目次

1　製品開発の根拠 9
1.1　製品概要及び申請適応症 9
1.1.1　名称 10
1.1.2　薬理学的分類 10
1.1.3　申請適応症及び推奨用量 11
1.2　開発の根拠 12
1.2.1　進行性骨化性線維異形成症の背景情報 12
1.2.2　パロバロテンの臨床開発の科学的根拠 18
1.3　臨床開発プログラムの概要 19
1.4　規制当局の助言及びガイダンス 21
1.4.1　日本 21
1.4.2　米国 22
1.4.3　欧州連合（EU）及びその他の所轄官庁 23
1.5　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守 24
2　生物薬剤学に関する概括評価 25
2.1　生物薬剤学的分類（Module 2.7.1 Section 1.2.1） 25
2.2　製剤設計（Module 2.7.1 Section 1.1） 25
2.3　測定法（Module 2.7.1 Section 1.3） 26
2.4　生物薬剤学試験 26
2.4.1　生物学的同等性 26
2.4.2　食事の影響／投与方法 26
3　臨床薬理に関する概括評価 28
3.1　吸収、分布、代謝及び排泄 28
3.1.1　吸収（Module 2.7.2 Section 3.3.2） 28
3.1.2　分布（Module 2.7.2 Section 3.3.3） 28
3.1.3　代謝及び排泄（Module 2.7.2 Section 3.3.4） 29
3.1.4　消失（Module 2.7.2 Section 3.3.5） 29
3.2　健康成人及び FOP 被験者における薬物動態 29
3.2.1　反復投与時の薬物動態 29
3.2.2　PPK 解析（Module 2.7.2 Section 3.8） 31
3.2.3　特別な集団における薬物動態 31
3.3　薬物間相互作用（Module 2.7.2 Section 3.4） 33
3.4　薬力学 35

3.4.1 効力を裏付ける試験（Module 2.7.2 Section 3.9.1）.....35
3.4.2 パロバロテンの心臓伝導に対する作用（Module 2.7.2 Section 3.9.2）.....35
3.5 薬物動態と薬力学との関連性.....35
3.5.1 有効性に関する PK/PD の関連性（Module 2.7.2 Section 3.10.1）.....35
3.5.2 安全性に関する薬物動態／薬力学の関連性（Module 2.7.2 Section 3.10.2）.....36
4 有効性の概括評価.....37
4.1 背景.....37
4.1.1 有効性評価項目の選択及びその根拠（Module 2.7.3 Section 2.1）.....37
4.1.2 HO は臨床的に意義のある評価項目である：NHS からのデータ（Module 2.7.3 Section 2.1.1.1）.....38
4.1.3 PVO-1A-301 試験の対照群としての NHS の適切性（Module 2.7.3 Section 2.4.4）.....39
4.2 臨床的有効性の考察.....41
4.2.1 予定される治療対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性（Module 2.7.3 Section 3.1.2）.....41
4.2.2 用法・用量の設定根拠となる有効性の結果.....42
4.2.3 PVO-1A-202 試験パート B 及び C の結果（Module 2.7.3 Section 2.6.6.2）.....55
4.2.4 PVO-1A-202 試験パート C + PVO-1A-301 試験（併合）－追加の共変量を用いた wLME 及び非重み付き GEE（Module 2.7.3 Section 3.1.3.3）.....56
4.2.5 フレアアップ時投与の設定根拠となる有効性の結果（Module 2.7.3 Section 3.2）.....57
4.3 有効性の考察及び結論.....64
5 安全性の概括評価.....68
5.1 安全性評価を裏付ける非臨床試験（Module 2.6.6）.....68
5.1.1 骨格への影響.....68
5.1.2 催奇形性.....69
5.2 安全性の評価を裏付ける臨床試験（Module 2.7.4 Sections 1.1, 1.2, 2.1 and 2.5.1）.....69
5.3 予定される治療対象集団における治験薬が投与された症例数、期間及び用量（Module 2.7.4 Section 1.2）.....71
5.4 有害事象の概要（Module 2.7.4 Section 2）.....71
5.4.1 頻度の高い有害事象（Module 2.7.4 Section 2.2）.....74
5.4.2 重篤な有害事象及び死亡（Module 2.7.4 Sections 2.3, 2.4, 2.5）.....74
5.4.3 催奇形性（Module 2.7.4 Sections 2.6.3 and 5.4）.....75
5.4.4 骨の安全性（Module 2.7.4 Section 2.5.1）.....75
5.5 臨床検査値の評価（Module 2.7.4 Sections 2.6.5, 2.6.7, 3）.....77
5.6 バイタルサイン、心電図及び身体所見（Module 2.7.4 Sections 2.6.15 and 4）.....78
5.7 日本人集団（Module 2.7.4 Section 5.9）.....79

5.8　安全性の考察及び結論 80
5.9　重要なリスクを予防、軽減、管理する方法（Module 1.11） 82
5.9.1　催奇形性 83
5.9.2　PPC 83
5.9.3　放射線学的脊椎骨折 83
5.9.4　皮膚粘膜に対する作用 83
5.10　特別な状況下における安全性 83
5.10.1　過量投与 83
5.10.2　薬物乱用 83
5.10.3　離脱症状及び反跳現象 84
5.10.4　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 84
5.11　市販後データ 84
6　ベネフィットとリスクに関する結論 86
6.1　治療の背景 86
6.1.1　疾患又は症状 86
6.1.2　現行の治療 87
6.2　ベネフィット 88
6.2.1　ベネフィットのエビデンス 88
6.2.2　有効性と関連した不確定事項 89
6.3　リスク 95
6.3.1　リスクのエビデンス 95
6.3.2　リスクと関連した不確定事項 96
6.4　ベネフィット・リスク評価 97
6.5　ベネフィット・リスク評価に使用したその他の方法及び結果 99
7　参考文献 100
8　付録 107

表目次

表 2.5-1　10 mg から 20 mg の投与量で処方可能な組み合わせ.....26

表 2.5-2　パロバロテンの定常状態の PK パラメータの平均値（SD）.....30

表 2.5-3　パロバロテンの体重で調整した用量.....32

表 2.5-4　小児集団でのパロバロテン 5 mg、10 mg 及び 20 mg 投与時の体重カテゴリ別の曝露量（定常状態）［中央値（90%CI）］.....32

表 2.5-5　PVO-1A-301 試験の予定される治療対象集団における人口統計学的特性及びベースライン特性（主要安全性解析対象集団）.....41

表 2.5-6　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）.....48

表 2.5-7　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（主要 FAS）.....50

表 2.5-8　有効性の統合解析のための併合方法.....57

表 2.5-9　予定される治療対象集団における、プラセボ／未投与群及びフレアアップ時投与群のフレアアップ特性（IF-FAS）.....60

表 2.5-10　予定される治療対象集団（IF-FAS）におけるプラセボ／未投与群とパロバロテン投与群の間での Week 12 のフレアアップ新規 HO 容積の比較.....62

表 2.5-11　有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象の概要（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS）.....72

図目次

図 2.5-1　身体領域別の最初に HO による影響を受ける年齢の中央値.....14

図 2.5-2　年齢別の部分的又は完全な可動性の消失が認められた身体領域数 15

図 2.5-3　年齢と CAJIS スコアの相関 15

図 2.5-4　PVO-1A-301 試験の予定される治療対象集団について個々の被験者の年換算新規 HO 容積の分布 44

図 2.5-5　PVO-1A-301 試験の予定される治療対象集団における事後分布 γ－ベイズモデル（平方根変換なし） 45

図 2.5-6　PVO-1A-301 試験の予定される治療対象集団の年換算新規 HO 容積の平均値（主要 FAS） 46

図 2.5-7　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未投与群における、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 容積の平均値.....49

図 2.5-8　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） 52

図 2.5-9　12 歳以上、12 歳以上 17 歳未満、及び 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） 52

図 2.5-10　予定される治療対象集団（IF-FAS）におけるプラセボ／未投与群及びパロバロテン投与群の Week 12 のフレアアップ新規 HO.....62

図 2.5-11　予定される治療対象集団において、パロバロテン群及びプラセボ／未投与群の Week 12 のフレアアップにおける新規 HO 容積の平均値：対照群と 20/10 mg フレアアップ時投与群の比較（IF-FAS） 64

略号一覧

記号	日本語	英語
ACVR1	アクチビン A 受容体 1 型	activin A receptor, type 1
ADR	副作用	adverse drug reaction
ALK2	アクチビン受容体様キナーゼ 2	activin receptor-like kinase 2
ALP	アルカリホスファターゼ	alkaline phosphatase
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	alanine aminotransferase
ANCOVA	共分散分析	Analysis of Covariance
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	aspartate aminotransferase
AUC	濃度－時間曲線下面積	area under the concentration versus time curve
$AUC_{0\text{-}inf}$	投与 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積	area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity
$AUC_{0\text{-}\tau}$	定常状態での投与間隔における濃度－時間曲線下面積	area under the concentration versus time curve over a dosing interval at steady state
$AUC_{0\text{-}t}$	投与 0 時間から測定可能濃度までの濃度－時間曲線下面積	area under the concentration versus time curve up to the last measurable concentration
AVN	虚血性骨壊死	avascular necrosis
BA	バイオアベイラビリティ	bioavailability
BCa	バイアス補正及び加速	bias-corrected and accelerated
BCRP	－	breast cancer resistance protein
BCS	-	Biopharmaceutics Classification System
BMP	骨形成タンパク質	bone morphogenetic protein
BSA	体表面積	body surface area
BSEP	-	bile salt export pump
BSMP	骨の安全性管理計画	Bone Safety Management Plan
CAJIS	－	Cumulative Analogue Joint Involvement Scale
CHMP	欧州医薬品委員会	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	信頼区間	confidential interval
CL/F	みかけの全身クリアランス	apparent systemic clearance
C_{max}	最高血漿中濃度	maximum plasma concentration
$C_{max,ss}$	定常状態での最高血漿中濃度	maximum plasma concentration at steady-state
$C_{min,ss}$	定常状態でのトラフ濃度	trough concentration at steady-state
COPD	慢性閉塞性肺疾患	chronic obstructive pulmonary disease
COPD-FAS	慢性閉塞性肺疾患の最大の解析対象集団	COPD Full Analysis Set
COVID-19	新型コロナウイルス感染症	coronavirus disease 2019

記号	日本語	英語
COX-2	シクロオキシゲナーゼ-2	cyclooxygenase-2
CRL	－	Complete Response Letter
CSR	治験総括報告書	Clinical Study Report
CT	コンピュータ断層撮影	computed tomography
CYP	シトクロム P450	cytochrome P450
DMC	データモニタリング委員会	Data Monitoring Committee
ECG	心電図	electrocardiogram
EMA	欧州医薬品庁	European Medicines Agency
ER	曝露－反応	exposure-response
EU	欧州連合	European Union
FaSSGF	絶食時人工胃液	Fasted State Simulated Gastric Fluid
FaSSIF	絶食時人工腸液	Fasted-State Simulated Intestinal Fluid
FDA	米国食品医薬品局	Food and Drug Administration
FeSSIF	摂食時人工腸液	Fed-State Simulated Intestinal Fluid
FOP	進行性骨化性線維異形成症	fibrodysplasia ossificans progressiva
FOP-FAS	FOP の最大の解析対象集団	FOP Full Analysis Set
FOP-PFQ	－	FOP-Physical Function Questionnaire
GEE	一般化推定方程式	generalized estimating equation
HED	ヒト等価用量	human equivalent dose
HO	異所性骨化	heterotopic ossification
HV-FAS	健康成人の最大の解析対象集団	HV Full Analysis Set
IA	中間解析	Interim Analysis
IA2	2 回目の中間解析	the second interim analysis
IC_{50}	50%阻害濃度	half-maximal inhibitory concentration
ISS	統合概括安全性情報	Integrated Summary of Safety
ITT	－	Intent-to-treat
M1	パロバロテンの 6,7 位水酸化体（ジアステレオマー1:5）	6,7-dihydroxy metabolite of palovarotene (mixture of diastereomers with 1:5 ratio)
M2	パロバロテンの 6 位水酸化体	6-hydroxy metabolite of palovarotene
M3	パロバロテンの 7 位水酸化体	7-hydroxy metabolite of palovarotene
M4a	パロバロテンの 6 位オキソ体	6-oxo metabolite of palovarotene
M4b	パロバロテンの 7 位オキソ体	7-oxo metabolite of palovarotene
MO	多発性骨軟骨腫	multiple osteochondromas
MO-FAS	多発性骨軟骨腫の最大の解析対象集団	MO Full Analysis Set
MTT	平均通過時間	mean transit time
NDA	新薬承認申請	New Drug Application
NHS	自然経過試験	natural history study
NOAEL	無毒性量	no observed adverse effect level
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬	non-steroidal anti-inflammatory drug

記号	日本語	英語
OATP	－	organic anion transporting polypeptide
OCT	－	organic cation transporter
PBPK	生理学的薬物動態	physiologically based pharmacokinetic
PCS	臨床的に意味のある可能性がある	potentially clinically significant
P-gp	P-糖蛋白質	p-glycoprotein
PK	薬物動態	pharmacokinetics
PMDA	医薬品医療機器総合機構	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PPC	骨端線早期閉鎖	premature physeal closure
PPK	母集団薬物動態	population pharmacokinetic(s)
QOL	生活の質	quality of life
QTcB	Bazett の式で補正した QT 間隔	the corrected QT interval with Bazett's formula
QTcF	Fridericia の式で補正した QT 間隔	the corrected QT interval with Fridericia's formula
RAR	レチノイン酸受容体	retinoic acid receptor
RARγ	レチノイン酸受容体 γ	retinoic acid receptor gamma
Rc	蓄積比	accumulation ratio
Smad	－	Suppressor of Mothers against Decapentaplegic
SMQ	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集標準検索式	Standardized MedDRA Queries
SOC	器官別大分類	System Organ Class
$T_{1/2}$	消失半減期	terminal elimination half-life
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間	time of maximum plasma concentration
TQT	－	thorough QT
UGT	ウリジン 5'-ジホスホ-グルクロノシルトランスフェラーゼ	uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase
ULN	基準値上限	upper limit of normal
Vd/F	みかけの分布容積	apparent volume of distribution
WBCT	全身コンピュータ断層撮影	whole body computed tomography
wLME	重み付き線形混合効果	weighted linear mixed effects

1　製品開発の根拠

1.1　製品概要及び申請適応症

パロバロテンは、経口投与可能なレチノイン酸受容体（RAR）γ（RARγ）選択的アゴニストであり、進行性骨化性線維異形成症（FOP）患者における新規の異所性骨化（HO）の軽減を目的として開発を進めている。現時点では、パロバロテンはカナダ、米国、アラブ首長国連邦、オーストラリア及びロシアで製造販売承認されており、FOP に対して承認されている唯一の治療薬である。また、日本、米国及びオーストラリアで希少疾病用医薬品指定を受けている。本申請では、FOP という極めてまれで、幼少期から始まる深刻な病状を呈し、患者の生命予後を著しく損なう疾患に対する、初の疾患修飾薬のデータを提示する。

FOP と診断された患者は、全世界で約 800～900 例存在する（Liljesthrom 2016）。有病率は 100 万人あたり約 1.36 人と推定されており、地域、民族、人種及び性別による差異はない（Baujat 2017、Connor 1982b）。

日本において FOP は 2015 年 7 月 1 日に難病指定されている（告示番号：272）。厚生労働省が助成した FOP に関する研究班の報告書（Haga 2020）に基づくと、日本での患者数は 60～84 例と推定されている。日本の総人口をおよそ 1 億 2,800 万人とした場合の有病率は 100 万人当たり 0.47～0.66 人と算出され、これは世界の有病率の数値と概ね整合している（Haga 2020）。パロバロテンは 2024 年に希少疾病用医薬品の指定を受けた［指定番号：（R6 薬）第 633 号］。

FOP の臨床経過は、明らかな HO 形成を伴う急性期（フレアアップ）とそれに続く様々な長さの、急性の臨床症状が見られないものの HO 形成を伴いうる、見かけ上の疾患休止期を特徴とする。HO は不可逆的で、生涯を通じて累積し、その結果、身体全体及び関節全体にセグメント状、シート状及びリボン状の異所性骨が形成され、可動性が徐々に制限される。理由は解明されていないが、舌、心臓及び横隔膜の筋肉には骨化は生じない。

FOP は、臨床的に早期に発症する浸透率の高い先天性疾患であり、罹患者では小児期に重度の変形及び障害を引き起こすことが多い（Cohen 1993、Morales-Piga 2012、Pignolo 2016、Smith 1996）。フレアアップ及び HO 形成は、典型的には 2～4 歳頃に始まり（Pignolo 2020a）、FOP 診断時の年齢（中央値）は 5 歳である（Pignolo 2016、Cohen 1993、Smith 1996）。10 歳までに首及び肩の可動性が制限され、脊椎の強直が認められるようになる。18 歳までに股関節の強直が生じ、FOP 患者は通常 24 歳までに車椅子生活を余儀なくされる（Cohen 1993、Pignolo 2016、Kaplan 2005a、Di Rocco 2017、Pignolo 2011、Kaplan 2017b）。

パロバロテンは、Roche Pharmaceuticals（Roche）が慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者に対する治療薬として評価していたものの、効果不十分のために開発を中止した薬物である。Clementia Pharmaceuticals Inc.（Clementia）は、Roche からパロバロテンを導入し、2014 年 4 月に FOP に対する臨床開発プログラムを開始した。2019 年に Ipsen が Clementia を買収して以降、Ipsen がパロバロテンの開発を進めている。

HO 形成阻害薬としてのレチノイドの開発は、レチノイドシグナル伝達が軟骨形成を強力に阻害すること（Pacifici 1980）、軟骨細胞の分化にはリガンド非存在下での RAR の転写抑制活性が必要であること（Weston 2002、Weston 2003）を示す知見に基づいている。これまでの研究から、RARγ アゴニストは、Suppressor of Mothers against Decapentaplegic （Smad）リン酸化を阻害し、骨形成タンパク質（BMP）で特異的にリン酸化された Smad のプロテアソームによる分解を促進することにより、BMP シグナル伝達の翻訳後調節を介して骨形成に対して作用を発揮することが明らかになっている。RARγ アゴニストは *in vitro* で間葉系幹細胞の軟骨細胞への分化を阻害した。また、RARγ アゴニストによる骨格形成能の喪失は *in vivo* でも認められた。

FOP における潜在的な治療薬の開発に伴う不確定性を考慮して、パロバロテンの FOP 開発プログラムは、新たに得られる非臨床及び臨床データに対応し、必要に応じて進行中の臨床試験を調整できるようにアダプティブに設計した。推奨される連続投与／フレアアップ時投与（パロバロテン 5 mg を 1 日 1 回連続投与し、フレアアップ又は重大な外傷の発現時には 20 mg を 1 日 1 回 4 週間投与した後、10 mg を 1 日 1 回 8 週間投与し、症状が持続する場合は 4 週間単位で投与を延長する）を裏付ける主要なデータセットは、第 3 相 PVO-1A-301 試験（別名 MOVE 試験）に登録された R206H 変異を有する被験者 99 例の全身コンピュータ断層撮影（WBCT）による年換算新規 HO 容積から得られたものであり、これを自然経過試験（NHS、PVO-1A-001 試験）に登録された R206H 変異を有する被験者 114 例のデータと比較した。

連続投与に忍容性のない患者に対するパロバロテンのフレアアップ時投与（フレアアップ症状発現から 7 日以内に投与開始、パロバロテン 20 mg を 1 日 1 回 4 週間投与した後、10 mg を 1 日 1 回 8 週間投与し、症状が持続する場合は 4 週間単位で投与を延長する）を裏付けるのは、第 2 相試験及び NHS から得られた 12 週間の新規 HO を伴うフレアアップのデータである。

1.1.1　名称

化学名：4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-vinyl]-benzoic acid and 4-[(1E)-2-[5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8- tetramethyl-3-(1 H-pyrazol-1-ylmethyl)-2-naphthalenyl]-ethenyl]-benzoic acid
CAS：410528-02-8
INN（国際一般名）：Palovarotene
JAN：パロバロテン/Palovarotene

1.1.2　薬理学的分類

パロバロテンは、経口投与可能な RARγ 選択的アゴニストである。ATC 分類コードは M09AX11 であり、その他の筋骨格系疾患用薬に分類される。

1.1.3　申請適応症及び推奨用量

パロバロテンの申請時の予定される効能・効果は、「8 歳以上の女性又は 10 歳以上の男性の進行性骨化性線維異形成症における異所性骨化の軽減」である。

HO は骨化性筋炎と呼ばれるプロセスに従って、筋肉のみに生じると考えられたため、この疾患は、当初「進行性骨化性筋炎」と呼ばれた。その後、このプロセスが筋肉のみならず、腱及び靭帯等の軟部組織にも生じることが判明し、その名称は「進行性骨化性線維異形成症」に変更された。したがって、「進行性骨化性筋炎」と「進行性骨化性線維異形成症」は同じ疾患である。

申請者は、申請時の投与対象の年齢範囲を慎重に検討した。特定された安全性リスクの観点から、最大の有効性データセットを検討した。申請者は、このベネフィット・リスクの観点から、予定される治療対象として 8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性（8/10 歳以上）FOP 患者を提案する。骨格成熟度データを用いると（Greulich 1959）、女児及び男児が成人身長（平均）の約 80%に達する年齢は、それぞれ 8 歳及び 10 歳である。これらの年齢は、FOP の小児における肩、胸部、肘の HO 病変を発症する中央値にも相当する。したがって、これらの年齢の小児において新規 HO 形成を最小化することにより身体機能が維持される可能性があるが、これは成長停止や成人身長に達しないリスクも考慮しなければならない。適切な注意喚起を行ったうえで、これらの骨格的に未成熟な患者を対象に含めることで、医師、患者、及びその親や介護者間で個々の患者にとっての潜在的ベネフィット及びリスクを考慮した話し合いが可能になると考えられる。PVO-1A-301 試験のデータから、より低年齢（8 歳未満の女性及び 10 歳未満の男性、8/10 歳未満）の小児がパロバロテンのベネフィットを得られる可能性は示唆されるものの、骨端線早期閉鎖（PPC）のリスクが高く、成長停止を含む長期的な影響を及ぼす可能性がある。HO 形成のばらつきが大きく、HO 形成を抑制する承認された治療法がないことを考慮すると、身体機能及び生活の質（QOL）を維持するために、現在の病的状態及び近い将来に生じうる病状を考慮して個々の患者のリスクを評価することが重要である。骨端線が開いている 8/10 歳以上の患者については、医師と患者及び患者の介護者の双方が重篤なリスクを理解し、適切に管理できるように対策を講じる予定である。

申請する連続投与／フレアアップ時投与は、パロバロテン 5 mg を 1 日 1 回投与し（連続投与）、フレアアップ時には 1 日 1 回 20 mg を 4 週間、その後 1 日 1 回 10 mg を 8 週間の計 12 週間投与する（20/10 mg フレアアップ時投与）。症状が早期に消失した場合にも 1 日 1 回 10 mg を 8 週間投与し、計 12 週間投与するというものである。

