベースライン時の浮腫の有無別の異所性骨化

ベースライン時の浮腫の有無は新規 HO の形成の割合及び容積に影響を及ぼす可能性があるため、ベースライン後の新規 HO 形成（フレアアップ Day 1 と比べて）の割合を、フレアアップ Day 1 の浮腫の重症度別に IF-FAS について表 2.7.6.16-11 に要約する。

表 2.7.6.16-11 PVO-1A-001 試験：MRI 又は超音波によるフレアアップ Day 1 の浮腫の重症度別の、CT スキャン（CT を実施できない場合は X 線検査）によるフレアアップ Day 1 の HO 形成の割合及びベースライン後の新規 HO 形成（フレアアップ Day 1 と比べて）の割合（IF-FAS）

			Age range (y)				
Baseline Edema Severity			**2 to <8**	**8 to <15**	**15 to <25**	**25 to ≤65**	**Total**
Visit	**Result**	**Statistic**	**M=10**	**M=17**	**M=15**	**M=10**	**M=52**
No Baseline Edema							
Flare-up Day 1		M'	1	6	4	2	13
	No HO	m (%)	1 (100)	3 (50.0)	2 (50.0)	0	6 (46.2)
	HO present	m (%)	0	3 (50.0)	2 (50.0)	2 (100)	7 (53.8)
	Not available/missing	m	0	0	0	0	0
Flare-up Day 42		M'	0	1	0	1	2
	No new HO	m (%)	0	1 (100)	0	1 (100)	2 (100)
	New HO	m (%)	0	0	0	0	0
	Not available/missing	m	1	5	4	1	11
Flare-up Day 84[1]		M'	1	6	4	2	13
	No new HO	m (%)	1 (100)	5 (83.3)	3 (75.0)	2 (100)	11 (84.6)
	New HO	m (%)	0	1 (16.7)	1 (25.0)	0	2 (15.4)
	Not available/missing	m	0	0	0	0	0
Any Baseline Edema							
Flare-up Day 1		M'	7	7	8	7	29
	No HO	m (%)	1 (14.3)	2 (28.6)	3 (37.5)	0	6 (20.7)
	HO present	m (%)	6 (85.7)	5 (71.4)	5 (62.5)	7 (100)	23 (79.3)
	Not available/missing	m	0	0	0	0	0
Flare-up Day 42		M'	0	0	1	2	3
	No new HO	m (%)	0	0	1 (100)	2 (100)	3 (100)
	New HO	m (%)	0	0	0	0	0

Baseline Edema Severity			Age range (y)				
			2 to <8	8 to <15	15 to <25	25 to ≤65	Total
Visit	Result	Statistic	M=10	M=17	M=15	M=10	M=52
	Not available/missing	m	7	7	7	5	26
Flare-up Day 84[1]		M'	7	7	8	7	29
	No new HO	m (%)	4 (57.1)	5 (71.4)	5 (62.5)	5 (71.4)	19 (65.5)
	New HO	m (%)	3 (42.9)	2 (28.6)	3 (37.5)	2 (28.6)	10 (34.5)
	Not available/missing	m	0	0	0	0	0
Moderate or Severe Baseline Edema							
Flare-up Day 1		M'	5	5	7	6	23
	No HO	m (%)	0	2 (40.0)	3 (42.9)	0	5 (21.7)
	HO present	m (%)	5 (100)	3 (60.0)	4 (57.1)	6 (100)	18 (78.3)
	Not available/missing	m	0	0	0	0	0
Flare-up Day 42		M'	0	0	1	2	3
	No new HO	m (%)	0	0	1 (100)	2 (100)	3 (100)
	New HO	m (%)	0	0	0	0	0
	Not available/missing	m	5	5	6	4	20
Flare-up Day 84[1]		M'	5	5	7	6	23
	No new HO	m (%)	2 (40.0)	4 (80.0)	4 (57.1)	4 (66.7)	14 (60.9)
	New HO	m (%)	3 (60.0)	1 (20.0)	3 (42.9)	2 (33.3)	9 (39.1)
	Not available/missing	m	0	0	0	0	0
Baseline Edema Not Evaluable							
Flare-up Day 1		M'	0	1	0	0	1
	No HO	m (%)	0	0	0	0	0
	HO present	m (%)	0	1 (100)	0	0	1 (100)
	Not available/missing	m	0	0	0	0	0
Flare-up Day 42		M'	0	0	0	0	0
	No new HO	m (%)	0	0	0	0	0

