

# MOVE 試験についてよくある質問

## 目次

MOVE 試験の概要.....	1
1. MOVE 試験とはどのようなものですか？ .....	1
palovarotene に関するよくある質問 .....	1
2. palovarotene とはどのようなものですか？ .....	1
3. オーファンドラッグ指定とは何ですか？ .....	2
4. ファストトラック指定とは何ですか？ .....	2
5. ブレークスルー・セラピー指定とは何ですか？ .....	2
第 2 相試験および自然経過に関する観察研究に関するよくある質問.....	2
6. 自然経過に関する観察研究とはどのようなものですか？ .....	2
7. 第 2 相試験はどのようなものでしたか？ .....	3
8. アダプティブ・デザインを用いた試験とはどのようなものですか？ .....	3
9. 第 2 相プログラムの予備結果はどのようなものでしたか？ .....	3
10. 規制当局から承認を受けるには第 2 相試験のこれらのデータで十分ですか？ .....	3
MOVE 試験に関するよくある質問 .....	4
11. 第 3 相検証試験(MOVE 試験)の目的は何ですか？ 臨床評価項目は何ですか？ .....	4
12. MOVE 試験の実施期間はどのぐらいですか？ .....	4
13. MOVE 試験には誰が参加できますか？ .....	4
14. MOVE 試験を実施する医療機関が所在する国に居住している必要があるのはなぜですか？ .....	4
15. MOVE 試験を実施する医療機関はどこにありますか？ .....	5
16. MOVE 試験に参加した患者さんに治療に対する副作用が起きた場合はどうなりますか？ .....	5
17. MOVE 試験で異所性骨化を測定するために全身コンピューター断層撮影法(WBCT)が選ばれたのはなぜですか？ .....	6
18. MOVE 試験は過去の試験とどのように違うのですか？ .....	6
19. 第 2 相プログラムに参加していた場合には MOVE 試験に登録できますか？ .....	6
20. MOVE 試験でプラセボを使用しないのはなぜですか？ .....	6
21. MOVE 試験で投与される palovarotene の用量はどのぐらいですか？これは過去の試験と比較してどう違いますか？ .....	7
22. 実施医療機関にはどのように行けばよいですか？ 交通費などは払い戻されますか？ .....	7
23. MOVE 試験に参加した場合、通常のケアを受けることができますか？ .....	7
24. 成長期の小児患者さんに palovarotene を投与した場合に起こりうるリスクはありますか？ .....	7
25. MOVE 試験への参加資格がない場合、他にも palovarotene の投与が受けられる方法はありますか？ .....	8
26. 手術切除試験は行われますか？ .....	8

## MOVE 試験の概要

### 1. MOVE 試験とはどのようなものですか？

MOVE 試験は、進行性骨化性線維異形成症 (FOP) を対象に palovarotene を評価する第 3 相国際多施設共同非盲検検証試験として実施され、成人および 4 歳以上の小児の FOP 患者さん約 80 名の登録を予定しています。この試験では参加者全員に対し、2 年間にわたって palovarotene (プラセボなし) を連日 (悪化時には用量を増加して) 投与し、palovarotene が新たな異所性骨化の形成を減少させるかどうかについて、未治療の患者さんとの比較で判断します。MOVE 試験では、FOP における palovarotene の安全性と有効性を評価するとともに、データパッケージを完成させることにより、成人および小児の FOP 患者さんに対する治療薬として、各国で palovarotene の承認が得られるよう、グローバル薬事申請に使用されます。

主治医および治験担当医師とぜひ MOVE 試験についてお話しいただき、MOVE 試験への参加の可能性をご確認ください。MOVE 試験の主要な情報については [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT 番号 NCT03312634) でもご覧になれます。

## palovarotene に関するよくある質問

### 2. palovarotene とはどのようなものですか？

palovarotene は研究中の薬であり、Clementia が進行性骨化性線維異形成症 (FOP) の経口治療薬として開発しています。FOP 患者さんの骨形成タンパク質 (BMP) 経路には変異型受容体があり、この活性が亢進し、異所性骨化 (HO) の形成をもたらすシグナルを伝達します。

palovarotene はレチノイン酸受容体  $\gamma$  アゴニスト (RAR $\gamma$ ) であり、(BMP 経路における) これらのシグナル伝達系を破壊するために、FOP での異所性骨化を予防すると考えられています。FOP のマウスモデルを用いた非臨床試験では、palovarotene は損傷がきっかけとなる異所性骨化、また自然発生する異所性骨化とともに阻害したほか、運動性を維持し、骨格の成長を正常化させました。palovarotene の第 2 相用量範囲探索試験は終了しています。palovarotene の連日投与 (再燃時には用量を増加) を受けた患者さんでは、未治療またはプラセボの投与を受けた患者さんと比較して、新たな異所性骨化の形成が 97% 減少したことが、予備データ解析で示されました。第 3 相 MOVE 試験はこれらの結果を検証するために実施されます。