パロバロテンのフレアアップ時投与は、フレアアップを示す最初の症状が発現した時点、又はフレアアップを引き起こす可能性がある高リスク外傷性事象を経験した時点で開始する。フレアアップの症状には通常、限局性の疼痛、軟部組織腫脹／炎症、発赤、熱感、関節可動域の低下、こわばり感などがあるが、これらに限定されない。フレアアップ時投与の開始時には連続投与を中止し、フレアアップ時投与の終了後に 5 mg/日の投与を再開する。

FOP の臨床試験では、成長中の骨格の成長阻害の可能性があるため、骨格成熟度が 90%に達していない小児に対してはパロバロテン投与量を体重で調整した。臨床試験で収集された骨年齢データでは、ベースライン時に 14 歳以上であった全ての被験者の骨格成熟度は 90%以上であった。また、14 歳時点では、暦年齢と骨年齢が一致するとき、骨格成熟度は女性で平均 98%、男

性で平均 93%であった。PPC が生じやすい低年齢の小児で血漿中曝露量が高くなる潜在的リスクを最小限に抑えるため、14 歳未満の小児には体重で調整した用量を投与することとした（調整投与量は表 2.5-3 を参照）。

フレアアップは明らかな原因がない場合にも起こり得るが、重大な外傷性事象（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、打撲・挫傷・転倒による鈍的筋肉外傷、インフルエンザ様ウイルス疾患など）がフレアアップを引き起こし、異所性骨形成に至るリスクが高い。このような事象が認められた時点でフレアアップ時投与を開始するべきである。

フレアアップ症状が持続している場合は、1 日 1 回 10 mg 投与を 4 週間単位で延長し、フレアアップ症状が消失するまで投与を継続することができる。フレアアップ時投与中に患者が別のフレアアップ（別の部位でのフレアアップ又は元のフレアアップの著明な悪化）を経験した場合、12 週間のフレアアップ時投与を再開する。これにより、被験者は 1 日 1 回 20 mg 投与を 4 週間を超えて受ける可能性がある。

パロバロテンの連続投与又はフレアアップ時投与中に減量を要する副作用（ADR）が発現した場合、表 2.5-3 に示すように 1 日量を 1 段階減量する。ADR が改善しない場合は、さらに減量する。5 mg の連続投与中に忍容できない ADR が発現し減量しても ADR が軽減されない場合にはフレアアップ時（又は重大な外傷性事象発現時）の 20/10 mg フレアアップ時投与のみを可能とする。

パロバロテンは、毎日同じ時刻に食事とともに服用することが望ましい。パロバロテンはカプセル剤としてそのまま服用してもよいが、カプセルを開けて内容物を軟らかい食品を載せた小さじ 1 杯に出して、すぐに摂取してもよい。パロバロテンを服用し忘れた場合は、可能な限り速やかに服用し忘れた分を服用する。服用し忘れてから 6 時間経過している場合は、服用し忘れた分は服用せずに、次に予定されている服用を続けるよう患者に指示する。2 回分を同時に又は同日に服用しないよう患者に指導する。

1.2　開発の根拠

1.2.1　　進行性骨化性線維異形成症の背景情報

1.2.1.1　　発症機序及び遺伝的要因

FOP は、BMP I 型受容体であるアクチビン A 受容体 1 型（ACVR1）／アクチビン受容体様キナーゼ 2（ALK2）をコードする *ACVR1/ALK2* 遺伝子の単一の機能獲得型変異により生じる非常に稀な遺伝子疾患である（Shore 2006、Kaplan 2009a）。変異型 ALK2 は、BMP4 及びアクチビン A を含む BMP リガンドに対する応答性が亢進するだけでなく、リガンド非存在下での基礎活性も増強される（Lin 2019）。FOP の発症機序における BMP リガンドの役割は完全には解明されていないが、ALK2 活性又はシグナル伝達の増強により、Smad タンパク質（Smad 1/5/8）と呼ばれる下流エフェクターのリン酸化が一過性に増加すると、間葉系前駆細胞の軟骨分化が促進し、FOP のモデル細胞及び動物で HO が形成されることが明らかとなっている（Kaplan 2012）。複数の試験において、FOP での ALK2 活性化変異及び BMP シグナル伝達経路の調節不全により、正

常な損傷応答及び修復機序が筋再生ではなく骨形成へと転換されることが示唆されている（Shore 2010、Chakkalakal 2012、Bentzinger 2013、Convente 2018）。

FOP の HO 形成は、炎症及び組織破壊からなる異化期と、それに続く成熟した異所性骨を生じる組織形成からなる同化期の 2 段階で進行する（Shore 2010）。異化期での肥満細胞の浸潤（Gannon 1998、Gannon 2001）は、正常組織と比較して FOP 病変の近傍で 40～50 倍多いと推定されている（Gannon 2001）。肥満細胞は FOP マウスモデルでの炎症及び筋組織損傷の重要な要素であり、同モデルで肥満細胞の浸潤又は活性を阻害すると、線維増殖及び HO 形成が抑制される（Convente 2018）。肥満細胞の持続的な発現及び蓄積は HO 形成に重要な役割を果たしており、正常な損傷反応及び修復機序による筋再生（筋形成）を阻害することが示されている（Convente 2018、Gannon 2001、Chakkalakal 2016）。FOP で認められる異所性骨は正常な骨形成と同じ機序で形成され、間葉系前駆細胞の動員、増殖、軟骨細胞への分化、軟骨の成熟・肥大、及び軟骨内骨への移行によって生じる（Kaplan 1993）。

1.2.1.2　　FOP の臨床症状

FOP（OMIM#135100）は、極めてまれで重度の障害をもたらす疾患である。米国を拠点とする患者団体である国際 FOP 協会は、FOP と確定診断された患者として全世界で約 800～900 例を報告している（Liljesthrom 2016）。有病率は 100 万人あたり約 1.36 人と推定されており、地域、民族、人種及び性別による差異はない（Baujat 2017、Connor 1982b）。

FOP は、母趾の先天性奇形や、筋肉、腱、靭帯の進行性の HO（正常骨格外の非骨格組織における骨の異常な成長）を特徴とし、これらに先だって痛みを伴う軟部組織の腫脹又はフレアアップが生じる。FOP に高頻度に認められるその他の特徴には、頭皮結節、骨軟骨腫、頚椎癒合、短く広い大腿骨頸部、脊柱側弯症、母指奇形、及び遠位肢欠損がある。

FOP の臨床経過は、明らかな HO 形成を伴う急性期（フレアアップ）とそれに続く様々な長さの、急性の臨床症状が見られないものの HO 形成を伴いうる、見かけ上の疾患休止期を特徴とする。HO は生涯を通じて不可逆的かつ蓄積性であり、その結果として、身体全体及び関節全体でセグメント状、シート状及びリボン状の過剰な骨が形成され、可動性が徐々に制限される。理由は解明されていないが、舌、心臓及び横隔膜の筋肉は影響を受けない。

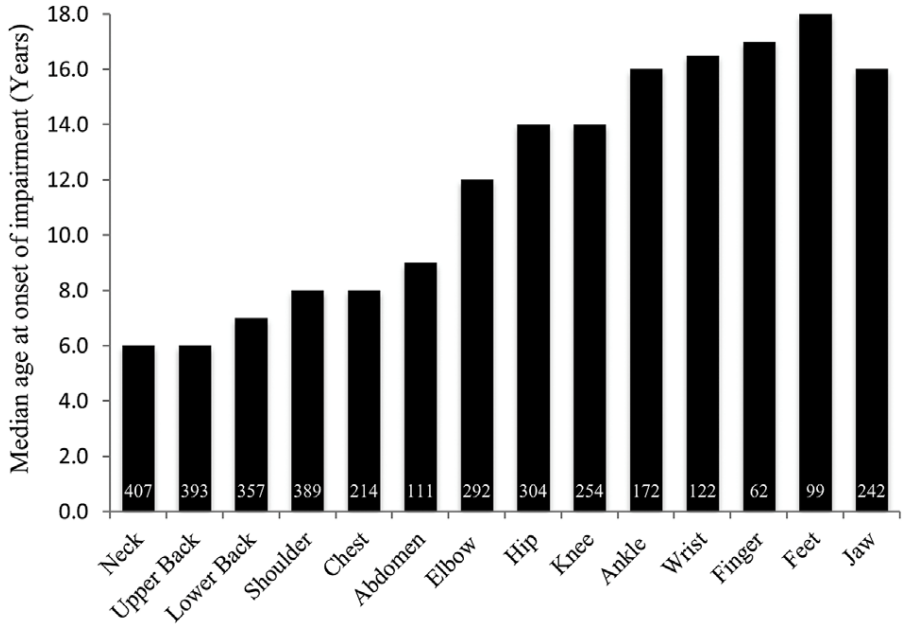
FOP 患者は、典型的には年間 2 回のフレアアップエピソードを経験する（Pignolo 2019）。フレアアップは、大きな痛みを伴う腫脹を特徴とし、通常は赤く、熱感を伴う（Pignolo 2016）。通常、フレアアップは数週間又は数ヵ月以内に自然に消失し、多くの場合、異所性骨が形成される。フレアアップは自然に起こるが、外傷、軽微な打撲、筋肉の過伸展、筋肉内注射、手術、インフルエンザ様ウイルス感染によっても誘発される（Scarlett 2004）。

FOP は早期に臨床症状が現れる極めて浸透率の高い先天性疾患であり、罹患者では小児期に重度の変形及び障害を引き起こすことが多い（Cohen 1993、Morales-Piga 2012、Pignolo 2016、Smith 1996）。通常、フレアアップのエピソード及び HO 形成は 2～4 歳頃に始まり（Pignolo 2020a）、FOP 診断時の年齢は中央値で 5 歳である（Pignolo 2016、Cohen 1993、Smith 1996）。10 歳までに首及び肩の可動性が制限され、脊椎の強直が認められるようになる。18 歳までに股関

節の強直が生じ、FOP 患者は通常 24 歳までに車椅子生活を余儀なくされる（Cohen 1993、Pignolo 2016、Kaplan 2005a、Di Rocco 2017、Pignolo 2011、Kaplan 2017b）。

FOP 患者 500 例を対象としたレトロスペクティブ調査では、身体領域や関節が HO に影響を受けるおよその発症年齢が報告されている（Pignolo 2016）。患者は、最初の 10 年以内に体軸／頭蓋領域において HO が初めて発現し［頸部及び上背部に 6 歳（中央値）で発現］、加齢に伴い四肢領域（近位から遠位）に進行したと報告された［肩及び胸部に 8 歳（中央値）、股関節及び膝関節に 14 歳（中央値）、顎及び四肢に 16 歳（中央値）で発現］（図 2.5-1）。

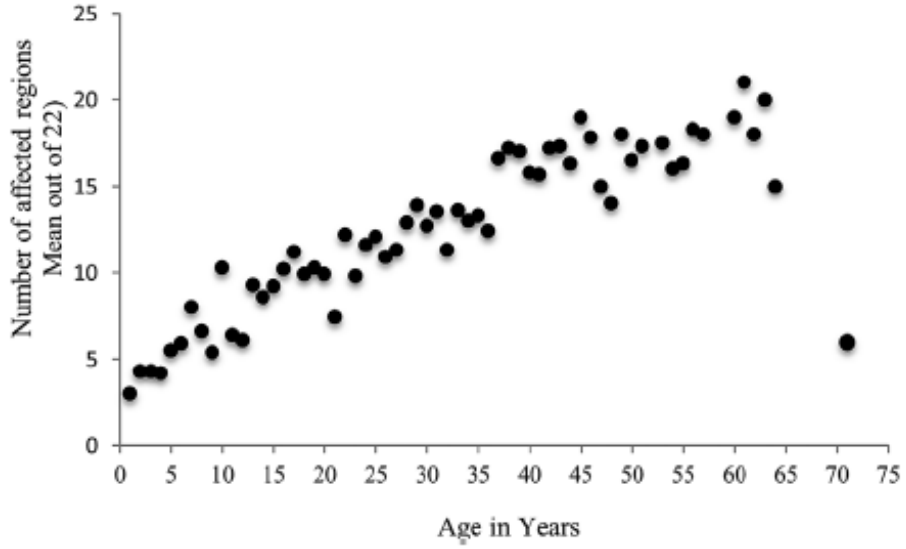
図 2.5-1 身体領域別の最初に HO による影響を受ける年齢の中央値



The values in the bars represent the number of patients who reported age of onset for the body region/joint indicated on the x-axis.　From Pignolo et al. (Pignolo 2016)

罹患領域数は患者の生存期間を通じて増加し、18 歳までに罹患領域のほぼ半数に顕著な障害が生じる（図 2.5-2）。

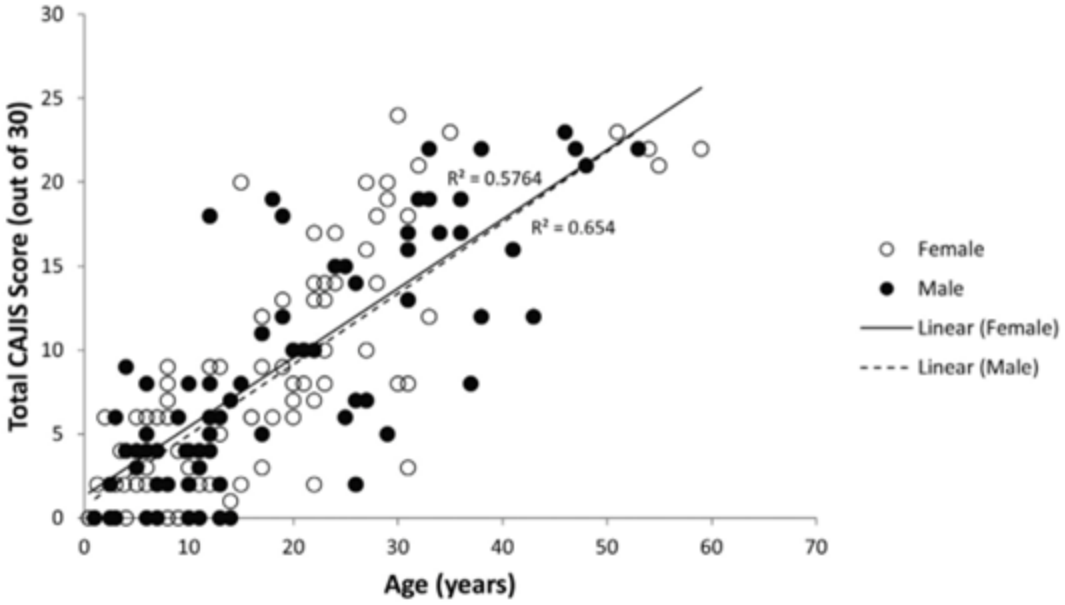
図 2.5-2 年齢別の部分的又は完全な可動性の消失が認められた身体領域数



Data are based on patients' reports of movement across each body region.
From Pignolo et al 2016 (Pignolo 2016)

医師による FOP の身体可動性の評価尺度として Cumulative Analogue Joint Involvement Scale（CAJIS）が開発された（Kaplan 2017a）。患者の身体可動性を、頸部、顎、胸腰椎、上肢 6 部位（左右の肩、肘、手首）、下肢 6 部位（左右の股関節、膝、足首）の計 15 部位で評価する。各身体領域は、正常（10%未満の欠損、スコア 0）、部分障害（10%～90%の欠損、スコア 1）、及び機能的強直（スコア 2）で評価される。CAJIS 総スコアの範囲は 0（正常機能）から 30（全領域で機能的強直）までである。CAJIS は年齢と相関しており、幼児 FOP 患者においても可動性の喪失を特徴づけるために使用することができる（図 2.5-3）（Kaplan 2017a）。

図 2.5-3 年齢と CAJIS スコアの相関



From Kaplan et al (Kaplan 2017a)

FOP における HO の蓄積により、顎関節の強直による重度の体重減少、肋骨脊柱関節の強直による呼吸不全、肋間筋や傍脊椎筋の骨化、脊柱後側弯症又は胸椎前弯症を含む進行性脊椎変形など、生命を脅かす合併症が発現する（Kaplan 2005b、Shah 1994）。顎関節強直症は、重度の齲歯及び栄養障害を引き起こす。胸郭内の左右非対称の HO とそれに続く反対側の成長は、脊椎変形を急速に進行させ、胸郭不全を引き起こす可能性がある。呼吸不全は肺炎及び右心不全等の合併症を引き起こし、生存期間の中央値は 56 年と顕著に短い（Kaplan 2010）。FOP の NHS に参加した患者では、ベースライン心電図（ECG）の 45%に心伝導異常が認められた。これらの異常と胸壁変形、脊柱側弯症、肺検査、CAJIS スコアとの相関は認められなかったことから、FOP 患者では心血管リスクが増大している可能性が示された（Kou 2020）。

1.2.1.3　　現在利用可能な治療法

現在、日本では、FOP におけるフレアアップ、HO、疾患進行を予防する有効な治療法はない。異所性骨の外科的切除は、フレアアップを悪化させ、さらなる HO 形成に至る可能性があるため推奨されていない。現在、FOP に対する薬理学的介入は緩和的処置に限られており、疾患修飾作用薬はない。

通常、FOP におけるフレアアップ炎症及び組織浮腫を軽減するために、フレアアップ症状の発現から 24～48 時間以内に高用量の副腎皮質ステロイドを短期間（4 日間）投与する。この投与法は、四肢骨格や顎の主要関節を侵すフレアアップ症状を管理し、軟部組織損傷又は手術後のフレアアップを予防するために使用されている（Kaplan 2019）。頚部又は体幹を侵すフレアアップは予測不能であり、長期間持続する可能性がある。長期連続投与に伴うリスク（副腎抑制、骨粗鬆症、医原性クッシング病）を考慮すると、これらの部位におけるフレアアップに副腎皮質ステロイドは推奨されない（Kaplan 2019）。副腎皮質ステロイド投与による HO 減少や FOP の疾患進行の緩和作用は示されていない（Wentworth 2019）。

FOP における慢性疼痛の管理は、神経障害性及び侵害受容性の双方に対処する（Kaplan 2019）。炎症性及び侵害受容性疼痛の第一選択治療は経口又は局所アセトアミノフェンであり、その後、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）とプロトンポンプ阻害薬又はシクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害薬を併用し、必要に応じてアセトアミノフェン/paracetamol を追加する（Kaplan 2019）。筋弛緩薬は、痙攣性筋痛に対処するために使用する。オピオイドは第 3 選択薬として使用する。神経障害性疼痛には、ガバペンチン、プレガバリン、又は三環系抗うつ薬を使用する。

現在、FOP における有益な効果を理論的又は事例的な裏付けられる適応外使用が可能な薬剤が多数存在するが、これらは治療を担当する医師の判断で慎重に使用されている（Kaplan 2019）。このような薬剤としては、ロイコトリエン阻害薬、マスト細胞安定化剤、チロシンキナーゼ阻害薬、アミノビスフォスフォネート製剤がある。

FOP の治療としてモンテルカストが使用された症例報告が公表されているが、FOP に対して疾患修飾性があることを示すエビデンスはない（Gencer-Atalay 2019、Goncalves 2005、Tumolo 2006、Kaplan 2018a）。

選択的チロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブは、c-Kit、HIF1-α、PDGFRα、複数の MAP キナーゼに対するオフターゲット作用により、FOP 治療に有用である可能性があると考えられており、FOP マウスモデルにおいて HO を阻害することが示されている（Wang 2016）。ある症例集積研究では、イマチニブ治療を 5 ヵ月間（中央値）受けた小児 6 例中 5 例でフレアアップ症状に対するイマチニブの肯定的な自覚効果が示された。これらの小児は、副腎皮質ステロイド、NSAID、COX-2 阻害剤が無効である重度の持続性の軸性フレアアップを呈していた（Kaplan 2018b）。被験者の親達は、数週間のイマチニブ投与後にフレアアップ症状の強さ及び頻度が劇的に軽減したと報告した。その後まもなく、FOP に対するイマチニブの肯定的な作用に関する別の症例報告が 1 件発表されたが、それ以上の臨床試験の結果は得られていない（Rohleder 2018）。

エチドロネート等のビスフォスフォネート製剤は、ステロイド誘発性骨粗鬆症、特発性骨粗鬆症、骨形成不全症、パジェット病、線維性異形成症等の障害において破骨細胞の阻害により骨代謝回転を抑制する目的で広く使用されている。エチドロネートの高用量投与は、骨形成を抑制する作用により FOP 治療法として提案され、1984 年から FOP 患者に使用されている（Zasloff 1998）。1998 年の症例集積研究では、6 年間にわたる治療を受けた FOP 患者 7 例における HO 予防の徴候が報告された（Brantus 1998）。残念ながら、エチドロネートの高用量投与は骨格系全体の骨軟化症も伴うことから、FOP で安全に使用することはできなかった（Watts 2020）。2010 年には、フレアアップの頻度に対してアスコルビン酸塩及び静脈内ビスフォスフォネートとの相乗効果の可能性が示唆され、関連する 2 件の症例報告が発表された（Palhares 2010）。

エチドロネートとは異なり、パミドロネートのような新しいアミノビスフォスフォネート製剤は骨軟化症を伴わない。パミドロネートが整形外科手術後の患者において HO を抑制する可能性を示す徴候が得られ、FOP に対するパミドロネート使用の根拠となった（Schuetz 2005）。現在、症例報告及びベネフィットの事例エビデンスに基づき、パミドロネートは、FOP 患者の難治性フレアアップの治療に時折使用される（Hsiao 2020）。FOP で現在使用されている他の治療と同様に、パミドロネートは対症療法薬であると考えられている（Kawao 2016）。

FOP 患者に使用される適応外治療の研究は他にも発表されている。FOP 患者 21 例を対象としたレトロスペクティブ解析では、過去に HO に侵されていない解剖学的部位において、非選択的全身性レチノイドであるイソトレチノインにより HO が減少する可能性が示唆された（Zasloff 1998）。その後の動物モデル試験では、新たな HO を阻害する γ 選択的 RAR アゴニストとは対照的に、総合的 RAR 受容体アゴニストであるイソトレチノインは HO を抑制するのではなく促進する可能性があることが示唆された（Shimono 2011）。放射線療法が FOP の骨形成阻害に有用であることが、1 件の症例研究に基づき、報告されている（Soldic 2011）。FOP 患者 5 例を対象とした 12 ヵ月間の試験で、抗狭心症薬であるペルヘキシリンが評価された。3 次元コンピュータ断層撮影（CT）画像を用いた総骨量の評価では、ペルヘキシリンによる HO 阻害のエビデンスは得られなかった（Agarwal 2016）。FOP マウスモデル試験（Agarwal 2016、Hino 2017）でベネフィットが示されたことに基づき、FOP 患者を対象に免疫抑制剤であり mTORC1 阻害剤であるラ