Baseline Edema Severity			Age range (y)				
			2 to <8	8 to <15	15 to <25	25 to ≤65	Total
Visit	Result	Statistic	M=10	M=17	M=15	M=10	M=52
	New HO	m (%)	0	0	0	0	0
	Not available/missing	m	0	1	0	0	1
Flare-up Day 84[1]		M'	0	1	0	0	1
	No new HO	m (%)	0	1 (100)	0	0	1 (100)
	New HO	m (%)	0	0	0	0	0
	Not available/missing	m	0	0	0	0	0
Baseline Edema Not Available							
Flare-up Day 1		M'	2	3	3	1	9
	No HO	m (%)	1 (50.0)		2 (66.7)		3 (33.3)
	HO present	m (%)	1 (50.0)	3 (100)	1 (33.3)	1 (100)	6 (66.7)
	Not available/missing	m					
Flare-up Day 42		M'	2	3	2	1	8
	No new HO	m (%)	1 (50.0)	3 (100)	2 (100)	1 (100)	7 (87.5)
	New HO	m (%)	1 (50.0)				1 (12.5)
	Not available/missing	m					
Flare-up Day 84[1]		M'	2	3	3	1	9
	No new HO	m (%)	1 (50.0)	3 (100)	2 (66.7)	1 (100)	7 (77.8)
	New HO	m (%)	1 (50.0)		1 (33.3)		2 (22.2)
	Not available/missing	m					

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 34
Note: When severity of edema was determined to be mild from ultrasound, moderate was imputed for analysis. M = number of flare-ups in the age group.
Percentage is calculated as (m/M'×100), where M' is number of flare-ups (excluding not available/missing) at the relevant visit and m is the number of flare-ups in the corresponding rows. Not available/missing: image was not obtained
CT=computed tomography; HO=heterotopic ossification; MRI=magnetic resonance imaging

フレアアップ Day 1 に、ベースライン時に浮腫が認められなかったフレアアップは 13 件あり、そのうち 7 件（53.8%）にベースライン時に HO が認められた。フレアアップ Day 1 に、ベースライン時に浮腫が認められたフレアアップは 29 件あり、そのうち 23 件（79.3%）にベースライン時に HO が認められた。したがって、ベースライン時に浮腫を伴うフレアアップでは、ベースライン時に浮腫を伴わないフレアアップと比較して、ベースライン時に HO を認める割合が高かった。フレアアップ Day 84 に、ベースライン時に浮腫が認められなかったフレアアップは 13 件あり、そのうち 2 件（15.4%）で新規 HO が認められたのに対し、ベースライン時に浮腫が認められたフレアアップは 29 件あり、そのうち 10 件（34.5%）で新規 HO が認められた。

フレアアップ Day 84 に、ベースライン時に中等度又は重度の浮腫が認められたフレアアップは 23 件あり、そのうち 9 件（39.1%）で新規 HO が認められた。一方、フレアアップ Day 84 に、ベースライン時に軽度の浮腫が認められたフレアアップは 6 件あり、そのうち 1 件（16.7%）で新規 HO が認められた。したがってフレアアップ Day 84 における新規 HO 形成の割合は、ベースライン時の浮腫が中等度又は高度であった被験者の方が、浮腫が認められなかった又は軽度であった被験者より高かった。

以上の通り、ベースライン時に浮腫がない場合又は軽度の浮腫がある場合にも新規 HO の形成が数件でみられたものの、ベースライン時に浮腫がある場合及びその浮腫の重症度が高い場合に、新規 HO 形成のリスクが増加することが示された。

16.2.2.4　フレアアップ時の HO 容積

フレアアップ時の HO 容積を表 2.7.6.16-12 に要約する。

表 2.7.6.16-12　PVO-1A-001 試験：CT スキャンによるフレアアップ Day 1 の HO 容積及び新規 HO 容積（フレアアップ Day 1 と比べて）（IF-FAS）

