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
Volume of New HO (mm^3)	Flare-up Day 84	m	2	1	3	2	8
(including volume>0)[2]		Mean (SD)	812 (916)	7588 (NA)	36149 (61332)	796 (1031)	14907 (37279)
		Median (min, max)	812 (164, 1460)	7588 (7588, 7588)	1386 (96, 106966)	796 (67, 1525)	1423 (67, 106966)
Severe Baseline Edema							
HO Volume at Flare-up Day 1	Flare-up Day 1	m	1	NA	NA	NA	1
(mm^3) (including volume=0)[1]		Mean (SD)	923 (NA)	NA	NA	NA	923 (NA)
		Median (min, max)	923 (923, 923)	NA	NA	NA	923 (923, 923)
Volume of New HO (mm^3)	Flare-up Day 84	m	1	NA	NA	NA	1
(including volume=0)[2]		Mean (SD)	1285 (NA)	NA	NA	NA	1285 (NA)
		Median (min, max)	1285 (1285, 1285)	NA	NA	NA	1285 (1285, 1285)
Volume of New HO (mm^3)	Flare-up Day 84	m	1	NA	NA	NA	1
(including volume>0)[2]		Mean (SD)	1285 (NA)	NA	NA	NA	1285 (NA)
		Median (min, max)	1285 (1285, 1285)	NA	NA	NA	1285 (1285, 1285)
Moderate or Severe Baseline Edema							
HO Volume at Flare-up Day 1	Flare-up Day 1	m	5	4	7	6	22
(mm^3) (including volume=0)[1]		Mean (SD)	15916 (15127)	1729 (2644)	2005 (3310)	57469 (79267)	20243 (46046)
		Median (min, max)	7282 (923, 35130)	668 (0, 5581)	257 (0, 8099)	17081 (66, 189046)	3317 (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	5	5	7	6	23
(including volume=0)[2]		Mean (SD)	582 (727)	1518 (3393)	15493 (40339)	265 (618)	5241 (22234)
		Median (min, max)	164 (0, 1460)	0 (0, 7588)	0 (0, 106966)	0 (0, 1525)	0 (0, 106966)

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
Volume of New HO (mm^3)	Flare-up Day 84	m	3	1	3	2	9
(including volume>0)[2]		Mean (SD)	970 (702.943)	7588 (NA)	36149 (61332)	796 (1031)	13392 (35166)
		Median (min, max)	1285 (164, 1460)	7588 (7588, 7588)	1386 (96, 106966)	796 (67, 1525)	1386 (67, 106966)
Baseline Edema Not Evaluable							
HO Volume at Flare-up Day 1	Flare-up Day 1	m	NA	1	NA	NA	1
(mm^3) (including volume=0)[1]		Mean (SD)	NA	91 (NA)	NA	NA	91 (NA)
		Median (min, max)	NA	91 (91, 91)	NA	NA	91 (91, 91)
Volume of New HO (mm^3)	Flare-up Day 84	m	NA	1	NA	NA	1
(including volume=0)[2]		Mean (SD)	NA	0 (0)	NA	NA	0 (0)
		Median (min, max)	NA	0 (0, 0)	NA	NA	0 (0, 0)
Baseline Edema Not Available							
HO Volume at Flare-up Day 1	Flare-up Day 1	m	2	3	2	1	8
(mm^3) (including volume=0)[1]		Mean (SD)	8055 (11391)	20288 (30907)	0 (0)	8682 (NA)	10707 (19135)
		Median (min, max)	8055 (0, 16109)	4951 (49, 55864)	0 (0, 0)	8682 (8682, 8682)	2500 (0, 55864)
Volume of New HO (mm^3)	Flare-up Day 42	m	2	3	2	1	8
(including volume=0)[2]		Mean (SD)	70 (99)	0 (0)	0 (0)	0 (NA)	18 (49)
		Median (min, max)	70 (0, 140)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 140)
Volume of New HO (mm^3)	Flare-up Day 84	m	2	3	3	1	9
(including volume=0)[2]		Mean (SD)	139 (196)	0 (0)	45670 (79102)	0 (NA)	15254 (45658)
		Median (min, max)	139 (0, 277)	0 (0, 0)	0 (0, 137009)	0 (0, 0)	0 (0, 137009)
Volume of New HO (mm^3)	Flare-up Day 42	m	1	NA	NA	NA	1
(including volume>0)[2]		Mean (SD)	140 (NA)	NA	NA	NA	140 (NA)
		Median (min, max)	140 (140, 140)	NA	NA	NA	140 (140, 140)

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
Volume of New HO (mm^3) (Vol>0) [2]	Flare-up Day 84	m	1	NA	1	NA	2
		Mean (SD)	277 (NA)	NA	137009 (NA)	NA	68643 (96684)
		Median (min, max)	277 (277, 277)	NA	137009 (137009, 137009)	NA	68643 (277, 137009)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 36
[1] When a flare-up has no HO on Flare-up Day 1, 0 is assigned for analysis at this visit.
[2] When a flare-up has no new HO compared with Flare-up Day 1, 0 is assigned for analysis. When a flare-up has new HO compared with Flare-up Day 1 but the volume is missing or not evaluable, then the volume is assigned as missing.
M = number of flare-ups in the age group.
CT=computed tomography; HO=heterotopic ossification; NA=not applicable; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation

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 12 件あり、そのうち 1 件で新規 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 28 件あり、そのうち 9 件で新規 HO が認められた。したがって、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。

一般に、ベースライン時に浮腫が認められなかった又は軽度の浮腫が認められたフレアアップで形成された HO 容積は小さく、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でフレアアップ Day 84 に大量の HO 容積（87,303 mm^3）を形成したものは 1 件のみであった。Day 84 における HO 容積の最大値（容積=0 を含む）は、ベースライン時に浮腫が認められなかった被験者［平均値（SD）：7,275（25,202）mm^3］で、ベースライン時に中等度又は重度の浮腫が認められた被験者［5,241（22,234）mm^3］よりも高かった。フレアアップの件数が少ないため、年齢層間の比較は限定的である。

ベースライン時の中等度又は重度の浮腫の存在は、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。

浮腫を伴うフレアアップの発現割合は、フレアアップ Day 1［フレアアップ 42 件のうち 29 件（69.0%）］よりフレアアップ Day 84［フレアアップ 45 件のうち 35 件（77.8%）］でわずかに高かった。

フレアアップ Day 1、42 又は 84 で軟骨形成が認められた被験者はいなかった。

16.2.2.6　疼痛及び腫脹

画像検査を行ったフレアアップ Day 1、42 及び 84 に、0 から 10 までの 11 ポイントの NRS を用いてフレアアップ時の疼痛及び腫脹を評価し、IF-FAS について表 2.7.6.16-14 に要約する。

表 2.7.6.16-14 PVO-1A-001 試験：フレアアップ時来院ごとのフレアアップ時の疼痛及び腫脹の NRS、及びそのフレアアップ Day 1 からの変化量（IF-FAS）

Visit	Observed Value/Change	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 Pain							
Flare-up Day 1	Observed	M'	7	17	15	10	49
		Mean (SD)	2.4 (3.3)	3.3 (2.3)	2.9 (2.2)	5.2 (3.3)	3.4 (2.8)
		Median (min, max)	0.0 (0, 7)	4.0 (0, 8)	2.0 (0, 8)	5.5 (1, 10)	3.0 (0, 10)
Flare-up Day 42	Observed	M'	5	13	11	10	39
		Mean (SD)	3.0 (4.1)	2.6 (2.7)	2.6 (2.9)	5.2 (3.8)	3.3 (3.3)
		Median (min, max)	1.0 (0, 10)	2.0 (0, 7)	2.0 (0, 8)	7.0 (0, 10)	2.0 (0, 10)
	Change	M'	4	13	11	10	38
		Mean (SD)	0.5 (5.7)	-1.1 (3.4)	0.2 (2.0)	0.0 (4.4)	-0.3 (3.5)
		Median (min, max)	1.0 (-7, 7)	0.0 (-8, 4)	-1.0 (-2, 5)	-0.5 (-6, 6)	0.0 (-8, 7)
Flare-up Day 84	Observed	M'	5	16	14	10	45
		Mean (SD)	3.4 (3.8)	1.4 (2.2)	1.7 (2.6)	1.9 (2.9)	1.8 (2.6)
		Median (min, max)	1.0 (0, 8)	0.0 (0, 7)	0.5 (0, 7)	0.5 (0, 8)	0.0 (0, 8)
	Change	M'	4	16	14	10	44
		Mean (SD)	-0.3 (4.7)	-1.8 (3.0)	-1.2 (3.1)	-3.3 (3.4)	-1.8 (3.3)
		Median (min, max)	1.0 (-7, 4)	0.0 (-8, 4)	-1.0 (-8, 4)	-2.0 (-10, 0)	-1.0 (-10, 4)

Visit	Observed Value/Change	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 Swelling							
Flare-up Day 1	Observed	M'	7	17	15	10	49
		Mean (SD)	5.0 (3.1)	3.2 (3.0)	2.1 (2.2)	4.2 (3.3)	3.3 (3.0)
		Median (min, max)	5.0 (0, 10)	2.0 (0, 10)	2.0 (0, 7)	3.5 (0, 10)	3.0 (0, 10)
Flare-up Day 42	Observed	M'	5	12	11	10	38
		Mean (SD)	4.8 (3.1)	2.5 (2.6)	1.5 (2.4)	3.2 (3.4)	2.7 (2.9)
		Median (min, max)	4.0 (2, 10)	2.0 (0, 7)	0.0 (0, 7)	2.5 (0, 9)	2.0 (0, 10)
	Change	M'	4	12	11	10	37
		Mean (SD)	-0.5 (1.9)	-1.1 (3.5)	-0.2 (1.5)	-1.0 (3.6)	-0.7 (2.8)
		Median (min, max)	-1.0 (-2, 2)	-0.5 (-9, 3)	0.0 (-4, 2)	0.0 (-7, 5)	0.0 (-9, 5)
Flare-up Day 84	Observed	M'	5	16	14	10	45
		Mean (SD)	3.4 (3.9)	1.0 (2.1)	1.1 (2.0)	1.6 (2.9)	1.4 (2.5)
		Median (min, max)	2.0 (0, 8)	0.0 (0, 7)	0.0 (0, 7)	0.0 (0, 9)	0.0 (0, 9)
	Change	M'	4	16	14	10	44
		Mean (SD)	-3.0 (3.6)	-2.0 (3.2)	-0.9 (1.7)	-2.6 (2.9)	-1.9 (2.8)
		Median (min, max)	-4.0 (-6, 2)	-1.5 (-10, 3)	0.0 (-4, 1)	-2.5 (-7, 2)	-1.5 (-10, 3)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 37
Note: M is the number of flare-ups in the age group and m is number of flare-ups at the relevant visit. max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation

フレアアップ Day 1 のフレアアップを通じた平均（SD）疼痛スコアは全体で 3.4（2.8）であり、25 歳以上 65 歳以下で最も高く［5.2（3.3）］、2 歳以上 8 歳未満で最も低かった［2.4（3.3）］。フレアアップ Day 42 の平均疼痛スコアに、フレアアップ Day 1 からそれほど変化がみられなかった。フレアアップ Day 84 の平均疼痛スコアは、いずれの年齢層でもフレアアップ Day 1 より低下した。

フレアアップ Day 1 の平均（SD）腫脹スコアは全体で 3.3（3.0）であり、2 歳以上 8 歳未満で最も高く［5.0（3.1）］、15 歳以上 25 歳未満で最も低かった［2.1（2.2）］。フレアアップ Day 42 の平均腫脹スコアは、いずれの年齢層でもフレアアップ Day 1 よりわずかに低下した。フレアアップ Day 84 の平均腫脹スコアは、いずれの年齢層でもフレアアップ Day 1 より低下した。

16.2.2.7　その他の評価項目

フレアアップ Day 84 において、FOP-PFQ スコアの最悪総スコアに対する割合のフレアアップ Day 1 からの平均（SD）変化量は小さく［1.6（8.0）ポイント］、最も大きく増加したのは 2 歳以上 8 歳未満の被験者のフレアアップであった［5.7（15.0）］。フレアアップ Day 84 において、FOP-PFQ スコアの最悪総スコアに対する割合の平均値（SD）は、新規 HO を伴うフレアアップ［5.8%（12.2%）］で新規 HO を伴わないフレアアップ［-0.1%（4.9%）］よりも大きく増加した。

フレアアップ Day 84 の PROMIS Adult Global Health T-score の平均値について、全体でも、又は新規 HO ありの被験者、新規 HO なしの被験者においてもフレアアップ Day 1 からの顕著な変化は認められなかった。

16.2.3　疾患進行

疾患進行は、新たに発現した医学的事象、画像診断法（Month 12、24 及び 36 の新規 HO 形成の割合、形成された新規 HO 容積、新規 HO を伴う身体領域の数）、CAJIS（総スコア、上肢サブスコア及び可動性サブスコア）による可動性の評価、患者報告アウトカム尺度（FOP-PFQ、PROMIS Global Health Score）、日常生活動作（ADL）、歩行状態、補助器具の使用及び日常生活への適応、並びにバイオマーカーを用いて評価した。

16.2.3.1　フレアアップデータ

電話連絡時及び来院時に報告された被験者・追跡調査月あたりのフレアアップの件数を表 2.7.6.16-15 に要約する。

表 2.7.6.16-15　　PVO-1A-001 試験：電話連絡時及び来院時に報告された被験者・追跡調査月あたりのフレアアップ件数（最大の解析対象集団）

Variable	Statistic	Age range (y)				Total N=114
		2 to <8 N=17	8 to <15 N=36	15 to <25 N=34	25 to ≤65 N=27	
Number of subjects without any flare-ups	n (%)	2 (11.8)	9 (25.0)	10 (29.4)	11 (40.7)	32 (28.1)
Number of subjects with at least one visit/TC flare-up	n (%)	15 (88.2)	27 (75.0)	24 (70.6)	16 (59.3)	82 (71.9)
1 flare-up	n (%)	6 (35.3)	10 (27.8)	8 (23.5)	7 (25.9)	31 (27.2)
2 flare-ups	n (%)	2 (11.8)	4 (11.1)	7 (20.6)	3 (11.1)	16 (14.0)
3 flare-ups	n (%)	1 (5.9)	3 (8.3)	5 (14.7)	2 (7.4)	11 (9.6)
4 flare-ups	n (%)	0	6 (16.7)	1 (2.9)	1 (3.7)	8 (7.0)
≥5 flare-ups	n (%)	6 (35.3)	4 (11.1)	3 (8.8)	3 (11.1)	16 (14.0)
Number of visit/TC flare-ups by subject	Mean (SD)	3.2 (3.2)	2.1 (2.1)	1.7 (1.8)	1.5 (1.9)	2.0 (2.2)
	Median (min, max)	2.0 (0, 12)	1.0 (0, 9)	1.0 (0, 7)	1.0 (0, 7)	1.0 (0, 12)
Duration of follow-up (months)[1]	Mean (SD)	32.8 (6.2)	26.4 (11.3)	24.0 (12.6)	27.1 (13.1)	26.8 (11.8)
	Median (min, max)	34.0 (23, 44)	30.1 (2, 42)	24.0 (0, 44)	35.6 (0, 40)	30.5 (0, 44)
Number of flare-ups per subject-month[2]	Mean (SD)	0.10 (0.10)	0.13 (0.18)	0.08 (0.11)	0.05 (0.07)	0.09 (0.13)
	Median (min, max)	0.05 (0.0, 0.3)	0.07 (0.0, 0.9)	0.04 (0.0, 0.6)	0.03 (0.0, 0.3)	0.05 (0.0, 0.9)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 46

[1] Duration of follow-up (months) is calculated as (last date on study – baseline visit date + 1)/30.4167. Depending on when the subjects could get to the clinical site for their last visit, the duration on study may have exceeded 36 months.

[2] Number of flares-up per subject-month = number of flare-ups/duration of follow-up (months).

max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; TC=telephone contact

被験者の試験参加期間の平均値（SD）は 26.8（11.8）ヵ月であった。

来院時又は電話連絡時のいずれかに評価したフレアアップ件数の平均値（SD）は 2.0（2.2）件であり、その平均値は低年齢側の 2 つの年齢層で高年齢側の 2 つの年齢層より高かった。

被験者・月あたりのフレアアップ件数を被験者ごとに算出し、平均値を算出した。被験者・月あたりのフレアアップ件数の平均値（SD）は 0.09（0.13）であり、その平均値は低年齢側の 2 つの年齢層［2 歳以上 8 歳未満 0.10（0.10）及び 8 歳以上 15 歳未満 0.13（0.18)］の方が高年齢側の 2 つの年齢層［15 歳以上 25 歳未満 0.08（0.11）及び 25 歳以上 65 歳以下 0.05（0.07)］よりも高かった。

16.2.3.2　　新たに発現した医学的事象

新たに発現した医学的事象の累積数（ベースラインから Month 12、ベースラインから Month 24 及びベースラインから Month 36）を FAS について表 2.7.6.16-16 に要約する。

表 2.7.6.16-16 PVO-1A-001 試験：年 1 回の来院及び事象カテゴリー別の新たに発現した医学的事象 - ベースライン後に新たな事象が 1 件以上発現した事象（FAS）

				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
Body System	**Medical Event**	**Interval**	**Event Present?**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Cardiopulmonary	Dyspnoea	Post-screening to Month 12	Yes	0	2 (5.6)	0	0	2 (1.8)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 24	Yes	0	2 (5.6)	0	0	2 (1.8)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 36/EOS	Yes	0	2 (5.6)		1 (3.7)	3 (2.6)
			Unknown	0	0	0	0	0
	Reduced vital capacity	Post-screening to Month 12	Yes	2 (11.8)	3 (8.3)	1 (2.9)	1 (3.7)	7 (6.1)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 24	Yes	2 (11.8)	3 (8.3)	1 (2.9)	1 (3.7)	7 (6.1)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 36/EOS	Yes	2 (11.8)	3 (8.3)	1 (2.9)	1 (3.7)	7 (6.1)
			Unknown	0	0	0	0	0
	Restricted chest expansion	Post-screening to Month 12	Yes	1 (5.9)	1 (2.8)	0	0	2 (1.8)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 24	Yes	1 (5.9)	1 (2.8)	0	0	2 (1.8)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 36/EOS	Yes	1 (5.9)	1 (2.8)	0	0	2 (1.8)
			Unknown	0	0	0	0	0
	Right ventricular hypertrophy	Post-screening to Month 12	Yes	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
			Unknown	0	0	0	1 (3.7)	1 (0.9)
		Post-screening to Month 24	Yes	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
			Unknown	0	0	0	0	0

				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
Body System	**Medical Event**	**Interval**	**Event Present?**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
		Post-screening to Month 36/EOS	Yes	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
			Unknown	0	0	0	0	0
	Syncope	Post-screening to Month 12	Yes	0	2 (5.6)	0	0	2 (1.8)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 24	Yes	0	2 (5.6)	0	0	2 (1.8)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 36/EOS	Yes	0	2 (5.6)	0	1 (3.7)	3 (2.6)
			Unknown	0	0	0	0	0
	Thoracic	Post-screening to Month 12	Yes	0	0	0	1 (3.7)	1 (0.9)
	insufficiency		Unknown	0	0	0	1 (3.7)	1 (0.9)
	syndrome	Post-screening to Month 24	Yes	0	0	0	1 (3.7)	1 (0.9)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 36/EOS	Yes	0	0	0	1 (3.7)	1 (0.9)
			Unknown	0	0	0	0	0
Ear	Hearing loss	Post-screening to Month 12	Yes	2 (11.8)	1 (2.8)	0	0	3 (2.6)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 24	Yes	2 (11.8)	3 (8.3)	0	1 (3.7)	6 (5.3)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 36/EOS	Yes	2 (11.8)	3 (8.3)	0	1 (3.7)	6 (5.3)
			Unknown	0	0	0	0	0
Endocrine/Metabolic	Diabetes mellitus	Post-screening to Month 12	Yes	0	0	0	0	0
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 24	Yes	0	0	0	0	0
			Unknown	0	0	0	0	0

				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
Body System	**Medical Event**	**Interval**	**Event Present?**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
		Post-screening to Month 36/EOS	Yes	0	0	0	1 (3.7)	1 (0.9)
			Unknown	0	0	0	0	0
	Hyperlipidemia	Post-screening to Month 12	Yes	0	1 (2.8)	0	2 (7.4)	3 (2.6)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 24	Yes	0	1 (2.8)	0	2 (7.4)	3 (2.6)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 36/EOS	Yes	0	1 (2.8)	0	2 (7.4)	3 (2.6)
			Unknown	0	0	0	0	0
Gastrointestinal	Locked jaw	Post-screening to Month 12	Yes	2 (11.8)	1 (2.8)	0	0	3 (2.6)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 24	Yes	2 (11.8)	2 (5.6)	0	0	4 (3.5)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 36/EOS	Yes	2 (11.8)	2 (5.6)	0	0	4 (3.5)
			Unknown	0	0	0	0	0
	Recurrent vomiting	Post-screening to Month 12	Yes	0	0	1 (2.9)	1 (3.7)	2 (1.8)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 24	Yes	0	1 (2.8)	1 (2.9)	1 (3.7)	3 (2.6)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 36/EOS	Yes	0	1 (2.8)	1 (2.9)	1 (3.7)	3 (2.6)
			Unknown	0	0	0	0	0
	Unintentional weight loss	Post-screening to Month 12	Yes	0	0	0	2 (7.4)	2 (1.8)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 24	Yes	0	0	0	2 (7.4)	2 (1.8)
			Unknown	0	0	0	0	0

				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
Body System	**Medical Event**	**Interval**	**Event Present?**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
		Post-screening to Month 36/EOS	Yes	0	0	0	2 (7.4)	2 (1.8)
			Unknown	0	0	0	0	0
Genitourinary/Renal/ Reproductive	Kidney stones	Post-screening to Month 12	Yes	0	0	2 (5.9)	1 (3.7)	3 (2.6)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 24	Yes	0	0	2 (5.9)	1 (3.7)	3 (2.6)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 36/EOS	Yes	0	0	2 (5.9)	2 (7.4)	4 (3.5)
			Unknown	0	0	0	0	0
	Recurrent urinary tract infections	Post-screening to Month 12	Yes	0	0	1 (2.9)	1 (3.7)	2 (1.8)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 24	Yes	0	0	1 (2.9)	1 (3.7)	2 (1.8)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 36/EOS	Yes	0	0	1 (2.9)	1 (3.7)	2 (1.8)
			Unknown	0	0	0	0	0
Musculoskeletal	Chronic limb swelling - lower	Post-screening to Month 12	Yes	0	1 (2.8)	1 (2.9)	0	2 (1.8)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 24	Yes	0	1 (2.8)	1 (2.9)	0	2 (1.8)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 36/EOS	Yes	0	1 (2.8)	1 (2.9)	1 (3.7)	3 (2.6)
			Unknown	0	0	0	0	0
	Chronic limb swelling - upper	Post-screening to Month 12	Yes	0	0	0	2 (7.4)	2 (1.8)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 24	Yes	0	0	0	2 (7.4)	2 (1.8)
			Unknown	0	0	0	0	0

				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
Body System	**Medical Event**	**Interval**	**Event Present?**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
		Post-screening to Month 36/EOS	Yes	0	0	0	2 (7.4)	2 (1.8)
			Unknown	0	0	0	0	0
	Fractures	Post-screening to Month 12	Yes	4 (23.5)	1 (2.8)	2 (5.9)	0	7 (6.1)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 24	Yes	5 (29.4)	2 (5.6)	2 (5.9)	0	9 (7.9)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 36/EOS	Yes	5 (29.4)	2 (5.6)	2 (5.9)	0	9 (7.9)
			Unknown	0	0	0	0	0
	Osteoarthritis	Post-screening to Month 12	Yes	0	0	0	0	0
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 24	Yes	0	0	0	2 (7.4)	2 (1.8)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 36/EOS	Yes	0	0	0	3 (11.1)	3 (2.6)
			Unknown	0	0	0	0	0
	Osteoporosis	Post-screening to Month 12	Yes	0	0	0	0	0
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 24	Yes	0	0	0	0	0
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 36/EOS	Yes	0	0	0	1 (3.7)	1 (0.9)0
			Unknown	0	0	0	0	0
Neurologic	Cognitive impairment	Post-screening to Month 12	Yes	0	0	0	0	0
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 24	Yes	0	0	0	1 (3.7)	1 (0.9)
			Unknown	0	0	0	0	0

Body System	Medical Event	Interval	Event Present?	Age range (y) 2 to <8 N=17 n (%)	8 to <15 N=36 n (%)	15 to <25 N=34 n (%)	25 to ≤65 N=27 n (%)	Total N=114 n (%)
		Post-screening to Month 36/EOS	Yes	0	0	0	1 (3.7)	1 (0.9)
			Unknown	0	0	0	0	0
	Peripheral neuropathy	Post-screening to Month 12	Yes	0	0	0	0	0
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 24	Yes	0	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 36/EOS	Yes	0	0	2 (5.9)	0	2 (1.8)
			Unknown	0	0	0	0	0
Psychiatric	Depression	Post-screening to Month 12	Yes	0	0	2 (5.9)	1 (3.7)	3 (2.6)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 24	Yes	0	1 (2.8)	2 (5.9)	2 (7.4)	5 (4.4)
			Unknown	0	0	0	0	0
		Post-screening to Month 36/EOS	Yes	0	1 (2.8)	2 (5.9)	2 (7.4)	5 (4.4)
			Unknown	0	0	0	0	0

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 47
Note 1: Unique subjects who experienced at least one new-onset event during post screening visits through Month 12 (through Month 24 and through Month 36). Note 2: Percentage is based on number of subjects in each age group (%= n/N × 100).
EOS= end of study

追跡調査期間中に、事前に規定した新規の医学的事象のうち、肺活量低下、難聴、骨折、変形性関節症の事象が 1 つ以上の年齢カテゴリーで 3 例以上に発現した。また、骨折、難聴、肺活量低下、うつ病、腎結石及び開口障害は、全体で 4 例以上に発現した。

事前に規定した新規の医学的事象のうち、喘息、心不全、肺炎、甲状腺機能障害、肝硬変、肝炎、炎症性腸疾患、消化性潰瘍疾患、腎機能障害、脳血管発作／脳卒中、痙攣発作の事象を発現した被験者はいなかった。

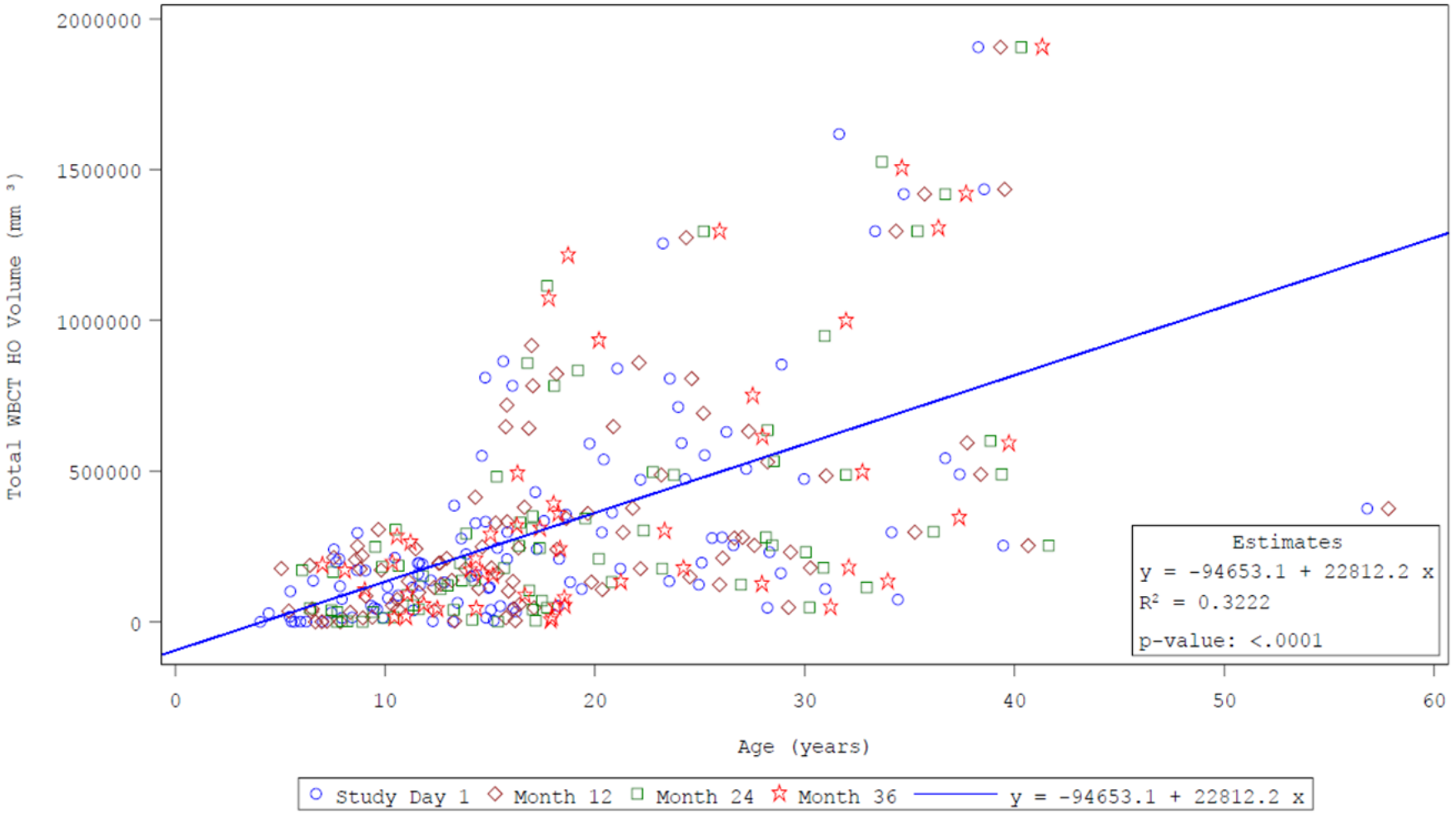
新規に発現した医学的事象のほとんどは軽度又は中等度であり、そのほとんどは追跡調査開始後 12 ヵ月以内に報告された。重度の新規に発現した医学的事象は 14 例で 22 件報告された。FOP と関連があるかもしれないとみなされた重度の新規に発現した医学的事象には、慢性四肢腫脹（1 件）、うつ病（1 件）、フレアアップ（3 件）、開口障害（3 件）、難聴（1 件）、肺炎（同一被験者に 2 件）、肺活量低下（2 件）、呼吸不全（1 件）、胸郭拡張性低下（1 件）、気管切開（1 件）及び三叉神経痛（1 件）があった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Listing 16.2.19.1、Listing 16.2.19.2、Listing 16.2.19.4、Listing 16.2.19.6、Listing 16.2.19.7）。

新たに発現した医学的事象のほとんどは、治験責任医師により FOP と関連がある又は関連があるかもしれないと判断された。

16.2.3.3　WBCT による HO 容積

低線量 WBCT（頭部を除く）で測定した WBCT による総 HO 容積と各来院時の年齢の関係（Study Day 1 と Month 12、24 及び 36 を併合）を疾患進行解析対象集団（PAS）について図 2.7.6.16-2 に示す。

図 2.7.6.16-2　　PVO-1A-001 試験：年 1 回の来院別の WBCT による総 HO 容積と年齢の関係 - 全体（疾患進行解析対象集団）



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Figure 11
HO=heterotopic ossification; WBCT=whole body computed tomography

全ての来院を通じて、年齢別の WBCT による HO 容積の横断的分析は、高年齢の被験者で全身の総 HO 容積が大きいことを示している。線形回帰モデルに基づくと、全身の総 HO 容積の年間増加量は 22,812.2 mm^3 と推定される。WBCT による上肢の HO 容積及び WBCT による可動性に関わる（下肢の）HO 容積を用いた場合、全ての来院を通じて年齢別のデータは同程度であった。

Study Day 1 及び年 1 回の全ての来院時の HO 容積を PAS について表 2.7.6.16-17 に要約する。新規 HO は WBCT による新規 HO の総容積が 0 を超えるもの、新規 HO なしは WBCT による新規 HO の総容積が 0 以下のものと定義する。

表 2.7.6.16-17　　PVO-1A-001 試験：年 1 回の来院別の WBCT による HO 容積の要約（疾患進行解析対象集団）

Visit	Parameter	Observed Value/Change	Statistic	Age range (y) 2 to <8 N=17	8 to <15 N=36	15 to <25 N=32	25 to ≤65 N=25	Total N=110
Study Day 1	WBCT HO Volume (mm^3)	Observed	n	17	36	32	24	109
			Mean (SD)	68807 (83172)	169612 (162401)	369179 (306827)	594970 (535908)	306135 (364077)
			Median (min, max)	28770 (0, 240330)	134290 (480, 810210)	297100 (3960, 1255360)	424695 (46820, 1906210)	194330 (0, 1906210)
Month 12	Total WBCT HO Status	New HO	n (%)	13 (76.5)	19 (63.3)	16 (61.5)	8 (42.1)	56 (60.9)
		No New HO	n (%)	4 (23.5)	11 (36.7)	10 (38.5)	11 (57.9)	36 (39.1)
	WBCT HO Volume (mm^3)	Observed	n	17	30	26	19	92
			Mean (SD)	98524 (94879)	190694 (167611)	423571 (338871)	589138 (524132)	321763 (359560)
			Median (min, max)	42770 (0, 251415)	149070 (2780, 718910)	351253 (3960, 1274430)	375550 (47910, 1906210)	208313 (0, 1906210)
		Change	n	17	30	26	19	92
			Mean (SD)	29716 (46977)	8701 (29344)	46848 (102347)	6412 (12971)	22892 (62203)
			Median (min, max)	10030 (0, 176790)	1075 (-91300, 96460)	4450 (-1550, 391730)	0 (0, 51095)	1750 (-91300, 391730)
Month 24	Total WBCT HO Status	New HO	n (%)	10 (76.9)	19 (79.2)	11 (64.7)	9 (50.0)	49 (68.1)
		No New HO	n (%)	3 (23.1)	5 (20.8)	6 (35.3)	9 (50.0)	23 (31.9)
	Total WBCT HO volume (mm^3)	Observed	n	13	24	17	18	72
			Mean (SD)	71846 (86804)	197783 (188465)	394362 (391761)	638845 (549409)	331724 (403637)
			Median (min, max)	32540 (0, 248470)	144775 (480, 858350)	244930 (4185, 1295230)	488665 (47910, 1906210)	184435(0, 1906210)
		Change	n	13	24	17	18	72
			Mean (SD)	32725(48430)	30349 (47491)	51660 (112054)	7288 (35086)	30044 (67051)
			Median (min, max)	15770 (0, 171000)	12755 (-8470, 193660)	670 (0, 403850)	545 (-91790, 94715)	4675 (-91790, 403850)
Month 36/ EOS[1]	Total WBCT HO Status	New HO	n (%)	7 (87.5)	14 (87.5)	12 (80.0)	8 (72.7)	41 (82.0)
		No New HO	n (%)	1 (12.5)	2 (12.5)	3 (20.0)	3 (27.3)	9 (18.0)

Visit	Parameter	Observed Value/Change	Statistic	Age range (y) 2 to <8 N=17	8 to <15 N=36	15 to <25 N=32	25 to ≤65 N=25	Total N=110
	Total WBCT HO volume (mm^3)	Observed	n	8	16	15	11	50
			Mean (SD)	162591 (90437)	255205 (262734)	403280 (443491)	811379 (643106)	407167 (465715)
			Median (min, max)	177640 (13060, 282150)	188895 (13160, 1071910)	176560 (4220, 1295230)	591300 (47910, 1906210)	200960 (4220, 1906210)
		Change	n	8	16	15	11	50
			Mean (SD)	69305 (60152)	74952 (102551)	77515 (149182)	18313 (59962)	62357 (106744)
			Median (min, max)	72335 (0, 103100)	20300 (-390, 274800)	8435 (0, 502450)	17860 (-113340, 143870)	22223(-113340, 502450)
Study Day 1	Upper Extremity WBCT HO Volume (mm^3)	Observed	n	17	36	32	24	109
			Mean (SD)	63150 (73740)	136412 (144550)	182425 (135224)	237444 (143095)	160740 (142582)
			Median (min, max)	27580 (0, 209570)	122970 (0, 787970)	190715 (2820, 578800)	208235 (33720, 510450)	150020 (0, 787970)
Month 12	Upper Extremity WBCT HO Status	New HO	n (%)	13 (76.5)	16 (53.3)	13 (50)	4 (21.1)	46 (50)
		No New HO	n (%)	4 (23.5)	14 (46.7)	13 (50)	15 (78.9)	46 (50)
	Upper Extremity WBCT HO Volume (mm^3)	Observed	n	17	30	26	19	92
			Mean (SD)	91525 (86294)	149157 (141238)	184741 (143089)	231490 (132278)	165567 (137396)
			Median (min, max)	41510 (0, 220655)	133978 (320, 696670)	191790 (2820, 635130)	208065 (34810, 510450)	164628 (0, 696670)
		Change	n	17	30	26	19	92
			Mean (SD)	28375 (45830)	4595 (23748)	7314 (13562)	2954 (7115)	9419 (26351)
			Median (min, max)	8370 (0, 173190)	390 (-91300, 47440)	1075 (-5020, 56330)	0 (-920, 22995)	75 (-91300, 173190)
Month 24	Upper Extremity WBCT HO Status	New HO	n (%)	10 (76.9)	18 (75.0)	8 (47.1)	8 (44.4)	44 (61.1)
		No New HO	n (%)	3 (23.1)	6 (25.0)	9 (52.9)	10 (55.6)	28 (38.9)
	Upper Extremity WBCT HO Volume (mm^3)	Observed	n	13	24	17	18	72
			Mean (SD)	65201 (75454)	147359 (176983)	151561 (109911)	250510 (140331)	159305 (149465)
			Median	32100 (0, 186830)	122675 (0, 836110)	160930 (2820,	210935 (34810,	150345 (0, 836110)

Visit	Parameter	Observed Value/Change	Statistic	Age range (y) 2 to <8 N=17	8 to <15 N=36	15 to <25 N=32	25 to ≤65 N=25	Total N=110
			(min, max)			357850)	520210)	
		Change	n	13	24	17	18	72
			Mean (SD)	27960 (46883)	13594 (17298)	12479 (20380)	3512 (7026)	13404 (25252)
			Median	5160 (0, 166065)	6040 (0, 60640)	0 (0-530, 58850)	0 (0, 25460)	1630 (-530,
			(min, max)					166065)
Month	Upper Extremity	New HO	n (%)	7 (87.5)	13 (81.3)	9 (60.0)	7 (63.6)	36 (72.0)
36/ EOS[1]	WBCT HO Status	No New HO	n (%)	1 (12.5)	3 (18.8)	6 (40.0)	4 (36.4)	14 (28.0)
	Upper Extremity	Observed	n	8	16	15	11	50
	WBCT HO Volume		Mean (SD)	146969 (73809)	206731 (253903)	154336 (112669)	260599 (166014)	193301 (177920)
	(mm^3)		Median	166580 (13060,	149820 (2570,	158860 (2820,	242510 (34810,	163703 (2570,
			(min, max)	230860)	1049670)	357850)	520210)	1049670)
		Change	n	8	16	15	11	50
			Mean (SD)	60320 (57936)	45135 (83568)	19137 (40004)	5342 (6562)	31011 (58990)
			Median	47480 (0, 177160)	10825 (-890,	4010 (0, 156560)	1090 (0, 17860)	8625 (-890,
			(min, max)		261700)			261700)
Study Day 1	Mobility WBCT HO	Observed	n	17	36	32	24	109
	Volume (mm^3)		Mean (SD)	5657 (11702)	33200 (56516)	186753 (238826)	357526 (454834)	145396 (281532)
			Median	720 (0, 38800)	10290 (0, 232420)	80675 (60,	157610 (0,	22130 (0, 1567250)
			(min, max)			937380)	1567250)	
Month 12	Mobility WBCT HO	New HO	n (%)	6 (35.3)	15 (50.0)	11 (42.3)	4 (21.1)	36 (39.1)
	Status	No New HO	n (%)	11 (64.7)	15 (50.0)	15 (57.7)	15 (78.9)	56 (60.9)
	Mobility WBCT HO	Observed	n	17	30	26	19	92
	Volume (mm^3)		Mean (SD)	6999 (12956)	41537 (67337)	238830 (276248)	357648 (453686)	156195 (286479)
			Median	1190 (0, 46560)	14655 (0, 291620)	114460 (220,	170760 (4300,	26200 (0, 1567250)
			(min, max)			937380)	1567250)	
		Change	n	17	30	26	19	92
			Mean (SD)	1341 (2622)	4106 (11641)	39534 (98371)	3458 (11812)	13473 (54789)

Visit	Parameter	Observed Value/Change	Statistic	Age range (y) 2 to <8 N=17	8 to <15 N=36	15 to <25 N=32	25 to ≤65 N=25	Total N=110
			Median (min, max)	0 (-10, 7760)	45 (-10050, 59200)	0 (-20, 362060)	0 (0, 51095)	0 (-10050, 362060)
Month 24	Mobility WBCT HO Status	New HO	n (%)	7 (53.8)	14 (58.3)	8 (47.1)	5 (27.8)	34 (47.2)
		No New HO	n (%)	6 (46.2)	10 (41.7)	9 (52.9)	13 (72.2)	38 (52.8)
	Mobility WBCT HO Volume (mm^3)	Observed	n	13	24	17	18	72
			Mean (SD)	6645 (16772)	50424 (66099)	242801 (327879)	388335 (446579)	172420 (310658)
			Median (min, max)	1190 (0, 61640)	22560 (410, 218030)	33210 (880, 937380)	251930 (0, 1567250)	24730 (0, 1567250)
		Change	n	13	24	17	18	72
			Mean (SD)	4765 (12390)	16756 (40146)	39181 (97460)	3776 (33631)	16641 (56114)
			Median (min, max)	310 (0, 45350)	445 (-8730, 165700)	0 (0, 345890)	0 (-91790, 87605)	0 (-91790, 345890)
Month 36/ EOS[1]	Mobility WBCT HO Status	New HO	n (%)	5 (62.5)	12 (75.0)	9 (60.0)	5 (45.5)	31 (62.0)
		No New HO	n (%)	3 (37.5)	4 (25.0)	6 (40.0)	6 (54.5)	19 (38.0)
	Mobility WBCT HO Volume (mm^3)	Observed	n	8	16	15	11	50
			Mean (SD)	15623 (21990)	48474 (85766)	248944 (348429)	550780 (506802)	213866 (361431)
			Median (min, max)	8140 (0, 63460)	9528 (1240, 299170)	31710 (180, 937380)	348790 (10130, 1567250)	20210 (0, 1567250)
		Change	n	8	16	15	11	50
			Mean (SD)	8985 (15979)	29818 (69246)	58378 (118725)	12971 (57446)	31346 (81160)
			Median (min, max)	3005 (-410, 47170)	3215 (-40, 246840)	260 (0, 345890)	0 (-113340, 130280)	1308 (-113340, 345890)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 48
[1] Month 36 refers to unscheduled (end of study) visits for WBCT
Percentage is based on number of subjects in each age group with WBCT HO assessed.
Upper extremity WBCT HO volume includes the following regions: left/right arms, left/right chest, neck, shoulder, and mid torso. Mobility WBCT HO volume includes the following regions: left/right hips and left/right lower legs.
EOS=end of study; HO=heterotopic ossification; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; WBCT=whole body computed tomography

FOP が進行性であることから予測されるように、Day 1 の全身の平均 HO 容積は加齢とともに増大した。

Month 12 時点で、被験者の 60.9%に Day 1 と比較して新規 HO が認められた。Month 24 及び 36/EOS 時点で、Day 1 と比較して新規 HO が認められた被験者の割合は、それぞれ 68.1%及び 82.0%であった。年 1 回の各来院時に新規 HO 形成がみとめられた被験者の割合は、概して加齢とともに低下した。

Month 12 時点で、総 HO 容積のベースラインからの平均（SD）増加量は 22,892（62,203）mm^3 であった。これは、線形回帰モデルから推定される年間増加量 22,812 mm^3 とよく一致する（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Figure 11、Figure 14.2.10.1）。約 3 年間の平均変化量もモデルで予測されたものに近似しており、総 HO 容積の増加は試験期間中一定であることが示された。

一般に、全時点を通じて総 HO 容積の増加が最も大きかったのは中 2 つの年齢層であり、患者の生涯のどの時期に新規 HO が最もよく形成されるのかを示している。25 歳以上 65 歳以下の被験者では、年 1 回の来院時の全身の新規 HO 容積が最も少なかったが、約 50%に依然として新規 HO が認められた。これは、ベースライン時に既にかなりの容積の HO があったためと考えられる。

全ての年齢層及び全ての年 1 回の来院時点を通じて、上肢に新規 HO を形成した被験者の割合は、可動性に関わる新規 HO を形成した被験者の割合よりも高かった。

15 歳未満の被験者では、上肢における新規 HO 容積が最大であった。15 歳以上 25 歳未満の被験者及び 25 歳以上 65 歳以下の被験者では、ベースライン時に上肢の HO が多かったため、その後、上肢の HO はそれ以上形成されなかった。

下肢の新規 HO の大半は、中 2 つの年齢層（8 歳以上 15 歳未満、15 歳以上 25 歳未満）で形成された。

最終来院時の新規 HO の状態別の HO 容積を、PAS について表 2.7.6.16-18 に集計した。Day 1 に HO が認められた身体領域の数及び年 1 回の来院別の新規 HO が認められた身体領域の数を、PAS について表 2.7.6.16-19 に要約する。

表 2.7.6.16-18 PVO-1A-001 試験：最終来院時の WBCT による新規 HO の状態別の WBCT による総 HO 容積の要約（疾患進行解析対象集団）

Parameter	Visit	Observed Value/Change	Statistic	Age range (y) 2 to <8 N=17	8 to <15 N=36	15 to <25 N=32	25 to ≤65 N=25	Total N=110
Time to Last Visit for WBCT (months)			n	17	31	31	22	101
			Mean (SD)	27.8 (8.5)	27.3 (8.3)	23.4 (11.8)	27.6 (9.9)	26.2 (9.9)
			Median (min, max)	27.3 (11.8, 43.8)	25.7 (12.0, 41.7)	23.6 (3.9, 44.2)	29.8 (11.9, 38.9)	25.0 (3.9, 44.2)
Total HO Volume **(mm^3)**	Study Day 1	Observed	n	17	36	32	24	109
			Mean (SD)	68807 (83172)	169612 (162401)	369179 (306827)	594970 (535908)	306135 (364077)
			Median (min, max)	28770 (0, 240330)	134290 (480, 810210)	297100 (3960, 1255360)	424695 (46820, 1906210)	194330 (0, 1906210)
	Last visit	Observed	n	17	31	31	22	101
			Mean (SD)	110170 (98835)	227180 (217260)	429137 (356497)	631851 (539130)	357733 (385582)
			Median (min, max)	88960 (0, 282150)	178110 (480, 1071910)	343060 (4220, 1295230)	432390 (47910, 1906210)	231150 (0, 1906210)
		Change	n	17	31	31	22	101
			Mean (SD)	41363 (48290)	51042 (80003)	65421 (122363)	11279 (42406)	45280(87166)
			Median (min, max)	16530 (0, 171000)	15790 (-v, 274800)	8435 (-1550, 502450)	545 (-113340, 143870)	13410 (-113340, 502450)
Total HO Volume **(mm^3)** New HO[1]	Study Day 1	Observed	n	14	26	23	11	74
			Mean (SD)	82596 (85703)	196037 (178416)	372766 (323865)	464878 (370199)	269467 (283420)
			Median (min, max)	53015 (0, 240330)	144400 (2210, 810210)	334930 (3960, 1255360)	473840 (46820, 1295780)	166560 (0, 1295780)
	Last visit	Observed	n	14	26	23	11	74
			Mean (SD)	133650 (95132)	257235 (223134)	461010(378243)	497740 (383849)	332941(317617)
			Median (min, max)	136090 (2110, 282150)	196500(6640, 1071910)	379990 (4220, 1295230)	495905 (47910, 1305540.0)	216190(2110, 1305540)
		Change	n	14	26	23	11	74
			Mean (SD)	50226 (48894)	61199 (83745)	88244 (135303)	32862 (39796)	63473 (94783)
			Median (min, max)	32035 (1350, 171000)	25840 (630, 274800)	26190 (120, 502450)	22065 (1090, 143870)	24415 (120, 502450)

Parameter	Visit	Observed Value/Change	Statistic	Age range (y)				Total N=110
				2 to <8 N=17	8 to <15 N=36	15 to <25 N=32	25 to ≤65 N=25	
Total HO Volume	Study Day 1	Observed	n	3	5	8	11	27
(mm^3)			Mean (SD)	4457 (7452)	72664 (81078)	337700 (286351)	776265 (664373)	430267 (540052)
No New HO[1]			Median (min, max)	310 (0, 13060)	41690 (480, 276320)	224680 (108740, 806860)	375550 (231150, 1906210)	240620(0, 1906210)
	Last visit	Observed	n	3	5	8	11	27
			Mean (SD)	4457 (7452)	70892 (80199)	337504 (286524)	765962 (650753)	425683 (531069)
			Median (min, max)	310 (0, 13060)	41690 (480, 195420)	224680 (107190, 806840)	375550 (231150, 1906210)	240620 (0, 1906210)
		Change	n	3	5	8	11	27
			Mean (SD)	0 (0)	-1772 (3748)	-196 (547)	-10304 (34173)	-4584 (21797)
			Median (min, max)	0 (0, 0)	0 (-8470, 0)	0 (-1550, 0)	0 (-113340, 0)	0 (-113340, 0)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 49
[1] Includes subjects with new HO or no new HO at annual visits.
HO=heterotopic ossification; max=maximum; min=minimum; NA=not applicable; SD=standard deviation; WBCT=whole body computed tomography

表 2.7.6.16-19　PVO-1A-001 試験：ベースライン時に HO が認められた身体領域の数及び年 1 回の来院別の WBCT による新規 HO が認められた身体領域の数（疾患進行解析対象集団）

			Age range (y)				
Visit	**Parameter**	**Statistic**	**2 to <8 N=17**	**8 to <15 N=36**	**15 to <25 N=32**	**25 to ≤65 N=25**	**Total N=110**
Study Day 1	Number of Regions with HO	n	17	36	32	24	109
		Mean (SD)	4.2 (2.6)	6.0 (1.8)	7.1 (1.9)	7.8 (1.6)	6.4 (2.2)
		Median (min, max)	5.0 (0, 7)	6.0 (1, 9)	7.0 (3, 9)	8.5 (3, 9)	7.0 (0, 9)
Month 12	Number of Regions with HO	n	17	30	26	19	92
		Mean (SD)	4.8 (2.5)	6.3 (1.5)	7.4 (1.7)	8.1 (1.2)	6.7 (2.1)
		Median (min, max)	6.0 (0, 8)	6.0 (4, 9)	8.0 (3, 9)	9.0 (5, 9)	7.0 (0, 9)
	Number of regions with new HO	n	17	30	26	19	92
		Mean (SD)	2.4 (2.0)	1.6 (1.63)	1.4 (1.5)	0.7 (1.0)	1.5 (1.63)
		Median (min, max)	2.0 (0, 6)	1.0 (0, 6)	1.0 (0, 5)	0.0 (0, 3)	1.0 (0, 6)
	Number of regions with new HO in those subjects with overall new HO	n	13	21	16	8	58
		Mean (SD)	3.1 (1.8)	2.3 (1.5)	2.3 (1.3)	1.6 (0.7)	2.4 (1.5)
		Median (min, max)	2.0 (1, 6)	2.0 (1, 6)	2.0 (1, 5)	1.5 (1, 3)	2.0 (1, 6)
Month 24	Number of Regions with HO	n	13	24	17	18	72
		Mean (SD)	4.4 (2.7)	6.3 (1.8)	7.3 (1.7)	7.9 (1.7)	6.6 (2.3)
		Median (min, max)	4.0 (0, 8)	6.5 (1, 9)	7.0 (4, 9)	9.0 (3, 9)	7.0 (0, 9)
	Number of regions with new HO	n	13	24	17	18	72
		Mean (SD)	2.7 (2.4)	2.1 (1.6)	1.6 (1.9)	0.9 (1.1)	1.8 (1.8)
		Median (min, max)	2.0 (0, 7)	2.0 (0, 7)	1.0 (0, 6)	0.5 (0, 3)	2.0 (0, 7)
	Number of regions with new HO in those subjects with overall new HO	n	10	20	11	9	50
		Mean (SD)	3.5 (2.1)	2.5 (1.4)	2.5 (1.8)	1.9 (0.8)	2.6 (1.6)
		Median (min, max)	3.5 (1, 7)	2.0 (1, 4)	2.0 (1, 6)	2.0 (1, 3)	2.0 (1, 7)

Visit	Parameter	Statistic	Age range (y) 2 to <8 N=17	8 to <15 N=36	15 to <25 N=32	25 to ≤65 N=25	Total N=110
Month 36/ EOS[1]	Number of Regions with HO	n	8	16	15	11	50
		Mean (SD)	5.9 (1.6)	6.3 (1.5)	7.2 (1.7)	7.9 (1.8)	6.9 (1.8)
		Median (min, max)	6.0 (3, 8)	6.5 (4, 8)	7.0 (4, 9)	9.0 (4, 9)	7.0 (3, 9)
	Number of regions with new HO	n	8	16	15	11	50
		Mean (SD)	3.9 (2.5)	2.8 (1.7)	2.4 (2.1)	1.5 (1.1)	2.6 (2.0)
		Median (min, max)	3.0 (0, 7)	3.0 (0, 6)	2.0 (0, 6)	2.0 (0, 3)	2.0 (0, 7)
	Number of regions with new HO in those subjects with overall new HO	n	7	15	12	8	42
		Mean (SD)	4.4 (2.2)	3.0 (1.6)	3.0 (1.9)	2.0 (0.8)	3.0 (1.8)
		Median (min, max)	3.0 (2, 7)	3.0 (1, 6)	3.0 (1, 6)	2.0 (1, 3)	3.0 (1, 7)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 50
[1] Month 36 refers to unscheduled (end-of-study) visits for WBCT.
EOS=end of study; HO=heterotopic ossification; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; WBCT=whole body computed tomography

Day 1 に、HO を伴う身体領域数の平均値（SD）は加齢とともに増加し、2 歳以上 8 歳未満では 4.2（2.6）、25 歳以上 65 歳以下では 7.8（1.6）であった。ベースライン後の全ての時点において、新規 HO が認められた領域数及び全身で新規 HO が認められた被験者における新規 HO が認められた領域数は、2 歳以上 8 歳未満で他の 3 つの高年齢側の年齢層と比較して最も多かった。

16.2.3.4　その他の評価項目

Month 12、24、36/EOS の CAJIS 総スコアの平均値は、Day 1 に比べてそれぞれ 0.6、0.9、1.6 単位悪化したが、年齢カテゴリー間で明らかな差は認められなかった。これは年間 0.45 単位～0.60 単位の増加に相当し、線形回帰モデルから推定される CAJIS 総スコアの年間増加 0.49 単位とほぼ等しい。Day 1 から最終来院時の CAJIS 総スコアの平均（SD）変化量は、新規 HO を伴う被験者［1.1（2.5）］と新規 HO を伴わない被験者［0.7（3.1）］で同程度であった。

Month 12、24、36/EOS の FOP-PFQ スコアの最悪総スコアに対する割合の平均値は、Day 1 に比べてそれぞれ 4.4%、4.5%、7.3%悪化したが、年齢カテゴリー間で明らかな差は認められなかった。これらの値は年間変化率の推定値 1.3%よりも大きいが、中央値（3.7%、2.7%、4.0%）を用いて評価すると、変化率が年間変化率の推定値により近くなる。Day 1 から最終来院時の FOP-PFQ スコアの最悪総スコアに対する割合の平均（SD）変化量は、新規 HO を伴う被験者［6.5%（14.1%）］で新規 HO を伴わない被験者［5.0%（10.1%）］よりもわずかに高かった。

PROMIS Global Health T-score の Study Day 1 からの平均変化量は、Month 12、24 及び 36/EOS 時点で、ノーム値からの 1SD 未満であった。最終来院時の PROMIS Global Health T-score に新規 HO の有無別で顕著な差はなかった。

一般に、全ての関節の関節可動域（正常な可動域に対する割合として表す）は経時的にわずかに悪化し、全ての年齢層を通じて、さまざまな関節領域間で変化量にある程度のばらつきが認められた。

16.2.4　評価項目間の関係

総 HO 容積が増加すると、CAJIS 総スコアは悪化した。線形回帰分析では、HO 容積が 10 万 mm^3 増加するごとに CAJIS 総スコアが 1.1 ポイント増加することが示された（P＜0.0001）。HO 容積は CAJIS 総スコアのばらつきの 39.1%を説明し、HO 容積の重要性を示すとともに、CAJIS で評価した身体機能の低下には他の変数も寄与することが示された。

特定の身体領域の CAJIS スコア（0、1、2）別に HO 容積を分析した結果、関節特異的 CAJIS スコアが悪いほど、その関節部位の平均 HO 容積が大きく、CAJIS スコアが 2（完全に強直）の場合に、最も HO 容積が大きいことが明らかとなった。

特定の身体領域の関節可動域（正常な可動域に対する割合として表す）別に HO 容積を分析した結果、全ての身体領域を通じて、可動域が悪いほど平均 HO 容積が大きくなることが明らかとなった。

CAJIS スコアと被験者の ADL 及び歩行との間には明確な関係があり、CAJIS 総スコアが高いほど、ADL の自己報告及び歩行状態が悪化する。

総 HO 容積が増加すると、FOP-PFQ 総スコアは悪化した。線形回帰分析では、HO 容積が 10 万 mm^3 増加するごとに、FOP-PFQ スコアの最悪総スコアに対する割合が 4.0%増加すると推定される（$p<0.0001$）。HO 容積は FOP-PFQ スコアの最悪総スコアに対する割合のばらつきの 27.9%を説明し、HO 容積の重要性を示すとともに、FOP-PFQ で評価した身体機能の低下には他の変数も寄与することが示された。

CAJIS を用いて治験責任医師が評価した身体機能は、FOP-PFQ を用いて被験者が報告した機能障害と高い相関を示した。

バイオマーカーは経時的に大きな変化を示さず、WBCT による新規 HO の状態による差も示さなかった。

16.3 安全性

本試験は、活動性フレアアップ期間中に最長 3 年間にわたり FOP 患者の健康状態をモニタリングした非介入観察試験であった。その評価の多くが治験薬の安全性評価にも用いられるため、「安全性評価」として収集した。標準治療を受ける FOP 患者におけるこれらのパラメータの変化を記録することにより、潜在的な健康問題を正常な健康集団と比べて評価することができる。これらの所見は、HO 形成に直接的又は間接的に関連する場合としない場合がある。

試験参加に起因する有害事象が 14 例に 26 件発現した。ほとんどの有害事象が採血時に発現したが、肺機能検査や実施医療機関への来院との関連もあった。

試験実施中に行われた処置により死亡した被験者はいなかった。1 例が心停止により死亡したが、試験参加との関連はなかった。

ベースライン時の臨床検査パラメータ及びバイタルサインは、概して各年齢区分の基準範囲内であった。生化学検査、脂質検査及び血液学的検査の値は、年 1 回の来院又はフレアアップ来院全体で臨床的に意味のある変化は認められなかった。

肺機能検査では、低い年齢層（2 歳以上 15 歳未満）で中等度の可動制限の所見が認められたが、高い年齢層（15 歳以上 65 歳以下）でより重度の可動制限の所見が認められたことが示された。このことは、FOP 患者の年齢が上がるにつれて拘束性肺疾患が悪化することと矛盾しない。36 ヵ月間にわたり、肺機能検査結果に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

ベースライン時に被験者の 66.1%に ECG 異常が認められ、主なものは伝導異常（45.5%）及び調律異常（23.2%）であった。ベースライン時に指摘された伝導異常の発現割合が最も高かったのは特に低い年齢層（2 歳以上 8 歳未満）（80.0%）であった。年 1 回の来院又はフレアアップ来院全体で異常が増加しなかったことから、心臓に関する異常値の経時的変化もフレアアップ期間中の変化もほとんどないことが示された。

被験者の 16%がベースライン時に自殺念慮を訴え、タイプ 1/2 の観念的な念慮（4.3%）からタイプ 3～5 の具体的自殺念慮（2.1%～3.2%）まで認められた。Month 12、24 及び 36 には、被験者の最大 7.5%がタイプ 1 の自殺念慮、最大 3.0%がタイプ 2 の自殺念慮、最大 1.5%がタイプ 3 の自殺念慮を報告した。ベースライン後にタイプ 4 若しくはタイプ 5 の自殺念慮、又は自殺行動を報告した被験者はいなかった。

Day 1 の小児被験者の身長の Z スコアの平均値（SD）は、概ね一般集団の 2 SD 以内であったが、ばらつきが大きかった。Month 12、24 及び 36/EOS 時には、身長の Z スコアが Day 1 の値よりも減少した。Month 36/EOS 時に減少量の平均値（SD）が最も小さかったのは 2 歳以上 8 歳未満の被験者［−0.09（0.73）］であり、最も大きかったのは 15 歳以上 25 歳未満の 1 例（−0.96）であった。青年期の身長の Z スコアが減少するというこの顕著な傾向は、正確な測定値を得ることが困難であることだけでなく、思春期に脊柱後弯症や脊柱側弯症の悪化傾向がみられることによる可能性が高い。

試験期間中のいずれかの時点で成長速度の最悪値（4 cm/年未満）が認められた被験者の割合は、8/10 歳未満、8/10 歳以上 14 歳未満及び 14 歳以上 18 歳未満の年齢層でそれぞれ 40.9%、64.7%及び 85.7%であった。試験期間中のいずれかの時点で成長速度の最悪値（5 cm/年超）が認められた被験者の割合は、8/10 歳未満、8/10 歳以上 14 歳未満及び 14 歳以上 18 歳未満の年齢層でそれぞれ 40.9%、11.8%及び 4.8%であった。このことから、一部の FOP 患者は小児早期に成長が緩徐で、これが青年中期に悪化する可能性があることが示唆された。また、個々の成長速度曲線に認められたばらつきは、FOP 患者の身長の測定が困難であることを反映している可能性が高い。負の成長は、測定誤差に起因する場合もあれば、脊柱後弯症や脊柱側弯症などの脊柱変形に関連した見かけの身長の減少に起因する場合もある。

代表的な成長途上の小児の膝高の正常範囲に関する基準データが少ないため、膝高の Z スコアに関するデータを示すことはできない。しかし、プラトーに達する前の平均成長速度は約 2～2.5 cm/年であれば、正常範囲内とみなされる。ほとんどの被験者で膝高が概して増加し、特に大きく増加したのは 14 歳未満の男女の被験者であった。

大腿骨と脛骨の骨長の平均値は、概して女性被験者では 12 歳まで、男性被験者では 15 歳まで時間の経過とともに増加し、その後、青年後期で予想されるとおりプラトーに達した。

WBCT により特に高い頻度で認められた手／手首及び膝関節の骨端／骨端線異常は、ベースライン時に認められた高吸収の骨端線（被験者の 39.4%）であった。骨端異常はこれのみであり、その発現割合はベースラインから Month 12 及び Month 24 の評価までにわずかに増加した。データは十分でないものの、X 線画像で認められた唯一の異常も高吸収の骨端線であった。高吸収の骨端線は、骨端線がストレス要因に晒されたり、骨成長を阻害する治療に曝露したときに多い所見である。このような要因や治療が軽減されると、その後、高い割合で骨幹端に新たな骨が急速に高密度で沈着し、密な筋が形成される（そのため成長線と呼ばれる）。FOP 患者において高い割合で認められる高吸収の骨端線は、慢性疾患や治療の後遺症である可能性が高い。

低線量 WBCT（頭部を除く）画像では、股関節の虚血性骨壊死は確認されなかったが、変形性関節症に関連する可能性の高い、著しい構造異常が確認され、年齢層全体で発現割合が上昇した。ベースライン後の新たな所見は、ベースライン時に確認された異常との矛盾が認められなかった。

16.4 結論

FOP は進行性の消耗性疾患であり、可動性が大きく喪失し、早期死亡率が高く、現時点で疾患修飾薬は存在しない。この NHS では、標準治療を受けた FOP 患者を代表する集団を最長 3 年間追跡調査し、様々な指標全体での疾患の重症度や、年齢層全体での経時的な疾患進行を記録した。また、本試験は、フレアアップの特徴及び転帰、並びにフレアアップ後の新規 HO と機能的評価項目との関連性を慎重に記録した最初の試験でもある。重要なことは、全身の HO 量を慎重に評価することで、経時的な変化の検討が可能となり、また、この疾患特性と FOP で観察される機能障害との相関の検討が可能となることである。最終的結論として、データを治験実施計画書に基づき前向きに入手したこと、全世界の FOP 患者集団に対する本データセットの規模、本集団の被験者の年齢分布、FOP の標準治療を受けている被験者においてデータを同時期に収集したことを踏まえ、これらのデータは、FOP の潜在的な治療薬を評価する介入試験において、外部対照群として利用することを支持するものである。

16.5 叙述

該当なし

17　PVO-1A-301 試験

（評価資料：M5.3.5.1）

PVO-1A-301 試験の概要を表 2.7.6.17-1 に示す。

表 2.7.6.17-1　　PVO-1A-301 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）に対する経口パロバロテン投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相試験
開発の相	第 3 相
目的	主目的： • 成人及び小児の FOP 患者を対象として、低線量全身コンピュータ断層撮影（WBCT、頭部を除く）により評価された異所性骨化（HO）の軽減におけるパロバロテンの有効性を、治験依頼者の 24 ヵ月間の FOP の自然経過試験（NHS、PVO-1A-001 試験）の未投与群と比較評価する。 • 成人及び小児の FOP 患者におけるパロバロテンの安全性を評価する。 副次目的： • フレアアップの発現割合及びフレアアップを 1 件以上報告した被験者の割合に対するパロバロテンの有効性を評価する。 • FOP の Cumulative Analogue Joint Involvement Scale（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-Physical Function Questionnaire（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 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に対するパロバロテンの有効性を評価する。 • パロバロテンの薬物動態（PK）を評価する。 副次目的（パート B、24 ヵ月間の継続投与） • 成人及び小児の FOP 患者に継続してパロバロテンを投与し、長期的安全性をモニタリングする。 副次目的（パート C、骨格が未成熟な被験者を対象とした投与後追跡調査） • 骨格が未成熟な被験者を対象に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。
試験デザイン	本試験は、成人及び小児の FOP 患者を対象とした第 3 相、多施設共同、非盲検試験であり、パート A（本試験の主要部分、最長 24 ヵ月間）、パート B（24 ヵ月間の継続投与）及びパート C（骨格が未成熟な被験者を対象とした治験薬最終投与後最長 2 年間の追跡調査）の 3 つのパートで実施した。ここに示す試験デザインの情報は、治験実施計画書改訂第 5 版に基づくものである。 登録予定被験者は最大 110 例であった（R206H 変異を有し、パロバロテンの投与歴がない最大 99 例、及びその他の変異を有するか、第 2 相試験への参加歴がある最大 11 例）。 パート A への登録に適格な被験者は以下の通りであった。

項目	内容
	• NHS から移行した被験者、又は • R206H アクチビン A 受容体 I 型（ACVR1）変異又は進行性 HO との関連が報告されている他の FOP 変異を有する FOP と臨床的に診断されたその他の被験者（治験依頼者の他の試験への参加歴がない被験者）、又は • PVO-1A-202 試験又は PVO-1A-204 試験の被験者のうち、居住国に関する都合（第 2 相試験に参加するための移動距離が長いこと）により連続／フレアアップ時投与を受けられなかった被験者 パート A では、適格な被験者が既定のフレアアップに該当する徴候又は外傷性イベント（手術、筋肉内予防接種、歯科処置のための下顎ブロック、筋肉疲労、衝突・挫傷・転倒による鈍的筋外傷、インフルエンザ様ウイルス疾患など）を経験し、治験責任医師によって確認された場合には、最長 24 ヵ月間にわたってパロバロテンの連続投与及びフレアアップ時投与を行った。 パート B は、パロバロテンが市販化されるまで被験者全員にパロバロテンの連続／フレアアップ時投与を実施し、安全性の長期データを得ることを目的とした 24 ヵ月間の継続投与試験であった。 パート A/B の完了前に何らかの理由で治験薬の服用を中止した骨格が未成熟な被験者についてはパート C が追加された。パート C では、最終投与後最長 2 年間の追跡調査期間において年 1 回の来院を実施した。パート C では投与を行わなかった。被験者の骨格が未成熟である限りはパート C への参加が継続された。最長 2 年間のパート C の開始は、パート A 又はパート B において被験者が治験薬投与を中止した最後の日とした。ただし、本試験への最長参加期間はパート A、B 及び C の合計で 48 ヵ月を超えないものとした。骨格が未成熟な被験者の投与中断における長期的安全性をモニタリングするため、パート C の副次目的を追加した。 NHS に参加したパロバロテン未投与の被験者を PVO-1A-301 試験の比較対照とした。有効性は、HO の画像記録、身体機能／精神的健康、並びに機能障害及びフレアアップ症状の被験者報告アウトカムに基づき評価した。安全性は、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）、臨床検査及びバイタルサインのパラメータ、並びに骨の安全性に基づき評価した。パート C で得られた評価には、年 1 回の身長、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 線画像評価、低線量 WBCT 画像（頭部を除く）、有害事象、併用薬があった。 安全性及び画像検査以外の有効性評価項目の記述的解析［中間解析の治験総括報告書（iCSR）に記載］に加え、パート A では 3 回の早期有効性の中間解析及び 1 回の最終解析を（それぞれ DMC の指揮下で）行った。有効性の中間解析は、試験終了前に連続／フレアアップ時投与の有効性が十分に示されたか否かを評価するために実施した。 2 回目の中間解析（IA2）及び 3 回目の中間解析（IA3）で無益性解析を実施し、有効性のエビデンス不十分による試験中止の要否を評価した。 IA3 を有効性の最終解析とみなす。この中間解析に基づき、パート A について、2017 年 11 月 30 日（最初の被験者の登録）～データカットオフ日である 2020 年 2 月 28 日までに収集されたデータを示す iCSR を作成した。該当する場合、比較のために、36 ヵ月間の NHS の未投与群のデータを組み入れた。 本報告は、2017 年 11 月 30 日（最初の被験者の登録）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータベースロックまでに収集したデータに基づく、パート A、パート B 及びパート C の最終解析について示した治験総括報告書（CSR）を基に

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>した。有効性については、パート A の 3 回目の中間解析のほか、パート B 及びパート C を含めた追跡調査解析の一部を含める。安全性解析の最新情報を示し、得られた全ての安全性データを示す。</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>以下の被験者を対象とした。(1) 4 歳以上 (2) R206H^{ACVR1} 変異又は進行性 HO との関連が報告されている他の FOP 変異を有し、FOP と臨床的に診断されている (3) 登録時点を含め、過去 4 週間以内にフレアアップ症状が認められていない男性又は女性。
NHS、PVO-1A-202 試験又は PVO-1A-204 試験に参加した被験者、若しくは現時点で居住国に関する都合（第 2 相試験への参加に必要な移動距離が長いこと）によりパロバロテンの連続／フレアアップ時投与を受けることができない被験者は、PVO-1A-301 試験への参加が認められた。</td></tr>
<tr><td>被験者数（計画時及び解析時）</td><td>計画時：最大 110 例
解析時：107 例</td></tr>
<tr><td>治験薬、用量及び投与方法、ロット番号</td><td>パロバロテンの用法・用量は、下表の用量（連続投与）を 1 日 1 回投与し、フレアアップ発現時には下表の用量（フレアアップ時投与 1～4 週目）を 1 日 1 回 4 週間、その後下表の用量（フレアアップ時投与 5 週目以降）を 1 日 1 回 8 週間投与することとした。8 週間経過時点でフレアアップが持続している場合は、フレアアップが消失するまで 4 週間単位で投与を延長できることとした。
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th rowspan="2">連続投与</th><th colspan="2">フレアアップ時投与</th></tr>
<tr><th>1～4 週目</th><th>5 週目以降</th></tr>
<tr><td>成人及び骨格が成熟した小児</td><td>5 mg</td><td>20 mg</td><td>10 mg</td></tr>
<tr><td>骨格が未成熟の小児</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>体重 10 kg 以上 20 kg 未満</td><td>2.5 mg</td><td>10 mg</td><td>5 mg</td></tr>
<tr><td>体重 20 kg 以上 40 kg 未満</td><td>3 mg</td><td>12.5 mg</td><td>6 mg</td></tr>
<tr><td>体重 40 kg 以上 60 kg 未満</td><td>4 mg</td><td>15 mg</td><td>7.5 mg</td></tr>
<tr><td>体重 60 kg 以上</td><td>5 mg</td><td>20 mg</td><td>10 mg</td></tr>
</table>
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 1

パロバロテン硬カプセルのロット番号は以下のとおりである。
<table>
<tr><th>用量</th><th>カプセルのロット番号</th></tr>
<tr><td>1.5 mg</td><td>1707110, 1802045, 1805142</td></tr>
<tr><td>2.5 mg</td><td>1707112, 1802047, 1805144, 1810294</td></tr>
<tr><td>3 mg</td><td>1707114, 1712215, 1806147, 1903080</td></tr>
<tr><td>4 mg</td><td>1707116, 1712216, 1806148</td></tr>
<tr><td>5 mg</td><td>1707115, 1803066, 1806149, 1810297, 1903082, 1905164</td></tr>
<tr><td>10 mg</td><td>1707113, 1801006, 1808220, 1903083</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>最長 48 ヵ月間</td></tr>
<tr><td>対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：</td><td>該当せず。本試験は非盲検試験である。</td></tr>
</table>

項目	内容
評価項目	主要有効性評価項目 • 低線量 WBCT（頭部を除く）により評価された年換算新規 HO 容積 有効性の副次評価項目 • Month 12 の新規 HO を発現した被験者の割合（重要な副次評価項目） • Month 12 の新規 HO が認められた身体領域の数 • Month 12 のフレアアップを報告した被験者の割合 • Month 24 までの曝露期間（人・月）当たりのフレアアップの発現割合 探索的評価項目 • PVO-1A-301 試験及び NHS 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の Month 24 までの変化量 • PVO-1A-301 試験及び NHS における年齢に応じた FOP-PFQ フォームを用いた身体機能のベースラインから Month 24 までの変化量 • PVO-1A-301 試験及び NHS において、年齢に応じた PROMIS Global Health Scale フォームを用いた、15 歳以上の被験者の身体機能及び精神機能、及び 15 歳未満の被験者の精神機能のベースラインから Month 24 までの変化 • Month 12 及び 24 の壊滅的な新規 HO 形成（年換算新規 HO 容積が 50,000 mm^3 超、30,000 mm^3 超及び >100,000mm^3 ）の割合及び容積 安全性： 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（ECG）、バイタルサイン［体温、呼吸数、血圧、心拍数（HR）］、身体所見、体重／ボディ・マス・インデックス（BMI）、臨床検査パラメータ（血液学的検査、生化学的検査、尿検査）、妊娠の可能性がある女性を対象とした尿妊娠検査、併用薬の報告、膝高及び身長、X 線画像検査及び WBCT、聴力検査、並びに年齢に応じたコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）を含めた。 また、最終評価時に骨端線が未閉鎖であった 18 歳未満の被験者の評価には、骨端線及び骨年齢の評価のための膝関節（前後像）及び手／手関節（後前像）の X 線画像、並びに大腿骨遠位角を含めた。成長の評価には、標準的な測定法による身長及び膝高を用いた。これらの評価は Month 6、12、18、24、30、36、42、48 及び投与終了（EOT）時／試験終了時（EOS）に実施した。また、来院の合間にフレアアップが認められ、投与を行った場合には、Month 3、9、15、21、27、33、39 及び 45 にも評価を実施した。 さらに、骨端線が未閉鎖であった 18 歳未満の被験者を対象として、Month 6、12、18、24、36 及び 48 に、両側の手／手関節及び膝関節の骨端線並びに大腿骨及び脛骨の骨長について WBCT で評価した。これらをさらに解析して脚長差を評価した。これらの来院時には被験者全員を対象に両股関節のコンピュータ断層撮影（CT）を実施し、虚血性骨壊死（AVN）を示す所見を評価した。 脊椎の健康の評価は、PVO-1A-301 試験及び NHS の被験者で撮影した低線量 WBCT 画像を用いて実施した。WBCT 画像を用い、バイオメカニカルコンピューター断層撮影（BCT）により、椎骨の骨密度、骨強度、骨塩量及び骨折を分析した。 8 歳以上の被験者を対象に、年齢に応じた C-SSRS を用いて自殺念慮及び自殺行動について評価した。

項目	内容
	聴力は、年齢に応じた聴性行動反応聴力検査により評価した。 FOP の疾患特性及び進行を確認する 3 年間の縦断的非介入研究である NHS について、安全性パラメータを要約した。PVO-1A-301 試験のパロバロテン群の安全性データを、NHS の未投与群のデータ（該当する場合）と比較した。 薬物動態： PK 解析用の血液検体は、投与前及び投与 3、6、10 及び 24 時間後に採取した。また、連続投与時の最初の Month 3 の安全性評価時には、パロバロテン投与の PK パラメータも評価した。検体が採取できなかった場合は、その後の 3 ヵ月間の安全性評価の来院時の採取が可能であった。PK パラメータは投与の対象となった最初のフレアアップへの投与中にも追加で 2 回評価した。具体的には、試験 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中の血液検体を採取することとした。 遺伝子型判定： 新規被験者又はパロバロテンの過去の試験で過去に遺伝子型判定を受けたことがない被験者を対象に、スクリーニング／Day 1 に血液検体を採取し、中央遺伝子型判定機関で ACVR1 遺伝子コード領域の塩基配列を決定し、FOP 関連の ACVR1 遺伝子変異の有無を評価した。FOP との関連が知られている ACVR1 変異が認められなかった被験者は試験を中止した。
統計手法	**有効性：** パート A では、群逐次法を用いて有効性の中間解析を 3 回、最終解析を 1 回計画した。1 回目の中間解析（IA1）は約 35 例が 1 年間の追跡調査を完了した時点で、IA2 及び IA3 は、主要登録集団（主要 EP）に含めた被験者全員（R206H 変異を有するパロバロテン未投与の FOP 患者を含む）がそれぞれ 12 ヵ月間の追跡調査及びその後の 18 ヵ月間の追跡調査を完了した（WBCT データが得られた）時点で実施するよう計画した。 IA2 では無益性解析を実施し、有効性のエビデンス不十分による試験中止の要否を評価した。2020 年 1 月 15 日の IA2 DMC で、最初に PVO-1A-301 試験について無益性が宣言され、治験依頼者はパロバロテンの FOP プログラムの被験者全員に対し、治験実施計画書の規定に従い投与を中断した。事前に規定した無益性の境界を越えたことを DMC が治験依頼者に伝えた後、治験依頼者が全ての試験データに対して盲検解除を行った。盲検解除後、有効性の事後解析を行ったところ、被験者全体で臨床的に意義のあるパロバロテンのベネフィットが確認されたため、DMC は「骨格が成熟している 14 歳以上の小児に対しては、パロバロテンの投与を継続する」ことを勧告した。この年齢に関する勧告は、重篤な有害事象である骨端早期閉鎖（PPC）によるものであった。これらの事後解析の詳細は、統計解析計画書（SAP）第 1.1 版に記載した。 2020 年 5 月 26 日に DMC が IA3 の結果を評価したところ、IA2 の結果と一致する結論が得られ、パロバロテンの臨床的に意義のあるベネフィットが示された。IA3 解析では、パロバロテン群の総追跡調査期間が IA2 よりも 24%長かった。IA2 で既に無益性の境界を越えたため、成功又は無益性の閾値は意味がなくなったことから、有効性データのその後の解析にはいずれも、これらの閾値を適用しなかった。 主要有効性評価項目は、年換算新規 HO 容積（WBCT による評価）とした。年換算新規 HO 容積は、新規 HO が発現した全ての身体領域で HO 容

項目	内容
	積の増加量を合計することで算出される。ここで、各領域の HO 容積の増加量は、その領域における容積の増加量の平方根と定義する。 なお、2019 年 12 月 4 日に米国食品医薬品局（FDA）が課した PPC による部分的クリニカルホールドに基づく 14 歳未満の被験者における長期投与中断、及び IA2 での無益性の境界を越えたことによる 2020 年 1 月 24 日の残りの被験者における投与中断に対処するため、特に明記しない限り、全ての有効性評価項目の解析には、これらの中断時又はその前に収集した評価を含めた。 事前に規定した有効性の主要解析では、ベイズ複合ポアソン（以下、「ベイズ」）モデルを用いた。このモデルでは、新規 HO 容積を新規 HO が認められた身体領域数と新規 HO が認められた身体領域の新規 HO 容積の複合分布としてモデル化が可能であると仮定した。主要解析に用いたモデルは、領域ごとの新規 HO 容積の平方根変換をすることとし、新規 HO 容積を負の値としない必要がある（骨リモデリング又は測定値のばらつきによってとり得る負の値は 0 として扱う）。被験者の性別及び画像検査時の年齢区分（18 歳未満、18 歳以上）に基づく新規 HO の発現割合の差を調整するため、新規 HO が認められた身体領域数の解析には、主要解析に用いた共変量を組み入れる。 しかしながら、最も適切な解析法として治験依頼者が考える方法は、治験実施計画書改訂第 1 版で平方根変換を適用するベイズ解析に変更する前の、治験実施計画書初版に規定された当初の有効性の主要解析である、平方根変換を適用しない、より単純な重み付き線形混合効果（wLME）解析である。平方根変換を適用すると、2 群間の評価スケジュールの相違のために、ベイズ解析がパロバロテンに不利になるようなバイアスが生じることが明らかになっている。平方根変換を適用しない場合でも、ベイズ解析における有効性の総合評価にはバイアスがないことがシミュレーションにより示されていると同時に、この値は 2 つのパラメータの積であることから、各パラメータの推定値にはバイアスがあるものの、逆の方向のバイアスであるために相殺される。平方根変換を適用しない wLME 解析には、経時的に HO 容積が減少した場合を含め、報告された通りの年換算新規 HO 容積を反映しているという、さらなる利点がある。 平方根変換を適用しないベイズ法及び平方根変換を適用しない wLME 法により有効性の一貫したエビデンスが得られたこと、並びに wLME がより単純であることに注目し、PVO-1A-301 試験と NHS に登録された被験者間の差に対する有効性シグナルの頑健性、PVO-1A-301 試験と NHS との間の追跡調査期間の差の影響、PVO-1A-301 試験の欠測データの影響、事後解析として wLME を選択したことに対する有効性シグナルの頑健性、PVO-1A-301 試験と NHS との間の WBCT 来院スケジュールの差の影響、並びに PVO-1A-301 試験及び NHS における年換算新規 HO 容積の外れ値の影響を検討するために、IA3 に用いたデータについて両方法による感度分析を実施した。 上記と同じベイズ解析を用い、新規 HO を発現した被験者の割合及び新規 HO が認められた身体領域の数を比較した。また、フィッシャーの正確検定及び負の二項回帰をそれぞれ用い、Month 12 の差に関する追加の補足的事後解析も実施した。 事後解析として、負の二項回帰を用い、曝露期間（人・月）当たりのフレアアップの発現割合も解析した。フレアアップの定義として、NHS では、2 つ以上のフレアアップ症状が報告された事象をフレアアップとみなし、PVO-1A-301 試験では、フレアアップ症状は 1 つ以上でフレアアップとみなした。直接比較を可能とするため、PVO-1A-301 試験におけるフレアアップを、NHS における定義に合致する事象に限定して解析した。そのた

項目	内容
	め、副次有効性解析に含めたのは 2 つ以上のフレアアップ症状を伴うフレアアップのみである。 事後解析として、正確なフィッシャー検定を用い、フレアアップを報告した被験者の割合を PVO-1A-301 試験と NHS で比較した。この解析も同様に、PVO-1A-301 試験のフレアアップを NHS での定義に合致するフレアアップに限定した。 探索的有効性解析として、PVO-1A-301 試験及び NHS における CAJIS で評価した関節可動域、年齢に応じた FOP-PFQ フォームを用いた身体機能、年齢に応じた PROMIS Global Health Scale フォームを用いた、15 歳以上の被験者の身体機能及び精神機能及び 15 歳未満の被験者の精神機能、並びに壊滅的な HO（新規 HO 容積が 30,000 mm^3 超）の Month 12 の発現割合及び容積について、ベースラインからの変化量を評価した。 一部の有効性評価項目について被験者全体でサブグループ解析を実施し、投与対象とする年齢（女性 8 歳以上、男性 10 歳以上）での年齢別及び男女別の推定治療効果の一貫性を検討した。 全ての有効性評価項目についてサブグループ解析し、男女別、人種別、年齢別（12 歳以上、14 歳以上、18 歳以上、12 歳以上 17 歳未満）及び男女年齢別（女性 8 歳未満又は男性 10 歳未満、女性 8 歳以上 14 歳未満又は男性 10 歳以上 14 歳未満）での、推定治療効果の一貫性を検討した。サブグループ解析に用いた推測的解析法には、年齢別及び男女年齢別の年換算新規 HO 容積のベイズ法（平方根変換を適用せず、ベイズモデルに従い、身体部位別の新規 HO 容積が負の値の場合は 0 として扱う）及び wLME 法（平方根変換を適用せず、負の値を含める）を共に含めた。割合の比較には正確なフィッシャー検定を用い、数の比較には負の二項回帰を用いた。 PK 解析の実施には、主要 PK 解析対象集団（主要 PS）及び補足 PK 解析対象集団（補足 PS）の両方を用いた。パロバロテンの PK パラメータを記述統計量で要約した。3 ヵ月時の来院時に、連続投与中の定常状態までの PK パラメータを解析した。PK 解析用の検体は、フレアアップ時投与中にも 2 回採取した。具体的には、試験 Day 4～28 までの 20 mg レジメン中に 1 回、試験 Day 32～84 までのいずれかの時点で 10 mg レジメン中に 1 回であった。モデルに依存しない解析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（$C_{min,ss}$）、定常状態での最高血漿中濃度到達時間（$T_{max,ss}$）、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（λ_z）、$T_{1/2z}$ 及び定常状態でのみかけの全身クリアランス（CL_{ss}/F）を算出した。 **安全性：** 安全性解析は、連続投与、フレアアップ時投与及び全体で実施した。主要安全性解析対象集団（主要 SS）及び補足安全性解析対象集団（補足 SS）について解析を実施した。 有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。治験薬の初回投与から最終投与 7 日後までに報告された全ての有害事象を有害事象とみなした。 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見の結果及び ECG の結果の表示には標準的な方法を用いた。臨床的に意味のある可能性がある（PCS）臨床検査値、バイタルサイン及び ECG 検査値の新規発現の要約では、投与前に既に PCS 値が認められていた被験者に対し、投与中に値が新規発現したと判断することはなかった。 骨年齢と年齢のベースラインからの変化量の比について、各来院時の要約統計量を算出した。骨年齢と年齢を比較する解析では、年齢層（8/10 歳未

項目	内容
	満、8/10 歳以上 14 歳未満、14 歳以上 18 歳未満）でさらなる層別化を行い、小児試験集団内の骨の発達について明らかにした。 18 歳未満の被験者の膝高、身長、身長の Z スコア、大腿骨遠位角、体重及び BMI の Z スコアを来院別に要約した。線形成長の評価及び成長速度も検討した。米国疾病管理予防センターの成長曲線を参照し Z スコアを算出した。 WBCT の結果について、大腿骨及び脛骨の骨長（各値及びベースラインからの変化量）の要約統計量を来院別に算出した。大腿骨及び脛骨の骨長を男女別及び年齢層別（8/10 歳未満、8/10 歳以上 14 歳未満、14 歳以上 18 歳未満）に要約した。 WBCT で特定された股関節異常の要約表には、(1) ベースライン時に AVN があるかもしれない、おそらくある、又は明らかにある被験者（特定の異常別）、(2) ベースライン以前又はその後の時点で AVN を発現した被験者（特定の異常別）、(3) ベースライン以前又はその後の時点で AVN が悪化した被験者（特定の異常別）、及び (4) ベースライン以前又はその後の時点の AVN が改善した被験者（特定の異常別）の数と割合を記載した。
実施国及び実施施設数	アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、カナダ、フランス、イタリア、日本、スペイン、スウェーデン、英国及び米国の計 16 施設
試験期間	2017 年 11 月 30 日［最初の被験者による同意文書（ICF）への署名］～2022 年 9 月 7 日（最終被験者の最終来院）

17.1 被験者の内訳及び被験者背景

PVO-1A-301 試験の登録被験者 107 例全員が、少なくとも 1 回のパロバロテンの投与を受けた。PVO-1A-301 試験では、99 例の被験者が $R206H^{ACVR1}$ 変異を有し、主要 EP 及び主要 SS とした。残りの 8 例の被験者は R206H 以外の ACVR1 変異を有し、補足 EP 及び補足 SS とした。有効性の比較のため、NHS（PVO-1A-001 試験）の被験者も評価の対象とした。

全体集団（中間解析時）における人口統計学的特性及びベースライン特性は、表 2.7.6.17-2 に示す。

中間解析の全体的な人口統計は、両試験間で類似しており、両試験の結果を比較することは妥当である。両群とも、年齢区分以外の人口統計学的情報に関しては、概ね均衡がとれていた。両群ともほとんどの被験者が 18 歳未満であったが、パロバロテン群（76%）では未投与群（60%）よりも高い割合であった。

最終解析の全被験者の人口統計学的特性は、Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 14.19.1.1.1 に示した。人口統計学的特徴は、パロバロテン投与群と未投与群で類似しており、両群の結果を比較するのは妥当である。両群で、年齢区分以外の人口統計学的情報に関しては、概ね均衡がとれていた。両群ともほとんどの被験者が試験開始時に 18 歳未満であったが、パロバロテン投与群（74.8%）では未投与群（57.9%）よりも高い割合であった。

表 2.7.6.17-2　PVO-1A-301 試験：パロバロテン投与群及び未投与群の人口統計学的特性及びベースライン特性（主要 SS）

	PVO-1A-301 Palovarotene (N=99)	NHS Untreated (N=111)
Age (years)		
Mean (SD)	15.1 (9.6)	17.5 (9.8)
Median (Min, Max)	13.0 (4, 61)	15.0 (4, 56)
Age category, n (%)		
<18 years	75 (75.8)	66 (59.5)
≥18 years	24 (24.2)	45 (40.5)
Sex, n (%)		
Male	53 (53.5)	60 (54.1)
Female	46 (46.5)	51 (45.9)
Race, n (%)		
White	70 (70.7)	81 (73.0)
Black or African American	1 (1.0)	0
Asian	9 (9.1)	9 (8.1)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.9)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (1.0)	1 (0.9)
Multiple	6 (6.1)	1 (0.9)
Other	1 (1.0)	2 (1.8)
Unknown	11 (11.1)	16 (14.4)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	19 (19.2)	23 (20.7)
Not Hispanic or Latino	69 (69.7)	72 (64.9)
Not reported	11 (11.1)	16 (14.4)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 19.
Interim data cutoff 28 February 2020.
Note: The Principal Safety Set for PVO-1A-301 includes all enrolled subjects receiving at least one dose of palovarotene. The Principal Safety Set for the NHS includes subjects enrolled with available postbaseline follow-up for the purposes of comparison to PVO-1A-301, where applicable.
max=maximum; min=minimum; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SD=standard deviation