パマイシンが評価された。公表された 2 件の症例報告では、FOP 症状又は進行に対するラパマイシンの効果は認められなかった（Kaplan 2018a）。事故による外傷を負った小児 FOP 患者 3 例を対象として、プロプラノロール（β 遮断薬）及びアスコルビン酸の併用投与が検討された。患者は「フレアアップも HO も呈しておらず、正常な瘢痕治癒を示した」と報告された（Palhares 2019）。

結論として、FOP の標準治療は、症状を緩和し、疾患修飾性ではない治療法に限られている。利用可能な治療法には限界があり、全ての患者に適しているわけではない。副腎皮質ステロイドは最も一般的な治療法であるが、長期使用は重篤なリスクを伴い、HO 又は FOP の進行を抑える明確なベネフィットは確立されていない。したがって、FOP の進行を抑制する治療法が切実に求められている。

1.2.2　パロバロテンの臨床開発の科学的根拠

RARγ は他の RAR サブタイプと比較して、軟骨形成細胞（Weston 2003）及び軟骨細胞（Koyama 1999）に選択的に高発現し、リガンド非存在下では転写抑制因子として機能する（Williams 2009）。HO 形成阻害薬としてのレチノイドの開発は、レチノイドシグナル伝達が軟骨形成を強力に阻害すること（Pacifici 1980）、軟骨細胞分化にはリガンド非存在下での RAR の転写抑制活性が必要であること（Weston 2003、Weston 2002）を示す知見に基づいている。

効力を裏付ける試験では、パロバロテンとその主要代謝物の RAR に対する結合親和性及び RAR を介する転写活性化能の評価、パロバロテンの軟骨形成及び HO 形成に対する作用機序の解明、並びに損傷誘発性及び自然発症マウス HO／FOP モデルにおけるパロバロテンの有効性評価を目的とした *in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した。

- 受容体結合試験及び転写活性化試験において、パロバロテン及びその主要代謝物は RARα 又は RARβ と比較して RARγ に選択的であることが示された。細胞を用いた転写活性化試験において、主要代謝物転写活性化能の程度は、パロバロテンの 1.2%～14%であった。
- 細胞を用いた *in vitro* 試験及び BMP 移植マウス HO モデルにおいて、パロバロテンは軟骨細胞の分化に加えて、軟骨形成細胞での BMP2 を介した Smad シグナル伝達を抑制した。パロバロテンは ALK2 活性化変異（R206H）を有する FOP 患者由来の線維芽細胞株で BMP4 を介した Smad シグナル伝達を抑制した。
- 複数の損傷誘発性マウス HO／FOP モデルを用いてパロバロテンの効力を評価した。パロバロテンはいずれのモデルに対しても用量依存的な HO 形成阻害作用を一貫して示し、全ての損傷条件において HO を最大限阻害するには、ヒト等価用量（HED）換算で 20 mg が必要であることが示唆された。パロバロテンは、早期の HO 部位で認められる炎症反応及び線維増殖性応答を抑制した。さらに、溶媒投与群では HO 部位の関節可動域が制限されたが、パロバロテン投与群では維持された。損傷誘発性 HO モデルに加えて、自然発症 HO や母趾奇形など FOP 患者で認められる特徴的な表現型の多くを再現したマウス FOP モデルに対しても、パロバロテンは HO 形成阻害作用を示した。

1.3　臨床開発プログラムの概要

パロバロテンは、COPD 患者を対象とした第 2 相試験の完了後に Clementia が Roche から導入した。COPD を対象とした開発は、十分な有効性が得られなかったため中止された。2019 年に Ipsen が Clementia を買収して以降、Ipsen がパロバロテンの開発を進めている。

Roche が実施した臨床試験の概要を Appendix 1 に示す。Roche からパロバロテンを導入した後に申請者が実施した臨床試験の要約を Appendix 2.に示す。

1200 例を超える被験者がパロバロテンの投与を少なくとも 1 回受けており、その内訳は、0.02～50 mg の単回又は反復投与を最長 4 週間受けた健康成人 335 例、0.2～5 mg の連日反復投与を最長 24 ヵ月間受けた COPD 被験者 611 例、2.5～20 mg の 1 日 1 回反復投与を最長 6 年間受けた FOP 被験者 164 例、並びに 2.5 又は 5.0 mg の 1 日 1 回反復投与を最長 12 ヵ月間受けた多発性骨軟骨腫（MO）被験者 130 例であった。FOP 及び MO は小児集団が罹患する疾患であることから、FOP 試験では 4 歳以上 18 歳未満の小児を登録し、MO 試験では 2 歳以上 14 歳以下の小児を登録した。FOP の第 2 相及び第 3 相試験、並びに MO の第 2 相試験では、骨格が未成熟な小児に対し 4 つ体重分類（10 kg 以上 20 kg 未満、20 kg 以上 40 kg 未満、40 kg 以上 60 kg 未満、60 kg 以上）で調整した用量を選択した（3.2.3 項を参照）。米国食品医薬品局（FDA）は、PPC の重篤な特定されたリスクが確認されたことに基づき、2019 年 12 月 4 日に臨床試験の部分的クリニカルホールドを発出し、その結果、14 歳未満の全被験者が直ちに投与を中断した。14 歳未満の全ての被験者はその時点で投与を中止し、試験終了まで投与は中止されたままであった。骨格成熟の達成基準（成熟身長の 90%以上）は、手首の骨年齢が男児では 14 歳 0 ヵ月以上、女児では 12 歳 0 ヵ月以上と定義した。FDA から発行された 14 歳未満の小児患者に対する部分的クリニカルホールドの時点で、PVO-1A-301 試験に登録されていた日本人被験者 4 例のうち、14 歳未満の日本人患者 2 例は部分的クリニカルホールドにより試験治療を中断（2019 年 12 月）しており、別の 14 歳未満の日本人患者 1 例は部分的クリニカルホールド前に既に試験治療を中断（20[redacted] 年 [redacted] 月）していた（これら日本人の安全性の詳細は Module 2.7.4 Section 5.9 参照）。

2020 年 1 月、2 回目の中間解析（IA2）で実施された事前に規定された主要解析方法に従い、統計学的に無益性が最初に宣言された時点で、14 歳以上の被験者の投与が中断された。14 歳以上の日本人患者もこの時点で試験治療を中断した（2020 年 1 月）。

追加の統計解析と FDA およびその他の規制当局との協議の結果、14 歳以上の被験者は、施設が規制及び運用上の要件を満たすことを条件に、2020 年 3 月から投与再開が可能となった。その時点で 14 歳未満の被験者は全員、治療を中断したままであった。

本試験に参加した日本人被験者 4 例は全員、2019 年と 2020 年に試験治療を終了し、投与を再開しなかった。日本人被験者は 20[redacted] 年から 20[redacted] 年にかけて試験を中止した。

単回投与用量漸増試験及び反復投与用量漸増試験、適切な薬物相互作用試験、食事の影響試験、thorough QT（TQT）試験、並びに精液中のパロバロテン濃度を評価する試験を含む包括的な第 1 相プログラムを実施している（Modules 2.7.1 and 2.7.2）。FOP におけるパロバロテンの安全性及び有効性を裏付ける試験について以下に示す。

- PVO-1A-301 試験（完了）は、成人及び小児 FOP 患者 107 例を対象として、パロバロテン（5 mg）1 日 1 回の連続投与を評価する最長 48 ヵ月の多施設共同、非盲検、第 3 相試験であった。被験者はフレアアップ又は重大な外傷が生じた場合、フレアアップ時投与［1 日 1 回 20 mg を 4 週間、その後、1 日 1 回 10 mg を 8 週間投与し、持続的な症状がある場合は 4 週間ずつの投与を継続（骨格が未成熟な被験者については体重により調整）］を受けた（連続投与／フレアアップ時投与）。登録被験者 107 例中 99 例が R206H *ACVR1* 変異を有しており、これらの被験者を主要解析対象集団とした。また、8 例が R206H 以外の *ACVR1* 変異を有しており、これらの被験者を追加解析対象集団とした。本試験の結果を NHS から収集したデータと比較した（以下の箇条書きを参照）。なお、本試験には、日本人被験者が 4 例（14 歳未満 3 例、14 歳以上 1 例）登録された。PVO-1A-301 試験の治験総括報告書（CSR）を Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 に示す。
- NHS（PVO-1A-001 試験、完了）は、R206H 変異による FOP が生じた被験者 114 例を対象とし、FOP 疾患特性を記述し、疾患進行を前向きに評価し、フレアアップが FOP のアウトカムに及ぼす影響を示した、3 年間の長期非介入 NHS であった。NHS の CSR を Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 に示す。
- PVO-1A-201 試験（完了）では、FOP の被験者 40 例を対象として、パロバロテンのフレアアップ時に基づく投与法の HO 形成に対する効果をプラセボと比較評価した。被験者を、パロバロテン 10 mg/日を 14 日間投与後、5 mg/日を 28 日間投与する群（10/5 mg）、パロバロテン 5 mg/日を 14 日間投与後、2.5 mg を 28 日間投与する群（5/2.5 mg）、又はプラセボを 42 日間投与する群のいずれかに 3：3：2 の比で無作為に割りつけた。6 週間の投与期間後に 6 週間の追跡調査期間を設定し、その間は治験薬を投与しなかった。この投与法を「フレアアップ時投与」と呼称する。
- PVO-1A-202 試験（PVO-1A-201 試験の継続試験、完了）
  - パート A では、12 ヵ月間の追加追跡調査後に以前の（つまり、PVO-1A-201 試験時の）パロバロテン投与の長期的安全性及び有効性を評価し、パロバロテン 10/5 mg のフレアアップ時投与の追加の有効性及び安全性データを得た。
  - パート B 及び C（治験実施計画書番号 PVO-1A-204 にてフランスで実施）。パート B では、追加のパロバロテン投与として、骨格成熟度が 90%以上の被験者を対象にフレアアップがないときの連続投与（5 mg）を含めた。フレアアップ中は、全ての被験者にパロバロテンをより高い用量でより長期間投与した（20 mg を 4 週間、その後 10 mg を 8 週間、持続的な症状がある場合は 4 週間ずつの継続投与）。パート C では、骨格が成熟している被験者だけでなく、骨格が未成熟な被験者に対しても連続投与を実施した。さらに、重大な外傷性事象はフレアアップ時投与の対象とし、併発性フレアアップに対してもフレアアップ時投与の対象とした。この投与法を「連続投与／フレアアップ時投与」と呼称する。
  - パート D（フランスの PVO-1A-204 試験）は非盲検継続試験の 4 番目のパートであり、骨格が未成熟な被験者に対して治験薬の最終投与後最長 2 年間の安全性評価を継

続するため、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目的で追加された。パート D では投与を行わなかった。

PVO-1A-202 試験の CSR を Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 に示す。

FOP の成人及び 14 歳以上の小児被験者におけるパロバロテンの有効性及び安全性をさらに評価することを主目的として、多施設共同、非盲検、ロールオーバー第 3 相試験（CLIN-60120-452; PIVOINE）を 2022 年 3 月に開始した。この試験の目的は、先行試験［PVO-1A-301 試験又は PVO-1A-202 試験（パート C 及び D はフランスの PVO-1A-204 試験に相当）］を完了し、治験実施国においてパロバロテンの費用が保険償還される時点、又は別のアクセスプログラムが利用可能となる時点、若しくは 2024 年 11 月の治験終了日に達する時点のうち、いずれか最も早い時点までパロバロテン療法が有益となる可能性があると治験責任医師が判断した参加者に対し、パロバロテン療法を継続する機会を提供することである。被験者登録期間は 20[redacted] 年 [redacted] 月に終了し、全世界で 61 例の被験者が登録された（欧州連合 20 例、米国及びカナダ 28 例、英国 4 例、その他 9 例）。この試験は完了し、現在 CSR 作成中である［本申請の審査中に医薬品医療機器総合機構（PMDA）の要望に応じて提出可能である］。

なお、パロバロテンは、FOP と同様に小児期に発症する希少な骨疾患である MO に対しても開発中であった。FOP を有する 14 歳未満の小児における PPC の報告を受けて FDA が部分的クリニカルホールドを発出したため、申請者は 2020 年に MO 開発プログラムの終了を決定した。長期の中断により、大きな投与中断が生じ、試験の完全性が損なわれた。部分的クリニカルホールドの時点で治験には十分な数の被験者が登録されておらず（そのため、試験の中間点に到達した被験者はほとんどいなかった）、部分的クリニカルホールドの時点で、この被験者集団から有効性データは得られておらず、ベネフィット/リスク評価を行うことはできなかった。本申請資料には、MO 試験から得られた安全性及び薬物動態（PK）の結果を含めている。

1.4　規制当局の助言及びガイダンス

1.4.1　　日本

国際共同第 3 相臨床試験（PVO-1A-301 試験）[redacted]を確認するため、20[redacted] 年に最初の PMDA 相談として、[redacted]相談を実施した。上述のとおり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に日本で開始された本試験には、日本人被験者 4 例（14 歳未満：3 例、14 歳以上：1 例）が登録された。

[redacted]ために、PMDA 相談を数回実施した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]相談にて、PMDA は申請者による以下 4 点の説明を踏まえ、製造販売承認申請を行うことに同意した。

- [redacted]
- [redacted]

- [redacted]
- [redacted]

1.4.2　米国

米国では、2014 年 4 月 28 日に FOP に対する治験許可（IND）申請が承認された。米国におけるその他の主な規制上の重要な節目には、2014 年 7 月 21 日付の FOP 治療に対する希少疾病用医薬品の指定、2014 年 11 月 25 日及び 2017 年 7 月 11 日付の FOP 患者の HO 予防に対する Fast Track and Breakthrough Therapy の指定、並びに 2019 年 2 月 7 日付の希少小児疾患の指定等がある。FDA への最初の新薬承認申請（NDA）の提出は 2021 年 3 月 31 日に行い、その後、申請資料の更新及び保留中の照会事項への回答を可能にするために 2021 年 8 月 12 日に取り下げ、2022 年 4 月 29 日に NDA を再提出した。2022 年 12 月に本承認申請に関する Complete Response Letter（CRL）が FDA より発出され、本剤の臨床試験データにおける追加情報を提出するよう要請された。なお、本 CRL では既存の臨床試験の範囲を超えた有効性及び安全性の追加データが求められたわけではない。2023 年 2 月 16 日に CRL への回答（第 2 相及び第 3 相試験完了までのデータを含む）を提出後、2023 年 6 月 28 日に Advisory Committee が開催された。FDA 及び Advisory Committee との協議用資料を（Module 1.13, FDA briefing document for the advisory committee meeting 2023）及び（Module 1.13, Applicant's briefing document for the advisory committee 2023）に添付した。これらの資料に基づき、Advisory Committee は本剤が FOP 患者に有効な治療法であること及び本剤のベネフィットが FOP 患者の治療に対するリスクを上回ることを示す第 3 相臨床試験（PVO-1A-301 試験）からのエビデンスを支持する決議を以下のように強く支持した。

- 極めて稀な疾病である FOP を有する患者において本剤が有効な治療薬であるとする第 3 相臨床試験（PVO-1A-301 試験）の成績については反対 4 名に対し賛成 10 名で支持された。
- FOP 患者の治療において本剤のベネフィットがリスクを上回る点については反対 3 名に対し賛成 11 名で支持された。

この結論は、2023 年 8 月 16 日に FDA から受領した最終決定によって確認され（Module 1.13, FDA Approval Letter 参照）、「成人及び小児（8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性）の進行性骨化性線維異形成症における新規異所性骨化容積の低減（SOHONOS is indicated for the reduction in volume of new heterotopic ossification in adults and pediatric patients aged 8 years and older for females and 10 years and older for males with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).）」について承認された。

FDA が審査プロセスの一環として、本剤のベネフィット／リスクプロファイルを評価するために独自のデータ解析を実施したことは重要である。事後解析は一般に、解析方法を選択することによって潜在的なバイアスの懸念が生じる可能性のある仮設を生み出すと考えられている。し

かしながら、今回のケースでは、FDA は事前に規定した解析が主要評価項目を解析するための適切な方法ではなかったことを認め、事前に規定した解析の限界を理解した上で、本剤の有効性を支持する事後解析の妥当性を検討し、評価することは合理的であると判断した。

FDA の評価は、主要評価項目に対して有効と考えられるさまざまな事後解析による結論の頑健性及び一貫性に焦点を当てた。FDA は申請者が提出したデータを用いていくつかの事後解析を実施し、本剤投与群と NHS 試験の未投与群との比較において、本データが年換算新規 HO 形成の減少を支持するものであると結論づけた（FDA Review Report）。

FDA はまた、負の HO 容積の値の臨床的意味について申請者と協議した（FDA Review Report）。

読影手順、本剤の有効性を評価するために実施した事後解析及び負の HO 容積の値の解釈は全て FDA に受け入れられ、FDA は成人及び小児（8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性）における本剤のベネフィット／リスク評価を肯定的に結論づけた。

本剤は米国において 2023 年 10 月 4 日に SOHONOS の販売名で発売された。

1.4.3　欧州連合（EU）及びその他の所轄官庁

欧州委員会は 2014 年 11 月 21 日に FOP 治療薬としてパロバロテンを希少疾病用医薬品に指定した（EU/3/14/1368）。

2021 年 4 月 15 日に欧州医薬品庁（EMA）へ製造販売承認申請を提出した後、欧州医薬品委員会（CHMP）は、2023 年 1 月 26 日に、FOP 患者の治療について欧州における本剤の製造販売承認を行わない勧告を行った。その後、2023 年 3 月に提出した資料を再審査した結果においてもこの勧告は変わらず、2023 年 5 月 25 日に再確認され、CHMP は本剤の品質、有効性及び安全性は十分に示されていないと判断した（Module 1.13, The European Public Assessment Report）。

- 品質について
  2 種の出発物質の再定義に関する承認後のコミットメント・変更申請によるアプローチの受け入れについて議論され，CHMP は本件については本剤の全体的なベネフィット/リスク評価の結果によると結論づけた
- 有効性について
  CHMP は無益性表明後の非盲検下での事後解析は検証的なエビデンスとはみなせないと考えた。CHMP は事前に規定された主要解析では本剤の有効性を示すことができず、事後解析が結果に応じた解析（data-driven）であることは否めないと述べた。CHMP はこのことが有効性の実証を妨げる臨床プログラムでの欠陥であるとみなしたことから、再度の審査ではこれ以上の議論は行われなかった。
- 安全性について
  CHMP は、骨格が未熟な被験者での PPC に対するリスク最小化計画は、申請された適応の対象とされる女性 8 歳以上及び男性 10 歳以上の FOP 患者での PPC のリスクを最小化するためには十分ではないと考えた。

2023 年 7 月 19 日、CHMP の否定的な意見を受けて、欧州委員会は FOP 患者の治療薬としての本剤の製造販売承認を認めない決定を下した。

CHMP はエビデンスの質が限定的であると判断したが、FDA はパロバロテンの申請資料の一部として提出された臨床データを独自に解析し、パロバロテンのベネフィット／リスクを評価した。

全体として、事後解析の可否に関する判断が欧州及び米国の規制当局の主な相違点であった。CHMP は、事後解析を受け入れず、事前に規定された主要解析データ及び副次評価項目のデータを以てパロバロテンの有効性を証明できなかったと結論づけた。

一方、FDA は、事前に規定した主要解析方法は適切ではなかったという結論の下、事後解析を受け入れた。FDA は、合理的な仮説の下で主要評価項目に対して妥当と考えられる様々な事後解析の結論の頑健性と一貫性に評価を集中し、事後解析をより適切な解析とみなすことが妥当であると判断した。

PPC に関する申請者が提案したリスク最小化計画について EMA は適切ではないと考えたが、FDA は承認を制限する要因としては考えなかった。FDA はこのリスクを軽減するための申請者が提案した米国添付文書記載事項及び安全性に関する教育プログラムを認めた。

これまでに、2022 年 1 月 21 日にカナダ、2022 年 9 月 8 日にアラブ首長国連邦、2023 年 11 月 27 日にオーストラリア、2024 年 9 月 23 日にロシアで、「成人及び小児（女性 8 歳以上、男性 10 歳以上）の進行性骨化性線維異形成症患者における異所性骨化の軽減」の適応で製造販売承認を取得している。

1.5　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

全ての臨床試験は、治験実施計画書及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）に従って実施した。

2　生物薬剤学に関する概括評価

パロバロテンの生物薬剤学的評価に使用した臨床試験、並びに化学、製造、品質管理（CMC）及び分析法の詳細について Module 2.7.1 に記載し、その概略を以下に示す。

2.1　生物薬剤学的分類（Module 2.7.1 Section 1.2.1）

臨床最高用量 20 mg のパロバロテン原薬は 37°C において pH 1.1～6.8 の 250 mL 以下の水溶液に溶けないため［カットオフ値 80 µg/mL（20 mg/250 mL）未満の溶解度］、パロバロテンを「低溶解性」の原薬に分類した。パロバロテンの溶解性は、0.1 mol/L 塩酸中及び pH 1.1～6.8 の米国薬局方に規定された緩衝液中で 0.1 µg/mL 未満であった。絶食時人工胃液（FaSSGF）（pH 1.6）中での溶解度は 3 時間で 21.4 µg/mL、摂食時人工腸液（FeSSIF）（pH 5.0）中及び絶食時人工腸液（FaSSIF）（pH 6.5）では 5 時間でそれぞれ 2.4 µg/mL 及び 1.5 µg/mL であった。パロバロテンは並行人工膜透過性試験での膜透過性が高く、その透過性は、FaSSIF 中で 18.43×10^{-5} cm/s、FeSSIF 中で 20.45×10^{-5} cm/s であった。以上より、パロバロテンは低溶解性及び高膜透過性薬物であり、Biopharmaceutics Classification System （BCS）のクラス II に分類された。

2.2　製剤設計（Module 2.7.1 Section 1.1）

初期の第 1 相試験である 2 試験（RB16327 試験及び RB16328 試験）を除き、Roche は、健康成人を対象とした第 1 相試験及び COPD 被験者を対象とした第 2 相試験で、[redacted]として[redacted]%[redacted]（[redacted]）及び[redacted]%[redacted]（[redacted]）を含有する[redacted]中にパロバロテン懸濁液を充填させた 0.1 又は 0.5 mg の軟カプセル剤を使用した。その後、Roche は 1、2.5 及び 5.0 mg 錠を開発し、0.5 mg の軟カプセル剤 2 個と 1 mg 錠 1 錠を比較する生物学的同等性試験（Module 2.7.1 Section 2.3）を実施した。

申請者の試験で使用した臨床製剤は、種々の用量のパロバロテン又はプラセボを含有する粉末を充填した硬カプセル剤である。FOP を対象とした第 2 相及び第 3 相試験では、5 mg 連続投与並びに 5/2.5、10/5 及び 20/10 mg フレアアップ時投与及び体重で調整した用量に対応するために 8 種類の含量違いのパロバロテン硬カプセル剤（1、1.5、2、2.5、3、4、5 及び 10 mg）を製造した。