これまでに palovarotene の研究は、健常ボランティア、気腫患者さん、FOP 患者さんなど、800 名以上を対象として行われています。他のレチノイドと同じく、palovarotene を用いた場合には、皮膚の乾燥、唇の乾燥、かゆみ、発疹、発赤、口の痛み、脱毛など、皮膚や粘膜 (鼻および口の内側の膜) での副作用が、プラセボ (砂糖の錠剤) を用いた場合よりも高い割合で報告されています。概して、このような皮膚粘膜および皮膚の副作用の件数、強度、期間は、palovarotene の用量が増えるにつれて増加しました。これら副作用の大半は軽度か中程度のものであり、ほとんどの場合、必要に応じて皮膚潤滑剤、リップクリーム、抗ヒスタミン剤を用いて治療したり、palovarotene の用量を減らして対処することで、消失または改善しています。

palovarotene は、FOP の治療薬として米国食品医薬品局 (FDA) からファストトラックおよびブレイクスルー・セラピーの指定を受けるとともに、FDA および欧州医薬品庁 (EMA) の両方からオーファンドラッグ指定を受けています。

### 3. オーファンドラッグ指定とは何ですか？

FOP が重度かつまれな消耗性疾患であり、現時点で効果的な治療法がないものであるとの認識に基づいて、palovarotene は FDA および EMA によるオーファンドラッグ指定を受けています。

米国のオーファンドラッグ指定に関する詳細については、  
<https://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/default.htm> からご覧になれます。

EMA のオーファンドラッグ指定に関する詳細については、  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000029.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp) からご覧になれます。

### 4. ファストトラック指定とは何ですか？

FOP が深刻な疾患であること、また palovarotene が FOP の治療に効果がある可能性に対する認識に基づいて、palovarotene は FDA によるファストトラック指定を受けています。

ファストトラック指定に関する詳細については、  
<https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405399.htm> からご覧になれます。

### 5. ブレイクスルー・セラピー指定とは何ですか？

その薬を用いることで、利用可能な治療法よりも、臨床的に重要な評価項目について大幅に改善される可能性があることを予備的臨床的証拠によって示される場合に、ブレイクスルー・セラピーとして指定されます。

palovarotene は第 2 相試験の予備データの評価後に、FDA による指定を受けました。ブレイクスルー・セラピー指定の主な目的は、承認を支持するために必要なデータができる限り効率的に作成されることです。ブレイクスルー・セラピー指定に関する詳細については、

<https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405397.htm> からご覧になれます。

## 第 2 相試験および自然経過に関する観察研究に関するよくある質問

### 6. 自然経過に関する観察研究とはどのようなものですか？

Clementia が行った自然経過に関する観察研究には、世界各地の FOP 患者さん 114 名が登録されました。この研究では、再燃時には来院回数を増やししながら、3 年間にわたって患者さんを年 1 回評価します。自然経過に関する観察研究の目的は、新たな骨形成と、身体機能や生活の質の臨床的測定との関係について理解するとともに、経時的な疾患の進行を観察することです。

## 7. 第2相試験はどのようなものでしたか？

Clementia の第2相試験は介入試験として実施され、複数の評価項目について、用量の異なる4種類の治療方法を評価しました。最初の第2相試験は、アダプティブ・デザインを用いた二重盲検プラセボ対照試験として実施されました。第2相試験を完了した場合には、継続投与試験への参加を任意で選択することができ、この継続投与試験のパートAでは一時的投与（再燃後7日以内に palovarotene の投与を開始し、6週間継続投与）が、またパートBでは長期投与 [palovarotene の連日投与（再燃時には用量を増加）] がそれぞれ評価されています。

## 8. アダプティブ・デザインを用いた試験とはどのようなものですか？

FDA のガイダンスドキュメントでは以下のように定義が示されています

(<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm201790.pdf>:「アダプティブ・デザインを用いた臨床試験とは、当該試験に参加する被験者から得られたデータ（通常は中間データ）の解析に基づき、試験デザインや仮説の一部を変更する機会が事前に計画されている試験と定義される」）。