被験者の内訳は、表 2.7.6.17-3 に示した。

表 2.7.6.17-3　PVO-1A-301 試験：パロバロテン投与及び未投与被験者の内訳

	PVO-1A-301 Palovarotene	NHS Untreated
Enrolled	107	114
Principal Enrolled Population	99	114
Supplementary Enrolled Population	8	N/A
Principal Safety Set	99 (92.5)	111 (97.4)
Ongoing in study	88 (82.2)	2 (1.8)
Completed study	0	31 (27.2)
Discontinued study	19 (17.8)	81 (71.1)

	PVO-1A-301 Palovarotene	NHS Untreated
Adverse event	6 (5.6)	0
Death	0	1 (0.9)
Noncompliance	0	2 (1.8)
Sponsor request	2 (1.9)	0
Withdrawal by subject	11 (10.3)	9 (7.9)
Lost to follow-up	0	1 (0.9)
Subject enrolled in interventional study	N/A	52 (45.6)
Subject enrolled in interventional study at time of flare-up	N/A	9 (7.9)
Other: Subject did not want to travel	0	1 (0.9)
Other: Subject enrolled in an interventional study not listed in EDC	0	1 (0.9)
Other: Subject enrolled in another interventional study	0	3 (2.6)
Other: Subject enrolled in another non-sponsor interventional study	0	1 (0.9)
Other: Worsening of clinical condition and impossibility to move to the centre	0	1 (0.9)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 14.
Interim data cutoff 28 February 2020.
Note: The Principal Enrolled Population includes all subjects with the R206HACVR1 mutation who have not previously been treated with palovarotene and who sign the informed consent form and meet all eligibility criteria of Study PVO-1A-301. For the NHS, three enrolled subjects were not included in the Principal Enrolled Population because it was determined after enrolment that two subjects did not have the R206H mutation and one subject did not have FOP.
Note: Subjects who do not have the R206HACVR1 mutation or who have received previous treatment with palovarotene will comprise the analogous supplementary populations in Study PVO-1A-301.
Note: The Principal Safety Set for Study PVO-1A-301 includes all enrolled subjects receiving at least one dose of palovarotene. The Principal Safety Set for the NHS includes subjects enrolled with available postbaseline follow-up for the purposes of comparison to Study PVO-1A-301, where applicable.
EDC=electronic data capture; FOP=fibrodysplasia ossificans progressive; N/A=not applicable; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001)

登録され投与を受けた 107 例の被験者のうち、88 例が試験を継続し、19 例が早期中止した。

中止した被験者の大半は、被験者自身による中止又は有害事象によるものであった。被験者はいずれも、データカットオフ日時点で試験を完了していない。

NHS には合計 114 例の未投与の被験者が登録されており、いずれも R206H 変異に起因する FOP 患者であり、81 例が NHS を中止したが、大半は PVO-1A-301 試験への移行に伴う中止であった。

17.2 有効性の結果

本試験の SAP に規定したとおり、主要な最大の解析対象集団（主要 FAS）を用いて PVO-1A-301 試験の有効性評価項目を解析した。主要 FAS（2.7.3.2.4.3 項を参照）には、14 歳未満の被験者については 2019 年 12 月 4 日までに収集した評価、14 歳以上の被験者については 2020 年 1 月 24 日までに収集した評価が主に含まれた。さらに、Module 5.3.5.1 PVO-1A-301 SAP（Appendix 16.1.9）の Section 2.4.4 に記述したとおり、評価可能な身体領域が 50%以上（9 領域中 5 領域）であった被験者のみを主要 FAS 集団に含めることとした。IA3 では、基本的にこの解析集団（PVO-1A-301 試験

は 97 例、NHS は 101 例）を対象に解析した。NHS については、2020 年 2 月 28 日までに得られた全てのデータを含めた。

IA3 はパート A の主要評価項目の最終解析となる。

17.2.1　中断前投与期間における有効性の結果

予定される治療対象集団（8/10 歳以上）において、データを平方根に変換せず、負の値（すなわち、測定値から変更しない）も含めた年換算新規 HO 容積の wLME 解析も実施した。モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（21,476 mm^3）に比べてパロバロテン群（11,033 mm^3）で 49%減少した（wLME 解析の名目上の p 値=0.1124）（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E20.1.11）。年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（25,796 mm^3）に比べてパロバロテン群（11,419 mm^3）で 56%減少した。IA3 のベイズ解析及び wLME 解析のそれぞれの結果について、予定される治療対象集団における結果は全体集団の結果と同様であった。

予定される治療対象集団（女性 8 歳以上、男性 10 歳以上）の全ての結果を中間解析の CSR に、その他のサブグループの結果を Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final CSR Section 11.4.1.6 に示す。

17.2.1.1　全体集団における有効性の主要解析

各来院時の解析集団の被験者数を表 2.7.6.17-4 に要約する。

表 2.7.6.17-4　PVO-1A-301 試験：来院記録のあるパロバロテン群及び未投与群の被験者

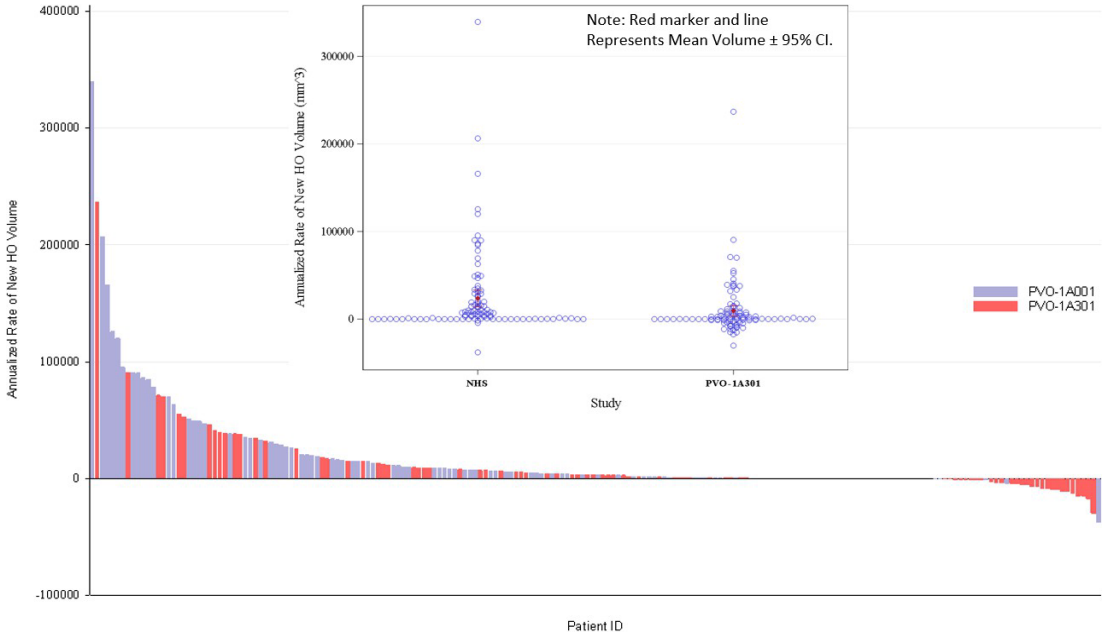
	PVO-1A-301 Palovarotene	**NHS Untreated**
Screening	97	101
Month 6	94	2
Month 12	92	90
Month 18	64	11
Month 24	1	63

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 26. Data cutoff 28 February 2020.
Untreated subjects had data at Months 30, 36 and 42 that are not displayed because no subjects on palovarotene have data for these visits.
NHS=Natural History Study (PVO-1A-001)

個々の被験者における年換算新規 HO 容積

全てのパロバロテン群及び未投与群から収集した測定値（年換算新規 HO 容積）を図 2.7.6.17-1 に示す。

図 2.7.6.17-1　　PVO-1A-301 試験：パロバロテン群及び未投与群における個々の被験者の年換算新規 HO 容積（mm^3/年）（主要 FAS 集団）



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Figure 2.
CI=confidence interval; HO=heterotopic ossification

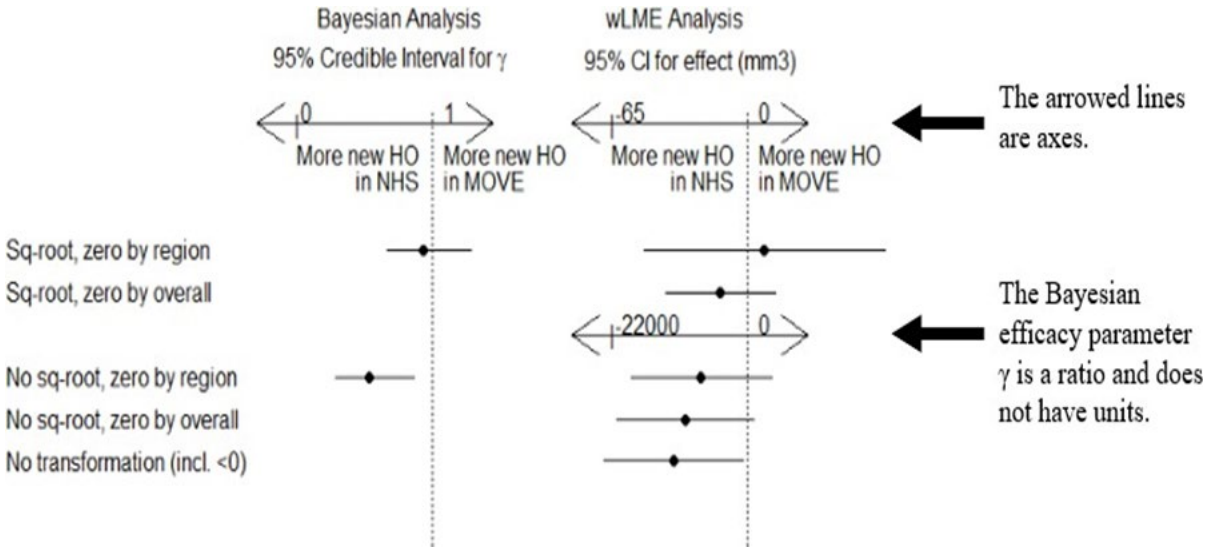
プロットの目視では、未投与群でパロバロテン群より年換算新規 HO 容積が多かった（すなわち、年換算新規 HO 容積が 30,000 mm^3/年超の壊滅的な新規 HO が認められた）。この所見は、パロバロテンの連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与により、「大規模の年換算 HO 容積」の形成が抑制及び／又は最小限に抑えられる可能性があることを示唆している。次項に示す年換算新規 HO 容積の抑制に関する結果と併せて考えると、パロバロテンは全体として新規 HO 形成を抑制／最小化するだけでなく、年換算新規 HO 容積が多い被験者の割合を最小化することがデータから示唆される。また、年換算新規 HO 容積の減少（すなわち、新規 HO 容積が負）が未投与群（5%）と比較してパロバロテン群（29%）で多く認められたことも示されている（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E33）。

新規 HO 容積が負であるのは、骨リモデリング又は測定のばらつきが一因である可能性がある。PVO-1A-301 試験では NHS と比較して WBCT スキャンの頻度が多く、その際の測定のばらつきが、新規 HO 容積が負である被験者の割合が未投与群と比較してパロバロテン群で多く認められたことの一因である可能性がある（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final CSR Section 9.5.2.1）。

年換算新規 HO 容積の抑制

図 2.7.6.17-2 に、ベイズ解析での中央値事後分布 γ の 95%信頼区間（CI）のフォレストプロット、及び全体集団の年換算新規 HO 容積の wLME 解析における治療効果の 95%CI を示す。

図 2.7.6.17-2　　PVO-1A-301 試験：パロバロテン群及び未投与群のベイズ解析及び wLME 解析のフォレストプロット



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Figure 3 Data cutoff 28 February 2020.
The 95% credible interval describes the uncertainty around the Bayesian compound Poisson efficacy variable γ, where γ=1 indicates no effect and γ=0 indicates elimination of new HO, i.e. 100% reduction.
The 95% CI describes the uncertainty around the wLME treatment effect for palovarotene. 0 indicates no effect. Note that the magnitude of the treatment effect estimate for the model using square-root transformation is much smaller due to the use of the different units.
CI=confidence interval; HO=heterotopic ossification; IA3=Interim Analysis 3; MOVE=Study PVO-1A-301; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); sq-root=square root; wLME=weighted linear mixed effect model

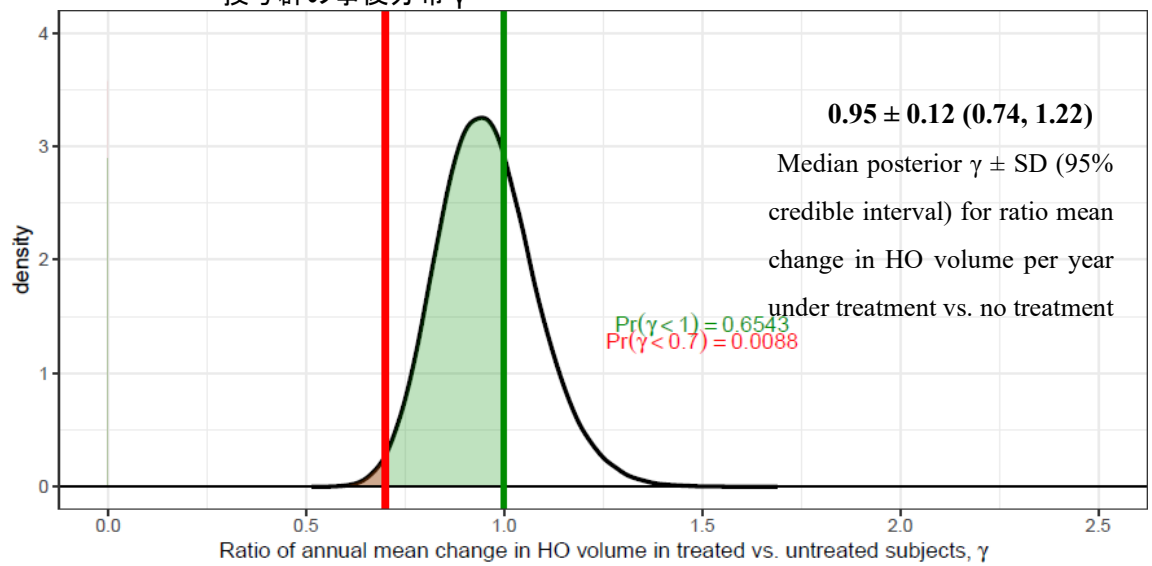
図 2.7.6.17-2 は、有効性の推定には、平方根変換した場合と比較して平方根変換しない場合でより強力であり、この結果はベイズモデルと wLME モデルで一貫していたことを示している。

これらの各解析の結果を以下の小項で考察する。

平方根変換し、負の場合は身体領域ごとにゼロに置換した新規 HO 容積

平方根変換した値を用いた事前に規定した主要解析について、群間比 γ（年換算新規 HO 容積の未投与群に対するパロバロテン群の比）の事後分布を図 2.7.6.17-3 に示す。図に示した説明書きは有効性（緑）及び無益性（赤）の境界に対応する確率を示しているが、IA3 では境界値を正式に評価しなかった。

図 2.7.6.17-3　　PVO-1A-301 試験：事前に規定したベイズモデルでのパロバロテン群及び未投与群の事後分布 γ



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Figure 4. Data cutoff 28 February 2020.
Note:　Prespecified primary analysis method; values are square-root transformed, body region-negative new HO volumes set to 0.
Treated subjects from Study PVO-1A-301 and untreated subjects from the NHS. HO=heterotopic ossification; IA3=Interim Analysis 3; SD=standard deviation

事前に規定したベイズモデルでのパロバロテン群及び未投与群の事後推定値を表 2.7.6.17-5 に示す。

表 2.7.6.17-5　　事前に規定したベイズモデルでのパロバロテン群及び未投与群の事後推定値（主要 FAS）

		PVO-1A-301 Palovarotene (N=97)	**NHS Untreated (N=101)**
Annualized new HO incidence rate (per year)	Mean ± SE (n)	2.01±0.244 (97)	1.52±0.170 (101)
	Posterior median of Ratio (Palovarotene group/Untreated group) [95% CI] (θ_1) [a]	1.33［1.07, 1.64］	
New HO volume per event ($mm^{3/2}$ / 1000)	Mean ± SE (n)	0.06±0.004 (97)	0.09±0.007 (101)
	Posterior median of Ratio (Palovarotene group/Untreated group) [95% CI] (θ_2) [a]	0.72［0.63, 0.82］	
Annualized new HO volume ($mm^{3/2}$/1000/year)	Mean ± SE (n)	0.14±0.024 (97)	0.15±0019 (101)
	Posterior median of Ratio (Palovarotene group/Untreated group) [95% CI] (γ) [a]	0.95［0.74, 1.22］	
	Probability that the ratio is less than 0.7 [a]	0.0088	
	Probability that the ratio is less than 1.0 [a]	0.6543	

Source: 社内資料
At assessment timepoints where HO measurement was not performed, or where HO volume was unassessable or missing in 50% or more of body regions, these timepoints were excluded from the analysis. Body regions with unassessable HO volume

were considered to have no HO, with HO volume set to 0. In the treated group, data obtained up to the discontinuation of treatment due to premature epiphyseal closure in study participants under 14 years of age and data obtained up to the interruption of treatment based on the results of the futility assessment at the interim analysis in study participants aged 14 years and older were included in the analysis.
a) This was calculated by assuming a null prior distribution in a Bayesian compound Poisson model.
In a Bayesian compound Poisson model, adjusting for sex and age at measurement (under 18 years, 18 years or older), the annual event rate was estimated assuming that the number of body regions with new HO was recognised followed a Poisson distribution, assuming a normal distribution, the square root transformation value of the new HO volume (mm^3) adjusted by body region divided by 1000 was estimated and then the annualized new HO volume was estimated using the composite distribution of the annual event rate and the square-root transformation value per new HO volume/1000.
The 95% credible interval or probability was calculated by assuming a null prior distribution in a Bayesian compound Poisson model.

IA3 で事前に規定したモデル（平方根変換及び新規 HO 容積が負の場合に身体領域ごとにゼロに置換）に基づき、平方根変換を適用するベイズ解析により、未投与群と比較してパロバロテン群において年換算新規 HO 容積が平方根尺度で 5%小さくなった。

wLME 解析は、平方根変換及び新規 HO 容積が負の場合の異なる取り扱いを用いて実施された。新規 HO 容積が負の場合の取り扱いとしては、1 つ目は身体領域ごとに新規 HO 容積が負の場合は領域ごとにゼロに設定し、2 つ目は全身で新規 HO 容積が負の場合は全身の新規 HO 容積をゼロに設定した。

年換算新規 HO 容積の平均値及び wLME 解析の結果（年換算新規 HO 容積を平方根変換し、負の値の場合は身体領域ごとにゼロに置換）を表 2.7.6.17-6 に示す。これは、事前に規定した主要解析（平方根変換し、ベイズモデルを用いた）に最も類似する wLME 解析である（図 2.7.6.17-3）。

表 2.7.6.17-6　wLME モデルでのパロバロテン群及び未投与群の年換算新規 HO 容積 - 平方根変換し身体領域ごとに負をゼロに置換の wLME（主要 FAS）

		PVO-1A-301 Palovarotene (N=97)	**NHS Untreated (N=101)**
Number of subjects analysed		97	101
New HO (mm^3)	Mean (SEM)	140.2 (23.6)	149.8 (19.4)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	6.4%	
	LSmean (SEM)	137.0 (20.7)	129.5 (15.7)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	-5.9%	
		wLME estimate (95% CI)	p-value
	Intercept	100.3 (58.50, 142.16)	<0.0001
	Baseline total HO/Baseline age	0.002 (0.0002, 0.0038)	0.0319
	Treatment	7.6 (-45.17, 60.32)	0.7727
Wilcoxon test	p-value	0.5165	

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 27. Data cutoff 28 February 2020.
Note: The new HO wLME LSmean estimate and SEM are from a mixed model with dependent variable annualized new HO and independent variables including fixed effects of treatment and baseline total HO/baseline age and a random subject effect.
CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; HO=heterotopic ossification; LSmean=least-square mean; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SEM=standard error of the mean; wLME=weighted linear mixed effect

平方根に変換したデータで身体領域ごとにゼロに置換した場合の年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群（140 mm^3）で未投与群（150 mm^3）より 6%少なかった。wLME 解析では、パロバロテン群は未投与群と比較して年換算新規 HO 容積が 6%多いと推定された。これらの結果は主に主要解析と一致しており、ベイズ解析における CI 及び wLME の CI はいずれも広いため、パロバロテンの治療効果が認められない可能性も考えられた。Wilcoxon 順位和検定は、観察された新規 HO 容積の大きさではなく、数値的順位のみに依存するため、外れ値の影響を受けにくい。Wilcoxon 順位和検定では、群間差は示唆されなかった。

平方根変換し、負の値の場合は全身をゼロに置換した場合

年換算新規 HO 容積の平均値及び wLME 解析の結果（年換算新規 HO 容積を平方根変換し、負の値の場合は全身をゼロに置換）を表 2.7.6.17-7 に示す。この解析の目的は、平方根変換して負の値を身体領域ごとにゼロに置換した wLME 解析と、平方根変換せずに負の値を含めた wLME 解析との間の結果の差が、どの程度平方根変換自体によるものなのか、又はどの程度ベイズ解析の実施に必要な負の値をゼロに置換する方法によるものなのかを理解することであった。平方根変換して負を身体領域ごとにゼロに置換した解析と結果が同様であれば、負の値の処理方法は、平方根変換を適用した場合と適用しなかった場合の結果の差に寄与しなかったということになる。一方、平方根変換せず負を含めた解析と結果が同様であれば、差を説明するのは平方根変換ではなく、負の値の処理方法であるということになる。

表 2.7.6.17-7　　wLME モデルでのパロバロテン群及び未投与群の年換算新規 HO 容積 - 平方根変換し全身の負をゼロに置換の wLME（主要 FAS）

		PVO-1A-301 Palovarotene (N=97)	**NHS Untreated (N=101)**
Number of subjects analysed		97	101
New HO (mm^3)	Mean (SEM)	56.2 (8.9)	80.4 (10.7)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	30.1%	
	LSmean (SEM)	54.7 (9.4)	66.3 (7.1)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	17.5%	
		wLME estimate (95% CI)	p-value
	Intercept	55.9 (36.95, 74.83)	<0.0001
	Baseline total HO/Baseline age	0.001 (-0.0001, 0.0015)	0.0872
	Treatment	-11.6 (-35.49, 12.28)	0.3313
Wilcoxon test	p-value	0.0286	

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 28. Data cutoff 28 February 2020.
Note: The new HO wLME LSmean estimate and SEM are from a mixed model with dependent variable annualized new HO and independent variables including fixed effects of treatment and baseline total HO/baseline age and a random subject effect.
CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; HO=heterotopic ossification; LSmean=least-square mean; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SEM=standard error of the mean; wLME=weighted linear mixed effect

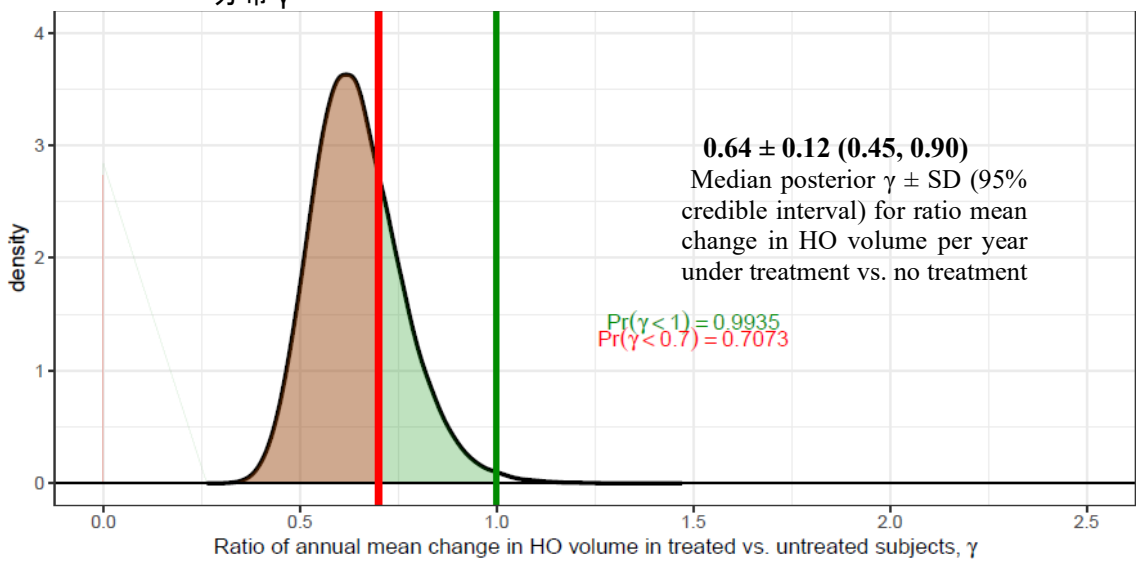
別の方法でゼロに置換（身体領域ごとではなく、全身の正味の新規 HO の負をゼロに置換）した場合の年換算新規 HO の平均値は、パロバロテン群（56 mm^3）で未投与群（80 mm^3）より 30%少なかった。wLME 解析において、モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群で未投与群と比較して 18%減少した。この wLME 解析によって、正味の新規 HO の総容積の負をゼロに置換したとき、パロバロテンに有利な傾向があることが示された（wLME 解析の名目上の p 値=0.3313）。Wilcoxon 順位和検定は、観察された新規 HO 容積の大きさではなく、数値的順位のみに依存するため、外れ値の影響を受けにくい。また、Wilcoxon 順位和検定では、パロバロテン群と未投与群で年換算新規 HO 容積に差があることも示されている（名目上の p 値=0.0286）。

この解析の結果は身体領域ごとにデータをゼロに置換した wLME 解析よりもパロバロテンに有利であるという所見は、負の変化をゼロに置換する方法も、観察された結果の差を説明するために重要であることを示している。平方根変換するベイズ解析では、全身の負の値をゼロに置換することはできないが、この wLME 解析の比較により、ベイズ解析に平方根変換を適用する場合、身体領域ごとにデータをゼロに置換するとパロバロテンの有効性が隠れてしまう可能性があることが示されている。

新規 HO 容積を平方根変換せず、負の場合は身体領域ごとにゼロに置換した場合

平方根変換せず負の新規 HO 値を身体領域ごとにゼロに置換したベイズ解析について、有効性の群間比 γ の事後分布を図 2.7.6.17-4 に示す。

図 2.7.6.17-4　　平方根変換しなかったベイズモデルでのパロバロテン群及び未投与群の事後分布 γ



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Appendix 16.1.9 Additional IA3 analyses (14Feb2022), Figure 5 Data cutoff 28 February 2020.
Note: Values are not-square-root transformed; body region-negative new HO volumes set to 0. Treated subjects from Study PVO-1A-301 and untreated subjects from the NHS.
HO=heterotopic ossification; IA3=Interim Analysis 3; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SD=standard deviation

このモデル（平方根変換せず、負の新規 HO 容積を身体領域ごとにゼロに置換）に基づくベイズ解析において、年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群で未投与群と比較して 36%減少した。有効性の確率は 0.9935 であり、この主要解析との大きな差は、平方根変換が有効性シグナルの強度に及ぼす大きな影響を示している。

平方根変換せず、負の値の場合は身体領域ごとにゼロに置換した場合

年換算新規 HO 容積の平均値及び wLME 解析の結果（年換算新規 HO 容積を平方根変換せず、負の値の場合は身体領域ごとにゼロに置換）を表 2.7.6.17-8 に示す。これは、上記のベイズモデルに最も類似するデータの wLME 解析である。

表 2.7.6.17-8　wLME モデルでのパロバロテン群及び未投与群の年換算新規 HO 容積 - 平方根変換せず身体領域ごとに負をゼロに置換の wLME 解析（主要 FAS）

		PVO-1A-301 Palovarotene (N=97)	**NHS Untreated (N=101)**
Number of subjects analysed		97	101
New HO (mm^3)	Mean (SEM)	14895.8 (3229.7)	25468.1 (4912.4)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	41.5%	
	LSmean (SEM)	15169.7 (4165.8)	21937.6 (3314.2)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	30.9%	
		wLME estimate (95% CI)	p-value
	Intercept	14479.5 (5649.45, 23309.48)	0.0015
	Baseline total HO/Baseline age	0.5 (0.12, 0.90)	0.0110
	Treatment	-6768.0 (-17267.80, 3731.84)	0.1996
Wilcoxon test	p-value	0.1587	

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 29. Data cutoff 28 February 2020.
Note: The new HO wLME LSmean estimate and SEM are from a mixed model with dependent variable annualized new HO and independent variables including fixed effects of treatment and baseline total HO/baseline age and a random subject effect.
CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; HO=heterotopic ossification; LSmean=least-square mean; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SEM=standard error of the mean; wLME=weighted linear mixed effect

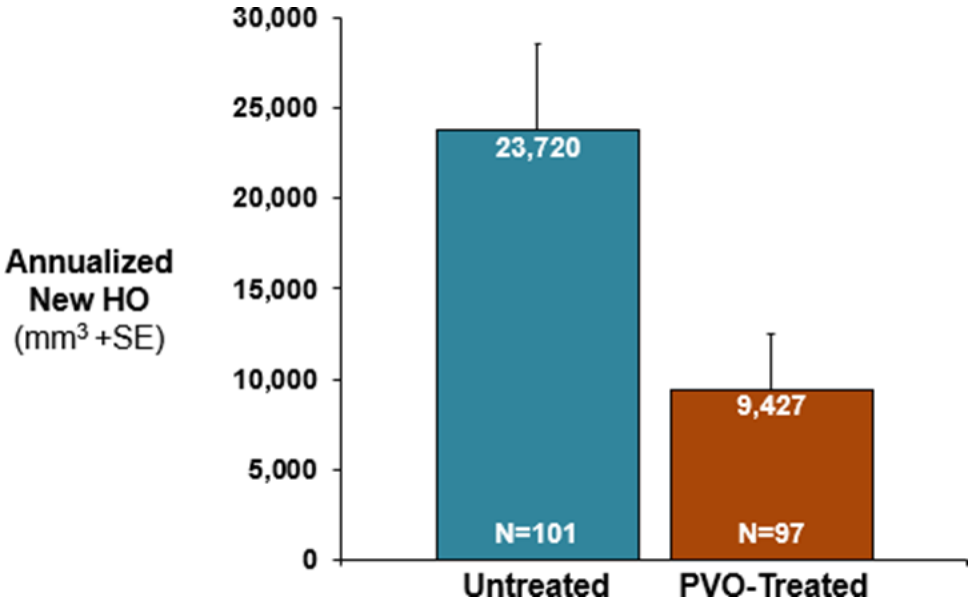
平方根変換を適用せず負の値を身体領域ごとにゼロに置換した場合の年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群（14,896 mm^3）で未投与群（25,468 mm^3）より 41.5%少なかった。対応する wLME 解析において、モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群で未投与群と比較して 31%減少し、パロバロテン群に有利な傾向が認められた（wLME 解析の名目上の p 値=0.1996）。ベイズモデルと同様、平方根変換しない wLME モデルの結果は、平方根変換する wLME モデルよりかなり強力な有効性を示している。Wilcoxon 順位和検定は、観察された新規 HO 容積の大きさではなく、数値的順位のみに依存するため、外れ値の影響を受けにくい。ま

た、Wilcoxon 順位和検定では、パロバロテン群と未投与群で年換算新規 HO 容積に差があるというエビデンスも得られた（名目上の p 値=0.1587）。

平方根変換せず、負の値を含む場合

測定値（すなわち、平方根変換を適用せず、負の値を含む）をそのまま用いた wLME モデルにおける年換算新規 HO 容積の平均値及び結果を図 2.7.6.17-5、表 2.7.6.17-9 及び表 2.7.6.17-10（単位 cm^3）に示す。

図 2.7.6.17-5　PVO-1A-301 試験：平方根変換せず負を含めたパロバロテン群及び未投与群の年換算新規 HO 容積の平均値



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Figure 6. Data cutoff 28 February 2020.
Note: Values are not square-root transformed; negatives included. This analysis includes all subjects; it is not the target population of subjects ≥8/10 years of age.
HO=heterotopic ossification; PVO=palovarotene; SE=standard error

表 2.7.6.17-9　パロバロテン群及び未投与群の平方根変換せず負を含めた年換算新規 HO 容積の wLME 解析（主要 FAS）

		PVO-1A-301 Palovarotene (N=97)	NHS Untreated (N=101)
Number of subjects analysed		97	101
New HO (mm^3)	Mean (SEM)	9427.1 (3084.0)	23720.2 (4850.0)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	60.3%	
	LSmean (SEM)	9366.8 (4101.7)	20273.0 (3266.6)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	53.8%	

		PVO-1A-301 Palovarotene (N=97)	NHS Untreated (N=101)
		wLME estimate (95% CI)	p-value
	Intercept	16174.1 (7470.37, 24877.88)	0.0003
	Baseline total HO/Baseline age	0.3 (-0.10, 0.66)	0.1440
	Treatment	-10906.2 (-21240.69, -571.63)	0.0392
Wilcoxon test	p-value	0.0003	

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 30. Data cutoff 28 February 2020.
Note: The new HO wLME LSmean estimate and SEM are from a mixed model with dependent variable annualized new HO and independent variables including fixed effects of treatment and baseline total HO/baseline age and a random subject effect.
CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; HO=heterotopic ossification; LSmean=least-square mean; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SEM=standard error of the mean; wLME=weighted linear mixed effect

表 2.7.6.17-10 パロバロテン群及び未投与群の平方根変換せず負を含めた年換算新規 HO 容積（cm^3）の wLME 解析（主要 FAS）

	PVO-1A-301 Palovarotene (N=97)	NHS Untreated (N=101)
Mean ± SEM (cm^3) (n)	9.4±3.1（97）	23.7±4.9（101）
LSmean [95%CI] [a)] (cm^3)	9.4［1.06, 17.68］	20.3［13.65, 26.89］
% reduction (palovarotene vs untreated) [95%CI] [a)]	53.8%［12.30%, 95.29%］	

Source: 社内資料
At assessment timepoints where HO measurement was not performed, or where HO volume was unassessable or missing in 50% or more of body regions, these timepoints were excluded from the analysis. The missing values were excluded without imputation. In the treated group, data obtained up to the discontinuation of treatment due to premature epiphyseal closure in study participants under 14 years of age and data obtained up to the interruption of treatment based on the results of the futility assessment at the interim analysis in study participants aged 14 years and older were included in the analysis.
a) The value was calculated by a linear mixed-effects model weighted by the longest observation period for each subject in NHS and Study 301 where the baseline HO volume divided by age at baseline and treatment group were set as fixed effects, and study subjects as a random effect with the covariance structure restricted to the variance components only.

年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群（9,427 mm^3）で未投与群（23,720 mm^3）より 60%低かった。申請者は、年換算新規 HO 容積に対する最も適切な解析は、データを平方根に変換せず、負の値（すなわち、測定値から変更しない）も含めた wLME 解析であると考える。wLME において共変量及び追跡調査の時期に基づく重みを考慮したところ、モデルにフィットした年換算新規 HO 容積の平均値（最小二乗平均値）は未投与群（20,273 mm^3）に比べてパロバロテン群（9,367 mm^3）で 54%統計的に有意に減少した（wLME 解析の名目上の p 値=0.0392）。また、Wilcoxon 順位和検定では、パロバロテン群と未投与群で年換算新規 HO 容積に差があるというエビデンスも得られた（名目上の p 値=0.0003）。

平方根変換せず、負の場合は全身をゼロに置換した場合

年換算新規 HO 容積の平均値及び wLME モデルの結果（平方根変換せず、負の場合は全身をゼロに置換）を表 2.7.6.17-11 に示す。

表 2.7.6.17-11　wLME モデルでのパロバロテン群及び未投与群の年換算新規 HO 容積 - 平方根変換せず全身の負をゼロに置換の wLME 解析（主要 FAS）

		PVO-1A-301 Palovarotene (N=97)	NHS Untreated (N=101)
Number of subjects analysed		97	101
New HO (mm^3)	Mean (SEM)	11539.2 (2959.7)	24156.1 (4813.4)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	52.2%	
	LSmean (SEM)	11545.8 (4006.8)	20661.2 (3165.3)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	44.1%	
		wLME estimate (95% CI)	p-value
	Intercept	15151.2 (1007.50, 23580.79)	0.0005
	Baseline total HO/Baseline age	0.4 (0.01, 0.75)	0.0449
	Treatment	-9115.4 (-19238.24, 1007.50)	0.0762
Wilcoxon test	p-value	0.0031	

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 31. Data cutoff 28 February 2020.
Note: The new HO wLME LSmean estimate and SEM are from a mixed model with dependent variable annualized new HO and independent variables including fixed effects of treatment and baseline total HO/baseline age and a random subject effect.
CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; HO=heterotopic ossification; LSmean=least-square mean; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SEM=standard error of mean; wLME=weighted linear mixed effect model

平方根変換せず全身の負の値をゼロに置換した年換算新規 HO の平均値は、パロバロテン群（11,539 mm^3）で未投与群（24,156 mm^3）より 52%少なかった。対応する wLME 解析において、モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値はパロバロテン群で未投与群と比較して 44%減少し、パロバロテン群に有利な傾向が認められた（wLME 解析の名目上の p 値=0.0762）。また、Wilcoxon 順位和検定では、パロバロテン群と未投与群で年換算新規 HO 容積に差があるというエビデンスも得られた（名目上の p 値=0.0031）。

PVO-1A-301 試験の Month 12 までのデータの統合

治験実施計画書に規定された各時点（PVO-1A-301 試験では 6 ヵ月ごと、NHS では 12 ヵ月ごと）のデータ及び NHS と同様にするために PVO-1A-301 試験の Month 12 までの新規 HO 容積を 12 ヵ月間に統合したデータを用いた、パロバロテンの有効性の事後確率［Pr（γ＜1)］及び中央値事後分布γを表 2.7.6.17-12 に示す。各被験者で観察された新規 HO 容積は、両解析で同じであることに注意することが重要である。唯一の変更点は、NHS の来院スケジュールに合わせて Month 12 までの新規 HO の検出時期を変更したことであり、これによって、事前に規定した解析アプローチに固有の数学的不正確性に対処する。

表 2.7.6.17-12　治験実施計画書に規定された時点のデータ及び新規 HO 容積を 12 ヵ月間に統合したデータを用いた事後分布γ（主要 FAS）

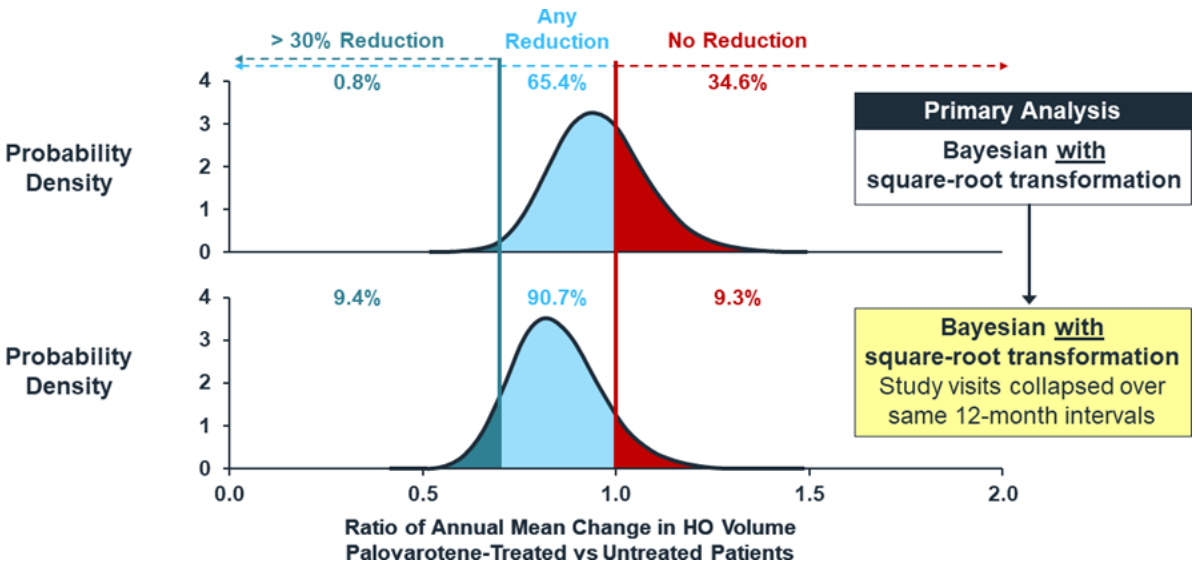
PVO-1A-301 New HO Volume		Posterior Pr(γ < 1)	Median Posterior γ (95% Credible Interval)	% Reduction on Sq-root scale	% Reduction Standard scale
Square-root transformation	Collapsed over 12-month interval	0.9065	0.84 (0.64, 1.09)	16	36
	Protocol-specified timepoints	0.6543	0.95 (0.74, 1.22)	5	31
No square-root transformation	Collapsed over 12-month interval	0.997	0.61 (0.42, 0.87)	-	39
	Protocol-specified timepoints	0.9935	0.64 (0.45, 0.90)	-	36

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 32
Data cutoff 28 February 2020.
FAS=Full Analysis Set; HO=heterotopic ossification; IA3=interim analysis 3; Sq-root=square-root

平方根変換し、PVO-1A-301 試験の Month 12 までの新規 HO を 12 ヵ月間に統合したとき、新規 HO 容積は平方根尺度で 16%減少した（これは標準的な尺度では約 36%の減少に相当する）。

同様に、治験実施計画書に規定された時点（PVO-1A-301 試験では 6 ヵ月ごと、NHS では 12 ヵ月ごと）のデータ（上）及び PVO-1A-301 試験の Month 12 までの新規 HO 容積を 12 ヵ月間に統合したデータ（下）を用いたときの主要有効性評価項目の結果を図 2.7.6.17-6 に示す。

図 2.7.6.17-6　PVO-1A-301 試験：PVO-1A-301 試験と NHS の WBCT 来院スケジュールの差が HO 減少に及ぼす影響解析



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Figure 7.
Data cutoff 28 February 2020.
HO=heterotopic ossification; IA3=Interim Analysis 3; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); WBCT=whole-body computed tomography

予想されたように、平方根変換したときに PVO-1A-301 試験の新規 HO を 12 ヵ月間に統合すると、パロバロテン群の年換算新規 HO 容積が減少する確率が 65%から 91%に上昇した。

したがって、事前に規定したベイズでの主要有効性解析において、平方根変換し、データセットを調整して PVO-1A-301 試験と NHS 間の Month 12 までの来院スケジュールを正規化すると、新規 HO 容積の減少におけるパロバロテンの有効性をより適切に示すことができる。

モデル全体の有効性の結論

IA2 で観察されたように、主要解析でデータの平方根変換を用いたことにより、パロバロテンは統計学的に有意な治療上のベネフィットを有するという結論から、パロバロテン投与は統計学的に無益であるという結論に至ったと考えられた。上述のとおり、この影響は方法間で一貫している。図 2.7.6.17-2 のフォレストプロットからは、ベイズモデルと wLME モデルのいずれでも一貫して、平方根変換した場合と比較して平方根変換しない場合でより強力な有効性のエビデンスが得られることが示されている。

wLME モデルによる解析では、HO 容積の経時的な見かけの減少をゼロにするのに二種の方法を用い、平方根変換する場合と平方根変換しない場合を検討したことも考慮すると、上述の通り方法間で一貫性がみられたことは、主要解析の結果が HO 容積の減少をゼロに置換する影響を受けやすく、平方根変換の影響はさらに受けやすいことを示唆している。

平方根変換を行わない方法は全て事後解析であることを認識しているものの、これらのうちどの方法が最適か、またパロバロテンが新規 HO に及ぼす影響を最もよく表すのはどの方法なのか検討した結果、申請者は、データを要約するための最適な方法は、負の値を含む wLME モデルによる解析であると考えている。

ベイズモデルのうち、平方根変換を行わない方が適している。平方根変換を用いると、両群間の評価スケジュールの違いにより有効性の全体的な要約にバイアスが生じることが示されている。平方根変換しなくても、有効性の全体的な評価には偏りがないことがシミュレーションにより示されているのに対し、有効率 γ は 2 つのパラメータの積（$\gamma=\theta_{1,1} * \theta_{2,1}$）であり、それぞれの推定値（$\theta_{1,1}$ 及び $\theta_{2,1}$）にはバイアスがあるが、バイアスは逆方向にあり、相殺される。

バイアスが相殺されたベイズモデルで平方根変換を行わずに解析した場合、単純な wLME モデルで解析するよりも有効性に対して感度が高い可能性があるが、wLME モデル自体は、有効性の精度が高いことから示されるように、有効性を示すのに十分な感度を備えており、時間経過に伴う HO 容積の減少も含めた年換算新規 HO 容積を示すことができる。

17.2.1.2　全体集団における主要有効性解析の中間感度解析

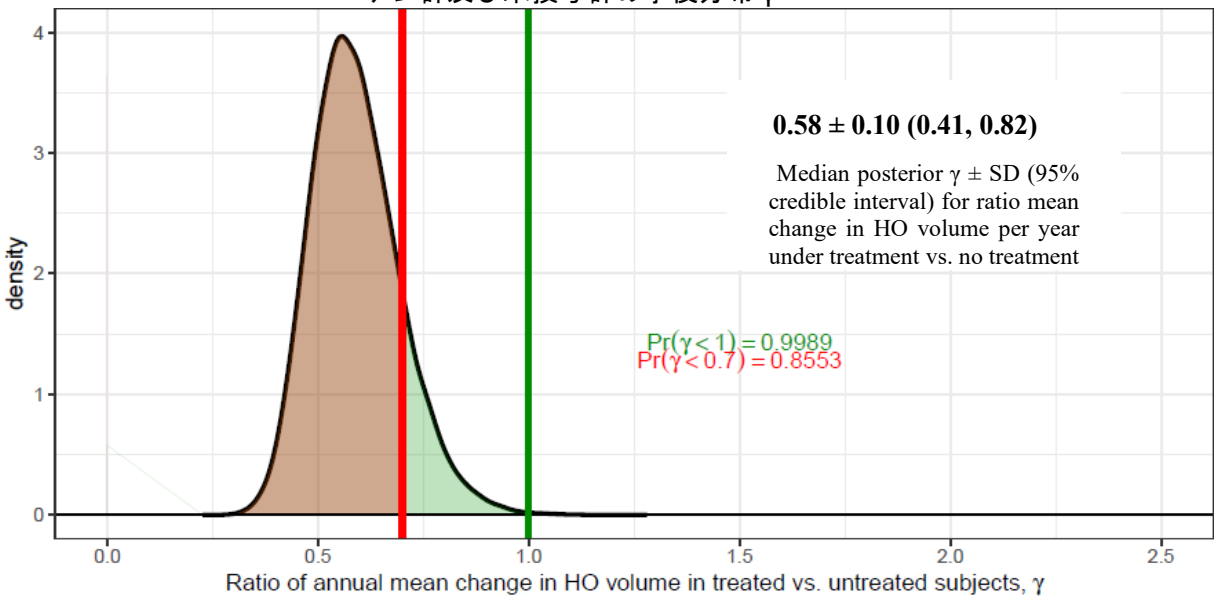
以下の項に、感度解析（全体集団について実施）の結果を示す（詳細については Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final CSR Section 9.7.6.6 参照）。感度解析の大部分では、平方根変換せず負の値を身体領域ごとにゼロに置換した事後ベイズモデルと、平方根変換せず観察されたデータを用いた（すなわち負の値を含めた）wLME 解析を用いた。ベイズモデル及び wLME モデルにより、平方根変換を行わずに一貫した有効性のエビデンスが得られており、wLME の方がより単純な性

質であることを考慮すると、いずれも以下に結果を述べる感度解析において有効性シグナルの頑健性を探索するのに有用である。

PVO-1A-301 試験と NHS 間の追加のベースライン共変量による調整の差の影響の評価

追加の共変量を用いた事前に規定したベイズモデルでの主要解析の事後分布を図 2.7.6.17-7 に示す。

図 2.7.6.17-7　　PVO-1A-301 試験：追加の共変量を用いた事前に規定したベイズモデルでのパロバロテン群及び未投与群の事後分布 γ



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Figure 8. Data cutoff 28 February 2020.
Note: Area to the left of the red line indicates probability of a >30% reduction in annualized new HO in palovarotene-treated subjects from Study PVO-1A-301 versus untreated subjects from the NHS. Area to the left of the green line indicates probability of any reduction in annualized new HO in palovarotene-treated subjects from Study PVO-1A-301 versus untreated subjects from the NHS.
The additional covariates used were baseline HO volume divided by baseline age, baseline age, sex, months since last flare-up, and baseline CAJIS. Values are not square-root transformed; negatives set to zero by body region.
CAJIS=Cumulative Analogue Joint Involvement Scale; HO=heterotopic ossification; IA3=Interim Analysis 3; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SD=standard deviation.

モデルに追加の共変量を含めたとき、平方根変換しないベイズ解析において、年換算新規 HO 容積はパロバロテン群で未投与群と比較して 42%減少した。この所見は、追加の共変量を含めなかったときのベイズ解析（平方根変換せず、負の新規 HO 体積を身体領域ごとにゼロに置換）で認められた年換算新規 HO 容積の 36%の減少と非常に類似している（図 2.7.6.17-4）。この類似性から、図 2.7.6.17-4 に認められた有効性は、いずれかの共変量を含めたことにも含めなかったことにも起因しないことが再確認された。さらに、追加の共変量を含めたことに対する感度の低さからも、NHS の非無作為化外部対照の使用に対する結論が頑健である可能性が示されている。

モデルに追加の共変量を含めたときの年換算新規 HO 容積の平均値及び wLME 解析の結果（年換算新規 HO 容積を平方根変換せず、負を含む）を表 2.7.6.17-13 に示す。

表 2.7.6.17-13　　追加の共変量を用いたときのパロバロテン群及び未投与群における年換算新規 HO 容積の wLME 解析（平方根変換せず、負を含む）（主要 FAS）

		PVO-1A-301 Palovarotene (N=97)	**NHS Untreated (N=101)**
Number of subjects analysed		97	97
New HO (mm^3)	Mean (SEM)	9427 (3084)	24695 (5026)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	62%	
	LSmean (SEM)	9229 (4139)	21074 (3322)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	56%	
		wLME estimate (95% CI)	p-value
	Intercept	39904 (20767, 59040)	<0.0001
	Baseline total HO/Baseline age	0.3 (-0.17, 0.73)	0.2150
	Baseline age	-628 (-1387, 131)	0.1014
	Sex	-10932 (-2171, -154)	0.0470
	Baseline months since last flare-up	-18.0 (-178, 142)	0.8191
	Baseline CAJIS	347 (-816, 1510)	0.5471
	Treatment	-11846 (-22566, -1125)	0.0314
Wilcoxon test	p-value	0.0001	

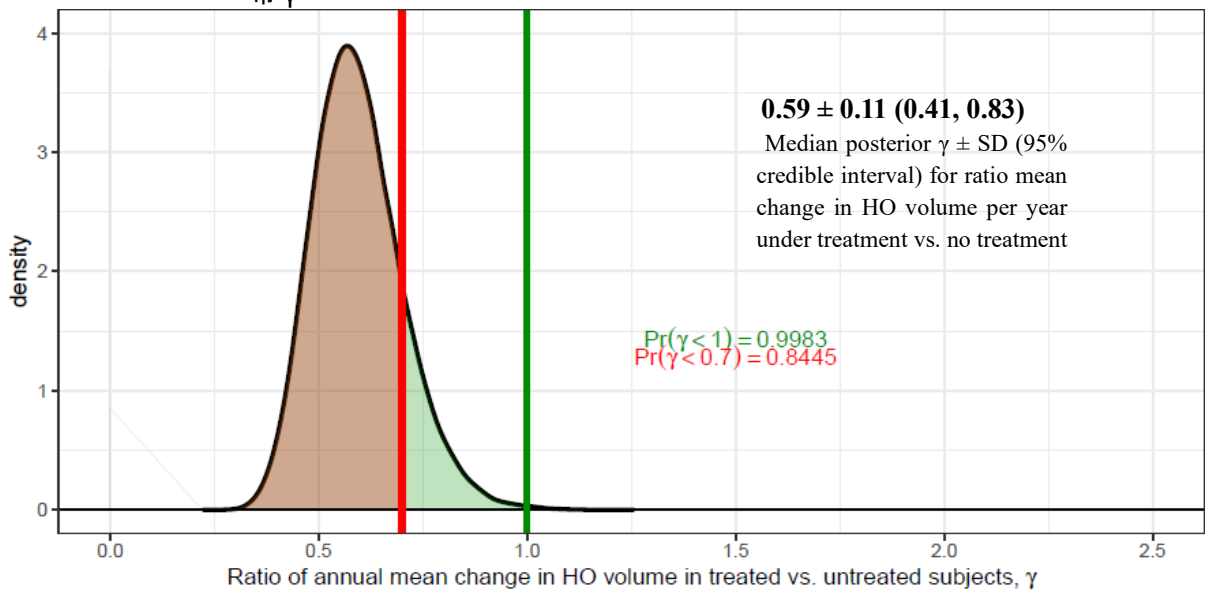
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 33. Data cutoff 28 February 2020.
Note: The new HO wLME LSmean estimate and SEM are from a mixed model with dependent variable annualized new HO and independent variables including fixed effects of treatment, baseline HO volume divided by age, baseline age, sex, baseline month since last flare-up and baseline CAJIS and a random subject effect.
CAJIS=Cumulative Analogue Joint Involvement Scale; CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; HO=heterotopic ossification; LSmean=least-square mean; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SEM=standard error of the mean; wLME=weighted linear mixed effect.

年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群（9,427 mm^3）で未投与群（24,695 mm^3）と比較して 62%減少した。このモデルに含めた追加の共変量のデータが欠測していた未投与群の 4 例をこの解析から除外したとき、wLME 解析において、モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値はパロバロテン群及び未投与群でそれぞれ 9,229 mm^3 及び 21,074 mm^3 であり、未投与群と比較してパロバロテン群で統計的に有意な 56%の減少が示された（wLME 解析の名目上の p 値=0.0314）。Wilcoxon 順位和検定では、パロバロテン群と未投与群で年換算新規 HO 容積に差があるというエビデンスも得られた（名目上の p 値=0.0001）。

傾向スコア解析

PVO-1A-301 試験のパロバロテン群と NHS 試験の未投与群において、共変量として傾向スコア四分位数を用いた事前に規定した主要解析による群間比 γ（年換算新規 HO 容積の未投与群に対するパロバロテン群の比）の事後分布を図 2.7.6.17-8 に示す。

図 2.7.6.17-8　　PVO-1A-301 試験 : 共変量として傾向スコア四分位数を用いた、事前に規定した平方根変換しないベイズモデルでのパロバロテン群及び未投与群の事後分布 γ



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Figure 9. Data cutoff 28 February 2020.
Note: Area to the left of the red line indicates probability of a >30% reduction in annualized new HO in palovarotene-treated subjects from Study PVO-1A-301 versus untreated subjects from the NHS. Area to the left of the green line indicates probability of any reduction in annualized new HO in palovarotene-treated subjects from Study PVO-1A-301 versus untreated subjects from the NHS. Values are not square-root transformed; negatives set to zero by body region.
HO=heterotopic ossification; IA3=Interim Analysis 3; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SD=standard deviation.

共変量として傾向スコア四分位数を用いたとき、平方根変換しないベイズ解析において、年換算新規 HO 容積はパロバロテン群で未投与群と比較して 41%減少した。

共変量として傾向スコア四分位数を用いたときの年換算新規 HO 容積の平均値及び wLME 解析の結果（年換算新規 HO 容積を平方根変換せず、負の値を含む）を表 2.7.6.17-14 に示す。

表 2.7.6.17-14 PVO-1A-301 試験：共変量として傾向スコア四分位数を用いたときのパロバロテン群及び未投与群における年換算新規 HO 容積の wLME 解析（平方根変換せず、負の値を含む）（主要 FAS）

		PVO-1A-301 Palovarotene (N=97)	**NHS Untreated (N=101)**
Number of subjects analysed		97	97
New HO (mm^3)	Mean (SEM)	9427.1 (3084.0)	24694.5 (5026.2)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	61.8%	
	LSmean (SEM)	9280.8 (4162.9)	21446.9 (3422.7)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	56.7%	
		wLME estimate (95% CI)	p-value
	Intercept	21583.1 (10030.88, 33135.40)	0.0003
	Treatment	-12166.1 (-22808.98, -1523.22)	0.0264
	<Q1	439.6 (-15043.07, 15922.27)	0.9542
	[Q1-Q2]	1958.7 (-13412.09, 17329.46)	0.7969
	≥Q3	-2943.1 (-18435.99, 12549.79)	0.7014
Wilcoxon test	p-value	0.0001	

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 34. Data cutoff 28 February 2020.
Note: The annualized new HO wLME LSmean estimate and SEM are from a mixed model with dependent variable annualized new HO and independent variables including fixed effects of treatment and propensity score quartiles and a random subject effect. Propensity score quartile effects were assessed relative to [Q2, Q3].
CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; HO=heterotopic ossification; LSmean=least-square mean; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); Q=quartile; SEM=standard error of mean; wLME=weighted linear mixed effect model.

追加の共変量を用いた解析では、共変量のデータが欠測していたため、未投与群の 4 例を除外した。上記のように、年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群（9,427 mm^3）で未投与群（24,695 mm^3）と比較して 62%減少した。wLME 解析において、モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（21,447 mm^3）に比べてパロバロテン群（9,281 mm^3）で統計学的に有意に 57%減少した（wLME 解析の名目上の p 値=0.0264）。Wilcoxon 順位和検定は、観察された新規 HO 容積の大きさではなく、数値的順位のみに依存するため、外れ値の影響を受けにくい。Wilcoxon 順位和検定では、パロバロテン群と未投与群で年換算新規 HO 容積に差があるというエビデンスも得られた（名目上の p 値=0.0001）。

追加の共変量と傾向スコアの作成に含まれる変数の一覧が類似していることから予想されるように、全体として、追加の共変量及び共変量として傾向スコア四分位数を用いた場合に推定される治療効果は同程度であった。そのため、両解析から、含めた潜在的に重要な共変量（又は共変

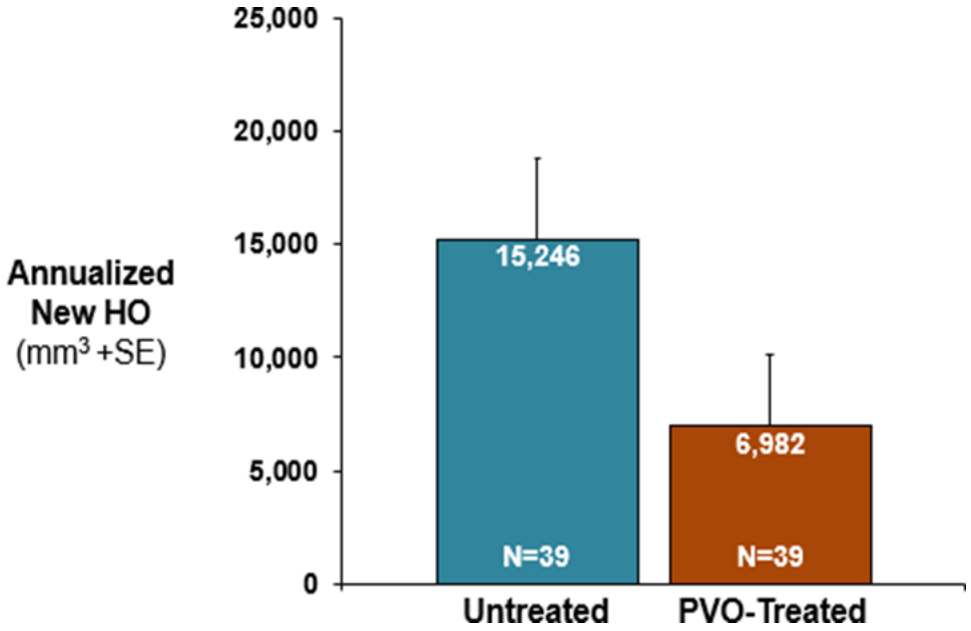
量の機能）のいずれについても、有効性が PVO-1A-301 試験の被験者と NHS の被験者間の差による交絡に起因しないことが再確認された。

PVO-1A-301 試験及び NHS の両方の追跡調査を受けた被験者

解析は、NHS の未投与群（登録時の年齢の中央値：11.0 歳、年齢範囲：4～29 歳、男性 61.5%）から PVO-1A-301 試験のパロバロテン群へ移行（登録時平均年齢：15 歳、年齢範囲：7～32 歳）し、両試験でデータが得られた 39 例を対象に実施した（Module 5.3.5.1 PVO-1A-301 Interim Table B2F）。これらの被験者からは、標準治療中のみ及び標準治療に加えてパロバロテン投与中のデータが得られ、被験者自身が対照となるため、この解析は重要である。

両試験参加中のこれらの被験者における年換算新規 HO 容積を図 2.7.6.17-9（平均）及び表 2.7.6.17-15 に示す。

図 2.7.6.17-9　PVO-1A-301 試験：パロバロテンの連続投与／フレアアップ時投与に移行した NHS の被験者における、未投与時及び連続投与／フレアアップ時投与時の年換算新規 HO 容積の平均値（主要 FAS）



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Figure 10. Data cutoff 28 February 2020.
Note: Values are not square-root transformed; negative values included.
HO=heterotopic ossification; PVO=palovarotene; SE=standard error.

表 2.7.6.17-15　PVO-1A-301 試験：パロバロテンの連続投与／フレアアップ時投与に移行した NHS 被験者における、未投与時及び連続投与／フレアアップ時投与の年換算新規 HO 容積の wLME 解析結果（平方根変換を適用せず、負を含めた）（主要 FAS）

		PVO-1A-301 Palovarotene (N=39)	**NHS Untreated (N=39)**
Number of subjects analysed		39	39
New HO (mm^3)	Mean (SEM)	6982.3 (3167.7)	15245.5 (3565.7)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	54.2%	
	LSmean (SEM)	8062.9 (3998.0)	16651.8 (3325.0)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	51.6%	
		wLME estimate (95% CI)	p-value
	Intercept	10960.8 (2307.85, 19613.82)	0.0144
	Baseline total HO/Baseline age	0.4 (-0.00, 0.84)	0.0507
	Treatment	-8588.9 (-17682.56, 504.78)	0.0634
Wilcoxon test	p-value	0.0077	

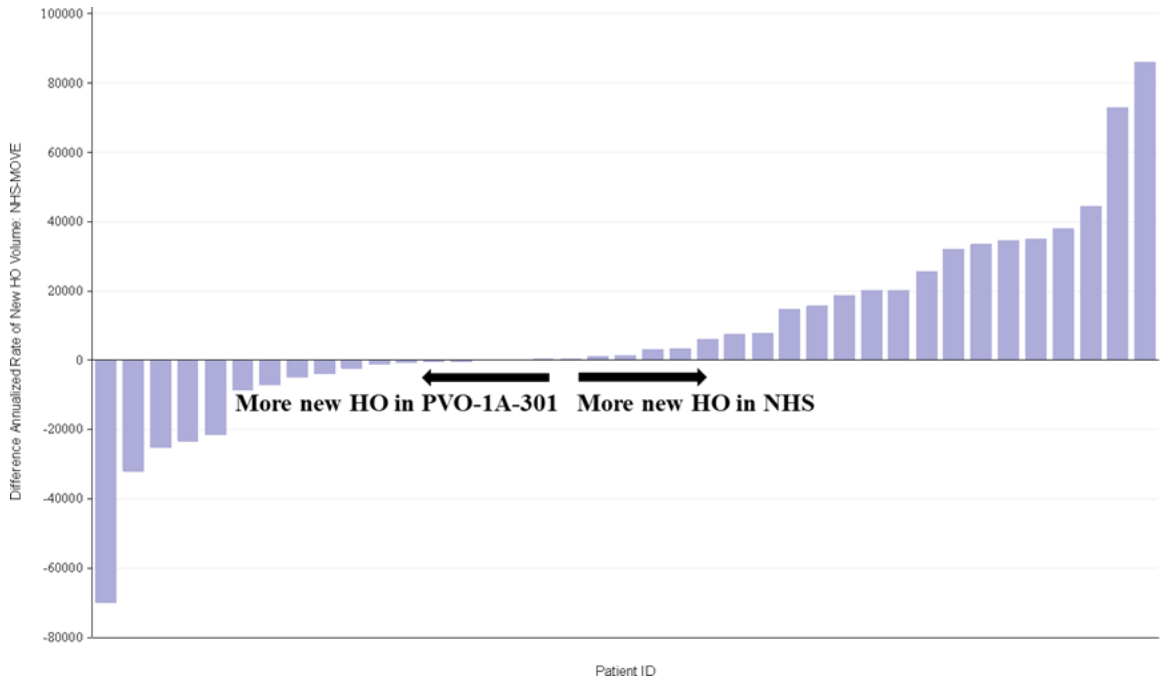
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 35. Data cutoff 28 February 2020.
Note: The new HO wLME LSmean estimate and SEM are from a mixed model with dependent variable annualized new HO and independent variables including fixed effects of treatment and baseline total HO/baseline age and a random subject effect.
CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; HO=heterotopic ossification; LSmean=least-square mean; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SEM=standard error of the mean; wLME=weighted linear mixed effect.

最初は NHS に参加し、PVO-1A-301 試験でパロバロテン投与を開始した被験者（39 例）の事後サブ解析では、年換算新規 HO 容積は、NHS での未投与時に比べて PVO-1A-301 試験でのパロバロテンの連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与中で 54%低下することが示された。

wLME 解析では、年換算新規 HO 容積は、NHS での未投与時に比べて PVO-1A-301 試験でのパロバロテンの連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与中で 52%低下した（wLME 解析での名目上の p 値=0.0634）。本結果は、全体集団で年換算新規 HO 容積が未投与群と比較してパロバロテン群で減少したことと一致している（図 2.7.6.17-5）。また、Wilcoxon 順位和検定では、パロバロテン群と未投与群で年換算新規 HO 容積に差があるというエビデンスも得られた（名目上の p 値=0.0077）

両試験に参加した個々の被験者の年換算新規 HO 容積の群間差のペア解析を図 2.7.6.17-10 に示す。

図 2.7.6.17-10　PVO-1A-301 試験：パロバロテンの連続投与／フレアアップ時投与に移行した NHS の個々の被験者における、未投与時及び連続投与／フレアアップ時投与時の年換算新規 HO の差のウォーターフォールプロット



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Figure 11. Data cutoff 28 February 2020.
Note:　Each bar presents annualized new HO in the NHS minus annualized new HO in Study PVO-1A-301 for a single subject. Differences are sorted from least to greatest.
HO=heterotopic ossification; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001)

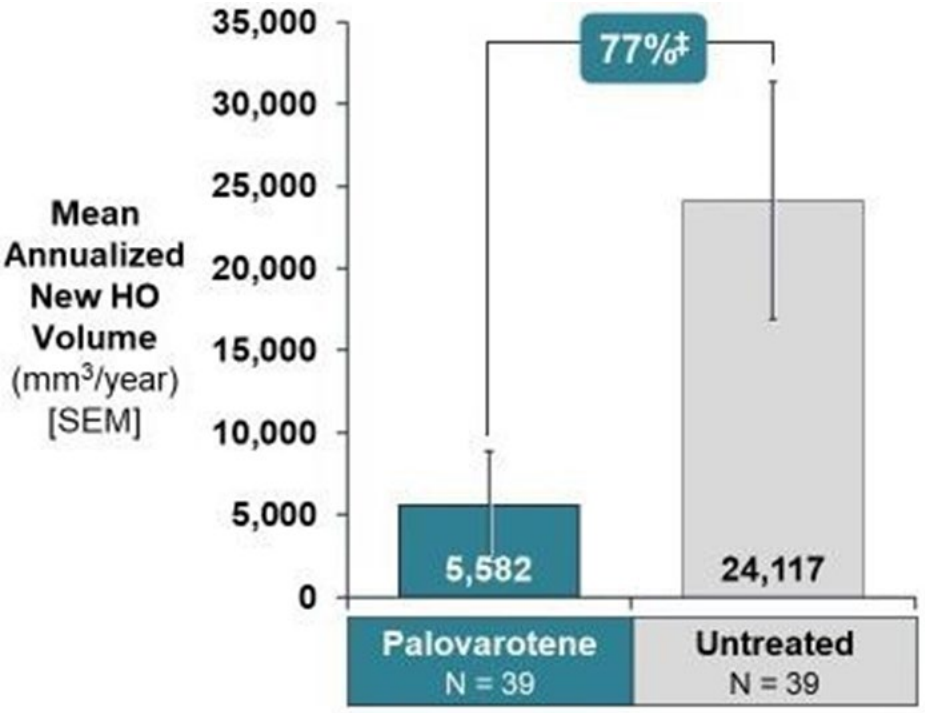
被験者自身が対照となる本解析により、FOP 患者におけるパロバロテンのベネフィットのさらなるエビデンスが得られた。さらに、観察された有効性は PVO-1A-301 試験の被験者と NHS の被験者間の差による交絡に起因しないことが再確認された。

マッチドペア解析

本解析には、パロバロテン群 58 例及び未投与群 62 例の被験者を組み入れた。これらのうち、未投与群の 61 例を傾向スコア解析に含めた。未投与群の 1 例は、最終フレアアップ以降の期間の値が欠測していたため除外した。全体として、パロバロテン群及び未投与群の 39 例は良好にマッチし、ベースライン特性に有意差は認められなかった。

図 2.7.6.17-11 に示すように、事後マッチドペア解析における年換算新規 HO 容積は、PVO-1A-301 試験で NHS の未投与群と比較して 77%減少した。年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群で 5,582 mm^3、未投与群で 24,117 mm^3 であった。未投与群とパロバロテン群との差は 18,534 mm^3 であり、これは統計学的に有意であった（名目上の p 値＜0.05）。このマッチドペア解析から、有効性は PVO-1A-301 試験の被験者と NHS の被験者間の差による交絡に起因しないというエビデンスが得られた。

図 2.7.6.17-11　　PVO-1A-301 試験：パロバロテン群及び未投与群における FOP 被験者の新規 HO 容積減少のマッチド解析



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Figure 12 Data cutoff 28 February 2020.
‡ Two sample t-test $p<0.05$
FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; HO=heterotopic ossification; SEM=standard error of the mean

PVO-1A-301 試験の被験者と NHS の被験者間の追跡調査期間の長さの違いの影響の評価

Month 12 までの年換算新規 HO 容積の平均値及び wLME 解析の結果（年換算新規 HO 容積を平方根変換せず、負を含む）を表 2.7.6.17-16 に示す。

表 2.7.6.17-16　Month 12 までのパロバロテン投与群及び未投与群における年換算新規 HO 容積の wLME 解析の結果（平方根変換せず、負を含む）（主要 FAS）

		PVO-1A-301 Palovarotene (N=97)	**NHS Untreated (N=101)**
Number of subjects analysed		97	92
New HO (mm^3)	Mean (SEM)	8776.6 (3259.4)	23359.8 (6590.5)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	62.4%	
	LSmean (SEM)	8187.1 (4975.8)	22454.3 (5052.3)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	63.5%	
		wLME estimate (95% CI)	p-value
	Intercept	20995.3 (8115.29, 33875.25)	0.0016
	Baseline total HO/Baseline age	0.1 (-0.44, 0.65)	0.7046
	Treatment	-14267.3 (-28680.62, 146.11)	0.0522
Wilcoxon test	p-value	0.0075	

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 36. Data cutoff 28 February 2020.
Note: The annualized new HO wLME LSmean estimate and SEM are from a mixed model with dependent variable annualized new HO and independent variables including fixed effects of treatment and baseline total HO/baseline age and a random subject effect.
CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; HO=heterotopic ossification; LSmean=least-square mean; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SEM=standard error of mean; wLME=weighted linear mixed effect model.

Month 12 までの年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群で未投与群と比較して 62%減少した。wLME 解析において、モデルに当てはめた Month 12 までの年換算新規 HO 容積は未投与群に比べてパロバロテン群で有意に 64%減少した（wLME 解析の名目上の p 値=0.0522）。Wilcoxon 順位和検定は、観察された新規 HO 容積の大きさではなく、数値的順位のみに依存するため、外れ値の影響を受けにくい。また、Wilcoxon 順位和検定では、パロバロテン群と未投与群で年換算新規 HO 容積に差があるというエビデンスも得られた（名目上の p 値=0.0075）。

平方根変換せず負の値を含めた Month 24 までの年換算新規 HO 容積の wLME 解析を Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E20.1.4 に示す。Month 24 までの年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群（9,427 mm^3）で未投与群（22,998 mm^3）と比較して 59%減少した。wLME 解析において、モデルに当てはめた Month 24 までの年換算新規 HO 容積は未投与群（19,289 mm^3）に比べてパロバロテン群（9,004 mm^3）で 53%減少した（wLME 解析の名目上の p 値=0.0620）。

全体として、両解析の結果は全ての追跡調査データを用いた解析の結果と類似していたことから、未投与群の被験者とパロバロテン群の被験者間の追跡調査期間の長さの違いは、年換算新規 HO の解析に影響を及ぼさないことが再確認された。

PVO-1A-301 試験における欠測データの評価

PVO-1A-301 試験のパロバロテン群における Month 18 までの欠測データに Tipping Point 解析を用いた、年換算新規 HO 容積の wLME 解析（平方根変換せず、負を含む）を表 2.7.6.17-17 に示す。NHS の未投与群に含まれるデータは、平方根変換せず負を含む wLME 解析から変更せず、この集団においては欠測データの補完は行わなかった。

この解析では、実施した他の有効性解析（14 歳未満の被験者については 2019 年 12 月 4 日まで、他の被験者については 2020 年 1 月 24 日までに WBCT を収集）と一致させるために、PVO-1A-301 試験のパロバロテン群の被験者の Month 18 までのデータのみを考慮した。これらの日付より前に収集した PVO-1A-301 試験の Month 24 の WBCT データは 1 回のみであったため、単純化するため、本解析には本試験の Month 18 までの WBCT データを含めた。

表 2.7.6.17-17　Tipping Point 解析を用いた平方根変換を適用せず負の値を含めた年換算新規 HO 容積の wLME 解析（主要 FAS）

% Observed Treatment Effect Retained	Number of Subjects	LSmean (SEM) mm^3 (NHS-PVO-1A-301)	LSmean % Reduction (NHS-PVO-1A-301/NHS)	Treatment p-value
100%	99	-12577.9 (4615.5)	60.6	0.0064
75%	99	-12141.6 (4614.9)	58.5	0.0085
50%	99	-11705.5 (4615.3)	56.3	0.0112
25%	99	-11269.6 (4616.8)	54.2	0.0147
0%	99	-10833.9 (4619.5)	52.1	0.0190

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 37. Data cutoff 28 February 2020.
Note: The annualized new HO wLME LSmean estimate and SEM are from a mixed model with dependent variable annualized new HO and independent variables including fixed effects of treatment and baseline total HO/baseline age and a random subject effect. % reduction represents an average % reduction across the mixed effect models (10 datasets).
FAS=Full Analysis Set; HO=heterotopic ossification; LSmean=least-square mean; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SEM=standard error of mean; wLME=weighted linear mixed effect model.

観察された治療効果が 100%～0%の範囲に維持された場合、10 のデータセットを通じて wLME 解析においてモデルに当てはめた年換算新規 HO 容積は、未投与群に比べてパロバロテン群でそれぞれ 61%（p=0.0064）～52%（p=0.0190）減少した。

ワーストケースシナリオ（治療効果の 0%が維持される）を含む全てのシナリオにおいて、名目上統計学的に有意な結果（両側 p＜0.05）が得られたことから、欠測データの仮定（欠測がランダムではないという仮定を含む）の変更に対する主要解析結果の頑健性が裏付けられた。これらの結果の一貫性は、PVO-1A-301 試験の Month 18 までのデータセットの完全性も反映していると考えられる。

欠測データを補完した各シナリオ（0%～100%の効果が維持される）につき、合計 10 個のデータセットをシミュレーションした。ベースライン後の来院（Month 6、12 及び 18）を 3 回実施した被験者は 99 例であり、297 回の来院のうち 250 回（84%）で新規 HO 容積の評価が認められた（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Listing 1.2）。

- Month 6、12及び18のデータが完全な被験者は63例であった。
- 36例はデータが不完全であり、欠測データ点が44（15%）あったため、それらの欠測した時点を多重補完した。
  - 2例にはベースライン後のデータがなかった（来院不履行計6回）
  - 4例はMonth 6のみ来院した（来院不履行計8回）
  - 30例はMonth 6及び12のみ来院した（来院不履行計30回）

この有効性解析では、PVO-1A-301 試験の被験者に主要評価項目を使用したこと（すなわち、ベースライン後の HO 容積の評価がなかった 2 例については、そのデータを補完したこと）に注意すること。

事後解析において wLME モデルを用いて得られた有効性シグナルの頑健性の評価

年換算新規 HO 容積（平方根変換せず、負を含む）の一般化推定方程式（GEE）解析を表 2.7.6.17-18 に示す。

表 2.7.6.17-18　パロバロテン群及び未投与群の平方根変換せず負の値を含めた年換算新規 HO 容積の GEE 解析（主要 FAS）

		PVO-1A-301 Palovarotene (N=97)	**NHS Untreated (N=101)**
Number of subjects analysed		97	101
New HO (mm^3)	Mean (SEM)	9427.1 (3084.0)	23720.2 (4850.0)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	60.3%	
	LSmean (SEM)	9366.8 (4101.7)	20273.0 (3266.6)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	53.8%	
		GEE estimate (95% CI)	p-value
	Intercept	15703.8 (8078.21, 23329.41)	<0.0001
	Baseline total HO/Baseline age	0.3 (-0.14, 0.73)	0.1830
	Treatment	-10900.0 (-19261.40, -2538.68)	0.0106
Wilcoxon test	p-value	0.0003	

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 38. Data cutoff 28 February 2020.
Note: The annualized new HO revised GEE LSmean estimate and SEM are from a GEE model with dependent variable annualized new HO and independent variables including fixed effects of treatment and baseline total HO/baseline age and a compound-symmetric working correlation matrix.
CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; GEE=generalised estimating equations; HO=heterotopic ossification; LSmean=least-square mean; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SEM=standard error of mean.

GEE 解析では、年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群（9,427 mm^3）で未投与群（23,720 mm^3）と比較して 60%減少した。モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群（9,367 mm^3）で未投与群（20,273 mm^3）と比較して有意に 54%減少した（名目上の p 値=0.0106）。GEE 解析の結果が wLME 解析の結果と一貫していたこと及び GEE 解析を使用

した場合の推定がより強力であることから、結論が回帰法の選択に依存しないことが再確認された。また、Wilcoxon 順位和検定では、パロバロテン群と未投与群で年換算新規 HO 容積に差があるというエビデンスも得られた（名目上の p 値=0.0003）。

PVO-1A-301 試験と NHS 間の WBCT 来院スケジュールの差の影響の評価

収集したデータ及び PVO-1A-301 試験の新規 HO を 12 ヵ月間に統合したデータを用いた、パロバロテンの有効性の事後確率［Pr（$\gamma<1$）］及び中央値事後分布γ、$\theta_{1,1}$ 及び$\theta_{2,1}$ を表 2.7.6.17-19 に示す。

表 2.7.6.17-19　収集したデータ及び新規 HO を 12 ヵ月間に統合したデータを用いた事後分布 γ、$\theta_{1,1}$、$\theta_{2,1}$（主要 FAS）

Study PVO-1A-301 New HO		**Posterior Pr($\gamma<1$)**	**Median Posterior γ (95% Credible Interval)**	**Median Posterior $\theta_{1,1}$ (95% Credible Interval)**	**Median Posterior $\theta_{2,1}$ (95% Credible Interval)**
Collapsed over 12-month intervals (zero out by region)	No square-root transformation	0.997	0.61 (0.42, 0.87)	1.09 (0.87, 1.35)	0.56 (0.42, 0.74)
	Square-root transformation	0.9065	0.84 (0.64, 1.09)	1.08 (0.87, 1.36)	0.77 (0.67, 0.89)
As collected (zero out by region)	No square-root transformation	0.9935	0.64 (0.45, 0.90)	1.33 (1.07, 1.65)	0.48 (0.37, 0.63)
	Square-root transformation	0.6543	0.95 (0.74, 1.22)	1.33 (1.07, 1.64)	0.72 (0.63, 0.82)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 39.
Data cutoff 28 February 2020.
FAS=Full Analysis Set; HO=heterotopic ossification; IA3=Interim Analysis 3

SAP で説明したように、NHS に比べて PVO-1A-301 試験で評価の頻度が高くなることから、一定期間あたりの新規 HO イベント発現数（event rates）$\theta_{1,1}$ 及び新規 HO イベントあたりの HO 形成容積（growth rate）$\theta_{2,1}$ に逆方向のバイアスが生じる。PVO-1A-301 試験では 12 ヵ月間の新規 HO の増大が 2 件とカウントされるために$\theta_{1,1}$ が増加し、PVO-1A-301 試験では容積の増大を観察できる評価期間が短いために$\theta_{2,1}$ が減少した。シミュレーション報告書（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Appendix16.1.9）に記載した PVO-1A-301 試験のシミュレーションでは、$\theta_{1,1}$ 及び$\theta_{2,1}$ のバイアスが相殺され、ほぼバイアスのない有効性パラメータの推定値γ（=$\theta_{1,1}$*$\theta_{2,1}$）が得られることが示されている。

予想されたように、平方根変換したときに PVO-1A-301 試験の新規 HO を 12 ヵ月間に統合すると、$\theta_{1,1}$ が減少し、$\theta_{2,1}$ が増加し、γが減少することから、パロバロテンの有効性のエビデンスは 65%から 91%に増加した。

しかし、平方根変換を用いると、$\theta_{2,1}$ のバイアスは小さくなったが$\theta_{1,1}$ の事後分布は変化しなかったため（これは一定期間あたりの新規 HO イベント発現数であり、HO の大きさではなく変化の徴候に依存するため）、パロバロテンの有効性に不利なバイアスが生じた。ベースラインから

Month 6 及び Month 6 から Month 12 に観察された新規 HO を 12 ヵ月間に統合すると、Month 12 までの WBCT の頻度が人為的に等しくなるため、平方根変換したときのバイアスが小さくなるはずである。

身体領域ごとにゼロに置換したときの対応する wLME 解析を、平方根変換の有無別に表 2.7.6.17-20 に示す。未変換の生データを用いて負を含めて（又は全身をゼロに置換して）wLME 解析を実施した場合、このバイアスは存在しなかった。これは、身体領域ごとにゼロに置換する方法を来院ごとに実施したため、その後新規 HO が期間全体で合計されたためであった。

表 2.7.6.17-20　新規 HO データを収集したまま及び新規 HO を 12 ヵ月間に統合したデータを用いた wLME 解析（主要 FAS）

Study PVO-1A-301 New HO		**wLME estimate in mm^3 for effect of treatment (95% CI)**	**wLME p-value for effect of treatment**
Collapsed over 12-month intervals (zero out by region)	No square-root transformation	-7676.8 (-18130.11, 2776.54)	0.1452
	Square-root transformation	-12.5 (-62.81, 37.90)	0.6192
As collected (zero out by region)	No square-root transformation	-6768.0 (-17267.80, 3731.84)	0.1996
	Square-root transformation	7.6 (-45.17, 60.32)	0.7727

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final CSRTable 40 Data cutoff 28 February 2020.
CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; HO=heterotopic ossification; wLME=weighted linear mixed effect.

ベイズの結果と同様、平方根変換したときに PVO-1A-301 試験の新規 HO を 12 ヵ月間に統合すると、パロバロテンの治療効果の大きさが増大した。

PVO-1A-301 試験及び NHS における年換算新規 HO 容積の外れ値の影響の評価

PVO-1A-301 試験における年換算新規 HO 容積の外れ値及び NHS が記載された治療効果に不当な影響を及ぼすか否かを判断するため、10 万 mm^3 を超える年換算新規 HO 容積は 10 万 mm^3 と扱うこととした。平方根変換せず負を含めた wLME 事後解析の結果を表 2.7.6.17-21 に示す。

表 2.7.6.17-21　10 万 mm^3 を超える年換算新規 HO を 10 万 mm^3 に置換したときのパロバロテン投与群及び未投与群における年換算新規 HO 容積の wLME 解析結果（平方根変換せず、負を含む）（主要 FAS）

		PVO-1A-301 Palovarotene (N=97)	NHS Untreated (N=101)
Number of subjects analysed		97	101
New HO (mm^3)	Mean (SEM)	8016.7 (2195.3)	19194.4 (3014.6)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	58.2%	
	LSmean (SEM)	8685.6 (2811.1)	17742.4 (2413.4)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	51.0%	
		wLME estimate (95% CI)	p-value
	Intercept	14936.1 (8474.97, 21397.23)	<0.0001
	Baseline total HO/Baseline age	0.2 (-0.10, 0.48)	0.1863
	Treatment	-9056.8 (-15847.67, -2265.93)	0.0103
Wilcoxon test	p-value	0.0003	

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 41. Data cutoff 28 February 2020.
Note: The annualized new HO wLME LSmean estimate and SEM are from a mixed model with dependent variable annualized new HO and independent variables including fixed effects of treatment and baseline total HO/baseline age and a random subject effect.
CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; HO=heterotopic ossification; LSmean=least-square mean; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SEM=standard error of mean; wLME=weighted liner mixed effect.

Month 12 までの年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群で未投与群と比較して 58%減少した。wLME 解析において、モデルに当てはめた Month 12 までの年換算新規 HO 容積は未投与群に比べてパロバロテン群で有意に 51%減少した（wLME 解析の名目上の p 値=0.0103）。また、Wilcoxon 順位和検定では、パロバロテン群と未投与群で年換算新規 HO 容積に差があるというエビデンスも得られた（名目上の p 値=0.0003）。

これらの結果から、平方根変換せず負の値を含めたときに観察された有効性は、年換算新規 HO 容積の外れ値をもつ少数の被験者の大きさのみに依存するわけではないことが実証された。この所見は、年換算新規 HO 容積の大きさに依存しないという Wilcoxon 検定の結論と一致している。

17.2.1.3　全体集団における主要有効性解析の追加の中間解析

フレアアップを 1 件以上報告した被験者とフレアアップを報告しなかった被験者の転帰を評価するため、平方根変換を適用せず負の値を含めた wLME モデルを用いて、年換算新規 HO 容積について 4 つの追加解析を実施した。

- Month 12 時点でフレアアップが認められなかった PVO-1A-301 試験及び NHS の被験者
- Month 12 時点でフレアアップが認められた PVO-1A-301 試験及び NHS の被験者
- PVO-1A-301 試験において Month 12 時点でフレアアップが認められなかった被験者とフレアアップが認められた被験者の比較

- NHS において Month 12 時点でフレアアップが認められなかった被験者とフレアアップが認められた被験者の比較

本解析は、群間の追跡調査期間を統一するため、観察期間を最初の 12 ヵ月間に限定した。フレアアップの有無別に Month 12 時点の年換算新規 HO 容積の wLME 解析の結果を表 2.7.6.17-22 に示す。

表 2.7.6.17-22　　フレアアップの有無別のパロバロテン投与群及び未投与群の年換算新規 HO 容積の wLME 解析結果（平方根変換せず、負を含む）（主要 FAS）

	No Flare-ups			Flare-ups		
	PVO-1A-301 Palovarotene	NHS Untreated		PVO-1A-301 Palovarotene	NHS Untreated	
Subjects analysed	33	44		64	46	
New HO (mm^3)						
Mean (SEM)	3183 (1739)	6150 (3345)		11661 (4833)	38101 (12208)	
% reduction[a]	48%			69%		
LSmean (SEM)	3602 (2596)	6503 (2452)		10486 (7578)	37380 (8768)	
% reduction[a]	45%			72%		
	wLME estimate (95% CI)		p-value	wLME estimate (95% CI),		p-value
Intercept	6161 (-1040, 13363)		0.0923	34695 (13483, 55906)		0.0016
BL total HO/BL age	0.03 (-0.442, 0.495)		0.8916	0.2 (-0.73, 1.09)		0.6805
Treatment	-2901 (-8644, 2842)		0.2508	-26894 (-51944, -1844)		0.0373
Wilcoxon test, p-value			0.3491			0.0076

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 42 Data cutoff 28 February 2020.
Note: The new HO wLME LSmean estimate and SEM are from a mixed model with dependent variable annualized new HO and independent variables including fixed effects of treatment and baseline total HO/baseline age and a random subject effect.
[a] % reduction (NHS-PVO-1A-301/NHS).
BL=baseline; CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; HO=heterotopic ossification; LSmean=least-square mean; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SEM=standard error of mean; wLME=weighted liner mixed effect.

連続投与／フレアアップ時投与における連続投与の有効性は、フレアアップがないと報告した層において、未投与群（N=44）とパロバロテン群（連続投与のみを受けた被験者、N=33）で年換算新規 HO 容積を比較した解析によって裏付けられる。この集団において、Month 12 の年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群（3,183 mm^3）で未投与群（6,150 mm^3）より 48%低かった。wLME 解析で共変量を検討したところ、パロバロテン投与群では、未投与群と比較して、wLME モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値が 45%減少した。これらのデータは、新たな HO を抑制／最小化する上で、パロバロテン 5 mg の 1 日 1 回連続投与は臨床的に有用であることを裏付けている。

連続投与／フレアアップ時投与におけるフレアアップ時投与の有効性は、フレアアップを報告した層において、未投与群（N=46）とパロバロテン群（連続投与／フレアアップ時投与を受けた被験者、N=64）で年換算新規 HO 容積を比較した解析によって裏付けられる。フレアアップを報

告した集団において、年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン投与群（11,661 mm^3）で未投与群（38,101 mm^3）より 69%低かった。wLME 解析において共変量を検討したところ、連続投与／フレアアップ時投与を受けたパロバロテン群では、未投与群と比較して、wLME モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値が 72%減少した。

フレアアップ有無別の PVO-1A-301 試験のパロバロテン群及び NHS の未投与群の Month 12 の年換算新規 HO 容積の wLME 解析の結果を表 2.7.6.17-23 に示す。

表 2.7.6.17-23　フレアアップの有無別のパロバロテン投与群及び未投与群における年換算新規 HO 容積の wLME 解析結果（平方根変換せず、負を含む）（主要 FAS）

	PVO-1A-301 Palovarotene			**NHS Untreated**		
	No Flare-ups	**Flare-ups**		**No Flare-ups**	**Flare**	
Subjects analysed	33	64		44	46	
New HO (mm^3)						
Mean (SEM)	3183 (1739)	11661 (4833)		6150 (3345)	38101 (12208)	
% reduction[a]	73%			84%		
LSmean (SEM)	3452 (5206)	10540 (3725)		6274 (9189)	37444 (9017)	
% reduction[a]	67%			83%		
wLME estimate (95% CI), p-value						
Intercept	10205 (-181, 20591)		0.0540	33875 (11086, 56663)		0.0040
BL total HO/BL age	0.02 (-0.442, 0.492)		0.9157	0.2 (-0.74, 1.21)		0.6335
Treatment	-7088 (-19981, 5805)		0.2778	-31170 (-56791, -5549)		0.0177
Wilcoxon test, p-value			0.9848			0.0460

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 43. Data cutoff 28 February 2020.
Note: The new HO wLME LSmean estimate and SEM are from a mixed model with dependent variable annualized new HO and independent variables including fixed effects of treatment and baseline total HO/baseline age and a random subject effect.
[a] % reduction (NHS-PVO-1A-301/NHS)
BL=baseline; CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; HO=heterotopic ossification; LSmean=least-square mean; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SEM=standard error of mean; wLME=weighted liner mixed effect.