5 mg 連続投与、フレアアップ時投与、体重で調整した用量及び漸減投与を行うために、必要に応じて異なる用量のカプセル剤を 1 又は 2 種類組み合わせて使用した。1 日量としてカプセル剤は、そのまま又はカプセル剤の中身を食物（例：アップルソース）にまぶして投与した。製剤の処方は、Roche が開発した初期の錠剤と同一の処方である。FOP の製造販売承認取得のために実施した臨床開発期間中に、製剤処方に変更はなかった。*in vitro* 溶出プロファイルは、いずれの含量についても同様であった。

2.3　測定法（Module 2.7.1 Section 1.3）

臨床試験で使用したヒト血漿中パロバロテン及び代謝物濃度の測定法についてバリデーション試験を実施した。いずれも感度が高く、選択性があり、精度及び再現性が基準以内であることを確認した。また、サンプル処理及び長期保存中の検体の安定性も確認した。

2.4　生物薬剤学試験

2.4.1　　生物学的同等性

軟カプセル剤と錠剤との相対的バイオアベイラビリティ（BA）試験である NP17584 試験（Module 2.7.1 Section 2.3）を実施したが、投与 0 時間から測定可能濃度までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、投与 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）は軟カプセル剤と錠剤で同程度であった。また、本試験結果を母集団薬物動態（PPK）解析データに含めた。生物学的同等性試験（CLIN-60120-455 試験）により、Treatment B（2×5 mg）は、基準となる Treatment A（4×2.5 mg）と生物学的同等であることが示されたが、Treatment C（1×10 mg）は、Treatment A と生物学的に同等ではなかった（Module 2.7.1 Section 2.4）。*In vitro* 溶出試験結果及び生物学的同等性試験結果より、パロバロテン 1、1.5、2.5、5 mg の製剤間では同等であり、互換性があることが示された（Module 2.7.1 Section 3.1）。10 mg の用量では生物学的同等性が示されなかったため、他の用量での互換使用は認められない。PVO-1A-301 試験での投与実績に従い、10 mg から 20 mg の投与量で処方可能な製剤の組み合わせを表 2.5-1 に示す。

表 2.5-1　10 mg から 20 mg の投与量で処方可能な組み合わせ

Dose prescribed	Capsule combinations to administer
20 mg	2×10 mg
15 mg	1×10 mg + 1×5 mg or 1×10 mg +2×2.5 mg or 1×10 mg + 2×1 mg +2 ×1.5 mg or 1×10 mg + 5×1 mg
12.5 mg	1×10 mg +1×2.5 mg or 1×10 mg + 1×1 mg+1×1.5 mg
10 mg	1×10 mg

2.4.2　　食事の影響／投与方法

高脂肪高カロリーの朝食後にパロバロテンを投与したときの AUC_{0-inf} 及び C_{max} は、絶食後投与と比較してそれぞれ 40%及び 16%高かった。この結果から、パロバロテンの PK に対する食事の影響が確認され、パロバロテンの食後投与を支持する結果が得られた（Module 2.7.1 Section 2.2）。

高脂肪高カロリーの朝食後、パロバロテンカプセルの中身をアップルソースにまぶして投与したときの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は、カプセル剤をそのまま投与したときと同程度であり、両パラメータの 90% CI は生物学的同等性の許容域である 80%～125%の範囲内であった。したがって、パロバロテンのカプセル剤の中身を食物にまぶした場合とカプセル剤をそのまま投与した場合の曝露は同等であると考えられた。

3　臨床薬理に関する概括評価

臨床薬理試験の結果を以下に要約する。これらの試験の詳細は Module 2.7.2 に示す。

パロバロテンを経口投与後の PK は、健康成人並びに COPD、FOP 及び MO 被験者を対象とした単回及び反復投与試験から十分に把握することができた。Roche が実施した第 1 相及び第 2 相試験では、健康成人を対象とした初期の単回及び反復投与用量漸増試験（RB16327 試験及び RB16328 試験）を除き、0.2～5 mg の用量を投与した。

市販予定製剤の PK を把握するため、Clementia は FOP の開発で使用した用量（5～20 mg）で追加の第 1 相試験（PVO-1A-101 試験、PVO-1A-102 試験、PVO-1A-103 試験及び PVO-1A-104 試験）を実施した。FOP 被験者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験（PVO-1A-201 試験、PVO-1A-202 試験及び PVO-1A-301 試験）、並びに MO 被験者を対象とした第 2 相試験（PVO-2A-201 試験）では、パロバロテンの PK 解析用の血液検体を採取した。FOP 被験者を対象とした試験（PVO-1A-201 試験、PVO-1A-202 試験及び PVO-1A-301 試験）では、パロバロテンの連続投与期間中に 1 回、フレアアップ時投与期間中に 2 回（20 mg 投与期間中に 1 回、10 mg 投与期間中に 1 回）、PK 解析用の血液検体を採取した（投与前及び投与 3、6、10 及び 24 時間後）。健康成人並びに COPD、FOP 及び MO 被験者でのパロバロテンの血漿中濃度推移を説明するため、PPK 解析を実施した。

3.1　吸収、分布、代謝及び排泄

3.1.1　吸収（Module 2.7.2 Section 3.3.2）

パロバロテンを健康成人に食後単回投与（5～20 mg）したところ、パロバロテンの血漿中濃度推移は、中程度の速度［最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）が約 4 時間］で吸収された後、二相性の消失を示し、消失半減期（$T_{1/2}$）の平均値は 7.3～14 時間であった。PPK 解析の結果、パロバロテンは 0.02～50 mg で用量比例性を示した。

パロバロテン 20 mg を食後投与したとき、絶食後投与と比較して $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} はそれぞれ 40%及び 16%高かった。PPK 解析で得られた定常状態での投与間隔における濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\tau}$）及び定常状態での最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）は、食後投与では絶食後投与と比較してそれぞれ 37%及び 32%上昇した。これらの結果から、パロバロテンの PK に対する食事の影響が確認され、食後投与を支持する結果が得られた。

3.1.2　分布（Module 2.7.2 Section 3.3.3）

In vitro 試験の結果、パロバロテンのヒト血漿タンパク結合率は高かった（97.9%～99.6%）。ヒトでのパロバロテンの血液／血漿中濃度比の平均値は 0.62 であったことから、パロバロテンは赤血球に分配されないことが示された。パロバロテン 20 mg の単回投与時のみかけの分布容積（Vd/F）は 237 L（38.0 CV%）と推定された。PPK 解析から、中心及び末梢コンパートメントの Vd/F はそれぞれ 36.2 及び 77.3 L と推定された。

臨床最高用量である 20 mg を定常状態に達するまで投与した男性でのパロバロテンの精液への移行はわずかであり（投与 3 時間後の精液中のパロバロテンの平均量は 8.84 ng であり、投与量の 0.0000442%に相当）、女性パートナー及びその後の胎児への曝露リスクは限定的であった。

3.1.3　代謝及び排泄（Module 2.7.2 Section 3.3.4）

In vitro 代謝試験の結果、パロバロテンは、主にシトクロム P450（CYP）3A4 で代謝され、CYP2C8 及び CYP2C19 でもわずかに代謝された。

臨床薬理試験ではパロバロテンの 5 種類の代謝物、すなわちパロバロテンの 6,7 位水酸化体（M1）、パロバロテンの 6 位水酸化体（M2）、パロバロテンの 7 位水酸化体（M3）、パロバロテンの 6 位オキソ体（M4a）及びパロバロテンの 7 位オキソ体（M4b）が血漿中に検出され、M1 は微量であった。M2、M3、M4a 及び M4b は Day 4 までに定常状態に達したが、血漿中濃度には大きなばらつきが認められた。パロバロテンに対する代謝物の濃度－時間曲線下面積（AUC）比が高かったのは、M3 であり、パロバロテンの AUC の 50%～70%を占めた（Module 2.7.2 Section 3.2）。*In vitro* 試験の結果、パロバロテンはウリジン 5'-ジホスホ-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）の基質とはならないことが示された。

［^{14}C］–パロバロテンの単回経口投与後、投与放射能の 97.1%が糞中から、3.2%が尿中から回収された。投与後 7 日間で投与放射能の 97.0%が回収され、投与後 13 日間で投与放射能の 100%が回収された。パロバロテン及び 4 種類の主要代謝物（M2、M3、M4a、M4b）で血漿中総曝露量の 41%を占めていた。*In vitro* の RARγ 転写活性試験での M3 及び M4b の薬理活性は、それぞれパロバロテンの活性の約 1.7%及び 4.2%であった。糞中にはパロバロテン及び 4 種類の主要代謝物が投与量の 67.2%、他の 6 種類の未同定代謝物が 28.4%確認された。

3.1.4　消失（Module 2.7.2 Section 3.3.5）

パロバロテンを単回及び反復投与時の $T_{1/2}$ は約 7～14 時間であり、みかけの全身クリアランス（CL/F）は 19.9 L/h と推定された。CL/F が肝血流量の約 20%に相当することから、パロバロテンの肝抽出率は低いと考えられた。

3.2　健康成人及び FOP 被験者における薬物動態

健康成人並びに COPD、FOP、MO 被験者にパロバロテンを単回及び反復経口投与し、PK を評価した（Module 2.7.2 Section 3.1）。

3.2.1　反復投与時の薬物動態

パロバロテンを健康成人、FOP 及び MO 被験者に反復投与時の PK パラメータを表 2.5-2 に要約する。

表 2.5-2 パロバロテンの定常状態の PK パラメータの平均値（SD）

Study	Dose (mg)	Population	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	T_{max} (h)	CL/F (L/h)
RB16328 MAD	0.02	Healthy	0.11 (0.04)	–	0.68 (0.22)	4.0 (2.5)	27.4 (7.4)
	0.2		1.5 (0.5)	–	6.4 (2.0)	3.8 (1.8)	27.1 (4.4)
	0.4		2.8 (0.4)	–	14.1 (4.9)	5.9 (2.5)	31.2 (11.4)
	1		7.1 (1.8)	–	46.3 (11.9)	5.2 (1.8)	21.0 (5.7)
	5		27.8 (11.1)	–	212 (84.9)	7.3 (5.5)	25.2 (18.0)
	10		52.2 (12.7)	–	385 (73.3)	4.3 (2.4)	22.3 (6.3)
PVO-1A-102 DDI midazolam	20	Healthy	140 (53.0)	3.5 (2.1)	942 (361)	4.6 (0.7)	23.4 (6.7)
PVO-1A-104 plasma and seminal fluid	20	Healthy	120 (30.4)[1]	–	876 (36.0)[1]	4 (1, 8)[2]	22.8 (36.0)[1]
PVO-1A-201	2.5	FOP	19.0 (9.24)	0.614 (0.290)	143 (84.8)	3.9 (1.5)	19.5 (10.7)
	5 (5/2.5)		35.6 (19.9)	1.74 (0.96)	350 (182)	3.3 (1.5)	12.8 (4.1)
	5 (10/5)		45.5 (17.1)	3.88 (7.04)	311 (129)	3.2 (0.7)	17.7 (7.4)
	10		95.6 (30.3)	3.13 (2.36)	686 (247)	3.6 (1.3)	15.6 (7.0)
PVO-1A-202B	10	FOP	70.9 (27.2)	2.00 (1.67)	467 (194)	3.22 (0.86)	21.4 (11.6)
	20		153 (54.6)	3.19 (1.68)	1008 (325)	3.24 (0.96)	19.9 (7.53)
PVO-1A-202C	5	FOP	57.1 (23.1)	0.97 (0.37)	341 (111)	3.00 (0.25)	14.8 (4.6)
	10		104 (52.0)	1.82 (0.78)	651 (258)	3.09 (0.17)	16.3 (8.9)
	20[3]		166	3.00	978	2.83	20.5
PVO-1A-301	5	FOP	40.6 (16.2)	1.03 (0.71)	264 (98.4)	3.00 (2.67, 6.07)[2]	17.8 (8.64)
	10		78.4 (33.3)	1.86 (1.59)	540 (226)	3.00 (2.75, 10.0)[2]	17.0 (7.80)
	20		165 (72.7)	3.11 (2.47)	1060 (449)	3.00 (2.83, 10.0)[2]	16.5 (7.43)
PVO-2A-201	2.5	MO	18.0 (50.2)[1]	0.31 (86.1)[1]	112 (29.1)[1]	3.00 (2.47, 10.0)[2]	13.2 (33.6)[1]
	5		34.9 (63.3)[1]	0.67 (83.3)[1]	241 (42.7)[1]	3.01 (2.42, 24.3)[2]	12.4 (44.6)[1]

Source: Module 5.3.3.1 Report 1006914 Table 5; Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Table 14.2.2.2.2.2; Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 24; Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Table 63, Table 64 and Table 65; Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Table 60; Module 5.3.5.4 Report PVO-2A-201 Table 24; Module 5.3.3.1 Report PVO-1A-104 Table 9

[1] GeoMean (CV%)
[2] Median (minimum, maximum).
[3] n=1

$AUC_{0-\tau}$=area under the plasma concentration versus time curve over a dosing interval at steady state; CL/F=apparent total body clearance; $C_{max,ss}$=maximum observed concentration at steady state; COPD=chronic obstructive pulmonary disease; CV%=percent coefficient of variation; DDI=drug-drug interaction; GeoMean=geometric mean; MAD=multiple ascending dose; MO=multiple osteochondromas; SD=standard deviation; $T_{½}$=apparent terminal elimination half-life; T_{max}=time of maximum observed concentration

トラフ濃度に基づき、パロバロテンは Day 3 までに定常状態に達した。1 日 1 回 15 日間反復投与［蓄積比（Rc）=1.04）］及び 28 日間反復投与（Rc = 1.04～1.16）では、パロバロテンの蓄積はほとんど又は全く認められなかった。T_{max} の平均値は 3～7 時間であった。薬物相互作用試験の $T_{1/2}$ の平均値は 6～9 時間であった。FOP 被験者でのパロバロテンの PK は、健康成人と概ね同程度であった。FOP 被験者を対象とした試験において、パロバロテンの PK は 2.5～20 mg で用量比例性を示した。FOP 被験者での CL/F の平均値（12.8～21.4 L/h）は、健康成人で報告された値

（18.8～31.2 L/h）と同程度であった。MO 被験者でのパロバロテンの PK も健康成人と同様であった。

3.2.2　PPK 解析（Module 2.7.2 Section 3.8）

健康成人並びに COPD、FOP 及び MO 被験者でのパロバロテンの血漿中濃度推移をシミュレートするため PPK 解析を実施した。PPK 解析では、共変量の影響についても検討した。また、小児での体重で調整した用量の適切性を評価するために、最終 PPK モデルを用いた小児集団でのシミュレーションも実施した。小児集団では、10 及び 20 mg のフレアアップ時投与の体重で調整した用量に加えて、成人に 5 mg に相当する体重で調整した用量での投与 24 時間後の定常状態での血漿中濃度推移のシミュレーションも行った。PPK 解析では、被験者 701 例からの 9,088 件の濃度データを使用して実施した。被験者 701 例中 184 例（26%）が小児（18 歳未満）であった。

絶食後投与はパロバロテンの PK に有意な影響を及ぼした。パロバロテンの絶食後投与では、食後投与と比較して平均通過時間（MTT）が 64%短く、相対的 BA が 23%低かった。成人に絶食後投与時の $AUC_{0-\tau}$ 及び $C_{max,ss}$ は、食後投与と比較してそれぞれ 27%及び 24%低かった。

PPK 解析により、体重がパロバロテンの PK に有意な影響を及ぼすことが示され、同用量では体重減少に伴い曝露量が増加することが示された。成人被験者を対象としたシミュレーションでは、$AUC_{0-\tau}$ 及び $C_{max,ss}$ は、体重 70 kg の被験者と比較して、体重 51 kg の成人被験者（解析集団の体重の 5 パーセンタイル）ではそれぞれ 8%及び 12%高く、体重 98 kg の成人被験者（解析集団の体重の 95 パーセンタイル）ではそれぞれ 18%及び 26%低かった。14 歳未満の被験者（骨格成熟度を 90%未満と想定）では、パロバロテンの体重で調整した用量を投与する。しかし、FOP の成人又は骨格が成熟した小児患者では、体重に基づく用量調整は推奨しない。FOP 患者に対するパロバロテンを用いた治療の目的は、HO 形成を最小限にするため忍容性が認められる最高用量を投与することである。減量を要する副作用が認められた場合は、用量の調整が可能である。

年齢、性別、人種、喫煙状況、健康状態、剤形、プレドニゾンとの併用、アルブミン、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）、アルカリホスファターゼ（ALP）、クレアチニン、ビリルビンはパロバロテンの PK に影響を与える共変量ではなかった。

3.2.3　特別な集団における薬物動態

3.2.3.1　小児（Module 2.7.2 Section 3.8）

FOP 及び MO の第 2 相及び第 3 相試験の骨格が未成熟な小児に対し、4 つの体重カテゴリ（20 kg 未満、20 kg 以上 40 kg 未満、40 kg 以上 60 kg 未満、60 kg 以上）に対し、体重で調整した用量を投与した（表 2.5-3）。

表 2.5-3 パロバロテンの体重で調整した用量

Weight Range Category	20-mg Equivalent	15-mg Equivalent[1]	10-mg Equivalent	7.5-mg Equivalent[1]	5-mg Equivalent	2.5-mg Equivalent[1]
10 to <20 kg	10 mg	7.5 mg	5 mg	3 mg	2.5 mg	1 mg
20 to <40 kg	12.5 mg	10 mg	6 mg	4 mg	3 mg	1.5 mg
40 to <60 kg	15 mg	12.5 mg	7.5 mg[2]	5 mg	4 mg	2 mg
≥60 kg	20 mg	15 mg	10 mg	7.5 mg	5 mg	2.5 mg

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 1; Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Table 1, Table 2 and Table 3; Module 5.3.5.1 PVO-1A-301 Table 1; Module 5.3.5.4 Report PVO-2A-201 Table 1

[1] In the event of dose reduction from 20-mg, 10-mg, or 5-mg equivalent for Study PVO-1A-202 and PVO-1A-301, respectively.

[2] 8 mg for the Study PVO-1A-201 and Study PVO-1A-202 Part A

PPK 解析で選択した体重で調整した用量の妥当性を評価した（Module 2.7.2 Section 3.8）。小児集団のシミュレーションに基づき、小児患者での 5、10 及び 20 mg（又は相当量）を投与時の $AUC_{0-\tau}$、$C_{max,ss}$ 及び定常状態でのトラフ濃度（$C_{min,ss}$）を体重カテゴリ別に表 2.5-4 に示す。

表 2.5-4　小児集団でのパロバロテン 5 mg、10 mg 及び 20 mg 投与時の体重カテゴリ別の曝露量（定常状態）［中央値（90%CI）］

Dose	Weight Category	Dose	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)
5 mg once daily	<20 kg	2.5 mg	50.6 (47.1-54.0)	0.769 (0.645-0.866)	263 (243-282)
	20-40 kg	3 mg	40.0 (38.2-42.2)	0.931 (0.829-1.05)	237 (225-248)
	40-60 kg	4 mg	36.7 (34.3-39.0)	1.27 (1.11-1.45)	242 (228-254)
	≥60 kg	5 mg	35.9 (32.8-39.6)	1.58 (1.30-1.91)	252 (232-277)
10 mg once daily	<20 kg	5 mg	101 (94.1-108)	1.54 (1.29-1.73)	527 (485-563)
	20-40 kg	6 mg	80.0 (76.3-84.4)	1.86 (1.66-2.10)	474 (450-495)
	40-60 kg	7.5 mg	68.8 (64.4-73.2)	2.38 (2.09-2.72)	454 (428-476)
	≥60 kg	10 mg	71.9 (65.7-79.1)	3.16 (2.61-3.82)	504 (464-554)
20 mg once daily	<20 kg	10 mg	202 (188-216)	3.07 (2.58-3.46)	1054 (971-1126)
	20-40 kg	12.5 mg	167 (159-176)	3.88 (3.46-4.37)	988 (938-1032)
	40-60 kg	15 mg	138 (130-146)	4.76 (4.17-5.44)	909 (856-952)
	≥60 kg	20 mg	144 (131-158)	6.32 (5.22-7.65)	1008 (928-1107)

Source: Module 5.3.3.5 Report PVO-PopPK-002 version 2 Tables 5-11

$AUC_{0-\tau}$, area under the concentration versus time curve over a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$, maximum plasma concentration at steady-state; $C_{min,ss}$, trough concentration at steady-state

3.2.3.2　年齢、人種及び性別（Module 2.7.2 Section 3.5 及び 3.6）

パロバロテン及びその代謝物の PK パラメータは高齢健康成人男性と若年健康成人男性で同様であった。また、パロバロテン及びその代謝物の C_{max} 及び AUC は、高齢健康成人女性が高齢健康成人男性より高かった。この要因として、CL/F と Vd/F についての性差が考えられたが、CL/F を体表面積（BSA）で補正し、Vd/F を体重で補正すると、これらの PK パラメータの差はなくなった。したがって、成人の場合、性別又は（成人では）年齢］に基づき用量を調整する必要はないと考えられた。骨格が未成熟な小児では用量調整が必要である。

日本人及び非アジア人の健康成人でのパロバロテンの PK パラメータには差がみられなかった。PPK 解析では、年齢、性別及び人種はパロバロテンの PK に影響する共変量ではなかった。

3.2.3.3　　腎機能障害／肝機能障害（Module 2.7.2 Section 3.7）

腎機能障害を対象とした PK 試験は実施されておらず、計画もしていない。一方、肝機能障害を有する患者を対象とした PK 試験は、FDA と合意のもと、実施中である。

［^{14}C］−パロバロテン投与時の尿中排泄率は投与放射能の 3.2%であったことを考慮すると、腎機能障害がパロバロテンの PK プロファイルに影響する可能性は低いと考えられた。さらに、腎機能障害は FOP の合併症ではなく、FOP 被験者での腎機能障害の症例報告もなかった。NHS では、腎病歴のある被験者 113 例のうち、腎機能障害を報告した被験者はいなかったが、113 例中 7 例（6.2%）が腎結石を有していた。PPK 解析の共変量解析の結果から、軽度及び中等度の腎機能障害はパロバロテンの PK に影響しないと考えられた。パロバロテンは主に肝臓を介して消失することから、軽度及び中等度の腎機能障害患者では用量を調整する必要はない。なお、重度の腎機能障害患者への投与は推奨しない。

パロバロテンは主に CYP3A4 により酸化代謝され、CYP2C8 及び CYP2C19 でもわずかに代謝された。その後、パロバロテン及び代謝物はグルクロン酸抱合を受けると考えられる。パロバロテンの主排泄経路は胆汁排泄である。肝機能障害は FOP の既知の合併症ではなく、FOP 患者での肝機能障害の症例は報告されていない。NHS で肝疾患の既往歴のある 114 例の中には、肝硬変の記載は 1 例もなく、FOP とは関連のない軽度の肝炎の記載が 1 例（0.9%）のみであった。PPK 解析の共変量解析及び生理学的薬物動態（PBPK）モデルを用いて、肝機能障害患者でのパロバロテンの PK プロファイルをシミュレーションした結果、軽度及び中等度の肝機能障害はパロバロテンの PK に影響はないと示唆された。したがって、軽度の肝機能障害患者では用量を調整する必要はない。中等度の肝機能には注意して使用し、重度の肝機能障害患者に対するパロバロテンの用法は確立されておらず、重度の肝機能障害患者への投与は避けなければならない。