## 9. 第2相プログラムの予備結果はどのようなものでしたか？

第2相プログラムの完全な解析はまだ完了していません。また継続投与試験のパートBは現在も実施中です。しかしながら、第2相試験および継続投与試験のパートAで発生した再燃47件に対する palovarotene の6週間の一時的投与（10mgを2週間投与後5mgを4週間投与）の結果を統合して評価したところ、第2相試験のプラセボグループで発生した未治療の患者さんにおける再燃および自然経過に関する観察研究で発生した再燃と比較して、再燃後の異所性骨化（HO）の形成がみられた患者さんの割合が約45%減少し、また異所性骨化の形成がみられた患者さんでの異所性骨化の量が約75%減少したことが確認されました。継続投与試験のパートBでは予備データ解析の結果から、palovarotene の長期投与（再燃時には用量を増加）が異所性骨化の抑制により効果的であることが示され、未治療の患者さんやプラセボの投与を受けた患者さんにおける再燃と比較して、異所性骨化の量が97%減少したことが確認されています。これらのデータは、第3相検証試験（MOVE試験）においてこの治療方法を評価することを後押しするものです。

## 10. 規制当局から承認を受けるには第2相試験のこれらのデータで十分ですか？

この第2相試験は、規制当局の承認に十分なデータを得ることを意図したものではありませんでした。この試験は、FOPにおける様々な評価項目のほか、palovarotene について候補となる複数の用量や治療方法を検討する用量範囲探索プログラムとして実施されています。このプログラムでは、規制当局から承認を得るためのグローバル薬事申請の基礎となる第3相試験をデザインするための情報を得ることが目的とされました。第2相プログラムはその目的を達成し、自然経過に関する観察研究とともに、FOPを対象とした palovarotene の第3相検証試験（MOVE試験）のデザインと実施に必要な重要な情報が得られました。

## MOVE 試験に関するよくある質問

### 11. 第3相検証試験(MOVE 試験)の目的は何ですか？臨床評価項目は何ですか？

MOVE 試験は成人および4歳以上の小児のFOP患者さん約80名を対象とする第3相国際多施設共同非盲検検証試験です。この試験は、palovarotene を連日投与(再燃時には用量を増加)することで、疾患の通常の経過と比較して、新たな異所性骨化(HO)の形成が減少するかどうかを評価することを目的として実施されます。

MOVE 試験は検証試験として、承認を得るためのグローバル薬事申請に対する情報を得る目的で、FOPにおけるpalovaroteneの安全性と有効性を評価します。主要評価項目は新たな異所性骨化の量の年間変化とし、これは全身コンピューター断層撮影法(WBCT)を用いて測定されます。副次評価項目には、新たな異所性骨化が形成された患者さんの割合、新たな異所性骨化が形成された部位数のベースラインからの変化、再燃が報告された患者さんの割合、患者一月投与量あたりの再燃率が含まれます。

非盲検試験として、全期間を通して全患者さんにpalovaroteneが投与されます。プラセボグループは設定されません。これら80名の患者さんの結果は、Clementiaの自然経過に関する観察研究(NHS)で得られたデータと比較されます。

国際多施設共同試験として、MOVE 試験は世界各地の多くの医療機関で実施されます。各医療機関では、国や地方の当局から関連する承認を全て得る必要があるため、各機関での登録開始時期は異なります。

MOVE 試験の実施医療機関に関する最新情報については、[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)(NCT 番号 NCT03312634)でご確認ください。

### 12. MOVE 試験の実施期間はどのくらいですか？

MOVE 試験の投与期間は2年間を予定しています。すなわち、登録された患者さんは2年間にわたってpalovaroteneの投与を受けることになります。

### 13. MOVE 試験には誰が参加できますか？

MOVE 試験では、体重10kg以上の4歳以上の男女で、FOPの臨床診断を受け、ACVR1遺伝子のR206H変異を有し、MOVE 試験を実施する医療機関が所在する国に居住している方を登録対象とします。なお、登録前の最後の再燃の寛解から4週間が経過している必要があります。また出産可能年齢の患者さんの場合には特定の基準に従う必要があり、これは治験担当医師から説明されます。病歴、薬の使用、アレルギー、臨床検査値に関する詳細な除外基準は、[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)(NCT 番号 NCT03312634)からご覧になれます。Clementiaの自然経過に関する観察研究に参加中の患者さんで、登録基準を満たす場合にはMOVE 試験に参加することができます。