パロバロテン群において、Month 12 までにフレアアップが認められなかった層（N=33）とフレアアップが 1 件以上認められた層（N=64）で年換算新規 HO 容積を比較した解析からも追加の裏付けが得られている。パロバロテン群において、年換算新規 HO の平均値は、フレアアップが報告されなかった（したがって、連続投与のみを受けた）層（3,183 mm^3）で、フレアアップが 1 回以上報告された（したがって、連続投与及び 1 回以上のフレアアップ時投与を受けた）層（11,661 mm^3）より 73%低かった。wLME 解析において共変量を検討したところ、パロバロテン群において、連続投与のみを受けた層では、連続投与及び 1 回以上のフレアアップ時投与を受けた層と比較して、wLME モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値が 67%減少した。フレアアップ有無別の NHS の未投与群における年換算新規 HO 容積に関する結果で示されているように、フレアアップにより新規 HO 形成リスクが上昇するため、これらのデータの解釈には注意が必要である。未投与群において、年換算新規 HO の平均値は、フレアアップが報告されなかっ

た層（6,150 mm^3）で、フレアアップが 1 回以上報告された層（38,101 mm^3）よりも 84%低かった。wLME 解析において共変量を検討したところ、未投与群において、1 回以上のフレアアップを報告した層と比較して、フレアアップを報告しなかった層では、wLME モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値が 83%減少した。

17.2.1.4　全体集団における有効性の副次評価項目：新規 HO が認められた被験者の割合の中間解析

新規 HO が認められた被験者の割合を来院別に Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E37 に示す。Month 12 を提示した理由は、ベースライン後の時点のうち、この時点の追跡調査データ数が群間で最も一致しているからである。示されているように、新規 HO（容積が 0 mm^3 超）が認められた被験者の割合は、パロバロテン群（64%）と未投与群（62%）で同程度であった。

これらの結果は、年換算新規 HO 容積の事後結果を踏まえて解釈すると、新規 HO を形成した被験者の割合は群間で同程度であるものの、新規 HO 形成したときの新規 HO 容積の平均値（SD）は、パロバロテン群［17,722 mm^3（25,284）］で未投与群［40,120 mm^3（75,380）］より少なかったことを示唆している（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E30.3）。これらの結果は非臨床データと一致している。

新規 HO が認められた身体領域の数

この新規 HO が認められた身体領域の数の解析に Month 12 を選択した理由は、ベースライン後の時点のうち、この時点で追跡調査データの数が群間で最も一致しているからである。ベースラインから Month 12 までに新規 HO が認められた身体領域の数の被験者あたりの平均値（SD）は、パロバロテン群で 1.3（1.4）、未投与群で 1.5（1.6）であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E39）。

Month 12 時点で新規 HO（新規 HO が 0 mm^3 超）が認められた被験者の割合を身体領域カテゴリーごとに表 2.7.6.17-24 に示す。

表 2.7.6.17-24　　パロバロテン群及び未投与群において新規 HO（新規 HO が 0 mm^3 超）が認められた身体領域（主要 FAS）

	PVO-1A-301 Palovarotene (N=97)	NHS Untreated (N=101)
Number (%) of subjects at risk at Month 12	92	90
0 body region with new HO	33 (35.9)	34 (37.8)
1 body region with new HO	28 (30.4)	19 (21.1)
2 body regions with new HO	16 (17.4)	20 (22.2)
3 body regions with new HO	9 (9.8)	5 (5.6)
4 body regions with new HO	1 (1.1)	6 (6.7)
5 body regions with new HO	5 (5.4)	3 (3.3)
6 body regions with new HO		3 (3.3)
Negative binomial p-value	p=0.3871	

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 44. Data cutoff 28 February 2020.
P-value was derived from the negative binomial model with dependent variable the number of body regions with new HO and independent variable treatment group.
FAS=Full Analysis Set; HO=heterotopic ossification; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001)

負の二項回帰では、新規 HO 形成した身体領域の数に差があるというエビデンスは得られなかった（p=0.3871）。

フレアアップを報告した被験者の割合

Month 12 時点で 1 回以上のフレアアップ（2 つ以上の症状が認められることと定義）が認められた被験者の割合は、パロバロテン群で 64.6%、未投与群で 54.1%であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E10）。これは、施設と試験参加者との接触が、NHS の未投与群の被験者よりも PVO-1A-301 試験の被験者で多かったためと考えられる。また、NHS の未投与群では、フレアアップを治療しないため、フレアアップを報告する意欲が低かった可能性もある。

被験者・月あたりのフレアアップ率

被験者・月あたりのフレアアップ率は、パロバロテン群で 0.13（95%CI：0.09, 0.17）、未投与群で 0.07（95%CI : 0.05, 0.08）であった（2 つ以上の症状を伴うフレアアップを含む）（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E8）。この差は、NHS と PVO-1A-301 試験でフレアアップが報告されるプロセスの違い（PVO-1A-301 試験ではフレアアップ時投与中の被験者との接触がより頻繁であった事など）によって部分的に説明できると思われる。

Month 12 のフレアアップ部位及びフレアアップから離れた部位の新規 HO

全体集団における Month 12 のフレアアップ部位及びフレアアップから離れた部位の新規 HO 容積（平方根変換せず、負を含む）を表 2.7.6.17-25 に示す。

表 2.7.6.17-25　パロバロテン群及び未投与群における Month 12 のフレアアップ部位及びフレアアップから離れた部位の新規 HO 容積（平方根変換せず、負を含む）（主要 FAS）

	PVO-1A-301 Palovarotene (N=97)		NHS Untreated (N=101)	
Volume of New HO (mm^3)	**≥1 Flare-up**	**No Flare-ups**	**≥1 Flare-up**	**No Flare-ups**
At Flare-up Sites				
n	57		42	
Mean	8919.3		22368.7	
95% CI	3037.1; 14801.5		4046.8; 40690.5	
Away from Flare-up Sites				
n	57	35	42	48
Mean	54.1	2945.0	18431.7	6719.6
95% CI	-2785.4; 2893.6	-398.8; 6288.8	-1134.0; 37997.3	-20.6; 13459.8

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final CSRTable 45 Data cutoff 28 February 2020.
Note: Subjects who reported only head flare-ups were included in the “No Flare-up” group because the WBCT excluded imaging of the head. Thus, this body location could not be mapped to an “at” flare-up site.
CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; HO=heterotopic ossification; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); WBCT=whole-body computed tomography.

両投与群を通じて、フレアアップが 1 回以上報告された被験者では、フレアアップから離れた部位よりフレアアップ部位にて WBCT で評価した新規 HO 容積が大きかった。これらのデータは、フレアアップが新規 HO 形成と関連していることを示唆している。さらに、NHS における全てのフレアアップが報告されたわけではない可能性があることは認識されているものの、未投与群では、フレアアップ部位及びフレアアップから離れた部位の両方で、パロバロテン群よりも新規 HO 容積が大きく、主要解析で認められた治療効果が裏付けられた。

17.2.1.5　全体集団における有効性の探索的評価項目：CAJIS の中間解析

CAJIS 総スコアの平均値（SD）を Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table S39A に示す。Month 12 を提示した理由は、ベースライン後の時点のうち、この時点の追跡調査データ数が群間で最も一致しているからである。ベースライン時のスコアの平均値はパロバロテン群［10.0（6.1）］に比べて未投与群［11.8（7.0）］でわずかに高く、それはおそらく年齢差に関連するものであった。ベースラインからの変化量はわずかであり、Month 12 時点で群間に差はなく、平均（SD）増加量はパロバロテン群（N=86）で 0.5（2.0）、未投与群（N=99）で 0.6（2.4）であった。

FOP-PFQ

FOP-PFQ 値の経時的な平均変化量を表 2.7.6.17-26 に示す。

表 2.7.6.17-26　パロバロテン群及び未投与群における FOP-PFQ のベースライン時の値及び経時的な平均変化量（主要 SS）

Visit	PVO-1A-301 Palovarotene (N=99)	NHS Untreated (N=111)
Baseline		
N	98	100
Mean (SD)	44.28 (26.86)	46.97 (28.06)
Median (min, max)	42.79 (0.0; 98.2)	45.84 (0.0; 100.0)
Change at Month 6		
N	82	76
Mean (SD)	2.53 (9.62)	3.18 (9.34)
Median (min, max)	0.96 (-17.3; 52.9)	1.79 (-18.8; 47.3)
Change at Month 12		
N	71	82
Mean (SD)	2.76 (7.77)	4.50 (8.88)
Median (min, max)	1.92 (-17.3; 27.9)	3.71 (-23.1; 27.7)
Change at Month 18		
N	51	56
Mean (SD)	4.12 (12.98)	4.11 (10.08)
Median (min, max)	1.79 (-47.3; 37.5)	1.34 (-13.5; 29.8)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 46. Data cutoff 28 February 2020.
FOP-PFQ=Fibrodysplasia Ossificans Progressiva-Physical Function Questionnaire; max=maximum; min=minimum; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SD=standard deviation.

ベースライン時の FOP-PFQ の平均値は、未投与群とパロバロテン群で同程度であった。パロバロテン群における平均変化量は、Month 6 で 2.5、Month 12 で 2.8、Month 18 で 4.1 であった。未投与群における平均変化量は、Month 6 で 3.2、Month 12 で 4.5、Month 18 で 4.1 であった。ベースライン後の全ての時点で、パロバロテン群におけるベースラインからの変化量は非常に小さく、結果は未投与群で報告されたものと類似していた。

主要／補足 SS における PROMIS Global Health Scale

PROMIS の結果を Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table S41A1.1.1 から Interim Table S41A2.2 に示す。他の患者報告アウトカムと同様、ベースライン後の全ての時点で、パロバロテン群におけるベースラインからの変化量は非常に小さく、結果は未投与群で報告されたものと類似していた。

壊滅的な新規 HO

パロバロテン群における壊滅的な新規 HO を形成した被験者の割合及び壊滅的な新規 HO 容積の平均値を未投与群と比較して表 2.7.6.17-27 に要約する。

表 2.7.6.17-27　　パロバロテン群及び未投与群における壊滅的な新規 HO（主要 FAS）

	PVO-1A-301 Palovarotene		NHS Untreated	
	n/N (%)	Mean (mm^3)	n/N (%)	Mean (mm^3)
Month 12				
Subjects with new HO >100,000 mm^3	1/97 (1.0)	155600.0	4/92 (4.3)	271235.0
Subjects with new HO >50,000 mm^3	8/97 (8.2)	81475.6	12/92 (13.0)	138381.3
Subjects with new HO >30,000 mm^3	10/97 (10.3)	73824.5	15/92 (16.3)	119305.0
Last timepoint				
Subjects with new HO >100,000 mm^3	1/97 (1.0)	236803.8	5/92 (5.4)	191419.9
Subjects with new HO >50,000 mm^3	6/97 (6.2)	95973.7	14/92 (15.2)	118882.7
Subjects with new HO >30,000 mm^3	14/97 (14.4)	62881.2	22/92 (23.9)	89992.8

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 47. Data cutoff 28 February 2020.
FAS=Full Analysis Set; HO=heterotopic ossification; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001).

Month 12 時点及び最終評価時点（データが得られた最終時点）では、いずれの壊滅的な新規 HO のカテゴリー（10 万超、5 万超及び 3 万 mm^3 超）でも、壊滅的な新規 HO を形成した被験者の割合は、パロバロテン群で未投与群よりも低かった。また、壊滅的な新規 HO を形成した被験者における新規 HO 容積の平均値は、10 万 mm^3 超のカテゴリー（未投与群 5 例の新規 HO 容積の平均値よりパロバロテン群 1 例の新規 HO 容積がわずかに大きかった）を除き、いずれのカテゴリーでも、パロバロテン群で未投与群よりも一貫して低かった。

これらのデータは、17.2.1.1 項に示した年換算新規 HO 容積のデータを裏付けている。

WBCT 有効性評価において欠測／評価不能に対する評価

PVO-1A-301 試験の全被験者の最終来院時に WBCT 有効性評価が欠測した／評価不能であった被験者を表 2.7.6.17-28 に要約する。

表 2.7.6.17-28　パロバロテン群及び未投与群における最終来院時に WBCT 有効性評価が欠測した／評価不能であった被験者（主要 FAS）

	PVO-1A-301 Palovarotene (N=97)	NHS Untreated (N=101)
Subjects with Missing Timepoints, n (%)		
Month 6	3 (3.1)	
Month 12	3 (3.2)	9 (9.1)
Month 18	25 (28.1)	
Subjects with Missing/Not Evaluable Assessments at Last Visit, n (%)		
No Missing/Not Evaluable Regions	86 (88.7)	92 (91.1)
1 region	6 (6.2)	4 (4.0)
2 regions	2 (2.1)	5 (5.0)
≥3 regions	3 (3.1)	

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 48. Data cutoff 28 February 2020.
FAS=Full Analysis Set; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); WBCT=whole-body computed tomography.

最終来院時に欠測した／評価不能な評価のある領域が 1 つ以上あった被験者は、パロバロテン群で 11 例（11.3%）であり、これらの被験者の半数は、欠測した／評価不能な評価のある領域が複数あった。

ベースラインからの新規 HO 容積が負の場合（新規 HO 容積が 0 mm^3 未満）

パロバロテン群及び未投与群の最終来院時における新規 HO 容積が負の場合（新規 HO 容積が 0 mm^3 未満）の要約を身体領域別に表 2.7.6.17-29 に示す。

表 2.7.6.17-29　パロバロテン投与群及び未投与群の、最終来院時における身体領域別の新規 HO 容積が負（新規 HO 容積が 0 mm^3 未満）の被験者の割合（主要 FAS）

	PVO-1A-301 Palovarotene (N=97)	NHS Untreated (N=101)
Subjects with at least One Region with Negative New HO at Last Visit, N (%)	46 (47.4)	24 (23.8)
Subjects with Negative New HO by Region at Last Visit, N (%)		
Chest, Neck, Shoulder (Left and Right)	30 (30.9)	12 (11.9)
Mid Torso	22 (22.7)	3 (3.0)
Arm (Left and Right)	1 (1.0)	
Hip (Left and Right)	9 (9.3)	5 (5.0)
Lower Leg (Left and Right)	3 (3.1)	7 (6.9)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 49. Data cutoff 28 February 2020.
FAS=Full Analysis Set; HO=heterotopic ossification; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001).

最終来院時に、パロバロテン群の約半数（47%）及び未投与群の 24%が 1 つ以上の身体領域での新規 HO 容積が負であった。最終来院時に新規 HO 容積が負であった主な身体領域は、胸部、頸部、肩（左右）、胴体中央であった。

17.2.1.6　全体集団における有効性のサブグループ中間解析

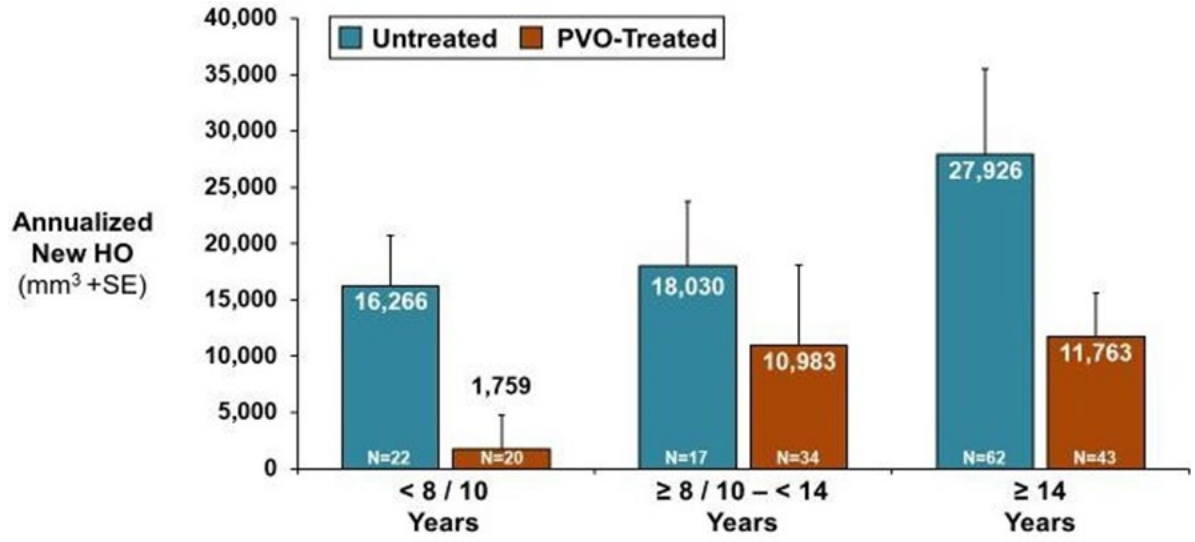
年齢別（12 歳以上、14 歳以上、18 歳以上、12 歳以上 17 歳未満）、性別年齢別（女性 8 歳未満、男性 10 歳未満、女性 8 歳以上 14 歳未満、男性 10 歳以上 14 歳未満）、性別（男性、女性）、人種（白人、その他）のサブグループにおいても推定される治療効果が一貫してみられているかを検討するため、全ての有効性評価項目についてサブグループ中間解析を実施した。サブグループ解析の結果を以下の小項に示す。

17.2.1.6.1　年齢別のサブグループ解析

年換算新規 HO 容積の平均値

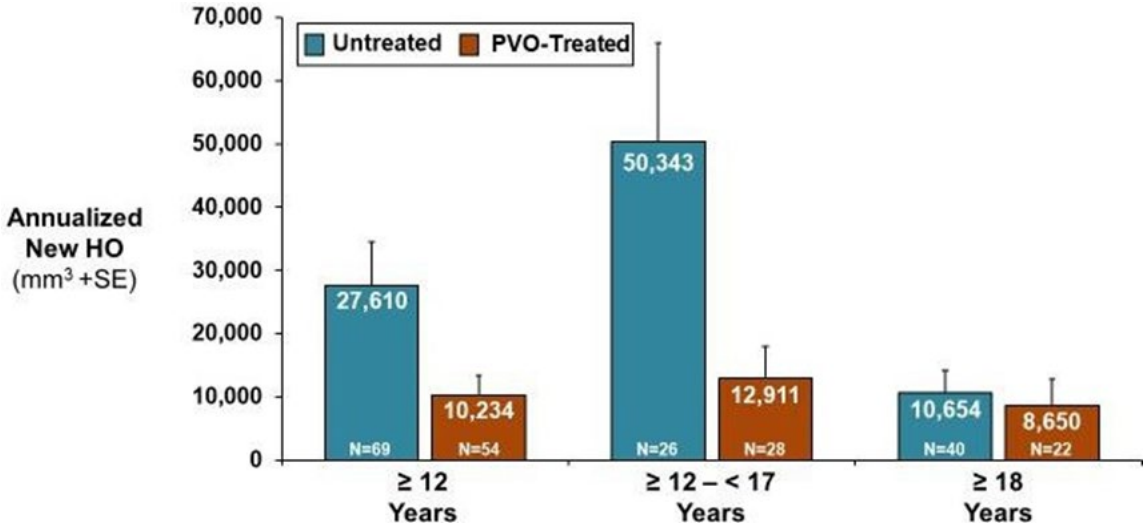
年齢別のサブグループの年換算新規 HO 容積を図 2.7.6.17-12 及び図 2.7.6.17-13 に示す。

図 2.7.6.17-12　PVO-1A-301 試験：8/10 歳未満、8/10 歳以上 14 歳未満、14 歳以上の被験者における年換算新規 HO 容積の平均値（主要 FAS）



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Figure 13 Data cutoff 28 February 2020.
Note: Values are not square-root transformed; negative values included. HO=heterotopic ossification; PVO=palovarotene; SE=standard error

図 2.7.6.17-13　　PVO-1A-301 試験：12 歳以上、12 歳以上 17 歳未満、18 歳以上の被験者における年換算新規 HO 容積の平均値（主要 FAS）



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Figure 14 Data cutoff 28 February 2020.
Note:　Values are not square-root transformed; negative values included. HO=heterotopic ossification; PVO=palovarotene; SE=standard error

全ての年齢カテゴリーにおける結果は、全体集団（17.2.1.1 項）の結果と一致していた。年換算新規 HO 容積の平均値及び wLME 解析結果の両方から、被験者数が少ないカテゴリーも含む全てのカテゴリーでパロバロテンの方が優れている傾向が示唆された。

- 8/10 歳未満：年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（16,266 mm^3）に比べてパロバロテン群（1,759 mm^3）で 89%減少した。wLME 解析において、モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（15,876 mm^3）に比べてパロバロテン群（845 mm^3）で 95%減少した（wLME 解析の名目上の p 値=0.0597）。
- 8/10 歳以上 14 歳未満：年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（18,030 mm^3）に比べてパロバロテン群（10,983 mm^3）で 39%減少した。wLME 解析において、モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（18,448 mm^3）に比べてパロバロテン群（7,777 mm^3）で 58%減少した（wLME 解析の名目上の p 値=0.2764）。
- 14 歳以上：年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（27,926 mm^3）に比べてパロバロテン群（11,763 mm^3）で 58%減少した。wLME 解析において、モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（22,541 mm^3）に比べてパロバロテン群（12,664 mm^3）で 44%減少した（wLME 解析の名目上の p 値=0.2913）。
- 12 歳以上：年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（27,610 mm^3）に比べてパロバロテン群（10,234 mm^3）で 63%減少した。wLME 解析において、モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（23,188 mm^3）に比べてパロバロテン群（11,422 mm^3）で 51%減少した（wLME 解析の名目上の p 値=0.1377）。
- 12 歳以上 17 歳未満：年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（50,343 mm^3）に比べてパロバロテン投与群（12,911 mm^3）で 74%減少した。wLME 解析において、モデルに当

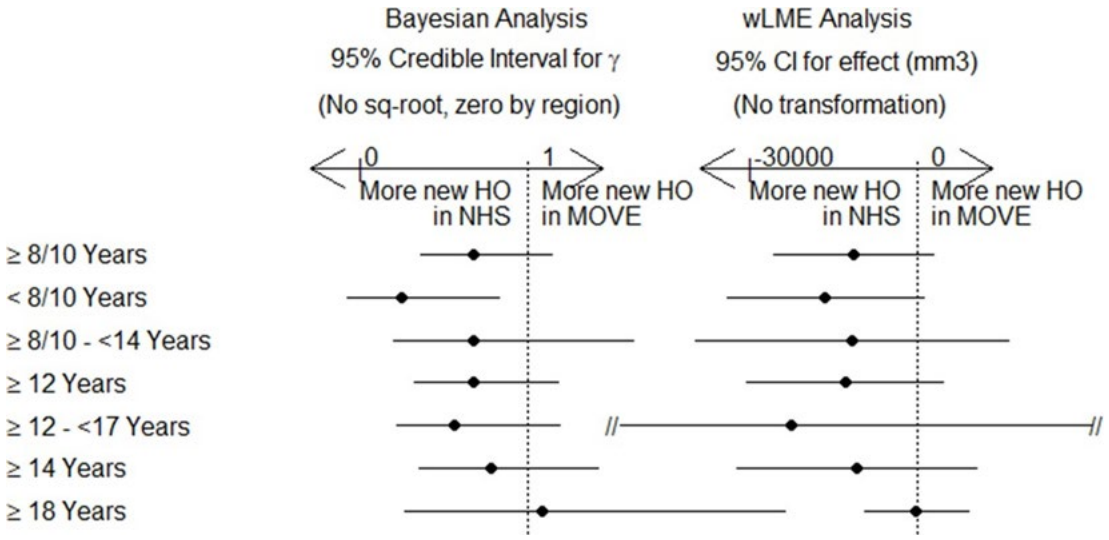
てはめた年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（35,889 mm^3）に比べてパロバロテン群（15,361 mm^3）で 57%減少した（wLME 解析の名目上の p 値=0.2301）。

- 18 歳以上：年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（10,654 mm^3）に比べてパロバロテン群（8,650 mm^3）で 19%減少した。wLME 解析において、モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（9,442 mm^3）に比べてパロバロテン群（9,316 mm^3）で 1%減少した（wLME 解析の名目上の p 値=0.9729）。

PVO-1A-301 試験では、年換算新規 HO 容積の平均値は 8/10 歳未満の層で最も減少したが、年齢カテゴリー間の結果に大きな差はなかった。この所見は、年齢によりパロバロテンの効果が異なるのではなく、疾患経過にばらつきが大きいことに関連している可能性が高い。本有効性データは、予定される治療対象集団に対する推奨用法・用量として連続投与／フレアアップ時投与を支持している。

図 2.7.6.17-14 に、ベイズ解析での中央値事後分布 γ の 95%CI のフォレストプロット、及び各年齢層の年換算新規 HO 容積の wLME 解析における治療効果の 95%CI を示す。

図 2.7.6.17-14　PVO-1A-301 試験：年齢によるサブグループ別のベイズ解析及び wLME 解析のフォレストプロット



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Figure 15
Data cutoff 28 February 2020.
The 95% credible interval describes the uncertainty around the Bayesian efficacy variable γ, where γ=1 indicates no effect and γ=0 indicates elimination of new HO, i.e. 100% reduction.
CI=confidence interval; HO=heterotopic ossification; IA3=Interim Analysis 3; MOVE=Study PVO-1A-301; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); sq-root=square-root; wLME=weighted linear mixed effect model.

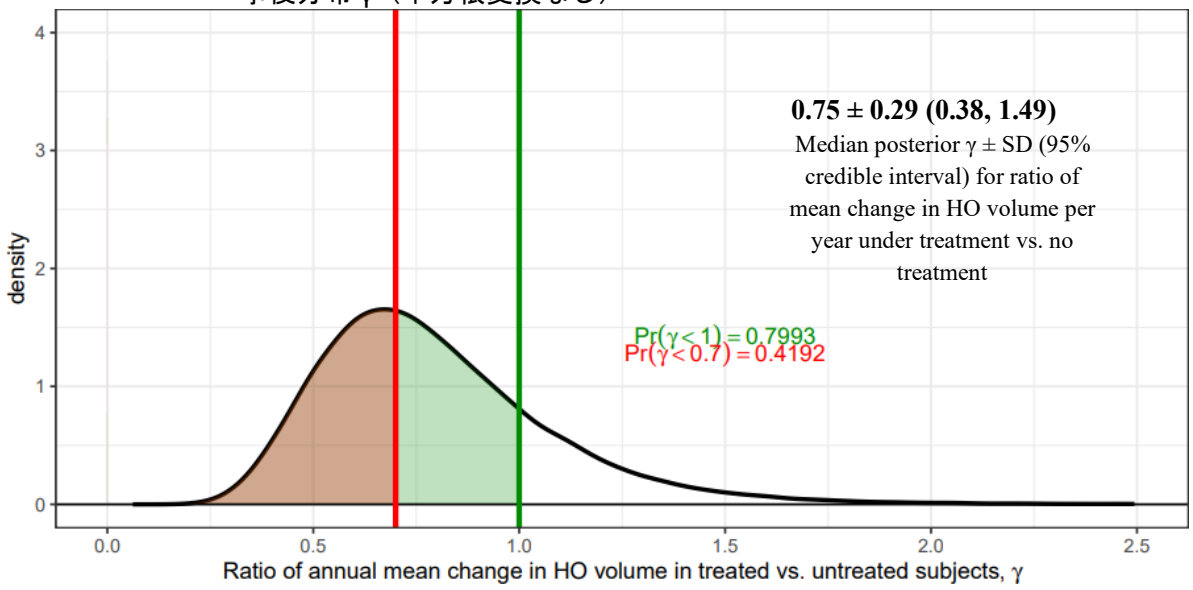
図 2.7.6.17-14 は、有効性の推定には、平方根変換した場合と比較して平方根変換しない場合でより強力であり、この結果はベイズモデルと wLME モデルで一貫していたことを示している。

年換算新規 HO 容積の抑制

年齢：8/10 歳以上 14 歳未満

PVO-1A-301 試験のパロバロテン群と NHS 試験の未投与群において、8/10 歳以上 14 歳未満の年齢層におけるベイズ解析による群間比 γ（年換算新規 HO 容積の未投与群に対するパロバロテン群の比）の事後分布を図 2.7.6.17-15 に示す。負の新規 HO 容積は身体領域ごとにゼロに置換され、平方根変換は行われていない。

図 2.7.6.17-15　PVO-1A-301 試験：8/10 歳以上 14 歳未満の被験者におけるベイズモデルでの事後分布 γ（平方根変換なし）



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Figure 17. Data cutoff 28 February 2020.
Note: Values are not square-root transformed; negatives set to 0 by body region. Treated subjects from Study PVO-1A-301 and untreated subjects from the NHS.
HO=heterotopic ossification; IA3=Interim Analysis 3; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SD=standard deviation.

平方根変換を適用しないベイズ解析では、8/10 歳以上 14 歳未満の被験者におけるパロバロテン群の年換算新規 HO 容積は、未投与群と比較して 25%減少した。

平方根変換せず負の値を含めた新規 HO 容積の wLME データを Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E20.1.13 に示す。年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（18,030 mm^3）に比べてパロバロテン群（10,983 mm^3）で 39%減少した。wLME 解析において、モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（18,448 mm^3）に比べてパロバロテン群（7,777 mm^3）で 58%減少した（wLME 解析の名目上の p 値=0.2764）。Wilcoxon 順位和検定は、観察された新規 HO 容積の大きさではなく、数値的順位のみに依存するため、外れ値の影響を受けにくい。また、Wilcoxon 順位和検定では、パロバロテン群と未投与群で年換算新規 HO 容積に差がある傾向が示された（名目上の p 値=0.0217）。

8/10 歳以上 14 歳未満の被験者における平方根変換せず負の値を含めた新規 HO 容積を、試験来院別に Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E30.1.11 に示す。

Month 12 時点で新規 HO（容積が 0 mm^3 超）が認められた被験者（身体領域別）

8/10 歳未満の被験者において、新規 HO が認められた身体領域がなかった被験者の割合は、パロバロテン群（27.8%）と未投与群（22.7%）で同程度であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E38.1.9）。

8/10 歳以上 14 歳未満の被験者において、新規 HO が認められた身体領域がなかった被験者の割合は、パロバロテン群（30.3%）と未投与群（31.3%）で同程度であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E38.1.11）。

壊滅的な HO

8/10 歳未満の被験者において、Month 12 時点で 5 万 mm^3 超及び 3 万 mm^3 超の年換算新規 HO が認められた被験者の割合は、パロバロテン群（それぞれ 5%）で未投与群（それぞれ 23.1%及び 30.8%）より低かった。同様に、これらの被験者における Month 12 の HO 容積の平均値も、パロバロテン群（それぞれ 55,895 mm^3）で未投与群（それぞれ 113,157 及び 95,290 mm^3）より小さかった。10 万 mm^3 超の年換算新規 HO は、未投与群（1/13 例）にのみ認められた（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E40.1.9）。

8/10 歳以上 14 歳未満の被験者において、Month 12 時点で 5 万 mm^3 超及び 3 万 mm^3 超の年換算新規 HO が認められた被験者の割合は、パロバロテン群（それぞれ 2.9%及び 5.9%）で未投与群（それぞれ 4.8%及び 9.5%）より低かった。しかし、これらの被験者における Month 12 の HO 容積の平均値は、パロバロテン群（155,600 及び 96,740 mm^3）で未投与群（それぞれ 57,430 及び 48,650 mm^3）より大きかった。10 万 mm^3 超の年換算新規 HO は、パロバロテン群（1/34 例）にのみ認められた（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E40.1.11）。

CAJIS

8/10 歳未満の被験者において、ベースライン時の CAJIS 総スコアの平均値（SD）は、未投与群［5.9（4.1）］とパロバロテン群［(6.9（3.6)］で同程度であった。ベースラインからの変化量はわずかであり、Month 12 時点で群間に差はなく、平均（SD）変化量はパロバロテン群で-0.1（1.1）、未投与群で 0.2（2.7）であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table S39A.9）。

8/10 歳以上 14 歳未満の被験者において、ベースライン時の CAJIS 総スコアの平均値（SD）は、未投与群［8.5（3.6)］とパロバロテン群［7.5（3.8)］で同程度であった。ベースラインからの変化

量はわずかであり、Month 12 時点で群間に差はなく、平均（SD）増加量はパロバロテン群で 0.2（2.2）、未投与群で 0.7（2.6）であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table S39A.11）。

FOP-PFQ

8/10 歳未満の被験者において、ベースライン時の FOP-PFQ の平均値（SD）は、未投与群［40.3%（29.6%）］とパロバロテン群［37.3%（23.1%）］で同程度であった。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 Month 12 までの平均変化量は、パロバロテン群で 1.5%、未投与群で 2.6%であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table S40.1.9）。

8/10 歳以上 14 歳未満の被験者において、ベースライン時の FOP-PFQ の平均値（SD）は、パロバロテン群［38.5%（20.9%）］で未投与群［46.6%（14.7%）］より高かった。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 Month 12 までの平均変化量は、パロバロテン群で 2.3%、未投与群で 3.7%であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table S40.1.11）。

17.2.1.6.2　　性別のサブグループ解析

性別のサブグループ解析の結果を、PVO-1A-301 試験及び NHS（2.7.6.16 項）の全体集団について示す。

年換算新規 HO 容積の抑制

男性被験者における、主要 FAS の平方根変換せず負を含めた新規 HO の wLME データを Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E20.1.6 に示す。男性被験者の年換算新規 HO 容積の平均値は、未投与群（31,276 mm^3、N=56）に比べてパロバロテン群（8,353 mm^3、N=51）で 73%減少した。wLME 解析において、モデルに当てはめた男性被験者の年換算新規 HO 容積の平均値は、未投与群（28,726 mm^3）に比べてパロバロテン群（10,259 mm^3）で 64%減少した（wLME 解析の名目上の p 値=0.0108）。Wilcoxon 順位和検定は、観察された新規 HO 容積の大きさではなく、数値的順位のみに依存するため、外れ値の影響を受けにくい。また、Wilcoxon 順位和検定では、男性において、パロバロテン群と未投与群で年換算新規 HO 容積に差があるというエビデンスも得られた（名目上の p 値=0.0044）。

女性被験者における、主要 FAS の平方根変換せず負を含めた新規 HO の wLME データを Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E20.1.5 に示す。女性被験者の年換算新規 HO 容積の平均値は、未投与群（14,317 mm^3、N=45）に比べてパロバロテン群（10,618 mm^3、N=46）で 26%減少した。wLME 解析において、モデルに当てはめた女性被験者の年換算新規 HO 容積の平均値は、未投与群（9,078 mm^3）に比べてパロバロテン群（10,106 mm^3）で 11%増加した（wLME 解析の名目上の p 値=0.8740）。また、Wilcoxon 順位和検定では、女性において、パロバロテン群と未投与群で年換算新規 HO 容積に差があるというエビデンスも得られた（名目上の p 値=0.0211）（wLME と

Wilcoxon の結果の不一致は、パロバロテン群の 1 例に大量の新規 HO が認められたことに起因する可能性がある)。

Wilcoxon 検定の結果では、女性被験者の年換算新規 HO 容積においてパロバロテン群と未投与群との間に有意差が認められたことから、パロバロテン群の女性被験者における HO 容積の減少割合は、女性被験者 1 例に認められた大量の HO 容積によって説明できると思われる。さらに、女性被験者では比較対象の被験者数が少なく、HO 形成のばらつきが大きかったため、比較が困難である。

男性及び女性の被験者における平方根変換せず負を含めた新規 HO 容積を、試験来院別にそれぞれ Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E30.1.1 及び Interim Table E30.1.2 に示す。

Month 12 時に新規 HO（容積が 0 mm^3 超）が認められた被験者の割合

男性被験者において、Month 12 時点で新規 HO（容積が 0 mm^3 超）が認められた被験者の割合は、パロバロテン群（69.4%）で未投与群（62.7%）より高かった（Fisher の正確確率検定の p 値=0.5311）（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E36.1.1）。

女性被験者において、Month 12 時点で新規 HO が認められた被験者の割合は、パロバロテン群（58.1%）で未投与群（61.5%）より低かった（Fisher の正確確率検定の p 値=0.8235）（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E36.1.2）。

Month 12 時点で新規 HO（容積が 0 mm^3 超）が認められた被験者（新規 HO が認められた身体領域数別）

男性被験者において、新規 HO が認められた身体領域がなかった被験者の割合は、パロバロテン群（30.6%）で未投与群（37.3%）より低かった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E38.1.1）。

女性被験者において、新規 HO が認められた身体領域がなかった被験者の割合は、パロバロテン群（41.9%）で未投与群（38.5%）より高かった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E38.1.2）。

壊滅的な HO

男性被験者で HO 容積の減少パーセントが高かったのは、個々の被験者の反応に差があったためと考えられる。これは、壊滅的な新規 HO の結果によって示される。男性被験者において、Month 12 時点で 5 万 mm^3 超及び 3 万 mm^3 超の年換算新規 HO が認められた被験者の割合は、パロバロテン群（それぞれ 9.8%）で未投与群（それぞれ 19.2%及び 23.1%）より低かった。同様に、これらの被験者における Month 12 の HO 容積の平均値は、パロバロテン群（それぞれ 78,477 mm^3）

で未投与群（それぞれ 139,009 及び 123,268 mm^3）より小さかった。10 万 mm^3 超の年換算新規 HO は、未投与群（3/52 例）にのみ認められた（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E40.1.1）。

Month 12 時点で 10 万 mm^3 を超える年換算新規 HO 容積が認められた被験者は、各群とも女性被験者 1 例のみであった（パロバロテン群 2.2%、未投与群 2.5%）。これらの被験者における年換算新規 HO 容積は、パロバロテン群及び未投与群においてそれぞれ 155,600 mm^3 及び 171,750 mm^3 であった。Month 12 時点で 5 万 mm^3 超及び 3 万 mm^3 超の年換算新規 HO が認められた被験者の割合は、パロバロテン群（それぞれ 6.5%及び 10.9%）で未投与群（それぞれ 5.0%及び 7.5%）より高かった。しかし、これらの被験者における Month 12 の HO 容積の平均値は、パロバロテン群（それぞれ 86,473 及び 69,172 mm^3）で未投与群（それぞれ 135,245 及び 103,453 mm^3）より小さかった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E40.1.2）。

CAJIS

男性において、ベースライン時の CAJIS 総スコアの平均値（SD）は、パロバロテン群［10.4（5.9）］と未投与群［11.1（6.9）］で同程度であった。ベースラインからの変化量はわずかであり、Month 12 時点で群間に差はなく、平均（SD）増加量はパロバロテン群で 0.7（2.1）、未投与群で 0.6（3.0）であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table S39A.1）。

女性において、ベースライン時の CAJIS 総スコアの平均値（SD）は、未投与群［12.6（7.1）］でパロバロテン群［9.7（6.4）］より高かった。ベースラインからの変化量はわずかであり、Month 12 時点で群間に差はなく、平均（SD）増加量は、パロバロテン群で 0.3（1.9）、未投与群で 0.5（1.6）であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table S39A.2）。

FOP-PFQ

男性において、ベースライン時の FOP-PFQ の平均値（SD）は、パロバロテン群［44.0%（26.1%）］で未投与群［41.7%（27.5%）］よりわずかに高かった。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 Month 12 までの平均変化量は、パロバロテン群で 2.1%、未投与群で 4.5%であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table S40.1.1）。

女性において、ベースライン時の FOP-PFQ の平均値（SD）は、パロバロテン群［44.6%（28.0%）］で未投与群［53.4%（27.8%）］より低かった。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 Month 12 までの平均変化量は、パロバロテン群で 3.5%、未投与群で 4.5%であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table S40.1.2）。

PROMIS Global Health Scale

他の患者報告アウトカムと同様、ベースライン後の全ての時点で、パロバロテン群におけるベースラインからの変化量は小さく、結果は未投与群で報告されたものと類似していた。

17.2.1.6.3　　人種別のサブグループ解析

人種別のサブグループ解析の結果を、PVO-1A-301 試験及び NHS の全体集団について示す。

年換算新規 HO 容積の抑制

白人被験者における、主要 FAS の平方根変換せず負を含めた新規 HO の wLME データを Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E20.1.28 に示す。白人被験者の年換算新規 HO 容積の平均値は、未投与群（24,872 mm^3、N=74）に比べてパロバロテン群（10,700 mm^3、N=68）で 57%減少した。wLME 解析において、モデルに当てはめた白人被験者の年換算新規 HO 容積の平均値は、未投与群（20,477 mm^3）に比べてパロバロテン群（9,046 mm^3）で 56%減少した（wLME 解析の名目上の p 値=0.0803）。また、Wilcoxon 順位和検定では、白人被験者において、パロバロテン群と未投与群で年換算新規 HO 容積に差があるというエビデンスも得られた（名目上の p 値=0.0046）。

その他の被験者における、主要 FAS の平方根変換せず負を含めた新規 HO の wLME データを Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E20.1.29 に示す。その他の被験者の年換算新規 HO 容積の平均値は、未投与群（20,564 mm^3、N=27）に比べてパロバロテン群（6,442 mm^3、N=29）で 69%減少した。wLME 解析において、モデルに当てはめたその他の被験者の年換算新規 HO 容積の平均値は、未投与群（18,800 mm^3）に比べてパロバロテン群（10,138 mm^3）で 46%減少した（wLME 解析の名目上の p 値=0.2706）。Wilcoxon 順位和検定は、観察された新規 HO 容積の大きさではなく、数値的順位のみに依存するため、外れ値の影響を受けにくい。また、Wilcoxon 順位和検定では、その他の被験者において、パロバロテン群と未投与群で年換算新規 HO 容積に差があるというエビデンスも得られた（名目上の p 値=0.0340）。

年換算新規 HO の減少は、白人被験者とその他の被験者で同程度であった。

白人及びその他の被験者における平方根変換せず負を含めた新規 HO 容積を、試験来院別にそれぞれ Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E30.1.12 及び Interim Table E30.1.13 に示す。

Month 12 時に新規 HO（容積が 0 mm^3 超）が認められた被験者の割合

白人被験者において、Month 12 時点で新規 HO（容積が 0 mm^3 超）が認められた被験者の割合は、パロバロテン群（67.2%）で未投与群（60.6%）より高かった（Fisher の正確確率検定の p 値=0.4693）（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E36.1.12）。

その他の被験者において、Month 12 時点で新規 HO が認められた被験者の割合は、パロバロテン群（57.1%）で未投与群（66.7%）より低かった（Fisher の正確確率検定の p 値=0.5729）（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E36.1.13）。

Month 12 時点で新規 HO（容積が 0 mm^3 超）が認められた被験者（身体領域別）

白人被験者において、新規 HO が認められた身体領域がなかった被験者の割合は、パロバロテン群（32.8%）で未投与群（39.4%）より低かった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E38.1.12）。

その他の被験者において、新規 HO が認められた身体領域がなかった被験者の割合は、パロバロテン群（42.9%）で未投与群（33.3%）より高かった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E38.1.13）。

17.2.2　全 ITT 投与、再開、中断及び投与終了後期間における長期有効性の結果

17.2.2.1　全体集団における有効性の主要解析：年換算新規 HO の要約統計量

期間中に 2 回以上 WBCT スキャンを実施したパロバロテン群及び未投与群における年換算新規 HO 容積の要約を表 2.7.6.17-30 に示す。注：全 ITT 投与期間の集団には、3 ヵ月から 24 ヵ月の投与中断があった被験者が含まれる。全 ITT 投与期間（Overall ITT Period）、中断後投与（再開）期間（Restart Treatment Period）、中断期間（Interruption Period）、及び投与終了後期間（Post Off-Treatment）の定義については 2.7.3.2.4.6 項に示した。

表 2.7.6.17-30　NHS 及び PVO-1A-301 試験における、ベースライン後の最終時点の年換算新規 HO 容積（mm^3）（投与集団別）（主要 FAS）

	PVO-1A-301 Palovarotene	**NHS Untreated**
Overall ITT Period		
n	97	101
Mean (SD)	13316.2 (33075.09)	23656.4 (48618.57)
Duration between first and last WBCT scan (mean months)	33.96	26.21
Restart Treatment Period		
n	17	N/A
Mean (SD)	7728.1 (20485.09)	
Duration between first and last WBCT scan (mean months)	14.39	
Interruption Period		
n	42	N/A
Mean (SD)	20108.3 (44912.75)	

	PVO-1A-301 Palovarotene	NHS Untreated
Duration between first and last WBCT scan (mean months)	25.41	
Post Off-Treatment		
n	16	N/A
Mean (SD)	15573.8 (37678.24)	
Duration between first and last WBCT scan (mean months)	15.77	

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 50
For duration between scans, subjects with baseline and at least one postbaseline were included.
HO=heterotopic ossification; ITT=intent-to-treat; N/A=not applicable; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SD=standard deviation; WBCT=whole-body computed tomography scan

全 ITT 投与期間における年換算新規 HO 容積の平均値は、PVO-1A-301 試験のパロバロテン群で 13,316 mm^3 であり、NHS の未投与群（23,656 mm^3）より数値的に低かった。追跡調査期間（初回スキャンから最終スキャンまでの期間）の平均値は、PVO-1A-301 試験で 33.96 ヵ月、NHS で 26.21 ヵ月であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 2.1.2）。ベースライン時の最終フレアアップからの期間の平均値は、PVO-1A-301 試験で 23 ヵ月、NHS 試験で 19 ヵ月であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 1.1.2）。

パロバロテンの有効性のエビデンスは、中断期間終了時の投与再開後に得られたデータによって裏付けられている。この再開期間中（平均投与期間 14.39 ヵ月）の年換算新規 HO 容積の平均値は、PVO-1A-301 試験（7,728 mm^3）で NHS（23,656 mm^3）より低かった。

中断期間における年換算新規 HO 容積の平均値は、データが得られた PVO-1A-301 試験のパロバロテン投与群 42 例において、未投与期間から予想されるとおり増加した（20,108 mm^3）。

最後に、中断前投与期間及び投与終了後（パロバロテンの投与を再開しなかった）の両期間でデータのある PVO-1A-301 試験の被験者 16 例について、被験者自身を対照とした解析を実施した（表 2.7.6.17-31）。中断前投与期間の年換算新規 HO 容積の平均値は 2,347 mm^3 であった。投与終了後の年換算新規 HO 容積は 15,574 mm^3 に増加した。

表 2.7.6.17-31　PVO-1A-301 試験で中断前投与期間及び投与終了後期間の両期間のデータを有する被験者における、ベースライン後の最終時点の年換算新規 HO 容積（mm^3）（投与集団別）（主要 FAS）

	PVO-1A-301 Palovarotene
Pre-Pause Treatment	
n	16
Mean (SE)	2346.5 (2463.19)
Post Off-Treatment	
n	16
Mean (SE)	15573.8 (9419.56)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 51
HO=heterotopic ossification; SE=standard error

wLME 解析及び GEE 解析

PVO-1A-301 試験のベースラインから最終来院までの年換算新規 HO 容積を NHS と比較した結果を表 2.7.6.17-32 に示す。

表 2.7.6.17-32　全 ITT 投与期間における PVO-1A-301 試験及び NHS の最終来院時の年換算新規 HO 容積の wLME 解析及び GEE 解析（主要 FAS）

		PVO-1A-301 Palovarotene (N=97)	**NHS Untreated (N=101)**
New HO Volume (mm^3)	Mean (SEM)	13316.2 (3358.3)	23656.4 (4837.7)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	43.7	
	wLME LSmean (SEM)	11230.9 (3254.8)	20942.7 (3689.1)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	46.4	
	Treatment	wLME estimate (95% CI) -9711.82 (-19793.69, 370.06)	p-value 0.0585
	GEE LSmean (SEM)	12724.0 (3336.0)	24391.7 (4793.5)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	47.8	
	Treatment	GEE estimate (95% CI) -11667.76 (-23218.69, -116.84)	p-value 0.0477

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 52
wLME was modelled with weights. GEE was modelled without weights.
CI=confidence interval; GEE=generalised estimating equations; HO=heterotopic ossification; ITT=intent-to-treat; LSmean=least-square mean; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SEM=standard error of the mean; wLME=weighted linear mixed effect

年換算新規 HO 容積の平均値は、PVO-1A-301 試験のパロバロテン群（13,316 mm^3）で NHS の未投与群（23,656 mm^3）と比較して 44%低かった。wLME 解析では、モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群で未投与群と比較して 46%減少した（名目上の p 値=0.0585）。GEE 解析では、年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群（12,724 mm^3）で未投与群（24,392 mm^3）と比較して 48%減少した（名目上の p 値=0.0477）。新規 HO 容積の減少割合はモデル間で一貫していた。投与中断期間があっても HO 形成の減少が継続して示されたが、その減少幅は中断前投与期間と比較すると小さかった。

再開期間において PVO-1A-301 試験を NHS と比較した結果を表 2.7.6.17-33 に示す。

表 2.7.6.17-33　　再開期間における PVO-1A-301 試験及び NHS の最終来院時の年換算新規 HO 容積の wLME 解析及び GEE 解析（主要 FAS）

		PVO-1A-301 Palovarotene (N=17)	**NHS Untreated (N=101)**
New HO Volume (mm^3)	Mean (SEM)	7728.1 (4968.4)	23656.4 (4837.7)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	67.3	
	wLME LSmean (SEM)	5980.5 (12559.6)	19627.1 (3855.7)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	69.5	
	Treatment	wLME estimate (95% CI) -13646.64 (-70003.20, 42709.92)	p-value 0.4069
	GEE LSmean (SEM)	5685.4 (5135.2)	23353.4 (4600.9)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	75.7	
	Treatment	GEE estimate (95% CI) -17667.98 (-31649.31, -3686.64)	p-value 0.0133

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 53
wLME was modelled with weights. GEE was modelled without weights.
CI=confidence interval; GEE=generalised estimating equations; HO=heterotopic ossification; LSmean=least- square mean; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SEM=standard error of the mean; wLME=weighted linear mixed effect

年換算新規 HO 容積の平均値は、PVO-1A-301 試験のパロバロテン群（7,728 mm^3）で NHS の未投与群（23,656 mm^3）と比較して 67%低かった。中断後投与（再開）期間の平均値は 14.39 ヵ月であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 2.1.2）。wLME 解析では、モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群で未投与群と比較して 70%減少した（名目上の p 値=0.4069）。GEE 解析では、年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群（5,685 mm^3）で未投与群（23,353 mm^3）と比較して 76%減少した（名目上の p 値=0.0133）。中断前投与期間と同様に、［パロバロテン投与を再開した被験者（n=17）の］中断後投与（再開）期間では、未投与群と比較して新規 HO 容積の平均値（7,728 mm^3）の減少が継続して認められた（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 4.1.4）。

中断期間において PVO-1A-301 試験を NHS と比較した結果を表 2.7.6.17-34 に示す。

表 2.7.6.17-34　　中断期間における PVO-1A-301 試験及び NHS の最終来院時の年換算新規 HO 容積の wLME 解析及び GEE 解析（主要 FAS）

		PVO-1A-301 Palovarotene (N=42)	**NHS Untreated (N=101)**
New HO Volume (mm^3)	Mean (SEM)	20108.3 (6930.2)	23656.4 (4837.7)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	15.0	
	wLME LSmean (SEM)	16487.0 (6563.8)	19362.7 (4225.0)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	14.9	
	Treatment	wLME estimate (95% CI) -2875.65 (-20345.12, 14593.82)	p-value 0.7214
	GEE LSmean (SEM)	18473.9 (6883.1)	23217.6 (4597.2)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	20.4	
	Treatment	GEE estimate (95% CI) -4743.71 (-21047.94, 11560.52)	p-value 0.5685

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 54
wLME was modelled with weights. GEE was modelled without weights.
CI=confidence interval; GEE=generalised estimating equations; HO=heterotopic ossification; LSmean=least- square mean; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SEM=standard error of the mean; wLME=weighted linear mixed effect

非投与期間の範囲が 3.19～23.72 ヵ月であることを考慮すると（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 19.1.2）、予想された通り、中断期間では、年換算新規 HO 容積は、パロバロテン投与群と未投与群で同程度であった（表 2.7.6.17-34）。PVO-1A-301 試験のパロバロテン群の年換算新規 HO 容積の平均値は、中断前投与期間では 9,427 mm^3 であったが（表 2.7.6.17-13）、中断期間では 20,108 mm^3 に増加した。本結果は、新規 HO の形成を減少させるためにはパロバロテンの投与が必要であることを裏付けている。また、中断期間の年換算新規 HO 容積が NHS で観察された容積を超えなかったことから、反跳現象又は離脱効果の徴候は認められない。

17.2.2.2　全体集団において新規 HO が認められた被験者の割合の有効性の副次解析

最も遅い時点で新規 HO が認められた被験者の割合を表 2.7.6.17-35 に示す。

表 2.7.6.17-35　NHS 及び PVO-1A-301 試験における、最も遅い時点で新規 HO が認められた被験者の割合（投与集団別）（主要 FAS）

		PVO-1A-301	NHS
	Any new HO?	Palovarotene	Untreated
Overall ITT Period	Total, N	97	101
	Yes, n (%)	81 (83.5)	76 (75.2)
	No, n (%)	16 (16.5)	25 (24.8)
Restart Treatment Period	Total, N	17	N/A
	Yes, n (%)	12 (70.6)	N/A
	No, n (%)	5 (29.4)	N/A
Interruption Period	Total, N	42	N/A
	Yes, n (%)	34 (81.0)	N/A
	No, n (%)	8 (19.0)	N/A
Post Off-Treatment Period	Total, N	16	N/A
	Yes, n (%)	12 (75.0)	N/A
	No, n (%)	4 (25.0)	N/A

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 55
Percentage was calculated from total in each treatment population.
HO=heterotopic ossification; ITT=intent-to-treat; N/A=not applicable; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001)

全ての期間を通じて、新規 HO（容積が 0 mm^3 超）が認められた被験者の割合は、パロバロテン群と未投与群で同程度であった。これらの結果は、年換算新規 HO の背景を踏まえて解釈すると、新規 HO を形成した被験者の割合は群間で同程度であるものの、年換算新規 HO 容積は、パロバロテン群で未投与群より少ないことを示唆している（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 4.1.2）。

新規 HO が認められた身体領域の数

NHS 及び PVO-1A-301 試験における、最も遅い時点で新規 HO が認められた身体領域の数を投与集団別に表 2.7.6.17-36 に示す。

表 2.7.6.17-36　NHS 試験及び PVO-1A-301 試験における、最も遅い時点で新規 HO が認められた身体領域の数（投与集団別）（主要 FAS）

	PVO-1A-301 Palovarotene	NHS Untreated
Overall ITT Period		
n	81	76
Mean (SD)	3.0 (1.68)	2.9 (1.65)
Median	3.0	2.0
Min, Max	1.0, 8.0	1.0, 7.0

	PVO-1A-301 Palovarotene	NHS Untreated
Restart Treatment Period		
n	12	N/A
Mean (SD)	3.3 (1.29)	N/A
Median	3.5	N/A
Min, Max	1.0, 5.0	N/A
Interruption Period		
n	34	N/A
Mean (SD)	2.6 (1.33)	N/A
Median	2.0	N/A
Min, Max	1.0, 6.0	N/A
Post Off-Treatment Period		
n	12	N/A
Mean (SD)	2.3 (1.54)	N/A
Median	2.0	N/A
Min, Max	1.0, 6.0	N/A

Overall ITT Period
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 56
HO=heterotopic ossification; ITT=intent-to-treat; max=maximum; min=minimum; N/A=not applicable; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SD=standard deviation

全 ITT 投与期間において、最も遅い時点で新規 HO が認められた被験者あたりの身体領域数の平均値（SD）は、パロバロテン群と未投与群で同程度であった。また、パロバロテン群では、全ての期間を通じて身体領域の数が同程度であった。

被験者・月あたりのフレアアップ率

NHS 及び PVO-1A-301 試験における被験者・月あたりのフレアアップ率の要約を表 2.7.6.17-37 に示す。

表 2.7.6.17-37　NHS 及び PVO-1A-301 試験における被験者・月あたりのフレアアップ率の要約（投与集団別）（安全性解析対象集団、組み入れた全被験者）

	PVO-1A-301 Palovarotene (N=107)	NHS Untreated (N=117)
Overall ITT Period		
n	107	117
Mean (SD)	0.2 (0.40)	0.1 (0.13)
Median	0.1	0.0
Min, Max	0.0, 2.3	0.0, 0.9

	PVO-1A-301 Palovarotene (N=107)	NHS Untreated (N=117)
Restart Treatment Period		
n	49	N/A
Mean (SD)	0.1 (0.12)	N/A
Median	0.0	N/A
Min, Max	0.0, 0.5	N/A
Interruption Period [a]		
n	49	N/A
Mean (SD)	0.1 (0.19)	N/A
Median	0.0	N/A
Min, Max	0.0, 0.9	N/A
Post Off-Treatment Period [b]		
n	58	N/A
Mean (SD)	0.1 (0.28)	N/A
Median	0.0	N/A
Min, Max	0.0, 1.9	N/A

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 57
[a] Interruption Period was defined as duration from start of last dose date before interruption to palovarotene restart date.
[b] Post Off-Treatment Period was defined as duration from 30 days before interruption to last contact date in the study.
ITT=intent-to-treat; max=maximum; min=minimum; N/A=not applicable; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SD=standard deviation

全体として、全 ITT 投与期間における被験者・月あたりのフレアアップ率の平均値（SD）は、パロバロテン群で 0.2（0.40）、未投与群で 0.1（0.13）であった（2 つ以上の症状を伴うフレアアップを含む）。この差は、NHS と PVO-1A-301 試験でフレアアップが報告されるプロセスの違い（PVO-1A-301 試験ではフレアアップ時投与中の被験者との接触がより頻繁であった事など）によって部分的に説明できると思われる。

中断期間中のパロバロテン群のフレアアップ率の平均値（SD）は、0.1（0.19）であった。中断／非投与期間中のフレアアップ率が増加しなかったことから、パロバロテンの投与を中止したときにフレアアップの反跳現象が認められなかったことが示唆される。

17.2.2.3　全体集団における有効性の探索的解析：CAJIS

NHS 及び PVO-1A-301 試験における来院別の CAJIS 総スコアを Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 8.1.2 に示す。個々の被験者の CAJIS のデータを Final Listing 04.1.2 に示す。CAJIS 総スコアのベースライン時の値、最終来院時の値及びベースラインから最終来院までの変化量を表 2.7.6.17-38 に示す。

表 2.7.6.17-38　CAJIS 総スコアのベースライン時の値、最終来院時の値及びベースラインから最終来院までの変化量（安全性解析対象集団）

Visit	PVO-1A-301 Palovarotene (N=107)	NHS Untreated (N=117)
Baseline [a]		
n	105	100
Mean (SD)	9.8 (5.93)	11.9 (7.31)
Min, Max	0.0, 25.0	1.0, 30.0
Last Visit		
n	105	100
Mean (SD)	11.5 (6.37)	13.0 (7.39)
Min, Max	0.0, 27.0	1.0, 30.0
Change From Baseline to Last Visit		
n	105	100
Mean (SD)	1.8 (3.06)	1.0 (2.66)
Min, Max	-4.0, 10.0	-7.0, 9.0
Interval of CAJIS Assessments from Baseline to Last Visit (months)		
Mean (SD)	35.64 (14.980)	26.34 (10.384)
Median	42.15	25.38
Min, Max	1.68, 51.38	10.02, 44.16

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 58
[a] Baseline was defined as screening visit in the NHS and latest visit on or prior to first treatment date in Study PVO-1A-301.
Subjects with baseline and at least one postbaseline record were included.
CAJIS=Cumulative Analogue Joint Involvement Scale; max=maximum; min=minimum; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SD=standard deviation

ベースライン時のスコアの平均値（SD）はパロバロテン群［9.8（5.93）］に比べて未投与群［11.9（7.31）］でわずかに高く、それはおそらく年齢差に関連するものであった。ベースラインから最終来院までの変化量はわずかであり、群間に差はなく、平均（SD）増加量はパロバロテン群で 1.8（3.06）、未投与群で 1.0（2.66）であった。このわずかな差は、PVO-1A-301 試験の方が追跡調査期間が長かったこと及びデータが年換算されていないことに起因する可能性が高い。したがって、CAJIS スコアが高いことは追跡調査期間が長いことと関係している。

ベースラインから最終来院までの CAJIS の追跡調査期間の中央値は、PVO-1A-301 試験で 42.15 ヵ月、NHS で 25.38 ヵ月であった（表 2.7.6.17-38）。

FOP-PFQ

NHS 及び PVO-1A-301 試験における来院別の FOP-PFQ スコアの最悪スコアに対する割合を Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 13.1.2 に示す。個々の被験者の FOP-PFQ のデータを Final Listing 09.1.2 に示す。FOP-PFQ スコアの最悪スコアに対する割合のベースライン時の値、最終来院時の値及びベースラインから最終来院までの変化量を表 2.7.6.17-39 に示す。

表 2.7.6.17-39　FOP-PFQ スコアの最悪スコアに対する割合のベースライン時の値、最終来院時の値及びベースラインから最終来院までの変化量（安全性解析対象集団）

Visit	PVO-1A-301 Palovarotene (N=107)	NHS Untreated (N=117)
Baseline [a]		
n	102	101
Mean (SD)	43.7 (26.13)	46.6 (28.91)
Min, Max	0.0, 98.2	0.0, 100.0
Last Visit		
n	102	101
Mean (SD)	50.5 (28.77)	52.6 (28.65)
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0
Change From Baseline to Last Visit		
n	102	101
Mean (SD)	6.8 (14.85)	6.2 (11.87)
Min, Max	-28.6, 68.3	-23.1, 51.8
Interval of FOP-PFQ Percentage of Worst Score from Baseline to Last Visit (months)		
Mean (SD)	30.35 (15.900)	22.19 (12.821)
Median	35.15	22.87
Min, Max	1.64, 51.38	0.43, 44.19

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final CSR Table 59
[a] Baseline was defined as first record per subject.
Subjects with baseline and at least one postbaseline record were included.
FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; max=maximum; min=minimum; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); PFQ=FOP-Physical Function Questionnaire; SD=standard deviation

17.3 薬物動態

パロバロテンの濃度-時間プロファイルは、パロバロテンの 5 mg（連続投与）、10 mg（フレアアップ時投与の低用量）、及び 20 mg（フレアアップ時投与の高用量）の用量間で同様であった（表 2.7.6.17-40）。平均血漿中濃度は投与後 3 時間以内に最高濃度に達すると考えられた。全般的に、用量の増加に伴い血漿中濃度が上昇する傾向がみられた。

パロバロテンの PK 特性は、健康被験者及び FOP 患者を対象とした過去の試験のパロバロテンの以前の PK の結果と一致していた。連続投与（5 mg）及びフレアアップ時投与（20 mg 及び 10 mg）を行ったところ、用量の増加に伴う $C_{max(ss)}$及び $AUC_{0-24(ss)}$の増加が観察されたことから、用量比例性が示された。主要 PS 及び補足 PS については Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final CSR Table 18 を参照のこと。

表 2.7.6.17-40 パロバロテン 5、10、20 mg（又は体重調整用量）投与後の PK パラメータ（主要 PS 及び補足 PS）

Parameter	C max (ss) (ng/mL)	Tmax(ss) (h)	AUC0-24(ss) (h*ng/mL)	Cmin(ss) (ng/mL)	Az (1/h)	t½z (h)	CL(ss)/F (L/h)
Palovarotene 5 mg (Chronic)							
N[a]	70	70	64	70	55	55	64
Mean (SD)	40.6 (16.2)	-	264 (98.4)	1.03 (0.707)	0.150 (0.0296)	4.87 (1.42)	17.8 (8.64)
Median	39.0	3.00	262	0.795	0.153	4.53	15.6
Minimum	9.51	2.67	91.7	0.280	0.0568	3.41	6.71
Maximum	102	6.07	565	4.06	0.203	12.2	54.5
CV%	40.0	-	37.3	68.9	19.7	29.1	48.6
Geometric mean	37.7	-	246	0.864	0.147	4.73	16.2
CV% geometric mean	41.8	-	40.2	62.3	23.4	23.4	43.8
Palovarotene 10 mg (Flare-up Low Dose)							
N[b]	48	48	41	48	35	35	41
Mean (SD)	78.4 (33.3)	-	540 (226)	1.86 (1.59)	0.168 (0.0281)	4.25 (0.731)	17.0 (7.80)
Median	73.7	3.00	459	1.41	0.167	4.15	15.3
Minimum	28.7	2.75	204	0.367	0.118	2.90	6.47
Maximum	214	10.0	1110	8.67	0.239	5.87	49.0
CV%	42.5	-	41.9	85.4	16.8	17.2	46.0
Geometric mean	72.4	-	500	1.47	0.165	4.19	15.6
CV% geometric mean	42.1	-	40.9	74.3	17.0	17.0	41.5
Palovarotene 20 mg (Flare-up High Dose)							
N[c]	53	53	47	53	43	43	47
Mean (SD)	165 (72.7)	-	1060 (449)	3.11 (2.47)	0.165 (0.0321)	4.42 (1.20)	16.5 (7.43)
Median	151	3.00	992	2.37	0.174	3.98	15.0
Minimum	45.1	2.83	370	0.00	0.0709	3.17	7.26
Maximum	400	10.0	2720	14.8	0.219	9.78	47.2
CV%	44.0	-	42.3	79.5	19.5	27.1	44.9
Geometric Mean	150	-	976	NC	0.161	4.30	15.2
CV% geometric mean	48.7	-	43.8	NC	22.7	22.7	43.4

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final CSR Table 60.

Note: Subjects [redacted] (flare-up low-dose treatment group) and [redacted] (chronic treatment group) were excluded from calculations of summary statistics because they did not have evaluable PK profiles. For Subject [redacted] (chronic treatment group), duplicate pre-dose data points were provided in the raw concentration data file; the second pre-dose data point with a higher palovarotene concentration was excluded from this interim data PK analysis.

[a] Twenty-nine subjects received weight-adjusted dose.

[b] Twenty-two subjects received weight-adjusted dose.

[c] Twenty-nine subjects received weight-adjusted dose.

CV=coefficient of variation; NC=not calculated; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation.

17.4 安全性

本試験では、最大 20 mg（骨格成熟度が 90%未満の被験者は体重で調整）でパロバロテンの投与を受けた 107 例の被験者の安全性データが得られた。安全性所見は、パロバロテンで過去に一

般的に報告された所見及びレチノイド全身投与の既に確立された作用と一貫していた。非介入試験である NHS では試験手順に関連する有害事象のみを収集したため、PVO-1A-301 試験で報告された有害事象との直接的な比較は行わなかった。

17.4.1　治験薬の曝露状況

治験薬への曝露状況を表 2.7.6.17-41 に示した。

表 2.7.6.17-41　　治験薬への曝露状況（全被験者）

	Chronic 5 mg Treatment (N=107)	**Flare-up 20/10 mg Treatment (N=81)**	**Overall (N=107)**
Duration of dosing (weeks) [a]			
N	107	81	107
Mean (SD)	77.0 (51.14)	34.7 (26.68)	103.3 (54.02)
Median	74.7	25.1	87.0
Min, Max	1, 192	2, 131	4, 195
Duration of flare-up treatment (weeks)			
High flare-up based dosing			
N	–	81	81
Mean (SD)	–	17.1 (16.14)	17.1 (16.14)
Median	–	11.7	11.7
Min, Max	–	2, 98	2, 98
Low flare-up based dosing			
N	–	76	76
Mean (SD)	–	18.7 (13.40)	18.7 (13.40)
Median	–	16.0	16.0
Min, Max	–	0, 64	0, 64
Total exposure (weeks) in the study [b]			
N	107	81	107
Mean (SD)	170.2 (76.91)	178.1 (74.02)	170.2 (76.91)
Median	183.3	209.3	183.3
Min, Max	5, 264	32, 264	5, 264
> 0 to 3 months, n (%)	2 (1.9)	0	2 (1.9)
> 3 to 6 months, n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
> 6 to 9 months, n (%)	2 (1.9)	2 (2.5)	2 (1.9)
> 9 to 12 months, n (%)	2 (1.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
> 12 to 18 months, n (%)	10 (9.3)	8 (9.9)	10 (9.3)
> 18 to 24 months, n (%)	14 (13.1)	9 (11.1)	14 (13.1)
> 24 to 30 months, n (%)	5 (4.7)	5 (6.2)	5 (4.7)
> 30 months, n (%)	71 (66.4)	56 (69.1)	71 (66.4)

	Chronic 5 mg Treatment (N=107)	Flare-up 20/10 mg Treatment (N=81)	Overall (N=107)
Actual total dose (mg)			
N	107	81	107
Mean (SD)	2329.5 (1786.42)	2841.7 (2613.84)	4480.7 (3111.47)
Median	1926.0	1949.5	4018.5
Min, Max	27, 6730	163, 15730	133, 16155

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 61.
[a] Duration of dosing (weeks)=(last dose date - first dose date + 1)/7 – days without dosing.
[b] Total Exposure (weeks)=(last date on study – first dose date + 1)/7.
max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation

パロバロテンの総投与量の平均値（SD）は 4,480.7 mg（3,111.47）であった。81 例の被験者がフレアアップ時投与を受け、曝露量の平均値（SD）は 2,841.7 mg（2,613.84）であり、その大半（69.1%）は 30 ヵ月以上のフレアアップ時投与を受けた。フレアアップ時投与を受けた被験者のパロバロテンへの曝露量中央値（1,949.5 mg）は、連続投与を受けた被験者（1,926.0 mg）と同程度であった。パロバロテン投与を受けた被験者のうち、66.4%が 30 ヵ月以上のパロバロテン投与を受けた。

17.4.2　有害事象

17.4.2.1　有害事象の要約

被験者 107 例全例（100%）に 1 件以上の有害事象が、106 例（99.1%）に治験薬と関連がある有害事象が発現した。

PVO-1A-301 試験では死亡や妊娠の報告はなかった。NHS では 1 例が疾患進行により死亡し、死亡証明書には心停止と記載された。この被験者の死亡は有害事象によるものではなかったため、臨床データベースには収集されなかったが、叙述を NHS の CSR に記載した。

重篤な有害事象が 48 例（44.9%）に発現した。PT：骨端早期閉鎖は、全て重篤の判断とした。重篤な有害事象として報告されなかった骨端早期閉鎖は、治験依頼者が重篤な有害事象に修正した。24 例（22.4%）に骨端早期閉鎖の重篤な有害事象が認められ、このうち 3 例は投与終了後の発現であった。

治験薬と関連がある重篤な有害事象が 25 例（23.4%）に発現し、連続投与（13 例、12.1%）とフレアアップ時投与（12 例、14.8%）で同程度であった。特に頻度の高い事象は骨端早期閉鎖（21 例、被験者の 19.6%）であり、その他の PT は全て 1 件のみの事象であった。

治験薬の永続的な投与中止に至った有害事象が 11 例（10.3%）に認められ、うち 4 例は骨端早期閉鎖によるもので、その他の PT は全て 1 件のみの事象であった。3 例（2.8%）に試験中止に至った有害事象が認められた。

重症度別では、被験者の 26 例（24.3%）が軽度、55 例（51.4%）が中等度、26 例（24.3%）が重度の有害事象を発現した。特に頻度の高い重度の有害事象は、筋骨格系及び感染の有害事象であった。骨端早期閉鎖の重度の有害事象が 6 例（5.6%）に認められた。

17.4.2.2　有害事象の分析

パロバロテンを投与された全被験者の 5%以上で発現した有害事象を表 2.7.6.17-42 に、被験者の 10%以上で発現した治験薬と関連がある有害事象を表 2.7.6.17-43 に示した。また、8/10 歳の被験者の 5%以上で発現した有害事象を表 2.7.6.17-44 に、8/10 歳の被験者の 10%以上で発現した治験薬と関連がある有害事象を表 2.7.6.17-45 に示した。

また、全ての有害事象及び全ての治験薬と関連がある有害事象はそれぞれ付録 1 及び付録 2 に示した。最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象を付録 3 に、最終投与後 7 日を超えて認められた治験薬と関連がある有害事象を付録 4 に示した。

被験者 107 例全てに 1 件以上の有害事象が発現した。特に頻度の高い有害事象は、皮膚乾燥［76 例（71.0%）］、口唇乾燥［52 例（48.6%）］、脱毛症［38 例（35.5%）］、薬疹［34 例（31.8%）］、そう痒症［31 例（29.0%）］などの皮膚粘膜の事象及び関節痛［41 例（38.3%）］などの筋骨格系の事象であった。発現割合は、連続投与とフレアアップ時投与で概ね同程度であったが、用量調整（減量）の頻度はフレアアップ時投与［32 例（39.5%）］の方が連続投与［11 例（10.3%）］よりも高く、その主な理由は、皮膚粘膜の有害事象の発現割合が高かったことであった。

有害事象プロファイルは成人の被験者（18 歳以上）と小児の被験者（18 歳未満）で同様であったが、成人の被験者数（24 例）が比較的少なかったため比較には限界がある。18 歳未満の被験者の方が 18 歳以上の被験者よりも多く報告された有害事象は、口唇乾燥及び骨端早期閉鎖であった。18 歳以上の被験者の方が 18 歳未満の被験者よりも多く報告された有害事象は、上咽頭炎及び皮膚刺激であった。

治験薬と関連がある有害事象のうち、特に頻度の高い事象には、皮膚乾燥［75 例（70.1%）］、口唇乾燥［52 例（48.6%）］、脱毛症［37 例（34.6%）］、薬疹［33 例（30.8%）］、そう痒症［31 例（29.0%）］、発疹［28 例（26.2%）］、全身性そう痒症［24 例（22.4%）］、紅斑［22 例（20.6%）］、皮膚剥脱［21 例（19.6%）］、骨端早期閉鎖［21 例（19.6%）］、ドライアイ［18 例（16.8%）］、口唇のひび割れ［15 例（14.0%）］、爪囲炎［15 例（14.0%）］、関節痛［14 例（13.1%）］、骨密度減少［13 例（12.1%）］、及び皮膚擦過傷［12 例（11.2%）］があった。

表 2.7.6.17-42 全パロバロテン投与被験者の 5%以上で発現した有害事象（全被験者）

System Organ Class Preferred Term		PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Subjects with any TEAEs		105 (98.1)	77 (95.1)	107 (100.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	91 (85.0)	69 (85.2)	105 (98.1)
Dry skin	皮膚乾燥	60 (56.1)	37 (45.7)	76 (71.0)
Alopecia	脱毛症	19 (17.8)	21 (25.9)	38 (35.5)
Drug eruption	薬疹	15 (14.0)	26 (32.1)	34 (31.8)
Pruritus	そう痒症	19 (17.8)	14 (17.3)	31 (29.0)
Rash	発疹	25 (23.4)	11 (13.6)	29 (27.1)
Erythema	紅斑	11 (10.3)	16 (19.8)	26 (24.3)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	16 (15.0)	11 (13.6)	24 (22.4)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	11 (10.3)	11 (13.6)	21 (19.6)
Skin irritation	皮膚刺激	6 (5.6)	5 (6.2)	11 (10.3)
Dermatitis	皮膚炎	3 (2.8)	7 (8.6)	10 (9.3)
Rash generalised	全身性皮疹	6 (5.6)	4 (4.9)	9 (8.4)
Ingrowing nail	嵌入爪	6 (5.6)	4 (4.9)	8 (7.5)
Eczema	湿疹	4 (3.7)	3 (3.7)	7 (6.5)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	3 (2.8)	4 (4.9)	7 (6.5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	71 (66.4)	40 (49.4)	88 (82.2)
Lip dry	口唇乾燥	37 (34.6)	17 (21.0)	52 (48.6)
Chapped lips	口唇のひび割れ	6 (5.6)	10 (12.3)	15 (14.0)
Vomiting	嘔吐	11 (10.3)	5 (6.2)	15 (14.0)
Nausea	悪心	9 (8.4)	3 (3.7)	12 (11.2)
Abdominal pain	腹痛	6 (5.6)	4 (4.9)	10 (9.3)
Cheilitis	口唇炎	3 (2.8)	8 (9.9)	10 (9.3)
Diarrhoea	下痢	6 (5.6)	2 (2.5)	8 (7.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	70 (65.4)	41 (50.6)	85 (79.4)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	23 (21.5)	6 (7.4)	26 (24.3)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	14 (13.1)	9 (11.1)	19 (17.8)
Paronychia	爪囲炎	9 (8.4)	10 (12.3)	17 (15.9)
Corona virus infection	コロナウイルス感染	12 (11.2)	2 (2.5)	14 (13.1)
Influenza	インフルエンザ	7 (6.5)	4 (4.9)	11 (10.3)
Ear infection	耳感染	5 (4.7)	6 (7.4)	10 (9.3)
Otitis media	中耳炎	6 (5.6)	3 (3.7)	9 (8.4)
Gastroenteritis	胃腸炎	6 (5.6)	2 (2.5)	8 (7.5)
Otitis externa	外耳炎	4 (3.7)	3 (3.7)	7 (6.5)
Urinary tract infection	尿路感染	6 (5.6)	1 (1.2)	6 (5.6)

System Organ Class Preferred Term		PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	65 (60.7)	37 (45.7)	80 (74.8)
Arthralgia	関節痛	32 (29.9)	15 (18.5)	41 (38.3)
Pain in extremity	四肢痛	22 (20.6)	9 (11.1)	28 (26.2)
Epiphyses premature fusion	骨端早期閉鎖	11 (10.3)	10 (12.3)	21 (19.6)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	7 (6.5)	5 (6.2)	12 (11.2)
Back pain	背部痛	8 (7.5)	4 (4.9)	11 (10.3)
Neck pain	頚部痛	6 (5.6)	6 (7.4)	10 (9.3)
Joint swelling	関節腫脹	5 (4.7)	3 (3.7)	8 (7.5)
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	6 (5.6)	3 (3.7)	7 (6.5)
Pain in jaw	顎痛	6 (5.6)	2 (2.5)	7 (6.5)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	4 (3.7)	2 (2.5)	6 (5.6)
Myalgia	筋肉痛	6 (5.6)	2 (2.5)	6 (5.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	53 (49.5)	28 (34.6)	67 (62.6)
Fall	転倒	10 (9.3)	7 (8.6)	16 (15.0)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	8 (7.5)	9 (11.1)	15 (14.0)
Contusion	挫傷	9 (8.4)	6 (7.4)	14 (13.1)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	24 (22.4)	20 (24.7)	37 (34.6)
Peripheral swelling	末梢腫脹	3 (2.8)	6 (7.4)	9 (8.4)
Pyrexia	発熱	4 (3.7)	2 (2.5)	6 (5.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (24.3)	13 (16.0)	36 (33.6)
Cough	咳嗽	7 (6.5)	5 (6.2)	11 (10.3)
Epistaxis	鼻出血	6 (5.6)	3 (3.7)	9 (8.4)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	4 (3.7)	3 (3.7)	7 (6.5)
Investigations	臨床検査	25 (23.4)	17 (21.0)	34 (31.8)
Bone density decreased	骨密度減少	8 (7.5)	5 (6.2)	13 (12.1)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	5 (6.2)	6 (5.6)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	18 (16.8)	9 (11.1)	26 (24.3)
Hypoacusis	聴力低下	5 (4.7)	4 (4.9)	9 (8.4)
Ear pain	耳痛	6 (5.6)	1 (1.2)	7 (6.5)
Eye disorders	眼障害	15 (14.0)	17 (21.0)	26 (24.3)
Dry eye	ドライアイ	8 (7.5)	11 (13.6)	18 (16.8)
Psychiatric disorders	精神障害	17 (15.9)	12 (14.8)	26 (24.3)
Anxiety	不安	4 (3.7)	2 (2.5)	6 (5.6)

System Organ Class Preferred Term		PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Nervous system disorders	神経系障害	16 (15.0)	10 (12.3)	24 (22.4)
Headache	頭痛	10 (9.3)	7 (8.6)	16 (15.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	14 (13.1)	7 (8.6)	20 (18.7)
Decreased appetite	食欲減退	5 (4.7)	4 (4.9)	9 (8.4)
Immune system disorders	免疫系障害	9 (8.4)	0	9 (8.4)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	7 (6.5)	0	7 (6.5)

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).
>= 5% incidence is based on the PVO Total column.
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 14.19.8.7.2

表 2.7.6.17-43　全パロバロテン投与被験者の 10%以上で発現した治験薬と関連がある有害事象（全被験者）

System Organ Class Preferred Term		PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Subjects with any TEAEs		98 (91.6)	75 (92.6)	106 (99.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	90 (84.1)	69 (85.2)	104 (97.2)
Dry skin	皮膚乾燥	59 (55.1)	37 (45.7)	75 (70.1)
Alopecia	脱毛症	19 (17.8)	20 (24.7)	37 (34.6)
Drug eruption	薬疹	14 (13.1)	26 (32.1)	33 (30.8)
Pruritus	そう痒症	19 (17.8)	14 (17.3)	31 (29.0)
Rash	発疹	23 (21.5)	11 (13.6)	28 (26.2)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	16 (15.0)	11 (13.6)	24 (22.4)
Erythema	紅斑	9 (8.4)	14 (17.3)	22 (20.6)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	11 (10.3)	11 (13.6)	21 (19.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	54 (50.5)	33 (40.7)	72 (67.3)
Lip dry	口唇乾燥	37 (34.6)	17 (21.0)	52 (48.6)
Chapped lips	口唇のひび割れ	6 (5.6)	10 (12.3)	15 (14.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	33 (30.8)	25 (30.9)	47 (43.9)
Epiphyses premature fusion	骨端早期閉鎖	11 (10.3)	10 (12.3)	21 (19.6)
Arthralgia	関節痛	10 (9.3)	7 (8.6)	14 (13.1)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	28 (26.2)	24 (29.6)	43 (40.2)
Paronychia	爪囲炎	8 (7.5)	9 (11.1)	15 (14.0)
Investigations	臨床検査	19 (17.8)	16 (19.8)	29 (27.1)

System Organ Class Preferred Term		PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Bone density decreased	骨密度減少	8 (7.5)	5 (6.2)	13 (12.1)
Eye disorders	眼障害	14 (13.1)	17 (21.0)	25 (23.4)
Dry eye	ドライアイ	8 (7.5)	11 (13.6)	18 (16.8)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	15 (14.0)	11 (13.6)	25 (23.4)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	5 (4.7)	8 (9.9)	12 (11.2)

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).
[1] At least possible related includes possibly related, probably related and definitely related.
Relatedness is based on Investigator reported causality.
>= 10% incidence is based on the PVO Total column
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 14.19.8.6.1

表 2.7.6.17-44　被験者の 5%以上で発現した有害事象（8/10 歳の全被験者）

System Organ Class Preferred Term		Stati- stics	PVO 5 mg (301) (N=86)	PVO 20/10 mg (301) (N=66)	PVO Total (301) (N=86)
Subjects with any TEAEs		n (%)	84 (97.7)	62 (93.9)	86 (100.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	n (%)	72 (83.7)	58 (87.9)	84 (97.7)
Dry skin	皮膚乾燥	n (%)	47 (54.7)	31 (47.0)	61 (70.9)
Alopecia	脱毛症	n (%)	17 (19.8)	16 (24.2)	31 (36.0)
Pruritus	そう痒症	n (%)	15 (17.4)	12 (18.2)	26 (30.2)
Erythema	紅斑	n (%)	10 (11.6)	10 (15.2)	20 (23.3)
Rash	発疹	n (%)	16 (18.6)	9 (13.6)	19 (22.1)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	n (%)	13 (15.1)	9 (13.6)	19 (22.1)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	n (%)	11 (12.8)	9 (13.6)	19 (22.1)
Drug eruption	薬疹	n (%)	13 (15.1)	22 (33.3)	28 (32.6)
Eczema	湿疹	n (%)	4 (4.7)	3 (4.5)	7 (8.1)
Skin irritation	皮膚刺激	n (%)	6 (7.0)	5 (7.6)	11 (12.8)
Ingrowing nail	嵌入爪	n (%)	6 (7.0)	4 (6.1)	8 (9.3)
Onychoclasis	爪破損	n (%)	3 (3.5)	2 (3.0)	5 (5.8)
Dermatitis	皮膚炎	n (%)	3 (3.5)	6 (9.1)	9 (10.5)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	n (%)	3 (3.5)	3 (4.5)	5 (5.8)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	n (%)	3 (3.5)	3 (4.5)	6 (7.0)
Dandruff	頭部粃糠疹	n (%)	2 (2.3)	3 (4.5)	5 (5.8)
Rash generalised	全身性皮疹	n (%)	4 (4.7)	3 (4.5)	6 (7.0)
Skin disorder	皮膚障害	n (%)	0	5 (7.6)	5 (5.8)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	n (%)	58 (67.4)	31 (47.0)	71 (82.6)
Lip dry	口唇乾燥	n (%)	30 (34.9)	14 (21.2)	42 (48.8)
Nausea	悪心	n (%)	9 (10.5)	3 (4.5)	12 (14.0)
Vomiting	嘔吐	n (%)	7 (8.1)	4 (6.1)	11 (12.8)

System Organ Class Preferred Term		Stati- stics	PVO 5 mg (301) (N=86)	PVO 20/10 mg (301) (N=66)	PVO Total (301) (N=86)
Chapped lips	口唇のひび割れ	n (%)	5 (5.8)	9 (13.6)	13 (15.1)
Abdominal pain	腹痛	n (%)	4 (4.7)	3 (4.5)	7 (8.1)
Diarrhoea	下痢	n (%)	5 (5.8)	0	5 (5.8)
Dry mouth	口内乾燥	n (%)	4 (4.7)	1 (1.5)	5 (5.8)
Cheilitis	口唇炎	n (%)	3 (3.5)	7 (10.6)	9 (10.5)
Constipation	便秘	n (%)	3 (3.5)	2 (3.0)	5 (5.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	n (%)	58 (67.4)	32 (48.5)	69 (80.2)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	n (%)	18 (20.9)	4 (6.1)	20 (23.3)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	n (%)	12 (14.0)	7 (10.6)	16 (18.6)
Paronychia	爪囲炎	n (%)	9 (10.5)	8 (12.1)	15 (17.4)
Corona virus infection	コロナウイルス感染	n (%)	12 (14.0)	2 (3.0)	14 (16.3)
Ear infection	耳感染	n (%)	4 (4.7)	3 (4.5)	7 (8.1)
Influenza	インフルエンザ	n (%)	6 (7.0)	4 (6.1)	10 (11.6)
Pharyngitis	咽頭炎	n (%)	5 (5.8)	1 (1.5)	5 (5.8)
Urinary tract infection	尿路感染	n (%)	5 (5.8)	1 (1.5)	5 (5.8)
Gastroenteritis	胃腸炎	n (%)	5 (5.8)	2 (3.0)	7 (8.1)
Otitis externa	外耳炎	n (%)	4 (4.7)	2 (3.0)	6 (7.0)
Otitis media	中耳炎	n (%)	5 (5.8)	2 (3.0)	7 (8.1)
Bronchitis	気管支炎	n (%)	2 (2.3)	4 (6.1)	5 (5.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	n (%)	56 (65.1)	27 (40.9)	64 (74.4)
Arthralgia	関節痛	n (%)	25 (29.1)	12 (18.2)	32 (37.2)
Pain in extremity	四肢痛	n (%)	20 (23.3)	9 (13.6)	26 (30.2)
Joint swelling	関節腫脹	n (%)	4 (4.7)	3 (4.5)	7 (8.1)
Back pain	背部痛	n (%)	8 (9.3)	4 (6.1)	11 (12.8)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	n (%)	7 (8.1)	5 (7.6)	12 (14.0)
Neck pain	頚部痛	n (%)	4 (4.7)	5 (7.6)	8 (9.3)
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	n (%)	5 (5.8)	2 (3.0)	5 (5.8)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	n (%)	4 (4.7)	2 (3.0)	6 (7.0)
Myalgia	筋肉痛	n (%)	6 (7.0)	2 (3.0)	6 (7.0)
Pain in jaw	顎痛	n (%)	6 (7.0)	2 (3.0)	7 (8.1)
Epiphyses premature fusion	骨端早期閉鎖	n (%)	5 (5.8)	5 (7.6)	10 (11.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	n (%)	44 (51.2)	23 (34.8)	54 (62.8)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	n (%)	8 (9.3)	9 (13.6)	15 (17.4)
Fall	転倒	n (%)	9 (10.5)	5 (7.6)	13 (15.1)
Contusion	挫傷	n (%)	7 (8.1)	4 (6.1)	10 (11.6)
Peripheral swelling	末梢腫脹	n (%)	3 (3.5)	6 (9.1)	9 (10.5)
Fatigue	疲労	n (%)	2 (2.3)	3 (4.5)	5 (5.8)
Swelling	腫脹	n (%)	4 (4.7)	1 (1.5)	5 (5.8)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	n (%)	4 (4.7)	1 (1.5)	5 (5.8)

System Organ Class Preferred Term		Stati-stics	PVO 5 mg (301) (N=86)	PVO 20/10 mg (301) (N=66)	PVO Total (301) (N=86)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	n (%)	24 (27.9)	9 (13.6)	31 (36.0)
Cough	咳嗽	n (%)	6 (7.0)	3 (4.5)	9 (10.5)
Epistaxis	鼻出血	n (%)	6 (7.0)	3 (4.5)	9 (10.5)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	n (%)	4 (4.7)	3 (4.5)	7 (8.1)
Nervous system disorders	神経系障害	n (%)	14 (16.3)	8 (12.1)	20 (23.3)
Headache	頭痛	n (%)	9 (10.5)	5 (7.6)	13 (15.1)
Investigations	臨床検査	n (%)	23 (26.7)	14 (21.2)	29 (33.7)
Bone density decreased	骨密度減少	n (%)	7 (8.1)	4 (6.1)	11 (12.8)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	1 (1.2)	5 (7.6)	6 (7.0)
Eye disorders	眼障害	n (%)	14 (16.3)	15 (22.7)	23 (26.7)
Dry eye	ドライアイ	n (%)	8 (9.3)	11 (16.7)	18 (20.9)
Psychiatric disorders	精神障害	n (%)	15 (17.4)	9 (13.6)	21 (24.4)
Anxiety	不安	n (%)	3 (3.5)	2 (3.0)	5 (5.8)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	n (%)	14 (16.3)	6 (9.1)	19 (22.1)
Decreased appetite	食欲減退	n (%)	5 (5.8)	3 (4.5)	8 (9.3)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	n (%)	15 (17.4)	8 (12.1)	22 (25.6)
Hypoacusis	聴力低下	n (%)	5 (5.8)	3 (4.5)	8 (9.3)
Immune system disorders	免疫系障害	n (%)	8 (9.3)	0	8 (9.3)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	n (%)	6 (7.0)	0	6 (7.0)