また PPK 解析では、アルブミン、ALT、AST、ALP、クレアチニン及びビリルビンはパロバロテンの PK に影響する共変量とはならなかった。

3.3　薬物間相互作用（Module 2.7.2 Section 3.4）

臨床薬物相互作用試験については、Module 2.7.2 Section 2.2 に記載する。

In vitro 試験でパロバロテンによる CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の明らかな阻害はみられなかった。CYP3A4 については、パロバロテン及び代謝物 M1～M4 の 50%阻害濃度（IC_{50}）値が 100 µmol/L 超であったことから、パロバロテンが臨床最高用量 20 mg で他の薬物の CYP3A4 を介した代謝を阻害する可能性は低いと考えられた。パロバロテンは、UGT 阻害に関して、臨床的に意味のある阻害を示さないと考えられた。

パロバロテンは、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 の誘導に関して、臨床的に意味のある誘導を示さないが、*in vitro* 誘導試験より臨床で CYP3A4 及び CYP2B6 を誘導する可能性が示唆された。CYP3A4 に対する誘導作用を検討するために臨床薬物相互作用試験を実施した結

果、パロバロテンはCYP3A4を誘導しないことが示唆された（Module 2.7.2 Section 2.2.1.5）。*In vitro*試験でのパロバロテンの誘導作用はCYP3A4がCYP2B6よりも強かったこと、臨床薬物相互作用試験の結果でパロバロテンがCYP3A4を誘導しなかったことから、パロバロテンのCYP2B6誘導作用は臨床的に意味がないと考えられた。

パロバロテンはP-糖蛋白質（P-gp）、breast cancer resistance protein（BCRP）、organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1及び1B3、organic cation transporter（OCT）1の基質ではなかった。検討した全てのトランスポーターのうち、パロバロテンはBCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、bile salt export pump（BSEP）を阻害することが示された。しかし、薬物相互作用のリスク評価の結果、パロバロテンによるこれらトランスポーターの阻害は、臨床的に意味がないと考えられた。

複数のCYP分子種（CYP3A4、CYP2C8及びCYP2C19）がパロバロテンの代謝に関与することが確認されたが、CYP3A4が*in vitro*代謝での主な分子種であった。*In vitro*試験結果から、パロバロテンの消失は、CYP3A4の強い阻害薬又は誘導薬の影響を受ける可能性があることが示唆された。強いCYP3A4阻害薬であるケトコナゾール（NP17041B試験）、弱いCYP3A4誘導薬であるプレドニゾン（NP21025試験）及び強いCYP3A4誘導薬であるリファンピシン（NP17040試験）を用いて、臨床薬物相互作用試験を実施した。ケトコナゾール併用時のパロバロテンの$C_{max,ss}$及び$AUC_{0-\tau}$は、パロバロテン単独投与時と比較して2～3倍上昇した。プレドニゾン併用時のパロバロテンの$C_{max,ss}$及び$AUC_{0-\tau}$は、パロバロテン単独投与時と比較していずれも約14%低下したが、PPK解析では、プレドニゾン併用はパロバロテンのPKに影響を与える共変量ではなかった。また、パロバロテンはプレドニゾン及びその代謝物であるプレドニゾロンのPKに影響しなかった。以上より、パロバロテンとプレドニゾンとの併用によるそれぞれのPKへの影響は臨床的に意味がないと判断した。リファンピシン併用時のパロバロテンの$C_{max,ss}$及び$AUC_{0-\tau}$は、パロバロテン単独投与時と比較してそれぞれ19%及び11%まで低下した。これらの臨床試験結果より、パロバロテンの消失はCYP3A4の強い阻害薬又は誘導薬の影響を受けることが示唆された。

さらに、*in vitro*及び*in vivo*試験結果に基づき、パロバロテンのPBPKモデルを開発した（Module 5.3.3.5 Report IPN-3B）。PBPKモデルを用いて、健康成人にエリスロマイシン（中程度のCYP3A4阻害薬）及びエファビレンツ（中程度のCYP3A4誘導薬）非併用及び21日間併用時のDay 15に、パロバロテン5及び20 mgを単回投与した場合のシミュレーションを行った。エリスロマイシン又はエファビレンツとパロバロテンとの併用でそれぞれ中程度の阻害（2≦AUCの幾何平均値の比<5）又は中程度の誘導（0.2<AUCの幾何平均値の比≦0.5）が生じる可能性が示唆された。したがって、CYP3A4の中程度の阻害薬又は中程度の誘導薬とパロバロテンとの併用による中程度の薬物相互作用が予想された。

以上より、強いCYP3A4阻害薬とパロバロテンとの併用は避けなければならない。また強いCYP3A4誘導薬並びに中程度のCYP3A4阻害薬及び誘導薬とパロバロテンとの併用は避けるべきである。

3.4　薬力学

3.4.1　　効力を裏付ける試験（Module 2.7.2 Section 3.9.1）

受容体結合及び転写活性化試験で、パロバロテンは RARα 又は RARβ と比較して RARγ に選択的であることが示された。パロバロテンの主要代謝物（M2、M3、M4a、M4b）は RARγ に選択的な活性を示した。複数の損傷誘発性 HO/FOP モデルを用いてパロバロテンの効力を評価した。パロバロテンはいずれのモデルに対しても用量依存的な HO 形成阻害作用を一貫して示し、全ての損傷条件において HO を最大限抑制するには、HED 換算で 20 mg/日が必要であることが示唆された。パロバロテンは、初期の HO 部位で認められる炎症反応及び線維増殖性応答を抑制した。さらに、溶媒投与群では HO 部位の関節可動域が制限されたが、パロバロテン投与群では維持された。自然発症 HO や母趾奇形など FOP 患者で認められる特徴的な表現型の多くを再現したマウス FOP モデルに対しても、パロバロテンは HO 形成阻害作用を示した。

3.4.2　　パロバロテンの心臓伝導に対する作用（Module 2.7.2 Section 3.9.2）

TQT 試験で、健康成人 31 例を対象に、QT 間隔に対するパロバロテンの臨床最高用量（20 mg）及びそれを上回る用量（50 mg）の影響を評価した。Fridericia の式で補正した QT 間隔（QTcF）解析に基づき、予測された QT 効果は、パロバロテン 20 mg（C_{max} の幾何学平均値=134 ng/mL）投与で 0.97 ms（90% CI：−0.80, 2.74）であり、パロバロテン 50 mg（C_{max} の幾何学平均値=314 ng/mL）投与で 0.95 ms（90% CI：−0.98, 2.89）であった。以上より、臨床使用での血漿中パロバロテン濃度（最大約 500 ng/mL）の範囲内で、QTcF は 10 ms を超えないと考えられた。

3.5　薬物動態と薬力学との関連性

3.5.1　　有効性に関する PK/PD の関連性（Module 2.7.2 Section 3.10.1）

FOP を対象とした第 2 相試験及び NHS から得られたフレアアップ発現時のデータを用いた最初の曝露－反応（ER）解析では、曝露量の指標として、1 日平均投与量、1 日平均 AUC 及び累積投与量を含めた。有効性の指標として、Week 12 での HO 容積の変化量、FOP-Physical Function Questionnaire（FOP-PFQ）スコアの変化量、治験責任医師報告及び患者の報告による可動性の全般的評価スコアの変化量、並びに疼痛及び腫脹の Numeric Rating Scale （NRS）の変化量の 6 つを評価した。ER の傾向プロット及び回帰分析によって、曝露量と有効性の指標との関連性は示されなかった。

続いて、第 3 相試験である PVO-1A-301 試験の Month 12 のデータから、曝露量の指標（パロバロテンの 1 日平均投与量、累積投与量、1 日平均 AUC 及び累積 AUC）に対する HO 容積及び HO 容積のベースラインからの相対変化に関する ER 解析を実施した。傾向プロット及び回帰分析により、評価した曝露の指標（累積投与量、1 日平均投与量、1 日平均 AUC 及び累積 AUC）に対する HO 容積のベースラインからの変化量が減少する傾向が示された。さらに、Month 12 における

HO 容積のベースラインからの変化量と累積 AUC の間には、統計的に有意な関係（線形回帰分析）が観察された（p=0.0497）。累積 AUC が 100 mg・h/L の場合、Month 12 の HO 容積のベースラインからの変化は、未投与又はプラセボ（AUC が 0 mg・h/L）の場合よりも 39%低かった。

このように、FOP 被験者を対象とした第 2 相試験及びピボタル第 3 相試験データを用いた ER 解析により、以下のことが示された。

- 評価した曝露量の指標に対する HO 容積のベースラインからの変化量を減少させる傾向は、Month 12 にのみ観察され、Week 12 では確認されなかった。
- HO 容積のベースラインからの変化と Month 12 の累積 AUC との間に統計学的に有意な関係が確認され、曝露の指標である累積 AUC と HO 容積のベースラインからの変化との関係が示唆された。

3.5.2　安全性に関する薬物動態／薬力学の関連性（Module 2.7.2 Section 3.10.2）

安全性に関する PK／薬力学的の関連性について正式な検討は行わなかった。

4　有効性の概括評価

4.1　背景

4.1.1　有効性評価項目の選択及びその根拠（Module 2.7.3 Section 2.1）

FOP を対象とした介入試験で使用する有効性評価項目は確立されておらず、前例となるような薬理学的介入を評価した臨床試験は実施されていなかった。したがって、臨床専門家と協議の上、予定される治療対象集団でパロバロテンによる疾患修飾治療に起因する効果を識別できるよう、FOP の進行を評価する手段を慎重に検討した。その結果、HO の画像記録、身体機能の評価、機能障害及びフレアアップ症状の患者報告アウトカムからなる評価項目を設定した。主な評価項目を以下に簡潔に記載する。

4.1.1.1　HO 容積の画像評価

PVO-1A-301 試験で評価した連続投与／フレアアップ時投与の主要評価項目は、低線量 WBCT（頭部を除く）スキャンによる年換算新規 HO 容積であり、NHS のパロバロテン未投与被験者から得られた同様のデータと比較した（Module 2.7.3 Section 2.1.1.1）。この評価項目を選択した理由は、(1) HO の形成が FOP の特徴的な症状の特徴であること、(2) 未投与被験者において 1～2 年で全身 HO の変化が測定できることが示されていること（Module 2.7.3 Section 2.1.1.1）、(3) 機能評価及び患者報告アウトカムの変化は、1～2 年では疾患進行を示さないこと（Module 2.7.3 Section 2.1.1.2）、(4) 総 HO と機能評価及び患者報告アウトカムとの間に有意な相関が認められていること（Module 2.7.3 Section 2.1.1.1）である。また、HO は、中央画像検査機関が標準化された方法により盲検下で測定可能な客観的評価項目である（Module 2.7.3 Section 2.2）。

第 2 相試験で評価したフレアアップ時投与の主要評価項目は、フレアアップ部位の低線量 CT 画像検査により評価したフレアアップ後の HO 形成であった。本評価項目は、動物薬理試験結果に基づいて設定され、これらの所見がヒトに外挿できるかどうかを判断することを目的に設定された。フレアアップ時投与の根拠となる結果は、第 2 相介入試験における 12 週時のフレアアップ転帰と、PVO-1A-201 試験のプラセボ群の及び NHS における未投与群のフレアアップ転帰と比較した結果である。

4.1.1.2　CAJIS

FOP の被験者における自動関節可動域の測定及び解釈が困難であること、並びに活動性フレアアップ時の被験者の負担を軽減する必要があること等、第 2 相試験から得られた予備的な結果に基づき、PVO-1A-301 試験では、CAJIS を探索的評価項目として用い、身体運動及びの関節可動域を評価した（Module 2.7.3 Section 2.1.1.2.2）。

CAJIS は、FOP 及び関連障害の研究センター（Kaplan 2017a）の研究者によって開発され、12 の関節（左右の肩、肘、手首、股関節、膝関節、足首）及び 3 つの身体領域（頸椎、胸椎／腰

椎、顎）の関節可動域を評価し、各関節／領域を障害がみられない（10%未満の障害、スコア 0）、障害がみられる（10%～90%の障害、スコア 1）、機能的に強直しているか、完全に障害されている（スコア 2）に分類する。総スコアは、全ての関節／領域のスコアの合計として算出し、その範囲は 0（正常機能）から 30（全領域で機能的な強直）である（Kaplan 2017a、Pignolo 2018）。

4.1.1.3　FOP-PFQ

申請者は、FDA の業界向けガイダンス「Patient Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims」に基づき、身体機能に関する FOP 特異的な患者報告アウトカム評価指標である FOP-PFQ を開発した。FOP-PFQ は、身体機能に対する患者による評価と総 HO 容積との相関性を評価し、HO 評価が臨床的に意義のある評価項目であることを証明するために開発された。年齢に応じた FOP-PFQ により、被験者に生じた機能障害を評価する。また、当該評価指標には、日常生活動作及び身体能力に関する質問が含まれている。各年齢の FOP-PFQ 総スコアは、含まれる質問数により異なる。したがって、全ての被験者及び質問票（成人版及び小児版）を標準化するため、素点を最悪スコアに対する割合に変換した。割合が高いほど機能障害が大きいことと評価される（Module 2.7.3 Section 2.1.1.2.3）。

4.1.2　HO は臨床的に意義のある評価項目である：NHS からのデータ（Module 2.7.3 Section 2.1.1.1）

NHS から得られたデータに基づき、HO は臨床的に意義のある評価項目と判断した。NHS の被験者には、治験実施計画書に規定されたベースライン及び年 1 回の評価を行い、その時点の疾患状態を判定した。全時点を通じ、機能評価（CAJIS 及び FOP-PFQ）及び WBCT で評価した全身 HO を目的変数、年齢を説明変数とした線形回帰モデルを用いて横断的分析を実施した。

- 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していることが示された。同様に、HO 容積は CAJIS の上肢サブスコアのばらつきの 19.5%、CAJIS の可動性サブスコアのばらつきの 42.0%を説明している（いずれも p 値 < 0.0001）。（Module 2.7.3 Section 2.1.1.1）
- 被験者の年齢は、CAJIS 総スコアの悪化及び FOP-PFQ スコアの最悪総スコアに対する割合と有意に相関しており（それぞれ $r = 0.44$、$r = 0$ という帰無仮説に対する検定で $p < 0.0001$ 及び $r = 0.19$、$p < 0.0001$）、被験者の年齢が上がるに従い機能が悪化することが示された。（Module 2.7.3 Section 2.1.1.1）
  若年被験者でも、CAJIS 及び FOP-PFQ のいずれの尺度でも機能障害が示された。しかし、スケール合計に対する推定年変化率の大きさ［CAJIS（0～30 のスケール）で 0.49

単位、FOP-PFQ（0%～100%のスケール）で 1.3%］及び反応には大きなばらつきがあることを考慮すると、いずれの尺度も臨床試験の期間では治療効果を確認するのに十分な感度を有するとはみなされなかった。また、CAJIS については、関節が基本的に正常な機能を有する場合を 0、機能的に強直している場合を 2、これら 2 つの状態の間の場合に 1 と評価する。そのため、1～2 年の間では、障害の程度が様々な関節障害（10%～90%の障害）が同じスコア 1 と評価されることから、CAJIS で変化を検出できないと予想した。（Module 2.7.3 Sections 2.1.1.1, 2.3.7.3, 2.3.7.4）

- ベースライン時の被験者の年齢と総 HO 容積は有意に相関しており（$r = 0.32$、$p < 0.0001$）、推定平均増加量は 22,812 mm^3/年であった。このことから、12 ヵ月にわたる新規 HO は測定可能であり、臨床的に意義のある増加を示していることが明らかとなった。（Module 2.7.3 Section 2.1.1.1）

追加の横断的分析として評価項目が相互に相関する程度を検討し、総 HO 容積という客観的評価項目と CAJIS 及び FOP-PFQ といった臨床評価項目（それぞれ $r = 0.39$、$p < 0.0001$ 及び $r = 0.28$、$p < 0.0001$）との間で有意な相関が示された（Module 2.7.3 Section 2.1.1.1）。

これらのデータから、総 HO 容積の増大は医師（CAJIS）又は患者（FOP-PFQ）により評価された身体機能の悪化と相関することが示された。これらの結果は、HO 進行が患者にとって臨床的に意味のあるアウトカムであり、HO 容積を FOP における治験薬の評価で主要評価項目として用いるのが妥当であることを裏付けている。なお、HO が主要評価項目として妥当であることを示すため、これらの解析を米国、EU の規制当局に提示した。

4.1.3　PVO-1A-301 試験の対照群としての NHS の適切性（Module 2.7.3 Section 2.4.4）

パロバロテンの潜在的な治療ベネフィットを理解するため、PVO-1A-301 試験でパロバロテンを連続投与／フレアアップ時投与した被験者（パロバロテン群）の有効性アウトカムを NHS のパロバロテン未投与の被験者（未投与群）と比較した。以下の考察に基づき、NHS における未投与群のデータを使用するのは適切であると判断した。

1.　客観的で、一貫した、盲検下でのアウトカムの評価

主要評価項目である低線量 WBCT スキャンにより評価した年換算新規 HO 容積は、NHS 及び PVO-1A-301 試験において同等の画像取得手順を用いて評価した客観的評価項目である。独立した中央画像検査機関が、事前に規定した手順に従い、評価者がそのスキャンが NHS と PVO-1A-301 試験のどちらに由来するかが分からないように盲検化した上で、NHS の全スキャンの再評価を含む全スキャンで HO の容積を定量化した。判定プロセスを含む読影基準は、FOP 画像撮影ガイドライン及び FOP 画像読影規程で事前に定めた（Module 5.3.5.3 FOP Imaging Read Charters 及び Image Acquisition Guidelines）。このように客観的評価項目を盲検下で一貫して評価したことで、NHS と PVO-1A-301 試験の評価項目の評価の相違によるバイアスの可能性が排除できたと考えられる。

2.　一貫した選択／除外基準

NHS は、R206H 変異を有する FOP 患者（FOP 患者の約 97%に相当）で 65 歳までの健康状態が正常な被験者を登録した。PVO-1A-301 試験の選択基準は NHS と同様であり、2 つのコホート間の比較可能性を担保し、適切に有効性が比較できるようにした。

3.　一貫した標準治療及び基礎療法

パロバロテンを除き、FOP に対して承認された治療法はなく、承認薬又は適応外薬にかかわらず、有効性の主要評価項目である HO 容積に影響を及ぼすことが示された治療法はない。NHS 及び PVO-1A-301 試験に登録された被験者は、2019 年度 FOP 治療ガイドラインを指針として緩和ケアを受けた（Kaplan 2019）。プレドニゾロンはフレアアップ症状の治療に推奨されており、可能な限りフレアアップ発現に近い時点でプレドニゾロンの投与を開始することとされているが、プレドニゾロンが新規 HO 形成を抑制することは証明されていない。プレドニゾロンの使用を含む対症療法はいずれの試験でも許可された。フレアアップ時の薬剤使用に関する情報を NHS で収集し、PVO-1A-301 試験との比較を容易にした。NHS と PVO-1A-301 試験の間で標準治療又は基礎療法に差があるとは予想されなかった。また、いずれの試験においても、標準治療又は基礎治療の違いによって HO 容積の変化量の評価にバイアスを生じる可能性のある機序は知られていない。

4.　対照群を事前に特定し、潜在的な予後因子のベースラインの群間差を調整する

PVO-1A-301 試験の開始時点で、NHS には被験者 114 例が登録されており、追跡調査期間は約 12 ヵ月から 36 ヵ月であった。NHS の被験者は PVO-1A-301 試験への登録に適格であり、50%以上が参加すると予想された。また、NHS に参加していない被験者も PVO-1A-301 試験に登録した。したがって、このようなデザインから NHS と PVO-1A-301 試験で同じ被験者で予後因子が測定され、NHS と PVO-1A-301 試験では、予後因子の多くが類似している。さらに、FOP で認められている予後因子が少ないことを考慮すると、NHS と PVO-1A-301 試験の間で選択バイアスを生じる可能性は低い。

5.　治験実施、参加施設及び治験責任医師の一貫性

NHS は、FOP の専門知識を有する 7 つの国際臨床試験施設で実施され、その全てが PVO-1A-301 試験に参加した。NHS に参加しなかったその他の PVO-1A-301 試験施設は、FOP 管理の専門知識を有し、試験手順のトレーニングを受け、中央画像検査機関が規定した画像検査と同じ取得パラメータを使用していた。

6.　臨床的に意義のある大きな治療効果の期待

PVO-1A-301 試験の症例数の算出の際、治療効果の予測に用いたデータは、(1) フレアアップ時投与と連続投与／フレアアップ時投与の両方を用いた第 2 相介入試験で観察されたフレアアップに基づくアウトカム、及び (2) PVO-1A-301 試験計画時に利用可能であった NHS のフレアアップ及び 12 ヵ月アウトカムデータである。これらの結果から、フレアアップ時にのみパロバロテンを投与した場合のフレアアップでは、プラセボと比較して新規 HO 容積が約 70%減少することが示された。PVO-1A-301 試験のデザインでは、パロバロテンにより被験者が新規 HO を形成する割合が 30%低下し、新規 HO 形成がみられた被験者における新規 HO 容積が 50%減少すると

仮定した。これら 2 つの因子（新規 HO 形成割合の低下及び容積の減少）を検討した場合、新規 HO 容積が全体で 65%減少することに相当する。

結論として、上述の考察に基づき、NHS データを PVO-1A-301 試験の対照群として使用することは適切であった。客観的な主要評価項目（HO 容積の変化）を盲検下で評価すること、標準治療が一貫していること、及び患者集団が群間で類似していること（さらに比較可能性を担保するために事前に規定した調整を行った）により、バイアスリスクが著しく低下するため、NHS を対照群として使用することは最適である。

4.2　臨床的有効性の考察

4.2.1　予定される治療対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性（Module 2.7.3 Section 3.1.2）

予定される治療対象集団、すなわち 8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性（8/10 歳以上）の被験者の人口統計学的特性及び疾患特性を表 2.5-5 に要約する。

表 2.5-5　PVO-1A-301 試験の予定される治療対象集団における人口統計学的特性及びベースライン特性（主要安全性解析対象集団）

		Palovarotene (N=79)	**Untreated (N=88)**
Age (years)	Mean (SD)	17.4 (9.5)	20.4 (9.0)
	Median (min, max)	14 (8, 61)	18 (9, 56)
Male, n (%)		43 (54.4)	45 (51.1)
Age at diagnosis (years)	n	78	88
	Mean (SD)	6.6 (5.01)	7.5 (5.30)
	Median (min, max)	5 (0, 20)	6 (0, 23)
Great toe malformations, n (%)		78 (98.7)	88 (100)
Number flare-ups in the past 12 months prior to study entry	n	79	88
	Mean (SD)	1.2 (1.5)	1.5 (2.0)
	Median (min, max)	1 (0, 6)	1 (0, 10)
Time since last flare-up (months)[1]	n	79	85
	Mean (SD)	27.0 (40.4)	21.3 (33.8)
	Median (Min, Max)	11 (1, 199)	7 (0, 181)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Tables B2A.2, B3.2, B5.2
[1] Time since last flare up (months)-calculated as [(ICF- Last flare start date)/30.4375]+1.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each cohort in the PSS as denominator.
max=maximum; min=minimum; PSS=Principal Safety Set.