Parameter	Visit	Statistic	Age range (y) 2 to <8 M=10	8 to <15 M=17	15 to <25 M=15	25 to ≤65 M=10	Total M=52
HO volume on Flare-up Day 1 (mm^3) (including volume=0)[1]	Flare-up Day 1	m	10	14	14	9	47
		Mean (SD)	10133 (12678)	10660 (24505)	1619 (2645)	39707 (68123)	13417 (34532)
		Median (min, max)	6438 (0, 35130)	326 (0, 78833)	129 (0, 8099)	7824 (66, 189046)	923 (0, 189046)
Volume of new HO (mm^3) (including volume=0)[2]	Flare-up Day 42	m	2	4	3	4	13
		Mean (SD)	70.0 (99.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10.8 (38.8)
		Median (min, max)	70.0 (0, 140)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 140)
Volume of new HO (mm^3) (including volume=0)[2]	Flare-up Day 84	m	10	15	15	10	50
		Mean (SD)	319 (565)	506 (1959)	22184 (46641)	159 (480)	6903 (26923)
		Median (min, max)	0 (0, 1460)	0 (0, 7588)	0 (0, 137009)	0 (0, 1525)	0 (0, 137009)
Volume of new HO (mm^3) (including volume>0)[2]	Flare-up Day 42	m	1	NA	NA	NA	1
		Mean (SD)	140 (NA)	NA	NA	NA	140 (NA)
		Median (min, max)	140 (140, 140)	NA	NA	NA	140 (140, 140)
Volume of new HO (mm^3) (including volume>0)[2]	Flare-up Day 84	m	4	1	5	2	12
		Mean (SD)	797 (670)	7588 (NA)	66552 (62632)	796 (1031)	28760 (50430)
		Median (min, max)	781 (164, 1460)	7588 (7588, 7588)	87303 (95.8, 137009)	796 (67.3, 1525)	1423 (67.3, 137009)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 35

[1] When a flare-up had no Flare-up Day 1 HO, 0 was assigned for analysis at this visit.

[2] When a flare-up had no new HO compared with Flare-up Day 1, 0 was assigned for analysis. When a flare-up had new HO compared with Flare-up Day 1 and the volume was missing or not evaluable, the volume was assigned as missing.

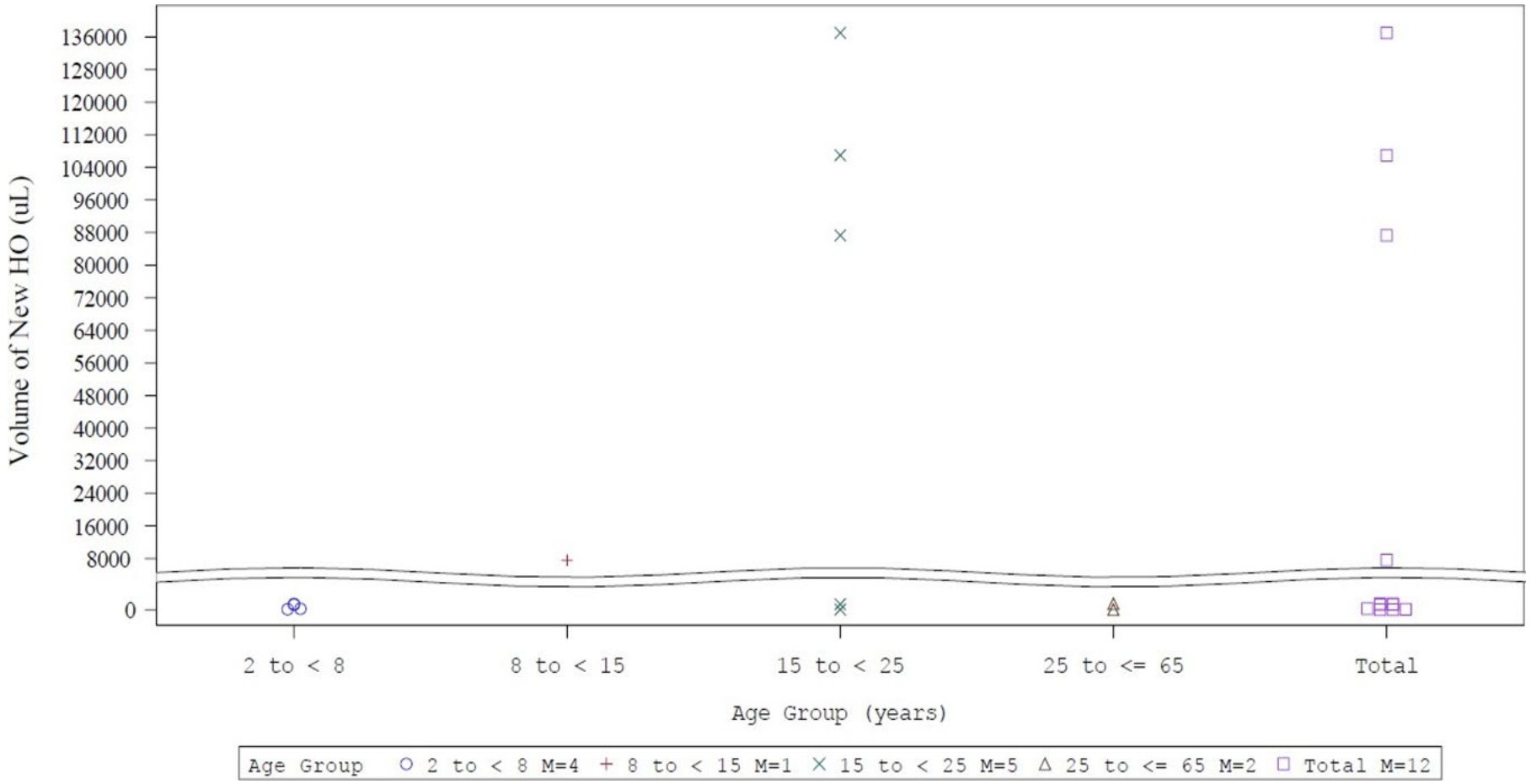
M is the number of flare-ups in the age group.