TEAEs are AEs with first dose date of study drug <= AE start date <=last dose date of study drug +7 days (or after enrollment for the PVO-1A-202A subjects who were not dosed due to the absence of a flare-up) 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.
Table is supported by Listing 16.22.9.1.1.1.
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 14.22.8.2.1.1

表 2.7.6.17-45 被験者の 10%以上で発現した治験薬と関連がある有害事象（8/10 歳の全被験者）

System Organ Class Preferred Term		Stati-stics	PVO 5 mg (301) (N=86)	PVO 20/10 mg (301) (N=66)	PVO Total (301) (N=86)
Subjects with any TEAEs		n (%)	79 (91.9)	61 (92.4)	85 (98.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	n (%)	71 (82.6)	58 (87.9)	83 (96.5)
Dry skin	皮膚乾燥	n (%)	46 (53.5)	31 (47.0)	60 (69.8)
Alopecia	脱毛症	n (%)	17 (19.8)	15 (22.7)	30 (34.9)
Pruritus	そう痒症	n (%)	15 (17.4)	12 (18.2)	26 (30.2)
Erythema	紅斑	n (%)	8 (9.3)	10 (15.2)	18 (20.9)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	n (%)	13 (15.1)	9 (13.6)	19 (22.1)
Rash	発疹	n (%)	15 (17.4)	9 (13.6)	19 (22.1)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	n (%)	11 (12.8)	9 (13.6)	19 (22.1)

System Organ Class Preferred Term		Stati- stics	PVO 5 mg (301) (N=86)	PVO 20/10 mg (301) (N=66)	PVO Total (301) (N=86)
Drug eruption	薬疹	n (%)	12 (14.0)	22 (33.3)	27 (31.4)
Skin irritation	皮膚刺激	n (%)	6 (7.0)	4 (6.1)	10 (11.6)
Dermatitis	皮膚炎	n (%)	3 (3.5)	6 (9.1)	9 (10.5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	n (%)	44 (51.2)	29 (43.9)	60 (69.8)
Lip dry	口唇乾燥	n (%)	30 (34.9)	14 (21.2)	42 (48.8)
Chapped lips	口唇のひび割れ	n (%)	5 (5.8)	9 (13.6)	13 (15.1)
Cheilitis	口唇炎	n (%)	3 (3.5)	7 (10.6)	9 (10.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	n (%)	27 (31.4)	21 (31.8)	39 (45.3)
Paronychia	爪囲炎	n (%)	8 (9.3)	8 (12.1)	14 (16.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	n (%)	26 (30.2)	17 (25.8)	33 (38.4)
Pain in extremity	四肢痛	n (%)	6 (7.0)	5 (7.6)	10 (11.6)
Arthralgia	関節痛	n (%)	8 (9.3)	6 (9.1)	11 (12.8)
Epiphyses premature fusion	骨端早期閉鎖	n (%)	5 (5.8)	5 (7.6)	10 (11.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	n (%)	13 (15.1)	9 (13.6)	21 (24.4)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	n (%)	5 (5.8)	8 (12.1)	12 (14.0)
Eye disorders	眼障害	n (%)	13 (15.1)	15 (22.7)	22 (25.6)
Dry eye	ドライアイ	n (%)	8 (9.3)	11 (16.7)	18 (20.9)
Investigations	臨床検査	n (%)	18 (20.9)	14 (21.2)	26 (30.2)
Bone density decreased	骨密度減少	n (%)	7 (8.1)	4 (6.1)	11 (12.8)

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 (or after enrollment for the PVO-1A-202A subjects who were not dosed due to the absence of a flare-up) 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.
Table is supported by Listing 16.22.9.1.1.1.
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 14.22.8.5.1

17.4.3　その他の安全性評価

17.4.3.1　聴力障害

特に頻度の高い聴力障害の有害事象である聴力低下は、パロバロテン群の 9 例（8.4%）に発現し、連続投与（4.7%）とフレアアップ時投与（4.9%）との間に明白な用量反応関係は認められなかった。うち 7 例の聴力低下は、治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。さらにこれらのうち 2 例は、純音聴力検査（PTA）のベースライン時の結果が正常で、その後、軽度の聴力低下を示した。残る 5 例はベースライン時の結果が異常（悪化、改善又は変化なしのいずれか）であった。パロバロテン群におけるベースライン後の臨床的に重要な異常の難聴の発現割合及び種類は、ベースライン時と同様であり、未投与群で報告された難聴の既往歴と一貫してい

た。なお、NHS では、ベースライン時に難聴の既往歴が未投与群で比較的高い背景有病率（43.2%）で報告され、被験者の 11.7%でベースライン後に新たな難聴が報告された。

17.4.3.2 C-SSRS

NHS の被験者では、ベースライン時及び 36 ヵ月間の観察期間中に、より重症度の高いタイプの自殺行動の所見及び自殺念慮が報告された。パロバロテン群には、C-SSRS の評価においてベースライン後にタイプ 3～5 の自殺念慮又は自殺行動が報告された被験者はなかった。C-SSRS の評価結果から、パロバロテンにより自殺念慮や自殺行動が増加することはないことが示唆された。

17.4.4 骨の安全性

既往歴及び新規に発現した骨折の発現割合は、パロバロテン投与被験者と未投与被験者で同程度であった。

骨端早期閉鎖はパロバロテン投与に伴う不可逆的リスクであることが確認されており、24 例（22.4%）で認められた。骨端早期閉鎖を発現した被験者の登録時の年齢は 4 歳から 13 歳であり、男女の分布は同程度で、女性被験者 13 例、男性被験者 11 例であった。パロバロテン投与被験者では、骨端早期閉鎖が登録時にみられたのは、8/10 歳未満の被験者 21 例中 12 例、8/10 歳以上 14 歳未満の被験者 36 例中 12 例、14 歳未満の被験者 57 例中 24 例、18 歳未満の被験者 80 例中 24 例であった。思春期前に生理的な骨端線閉鎖が起きることは予想されないため、骨端早期閉鎖が認められた低年齢の被験者の割合が高いことは驚くにはあたらない。そのため、骨端線の狭小化、部分的閉鎖又は閉鎖は、医師によって早期であると評価される可能性は高まる。しかし、低年齢の被験者が骨端早期閉鎖を発現しやすい素因を有している可能性や、高年齢の小児よりもパロバロテンの影響を受けやすいという可能性、一部の被験者が骨端早期閉鎖を経験する可能性は否定できない。

骨端早期閉鎖は、投与開始の 6 ヵ月後からみられたが、大半は 12 ヵ月以降であった。連続投与のみを受けた被験者では、通常 12～18 ヵ月の間に発現していた。

低年齢の被験者の身長の Z スコアは、パロバロテン投与被験者の方が未投与被験者よりもばらつきが大きいものの、明らかな減少傾向を示し、高年齢では未投与被験者とパロバロテン投与被験者の両方で減少傾向がみられた。また、評価時の年齢別の身長の Z スコアのスパゲッティ・プロットでも、一部の被験者が身長の Z スコアの減少の原因となる骨端早期閉鎖を発現し、身長の Z スコアの減少量は骨端早期閉鎖を発現しなかった被験者よりも大きかったことが示された。FOP 患者の一部の測定値には限界があるにもかかわらず、これらのデータから、パロバロテン投与が成長に負の影響を及ぼす可能性があることが示唆され、成長モニタリングの重要性が明らかにされた。

Month 12 に成長速度が最低値の 4 cm/年未満であった被験者の割合は、骨端早期閉鎖の発現状況にかかわらず、パロバロテン投与被験者の方が未投与被験者よりも高かった。これらのデータ

から、骨格が未成熟な一部の被験者では、パロバロテン投与がその開始後 12 ヵ月以内に成長速度に負の影響を及ぼす可能性が示唆された。

年齢別に分類した 12 ヵ月間にわたる膝高及び膝関節の成長速度は、パロバロテン投与被験者と未投与被験者で同程度であり、パロバロテン投与被験者の 8/10 歳以上 14 歳未満の被験者では、Month 12 の膝高の増加量が 2 cm/年未満である割合がわずかに増加した。Month 12 の膝高の増加量が 2 cm/年未満であった被験者の割合は、パロバロテン投与被験者の骨端早期閉鎖を発現した 8/10 歳未満及び 8/10 歳以上 14 歳未満の被験者の方が骨端早期閉鎖を発現しなかった被験者よりも高かったが、未投与被験者とは同程度であった。しかし、被験者の割合に基づく比較は、骨端早期閉鎖を発現した被験者数が少なかったことから限界がある。

WBCT で測定した大腿骨及び脛骨の骨長は、パロバロテン投与群のほとんどの被験者及び未投与被験者で経時的に増加した。低年齢カテゴリ（8/10 歳未満）において大腿骨長の成長速度が遅かった被験者の割合は、骨端早期閉鎖が認められたパロバロテン投与被験者の方が骨端早期閉鎖が認められなかった被験者及び未投与被験者よりも高かった。

両側の大腿骨及び脛骨の骨長の成長の解析では、パロバロテン投与被験者（骨端早期閉鎖の発現の有無にかかわらず）で対称的な成長が示された。また、左右の脚長差及び全体的なベースラインからの変化量は未投与被験者と同程度であった。

試験期間を通じ、被験者の骨端早期閉鎖の有無にかかわらず、骨年齢の進行度は年齢と概ね一貫していた。

パロバロテン投与被験者の 18 歳未満の被験者において X 線画像で測定した大腿骨遠位外側角のベースラインから Month 18 までの変化量の平均値は–4.5°～+6.4°であった。いずれの来院でも、平均値の全ての変化量に伴うばらつきが大きかった（SD が変化量の平均値の 2 倍以上）。このようなばらつきは、画像を回転させた場合の測定の難しさに起因する可能性がある。パロバロテン投与被験者（18 歳未満）において大腿骨遠位外側角のベースラインからの変化量の平均値を骨端早期閉鎖の発現状況別に評価したところ、顕著な差は認められなかった。

ベースライン時の X 線画像及び WBCT 画像で特に頻度の高い骨端線の異常は、高吸収の骨端線であった。ベースライン後の X 線画像で新たに確認された異常の区分は骨幹線の摩耗のみであり、4 例で認められ、そのうち 2 例は骨端早期閉鎖も報告した。中断期間までに骨端線異常として石灰沈着症、陥凹、隣接する骨端線（AGB）の不十分な石灰化／骨減少症、又は骨端の拡大が認められた被験者はいなかった。

投与中断後の成長データから、8/10 歳未満の被験者の成長状態は、未投与被験者に近い状態に戻る可能性があることが示唆されたが、ベースライン後の評価が得られた被験者数が少なかったため、骨端早期閉鎖を発現した被験者を対象とした解析と同様、解釈には限界がある。

パロバロテンを再開後、ベースライン後の評価が得られた被験者数が少なかったため、成長速度の解析には限界がある。

パロバロテン投与被験者及び未投与被験者では、ベースライン時又はベースライン後のいずれかの時点で、AVN が認められた被験者はいなかった。

主要なデータセットに対して有限要素解析のコンピュータアルゴリズムを用いたところ、投与中断前の期間の全モデルを通じ、パロバロテン投与に伴い一貫してベースラインよりも骨の安全

性の転帰（コンピュータで算出した椎体の骨強度、骨密度、骨塩量）が悪化する可能性が認められた。パロバロテンの投与に伴い、ベースラインから 1 年経過するごとに椎体の骨強度が 128 ニュートン低下した（モデル 1、p = 0.024）。椎体全体の骨塩量は、パロバロテンの投与に伴い、ベースラインから 1 年経過するごとに 0.14 g 低下した（モデル 1、p < 0.011）。パロバロテンの投与に伴い、ベースラインから 1 年経過するごとに脊椎内部（骨梁）の密度が 3.30 mg/cm^3 低下した（モデル 1、p＜0.006）。

しかしながら、コンピュータ解析に ITT 集団を用いたところ、全モデルを通じ、パロバロテン投与と骨の安全性の転帰のベースラインからの低下との関連は確認されなかった。また、12 ヵ月より後に骨折を新規発現した被験者の割合は、パロバロテン投与被験者と未投与被験者で同程度であった。これは、非投与期間により、こうした解析でこれらのパラメータの回復の可能性が示されたこと、又はより長い期間にわたる情報を示す比較的大きなデータ量で、FOP の自然経過としての予想を上回るパロバロテンの影響が継続的に示されることがなかったことに起因する可能性がある。

投与中断前の期間の 12 ヵ月時点の脊椎骨折を新規発現した被験者の割合は、パロバロテン投与被験者の方が未投与被験者よりも高く、未投与被験者 10.94%（64 例中 7 例）及びパロバロテン投与被験者 22.06%（68 例中 15 例）であった。ITT 期間中の骨折リスクは、統計学的に有意であるものの、中断前期間よりも小さかった。

17.4.5　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

17.4.5.1　死亡

本試験で死亡例はなかった。

17.4.5.2　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象が 48 例（44.9%）に発現した。骨端早期閉鎖は全て重篤とした。非重篤な有害事象として報告された骨端早期閉鎖は、治験依頼者が重篤な有害事象に修正した。24 例（22.4%）に骨端早期閉鎖の重篤な有害事象が認められ、このうち 3 例は投与終了後の発現であった。

治験薬と関連がある重篤な有害事象が 25 例（23.4%）に発現し、連続投与中（12.1%）とフレアアップ時投与中（14.8%）で同程度であった。特に頻度の高い PT は骨端早期閉鎖（被験者の 19.6%）であり、その他の PT は全て 1 件のみの事象であった。

17.4.5.3 中止に至った有害事象

治験薬の永続的な投与中止に至った有害事象が 11 例（10.3%）に認められ、うち 4 件は骨端早期閉鎖によるもので、その他の PT は全て 1 件のみの事象であった。試験中止に至った有害事象が 3 例（2.8%）に認められた。

17.4.6 臨床検査値

生化学検査、脂質検査及び血液学的検査のパラメータのベースラインからの変化量並びに PCS 値の割合から、臨床検査値の安全性評価項目に関連する臨床的に意味のある安全性の懸念は特定されなかった。

17.4.7 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

バイタルサインの評価では、パロバロテン投与被験者と未投与被験者の間に特筆すべき差は認められなかった。ベースライン値からの変化量及び PCS 値から、バイタルサインの評価項目に関連する臨床的に意味のある安全性の懸念は特定されなかった。

伝導障害の発現割合は、パロバロテン投与被験者（39.3%）と未投与被験者（45.5%）で同程度であり、ベースライン後に明らかな増加は認められなかった。ベースライン時点では、パロバロテン投与被験者の方が未投与被験者よりも形状／心室の拡大が多かった。これらの所見は、形状／心室の拡大並びに FOP 患者の拘束性肺疾患及び胸郭不全を特定する上での ECG の限界によるものと考えられる。ECG 検査値のベースラインからの変化量及び PCS ECG 結果から、パロバロテンの ECG の安全性評価項目に関連した臨床的に意味のある安全性の懸念は特定されなかった。

17.5 結論

このデータは、FOP の病状や死亡に至る病的特徴である年換算新規 HO 形成を抑制／軽減するために、FOP 患者における連続投与／フレアアップ時投与を支持するものである。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骨端早期閉鎖が認められる他の既知のレチノイド全身投与と一貫していた。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、機能的な可動性の低下が長期間にわたり軽減されるはずである。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、小児にとって最大のベネフィットと考えられる。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、骨端早期閉鎖のリスクに照らして慎重に検討する必要がある。また、成人、特に高齢期に影響を受ける傾向があるより小さな関節では、わずかでも新規 HO を抑制することが重要である。

17.6 叙述

早期骨端線閉鎖

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -1*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 150* Day 235* ～ Day 291* Day 376* ～ Day 385* Day 470* ～ Day 730* Day 1299* ～ Day 1457* **フレアアップ時投与** Day 151* ～ Day 177* Day 178* ～ Day 178* Day 179* ～ Day 234* Day 292* ～ Day 319* Day 320* ～ Day 375* Day 386* ～ Day 413* Day 414* ～ Day 469*
本剤投与中断：	PVO-1A-301 試験に対する部分的クリニカルホールドにより 2019 年 12 月 5 日から投与中断となり、2019 年 12 月 6 日～20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に投与が中断された。
試験完了：	治験薬最終投与は Day 1457* であった。当該被験者の試験完了は Day 1464* であった。

被験者番号 [redacted] は 10歳以上* （同意取得時）男児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 2 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 1 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象である骨端早期閉鎖が報告された。関連既往歴には、両側難聴（20[redacted]～20[redacted] 年）、耳感染（20[redacted]～20[redacted] 年）、注意欠陥多動性障害（20[redacted] 年～）、インフルエンザ（20[redacted] 年[redacted]月）、停留精巣（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日～）があった。本剤初回投与は Day 1* であった。FOP の自然経過試験への登録歴があった。PVO-1A-301 試験に対する部分的クリニカルホールドにより 2019 年 12 月 5 日から本剤投与中断となり、 Day 1299* に投与再開となった。

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、セチリジン塩酸塩（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日～）、ジフェンヒドラミン（20[redacted] 年～）、ヒドロキシジン（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日～）、ナプロキセン（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日～）、メラトニン（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日～）、クロモグリク酸（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日～）、パラセタモール（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）、セファドロキシル（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日～20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）、モメタゾン（20[redacted] 年～）、モンテルカスト（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日～）、dexmethylphenidate hydrochloride（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日～）、ケトプロフェン（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日～）、ヒドロコルチゾン（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日～）があった。

＊新薬承認情報提供時に置換

フレアアップ時投与には、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 [redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大な状態

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**骨端の早期部分閉鎖（全身性）／骨端早期閉鎖**
重症度：	中等度
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 365* [1]
発現までの期間（Day）	Day 365

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 7.5 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与期間中であった。

ベースライン時の cumulative analogue joint involvement scale（CAJIS）スコアは 9（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部、胸腰椎。部分的に障害されている：右肩、左肩、右肘、左肘、右膝。）であった。当該被験者の歩行が報告された。

治験実施計画書に規定された、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day -01）に施行されたスクリーニング時の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位及び脛骨近位に高吸収の骨端線が認められ、橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線が開存していた。暦年齢 1[redacted].50 歳時の骨年齢は 12.5 歳、身長は 150.1 cm（Z スコア=1.31）、体重は 51.2 kg（Z スコア=1.80）、膝高は 49.1 cm であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 01）に施行された全身コンピュータ断層撮影（WBCT）にて右大腿骨長 42.09 cm、左大腿骨長 40.94 cm、右脛骨長 34.26 cm、左脛骨長 34.56 cm であった。当該被験者は思春期前であった。

Month 6 時の CAJIS に変化はなかった。治験実施計画書に規定された、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 168）に施行された Month 6 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位及び脛骨近位に高吸収の骨端線が認められ、橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線が開存していた。暦年齢 1[redacted].96 歳時の骨年齢は 13 歳であった。身長は 150.1 cm（Z スコア=0.96）、体重の報告はなく、膝高は 49.2 cm であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 168）に施行された WBCT にて右大腿骨長 42.71 cm、左大腿骨長 42.53 cm、右脛骨長 34.27 cm、左脛骨長 35.06 cm であった。当該被験者は思春期前のままであった。

Month 12 の CAJIS スコアは 8（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部、胸腰椎。部分的に障害されている：右肩、左肩、右肘、右膝。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定された、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 365）に施行された Month 12 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位及び脛骨近位に高吸収の骨端線が認められ、大腿骨遠位骨端線が開存しており、脛骨近位の部分閉鎖が認められ、橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線が開存していた。暦年齢 1[redacted].50 歳時の骨年齢は 13.25 歳であった。身長は 151.2 cm（Z スコア=0.69）、体重の報告はなく、膝高は 49 cm であった。　Day 365*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 42.3 cm、左大腿骨長 42.425 cm、右脛骨長 34.62 cm、左脛骨長 34.46 cm であった。当該被験者は思春期前のままであった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 449）、成長低下及び骨年齢の進行について専門クリニックでの検査が施行された。身長は ■ 歳（本剤投与前）までは 95 パーセンタイル付近を推移していたが、■ 歳時から低下し始め、1■ 歳時には 75 パーセンタイルに達したことが成長曲線から示されていることが専門医により指摘された。体重は ■.5 歳までに 97 パーセンタイルを上回り、1■.5 歳までに 90 パーセンタイルまで減少した。靴のサイズが大きくならなかったことが当該被験者の母親により指摘された。専門医によると、骨年齢の進行は思春期発達のタナー分類 1 と相関していなかった。成長速度低下は骨年齢の進行と関連している可能性があるが、成長不良の他の原因を除外しなければならないことが専門医により指摘された。

成長ホルモン（GH）欠乏、甲状腺機能低下症、炎症性腸疾患（IBD）、セリアック病などの成長不良の病理学的原因の除外目的にて、甲状腺機能検査、赤血球沈降速度（ESR）測定、セリアック病パネル検査及び成長因子測定が治験責任医師により指示された。DHEA 硫酸、直接 T4 及び甲状腺刺激ホルモンの臨床検査結果（　Day 458*　施行）は正常範囲内であった。卵胞刺激ホルモン、アンドロステンジオン、17-OH プロゲステロン、黄体形成ホルモン及びテストステロンの結果は、当該被験者の性別及び思春期の状態で予想される通りであった。トリヨードチロニンは 181 ng/dL とわずかに高値であった（正常範囲：71～180 ng/dL）。IGF-BP3 は 4665 µg/L（RR の記載なし）、IGF-1 は正常であった。抗組織トランスグルタミナーゼ IgA 及び IGA は正常であり、筋内膜抗体 IGA は陰性であった。

Month 18 の CAJIS スコアは 8（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部、胸腰椎。部分的に障害されている：右肩、左肩、右肘、右膝。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定された、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 532）に施行された Month 18 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位及び脛骨近位に高吸収の骨端線が認められ、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線が閉鎖していた。橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は部分的に閉鎖していた。暦年齢 1■.96 歳時の骨年齢は 13 歳であった。身長は 152 cm（Z スコア=0.43）、体重は 48.1 kg（Z スコア=0.84）、膝高は 53.4 cm であった。　Day 532*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 43.71 cm、左大腿骨長 43.345 cm、右脛骨長 34.56 cm、左脛骨長 34.63 cm であった。当該被験者は思春期前のままであった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 648）、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手／手首／膝 X 線画像が再評価されたところ、膝骨端の早期部分閉鎖所見が報告された。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 659）、股関節及び肩の放射線画像検査が施行された。右股関節 X 線にて大腿骨近位部骨端軟骨の閉鎖が認められ、左股関節 X 線にて大腿骨頭骨端の新たな骨化が認められた。左肩 X 線にて上腕骨近位骨端線の閉鎖が認められ、右肩 X 線にて右上腕骨近位骨端線の部分閉鎖が認められた。また、身体所見のない軽度の脊柱後弯症及び側弯症も指摘された。

Month 24 の CAJIS スコアは 8（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部、胸腰椎、右肩。部分的に障害されている：左肩、右肘。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定された、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 735）に施行された Month 24 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位及び脛骨近位に高吸収の骨端線が認められ、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線の閉鎖が認められた。橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は開存していると判定され、Month 18 に判定された部分閉鎖は、投影に関わる問題による可能性が高いとの注釈がなされた。暦年齢 1■.51 歳時の骨年齢は 13 歳であった。身長は 151 cm（Z スコア=-0.19）、体重は 53 kg（Z スコア=0.98）、膝高は 49.8 cm であった。　Day 735*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 43.225 cm、左大腿骨長 43.15 cm、右脛骨長 34.62 cm、左脛骨長 34.525 cm であった。当該被験者は思春期前のままであった。

Month 36 時の CAJIS は 9 であった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1110）に施行された Month 36 の評価にて報告された体重は 52.7 kg（Z スコア=0.42）であった。

Month 42 時の CAJIS は 10 であった。

治験実施計画書に規定された、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1282）に施行された Month 42 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位及び脛骨近位に高吸収の骨端線が認められ、橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線が開存していた。膝の骨端線は評価不能であった。骨年齢は 13.75 歳であり、身長は 155.5 cm（Z スコア=-1.03）、体重は 51.9 kg（Z スコア=0.09）と報告され、膝高は 51.1 cm であった。

Month 48／試験終了来院時の CAJIS は 9 であった。

治験実施計画書に規定された、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1464）に施行された Month 48 の手／手首／膝 X 線にて、大腿骨遠位及び脛骨近位に高吸収の骨端線が認められ、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線の閉鎖が認められた。橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は開存していると判定された。暦年齢 1■.51 歳時の骨年齢は 15.5 歳であった。身長は 158.2 cm（Z スコア=-1.11）、体重は 51.9 kg（Z スコア=-0.19）で、膝高の報告はなかった。　Day 1464*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 43.145 cm、左大腿骨長 42.545 cm、右脛骨長 35.26 cm、左脛骨長 34.785 cm であった。

Day 1464*　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。　Day 1464*　、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。

重篤な有害事象である骨端早期閉鎖は中等度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 532）に回復したが、後遺症として骨端未成熟（膝）及び低身長が認められた。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。治験薬投与再開は　Day 1299*　、治験薬最終投与は Day 1457*　であった。

重篤な有害事象である骨端早期閉鎖は、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。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1464）、当該被験者の試験完了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約		
同意取得：	Day -5*	
本剤投与：	**連続投与**	
	Day 1*	～ Day 44*
	Day 154*	～ Day 170*
	Day 172*	～ Day 176*
	Day 178*	～ Day 195*
	Day 197*	～ Day 204*
	Day 206*	～ Day 209*
	Day 211*	～ Day 216*
	Day 218*	～ Day 248*
	Day 239*	～ Day 255*
	Day 250*	～ Day 255*
	Day 257*	～ Day 299*
	Day 301*	～ Day 319*
	Day 321*	～ Day 325*
	Day 327*	～ Day 332*
	Day 334*	～ Day 358*
	Day 360*	～ Day 458*
	Day 460*	～ Day 471*
	Day 473*	～ Day 493*
	Day 495*	～ Day 502*
	Day 504*	～ Day 519*
	Day 521*	～ Day 523*
	Day 525*	～ Day 533*
	Day 535*	～ Day 538*
	Day 540*	～ Day 617*
	Day 619*	～ Day 632*
	Day 635*	～ Day 647*
	Day 649*	～ Day 649*
	Day 651*	～ Day 653*
	Day 655*	～ Day 656*
	Day 658*	～ Day 682*
	Day 684*	～ Day 689*
	Day 691*	～ Day 695*
	Day 1108*	～ Day 1109*
	Day 1111*	～ Day 1138*
	Day 1140*	～ Day 1144*
	Day 1145*	～ Day 1145*
	Day 1146*	～ Day 1216*
	Day 1218*	～ Day 1250*
	Day 1252*	～ Day 1258*
	Day 1260*	～ Day 1261*
	Day 1263*	～ Day 1276*
	Day 1278*	～ Day 1283*

＊新薬承認情報提供時に置換

試験の要約

フレアアップ時投与

Day 45*	～	Day 97*
Day 98*	～	Day 98*
Day 99*	～	Day 99*
Day 100*	～	Day 109*
Day 111*	～	Day 150*
Day 152*	～	Day 153*
Day 1284*	～	Day 1290*
Day 1291*	～	Day 1291*
Day 1292*	～	Day 1309*
Day 1310*	～	Day 1310*
Day 1311*	～	Day 1321*
Day 1323*	～	Day 1331*
Day 1332*	～	Day 1332*
Day 1333*	～	Day 1340*
Day 1341*	～	Day 1345*
Day 1347*	～	Day 1347*
Day 1349*	～	Day 1389*
Day 1391*	～	Day 1399*
Day 1401*	～	Day 1404*
Day 1406*	～	Day 1456*
Day 1458*	～	Day 1472*
Day 1474*	～	Day 1474*
Day 1476*	～	Day 1501*

本剤投与中断：	14 歳未満に対する部分的クリニカルホールドにより、本剤投与が 2019 年 12 月 5 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に中断された。
試験完了：	治験実施計画書に従い、　Day 1518*　に当該被験者の試験完了となり、治験薬最終投与日は　Day 1501*　であった。

被験者番号 [redacted] は 10歳以上*（同意取得時）男児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 9 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 4 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象であるコロナウイルス感染及び骨端早期閉鎖が報告された。関連既往歴には、妊娠時の胎児の曝露［子宮内薬物（詳細不明）曝露、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］、骨密度減少（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）があった。 本剤初回投与は　Day 1*　であった。

いずれかの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なかった。

フレアアップ時投与には、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 [redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大な状態

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	COVID の疑い／コロナウイルス感染
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 1157* [1]

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 3 mg 1 日 1 回の連続投与期間中であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1157*、本剤投与開始から約 3 年後かつ直近の治験薬投与開始の翌日）、コロナウイルス感染が発現し、同日に最初の症状が発現した。

コロナウイルス感染の事象は軽度と判定され、　Day 1158*　に回復した。重篤な有害事象であるコロナウイルス感染に対する対症療法の報告はなかった。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。

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。

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大な状態

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（尺骨遠位は部分閉鎖、脛骨近位は完全閉鎖）／骨端早期閉鎖
重症度：	軽度
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 1381* [1]
発現までの期間（Day）：	Day 1381

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 3 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与期間中であった。

治験実施計画書に規定された、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −05）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、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線が開存していた。骨年齢は 11 歳であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day -02）、ベースライン／スクリーニング時の身長は 131.3 cm（Z スコア=−1.81）、体重は 27.8 kg（Z スコア=−1.58）、膝高は 39.6 cm であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −01）、ベースライン時の CAJIS（cumulative analogue joint involvement scale）は 5［右肩が完全に障害され、機能的に強直し、頚部が部分的に障害され（スコア：1）、歩行障害を伴い、日常生活活動にある程度の介助を要する］であった。同日に施行された全身コンピュータ断層撮影（WBCT）にて右大腿骨長 33.9 cm、左大腿骨長 33.74 cm、右脛骨長 26.58 cm、左脛骨長 26.82 cm であった。暦年齢は 1[redacted].05 歳であった。

Month 6 時の CAJIS は 7 であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 156）、Month 6 時の膝、手及び手首の X 線画像にて、橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位が開存していた（暦年齢：1[redacted].48 歳、骨年齢：11.5 歳）。身長は 134.1 cm（Z スコア=−1.69）、膝高は 40.2 cm であった。同日に施行された WBCT にて右大腿骨長 33.98 cm、左大腿骨長 34.74 cm、右脛骨長 27.69 cm、左脛骨長 27.65 cm であった。

Month 12 時の CAJIS に変化はなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 367）、Month 12 時の膝、手及び手首の X 線画像にて、橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位が開存していた（暦年齢：1[redacted].06 歳、骨年齢：12.5 歳）。身長は 139.5 cm（Z スコア=−1.35）、体重は 30.4 kg（Z スコア=−1.69）、膝高は 44.5 cm であった。同日に施行された WBCT にて右大腿骨長 35.6 cm、左大腿骨長 36.27 cm、右脛骨長 28.015 cm、左脛骨長 28.565 cm であった。

Month 18 時の CAJIS は 9 であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 500）、Month 18 時の膝、手及び手首の X 線画像にて、橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位が開存していた（暦年齢：1[redacted].42 歳、骨年齢：12.5 歳）。身長は 134.8 cm（Z スコア=−2.30）、体重は 32.5 kg（Z スコア=−1.52）、膝高は 46.1 cm であった。同日に施行された WBCT にて右大腿骨長 36.72 cm、左大腿骨長 36.93 cm、右脛骨長 29.23 cm、左脛骨長 30.14 cm であった。

Month 24 時の CAJIS は 7 であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 745*）、Month 24 時の膝、手及び手首の X 線画像にて、橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位が開存していた（暦年齢：1[redacted].09 歳、骨年齢：13.5 歳）。身長は 150.8 cm（Z スコア=−0.76）、体重は 36.3 kg（Z スコア=−1.32）、膝

高は 45.3 cm であった。同日に施行された WBCT にて右大腿骨長 39.03 cm、左大腿骨長 39.49 cm、右脛骨長評価不能、左脛骨長 31.335 cm であった。　Day 745*　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 30 時の CAJIS は 7 であった。　Day 927*　に施行された Month 30 の評価時に報告された体重は 37.9 kg（Z スコア=-1.42）であった。

Day 1060*　の Month 36 の評価時の CAJIS スコアは 9 であった。　Day 1077*　の体重は 39.7 kg（Z スコア=−1.42）であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1091）、Month 36 時の膝、手及び手首の X 線画像にて、橈骨遠位及び尺骨遠位は開存、大腿骨遠位は閉鎖、脛骨近位は部分的に閉鎖していた（暦年齢：1[redacted].10 歳、骨年齢：15.5 歳）。

Month 42 時の CAJIS は 7 であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1283）、Month 42 時の膝、手及び手首の X 線画像にて、橈骨遠位及び尺骨遠位は開存、大腿骨遠位及び脛骨近位は閉鎖していた（暦年齢 : 1[redacted].63 歳、骨年齢 : 16 歳）。身長は 154.4 cm（Z スコア=−1.59）、体重は 40 kg（Z スコア=−1.78）、膝高は 47.7 cm であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1381*、本剤投与開始から約 4 年後）、早期骨端線閉鎖（尺骨遠位の部分閉鎖、脛骨近位の完全閉鎖）が発現した。報告によると、直近の X 線にて閉鎖しつつある骨端線が認められた。

Month 48／試験終了来院時の CAJIS は 11 であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1518）、Month 48 の評価時の膝、手及び手首の X 線画像にて、橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位は閉鎖していた（暦年齢：1[redacted].21 歳、骨年齢：17.5 歳）。身長は 154.1 cm（Z スコア=−2.04）、体重は 42.7 kg（Z スコア=−1.81）、膝高は 48.6 cm であった。同日に施行された WBCT にて右大腿骨長、左大腿骨長、右脛骨長、左脛骨長は評価不能であった。

M48/EOS 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。

重篤な有害事象である骨端早期閉鎖は軽度と判定され、　Day 1518*　に回復した［早期骨端線閉鎖（尺骨遠位の部分閉鎖、脛骨近位の完全閉鎖）］。重篤な有害事象である骨端早期閉鎖に対する対症療法は施行されなかった。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。

骨端早期閉鎖の事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連があるかもしれないと判定された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1518）、当該被験者の試験完了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約

同意取得：	Day -17*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 120* Day 205* ～ Day 343* Day 345* ～ Day 356* Day 363* ～ Day 383* Day 385* ～ Day 416* Day 418* ～ Day 534* Day 536* ～ Day 563* Day 565* ～ Day 574* Day 576* ～ Day 645* Day 647* ～ Day 674* Day 676* ～ Day 702* Day 1135* ～ Day 1145* Day 1147* ～ Day 1152* Day 1154* ～ Day 1174* Day 1176* ～ Day 1185* Day 1187* ～ Day 1199* Day 1201* ～ Day 1212* Day 1214* ～ Day 1220* Day 1222* ～ Day 1235* Day 1237* ～ Day 1246* Day 1248* ～ Day 1255* Day 1257* ～ Day 1268* Day 1270* ～ Day 1276* Day 1278* ～ Day 1328* Day 1330* ～ Day 1336* Day 1338* ～ Day 1347* Day 1349* ～ Day 1390* Day 1392* ～ Day 1403* Day 1405* ～ Day 1489* **フレアアップ時投与** Day 121* ～ Day 148* Day 149* ～ Day 204*
本剤投与中断：	PVO-1A-301 試験に対する部分的クリニカルホールドにより 2019 年 12 月 5 日に投与中断となり、 Day 703* ～ Day 1134* に投与が中断された。
試験完了：	当該被験者の本剤最終投与は Day 1489* 、試験完了は Day 1497* であった。

被験者番号 [redacted] は 8歳以上* （同意取得時）女児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 1 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップは認められず、試験期間中に重篤な有害事象である骨端早期閉鎖及び伝染病曝露が報告された。関連既往歴には、

＊新薬承認情報提供時に置換

水頭症（20■ 年 ■ 月～20■ 年 ■ 月）、脳手術（20■ 年 ■ 月）、外科的脊椎固定（20■ 年に 1 回、20■ 年に 2 回）、側弯症（20■ 年～）、悪心（20■ 年～）、不眠症（20■ 年 ■ 月 ■ 日～）があった。当該被験者の本剤初回投与は 20■ 年 ■ 月 ■ 日、本剤最終投与は 20■ 年 ■ 月 ■ 日であった。

重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された関連併用薬には、イブプロフェン（20■ 年～）、ビタミン C（20■ 年～）、メラトニン（20■ 年 ■ 月 ■ 日～）、パラセタモール（20■ 年～）があった。

フレアアップ時投与には、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 ■■■■■、重篤な有害事象：その他の医学的に重大な状態 1

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（右脛骨／大腿骨）／骨端早期閉鎖**
重症度：	中等度
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：	20■ 年 ■ 月 ■ 日 [1]
発現までの期間（Day）	Day 175

[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。

ベースライン時の cumulative analogue joint involvement scale（CAJIS）スコアは 5（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部。部分的に障害されている：胸腰椎、右股関節、左股関節。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day -01）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は開存していた。暦年齢 1■.19 歳時の骨年齢は 12 歳、身長は 146.6 cm（Z スコア=-1.65）、体重は 28.8 kg（Z スコア=-3.09）、膝高は 44.6 cm 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）にて右大腿骨長 41 cm、左大腿骨長 41.62 cm、右脛骨長 30.22 cm、左脛骨長 31.06 cm であった。当該被験者は初経後であった。

Month 6 の CAJIS スコアは 6（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部。部分的に障害されている：胸腰椎、顎、右股関節、左股関節。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 175）に施行された Month 6 の手／手首／膝 X 線にて、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。橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は開存、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■.67 歳時の骨年齢は 13 歳、身長は 144.8 cm（Z スコア=-2.21）、体重は 31.5 kg（Z スコア=-2.79）、膝高は 46.1 cm であった。 Day 175* に施行された WBCT にて右大腿骨長 41.02 cm、左大腿骨長 40.93 cm、右脛骨長 30.73 cm、左脛骨長 31.56 cm であった。当該被験者は初経後のままであった。

Month 12 の CAJIS スコアは 6（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部、胸腰椎。部分的に障害されている：左肩、右肩。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 388）に施行された Month 12 の手／手首／膝 X 線にて、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は閉鎖していた。暦年齢 1■.25 歳時の骨年齢は 15 歳、身長は 145 cm（Z スコア=-2.43）、体重は 30.3 kg（Z スコア=-3.67）、膝高は 46.3 cm であった。　Day 388* に施行された WBCT にて右大腿骨長 40.99 cm、左大腿骨長 41.27 cm であった。左右の脛骨長は評価不能であった。当該被験者は初経後のままであった。

Month 18 の CAJIS スコアは 7（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部、胸腰椎。部分的に障害されている：顎、右股関節、左股関節。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 540）に施行された Month 18 の手／手首／膝 X 線にて、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■.67 歳時の骨年齢は 16 歳、身長は 145 cm（Z スコア=-2.55）、体重は 30.1 kg（Z スコア=-4.18）、膝高は 45.3 cm であった。Day 540*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 41.66 cm、左大腿骨長 40.86 cm、右脛骨長 30.82 cm、左脛骨長 31.62 cm であった。当該被験者は初経後のままであった。

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手／手首／膝 X 線画像が再評価されたところ、次のように報告された。「当該被験者は骨端線が開存した状態で受診し、月経があったことから適切な年齢であったが、　Day 540*　に骨年齢の進行（暦年齢 1■ 歳、骨年齢 16 歳）が認められ、橈骨及び尺骨の骨端が閉鎖していた。成長曲線にて ■～■ 歳頃から速度の低下が認められたが、横ばい状態となった 1■.5 歳になるまで 3 パーセンタイルのラインに沿って推移していた。注目すべきは、　Day -366*　に OSH が施行され、骨年齢 11 歳、暦年齢 1■ 歳であったことである。ベースライン時（　Day -1*　）の X 線の最初の読影にて手首及び膝の骨端線の開存が認められ、検査正常であった。私自身の評価から、脛骨／腓骨近位の部分閉鎖の疑い、橈骨遠位の部分閉鎖が示唆されている。これは生理的閉鎖である可能性が高いが、投与時期を考慮すると、これが本剤と関連している可能性を否定できない。」。

Month 42 の CAJIS スコアは 6 であった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1290）に施行された Month 42 の評価にて報告された身長は 155.5 cm（Z スコア=-1.03）、体重は 33.8 kg（Z スコア=-4.72）であった。

Month 48 の CAJIS スコアは 5 であった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1497）に施行された Month 48 の EOS 評価では、暦年齢 1■.29 歳時の骨年齢が不明であった。身長は 146.1 cm（Z スコア=-2.61）、体重は 38 kg（Z スコア=-3.40）で、膝高は不明であった。　Day 1497*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 41.42 cm、左大腿骨長 41.01 cm、右脛骨長 31.52 cm、左脛骨長 31.85 cm であった。

Day 1497*　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。最終評価での 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。

重篤な有害事象である骨端早期閉鎖は中等度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 388）に回復したが後遺症［早期骨端線閉鎖（右脛骨／大腿骨）］が認められた。治験薬に対する措置は取られなかった。

骨端早期閉鎖の事象は、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、骨端早期閉鎖の事象を治験薬とおそらく関連ありと判定した。

被験者番号 ■■■■■、重篤な有害事象：その他の医学的に重大な状態 2

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**伝染病曝露／伝染病曝露**
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 1391*　[1]

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤投与中断中（直近の 5 mg 1 日 1 回の連続投与の翌日）であった。

Day 1390*　、重篤な有害事象発現直前の治験薬投与が施行された。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1391）、COVID への曝露が生じた。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1394）、COVID-19 検査が施行されたところ、陰性であった。

伝染病曝露の事象は軽度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1395）に回復した。この重篤な有害事象に関して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。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1497）、当該被験者の試験完了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -1*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 472* **フレアアップ時投与** Day 473* ～ Day 500* Day 501* ～ Day 508*
試験完了：	重篤な有害事象である骨端早期閉鎖により、 Day 509* に本剤投与中止となった。この重篤な有害事象により、 Day 529* に永続的な試験中止となった。

被験者番号 [redacted] は 8歳未満*（同意取得時）女児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は生後 13 ヵ月時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップは認められず、試験期間中に重篤な有害事象である骨端早期閉鎖が報告された。関連既往歴には、遠視及び斜視（20[redacted] 年 [redacted] 月～）、脊柱後弯症及び側弯症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、発声障害（20[redacted] 年～）があった。本剤初回投与は Day 1* 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、サルブタモール（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、Chromelin（20[redacted] 年 [redacted] 月～）、ロラタジン（20[redacted] 年 [redacted] 月～）、塩化ナトリウム（20[redacted] 年 [redacted] 月～）、xipamide（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、ワセリン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、ジメチコン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、モンテルカストナトリウム（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）があった。

フレアアップ時投与には、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 [redacted]、重篤な有害事象：治験薬の投与中止に至った有害事象、その他の医学的に重大な状態

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**大腿骨及び脛骨の早期骨端線部分閉鎖／骨端早期閉鎖**
重症度：	重度
治験責任医師による因果関係：	おそらくあり
重篤な有害事象発現日：	Day 340* [1]
発現までの期間（Day）	Day 340

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 2.5 mg 1 日 1 回の連続投与期間中であった。

ベースライン時の cumulative analogue joint involvement scale（CAJIS）スコアは 13（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部、胸腰椎、右肩、左肩、右肘、左肘。部分的に障害されている：顎。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。同日のベースラインでの成長評価にて身長 97.8 cm（Z スコア=-3.53）、体重 16.9 kg（Z スコア=-1.31）、膝高 32.1 cm であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に施行された治験実施計画書に規定されたスクリーニング時の手／手

首／膝 X 線にて、大腿骨遠位及び脛骨近位に高吸収の骨端線及び隣接する成長骨（骨幹端）の硬化が認められた。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 ■.95 歳時の骨年齢は 3.5 歳であった。　Day 1*　に施行された全身コンピュータ断層撮影（WBCT）にて右大腿骨長 27.07 cm、左大腿骨長 27.245 cm、右脛骨長 21.67 cm、左脛骨長 21.84 cm であった。スクリーニング時の当該被験者は初経前であった。

Day 1*　の治験実施医療機関での放射線画像評価にて、左膝 X 線画像上で成長線を最も示唆する、大腿骨骨幹部を通る複数の硬化線が指摘された。骨年齢に関する左の手首及び手の X 線は、当該被験者の体位によりやや制限があったが、暦年齢 ■ 歳 11 ヵ月時の骨年齢は 3 歳 6 ヵ月と判定され、骨年齢が暦年齢よりも標準偏差の 2 倍超遅れていた。WBCT による骨所見として軽度の S 字の胸腰椎側弯症があり、胸中部及び腰上部の左旋が認められた。関連する胸椎後弯の増強が認められるも、脊椎分離や脊椎すべり症の所見はなかった。骨折や脱臼は認められなかった。大腿骨近位部の両側小転子、膝関節内側部及び大腿骨頚部の両側前部内に、骨軟骨腫様像を呈した腱周囲の骨化巣が認められた。両下肢の長管骨の成長線が指摘された。

Month 6 の CAJIS スコアは 13（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部、胸腰椎、右肩、左肩、右肘、左肘。部分的に障害されている：顎。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動に完全介助要と報告された。

治験実施計画書に規定された、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 186）に施行された Month 6 の手／手首／膝 X 線にて、大腿骨遠位及び脛骨近位に隣接する成長骨の硬化及び高吸収の骨端線が認められ、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線は開存していた。橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は評価不能であった。暦年齢 ■.45 歳時の骨年齢は 3.5 歳であった。身長は 105.3 cm（Z スコア=-2.52）、体重は 18.6 kg（Z スコア=-0.98）、膝高は 33.4 cm であった。　Day 186*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 29.17 cm、左大腿骨長 29.385 cm、右脛骨長 22.85 cm、左脛骨長 23.405 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。

Day 186*　の治験実施医療機関での画像評価にて、左膝 X 線画像上でわずかな関節滲出液が指摘されたが、急性の骨異常や骨折はなかった。左の手及び手首の画像は当該被験者の体位により最適ではなかったものの、この画像より暦年齢 ■ 歳 5 ヵ月時の骨年齢は 3 歳 6 ヵ月であることが示され、骨年齢は暦年齢よりも標準偏差の 2 倍超遅れていた。WBCT はベースラインから変化がなかった。

Month 12 の CAJIS スコアは 13（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部、胸腰椎、右肩、左肩、右肘、左肘。部分的に障害されている：顎。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動に完全介助要と報告された。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 340）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、大腿骨遠位及び脛骨近位に隣接する成長骨の硬化及び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 ■.87 歳時の骨年齢は 5 歳であった。身長は 107.7 cm（Z スコア=-2.54）、体重は 18.6 kg（Z スコア=-1.34）、膝高は 35.2 cm であった。　Day 340*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 30.525 cm、左大腿骨長

＊新薬承認情報提供時に置換

30.78 cm、右脛骨長 23.63 cm、左脛骨長 24.295 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。

Day 340*　の治験実施医療機関による画像評価にて、膝 X 線画像上で脛骨近位骨幹端の内側面より生じる骨軟骨腫が指摘された。左の手及び手首の X 線にて、暦年齢 ■ 歳 10 ヵ月時の骨年齢が 5 歳であることが示され、暦年齢からの遅れは標準偏差の 2 倍以内であった。WBCT はベースラインから変化がなかった。

治験責任医師により、その後の再評価にて、　Day 340*　に最初に指摘された大腿骨及び脛骨の早期骨端線部分閉鎖の所見が報告された。　Day 509*　、X 線及び本剤投与が中止された。ベースライン時の治験実施医療機関による X 線所見が治験責任医師により再確認された。

早期中止時の CAJIS スコアは 13（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部、胸腰椎、右肩、左肩、右肘、左肘。部分的に障害されている：顎。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動に完全介助要と報告された。
20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 529）、治験実施計画書に規定された投与終了時の手／手首／膝 X 線が施行された。この X 線にて、大腿骨遠位及び脛骨近位に隣接する成長骨の硬化及び高吸収の骨端線が認められた。橈骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線は開存、尺骨遠位骨端線は部分的に閉鎖していた。暦年齢 ■.39 歳時の骨年齢は 5.75 歳であった。身長は 109.3 cm（Z スコア=-2.79）、体重は 19.7 kg（Z スコア=-1.31）、膝高は 36.1 cm であった。　Day 529*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 32.06 cm、左大腿骨長 31.76 cm、右脛骨長 24.68 cm、左脛骨長 25.63 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。

Day 529*　の治験実施医療機関による画像評価にて左膝及び左大腿骨は前回の X 線画像から変化がないことが指摘され、放射線科医によると、前回の検査と比較して骨端軟骨像に変化がないことが指摘され、「早期骨端軟骨閉鎖の決定的な所見なし」とのことであった。左上腕骨 X 線では、複数の構造が重なっていたこと及び当該被験者の体位により、描出に制限があった。左の手及び手首の X 線にて骨年齢が 6 歳 10 ヵ月～7 歳 10 ヵ月であることが示され、この年齢での平均値からの差は標準偏差の約 1 倍であり、正常範囲内であった。WBCT は前回の検査から変化がなかった。

Day 652*　に施行された非投与時の規定外の手／手首／膝 X 線にて、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線は開存しており、橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は評価不能であった。その他の詳細は得られなかった。

Day 692*　に施行された非投与時の規定外の手／手首／膝 X 線にて、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線は開存しており、橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は評価不能であった。その他の詳細は得られなかった。

Day 750*　の Month 24 の CAJIS スコアは 13 であった。その他のパラメータは得られなかった。

治験実施計画書に規定された、　Day 1461*　に施行された非投与 Y2 時の手／手首／膝 X 線にて、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線は開存しており、橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は評価不能であった。暦年齢 ■.94 歳時の骨年齢は 6.83 歳であった。同日に施行された WBCT にて右大

腿骨長 33.89 cm、左大腿骨長 33.92 cm、右脛骨長 26.625 cm、左脛骨長 27.585 cm であった。その他のパラメータは得られなかった。

Day 529*　の EOT 及び　Day 1461*　の非投与時の WBCT 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。

Day 529*　の EOT 時及び　Day 1461*　の非投与時の WBCT 評価での 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。

重篤な有害事象である骨端早期閉鎖は、治験責任医師により重度と判定され、データベース固定時点で持続していた。本事象への対応として、本剤投与が永続的に中止された。

骨端早期閉鎖は、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。治験依頼者は、治験薬との因果関係を関連があるかもしれないと判定した。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約

同意取得：	Day -1*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 66* Day 68* ～ Day 150* Day 152* ～ Day 169* Day 171* ～ Day 219* Day 221* ～ Day 225* Day 227* ～ Day 243* Day 245* ～ Day 296* Day 297* ～ Day 341* Day 343* ～ Day 365* Day 372* ～ Day 505* Day 507* ～ Day 520* Day 522* ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 **フレアアップ時投与** 該当なし
本剤投与中断：	PVO-1A-301 試験に対する部分的クリニカルホールドにより、2019 年 12 月 5 日から本剤投与が中断された。投与なく試験が継続された。
試験完了：	当該被験者の試験完了は Day 1253* であった。

被験者番号 [redacted] は 8歳以上* （同意取得時）女児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は生後 6 ヵ月時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 1 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象である骨端障害、腹痛及び骨端早期閉鎖が報告された。関連既往歴には、注意欠陥多動性障害（20[redacted]年[redacted]月～）、左大腿瘢痕（20[redacted]年[redacted]月～）があった。当該被験者の本剤初回投与は Day 1* 、PVO-1A-301 試験に対する部分的クリニカルホールドによる投与中断は 2019 年 12 月 5 日であった。当該被験者の試験は本剤投与なく継続された。

いずれかの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、Neosporin（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、セチリジン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月）、ナプロキセン（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、pramocaine hydrochloride（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、アモキシシリン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、フルチカゾン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月）、皮膚軟化剤及び保護剤（Curel skin lotion、20[redacted]年～）、ジメチコン（20[redacted]年～）、その他の皮膚軟化剤及び保護剤（Neosporin lip health、20[redacted]年[redacted]月～）、軟パラフィン及び油脂製品（Aquaphor、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、モンテルカストナトリウム（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、UV 保護剤（Banana Boat sunscreen、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、グアンファシン（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、エンバク流エキス剤（日焼け止め、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、水痘帯状疱疹ワクチン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）があった。

フレアアップ時投与には、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 [redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大な状態

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**遠位大腿骨の骨幹端の摩耗／骨端障害**
重症度：	軽度
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 179* [1]

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 3 mg 1 日 1 回の連続投与期間中であった。

治験実施計画書に規定された、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の Month 6（Day 179）の X 線の再評価にて、大腿骨遠位に骨幹端の摩耗が認められた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 522）、インタクト副甲状腺ホルモン検査は正常であり、治験責任医師より、くる病の精密検査が実施不可能であることが報告された。治験実施医療機関からの補足情報は得られていない。

骨端障害の事象は軽度と判定され、データベース固定時点で持続していた。本事象による治験薬に対する措置は取られなかった。

骨端障害の事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連があるかもしれないと判定された。

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**腹痛 NOS／腹痛**
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 506* [1]
入院日：	Day 506*
退院日：	Day 507*
入院期間：	2 日間

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 4 mg 1 日 1 回の連続投与期間中であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 506）、腹痛及び発熱により救急科受診となった。

臨床検査結果は以下のとおりであった。

検査	結果	基準範囲
白血球数	20.46 3/μL	5.7-10.5
C-反応性蛋白	3.9 mg/dL	0.0-0.9
赤血球数	5.15（単位の記載なし）	記載なし
平均赤血球容積（MCV）	74.2（単位の記載なし）	記載なし
平均赤血球ヘモグロビン（MCH）	23.9（単位の記載なし）	記載なし
MCH 濃度（MCHC）	32.2（単位の記載なし）	記載なし

検査	結果	基準範囲
赤血球分布幅	15.4（単位の記載なし）	記載なし
カルシウム	10.3（単位の記載なし）	記載なし
トロポニン	8.6（単位の記載なし）	記載なし
アルカリホスファターゼ	638（単位の記載なし）	記載なし
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）	44（単位の記載なし）	記載なし

腹部及び骨盤の造影コンピュータ断層撮影スキャンは正常で、虫垂炎、腸腰筋の炎症、腎結石症及び卵巣病変は陰性であった。咽頭レンサ球菌培養、尿培養、インフルエンザ検査は陰性であった。リパーゼは正常であった。尿検査にて小型の白血球が認められ、亜硝酸塩は陰性であった。副鼻腔感染が疑われ、左中耳炎が認められた。さらなる検査及び観察目的にて入院となった。胸部 X 線にて症状の一因となる胸壁や肺内部の隆起は認められず、腹部超音波検査で結論は得られなかった。腹痛の原因について結論に至らなかったことが治験責任医師により確認された。

静注（IV）モルヒネ 2.5 mg［20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 506）に 1 回］、塩化ナトリウム 956 mL IV 投与［20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 506）に 1 回］、パラセタモール 650 mg 頓用経口投与［20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 506）～20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 507）］、オンダンセトロン 4 mg 1 日 2 回［20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 506）～20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 507）］、アモキシシリン・クラブラン酸 1000 mg 経口投与［20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 507）に 1 回］、アンピシリン・スルバクタム 2000 mg 1 日 2 回 IV 投与［20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 507）］、ケトロラク 15 mg IV 投与［20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 507）に 1 回］、イオパミドール 61%［20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 506）に 1 回］、アモキシシリン・クラブラン酸カリウム 8.3 mL 1 日 3 回経口投与［20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 508）～20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 513）］による治療が施行された。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 507）、症状が改善し、腹痛（その他詳細不明）の最終診断にて退院となった。

腹痛の事象は重度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 507）に後遺症なく回復した。本事象による治験薬投与中断は 20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 506）、投与再開は 20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 507）で、症状の再発はなかった。

腹痛の事象は、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。

被験者番号 ■■■■■、重篤な有害事象：永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの

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：	重度
治験責任医師による因果関係：	おそらくあり
重篤な有害事象発現日：	20■ 年 ■ 月 ■ 日 [1]
発現までの期間（Day）	Day 1096

[1] 重篤な有害事象の発現は、本剤最終投与から 1 年 5 ヵ月後であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day -1）のベースライン時の cumulative analogue joint involvement scale（CAJIS）スコアは 2（左膝が機能的に強直し、完全に障害されている）であった。歩行障害の訴えがあり、日常生活活動にある程度の介助を要していた。

同日（　　Day -1*　　）、成長評価が施行されたところ、右膝の 3 回測定の平均値（算出値）は 42.2 cm、身長は 137.9 cm（Z スコア=1.36）、体重は 35.2 kg（Z スコア=1.36）であった。

治験実施計画書に規定された、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）のベースライン時の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線が開存していた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）、骨年齢スクリーニングが施行されたところ、暦年齢[redacted].34 歳時の骨年齢は 8.83 歳であることが判明した。思春期の状態のタナー分類に関する情報は得られなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に施行された WBCT にて右大腿骨長 35.825 cm、左大腿骨長 35.805 cm、右脛骨長 28.575 cm、左脛骨長 27.93 cm であった。

Month 6 の CAJIS スコアは 2 であった。

Month 6 時、治験実施計画書に規定された、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 179）に施行された手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位に骨幹端の摩耗が認められた。狭小化のみられる橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線が開存していた。大腿骨遠位及び脛骨近位に隣接する成長骨の硬化が指摘された。暦年齢[redacted].83 歳時の骨年齢は 10 歳であった。身長は 141.4 cm（Z スコア=1.47）、体重は 39 kg（Z スコア=1.49）、膝高は 43.4 cm であった。同日に施行された WBCT にて右大腿骨長 36.97 cm、左大腿骨長 36.92 cm、右脛骨長 29.88 cm、左脛骨長 29.06 cm であった。

Month 12 の CAJIS スコアは 2 であった。

Month 12 時、治験実施計画書に規定された、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 386）に施行された手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位に骨幹端の摩耗が認められた。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。大腿骨遠位及び脛骨近位に隣接する成長骨の硬化が指摘された。暦年齢[redacted].40 歳時の骨年齢は 11 歳であった。身長は 144.5 cm（Z スコア=1.46）、体重は 42.2 kg（Z スコア=1.48）、膝高は 43.5 cm であった。同日に施行された WBCT にて右大腿骨長 38.305 cm、左大腿骨長 38.365 cm、右脛骨長 30.825 cm、左脛骨長 30.1 cm であった。

Month 18 の CAJIS スコアは 2 であった。

Month 18 時、治験実施計画書に規定された、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 522）に施行された手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位に骨幹端の摩耗が認められた。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。大腿骨遠位及び脛骨近位に隣接する成長骨の硬化が指摘された。暦年齢[redacted].77 歳時の骨年齢は 12 歳であった。身長は 148.1 cm（Z スコア=1.67）、体重は 47.6 kg（Z スコア=1.74）、膝高は 44.4 cm であった。同日に施行された WBCT にて右大腿骨長 38.96 cm、左大腿骨長 38.455 cm、右脛骨長 31.705 cm、左脛骨長 30.865 cm であった。

Day 749*　　の Month 24 の CAJIS スコアは 2 であった。

Month 24 時、治験実施計画書に規定された、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 854）に施行された手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位が開存していた。暦年齢 1■.3 歳時の骨年齢は 12.5 歳であった。身長、体重、膝高、脛骨長、大腿骨長、骨端線異常は得られなかった。

Month 30 の CAJIS スコアは 2 であった。手／手首／膝 X 線、骨年齢、暦年齢、身長、体重、膝高、脛骨長、大腿骨長、骨端線異常は得られなかった。

Month 36 の CAJIS スコアは 2 であった。Month 36 の 20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1096、本剤投与開始から 3 年後かつ直近の投与から約 1.5 年後）に早期骨端線閉鎖（骨端早期閉鎖）が発現した。

治験実施計画書で規定された、Month 36 の手／手首／膝 X 線にて、大腿骨遠位及び脛骨近位の新たな骨端線閉鎖が認められ、橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は開存したままであった。身長は 162.3 cm（Z スコア=2.15）、体重は 69 kg（Z スコア=2.29）、膝高は 44.7 cm であった。暦年齢 1■.34 歳時の骨年齢は 13 歳であった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1096）に施行された WBCT にて右大腿骨長 42.455 cm、左大腿骨長 42.56 cm、右脛骨長 35.41 cm、左脛骨長 35.105 cm であった。

Month 48／試験終了来院時の CAJIS スコアは 2（左膝関節が機能的に強直している／完全に障害されている）であった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1253）の Month 48 の試験終了来院時、治験実施計画書に従って当該被験者の試験完了となった。治験実施計画書に規定された、Month 48 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位及び尺骨遠位は開存、大腿骨遠位及び脛骨近位は閉鎖していた。暦年齢 1■.77 歳時の骨年齢は 13 歳であった。同日、成長評価が施行されたところ、身長 166.2 cm（Z スコア=2.27）、体重 76.2 kg（Z スコア=2.44）、膝高 49.8 cm であった。同日に施行された WBCT にて右大腿骨長 44.09 cm、左大腿骨長 42.61 cm、右脛骨長 35.755 cm、左脛骨長 35.63 cm であった。

試験期間中に脚長差の大きなばらつきが認められ、　　Day 1253*　　の WBCT による最終評価時は 1.5 cm 超（右全長－左全長）（cm）であった。ばらつきが大きいときは測定誤差が示唆される。

Day 1253*　　、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。

当該被験者は 1■.4 歳で、大腿骨遠位骨端線閉鎖時の骨年齢は 13 歳、脛骨骨端線部分閉鎖時の骨年齢は 11.8 歳であったと治験責任医師により報告された。身長は 1■～1■ 歳の間に 95 パーセンタイルから 98 パーセンタイルまで増加した。継続的な成長が認められ、試験終了来院時には 98.9 パーセンタイルに達した。20■ 年 ■ 月 ■ 日以降は治験薬が投与されていない。思春期早発により、大腿骨遠位及び脛骨近位の早期骨端線閉鎖が認められる可能性がある。しかしながら、特に手首より先に膝で閉鎖しつつあることを踏まえ、薬剤の影響である可能性は否定できない。

重篤な有害事象である早期骨端線閉鎖は重度と判定された。この重篤な有害事象に対する対症療

法は施行されなかった。本報告時、本事象はデータベースロック時点で持続中と判定された。部分的クリニカルホールドにより 2019 年 12 月 5 日から本剤投与が中断されたことから、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。

重篤な有害事象である骨端早期閉鎖は、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。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1253）、当該被験者の試験完了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -1*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 9* **フレアアップ時投与** Day 10* ～ Day 64* Day 65* ～ Day 65* Day 66* ～ Day 85*
本剤投与中断：	被験者の判断により、 Day 86* に本剤投与が中断された。
試験完了：	本剤最終投与は Day 85* であった。当該被験者の試験中止は Day 390* であった。

被験者番号 [redacted] は 10歳未満* （同意取得時）男児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 2 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 7 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象である骨端早期閉鎖が報告された。関連既往歴には、耳感染、鼓膜切開、耳チューブ挿入（20[redacted] 年～）、注意欠陥多動性障害（20[redacted] 年 [redacted] 月～）があった。本剤初回投与は Day 1* 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、フルオキセチン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、クロモグリク酸（20[redacted] 年 [redacted] 月～）、モンテルカストナトリウム（20[redacted] 年 [redacted] 月～）、アトモキセチン塩酸塩（20[redacted] 年 [redacted] 月～）があった。

フレアアップ時投与には、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 [redacted]、重篤な有害事象：永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線部分閉鎖／骨端早期閉鎖**
重症度：	重度
治験責任医師による因果関係：	明らかに関連あり
重篤な有害事象発現日：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 [1]
発現までの期間（Day）：	Day 390

[1] 重篤な有害事象の発現は、本剤投与終了から 304 日後であった。

スクリーニング来院中のベースライン時の cumulative analogue joint involvement scale（CAJIS）スコアは 10（機能的に強直している／完全に障害されている：胸腰椎、右肘、左肘。部分的に障害されている：頚部、顎、右肩、左肩。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動に介助不要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 01）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、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 ■.63 歳時の骨年齢は 9 歳、身長は 129.6 cm（Z スコア=0.69）、体重は 23 kg（Z スコア=-0.48）、膝高は 38.6 cm 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）にて右大腿骨長 34.54 cm、左大腿骨長 33.80 cm、右脛骨長 26.32 cm、左脛骨長 26.31 cm であった。当該被験者は思春期前であった。

20■■ 年 ■ 月 ■■ 日（Day 86）、治験薬の投与中止となった。投与終了時の（CAJIS）スコアは 10（機能的に強直している／完全に障害されている：胸腰椎、右肘、左肘。部分的に障害されている：頚部、顎、右肩、左肩。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■■ 年 ■ 月 ■■ 日（Day 92）に施行された投与終了時の手／手首／膝 X 線にて、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。橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は評価不能であった。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 ■.88 歳時の骨年齢は 11.5 歳であった。身長は 128.9 cm（Z スコア=0.30）、体重は 22.5 kg（Z スコア=-0.83）、膝高は 38.7 cm であった。20■■ 年 ■ 月 ■■ 日（Day 92）に施行された WBCT にて右大腿骨長 34.43 cm、左大腿骨長入手不可能、右脛骨長 26.32 cm、左脛骨長 26.51 cm であった。当該被験者は思春期前のままであった。

試験終了（EOS）来院（Day 390）まで本剤投与なく当該被験者の試験が継続された。EOS の（CAJIS）スコアは 14（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部、顎、胸腰椎、右肩、左肩、右肘、左肘。部分的に障害されている：なし。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定された、20■■ 年 ■ 月 ■■ 日（Day 390）に施行された試験終了時の手／手首／膝 X 線にて、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、橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線が開存していた。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 ■.70 歳時の骨年齢は 10 歳であった。身長は 131.4 cm（Z スコア=-0.08）、体重は 24.1 kg（Z スコア=-0.92）、膝高は 38.4 cm であった。　Day 390*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 34.61 cm、左大腿骨長 34.65 cm、右脛骨長 26.91 cm、左脛骨長 27.37 cm であった。当該被験者は思春期前のままであった。

Day 390*　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。

Day 390*　、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。

治験責任医師により当該被験者のデータが再評価されたところ、20■■ 年 ■ 月 ■■ 日（Day 390）の X 線画像（投与終了来院から約 10 ヵ月後）上で大腿骨遠位及び脛骨近位の早期骨端線部分閉鎖が認められ、側弯症が認められないことが確認された。

頻回にフレアアップを認めたことによる薬剤投与の早期中止が治験責任医師により報告された。治験薬最終投与から 6 ヵ月超が経過した時点で、早期部分閉鎖が報告された。骨変形により骨成

長の評価は困難であった。

重篤な有害事象である骨端早期閉鎖は、重度と判定され、データベース固定時点で持続していた。事象発現時は本剤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。

骨端早期閉鎖の事象は、治験責任医師により、治験薬と明らかに関連ありと判定された。治験依頼者は、骨端早期閉鎖の事象を治験薬と関連があるかもしれないと判定した。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 390）、当該被験者の試験中止となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -1*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 36* Day 38* ～ Day 72* Day 74* ～ Day 85* Day 87* ～ Day 88* **フレアアップ時投与** 該当なし
試験完了：	非重篤な有害事象であるせつにより、 Day 88* に本剤投与中止となり、最終投与は同日であった。非重篤な有害事象であるせつにより、 Day 386* に当該被験者の試験中止となった。

被験者番号 [redacted] は 10歳以上* （同意取得時）男児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 4 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップは認められず、AE であるせつ及び試験期間中に重篤な有害事象である骨端早期閉鎖が報告された。関連既往歴には、耳感染及び耳チューブ挿入（20[redacted] 年 [redacted] 月）があった。本剤初回投与は Day 1* であった。当該被験者の本剤最終投与は Day 88* で、本剤投与中止理由は非重篤な有害事象であるせつであった。当該被験者の試験は本剤投与なく継続され、試験終了来院の完了は **Day 386*** であった。

重篤な有害事象及び AE 発現前 30 日間に投与された関連併用薬には、セレコキシブ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、イブプロフェン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、クロモグリク酸（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、モンテルカスト（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）があった。試験参加中に全身性糖質コルチコイドは使用されなかった。

被験者番号 [redacted]、治験薬の投与中止に至った有害事象

有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**上背部の骨隆起部のせつ／せつ**
重症度：	中等度
治験責任医師による因果関係：	あるかもしれない
AE 発現日：	Day 33* [1]

[1] 有害事象の発現は本剤 3 mg 1 日 1 回の連続投与期間中であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 33）、AE であるせつの訴えがあった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 88）、本剤投与が永続的に中止された。治療には、Bactrim 20 mL（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、Bactrim（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、イブプロフェン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）が含まれた。

せつの事象は中等度と判定され、データベース固定時点で持続中と報告された。その他の詳細は

得られていない。

せつの事象は、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。

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るものかつその他の医学的に重大なもの

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**大腿骨遠位の部分閉鎖の新規所見、ベースライン時に判明した脛骨近位の骨端線部分閉鎖／骨端早期閉鎖**
重症度：	重度
治験責任医師による因果関係：	明らかに関連あり
重篤な有害事象発現日：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 [1]
発現までの期間（Day）：	Day 203

[1] 重篤な有害事象の発現は、本剤投与終了から 115 日後であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day -63*）に施行された治験実施医療機関による左膝の画像評価にて、骨折やマルアライメントの痕跡は認められなかった。大腿骨内側骨幹端及び脛骨内側骨幹に外骨腫が指摘され、脛骨の外骨腫の近位に軟部組織石灰化が認められた。

ベースライン時の cumulative analogue joint involvement scale（CAJIS）スコアは 8（機能的に強直している／完全に障害されている／完全に障害されている：胸腰椎、右肩、左肩。部分的に障害されている：頚部、左肘。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に施行されたスクリーニング時の手／手首／膝 X 線にて、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開存していた。橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は評価不能であった。暦年齢 1[redacted].08 歳時の骨年齢は評価不能、身長は 151.7 cm（Z スコア=1.09）、体重は 38.1 kg（Z スコア=0.26）、膝高は 46.4 cm 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）にて右大腿骨長 42.92 cm、左大腿骨長 42.23 cm、右脛骨長 33.09 cm、左脛骨長 32.89 cm であった。当該被験者は思春期前であった。

Day 1*　の治験実施医療機関による画像評価にて、　Day -63*　の膝 X 線からの変化は指摘されなかった。手 X 線にて暦年齢 1[redacted] 歳 0 ヵ月時の骨年齢は 11 歳 6 ヵ月であることが示されたが、平均値から標準偏差の 2 倍の範囲内であり、正常と判定された。WBCT 所見として、頚部、肋骨、肩甲骨、胸腰部後方の傍脊椎軟部組織、前胸部など、FOP／進行性骨化性筋炎と一致する複数の軟部組織骨化領域（左腕近位にまで及ぶ大きな骨化及び大腿骨近位を囲む大きな骨化を伴う）、並びに大腿骨遠位及び両側の脛骨近位内側から生じたようにみえる小さな外骨腫があった。偶発的所見を伴わない側弯症も指摘された。

早期投与終了時の CAJIS スコアは 8（機能的に強直している／完全に障害されている：胸腰椎、右肩、左肩。部分的に障害されている：頚部、左肘。）であった。当該被験者は歩行し、車椅子を使用し、日常生活活動には介助不要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■年■月■日（Day 203）に施行された早期投与終了時の手／手首／膝 X 線にて、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。橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は開存、大腿骨遠位及び脛骨近位では部分的に閉鎖していた。第 1 中手骨の短縮及び既知の FOP による石灰化軟部組織も指摘された。暦年齢 1■.63 歳時の骨年齢は 12.5 歳であった。身長は 154.7 cm（Z スコア=1.06）、体重は 42 kg（Z スコア=0.40）、膝高は 47.6 cm であった。20■年■月■日（Day 203）に施行された WBCT にて右大腿骨長 42.67 cm、左大腿骨長 42.91 cm、右脛骨長 33.94 cm、左脛骨長 34.695 cm であった。当該被験者は思春期前のままであった。

20■年■月■日（Day 203）に実施した左膝 X 線の治験実施医療機関による画像評価所見として、左大腿骨の外側骨幹端の小さな新規の外骨腫があった。

Month 24 の CAJIS スコアは 8 であった。

治験実施計画書に規定され、20■年■月■日（Day 386）に施行された試験終了時の手／手首／膝 X 線にて、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。橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は開存、大腿骨遠位及び脛骨近位は部分的に閉鎖していた。暦年齢 1■.21 歳時の骨年齢は 12.75 歳であった。身長は 156.5 cm（Z スコア=0.87）、体重は 39.7 kg（Z スコア=-0.18）、膝高は 48.1 cm であった。 Day 386* に施行された WBCT にて右大腿骨長 44.97 cm、右脛骨長 34.4 cm であった。左の大腿骨長及び脛骨長の値は評価不能と報告された。当該被験者は思春期前のままであった。CAJIS スコアの報告はなかった。

20■年■月■日（Day 386）の治験実施医療機関による画像評価にて、左膝 X 線及び WBCT の所見について 20■年■月■日（Day 203）からの著変は指摘されなかった。手 X 線にて暦年齢 1■.13 歳 2 ヵ月時の骨年齢は 12 歳 7 ヵ月であることが示されたが、平均値から標準偏差の 2 倍の範囲内であり、正常と判定された。

舟状骨と大菱形骨の間に位置する一様でない三角形の軟組織石灰化が偶発的に指摘されたが、骨から広がっているものではないと思われた。第 5 中節骨に及ぶ軽度の短縮及び不整がみられた。

20■年■月■日（Day 582）に施行された左膝 X 線での治験実施医療機関による画像評価所見より、多発性遺伝性外骨腫症との関連はないが、まれな FOP である左大腿骨の追加骨の変化が指摘された。左手の骨端軟骨部に早期閉鎖の所見は認められなかった。 Day 386* の外部機関による膝 X 線画像比較のセカンドオピニオンの解釈にて、大腿骨遠位骨幹端及び脛骨近位骨幹端から関節裂隙と反対方向に伸びる、骨軟骨腫と一致する多発性骨性外骨症が認められた。部分画像にて、腓骨近位骨端内側縁に骨性外骨腫が指摘され、これも骨軟骨腫に関連する可能性が高かった。脛骨骨幹端の内側面に沿った 6 mm の骨化陰影は、 Day 386* の前回の検査と比較して同様と思われた。骨構造の脱灰が認められた。多発性遺伝性外骨腫症が認められ、腓骨近位骨端に沿って、以前よりもはっきりとした外骨腫が認められた。

治験責任医師により当該被験者のデータが再評価され、新たな X 線所見として大腿骨遠位の早期部分閉鎖（重篤な有害事象発現日： Day 203* ）が報告された。ベースライン時には脛骨近位部の骨端線部分閉鎖が確認されていた。

治験実施計画書に規定され、20■年■月■日（Day 386）に施行された試験終了時の手／手首／膝 X 線にて、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。早期骨端閉鎖の事象は重度と判定され、回復しなかった。事象発現時は本剤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。

20■年■月■日（Day 386）、AE であるせつにより当該被験者の試験中止となった。

治験実施計画書に規定され、　Day 575*　に施行された非投与時の手／手首／膝 X 線にて、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。橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は開存、大腿骨遠位及び脛骨近位は部分的に閉鎖していた。CAJIS スコア、骨年齢、暦年齢、身長、体重、左右脛骨長、左右大腿骨長、膝高の報告はなかった。

治験実施計画書に規定され、　Day 1230*　に施行された非投与 Y2 時の手／手首／膝 X 線にて、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。橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は開存、大腿骨遠位及び脛骨近位は部分的に閉鎖していた。暦年齢 1■.44 歳時の骨年齢は 14 歳であった。　Day 1230*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 48.715 cm、左大腿骨長 48.08 cm であり、左右の脛骨長は評価不能との報告であった。CAJIS スコア、身長、体重、膝高の報告はなかった。

Day 203*　の WBCT 最終評価（評価可能な評価）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。

Day 1230*　、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。

重篤な有害事象である骨端早期閉鎖は、重度と判定され、データベース固定時点で持続中と報告された。重篤な有害事象発現日より前に投与中止となっていたため、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。

重篤な有害事象である骨端早期閉鎖は、治験責任医師により、治験薬と明らかに関連ありと判定された。治験依頼者は、重篤な有害事象である骨端早期閉鎖を治験薬とおそらく関連ありと判定した。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約

同意取得：	Day -1*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 64* Day 149* ～ Day 200* Day 201* ～ Day 278* Day 436* ～ Day 436* **フレアアップ時投与** Day 65* ～ Day 92* Day 93* ～ Day 148* Day 279* ～ Day 306* Day 307* ～ Day 351* Day 352* ～ Day 379* Day 380* ～ Day 435*
本剤投与中断：	重篤な有害事象である骨端早期閉鎖により Day 437* に本剤投与が中断され、本剤投与なく試験継続となった。
試験完了：	14 歳未満の被験者に関する治験実施計画書改訂第 5 版に従い、Day 1324* に当該被験者の試験完了となった。

被験者番号 [redacted] は 8歳未満*（同意取得時）女児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は生後 2 ヵ月時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 3 件認められ、重篤な有害事象である骨端の早期閉鎖及び、重篤な有害事象である状態悪化（2 件）（フレアアップによる右腕痛、フレアアップによる右肩痛）が報告された。関連既往歴には、乱視（20[redacted]年～）、血中甲状腺刺激ホルモン増加（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）があった。本剤初回投与は Day 1* であった。FOP の自然経過試験への登録歴があった。

重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された関連併用薬はなかった。

フレアアップ時投与には、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 [redacted]、重篤な有害事象：医学的に重大な状態

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**大腿骨遠位の閉鎖及び脛骨近位の部分閉鎖／骨端早期閉鎖**
重症度：	重度
治験責任医師による因果関係：	おそらくあり
重篤な有害事象発現日：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [1]
発現までの期間（Day）：	Day 375

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 12.5 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与期間中であった。

ベースライン時の cumulative analogue joint involvement scale（CAJIS）スコアは 9（頚部、右肩、左肩及び右膝が機能的に強直している／完全に障害されている、さらに胸腰椎が影響を受けている

／部分的に障害されている）であり、当該被験者が歩行し、日常生活活動にある程度の介助を要することが指摘された。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 01）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 ■.44 歳時の骨年齢は 7.83 歳、身長は 122.6 cm（Z スコア=0.89）、体重は 19.2 kg（Z スコア=-0.73）、膝高は 37 cm であった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1）にさらに施行された全身 CT（WBCT）にて右大腿骨長 32.85 cm、左大腿骨長 32.745 cm、右脛骨長 25.345 cm、左脛骨長 25.47 cm であった。当該被験者は初経前であった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 01）の X 線の治験実施医療機関による画像評価にて、骨軟骨腫と一致する大腿骨遠位の骨幹端から生じた無茎性及び有茎性の骨増生が指摘された。また、暦年齢 ■ 歳 5 ヵ月時の骨年齢は 7 歳であることが示されたが、平均値から標準偏差の 2 倍の範囲内であり、正常と判定された。WBCT 所見として、撮像した解剖学的構造全体の複数の領域に異所性骨化及び骨の突出物が指摘され、FOP に一致しており、また、両大腿骨頭の外側への臼蓋からの軽度のはみ出しがあった。

Month 6 の CAJIS スコアは 9（頚部、右肩、左肩及び右膝が機能的に強直している／完全に障害されている、さらに胸腰椎が影響を受けている／部分的に障害されている）であり、当該被験者が歩行し、車椅子を使用し、さらに日常生活活動である程度の介助を要することが指摘された。

Month 6 時、治験実施計画書に規定された、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 200）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、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 ■.98 歳時の骨年齢は 8.33 歳、身長は 123.2 cm（Z スコア=0.33）、体重は 19.9 kg（Z スコア=-0.90）、膝高は 36.8 cm であった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 200）にさらに施行された WBCT にて右大腿骨長 33.705 cm、左大腿骨長 32.69 cm、右脛骨長 26.425 cm、左脛骨長 26.235 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。

2019 年 2 月 1 日（Day 200）の X 線の治験実施医療機関による画像評価にて、暦年齢 ■.98 歳時の骨年齢は 8.33 歳（平均値から標準偏差の 2 倍の範囲内）であることが示された。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 288）に施行された右の足及び足首の X 線にて、第 1 趾骨の異常な閉鎖及び外反変形が認められ、遠位趾節骨の内側基部の軽度の変形による第 1 趾節間関節全体での関節裂隙狭小化である可能性が高く、また、腓骨遠位面の、遠位骨幹端及び骨端に及ぶ、FOP と一致する非対称性の骨肥大が認められた。WBCT 所見にベースラインからの著変はなかった。

Month 12 の CAJIS スコアは 9（頚部、右肩、左肩及び右膝が機能的に強直している／完全に障害されている、さらに胸腰椎が影響を受けている／部分的に障害されている）であり、当該被験者が歩行し、車椅子を使用し、さらに日常生活活動である程度の介助を要することが指摘された。

Month 12 時、治験実施計画書に規定された、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 375）に施行されたスクリーニング時の手／手首／膝 X 線にて、大腿骨遠位及び脛骨近位は部分的に閉鎖、尺骨及び橈骨遠位

は開存していた。暦年齢 ■.46 歳時の骨年齢は 9.5 歳、身長は 125.4 cm（Z スコア=0.17）、体重は 19.9 kg（Z スコア=-1.29）、膝高は 37.5 cm であった。20■ 年 ■ 月 ■■ 日（Day 375）にさらに施行された WBCT にて右大腿骨長 34.29 cm、左大腿骨長 33.0 cm、右脛骨長評価不能、左脛骨長 26.7 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。

20■ 年 ■ 月 ■■ 日（Day 375）の X 線の治験実施医療機関による画像評価にて、複数の骨の突出物が指摘され、そのうち最大のものは大腿骨内側遠位の骨幹端に沿ったもので、前回の検査後に大きくなっていた。骨は脱灰しているように思われ、複数の成長停止線が認められた。暦年齢 ■.46 歳時の骨年齢は 9.5 歳で、標準偏差は 9.64 ヵ月であり、骨年齢正常と判定された。WBCT 所見にベースラインからの著変はなかった。

20■ 年 ■■ 月 ■ 日（Day 471）に施行された左膝及び左肩の X 線、並びに 20■ 年 ■■ 月 ■■ 日（Day 471）に施行された左股関節 X 線の治験実施医療機関による評価にて、左膝の早期骨端線部分閉鎖の進行が指摘され、大腿骨遠位のレベルでは安定し、腓骨及び脛骨近位では増えていた。左上腕骨近位骨端軟骨の早期部分閉鎖及び大転子突起の早期骨端線部分閉鎖が、前回の X 線から進行していた。20■ 年 ■■ 月 ■■ 日（Day 484）に施行された WBCT にて、これらの所見が確認された。

Month 18 の CAJIS スコアは 9（頚部、右肩、左肩及び右膝が機能的に強直している／完全に障害されている、さらに胸腰椎が影響を受けている／部分的に障害されている）であり、当該被験者が「歩行し」、「車椅子を使用し」、さらに「日常生活活動である程度の介助を要する」ことが指摘された。

Month 18 時、治験実施計画書に規定された、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 571）に施行された手／手首／膝 X 線にて、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、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線の閉鎖が指摘された。骨年齢は 10 歳、暦年齢は ■ 歳、身長は 126.7 cm（Z スコア=-0.15）、体重は 21.5 kg（Z スコア=-1.13）、膝高は 38.1 cm であった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 571）にさらに施行された WBCT にて右大腿骨長 34.25 cm、左大腿骨長 33.435 cm、右脛骨長 26.88 cm、左脛骨長 26.365 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 571）の X 線の治験実施医療機関による画像評価にて、前回の膝 X 線からの変化はなく、暦年齢 ■ 歳 11 ヵ月時の骨年齢は 10 歳 0 ヵ月で、暦年齢を標準偏差の 2 倍超上回っていることが指摘された。

Month 24 の CAJIS スコアは 9（頚部、右肩、左肩及び右膝が機能的に強直している／完全に障害されている、さらに胸腰椎が影響を受けている／部分的に障害されている）であり、当該被験者が歩行し、車椅子を要し、さらに日常生活活動である程度の介助を要することが指摘された。

Month 24 時、治験実施計画書に規定された、　Day 732*　に施行された手／手首／膝 X 線にて、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、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 ■.39 歳時の骨年齢は 11 歳であった。身長、体重、膝高の報告はなかった。WBCT による大腿骨長及び脛骨長の測定値も得られなかった。治験実施計画書に規定された 12 ヵ月間の手／手首／膝 X 線の治験実施医療機

＊新薬承認情報提供時に置換

関による継続的な放射線学的解釈、及び治験責任医師による当該被験者の臨床評価の結果、Day 443*　に重篤な有害事象である早期骨端線閉鎖が記録された。

Month 30 時の CAJIS スコアは 10 であった。

Month 30 時、治験実施計画書に規定された、　Day 898*　に施行された手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線閉鎖が認められた。骨年齢は 13.75 歳であった。WBCT による大腿骨長及び脛骨長の測定値は得られなかった。身長、体重、暦年齢、膝高の報告はなかった。

重篤な有害事象発現直前の治験薬投与は　Day 374*　、FOP の診断は 20[redacted] 年 [redacted] 月で、タナー分類は得られなかったが、初経前であることが治験責任医師により確認された。

Month 36 時の CAJIS スコアは 13 であった。

治験実施計画書に規定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1100）に施行された Month 36 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線閉鎖が認められた。暦年齢 [redacted].45 歳時の骨年齢は 13.75 歳であった。身長は 125.6 cm（Z スコア=-1.54）、体重は 25.6 kg（Z スコア=-1.04）、膝高は 38.2 cm であった。同日にさらに施行された WBCT にて右大腿骨長 34.695 cm、左大腿骨長 34.49 cm、右脛骨長 27.125 cm、左脛骨長 26.885 cm であった。

Month 48 時の CAJIS スコアは 13 であった。Month 48 時のその他のパラメータ、例えば治験実施計画書で規定された手／手首／膝 X 線画像、大腿骨長及び脛骨長の WBCT による測定値、骨年齢、暦年齢、身長、膝高は得られなかった。体重は 27.9 kg（Z スコア=-0.94）であった。

Day 1100*　の評価可能な最終評価での 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。　Day 1100*　、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。

早期骨端閉鎖の事象は重度と判定され、　Day 1100*　に回復と判定された。本事象により、Day 437*　に本剤投与が中断された。

骨端早期閉鎖の事象は、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。

治験依頼者は、骨端早期閉鎖の事象を治験薬と関連があるかもしれないと判定した。

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの

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右腕痛／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 1047* [1]
入院日：	Day 1047*
退院日：	Day 1049*
入院期間：	2 日間

[1] 重篤な有害事象発現時に連続投与／フレアアップ時投与はなかった。

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの

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右肩痛／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 1047* [1]
入院日：	Day 1047*
退院日：	Day 1049*
入院期間：	2 日間

[1] 重篤な有害事象発現時に連続投与／フレアアップ時投与はなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1047、直近の投与から約 1.8 年後）、フレアアップによる右腕痛及びフレアアップによる右肩痛により入院となった。報告によると、 Day 889* からフレアアップが持続しており、右腕の持続するフレアアップの増悪によりパミドロン酸が投与されていた。Prednisone 及びセレコキシブが数サイクル投与されるも改善は認められず、新たな骨形成及び肘関節強直が認められた。近くの病院に入院となり、パミドロン酸が 3 日間投与された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1049）、この重篤な有害事象は後遺症なく回復し、退院となった。

重篤な有害事象である状態悪化（フレアアップによる右腕痛、フレアアップによる右肩痛）は重度と判定され、 Day 1049* に回復と判定された。投与期間中ではなかったため、これら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。

重篤な有害事象である状態悪化（フレアアップによる右腕痛）及び状態悪化（フレアアップによる右肩痛）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。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1324）、治験実施計画書に従って当該被験者の試験完了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -1*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 74* Day 238* ～ Day 251* Day 336* ～ Day 418* Day 420* ～ Day 469* **フレアアップ時投与** Day 75* ～ Day 92* Day 93* ～ Day 102* Day 103* ～ Day 108* Day 109* ～ Day 136* Day 137* ～ Day 153* Day 154* ～ Day 181* Day 182* ～ Day 237* Day 252* ～ Day 260* Day 261* ～ Day 279* Day 280* ～ Day 335*
試験完了：	Day 470* から本剤投与が中止された。重篤な有害事象である骨端早期閉鎖により、 Day 495* に当該被験者の試験参加中止となった。

被験者番号 [redacted] は 10歳以上* （同意取得時）男児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 5 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップ（件数不明）が認められ、試験期間中に重篤な有害事象である骨端早期閉鎖が報告された。関連既往歴には、ダニアレルギー（日付不明）、尿道下裂（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月）、気管支痙攣（20[redacted]年）、医療機器除去（20[redacted]年[redacted]月）があった。本剤初回投与は Day 1* であった。この重篤な有害事象により、 Day 495* に当該被験者の試験中止となった。

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、ケトプロフェン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、パラセタモール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）があった。

フレアアップ時投与には、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。

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：治験薬の投与中止に至った有害事象、その他の医学的に重大な状態

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端早期閉鎖（それぞれ完全閉鎖及び部分閉鎖）／骨端早期閉鎖**
重症度：	重度
治験責任医師による因果関係：	明らかに関連あり
重篤な有害事象発現日：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 [1]
発現までの期間（Day）	Day 376

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 3 mg 1 日 1 回の連続投与期間中であった。

ベースライン時の cumulative analogue joint involvement scale（CAJIS）スコアは 11（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部、胸腰椎、右股関節、右膝。部分的に障害されている：左肩、右肘、左肘。）であった。当該被験者は歩行し、車椅子を使用し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day -1）に施行されたスクリーニング時の手／手首／膝 X 線にて、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、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].57 歳時の骨年齢は 11.5 歳、身長は 131.5 cm（Z スコア=-1.47）、体重は 32.5 kg（Z スコア=-0.27）、膝高は 41.5 cm 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）にて右大腿骨長 35.03 cm、左大腿骨長 35.75 cm であった。左右の脛骨長の報告はなかった。当該被験者は思春期前であった。

Month 6 の CAJIS スコアは 12（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部、胸腰椎、右股関節、右膝。部分的に障害されている：右肩、左肩、右肘、左肘。）であった。当該被験者は歩行し、車椅子を使用し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 163）に施行された Month 6 の手／手首／膝 X 線にて、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の部分閉鎖が認められた。暦年齢 1[redacted].01 歳時の骨年齢は 12.0 歳、身長は 131.5 cm（Z スコア=-1.76）、体重は報告なし、膝高は 41.2 cm であった。 Day 163* に施行された WBCT にて右大腿骨長 35.915 cm、左大腿骨長 35.555 cm、右脛骨長 28.325 cm、左脛骨長 27.725 cm であった。当該被験者は思春期前であった。

Month 12 の CAJIS スコアは 12（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部、胸腰椎、左肩、右股関節、右膝。部分的に障害されている：右肩、右肘。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 376）に施行された Month 12 の手／手首／膝 X 線にて、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。尺骨遠位骨端線は開存しており、大腿骨遠位骨端線の閉鎖及び脛骨近位骨端線の部分閉鎖が認められた。橈骨遠位骨端線は評価不能であった。暦年齢 1[redacted].60 歳時の骨年齢は 12.5 歳、身長は 131.6 cm（Z スコア=-2.14）、体重は 32.2 kg（Z スコア=-1.01）、膝高は 39.9 cm であった。 Day 376* に施行された WBCT に