予定される治療対象集団である 8/10 歳以上の被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（フレアアップ歴を含む）は試験間で類似しており、有効性の結果を試験間で比較するのは妥当である。

当然のことながら、予定される治療対象集団と全体集団（4 歳の若年被験者を含む）との主な相違点は、予定される治療対象集団の方が年齢が高いことである。全体集団の被験者の平均年齢は、パロバロテン群が 15.1 歳、未投与群が 17.5 歳であったのに対し、予定される治療対象集団ではそれぞれ 17.4 歳、20.4 歳であった。その他のベースライン特性及び疾患特性は両集団で類似していた。（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Tables B3, B2A.1, B5）

4.2.2　用法・用量の設定根拠となる有効性の結果

4.2.2.1　PVO-1A-301 試験における連続投与／フレアアップ時投与の解析の統計学的な考察

申請者は、第 3 相試験（PVO-1A-301 試験）における連続投与／フレアアップ時投与の年換算新規 HO 容積を評価する中間解析を実施した。その結果を、NHS のパロバロテン未投与の被験者の結果と比較した。事前に規定した中間解析では、ベイズ複合ポアソンモデル（以下、ベイズモデル）を用いた。ベイズモデルでは、一定期間あたりの新規 HO イベント発現数及びイベントごとの新規 HO 容積を記述する。主要解析に用いたモデルは領域ごとの HO 容積の平方根変換を組み入れたもので、新規 HO の容積を負の値としない必要があった（すなわち、骨リモデリング又は測定値のばらつきによって生じる可能性がある負の値はゼロとして扱う）。事象あたりの新規 HO 容積の平方根変換は、ばらつきを減らし、試験の検出力を高めるためのものである。

2020 年 1 月 15 日に開催された IA2 の結果を検討する DMC 会議で、事前に規定した、平方根変換を伴うベイズモデルを用いた解析において無益性の境界（年換算新規 HO 容積が 30%以上減少する事後確率が 5%未満）を超えたことを申請者は知らされた。そのため、申請者は、治験実施計画書の規定に従い、パロバロテンの FOP プログラムの全被験者の投与を中断した。申請者は、無益性を確認する目的と、さらなる事後解析を実施するためにデータの盲検性を解除した。

これらの事後解析には、平方根変換しないベイズモデル、並びに平方根変換あり及びなしの重み付き線形混合効果（wLME）モデルを含めた。平方根変換したベイズモデルでは無益性が示されたが、IA2 データセットを用いて実施した事後再解析では、平方根変換しなかった場合にパロバロテンに臨床的に意味のあるベネフィットが認められた。これらの結果について、2020 年 1 月 21 日に DMC と協議した。その結果、DMC は申請者へ「平方根変換を用いたために、パロバロテンは統計学的に有意な治療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る」と勧告し、その旨が議事録に記載された。以下に記載するように、PPC が報告されたことを受け、FDA がクリニカルホールドを発出し、14 歳未満の小児に対する投与が中断されたため、DMC は、骨格が成熟した小児を対象として試験を継続することを推奨した。また、DMC は、3 回目の中間解析（IA3）で利用できるより大規模なデータセットで解析を繰り返すことも要請した。IA3 でそのような解析を行うことを想定して、PVO-1A-301 試験の治験実施計画書の統計に関する記載内容を改訂し、平方根変換を適用した場合及び適用しない場合の両方での解析を組み込んだ。

これらの IA3 解析は、全被験者の Month 18 のデータが得られた時点で計画通りに実施した。結果は、2020 年 5 月 26 日の DMC に提示され、評価された。PVO-1A-301 試験で Month 18 の来

院時データのある全被験者から構成した、IA2 での評価よりも大規模なデータセットを用いて解析を行った結果、IA3 の解析結果は IA2 の解析結果と一致しており、引き続きパロバロテンが臨床的に意義のあるベネフィットを有することが示された。平方根変換を適用したベイズ解析では、パロバロテンの投与により新規 HO 容積（すなわち HO 容積のベースラインからの変化量）は平方根尺度で 5%減少した。平方根変換を適用しないベイズ解析では、パロバロテンの投与により新規 HO 容積は 36%減少した。しかし、測定値（すなわち、平方根変換せず、負の新規 HO 容積を含む）をそのまま用いた wLME 解析では、全体集団において、パロバロテン群の年換算新規 HO 容積の平均値は 9,427 mm^3 となり、未投与群（23,720 mm^3）より 60%減少した。測定値をそのまま用いた wLME 解析では、全体集団において、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名目上統計学的に有意に 54%減少した（wLME 解析の名目上の p 値 < 0.05）。

計画当初の治験実施計画書に規定された主要有効性解析は、平方根変換を行わないより単純な wLME 解析であったが、治験実施計画書の改訂第 1 版で平方根変換を行うベイズ解析に変更した。申請者は、平方根変換を行わない、より単純な wLME 解析が、これらのデータの最も適切な解析法であると考えている。平方根変換を行うベイズ解析では、PVO-1A-301 試験及び NHS との間で評価スケジュールの相違のために、パロバロテンに不利になるように偏ることが明らかになっている。平方根変換を行わないベイズ解析でも、全体の有効性の評価に偏りがないことがシミュレーションで示されているものの、有効率は 2 つのパラメータ（一定期間あたりの新規 HO イベント発現数の治療効果及び新規 HO イベントあたりの HO 形成容積）の積であり、それぞれのパラメータの推定値にはバイアスがあるが、バイアスは逆方向にあるため、相殺される。平方根変換を行わない wLME 解析には、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という追加の利点がある。

全ての方法を通じて、平方根変換を行うことで、異常に大量の新規 HO（すなわち、「壊滅的な HO」、年換算新規 HO 容積が 10 万 mm^3 超、5 万 mm^3 超又は 3 万 mm^3 超）が生じた被験者の影響を軽減できる。PVO-1A-301 試験で観察された結果で示唆されているように（また、早期第 2 相試験のフレアアップに基づく画像評価項目の事後解析でも認められたように）、パロバロテンの効果の一つが壊滅的な HO の発生の可能性を低下させることである場合、平方根変換を行わない解析と比較して平方根変換を行う解析の検出力が低下すると予想される。

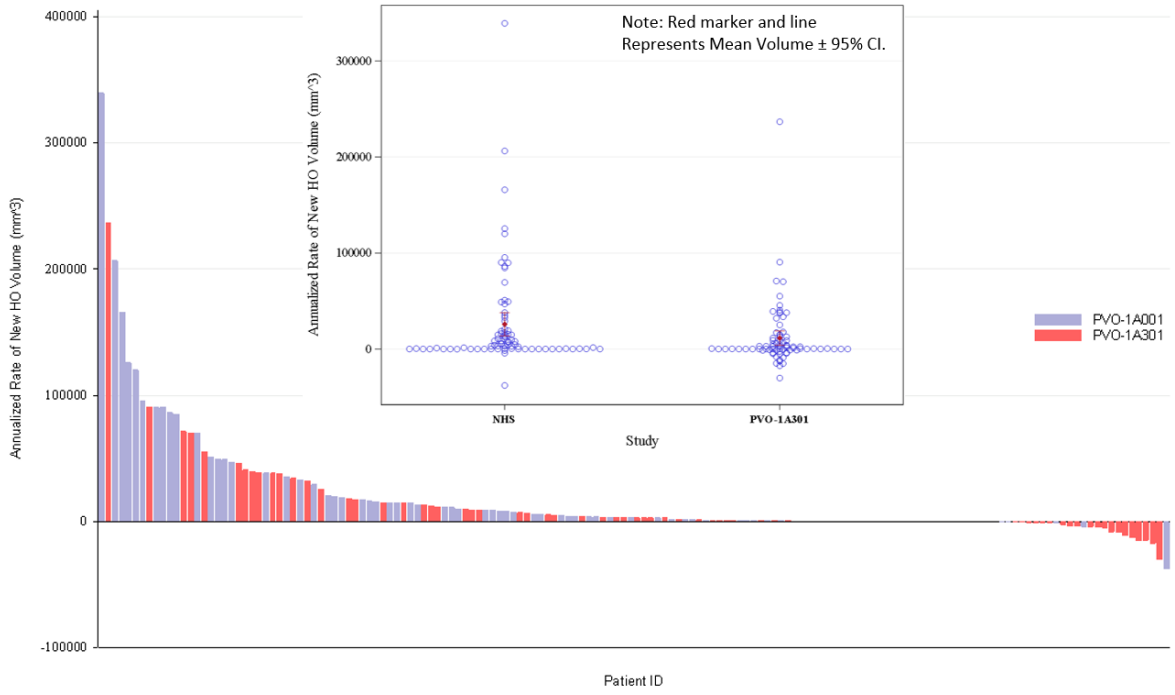
これらの理由から、測定値をそのまま用いる wLME モデルが、FOP 被験者の HO 容積減少に対するパロバロテンの有効性を最もよく説明すると考えられる。

PVO-1A-301 試験の治験実施計画書作成から解析計画の変更、対応する解析までの時系列的な流れに関する申請者の見解、また、パロバロテンの有効性を評価するために事後解析の結果を使用することの妥当性については、Module 2.7.3（Module 2.7.3 Section 2.4.5.9, Module 2.7.3 Section 2.4.10, and Module 2.7.3 Section 2.4.11）で詳述する。

4.2.2.2　　個々の被験者における年換算新規 HO 容積の抑制（Module 2.7.3 Section 2.4.7.1）

8/10 歳以上の被験者（予定される治療対象集団）におけるパロバロテン群及び未投与群の測定値（すなわち負の新規 HO を含め、平方根変換を適用しない）をそのまま用いた年換算新規 HO 容積を図 2.5-4 に示す。

図 2.5-4　　PVO-1A-301 試験の予定される治療対象集団について個々の被験者の年換算新規 HO 容積の分布



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Appendix 16.1.13 Figures S14.3.1, S14.3.2
Data cutoff: 04-Dec-2019 for subjects aged <14 years and 24-Jan-2020 for subjects aged ≥14 years.
Note: Red marker and line represents
Mean Volume ± 95% confidence interval.
HO=heterotopic ossification.

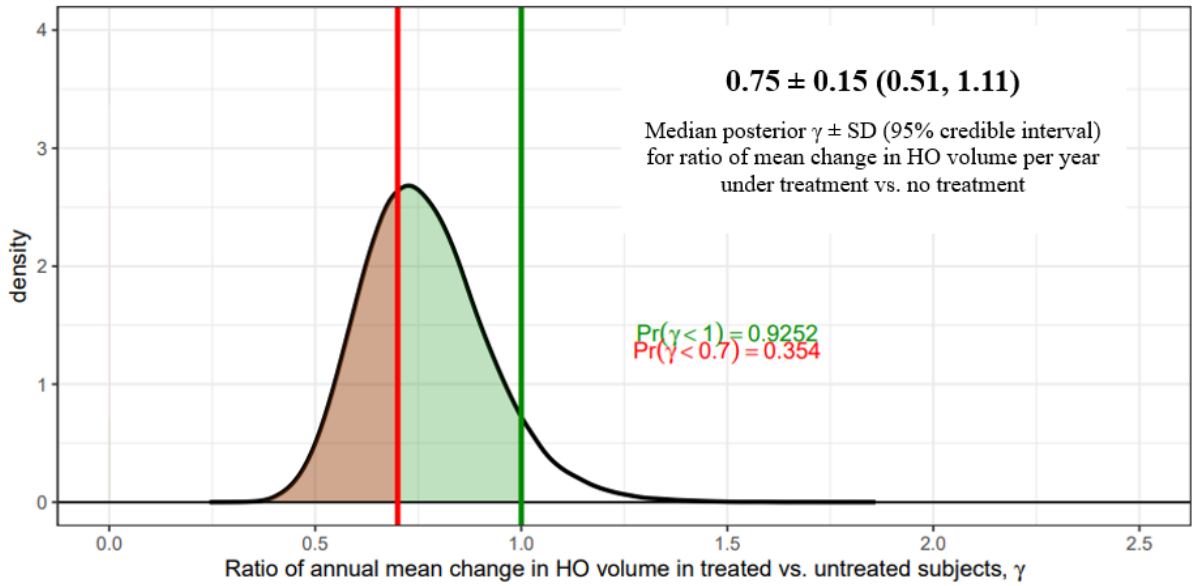
予定される治療対象集団における結果は、全体集団での結果と一致している（Module 2.7.3 Section 2.4.7.1）。プロットの目視では、パロバロテン群と比較して未投与群において年換算新規 HO 容積が大きかった。このことは、連続投与／フレアアップ時投与により、「大規模の年換算 HO 容積」の形成が抑制及び／又は最小限に抑えられる可能性があることを示唆している。また、パロバロテン群では、未投与群と比較して、新規 HO 容積が負となった被験者が多かった。4.2.2.3 項に示す年換算新規 HO 容積の結果と併せて考えると、パロバロテンは全体的に新規 HO を抑制／最小化するだけでなく、年換算新規 HO 容積が大きい被験者の割合も低下させることがデータから示唆された。

4.2.2.3　　年換算新規 HO 容積の抑制（Module 2.7.3 Section 2.4.7.2, 2.4.7.3, 3.1.3）

予定される治療対象集団における主要評価項目である年換算新規 HO 容積の解析には、ベイズモデル（平方根変換なし、身体領域別に負の値をゼロとした）及び wLME モデル（平方根変換なし、負数を含む）を用いた。

図 2.5-5 は、ベイズ解析の群間比である γ（未投与群に対するパロバロテン群の年換算新規 HO 容積）の事後分布を示す。

図 2.5-5　　PVO-1A-301 試験の予定される治療対象集団における事後分布 γ－ベイズモデル（平方根変換なし）

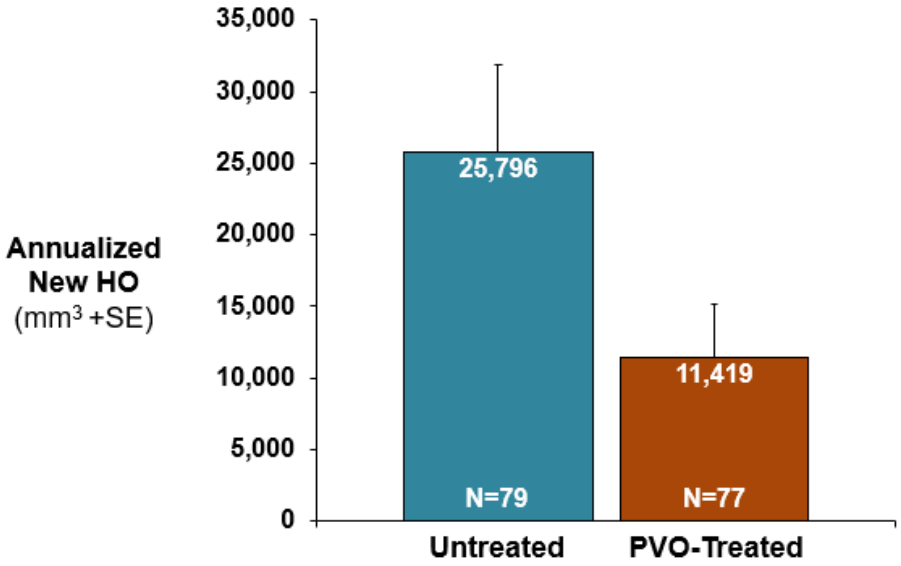


Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Appendix 16.1.9 Interim Analysis 3 (14Feb2022), Table 29, Figure 22
Note: Area to the left of the red line indicates probability of a >30% reduction in annualized new HO in palovarotene-treated subjects from Study PVO-1A-301 versus untreated subjects from the NHS (Study PVO-1A-001). 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 non-square-root transformed; negatives set to 0 by body region.
HO=heterotopic ossification; NHS=Natural History Study; SD=standard deviation

このベイズ解析では、予定される治療対象集団では、未投与群と比較してパロバロテン群における年換算新規 HO 容積は 25%減少した。全体集団で同様の解析は、未投与群と比較してパロバロテン群における年換算新規 HO 容積の平均値は 36%減少した。

図 2.5-6 に示す通り、年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群で 11,419 mm^3、未投与群で 25,796 mm^3 であり、年換算新規 HO 容積がパロバロテン群で未投与群と比較して 56%減少したことが示された。

図 2.5-6　　PVO-1A-301 試験の予定される治療対象集団の年換算新規 HO 容積の平均値（主要 FAS）



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E20.1.11
Note: Values are non-square-root transformed; negative values included.
FAS=full analysis set; HO=heterotopic ossification; SE=standard error.

wLME において共変量及び追跡調査に基づく重みを考慮したところ、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）と比較してパロバロテン群（11,033 mm^3）で 49%減少した（wLME 解析の名目上の p 値= 0.1124）。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、その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 順位和検定からも、パロバロテン群と未投与群の間で年換算新規 HO 容積に差があるというエビデンスが得られた（名目上の p 値= 0.0107）

全体集団の結果は予定される治療対象集団と同様であった。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。対応する wLME 解析では、パロバロテン群のモデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値は、未投与群と比較して統計的に有意に 54%減少した（wLME 解析の名目上の p 値= 0.0392）。Wilcoxon 順位和検定の結果でも、パロバロテン群と未投与群の間に差があることを示すエビデンスが得られた（名目上の p 値= 0.0003）。

長期有効性（Module 2.7.3 Section 2.4.7.3）

長期有効性を評価するため、全体集団において以下の期間に WBCT スキャンを 2 回以上実施した被験者を対象に、パロバロテン群と未投与群における年換算新規 HO 容積を比較した。

- 全 Intent-to-treat（ITT）投与期間：スクリーニング時の WBCT スキャンから最後の被験者の最終来院時のスキャンまでの期間であり、投与期間及び非投与期間の両期間が含まれる（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）。

- 中断前投与期間：14 歳未満の被験者では部分的クリニカルホールドにより投与を中断した 2019 年 12 月 4 日まで、14 歳以上の被験者では無益性中止となった 2020 年 1 月 24 日までの期間に収集した、スクリーニング時の WBCT スキャンから最終スキャンまで。本期間は投与期間を表す。
- 中断後投与（再開）期間：投与中断し、再開後の最初の WBCT スキャンから最後の被験者の最終来院の WBCT スキャンまで。本期間は投与期間を表す。
- 投与終了後期間：投与を中断したままであった被験者について、投与中断後の最初の WBCT スキャンから最後の被験者の最終来院までの期間。本期間は、全ての非投与期間を表す。
- 中断期間：中断前の最後の WBCT から再開後の最初のスキャンまでの。本期間は、投与期間及び非投与期間の両期間が含まれる（パロバロテンの投与を再開の有無にかかわらず、全ての被験者を含む)。

全 ITT 投与期間では、年換算新規 HO 容積の平均値はパロバロテン群（13,316 mm^3）で未投与群（23,656 mm^3）より数値的に低かった。同様の傾向が、中断前投与期間と中断後投与（再開）期間の両期間でも示された。中断前投与期間では、年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群（9,427 mm^3）は未投与群（23,720 mm^3）の半分未満であった。中断後投与（再開）期間（平均投与期間は 14 ヵ月間）では、パロバロテン群における年換算新規 HO 容積の平均値は 7,728 mm^3 であった。

中断期間では、データが得られたパロバロテン群 42 例の年換算新規 HO 容積の平均値は、非投与期間から予想されたとおり、増加した（20,108 mm^3)。投与を中断したにもかかわらず、全 ITT 期間中における年換算新規 HO 容積は、依然としてパロバロテン群で未投与群より少なかった。これらのデータは、NHS から PVO-1A-301 試験への移行した 39 例の被験者では PVO-1A-301 試験でパロバロテン投与中の年換算新規 HO 容積が NHS の時と比べて減少したという観察結果と一致している。

PVO-1A-301 試験において、中断前投与期間と投与終了後期間の両期間でデータのある被験者（パロバロテンの投与を中断し、投与を再開しなかった被験者）16 例について、被験者自身を対照とした解析を実施した。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。投与終了後期間の年換算新規 HO 容積は 15,574 mm^3 に増加した。

wLME において共変量及び追跡調査に基づく重みを考慮したところ、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（wLME 解析の名目上の p 値= 0.0585)。中断後（投与）再開期間では、wLME 解析で、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%減少したことが示された（名目上の p 値= 0.4069)。非投与期間の範囲が 3～24 ヵ月であることを考慮すると、予想された通り、中断期間では、年換算新規 HO 容積は、パロバロテン群と未投与群で同程度であった。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、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、パロバロテン群の中断期間の年換算新規 HO

容積が未投与群の年換算新規 HO 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。

4.2.2.4　その他の有効性解析

以下の項に記載する解析は、全体集団を対象に実施した。wLME モデルを用いて実施した解析では、測定値（平方根変換を行わず、負の新規 HO 容積を含めた）をそのまま使用した。

4.2.2.4.1　新規 HO が認められた被験者の割合（Module 2.7.3 Section 2.4.12.1）

Month 12 に何らかの新規 HO 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 容積の事後解析結果を踏まえて解釈すると、新規 HO 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 容積の平均値は、パロバロテン群（17,722 mm^3）で未投与群（40,120 mm^3）より少ないことを示唆している。（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E30.3）。これらの所見は、FOP の動物モデルにおいて新規 HO 容積が減少したという非臨床データと一致している。

4.2.2.4.2　壊滅的な新規 HO（Module 2.7.3 Section 2.4.12.4）

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 容積の平均値をパロバロテン群と未投与群で比較した結果を表 2.5-6 に要約する。

表 2.5-6 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）

	Palovarotene		Untreated	
	n/N (%)	Mean (mm^3)	n/N (%)	Mean (mm^3)
Month 12				
Patients with new HO > 100,000 mm^3	1/97 (1.0)	155600.0	4/92 (4.3)	271235.0
Patients with new HO > 50,000 mm^3	8/97 (8.2)	81475.6	12/92 (13.0)	138381.3
Patients with new HO > 30,000 mm^3	10/97 (10.3)	73824.5	15/92 (16.3)	119305.0
Last timepoint				
Patients with new HO > 100,000 mm^3	1/97 (1.0)	236803.8	5/92 (5.4)	191419.9
Patients with new HO > 50,000 mm^3	6/97 (6.2)	95973.7	14/92 (15.2)	118882.7
Patients 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 Interim Table E40.1.
FAS=Full Analysis Set; HO=heterotopic ossification.