CT=computed tomography; HO=heterotopic ossification; max=maximum; min=minimum; NA=not applicable; SD=standard deviation

フレアアップ Day 1 における HO の平均（SD）容積は、全フレアアップを通じて 13,417（34,532）mm^3 であり、年齢層によってある程度のばらつきがあった。フレアアップ Day 84 の全てのフレアアップにおいて、新規 HO の平均容積は 6,903 mm^3（容積が 0 mm^3 の場合を含んで集計）及び 28,760 mm^3（容積が 0 mm^3 を超える場合を集計）であった。15 歳以上 25 歳未満の被験者のフレアアップは、Day 84 のフレアアップにおける新規 HO 容積が最大であった。これらのフレアアップもフレアアップ Day 1 の HO 容積が最も少なかった。被験者数が少ないため、平均値は外れ値の影響を受けやすいことに注意すること。

フレアアップ Day 84 における新規 HO 容積のばらつきは大きかった。フレアアップ Day 84 における個々の被験者の新規 HO 容積を年齢層別に及び全体として図 2.7.6.16-1 に示す。

図 2.7.6.16-1　　PVO-1A-001 試験：個々のフレアアップの新規 HO 容積（評価可能なフレアアップ）



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Figure 2
HO=heterotopic ossification; M=number of flare-ups in the age group

16.2.2.5　　浮腫及び軟骨形成

フレアアップ Day 1 の HO 容積及び新規 HO 容積（フレアアップ Day 1 と比べて）を、フレアアップ Day 1 の浮腫の重症度別に IF-FAS について表 2.7.6.16-13 に要約する。

表 2.7.6.16-13 PVO-1A-001 試験：フレアアップ Day 1 の浮腫の重症度別の、CT スキャンによるフレアアップ Day 1 の HO 容積及び新規 HO 容積（フレアアップ Day 1 と比べて）（IF-FAS）