て右大腿骨長 35.68 cm、左大腿骨長 35.665 cm、右脛骨長 28.58 cm、左脛骨長 28.065 cm であった。当該被験者は思春期前のままであった。

Month 15*　、治験責任医師により当該被験者のデータが再評価されたところ、　Day 376*　の X 線にてみられた早期骨端線閉鎖の所見が報告された。　Day 30*　（131.5 cm）～　Day 376*　（131.6 cm）に身長の変化がほとんどないことから、この期間中に成長が止まったことが治験責任医師に示された。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 495）の試験終了時の CAJIS スコアは 15（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部、胸腰椎、右肩、左肩、右肘、右股関節、右膝。部分的に障害されている：右足首。）であった。当該被験者は歩行し、車椅子を使用し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 495）に施行された試験終了時の手／手首／膝 X 線にて、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。尺骨遠位骨端線は開存しており、橈骨遠位及び脛骨近位の骨端線の部分閉鎖、並びに大腿骨遠位骨端線の閉鎖が認められた。暦年齢 1■.92 歳時の骨年齢は 13 歳、身長は 130.6 cm（Z スコア=-2.52）、体重は 34 kg（Z スコア=-0.90）、膝高は 40.4 cm であった。　Day 495*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 36.165 cm、左大腿骨長 35.665 cm、右脛骨長 28.325 cm、左脛骨長 27.88 cm であった。当該被験者は思春期前のままであった。

Day 495*　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。

Day 495*　、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。

骨端早期閉鎖の事象は、重度と判定され、データベース固定時点で持続していた。　Day 470*　、本剤投与が中止された。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 495）、この重篤な有害事象により試験参加中止となった。

骨端早期閉鎖の事象は、治験責任医師により、治験薬と明らかに関連ありと判定された。治験依頼者は、骨端早期閉鎖の事象を治験薬と関連があるかもしれないと判定した。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約

同意取得：	Day -20*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 5* Day 90* ～ Day 131* Day 255* ～ Day 345* Day 439* ～ Day 441* **フレアアップ時投与** Day 6* ～ Day 34* Day 35* ～ Day 89* Day 132* ～ Day 160* Day 161* ～ Day 168* Day 169* ～ Day 194* Day 195* ～ Day 254* Day 346* ～ Day 383* Day 384* ～ Day 405* Day 407* ～ Day 438* Day 442* ～ Day 470* Day 471* ～ Day 489* Day 490* ～ Day 527* Day 528* ～ Day 558* Day 559* ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
本剤投与中断：	PVO-1A-301 試験に対する部分的クリニカルホールドにより 2019 年 12 月 6 日に投与中断となった。
試験完了：	本剤最終投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。 当該被験者の試験完了は Day 1130* であった。

被験者番号 [redacted] は 10歳未満* （同意取得時）男児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 4 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 4 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象である骨端早期閉鎖が報告された。関連既往歴には三尖弁閉鎖不全症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、右脚ブロック（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）があった。本剤初回投与は Day 1* であった。2019 年 12 月 6 日の PVO-1A-301 試験に対するクリニカルホールドにより、当該被験者の投与が中断された。

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、ムピロシン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、パラセタモール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、hydrocortisone probutat（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）があった。

フレアアップ時投与には、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 [redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大なもの

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**大腿骨遠位及び脛骨近位の早期骨端線閉鎖、並びに橈骨及び尺骨遠位の部分閉鎖／骨端早期閉鎖**
重症度：	重度
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：	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 [1]
発現までの期間（Day）：	Day 567

[1] 重篤な有害事象発現は、直近の 12.5 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与から 5 日後の投与中断中であった。

ベースライン時の cumulative analogue joint involvement scale（CAJIS）スコアは 6（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部。部分的に障害されている：胸腰椎、右肩、左肩、右肘。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day -20）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、尺骨、大腿骨及び脛骨に高吸収の骨端線が認められた。橈骨、尺骨、大腿骨及び脛骨の骨端線は開存していた。暦年齢 [redacted].10 歳時の骨年齢は 5 歳、身長は 124.3 cm（Z スコア=1.64）、体重は 24.1 kg（Z スコア=0.94）、膝高は 38.4 cm であった。　Day -20*　に施行された全身コンピュータ断層撮影（WBCT）にて右脛骨長 24.935 cm、左脛骨長 24.825 cm であった。左右の大腿骨長は評価不能であった。当該被験者は思春期前であった。

Month 6 の CAJIS スコアは 8（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部、右肩、左肩。部分的に障害されている：胸腰椎、右肘。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動に完全介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 188）に施行された Month 6 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨、尺骨、大腿骨及び脛骨に高吸収の骨端線が認められた。橈骨、尺骨、大腿骨及び脛骨の骨端線は開存していた。大腿骨及び脛骨の骨端線の狭小化が指摘された。暦年齢 [redacted].67 歳時の骨年齢は 9 歳、身長は 126.7 cm（Z スコア=1.33）、体重は記載なし、膝高は 39.4 cm であった。

Day 188*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 32.295 cm、左大腿骨長 32.315 cm、右脛骨長 25.925 cm、左脛骨長 25.74 cm であった。当該被験者は思春期前のままであった。

Month 12 の CAJIS スコアは 8（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部、右肩、左肩。部分的に障害されている：胸腰椎、右肘。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 373）に施行された Month 12 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨、尺骨、大腿骨及び脛骨に高吸収の骨端線が認められた。橈骨、尺骨、大腿骨及び脛骨の骨端線が開存しており、大腿骨遠位の狭小化が認められた。暦年齢 [redacted].17 歳時の骨年齢は 8.5 歳、身長は 127.6 cm（Z スコア=0.86）、体重は記載なし、膝高は 38.5 cm であった。WBCT は得られなかった。当該被験者は思春期前のままであった。

Month 18 の CAJIS スコアは 7（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部、右肩、左肩。部分的に障害されている：胸腰椎。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 567）に施行された Month 18 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨、尺骨、大腿骨及び脛骨に高吸収の骨端線が認められた。橈骨及び尺骨の骨端線は開存しており、脛骨近位骨端線の部分閉鎖及び大腿骨遠位骨端線の閉鎖が認められた。暦年齢 [redacted].70 歳及び骨年齢は 9 歳、身長は 126.6 cm（Z スコア=0.09）、体重は記載なし、膝高は 39.0 cm であった。　Day 567*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 33.62 cm、左大腿骨長 33.76 cm、右脛骨長 26.99 cm、左脛骨長 26.48 cm であった。当該被験者は思春期前のままであった。

Month 24 の CAJIS スコアは 8 であった。

治験実施計画書に規定された、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 750）に施行された Month 24 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨、尺骨、大腿骨及び脛骨に高吸収の骨端線及び骨幹端の摩耗、尺骨及び橈骨遠位に骨端の拡大、尺骨遠位に陥凹が認められた。大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線閉鎖が認められ、橈骨及び尺骨遠位は開存していた。暦年齢 [redacted].21 歳時の骨年齢は 10 歳、身長は 130.4 cm（Z スコア=0.23）、体重は 31.8 kg（Z スコア=1.08）、膝高は 40 cm であった。　Day 750*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 33.785 cm、左大腿骨長 33.56 cm、右脛骨長 27.34 cm、左脛骨長 26.665 cm であった。当該被験者は思春期前のままであった。

Month 30 の CAJIS スコアは 7 であった。

治験実施計画書に規定された、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 882）に施行された Month 30 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨、尺骨、大腿骨及び脛骨に高吸収の骨端線及び骨幹端の摩耗、尺骨及び橈骨遠位に骨端の拡大、尺骨遠位に陥凹が認められた。尺骨及び橈骨遠位の骨端線は部分的に閉鎖していた。大腿骨遠位及び脛骨近位は閉鎖していた。暦年齢 [redacted].64 歳時の骨年齢は 11 歳、身長は 130.7 cm（Z スコア=-0.07）、体重は 34.6 kg（Z スコア=1.27）、膝高は 40.5 cm であった。WBCT は得られなかった。当該被験者は思春期前のままであった。

Month 36 の CAJIS スコアは 7 であった。

治験実施計画書に規定された、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1100）に施行された Month 36 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨、尺骨、大腿骨及び脛骨に高吸収の骨端線及び骨幹端の摩耗、尺骨及び橈骨遠位に骨端の拡大、尺骨遠位に陥凹が認められた。尺骨及び橈骨遠位の骨端線は部分的に閉鎖していた。大腿骨遠位及び脛骨近位は閉鎖していた。暦年齢 [redacted].16 歳時の骨年齢は 12.5 歳、身長は 133.5 cm（Z スコア=-0.14）、体重は 38.9 kg（Z スコア=1.44）、膝高は 42 cm であった。　Day 1100*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 34.33 cm、左大腿骨長 34.325 cm、右脛骨長 27.135 cm、左脛骨長 26.85 cm であった。当該被験者は思春期前のままであった。

Day 1100*　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。

Day 1100*　　、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。

早期骨端閉鎖の事象は重度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 567）に回復したが、後遺症が認められた。2019 年 12 月 6 日、部分的クリニカルホールドにより治験薬投与が中止された。

骨端早期閉鎖の事象は、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。

治験依頼者は、骨端早期閉鎖の事象を治験薬と関連があるかもしれないと判定した。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1130）、治験実施計画書に従って当該被験者の試験完了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -17*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 12* Day 267* ～ Day 297* Day 452* ～ Day 467* **フレアアップ時投与** Day 13* ～ Day 40* Day 41* ～ Day 68* Day 70* ～ Day 71* Day 72* ～ Day 72* Day 73* ～ Day 99* Day 100* ～ Day 122* Day 123* ～ Day 123* Day 124* ～ Day 150* Day 151* ～ Day 182* Day 183* ～ Day 210* Day 211* ～ Day 212* Day 213* ～ Day 266* Day 298* ～ Day 298* Day 299* ～ Day 325* Day 326* ～ Day 367* Day 368* ～ Day 368* Day 369* ～ Day 395* Day 396* ～ Day 451* Day 468* ～ Day 495* Day 496* ～ Day 496* Day 497* ～ Day 523* Day 524* ～ Day 554* Day 555* ～ Day 582* Day 583* ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
本剤投与中断：	PVO-1A-301 試験に対する部分的クリニカルホールドにより、2019 年 12 月 6 日から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。
試験完了：	14 歳未満の被験者に関する治験実施計画書改訂第 5 版に従い、 Day 1286* に当該被験者の試験完了となった。

被験者番号 [redacted] は 10歳未満*（同意取得時）男児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 4 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 1 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象である骨端早期閉鎖が報告された。関連既往歴には、陰嚢水瘤（20[redacted]年）があった。本剤初回投与は Day 1* であった。永続的な試験中止は Day 1286* 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、モンテルカスト（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

＊新薬承認情報提供時に置換

～）があった。

フレアアップ時投与には、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 [redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大な状態

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**上腕骨近位、上腕骨遠位、脛骨遠位、腓骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位における部分閉鎖の徴候／骨端早期閉鎖**
重症度：	中等度
治験責任医師による因果関係：	おそらくあり
重篤な有害事象発現日：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 [1]
発現までの期間（Day）	Day 356

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 6 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与期間中であった。

ベースライン時の cumulative analogue joint involvement scale（CAJIS）スコアは 7（機能的に強直している／完全に障害されている：胸腰椎。部分的に障害されている：頚部、右肩、左肩、右肘、左肘。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動には介助不要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day -17）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、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].13 歳時の骨年齢は 7 歳、身長は 143.4 cm（Z スコア=3.73）、体重は 30.5 kg（Z スコア=1.53）、膝高は 43.7 cm であった。

Day -17* に施行された全身コンピュータ断層撮影（WBCT）にて右大腿骨長 35.29 cm、左大腿骨長 34.89 cm、右脛骨長 28.72 cm、左脛骨長 28.95 cm であった。当該被験者は思春期前であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day -17）の治験実施医療機関による画像評価にて、上腕骨近位、上腕骨遠位、尺骨近位、橈骨近位、大腿骨近位、大腿骨遠位及び脛骨／腓骨近位の骨端線が開存しており、骨年齢 7 歳相当であった。腓骨及び脛骨遠位の骨端面は一様でなく、中央部に骨梁形成が時折みられた。左の手及び手首の X 線にて、骨端は開存しており、骨年齢は不均一で、手指の骨年齢は 8～9 歳［ただし、母指の末節骨（6～7 歳）、母指の中手骨（6～7 歳）、その他の中手骨及び手根骨（7～8 歳）を除く］、尺骨遠位の骨年齢は約 6 歳（骨端核の石灰化なし）、橈骨遠位の骨年齢は 6～7 歳であった。

Month 6 の CAJIS スコアは 7（機能的に強直している／完全に障害されている：胸腰椎。部分的に障害されている：頚部、右肩、左肩、右肘、左肘。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 182）に施行された Month 6 の手／手首／膝 X 線にて、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。大腿骨遠位及び脛骨近位に隣接する成長骨（骨幹端）の硬化が指摘された。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].67 歳時の骨年齢は 7 歳、身長は 146.2 cm（Z スコア=3.47）、体重は 32.2 kg（Z スコア=1.45）、膝高は 44 cm であった。　Day 182*　に施行された

WBCT にて右大腿骨長 36.295 cm、左大腿骨長 35.955 cm、右脛骨長 29.515 cm、左脛骨長 29.395 cm であった。当該被験者は思春期前のままであった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 182）の治験実施医療機関による画像評価にて、上腕骨近位、上腕骨遠位、尺骨近位、橈骨近位、大腿骨近位、大腿骨遠位及び脛骨／腓骨近位の骨端線が開存していた。腓骨及び脛骨遠位の画像から、骨梁の発達が示唆され、部分閉鎖及び骨端幅増加の徴候を伴っていた。左の手及び手首の X 線にて、骨端は開存しており、骨年齢は不均一（母指の末節骨は 8 歳、その他の手指は 9～10 歳、中手骨は 8 歳、手根骨は 8～9 歳、尺骨遠位は 6～7 歳、橈骨遠位は 7 歳）であった。

Month 12 の CAJIS スコアは 7（機能的に強直している／完全に障害されている：胸腰椎。部分的に障害されている：頚部、右肩、左肩、右肘、左肘。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 356）に施行された Month 12 の手／手首／膝 X 線にて、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。大腿骨遠位及び脛骨近位に隣接する成長骨（骨幹端）の硬化が指摘された。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 ■.15 歳時の骨年齢は 8 歳、身長は 149.1 cm（Z スコア=3.35）、体重は 34.7 kg（Z スコア=1.51）、膝高は 45.3 cm であった。　Day 356*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 37.555 cm、左大腿骨長 37.3 cm、右脛骨長 30.69 cm、左脛骨長 30.475 cm であった。当該被験者は思春期前のままであった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 356）の治験実施医療機関による画像評価にて、上腕骨近位及び大腿骨近位の骨端線の狭小化が指摘された。大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線は中央部の狭小化がみられたが、開存したままであった。上腕骨遠位の画像にて、滑車の橈側の範囲に部分閉鎖、並びに滑車の尺骨部及び尺骨上顆に小さな骨核が認められた。腓骨及び脛骨遠位の画像から、前回の画像からのある程度の進行が示唆された。左の手及び手首の X 線にて、骨端は開存しており、骨年齢は母指の末節骨が 9 歳、その他の手指が 10 歳、中手骨が 8～9 歳、手根骨が 9～10 歳、尺骨遠位が 7 歳に満たず、橈骨遠位が 7～8 歳であった。

Month 18 の CAJIS スコアは 5（機能的に強直している／完全に障害されている：胸腰椎。部分的に障害されている：頚部、右肩、左肩。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 531）に施行された Month 18 の手／手首／膝 X 線にて、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。大腿骨遠位及び脛骨近位に隣接する成長骨（骨幹端）の硬化が指摘された。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 ■.63 歳時の骨年齢は 9 歳、身長は 152.1 cm（Z スコア=3.28）、体重は 37.3 kg（Z スコア=1.55）、膝高は 46.2 cm であった。　Day 531*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 38.755 cm、左大腿骨長 38.095 cm、右脛骨長 31.13 cm、左脛骨長 31.215 cm であった。当該被験者は思春期前のままであった。

治験実施計画書に規定された、　Day 623*　に施行された規定外評価時の手／手首／膝 X 線にて、尺骨遠位、橈骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位に隣接する成長骨の硬化が指摘された。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。骨年齢は 9 歳で、体重は 39.7 kg（Z スコア=1.66）であった。CAJIS スコア、身長、膝高、暦年齢、大腿骨長、脛骨長は得られなかった。

Day 531*　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。

Day 623*　、最終の X 線画像による評価にて、PCS の大腿骨遠位外側角 78.3（ベースラインからの変化量：-4.19）であり、生理学的範囲（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）を下回っていた。試験期間中、生理的正常範囲内から生理学的範囲未満のものまで、様々な所見が認められた。

Day 531*　の治験実施医療機関による画像評価にて、上腕骨近位（骨年齢：11～12 歳）の目立たない初期閉鎖及び上腕骨遠位の滑車の橈側の範囲（骨年齢：約 14 歳）の亜完全閉鎖が指摘されるも、尺骨の骨核に前回の画像からの変化はなかった。橈骨近位骨端はまだ十分に発達しておらず、開存したままであった（骨年齢：8 歳）。大腿骨近位部の画像にて、目立たない初期閉鎖が疑われる、骨端線の狭小化の進行が指摘された。脛骨／腓骨遠位の骨端線では、中央部に骨梁形成を伴う部分閉鎖が認められ、形状に基づくと骨年齢 9 歳及び閉鎖度 12～13 歳相当であった。大腿骨遠位及び脛骨近位の中央部に小さな骨梁形成が認められ、狭小化のみられる腓骨遠位骨端線が開存していた。下腿骨の発達に顕著な不一致がみられ、骨端線の幅及び形状に基づくと骨年齢 8～9 歳相当であったが、初期閉鎖は 13～14 歳相当であった。左の手及び手首の X 線にて、全ての骨端線が開存していたが、母指基節骨骨端線の狭小化が認められた。骨格成熟度は、母指末節骨が約 10 歳であり、他の手指は 10～11 歳とばらつきがあり、母指中手骨が 8～9 歳、他の中手骨が 9 歳に最も近く、舟状骨が 10～11 歳、他の手根骨が 10 歳、尺骨遠位が約 7 歳、橈骨遠位が 7～8 歳であった。

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関する報告を受けた治験責任医師により、全ての画像及び臨床データが再評価され、Month 12 の上腕骨近位、上腕骨遠位、橈骨近位、尺骨近位、腓骨遠位及び脛骨遠位の部分閉鎖の徴候が確認された。　Day 531*　、大腿骨遠位及び脛骨近位の部分閉鎖が判明した。所見の大部分が WBCT にて判明し、完全に閉鎖した関節はなく、骨年齢は不均一であることが判明した。治験責任医師によると、治験薬投与の開始前後の長さに関して成長は正常であり、側弯症は認められず、タナー分類は G1、Ph1 と報告された。

Month 24 の CAJIS スコアは 5 であった。治験実施計画書に規定された手／手首／膝 X 線、身長、膝高、体重、骨年齢、暦年齢、大腿骨長、脛骨長、骨端線異常は得られなかった。

Month 36 の CAJIS スコアは 6 であった。治験実施計画書に規定された手／手首／膝 X 線、身長、膝高、体重、骨年齢、暦年齢、大腿骨長、脛骨長、骨端線異常は得られなかった。

Month 48／試験終了時の CAJIS スコアは 6 であった。治験実施計画書に規定された手／手首／膝 X 線、身長、膝高、体重、骨年齢、暦年齢、大腿骨長、脛骨長、骨端線異常は得られなかった。

重篤な有害事象である骨端早期閉鎖は、中等度と判定され、データベース固定時点で持続していた。投与期間中ではなかったため、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。

骨端早期閉鎖の事象は、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。

治験依頼者は、骨端早期閉鎖の事象を治験薬と関連があるかもしれないと判定した。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1286）、14 歳未満の被験者に関する治験実施計画書改訂第 5 版に従って当該被験者の試験完了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約

同意取得：	Day -16*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 107* Day 286* ～ Day 409* Day 411* ～ Day 508* **フレアアップ時投与** Day 108* ～ Day 135* Day 136* ～ Day 184* Day 185* ～ Day 201* Day 202* ～ Day 229* Day 230* ～ Day 254* Day 255* ～ Day 275* Day 276* ～ Day 285* Day 286* ～ Day 409* Day 509* ～ Day 509* Day 510* ～ Day 512* Day 513* ～ Day 536* Day 537* ～ Day 547*
本剤投与中断：	重篤な有害事象である骨端早期閉鎖により、 Day 548* から本剤投与中断となった。
試験完了：	当該被験者の永続的な試験中止は Day 654* 、本剤最終投与は Day 547* であった。

被験者番号 [redacted] は 8歳以上* （同意取得時）女児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 2 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 1 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象である骨端早期閉鎖が報告された。

関連既往歴には、先天性血管腫（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）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には、デスロラタジン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、ヒドロキシジン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、イブプロフェン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、オメプラゾール（20[redacted]年[redacted]月～）、パラセタモール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、ヒドロコルチゾン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、クロモグリク酸ナトリウム（20[redacted]年～）、モンテルカスト（20[redacted]年[redacted]月～）、ビオチン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、ビタミン D（20[redacted]年[redacted]月～）があった。 Day 548* 、本事象により治験薬投与が中断された。 Day 654* 、この重篤な有害事象により当該被験者の永続的な試験中止となった。

フレアアップ時投与には、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。

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大な状態

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**大腿骨の早期骨端線閉鎖／骨端早期閉鎖**
重症度：	中等度
治験責任医師による因果関係：	おそらくあり
重篤な有害事象発現日：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 [1]
発現までの期間（Day）	Day 370

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 3 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与期間中であった。

ベースライン時の cumulative analogue joint involvement scale（CAJIS）スコアは 4（機能的に強直している／完全に障害されている：なし。部分的に障害されている：頚部、胸腰椎、右肩、左肩。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day -17）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].81 歳時の骨年齢は 7.83 歳、身長は 134.7 cm（Z スコア=-0.35）、体重は 30.8 kg（Z スコア=-0.22）、膝高は 43.2 cm であった。全身コンピュータ断層撮影（WBCT）にて左大腿骨長 36.5 cm、右脛骨長 27.77 cm、左脛骨長 28.01 cm であった。右大腿骨長の記載はなかった。当該被験者は初経前であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day -17）の治験実施医療機関による画像評価にて、骨格成熟度に関し、手は 8 歳 10 ヵ月に最も近く、腕遠位は 10 歳の方が近いことが指摘された。10 歳相当の大腿骨遠位及び両下腿近位の骨端線の開存が認められた。

Month 6 の CAJIS スコアは 4（機能的に強直している／完全に障害されている：なし。部分的に障害されている：頚部、胸腰椎、右肩、左肩。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 174）に施行された Month 6 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛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は開存していた。暦年齢 1[redacted].32 歳時の骨年齢は 11 歳、身長は 136.2 cm（Z スコア=-0.52）、体重は 32.8 kg（Z スコア=-0.22）、膝高は 43.1 cm であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 174）に施行された WBCT にて右大腿骨長 37.265 cm、左大腿骨長 37 cm、右脛骨長 28.66 cm、左脛骨長 29.045 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 174）の治験実施医療機関による画像評価にて、最も相当する骨格成熟度関し、手は 10 歳であるが、中節骨は 8 歳 10 ヵ月、両側前腕遠位は 10～11 歳であることが指摘された。大腿骨遠位骨端線の中央部及び脛骨近位骨端線の内側に、それぞれ約 11 歳及び 11～12 歳相当の初期閉鎖の徴候が認められた。

Month 12 の CAJIS スコアは 5（機能的に強直している／完全に障害されている：胸腰椎。部分的に障害されている：頚部、右肩、左肩。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 370）に施行された Month 12 の手／手首／膝 X 線にて、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、尺骨遠位及び脛骨近位の骨端線は開存していた。しかしながら、大腿骨遠位骨端線は閉鎖していた。暦年齢 1■.86 歳時の骨年齢は 11 歳、身長は 135.2 cm（Z スコア=-1.10）、体重は 32.5 kg（Z スコア=-0.62）、膝高は 43.3 cm であった。2019 年 4 月 9 日に施行された WBCT にて右大腿骨長 37.545 cm、左大腿骨長 37.255 cm、右脛骨長 29.3 cm、左脛骨長 29.18 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 370）の治験実施医療機関による画像評価にて、手の第 2～5 末節骨を中心に骨年齢 13 歳相当の初期閉鎖が指摘されたが、骨年齢に関し、中節骨は 10 歳の方が近く、基節骨は 10～11 歳、中手骨及び手根は 11 歳相当であった。尺骨及び橈骨遠位の骨端線の形状に基づくと 11～12 歳の方が近かったが、13～13.5 歳相当の初期閉鎖の徴候があった。大腿骨遠位骨端線の閉鎖の進行が認められ、骨年齢は 13 歳が最も近かった。脛骨近位部にはほとんど進行がなく、腓骨近位部に初期閉鎖が認められたことから、骨年齢は 12～13 歳であることが示された。

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の報告を受けた治験責任医師により、全ての画像及び臨床データが再評価され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Month 12）の X 線にてみられた大腿骨の早期骨端線閉鎖の所見が報告された。

Month 18 の CAJIS スコアは 5（機能的に強直している／完全に障害されている：胸腰椎。部分的に障害されている：頚部、右肩、左肩。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■■ 日（Day 537）に施行された Month 18 の手／手首／膝 X 線にて、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の骨端線は開存、大腿骨遠位骨端線は閉鎖、脛骨近位骨端線は部分的に閉鎖していた。暦年齢 1■.32 歳時の骨年齢は 11 歳、身長は 135.8 cm（Z スコア=-1.41）、体重は 34.7 kg（Z スコア=-0.55）、膝高は 43.4 cm であった。20■ 年 ■ 月 ■■ 日（Day 537）に施行された WBCT にて右大腿骨長 37.1 cm、左大腿骨長 37.01 cm、右脛骨長 28.925 cm、左脛骨長 29.215 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。

20■ 年 ■ 月 ■■ 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。

20■ 年 ■■ 月 ■ 日（Day 551）に施行された規定外評価の右手／手首／膝 X 線にて、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。橈骨遠位及び脛骨近位の骨端線は部分的に閉鎖していたが、尺骨遠位及び大腿骨遠位の骨端線は閉鎖していた。暦年齢 1■.44 歳時の骨年齢は 12 歳であった。なお、これらの画像は右側のものであったが、それ以前の画像は全て左側のものであった。

20■ 年 ■■ 月 ■ 日、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。

20■年■月■日（Day 551）の治験実施医療機関による画像評価にて、右手の骨格成熟度が不均一であることが指摘され、第2～5末節骨を中心に骨年齢13歳と一致する初期閉鎖が認められた。中節骨の骨年齢は10歳の方が近く、基節骨は骨年齢10～11歳、手根骨及び中手骨は骨年齢11歳相当であった。尺骨及び橈骨遠位の骨端線の形状に基づくと11～12歳が最も近かったが、骨年齢13.5歳相当の初期閉鎖の徴候があった。右尺骨の閉鎖の程度は左側よりも顕著に進行していた。両側の橈骨近位骨端線が「閉鎖」していた。尺骨上顆骨端線は両側で「閉鎖」しており、骨年齢13歳超を示していた。上腕近位骨端線の中央部は両側とも「閉鎖」しており、骨年齢14歳超を示していた。骨頭の所々、大腿骨遠位中央部及び大転子の骨端線は両側とも鑑別が困難であったが、部分閉鎖が疑われた。右脛骨近位、脛骨遠位及び腓骨遠位の中央の所々は「閉鎖」していると思われた。これらの変化は全て、20■年■月■日（Day 172）から20■年■月■日（Day 539）の間に生じたものと思われた。

20■年■月■日（Day 551）、内分泌科医による診察にて、黄体形成ホルモン及び卵胞刺激ホルモンが低値（それぞれ0.4 IU/L未満及び3.6 IU/L）であることから完全に思春期前であることが確認された。治験責任医師によると、背部の脊柱側彎を呈し、タナー分類はB1、Ph1で、骨端線閉鎖の開始時期にあり、成長速度が低下していたが、明らかに思春期前であった。

重篤な有害事象である骨端早期閉鎖は、中等度と判定され、データベース固定時点で持続していた。この重篤な有害事象により、　　Day 548*　　から本剤投与が中断された。

骨端早期閉鎖の事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連があるかもしれないと判定された。

20■年■月■日（Day 654）、当該被験者の永続的な試験中止となった。

＊新薬承認情報提供時に置換

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -1*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 428* Day 430* ～ Day 559* **フレアアップ時投与** 該当なし
本剤投与中断：	重篤な有害事象である骨端早期閉鎖により、 **Day 560*** に本剤投与中断となった。
試験完了：	本剤最終投与は Day 560* であった。14 歳未満の被験者に関する治験実施計画書改訂第 5 版に従い、 **Day 1281*** に当該被験者の試験完了となった。

被験者番号 [redacted] は 8歳以上*（同意取得時）女児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 9 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 1 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象である骨端早期閉鎖及びコロナウイルス検査陽性が報告された。関連既往歴には、上腕骨骨折（20[redacted] 年 [redacted] 月）、皮膚創傷（20[redacted] 年 [redacted] 月）、湿疹（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）があった。本剤（3 mg）初回投与は Day 1* であった。骨端早期閉鎖の事象により Day 560* から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、イブプロフェン（20[redacted] 年 [redacted] 月～）があった。試験参加中の糖質コルチコイド投与はなかった。

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大な状態

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**上腕骨近位、上腕骨遠位、橈骨近位、尺骨近位、脛骨遠位、腓骨遠位、大腿骨遠位、脛骨近位における部分閉鎖／骨端早期閉鎖**
重症度：	中等度
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：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 [1]
発現までの期間（Day）	Day 366

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 3 mg 1 日 1 回の連続投与期間中であった。

ベースライン時の cumulative analogue joint involvement scale（CAJIS）スコアは 0（機能的に強直している／完全に障害されている：なし。部分的に障害されている：なし。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動には介助不要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day -1）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].06 歳時の骨年齢は 11 歳、身長は 143.3 cm（Z スコア=0.73）、体重は 36.2 kg（Z スコア=0.43）、膝高は 44.1 cm 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）にて右大腿骨長 38.47 cm、左大腿骨長 38.6 cm、右脛骨長 29.56 cm、左脛骨長 29.86 cm であった。当該被験者は初経前であった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day -1）の治験実施医療機関による画像評価にて、母指の中手骨に形成異常が生じ、骨端が深い円錐形をしており、部分的に閉鎖していることが指摘された。母指基節骨及び小指中節骨の骨端は円錐形で、部分的に閉鎖していた。母指基節骨の遠位側に偽骨端核の部分閉鎖が認められた。手のその他の骨端線は開存しており、最も近い骨年齢が 10 歳であることを示していた。上腕骨近位部では、狭小化のみられる骨端線が開存し、骨年齢 10 歳相当であった。上腕骨遠位の滑車骨端線には亜完全閉鎖、尺骨上顆骨端線には部分閉鎖が認められ、最も近い骨年齢が 12 歳であることを示していた。橈骨近位及び尺骨近位の骨端線の部分閉鎖が認められ、骨年齢が 11～12 歳であることを示していた。大腿骨近位骨端線の狭小化が認められ、最も近い骨年齢が 10 歳であることを示していた。脛骨隆起の近位粗面が認められた。腓骨及び脛骨遠位の骨端線は開存しており、最も近い骨年齢が 10 歳であることを示していた。全体として、全ての骨端線が開存しており、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線の狭小化がみられ、最も近い骨格成熟度は 11 歳であった。

Month 6 の CAJIS スコアは 0（機能的に強直している／完全に障害されている：なし。部分的に障害されている : なし。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動には介助不要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 175）に施行された Month 6 の手／手首／膝 X 線にて、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、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■.54 歳時の骨年齢は 12 歳、身長は 146.3 cm（Z スコア=0.74）、体重は 36.7 kg（Z スコア=0.21）、膝高は 44.7 cm であった。　Day 175*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 39.89 cm、左大腿骨長 40.19 cm、右脛骨長 30.62 cm、左脛骨長 30.75 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 175）の治験実施医療機関による画像評価にて、左側の上腕骨近位中央部に目立たない初期閉鎖が認められる小さな領域があることが指摘された。上腕骨遠位、橈骨近位及び尺骨近位に、前回の　Day -1*　の画像からある程度進行した骨端線閉鎖が認められた。大腿骨近位部では、骨頭の初期閉鎖が認められたが、転子骨端線は開存したままであった。脛骨遠位及び腓骨遠位の骨端線は開存していた。全体として、脛骨突起の成長帯は狭小化がみられたが、それ以外は　Day -1*　の評価から変化がなかった。

Month 12 の CAJIS スコアは 0（機能的に強直している／完全に障害されている：なし。部分的に障害されている：なし。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動には介助不要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 366）に施行された Month 12 の手／手首／膝 X 線にて、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、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■.06 歳時の骨年齢は 12.5 歳、身長は 149.2 cm（Z スコア=0.65）、体重は 39.4 kg（Z スコア=0.24）、膝高は 46.5 cm であ

った。　　Day 366*　　に施行された WBCT にて右大腿骨長 40.79 cm、左大腿骨長 40.74 cm、右脛骨長 31.32 cm、左脛骨長 31.53 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 366）の治験実施医療機関による画像評価にて、手の第 2 及び 5 末節骨の骨端線の中央部の狭小化、並びに錐体形の骨端での閉鎖の進行が指摘され、骨年齢が 10～11 歳であることを示していた。上腕骨近位骨端線の中央部に目立たない初期閉鎖が両側に認められた。上腕骨遠位では滑車骨端線の閉鎖、尺骨上顆では部分閉鎖が認められた。尺骨近位骨端線亜完全閉鎖及び橈骨近位骨端線部分閉鎖が認められた。大腿骨近位部では、骨頭の骨端線部分閉鎖、大転子に骨端線初期閉鎖が認められた。脛骨近位骨端線の中央部に目立たない初期閉鎖の疑いがあった。脛骨遠位には、右側に初期閉鎖を示す骨梁形成が時折認められた。

Month 18 の CAJIS スコアは 0（機能的に強直している／完全に障害されている：なし。部分的に障害されている：なし。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動には介助不要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 560）に施行された Month 18 の手／手首／膝 X 線にて、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、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■.59 歳時の骨年齢は 12.5 歳、身長は 152.1 cm（Z スコア=0.52）、体重は 40.1 kg（Z スコア=0.03）、膝高は 47.5 cm であった。　　Day 560*　　に施行された WBCT にて右大腿骨長 41.07 cm、左大腿骨長 41.64 cm、右脛骨長 32.67 cm、左脛骨長 32.5 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。

Day 560*　　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。

Day 560*　　、最終の 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。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 560）の治験実施医療機関による画像評価にて、手の第 2～5 末節骨の骨端線の中央部の狭小化、並びに第 2 末節骨の中央部に骨年齢 13 歳相当の初期閉鎖の疑いが指摘された。第 2～4 中手骨に骨端線の狭小化がみられたが、それ以外の骨端線は開存しており、骨年齢が 11～12 歳であることを示していた。上腕骨近位部の画像にて、最も近い骨年齢が 11 歳であることを示す両側の中央部の閉鎖が示唆された。上腕骨遠位には滑車骨端線の「閉鎖」及び尺骨上顆の亜完全閉鎖が認められ、最も近い骨年齢が 13 歳であることが示された。最も近い骨年齢が 14 歳であることを示す尺骨近位の骨端線完全閉鎖と、骨年齢が 12～13 歳であることを示す橈骨近位の骨端線部分閉鎖が認められた。大腿骨近位部にて、骨頭の骨端線部分閉鎖が認められ、大転子の骨端線の中央部はわずかに閉鎖していたが、小転子の骨端線は開存しており、骨年齢は 11 歳であることが示唆された。大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線の中央部に目立たない初期閉鎖が認められ、さらに腓骨近位骨端線の狭小化がみられたことから、骨年齢は 12～13 歳であることが示唆された。腓骨及び脛骨遠位は骨端線の閉鎖が両側で始まっており、骨年齢が 11～12 歳であることが示唆された。

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関する報告を受けた治験責任医師により、全ての画像及び臨床データが再評価され、 Day 366* （Month 12）の上腕骨近位、上腕骨遠位、橈骨近位、尺骨近位、脛骨遠位、腓骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の部分閉鎖の所見が報告された。治験責任医師により 11.5 歳時のタナー分類 PH1、B1（思春期前）が確認された。

重篤な有害事象である骨端早期閉鎖は、中等度と判定され、データベース固定時点で持続していた。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 560）、本事象により治験薬投与が中断された。

骨端早期閉鎖の事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連があるかもしれないと判定された。

被験者番号 ■■■■■、重篤な有害事象：その他の医学的に重大なもの

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**コロナウイルス検査陽性／コロナウイルス検査陽性**
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 1252* [1]

[1] 重篤な有害事象の発現は直近の本剤 3 mg 1 日 1 回の連続投与から 694 日後であった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1252）、高熱の訴えがあった。数日にわたり高熱、咽喉痛、咳嗽が継続していた。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1257）、COVID-19 検査陽性であった。パラセタモール（1 g、1 日 2 回、経口）による治療開始は 20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1252）であった。

コロナウイルス検査陽性の事象は軽度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1273）に回復した。本事象発現時に治験薬投与がなかったため、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。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 560）、本剤最終投与が施行された。

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。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1281）、14 歳未満の被験者に関する治験実施計画書改訂第 5 版に従い、当該被験者の試験完了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -2*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 79* Day 81* ～ Day 250* Day 252* ～ Day 281* Day 284* ～ Day 554* **フレアアップ時投与** 該当なし
本剤投与中断：	Day 555* から本剤投与が中断された。
試験完了：	当該被験者の永続的な試験中止は Day 657* 、本剤最終投与は Day 554* であった。

被験者番号 [redacted] は 8歳未満* （同意取得時）女児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 3 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 1 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象である骨端早期閉鎖が報告された。関連既往歴には、言語障害（20[redacted] 年～）があった。本剤初回投与は Day 1* 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、モンテルカスト（20[redacted] 年 [redacted] 月～）があった。試験参加中の全身性糖質コルチコイド投与はなかった。

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大な状態

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**腓骨近位骨端線の両側閉鎖／骨端早期閉鎖**
重症度：	重度
治験責任医師による因果関係：	おそらくあり
重篤な有害事象発現日：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 [1]
発現までの期間（Day）	Day 377

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 2.5 mg 1 日 1 回の連続投与期間中であった。

ベースライン時の cumulative analogue joint involvement scale（CAJIS）スコアは 0（機能的に強直している／完全に障害されている：なし。部分的に障害されている：なし。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動には介助不要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day -2）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].13 歳時の骨年齢は 3.5 歳、身長は 101.2 cm（Z スコア=-0.11）、体重は 15.7 kg（Z スコア=-0.18）、膝高は 28.4 cm であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day -2）に施行された全身コンピュータ断層撮影（WBCT）にて右

大腿骨長 23.13 cm、左大腿骨長 23.42 cm、右脛骨長 17.77 cm、左脛骨長 17.78 cm であった。当該被験者は初経前であった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day -2）の治験実施医療機関による画像評価にて、上腕骨近位、上腕骨遠位、大腿骨近位、脛骨遠位、腓骨遠位の骨端線の開存が指摘された。橈骨近位部及び尺骨近位部の骨端に石灰化は認められなかった。全ての所見が年齢 4～5 歳相当であった。

Month 6 の CAJIS スコアは 0（機能的に強直している／完全に障害されている：なし。部分的に障害されている：なし。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動には介助不要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 187）に施行された Month 6 の手／手首／膝 X 線にて、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、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 ■.65 歳時の骨年齢は 4 歳、身長は 104.2 cm（Z スコア=-0.22）、体重は 16.4 kg（Z スコア=-0.34）、膝高は 29.8 cm であった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 187）に施行された WBCT にて右大腿骨長 24.24 cm、左大腿骨長 23.91 cm、右脛骨長 19.1 cm、左脛骨長 18.92 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 187）の治験実施医療機関による画像評価にて、上腕骨近位、上腕骨遠位及び大腿骨近位の骨端線の開存が指摘された。橈骨近位部及び尺骨近位部の骨端に石灰化は認められなかった。脛骨遠位及び腓骨遠位の骨端線は開存していたが、骨端線と反対側の骨幹端の表面は一様ではないことが指摘された。骨年齢の記載はなかった。

Month 12 の CAJIS スコアは 0（機能的に強直している／完全に障害されている：なし。部分的に障害されている：なし。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動には介助不要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 377）に施行された Month 12 の手／手首／膝 X 線にて、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、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 ■.17 歳時の骨年齢は 4.16 歳、身長は 106.6 cm（Z スコア=-0.47）、体重は 16.9 kg（Z スコア=-0.59）、膝高は 30.3 cm であった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 377）に施行された WBCT にて右大腿骨長 25.38 cm、左大腿骨長 24.91 cm、右脛骨長 19.845 cm、左脛骨長 19.61 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 377）の治験実施医療機関による画像評価にて、上腕骨近位骨端線の開存が指摘された。上腕骨遠位の骨端では、左側の橈骨滑車の部分閉鎖及び右側の橈骨滑車の初期閉鎖が認められた。大腿骨近位部には狭小化が認められたが、骨頭の骨端線は開存していた。腓骨及び脛骨遠位の骨端線表面は一様でなく、骨梁形成が時折認められた。橈骨近位部及び尺骨近位部の骨端に石灰化は認められなかった。骨年齢の記載はなかった。

Month 18 の CAJIS スコアは 0（機能的に強直している／完全に障害されている：なし。部分的に障害されている：なし。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動には介助不要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 544）に施行された Month 18 の手／手首／膝 X 線にて、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、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 ■.63 歳時の骨年齢は 4.16 歳、身長は 109.7 cm（Z スコア=-0.48）、体重は 18 kg（Z スコア=-0.52）、膝高は 31.5 cm であった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 544）に施行された WBCT にて右大腿骨長 26.36 cm、左大腿骨長 26.19 cm、右脛骨長 20.605 cm、左脛骨長 20.565 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。

Day 544*　　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。

Day 544*　　、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。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 544）の治験実施医療機関による画像評価にて、上腕骨近位骨端線の開存が指摘された。上腕骨遠位の骨端では、橈骨滑車の部分閉鎖が両側に認められ、尺骨滑車は発達しておらず、尺骨上顆に小さな核が認められ、形状に基づくと 6 歳相当であり、閉鎖状態は 8～9 歳相当であった。大腿骨近位部では、骨頭の骨端線のさらなる狭小化が認められるも、閉鎖は認められず、大腿骨近位部の骨端で認められた形状及び幅からは約 5 歳相当であったが、骨端線の幅からは 7～8 歳の方が近くみえた。骨端の不整の進行、並びに腓骨及び脛骨遠位の中央部の骨梁形成の進行が認められ、初期／部分閉鎖がみられた。骨端の形状からはほぼ 8 歳相当であるものの、初期閉鎖は骨年齢が 10～11 歳であることを示していたが、骨年齢判定は困難であった。橈骨近位部及び尺骨近位部の骨端に石灰化は認められず、尺骨の形状は 5 歳相当であった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 546）の左手の治験実施医療機関による評価にて、全体的な骨格成熟度は 5 歳相当であった。尺骨遠位骨端は石灰化し、骨年齢 6 歳 10 ヵ月相当であった。手根骨の骨格成熟度は不均一で、4 歳 2 ヵ月～5 歳 9 ヵ月のばらつきが認められた。中手骨の骨格成熟度は、4 歳 2 ヵ月相当であった。第 3 中手骨遠位骨端線中央の所々に「閉鎖」が認められたが、これは 20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 377）の前回の評価より後の新規所見であった。第 1 基節骨は、骨端が円錐形で、前回の評価と比較して新たな部分閉鎖が認められた。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day -2）以降の画像では、第 5 中節骨の骨端及び骨幹端の軽度の不整が放射状に認められた。

全ての左膝関節 X 線での治験実施医療機関による画像評価にて、腓骨近位骨端線が両側で「閉鎖」しており、この「閉鎖」が 20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 187）～20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 377）に生じたことが指摘された。骨端は依然として小さく、丸みを帯びており、その外観は骨年齢 5 歳相当であったが、この骨端は通常、15 歳を過ぎるまでは閉鎖しない。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 544）の WBCT の再評価にて、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 377）より後の新規所見として、大腿骨遠位骨端線の中央部に 2 mm の幅の閉鎖が疑われたが、大腿骨遠位及び脛骨近位のその他の骨端線は開存しており、当該被験者の年齢に対して骨端線及び骨幹端は正常と思われた。

成長は正常であったが、右下肢をわずかに引きずっていること、また、治験実施医療機関による X 線画像所見と当該被験者の母親から得られた臨床像を合わせると、「腓骨近位及び第 3 中手骨遠位の早期閉鎖の可能性」を示唆していることも治験責任医師により報告された。また、治験責任医師により、タナー分類は B1 PH1 であったことも報告された。

重篤な有害事象である骨端早期閉鎖は、重度と判定され、データベース固定時点で持続していた。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 555）、本事象により治験薬投与が中断された。

骨端早期閉鎖の事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬とおそらく関連ありと判定された。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 657）、永続的な試験中止となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -2*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 103* Day 105* ～ Day 105* Day 107* ～ Day 172* Day 389* ～ Day 392* Day 393* ～ Day 393* Day 499* ～ Day 554* Day 556* ～ Day 594* **フレアアップ時投与** Day 173* ～ Day 253* Day 254* ～ Day 257* Day 258* ～ Day 267* Day 268* ～ Day 268* Day 269* ～ Day 304* Day 305* ～ Day 332* Day 333* ～ Day 340* Day 342* ～ Day 388* Day 394* ～ Day 413* Day 415* ～ Day 442* Day 443* ～ Day 449* Day 450* ～ Day 498* Day 595* ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
本剤投与中断：	PVO-1A-301 試験に対する部分的クリニカルホールドにより 2019 年 12 月 6 日に投与中断となった。
試験完了：	本剤最終投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。当該被験者の試験中止は Day 995* であった。

被験者番号 [redacted] は 10歳以上* （同意取得時）男児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 2 ヵ月時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 1 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象である骨端早期閉鎖及びインフルエンザが報告された。関連既往歴には、上肢骨折（20[redacted]年）、左腕骨折（20[redacted]年）、下痢（20[redacted]年～）、便秘（20[redacted]年～）、喘息（20[redacted]年～）、自殺念慮（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）があった。本剤初回投与は Day 1* であった。

重篤な有害事象発現前[redacted]日間に投与された関連併用薬には、サルブタモール（20[redacted]年～）、オンダンセトロン（20[redacted]年～）、ポビドンヨード（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、ケトプロフェン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、Movical（20[redacted]年～）、クロモグリク酸ナトリウム（20[redacted]年[redacted]月～）、オメプラゾール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、オキシコドン塩酸塩（20[redacted]年～）、パラセタモール（20[redacted]年～）、ブデソニド（20[redacted]年～）、モンテルカストナトリウム（20[redacted]年～）があった。

フレアアップ時投与には、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[redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大な状態

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**大腿骨遠位、脛骨近位及び橈骨遠位の完全閉鎖（それぞれ Day 372* 、 Day 372* 及び Day 545* に発現）／骨端早期閉鎖**
重症度：	重度
治験責任医師による因果関係：	おそらくあり
重篤な有害事象発現日：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 [1]
発現までの期間（Day）：	Day 372

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 7.5 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与期間中であった。

ベースライン時の cumulative analogue joint involvement scale（CAJIS）スコアは 6（機能的に強直している／完全に障害されている：左肩。部分的に障害されている：頚部、胸腰椎、右肩、左肘。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day -2）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、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の骨端線の部分閉鎖が認められた。暦年齢 1[redacted].42 歳時の骨年齢は 12.5 歳、身長は 149.5 cm（Z スコア=0.52）、体重は 50.6 kg（Z スコア=1.33）、膝高は 47.2 cm であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day -2）に施行された全身コンピュータ断層撮影（WBCT）にて右脛骨長 32.55 cm、左脛骨長 32.91 cm であった。大腿骨長は評価不能であった。当該被験者は思春期前であった。

Month 6 の CAJIS スコアは 7（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部、左肩。部分的に障害されている：胸腰椎、右肩、左肘。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 201）に施行された Month 6 の手／手首／膝 X 線にて、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の部分閉鎖が認められた。暦年齢 1[redacted].97 歳時の骨年齢は 13 歳、身長は 150.7 cm（Z スコア=0.24）、体重は 50.9 kg（Z スコア=1.08）、膝高は 48.4 cm であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 201）に施行された WBCT にて右脛骨長 33.17 cm、左脛骨長 34.05 cm であった。大腿骨長は評価不能であった。当該被験者は思春期前のままであった。

Month 12 の CAJIS スコアは 11（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部、胸腰椎、右肩、左肩。部分的に障害されている：顎、左肘、右肘。）であった。当該被験者は歩行し、車椅子を使用し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 372）に施行された Month 12 の手／手首／膝 X 線にて、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。橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は開存していたが、橈骨遠位骨端線の狭小化が認められた。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[redacted].44 歳時の骨年齢は 14 歳、身長は 147.9 cm（Z スコア=-0.53）、体重は 50.3 kg（Z スコア=0.78）、膝高は 48.4 cm であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 372）に施行された WBCT にて右大腿骨長 43.305 cm、右脛骨長 32.715 cm、左脛骨長 33.37 cm であった。左大腿骨長は得られなかった。当該被験者は思春期前のままであった。

Month 18 の CAJIS スコアは 11（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部、胸腰椎、右肩、左肩。部分的に障害されている：顎、左肘、右肘。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 545）に施行された Month 18 の手／手首／膝 X 線にて、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。尺骨遠位骨端線は開存し、橈骨遠位、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[redacted].91 歳時の骨年齢は 14.5 歳、身長は 148.2 cm（Z スコア=-0.93）、体重は 46.5 kg（Z スコア=0.15）、膝高は 48 cm であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 545）に施行された WBCT にて右大腿骨長 43.58 cm、右脛骨長 32.31 cm であった。左大腿骨長及び右脛骨長は評価不能であった。当該被験者は思春期前のままであった。

Month 24 の CAJIS スコアは 12 であった。治験実施計画書に規定された手／手首／膝 X 線、身長、膝高、体重、骨年齢、暦年齢、大腿骨長、脛骨長、骨端線異常などのその他のパラメータは得られなかった。

Month 48 の CAJIS スコア、治験実施計画書に規定された手／手首／膝 X 線、身長、膝高、体重、骨年齢、暦年齢、大腿骨長、脛骨長、骨端線異常は得られなかった。

大腿骨長の WBCT 評価は試験期間中に評価不能であったため、臨床的に意味のある脚長差［1.5 cm 超（右全長－左全長）］（cm）について評価されなかった。

Day 545*　　、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。

データモニタリング委員会による安全性データの評価にて他の複数の被験者における早期骨端線閉鎖所見が確認されたが、この報告を受けた治験責任医師により、当該被験者の画像、臨床データ及び治験実施医療機関の放射線科医による所見が再評価された。治験実施医療機関の放射線科医により、WBCT スキャン及び X 線画像が再評価され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 372）を発現日として大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線閉鎖所見が報告され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 545）を発現日として橈骨遠位骨端線の「完全閉鎖」が報告された。治験責任医師によると、「この 1[redacted] 歳の患者が思春期初期（タナー分類：PH3、G2）の男児であること、成長障害がみられること、また、試験期間中に骨格が急速に変化したことを考慮すると、これらの所見は骨端線の早期閉鎖の潜在的症例であると考えられる」とのことであった。その他の臨床検査結果は評価されなかった。この重篤な有害事象に対する治療は施行されなかった。

重篤な有害事象である骨端早期閉鎖は、重度と判定され、データベース固定時点で持続していた。本事象の結果として治験薬に対して取られた措置はなかった。PVO-1A-301 試験に対する部分的クリニカルホールドにより、2019 年 12 月 6 日（Day ■■）から本剤投与が中断された。

重篤な有害事象である骨端早期閉鎖は、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。

治験依頼者は、骨端早期閉鎖の事象を治験薬と関連があるかもしれないと判定した。

被験者番号 ■■■■■、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**B 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 659* [1]
入院日：	Day 659*
退院日：	Day 661*
入院期間：	3 日間

[1] 重篤な有害事象の発現は、本剤最終投与から 2 ヵ月後であった。

20■■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 659）、脱水、発熱及び上気道感染の症状が発現し、中等度の B 型インフルエンザにより入院となった。静脈内（IV）輸液（種類及び用量不明）、IV パラセタモール（用量不明）、IV コルチゾン（用量不明）による治療が施行された。治験実施医療機関により、この事象に関連する診断結果や臨床検査結果はないことが確認された。20■■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 661）、退院となった。

インフルエンザの事象は中等度と判定され、20■■ 年 ■ 月 ■■ 日（Day 666）に回復した。本事象は部分的クリニカルホールドによる治験薬投与中断から 2 ヵ月後に発現したため、治験薬に対する措置は取られなかった。

インフルエンザの事象は、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。

20■■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 995）、当該被験者の試験中止となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約

同意取得：	Day -1*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 21* Day 235* ～ Day 247* Day 249* ～ Day 282* Day 367* ～ Day 410* **フレアアップ時投与** Day 22* ～ Day 49* Day 50* ～ Day 88* Day 89* ～ Day 108* Day 110* ～ Day 113* Day 115* ～ Day 116* Day 117* ～ Day 122* Day 123* ～ Day 178* Day 179* ～ Day 212* Day 214* ～ Day 230* Day 232* ～ Day 234* Day 283* ～ Day 285* Day 286* ～ Day 298* Day 299* ～ Day 310* Day 311* ～ Day 329* Day 331* ～ Day 366* Day 411* ～ Day 438* Day 439* ～ Day 440* Day 442* ～ Day 442* Day 444* ～ Day 469* Day 470* ～ Day 472* Day 473* ～ Day 489* Day 491* ～ Day 500* Day 501* ～ Day 503* Day 505* ～ Day 526* Day 528* ～ Day 535* Day 537* ～2019 年 12 月 6 日
本剤投与中断：	本剤投与中断は 2019 年 12 月 7 日であった。
試験完了：	本剤最終投与は 2019 年 12 月 6 日であった。 当該被験者の試験完了は Day 1248* であった。

被験者番号 [redacted] は 8歳以上* （同意取得時）女児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は生後 13 ヵ月時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 1 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象である骨端早期閉鎖、腹痛、無尿、感覚消失、状態悪化（2 件）が報告された。関連既往歴には、伝音難聴（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、前腕骨折（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）があった。当該被験者の本剤初回投与は Day 1* 、PVO-

＊新薬承認情報提供時に置換

1A-301 試験に対する部分的クリニカルホールドにより投与中断となったのは 2019 年 12 月 7 日であった。

いずれかの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、Ducray Kelual、Lipikar（ボディバーム及びシャワーオイル）、その他の皮膚軟化剤及び保護剤（Sensinol shampoo）、UV 保護剤（Neutrogena lipstick）、詳細不明のハーブ薬及び伝統薬（Klorane Quinin shampoo）（20■ 年 ■ 月 ■ 日～）、デスロラタジン（20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日）、（20■ 年 ■ 月 ■ 日～）、エムラ（20■ 年 ■ 月 ■ 日～）、アモキシシリン（20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日）、dexapanthenol（20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日）、amoxi-clavulanico（20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日）、Panadeine Co（20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日）、パラセタモール（20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日）、（20■ 年 ■ 月 ■ 日～）、ヒアルロン酸（20■ 年 ■ 月 ■ 日～）、マクロゴール 4000（20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日）、Gelox（20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日）があった。

フレアアップ時投与には、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 ■■■■■、重篤な有害事象：その他の医学的に重大な状態

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**大腿骨の早期骨端線閉鎖／骨端早期閉鎖**
重症度：	中等度
治験責任医師による因果関係：	おそらくあり
重篤な有害事象発現日：	20■ 年 ■ 月 ■ 日 [1]
発現までの期間（Day）：	Day 169

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 12.5 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与期間中であった。

ベースライン時の cumulative analogue joint involvement scale（CAJIS）スコアは 6（機能的に強直している／完全に障害されている：なし。部分的に障害されている：頚部、胸腰椎、右肩、右肘、右股関節、右足首。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。同日（20■ 年 ■ 月 ■ 日、Day -1）のベースライン時の成長評価にて、身長 150.5 cm（Z スコア=1.42）、体重 34.6 kg（Z スコア=-0.02）、膝高 46.1 cm であった。

治験実施計画書に規定された、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1）に施行されたスクリーニング時の手／手首／膝 X 線にて、大腿骨遠位骨端線の部分閉鎖が認められたが、橈骨、尺骨及び脛骨の骨端線は開存していた。暦年齢 1■.44 歳時の骨年齢は 12 歳であった。　Day 1*　に施行された全身コンピュータ断層撮影（WBCT）にて右大腿骨長 39.55 cm、左大腿骨長 39.435 cm、右脛骨長 31.34 cm、左脛骨長 31.59 cm であった。当該被験者は初経前で、タナー分類は 1 であった。

Month 6 の CAJIS スコアは 4（機能的に強直している／完全に障害されている：なし。部分的に障害されている：頚部、胸腰椎、右肩、右肘。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動には介助不要と報告された。

治験実施計画書に規定された、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 169）に施行された Month 6 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨及び尺骨の骨端線の開存が認められたが、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■.90 歳時の骨年齢は 12.5 歳であった。　Day 169*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 39.81 cm、左大腿骨長 39.835 cm、右脛骨長 32.275 cm、左脛骨長 32.255 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 170）の Month 6 の成長評価にて、身長 151.6 cm（Z スコア=1.14）、体重の測定なし、膝高 47 cm であった。

Month 12 の CAJIS スコアは 5（機能的に強直している／完全に障害されている：なし。部分的に障害されている：頚部、胸腰椎、左肩、右肩。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定された、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 358*）に施行された Month 12 の手／手首／膝 X 線画像にて、橈骨遠位骨端線の部分閉鎖、並びに大腿骨遠位、脛骨近位及び尺骨遠位の骨端線の閉鎖が認められた。暦年齢 1■.41 歳時の骨年齢は 13.5 歳であった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 357*）の Month 12 の成長評価にて、身長 152.2 cm（Z スコア=0.72）、体重 33 kg（Z スコア=-0.93）、膝高 46.7 cm であった。　Day 358*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 39.91 cm、左大腿骨長 39.78 cm、右脛骨長 31.97 cm、左脛骨長 32.235 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。

Month 18 の CAJIS スコアは 6（機能的に強直している／完全に障害されている：なし。部分的に障害されている：頚部、胸腰椎、左肩、右肩、右股関節。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定された、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 533）に施行された Month 18 の手／手首／膝 X 線画像にて、大腿骨遠位、脛骨近位、橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線の閉鎖が認められた。暦年齢 1■.89 歳時の骨年齢は 13.5 歳であった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 532）の Month 18 の成長評価にて、身長 151.4 cm（Z スコア=0.13）、体重の報告なし、膝高 47.5 cm であった。Day 533*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 40.14 cm、左大腿骨長 40.175 cm、右脛骨長 31.89 cm、左脛骨長 32.17 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。

Month 24 の CAJIS スコアは 4 であった。

Month 30 の CAJIS スコアは 6 であった。体重は 46 kg であった（Z スコア=0.06）。

Month 36 の CAJIS スコアは 7 であった。

治験実施計画書に規定された、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1079）に施行された Month 36 の手／手首／膝 X 線画像にて、大腿骨遠位、脛骨近位、橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線の閉鎖が認められた。暦年齢 1■.39 歳時の骨年齢は 16 歳、身長は 151.4 cm（Z スコア=-1.08）、体重は測定なし、膝高は 47.8 cm であった。　Day 1079*　に施行された WBCT にて左大腿骨長 40.09 cm、左脛骨長 32.455 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。

Day 695*　、治験責任医師により、重篤な有害事象である大腿骨の早期骨端線閉鎖（発現日：　Day 169*　）が報告された。ベースライン時にタナー分類 1、　Day 128*　にタ

ナーS2P2 であることが治験責任医師により確認された。その他の画像検査及び臨床検査の結果は得られなかった。

Month 48／試験終了来院時の CAJIS スコアは 9 であった。

治験実施計画書に規定された、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1247）に施行された Month 48／試験終了来院の手／手首／膝 X 線画像にて、大腿骨遠位、脛骨近位、橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線の閉鎖が認められた。骨年齢は 17 歳で、身長は 151 cm（Z スコア=-1.37）、膝高は 49 cm であった。WBCT スキャン所見、暦年齢、体重、骨端線異常などのその他のパラメータの報告はなかった。

Day 533*　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。　Day 1079*　Month 36 の WBCT は評価不能であった。

Day 1247*　、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。

早期骨端閉鎖の事象は中等度と判定され、　Day 358*　に回復した。治験薬に対する措置は取られなかった。PVO-1A-301 試験に対する部分的クリニカルホールドにより、2019 年 12 月 7 日に治験薬投与が中断された。

骨端早期閉鎖の事象は、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、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、骨端早期閉鎖の事象を治験薬と関連ありと判定した。

被験者番号 ■■■■■、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの 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腹痛／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 410* [1]
入院日：	Day 410*
退院日：	Day 414*
入院期間：	5

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 3 mg 1 日 1 回の連続投与期間中であった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 410）、FOP のフレアアップによる腹痛（基本語：状態悪化）が発現し、追跡調査及び鎮痛管理目的にて入院となった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 410）に施行された臨床検査のうち、尿検査では感染陰性、血液検査では炎症は示唆されなかった。リパーゼ及びアミラーゼは正常であった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 410）に施行された腹部超音波検査にて、腰筋量の増加が示され、虫垂炎は検出されなかった。フレアアップに対して、トラマドール 37.5 mg 1 日 3 回（　Day 411*　～　Day 421*　）、経口パラセタモール 500 mg 1 日 4 回（　Day 410*　～）、マクロゴール 10 g 1 日 1 回（　Day 411*　～　Day 419*　）が投与された。また、

1 コースの糖質コルチコイド投与が完了された。（ Day 411* ）。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 414）、退院となった。

重篤な有害事象である状態悪化は重度と判定され、 Day 414* に回復した。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。

状態悪化の事象は、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。

被験者番号 ■■■■■、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの 2

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腹痛／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 473* [1]
入院日：	Day 473*
退院日：	Day 480*
入院期間：	8

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 6 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与の漸減期間中であった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 473）、右骨盤／腹部の重度の疼痛により救急科受診となった。血液検査では炎症陰性で、腹部超音波検査は正常であった。パラセタモール 500 mg 1 日 2 回経口投与（ Day 473* ～ Day 476* ）、トラマドール 100 mg 1 日 2 回経口投与（ Day 475* ～ Day 479* ）、エソメプラゾール（ Day 475* ～ Day 479* ）、Gelox 1 単位 1 日 3 回経口投与（ Day 475* ～ Day 479* ）、イブプロフェン 200 mg 1 日 2 回経口投与（ Day 475* ～ Day 479* ）による治療が施行された。また、1 コースの糖質コルチコイド投与が完了された。（ Day 475* ～ Day 486* ）。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 475）、鎮痛薬を使用したにもかかわらず重症度が 10/10 と報告された腹痛の持続により小児病棟に移された。 Day 478* 、腹痛は改善と報告され、炎症マーカーの上昇、貧血、尿路感染は認められず、腎系、肝系及び膵系の異常もみられなかった。 Day 480* 、退院となった。

重篤な有害事象である状態悪化は重度と判定され、 Day 480* に回復した。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。

状態悪化の事象は、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。

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**右下肢の感覚消失／感覚消失**
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 862* [1]
入院日：	Day 862*
退院日：	Day 865*
入院期間：	4

[1] 重篤な有害事象発現は、直近の本剤 6 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与から 312 日後の本剤投与中断中であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 862、直近の投与から 312 日後）、右下肢の感覚消失により入院となった。右下肢の突然の感覚喪失が発現し、感覚障害に伴う疼痛管理目的にて救急科受診となった。当時、右下肢（大腿）に遷延性のフレアアップが発現していた。バイタルサイン検査にて、血圧 119/89 mmHg、脈拍数 109 回/分、体温 36.3°C、酸素飽和度 100%であった。右下肢のあらゆる種類の感覚を含む感覚障害が認められ、足から膝までの感覚は完全に消失し、股関節から右膝までの感覚が低下していた。運動障害は判明しなかったが、尚径部痛により可動が困難な場合があった。腱反射は両側で弱く、バビンスキー反射は認められなかった。臨床検査の結果にて、C-反応性蛋白（CRP）0.6 mg/L 未満、D ダイマー880 ng/mL であった（基準範囲の記載なし）。

脊髄の磁気共鳴画像（MRI）にて、形態学的異常、脊髄信号異常、脊髄空洞、髄内の異常な造影剤集積は認められなかった。脊髄辺縁の間隙には何もなかった。矢状面で顕著な背腰部の側弯症及び脊柱の硬直が認められた。C5～C6 に右椎間孔後方の椎間板膨隆が認められ、右脊髄前縁と同一平面上にあり、わずかに偏位するも信号異常はみられなかった。また、D7～T8 の椎間孔に右側の椎間板膨隆、D12～L1 に小さな右後外側の椎間板膨隆もあった。傍脊椎軟部組織への影響はなかった。

股関節のコンピュータ断層撮影（CT）にて、右腸腰筋の 2 つの停止部に石灰化が認められ、急性の筋病変を示唆する筋周囲浸潤を伴っていた。両側寛骨大腿の骨軟骨腫症の全体的な安定が認められ、右側で顕著であった。CT 像は右腸腰筋の急性の石灰化筋炎を支持するものであった。右下肢の感覚消失は D12～L1 の椎間板膨隆によるものであり、また、この膨隆は直近の下肢でのフレアアップと関係がある背部の変形によるものであった可能性があることが、治験責任医師により指摘された。

メチルプレドニゾロン、パラセタモール、疼痛がパラセタモールに抵抗性の場合はトラマドールによる治療が施行された。追加治療には、穏やかなモビリゼーション、疼痛を緩和する理学療法が含まれた。

重篤な有害事象である感覚消失は中等度と判定され、　Day 865*　に回復し、退院となった。

本事象発現時に治験薬投与がなかったため、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。

感覚消失の事象は、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。

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**無尿／無尿**
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 1008* [1]
入院日：	Day 1008*
退院日：	Day 1015*
入院期間：	8

[1] 重篤な有害事象発現は、直近の本剤 6 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与から 459 日後の本剤投与中断中であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1008、直近の本剤 6 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与から 459 日後）、無尿により入院となった。また、排尿困難の症状及び便秘により重度の尿閉が認められた。身体所見及びバイタルサインの結果の記載はなかった。腎超音波検査結果は正常であった。炎症症候群や毒性は認められなかった。尿の細胞細菌学的検査（ECBU）にて、細菌及び白血球は陰性であった。C-反応性蛋白（CRP）は 1.5 mg/L であった（基準範囲の記載なし）。長時間にわたる無尿検査中に 700 cc の排尿が認められたことが指摘された。治験責任医師により、根本原因は便秘によるものであることが疑われると報告された。尿路カテーテル法（尿：700 mL）が施行され、MEI 髄質異常はなく、疼痛コントロール及び便秘コントロールが行われた。最終診断は、無尿（一過性）を伴う便秘であった。

本事象の対症療法として、尿路カテーテル法が施行された。

重篤な有害事象である無尿は重度と判定され、 Day 1015* に回復し、退院となった。

事象発現時に治験薬投与がなかったため、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。

無尿の事象は、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。

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**急性腹痛／腹痛**
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 1182* [1]

[1] 重篤な有害事象発現は、直近の本剤 6 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与から 633 日後の本剤投与中断中であった。

20■年■月■日［Day 1182、治験薬投与開始から 3 年後かつ直近の投与（最終投与）から約 2 年後］、急性の著明な腹痛により入院となった。炎症、尿感染、結石症、その他の障害は認められず、肝機能は正常であった。報告された最終診断は、腹部の異所性骨化に関連する FOP 患者での急性及び慢性疼痛であった。この重篤な有害事象に対して詳細不明の対症療法が施行された。

重篤な有害事象である腹痛は重度と判定され、　Day 1192*　に回復し、同日退院となった。事象発現時に治験薬投与がなかったため、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。

腹痛の事象は、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。

20■年■月■日（Day 1248）、当該被験者の試験完了となった。

＊新薬承認情報提供時に置換

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -3*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 294* Day 495* ～ Day 608* Day 1120* ～ Day 1385* **フレアアップ時投与** Day 295* ～ Day 312* Day 313* ～ Day 322* Day 323* ～ Day 348* Day 349* ～ Day 402* Day 403* ～ Day 410* Day 411* ～ Day 438* Day 439* ～ Day 494* Day 1386* ～ Day 1412* Day 1413* ～ Day 1414* Day 1415* ～ Day 1439* Day 1440* ～ Day 1474* Day 1475* ～ Day 1501* Day 1502* ～ Day 1512*
本剤投与中断：	PVO-1A-301 試験に対する部分的クリニカルホールドにより、2019 年 12 月 5 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本剤投与が中断された。
試験完了：	投与再開は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。治験実施計画書に従い、 Day 1512* に当該被験者の試験完了となり、本剤最終投与は同日であった。

被験者番号 [redacted] は 10歳以上* （同意取得時）男児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 7 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 5 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象である骨端早期閉鎖が報告された。関連既往歴の報告はなかった。本剤の初回投与は Day 1* であった。FOP の自然経過試験への登録歴があった。

重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された関連併用薬はなかった。

フレアアップ時投与には、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 [redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大な状態

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**左脛骨近位骨端線の早期部分閉鎖／骨端早期閉鎖**
重症度：	中等度
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：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
発現までの期間（Day）	Day 896

[1] 重篤な有害事象の発現は投与中断中（直近の本剤 4 mg 1 日 1 回の連続投与から 288 日後）であった。

ベースライン時の cumulative analogue joint involvement scale（CAJIS）スコアは 5（胸腰椎が機能的に強直している／完全に障害されているとともに、頚部、右肩及び左肩が影響を受けている／部分的に障害されている）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定された、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −3）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、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線が開存していた。暦年齢 1[redacted].95 歳時の骨年齢は 11.5 歳、身長は 151.2 cm（Z スコア=1.12）、体重は 37 kg（Z スコア=0.19）、膝高は 46.6 cm であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −3）にさらに施行された全身コンピュータ断層撮影（WBCT）にて右大腿骨長 38.655 cm、左大腿骨長 39.425 cm、右脛骨長 31.89 cm、左脛骨長 31.675 cm であった。当該被験者は思春期前であった。

Month 6 時の CAJIS に変化はなかった。治験実施計画書に規定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 168）に施行された Month 6 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線の開存が認められた。暦年齢 1[redacted].42 歳時の骨年齢は 11.5 歳、身長は 153 cm（Z スコア=1.00）、体重は 37 kg（Z スコア=−0.10）、膝高は 47.5 cm であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 168）にさらに施行された WBCT にて右大腿骨長 39.705 cm、左大腿骨長 40.125 cm、右脛骨長 32.31 cm、左脛骨長 32.525 cm であった。当該被験者は思春期前のままであった。

Month 12 時の CAJIS に変化はなかった。治験実施計画書に規定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 369）に施行された Month 12 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線の開存が認められた。暦年齢 1[redacted].97 歳時の骨年齢は 11.5 歳、身長は 154.8 cm（Z スコア=0.79）、体重はこの評価時には測定なし、膝高は 47.8 cm であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 369）にさらに施行された WBCT にて右大腿骨長 40.48 cm、左大腿骨長 40.8 cm、右脛骨長 33.215 cm、左脛骨長 33 cm であった。当該被験者は思春期前のままであった。

Month 18 の CAJIS スコアは 3 であった（頚部、右肩、左肩が影響を受けている／部分的に障害されている）。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 525）に施行された Month 18 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線の開存が認められた。暦年齢 1[redacted].46 歳時の骨年齢は 11.5 歳、身長は 156.8 cm（Z スコア=0.67）、体重は 40.6 kg（Z スコア=−0.23）、膝高は 49.1 cm であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 555）に施行された WBCT にて右大腿骨長

41.542 cm、左大腿骨長 41.265 cm、右脛骨長 34.075 cm、左脛骨長 34.085 cm であった。当該被験者は思春期前のままであった。

Month 24 時点で、当該被験者は引き続き思春期前のままであった。

Month 30 時の CAJIS に変化はなかった。治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 896）に施行された Month 30 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位、尺骨遠位及び大腿骨遠位の骨端線の開存が認められた。脛骨近位骨端線の部分閉鎖が認められた。暦年齢 1■.41 歳時の骨年齢は 12.5 歳、身長は 162.5 cm（Z スコア=0.40）、体重は 43.8 kg（Z スコア=−0.46）、膝高は 51.9 cm であった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 896）にさらに施行された WBCT にて右大腿骨長 43.135 cm、左大腿骨長 43.89 cm、右脛骨長 35.165 cm、左脛骨長 35.16 cm であった。当該被験者は思春期前のままであった。

同日、骨端線の X 線にて、X 線画像のごくわずかな変化を示す、左脛骨近位骨端線の早期部分閉鎖が疑われることが治験責任医師により報告された。尿も治験実施医療機関にて評価された。所見から、早期閉鎖が疑われたが、正常な生理的進行である可能性もあった。本剤投与開始前の成長曲線は得られず、タナー分類も得られず、軽度の左胸腰椎側弯症が認められることが指摘された。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1085）、Month 36 時の CAJIS スコアは 4 であった。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1085）に施行された Month 36 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線の開存が認められた。暦年齢 1■.93 歳時の骨年齢は 13 歳、身長は 166.6 cm（Z スコア=0.41）、体重は 47.6 kg（Z スコア=−0.33）、膝高は 52.2 cm であった。同日に施行された WBCT にて右大腿骨長 43.16 cm、左大腿骨長 43.875 cm、右脛骨長 35.23 cm、左脛骨長 35.345 cm であった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1267）、Month 42 時の CAJIS スコアは 4 であった。

治験実施計画書に規定された、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1267）に施行された Month 42 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線の開存が認められたが、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。骨年齢は 14 歳であった。身長は 169.2 cm（Z スコア=0.31）、体重は 48.7 kg（−0.50）、膝高は 52.3 cm であった。暦年齢、脛骨長、大腿骨長の報告はなかった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1512）、Month 48／試験終了（EOS）来院時の CAJIS スコアは 3 であった。

治験実施計画書に規定された、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1512）に施行された Month 48/EOS 時の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線の開存が認められたが、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■.10 歳時の骨年齢は 14.5 歳、身長は 169.8 cm（Z スコア=−0.08）、体重は 50.6 kg（Z スコア=−0.66）、膝高は 51.3 cm であった。同日に施行された WBCT にて右大腿骨長 45.855 cm、左大腿骨長 46.35 cm、右脛骨長 38.255 cm、左脛骨長 37.725 cm であった。

Day 1512*　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。

Day 1512*　　、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。

重篤な有害事象である早期骨端閉鎖は中等度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1178）に後遺症なく回復した。同日、X 線にて、橈骨及び尺骨は開存、大腿骨遠位及び脛骨近位は部分的に閉鎖していた。非投与時であったため、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。

重篤な有害事象である骨端早期閉鎖は、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。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1512）、治験実施計画書に従って当該被験者の試験完了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約

同意取得：	Day -7*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 36* Day 222* ～ Day 375* Day 376* ～ Day 376* Day 377* ～ Day 380* **フレアアップ時投与** Day 37* ～ Day 74* Day 75* ～ Day 165* Day 166* ～ Day 221* Day 381* ～ Day 408* Day 409* ～ Day 431* Day 432* ～ Day 432*
本剤投与中断：	本事象により、 Day 433* に本剤投与が中断された。
試験完了：	本剤最終投与は Day 432* であった。有害事象により、Day 453* に当該被験者の試験中止となった。

被験者番号 [redacted] は 8歳未満* （同意取得時）女児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は生後 3 ヵ月時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 3 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象である骨端早期閉鎖が報告された。その他の関連既往歴はなかった。本剤初回投与は Day 1* であった。本事象による治験薬投与中断は Day 433* [redacted] 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、モンテルカスト（20[redacted] 年 [redacted] 月～）があった。

フレアアップ時投与には、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 [redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大な状態

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**骨端線の早期部分閉鎖（尺骨及び橈骨遠位、大腿骨遠位、脛骨近位）／骨端早期閉鎖**
重症度：	中等度
治験責任医師による因果関係：	おそらくあり
重篤な有害事象発現日：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 [1]
発現までの期間（Day）：	Day 348

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 2.5 mg 1 日 1 回の連続投与期間中であった。

ベースライン時の cumulative analogue joint involvement scale（CAJIS）スコアは 12（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部、胸腰椎、左肩、右肩、左肘、右肘。部分的に障害されている：なし。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day -08）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、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 ■.35 歳時の骨年齢は 3 歳、身長は 98.7 cm（Z スコア=-0.98）、体重は 15.6 kg（Z スコア=-0.42）、膝高は 30.3 cm であった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 01）に施行された全身コンピュータ断層撮影（WBCT）にて右大腿骨長 24.84 cm、左大腿骨長 24.95 cm、右脛骨長 20 cm、左脛骨長 19.33 cm であった。当該被験者は初経前であった。

Month 6 の CAJIS スコアは 12（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部、胸腰椎、左肩、右肩、左肘、右肘。部分的に障害されている：なし。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定された、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 152）に施行された Month 6 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位及び大腿骨遠位に骨幹端の摩耗及び高吸収の骨端線、尺骨遠位に骨幹端の摩耗、脛骨近位に高吸収の骨端線が認められた。尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線は開存しており、橈骨遠位骨端線の部分閉鎖が認められた。暦年齢 ■.77 歳時の骨年齢は 4.16 歳、身長は 94.4 cm（Z スコア=-2.64）、体重は 15.2 kg（Z スコア=-1.07）、膝高は 30.8 cm であった。2018 年 9 月 10 日に施行された WBCT にて右大腿骨長 25.85 cm、左大腿骨長 25.42 cm、右脛骨長 20.54 cm、左脛骨長 20.18 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日の臨床検査の結果のうち、カルシウムは 9.9 mg/dL［基準範囲（RR）9～10.5］、リンは 4.6 mg/dL（RR：3～4.5）、骨型アルカリホスファターゼは 300 U/L（RR：96～297）であった。

Month 12 の CAJIS スコアは 12（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部、胸腰椎、左肩、右肩、左肘、右肘。部分的に障害されている：なし。）であった。当該被験者は歩行し、車椅子を使用し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定された、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 348）に施行された Month 12 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位及び大腿骨遠位に骨幹端の摩耗及び高吸収の骨端線、尺骨遠位に骨幹端の摩耗、脛骨近位に高吸収の骨端線が認められた。尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線は開存しており、橈骨遠位骨端線の閉鎖が認められた。暦年齢 ■.30 歳時の骨年齢は 5 歳、身長は 96.1 cm（Z スコア=-3.02）、体重は 15.4 kg（Z スコア=-1.50）、膝高は 30.5 cm であった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 348）に施行された WBCT にて右大腿骨長 25.895 cm、左大腿骨長 25.805 cm、右脛骨長 20.34 cm、左脛骨長 20.36 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 348）、臨床検査にて、カルシウム 2.45 mmol/L（RR：2.12～2.65）、リン 1.32 mmol/L（RR：1.03～1.78）、骨型アルカリホスファターゼ 211 U/L（RR：96～297）が認められた。 Month 13* 、25-ヒドロキシビタミン D 値は 46 nmol/L であった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 434）に施行された規定外の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位及び大腿骨遠位に骨幹端の摩耗及び高吸収の骨端線、尺骨遠位に骨幹端の摩耗、脛骨近位に高吸収の骨端線が認められた。尺骨遠位及び大腿骨遠位の骨端線は開存しており、橈骨遠位及び脛骨近位の骨端

線の閉鎖が認められた。

Day 435*　　、治験実施医療機関による左手首及び左膝の磁気共鳴画像（MRI）検査が施行されたところ、当該被験者が動いたことにより手首の画質が極端に悪く、手首は過伸展した状態で押さえられていた。橈骨遠位骨端線の中央部を通る閉鎖が認められ、手根骨及び中手骨は肉眼では変化がないと思われた。大腿骨遠位骨端線を通る、主に内側面及び中央部に及ぶ広範な閉鎖が認められ、後方よりも前方でわずかに著明であった。また、脛骨近位骨端線の中央部を通る「完全閉鎖」も認められたが、範囲は比較的小さかった。靭帯、伸筋機構、関節軟骨、軟骨下骨は問題ないと思われた。膝窩には少量の関節滲出液があるも、異常はみられなかった。大腿骨遠位骨幹端の後内側面の小さな骨皮質デスモイドが指摘された。

治験実施計画書に規定された、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 519）に施行された Month 18 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位及び大腿骨遠位に骨幹端の摩耗及び高吸収の骨端線、尺骨遠位に骨幹端の摩耗、脛骨近位に高吸収の骨端線が認められた。尺骨遠位骨端線は開存しており、橈骨遠位、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 ■.78 歳時の骨年齢は 5 歳であった。身長、体重、膝高、WBCT 及び CAJIS の測定はこの来院時に施行されなかった。

確立された骨の安全性管理法に従い、関連する病歴及び所見が評価され、データモニタリング委員会と協議されたところ、治験責任医師により、骨幹端の摩耗の発現は、くる病／ビタミン D 欠乏、X 連鎖低リン酸血症又は低ホスファターゼ症に伴う二次的なものではないと思われると結論付けられた。また、他の臨床所見がないことから、骨格異形成や遺伝性の骨幹端軟骨異形成症の可能性は低いと考えられた。また、治験責任医師により、重度の胸腰椎側弯症が認められることが報告され、タナー分類 I であることが確認された。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 519）の画像の治験実施医療機関による評価にて、左大腿骨遠位骨幹端の外側への広がりが指摘されるとともに、X 線像により「大腿骨遠位骨端線の大部分に及ぶ骨性癒合」が示唆され、この閉鎖は過去の X 線画像よりも広範であるように思われた。脛骨近位骨幹端は外側に広がり、その時点の X 線画像の方が外側に向かってやや大きく突き出ていた。脛骨近位骨端線全体に部分的な骨閉鎖が認められたが、前回の X 線画像検査以降の著明な進行はないように思われた。手では、尺骨及び橈骨遠位の骨幹端の外側への不整な広がりが認められ、前回の検査時よりも進行していた。おそらく「橈骨遠位骨端線全体の閉鎖」が生じていた。尺骨遠位骨端は依然としてみえなかったが、骨化した尺骨遠位骨幹端皮質は角張り、不整であった。また、橈骨遠位骨端皮質の軽度の不整も認められ、前回の X 線時よりも進行していた。この画像上では月状骨近位皮質が橈骨遠位骨端皮質に隣接することから、これまでの X 線画像では認められなかった像である、橈骨手根関節腔の狭小化が示唆された。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 532）に施行された呼吸器検査にて、酸素飽和度は 96%であった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 617）に施行された規定外の膝／手／手首 X 線にて、橈骨遠位、尺骨、大腿骨及び脛骨近位の骨端線の閉鎖が指摘された。手首及び膝で骨幹端の摩耗が持続していた。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 621）に施行された治験実施医療機関による頚椎の CT にて、胸腰椎左凸側弯症により顕著な胸郭変形、並びに左肺の虚脱及びコンソリデーションが生じていること、描

出された全ての骨端線を通じて架橋固形物が存在していること、その他の FOP 関連所見は前回の検査以降安定していたことが指摘された。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 649）の診療記録にて、成長が制限され、側弯症の進行が認められたことが指摘された。治験責任医師により、　　Day 551*　　に撮影されたスキャンが評価され、その時点で側弯症が進行していたと結論付けられた。

Month 21* の医師による評価にて、肺機能が重症化しているものの安定していることが指摘され、1 秒量（FEV1）は 0.29 L（予測値の 36%）、努力肺活量（FVC）は 0.37 L（予測値の 43%）であった。心エコー像（ECG）にて両室機能は正常で、肺高血圧症は認められず、胸部 CT にて中枢気道は問題なく、ある程度の左側無気肺が認められ、大きな変化はなかった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 693）、全脊椎 X 線の放射線学的報告にて、T12 レベルを中心として左に向かう顕著な側弯症が確認され、当日の診療記録にて、90°の側弯症が認められ、「過去 18 ヵ月間でより目立ってきた」ことが指摘された。

Day 755*　、担当医療提供者からなる集学的チームの会議が開かれ、当該被験者が「長管骨の骨端線障害の著明な影響を受けていることが明らかになっており」、過去 2 年間ほとんど成長していないことが指摘された。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 367、本剤最終投与後）に施行された Month 24 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位、尺骨遠位及び大腿骨遠位の骨幹端の摩耗が認められた。橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線は閉鎖していた。暦年齢 ■.56 歳時の骨年齢は 5.75 歳であった。身長、体重、膝高、WBCT 及び CAJIS の測定はこの来院時に施行されなかった。

治験責任医師によると、「この参加被験者は、本剤投与開始前は成長中であった。本剤投与開始後、側弯症の進行により測定に難渋したが、成長が抑制された。」とのことであった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 995）に施行された規定外の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線が閉鎖していた。手首及び膝で骨幹端の摩耗が持続していた。暦年齢 ■.09 歳時の骨年齢は 5.75 歳であった。大腿骨遠位外側角の評価にて 86.132（ベースラインからの変化量=2.058）が報告された。治験責任医師により、治験薬投与開始前は当該被験者は成長中であったと報告されていた。また、骨格成熟度 90%に達することができなかったことも報告された。

Day 348*　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。

最終評価時には、ベースライン後の PCS の大腿骨遠位外側角 86.13°が認められ、この値は小児の生理学的範囲の上限（84.9°）を超えており、　　Day 995*　　の X 線画像にて評価されたベースラインからの変化量は 2.058 であった。膝の大腿骨遠位外側角の PCS 変化は、測定変動を示している可能性がある。

重篤な有害事象である早期骨端閉鎖は中等度と判定され、　　Day 617*　　に後遺症なく回復し

た。　　Day 433*　　、橈骨遠位、尺骨、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線の早期部分閉鎖所見により、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。

骨端早期閉鎖の事象は、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。

治験依頼者は、骨端早期閉鎖の事象を治験薬と関連があるかもしれないと判定した。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 453）、有害事象により当該被験者の試験中止となった。

＊新薬承認情報提供時に置換

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約

同意取得：	Day -7*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 29* Day 31* ～ Day 69* Day 71* ～ Day 114* Day 116* ～ Day 148* Day 150* ～ Day 171* Day 173* ～ Day 195* Day 197* ～ Day 215* Day 217* ～ Day 238* Day 240* ～ Day 276* Day 277* ～ Day 285* Day 287* ～ Day 304* Day 306* ～ Day 321* Day 323* ～ Day 338* Day 340* ～ Day 362* Day 364* ～ Day 396* Day 398* ～ Day 406* Day 408* ～ Day 422* Day 424* ～ Day 440* Day 442* ～ Day 460* Day 462* ～ Day 496* Day 498* ～ Day 516* Day 518* ～ Day 547* Day 549* ～ Day 564* Day 566* ～ Day 587* Day 589* ～ Day 598* Day 1017* ～ Day 1160* Day 1251* ～ Day 1340* **フレアアップ時投与** Day 1161* ～ Day 1250* Day 1341* ～ Day 1370* Day 1371* ～ Day 1446*
本剤投与中断：	14 歳未満に対する部分的クリニカルホールドにより、2019 年 12 月 6 日に本剤投与が中断された。治験薬投与再開は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。
試験完了：	当該被験者の本剤最終投与は Day 1446* 、試験完了は Day 1502* であった。

被験者番号 [redacted] は 8歳以上* （同意取得時）女児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 1 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 1 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象である骨端早期閉鎖が報告された。関連既往歴には、拘束性肺障害（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）があった。当該被験者の本剤初回投与は Day 1* 、PVO-1A-

＊新薬承認情報提供時に置換

301 試験に対する部分的クリニカルホールドによる本剤投与中断は 2019 年 12 月 6 日であった。投与再開は 20■ 年 ■ 月 ■ 日であった。

重篤な有害事象発現前 30 日間に投与された関連併用薬はなかった。

フレアアップ時投与には、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 ■■■■■、重篤な有害事象：医学的に重大な状態

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**左大腿骨遠位骨端線の早期部分閉鎖／骨端早期閉鎖**
重症度：	中等度
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：	20■ 年 ■ 月 ■ 日 [1]
発現までの期間（Day）：	Day 379

[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。

ベースライン時の cumulative analogue joint involvement scale（CAJIS）スコアは 6（機能的に強直している／完全に障害されている：胸腰椎、右肩。部分的に障害されている：頚部、左肩。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、　Day -7*　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、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、尺骨遠位及び大腿骨遠位の骨端線は開存しており、脛骨近位骨端線は部分的に閉鎖していた。暦年齢 1■.46 歳時の骨年齢は 12 歳、身長は 151.2 cm（Z スコア=0.54）、体重は 43.6 kg（Z スコア=0.50）、膝高は 47.2 cm であった。　Day -7*　、全身コンピュータ断層撮影（WBCT）スキャンが施行されたところ、右大腿骨長 44.88 cm、左大腿骨長 43.88 cm、右脛骨長 33.31 cm、左脛骨長 33.59 cm であった。当該被験者は初経前であった。

Month 6 の CAJIS スコアは 6（機能的に強直している／完全に障害されている：胸腰椎、右肩。部分的に障害されている：頚部、左肩。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 186）に施行された Month 6 の手／手首／膝 X 線にて、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、尺骨遠位及び大腿骨遠位の骨端線は開存しており、脛骨近位骨端線は部分的に閉鎖していた。暦年齢 1■.98 歳時の骨年齢は 12.5 歳、身長は 153.3 cm（Z スコア=0.30）、体重は 43.8 kg（Z スコア=0.25）、膝高は 47.6 cm であった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 186）に施行された WBCT にて右大腿骨長 45.19 cm、左大腿骨長 45.74 cm、右脛骨長 34.02 cm、左脛骨長 33.67 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。

Month 12 の CAJIS スコアは 7（機能的に強直している／完全に障害されている：胸腰椎、右肩、左肩。部分的に障害されている：頚部。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 379）に施行された Month 12 の手／手首／膝 X 線にて、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。橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は開存、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■.51 歳時の骨年齢は 13 歳、身長は 155 cm（Z スコア=0.06）、体重は 46.4 kg（Z スコア=0.28）、膝高は 48 cm であった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 379）に施行された WBCT にて右大腿骨長 46.68 cm、左大腿骨長 45.92 cm、右脛骨長 35.31 cm、左脛骨長 34.47 cm であった。当該被験者は初経後であることが指摘された。

Month 18 の CAJIS スコアは 8（機能的に強直している／完全に障害されている：右肩、左肩。部分的に障害されている：頚部、胸腰椎、右股関節、左股関節。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 509）に施行された Month 18 の手／手首／膝 X 線にて、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。橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は開存、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■.87 歳時の骨年齢は 13.5 歳、身長は 157 cm（Z スコア=0.07）、体重は 48.3 kg（Z スコア=0.31）、膝高は 48.7 cm であった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 509）に施行された WBCT にて右大腿骨長 46.315 cm、左大腿骨長 45.88 cm、右脛骨長 34.875 cm、左脛骨長 34.775 cm であった。当該被験者は初経後のままであった。