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

palovaroteneは治験薬として、各国の規制当局による特別の認可のもと、試験の参加者に対してのみ投与することが認められています。試験の参加者は、FOPに対するpalovaroteneの使用を評価する臨床試験の



実施が規制当局によって認められた国に居住していなければなりません。この認可は、各国で palovarotene を輸入し、国内での評価を実施するために必要です。実施医療機関および参加登録基準に関する最新情報については、[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT 番号 NCT03312634) からご覧になれます。

#### 15. MOVE 試験を実施する医療機関はどこにありますか？

MOVE 試験は世界 14 カ国の 18 施設で実施される予定です。各医療機関はそれぞれの国および地域での承認を申請する必要があります。申請や承認のプロセスは地域によって長い時間を要する場合があります。そのため、他の医療機関の準備体制が整う前に試験への参加登録を開始する機関もあります。Clementia では、医療機関の登録体制が整い次第ただちに [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT 番号 NCT03312634) のリストを更新し、FOP に関わる皆様にこの情報をお伝えします。

医療機関での実施が予定されている国の詳細は以下の通りです：

- アルゼンチン
- オーストラリア
- ブラジル
- カナダ
- フランス
- ドイツ
- イタリア
- 日本
- ロシア
- 南アフリカ
- スペイン
- スウェーデン
- 英国
- 米国

#### 16. MOVE 試験に参加した患者さんに治療に対する副作用が起きた場合はどうなりますか？

試験期間中を通して、副作用についての監視を行います。臨床試験中に副作用が起きた患者さんには、治験担当医師および各機関のスタッフによる評価が実施され、適切な治療が行われます。さらに、治験担当医師が palovarotene の用量を減らしたり、palovarotene の投与を一時的もしくは恒久的に中止することがあります。全ての患者さんはいつでも試験への参加中止を選択することができます。

起こりうることが知られている副作用は説明同意文書に記載されています。説明同意文書とは詳しい説明が書かれた文書で、参加登録評価の面談の際に治験担当医師、治験スタッフ、参加候補者で内容について話し合われます。この面談では、起こりうる健康上のリスクを含め、MOVE 試験に関する質問について話し合う機会が提供されます。

### 17. MOVE 試験で異所性骨化を測定するために全身コンピューター断層撮影法 (WBCT) が選ばれたのはなぜですか？

Clementia の自然経過に関する観察研究から得られた情報により、全身コンピューター断層撮影法 (WBCT) は既存および新規の異所性骨化の存在と量を記録できる高感度な画像検査手段であることが示されました。この検査手段を定期的に用いることにより、試験参加中、再燃時に実施医療機関への来院が不要となるため、患者さんの負担が軽減されます。

### 18. MOVE 試験は過去の試験とどのように違うのですか？

MOVE 試験は、Clementia の第 2 相試験および自然経過に関する観察研究から得られた情報に基づいて計画された第 3 相検証臨床試験です。palovarotene が新たな異所性骨化を安全に予防し、および／または最小限に抑えることができるかどうかを判断することを目的としています。MOVE 試験では第 2 相プログラムと比較して以下の変更点があります：

- MOVE 試験ではプラセボグループを必要としません：全患者さんに palovarotene が投与されます。
- MOVE 試験では、全患者さん（成人、小児とも）に palovarotene が長期投与（再燃時には用量を増加）されます。この治療方法は第 2 相プログラムで最も有効性が示された方法です。
- MOVE 試験では通常健康状態にある患者さんを登録対象とし、再燃中の患者さんは登録されません。
- MOVE 試験では、再燃時に実施医療機関への来院が不要となります。
- MOVE 試験は過去の試験よりも世界各地で多くの医療機関において実施され、MOVE 試験を実施する医療機関が所在する国に居住する患者さんのみを対象とします。

### 19. 第 2 相プログラムに参加していた場合には MOVE 試験に登録できますか？

いいえ。MOVE 試験への登録は、以前に palovarotene を用いた試験のいずれにも参加したことのない患者さんのみに限定されています。ただし、進行中の第 2 相非盲検試験については、全ての患者さん（小児を含む）が長期（再燃時増量）投与を受けられ、再燃時の実施医療機関への来院が不要となり、また有効性を全身 CT スキャンによって評価するよう、試験の実施計画を改訂中です。