			Age range (y)				
Parameter	**Visit**	**Statistic**	**2 to <8 M=10**	**8 to <15 M=17**	**15 to <25 M=15**	**25 to ≤65 M=10**	**Total M=52**
No Baseline Edema							
HO Volume at Flare-up Day 1	Flare-up Day 1	m	1	5	4	1	11
(mm^3) (including volume=0)[1]		Mean (SD)	0 (NA)	15879 (35193)	1192 (2092)	2525.40 (NA)	7880 (23573)
		Median (min, max)	0 (0, 0)	0 (0, 78833)	227 (0, 4313)	2525 (2525, 2525)	0 (0, 78833)
Volume of New HO (mm^3)	Flare-up Day 42	M	NA	1	NA	1	2
(including volume=0)[2]		Mean (SD)	NA	0 (NA)	NA	0 (NA)	0 (0)
		Median (min, max)	NA	0 (0, 0)	NA	0 (0, 0)	0 (0, 0)
Volume of New HO (mm^3)	Flare-up Day 84	M	1	5	4	2	12
(including volume=0)[2]		Mean (SD)	0 (NA)	0 (0)	21826 (43651)	0 (0)	7275 (25202)
		Median (min, max)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 87303)	0 (0, 0)	0 (0, 87303)
Volume of New HO (mm^3)	Flare-up Day 84	M	NA	NA	1	NA	1
(including volume>0)[2]		Mean (SD)	NA	NA	87303 (NA)	NA	87303 (NA)
		Median (min, max)	NA	NA	87303 (87303, 87303)	NA	87303 (87303, 87303)
Any Baseline Edema							
HO Volume at Flare-up Day 1	Flare-up Day 1	m	7	5	8	7	27
(mm^3) (including volume=0)[1]		Mean (SD)	12174 (14001)	1778 (2292)	2238 (3134)	49451 (75406)	16969 (41979)
		Median (min, max)	7236 (0, 35130)	1337 (0, 5581)	321 (0, 8099)	7824 (66, 189046)	1972 (0, 189046)
Volume of New HO (mm^3)	Flare-up Day 42	m	NA	NA	1	2	3
(including volume=0)[2]		Mean (SD)	NA	NA	0 (NA)	0 (0)	0 (0)
		Median (min, max)	NA	NA	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)

Parameter	Visit	Statistic	Age range (y) 2 to <8 M=10	8 to <15 M=17	15 to <25 M=15	25 to ≤65 M=10	Total M=52
Any Baseline Edema (continued)							
Volume of New HO (mm^3)	Flare-up Day 84	m	7	6	8	7	28
(including volume=0)[2]		Mean (SD)	416 (658)	1265 (3098)	13556 (37746)	227 (573)	4305 (20173)
		Median (min, max)	0 (0, 1460)	0 (0, 7588)	0 (0, 106966)	0 (0, 1525)	0 (0, 106966)
Volume of New HO (mm^3)	Flare-up Day 84	m	3	1	3	2	9
(including volume>0)[2]		Mean (SD)	970 (703)	7588 (NA)	36149 (61332)	796 (1031)	13393 (35166)
		Median (min, max)	1285 (164, 1460)	7588 (0, 7588)	1386 (96, 106966)	796 (67, 1525)	1386 (67, 106966)
Mild Baseline Edema							
HO Volume at Flare-up Day 1	Flare-up Day 1	m	2	1	1	1	5
(mm^3) (including volume=0)[1]		Mean (SD)	2820 (3988)	1972 (NA)	3868 (NA)	1339 (NA)	2564 (2213)
		Median (min, max)	2820 (0, 5640)	1972 (1972, 1972)	3868 (3868, 3868)	1339 (1339, 1339)	1972 (0, 5640)
Volume of New HO (mm^3)	Flare-up Day 84	m	2	1	1	1	5
(including volume=0)[2]		Mean (SD)	0 (0)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (0)
		Median (min, max)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
Moderate Baseline Edema							
HO Volume at Flare-up Day 1	Flare-up Day 1	m	4	4	7	6	21
(mm^3) (including volume=0)[1]		Mean (SD)	19664 (14541)	1729 (2644)	2005 (3310)	57469 (79267)	21163 (46976)
		Median (min, max)	18146 (7236, 35130)	668 (0, 5581)	257 (0, 8099)	17081 (66, 189046)	5298 (0, 189046)
Volume of New HO (mm^3)	Flare-up Day 42	m	NA	NA	1	2	3
(including volume=0)[2]		Mean (SD)	NA	NA	0 (NA)	0 (0)	0 (0)
		Median (min, max)	NA	NA	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
Volume of New HO (mm^3)	Flare-up Day 84	m	4	5	7	6	22
(including volume=0)[2]		Mean (SD)	406 (707)	1518 (3393)	15493 (40339)	265 (618)	5421 (22740)
		Median (min, max)	82 (0, 1460)	0 (0, 7588)	0 (0, 106966)	0 (0, 1525)	0 (0, 106966)