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の報告を受けた治験責任医師により、全ての画像及び臨床データが再評価され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 379、Month 12）の X 線にてみられた左大腿骨遠位骨端線の部分閉鎖の所見が報告された。治験実施医療機関による放射線学的評価は得られず、タナー分類は不明であった。

治験実施計画書に規定された Month 30 の手／手首／膝 X 線にて、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。CAJIS スコア、骨年齢、暦年齢、身長、体重、膝高、大腿骨長、脛骨長は得られなかった。

治験実施計画書に規定された、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1108）に施行された Month 36 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は閉鎖しており、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線は評価不能であった。骨年齢は 15.75 歳であった。CAJIS スコア、暦年齢、身長、体重、膝高、大腿骨長、脛骨長は得られなかった。

治験実施計画書に規定された、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1252）に施行された Month 42 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は閉鎖しており、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線は評価不能であった。骨年齢は 16 歳であった。CAJIS スコア、身長、暦年齢、体重、膝高、大腿骨長、脛骨長は得られなかった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1504）の Month 48／試験終了評価にて CAJIS スコア 15 が認められた。治験実施計画書に規定された手／手首／膝 X 線、身長、骨年齢、暦年齢、体重、膝高、大腿骨長、脛骨長は得られなかった。

Day 509*　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

＊新薬承認情報提供時に置換

長)］（cm）は認められなかった。

Day 964*　　の評価可能な最終 X 線の 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。

重篤な有害事象である骨端早期閉鎖は、中等度と判定され、データベース固定時点で持続していた。PVO-1A-301 試験に対する部分的クリニカルホールドにより 2019 年 12 月 6 日（Day ■）に投与が中断されていたため、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骨端早期閉鎖は、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、骨端早期閉鎖の事象を治験薬と関連ありと判定した。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1504）、当該被験者の試験完了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約

同意取得：	Day -7*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 69* Day 71* ～ Day 137* Day 139* ～ Day 248* Day 250* ～ Day 263* Day 265* ～ Day 281* Day 283* ～ Day 284* Day 286* ～ Day 294* Day 295* ～ Day 301* Day 456* ～ Day 505* Day 508* ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 **フレアアップ時投与** Day 302* ～ Day 329* Day 330* ～ Day 369* Day 371* ～ Day 371* Day 372* ～ Day 389* Day 391* ～ Day 399* Day 400* ～ Day 455*
本剤投与中断：	PVO-1A-301 試験に対する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。
試験完了：	本剤最終投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。14 歳未満の被験者に関する治験実施計画書改訂第 5 版に従い、 **Day 1276*** に当該被験者の試験完了となった。

被験者番号 [redacted] は 10歳未満*（同意取得時）男児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 6 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップは認められず、試験期間中に重篤な有害事象である骨端早期閉鎖が報告された。関連既往歴には、斜指症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、短頭（20[redacted]年[redacted]月～）、痙攣発作（20[redacted]年[redacted]月）、脊髄核磁気共鳴画像異常（20[redacted]年～）、動物アレルギー（20[redacted]年[redacted]月～）、足変形（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）があった。本剤初回投与は 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には、セチリジン塩酸塩（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、クロルフェニラミンマレイン酸塩（20[redacted]年～）、パラセタモール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）があった。

フレアアップ時投与には、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 [redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大な状態

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**左脛骨近位内側半骨端線の早期閉鎖及び大腿骨遠位骨端線の部分閉鎖の疑い／骨端早期閉鎖**
重症度：	中等度
治験責任医師による因果関係：	おそらくあり
重篤な有害事象発現日：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 [1]
発現までの期間（Day）：	Day 581

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 4 mg 1 日 1 回の連続投与期間中であった。

ベースライン時の cumulative analogue joint involvement scale（CAJIS）スコアは 1（機能的に強直している／完全に障害されている：なし。部分的に障害されている：頚部。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動には介助不要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day -7*）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、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].92 歳時の骨年齢は 12.5 歳、身長は 148.4 cm（Z スコア=2.42）、体重は 35.6 kg（Z スコア=1.20）、膝高は 46.5 cm であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day -7*）に施行された全身コンピュータ断層撮影（WBCT）スキャンにて右大腿骨長 39.75 cm、左大腿骨長 40.89 cm、右脛骨長 31.45 cm、左脛骨長 32.09 cm であった。当該被験者は思春期前であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 174）に施行された Month 6 の評価にて、CAJIS スコアは 1（機能的に強直している／完全に障害されている：なし。部分的に障害されている：頚部。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 174）に施行された Month 6 の手／手首／膝 X 線にて、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].41 歳時の骨年齢は 12.5 歳、身長は 151.0 cm（Z スコア=2.35）、体重は 39.4 kg（Z スコア=1.36）、膝高は 47.5 cm であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 174）に施行された WBCT にて右大腿骨長 40.985 cm、左大腿骨長 41.445 cm、右脛骨長 32.685 cm、左脛骨長 33.82 cm であった。当該被験者は思春期前のままであった。

Day 346*　に施行された Month 12 の評価にて、CAJIS スコアは 2（機能的に強直している／完全に障害されている：なし。部分的に障害されている：頚部、左肘。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、　Day 316*　に施行された Month 12 の手／手首／膝 X 線にて、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。　Day 316*　、Month 12 の骨年齢は 12.5 歳であった。　Day 346*　の Month 12 の評価にて、暦年齢 [redacted].88 歳で、身長は 154.5 cm（Z スコア=2.45）、体重は 40.4 kg（Z スコア=1.19）、膝高は 49 cm であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 346）に施行された Month 12 の WBCT にて、右大腿骨長 41.385 cm、左大腿骨長 42.92 cm、右脛骨長

33.975 cm、左脛骨長 34.515 cm であった。当該被験者は思春期前のままであった。

Day 527*　　に施行された Month 18 の評価にて、CAJIS スコアは 4（機能的に強直している／完全に障害されている：左肘。部分的に障害されている：頚部、左肩。）であった。当該被験者は歩行し、車椅子を使用し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 526）に施行された Month 18 の手／手首／膝 X 線にて、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、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■.37 歳時の骨年齢は 12.5 歳であった。　　Day 527*　　に施行された Month 18 の成長評価にて、身長 156.4 cm（Z スコア=2.30）、体重 43.8 kg（Z スコア=1.28）、膝高 49.7 cm であった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 526）に施行された Month 18 の WBCT にて右大腿骨長 42.64 cm、左大腿骨長 43.36 cm、右脛骨長 34.71 cm、左脛骨長 35.585 cm であった。当該被験者は思春期前のままであった。

新型コロナウイルス感染症による制限により Month 24 の CAJIS スコアは得られなかった。治験実施計画書に規定された Month 24 の手／手首／膝 X 線、身長、体重、骨年齢、膝高は得られなかった。評価時の暦年齢は 1■.45 歳であった。

Month 30 の CAJIS スコアは 2（機能的に強直している／完全に障害されている：左肘。部分的に障害されている：頚部、左肩。）であった。当該被験者は歩行し、車椅子を使用し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 926）に施行された Month 30 の手／手首／膝 X 線にて、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の骨端線は開存、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■.45 歳時の骨年齢は 13 歳、身長は 161.5 cm（Z スコア=2.11）、体重は 56.4 kg（Z スコア=1.72）、膝高はスコア 51.3 cm であった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 926）に施行された WBCT にて右大腿骨長 43.895 cm、左大腿骨長 44.845 cm、右脛骨長 36.535 cm、左脛骨長 37.335 cm であった。当該被験者は思春期前のままであった。

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の報告を受けた治験責任医師により、全ての画像及び臨床データが再評価され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 581）に左膝の磁気共鳴画像（MRI）検査が手配された。治験実施医療機関による MRI 評価にて、左脛骨骨端線閉鎖の疑いが指摘され、完全閉鎖は認められないことが確認された。治験責任医師により、側弯症及び脊柱後弯症は認められなかったことが確認された。当該被験者のタナー分類及び試験前の成長曲線は得られなかった。

Month 36 の CAJIS スコアは 3 であった。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1093）に施行された Month 36 の手／手首／膝 X 線にて、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の骨端線は開存していた。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■.91 歳時の骨年齢は 13 歳、身長は 165.4 cm（Z スコア=2.21、体重は 60.4 kg（Z スコア=1.77）、膝高はスコア 51.6 cm であった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1093）に施行された

WBCT にて右大腿骨長 45.08 cm、左大腿骨長 45.865 cm、右脛骨長 37.86 cm、左脛骨長 39.06 cm であった。

Month 48／試験終了評価（EOS）時、CAJIS スコアは 6 であった。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1282）に施行された Month 48/EOS の手／手首／膝 X 線にて、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。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。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■.43 歳時の骨年齢は 13 歳、身長は 170.9 cm（Z スコア=2.42）、体重は 63.2 kg（Z スコア=1.72）、膝高はスコア 53.7 cm であった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1282）に施行された WBCT にて右大腿骨長 46.41 cm、左大腿骨長 48.21 cm、右脛骨長 39.04 cm、左脛骨長 39.7 cm であった。

ベースライン時及びベースライン後は、20■ 年 ■ 月 ■ 日の WBCT 最終評価を含む全ての評価を通じて 1.5cm（右全長－左全長）（cm）超の脚長差が認められた。

Day 1276*　　、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。

重篤な有害事象である骨端早期閉鎖は、中等度と判定され、データベース固定時点で持続していた。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。PVO-1A-301 試験に対する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。

骨端早期閉鎖の事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬とおそらく関連ありと判定された。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1276）、14 歳未満の被験者に関する治験実施計画書改訂第 5 版に従い、当該被験者の試験完了となった。

＊新薬承認情報提供時に置換

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -42*
本剤投与：	**連続投与** Day 1*　～　Day 511* **フレアアップ時投与** 該当なし
本剤投与中断：	重篤な有害事象である骨端早期閉鎖により、　Day 512*　に本剤投与が中断された。
試験完了：	当該被験者により　Day 625*　に試験参加への同意が撤回された。

被験者番号 [redacted] は 8歳未満*（同意取得時）女児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 4 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 1 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象である骨端早期閉鎖が報告された。その他の関連既往歴はなかった。本剤初回投与は　Day 1*　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、イブプロフェン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、モンテルカスト（20[redacted] 年～）があった。試験参加中の糖質コルチコイド投与はなかった。

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大な状態

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**右大腿骨遠位骨端線の早期閉鎖の疑い／骨端早期閉鎖**
重症度：	中等度
治験責任医師による因果関係：	おそらくあり
重篤な有害事象発現日：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 [1]
発現までの期間（Day）	Day 516

[1] 重篤な有害事象発現は、直近の本剤 2.5 mg 1 日 1 回連続投与から 5 日後の本剤投与中断中であった。

ベースライン時の cumulative analogue joint involvement scale（CAJIS）スコアは 1（機能的に強直している／完全に障害されている：なし。部分的に障害されている：頚部。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動には介助不要と報告された。

治験実施計画書に規定され、　Day -21*　に施行されたスクリーニング時の手／手首／膝 X 線にて、大腿骨遠位に硬化及び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].03 歳時の骨年齢は 5 歳、身長は 110.5 cm（Z スコア=0.64）、体重は 18 kg（Z スコア=-0.02）、膝高は 32.1 cm であった。　Day -21*　に施行された全身コンピュータ断層撮影（WBCT）にて右大腿骨長 27.25 cm、左大腿骨長 26.82 cm、右脛骨長 20.34 cm、左脛骨長 20.74 cm であった。当該被験者は初経前であった。

Month 6 の CAJIS スコアは 0（障害なし）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動には介助不要と報告された。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 184）に施行された治験実施計画書に規定された Month 6 の手／手首／膝 X 線にて、大腿骨遠位に高吸収の骨端線及び硬化、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 ■.59 歳時の骨年齢は 5.75 歳、身長は 113.6 cm（Z スコア=0.39）、体重は 19.4 kg（Z スコア=0.07）、膝高は 33 cm であった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 184）に施行された WBCT にて右大腿骨長 28.095 cm、左大腿骨長 27.97 cm、右脛骨長 21.915 cm、左脛骨長 22.22 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。

Month 12 の CAJIS スコアは 1（機能的に強直している／完全に障害されている：なし。部分的に障害されている：頚部。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動には介助不要と報告された。

治験実施計画書に規定された、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 352）に施行された Month 12 の手／手首／膝 X 線にて、大腿骨遠位に硬化、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 ■.05 歳時の骨年齢は 6.83 歳、身長は 116 cm（Z スコア=0.19）、体重は 19.8 kg（Z スコア=-0.18）、膝高は 34.1 cm であった。　Day 352*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 29.38 cm、左大腿骨長 29.115 cm、右脛骨長 22.745 cm、左脛骨長 23.185 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。

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 Month 12 の右膝 X 線検査が評価され、某日、放射線科医により　Day 516*　に右大腿骨遠位骨端線の早期閉鎖の疑いが示されていることが報告された。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 495）に施行された規定外来院時の手／手首／膝 X 線にて尺骨遠位、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、脛骨近位及び大腿骨遠位の骨端線は開存していた。骨年齢は 7.83 歳であった。CAJIS スコア、暦年齢、身長、膝高、体重、大腿骨長、脛骨長は得られなかった。

治験責任医師により、タナー分類は 1 であり、側弯症及び脊柱後弯症は認められず、試験前の成長曲線は得られなかったことが確認された。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 625）に施行された Month 24 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位、尺骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線の開存が認められた。骨年齢は 7.83 歳であった。同日の成長評価にて膝高 36 cm、身長 120.5 cm（Z スコア=0.07）、体重 21.8 kg（Z スコア=-0.18）が認められた。CAJIS スコア、暦年齢、大腿骨長、脛骨長は得られなかった。

Day 352*　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。

Day 625*　、最終の X 線画像による評価にて、生理学的範囲を下回る PCS の大腿骨遠位外側角 77.34（ベースラインからの変化量：-4.26）が認められた（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）。

重篤な有害事象である骨端早期閉鎖は、中等度と判定され、データベース固定時点で持続していた。　　Day 512*　　、本事象により本剤投与が中断された（右手首 X 線所見が認められる前に、安全性に関する問題が報告されたことによる、自由意志による投与中止）。

重篤な有害事象である骨端早期閉鎖は、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。治験依頼者は、重篤な有害事象である骨端早期閉鎖を治験薬と関連があるかもしれないと判定した。

20■年■月■日（Day 625）、被験者による同意撤回により、当該被験者の永続的な試験中止となった。

＊新薬承認情報提供時に置換

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -1*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 9* **フレアアップ時投与** Day 10* ～ Day 45* Day 46* ～ Day 48* Day 49* ～ Day 60* Day 61* ～ Day 88* Day 89* ～ Day 91* Day 92* ～ Day 121* Day 122* ～ Day 130* Day 131* ～ Day 136* Day 137* ～ Day 171* Day 172* ～ Day 195* Day 196* ～ Day 205* Day 206* ～ Day 219* Day 220* ～ Day 230* Day 232* ～ Day 242* Day 244* ～ Day 268* Day 270* ～ Day 285* Day 286* ～ Day 294* Day 296* ～ Day 312* Day 313* ～ Day 326* Day 328* ～ Day 360* Day 362* ～ Day 378* Day 379* ～ Day 386* Day 387* ～ Day 401* Day 402* ～ Day 405* Day 407* ～ Day 418* Day 420* ～ Day 434* Day 436* ～ Day 455*
試験完了：	当該被験者の本剤最終投与は Day 455* であった。本事象により、 Day 457* に当該被験者の永続的な試験中止となった。

被験者番号 [redacted] は 10歳未満* （同意取得時）男児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は生後 18 ヵ月時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 5 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象である骨端早期閉鎖が報告された。その他の関連既往歴はなかった。当該被験者の本剤初回投与は Day 1* 、本事象による投与中断は Day 456* であった。当該被験者の本事象による永続的な試験中止は Day 457* であった。FOP の自然経過試験への登録歴があった。

＊新薬承認情報提供時に置換

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、ピロキシカム及びパラセタモール（20■年■月■日～）、ヒドロコルチゾン（20■年■月■日～）、セチリジン（20■年■月■日～）があった。

フレアアップ時投与には、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■■■■■、重篤な有害事象：試験中止に至った有害事象、その他の医学的に重大な状態

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**膝骨端線の早期部分閉鎖の疑い（大腿骨遠位、脛骨近位、橈骨遠位）／骨端早期閉鎖**
重症度：	軽度
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：	20■年■月■日[1]
発現までの期間（Day）：	Day 171

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 12.5 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与期間中であった。

ベースライン時の cumulative analogue joint involvement scale（CAJIS）スコアは 7（機能的に強直している／完全に障害されている：胸腰椎。部分的に障害されている：頚部、左肩、右肩、左肘、右肘。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、　Day -1*　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、大腿骨及び脛骨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■.01 歳時の骨年齢は 10 歳、身長は 119.4 cm（Z スコア=-0.46）、体重は 23.9 kg（Z スコア=0.23）、膝高は 37.2 cm 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）にて右大腿骨長 35.16 cm、左大腿骨長 31.365 cm、右脛骨長 23.9 cm、左脛骨長 24.05 cm であった。当該被験者は思春期前であった。

Month 6 の CAJIS スコアは 8（機能的に強直している／完全に障害されている：胸腰椎、頚部。部分的に障害されている：左肩、右肩、左肘、右肘。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動には介助不要と報告された。

20■年■月■日（Day 171）に施行された治験実施計画書に規定された Month 6 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨及び脛骨の隣接する成長骨の硬化、並びに橈骨、大腿骨及び脛骨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部分閉鎖が認められた。暦年齢■.48 歳時の骨年齢は 11 歳、身長は 119.4 cm（Z スコア=-0.97）、体重は 23.1 kg（Z スコア=-0.33）、膝高は 37.5 cm であった。　Day 171*　に施行された WBCT にて左大腿骨長 31.93 cm、右脛骨長 23.25 cm、左脛骨長 23.94 cm であった。右大腿骨長の記載はなかった。当該被験者は思春期前のままであった。

Month 12 の CAJIS スコアは 8（機能的に強直している／完全に障害されている：胸腰椎、左肩。部分的に障害されている：頚部、右肩、左肘、右肘。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定された、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 345）に施行された Month 12 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位及び脛骨近位に硬化、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。尺骨遠位骨端線は開存しており、橈骨遠位、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 ■.96 歳時の骨年齢は 11.5 歳、身長は 118 cm（Z スコア=-1.71）、体重は 23.3 kg（Z スコア=-0.52）、膝高は 36.5 cm であった。　Day 345*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 31.665 cm、左大腿骨長 31.645 cm、右脛骨長 23.84 cm、左脛骨長 24.4 cm であった。当該被験者は思春期前のままであった。

Day 457*　、Month 24 の体重は 22.6 kg（Z スコア=-1.09）であった。

Day 345*　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。

Day 345*　、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。

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の報告を受けた治験責任医師により、全ての画像及び臨床データが再評価され、　Day 171*　の X 線にて、隣接する成長骨の硬化及び高吸収の骨端線を特徴とする、大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端線の部分閉鎖の新規発現が指摘されていたと判断された。橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線は開存していた。処置に対する不安により、以後の画像検査への参加が当該被験者により拒否された。側弯症及びタナー分類の評価結果は得られなかったが、治験責任医師により当該被験者が思春期前であることが指摘された。

Day 438*　に撮影された磁気共鳴画像（MRI）にて早期骨端線閉鎖が指摘された。MRI にて撮影された解剖学的部位の記録はなかった。

重篤な有害事象である骨端早期閉鎖は軽度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 345）に回復したが、後遺症（骨端線の早期閉鎖）が認められた。　Day 456*　、この重篤な有害事象により、治験薬投与が中止された。

骨端早期閉鎖の事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、治験薬と関連があるかもしれないと判定された。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 457）、当該被験者の永続的な試験中止となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -9*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 186* Day 187* ～ Day 279* Day 364* ～ Day 455* **フレアアップ時投与** Day 280* ～ Day 306* Day 307* ～ Day 307* Day 308* ～ Day 363*
本剤投与中断：	骨端早期閉鎖の事象により、 Day 456* に本剤投与中断となった。
試験完了：	当該被験者の本剤最終投与は Day 455* であった。14 歳未満の被験者に関する治験実施計画書改訂第 5 版に従い、 Day 1226* に当該被験者の試験完了となった。

被験者番号 [redacted] は 8歳未満* （同意取得時）女児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 1 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップは認められず、試験期間中に重篤な有害事象である骨端早期閉鎖が報告された。関連既往歴には、そう痒症（20[redacted]年[redacted]月～）があった。当該被験者の本剤初回投与は Day 1* 、本事象による投与中断は Day 456* 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なかった。

フレアアップ時投与には、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 [redacted]、重篤な有害事象：顕著な障害・機能不全の永続

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**左橈骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の早期骨端線部分閉鎖／骨端早期閉鎖**
重症度：	軽度
治験責任医師による因果関係：	明らかに関連あり
重篤な有害事象発現日：	Day 334* [1]
発現までの期間（Day）：	Day 334

[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あった。

ベースライン時の cumulative analogue joint involvement scale（CAJIS）スコアは 8（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部。部分的に障害されている：顎、胸腰椎、右肩、左肩、右肘、左肘。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動には介助不要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day -9）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は開存していた。暦年齢 ■.47 歳時の骨年齢は 6.25 歳、身長は 106.8 cm（Z スコア=0.65）、体重は 18.8 kg（Z スコア=0.80）、膝高は 31.8 cm 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）にて右大腿骨長 26.25 cm、左大腿骨長 25.84 cm、左脛骨長 20.705 cm であった。右脛骨長の報告はなかった。当該被験者は初経前であった。

Month 6 の CAJIS スコアは 11（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部。部分的に障害されている：顎、胸腰椎、右肩、左肩、右肘、左肘、右股関節、左股関節、右足首。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動には介助不要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■■ 年 ■ 月 ■■ 日（Day 186）に施行された Month 6 の手／手首／膝 X 線にて、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は開存していた。暦年齢 ■.98 歳時の骨年齢は 6.50 歳、身長は 109.00 cm（Z スコア=0.31）、体重は 19.7 kg（Z スコア=0.65）、膝高は 32.6 cm であった。2019 年 1 月 28 日に施行された WBCT にて右大腿骨長 27.24 cm、左大腿骨長 27.495 cm、右脛骨長 21.455 cm、左脛骨長 21.53 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。

Month 12 の CAJIS スコアは 8（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部。部分的に障害されている：顎、胸腰椎、右肩、左肩、右肘、左肘。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動には介助不要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■■ 年 ■ 月 ■■ 日（Day 334）に施行された Month 12 の手／手首／膝 X 線にて、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は開存していた。暦年齢 ■.39 歳時の骨年齢は 6.83 歳、身長は 109.8 cm（Z スコア=-0.12）、体重は 19.1 kg（Z スコア=0.11）、膝高は 33.3 cm であった。　Day 334*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 28.19 cm、左大腿骨長 28.48 cm、右脛骨長 22.125 cm、左脛骨長 22.16 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。

治験実施計画書に規定された Month 12 の X 線（　Day 334*　）にて膝に軽度の変化が認められたが、早期骨端線閉鎖の徴候とは判断されなかったこと、また、当該患者の本剤投与及び追跡調査の継続が決定されたことが治験責任医師により報告された。Month 15 の来院時、治験実施計画書に規定された Month 12 の X 線画像が再評価され、閉鎖を示すものであると判断された。当該被験者の投与が中断された。

Month 18 の CAJIS スコアは 8（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部。部分的に障害されている：顎、胸腰椎、右肩、左肩、右肘、左肘。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動には介助不要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■■ 年 ■ 月 ■■ 日（Day 543）に施行された Month 18 の手／手首／膝 X 線にて、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の部分閉鎖が認められた。暦年齢 ■.96 歳時の骨年齢は 7.33 歳、身長は 112.6 cm（Z スコア=-0.36）、体重は 19.6 kg（Z スコア=-0.18）、膝高は 33.5 cm であった。　Day 543*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 28.55 cm、左大腿骨

長 28.33 cm、右脛骨長 22.73 cm、左脛骨長 22.2 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。

治験実施計画書に規定された、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1226）に施行された非投与 Y2 時の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位及び尺骨遠位の骨端線の開存、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 ■.83 歳時の骨年齢は 8.83 歳であった。　Day 1226*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 28.85 cm、左大腿骨長 28.905 cm、右脛骨長 22.83 cm、左脛骨長 22.4 cm であった。CAJIS スコア、身長、体重、膝高などの他のパラメータは得られなかった。

Day 1226*　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。

Day 1226*　、最終の 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。

Month 12 の X 線にて膝に軽度の変化が認められたが、早期骨端線閉鎖の徴候とは判断されなかったこと、また、追跡調査を伴う本剤投与の継続が決定されたことが治験責任医師により報告された。　Day 455*　（■■■■■、Month 15 来院時）、Month 12 の X 線画像の再評価時、治験責任医師により早期閉鎖を示すものであると判断された。タナー分類は施行されず、治験実施医療機関の放射線科医による評価及び試験前の成長曲線は得られなかった。

重篤な有害事象である骨端早期閉鎖は、軽度と判定され、データベース固定時点で持続していた。

Day 456*　（■■■■■）、重篤な有害事象（左橈骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の早期骨端線部分閉鎖）により治験薬投与が中断された。

骨端早期閉鎖の事象は、治験責任医師により、治験薬と明らかに関連ありと判定された。治験依頼者は、骨端早期閉鎖の事象を治験薬と関連ありと判定した。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1226）、14 歳未満の被験者に関する治験実施計画書改訂第 5 版に従い、当該被験者の試験完了となった。

＊新薬承認情報提供時に置換

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約

同意取得：	Day 1*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 27* Day 180* ～ Day 265* Day 350* ～ Day 375* Day 420* ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 **フレアアップ時投与** Day 28* ～ Day 41* Day 42* ～ Day 55* Day 56* ～ Day 95* Day 96* ～ Day 102* Day 103* ～ Day 123* Day 124* ～ Day 179* Day 266* ～ Day 266* Day 267* ～ Day 293* Day 294* ～ Day 349*
本剤投与中断：	Day 376* ～ Day 419* に本剤投与が中断された。また、14 歳未満の被験者に関する PVO-1A-301 試験に対する部分的クリニカルホールドにより、2019 年 12 月 6 日から中断された。当該被験者の試験は本剤投与なく継続された。
試験完了：	14 歳未満の被験者に関する治験実施計画書改訂第 5 版に従い、 Day 1261* に当該被験者の試験完了となった。

被験者番号 [redacted] は 8歳未満*（同意取得時）女児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 2 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 2 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象である骨端早期閉鎖が報告された。関連既往歴には、肺炎（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）があった。当該被験者の本剤初回投与は Day 1* 、投与中断は Day 376* ～ Day 419* であった。 Day 420* 、1.5 mg 1 日 1 回に減量の上、連続投与が再開された。PVO-1A-301 試験に対する部分的クリニカルホールドにより、2019 年 12 月 6 日に 2 回目の本剤投与中断となった。

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、モンテルカスト（20[redacted]年[redacted]月～）があった。

フレアアップ時投与には、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 [redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大な状態

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**骨端線完全閉鎖（橈骨遠位及び膝）／骨端早期閉鎖**
重症度：	中等度
治験責任医師による因果関係：	おそらくあり
重篤な有害事象発現日：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 [1]
発現までの期間（Day）	Day 372

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 3 mg 1 日 1 回の連続投与期間中であった。

ベースライン時の cumulative analogue joint involvement scale（CAJIS）スコアは 8（機能的に強直している／完全に障害されている：胸腰椎。部分的に障害されている：頚部、右肩、左肩、左肘、右股関節、左股関節が影響を受けている。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動には介助不要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 01）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。膝及び手首の骨端線は開存していた。暦年齢 [redacted].29 歳時の骨年齢は 6 歳、身長は 120.1 cm（Z スコア=-0.58）、体重は 21.5 kg（Z スコア=-0.59）、膝高は 35.1 cm 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）にて右大腿骨長 31.33 cm、左大腿骨長 30.9 cm、右脛骨長 24.42 cm、左脛骨長 24.64 cm であった。当該被験者は初経前であった。

Month 6 の CAJIS スコアは 8（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部、胸腰椎。部分的に障害されている：右肩、左肩、左肘、左股関節。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 166）に施行された Month 6 の手／手首／膝 X 線にて脛骨近位、橈骨、尺骨及び大腿骨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、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 [redacted].74 歳時の骨年齢は 6.83 歳、身長は 118.2 cm（Z スコア=-1.42）、体重は 21 kg（Z スコア=-1.10）、膝高は 38 cm であった Day 166* に施行された WBCT にて右大腿骨長 31.475 cm、左大腿骨長 31.38 cm、右脛骨長 24.475 cm、左脛骨長 24.93 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。

Day 216* 、膝 X 線にて認められた変化が治験薬によるものであったこと、また、当該被験者が、可動性の維持、フレアアップの予防又は重症度軽減など、ある程度のベネフィットを得ていた可能性があるため、継続的な骨の安全性監視を続けながら当該被験者の本剤投与を継続することを結論付けるための所見が、当時は不十分であったという治験責任医師の提言にデータモニタリング委員会が同意した。

骨髄浮腫の評価目的の磁気共鳴画像（MRI）による追加の追跡調査が提言された。非罹患関節における骨髄浮腫の存在は、X 線にてみられる変化が全身性薬剤の影響によるものか、基礎疾患のフレアアップによるものであるかの判断に役立つ可能性がある。また、両手首及び両膝の骨端の X 線も提言された。

Day 260*　に左右の膝の磁気共鳴画像検査が施行されたところ、骨端線の開存が指摘され、当該被験者の年齢で予測されるよりも中央部の厚さが薄かった。両側の大腿骨及び脛骨に成長停止線がみられた。骨髄信号は認められず、治験実施医療機関による放射線学的評価は、MRI は正常範囲内であるというものであった。左右の手首及び膝の X 線の治験実施医療機関による放射線学的評価により、成長停止線、右脛骨骨幹端内側の外骨腫が指摘され、Day 166*　の画像と比較して変化はなかった。

Month 12 の CAJIS スコアは 6（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部、胸腰椎。部分的に障害されている：右肩、左肩。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動には介助不要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 372）に施行された Month 12 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨、大腿骨遠位及び脛骨近位の高吸収の骨端線が認められ、尺骨遠位骨幹端の摩耗がみられた。橈骨遠位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の閉鎖が認められた。暦年齢 ■.30 歳時の骨年齢は 8.83 歳、身長は 119.8 cm（Z スコア=-1.65）、体重は 24.4 kg（Z スコア=-0.51）、膝高は 38.3 cm であった。Day 372*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 31.77 cm、左大腿骨長 34.415 cm、右脛骨長 24.535 cm、左脛骨長 24.765 cm であった。当該被験者は初経前のままであった。

治験実施計画書に規定された X 線の Day 372*　の治験実施医療機関による評価にて、長管骨の成長停止線及び前回の画像との比較での骨端軟骨の高さの顕著な低下が指摘された。骨年齢は 8 歳 10 ヵ月相当であった。以前の Day 1*　及び Day 166*　の X 線画像と比較して、四肢の骨端線は徐々に閉鎖していたが、骨盤の骨端線は開存したたままであった。

Month 18 の CAJIS スコアは 6（機能的に強直している／完全に障害されている：頚部、胸腰椎。部分的に障害されている：右肩、左肩。）であった。当該被験者は歩行し、日常生活活動にある程度の介助要と報告された。

治験実施計画書に規定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 540）に施行された Month 18 の手／手首／膝 X 線にて、橈骨遠位、大腿骨遠位及び脛骨近位の高吸収の骨端線が認められ、尺骨遠位骨幹端の摩耗がみられた。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の骨端線の閉鎖が認められた。暦年齢 ■.76 歳時の骨年齢は 8.83 歳、身長は 122.1 cm（Z スコア=-1.63）、体重は 23.4 kg（Z スコア=-1.12）、膝高は 38.6 cm であった。Day 540*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 31.54 cm、左大腿骨長 31.47 cm、右脛骨長 25 cm、左脛骨長 24.955 cm であった。

Day 540*　、両肩、左手首、両肘及び両股関節の X 線が施行された。これらの X 線の治験実施医療機関による評価にて、Day 372*　の X 線と比較して、尺骨遠位の辺縁の不整及び硬化の増大が指摘され、脛骨近位に同様の変化がみられた。骨年齢は 8 歳 10 ヵ月～10 歳であり、

Day 372*　以降の画像にて、長管骨の成長停止線に変化は認められなかった。側弯症及び脊柱後弯症の既往歴はなく、タナー分類 I であることが治験責任医師により指摘された。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 621）の規定外来院時の CAJIS スコアは 6 であった。

治験実施計画書に規定された、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 621）に施行された規定外来院時の手／手首／膝 X 線にて、尺骨遠位の開存が認められ、大腿骨遠位／脛骨近位は評価不能であった。骨年齢は 8 歳であった。WBCT による大腿骨長及び脛骨長の測定値、身長、体重、暦年齢、膝高は得られなかった。

Month 24 の CAJIS スコアは 6 であった。

Month 30 の CAJIS スコアは 6 であった。

Month 24 及び Month 30 の評価時点で、骨端異常データ、骨端線閉鎖データ、WBCT による大腿骨長及び脛骨長の測定値、身長、体重、骨年齢、暦年齢、膝高は得られなかった。

Month 48 の CAJIS は 5 であった。

治験実施計画書に規定された、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1261）に施行された Month 48 の手／手首／膝 X 線にて、手首（尺骨遠位）に骨幹端の摩耗、膝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■.74 歳時の骨年齢は 12 歳、身長は 131.5 cm（Z スコア=-1.53）、体重は 31.5 kg（Z スコア=-0.73）、膝高は 40 cm であった。　Day 1261*　に施行された WBCT にて右大腿骨長 32.13 cm、左大腿骨長 31.985 cm、右脛骨長 25.21 cm、左脛骨長 25.235 cm であった。

Day 1261*　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。

Day 1261*　、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。

重篤な有害事象である骨端早期閉鎖は、　Day 372*　に施行された X 線にて確認され、中等度と判定され　Day 540*　に回復したが、後遺症として骨端線の「完全」閉鎖が認められた。　Day 376*　、この重篤な有害事象により治験薬投与が中断された。　Day 420*　、1.5 mg 1 日 1 回に減量の上、治験薬投与が再開された。2019 年 12 月 6 日、PVO-1A-301 試験に対する部分的クリニカルホールドにより、治験薬投与が再度中断された。

重篤な有害事象である骨端早期閉鎖は、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、別の原因として糖質コルチコイド又はビスホスホネート投与が挙げられた。治験依頼者は、骨端早期閉鎖の事象を治験薬と関連があるかもしれないと判定した。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1261）、14 歳未満の被験者に関する治験実施計画書改訂第 5 版に従い、当該被験者の試験完了となった。

その他の重篤な有害事象

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -39*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 20* Day 133* ～ Day 385* Day 389* ～ Day 701* Day 1276* ～ Day 1323* **フレアアップ時投与** Day 21* ～ Day 49* Day 50* ～ Day 132*
本剤投与中断：	本剤投与中断は Day 702* ～ Day 1275* であった。
試験完了：	当該被験者の試験完了は Day 1447* 、治験薬最終投与は Day 1323* であった。

被験者番号 [redacted] は 10歳以上*（同意取得時）男性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は13歳時であった。本剤投与開始前の12ヵ月間にフレアアップは認められず、試験期間中に重篤な有害事象である伝染病曝露が報告された。関連既往歴には、先天性水腎症（19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年某日）、水腎症修復（19[redacted]年[redacted]月～）、瘢痕（19[redacted]年[redacted]月～）、視力低下（20[redacted]年～）、自閉症スペクトラム障害（20[redacted]年～）、抜歯（20[redacted]年から固定器具と義歯の装着要）、ざ瘡（20[redacted]年～）、右脚ブロック（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、骨粗鬆症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）があった。本剤初回投与は Day 1* 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、セレコキシブ（20[redacted]年～）、バクロフェン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）があった。

さらに、試験参加中に以下の全身性糖質コルチコイドが投与された。

薬剤名	開始日	終了日
Prednisone	Day 20*	Day 23*
Prednisone	Day 61*	Day 64*

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大なもの

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
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 1068* [1]

[1] 重篤な有害事象発現は、直近の本剤5 mg 1日1回連続投与から368日後の本剤投与中断中であった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1068）、COVID-19 感染症への曝露が生じた。当該被験者の父親（検査陽性）、母親及び姉又は妹に COVID-19 が認められた。当該被験者の家族全員に低グレードの発熱が認められた。しかしながら、当該被験者に症状は認められず、検査は施行されなかった。本事象発現中に臨床的に意味のある臨床検査結果異常の報告はなかった。本事象による治療は施行されなかった。

伝染病曝露の事象は軽度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1068）に回復した。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。

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。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1447）、当該被験者の試験完了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -12*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 37* Day 164* ～ Day 263* Day 404* ～ Day 478* Day 480* ～ Day 509* Day 594* ～ Day 610* Day 616* ～ Day 618* Day 620* ～ Day 633* **フレアアップ時投与** Day 38* ～ Day 65* Day 66* ～ Day 67* Day 75* ～ Day 79* Day 80* ～ Day 101* Day 103* ～ Day 107* Day 108* ～ Day 163* Day 264* ～ Day 279* Day 280* ～ Day 291* Day 292* ～ Day 304* Day 305* ～ Day 312* Day 313* ～ Day 346* Day 368* ～ Day 403* Day 510* ～ Day 537* Day 538* ～ Day 593* Day 1026* ～ Day 1040* Day 1041* ～ Day 1046* Day 1047* ～ Day 1049* Day 1051* ～ Day 1053* Day 1054* ～ Day 1063* Day 1131* ～ Day 1141*
本剤投与中断：	本剤投与中断は Day 347* ～ Day 367* 、 Day 634* ～ Day 659* 、 Day 1064* ～ Day 1130*、 Day 1142* ～ Day 1176* であった。
試験完了：	当該被験者の試験完了は Day 1465* であった。

被験者番号 [redacted] は 10歳以上* （同意取得時）男児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 6 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップは認められず、試験期間中に重篤な有害事象であるコロナウイルス感染が報告された。関連既往歴には、瞳孔不同（日付不明）、幽門狭窄（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、幽門形成（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、難聴（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、下痢（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、グルテン過敏症（セリアック病検査陰性、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、精索静脈瘤（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、拘束性肺疾患（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

＊新薬承認情報提供時に置換

～)、先天性漏斗胸（20■ 年 ■月 ■ 日～)、季節性アレルギー（20■ 年 ■月 ■ 日～）があった。本剤の初回投与は Day 1* 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、フルクトース、ラクトバチルス・カゼイ、ラクトバチルス・アシドフィルス、ビフィドバクテリウム・ロンガム、ビフィドバクテリウム・ビフィダム（ Day 39* ～)、イブプロフェン（ Day 44* ～)、タイレノール液剤（ Day 1023* ～)、ビタミン D3（ Day 39* ～)、亜鉛トローチ剤及びエルダーベリー200 mg、亜鉛グルコン酸 7 mg（ Day 38* ～）があった。

さらに、試験参加中に以下の全身性糖質コルチコイドが投与された。

薬剤名	開始日	終了日
Prednisone	Day 37*	Day 40*
Prednisone	Day 79*	Day 82*
Prednisone	Day 263*	Day 266*
Prednisone	Day 506*	Day 509*
Prednisone	Day 1021*	Day 1021*
Prednisone	Day 1131*	Day 1131*

被験者番号 ■■■■■、重篤な有害事象：その他の医学的に重大なもの

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**COVID 陽性（症候性）／コロナウイルス感染**
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 1402* [1]

[1] 重篤な有害事象の発現は直近の本剤 12.5 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与から 261 日後の非投与時であった。

20■ 年 ■月 ■ 日（Day 1402、本剤投与開始から約 4 年後)、COVID-19 検査陽性となった。報告によると、迅速抗原検査にて COVID-19 と診断された。症状は 100°F の発熱及び悪寒であった。20■ 年 ■月 ■ 日（Day 1400、104°F の発熱、全身の筋肉痛、睡眠困難の訴えがあった。対症療法は施行されなかった。

コロナウイルス感染の有害事象は軽度と判定され、20■ 年 ■月 ■ 日（Day 1409）に回復した。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。

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。

20■ 年 ■月 ■ 日（Day 1465)、当該被験者の試験完了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -5*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 132* Day 134* ～ Day 271* Day 288* ～ Day 473* Day 558* ～ Day 655* Day 1094* ～ Day 1127* Day 1391* ～ Day 1450* **フレアアップ時投与** Day 474* ～ Day 504* Day 505* ～ Day 557* Day 1009* ～ Day 1036* Day 1037* ～ Day 1093* Day 1128* ～ Day 1129* Day 1130* ～ Day 1131* Day 1134* ～ Day 1153* Day 1154* ～ Day 1155* Day 1156* ～ Day 1156* Day 1157* ～ Day 1164* Day 1165* ～ Day 1212* Day 1213* ～ Day 1233* Day 1234* ～ Day 1261* Day 1262* ～ Day 1307* Day 1308* ～ Day 1334* Day 1335* ～ Day 1390* Day 1451* ～ Day 1451* Day 1452* ～ Day 1467*
本剤投与中断：	本剤投与中断は Day 272* ～ Day 287* 、[redacted] Day 656* ～ Day 1008* であった。
試験完了：	治験実施計画書に従い、 Day 1467* に当該被験者の試験完了となり、本剤最終投与は同日であった。

被験者番号 [redacted] は 8歳以上* （同意取得時）女性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 13 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 3 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象である伝染病曝露、四肢痛、状態悪化が報告された。関連既往歴には、月経不順、口唇乾燥、疼痛（日付不明）があった。本剤初回投与は Day 1* 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、クロモグリク酸（20[redacted] 年～）、硫酸鉄（20[redacted] 年～）、イブプロフェン（20[redacted] 年～）、Levora（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、オキシコドン（20[redacted] 年～）があった。

さらに、試験参加中に以下の全身性糖質コルチコイドが投与された。

薬剤名	開始日	終了日
Prednisone	Day 474*	Day 477*
Prednisone	Day 883*	Day 886*
Prednisone	Day 1129*	Day 1132*
Prednisone	Day 1183*	Day 1186*

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大なもの

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
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 938* [1]

[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。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 938）、COVID-19 感染症への曝露が生じた。進行中の COVID-19 パンデミック及び本事象の病因を考慮すると、感染者又は汚染物との濃厚接触により本事象の発現が説明される可能性がある。本事象発現中に臨床的に意味のある臨床検査結果異常の報告はなかった。本事象による治療は施行されなかった。

伝染病曝露の事象は軽度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 938）に回復した。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。

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。

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの 1

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**右下肢痛（フレアアップ関連）悪化／四肢痛**
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 949* [1]
入院日：	Day 949*
退院日：	Day 954*
入院期間：	6 日間

[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。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 917）、自身のベッドのへりにつまずき、膝を床にぶつけた。それ以降、右股関節及び大腿に疼痛が発現した。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 918）、膝のフレアアップが発現した。イブプロフェン及びオキシコドンのフレアアップ時投与が prednisone とともに開始されたが、著明な改善は認められなかった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 949）、四肢痛により入院となった。右股関節及び大腿にコントロール不良の疼痛を呈した。これは、1 ヵ月前の転倒により引き起こされた FOP のフレアアップのほか、神経根障害に伴う二次的なものである可能性が高いと指摘された。既往歴及び診察にて、皮膚／軟部組織感染、筋骨格系感染、大腿骨骨折、骨盤骨折、右下肢の発赤及び腫脹は認められなかった。身体所見にて、右殿筋外側部及び右大腿内側の全体に、触診による軽度の圧痛が認められた。股関節可動域（ROM）に関し、疼痛により屈曲が 3～4 インチと著明に制限されていた。腰椎の磁気共鳴画像（MRI）にて、T10～T11 の椎間板膨隆が認められるも、これが疼痛の主な原因である可能性は低いことが指摘された。当該被験者によると、疼痛は動作時又は長時間の座位時に悪化した。疼痛は右殿部から始まり、下肢後部を下方に放散し、右膝の裏側で終わる電撃痛であると、当該被験者により表現された。安静時の疼痛は 5/10 であり、動作時には 7～8/10 まで増強することがあった。バイタルサインのうち、体温は 36°C、脈拍は 72 回/分、呼吸数は 18 回/分、血圧は 119/69 mmHg、酸素飽和度は 98%であった。

同日、理学療法（PT）検査が施行され、ROM の改善、可動性及び可動域のさらなる低下の予防、並びに疼痛管理の補助目的にて、入院中に PT を週 3 回受ける予定が立てられた。筋痙縮に対してアセトアミノフェン 650 mg、イブプロフェン 600 mg 及びオキシコドン 7.5 mg（6 時間に 1 回）、リドカインパッチ（24 時間に 1 回）、セチリジン 10 mg（1 日 1 回）、ジアゼパム 5 mg（頓用）による治療が施行された。

Day 950*　　、骨盤及び両側股関節の X 線にて、右大腿骨内側下面からの骨の突起物を伴う臼蓋形成不全が認められ、左側では大腿骨頭外側が臼蓋からはみ出し、側弯症がある程度みられた。臨床検査にて、白血球数（WBC）、赤血球数（RBC）、好中球絶対数、好中球数は増加していたが、リンパ球数、血小板数は基準範囲の下限値を下回っていることが明らかとなった（入院期間を通して報告された臨床検査値異常の結果は表 1 参照）。

アセトアミノフェン 1000 mg 及び炭酸カルシウム 1000 mg［20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 951）］、アセトアミノフェン静注（IV）液 1000 mg 及びパミドロン酸 60 mg IV 投与［20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 952）に 1 回］、オキシコドン 5 mg 4 時間に 1 回［20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 952）～］による治療が施行された。また、ヒドロコルチゾン 10 mg 及びコレカルシフェロール 20 µg 1 日 1 回経口投与［20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 953）～］による治療も施行された。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 954）、右膝の ROM が改善するも、右股関節の ROM の改善は限定的で、右股関節に関しては自宅にて管理可能であることが指摘された。同日、退院となった。退院時の薬剤には、経口炭酸カルシウム 500 mg 1 日 2 回、経口コレカルシフェロール 20 µg 1 日 1 回、prednisone 80 mg［漸減投与、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 962）に終了］があった。

四肢痛の事象は軽度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 954）に回復した。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。

四肢痛の事象は、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。

表 1　　被験者番号 [redacted] の臨床検査結果推移

検査日	Day 950*	Day 951*	Day 952*	Day 953*	
検査	**値**	**値**	**値**	**値**	**基準範囲**
好中球絶対数	$12.2\times10^3/\mu L$	$8.5\times10^3/\mu L$	$18.23\times10^3/\mu L$	$7.8\times10^3/\mu L$	$2.50\sim6.00\times10^3/\mu L$
重炭酸塩	--	--	17 mmol/L	17 mmol/L	20～31 mmol/L
カルシウム	--	8.4 mg/dL	8.4 mg/dL	8.5 mg/dL	8.9～10.7 mg/dL
ヘマトクリット	46.6.%	--	46.0%	48.8%	33.0-42.6%
未熟顆粒球数	--	--	$0.25\times10^3/\mu L$	--	$0.00\sim0.09\times10^3/\mu L$
リンパ球数	--	--	--	$0.31\times10^3/\mu L$	$1.03\sim2.18\times10^3/\mu L$
単球数	$1.77\times10^3/\mu L$	$0.99\times10^3/\mu L$	$1.31\times10^3/\mu L$	$0.09\times10^3/\mu L$	$0.18\sim0.94\times10^3/\mu L$
好中球数	$12.2\times10^3/\mu L$	$8.5\times10^3/\mu L$	$18.23\times10^3/\mu L$	$7.80\times10^3/\mu L$	$2.5\sim6.00^3/\mu L$
血小板数	$145\times10^3/\mu L$	--	--	--	$150\sim500\times10^3/\mu L$
WBC	$16.25\times10^3/\mu L$	$11.52\times10^3/\mu L$	--	$17.35\times10^3/\mu L$	$5.8\sim10.3\times10^3/\mu L$
RBC	$5.44\times10^6/\mu L$	--	$5.41\times10^6/\mu L$	$4.97\times10^6/\mu L$	$3.70\sim4.80\times10^6/\mu L$
ヘモグロビン	15.3 g/dL	--	15.2 g/dL	15.4 g/dL	11.2～14.3 g/dL
ブドウ糖	--	--	176 mg/dL	114 mg/dL	60～105 mg/dL
リン	--	--	--	2.82 mg/dL	3.19～5.29 mg/dL
ビタミン D	6.33 ng/mL	7.09 ng/mL	9.31 ng/mL	10.34 ng/mL	30.00～96.00 ng/dL

RBC=赤血球数、WBC=白血球数

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの 2

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**右下肢痛（フレアアップ関連）の悪化／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 999* [1]
入院日：	Day 999*
退院日：	Day 1000*
入院期間：	2 日間

[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。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 981）、右大腿及び右膝の疼痛の悪化症状が発現し、その後、右膝及び右股関節の可動性制限、並びに右大腿の腫脹及び硬化に進展した。オキシコドン、イブプロフェン、アセトアミノフェン、ボルタレンゲルが処方どおりに投与されるも、顕著な改善は認められなかった。同日、右の股関節及び膝の ROM が著明に制限されたため、歩行能力及び他の日常生活の自立能力が影響されたことにより、特別治療が受けられるクリニックの受診となった。オキシコドン 5 mg 1 日 1 回経口投与による治療が施行され、さらなる検査目的にて救急科（ED）に移された。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 999）、状態悪化により入院となった。身体所見にて、右大腿に腫脹、右股関節及び膝に関節痛（動作時に悪化）、右股関節に関節腫脹、筋肉痛（右大腿に孤発し、硬い浮腫を伴う）が認められた。X 線にて、FOP の慢性所見は安定しており、急性期骨折やその他の異常所見はないものの、膝蓋骨が異常に低い位置にあった（膝蓋骨低位）が、その他の点で、膝関節のアライメントは正常であった。

入院中は、オキシコドン 5 mg 4 時間に 1 回頓用投与、アセトアミノフェン 650 mg 6 時間に 1 回経口投与、クロモグリク酸ナトリウム 100 mg/5 mL 1 日 2 回経口投与、ファモチジン 20 mg 1 日 1 回経口投与、硫酸鉄 325 mg 1 日 2 回経口投与、ヒドロコルチゾン 10 mg 1 日 1 回経口投与、イブプロフェン 800 mg 6 時間に 1 回経口投与、モンテルカスト 5 mg 1 日 1 回経口投与による治療が施行された。また、prednisone 100 mg 漸減投与［20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1000）～］による治療も施行された。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1000）、退院となった。

状態悪化の事象は中等度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1000）に回復したが、後遺症［フレアアップ関連の下肢痛の残存（ベースライン時のフレアアップ関連の疼痛に戻った）］が認められた。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。

状態悪化の事象は、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。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1467）、当該被験者の試験完了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -4*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 43* Day 55* ～ Day 55* Day 61* ～ Day 163* Day 165* ～ Day 354* Day 356* ～ Day 472* Day 474* ～ Day 553* Day 1000* ～ Day 1188* Day 1192* ～ Day 1299* Day 1384* ～ Day 1440* **フレアアップ時投与** Day 1300* ～ Day 1308* Day 1313* ～ Day 1327* Day 1328* ～ Day 1348* Day 1349* ～ Day 1383*
本剤投与中断：	PVO-1A-301 試験に対する部分的クリニカルホールドにより、2020 年 1 月 24 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に投与が中断された。
試験完了：	治験薬最終投与は Day 1440* であった。当該被験者の試験完了は Day 1442* であった。

被験者番号 [redacted] は 8歳以上* （同意取得時）女児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 7 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップは認められず、重篤な有害事象であるコロナウイルス感染が報告された。関連既往歴には、伝音難聴、関節可動域低下（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、手首手術（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、膝手術（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、足関節部骨折（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、感覚鈍麻（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、労作性呼吸困難（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、咳嗽（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、骨密度減少（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）があった。 本剤初回投与は Day 1* 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、ヒドロキシジン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月）、ヒドロコルチゾン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、イブプロフェン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、ヒドロコルチゾン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、トリアムシノロン 0.1%（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、モンテルカスト（20[redacted] 年～）があった。

さらに、試験参加中に以下の全身性糖質コルチコイドが投与された。

薬剤名	開始日	終了日
Prednisone	Day 1300*	Day 1303*

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大な状態

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
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 890* [1]

[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。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 890）、COVID-19 検査で陽性となった。症状には、咽喉痛（朝から夕方まで）、下痢、食欲不振（最初の数日間）、疲労があった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 893）、COVID-19 検査陽性と報告されるも、当該被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 895）まで検査結果を知らなかった。自宅での治療には Robitussin 20 mL 1 日 1 回、ビタミン C、Gatorade が含まれた。当該被験者の母親からの通知によると、感染による合併症は認められなかった。追加の臨床検査及び画像検査の結果は得られなかった。

コロナウイルス感染の事象は中等度と判定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 901）に回復した。本事象による治験薬に対する措置は取られなかった。

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。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1442）、当該被験者の試験完了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -15*
本剤投与：	**連続投与**
	Day 1* ～ Day 48*
	Day 50* ～ Day 58*
	Day 60* ～ Day 64*
	Day 66* ～ Day 69*
	Day 71* ～ Day 90*
	Day 92* ～ Day 93*
	Day 95* ～ Day 102*
	Day 104* ～ Day 104*
	Day 106* ～ Day 108*
	Day 110* ～ Day 129*
	Day 131* ～ Day 133*
	Day 141* ～ Day 141*
	Day 144* ～ Day 149*
	Day 151* ～ Day 154*
	Day 156* ～ Day 162*
	Day 165* ～ Day 167*
	Day 205* ～ Day 205*
	Day 207* ～ Day 215*
	Day 217* ～ Day 235*
	Day 237* ～ Day 255*
	Day 257* ～ Day 260*
	Day 262* ～ Day 288*
	Day 290* ～ Day 296*
	Day 298* ～ Day 299*
	Day 301* ～ Day 321*
	Day 323* ～ Day 357*
	フレアアップ時投与
	Day 168* ～ Day 174*
	Day 176* ～ Day 181*
	Day 188* ～ Day 204*
	Day 358* ～ Day 358*
	Day 359* ～ Day 368*
	Day 370* ～ Day 370*
	Day 371* ～ Day 375*
	Day 377* ～ Day 379*
	Day 381* ～ Day 385*
	Day 387* ～ Day 392*
	Day 394* ～ Day 395*
	Day 397* ～ Day 407*
	Day 409* ～ Day 412*

＊新薬承認情報提供時に置換

	Day 414* ～ Day 451*
本剤投与中断：	本剤投与中断は Day 452* ～（中断終了日不明）であった。
試験完了：	当該被験者の試験完了は Day 1285* であった。

被験者番号 [redacted] は 8歳以上*（同意取得時）男児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 6 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 3 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象であるコロナウイルス感染が報告された。関連既往歴には、耳チューブ挿入（20[redacted]～20[redacted] 年）、慢性中耳炎（20[redacted]～20[redacted] 年）、水痘（20[redacted] 年 [redacted] 月）、伝音難聴（20[redacted] 年～）、足骨折異常（20[redacted]～20[redacted] 年）があった。本剤初回投与は Day 1* 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、イブプロフェン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、ビタミン C（20[redacted] 年～）、ビタミン D（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）があった。

さらに、試験参加中に以下の全身性糖質コルチコイドが投与された。

薬剤名	開始日	終了日
Prednisone	Day 168*	Day 171*
Prednisone	Day 358*	Day 361*
Prednisone	Day 644*	Day 647*
Prednisone	Day 750*	Day 753*
Prednisone	Day 1005*	Day 1008*

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大な状態

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：	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 733* [1]

[1] 重篤な有害事象発現は、直近の本剤 7.5 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与から 283 日後の投与中断中であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 733）、コロナウイルス感染が発現した。無症候性であった。COVID-19 検査及び治療は施行されなかった。SARS-CoV-2 に対するワクチンは未接種であった。当該被験者は 14 日間隔離された。さらなる情報の提供はなかった。

コロナウイルス感染の事象は軽度と判定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 747）に回復した。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。消失日は曝露から 14 日後であったと治験責任医師により報告された。

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。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1285）、治験実施計画書に従って当該被験者の試験完了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -14*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 13* Day 120* ～ Day 140* Day 224* ～ Day 303* Day 388* ～ Day 418* **フレアアップ時投与** Day 14* ～ Day 63* Day 64* ～ Day 119* Day 141* ～ Day 165* Day 199* ～ Day 223* Day 304* ～ Day 331* Day 332* ～ Day 387* Day 419* ～ Day 448* Day 449* ～ Day 491*
本剤投与中断：	治験依頼者による PVO-1A-301 試験の治験実施計画書改訂中の投与中断決定により、本剤投与が Day 166* ～Day 198* 、 Day 492* ～ Day 499* に中断された。
試験完了：	当該被験者の治験薬最終投与は Day 491* 、永続的な試験中止は Day 576* であった。

被験者番号 [redacted] は 10歳以上* （同意取得時）男性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 13 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 10 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象である貧血が報告された。関連既往歴には、節足動物刺傷アレルギー（20[redacted] 年～）、頭蓋骨骨折（20[redacted] 年）、運動誘発喘息（20[redacted]～20[redacted] 年）、四肢損傷（左母指、20[redacted] 年）、虫垂切除（日付不明）、頭痛（20[redacted] 年～）、不眠症（20[redacted] 年～）があった。当該被験者の本剤初回投与は Day 1* 、本事象による投与中断は Day 166* ～ Day 198* 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には、ムピロシン（20[redacted] 年～）、プロバイオティクス（その他詳細不明、20[redacted] 年～）、ヒドロキシジン（20[redacted] 年～）、メロキシカム（20[redacted] 年～）、アミトリプチリン（20[redacted] 年～）、次亜塩素酸ナトリウム（20[redacted] 年～20[redacted] 年 [redacted] 月）、濃厚赤血球（20[redacted] 年～）、フルオシノニド（20[redacted] 年～）、ヒドロコルチゾン（20[redacted] 年～）、トリアムシノロン（20[redacted] 年～）、マクロゴール（20[redacted] 年 [redacted] 月～）、オメプラゾール（20[redacted] 年～）、スクラルファート（20[redacted] 年～）、ジメチコン（20[redacted] 年～）、その他の皮膚軟化剤及び保護剤（ワセリン及びワセリン口唇治療、20[redacted] 年～）、軟パラフィン及び油脂製品（Aquaphor、20[redacted] 年～）、メラトニン（20[redacted] 年～）、硫酸鉄（20[redacted] 年～）、酸化鉄（20[redacted] 年～）、バクロフェン（20[redacted] 年～）、カンナビジオール（20[redacted] 年～）、パラセタモール（20[redacted] 年～）、Vanicream（20[redacted] 年～）、モンテルカスト（20[redacted] 年

＊新薬承認情報提供時に置換

～)、UV 保護剤（日焼け止め、20■ 年～)、バイオティーン（20■ 年～)、口腔の局所治療目的のその他の薬剤（口腔トローチ、不明)、イブプロフェン（20■ 年～)、ペクチン（20■ 年～)、詳細不明のハーブ薬及び伝統薬（ウコン、20■ 年～）があった。

さらに、試験参加中に以下の全身性糖質コルチコイドが投与された。

薬剤名	開始日	終了日
Prednisone	Day 13*	Day 16*
Prednisone	Day 141*	Day 144*

被験者番号 ■■■■■、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの

施行された併用療法又は追加治療

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**貧血／貧血**
重症度：	中等度
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 163* [1]
入院日：	Day 166*
退院日：	Day 170*
入院期間：	5 日間

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 20 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与期間中であった。

Month 5* 、極度の疲労の訴えがあり、過去 6 ヵ月間にわたり月に 1 回、約 5 日間持続する悪心、腹痛及び倦怠感が発現していた。当該被験者によると、症状が過去 2 週間で悪化し、体重減少及び蒼白が発現した。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 143）に採取した検体の血液学的検査値は、基準範囲の下限を下回ったリンパ球数、リンパ球絶対数及び平均赤血球ヘモグロビン（MCH）を除き、ほとんどが基準範囲の下限値であった（臨床検査結果は表 2 参照)。 Day 163* に採取された血液学的検査用検体にて貧血が指摘され、白血球数（WBC)、赤血球数（RBC)、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積（MCV)、MCH、赤血球分布幅（RDW)、好中球絶対数、リンパ球絶対数が基準範囲の下限未満であった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 166)、症状及び頻脈が認められ、かかりつけ医が同院の集中治療室（ICU）に入室させた。同日に施行された心エコーにて、臨床的に意味のある所見を得るに至らなかった。溶血の徴候は認められず、黒色便及び血便は否定された。血液塗抹標本から、赤血球染色不同症及び小赤血球症が示唆された。パルボウイルス B-19、エプスタイン・バーウイルス、サイトメガロウイルス検査は陰性であった。便グアヤック試験（2 回施行）は陰性であった。H.ピロリ及びセリアック病は検査陰性であった。非ステロイド性抗炎症薬の長期使用下での消化管出血の疑いにより消化器専門医による診察となったが、内視鏡検査は FOP のフレアアップの誘発リスクがあるため施行されなかった。抑制に至った未同定のウイルス感染による鉄欠乏と考えられた。補足情報やその他の検査結果は得られなかった。

20■年■月■日（Day 166）、濃厚赤血球 1 単位及び含糖酸化鉄 100 mg が静脈内投与された。20■年■月■日（Day 166）～20■年■月■日（Day 170）、硫酸鉄 324 mg 1 日 2 回経口投与、オメプラゾール 40 mg 1 日 1 回経口投与、スクラルファート 1 g 1 日 4 回による治療が施行された。経口マクロゴール 1 包［20■年■月■日（Day 170）～］が処方され、現在、投与継続中である。

20■年■月■日（Day 166）、本剤投与が中断された。20■年■月■日（Day 199）、首席治験医師とかかりつけ医の合意を経て、本剤投与が再開された。再投与により事象は再発しなかった。

貧血の事象は中等度と判定され、20■年■月■日（Day 170）に回復したが、後遺症として貧血の持続が認められた。

貧血の事象は、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、貧血の事象を治験薬とおそらく関連なしと判定し、考えられる別の原因として、基礎疾患、ウイルス抑制、間欠性の慢性出血／消化性潰瘍、慢性疾患に伴う貧血を挙げた。

20■年■月■■日（Day 576）、当該被験者の永続的な試験中止となった。

表 2　被験者番号 ■■■■■ の臨床検査結果推移

検査日	Day 143*	Day 163*	Day 166*	Day 168*	Day 169*	Day 170*	Day 179*	Day 226*
検査	**値（RR[1]）**	**値（RR[1]）**	**値（RR[1]）**	**値（RR[1]）**	**値（RR[1]）**	**値（RR[1]）**	**値（RR[1]）**	**値（RR[1]）**
ヘモグロビン	11.5 g/dL (11-14.5)	7.8 g/dL	7.2 g/dL (13.5-18)	8.1 g/dL	7.8 g/dL	8.0 g/dL	10.0 g/dL	11.7 g/dL (11-14.5)
ヘマトクリット	36.4% (33.9-43.5)	25%	23.2% (40-52)	25.9%	26.4%	25.8%	31% (33.9-43.5)	36.5% (33.9-43.5)
MCV	78 fL (76.7-89.2)	78.0 fL	74 fL (80～100 fL)	75 fL	75 fL	--	72.5 (76.7-89.2)	71.1 fL (76.7-89.2)
MCH	24.8 pg (25.2-30.2)	23.7	22.9 pg (27-33)	23.3 pg	23.1 pg	22.9 pg	23.2 pg (25.2-30.2)	22.7 (25.2-30.2)
MCHC	31.8 g/dL (31.8-34.8)	--	--	--	30.7	--	32.2 (31.8-34.8)	32.0 (31.8-34.8)
MPV	11 fL (10-12)	--	--	--	--	--	--	--
血小板数	299 K/mm^3 (159-353)	--	218 K/mm^3 (150-400)	--	--	--	284 K/mm^3 (159-353)	244 K/mm^3 (159-353)
WBC 数	6.4 K/mm^3 (3.8-9.8)	2.6 K/μL	2.8 K/μL (4.5-13.5)	3.3 K/μL	3.4 K/μL	3.8 K/μL	3.3 K/mm^3 (3.8-9.8)	3.3 K/mm^3 (3.8-9.8)
RBC 数	4.66×10^6/mm^3 (4.03-5.9)	3.29 M/μL	3.15 M/μL (4.4-6.0)	3.47 M/μL	3.38 M/μL	3.49 M/μL	4.28×10^6/mm^3 (4.03-5.9)	5.14×10^6/mm^3 (4.03-5.9)
好中球	86.7% (30-70)	--	--	--	--	--	52.5 (30-70)	53.6% (30-70)
好中球絶対数	5.6 K/mm^3 (1.8-8)	1.352 K/μL	1.7 K/μL (2.2-9.6)	1.5 K/μL	1.5 K/μL	2.0 K/μL	1.7 K/mm^3 (1.8-8)	1.8 K/mm^3 (1.8-8)
リンパ球数	9.6%	--	--	--	--	--	37.2%	37%

検査日	Day 143*	Day 163*	Day 166*	Day 168*	Day 169*	Day 170*	Day 179*	Day 226*
検査	値 (RR[1])	値 (RR[1])	値 (RR[1])	値 (RR[1])	値 (RR[1])	値 (RR[1])	値 (RR[1])	値 (RR[1])
	(21-51)							(21-51)
リンパ球絶対数	0.6 K/mm^3 (1.2-5.2)	--	K/µL (1.2 - 6.2)	--	--	--	1.2 K/mm^3 (1.2-5.2)	1.2 K/mm^3 (1.2-5.2)
単球数	3.4% (2-8)	--	--	--	--	--	9.2% (2-8)	6.7% (2-8)
単球絶対数	0.2 K/mm^3 (0.2-1.1)	--	--	--	--	--	0.3 K/mm^3 (0.2-1.1)	0.2 K/mm^3 (0.2-1.1)
グロブリン	2.9 g/dL	--	--	--	--	--	2.4 g/dL	--
RDW	--	13.5	13.3	--	--	14.6	--	--
カルシウム	--	--	8.8 mg/dL (9-10.7)	--	--	--	--	--
アルブミン	--	--	3.7 g/dL (3.8-5.6)	--	--	--	--	--
ALP	--	--	96 U/L (98-317)	--	--	--	--	--
フェリチン	--	--	2 ng/mL (20-155)	--	--	--	--	--
全鉄	--	--	14 µg/dL (20 – 100)	--	--	--	--	--
網状赤血球数	--	--	0.9%	--	--	--	--	--

[1]RR の記載がなかった場合は記載していない。
ALP=アルカリホスファターゼ、MCH=平均赤血球ヘモグロビン、MCHC=平均赤血球ヘモグロビン濃度、MCV=平均赤血球容積、MPV=平均血小板容積、RBC=赤血球数、RDW=赤血球分布幅、RR=基準範囲、WBC=白血球数

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -21*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 177* Day 263* ～ Day 274* Day 275* ～ Day 372* Day 978* ～ Day 1050* Day 1052* ～ Day 1063* Day 1065* ～ Day 1074* Day 1076* ～ Day 1086* Day 1088* ～ Day 1090* Day 1093* ～ Day 1280* Day 1283* ～ Day 1493* **フレアアップ時投与** Day 178* ～ Day 205* Day 206* ～ Day 262* Day 373* ～ Day 396* Day 398* ～ Day 399* Day 400* ～ Day 400* Day 401* ～ Day 412* Day 413* ～ Day 414* Day 415* ～ Day 442*
本剤投与中断：	蜂巣炎の事象により、本剤投与が Day 443* を中断開始日として、 Day 444* ～ Day 977* に中断された。
試験完了：	当該被験者の試験完了及び治験薬最終投与は Day 1493* であった。

被験者番号 [redacted] は 10歳以上*（同意取得時）男性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 2 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップは認められず、試験期間中に重篤な有害事象である蜂巣炎、尿路性敗血症及び外傷性骨折が報告された。関連既往歴には、鼡径ヘルニア（発現日不明、持続中）、変形性関節症（発現日不明、持続中）、胃食道逆流性疾患（19[redacted]年～）、消化性潰瘍（19[redacted]年）、高血圧（20[redacted]年～）、筋痙縮（20[redacted]年～）、腎結石症（20[redacted]年）、不安（20[redacted]年[redacted]月～）があった。当該被験者の本剤初回投与は Day 1* 、重篤な有害事象である蜂巣炎による投与中断は Day 443* ～Day 577* [redacted]であった。

いずれかの重篤な有害事象発現前の 30 日間に投与された関連併用薬には、オンダンセトロン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、エスシタロプラムシュウ酸塩（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、メトプロロール（20[redacted]年～）、メトプロロール酒石酸塩（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、アロエベラとエンバク／ヒドロコルチゾン／ビタミン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、docusate sodium（開始日不明、継続中）、ミソプロストール（開始日不明、継続中）、オメプラゾール（開始日不明、継続中）、ラニチジン塩酸

塩（開始日不明、継続中）、Aquaphor healing ointment（20■ 年 ■ 月 ■ 日～）、インダパミド（開始日不明、継続中）、cyclobenzaprine（開始日不明、継続中）、Vicodin（20■ 年 ■ 月～）、ガバペンチン（開始日不明、継続中）、アセトアミノフェン（20■ 年 ■ 月 ■ 日～）、Systane Ultra（20■ 年 ■ 月 ■ 日～）、Visine True（20■ 年 ■ 月 ■ 日～）があった。フレアアップ時投与には、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 ■■■■■、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの 1

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**右下肢の蜂巣炎か薬物反応の血管炎／蜂巣炎**
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 442* [1]
入院日：	Day 442*
退院日：	Day 447*
入院期間：	6 日間

[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。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 442）、右上下肢のほぼ全体（足を除く）のかなり重度の発赤、熱感及び圧痛により入院となった。頭痛、悪心及び右腓腹の筋痙縮の症状の訴えもあった。肝機能検査値上昇がみられた。白血球数（WBC）、好中球絶対数、好中球数は増加していたが、リンパ球数、血小板数は基準範囲の下限値を下回っていた（報告された臨床検査の全結果は表 3 参照）。血液培養で 4 日後に増殖は認められなかった。バイタルサインは正常であった。

肝機能検査値は上昇していたが、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 443）の限定的な腹部超音波検査にて、肝エコー輝度は正常で、1.2 cm 及び 1.4 cm の肝嚢胞を 2 個と、腎結石症の既往歴と一致する右腎内のエコー源性病巣が認められた。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 443）、大腿上部の発赤が右鼡径部へある程度拡大し、非常に暗い紫色への皮膚変色をみとめたが、蜂巣炎とは完全に一致しないと思われ、また、治験責任医師により、治験薬への反応が生じている可能性が指摘された。肝機能検査値は上昇したままであった。同日、本剤投与が中止され、この中断により本事象が緩和された。

静注（IV）セフトリアキソン 2 g 24 時間に 1 回（投与期間不明）、IV メチルプレドニゾロン 125 mg 6 時間に 1 回（投与期間不明）投与後に prednisone 100 mg 1 日 1 回［20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 448）～20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 451）］への移行による治療が施行された。また、スルファメトキサゾール／トリメトプリム（Bactrim）960 mg 1 日 2 回［20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 445）～20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 454）］による治療も施行された。

蜂巣炎の事象は重度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 461）に後遺症なく回復した。2019 年 10 月 17 日（Day 443）、治験薬投与が中断された。薬物反応の事象は、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。

表 3　被験者番号 [redacted] の臨床検査結果推移

検査日	Day 442*	Day 443*	Day 447*	基準範囲
検査	値	値	値	
好中球絶対数（K/mm^3）	12.8	--	--	17.-8.5
アルカリホスファターゼ（U/L）	--	215	175	45-103
ALT（U/L）	--	110	--	0-50
AST（U/L）	--	112	--	9-34
BUN（mg/dL）	40	32	28	7-21
クロール（mEq/L）	98	99	--	100-112
クレアチニン（mg/dL）	--	0.8	0.6	0.7-1.4
CRP（mg/dL）	53.6	44	8	0.0-0.9
リンパ球（%）	5.8	--	--	10-41
好中球（%）	87.8	--	--	40-80
血小板数（K/mm^3）	130	--	--	163-439
カリウム（単位の記載なし）	--	3.4	5	記載なし
ナトリウム（mEq/L）	--	--	144	137-149
WBC（K/mm^3）	14.6		8.6	3.4 -10.7

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BUN=血中尿素窒素、CRP=C-反応性蛋白、WBC=白血球数

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの 2

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**尿路感染による敗血症／尿路性敗血症**
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 481* [1]
入院日：	Day 481*
退院日：	Day 484*
入院期間：	4 日間

[1] 重篤な有害事象発現は、直近の本剤 10 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与から 39 日後の投与中断中であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 481）、背部及び上胸部の発疹が発現し、低グレードの発熱（100°F）、悪心、脱力及び右脛の間欠的な痙攣が認められ、尿路感染による敗血症により入院となった。膿尿が認められた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 482）、カリウム値は 3.3 と低く［基準範囲（RR）：3.5～5.1、単位の記載なし］、プロカルシトニン（データの記載なし）と同様に乳酸が上昇していた（2.7、RR：0.5～2.20、単位の記載なし）。白血球数（WBC）は正常であった。尿培養にて、ほぼ全ての

抗菌剤に感受性があるプロテウス・ミラビリス（A）の増殖（50～100,000 コロニー/mL）が認められ、血液培養は陰性であった。

IV 輸液及び抗生物質（内容、用量、投与期間不明）を用いた「敗血症バンドル」による治療が施行された。また、IV バンコマイシン 2000 mg（1 回）、タムスロシン 0.4 mg 1 日 1 回経口投与（投与期間不明）、セフトリアキソン 2 g（1 回）投与後にセフロキシム（用量及び投与期間不明）への切替えによる治療も施行された。入院中に改善がみられ、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 484）に退院となった。

尿路性敗血症の事象は重度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 496）に後遺症なく回復した。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 443）～20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 977）は非投与のままであったため、治験薬に対する措置は取られなかった。

尿路性敗血症の事象は、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。

被験者番号 ■■■■■、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの 3 及びその他の医学的に重大な状態

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**異所性骨の外傷性骨折（右膝）／外傷性骨折**
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 549* [1]
入院日：	Day 549*
退院日：	Day 553*
入院期間：	5 日間

[1] 重篤な有害事象発現は、直近の本剤 10 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与から 107 日後の投与中断中であった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 549）、当該被験者によると「意識がなくなったに違いなく」、その後転倒したが、意識消失はなく、頭ははっきりしていた。同日、異所性骨（膝）骨折により、救急科への搬送となった。意識がなくなったことに対して精密検査は施行されなかった。脛骨及び腓骨の X 線にて、右膝内側の骨化骨折が認められた。左手 X 線にて第 3 指近位指節間関節の脱臼が認められた。右大腿骨 X 線にて骨折はみられず、頭部コンピュータ断層撮影で検査陰性であった。また、頭部、鼻及び左中指の皮膚裂傷も発現した。疼痛管理目的にて入院となった。

指の脱臼は局所麻酔下（リドカイン 1% 10 mL 皮下注）での整復にて治療された。さらに、IV 塩化ナトリウムフラッシュ、ヒドロモルフォン 0.5 mg 頓用 IV 投与、neomycin-bacitracin-polymyxin 軟膏 1 g 単回外用塗布による治療が施行された。また、prednisone 100 mg 1 日 1 回 4 日間が処方された。　Day 553*　、退院となった。

外傷性骨折の事象は重度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 701）に回復したが、後遺症として歩行機能障害の悪化及び慢性疼痛が認められた。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 443）～20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 977）は非投与のままであったため、治験薬に対する措置は取られなかった。

外傷性骨折の事象は、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。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1493）、当該被験者の試験完了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -15*
本剤投与：	**連続投与** Day 1*　～　Day 90* Day 91*　～　Day 103* Day 104*　～　Day 341* Day 343*　～　Day 429* **フレアアップ時投与** 該当なし
本剤投与中断：	Day 430*　から本剤投与が中断された。
試験完了：	治験薬最終投与は　Day 429*　であった。試験への同意が　Day 648*　に撤回された。

被験者番号 [redacted] は 10歳以上*（同意取得時）男性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 2 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップは認められず、試験期間中に重篤な有害事象である肺炎及び虫垂炎が報告された。関連既往歴には、胃食道逆流性疾患（19[redacted] 年～）、拘束性肺疾患（20[redacted] 年～）、乾燥症（20[redacted] 年～）、ざ瘡（20[redacted] 年～）、神経痛（20[redacted] 年[redacted] 月～）、不眠症（20[redacted] 年[redacted] 月～）、腎結石症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）があった。当該被験者の本剤初回投与は　Day 1*　、重篤な有害事象である虫垂炎による投与中断は　Day 430*　～であった。

いずれかの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、ジフェンヒドラミン塩酸塩（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）、イブプロフェン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）、パラセタモール（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）、コレカルシフェロール（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）があった。試験参加中の全身性糖質コルチコイド投与はなかった。

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの 1

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：	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 417* [1]
入院日：	Day 417*
退院日：	Day 419*
入院期間：	3 日間

[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。

Month 13* 、咳嗽の悪化、間欠性呼吸困難及び胸膜性胸痛の症状が発現した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 417）、湿性咳嗽の増加、息切れ、間欠性悪寒を伴う発熱、左側胸痛により救急科受診となっ

た。診察時、努力呼吸はないものの、両側でガスの動きが減少し、肺聴診は清明で断続性ラ音はなく、頻脈が認められた。

バイタルサインのうち、体温は 100.9°F、脈拍は 128 回/分、血圧は 123/79 mmHg、呼吸数は 22 回/分、酸素飽和度は 97%であった。臨床検査結果のうち、白血球数（WBC）は 14.0、赤血球数は 4.39、ヘモグロビンは 12.6、ヘマトクリットは 39、平均血小板容積は 9.2、好中球数は 9,400、単球数は 2,280、乳酸は 0.8、トロポニンは 0.03 未満であった（単位及び基準範囲の記載なし）。血液培養で増殖は認められなかった。尿培養で増殖したモルガネラ・モルガニイは 10,000 cfu/mL 未満であり、尿検査にて潜血及びケトン体が認められた。胸部 X 線にて肺炎に一致する左上葉陰影が認められた。心電図にて洞性頻脈が認められるも、ST/T 波の急性変化も右心負荷の徴候もなかった。下気道感染／左上葉の肺炎に伴う二次的な敗血症と診断された。

静注（IV）アジスロマイシン 500 mg（ Day 417* に 1 回）、IV 塩化ナトリウム 500 mL（ Day 417* に 1 回、 Day 427* に 1 回）、IV Unacid 3000 mg（ Day 417* に 1 回）、ヘパリン 5000 単位（投与経路の記載なし）1 日 2 回（ Day 417* ～ Day 419* ）、amoxi-clavulanico 11 mL（100・57 mg/5 mL）1 日 2 回経口投与（ Day 419* ～ Day 423* 日）、アジスロマイシン 6.3 mL 1 日 1 回経口投与（ Day 419* ～ Day 423* ）による治療が施行された。 Day 419* 、発熱はなく、血行動態は安定しており、室内気での飽和度は十分であり、退院となった。

肺炎の事象は重度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 427）に後遺症なく回復した。治験薬に対する措置は取られなかった。

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。

被験者番号 ■■■■■、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの 2

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**破裂及び膿瘍を伴わない急性虫垂炎／虫垂炎**
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 430* [1]
入院日：	Day 430*
退院日：	Day 432*
入院期間：	3 日間

[1] 重篤な有害事象の発現は投与中断中（直近の本剤 5 mg 1 日 1 回の連続投与の翌日）であった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 430）、右下腹部痛及び悪心により受診となった。コンピュータ断層撮影スキャンにて、膿瘍及び破裂を伴わない急性虫垂炎が認められた。臨床検査結果のうち、WBC は 19.8 K/mm^3（基準範囲：3.7～10.5 K/mm^3）であった。

手術不要とされた。治療には、IV シプロフロキサシン 200 mL 1 日 2 回（ Day 430* ～ Day 431* ）、IV モルヒネ 4 mg 頓用（投与期間不明）、IV オンダンセトロン 4 mg（某日に

1 回)、IV 塩化ナトリウム（某日に 1 回）が含まれた。　　Day 432*　　、退院となり、シプロフロキサシン 500 mg 12 時間に 1 回（投与期間不明)、メトロニダゾール 500 mg 1 日 3 回（10 日間）が投与された。

虫垂炎の事象は重度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 432）に後遺症なく回復した。　　Day 430*　　から治験薬投与が中断され、データカットオフ時点で再開されていなかった。

虫垂炎の事象は、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。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 648)、試験への同意が撤回された。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -1*
本剤投与：	**連続投与** Day 1*　～　Day 262* Day 347*　～　Day 430* Day 515*　～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 **フレアアップ時投与** Day 263*　～　Day 290* Day 291*　～　Day 346* Day 431*　～　Day 458* Day 459*　～　Day 459* Day 460*　～　Day 514*
本剤投与中断：	治験依頼者による PVO-1A-301 試験の治験実施計画書改訂中の投与中断決定により、本剤投与が 2020 年 1 月 24 日より中断された。
試験完了：	当該被験者の永続的な試験参加中止及び試験に対する同意の撤回は　Day 729*　であった。

被験者番号 [redacted] は 8歳以上*（同意取得時）女性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 4 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップは認められず、試験期間中に重篤な有害事象である失神が報告された。関連既往歴には、ばら疹（20[redacted]年[redacted]月）、熱性痙攣（20[redacted]年[redacted]月）、転倒（20[redacted]年[redacted]月）、頭部損傷（20[redacted]年[redacted]月）、縫合（20[redacted]年[redacted]月）、靭帯捻挫（20[redacted]年[redacted]月）、爪先歩行（20[redacted]年）、抑うつ気分を伴う適応障害（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、股関節手術（20[redacted]年[redacted]月）、月経困難症（20[redacted]年～）、紅斑（20[redacted]年～）、脱水（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、橈骨神経圧迫（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、尿路感染（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）があった。本剤初回投与は　Day 1*　で、治験依頼者による PVO-1A-301 試験の治験実施計画書改訂中の投与中断決定により 2020 年 1 月 24 日に投与中断となった。　Day 729*　、当該被験者の永続的な試験参加中止となった。

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、その他の皮膚軟化剤及び保護剤（Sarna lotion、O'Keefe's Lip repair、Suave body wash、20[redacted]年[redacted]月～）、ジクロフェナク（20[redacted]年[redacted]月～）、セレコキシブ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）があった。

さらに、試験参加中に以下の全身性糖質コルチコイドが投与された。

薬剤名	開始日	終了日
Prednisone	Day 263*	Day 266*
Prednisone	Day 269*	Day 272*
Prednisone	Day 431*	Day 435*

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大な状態

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：	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 383* [1]

[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。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 383）、無反応の状態のところを家族に発見され、救急車にて救急科に搬送されたところ、意識清明と評価された。当該被験者の報告によると、数日間、最も暑いときに屋外にいたが、適度に食事と水分補給を行っていた。身体所見は正常で、バイタルサインは、血圧 109/61 mmHg、脈拍 102 回/分（bpm）、体温 36.5°C、呼吸数 20 回/分、酸素飽和度 100%であった。心電図にて洞性頻脈（107 bpm）、心室内伝導遅延、不完全右脚ブロックが認められ、QTc は正常でデルタ波はみられなかった。不整脈の徴候は認められなかった。臨床検査値異常のうち、カリウムは 3.4 mmol/L［基準範囲（RR）：3.6～5.0］、クロールは 108 mmol/L（RR：98～107）、二酸化炭素は 20 mmol/L（RR：22～28）、アラニントランスアミナーゼは 9 U/L（RR：10～20）、総ビリルビンは 0.3 mg/dL（RR：0.6～1.4）、白血球数は 11.6×10^3/μL（RR：4.0～10.0）、ヘマトクリットは 33.7%（RR：34.7～46.0）、好中球は 83.7%（RR：37.0～87.0）、リンパ球は 8.1%（RR：16.0～51.0）、好中球絶対数は 9.88×10^3/μL（RR：1.50～8.00）であり、カリウム低値による軽度の脱水が示唆されたが、失神や不整脈を引き起こすほどの低値ではなかった。

塩化ナトリウム 1 L（　Day 383*　に 1 回）、Lenoltec With Codeine No. 1 1 錠経口投与（Day 383*　に 1 回）による治療が施行された。入院とならず、　Day 383*　に安定した状態で救急科を出た。同日［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 383）］、失神の事象は回復した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 514）、ベッドに座っているときに、失神性痙攣が発現した。当該被験者の報告によると、部屋が回転する感覚のめまいを感じ、視界の色が褪せ、その後意識を失ってベッドと車椅子との間に倒れた。当該被験者の母親の報告によると、全身の震え／痙攣（間代性の不自然な姿勢よりも動きの少ない不自然な姿勢）がみられ、持続時間は 1 分未満であった。意識は回復したが、覚醒時には傾眠が強く、錯乱していた。これは、失神の他の前駆事象と症状及び持続時間が類似していた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 534）、神経学的検査来院時に振戦／震え、回転性めまい／浮動性めまい、痙攣発作、頭部ふらふら感、失神、頭痛の訴えがあったが、しびれ感／ピリピリ感、協調運動障害、平衡障害、転倒、発話／声の変化、記憶喪失、筋力低下は否定された。また、視力変化、雑音に対する過敏症、耳鳴の訴えもあった。当該被験者の報告によると、自律神経機能異常に伴う二次的なものである可能性があり、失神を誘発する可能性がある、動悸及び温度変化不耐症のいくつかの症状があった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 542）、追跡調査来院時の当該被験者の報告によると、前回来院以降の痙攣発作はなかった。同日、EEG にて発作間欠期てんかん様発射による異常が認められた。このて

んかん様発射は左前頭部に限局し、分布が広範であり、全般化過程を否定できなかった。これらの所見により、当該被験者はてんかん発作リスクが増加しやすい状態にあり、症状を考慮して最も可能性の高い原因は、二次性全般化を伴う焦点起始発作であった。トピラマートによる抗てんかん療法（25 mg、最初の 1 週間は毎晩 1 回、次の 1 週間は毎晩 2 回、その後毎晩 4 回、経口投与）が処方され、有効性の追跡調査が行われることとなった。

失神の事象は重度と判定され、発現当日に後遺症なく回復した。治験薬に対する措置は取られなかった。

失神の事象は、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。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 729）、試験への同意が撤回された。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -10*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 105* Day 190* ～ Day 288* Day 452* ～ Day 467* Day 582* ～ Day 622* Day 811* ～ Day 937* Day 996* ～ Day 1020* Day 1099* ～ Day 1174* Day 1218* ～ Day 1280* **フレアアップ時投与** Day 106* ～ Day 133* Day 134* ～ Day 189* Day 289* ～ Day 316* Day 317* ～ Day 367* Day 368* ～ Day 395* Day 396* ～ Day 451* Day 468* ～ Day 480* Day 481* ～ Day 495* Day 496* ～ Day 521* Day 1021* ～ Day 1048* Day 1049* ～ Day 1098* Day 1281* ～ Day 1296* Day 1297* ～ Day 1334* Day 1335* ～ Day 1350* Day 1351* ～ Day 1510* Day 1511* ～ Day 1511* Day 1512* ～ Day 1514* Day 1515* ～ Day 1542* Day 1543* ～ Day 1545* Day 1546* ～ Day 1553*
本剤投与中断：	Day 522* の足の嵌入爪に対する処置施行時に本剤投与が中断され、投与再開は Day 581* であった。 本剤投与中断は Day 623* ～ Day 810* 、 Day 938* ～ Day 995* 、 Day 1175* ～Day 1217* であった。
試験完了：	治験薬最終投与は Day 1553* であった。当該被験者の試験完了は Day 1554* であった。

被験者番号 [redacted] は 8歳以上* （同意取得時）女性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 9 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 4 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象である大腸菌性敗血症、マイコプラズマ感染、クレブシエラ性

菌血症、細菌性敗血症及び子宮平滑筋腫が報告された。関連既往歴には、口内乾燥（20■ 年～）、不安（20■ 年～）、うつ病（20■ 年～）、痙攣発作（20■ 年▮月）、失神（20■ 年）、ざ瘡（顔面：20■ 年～、背部：20■ 年～）、ビタミン D 欠乏（20■ 年▮月 ■ 日～）、鼻出血（20■ 年～）、高血圧（20■ 年▮月 ■ 日～）、尿失禁（20■ 年～）があった。本剤初回投与は 20■ 年▮月 ■ 日であった。

いずれかの重篤な有害事象発現前の 30 日間に投与された関連併用薬には、クロミプラミン（20■ 年～）、ビフィドバクテリウム・インファンティス（20■ 年～20■ 年）、セレコキシブ（20■ 年▮月 ■ 日～20■ 年 ■ 月）、エスシタロプラム（20■ 年▮月▮日～）、oxacarbazepine（20■ 年▮月 ■ 日～）、アリピプラゾール（20■ 年～）、アルプラゾラム（20■ 年▮月▮日～）、車前子親水性粘漿薬（20■ 年～）、セファレキシン（20■ 年▮月 ■ 日～20■ 年▮月 ■ 日）、オキシブチニン（20■ 年～20■ 年▮月▮日）、ビタミン D（20■ 年▮月 ■ 日～）があった。

さらに、試験参加中に以下の全身性糖質コルチコイドが投与された。

薬剤名	開始日	終了日
Prednisone	Day 106*	Day 109*
Prednisone	Day 289*	Day 292*
Prednisone	Day 368*	Day 371*
Prednisone	Day 468*	Day 471*
Prednisone	Day 552*	Day 555*
Prednisone	Day 572*	Day 575*
ヒドロコルチゾン	Day 701*	Day 701*
Prednisone	Day 1021*	Day 1024*
Prednisone	Day 1281*	Day 1284*
Prednisone	Day 1308*	Day 1311*
Prednisone	Day 1514*	Day 1517*

被験者番号 ■■■■■、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの 1

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**大腸菌菌血症に伴う二次的な敗血症／大腸菌性敗血症**
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 536* [1]

被験者番号 ■■■■■、重篤な有害事象：入院期間の延長 1、併用療法又は追加治療の施行

医師記載用語／基本語：	**呼吸器のマイコプラズマ感染／マイコプラズマ感染**
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 538* [2]
入院日：	Day 536*