Clementia の自然経過に関する観察研究に参加中の患者さんで、登録基準を満たす場合には MOVE 試験に参加することができます。

### 20. MOVE 試験でプラセボを使用しないのはなぜですか？

MOVE 試験では全患者さんに palovarotene が投与されます。MOVE 試験ではプラセボを使用しません。信頼性のある科学的・医学的研究を行うには、実薬を投与するグループと比較するための対照グループが必要とされます。これは多くの場合、プラセボを用いた対照グループを設定することで実現されます。ただし特定の状況では、プラセボを対照として用いる代わりに他の情報源からのデータを使用することが規制当局によって認められます。FOP 患者さんにおける異所性骨化の重篤かつ深刻な影響、ならびに Clementia が実施した適切にデザインされた包括的な自然経過に関する観察研究により、未治療の患者さんにおける FOP の自然経過に関する重要な情報が得られたことを考慮して、Clementia の自然経過に関する観察研究における患者さんから

得られたデータは MOVE 試験の対照グループとしての機能を適切に果たすことができるとの判断が関連規制当局から得られています。

**21. MOVE 試験で投与される palovarotene の用量はどのくらいですか？これは過去の試験と比較してどう違いますか？**

第 2 相プログラムは、FOP を対象とした palovarotene の第 3 相検証臨床試験 (MOVE 試験) でさらに評価する palovarotene を用いた最適な治療方法に関する情報が得られるようにデザインされていました。このプログラムでは、再燃時のみの一時的投与と長期 (再燃時増量) 投与を含む、palovarotene の用量の異なる 4 種類の治療方法が評価されました。第 2 相プログラムの現在までの結果から、palovarotene を 1 日 1 回 5 mg で長期投与 [再燃時には用量を増加 (1 日 1 回 20 mg で 4 週間にわたって投与後、1 日 1 回 10 mg で 8 週間投与)] することが、未治療の患者さんと比較して、新たな異所性骨化を予防または最小限に抑えるのに最適であることが示されています。成長期の小児患者さんの場合、用量は体重に合わせて調整されます。

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

Clementia では、臨床試験の支援を専門とする旅行代理店と契約しています。患者さんと介護者の移動や宿泊施設を含め、本試験への参加に伴って発生する合理的な費用は全て、Clementia より支払われます。検査や評価のための実施医療機関への来院は 6 カ月に 1 回の実施を予定しています。また来院と来院の間には自宅での評価が実施されます。

**23. MOVE 試験に参加した場合、通常のケアを受けることができますか？**

はい。臨床試験の実施計画では palovarotene との相互作用の可能性があることを理由に一部の薬物療法を認めていませんが、プレドニゾン、非ステロイド系抗炎症薬、酸素などを用いる FOP の標準治療を受けることは認められます。これについては、スクリーニング時に試験の担当者と話し合ってください。

palovarotene の投与に伴う最も一般的な副作用として皮膚および粘膜の反応がみられるため、試験の開始時には、これらの副作用を予防または最小限に抑えるために推奨される治療法ならびに手順を具体的に記載した小冊子を参加者の皆さん全員にお渡しします。

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

palovarotene が異所性骨化を予防する過程では、成長期の小児患者さんの長骨に影響を及ぼすことも考えられます。現在までのところ、成長板および線形成長を観察した結果からは、再燃時ベースの投与後に palovarotene の投与に関連した影響は示されていません。MOVE 試験では登録された全患者さんに palovarotene が連日投与 (再燃時には用量を増加) されるため、成長期にある 18 歳未満の患者さん全員に対し、膝および手／手首の X 線検査を 6 カ月ごとに実施し、投与に関連して起こりうる影響について監視します。



**25. MOVE 試験への参加資格がない場合、他にも palovarotene の投与が受けられる方法がありますか？**

現時点では、MOVE 試験の参加者になることが palovarotene の投与を受けられる唯一の方法です。現在、palovarotene を臨床試験以外で用いることができるようにするための選択肢について評価中であり、FOP に関わる皆様にはいつどのような状況で用いることができるかについてお知らせいたします。

**26. 手術切除試験は行われますか？**

Clementia では、REMOVE 試験と呼ばれる外科的切除試験のデザインと実施について諮問するため専門家のパネルを招集しました。この試験はまだ計画段階にあり、さらなる情報については今後発表されます。