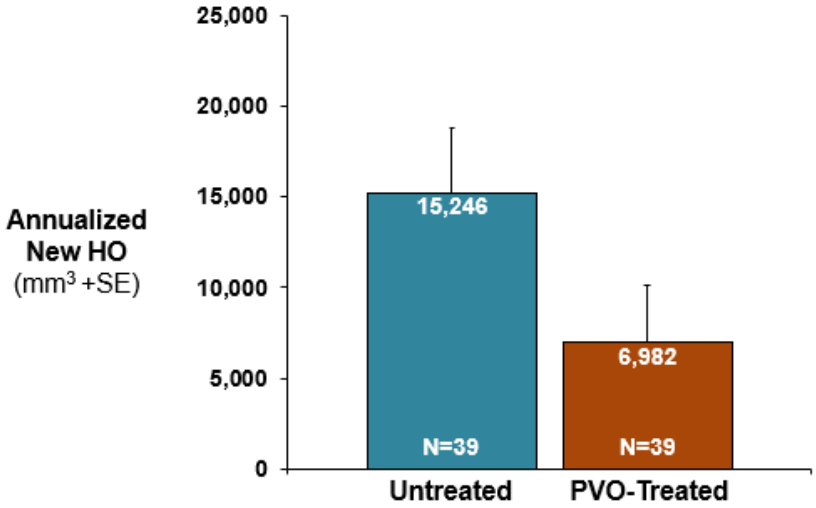
Month 12 及び最終評価時点（データが得られた最終時点）では、壊滅的な新規 HO のいずれのカテゴリ（10 万超、5 万超及び 3 万 mm^3 超）でも、壊滅的な新規 HO が形成された被験者の割合は、パロバロテン群で未投与群より低かった。また、これらの被験者における新規 HO 容積の

平均値は、10 万 mm^3 超のカテゴリ（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 容積が大きかった）を除き、パロバロテン群で未投与群より一貫して低かった。

4.2.2.4.3　PVO-1A-301 試験及び NHS の両方の追跡調査を受けた被験者（Module 2.7.3 Section 2.4.8）

解析は、NHS の未投与群（登録時の平均年齢：13 歳、年齢範囲：4～29 歳、男性 61%）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 Report PVO-1A-301 Interim Table B2F）。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 2.5-7 に示す。

図 2.5-7　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未投与群における、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 容積の平均値



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E20.1.23.
Note: Values are non-square-root transformed; negative values included.
HO=heterotopic ossification; NHS=natural history study PVO-1A-001; SE=standard error.

両試験に参加した被験者では、年換算新規 HO 容積は、PVO-1A-301 試験のパロバロテン投与時（6,982 mm^3）では NHS での未投与時（15,246 mm^3）と比較して 54%減少した。wLME 解析では、年換算新規 HO 容積は、PVO-1A-301 試験でのパロバロテン投与時では NHS での未投与時に比べて 52%減少した（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 60%減少したことと一致している。Wilcoxon 順位和検定でも、パロバロテン群と未投与群の間で年換算新規 HO 容積に差があることが示された（名目上の p 値= 0.0077）。

被験者自身が対照となるこのペア解析により、FOP の被験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。

4.2.2.4.4　パロバロテンの連続投与コンポーネント及びフレアアップ時投与コンポ—ネントにおける年換算新規 HO 容積（Module 2.7.3 Section 2.4.9）

wLME モデルを用いて年換算新規 HO 容積の追加解析を行い、連続投与／フレアアップ時投与における連続投与コンポーネント及びフレアアップ時投与コンポーネントがパロバロテンの有効性に与える影響を明らかにした。本解析は、群間の追跡調査期間を標準化するため、観察期間を最初の 12 ヵ月に限定した。フレアアップの有無別にパロバロテン群と未投与群における年換算新規 HO 容積の wLME 解析の結果を表 2.5-7 に示す。

表 2.5-7　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（主要 FAS）

	Without Flare-ups		**With Flare-ups**	
	Palovarotene	**Untreated**	**Palovarotene**	**Untreated**
Patients analyzed	33	44	64	46
New HO (mm^3)				
Mean (SEM)	3183 (1739)	6150 (3345)	11661 (4833)	38101 (12208)
Percent reduction[1]	48%		69%	
LSmean (SEM)	3602 (2596)	6503 (2452)	10486 (7578)	37380 (8768)
Percent reduction[1]	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 (-51945, -1844)	0.0373
Wilcoxon test, p-value		0.3491		0.0076

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Tables E20.1.26.1, E20.1.26.2.
Note: The new HO weighted linear mixed effect (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 patient effect.
[1] Percent reduction (NHS-MOVE/NHS)
BL=baseline; CI=confidence interval; HO=heterotopic ossification; LSmean=least square mean; MOVE=PVO-1A-301; NHS=natural history study PVO-1A-001; FAS=Full Analysis Set; SEM=standard error of mean.

連続投与が新規 HO 形成に及ぼす影響を評価するため、フレアアップがないと報告した層において、年換算新規 HO 容積をパロバロテン群（連続投与のみを受けた被験者、N=33）と未投与群（N=44）で比較した。フレアアップがないと報告した集団において、年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群（5 mg/日のみ投与、3,183 mm^3）で未投与群（6,150 mm^3）より 48%少なかった。wLME モデルで共変量を検討したところ、これらのパロバロテン群では、未投与群と比較して、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（名目上の p 値 =0.2508）。これらのデータは、フレアアップが報告されていない場合、新規 HO を抑制／最小化する上で、パロバロテン 5 mg の 1 日 1 回投与が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の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、年換算新規 HO 容積をパロバロテン群（連続投与／フレアアップ時投与を受けた被験者、N=64）と未投与群（N=46）で比較した解析結果に基づいている。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、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。

4.2.2.4.5　CAJIS、FOP-PFQ 及び PROMIS（Module 2.7.3 Section 2.4.12.5）

CAJIS、FOP-PFQ 及び患者報告アウトカム測定法情報システム（PROMIS）は、未投与群において身体機能の障害を示すのに 2 年間という期間では感度が不十分であった。したがって、パロバロテン投与で新規 HO 容積が約 60%減少したことが、未投与群と比較して身体機能を維持できることにつながるのかどうかを 2 年間で明確に判断することはできない。しかし、HO は累積的かつ不可逆的であるため、年換算新規 HO 容積を経時的に最小限に抑えることで、身体機能を長期間維持できるはずである。

4.2.2.5　年齢、性別、人種別の有効性解析（Module 2.7.3 Section 3.3）

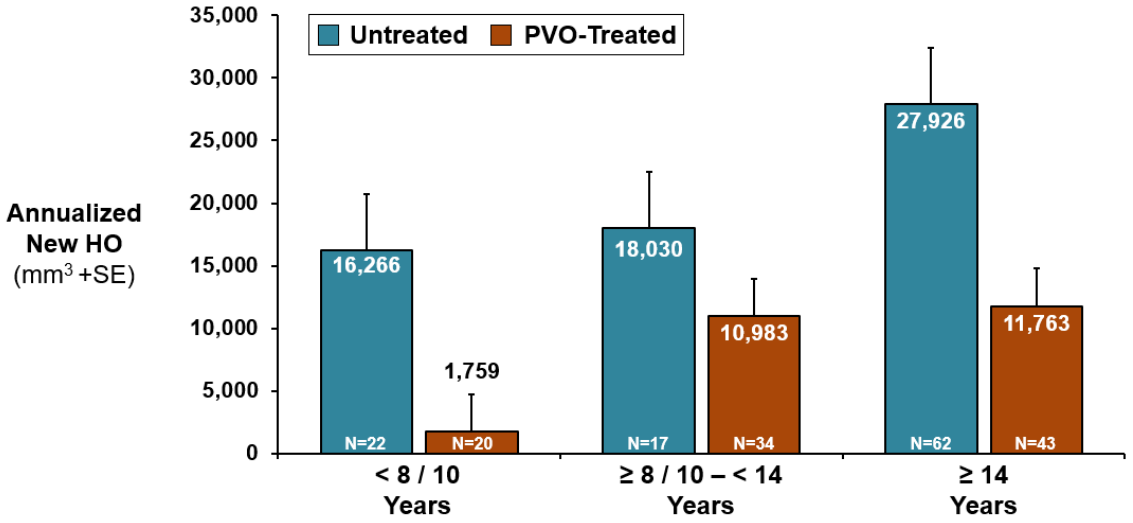
全体集団における有効性の結果から、年換算新規 HO 容積の減少に対するパロバロテンの有効性が示されたが、パロバロテンの安全性データから、骨格が未成熟な小児被験者の一部では PPC のリスクが増加することが示された。そのため、潜在的なベネフィットが特定されたリスクを上回ると考えられるサブグループについて追加の解析を実施した。

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）、人種別（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解析を実施した。

4.2.2.5.1　年齢（Module 2.7.3 Section 3.3.1）

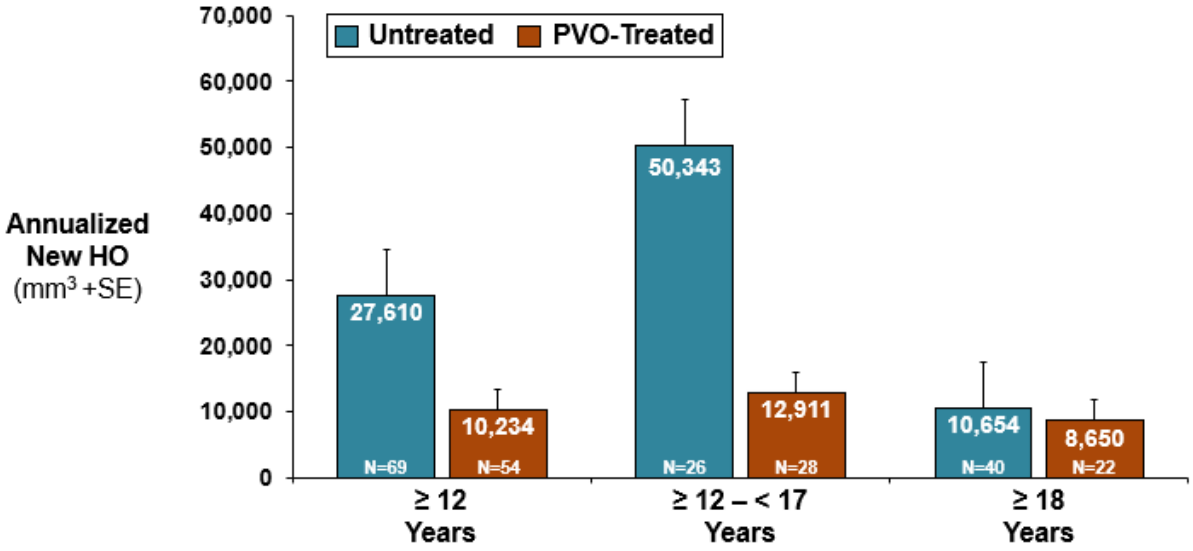
年齢別のサブグループの年換算新規 HO 容積を図 2.5-8 及び図 2.5-9 に示す。

図 2.5-8　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 Interim Table E20.1.12, E20.1.13, E20.1.14.
Note: Values are non-square-root transformed; negative values included.
HO=heterotopic ossification; SE=standard error; wLME=weighted linear mixed effect model.

図 2.5-9　12 歳以上、12 歳以上 17 歳未満、及び 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 Interim Table E20.1.16, E20.1.17, E20.1.18.
Note: Values are non-square-root transformed; negative values included.
HO=heterotopic ossification; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SE=standard error; wLME=weighted linear mixed effect model.

全ての年齢カテゴリにおける結果は、全体集団及び予定される治療対象集団の結果と一致していた。観察された年換算新規 HO 容積の平均値及び wLME 解析の両方から、被験者数が少ないカテゴリを含む全てのカテゴリ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）と比較してパロバロテン群（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）と比較してパロバロテン群（845 mm^3）で 95%減少した（wLME 解析の名目上の p 値= 0.0597）（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E20.1.12）。
- 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）と比較してパロバロテン群（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）と比較してパロバロテン群（7,777 mm^3）で 58%減少した（wLME 解析の名目上の p 値 = 0.2764）。（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E20.1.13）
- 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）と比較してパロバロテン群（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）と比較してパロバロテン群（12,664 mm^3）で 44%減少した（wLME 解析の名目上の p 値= 0.2913）。（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E20.1.14）
- 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）と比較してパロバロテン群（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）と比較してパロバロテン群（11,422 mm^3）で 51%減少した（wLME 解析の名目上の p 値= 0.1377）。（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E20.1.16）
- 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）と比較してパロバロテン群（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）と比較してパロバロテン群（15,361 mm^3）で 57%減少した（wLME 解析の名目上の p 値= 0.2301）。（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E20.1.18）
- 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）と比較してパロバロテン群（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）と比較してパロバロテン群（9,316 mm^3）で 1%減少した（wLME 解析の名目上の p 値= 0.9729）。（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E20.1.17）

PVO-1A-301 試験では、年換算新規 HO 容積は最も低年齢の層で最も減少したが、年齢層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する可能性が高い。有効性データは、予定される治療対象集団において、推奨用法・用量として連続投与／フレアアップ時投与を用いて治療することを支持している。

4.2.2.5.2　　性別（Module 2.7.3 Section 3.3.2）

年換算新規 HO 容積の平均値は、男性では、未投与群（31,276 mm^3、N=56）と比較してパロバロテン群（8,353 mm^3、N=51）で 73%減少し、女性では、未投与群（14,317 mm^3、N=45）と比較してパロバロテン群（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年換算新規 HO 容積の平均値は、男性では未投与群（28,726 mm^3）と比較してパロバロテン群（10,259 mm^3）で 64%減少したのに対し、女性では未投与群（9,078 mm^3）と比較してパロバロテン群（10,106 mm^3）で 11%増加した。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、その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 順位和検定の結果、パロバロテン群と未投与群の間で女性の年換算新規 HO 容積に差があるというエビデンスが得られた（名目上の p 値= 0.0211）（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Tables E20.1.6, E20.1.5）。

男性において年換算新規 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。このことは、壊滅的な新規 HO の結果によって説明される。男性では、Month 12 で 5 万 mm^3 超及び 3 万 mm^3 超の年換算新規 HO 形成を示した被験者の割合はいずれも 9.8%であり、年換算新規 HO が 10 万 mm^3 を超えることはなかった。女性では、Month 12 で 5 万 mm^3 超及び 3 万 mm^3 超の年換算新規 HO が形成を示した被験者の割合はそれぞれ 6.5%及び 10.9%であり、1 例の女性被験者において Month 12 の年換算新規 HO 容積は 155,600 mm^3 であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Tables E40.1.1, E40.1.2）。

4.2.2.5.3　　人種（Module 2.7.3 Section 3.3.3）

年換算新規 HO 容積の平均値は、白人では、未投与群（24,872 mm^3、N=74）と比較してパロバロテン群（10,700 mm^3、N=68）で 57%減少し、白人以外では、未投与群（20,564 mm^3、N=27）と比較してパロバロテン群（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年換算新規 HO 容積の平均値は、白人では未投与群（20,477 mm^3）と比較してパロバロテン群（9,046 mm^3）で 56%減少したのに対し、白人以外では未投与群（18,800 mm^3）と比較してパロバロテン群（10,138 mm^3）で 46%減少した。年換算新規 HO 容積が減少した割合は、白人と白人以外で同程度であった。（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Tables E20.1.28, E20.1.29）。

4.2.2.6　　日本人集団（Module 2.7.3 Section 3.3.4）

FOP の病態は日本人と外国人の間に差がなく、パロバロテンの PK に日本人と非アジア人の間で大きな差異はない（Module 2.7.2 Section 3.6）ことから、外国人の有効性データを日本人に外挿することは可能である。

PVO-1A-301 試験に日本人被験者が 4 例登録された（　　8歳未満 2例、8歳以上2例*　　）。このうち小児 3 例は Month 12 時点で 150～2,950 mm^3 の新規 HO を形成した。患者報告アウトカムの結果は顕著ではなく、4 例全例が 1 回以上のフレアアップ時投与を受けた。

＊新薬承認情報提供時に置換

FOP は非常に希少な常染色体優性遺伝疾患であり、浸透率が 100%であるものの多様な発現が認められている（Kaplan 2024）。PVO-1A-301 試験の人口統計学的特性及び疾患特性は、日本人集団の被験者数が少ないものの、全体集団と日本人集団で概ね類似していた。より具体的に検討したところ、対応する各年齢層での結果と類似した結果が得られた。

Month 12 時点の新規 HO 容積、CAJIS、FOP-PFQ は、8/10歳未満*の日本人被験者 2 例と 8/10 歳未満のサブグループで同程度であり、同様に　8/10歳以上*　の日本人被験者 2 例と 8/10 歳以上のサブグループで同程度であった（Module 2.7.3 Section 3.3.4）。

4.2.3　PVO-1A-202 試験パート B 及び C の結果（Module 2.7.3 Section 2.6.6.2）

以下の有効性評価期間について、パート B 及びパート C のパロバロテン群における WBCT による年換算新規 HO 容積を、NHS の未投与群と比較した。

- パート B＋C の ITT 投与期間：試験終了（2022 年 9 月）時まで収集したパート B＋C の併合データ。
- パート B＋C の中断前投与期間：投与を一時的に中断する（1 項で説明）まで収集したパート B＋C の併合データ。
- パート C の ITT 投与期間：試験終了時まで収集したパート C のデータ
- パート C の中断前投与期間：投与を一時的に中断するまで収集したパート C のデータ。

パート B＋C の ITT 投与期間では、追跡調査期間（ベースラインから最終来院まで）の中央値は 37.7 ヵ月（約 3 年）であった。予想通り、その他の期間の追跡調査期間は短く、特にパート C の中断前投与期間の追跡調査期間の中央値は 12.1 ヵ月（約 1 年）であった。未投与群では、追跡調査期間（ベースラインから NHS の最終来院まで）の中央値は 24.9 ヵ月（約 2 年）であった。

パート C では投与を中断したため、パート C で新規 HO が認められた被験者の割合は、中断前の最終来院時で 61.9%であったのに対し、投与期間と投与中断中の両期間を含む全体の最終来院時では 86.2%であった。一方、NHS の未投与群では、最終来院時に新規 HO 形成がみられた被験者の割合は 75.2%であった。

wLME を用いて、未投与群とパロバロテン群の年換算新規 HO 容積を比較したが、新規 HO 容積のばらつきが大きかったために、上述の評価期間では統計学的に有意な治療効果は明らかにならなかった。

NHS から PVO-1A-202 試験に移行し、NHS、PVO-1A-202 試験のパート B 及び PVO-1A-202 試験のパート C の全 3 試験で HO データが得られた被験者 6 例では、年換算新規 HO 容積の平均値は、NHS と比較して PVO-1A-202 試験のパート B 及び PVO-1A-202 試験のパート C でそれぞれ 73%及び 78%少なかった（Module 5.3.5.3 ISE3 Section 3.3.2.3.2）。この 6 例では、PVO-1A-202 試験参加中の年換算新規 HO 容積は NHS 全体集団と同程度であったが、これら 6 例自身の未投与時の年換算新規 HO 容積と比較した場合、PVO-1A-301 試験で観察された治療効果と一致する減少が認められたことに留意することが重要である。

＊新薬承認情報提供時に置換

治験実施計画書に従い、全てのフレアアップ及び外傷に対してパート C の期間中にパロバロテンのフレアアップ時投与を行うこととしたが、必ずしもそうではなかった。全てのフレアアップ及び外傷に対する投与を受けなかった場合の影響を評価するため、パート C の被験者を対象に、以下に定義したフレアアップ時投与の状況別にサブグループ解析を実施した。

- 治験薬を投与したフレアアップ：全てのフレアアップ、フレアアップ症状又は外傷性事象が報告され、パロバロテンのフレアアップ時投与を受けた被験者。症状悪化の有害事象、外傷性事象、グルココルチコイドが投与されたフレアアップ症状など、治験薬を投与されなかったフレアアップ事象を発現した被験者及び併発性フレアアップを報告した被験者は、このカテゴリから除外した。
- フレアアップはあったが、治験薬を投与していない又は治験薬の投与が不十分：1 回以上のフレアアップ事象が認められ、パロバロテンによる投与を受けていない被験者（すなわち、グルココルチコイドが投与された重大な外傷性事象、フレアアップと一致する症状を伴う未報告のフレアアップ、及びグルココルチコイドによる治療が行われた未報告のフレアアップ）。
- フレアアップなし：グルココルチコイドが投与されたフレアアップ、フレアアップ症状又は重大な外傷性事象が報告されなかった被験者。

パート C の中断前投与期間において、フレアアップはあったが、治験薬を投与していない又は治験薬の投与が不十分であった被験者の新規 HO 容積の平均値（52,291 mm^3）は、フレアアップがない、又は全てのフレアアップにパロバロテンが投与された被験者（8,731 mm^3）より高かった。フレアアップがない、又は全てのフレアアップにパロバロテンが投与された被験者の年換算新規 HO 容積は、未投与の NHS の被験者（23,656 mm^3）と比較して 63%減少した（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 15.1.1 and Table 4.1.1）。

4.2.4　PVO-1A-202 試験パート C + PVO-1A-301 試験（併合）－追加の共変量を用いた wLME 及び非重み付き GEE（Module 2.7.3 Section 3.1.3.3）

PVO-1A-202 試験パート C + PVO-1A-301 試験（併合；2022 年 9 月データカットオフ）の被験者における年換算新規 HO 容積を、wLME/一般化推定方程式（GEE）解析を用い、NHS の未投与群と比較した（Module 5.3.5.3 IR ISE Supplement Table 17.1.4）。

中断前投与期間の年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群（11,518 mm^3）で NHS の未投与群（23,656 mm^3）と比較して 51%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 48%低かった（名目上の p 値 = 0.0619）。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（11,551 mm^3）で未投与群（24,199 mm^3）と比較して 52%低かった（名目上の p 値= 0.0271）。

全 ITT 投与期間（ベースラインから最終来院まで）では、年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群（14,752 mm^3）で NHS の未投与群（23,656 mm^3）と比較して 38%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 38%減少した（名目上の p 値 = 0.1023）。GEE 解析では、年換算 HO 容積の平均値

は、パロバロテン群（14,718 mm^3）で未投与群（24,014 mm^3）と比較して 39%減少した（名目上の p 値= 0.0953）。

中断後投与（再開）期間では、年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群（7,104 mm^3）で NHS の未投与群（23,656 mm^3）と比較して 70%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 50%低かった（名目上の p 値= 0.3491）。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（8,048 mm^3）で未投与群（23,177 mm^3）と比較して 65%低かった（名目上の p 値= 0.0072）。

被験者にパロバロテンを投与しなかった投与終了後期間及び中断期間（Module 5.3.5.3 IR ISE Supplemental Table 17.1.4）では、パロバロテン群の年換算新規 HO 容積の平均値は、予想通り、上記の 3 つの投与期間と比較して大きかった。

4.2.5　フレアアップ時投与の設定根拠となる有効性の結果（Module 2.7.3 Section 3.2）

単独の用法・用量としてフレアアップ時投与が有効であるかは第 2 相試験（及び比較対象としての NHS）のデータに基づいて評価した。フレアアップ時投与は、パロバロテン 5 mg/日の連続投与に忍容性の無い被験者に本用法・用量で処方することを目的としたものである。