退院日：	Day 549*
入院期間：	14 日間

[1] 重篤な有害事象発現は、直近の投与から 16 日後の本剤投与中断中であった。
[2] 重篤な有害事象発現は、直近の投与から 18 日後の本剤投与中断中であった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 536）、発熱、悪寒、右鼡径部・股関節痛及び全身性筋肉痛により救急科受診となった。到着時、発熱（39.5°C）、頻脈（101～125 回/分）が認められ、呼吸数は 18 回/分、酸素飽和度は 90%～99%、血圧は 159/93 mmHg であった。臨床検査結果のうち、白血球（WBC）数は $6.3\times10^3/\mu L$［基準範囲（RR）：4.0～10.0］、血小板数は $142\times10^3/\mu L$（RR：150～400）、好中球は 84%（RR：34～71）であった。尿検査にて、微量の白血球エステラーゼ、ケトン体、潜血、尿蛋白、高倍率視野（HPF）当たり 8 個の扁平上皮細胞数高値（RR：0～5）が認められ、細菌はほとんど認められなかった。好気性及び嫌気性の血液培養により大腸菌が認められ、感染源は明確ではなかったが、おそらく尿路感染によるものと思われた。呼吸器病原体検出キットによる検査は陰性であった。腹部コンピュータ断層撮影（CT）、胸部 X 線及び右上腹部超音波検査にて、局所感染源が否定された。 Day 536* 、入院となった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 538）、発熱が持続し低酸素状態であったことから、呼吸器のマイコプラズマ感染の発現が示唆された。臨床検査結果のうち、WBC 数は $5.5\times10^3/\mu L$、血小板数は $94\times10^3/\mu L$（RR : 150～400）、C-反応性蛋白（CRP）は 263.3 mg/L（RR : 0～5）、プロカルシトニンは 1.19 ng/mL（RR の記載なし）であった。尿培養で 2 日後に増殖は認められなかった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 539）に施行された胸部 CT にて、少量の滲出液、無気肺及び気道炎症陽性であった。呼吸困難、胸痛、動悸は当該被験者により否定され、酸素補充療法が継続された。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 540）、肺炎マイコプラズマ抗体検査は陽性で、カンジダパネル、アスペルギルスガラクトマンナン抗原及びレジオネラ抗原は陰性であった。血液培養で 5 日時点の増殖は認められなかった。免疫グロブリン M（IgM）は 3.97、IgG は 2.44（いずれも RR は 0.91 未満）、プロカルシトニンは 0.95 ng/mL（RR の記載なし）であった。

右股関節の磁気共鳴画像（MRI）にて、股関節周囲の異所性骨形成を伴う FOP、周囲の炎症性変化を伴う大転子滑液包炎が認められた。股関節痛は、潜在する感染により引き起こされた FOP の軽度の増悪によるものと考えられた。

以下による治療が施行された。

治療	用量／投与経路／投与頻度	期間		
モルヒネ	6 mg 静脈内（IV）投与 1 回	Day 536*		
バンコマイシン	1250 mg IV 投与 1 回	Day 536*		
ゾシン	3375 mg IV 投与 1 回	Day 536*		
イブプロフェン	600 mg 経口投与 1 回	Day 537*		
Diazapam	5 mg 経口投与 1 回	Day 537*		
モルヒネ	4 mg 頓用 IV 投与	Day 536*	～	Day 537*
モルヒネ	2 mg 頓用 IV 投与	Day 537*	～	Day 538*
オンダンセトロン	4 mg 頓用 IV 投与	Day 536*	～	Day 538*
アセトアミノフェン	650 mg 頓用経口投与	Day 536*	～	Day 547*

治療	用量／投与経路／投与頻度	期間		
ゾシン	4.5 mg 1 日 2 回 IV 投与	Day 537*		
メロペネム	1 g 1 日 3 回 IV 投与	Day 537*	～	Day 539*
酸素療法	2 L/分	Day 536* 不明	に開始、投与終了日	
メラトニン	5 mg 1 日 1 回経口投与	Day 537*	～	Day 540*
ケトロラク	30 mg 頓用 IV 投与	Day 538*	～	Day 544*
グアイフェネシン	200 mg 頓用経口投与	Day 538*	～	Day 545*
Docusate sodium	100 mg 1 日 3 回経口投与	Day 538*	～	Day 549*
ヘパリン	5000（単位不明）1 日 3 回皮下投与	Day 538*	～	Day 549*
オキシコドン	5 mg 頓用経口投与	Day 538*	～	Day 552*
オキシコドン	10 mg 頓用経口投与	Day 539*	～	Day 542*
アセトアミノフェン	325 mg 経口投与 1 回	Day 539*		
セフトリアキソン	2 mg 1 日 1 回 IV 投与	Day 539*	～	Day 546*
センノシド A+B	8.6 mg 頓用経口投与	Day 539*	～	Day 548*
マクロゴール 3350	17 g 頓用経口投与	Day 539*	～	Day 549*
イプラトロピウム	0.5 mg 頓用吸入投与	Day 540*	～	Day 541*
メチルナルトレキソン	12 mg 皮下投与（頻度不明）	Day 540*	～	Day 544*
ロラゼパム	0.5 mg 経口投与 1 回	Day 541*		
アセトアミノフェン	500 mg 経口投与 1 回	Day 542*		
Lenoltec With Codeine No. 1	1 錠経口投与 1 回	Day 542*		
アジスロマイシン	500 mg 1 日 1 回経口投与	Day 542*	～	Day 546*
Lenoltec With Codeine No. 1	1 錠経口投与 1 回	Day 543*		
メラトニン	10 mg 1 日 1 回経口投与	Day 543*	～	Day 548*
ナイスタチン	1 回塗布を 1 日 2 回	Day 543*	～	Day 630*
チザニジン塩酸塩	2 mg 頓用経口投与	Day 544*	～	Day 550*
ガバペンチン	100 mg 1 日 3 回経口投与	Day 545*	～	Day 548*
ガバペンチン	100 mg 頓用経口投与	Day 549*	～	Day 555*
レボフロキサシン	750 mg 1 日 1 回経口投与	Day 547*	～	Day 550*

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 544）、発熱はなかった。インジウム標識 WBC スキャンが施行されたところ、限局性の感染や炎症を示唆する放射性トレーサー集積量の異常増加の疑いは認められなかった。CRP が 118.7 mg/L（RR：0～5）に減少した。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 545）、白血球エステラーゼ及び尿中細菌は陰性であった。 Day 548* 、好中球、リンパ球、単球及び WBC は正常で、血小板数は $460\times10^3/\mu L$（RR：150～400）であった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 549）、バイタルサインのうち、血圧は 136/97 mmHg、脈拍は 100 bpm、体温は 36.7°C、呼吸数は 16 回/分、酸素飽和度は 93%であった。同日、退院となり、在宅医療サービス利用となった。

大腸菌性敗血症の事象は重度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 549）に回復した。マイコプラズマ感染の事象は中等度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 545）に回復した。これらの事象の発現は投与中断中であったため、治験薬に対する措置は取られなかった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 582）、本剤投与が再開された。

大腸菌性敗血症及びマイコプラズマ感染の事象は、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。

被験者番号 ■■■■■、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの 2

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**肺炎桿菌菌血症／クレブシエラ性菌血症**
重症度：	重度
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 622* [1]
医師記載用語／基本語：	**グラム陰性菌血症による敗血症／細菌性敗血症**
重症度：	重度
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 622* [1]
医師記載用語／基本語：	**子宮粘膜下筋腫／子宮平滑筋腫**
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 622* [1]
入院日：	Day 622*
退院日：	Day 630*
入院期間：	9 日間

[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。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 622）、発熱、頻脈、軽度の心窩部痛、悪寒、悪心により救急科受診となった。感染の精密検査目的にて入院となり、同検査にて子宮内膜肥厚の持続及び新たな異常子宮出血の持続を除き、特記すべき所見はなかった。拘縮により砕石術や骨盤検査を受けられる状態でなかったため、婦人科医の受診歴がなく、子宮頚癌スクリーニングを受けたこともなかった。当該被験者の報告によると、月経周期は規則的で、月経中間期出血はなく、平滑筋腫の既往歴もなかった。バイタルサインのうち、血圧は 134/72 mmHg、脈拍は 114 bpm、呼吸数は 18 回/分、体温は 38.1°C、酸素飽和度は 96%であった。身体所見にて腹部心窩部に圧痛が認められた。血液学的検査にて WBC 数、好中球数及び好中球絶対数の増加が指摘され、尿検査にて潜血、WBC 及び赤血球が認められたが、細菌は陰性であった（表 4 参照）。

血液培養にてグラム陰性桿菌及びクレブシエラ菌性肺炎が認められ、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌は陰性であった。胸部 X 線にて、左上肺野に、感染性又は無気肺である可能性の高い、斑状の小さな気腔陰影が認められたが、胸水は両側とも認めら

れなかった。ガリウムスキャンにて、正中／右骨盤に局所的な集積量増加が認められた。単光子放出型コンピュータ断層撮影画像上では、この局所的な集積が腸への集積と一致しており、生理的なものである可能性が高いと考えられた。MRI にて子宮内膜腔内に不整な充実性腫瘤が認められたが、ガリウムの異常集積は認められなかった。

20■年■月■日（Day 623）、臨床検査（表 4 参照）にて、好中球増加、クロール増加、プロトロンビン時間延長、国際標準比（INR）増加、肝酵素上昇［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：100 U/L（RR：0～37）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）：89 U/L（RR：5～34）］が指摘された。腹部超音波検査にて特記すべき所見はなく、血液培養で 5 日後の増殖は認められなかった。胸部 CT にて、肺底部の無気肺が認められるも、胸水は認められなかった。腹部及び骨盤の CT スキャンにて、安定した不均一な子宮内膜の肥厚が認められた。感染症専門医による診察が施行された。婦人科検査にて、腫瘤が感染源である可能性が高いことが指摘された。

20■年■月■日（Day 622）、パラセタモール 1000 mg 単回経口投与、ゾシン 3375 mg 単回 IV 投与、ヘパリン 5000 単位単回皮下投与による治療が施行された。また、バンコマイシン 1250 mg 1 日 1 回 IV 投与（　Day 622*　～　Day 623*　）、センノシド A+B 8.6 mg 1 日 1 回経口投与（　Day 622*　～　Day 624*　）、パラセタモール 650 mg 頓用経口投与（　Day 622*　～　Day 627*　）による治療も施行された。20■年■月■日（Day 623）、パントプラゾール［～20■年■月■日（Day 630）］による治療が施行された。

20■年■月■日（Day 624）、経胸壁心エコー像は陰性で、腹部超音波検査にて、新生物が懸念される子宮内膜の血管過多のびまん性肥厚が認められた。アルプラゾラム 0.25 mg 経口投与 1 回（継続中）、docusate 100 mg 1 日 3 回経口投与（～　Day 625*　）による治療が施行された。

20■年■月■日（Day 625）、肝酵素は依然として上昇がみられ（表 4 参照）、骨盤 MRI にて、子宮内膜腔に拡散制限を伴う、T2 強調像で不均一ではあるが、主に低信号の 6.1×4.3×6.0 の不整な充実性腫瘤が認められ、変性した感染性子宮筋腫である可能性があった。腫瘤内の散在性の小嚢胞／壊死部分及び出血性両側卵巣嚢胞が認められ、瘻孔の所見はなかった。依然として発熱は認められず、WBC 数は正常で、血行動態は安定していた。しかしながら、当該被験者の報告によると、夜間に気分が悪くなり、悪心や嘔吐を伴わない下腹部仙痛があり、依然として凝血塊が排出されていた。ナプロキセン（用量及び頻度不明）、レボフロキサシン 40 mg 1 日 1 回皮下投与（投与期間不明）による治療が施行された。

20■年■月■日（Day 627）、胸部 CT スキャンにて、肺底部の無気肺、異所性骨化の安定領域が認められ、胸水はなく、1.2 cm の左甲状腺結節が認められた。アリピプラゾール 7 mg 1 日 1 回経口投与（投与期間不明）、セフトリアキソン 1 g 1 日 1 回 IV 投与［～20■年■月■日（Day 628）］による治療が施行された。

20■年■月■日（Day 629）、ガリウム 67 の反復投与試験は陰性で、感染源のシンチグラフィー所見や子宮内膜腫瘤に一致するガリウムの異常分布はみられなかった。20■年■月■日（Day 630）、新たな訴えはなく、レボフロキサシン 750 mg 1 日 1 回経口投与［～20■年■月■日（Day 636）］が処方され、退院となった。20■年■月■日（Day 638）、臨床検査の ALT 及び AST の

結果は基準範囲内であった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 700）、子宮粘膜下筋腫の切除目的にて子宮摘出及び予防的虫垂切除が施行された。子宮、上頚部及び卵管の組織培養にて、広範囲の腺筋症及び良性の子宮内膜が認められた。虫垂に小さな神経内分泌腫瘍が認められたが、虫垂に限局しており、非重篤な有害事象として報告された。

クレブシエラ性菌血症及び細菌性敗血症は重度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 630）に回復した。子宮平滑筋腫の事象は重度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 700）に回復した。これらの事象による治験薬投与中断は 20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 623）であった。

治験責任医師により、クレブシエラ性菌血症及び細菌性敗血症の事象は、治験薬と関連があるかもしれない、子宮平滑筋腫の事象は、治験薬と関連なしと判定された。

治験依頼者は、クレブシエラ性菌血症及び細菌性敗血症の事象を治験薬とおそらく関連なし、子宮平滑筋腫の事象を治験薬と関連なしと判定した。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1554）、当該被験者の試験完了となった。

表 4： 被験者番号 [redacted] の入院 2 での臨床検査結果

検査	Day 622* 結果 (RR)	Day 623* 結果 (RR)	Day 624* 結果 (RR)	Day 625* 結果 (RR)	Day 627* 結果 (RR)	Day 629* 結果 (RR)
白血球数	18.2×10^3/μL (4-10)	-	-	-	10.4×10^3/μL (4-10)	6.0×10^3/μL (4-10)
好中球数	92% (34-71)	75% (34-71)	-	82% (34-71)	-	-
好中球絶対数	16.7×10^3/μL (1.6-6.1)	-	-	-	-	-
二酸化炭素	21 mmol/L (22-29)	20 mmol/L (22-29)	-	-	16 mmol/L (22-29)	-
クロール	-	113 mmol/L (98-107)	110 mmol/L (98-107)	-	108 mmol/L (98-107)	-
クレアチニン	-	0.52 mg/dL (0.6-1.1)	0.58 mg/dL (0.6-1.1)	-	0.54 mg/dL (0.6-1.1)	-
AST	-	89 U/L (5-34)	-	100 U/L (5-34)	-	-
ALT	-	100 U/L (0-37)	-	201 U/L (0-37)	-	-
プロトロンビン時間	-	15.5 sec (10.4-13.2)	-	-	-	-
INR	-	1.4 (0.9-1.1)	-	-	-	-
UA：潜血	中等度 （記載なし）	-	-	-	-	-
UA：赤血球	7 （記載なし）	-	-	-	-	-
UA：白血球	1 （記載なし）	-	-	-	-	-
UA：細菌	陰性 （記載なし）	-	-	-	-	-

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、INR=国際標準化比、RR=基準範囲、sec=秒、UA=尿検査

＊新薬承認情報提供時に置換

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -3*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 44* Day 46* ～ Day 167* Day 173* ～ Day 282* Day 285* ～ Day 287* Day 373* ～ Day 399* **フレアアップ時投与** Day 289* ～ Day 308* Day 309* ～ Day 312* Day 313* ～ Day 316* Day 317* ～ Day 371* Day 372* ～ Day 372* Day 400* ～ Day 415*
本剤投与中断：	本剤投与中断は Day 416* であった。
試験完了：	重篤な有害事象である肺炎により、 Day 458* に当該被験者の永続的な試験中止となった。

被験者番号 [redacted] は 8歳以上* （同意取得時）女性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 1 歳時未満であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 3 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象である呼吸困難及び肺炎が報告された。関連既往歴には、胸部拡張減少（20[redacted] 年～）、肺炎（20[redacted]～20[redacted] 年）、呼吸困難（20[redacted] 年～）、肺高血圧症（20[redacted] 年～）、頚部腫瘤（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、皮膚色素減少（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、発疹（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、移動性ペースメーカー（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、骨密度減少（20[redacted] 年～）、嘔吐（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）があった。当該被験者の本剤初回投与は Day 1* 、投与中断は上気道感染症状発現時の Day 416* であった。重篤な有害事象である肺炎により、[redacted] Day 458* に当該被験者の永続的な試験中止となった。

いずれかの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、ジメチコン（20[redacted] 年～）、軟パラフィン及び油脂製品（Laneige lip balm、20[redacted] 年～）、その他の皮膚病薬（Organic All-Purpose Balm、20[redacted] 年～）、酸化亜鉛（20[redacted] 年～）があった。

さらに、試験参加中に以下の全身性糖質コルチコイドが投与された。

薬剤名	開始日	終了日
Prednisone プレドニゾロン	Day 288* Day 399*	Day 289* Day 402*

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの 1

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**息切れ／呼吸困難**
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 168* [1]
入院日：	Day 168*
退院日：	Day 171*
入院期間：	4 日間

[1] 重篤な有害事象の発現は投与中断中（直近の本剤 5 mg 1 日 1 回の連続投与の翌日）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 168）、息切れ、両下肢の悪寒、軽度の動悸及び頻脈の急性発現により救急科受診となった。

咳嗽、悪心、嘔吐、腹痛、胸痛、下痢、鼻汁、咽喉痛、頭痛は、当該被験者により否定された。酸素飽和度は 90 台前半で、酸素 4 L/分が投与されたところ、酸素飽和度が 98%～100%に改善し、頻脈も改善した。胸部 X 線は、胸部骨格異常により制限があったものの、肺炎や肺水腫の所見はないことが指摘された。心電図（ECG）にて、107 回/分（bpm）の洞性頻脈、正常軸、正常間隔、第 III 誘導での T 波逆転が認められた。静脈血ガス検査にて、重炭酸塩が増加し、pH が正常な高炭酸ガス血症が指摘され、慢性的な CO_2 貯留に起因する可能性が最も高かった。その後の **Day 168*** 、さらなる検査目的にて入院となった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 169）、胸部造影コンピュータ断層（CT）肺血管撮影にて、肺塞栓症所見は認められず、骨性胸郭変形に伴う二次的な両側無気肺のわずかな進行が認められ、新たな結節や肺炎所見はなかった。酸素療法は継続されていたが、2 L/分まで減量されていた。140 bpm で頻脈が持続した。静注（IV）レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 169）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 170）］、皮下注エノキサパリン 40 mg 1 日 1 回［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 169）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 171）］による治療が施行された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 170）、経胸壁心エコー像は正常範囲内であったが、右心室内圧を推定するには三尖弁逆流ジェットが不十分であった。右心室拡張はなかった。左室駆出率（EF）は 58%であった。2015 年 4 月に施行された過去の心エコー像にて EF は 60%であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 171）、退院となった。退院前、日中の酸素療法は施行されなくなっていたが、依然として労作時の多少の息切れ（安静時に改善）を訴えていた。

治療担当医により、息切れは感染症に関連するものではないと思われ、むしろ拘束性肺疾患及び肺高血圧症の進行に関連する可能性があることが確認された。最終診断は確認されなかった。経口レボフロキサシン 750 mg［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 172）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 176）］による治療が施行された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 168）、本事象により治験薬投与が中断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 172）、治験薬投与が 5 mg で再開された。

呼吸困難の事象は中等度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 173）に後遺症なく回復した。

呼吸困難の事象は、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。

被験者番号 ■■■■■、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの 2

永続的な治験薬投与中止及び永続的な試験中止に至った重篤な有害事象

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**多発性肺炎／肺炎**
重症度：	重度
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 426* [1]
入院日：	Day 426*
退院日：	Day 430*
入院期間：	5 日間

[1] 重篤な有害事象の発現は、本事象発現 11 日前に開始された投与中断中であった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 416）、うっ血、鼻汁及び湿性咳嗽を伴う上気道感染が認められた。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 415）、本剤投与が中止された。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 423）、背部の感染性嚢腫により、かかりつけ医（PCP）の受診となった。咳嗽を考慮し、酸素飽和度が 90%未満に低下した場合は救急科を受診することが PCP より提言された。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 426、本剤最終投与から 11 日後）、訪問看護師による診察が施行された。酸素飽和度が 90%未満であることが指摘され、ED 受診となった。ED でのバイタルサインのうち、体温は 36.3°C、心拍数は 101 bpm、血圧は 107/74 mmHg、呼吸数は 18 回/分、パルスオキシメータによる酸素飽和度（SpO_2）は 97%（2 L/分投与時）、体重は 37.4 kg であった。楽に呼吸し、急性窮迫はなかった。発熱や白血球増加症は認められなかったが、乳酸値は 3.9 mmol/L に上昇していた。入院となり、呼吸筋障害及び重症拘束性肺疾患による二酸化炭素貯留を示す可能性の高い、重炭酸塩増加［34 mmol/L、基準範囲（RR）：24～30］が入院時に指摘された。D ダイマーは 657（5年前* に 1040）、血中尿素窒素（BUN）は 6 mg/dL（RR：8～25）、クレアチニンは 0.33 mg/dL（RR：0.60～1.50）であった。尿検査、肝機能検査及び全血球計算に特記すべき所見はなかった。胸部 CT スキャンにて両側多発性肺炎が認められ、右中葉、右下葉及び左下葉に及ぶ多発性コンソリデーション陰影がみられた。ECG にて、110 bpm の洞性頻脈、正常軸、正常間隔、右回転、第 III 誘導及び第 V1 誘導で T 波が認められた。

IV セフトリアキソン 1000 mg 1 日 1 回［20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 426）～20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 430）］、経口アジスロマイシン 500 mg［20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 426）に 1 回］による治療が施行された。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 427）、乳酸値は 0.5 mmol/L（RR：0.5～2.0）であった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 430）、バイタルサインのうち、体温は 36.4°C、心拍数は 101 bpm、血圧は 99/72 mmHg、呼

吸数は 18 回/分、SpO_2 は 98%であった。pCO_2 は 57 mmHg（RR：38～50）、pO_2 は 166 mmHg（RR：35～50）、塩基過剰は 7.0（RR：0.0～3.0）、重炭酸塩は 34 mmol/L（RR：24～30）であった。臨床検査にて、クロール 97 mmol/L（RR：98～108）、赤血球数 3.83 M/μL（RR：4.00～5.20）、ヘモグロビン 11.1 g/dL（RR：12.0～16.0）、ヘマトクリット 35.9%（RR：36.0～46.0）、クレアチニン 0.27 mg/dL（RR：0.60～1.50）、平均赤血球ヘモグロビン濃度 30.9 g/dL（RR：31.0～37.0）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 430）、オーグメンチン 7.5 mL 経口投与（10 日間コース）、イプラトロピウム臭化物（2 吸入を 1 日 2 回、7 日間コース）を処方されて退院となった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 437）、肺炎の事象は後遺症なく回復と判定された。

肺炎の事象は重度と判定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 437）に後遺症なく回復した。治験薬投与は上気道感染症状により 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 415）に中断され、再開されなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 458）、肺炎の事象により当該被験者の永続的な試験中止となった。

肺炎の事象は、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、肺炎の事象を治験薬とおそらく関連なしと判定した。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約

同意取得：	Day 1*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 90* Day 92* ～ Day 244* Day 329* ～ Day 336* Day 421* ～ Day 433* Day 518* ～ Day 543* Day 880* ～ Day 972* Day 975* ～ Day 1091* Day 1176* ～ Day 1256* Day 1390* ～ Day 1419* Day 1504* ～ Day 1561* **フレアアップ時投与** Day 245* ～ Day 272* Day 273* ～ Day 328* Day 337* ～ Day 364* Day 365* ～ Day 420* Day 434* ～ Day 461* Day 462* ～ Day 517* Day 544* ～ Day 571* Day 572* ～ Day 665* Day 1092* ～ Day 1119* Day 1120* ～ Day 1175* Day 1257* ～ Day 1284* Day 1285* ～ Day 1304* Day 1305* ～ Day 1330* Day 1332* ～ Day 1332* Day 1333* ～ Day 1389* Day 1420* ～ Day 1447* Day 1448* ～ Day 1503*
本剤投与中断：	本剤投与中断は Day 666* ～ Day 879* であった。
試験完了：	治験薬最終投与は Day 1561* であった。当該被験者の試験完了は Day 1562* であった。

被験者番号 [redacted] は 10歳以上* （同意取得時）男性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 15 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 2 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象であるコロナウイルス感染が報告された。関連既往歴には、鼻出血（20[redacted] 年～）、季節性アレルギー（20[redacted] 年～）、ざ瘡（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）、骨密度減少（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）があった。本剤初回投与は Day 1* であった。

＊新薬承認情報提供時に置換

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、グアイフェネシン（20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日）、Deksan（20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日）、アモキシシリン（20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日）、アジスロマイシン（20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日）があった。

さらに、試験参加中に以下の全身性糖質コルチコイドが投与された。

薬剤名	開始日	終了日
Prednisone	Day 245*	Day 248*
Prednisone	Day 337*	Day 340*
Prednisone	Day 377*	Day 380*
Prednisone	Day 403*	Day 406*
Prednisone	Day 436*	Day 439*
Prednisone	Day 544*	Day 547*
Prednisone	Day 568*	Day 571*
Prednisone	Day 1092*	Day 1095*
Prednisone	Day 1257*	Day 1260*
Prednisone	Day 1304*	Day 1307*
Prednisone	Day 1420*	Day 1423*

被験者番号 ■■■■■、重篤な有害事象：その他の医学的に重大なもの

重篤な有害事象の要約

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：	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 1382* [1]

[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。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1382、本剤投与開始から約 4 年後）、迅速抗原検査によりコロナウイルス感染と診断された。発熱（100°F）を伴う悪寒が発現した。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1383）、104°F の発熱、全身の筋肉痛、睡眠困難の訴えがあった。コロナウイルス感染に対する対症療法として、アセトアミノフェン 500 mg（頓用）経口投与、イブプロフェン 600 mg（頓用）経口投与、オキシメタゾリン 1 回 2 錠（頓用）経口投与（ Day 1382* ～ Day 1387* ）が施行された。

コロナウイルス感染の事象は中等度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1388）に回復した。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。

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。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1561）、当該被験者の治験薬最終投与となった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1562）、当該被験者の試験完了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day 1*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 108* Day 193* ～ Day 475* Day 623* ～ Day 650* Day 808* ～ Day 852* Day 858* ～ Day 1449* **フレアアップ時投与** Day 109* ～ Day 136* Day 137* ～ Day 192* Day 476* ～ Day 503* Day 504* ～ Day 538* Day 539* ～ Day 566* Day 567* ～ Day 622* Day 651* ～ Day 651*
本剤投与中断：	本剤投与中断は Day 652* ～ Day 807* であった。
試験完了：	治験薬最終投与は Day 1449* であった。当該被験者の試験完了は Day 1492* であった。

被験者番号 [redacted] は 10歳以上* （同意取得時）男性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 0 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップは認められず、試験期間中に重篤な有害事象である肺炎及びコロナウイルス感染が報告された。関連既往歴には、熱傷（日付不明）、外科的脊椎固定（19[redacted] 年 [redacted] 月）、呼吸困難（20[redacted] 年～）、腎結石症（20[redacted] 年～）、胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年～）、季節性アレルギー（20[redacted] 年～）、高血圧（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）があった。

当該被験者の本剤初回投与は Day 1* 、投与中断は、重篤な有害事象である肺炎によるものが Day 150* 、不明な理由によるものが Day 652* 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、炭酸カルシウム（20[redacted] 年～）、ホモサレート、octisalate、オキシベンゾン、オクトクリレン、アボベンゾン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、フロセミド（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、イブプロフェン（20[redacted] 年～）があった。

さらに、試験参加中に以下の全身性糖質コルチコイドが投与された。

薬剤名	開始日	終了日
Prednisone	Day 109*	Day 109*
Prednisone	Day 540*	Day 545*
Prednisone	Day 673*	Day 676*
Prednisone	Day 648*	Day 648*

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**多発性肺炎／肺炎**
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 708* [1]
入院日：	Day 708*
退院日：	Day 711*
入院期間：	3 日間

[1] 重篤な有害事象の発現は投与中断中（直近の本剤 20 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与から 60 日後）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 707）、インフルエンザ様症状、疲労のほか、呼吸困難を伴う息切れにより救急科受診となった。発熱、胸部うっ血が発現し、1 ヵ月前から咳とともに黄色の粘液を喀出していた。身体所見にて、口唇チアノーゼ、両側上葉の低音性連続性ラ音を伴う両側基底部の呼吸音低下が認められた。血圧は 159/105 水銀柱ミリメートル（mmHg）、脈拍数は 105 回/分（bpm）、パルスオキシメトリは 39%（室内気）、呼吸数は 36 回/分、体温は華氏 98.7 度（°F）であった。酸素 4 リットル投与により酸素摂取が 96%に改善した。

臨床検査のうち、白血球数（WBC）は 10.04×10^3/立方ミリリットル（K/μL）［基準範囲（RR）：3.6～10.6］、好中球百分率は 81.3%（RR：35～73）、好中球数は 8.17 K/μL（RR：1.5～8.0）、リンパ球百分率は 10.5%（RR：25～48）、リンパ球数は 1.05 K/μL（RR：1.2～3.4）、赤血球（RBC）は 4.65×10^6/マイクロリットル（M/μL）（RR：4.5～5.9）、ヘモグロビン（HGB）は 13.7 グラム/デシリットル（g/dL）（RR：13.2～17.5）、ヘマトクリット（HCT）は 43.1%（RR：40.0～53.0）、二酸化炭素（CO_2）は 29 ミリモル/リットル（mmol/L）（RR：21～32）であった。胸部 X 線にて前回の検査後に生じた両側性の斑状の気腔陰影が認められ、右側よりも左側で大きく、肺感染が懸念された。D-ダイマーの結果は、673 ナノグラム/ミリリットル（ng/mL）（RR：0～400）と報告された。しかしながら、身体所見及び胸部 X 線結果から肺塞栓症が否定された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 708）、肺炎により入院となった。バイタルサインのうち、血圧は 154/111 mmHg、脈拍は 98 bpm、呼吸数は 18 回/分、パルスオキシメトリは 95%［鼻腔カニューレ（NC）による酸素 2 リットル/分（lpm）投与時］、体温は 98°F であった。臨床検査にて、C-反応性蛋白（CRP）9.2（基準範囲の記載なし）が認められ、喀痰培養にて、グラム陽性桿菌 3+、グラム陽性球菌 2+、グラム陰性桿菌 1+、多数の WBC、わずかな上皮細胞が報告された。胸部コンピュータ断層撮影（CT スキャン）にて、両肺底部のコンソリデーションを伴う広範な両側多発性肺炎が報告され、左側よりも右側で大きかった。肺上部に斑状の混合性間質性肺胞浸潤影が確認され、左側よりも右側で大きかった。

治療薬には、アセトアミノフェン［125 ミリグラム（mg）、経口、頓用（PRN）］、アジスロマイシン［500 mg、静脈内（IV）］、albuterol［2.5 mg、1 時間に 1 回（Q1H）、PRN］、セフトリアキソン［1 グラム（g）、IV］、エノキサパリン（40 mg、Q24H、皮下）、ファモチジン（20 mg、IV）、フロ

セミド［20 mg、1 日 2 回（BID）、PO］、GI カクテル（PO）、インスリン　リスプロ［スライディングスケール投与（血糖値により係数 25 で補正し、食前及び就寝前にメチルプレドニゾロンの次に投与）］、ヒドララジン（20 mg、Q6H、PRN、IV）、イプラトロピウム／サルブタモール［3 ミリリットル（mL）］、メチルプレドニゾロン（125 mg、Q6H、IV）、ピペラシリン／タゾバクタム（3.375 g、Q6H、IV）、バンコマイシン（1 g、Q12H、IV）があった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 709）の臨床検査にて、WBC 11.78 K/μL、好中球百分率 91.5%、好中球数 10.79 K/μL、リンパ球百分率 3.6%（RR：25～48）、リンパ球数 0.42 K/μL、HGB 12.7 g/dL、HCT 41.1%、RBC 4.25 m/μL、CO_2 34 mmol/L であった。胸部 X 線の再検査では、　Day 707*　の前回の検査との比較にて変化は認められなかった。　Day 710*　、喀痰培養が施行されたところ、2 日後に分離された呼吸器細菌叢に異常はなく、尿培養で増殖は認められなかった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 711）、臨床検査結果にて、WBC 9.06 K/μL、好中球百分率 79.0%、好中球数 7.15 K/μL、リンパ球百分率 12%（RR：25～48）、リンパ球数 1.09 K/μL、HCT 38.0%、HGB 11.5 g/dL、RBC 3.95 m/μL、CO_2 35 mmol/L であった。同日、改善し、安定した状態で退院となった。さらなる治療には、albuterol 108 マイクログラム（μg）QID、アモキシシリン／クラブラン酸 875/125 BID PO 投与、フロセミド 20 mg 1 日 1 回 PO 投与、prednisone 漸減投与（20 mg 錠 1 回 2 錠 1 日 1 回 3 日間、20 mg 錠 1 回 1 錠 1 日 1 回 4 日間、10 mg 錠 1 回 1/2 錠 1 日 1 回 4 日間）、酸素補充療法（NC で 2 L、1 ヵ月間）が含まれた。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 713）の血液培養にて、重篤な有害事象発現から 5 日後に増殖は認められなかった。

肺炎の事象は重度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 739）に回復した。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。

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。

被験者番号 ■■■■■、重篤な有害事象：その他の医学的に重大なもの

重篤な有害事象の要約	
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：	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 1369* [1]

[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。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1369、本剤投与開始から約 4 年後）、コロナウイルス感染が発現した。

関節痛、疼痛、咽喉痛の訴えがあった。治療薬には、パラセタモール（100 mg、頓用、経口）、液剤（IV、もう 1 単位は頓用、経口）があった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1370）、体調不良が生じていること、COVID-19 感染の疑いについて当該被験者から臨床医に報告された。治験実施医療機関から当該被験者に連絡され、COVID-19 検査結果の追跡調査が行われた。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1371）、COVID-19 検査陽性となり、極度の疲労、ごく軽微な咳嗽の訴えがあり、当該被験者より

咽喉痛の改善が報告された。同日、これらの症状により救急治療室受診となった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1372）、咽喉痛の訴えがあった。

コロナウイルス感染の事象は中等度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1379）に回復したが、後遺症（鼻閉、咳嗽）が認められた。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。

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。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1491）、当該被験者の治験薬最終投与となった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1492）、当該被験者の試験完了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -1*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 137* Day 222* ～ Day 223* Day 224* ～ Day 642* Day 825* ～ Day 916* **フレアアップ時投与** Day 138* ～ Day 149* Day 150* ～ Day 158* Day 159* ～ Day 165* Day 166* ～ Day 166* Day 167* ～ Day 221* Day 738* ～ Day 765* Day 766* ～[redacted]年[redacted]月[redacted]日
本剤投与中断：	本剤投与中断は Day 575* ～ Day 609* 、 Day 643*～ Day 737* 、 Day 917* ～ Day 955* であった。
試験完了：	本剤最終投与は Day 916* であった。当該被験者の試験中止は Day 955* であった。

被験者番号 [redacted] は 8歳以上* （同意取得時）女児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 1 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップは認められず、試験期間中に重篤な有害事象であるリンパ浮腫が報告された。関連既往歴には、近視（20[redacted]年～）、尿路結石（20[redacted]年[redacted]月～）があった。本剤初回投与は Day 1* 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、アモキシシリン及びクラブラン酸（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、フロセミド（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、アジスロマイシン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、クリンダマイシン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、Co-efferalgan（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、Co-efferalgan（パラセタモール 500 mg+コデイン 30 mg、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、クエン酸カリウム（20[redacted]年[redacted]月～）があった。

さらに、試験参加中に以下の全身性糖質コルチコイドが投与された。

薬剤名	開始日	終了日
Prednisone	Day 138*	Day 141*
Prednisone	Day 732*	Day 732*
Prednisone	Day 872*	Day 875*

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**左大腿のリンパ浮腫／リンパ浮腫**
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 829* [1]
入院日：	Day 829*
退院日：	Day 833*
入院期間：	5 日間

[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。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 829）、中等度のリンパ浮腫により入院となった。入院中に軽度の疼痛の訴えがあった。同日、超音波検査結果にて左大腿の蜂巣炎が認められたが、筋病変はなかった。左下肢の表在血管の中心軸、総大腿静脈、浅大腿静脈は開存し、圧迫されていた。膝窩静脈の圧縮性がなく、血流が生じるのは腓腹の徒手圧迫のみで、深部静脈血栓症（TVP TV）リスク状態にあった。さらに、皮下脂肪組織の広範囲にわたり、水腫状の梗塞を伴う顕著な高エコー輝度が認められた。超音波画像は皮下脂肪組織のセルライトと矛盾していなかった。ネコ引っかき病（CSD）が疑われたが、後日、リンパ浮腫の最終診断が確定された。

某日、血液専門医による診察にて、重大な浮腫部分のある左下肢の著明な腫脹、さらに膝窩静脈（膝窩深部静脈）の血流低下の放射線学的所見が認められ、総大腿静脈及び浅大腿静脈の上流は開存していた。血栓症は認められなかった。オーグメンチン（アモキシシリン及びクラブラン酸）、Zytromicin（アジスロマイシン）、クリンダマイシンによる治療が施行された。追加治療には、徒手リンパドレナージが含まれた。

リンパ浮腫の事象は中等度と判定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 833）に回復したが後遺症が認められ、退院となった。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。

リンパ浮腫の事象は、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。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 955）、治験薬投与が中断され、当該被験者の試験が中止されて投与終了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約

同意取得：	Day -1*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 18* **フレアアップ時投与** Day 19* ～ Day 33* Day 35* ～ Day 64* Day 64* ～ Day 89* Day 90* ～ Day 118* Day 119* ～ Day 126* Day 127* ～ Day 198* Day 199* ～ Day 220* Day 221* ～ Day 226* Day 227* ～ Day 228* Day 229* ～ Day 262* Day 263* ～ Day 263* Day 264* ～ Day 276* Day 278* ～ Day 283* Day 284* ～ Day 318* Day 320* ～ Day 320* Day 322* ～ Day 339* Day 340* ～ Day 359* Day 361* ～ Day 367* Day 368* ～ Day 378* Day 379* ～ Day 388* Day 390* ～ Day 417* Day 418* ～ Day 445* Day 446* ～ Day 456* Day 457* ～ Day 457* Day 458* ～ Day 464* Day 465* ～ Day 484* Day 485* ～ Day 492* Day 493* ～ Day 515* Day 516* ～ Day 554*
本剤投与中断：	治験依頼者による PVO-1A-301 試験の治験実施計画書改訂中の投与中断決定により、本剤投与が Day 554* に中断された。
試験完了：	本剤最終投与は Day 554* であった。当該被験者の試験中止は Day 555* であった。

被験者番号 [redacted] は 10歳以上* （同意取得時）男性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 1 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 1 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象である状態悪化及び背部痛が報告された。関連既往歴には、近

＊新薬承認情報提供時に置換

視（20■ 年～）、精索静脈瘤（20■ 年～）、思春期遅発症（20■ 年 ■ 月～）があった。本剤初回投与は Day 1* で、治験依頼者が PVO-1A-301 試験の治験実施計画書改訂中の投与中断を決定した Day 554* に投与中断となった。被験者の判断により、 Day 555* に永続的な試験中止となった。

いずれかの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、セチリジン（20■ 年 ■ 月 ■ 日～）、イブプロフェン（800 mg、20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日）、イブプロフェン（600 mg 頓用、20■ 年 ■ 月 ■ 日～）、イブプロフェン（800 mg、20■ 年 ■ 月 ■ 日）、amoxi-clavulanico（20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日）、オメプラゾール（20■ 年 ■ 月 ■ 日～）、シクロメチコンで硬化させたヒマシ油（20■ 年 ■ 月～）、その他の皮膚軟化剤及び保護剤（Rilastil cream、20■ 年 ■ 月～）、パラセタモール（20■ 年 ■ 月 ■ 日～）、パゾパニブ塩酸塩（20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月某日）があった。

さらに、試験参加中に以下の全身性糖質コルチコイドが投与された。

薬剤名	開始日	終了日
Prednisone	Day 1*	Day 5*
Prednisone	Day 19*	Day 22*
Prednisone	Day 23*	Day 40*
Prednisone	Day 44*	Day 44*
Prednisone	Day 45*	Day 63*
Prednisone	Day 66*	Day 66*
Prednisone	Day 67*	Day 90*
Prednisone	Day 91*	Day 125*
Prednisone	Day 126*	Day 153*
Prednisone	Day 154*	Day 170*
Prednisone	Day 171*	Day 185*
Prednisone	Day 186*	Day 197*
Prednisone	Day 198*	Day 198*
Prednisone	Day 199*	Day 228*
Prednisone	Day 229*	Day 255*
Prednisone	Day 256*	Day 340*
Prednisone	Day 340*	Day 340*
Prednisone	Day 341*	Day 360*
メチルプレドニゾロン	Day 361*	Day 363*
Prednisone	Day 364*	Day 417*
Prednisone	Day 418*	Day 456*
Prednisone	Day 457*	Day 511*
Prednisone	Day 516*	Day 518*

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの 1

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**腰部の FOP 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 340* [1]
入院日：	Day 359*
退院日：	Day 364*
入院期間：	6 日間

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 20 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与期間中であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 340）、当該被験者の報告によると、過去数週間で腰痛が悪化したことにより、背部が顕著に屈曲したため、歩行障害、起立困難が悪化した。同日、本剤のフレアアップ時投与が prednisone とともに開始されたが、顕著な改善は認められなかった。

Day 359*　、さらなる検査及び治療目的にて入院となった。入院時のバイタルサインのうち、体温は 36°C、心拍数は 84 回/分、呼吸数は 20 回/分、血圧は 120/74 mmHg であった。臨床検査のうち、ヘモグロビンは 13.3 g/dL、平均赤血球容積は 73.9 FL、好中球数は 14120/μL、白血球数は 16160/μL であり、おそらく全身性糖質コルチコイドの長期使用に起因するものと考えられた。磁気共鳴画像（MRI）にて、背部に深部の FOP のフレアアップが認められた。静注（IV）メチルプレドニゾロン 1 g 1 日 1 回及びラニチジン（　Day 361*　～　Day 363*　）による治療が施行され、疼痛及び歩行能力が顕著に改善した。　Day 364*　、退院となった。

状態悪化の事象は中等度と判定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 364*）に後遺症なく回復した。本剤 20 mg のフレアアップ時投与開始は　Day 340*　であった。

状態悪化の事象は、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。

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの 2

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**腰痛／背部痛**
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 436* [1]
入院日：	Day 436*
退院日：	Day 438*
入院期間：	3 日間

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 20 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与期間中であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 436）、重度の背部痛が発現したことにより、仰臥位の維持及び数分以上の立位が不能となった。詳細な検査目的にて入院となった。MRI 及びコンピュータ断層撮影にて、

FOP のフレアアップは指摘されなかったが、傍脊椎部に広範な異所性骨化が新たに存在していた。コルセット及び理学療法が処方された。パゾパニブ塩酸塩 1 g 1 日 1 回経口投与（　Day 436*　～投与継続中）、炭酸カルシウム 1000 mg 1 日 1 回経口投与（　Day 436*　～　Day 438*　）、コレカルシフェロール 1 回 4 滴 1 日 1 回経口（　Day 436*　～　Day 438*　）、neridronic acid 100 mg IV 投与（　Day 437*　に開始、投与終了日不明）、Calcido 1 日 1 回経口投与による治療が施行された。また、鉄欠乏性貧血に対する硫酸鉄 105 mg 1 日 1 回経口投与、高血圧に対するラミプリル 5 mg 1 日 1 回経口投与（　Day 438*　～）による治療も開始された。また、爪周囲感染に対するムピロシンクリーム（1 回塗布を 1 日 3 回、　Day 436*　～　Day 444*　）による治療も施行された。　Day 438*　、退院となった。

背部痛の事象は中等度と判定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 438）に回復したが後遺症が認められた。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。

背部痛の事象は、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。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 555）、当該被験者により同意が撤回され、試験参加中止となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -1*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 57* Day 142* ～ Day 564* Day 743* ～ Day 1150* Day 1235* ～ Day 1284* Day 1301* ～ Day 1491* **フレアアップ時投与** Day 58* ～ Day 85* Day 86* ～ Day 88* Day 89* ～ Day 141* Day 1151* ～ Day 1178* Day 1179* ～ Day 1234*
本剤投与中断：	本剤投与中断は Day 565* ～ Day 742* 、 Day 1285* ～ Day 1300* であった。
試験完了：	本剤最終投与は Day 1491* であった。同日、当該被験者の試験完了となった。

被験者番号 [redacted] は 10歳以上* （同意取得時）男児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は生後 15 ヵ月時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 2 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象である動脈瘤様骨嚢腫が報告された。関連既往歴には、過誤腫（20[redacted]年～）、水頭症（20[redacted]年～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、脳室ドレナージ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、乱視（20[redacted]年～）、近視（20[redacted]年～）、精索静脈瘤（20[redacted]年～）、気管支炎（20[redacted]年[redacted]月～）、血小板減少症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、僧帽弁閉鎖不全症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、三尖弁閉鎖不全症及び心電図異常 QRS 群（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）があった。本剤初回投与は Day 1* 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、フルチカゾンプロピオン酸エステル、サルメテロールキシナホ酸塩（20[redacted]年[redacted]月～）、モンテルカスト（20[redacted]年[redacted]月～）があった。

さらに、試験参加中に以下の全身性糖質コルチコイドが投与された。

薬剤名	開始日	終了日
Prednisone	Day 57*	Day 57*
Prednisone	Day 1150*	Day 1153*

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの及びその他の医学的に重大なもの

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**動脈瘤性骨嚢胞／動脈瘤様骨嚢腫**
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 942* [1]
入院日：	Day 942*
退院日：	Day 955*
入院期間：	13 日間

[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。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 942、直近の投与の翌日）、動脈瘤性骨嚢胞により入院となった。コンピュータ断層撮影（CT）スキャンにて、左恥骨枝の骨溶解病変（34×92 mm）が認められ、不整な皮質の途絶があり、明らかな骨膜肥厚はなく、短い TI 時間を用いた反転回復法（STIR）により結核がみられた。全身の磁気共鳴画像（MRI）スキャンにて、左座骨恥骨枝に位置する、不均一と思われる既知の病変が認められ、T1 像ではわずかに高信号の間隙、STIR 像では明らかに高信号の間隙があり、周囲の骨梁及び病変部周囲の軟部組織の STIR 像では高信号域が併存していた。

この所見は動脈瘤の嚢胞によるものと思われ、MRI が提言された。左寛骨大腿に中等度の関節滲出液がみられたが、右側は軽微であった。右腓骨の近位及び遠位に信号変化（STIR 像で高信号）が認められ、左脛骨距骨の内側部にも同様の所見が認められた。右側頭下顎の高さにわずかな関節滲出液を伴う境界が不鮮明な変化、両側上顎洞床の嚢胞様像を伴う粘膜肥厚もみられた。左上肢遠位中央部は評価できなかった。実質性器官の結果にて、胸膜・心嚢液貯留は認められず、骨盤の滲出液はわずかであった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 946）、画像にてリンパ節が問題となっている可能性が示された。同日、全身造影 MRI 及び骨盤 MRI にて、充実性病変の存在に伴う二次的な細胞過増殖の徴候を伴う動脈瘤様骨嚢腫が認められ、悪性骨病変（軟骨芽細胞腫）と良性の緩徐に増殖する局所侵襲性病変（巨細胞腫、線維形成性線維腫、軟骨粘液線維腫、褐色腫）との鑑別診断が行われた。骨盤 MRI 報告書にて、左回腸／座骨恥骨枝の高さに 45×41×42 mm（LL×AP×CC）の辺縁明瞭な充実性増殖の存在が認められた。これは T1 像では均一に低信号を示し、STIR 像では中間信号を示した。この病変は、辺縁明瞭な楕円形及び円形の増殖を呈し、血液液面が視認可能で、単純性骨嚢胞と一致していた。回腸及び左座骨恥骨枝の隣接する骨梁の中等度の浮腫及び充血を伴っていた。また、同側の内閉鎖筋及び外閉鎖筋の付着部の浮腫も伴っていた。探索平面にリンパ節腫大は認められなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 953）、生検にて動脈瘤性骨嚢胞の診断が確定された。腫瘍科の診察も施行された。生検の結果、悪性病変が除外され、動脈瘤性骨嚢胞の診断が確定された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 955）、退院となった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1024）、500～700 μm の微粒子の局所注入による根治目的の動脈塞栓術が

施行され、手技の転帰は Month 36 の来院時に評価されることとなった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1106）の CT スキャンにて、嚢胞の安定が認められ、塞栓手技に伴う二次的な軽度の放射線学的変化がみられた。

動脈瘤様骨嚢腫の事象は中等度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1106）に回復したが後遺症が認められた。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。

動脈瘤性骨嚢胞の事象は、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。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1491）、治験実施計画書に従って当該被験者の試験完了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -4*
本剤投与：	**連続投与** Day 1*　～　Day 144* Day 146*　～　Day 402* Day 404*　～　Day 499* Day 501*　～　Day 568* Day 570*　～　Day 590* **フレアアップ時投与** Day 591*　～　Day 591* Day 592*　～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
本剤投与中断：	治験依頼者の判断により、2019 年 12 月 6 日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本剤投与が中断された。
試験完了：	本剤最終投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。当該被験者の試験完了は　Day 1285*　であった。

被験者番号 [redacted] は 10歳以上*（同意取得時）男児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 1 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 1 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象である脱水、悪心、嘔吐及び上腸間膜動脈症候群（2 回）が報告された。関連既往歴には、尿道下裂（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、転位歯（20[redacted]年～）があった。 本剤初回投与は　Day 1*　であった。クリニカルホールドにより 2019 年 12 月 6 日から治験薬投与中断となった。

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、ケトプロフェン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、オメプラゾール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、モンテルカストナトリウム（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、ビタミン D（20[redacted]年～）、フルクロキサシリンナトリウム（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、パラセタモール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）があった。

さらに、試験参加中に以下の全身性糖質コルチコイドが投与された。

薬剤名	開始日	終了日
プレドニゾロン	Day 591*	Day 594*
プレドニゾロン	Day 604*	Day 607*
プレドニゾロン	Day 951*	Day 954*
プレドニゾロン	Day 979*	Day 985*
プレドニゾロン	Day 1010*	Day 1013*
プレドニゾロン	Day 1043*	Day 1046*
プレドニゾロン	Day 1068*	Day 1071*
プレドニゾロン	Day 1090*	Day 1097*
プレドニゾロン	Day 1120*	Day 1123*
プレドニゾロン	Day 1242*	Day 1246*
プレドニゾロン	Day 1258*	Day 1262*

薬剤名	開始日	終了日
プレドニゾロン	Day 1275*	Day 1278*
プレドニゾロン	Day 1282*	Day 1285*

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの、その他の医学的に重大なもの

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**脱水／脱水**
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 722* [1]
入院日：	Day 722*
退院日：	Day 722*
入院期間：	1 日間

[1] 重篤な有害事象の発現は投与中断中（直近の本剤 12.5 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与から 92 日後）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 722、治験薬最終投与から約 3 ヵ月後）、重度の脱水により入院となった。

Day 716*　（主に午後）から、嘔吐による脱水が発現した。蒼白及び疲労を呈し、水分輸液目的にて数時間の入院となった。入院時の臨床検査結果のうち、ナトリウム（Na）は 133.6 mmol/L［基準範囲（RR）：137～145 mmol/L］、カリウム（K）は 6.55 mmol/L（RR：3.7～4.8 mmol/L）、ヘモグロビン（HB）は 167 g/L（RR：120～173 g/L）、クロール（CL）は 91.5（RR の記載なし）、カルシウム（CA）は 1.10、pH は 7.48、重炭酸塩（HCO_3）は 30.4（単位及び RR の記載なし）であった。Plasma-Lyte 1.65 L が投与され、経口オメプラゾールの 1 日投与量が 20 mg から 40 mg に増量された。同日、退院となった。

脱水の事象は重度と判定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 722）に回復した。治験薬投与が 2019 年 12 月 6 日に中断されていたため、治験薬に対する措置は取られなかった。

脱水の事象は、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。

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの、その他の医学的に重大なもの

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：	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 781* [1]
入院日：	Day 781*
退院日：	Day 783*
入院期間：	3 日間

[1] 重篤な有害事象の発現は投与中断中（直近の本剤 12.5 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与から 151 日後）であった。

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの、その他の医学的に重大なもの

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**悪心／悪心**
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 781* [1]
入院日：	Day 781*
退院日：	Day 783*
入院期間：	3 日間

[1] 重篤な有害事象の発現は投与中断中（直近の本剤 12.5 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与から 151 日後）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 781、直近の治験薬投与から 151 日後）、嘔吐及び悪心により入院となった。悪心及び嘔吐の事象により脱水が発現した。脱水（嘔吐）に対し、静注（IV）Plasmalyte（複合電解質）1000 mL 1 回、並びに IV5%ブドウ糖と 40 mmol/L ナトリウム（NA）及び 20 mmol/L カリウム（K）1000 mL 頓用の補液療法による治療が施行された。

嘔吐及び悪心の事象は中等度と判定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 782）に回復した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 783）、体調良好で、退院となった。本事象発現時は投与期間中ではなかったため、これら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。

嘔吐及び悪心の両事象とも、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。

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの、併用療法又は追加治療の施行

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**上腸間膜動脈症候群／上腸間膜動脈症候群**
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 898* [1]
入院日：	Day 898*
退院日：	Day 928*
入院期間：	31 日間

[1] 重篤な有害事象の発現は投与中断中（直近の本剤 12.5 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与から 268 日後）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 898、直近の治験薬投与から 268 日後）、重度の上腸間膜動脈症候群により入院となった。蒼白及び疲労を呈し、嘔吐及び悪心により入院となった。臨床検査の結果にて、脱水の徴候、トランスアミナーゼ上昇、代謝性アシドーシスが認められたが、感染の徴候はなかった。IV Plasmalyte 等張液の投与が開始され、次にブドウ糖含有維持輸液が施行された。嘔吐が持続し、再度の水分補給と IV オンダンセトロン投与が開始された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 900）、コンピュータ断層撮影（CT）スキャンが施行されたところ、上腸間膜動脈症候群の典型的な徴候を伴う重度の十二指腸イレウスが認められた。十二指腸狭窄部に胃の重度の拡張がみられ、上腸間膜動脈症候群の診断が確定された。減圧目的にて経鼻デクスメデトミジンによる軽い鎮静下で経鼻胃管が留置され、24 時間以内に著明な改善がみられた。少量の経口輸液が開始されるとともに、IV 補液が施行され、エソメプラゾールが投与された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 904）、麻酔鎮静下で挿管せずに末梢挿入型中心ライン（PICC LINE）が留置された。非経口栄養に PICC LINE が使用された。ブドウ糖含有維持輸液の代わりに Numeta 投与が開始された。同日の追加治療には、オンダンセトロン、プレドニゾロン、フルクロキサシリンが含まれた。上腸間膜動脈症候群の治療には体重増加を含めることが指摘され、長期計画が当該被験者に提案された。

某日、X 線透視検査が施行されたところ、十二指腸圧迫の持続が認められた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 910）、ブドウ糖とナトリウム及びカリウムの投与が開始された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 916）、全身麻酔下にて蛍光透視法を用いた経皮的胃瘻造設術（PEG）が施行された。空腸に栄養チューブが留置され、非経口栄養に代わる持続的経腸栄養が開始された。PEG により胃内減圧が生じる可能性があるため、引き続き水分は経口摂取することとされた。追加治療には、クロニジン、ナロキソン、parecoxib、ケタミン 3、ノルアドレナリン、レミフェンタニルが含まれた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 917）、エソメプラゾール投与が再開された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 920）、経口水分量を制限して完全経腸栄養が開始され、経鼻胃管が再度留置された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 922）、モルヒネ塩酸塩、メチルプレドニゾロン、セフォタキシム、プロポフォール、フェンタニル及び Plasmalyte の投与が開始された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 923）、メチルプレドニゾロンが減

量された。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 925）、治療にベタメタゾン、クロキサシリンが含まれた。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 926）、ベタメタゾンが 1 日 2 回に減量され、その後 20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 927）に 1 日 1 回に減量された。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 928）、全身状態良好で退院となった。

上腸間膜動脈症候群の事象は重度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 929）に回復したが、後遺症が認められた。本事象発現時は投与期間中ではなかったため、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。

上腸間膜動脈症候群の事象は、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。

被験者番号 ■■■■■、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**上腸間膜動脈症候群／上腸間膜動脈症候群**
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 958* [1]
入院日：	Day 958*
退院日：	Day 965*
入院期間：	8 日間

[1] 重篤な有害事象の発現は投与中断中（直近の本剤 12.5 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与から 328 日後）であった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 958、直近の治験薬投与から 328 日後）、上腸間膜動脈（SMA）症候群により入院となった。空腸チューブからの在宅経腸栄養による治療が施行された。24 時間後、当該被験者の胃に多量の液体があることに両親が気付いた。腹痛が発現した。治験責任医師により、体重減少が指摘されたが、クリニカルホールド下にあったため、本剤投与が原因である可能性は低いと判断された。体重減少は SMA に対する機序の一部である可能性があった。入院となり、経腸栄養が中止された。補液目的にて Plasma Lyte 1500 mL による治療が施行された。同日、蛍光透視法により腹部 X 線が施行されたところ、空腸チューブが胃内に認められた。SMA 再発の原因が経皮的空腸瘻造設（PEJ）の不具合であることが治験責任医師により確認され、後日、交換され、正しい位置に留置された。処置を待つ間、非経口完全栄養（Numeta G19）による追加治療が開始された。 Day 964* 、小児麻酔科医による鎮静が施行され、蛍光透視法にて経皮的空腸瘻造設が施行され、新たな空腸瘻が腸に造設された。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 965）、良好な状態にて退院となった。上腸間膜動脈症候群の事象は重度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 965）に回復したが、後遺症として重症度の変化が認められた。本事象発現時は投与期間中ではなかったため、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。

上腸間膜動脈症候群の事象は、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。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1285）、治験実施計画書に従って当該被験者の試験完了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -1*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 252* Day 337* ～ Day 557* Day 1276* ～ Day 1443* **フレアアップ時投与** Day 253* ～ Day 263* Day 264* ～ Day 273* Day 274* ～ Day 280* Day 281* ～ Day 336*
本剤投与中断：	本剤投与中断は Day 558* ～ Day 1275* であった。
試験完了：	本剤最終投与は Day 1443* であった。治験実施計画書に従い、 Day 1443* に当該被験者の試験完了となった。

被験者番号 [redacted] は 10歳以上*（同意取得時）男児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）の最初の確認は生後 18 ヵ月時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 1 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象であるコロナウイルス感染が報告された。関連既往歴には、大腿骨骨折（20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月）、手首関節骨折（20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月）、大腿骨骨折（20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月）、聴力低下（20[redacted] 年 [redacted] 月～）、扁桃摘出（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、睡眠時無呼吸症候群（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、扁桃摘出（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）があった。本剤初回投与は 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には、イブプロフェン（日付の記載なし）、エムラ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、amoxi-clavulanico（日付の記載なし）、アモキシシリン（日付の記載なし）、desonide（日付の記載なし）、エソメプラゾールマグネシウム（日付の記載なし）、パラセタモール（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、ヒアルロン酸及びナトリウム 0.18%（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、phenazone（日付の記載なし）、クロルヘキシジン（日付の記載なし）があった。

さらに、試験参加中に以下の全身性糖質コルチコイドが投与された。

薬剤名	開始日	終了日
メチルプレドニゾロン	Day 253*	Day 255*
プレドニゾロン	Day 793*	Day 794*

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大なもの

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
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 1376* [1]

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 4 mg 1 日 1 回の連続投与期間中であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1376）、咽喉痛、発熱、頭痛が発現した。コロナウイルス感染と診断された。本事象では対症療法の報告はなかった。

コロナウイルス感染の事象は軽度と判定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1385）に回復した。本事象による治験薬に対する措置は取られなかった。

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。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1443）、当該被験者の治験薬最終投与となり、治験実施計画書に従って試験完了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -1*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 209* Day 211* ～ Day 513* Day 515* ～ Day 549* Day 550* ～ Day 550* Day 846* ～ Day 1109* Day 1111* ～ Day 1334* Day 1336* ～ Day 1393* Day 1394* ～ Day 1465* **フレアアップ時投与** 該当なし
本剤投与中断：	本剤投与中断は Day 551* ～ Day 625* 、 Day 627* ～ Day 845* であった。
試験完了：	本剤最終投与は Day 1465* であった。治験実施計画書に従い、 Day 1465* に当該被験者の試験完了となった。

被験者番号 [redacted] は 8歳以上* （同意取得時）女児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は生後 47 ヵ月時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップは認められず、試験期間中に重篤な有害事象であるコロナウイルス感染が報告された。関連既往歴には、インフルエンザ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月某日）、頭痛（20[redacted] 年 [redacted] 月～）、異型肺炎（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年）があった。本剤初回投与は 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には、デスロラタジン（20[redacted] 年 [redacted] 月～）、イブプロフェン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）があった。

フレアアップ時投与には、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 [redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大な状態

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
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 1399* [1]

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 3 mg 1 日 1 回の連続投与期間中であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1399）、コロナウイルス感染が発現した。鼻咽頭炎、中等度の発熱、頭痛（cephalalgia）、疲労、頭痛（headache）が認められた。鼻の COVID-19 抗原検査が施行されたところ陽性であった。SARS-CoV-2 に対するワクチンは未接種であった。本事象では対症療法の報告はなかった。

コロナウイルス感染の事象は軽度と判定され、20■ 年 ■月 ■ 日（Day 1406）に回復した。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。

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。

20■ 年 ■月 ■ 日（Day 1465）、治験実施計画書に従って治験薬投与完了となり、治験薬最終投与日は同日であった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -1*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 289* Day 374* ～ Day 439* Day 524* ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 **フレアアップ時投与** Day 290* ～ Day 317* Day 318* ～ Day 319* Day 320* ～ Day 373* Day 440* ～ Day 467* Day 468* ～ Day 523*
本剤投与中断：	PVO-1A-301 試験に対する部分的クリニカルホールドにより、2019 年 12 月 7 日から本剤投与が中断された。
試験完了：	治験実施計画書に従い、 Day 1274* に当該被験者の試験完了となった。

被験者番号 [redacted] は 10歳以上* （同意取得時）男児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 6.5 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 3 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象である重度の橈骨骨折が報告された。関連既往歴には、難聴（20[redacted]年[redacted]月～）、精巣手術（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、人工中耳挿入（20[redacted]年[redacted]月～）、抜歯（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、精巣浮腫（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、補聴器による聴力補正（20[redacted]年[redacted]月～）があった。当該被験者の本剤初回投与は Day 1* 、PVO-1A-301 試験に対する部分的クリニカルホールドにより投与中断となったのは 2019 年 12 月 7 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には、エムラパッチ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、Lipikar（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、その他の皮膚軟化剤及び保護剤（Stick Avene、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、紫外線保護剤（crème Neutrogena、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）があった。

さらに、試験参加中に以下の全身性糖質コルチコイドが投与された。

薬剤名	開始日	終了日
メチルプレドニゾロン	Day 280*	Day 282*
プレドニゾロン	Day 439*	Day 439*
プレドニゾロン	Day 442*	Day 444*
プレドニゾロン	Day 883*	Day 883*
プレドニゾロン	Day 1031*	Day 1033*
プレドニゾロン	Day 1088*	Day 1088*
メチルプレドニゾロン	Day 1194*	Day 1196*

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**Pouteau-Colles 骨折／橈骨骨折**
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 439* [1]
入院日：	Day 439*
退院日：	Day 440*
入院期間：	2 日間

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 3 mg 1 日 1 回の連続投与期間中であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 439）、スイミングプールの近くで転倒し、救急科に報告があった。救急科では左上肢（橈骨及び尺骨）の重複骨折が X 線にて確認された。骨折の整復固定目的にて小児外科に移され、ギプスが装着された。トラマドール塩酸塩 1 日 3 回経口投与（ Day 440* ～ Day 442* ）、パラセタモール 500 mg 1 日 3 回経口投与（ Day 440* ～Day 445* ）による治療が施行された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 440）、退院となった。

本事象により治験薬の用量が変更（増量）された。本剤のフレアアップ時投与が Day 440* に増量した 12.5 mg で開始され、 Day 467* まで投与された。

橈骨骨折の事象は重度と判定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 462）に後遺症なく回復した。

橈骨骨折の事象は、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。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1274）、当該被験者の試験完了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -1*
本剤投与：	**連続投与**
	Day 1* ～ Day 150*
	Day 152* ～ Day 216*
	Day 301* ～ Day 339*
	Day 469* ～ Day 525*
	Day 743* ～ Day 775*
	Day 951* ～ Day 980*
	Day 982* ～ Day 1010*
	Day 1095* ～ Day 1095*
	Day 1096* ～ Day 1107*
	Day 1110* ～ Day 1233*
	Day 1234* ～ Day 1278*
	Day 1281* ～ Day 1315*
	Day 1417* ～ Day 1417*
	Day 1418* ～ Day 1436*
	フレアアップ時投与
	Day 217* ～ Day 244*
	Day 245* ～ Day 300*
	Day 340* ～ Day 367*
	Day 368* ～ Day 384*
	Day 385* ～ Day 412*
	Day 413* ～ Day 468*
	Day 526* ～ Day 553*
	Day 554* ～ Day 577*
	Day 776* ～ Day 803*
	Day 804* ～ Day 804*
	Day 805* ～ Day 805*
	Day 806* ～ Day 806*
	Day 807* ～ Day 825*
	Day 827* ～ Day 834*
	Day 835* ～ Day 835*
	Day 836* ～ Day 866*
	Day 867* ～ Day 883*
	Day 884* ～ Day 894*
	Day 895* ～ Day 896*
	Day 897* ～ Day 950*
	Day 1011* ～ Day 1022*
	Day 1023* ～ Day 1038*
	Day 1039* ～ Day 1040*
	Day 1042* ～ Day 1052*
	Day 1053* ～ Day 1067*

＊新薬承認情報提供時に置換

試験の要約	
	Day 1069* ～ Day 1083* Day 1085* ～ Day 1094* Day 1316* ～ Day 1316* Day 1317* ～ Day 1361* Day 1362* ～ Day 1362* Day 1363* ～ Day 1409* Day 1411* ～ Day 1413*
本剤投与中断：	本剤投与中断は Day 578* ～ Day 742* であった。
試験完了：	当該被験者の試験完了は Day 1436* 、本剤最終投与は同日であった。

被験者番号 [redacted] は 10歳以上*（同意取得時）男性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 14 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 1 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象であるコロナウイルス感染が報告された。関連既往歴には、咽頭炎、鼻炎及び扁桃炎（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、水痘（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、耳感染（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、耳感染（20[redacted] 年～）があった。 本剤の初回投与は 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には、デスロラタジン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、エタノール（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、オメプラゾール（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）があった。

さらに、試験参加中に以下の全身性糖質コルチコイドが投与された。

薬剤名	開始日	終了日
メチルプレドニゾロン	Day 217*	Day 220*
メチルプレドニゾロン	Day 386*	Day 388*
Prednisone	Day 807*	Day 809*
メチルプレドニゾロン	Day 1320*	Day 1322*

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大な状態

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
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 1334* [1]

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 15 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与期間中であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1334）、コロナウイルス感染と診断された。症状には悪寒、疼痛、鼻汁があった。本事象では対症療法の報告はなかった。

コロナウイルス感染の事象は軽度と判定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1341）に回復した。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。

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。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1436）、当該被験者の試験完了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -15*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 53* **フレアアップ時投与** 該当なし
本剤投与中断：	そう痒症の有害事象により本剤投与が Day 54* から中断された。
試験完了：	本剤最終投与は Day 53* であった。そう痒症の有害事象により、 Day 372* に当該被験者の永続的な試験中止となった。

被験者番号 [redacted] は 8歳未満* （同意取得時）女児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は生後 6 ヵ月時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 8 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象である状態悪化及び非重篤な有害事象（AE）であるそう痒症が報告された。関連既往歴には、皮膚乾燥、口唇乾燥、皮膚そう痒、上腕骨骨折があった。当該被験者の本剤初回投与は Day 1* 、有害事象であるそう痒症による投与中断は Day 54* であった。治験薬投与は再開されず、有害事象（AE）であるそう痒症により Day 372* に当該被験者の永続的な試験参加中止となった。

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、セチリジン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、ヒドロコルチゾン酢酸エステル（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、その他の皮膚軟化剤及び保護剤（ワセリン、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、皮膚軟化剤及び保護剤（Cetraben moisturizer、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、詳細不明のハーブ薬及び伝統薬（エンバク流エキス剤、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）があった。試験参加中の全身性糖質コルチコイド投与はなかった。

被験者番号 [redacted]、有害事象による永続的な試験中止

有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**殿部及び大腿後部の皮膚そう痒／そう痒症**
重症度：	中等度
治験責任医師による因果関係：	おそらくあり
AE 発現日：	Day 53* [1]

[1]AE の発現は本剤 2.5 mg 1 日 1 回の連続投与期間中であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 21）、軽度のそう痒症（殿部及び大腿後部の皮膚そう痒）の訴えがあり、ヒドロコルチゾン酢酸エステル 1 回塗布頓用外用投与（ Day 28* ～ Day 67* ）、セチリジン 5 mg 頓用経口投与（ Day 42* ～ Day 53* ）による治療が施行された。

Day 53* 、そう痒症が軽度から中等度に悪化した。 Day 54* 、本事象により本剤投与が中断された。本剤投与は再開されず、 Day 85* に永続的な治験薬投与中止（被験者の判断）となった。

そう痒症の事象は中等度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 67）に回復した。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 372）、そう痒症の事象により当該被験者の永続的な試験参加中止となった。

そう痒症の事象は、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。

被験者番号 ■■■■■、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**FOP のフレアアップによる前頚部腫脹／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 145*　[1]
入院日：	Day 146*
退院日：	Day 147*
入院期間：	2 日間

[1] 重篤な有害事象発現は、本剤投与中断中（最終投与から 92 日後）であった。

Day 126*　、転倒に関連した非重篤な AE である上腕骨骨折の訴えがあった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 145、本剤最終投与から 92 日後）、前頚部の腫脹が発現した。　Day 146*　、入院となり、腫脹は FOP のフレアアップによるものと判断された。Ibuleve ゲル頓用外用投与、プレドニゾロン 40 mg 4 日間経口投与による治療が施行された。　Day 147*　、退院となった。

状態悪化の事象は中等度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 193）に後遺症なく回復した。本剤最終投与が 92 日前の　Day 53*　であったため、治験薬に対する措置は取られなかった。

状態悪化の事象は、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-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -7*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 27* Day 1* ～ Day 27* Day 28* ～ Day 28* Day 39* ～ Day 290* （隔日すなわち 2 日に 1 回投与） **フレアアップ時投与** Day 291* ～ Day 395* （散発的投与、減量、投与抜け）
本剤投与中断：	本剤投与中断は Day 396* であった。
試験完了：	当該被験者の本剤最終投与は Day 395* であった。当該被験者の永続的な試験参加中止は Day 571* であった。

被験者番号 [redacted] は 8歳以上* （同意取得時）女性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 15 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 3 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象である状態悪化が報告された。関連既往歴には、不安及びうつ病（20[redacted] 年～）、過敏性腸症候群（20[redacted] 年[redacted] 月～）、骨盤静脈血栓症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）、便秘（20[redacted] 年[redacted] 月～）があった。当該被験者の本剤初回投与は Day 1* 、投与中断は Day 396* 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、ココヤシ油（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）、二酸化チタン（リップクリーム、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）、クロルフェニラミン（20[redacted] 年[redacted] 月～）、セチリジン塩酸塩（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）、その他の皮膚軟化剤及び保護剤（ココアバター、20[redacted] 年[redacted] 月～）、ゾピクロン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）、プロメタジン（20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月）、ジアゼパム（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）があった。

さらに、試験参加中に以下の全身性糖質コルチコイドが投与された。

薬剤名	開始日	終了日
プレドニゾロン	Day 299*	Day 307*
メチルプレドニゾロン	Day 308*	Day 309*
プレドニゾロン	Day 316*	Day 325*
メチルプレドニゾロン	Day 350*	Day 352*

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの

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左大腿痛／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 299* [1]
入院日：	Day 299* 、 Day 350*
退院日：	Day 315* 、 Day 361*
入院期間：	17 日間、12 日間

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 12.5 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与期間中であった。

Day 271* 、左大腿に FOP のフレアアップによるものと考えられる疼痛が発現し、ジアゼパム 20 mg 1 日 1 回経口投与による治療が施行された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 299）、フレアアップによる疼痛により入院となった。左大腿の磁気共鳴画像にて、大腿の前方区画筋群に広範な筋炎が認められた。左下肢の超音波検査にて、深部静脈血栓症陰性であった。パミドロン酸二ナトリウム 60 mg 静脈内（IV）投与（ Day 299* に 1 回）、プレドニゾロン 30 mg 1 日 1 回経口投与（ Day 299* ～ Day 307* ）、メチルプレドニゾロン 100 mg 1 日 1 回 IV 投与（ Day 308* ～ Day 309* ）による治療が施行された。また、ミリスチン酸イソプロピル 1 回塗布 1 日 1 回外用投与、Diprobase 1 回塗布頓用外用投与、フェキソフェナジン 120 mg 1 日 1 回経口投与、ランソプラゾール 15 mg 1 日 1 回経口投与（全て Day 299* ～投与継続中）による治療も施行された。 Day 315* 、退院となった。

Day 316* 、プレドニゾロン 15 mg 漸減投与が開始された（ Day 325* に終了）。パラセタモール 500 mg が 1 日 4 回経口投与され（ Day 347* ～投与継続中）、naloxegol 25 mg が 1 日 1 回経口投与された（ Day 347* ～ Day 388* ）。

Day 350* 、さらなる管理目的にて再入院となった。パミドロン酸二ナトリウム 60 mg が 1 回 IV 投与され（ Day 350* ）、メチルプレドニゾロン 100 mg が 1 日 1 回 IV 投与された（ Day 350* ～ Day 352* ）。 Day 361* 、退院となった。さらなる治療には、フェンタニル 25 mg 1 日 1 回外用投与（ Day 373* ～ Day 375* ）が含まれた。

状態悪化の事象は中等度と判定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 460）に回復したが、後遺症として左膝関節の可動性低下が認められた。この重篤な有害事象により本剤が増量された。

状態悪化の事象は、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。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 571）、当該被験者の永続的な試験参加中止となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約

同意取得：	Day -3*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 26* Day 30* ～ Day 54* Day 56* ～ Day 70* Day 72* ～ Day 142* Day 144* ～ Day 144* Day 147* ～ Day 172* Day 173* ～ Day 200* Day 201* ～ Day 235* Day 237* ～ Day 260* Day 262* ～ Day 341* Day 343* ～ Day 351* Day 353* ～ Day 520* Day 522* ～ Day 531* Day 533* ～ Day 582* Day 737* ～ Day 752* Day 754* ～ Day 880* Day 882* ～ Day 882* Day 884* ～ Day 914* Day 916* ～ Day 962* Day 963* ～ Day 963* Day 1085* ～ Day 1085* Day 1087* ～ Day 1194* Day 1195* ～ Day 1195* Day 1196* ～ Day 1266* Day 1271* ～ Day 1001* Day 1451* ～ Day 1457* **フレアアップ時投与** Day 1367* ～ Day 1394* Day 1395* ～ Day 1448* Day 1450* ～ Day 1450*
本剤投与中断：	本剤投与中断は Day 583* ～ Day 736* であった。
試験完了：	本剤最終投与は Day 1457* であった。当該被験者の試験完了は Day 1458* であった。

被験者番号 [redacted] は 10歳以上* （同意取得時）男性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 5 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップは認められず、試験期間中に重篤な有害事象である処置後血腫（2 回）及びコロナウイルス感染が報告された。関連既往歴には、包茎（20[redacted] 年～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）があった。当該被験者の本剤初回投与は Day 1* 、詳細不明の理由による投与中断は Day 583* であった。

＊新薬承認情報提供時に置換

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、セファレキシン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、セファゾリン（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）、イブプロフェン（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）、fentanyl glycopyrronium bromide、hydrocortisone metoprolol、ミダゾラム、パラセタモール、parecoxib（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）があった。

さらに、試験参加中に以下の全身性糖質コルチコイドが投与された。

薬剤名	開始日	終了日
Prednisone	Day 1361*	Day 1364*

被験者番号[redacted]、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**外科的血腫（環状切除部位）／処置後血腫**
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 965* [1]
入院日：	Day 965*
退院日：	Day 968*
入院期間：	3 日間

[1] 重篤な有害事象発現は、直近の本剤 2.5 mg 1 日 1 回連続投与から 3 日後の投与中断中であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 964）、青年期からの包茎の既往歴により、環状切除及び小帯形成目的の待期的手術が施行された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 965、環状切除の翌日）、陰茎及び陰嚢の腫脹、内出血及び圧痛により救急治療室受診となった。その後、処置後血腫により入院となった。セファゾリン 1 g 1 日 3 回（TID）静脈内（IV）投与（ Day 965* ～ Day 968* ）、イブプロフェン 400 ミリグラム（mg）TID 経口（PO）投与、パラセタモール 1 g TID PO 投与、prednisone 75 mg 漸減単回 PO 投与［ Day 965* ～ Day 968* （12.5 mg）］、セファレキシン 500 mg 1 日 4 回 PO 投与（ Day 968* ～ Day 970* ）による治療が施行された。腫脹のモニタリングが施行された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 968）、退院となった。

処置後血腫の事象は中等度と判定され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 968）に回復した。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。

処置後血腫の事象は、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。

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**血腫（環状切除部位）／処置後血腫**
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 982* [1]
入院日：	Day 982*
退院日：	Day 984*
入院期間：	2 日間

[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。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 982）、処置後血腫により入院となった。術後血腫除去が施行され、経過観察目的にて入院継続となった。活動性出血は指摘されなかったが、縫合線からの少量の漿液が報告された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 984）、退院となった。退院時、感染予防目的にてセファレキシン 500 mg 1 日 2 回 PO 投与［2 コース、～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 988）］が開始された。

処置後血腫の事象は中等度と判定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 984）に回復した。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。

処置後血腫の事象は、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。

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大な状態

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**COVID-19／コロナウイルス感染**
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 1293* [1]

[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。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1293、本剤投与開始から約 3 年後）、コロナウイルス感染が認められた。当該被験者より症状は軽度と報告され、回復後に治験実施医療機関に通知された。同日、COVID-19 のポリメラーゼ連鎖反応検査が施行された。ファイザー社製コミナティが 2 回接種された（日付の記載なし）。

コロナウイルス感染の事象は軽度と判定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1299）に回復した。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。

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。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1457）、当該被験者の治験薬最終投与となった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1458）、当該被験者の試験完了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -1*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 32* **フレアアップ時投与** Day 33* ～ Day 45* Day 46* ～ Day 72* Day 74* ～ Day 86* Day 87* ～ Day 166* Day 167* ～ Day 168* Day 169* ～ Day 225*
試験完了：	当該被験者の本剤最終投与は Day 225* 、永続的な本剤投与中止は Day 226* であった。運動性低下及び栄養障害の事象により、 Day 240* に当該被験者の永続的な試験参加中止となった。

被験者番号 [redacted] は 8歳以上* （同意取得時）女児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 8 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 2 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象である運動性低下及び栄養障害が報告された。その他、関連既往歴の報告はなかった。本剤初回投与は Day 1* 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、ムピロシン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、その他の皮膚軟化剤及び保護剤（QV lotion、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、その他の皮膚軟化剤及び保護剤（QV shampoo、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、ピロキシカム（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、モンテルカスト（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）があった。

さらに、試験参加中に以下の全身性糖質コルチコイドが投与された。

薬剤名	開始日	終了日
Prednisone	Day 31*	Day 33*
Prednisone	Day 42*	Day 44*
Prednisone	Day 57*	Day 59*
Prednisone	Day 77*	Day 79*
Prednisone	Day 86*	Day 88*
Prednisone	Day 100*	Day 102*
Prednisone	Day 112*	Day 114*
Prednisone	Day 131*	Day 133*
Prednisone	Day 139*	Day 141*
Prednisone	Day 167*	Day 169*
Prednisone	Day 195*	Day 197*

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**栄養障害（重度）／栄養障害**
重症度：	重度
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 221* [1]
入院日：	Day 221*
退院日：	Day 241*
入院期間：	20 日間

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 12.5 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与期間中であった。

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
入院又は入院期間の延長が必要であるもの

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**運動性低下／運動性低下**
重症度：	重度
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 221* [1]
入院日：	Day 221*
退院日：	Day 241*
入院期間：	20 日間

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 12.5 mg 1 日 1 回のフレアアップ時投与期間中であった。

Day 142* 、当該被験者より非重篤な有害事象である歩行悪化が報告され、本事象は本報告時点で持続していた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 221）、栄養障害及び運動性低下の評価及び検査目的にて入院となった。体重はベースライン時の 29.9 kg から Day 226* の 26.1 kg と減少がみられた。Pentavite 5 mL 1 日 1 回経口投与、リン酸ナトリウム 500 mg 1 日 2 回経口投与及びチアミン 50 mg 1 日 1 回経口投与（ Day 221* ～ Day 239* ）による治療が施行された。 Day 227* 、肺活量測定が施行された（結果の報告なし）。 Day 228* 、経鼻胃管が挿入された。入院中は、ソーシャルワーク、栄養士、心理学、緩和チーム、言語療法士、作業療法士による評価が施行された。治験責任医師により、顎の FOP のフレアアップが栄養障害の一因となった可能性が指摘された。歩行異常の既往歴があり、これが悪化して次第に運動不能となり、身の回りのことができなくなっていた。

Day 240* 、全身単純コンピュータ断層撮影（WBCT）（非造影）が施行され、 Day 163* に施行された WBCT と比較したところ、頭蓋底から第 3 頚椎、右肩甲部及び肋骨部、並びに上前腸骨棘から大腿骨遠位及び左腓腹に軟部組織の異所性骨化の前回の検査後の進行が認められた。また、脛腓関節強直を伴う左脛骨近位部の異所性骨化も認められ、左胸部及び肩甲骨部に軟

部組織の新たな骨化領域が存在していた。股関節は正常と思われ、膝の外反変形に引き続き変化はなかった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 241）、退院となった。

栄養障害の事象は重度と判定され、　　Day 241*　　に後遺症なく回復した。運動性低下の事象は重度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 241）に回復したが、後遺症として運動性の問題の持続が認められた。永続的な本剤投与中止は　　Day 226*　　であった。

重篤な有害事象である栄養障害及び運動性低下により、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 240）に当該被験者の永続的な試験参加中止となった。

栄養障害及び運動性低下の事象は、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、栄養障害及び運動性低下の事象を治験薬とおそらく関連なしと判定した。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -1*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 145* Day 146* ～ Day 146* Day 147* ～ Day 500* Day 723* ～ Day 820* Day 821* ～ Day 833* Day 834* ～ Day 1393* Day 1416* ～ Day 1483* **フレアアップ時投与** 該当なし
本剤投与中断：	本剤投与は、PVO-1A-301 試験に対する部分的クリニカルホールドにより 2019 年 12 月 7 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に中断され、さらに Day 1394* ～ Day 1415* にも中断された。
試験完了：	治験薬最終投与は Day 1483* であった。治験実施計画書に従い、 Day 1484* に当該被験者の治験薬投与完了となった。

被験者番号 [redacted] は 10歳以上*（同意取得時）男児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は生後 20 ヵ月時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップは認められず、試験期間中に重篤な有害事象である呼吸窮迫が報告された。関連既往歴には、てんかん（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、関節脱臼、呼吸停止及び気管切開（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、肺機能検査値低下（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年）、胃瘻造設術（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）があった。当該被験者の本剤初回投与は Day 1* 、PVO-1A-301 試験に対する部分的クリニカルホールドにより投与中断となったのは 2019 年 12 月 7 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には、エトスクシミド（20[redacted] 年～）、ベタメタゾン、カルシポトリオール（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、ヒドロコルチゾン（20[redacted] 年～）、その他の皮膚軟化剤及び保護剤（QV bath oil 及び QV moisturiser、20[redacted] 年～）、その他の皮膚軟化剤及び保護剤（QV bath wash、20[redacted] 年 [redacted] 月～）、両レベル設定陽圧呼吸による酸素療法（20[redacted] 年～）、グアイアズレン（20[redacted] 年～）、モンテルカスト（20[redacted] 年～）があった。

さらに、試験参加中に以下の全身性糖質コルチコイドが投与された。

薬剤名	開始日	終了日
デキサメタゾン	Day 289*	Day 289*
Prednisone	Day 290*	Day 292*
プレドニゾロン	Day 819*	Day 829*
プレドニゾロン	Day 1058*	Day 1062*
プレドニゾロン	Day 1305*	Day 1307*
プレドニゾロン	Day 1395*	Day 1398*

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**自宅での気管切開チューブ交換による呼吸窮迫／呼吸窮迫**
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 286* [1]
入院日：	Day 286*
退院日：	Day 290*
入院期間：	5 日間

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 3 mg 1 日 1 回の連続投与期間中であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 281）、自宅にて気管切開チューブの定期交換が施行されたところ、誤って小さめのチューブが挿入された。気管が小さくなったため、気管切開チューブ交換ができず、気道確保に懸念が生じ、その後、入院加療を要した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 286）、呼吸窮迫により入院となり、気管切開チューブ及び胃瘻管の両方が手術室で交換された。

その後、血液ガス検査及び睡眠検査が施行された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 288）、睡眠時二酸化炭素（CO_2）／酸素（O_2）検査にて、ベースラインの O_2 飽和度は 96%、最低 O_2 飽和度は 66%であった。ベースラインの CO_2 は 59 mmHg、最大 CO_2 は 79 mmHg であった。ベースラインの CO_2 が高い断続的な飽和度低下期間がみられ、睡眠時に CO_2 が増加した。血液ガス検査にて、pH 7.31、二酸化炭素分圧（pCO_2）59 mmHg、酸素分圧（pO_2）46 mmHg、過剰塩基 2.9 mmol/L、O_2 飽和度 82.2%、全血中重炭酸塩 31.0 mmol/L、ナトリウム 143 mmol/L、カリウム 4.3 mmol/L、クロール 100 mmol/L、イオン化カルシウム 1.25 mmol/L、ブドウ糖 4.2 mmol/L、乳酸 0.9 mmol/L、一酸化炭素ヘモグロビン 0.9%、メトヘモグロビン 0.5%、ヘマトクリット 41%、ヘモグロビン 140 g/L であった［基準範囲（RR）の記載なし］。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 290）、血液ガス検査にて、pH 7.39、pCO_2 52 mmHg、pO_2 33 mmHg、過剰塩基 4.7 mmol/L、O_2 飽和度 62.9%であった。臨床検査にて、全血中重炭酸塩 31.0 mmol/L、ナトリウム 141 mmol/L、カリウム 4.2 mmol/L、クロール 100 mmol/L、イオン化カルシウム 1.21 mmol/L、ブドウ糖 5.2 mmol/L、乳酸 1.0 mmol/L、一酸化炭素ヘモグロビン 0.9%、メトヘモグロビン 0.4%、ヘマトクリット 44%、ヘモグロビン 149 g/L であった（RR の記載なし）。 Day 290* 、退院となった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 295）、睡眠時 CO_2/O_2 検査にて、ベースラインの O_2 飽和度 98%、最低 O_2 飽和度 92%であった。ベースラインの CO_2 は 52 mmHg、最大 CO_2 は 58 mmHg であり、前回からの改善が認められた。

呼吸窮迫の事象は重度と判定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 290）に回復した。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。

呼吸窮迫の事象は、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。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1484）、治験実施計画書に従って治験薬投与が完了され、治験薬最終投与は 20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1483）であった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -1*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 19* Day 21* ～ Day 21* Day 23* ～ Day 23* Day 25* ～ Day 146* Day 148* ～ Day 229* Day 231* ～ Day 237* Day 239* ～ Day 550* Day 681* ～ Day 828* Day 843* ～ Day 988* Day 990* ～ Day 1371* Day 1372* ～ Day 1372* Day 1373* ～ Day 1379* Day 1381* ～ Day 1393* Day 1395* ～ Day 1462* Day 1464* ～ Day 1480* **フレアアップ時投与** 該当なし
本剤投与中断：	本剤投与中断は Day 551* ～ Day 680* 、 Day 829* ～ Day 842* であった。
試験完了：	当該被験者の本剤最終投与は Day 1480* で、治験実施計画書に従い、2022 年 8 月 16 日に試験完了となった。

被験者番号 [redacted] は 10歳以上* （同意取得時）男性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は13歳時であった。本剤投与開始前の12ヵ月間にフレアアップは認められず、試験期間中に重篤な有害事象であるコロナウイルス感染が報告された。関連既往歴には、耳感染（20[redacted]年～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、認知障害（20[redacted]年～）、耳チューブ挿入（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、舌小帯手術（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、鉄欠乏性貧血（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、ビタミン D 減少（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）があった。本剤の初回投与は 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には、パラセタモール（20[redacted]年[redacted]月～）、ビタミン C（20[redacted]年[redacted]月～）があった。

さらに、試験参加中に以下の全身性糖質コルチコイドが投与された。

薬剤名	開始日	終了日
プレドニゾロン Prednisone	Day 598* Day 832*	Day 605* Day 833*

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大な状態

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**COVID-19／コロナウイルス感染**
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 1253* [1]

[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。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1253）、コロナウイルス（COVID-19）感染と診断された。本事象では対症療法の報告はなかった。

コロナウイルス感染の有害事象は軽度と判定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1263）に回復した。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。

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。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1480）、当該被験者の治験薬最終投与となり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1481）に当該被験者の治験実施計画書に基づく治験薬投与完了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day -7*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 16* Day 18* ～ Day 18* Day 20* ～ Day 31* Day 33* ～ Day 44* Day 46* ～ Day 51* Day 53* ～ Day 58* Day 60* ～ Day 72* Day 74* ～ Day 104* Day 106* ～ Day 106* Day 108* ～ Day 110* Day 112* ～ Day 114* Day 116* ～ Day 118* Day 120* ～ Day 126* Day 128* ～ Day 137* Day 139* ～ Day 151* Day 153* ～ Day 157* Day 159* ～ Day 165* Day 168* ～ Day 176* Day 179* ～ Day 182* Day 305* ～ Day 317* Day 319* ～ Day 366* Day 368* ～ Day 387* Day 389* ～ Day 408* Day 410* ～ Day 463* Day 466* ～ Day 478* Day 641* ～ Day 674* Day 676* ～ Day 681* Day 683* ～ Day 805* Day 807* ～ Day 813* Day 816* ～ Day 821* Day 823* ～ Day 958* Day 960* ～ Day 978* Day 981* ～ Day 992* Day 994* ～ Day 1013* Day 1015* ～ Day 1049* Day 1051* ～ Day 1154* **フレアアップ時投与** 該当なし

＊新薬承認情報提供時に置換

試験の要約	
本剤投与中断：	本剤投与中断は Day 479* ～ Day 640* であった。クリニカルホールドによる投与中断は 2020 年 1 月 26 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日であった。
試験完了：	当該被験者の本剤最終投与は Day 1154* であった。当該被験者の試験中止は Day 1237* であった。

被験者番号 ■■■■■ は 10歳以上* （同意取得時）男性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 2 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 1 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象であるコロナウイルス感染が報告された。関連既往歴には、中耳炎（20■～20■ 年）、褥瘡性潰瘍（20■ 年 ■ 月 ■ 日～）があった。本剤初回投与は Day 1* 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、メロキシカム（20■ 年 ■ 月 ■ 日～）があった。

試験参加中の糖質コルチコイド投与はなかった。

被験者番号 ■■■■■、重篤な有害事象：入院又は入院期間の延長が必要であるもの、生命を脅かすもの、併用療法又は追加治療の施行

重篤な有害事象の要約	
医師記載用語／基本語：	**COVID-19／コロナウイルス感染**
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 1152* [1]
入院日：	Day 1159*
退院日：	Day 1174*
入院期間：	16 日間

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 5 mg 1 日 1 回の投与中断中であった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1152）、コロナウイルス感染と診断され、インフルエンザ様症状、食欲減退が認められた。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1156）、ポリメラーゼ連鎖反応スワブ検査にて COVID-19 陽性であった。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1159）、傾眠が強く、発話不能と報告された。その後、入院となった。入院時の酸素飽和度は 60%であった。酸素療法が施行され、集中治療室に移された。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1170）、酸素補充療法離脱となった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1174）、退院となった。対症療法には、コロナウイルス感染に対する酸素マスクによる酸素供給が含まれた。

コロナウイルス感染の事象は重度と判定され、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1174）に回復した。この重篤な有害事象により本剤投与中断となったのは 20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1155）であった。

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。

20■年■月■日（Day 1237）、当該被験者の試験中止となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day 1*
本剤投与：	**連続投与** Day 1*　～　Day 146* Day 231*　～　Day 568* **フレアアップ時投与** Day 147*　～　Day 152* Day 153*　～　Day 154* Day 155*　～　Day 156* Day 159*　～　Day 230*
本剤投与中断：	本剤投与が　Day 569*　から中断されていた。
試験完了：	当該被験者の試験完了は　Day 1499*　であった。

被験者番号 [redacted] は 8歳以上*（同意取得時）女性で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 5 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 1 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象であるコロナウイルス感染が報告された。関連既往歴には、喘息（20[redacted]年[redacted]月～）、尿路感染（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、三叉神経痛（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、筋痙縮（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）、気管支痙攣（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）があった。本剤初回投与は　Day 1*　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なかった。

さらに、試験参加中に以下の全身性糖質コルチコイドが投与された。

薬剤名	開始日	終了日
Prednisone	Day -703*	Day -699*
Prednisone	Day -566*	Day -562*
Prednisone	Day -542*	Day -538*
Prednisone	Day -235*	Day -231*
Prednisone	Day -197*	Day -193*
Prednisone	Day -141*	Day -137*
Prednisone	Day 137*	Day 141*
Prednisone	Day 154*	Day 158*

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大な状態

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
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 858* [1]

[1] 重篤な有害事象の発現は投与中断中（直近の本剤 5 mg 1 日 1 回の連続投与から 290 日後）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 858）、コロナウイルス感染と診断された。頭痛、嗅覚低下が認められた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 859）、COVID-19 検査陽性であった。本事象に対する対症療法は施行されなかった。

コロナウイルス感染の事象は軽度と判定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 866）に回復した。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。

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。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1499）、当該被験者の試験完了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day 1*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 66* Day 152* ～ Day 345* Day 347* ～ Day 349* Day 351* ～ Day 369* Day 377* ～ Day 430* Day 432* ～ Day 438* Day 440* ～ Day 497* Day 506* ～ Day 540* Day 542* ～ Day 554* Day 953* ～ Day 1080* Day 1096* ～ Day 1120* Day 1123* ～ Day 1398* **フレアアップ時投与** Day 67* ～ Day 94* Day 95* ～ Day 151* Day 1399* ～ Day 1426* Day 1427* ～ Day 1455* Day 1458* ～ Day 1473* Day 1474* ～ Day 1474*
本剤投与中断：	コロナウイルス感染の事象により、 Day 555* ～ Day 952* 、 Day 1081* ～ Day 1095* に本剤投与が中断された。
試験完了：	本剤最終投与は Day 1474* であった。当該被験者の試験完了は Day 1484* であった。

被験者番号 [redacted] は 10歳以上* （同意取得時）男児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 7 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 1 件認められ、重篤な有害事象であるコロナウイルス感染が報告された。関連既往歴の報告はなかった。本剤初回投与は Day 1* 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、イベルメクチン、アジスロマイシン、prednisone（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、ビタミン D（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）があった。

さらに、試験参加中に以下の全身性糖質コルチコイドが投与された。

薬剤名	開始日	終了日
Prednisone	Day 1474*	Day 1477*
Prednisone	Day 1396*	Day 1399*

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大な状態

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**COVID-19／コロナウイルス感染**
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 1080* [1]

[1] 重篤な有害事象の発現は本剤 3 mg 1 日 1 回の連続投与期間中であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1080、治験薬投与開始から 3 年後）、コロナウイルス感染が発現した。軽度の症状が認められ、当該被験者から治験実施医療機関への報告は回復後であった。詳細不明の対症療法が施行された。SARS-CoV-2 に対するワクチン接種済みであった。

コロナウイルス感染の事象は軽度と判定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1095）に回復した。重篤な有害事象であるコロナウイルス感染による投与中断は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1081）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1095）であった。

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。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1484）、当該被験者の試験完了となった。

PVO-1A-301 試験：被験者番号 [redacted]

試験の要約	
同意取得：	Day 1*
本剤投与：	**連続投与** Day 1* ～ Day 73* Day 190* ～ Day 213* Day 214* ～ Day 546* Day 937* ～ Day 992* Day 1078* ～ Day 1220* Day 1321* ～ Day 1477* **フレアアップ時投与** Day 74* ～ Day 101* Day 102* ～ Day 102* Day 103* ～ Day 105* Day 106* ～ Day 133* Day 134* ～ Day 184* Day 185* ～ Day 189* Day 993* ～ Day 1020* Day 1021* ～ Day 1077* Day 1221* ～ Day 1290* Day 1291* ～ Day 1320*
本剤投与中断：	本剤投与中断は Day 547* ～ Day 936* であった。
試験完了：	当該被験者の試験完了は Day 1478* 、本剤最終投与は Day 1477* であった。

被験者番号 [redacted] は 10歳以上* （同意取得時）男児で、進行性骨化性線維異形成症（FOP）のフレアアップの最初の確認は 11 歳時であった。本剤投与開始前の 12 ヵ月間にフレアアップが 6 件認められ、試験期間中に重篤な有害事象であるコロナウイルス感染が報告された。関連既往歴には、皮膚乾燥（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）があった。本剤初回投与は Day 1* 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、フェキソフェナジン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、dropropizine（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）、バラマイシン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）があった。

さらに、試験参加中に以下の全身性糖質コルチコイドが投与された。

薬剤名	開始日	終了日
Prednisone	Day 993*	Day 999*
Prednisone	Day 1221*	Day 1224*
Prednisone	Day 1239*	Day 1242*

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者番号 [redacted]、重篤な有害事象：その他の医学的に重大な状態

重篤な有害事象の要約

医師記載用語／基本語：	**COVID 感染の疑い／コロナウイルス感染**
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 628* [1]

[1] 重篤な有害事象発現は、直近の本剤 5 mg 1 日 1 回連続投与から 83 日後の本剤投与中断中であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 628）、コロナウイルス感染が発現した。インフルエンザ様症状、味覚消失、嗅覚消失が発現した。COVID-19 検査は施行されなかった。経口 dipyrone 250 mg 1 日 1 回投与及び経口 dexchlorpheniramine maleate 2 mg 投与［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 628）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 631）］による治療が施行された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 631）、症状が改善した。

コロナウイルス感染の事象は軽度と判定され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 631）に回復した。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。

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。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1478）、当該被験者の試験完了となった。

付録 1 有害事象の発現割合（全被験者、FOP-FAS）

System Organ Class Preferred Term		Stati-stics	PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Subjects with any TEAEs		n (%)	105 (98.1)	77 (95.1)	107 (100.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	n (%)	91 (85.0)	69 (85.2)	105 (98.1)
Dry skin	皮膚乾燥	n (%)	60 (56.1)	37 (45.7)	76 (71.0)
Alopecia	脱毛症	n (%)	19 (17.8)	21 (25.9)	38 (35.5)
Drug eruption	薬疹	n (%)	15 (14.0)	26 (32.1)	34 (31.8)
Pruritus	そう痒症	n (%)	19 (17.8)	14 (17.3)	31 (29.0)
Rash	発疹	n (%)	25 (23.4)	11 (13.6)	29 (27.1)
Erythema	紅斑	n (%)	11 (10.3)	16 (19.8)	26 (24.3)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	n (%)	16 (15.0)	11 (13.6)	24 (22.4)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	n (%)	11 (10.3)	11 (13.6)	21 (19.6)
Skin irritation	皮膚刺激	n (%)	6 (5.6)	5 (6.2)	11 (10.3)
Dermatitis	皮膚炎	n (%)	3 (2.8)	7 (8.6)	10 (9.3)
Rash generalised	全身性皮疹	n (%)	6 (5.6)	4 (4.9)	9 (8.4)
Ingrowing nail	嵌入爪	n (%)	6 (5.6)	4 (4.9)	8 (7.5)
Eczema	湿疹	n (%)	4 (3.7)	3 (3.7)	7 (6.5)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	n (%)	3 (2.8)	4 (4.9)	7 (6.5)
Acne	ざ瘡	n (%)	3 (2.8)	2 (2.5)	5 (4.7)
Dandruff	頭部粃糠疹	n (%)	2 (1.9)	3 (3.7)	5 (4.7)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	n (%)	3 (2.8)	3 (3.7)	5 (4.7)
Onychoclasis	爪破損	n (%)	3 (2.8)	2 (2.5)	5 (4.7)
Skin disorder	皮膚障害	n (%)	0	5 (6.2)	5 (4.7)
Blister	水疱	n (%)	2 (1.9)	2 (2.5)	4 (3.7)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	n (%)	2 (1.9)	2 (2.5)	4 (3.7)
Swelling face	顔面腫脹	n (%)	2 (1.9)	2 (2.5)	4 (3.7)
Urticaria	蕁麻疹	n (%)	4 (3.7)	0	4 (3.7)
Generalised erythema	全身紅斑	n (%)	2 (1.9)	2 (2.5)	3 (2.8)
Hidradenitis	汗腺炎	n (%)	3 (2.8)	0	3 (2.8)
Pain of skin	皮膚疼痛	n (%)	2 (1.9)	1 (1.2)	3 (2.8)
Skin erosion	皮膚びらん	n (%)	1 (0.9)	2 (2.5)	3 (2.8)
Skin lesion	皮膚病変	n (%)	3 (2.8)	0	3 (2.8)
Skin mass	皮膚腫瘤	n (%)	1 (0.9)	2 (2.5)	3 (2.8)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	n (%)	2 (1.9)	2 (2.5)	3 (2.8)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	n (%)	0	2 (2.5)	2 (1.9)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	n (%)	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Hand dermatitis	手皮膚炎	n (%)	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Madarosis	睫毛眉毛脱落症	n (%)	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Scab	痂皮	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Skin fragility	皮膚脆弱性	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)

System Organ Class Preferred Term		Stati- stics	PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Skin plaque	皮膚局面	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Xeroderma	乾皮症	n (%)	2 (1.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Cold sweat	冷汗	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Dermatosis	皮膚症	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Face oedema	顔面浮腫	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Granuloma skin	皮膚肉芽腫	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Hair texture abnormal	毛質異常	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Hyperhidrosis	多汗症	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Hyperkeratosis	過角化	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Hypertrichosis	多毛症	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Hypotrichosis	貧毛症	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Intertrigo	間擦疹	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Keratosis pilaris	毛孔性角化症	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Mechanical urticaria	機械性蕁麻疹	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Papule	丘疹	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Perioral dermatitis	口囲皮膚炎	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Petechiae	点状出血	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Pityriasis rosea	ばら色粃糠疹	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Post inflammatory pigmentation change	炎症後色素沈着変化	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Pseudofolliculitis	偽毛包炎	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Rash macular	斑状皮疹	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Rash papular	丘疹性皮疹	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Sensitive skin	敏感肌	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Skin discolouration	皮膚変色	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Skin discomfort	皮膚不快感	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Skin fissures	皮膚亀裂	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Skin hypertrophy	皮膚肥厚	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Skin induration	皮膚硬結	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Skin odour abnormal	皮膚臭異常	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Skin reaction	皮膚反応	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Skin sensitisation	皮膚感作	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Skin striae	皮膚線条	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Solar dermatitis	日光皮膚炎	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Sticky skin	皮膚のべとつき感	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	n (%)	71 (66.4)	40 (49.4)	88 (82.2)
Lip dry	口唇乾燥	n (%)	37 (34.6)	17 (21.0)	52 (48.6)

System Organ Class Preferred Term		Stati-stics	PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Chapped lips	口唇のひび割れ	n (%)	6 (5.6)	10 (12.3)	15 (14.0)
Vomiting	嘔吐	n (%)	11 (10.3)	5 (6.2)	15 (14.0)
Nausea	悪心	n (%)	9 (8.4)	3 (3.7)	12 (11.2)
Abdominal pain	腹痛	n (%)	6 (5.6)	4 (4.9)	10 (9.3)
Cheilitis	口唇炎	n (%)	3 (2.8)	8 (9.9)	10 (9.3)
Diarrhoea	下痢	n (%)	6 (5.6)	2 (2.5)	8 (7.5)
Constipation	便秘	n (%)	3 (2.8)	2 (2.5)	5 (4.7)
Dry mouth	口内乾燥	n (%)	4 (3.7)	1 (1.2)	5 (4.7)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	n (%)	2 (1.9)	2 (2.5)	4 (3.7)
Abdominal pain upper	上腹部痛	n (%)	3 (2.8)	0	3 (2.8)
Stomatitis	口内炎	n (%)	3 (2.8)	1 (1.2)	3 (2.8)
Abdominal discomfort	腹部不快感	n (%)	2 (1.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Dental caries	齲歯	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Dysphagia	嚥下障害	n (%)	0	2 (2.5)	2 (1.9)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	n (%)	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Oral pain	口腔内痛	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Abdominal pain lower	下腹部痛	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Dyspepsia	消化不良	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Pharyngitis	咽頭炎	n (%)	5 (4.7)	1 (1.2)	5 (4.7)
Viral infection	ウイルス感染	n (%)	4 (3.7)	1 (1.2)	5 (4.7)
Cellulitis	蜂巣炎	n (%)	3 (2.8)	1 (1.2)	4 (3.7)
Conjunctivitis	結膜炎	n (%)	1 (0.9)	3 (3.7)	4 (3.7)
Impetigo	膿痂疹	n (%)	2 (1.9)	2 (2.5)	4 (3.7)
Onychomycosis	爪真菌症	n (%)	2 (1.9)	2 (2.5)	4 (3.7)
Respiratory tract infection	気道感染	n (%)	2 (1.9)	3 (3.7)	4 (3.7)
Folliculitis	毛包炎	n (%)	3 (2.8)	0	3 (2.8)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	n (%)	3 (2.8)	0	3 (2.8)
Pneumonia	肺炎	n (%)	2 (1.9)	1 (1.2)	3 (2.8)
Sinusitis	副鼻腔炎	n (%)	3 (2.8)	0	3 (2.8)
Furuncle	せつ	n (%)	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Rhinitis	鼻炎	n (%)	0	2 (2.5)	2 (1.9)
Skin infection	皮膚感染	n (%)	0	2 (2.5)	2 (1.9)
Tonsillitis	扁桃炎	n (%)	2 (1.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Abscess limb	四肢膿瘍	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Acarodermatitis	ダニ皮膚炎	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Appendicitis	虫垂炎	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Bacterial sepsis	細菌性敗血症	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Bronchitis viral	ウイルス性気管支炎	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Candida infection	カンジダ感染	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Conjunctivitis bacterial	細菌性結膜炎	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)

System Organ Class Preferred Term		Stati-stics	PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Enterobiasis	蟯虫症	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Escherichia sepsis	大腸菌性敗血症	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
External ear cellulitis	外耳蜂巣炎	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Eye infection	眼感染	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Funguria	真菌尿	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Gingivitis	歯肉炎	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Infected cyst	感染性嚢腫	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Infusion site cellulitis	注入部位蜂巣炎	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Klebsiella bacteraemia	クレブシエラ性菌血症	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Lung infection	肺感染	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Mycoplasma infection	マイコプラズマ感染	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Nail infection	爪感染	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Pilonidal cyst	毛巣嚢胞	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Skin candida	皮膚カンジダ	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Soft tissue infection	軟部組織感染	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Tinea pedis	足部白癬	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Tooth infection	歯感染	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Tracheitis	気管炎	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Urosepsis	尿路性敗血症	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Varicella	水痘	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Viral rash	ウイルス性発疹	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	n (%)	65 (60.7)	37 (45.7)	80 (74.8)
Arthralgia	関節痛	n (%)	32 (29.9)	15 (18.5)	41 (38.3)
Pain in extremity	四肢痛	n (%)	22 (20.6)	9 (11.1)	28 (26.2)
Epiphyses premature fusion	骨端早期閉鎖	n (%)	11 (10.3)	10 (12.3)	21 (19.6)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	n (%)	7 (6.5)	5 (6.2)	12 (11.2)
Back pain	背部痛	n (%)	8 (7.5)	4 (4.9)	11 (10.3)
Neck pain	頚部痛	n (%)	6 (5.6)	6 (7.4)	10 (9.3)
Joint swelling	関節腫脹	n (%)	5 (4.7)	3 (3.7)	8 (7.5)
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	n (%)	6 (5.6)	3 (3.7)	7 (6.5)

System Organ Class Preferred Term		Stati-stics	PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Pain in jaw	顎痛	n (%)	6 (5.6)	2 (2.5)	7 (6.5)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	n (%)	4 (3.7)	2 (2.5)	6 (5.6)
Myalgia	筋肉痛	n (%)	6 (5.6)	2 (2.5)	6 (5.6)
Groin pain	鼠径部痛	n (%)	3 (2.8)	3 (3.7)	5 (4.7)
Joint stiffness	関節硬直	n (%)	4 (3.7)	0	4 (3.7)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	n (%)	2 (1.9)	2 (2.5)	4 (3.7)
Osteoporosis	骨粗鬆症	n (%)	4 (3.7)	0	4 (3.7)
Soft tissue swelling	軟部組織腫脹	n (%)	3 (2.8)	1 (1.2)	4 (3.7)
Trismus	開口障害	n (%)	4 (3.7)	1 (1.2)	4 (3.7)
Joint noise	関節雑音	n (%)	2 (1.9)	1 (1.2)	3 (2.8)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	n (%)	2 (1.9)	1 (1.2)	3 (2.8)
Bone pain	骨痛	n (%)	0	2 (2.5)	2 (1.9)
Bone swelling	骨腫脹	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Exostosis	外骨腫	n (%)	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Joint lock	関節ロック	n (%)	0	2 (2.5)	2 (1.9)
Muscle spasms	筋痙縮	n (%)	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Aneurysmal bone cyst	動脈瘤様骨嚢腫	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Bone formation increased	骨形成亢進	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Epiphyseal disorder	骨端障害	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Inguinal mass	鼠径部腫瘤	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Joint ankylosis	関節強直	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Joint warmth	関節熱感	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Knee deformity	膝関節変形	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Kyphoscoliosis	後側弯症	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Limb asymmetry	四肢非対称	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Limb discomfort	四肢不快感	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Mobility decreased	運動性低下	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Muscle tightness	筋緊張	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Nuchal rigidity	項部硬直	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Spinal disorder	脊椎障害	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Spinal pain	脊椎痛	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Synovial cyst	滑液嚢腫	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Tendon sheath disorder	腱鞘障害	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	n (%)	53 (49.5)	28 (34.6)	67 (62.6)
Fall	転倒	n (%)	10 (9.3)	7 (8.6)	16 (15.0)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	n (%)	8 (7.5)	9 (11.1)	15 (14.0)
Contusion	挫傷	n (%)	9 (8.4)	6 (7.4)	14 (13.1)
Arthropod bite	節足動物咬傷	n (%)	3 (2.8)	2 (2.5)	5 (4.7)
Back injury	背部損傷	n (%)	3 (2.8)	1 (1.2)	4 (3.7)
Head injury	頭部損傷	n (%)	3 (2.8)	1 (1.2)	4 (3.7)

System Organ Class Preferred Term		Stati-stics	PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Joint injury	関節損傷	n (%)	3 (2.8)	1 (1.2)	4 (3.7)
Limb injury	四肢損傷	n (%)	3 (2.8)	1 (1.2)	4 (3.7)
Skin laceration	皮膚裂傷	n (%)	2 (1.9)	2 (2.5)	4 (3.7)
Exposure to communicable disease	伝染病曝露	n (%)	3 (2.8)	0	3 (2.8)
Peri-spinal heterotopic ossification	脊椎周囲異所性骨化	n (%)	2 (1.9)	1 (1.2)	3 (2.8)
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	n (%)	3 (2.8)	0	3 (2.8)
Sunburn	サンバーン	n (%)	3 (2.8)	0	3 (2.8)
Extraskeletal ossification	骨外性骨化	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Facial bones fracture	顔面骨骨折	n (%)	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Joint dislocation	関節脱臼	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Ligament sprain	靭帯捻挫	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Radius fracture	橈骨骨折	n (%)	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Thermal burn	熱傷	n (%)	0	2 (2.5)	2 (1.9)
Thoracic vertebral fracture	胸椎骨折	n (%)	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Vaccination complication	ワクチン接種合併症	n (%)	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Animal bite	動物咬傷	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Animal scratch	動物による引っかき傷	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Arthropod sting	節足動物刺傷	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Burns second degree	第 2 度熱傷	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Chest injury	胸部損傷	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Concussion	脳振盪	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Corneal abrasion	角膜擦過傷	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Foot fracture	足骨折	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Fracture	骨折	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Humerus fracture	上腕骨骨折	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Multiple injuries	多発性外傷	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Muscle injury	筋損傷	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Post procedural discomfort	処置後不快感	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Post procedural haematoma	処置後血腫	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Procedural anxiety	処置に対する不安	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Procedural dizziness	処置によるめまい	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Procedural pain	処置による疼痛	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Scapula fracture	肩甲骨骨折	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Scratch	引っかき傷	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Skin injury	皮膚損傷	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Skin wound	皮膚創傷	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Soft tissue injury	軟部組織損傷	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Tooth fracture	歯牙破折	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Traumatic fracture	外傷性骨折	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)

System Organ Class Preferred Term		Stati-stics	PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Upper limb fracture	上肢骨折	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Wound secretion	創部分泌	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	24 (22.4)	20 (24.7)	37 (34.6)
Peripheral swelling	末梢腫脹	n (%)	3 (2.8)	6 (7.4)	9 (8.4)
Pyrexia	発熱	n (%)	4 (3.7)	2 (2.5)	6 (5.6)
Fatigue	疲労	n (%)	2 (1.9)	3 (3.7)	5 (4.7)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	n (%)	4 (3.7)	1 (1.2)	5 (4.7)
Swelling	腫脹	n (%)	4 (3.7)	1 (1.2)	5 (4.7)
Condition aggravated	状態悪化	n (%)	2 (1.9)	3 (3.7)	4 (3.7)
Feeling cold	冷感	n (%)	0	3 (3.7)	3 (2.8)
Gait disturbance	歩行障害	n (%)	2 (1.9)	1 (1.2)	3 (2.8)
Pain	疼痛	n (%)	1 (0.9)	2 (2.5)	3 (2.8)
Facial pain	顔面痛	n (%)	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Vaccination site reaction	ワクチン接種部位反応	n (%)	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Axillary pain	腋窩痛	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Chills	悪寒	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Cyst	嚢胞	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Feeling of body temperature change	体温変動感	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Hangover	宿酔	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Inflammation	炎症	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Injection site haematoma	注射部位血腫	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Medical device site eczema	医療機器使用部位湿疹	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Thirst	口渇	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Vessel puncture site haemorrhage	血管穿刺部位出血	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	n (%)	26 (24.3)	13 (16.0)	36 (33.6)
Cough	咳嗽	n (%)	7 (6.5)	5 (6.2)	11 (10.3)
Epistaxis	鼻出血	n (%)	6 (5.6)	3 (3.7)	9 (8.4)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	n (%)	4 (3.7)	3 (3.7)	7 (6.5)
Dyspnoea	呼吸困難	n (%)	3 (2.8)	1 (1.2)	4 (3.7)
Nasal congestion	鼻閉	n (%)	2 (1.9)	2 (2.5)	4 (3.7)
Nasal dryness	鼻乾燥	n (%)	3 (2.8)	2 (2.5)	4 (3.7)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	n (%)	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Painful respiration	呼吸時疼痛	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Respiratory disorder	呼吸障害	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Respiratory distress	呼吸窮迫	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)

System Organ Class Preferred Term		Stati-stics	PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Restrictive pulmonary disease	拘束性肺疾患	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Rhinorrhoea	鼻漏	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Sinus disorder	副鼻腔障害	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Sneezing	くしゃみ	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Wheezing	喘鳴	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Investigations	臨床検査	n (%)	25 (23.4)	17 (21.0)	34 (31.8)
Bone density decreased	骨密度減少	n (%)	8 (7.5)	5 (6.2)	13 (12.1)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	1 (0.9)	5 (6.2)	6 (5.6)
Lipase increased	リパーゼ増加	n (%)	4 (3.7)	2 (2.5)	5 (4.7)
Urine analysis abnormal	尿検査異常	n (%)	3 (2.8)	2 (2.5)	5 (4.7)
Amylase increased	アミラーゼ増加	n (%)	3 (2.8)	2 (2.5)	4 (3.7)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	n (%)	3 (2.8)	3 (3.7)	4 (3.7)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	0	3 (3.7)	3 (2.8)
Neutrophil count increased	好中球数増加	n (%)	0	3 (3.7)	3 (2.8)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	n (%)	0	2 (2.5)	2 (1.9)
Blood bicarbonate decreased	血中重炭酸塩減少	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Crystal urine present	尿中結晶陽性	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Weight decreased	体重減少	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Coronavirus test positive	コロナウイルス検査陽性	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Heart rate irregular	心拍数不整	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Mean cell volume increased	平均赤血球容積増加	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Thyroxine decreased	サイロキシン減少	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Thyroxine free increased	遊離サイロキシン増加	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Thyroxine increased	サイロキシン増加	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Urobilinogen urine increased	尿中ウロビリノーゲン増加	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)

System Organ Class Preferred Term		Stati-stics	PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Vitamin D decreased	ビタミン D 減少	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
White blood cell count increased	白血球数増加	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	n (%)	18 (16.8)	9 (11.1)	26 (24.3)
Hypoacusis	聴力低下	n (%)	5 (4.7)	4 (4.9)	9 (8.4)
Ear pain	耳痛	n (%)	6 (5.6)	1 (1.2)	7 (6.5)
Conductive deafness	伝音難聴	n (%)	2 (1.9)	1 (1.2)	3 (2.8)
Ear discomfort	耳不快感	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Vertigo	回転性めまい	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Auditory disorder	聴覚障害	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Deafness bilateral	両耳難聴	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Deafness neurosensory	感音性難聴	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Deafness unilateral	片耳難聴	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Ear congestion	耳閉	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Eustachian tube dysfunction	耳管機能障害	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
External ear inflammation	外耳の炎症	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Middle ear inflammation	中耳の炎症	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Mixed deafness	混合性難聴	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Noninfective myringitis	非感染性鼓膜炎	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Tinnitus	耳鳴	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Tympanic membrane perforation	鼓膜穿孔	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Eye disorders	眼障害	n (%)	15 (14.0)	17 (21.0)	26 (24.3)
Dry eye	ドライアイ	n (%)	8 (7.5)	11 (13.6)	18 (16.8)
Ocular hyperaemia	眼充血	n (%)	1 (0.9)	3 (3.7)	4 (3.7)
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	n (%)	1 (0.9)	2 (2.5)	3 (2.8)
Blepharitis	眼瞼炎	n (%)	2 (1.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Eye swelling	眼部腫脹	n (%)	0	2 (2.5)	2 (1.9)
Lacrimation increased	流涙増加	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Vision blurred	霧視	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Chalazion	霰粒腫	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Eye irritation	眼刺激	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Eyelid skin dryness	眼瞼皮膚乾燥	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Night blindness	夜盲	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Photopsia	光視症	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Swelling of eyelid	眼瞼腫脹	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Visual impairment	視力障害	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)

System Organ Class Preferred Term		Stati- stics	PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Psychiatric disorders	精神障害	n (%)	17 (15.9)	12 (14.8)	26 (24.3)
Anxiety	不安	n (%)	4 (3.7)	2 (2.5)	6 (5.6)
Depressed mood	抑うつ気分	n (%)	2 (1.9)	2 (2.5)	4 (3.7)
Insomnia	不眠症	n (%)	3 (2.8)	1 (1.2)	4 (3.7)
Irritability	易刺激性	n (%)	2 (1.9)	2 (2.5)	4 (3.7)
Suicidal ideation	自殺念慮	n (%)	2 (1.9)	2 (2.5)	4 (3.7)
Depression	うつ病	n (%)	2 (1.9)	1 (1.2)	3 (2.8)
Abnormal dreams	異常な夢	n (%)	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Mood altered	気分変化	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Sleep disorder	睡眠障害	n (%)	0	2 (2.5)	2 (1.9)
Affect lability	感情不安定	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Anxiety disorder	不安障害	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Intentional self-injury	故意の自傷行為	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Mood swings	気分動揺	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Nervous system disorders	神経系障害	n (%)	16 (15.0)	10 (12.3)	24 (22.4)
Headache	頭痛	n (%)	10 (9.3)	7 (8.6)	16 (15.0)
Dizziness	浮動性めまい	n (%)	1 (0.9)	2 (2.5)	3 (2.8)
Hyperaesthesia	知覚過敏	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Burning sensation	灼熱感	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Disturbance in attention	注意力障害	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Epilepsy	てんかん	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Presyncope	失神寸前の状態	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Seizure	痙攣発作	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Speech disorder	会話障害	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Syncope	失神	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	n (%)	14 (13.1)	7 (8.6)	20 (18.7)
Decreased appetite	食欲減退	n (%)	5 (4.7)	4 (4.9)	9 (8.4)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	n (%)	3 (2.8)	0	3 (2.8)
Abnormal loss of weight	異常体重減少	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Cow's milk intolerance	牛乳不耐症	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Dehydration	脱水	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Failure to thrive	発育不全	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Hyperglycaemia	高血糖	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Increased appetite	食欲亢進	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Malnutrition	栄養障害	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)

System Organ Class Preferred Term		Stati-stics	PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Zinc deficiency	亜鉛欠乏	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	n (%)	8 (7.5)	8 (9.9)	12 (11.2)
Haematuria	血尿	n (%)	2 (1.9)	2 (2.5)	4 (3.7)
Nephrolithiasis	腎結石症	n (%)	3 (2.8)	2 (2.5)	4 (3.7)
Pollakiuria	頻尿	n (%)	3 (2.8)	0	3 (2.8)
Hypercalciuria	高カルシウム尿症	n (%)	0	2 (2.5)	2 (1.9)
Proteinuria	蛋白尿	n (%)	2 (1.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Renal colic	腎仙痛	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Dysuria	排尿困難	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Urinary incontinence	尿失禁	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Urogenital disorder	尿生殖器障害	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Immune system disorders	免疫系障害	n (%)	9 (8.4)	0	9 (8.4)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	n (%)	7 (6.5)	0	7 (6.5)
Allergy to arthropod bite	節足動物咬傷アレルギー	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Hypersensitivity	過敏症	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	n (%)	7 (6.5)	1 (1.2)	8 (7.5)
Dysmenorrhoea	月経困難症	n (%)	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Acquired phimosis	後天性包茎	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Breast cyst	乳房嚢胞	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Breast mass	乳房腫瘤	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Dysfunctional uterine bleeding	機能不全性子宮出血	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Erectile dysfunction	勃起不全	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Penile curvature	陰茎弯曲症	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Pruritus genital	陰部そう痒症	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Scrotal swelling	陰嚢腫脹	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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）	n (%)	4 (3.7)	2 (2.5)	6 (5.6)
Chondromatosis	軟骨腫症	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Fibrous histiocytoma	線維性組織球腫	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Melanocytic naevus	メラノサイト性母斑	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Neuroendocrine tumour	神経内分泌腫瘍	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Pyogenic granuloma	化膿性肉芽腫	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)

System Organ Class Preferred Term		Statistics	PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Cardiac disorders	心臓障害	n (%)	4 (3.7)	1 (1.2)	5 (4.7)
Tachycardia	頻脈	n (%)	3 (2.8)	1 (1.2)	4 (3.7)
Wandering pacemaker	移動性ペースメーカー	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Vascular disorders	血管障害	n (%)	2 (1.9)	3 (3.7)	5 (4.7)
Flushing	潮紅	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Hypertension	高血圧	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Lymphoedema	リンパ浮腫	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Peripheral coldness	末梢冷感	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Raynaud's phenomenon	レイノー現象	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	n (%)	0	4 (4.9)	4 (3.7)
Anaemia	貧血	n (%)	0	2 (2.5)	2 (1.9)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Lymphadenopathy	リンパ節症	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	n (%)	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Hydrocele	陰嚢水瘤	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Phimosis	包茎	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Cholelithiasis	胆石症	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Endocrine disorders	内分泌障害	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)

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).
Table is supported by Listing 16.19.9.1.1.1a and Listing 16.19.9.1.1.1b.
Program: T_14_8_2_1_1.sas Output: t-14-19-08-02-01-01.rtf Run: 06JUN2023 21:57 Vendor Name: LLX Solutions

付録 2　治験薬と関連がある有害事象の発現割合（全被験者、FOP-FAS）

System Organ Class Preferred Term		Statistics	PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Subjects with any TEAEs		n (%)	98 (91.6)	75 (92.6)	106 (99.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	n (%)	90 (84.1)	69 (85.2)	104 (97.2)
Dry skin	皮膚乾燥	n (%)	59 (55.1)	37 (45.7)	75 (70.1)

System Organ Class Preferred Term		Stati- stics	PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Alopecia	脱毛症	n (%)	19 (17.8)	20 (24.7)	37 (34.6)
Drug eruption	薬疹	n (%)	14 (13.1)	26 (32.1)	33 (30.8)
Pruritus	そう痒症	n (%)	19 (17.8)	14 (17.3)	31 (29.0)
Rash	発疹	n (%)	23 (21.5)	11 (13.6)	28 (26.2)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	n (%)	16 (15.0)	11 (13.6)	24 (22.4)
Erythema	紅斑	n (%)	9 (8.4)	14 (17.3)	22 (20.6)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	n (%)	11 (10.3)	11 (13.6)	21 (19.6)
Dermatitis	皮膚炎	n (%)	3 (2.8)	7 (8.6)	10 (9.3)
Skin irritation	皮膚刺激	n (%)	6 (5.6)	4 (4.9)	10 (9.3)
Rash generalised	全身性皮疹	n (%)	6 (5.6)	4 (4.9)	9 (8.4)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	n (%)	2 (1.9)	4 (4.9)	6 (5.6)
Eczema	湿疹	n (%)	2 (1.9)	3 (3.7)	5 (4.7)
Ingrowing nail	嵌入爪	n (%)	4 (3.7)	3 (3.7)	5 (4.7)
Onychoclasis	爪破損	n (%)	3 (2.8)	2 (2.5)	5 (4.7)
Skin disorder	皮膚障害	n (%)	0	5 (6.2)	5 (4.7)
Acne	ざ瘡	n (%)	3 (2.8)	1 (1.2)	4 (3.7)
Dandruff	頭部粃糠疹	n (%)	2 (1.9)	2 (2.5)	4 (3.7)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	n (%)	1 (0.9)	3 (3.7)	4 (3.7)
Blister	水疱	n (%)	2 (1.9)	1 (1.2)	3 (2.8)
Generalised erythema	全身紅斑	n (%)	2 (1.9)	2 (2.5)	3 (2.8)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	n (%)	2 (1.9)	1 (1.2)	3 (2.8)
Skin erosion	皮膚びらん	n (%)	1 (0.9)	2 (2.5)	3 (2.8)
Skin lesion	皮膚病変	n (%)	3 (2.8)	0	3 (2.8)
Madarosis	睫毛眉毛脱落症	n (%)	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Skin fragility	皮膚脆弱性	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Skin mass	皮膚腫瘤	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Skin plaque	皮膚局面	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	n (%)	1 (0.9)	2 (2.5)	2 (1.9)
Swelling face	顔面腫脹	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Urticaria	蕁麻疹	n (%)	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Xeroderma	乾皮症	n (%)	2 (1.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Cold sweat	冷汗	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Dermatosis	皮膚症	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Face oedema	顔面浮腫	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Granuloma skin	皮膚肉芽腫	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Hair texture abnormal	毛質異常	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)

System Organ Class Preferred Term		Stati- stics	PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Hand dermatitis	手皮膚炎	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Hyperhidrosis	多汗症	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Hyperkeratosis	過角化	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Hypertrichosis	多毛症	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Hypotrichosis	貧毛症	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Intertrigo	間擦疹	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Keratosis pilaris	毛孔性角化症	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Mechanical urticaria	機械性蕁麻疹	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Pain of skin	皮膚疼痛	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Papule	丘疹	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Perioral dermatitis	口囲皮膚炎	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Post inflammatory pigmentation change	炎症後色素沈着変化	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Pseudofolliculitis	偽毛包炎	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Rash macular	斑状皮疹	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Scab	痂皮	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Sensitive skin	敏感肌	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Skin discolouration	皮膚変色	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Skin discomfort	皮膚不快感	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Skin fissures	皮膚亀裂	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Skin hypertrophy	皮膚肥厚	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Skin reaction	皮膚反応	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Skin sensitisation	皮膚感作	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Skin striae	皮膚線条	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Solar dermatitis	日光皮膚炎	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Sticky skin	皮膚のべとつき感	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	n (%)	54 (50.5)	33 (40.7)	72 (67.3)
Lip dry	口唇乾燥	n (%)	37 (34.6)	17 (21.0)	52 (48.6)
Chapped lips	口唇のひび割れ	n (%)	6 (5.6)	10 (12.3)	15 (14.0)
Cheilitis	口唇炎	n (%)	3 (2.8)	8 (9.9)	10 (9.3)
Nausea	悪心	n (%)	4 (3.7)	2 (2.5)	6 (5.6)
Abdominal pain	腹痛	n (%)	3 (2.8)	2 (2.5)	5 (4.7)
Dry mouth	口内乾燥	n (%)	4 (3.7)	1 (1.2)	5 (4.7)
Constipation	便秘	n (%)	2 (1.9)	1 (1.2)	3 (2.8)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	n (%)	1 (0.9)	2 (2.5)	3 (2.8)
Stomatitis	口内炎	n (%)	3 (2.8)	1 (1.2)	3 (2.8)
Vomiting	嘔吐	n (%)	2 (1.9)	1 (1.2)	3 (2.8)
Oral pain	口腔内痛	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)

System Organ Class Preferred Term		Stati- stics	PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Abdominal discomfort	腹部不快感	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	1 (0.9)
Abdominal pain upper	上腹部痛	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Dental caries	齲歯	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Dyspepsia	消化不良	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Faeces hard	硬便	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Haematochezia	血便排泄	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Lip erythema	口唇紅斑	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Lip exfoliation	口唇上皮剥脱	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Lip pain	口唇痛	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Oral disorder	口腔障害	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	n (%)	33 (30.8)	25 (30.9)	47 (43.9)
Epiphyses premature fusion	骨端早期閉鎖	n (%)	11 (10.3)	10 (12.3)	21 (19.6)
Arthralgia	関節痛	n (%)	10 (9.3)	7 (8.6)	14 (13.1)
Pain in extremity	四肢痛	n (%)	6 (5.6)	5 (6.2)	10 (9.3)
Back pain	背部痛	n (%)	2 (1.9)	2 (2.5)	4 (3.7)
Osteoporosis	骨粗鬆症	n (%)	4 (3.7)	0	4 (3.7)
Groin pain	鼠径部痛	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	n (%)	0	2 (2.5)	2 (1.9)
Myalgia	筋肉痛	n (%)	2 (1.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Neck pain	頚部痛	n (%)	0	2 (2.5)	2 (1.9)
Trismus	開口障害	n (%)	2 (1.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Bone pain	骨痛	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Bone swelling	骨腫脹	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Epiphyseal disorder	骨端障害	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Joint lock	関節ロック	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Joint noise	関節雑音	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Joint swelling	関節腫脹	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Joint warmth	関節熱感	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Kyphoscoliosis	後側弯症	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Limb asymmetry	四肢非対称	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Mobility decreased	運動性低下	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Muscle spasms	筋痙縮	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Muscle tightness	筋緊張	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Pain in jaw	顎痛	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Soft tissue swelling	軟部組織腫脹	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Tendon sheath disorder	腱鞘障害	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)

System Organ Class Preferred Term		Stati- stics	PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	n (%)	28 (26.2)	24 (29.6)	43 (40.2)
Paronychia	爪囲炎	n (%)	8 (7.5)	9 (11.1)	15 (14.0)
Localised infection	限局性感染	n (%)	1 (0.9)	4 (4.9)	5 (4.7)
Conjunctivitis	結膜炎	n (%)	1 (0.9)	3 (3.7)	4 (3.7)
Otitis media	中耳炎	n (%)	3 (2.8)	1 (1.2)	4 (3.7)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	n (%)	3 (2.8)	1 (1.2)	4 (3.7)
Ear infection	耳感染	n (%)	0	3 (3.7)	3 (2.8)
Impetigo	膿痂疹	n (%)	2 (1.9)	1 (1.2)	3 (2.8)
Otitis externa	外耳炎	n (%)	2 (1.9)	1 (1.2)	3 (2.8)
Cellulitis	蜂巣炎	n (%)	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Skin infection	皮膚感染	n (%)	0	2 (2.5)	2 (1.9)
Urinary tract infection	尿路感染	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Abscess limb	四肢膿瘍	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Acarodermatitis	ダニ皮膚炎	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Bacterial sepsis	細菌性敗血症	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Bronchitis	気管支炎	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Bronchitis viral	ウイルス性気管支炎	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Enterobiasis	蟯虫症	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Folliculitis	毛包炎	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Furuncle	せつ	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Gastroenteritis	胃腸炎	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Gingivitis	歯肉炎	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Infusion site cellulitis	注入部位蜂巣炎	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Klebsiella bacteraemia	クレブシエラ性菌血症	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Nail infection	爪感染	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Soft tissue infection	軟部組織感染	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Tinea pedis	足部白癬	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Viral infection	ウイルス感染	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Investigations	臨床検査	n (%)	19 (17.8)	16 (19.8)	29 (27.1)
Bone density decreased	骨密度減少	n (%)	8 (7.5)	5 (6.2)	13 (12.1)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	1 (0.9)	5 (6.2)	6 (5.6)

System Organ Class Preferred Term		Stati- stics	PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Lipase increased	リパーゼ増加	n (%)	4 (3.7)	2 (2.5)	5 (4.7)
Amylase increased	アミラーゼ増加	n (%)	3 (2.8)	2 (2.5)	4 (3.7)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	n (%)	2 (1.9)	3 (3.7)	4 (3.7)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	0	3 (3.7)	3 (2.8)
Crystal urine present	尿中結晶陽性	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Mean cell volume increased	平均赤血球容積増加	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Neutrophil count increased	好中球数増加	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Thyroxine free increased	遊離サイロキシン増加	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Thyroxine increased	サイロキシン増加	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Urine analysis abnormal	尿検査異常	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Urobilinogen urine increased	尿中ウロビリノーゲン増加	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Vitamin D decreased	ビタミン D 減少	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Weight decreased	体重減少	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
White blood cell count increased	白血球数増加	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Eye disorders	眼障害	n (%)	14 (13.1)	17 (21.0)	25 (23.4)
Dry eye	ドライアイ	n (%)	8 (7.5)	11 (13.6)	18 (16.8)
Ocular hyperaemia	眼充血	n (%)	1 (0.9)	3 (3.7)	4 (3.7)
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	n (%)	1 (0.9)	2 (2.5)	3 (2.8)
Blepharitis	眼瞼炎	n (%)	2 (1.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Eye swelling	眼部腫脹	n (%)	0	2 (2.5)	2 (1.9)
Chalazion	霰粒腫	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Eye irritation	眼刺激	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Eyelid skin dryness	眼瞼皮膚乾燥	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Lacrimation increased	流涙増加	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Night blindness	夜盲	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)

System Organ Class Preferred Term		Stati- stics	PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Photopsia	光視症	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Swelling of eyelid	眼瞼腫脹	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Vision blurred	霧視	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Visual impairment	視力障害	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	n (%)	15 (14.0)	11 (13.6)	25 (23.4)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	n (%)	5 (4.7)	8 (9.9)	12 (11.2)
Sunburn	サンバーン	n (%)	3 (2.8)	0	3 (2.8)
Thoracic vertebral fracture	胸椎骨折	n (%)	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Back injury	背部損傷	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Contusion	挫傷	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Corneal abrasion	角膜擦過傷	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Extraskeletal ossification	骨外性骨化	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Joint dislocation	関節脱臼	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Limb injury	四肢損傷	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Scratch	引っかき傷	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Skin injury	皮膚損傷	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Skin laceration	皮膚裂傷	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Psychiatric disorders	精神障害	n (%)	9 (8.4)	9 (11.1)	17 (15.9)
Anxiety	不安	n (%)	1 (0.9)	2 (2.5)	3 (2.8)
Depressed mood	抑うつ気分	n (%)	2 (1.9)	1 (1.2)	3 (2.8)
Insomnia	不眠症	n (%)	2 (1.9)	1 (1.2)	3 (2.8)
Irritability	易刺激性	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Mood altered	気分変化	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Suicidal ideation	自殺念慮	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Affect lability	感情不安定	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Depression	うつ病	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Intentional self-injury	故意の自傷行為	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Mood swings	気分動揺	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Sleep disorder	睡眠障害	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	n (%)	11 (10.3)	6 (7.4)	16 (15.0)
Epistaxis	鼻出血	n (%)	3 (2.8)	2 (2.5)	5 (4.7)
Nasal dryness	鼻乾燥	n (%)	3 (2.8)	2 (2.5)	4 (3.7)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	n (%)	2 (1.9)	2 (2.5)	4 (3.7)
Dyspnoea	呼吸困難	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Nasal congestion	鼻閉	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)

System Organ Class Preferred Term		Stati- stics	PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Sinus disorder	副鼻腔障害	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Sneezing	くしゃみ	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	7 (6.5)	9 (11.1)	15 (14.0)
Peripheral swelling	末梢腫脹	n (%)	1 (0.9)	3 (3.7)	4 (3.7)
Feeling cold	冷感	n (%)	0	2 (2.5)	2 (1.9)
Gait disturbance	歩行障害	n (%)	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Chills	悪寒	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Cyst	嚢胞	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Facial pain	顔面痛	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Fatigue	疲労	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Feeling of body temperature change	体温変動感	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Inflammation	炎症	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Medical device site eczema	医療機器使用部位湿疹	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Pain	疼痛	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Thirst	口渇	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Vessel puncture site haemorrhage	血管穿刺部位出血	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	n (%)	7 (6.5)	7 (8.6)	13 (12.1)
Hypoacusis	聴力低下	n (%)	2 (1.9)	3 (3.7)	5 (4.7)
Ear pain	耳痛	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Auditory disorder	聴覚障害	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Conductive deafness	伝音難聴	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Deafness bilateral	両耳難聴	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Ear discomfort	耳不快感	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Eustachian tube dysfunction	耳管機能障害	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
External ear inflammation	外耳の炎症	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Noninfective myringitis	非感染性鼓膜炎	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Tinnitus	耳鳴	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Tympanic membrane perforation	鼓膜穿孔	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	n (%)	6 (5.6)	5 (6.2)	11 (10.3)
Decreased appetite	食欲減退	n (%)	3 (2.8)	3 (3.7)	6 (5.6)
Abnormal loss of weight	異常体重減少	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Dehydration	脱水	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Failure to thrive	発育不全	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Increased appetite	食欲亢進	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)

System Organ Class Preferred Term		Stati-stics	PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Malnutrition	栄養障害	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Nervous system disorders	神経系障害	n (%)	6 (5.6)	6 (7.4)	11 (10.3)
Headache	頭痛	n (%)	4 (3.7)	4 (4.9)	8 (7.5)
Dizziness	浮動性めまい	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Epilepsy	てんかん	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Hyperaesthesia	知覚過敏	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Seizure	痙攣発作	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Speech disorder	会話障害	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	n (%)	1 (0.9)	3 (3.7)	4 (3.7)
Dysuria	排尿困難	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Haematuria	血尿	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Nephrolithiasis	腎結石症	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Pollakiuria	頻尿	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Urinary incontinence	尿失禁	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	n (%)	3 (2.8)	1 (1.2)	4 (3.7)
Breast cyst	乳房嚢胞	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Breast mass	乳房腫瘤	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Scrotal swelling	陰嚢腫脹	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	n (%)	0	2 (2.5)	2 (1.9)
Anaemia	貧血	n (%)	0	2 (2.5)	2 (1.9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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）	n (%)	0	2 (2.5)	2 (1.9)
Fibrous histiocytoma	線維性組織球腫	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Pyogenic granuloma	化膿性肉芽腫	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Vascular disorders	血管障害	n (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Flushing	潮紅	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Raynaud's phenomenon	レイノー現象	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Cardiac disorders	心臓障害	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Tachycardia	頻脈	n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)

System Organ Class Preferred Term		Stati-stics	PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.9)

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.
Table is supported by Listing 16.19.9.1.1.1a and Listing 16.19.9.1.1.1b.
Program: T_14_8_5_1.sas Output: t-14-19-08-05-01.rtf Run: 06JUN2023 21:56 Vendor Name: LLX Solutions

付録 3　最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象の発現割合（全被験者、FOP-FAS）

System Organ Class Preferred Term		PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Subjects with any Post-Treatment Adverse Events		26 (24.3)	13 (16.0)	39 (36.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	17 (15.9)	10 (12.3)	27 (25.2)
Arthralgia	関節痛	6 (5.6)	3 (3.7)	9 (8.4)
Pain in extremity	四肢痛	4 (3.7)	2 (2.5)	6 (5.6)
Epiphyses premature fusion	骨端早期閉鎖	2 (1.9)	1 (1.2)	3 (2.8)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	2 (1.9)	1 (1.2)	3 (2.8)
Back pain	背部痛	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Joint swelling	関節腫脹	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Groin pain	鼠径部痛	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Joint ankylosis	関節強直	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Joint noise	関節雑音	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Myalgia	筋肉痛	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Pain in jaw	顎痛	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Tendon pain	腱痛	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Trismus	開口障害	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	6 (5.6)	9 (11.1)	15 (14.0)
Corona virus infection	コロナウイルス感染	2 (1.9)	1 (1.2)	3 (2.8)
Influenza	インフルエンザ	1 (0.9)	2 (2.5)	3 (2.8)
Ear infection	耳感染	0	2 (2.5)	2 (1.9)
Pneumonia	肺炎	0	2 (2.5)	2 (1.9)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Erythema infectiosum	伝染性紅斑	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Infected cyst	感染性嚢腫	0	1 (1.2)	1 (0.9)

System Organ Class Preferred Term		PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Otitis media	中耳炎	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Pyuria	膿尿	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Skin bacterial infection	皮膚細菌感染	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Tonsillitis	扁桃炎	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (1.2)	1 (0.9)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	8 (7.5)	2 (2.5)	10 (9.3)
Condition aggravated	状態悪化	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Pyrexia	発熱	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Adverse drug reaction	医薬品副作用	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Axillary pain	腋窩痛	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Fatigue	疲労	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Granuloma	肉芽腫	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Nodule	小結節	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Swelling	腫脹	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	8 (7.5)	2 (2.5)	10 (9.3)
Fall	転倒	1 (0.9)	2 (2.5)	3 (2.8)
Joint injury	関節損傷	3 (2.8)	0	3 (2.8)
Arthropod bite	節足動物咬傷	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Back injury	背部損傷	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Contusion	挫傷	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Facial bones fracture	顔面骨骨折	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Head injury	頭部損傷	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Humerus fracture	上腕骨骨折	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Muscle injury	筋損傷	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Thermal burn	熱傷	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (2.8)	6 (7.4)	9 (8.4)
Nausea	悪心	0	3 (3.7)	3 (2.8)
Toothache	歯痛	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Constipation	便秘	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Diarrhoea	下痢	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Flatulence	鼓腸	0	1 (1.2)	1 (0.9)

System Organ Class Preferred Term		PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Superior mesenteric artery syndrome	上腸間膜動脈症候群	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Vomiting	嘔吐	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Investigations	臨床検査	4 (3.7)	2 (2.5)	6 (5.6)
Bone density decreased	骨密度減少	2 (1.9)	1 (1.2)	3 (2.8)
Bacterial test positive	細菌検査陽性	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Coronavirus test positive	コロナウイルス検査陽性	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Mean cell haemoglobin concentration increased	平均赤血球ヘモグロビン濃度増加	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Mean cell haemoglobin increased	平均赤血球ヘモグロビン増加	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Mean cell volume increased	平均赤血球容積増加	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (2.8)	2 (2.5)	5 (4.7)
Headache	頭痛	2 (1.9)	2 (2.5)	4 (3.7)
Facial paralysis	顔面麻痺	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Migraine	片頭痛	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Sensory loss	感覚消失	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.8)	2 (2.5)	5 (4.7)
Cough	咳嗽	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Tracheal diverticulum	気管憩室	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (2.8)	2 (2.5)	5 (4.7)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (0.9)	2 (2.5)	3 (2.8)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Acne	ざ瘡	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Rash	発疹	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (0.9)	2 (2.5)	3 (2.8)
Depressed mood	抑うつ気分	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
Anxiety	不安	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Irritability	易刺激性	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	2 (2.5)	2 (1.9)
Deafness neurosensory	感音性難聴	0	1 (1.2)	1 (0.9)

System Organ Class Preferred Term		PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Mixed deafness	混合性難聴	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Eye disorders	眼障害	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Eye swelling	眼部腫脹	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Myopia	近視	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	2 (2.5)	2 (1.9)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Dehydration	脱水	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	2 (2.5)	2 (1.9)
Anuria	無尿	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Proteinuria	蛋白尿	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Menorrhagia	月経過多	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Vulval disorder	外陰部障害	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Conduction disorder	伝導障害	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (0.9)	0	1 (0.9)

MedDRA version 22.0
Post-treatment AEs are AEs with a start date > last dose date + 7 days for All AEs (Non-Serious and Serious AEs).
Source: Study PVO-1A-301 CSR (M5.3.5.1), Table 14.19.8.12.1

付録 4　最終投与後 7 日を超えて認められた治験薬と関連がある有害事象の発現割合（全被験者、FOP-FAS）

System Organ Class Preferred Term		PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Subjects with any Post-Treatment Adverse Events at Least Possibly Related to Study Drug		10 (9.3)	7 (8.6)	17 (15.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	5 (4.7)	2 (2.5)	7 (6.5)
Epiphyses premature fusion	骨端早期閉鎖	2 (1.9)	1 (1.2)	3 (2.8)
Arthralgia	関節痛	2 (1.9)	0	2 (1.9)
Groin pain	鼠径部痛	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Pain in extremity	四肢痛	0	1 (1.2)	1 (0.9)
Investigations	臨床検査	3 (2.8)	2 (2.5)	5 (4.7)
Bone density decreased	骨密度減少	2 (1.9)	1 (1.2)	3 (2.8)
Bacterial test positive	細菌検査陽性	0	1 (1.2)	1 (0.9)

System Organ Class Preferred Term		PVO 5 mg (301) (N=107)	PVO 20/10 mg (301) (N=81)	PVO Total (301) (N=107)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (　0.9)	0	1 (　0.9)
Mean cell haemoglobin concentration increased	平均赤血球ヘモグロビン濃度増加	0	1 (　1.2)	1 (　0.9)
Mean cell haemoglobin increased	平均赤血球ヘモグロビン増加	0	1 (　1.2)	1 (　0.9)
Mean cell volume increased	平均赤血球容積増加	0	1 (　1.2)	1 (　0.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (　0.9)	1 (　1.2)	2 (　1.9)
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (　1.2)	1 (　0.9)
Rash	発疹	1 (　0.9)	0	1 (　0.9)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (　1.2)	1 (　0.9)
Conduction disorder	伝導障害	0	1 (　1.2)	1 (　0.9)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (　1.2)	1 (　0.9)
Mixed deafness	混合性難聴	0	1 (　1.2)	1 (　0.9)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (　1.2)	1 (　0.9)
Nausea	悪心	0	1 (　1.2)	1 (　0.9)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (　0.9)	0	1 (　0.9)
Granuloma	肉芽腫	1 (　0.9)	0	1 (　0.9)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (　1.2)	1 (　0.9)
Infected cyst	感染性嚢腫	0	1 (　1.2)	1 (　0.9)
Pneumonia	肺炎	0	1 (　1.2)	1 (　0.9)
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (　1.2)	1 (　0.9)
Headache	頭痛	0	1 (　1.2)	1 (　0.9)

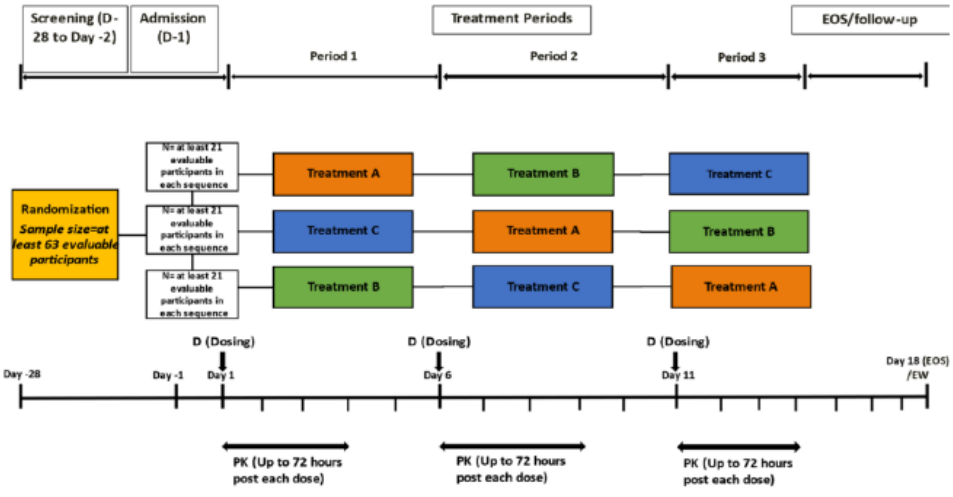
MedDRA version 22.0
Post-treatment AEs are AEs with a start date > last dose date + 7 days for All AEs (Non-Serious and Serious AEs).
Source: Study PVO-1A-301 CSR (M5.3.5.1), Table 14.19.8.12.3

18 CLIN-60120-455 試験

（評価資料：M5.3.1.2）

CLIN-60120-455 試験の概要を表 2.7.6.18 - 1 に示す。

表 2.7.6.18 - 1　CLIN-60120-455 試験の概要

試験番号	CLIN-60120-455
標題	健康成人を対象に、それぞれ異なる混合末から製造したパロバロテン市販用カプセル剤（2.5 mg、5 mg、10 mg）の生物学的同等性を評価する第 I 相、非盲検、無作為化、3 用法、3 期クロスオーバー、単回投与試験
試験の相	第 1 相
目的	主目的：それぞれ異なる混合末から製造したパロバロテン市販用カプセル剤（2.5 mg、5 mg、10 mg）の生物学的同等性を評価するため、パロバロテン 10 mg を 2.5 mg×4 カプセル（Treatment A）、5 mg×2 カプセル（Treatment B）、10 mg×1 カプセル（Treatment C）として Day 1、6、11 に単回経口投与し、Treatment A を基準として Treatment B、Treatment C を評価する。 副次目的：健康な男性及び女性被験者におけるパロバロテンの単回経口投与の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本試験は、健康な成人被験者に対し、それぞれ異なる混合末から製造したパロバロテン市販用カプセル剤（2.5 mg、5 mg、10 mg）の生物学的同等性を評価するために計画された、第 I 相、非盲検、無作為化、3 用法、3 期クロスオーバー、単回投与試験であった。 Treatment A：2.5 mg 硬カプセル剤（標準製剤）を 4 カプセル絶食後に投与 Treatment B：5 mg 硬カプセル剤（試験製剤 1）を 2 カプセル絶食後に投与 Treatment C：10 mg 硬カプセル剤（試験製剤 2）1 カプセルを絶食後に投与 被験者はスクリーニングから 28 日以内に登録された。63 例以上の評価可能な被験者を組み入れるため、72 例の被験者を 3 つのシークエンス（A-B-C、C-A-B、B-C-A）に 1:1:1 で無作為化し、投与することとした。クロスオーバー方式で、すべての被験者に対して絶食条件下（一晩、10 時間以上）でパロバロテン 10 mg の単回経口投与を 3 回、それぞれ 5 日間のウォッシュアウト期間を挟んで実施した。 試験デザイン：  D=Day; EOS=End of study; EW=Early withdrawal visit; PK=pharmacokinetics

<table>
<tr><td>主な
選択基準</td><td>主な適格基準として、スクリーニング及び登録（Day −1）時に被験者は 18 歳以上 55 歳以下の健康な成人男性及び女性であり、体重は 50 kg 以上、BMI は 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下であることとされた。
女性被験者は、妊娠能力のない女性であるか、非常に有効性の高い避妊法を用いることとした。男性被験者は、精子提供を控えること、異性間性交渉を控える又は避妊法を使用することが求められた。さらに、男性被験者の女性パートナーは、非常に有効性の高い避妊法を用いることが推奨された。</td></tr>
<tr><td>被験者数（計画時及び解析時）</td><td>計画時 72 例、解析時 72 例</td></tr>
<tr><td>被験
薬、用量及び投与方法、
ロット番号</td><td>
<table>
<tr><th>Name</th><th>Formulation</th><th>Dosage Strength</th><th>Mode of Administration</th><th>Batch Numbers</th></tr>
<tr><td rowspan="3">パロバロテン</td><td rowspan="3">カプセル剤</td><td>2.5 mg</td><td rowspan="3">経口</td><td>78343.4</td></tr>
<tr><td>5 mg</td><td>78343.2</td></tr>
<tr><td>10 mg</td><td>78343.3</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>単回経口投与を 3 回（Day 1、6、11 に各 1 回）</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td><u>薬物動態（PK）：</u>
• パロバロテン［2.5 mg×4（Treatment A）、5 mg×2（Treatment B）、及び 10 mg ×1（Treatment C）］単回経口投与後の以下の血漿中 PK パラメータの幾何平均値比（Treatment A に対する Treatment B、Treatment A に対する Treatment C）の 95%信頼区間（CI）を 2 つの片側検定に基づいて比較する。
➢ 投与 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）
➢ 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（$AUC_{0\text{-}t}$）
➢ 最高血漿中濃度（C_{max}）
• パロバロテン［2.5 mg×4（Treatment A）、5 mg×2（Treatment B）、及び 10 mg ×1（Treatment C）］単回経口投与後のノンコンパートメント解析による血漿中パロバロテン PK パラメータ（以下を含むが、これらに限定しない）：
➢ $AUC_{0\text{-}t}$
➢ $AUC_{0\text{-}inf}$
➢ C_{max}
➢ 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）
➢ 消失半減期（$T_{1/2}$）
<u>安全性：</u>
• 有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者数及び割合、並びに重症度及び因果関係による評価。
• 臨床検査値（血液学的検査、生化学的検査、尿検査）、身体検査、バイタルサイン、心電図（ECG）において、ベースラインから臨床的に意味のある変化が認められた被験者の数及び割合。</td></tr>
<tr><td>統計解析</td><td>分散分析（ANOVA）モデルで得られた PK パラメータの幾何平均値比の 95%CI を 2 つの片側検定で評価した。対数変換した C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値比（試験製剤／標準製剤）の 95% CI が 0.80 から 1.25 の範囲内である場合に、生物学的同等性が示されると結論した。
有害事象は一覧表で示した。有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）を使用して器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）により要約した。臨床検査値、身体所見、バイタルサイン及び心電図（ECG）は一覧表で示した。</td></tr>
</table>

実施医療機関	1 施設（米国）
試験期間	試験開始日：2024 年 6 月 18 日 試験完了日：2024 年 11 月 19 日

18.1 被験者の内訳及び被験者背景

スクリーニングした 230 例中 72 例を無作為割付けし、72 例に治験薬を投与し、68 例が試験を完了した。被験者は 3 つのシークエンス（A-B-C、C-A-B、B-C-A）のいずれかに 1:1:1 で割り付け、各シークエンスの被験者数は、シークエンス A-B-C が 23 例、シークエンス C-A-B が 24 例、シークエンス B-C-A が 25 例であった。

年齢、人種、民族、BMI 等の人口統計学的特性及びベースライン特性は、3 つのシークエンス間で同様であった。72 例の被験者のうち、日本人は 2 例であった。

18.2 薬物動態の結果

一部の被験者は、プロトコルの逸脱又は統計解析計画書で設定した基準を満たさなかったため、PK 及び統計解析から除外された。

パロバロテン 5 mg×2（Treatment B）及び 10 mg×1（Treatment C）の C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC_{0-inf} の幾何平均値は、2.5 mg×4（Treatment A）と比較して、若干低い傾向であった。

T_{max} は Treatment B と Treatment A の間で同程度であったが、Treatment C ではわずかに遅延した。$T_{1/2}$、CL/F 及び Vz/F は、Treatment B と Treatment A 及び Treatment C と Treatment A の間で同程度であった。

Treatment A に対する Treatment B、Treatment A に対する Treatment C の統計解析結果を表 2.7.6.18 - 2 及び表 2.7.6.18 - 3 に示す。

表 2.7.6.18 - 2　Treatment A に対する Treatment B のパロバロテンの PK パラメータの統計解析結果

Parameter (Unit)	Treatment A Geometric LS mean	Treatment B Geometric LS mean	Ratio of Geometric LS means Treatment B vs A*	Intra-participant variability (%)
C_{max} (ng/mL)	57.814[1]	51.457[1]	0.890 [0.84 ; 0.94]	19.8
AUC_{last} (h*ng/mL)	329.281[1]	313.940[1]	0.953 [0.92 ; 0.99]	12.2
AUC_{inf} (h*ng/mL)	337.503[2]	326.591[3]	0.968 [0.93 ; 1.01]	11.8

Source: Module 5.3.1.2 Report CLIN-60120-455 Table 14.2.2.3.2
*: Ratio of geometric LS means [95% confidence interval]
[1] n=65.
[2] n=58.
[3] n=57.

表 2.7.6.18 - 3　Treatment A に対する Treatment C のパロバロテンの PK パラメータの統計解析結果

Parameter (Unit)	Treatment A Geometric LS mean	Treatment C Geometric LS mean	Ratio of Geometric LS means Treatment C vs A*	Intra-participant variability (%)
C_{max} (ng/mL)	58.039[1]	44.226[1]	0.762 [0.71 ; 0.82]	24.0
AUC_{last} (h*ng/mL)	330.916[1]	302.149[1]	0.913 [0.88 ; 0.95]	14.5
AUC_{inf} (h*ng/mL)	342.485[2]	314.702[3]	0.919 [0.88 ; 0.96]	14.2

Source: Module 5.3.1.2 Report CLIN-60120-455 Table 14.2.2.4.2
*: Ratio of geometric LS means [95% confidence interval]
[1] n=66.
[2] n=59.
[3] n=56.

Treatment B と Treatment A の間では、3 つのパラメータの幾何平均値比の 95%CI［C_{max}：0.890（0.84; 0.94）、AUC_{0-t}：0.953（0.92; 0.99）、AUC_{0-inf}：0.968（0.93; 1.01）］は、生物学的同等性の許容域である 0.80～1.25 に収まっており、生物学的同等性が示された。

Treatment C と Treatment A の間では、主要 PK パラメータである C_{max} の幾何平均値比の 95%CI［0.762（0.71; 0.82）］が生物学的同等性の許容域（0.80～1.25）の範囲外であったため、生物学的同等性は示されなかったが、AUC_{0-t}［0.913（0.88; 0.95）］及び AUC_{0-inf}［0.919（0.88; 0.96）］では生物学的同等性の許容域の範囲内であった。

18.3 安全性の結果

全体として、安全性解析対象集団の 72 例中 19 例（26.4%）で、41 件の有害事象が発現した。

有害事象を発現した被験者の割合は、Treatment A、Treatment B 及び Treatment C で同程度であった（それぞれ 9.9%、12.9%及び 9.7%）（表 2.7.6.18 - 4）。

治験薬と関連がある有害事象は 14 例（19.4%）で 33 件に発現した。Treatment A～C で、治験薬と関連がある有害事象の発現割合は同程度であった［Treatment A：6 例（8.5%）12 件、Treatment B：7 例（10%）12 件、Treatment C：5 例（6.9%）9 件］。

軽度の有害事象は 17 例（23.6%）で 35 件、中等度の有害事象は 4 例（5.6%）で 5 件、重度の有害事象は 1 例（1.4%）で 1 件に発現した。

試験中止に至った有害事象が 1 例にみられ、この事象は重度かつ治験薬と関連がある重篤な有害事象であった。試験中に死亡例は報告されなかった。

表 2.7.6.18 - 4　有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Adverse event category	Treatment A (N=71) n (%) [nae]	Treatment B (N=70) n (%) [nae]	Treatment C (N=72) n (%) [nae]	Overall (N=72) n (%) [nae]
Any Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)	7 (9.9) [14]	9 (12.9) [16]	7 (9.7) [11]	19 (26.4) [41]
Intensity of TEAE				

Severe	0	1 (1.4) [1]	0	1 (1.4) [1]
Moderate	1 (1.4) [1]	2 (2.9) [3]	1 (1.4) [1]	4 (5.6) [5]
Mild	7 (9.9) [13]	8 (11.4) [12]	6 (8.3) [10]	17 (23.6) [35]
Missing	0	0	0	0
Any serious TEAE	0	1 (1.4) [1]	0	1 (1.4) [1]
Any serious-related TEAE	0	1 (1.4) [1]	0	1 (1.4) [1]
Any severe TEAE	0	1 (1.4) [1]	0	1 (1.4) [1]
Any severe-related TEAE	0	1 (1.4) [1]	0	1 (1.4) [1]
Any TEAE leading to study discontinuation	0	1 (1.4) [1]	0	1 (1.4) [1]
Any TEAE leading to study drug discontinuation	0	0	0	0
Any adverse events leading to death	0	0	0	0

Source: Module 5.3.1.2 Report CLIN-60120-455 Section 14.3, Table 14.3.1.1, Appendix 16.2.7, Listing 16.2.7.1; Data Source: ADAE; Dictionary Name: MedDRA Version: 27.1.
Note: Treatment A: 4×2.5 mg Palovarotene; Treatment B: 2×5 mg Palovarotene; Treatment C: 1×10 mg Palovarotene.
N: number of participants treated with Treatment A, B and C or overall population.
n (%) [nae]: number of participants (percent of participants) [number of adverse events].
When calculating n, if a participant experienced more than one event in a category, the participants was counted only once in that category.

安全性評価対象集団全体で、高頻度で報告された器官別大分類（SOC）は、神経系障害（8.3%）、皮膚および皮下組織障害（5.6%）及び胃腸障害（5.6%）であった（表 2.7.6.18 - 5）。

安全性評価対象集団全体で最も高頻度で報告された基本語（PT）は、頭痛（8.3%）、そう痒症、悪心及び動悸（各 2.8%）であった。

1 例の被験者が治験薬と関連がある重度の重篤な有害事象「痙攣発作疑い（医師記載用語：probable seizure）」（PT：痙攣発作）を発現し、試験を中止したが、本事象はパロバロテンの新たな安全性シグナルとは判断されなかった。

表 2.7.6.18 - 5　有害事象の発現割合（治験薬との因果関係別、安全性解析対象集団）

Primary system organ class **Preferred term** **Causality**		**Treatment A (N=71)** **n (%) [nae]**	**Treatment B (N=70)** **n (%) [nae]**	**Treatment C (N=72)** **n (%) [nae]**	**Overall (N=72)** **n (%) [nae]**
Any Adverse Event		7 (9.9) [14]	9 (12.9) [16]	7 (9.7) [11]	19 (26.4) [41]
Not Related		2 (2.8) [2]	3 (4.3) [4]	2 (2.8) [2]	7 (9.7) [8]
Related		6 (8.5) [12]	7 (10.0) [12]	5 (6.9) [9]	14 (19.4) [33]
Nervous system disorders	神経系障害	3 (4.2) [3]	3 (4.3) [4]	1 (1.4) [1]	6 (8.3) [8]
Headache	頭痛	3 (4.2) [3]	3 (4.3) [3]	1 (1.4) [1]	6 (8.3) [7]
Related	Related	3 (4.2) [3]	3 (4.3) [3]	1 (1.4) [1]	6 (8.3) [7]
Seizure	痙攣発作	0	1 (1.4) [1]	0	1 (1.4) [1]
Related	Related	0	1 (1.4) [1]	0	1 (1.4) [1]
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (1.4) [1]	2 (2.9) [6]	2 (2.8) [4]	4 (5.6) [11]
Pruritus	そう痒症	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [2]	2 (2.8) [3]
Related	Related	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [2]	2 (2.8) [3]
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [2]	0	1 (1.4) [3]
Not Related	Not Related	0	1 (1.4) [1]	0	1 (1.4) [1]

Primary system organ class Preferred term Causality		Treatment A (N=71) n (%) [nae]	Treatment B (N=70) n (%) [nae]	Treatment C (N=72) n (%) [nae]	Overall (N=72) n (%) [nae]
Related	Related	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	0	1 (1.4) [2]
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0	1 (1.4) [2]	0	1 (1.4) [2]
Related	Related	0	1 (1.4) [2]	0	1 (1.4) [2]
Skin hypopigmentation	皮膚色素減少	0	0	1 (1.4) [2]	1 (1.4) [2]
Related	Related	0	0	1 (1.4) [2]	1 (1.4) [2]
Rash erythematous	紅斑性皮疹	0	1 (1.4) [1]	0	1 (1.4) [1]
Related	Related	0	1 (1.4) [1]	0	1 (1.4) [1]
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (2.8) [3]	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	4 (5.6) [5]
Nausea	悪心	2 (2.8) [3]	0	0	2 (2.8) [3]
Not Related	Not Related	1 (1.4) [1]	0	0	1 (1.4) [1]
Related	Related	2 (2.8) [2]	0	0	2 (2.8) [2]
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (1.4) [1]	0	1 (1.4) [1]
Related	Related	0	1 (1.4) [1]	0	1 (1.4) [1]
Constipation	便秘	0	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]
Not Related	Not Related	0	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]
Eye disorders	眼障害	1 (1.4) [3]	0	2 (2.8) [3]	2 (2.8) [6]
Chalazion	霰粒腫	0	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]
Related	Related	0	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	0	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]
Related	Related	0	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]
Dry eye	ドライアイ	1 (1.4) [1]	0	0	1 (1.4) [1]
Related	Related	1 (1.4) [1]	0	0	1 (1.4) [1]
Photophobia	羞明	1 (1.4) [1]	0	0	1 (1.4) [1]
Related	Related	1 (1.4) [1]	0	0	1 (1.4) [1]
Scleral hyperaemia	強膜充血	0	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]
Related	Related	0	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]
Vision blurred	霧視	1 (1.4) [1]	0	0	1 (1.4) [1]
Related	Related	1 (1.4) [1]	0	0	1 (1.4) [1]
Investigations	臨床検査	1 (1.4) [2]	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	2 (2.8) [4]
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [2]
Related	Related	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [2]
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4) [1]	0	0	1 (1.4) [1]
Related	Related	1 (1.4) [1]	0	0	1 (1.4) [1]
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4) [1]	0	0	1 (1.4) [1]
Related	Related	1 (1.4) [1]	0	0	1 (1.4) [1]
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	0	2 (2.8) [2]
Palpitations	動悸	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	0	2 (2.8) [2]
Not Related	Not Related	0	1 (1.4) [1]	0	1 (1.4) [1]
Related	Related	1 (1.4) [1]	0	0	1 (1.4) [1]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	2 (2.9) [2]	0	2 (2.8) [2]

Primary system organ class Preferred term Causality		Treatment A (N=71) n (%) [nae]	Treatment B (N=70) n (%) [nae]	Treatment C (N=72) n (%) [nae]	Overall (N=72) n (%) [nae]
Back pain	背部痛	0	1 (1.4) [1]	0	1 (1.4) [1]
Related	Related	0	1 (1.4) [1]	0	1 (1.4) [1]
Not Related	Not Related	0	1 (1.4) [1]	0	1 (1.4) [1]
Myalgia	筋肉痛	0	1 (1.4) [1]	0	1 (1.4) [1]
Not Related	Not Related	0	1 (1.4) [1]	0	1 (1.4) [1]
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]
Not Related	Not Related	0	0	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4) [1]	0	0	1 (1.4) [1]
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (1.4) [1]	0	0	1 (1.4) [1]
Not Related	Not Related	1 (1.4) [1]	0	0	1 (1.4) [1]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.4) [1]	0	1 (1.4) [1]
Cough	咳嗽	0	1 (1.4) [1]	0	1 (1.4) [1]
Not Related	Not Related	0	1 (1.4) [1]	0	1 (1.4) [1]

Source: Module 5.3.1.2 Report CLIN-60120-455 Listing 16.2.7.1; Data Source: ADAE; Dictionary Name: MedDRA Version: 27.1.
Note: Treatment A: 4×2.5 mg Palovarotene; Treatment B: 2×5 mg Palovarotene; Treatment C: 1×10 mg Palovarotene.
N: number of participants treated with Treatment A, B and C or overall population.
n (%) [nae]: number of participants (percent of participants) [number of adverse events].
When calculating n, if a participant experienced more than one event in a category, the participant was counted only once in that category.
Percentages are based on the number of participants in the safety set.
Related adverse events are events with causality missing or related.
Table is sorted by decreasing frequency of the primary system organ class (SOC) and preferred term (PT) within the primary SOC overall, and then alphabetically for primary SOC and PT within the SOC.

18.3.1 臨床検査値の評価

血液学的検査、生化学検査及び凝固検査に、ベースラインからの臨床的に意味のある平均値の変化は認められなかった。

臨床的に意味のある可能性がある異常（PCSA）の基準を満たす臨床検査値がみられた（血液学的検査及び生化学的検査）が、これらの PCSA 値に、治験担当医師により臨床的に意味があると判断されたものはなかった。

生化学的検査値［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びビリルビン］が治験担当医師により臨床的に意味のある変化とされ、2 例の被験者で有害事象として報告された（いずれも PCSA に該当しない）。

18.3.2 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、仰臥位収縮期血圧（SBP）、拡張期血圧（DBP）及び心拍数について、ベースラインからの傾向はみられず、臨床的に意味のある平均値の変化も認められなかった。

概して、本試験では臨床的に意味のあるバイタルサインの所見は認められなかった。心拍数、呼吸数及び体温に異常は認められなかった。

ECG、心拍数、PR 間隔、QRS 持続時間、QT 間隔、QTcF 間隔、RR 間隔に、ベースラインからの傾向又は意味のある変化（平均値）はみられなかった。概して、本試験では臨床的に意味のある ECG 所見は認められなかった。

18.4 結論

統計解析により、Treatment B と Treatment A の間では、主要な PK パラメータの幾何平均値比の 95%CI が生物学的同等性の範囲である 0.80 から 1.25 に含まれていたことから、Treatment B と Treatment A の生物学的同等性が示された。Treatment C と Treatment A の間では、主要 PK パラメータ C_{max} の幾何平均値比の 95%CI が生物学的同等性の範囲（0.80～1.25）外であったため、Treatment C と Treatment A の生物学的同等性は示されなかった。

安全性解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与された被験者）の評価により、パロバロテン 10 mg の単回経口投与は、本試験の健康成人被験者において、異なるカプセル剤の組み合わせ（2.5 mg×4、5 mg×2、10 mg×1）に関わらず、同様の安全性及び忍容性プロファイルを示した。

18.5 叙述

完全な叙述は Module 5.3.1.2 Report CLIN-60120-455 Section 14.3.3 を参照のこと。

被験者番号：[redacted]

投与シークエンス：Treatment C-A-B*

PT：痙攣発作

Verbatim term	Probable seizure
Preferred term	Seizure
Study treatment at event onset	Treatment B (2x5mg palovarotene capsules)
Study phase at event onset	Period 3 Day 11
Action taken	Not applicable
Action taken with study drug	Not applicable
Start study day	D1
Stop study day	D11
Outcome	Recovered
Intensity	Severe
Causality	Related
Seriousness criteria	Medically important condition (hospitalisation)

* Note: Treatment A: 4×2.5 mg Palovarotene; Treatment B: 2×5 mg Palovarotene; Treatment C: 1×10 mg Palovarotene.

3[redacted] 歳の黒人又はアフリカ系アメリカ人（民族：ヒスパニック／ラテン系）の女性被験者が、痙攣発作疑い（PT：痙攣発作）を発現した（重度）。

被験者の身長は 158 cm、体重は 61.8 kg であった。

重大な既往症や手術歴は報告されていない。併用薬なし。薬物アレルギーなし。アルコール摂取歴なし、喫煙歴なし。スクリーニング来院以降、有害事象なし、併用薬なし。

本人又は家族に痙攣又は頭蓋内病変の既往歴なし。家族に片頭痛、痙攣／てんかん又はその他の神経疾患の既往歴なし。

Day −16 に、被験者は同意説明文書に署名した。

治験実施計画書に従い、本試験は単施設で実施され、被験者は Day −1 に実施医療機関に入院し、Day 14 に退院する予定であった。

入院時：アルコール呼気分析器による検査陰性、薬物スクリーニング検査陰性、尿中コチニン検査陰性、COVID-19 検査陰性。

試験開始日（Day 1）に、被験者はパロバロテン 10 mg 経口投与を開始した。被験者はシークエンス C-A-B であった。

治験実施計画書に従い、被験者は以下の投与を受けた。

- パロバロテン 10 mg カプセル 1 個（Treatment C）を Day 1（Period 1 開始時）に投与。
- その後、5 日間のウォッシュアウト期間を経て、10 mg（パロバロテン 2.5 mg×4、Treatment A）を Day 6（Period 2 開始時）に投与。

パロバロテンの最初の 2 回の投与後、症状はなかった。

Day 11、すなわち 2 回目の 5 日間のウォッシュアウト期間（Period 3 開始時）の後、被験者は 9:30 に治験薬の最終投与を受けた［パロバロテン 5 mg（Treatment B）2 カプセル］。

Day 11 の 14:00、すなわちパロバロテン最終投与から 4.5 時間後、被験者は実施医療機関内のカフェテリアで昼食中に気分が優れないと訴えた。視界に星が見え始めた（飛蚊症）という。彼女はまばたきをして感覚が治まるのを待ったが、その後、立ちくらみを感じ、近くのカウンターまで食物を買いに行くことにした。しかし、立ちくらみで足元がふらつき（部屋が回転する感覚はない）、再び座り込んだ。被験者はまばたきが止まらないと訴え、症状を和らげるために頭を膝に置こうとした。医療チームは事態を知らされ、被験者が全身の震えや硬直を起こしていることを確認したが、被験者は覚醒しており、意識もはっきりしており、周囲の状況も理解できていた。注目すべきは、この発作の前に被験者はひどい拍動性の右側頭部痛（15/10 の強度）を訴えていたことである。医療チームは被験者を治療室に移し、血圧、心拍数、酸素飽和度、血糖値は、いずれも正常範囲内であった。ECG も正常であった。

被験者は 14:00 から 14:10 までの間、発作のような症状は一切なかった。

発作発現から約 10 分後、被験者は右を向き、30 秒ほど凝視する発作を起こし、医療チームの質問に応答しなかった。この事象は「（重度の）痙攣発作疑い」として報告された。意識喪失はなかった。酸素飽和度は正常であったが、予防措置として酸素マスクが装着され、1〜2 分以内に被験者は頭のくらくら感及び飛蚊症がともに改善したと報告した。被験者は依然として頭痛を訴えていたが、その強度は弱まっていた。

14:18 に救急を呼び、被験者は 14:44 に病院の救急外来（ED）に搬送された。

14:30（投与 5 時間後）、事象の発現中に PK 用の血液検体が採取された。PK 解析結果によると、C_{max} は投与後 2 時間で達成され（Treatment B：2×5 mg）、観察された C_{max} 値（75.7 ng/mL）

は、過去の期間（Period 1：Treatment C：10 mg×1；60.6 ng/mL、Period 2：Treatment A：2.5 mg×4；74.4 ng/mL）の値と同様であった。事象（投与 4 時間後）の開始 30 分前のパロバロテン濃度は C_{max} の約 66%であり、事象（投与 6 時間後）終了時の濃度は C_{max} の約半分（39.1 ng/mL 対 75.7 ng/mL）であった。

痙攣発作疑いの事象は約 40 分間続き、14:40 に消失した。

救急外来に搬送された際、被験者は身体検査（特に神経学的検査）、ECG、バイタルサイン、及び血糖値はいずれも正常値を示した。被験者は救急外来で、さらなる発作様の症状、発作後の錯乱、痙攣、舌を噛む、及び失禁を示さなかった。

被験者は覚醒しており、周囲に注意を払っており、人物、場所、時間、状況を認識していた。

神経学的障害は認められなかった。被験者の自覚症状はなく、痛みも否定された。苦痛も認められなかった。被験者は ECG モニターを装着された。

看護師による一晩の観察中、被験者は安定した状態にあり、ベッドで眠っており、容易に覚醒でき、呼吸は楽で苦しそうではなく、急性の苦痛は認められなかったと報告された。

Day 12 の朝、被験者は診察を受け、評価された。被験者は歩行時又は食事を取るうえで障害はなかった。被験者は痛みを訴えていなかった。

Day 12、8:15、被験者は症状が完全に解消したと報告した。

Day 12、9:44、病院の救急外来で被験者の看護にあたっていた看護師によると、被験者の検査値は正常で、頭部コンピューター断層撮影（CT）も正常であった。急性頭蓋内出血や mass effect は検出されなかった。生理食塩水の静脈内（IV）投与以外には、投薬は行われなかった。また、看護師は、被験者は救急で安定した状態を維持していると報告した。被験者は救急の神経科医により評価され、脳波検査（EEG）及び磁気共鳴画像法（MRI）が実施された。被験者は断続的な頭痛に対して Tylenol（paracetamol）325 mg x 2 錠が投与され、頭痛は Day 12 の 12:00 に解消した。

造影剤を使用しない MRI 検査では、急性梗塞、頭蓋内出血、腫瘤効果、又は浮腫は認められなかった。皮質下に多数の点状の白質病変が認められ、その外観及び分布は非特異的であった。同様の白質病変は、片頭痛の状況下や、感染又は炎症による後遺症でも報告されている。また、年齢的には比較的まれであるが、微小血管障害でも同様の外観を示す可能性がある。臨床的関連の確認が推奨された。

退院時の検査では、被験者は著しく改善しており、訴えもなかった。被験者は胸痛、息切れ、背部痛、腹痛を否定した。再検査では、両肺とも聴診で異常なし。心音は正常で、雑音や駆出音は認められなかった。腹部は軟らかく、良性で圧痛なし。被験者の再評価と治療への反応に基づき、退院の手配がなされた。覚醒時及び睡眠時の EEG は正常範囲内であった。てんかん様放電や発作は認められなかった。

EEG は Day 12、9:47～15:16 に実施され、結果は以下の通りであった。

背景脳波：背景活動は連続的であり、刺激に反応するアルファ、ベータ、シータ／デルタ周波数活動の正常な電圧混合から構成されていた。11 Hz の後部優位リズムが認められ、これは目を開けると減弱した。臨床的な覚醒状態が認められた。正常な睡眠構造が認められた。中心部振幅

強調／背景減衰及び頂点波を伴う拡散性減速によって特徴づけられた N1 睡眠がみられた。左右対称に分布する睡眠紡錘波及び K 複合によって特徴づけられた N2 睡眠がみられた。

発作間欠期脳波：持続性焦点非対称性は認められなかった。入眠時及び N1／N2 睡眠において、単相性（時に左側頭部の二相性）の非特異的シータ周波数棘波が、背景活動の明らかな乱れを伴わない幅広い分布域で、時折認められた（F7、T3 最大）。

この脳波パターンは良性睡眠時一過性てんかん（BETS）を示唆するものであり、良性の脳波異常である。明らかなてんかん放電は認められなかった。

発作時脳波：臨床的又は脳波上の発作は認められなかった。この記録では被験者イベントは認められなかった。

ECG モニタリング：単一誘導心電図が取得され、規則的な心拍数及びリズムが正常な生理学的変動とともに示された。

てんかんの診断は臨床的なものにとどまる。臨床的関連の確認が推奨された。

Day 12 の 18:05 に、被験者は退院し、タクシーで実施医療機関に向かった。被験者は 19:00 頃に実施医療機関に到着し、来院手続きを済ませ、19:20 に安全性及び PK 検査を実施した。

Day 13 の 8:10 に、被験者は早期中止の診察を受け、PK が測定され、医療情報開示フォームに署名した。被験者にはさらなる事象は発現せず、Day 14 の午前中に実施医療機関から退院した。

痙攣発作疑いに対して、治療は行われなかった。

痙攣発作疑いに対するパロバロテンの措置は適用されなかった。

脱チャレンジ及び再チャレンジは適用されなかった。

本報告書作成時、事象の転帰は回復と判断された。

治験依頼者による考察：

被験者は、Period 3 におけるパロバロテン 5 mg×2（Treatment B）の投与から 4.5 時間後の試験 Day 11 に「痙攣発作疑い」を発現した。

PK の結果では、一部の値が欠損しているものの、C_{max} 及び AUC は、この被験者については、Period 1 及び Period 2 の値とほぼ同様であった。

「痙攣発作疑い」は、医療チームが現場で観察した「全身の震え／硬直」に基づいていたが、意識喪失、舌を噛む、失禁、発作後の錯乱などの症状は報告されていない。発作の直後に EEG は実施されなかった。翌日、EEG では正常範囲内のデータが得られ、MRI 検査では急性梗塞、頭蓋内出血、mass effect、浮腫の兆候は認められなかった。

本人又は家族に痙攣又は頭蓋内病変の既往歴はなかった。

時間的な関連性を考慮すると、当該事象が当該薬剤によるものであった可能性を排除することはできず、39 治験依頼者は当該事象を関連ありと評価し、これは治験責任医師の評価と一致した。しかし、当該被験者の実際の PK データによると、当該事象の発現 30 分前（投与 4 時間後）のパロバロテン濃度は C_{max} の約 66%であり、事象消失時（投与 6 時間後）には C_{max} の約半分（39.1 ng/mL 対 75.7 ng/mL）であった。また、被験者は Period 1 及び Period 2 で同様の事象を発現していないため、パロバロテンが事象に直接寄与したかどうかは疑問である。

パロバロテンの臨床開発プログラム全体で、MedDRA 標準検索式（SMQ）の痙攣及び PT の痙攣発作及びてんかんの検索により、パロバロテン 8/10 mg 以上の投与群の被験者 139 例中 3 例

（2.2%）に痙攣又は発作の有害事象が認められた。有害事象には、てんかん及び痙攣発作がそれぞれ 2 例（1.4%）に、全般性強直間性代性発作が 1 例（0.7%）に認められた。これらは連続投与時及び 20/10 mg のフレアアップ時投与時に発現した。

この新たな症例の報告の検討の結果、痙攣発作はパロバロテンの新たな安全性シグナルとは判断されなかった。