4.2.5.1　フレアアップ時投与の併合戦略の説明（Module 2.7.3 Section 3.2.1）

フレアアップ時投与の根拠となるデータは、各 12 週間のパロバロテンのフレアアップシーケンスの前後に撮影するフレアアップ部位の CT 画像に基づいている。被験者は複数の試験に参加しているため、複数の投与条件下のフレアアップの結果が得られる可能性がある（例：PVO-1A-201 試験でプラセボを投与された又は NHS で未投与の被験者が、その後の介入試験でパロバロテンも投与される）。また、同じ投与群内で複数回のフレアアップに対する投与を受ける可能性があるため、同じ投与群内で複数回のフレアアップの結果が得られる可能性もある。このように、有効性の主要評価項目である Week 12 の新規 HO 形成の割合及び新規 HO 容積はフレアアップに基づいていたものである。

フレアアップ転帰データは、表 2.5-8 に示す投与群ごとに併合した。

表 2.5-8 有効性の統合解析のための併合方法

投与群	データに含まれる試験	含まれる有効性データの説明
プラセボ／未投与群	PVO-1A-201 試験及び PVO-1A-001 試験（NHS）	PVO-1A-201 試験でプラセボを投与し、画像撮影された全てのフレアアップ及び NHS で未投与のフレアアップを含む。
5/2.5 mg フレアアップ時投与群	PVO-1A-201 試験	PVO-1A-201 試験で 5/2.5 mg フレアアップ時投与し、画像撮影された全てのフレアアップを含む。
10/5 mg フレアアップ時投与群	PVO-1A-201 試験及び PVO-1A-202 試験パート A	PVO-1A-201 試験及び PVO-1A-202 試験パート A で 10/5 mg フレアアップ時投与し、画像撮影された全てのフレアアップを含む。

投与群	データに含まれる試験	含まれる有効性データの説明
20/10 mg フレアアップ時投与群	PVO-1A-202 試験パート B	PVO-1A-202 試験パート B で連続投与せず、20/10 mg フレアアップ時投与し、画像撮影された全てのフレアアップを含む。
連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与群	PVO-1A-202 試験パート B	PVO-1A-202 試験パート B で連続投与し、その後、20/10 mg フレアアップ時投与し、画像撮影された全てのフレアアップを含む。
20/10 mg フレアアップ時投与併合群	PVO-1A-202 試験パート B	PVO-1A-202 試験パート B で 20/10 mg フレアアップ時投与し、画像撮影された全てのフレアアップを含む（フレアアップ時投与の前に連続投与していたかどうかは問わない）。

注：自然経過試験（NHS、PVO-1A-001 試験）の上背部及び顎部のフレアアップは、プラセボ／未投与群には含めなかった。

4.2.5.2　フレアアップ時投与に関する統計学的な考察（Module 2.7.3 Section 3.2.1）

フレアアップ転帰の比較には共分散分析（ANCOVA）を用い、未投与又はプラセボ投与、フレアアップ時投与、並びに連続投与／フレアアップ時投与のデータを用いた。共変量を以下に示す。

複数のフレアアップを発現した被験者及び HO 容積の非正規分布を明らかにするため、階層的ブートストラップ法による再サンプリングを実施した。ANCOVA の標準誤差のブートストラップ法による推定値を用いて、ブーストラップ法による 95%バイアス補正及び加速（BCa）CI を構築した。これらの 95%CI に基づいて統計学的有意性を評価したが、帰無仮説及び対立仮説下で同等の標準誤差を想定し、CI の有意水準を変化させ、帰無仮説が棄却される場合に留意しておおよその p 値も算出した。

また、各モデルについて、複数回のフレアアップが発現した被験者も考慮した GEE を用いた追加解析も実施した。

各解析では、ANCOVA 及び GEE の両方の方法を用いて 6 つのモデルを当てはめた。

- モデル 1 は、4 つの投与因子（20/10 mg フレアアップ時投与群、連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与群、10/5 mg フレアアップ時投与群、プラセボ／未投与群）、及び共変量としてフレアアップ部位に股関節があるか（あり又はなし）、フレアアップに対するステロイドの使用（あり又はなし）、性別（男性又は女性）、フレアアップ Day 1 の年齢（歳）を含めた。
- モデル 2 では、投与因子を 3 つ（20/10 mg フレアアップ時投与群と連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与群を併合した 20/10 mg フレアアップ時投与併合群、10/5 mg フレアアップ時投与群、プラセボ／未投与群）にしたが、それ以外の条件はモデル 1 と同一とした。
- モデル 3 は、バイナリ（二値）共変量として、フレアアップ部位に股関節／肩関節／膝関節があるかどうか（はい又はいいえ）を含めたが、それ以外の条件はモデル 1 と同一とした。

- モデル 4 は、バイナリ（二値）共変量として、フレアアップ部位に股関節／肩関節／膝関節があるかどうか（はい又はいいえ）を含めたが、それ以外の条件はモデル 2 と同一とした。
- モデル 5 は、共変量を含めなかったが、それ以外条件はモデル 1 と同一とした。
- モデル 6 は、共変量を含めなかったが、それ以外の条件はモデル 2 と同一とした。

股関節、膝関節、肩関節、及びその他をカテゴリとして用いたフレアアップ部位の分類（モデル 3 及び 4）により、NHS の解析における HO 形成に関するばらつきの約 19%の説明することができた（Module 5.3.5.3 ISE SAP Appendix 1 に記載の報告書「進行性骨化性線維異形成症におけるフレアアップ時の患者特性及び HO 容積との関連性」に記載）。フレアアップ部位を股関節又は非股関節として検討したところ（モデル 1 及び 2）、説明されたばらつきの割合は約 9%であったことから、股関節と非股関節では、4 つのフレアアップ部位カテゴリで説明されたばらつきの半分未満であった。したがって、モデル 3 及び 4 は NHS のデータを解析するのに最も適している。

共変量を含める頑健な根拠があることを考慮すると、共変量を含めないモデル 5 及びモデル 6 は、パロバロテンの治療効果を推定する上で信頼性が低いと考えられる。共変量を含めることは、共変量の調整の重要性を示している。

4.2.5.3　予定される治療対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性（Module 2.7.3 Section 3.2.2）

PVO-1A-201 試験の無作為割り付けされたプラセボ群と NHS のデータを併合することの妥当性を検討するため、予定される治療対象集団について PVO-1A-201 試験でプラセボを投与したフレアアップ 10 件と NHS で未投与のフレアアップ 28 件の人口統計学的特性、疾患特性、ベースラインのフレアアップ特性、並びにフレアアップ転帰を比較した。その結果、これら 2 つの未投与集団を併合し、併合データを、パロバロテンのフレアアップ時投与群の対照群として使用することは妥当であると判断した。

予定される治療対象集団（8/10 歳以上の被験者からなる）において、人口統計学的特性及びベースライン疾患特性（フレアアップ歴及びベースラインの HO を含む）は試験間で類似していたことから、試験間の結果の比較は妥当であると判断した。

予定される治療対象集団において、20/10 mg フレアアップ時投与群の年齢中央値（範囲）は 11 歳（7～34 歳）であり、未投与群では 15 歳（7～53 歳）であった。いずれの投与群でも男性被験者の割合は女性被験者より低かった（全て 48%以下）。10/5 mg フレアアップ時投与群の被験者 1 例を除く全被験者で母趾奇形が認められた。

予定される治療対象集団において、第 2 相試験及び NHS のフレアアップデータに含まれる被験者のフレアアップ特性を表 2.5-9 に要約する。

表 2.5-9　予定される治療対象集団における、プラセボ／未投与群及びフレアアップ時投与群のフレアアップ特性（IF-FAS）

	PBO/ Untreated (M=46)	PVO 5/2.5 mg (M=7)	PVO 10/5 mg (M=46)	PVO 20/10 mg (M=17)	Chronic/ Flare-up 20/10 mg (M=34)	Combined 20/10 mg (M=51)
Steroid-treated flare-ups, m (%)	41 (89.1)	5 (71.4)	42 (91.3)	14 (82.4)	28 (82.4)	42 (82.4)
Symptoms, n (%)						
Pain	42 (91.3)	7 (100.0)	32 (69.6)	17 (100.0)	32 (94.1)	49 (96.1)
Soft tissue swelling	34 (73.9)	4 (57.1)	25 (54.3)	11 (64.7)	26 (76.5)	37 (72.5)
Decreased range of motion	22 (47.8)	4 (57.1)	18 (39.1)	8 (47.1)	12 (35.3)	20 (39.2)
Stiffness	20 (43.5)	4 (57.1)	25 (54.3)	11 (64.7)	18 (52.9)	29 (56.9)
Redness	12 (26.1)	3 (42.9)	9 (19.6)	5 (29.4)	11 (32.4)	16 (31.4)
Warmth	16 (34.8)	4 (57.1)	17 (37.0)	10 (58.8)	20 (58.8)	30 (58.8)
Changed mood/behavior	8 (17.4)	1 (14.3)	1 (2.2)	2 (11.8)	3 (8.8)	5 (9.8)
Fever	1 (2.2)	0	3 (6.5)	2 (11.8)	4 (11.8)	6 (11.8)
Loss of appetite	5 (10.9)	1 (14.3)	1 (2.2)	3 (17.6)	3 (8.8)	6 (11.8)
Lethargy	9 (19.6)	4 (57.1)	1 (2.2)	6 (35.3)	2 (5.9)	8 (15.7)
Other	7 (15.2)	0	4 (8.7)	3 (17.6)	6 (17.6)	9 (17.6)
Number of flare-up symptoms, m	82	7	46	17	34	51
Mean (SD)	3.8 (1.7)	4.6 (2)	3.9 (1.5)	4.6 (2.2)	4.0 (1.5)	4.2 (1.8)
Median (min, max)	4 (1, 8)	4 (2, 8)	4 (2, 8)	4 (2, 9)	4 (2, 8)	4 (2, 9)
1 symptom, m (%)	2 (4.3)	0	0	0	0	0
2 symptoms, m (%)	11 (23.9)	1 (14.3)	8 (17.4)	3 (17.6)	6 (17.6)	9 (17.6)
3 symptoms, m (%)	8 (17.4)	1 (14.3)	9 (19.6)	4 (23.5)	6 (17.6)	10 (19.6)
≥4 symptoms, m (%)	25 (54.3)	5 (71.4)	18 (39.1)	10 (58.8)	22 (64.7)	32 (62.7)
Location of flare-ups, m (%)						
Hip	9 (19.6)	3 (42.9)	14 (30.4)	5 (29.4)	6 (17.6)	11 (21.6)
Knee	11 (23.9)	1 (14.3)	13 (28.3)	6 (35.3)	7 (20.6)	13 (25.5)
Shoulder	6 (13.0)	2 (28.6)	3 (6.5)	3 (17.6)	8 (23.5)	11 (21.6)
Distal lower extremities	2 (4.3)	0	4 (8.7)	1 (5.9)	3 (8.8)	4 (7.8)
Elbow	3 (6.5)	0	6 (13.0)	0	2 (5.9)	2 (3.9)
Lower spine/abdomen	4 (8.7)	0	1 (2.2)	1 (5.9)	4 (11.8)	5 (9.8)
Distal upper extremities	4 (8.7)	0	2 (4.3)	1 (5.9)	0	1 (2.0)
Head/neck	3 (6.5)	0	0	0	2 (5.9)	2 (3.9)
Upper spine/chest	2 (4.3)	1 (14.3)	0	0	1 (2.9)	1 (2.0)
Cervical spine	2 (4.3)	0	0	0	0	0
Baseline HO, M	45	7	46	17	33	50
Yes, m (%)	27 (60.0)	4 (57.1)	30 (65.2)	13 (76.5)	27 (81.8)	40 (80.0)
No, m (%)	18 (40.0)	3 (42.9)	16 (34.8)	4 (23.5)	6 (18.2)	10 (20.0)
Not evaluable, m	1	0	0	0	1	1
Any baseline edema (mild, moderate or severe)[1], m/M (%)	23/40 (57.5%)	4/7 (57.1%)	15/32 (46.9%)	10/16 (62.5%)	22/33 (66.7%)	32/49 (65.3%)

Source: Module 5.3.5.3 ISE2 Tables 14.2.7.2, 14.2.10.1.1, 14.2.10.2.1, 14.2.10.4.1.
Note evaluable image: image was obtained but edema could not be determined.
[1] In flare-ups with baseline magnetic resonance imaging or ultrasound and evaluable data for edema.
HO=heterotopic ossification; IF-FAS=Imaged Flare-up Full Analysis Set; M=number of flare-ups in corresponding row; m=number of flare-ups in corresponding column; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation.

全般的に投与群を通じてフレアアップ部位の分布は類似しており、最も多かったフレアアップ部位は股関節及び膝であった。股関節、膝関節、肩関節を合わせたフレアアップの発現割合は、全パロバロテン群と比較してプラセボ／未投与群で最も低かった。これらの身体領域のフレアアップにより他の身体領域と比較して大容量の新規 HO が生じる可能性があることを考慮すると、この不均衡はパロバロテン投与に不利なバイアスとなる可能性がある。

ベースライン時に HO を伴うフレアアップの割合は、プラセボ／未投与群より 20/10 mg フレアアップ時投与群で高かった。5/2.5 mg フレアアップ時投与群及び 10/5 mg フレアアップ時投与群のフレアアップで、ベースライン時に浮腫を伴う割合が最も低かった。FOP のフレアアップは異化段階の炎症細胞浸潤を特徴とし、ベースライン時に画像検査で浮腫が認められたフレアアップでは、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よりアウトカムが不良となり、HO 形成のリスクが高くなることを示している可能性がある。したがって、ベースライン時に浮腫を伴うフレアアップの割合に不均衡がみられたことは、5/2.5 mg フレアアップ時投与群、10/5 mg フレアアップ時投与群、プラセボ／未投与群におけるフレアアップが 20/10 mg フレアアップ時投与群よりも「軽度」であったことを示唆している可能性がある。

全体集団における人口統計学的特性及びベースラインの FOP 特性は、予定される治療対象集団と類似していた。

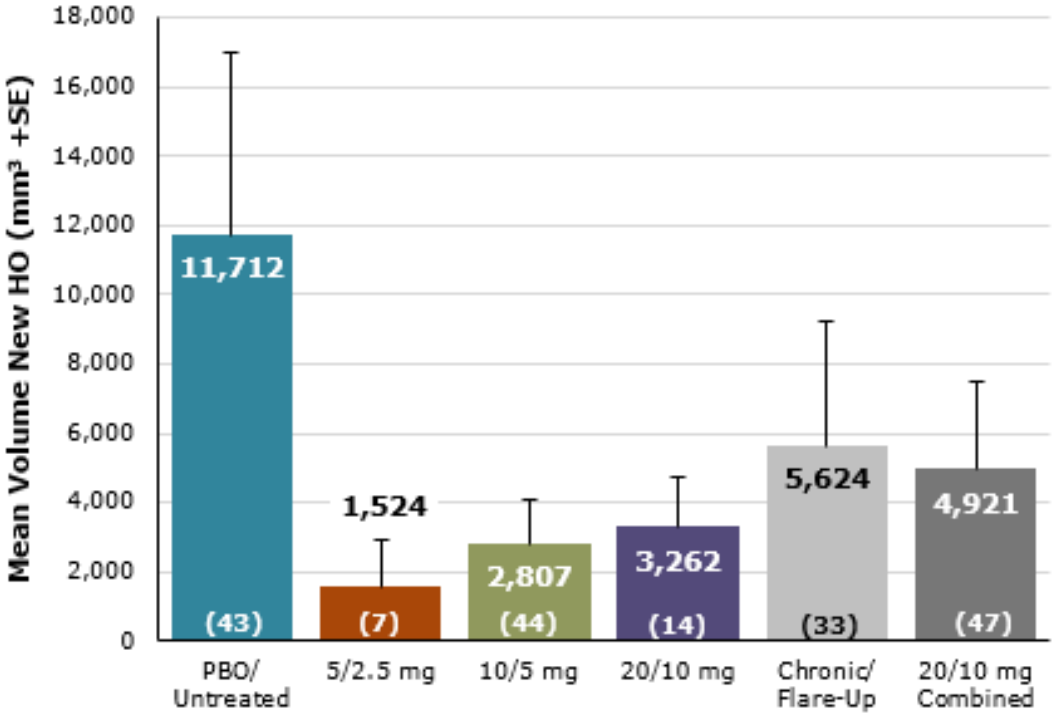
4.2.5.4　予定される治療対象集団における、Week 12 の新規 HO を伴うフレアアップの割合及び新規 HO 容積（Module 2.7.3 Section 3.2.4)

フレアアップ時投与の臨床評価項目として、Week 12 の新規 HO を伴うフレアアップの割合及びその新規 HO 容積の平均値等を設定した。

予定される治療対象集団では、Week 12 の新規 HO を伴うフレアアップの割合は、連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与群で最も低く（20.6%）、20/10 mg フレアアップ時投与群で最も高かった（43.8%）。Week 12 の新規 HO を伴うフレアアップの割合は、5/2.5 mg フレアアップ時投与群（28.6%）、10/5 mg フレアアップ時投与群（28.3%）、20/10 mg フレアアップ時投与併合群（28.0%）ではプラセボ／未投与群（30.4%）と同程度であった（Module 5.3.5.3 ISE2 Table 14.2.11.2.1）。

予定される治療対象集団における全投与群の Week 12 のフレアアップ新規 HO 容積を図 2.5-10 に示す。

図 2.5-10　予定される治療対象集団（IF-FAS）におけるプラセボ／未投与群及びパロバロテン投与群の Week 12 のフレアアップ新規 HO



Source: Module 5.3.5.3 ISE2 Table 14.2.11.2.1.
Numbers in parentheses are the number of flare-ups.
HO=heterotopic ossification; IF-FAS=Imaged Flare-up Full Analysis Set; PBO=placebo; SE=standard error.

予定される治療対象集団において、階層的ブートストラップ再サンプリングを用いた ANCOVA 及び GEE によるモデル 1～4 の平均治療効果及び 95% CI を表 2.5-10 に要約する。

表 2.5-10　予定される治療対象集団（IF-FAS）におけるプラセボ／未投与群とパロバロテン投与群の間での Week 12 のフレアアップ新規 HO 容積の比較

		GEE modeling			Hierarchical Bootstrap Resampling		
Model No.	**Variable**	**Estimate**	**95% CI**	**p-value**	**Estimate**	**95% CI (BCa)**	**p-value (BCa)**
No.1	PVO 20/10 mg episodic	-12569.6	(-24504.8, -634.3)	0.0390	-12626.2	(-27399.1, -1840.4)	0.02
	PVO 20/10 mg chronic	-3748.7	(-16145.6, 8648.1)	0.5534	-3892.0	(-17272.9, 8733.0)	0.56
	PVO 10/5 mg	-7921.5	(-17521.8, 1678.9)	0.1058	-8039.2	(-19728.3, 485.2)	0.07
	Flare-up location: hip (yes vs no)	15446.3	(2632.9, 28259.8)	0.0181	15307.4	(3603.4, 30792.1)	0.01
	Steroid use flare-up (yes vs no)	4256.3	(-1093.7, 9606.3)	0.1189	4282.6	(-1068.4, 11324.9)	0.12
	Sex (male vs female)	-5188.1	(-13562.9, 3186.8)	0.2247	-5151.2	(-14917.9, 2914.9)	0.24
	Age (years) at flare-up Day 2	-461.4	(-807.7, -115.1)	0.0090	-457.5	(-908.4, -138.4)	0.01
No.2	PVO 20/10 mg combined	-6574.8	(-17864.8, 4715.1)	0.2537	-6668.2	(-19505.8, 4022.3)	0.23
	PVO 10/5 mg	-8443.3	(-18134.8, 1248.2)	0.0877	-8404.0	(-19841.0, 309.3)	0.06
	Flare-up location: hip (yes vs no)	14918.9	(2250.1, 27587.7)	0.0210	14753.8	(3556.9, 29875.7)	0.01
	Steroid use flare-up (yes vs no)	4716.3	(-177.8, 9610.4)	0.0589	4682.8	(198.5, 11330.5)	0.05
	Sex (male vs. female)	-5978.7	(-14381.3, 2423.9)	0.1631	-5852.9	(-16059.0, 1869.9)	0.15

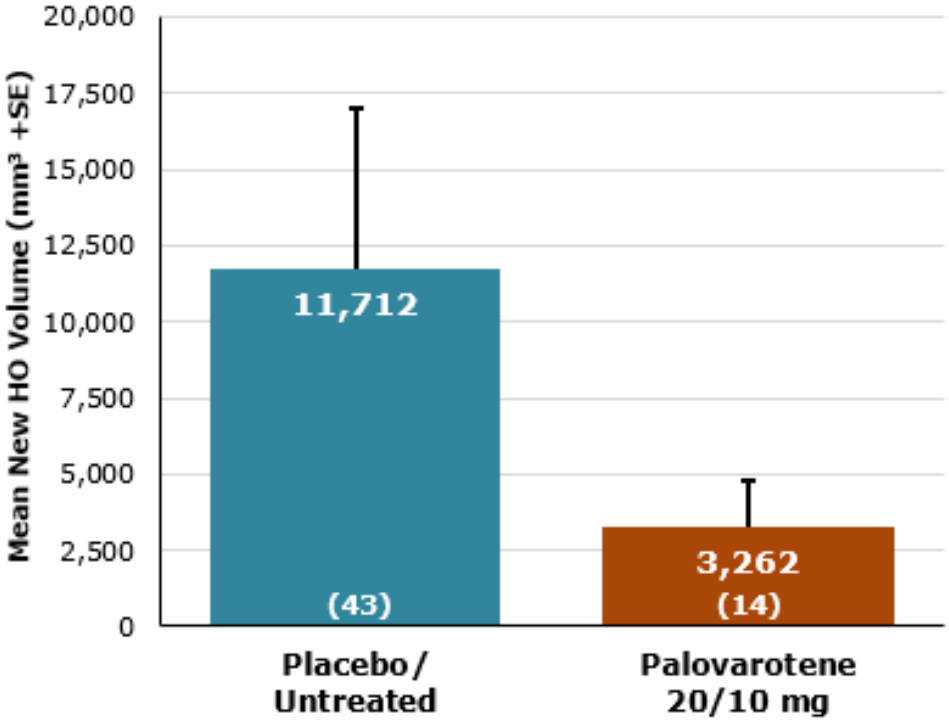
		GEE modeling			Hierarchical Bootstrap Resampling		
Model No.	**Variable**	**Estimate**	**95% CI**	**p-value**	**Estimate**	**95% CI (BCa)**	**p-value (BCa)**
	Age (years) at flare-up Day 1	-362.0	(-653.2, -70.8)	0.0148	-362.3	(-768.2, -95.7)	0.02
No.3	PVO 20/10 mg episodic	-11966.1	(-24974.2, 1042.0)	0.0714	-12539.8	(-27886.4, -1102.6)	0.04
	PVO 20/10 mg chronic	-4287.6	(-17212.9, 8637.6)	0.5156	-4971.0	(-19709.6, 9053.7)	0.49
	PVO 10/5 mg	-7615.9	(-17596.7, 2364.9)	0.1348	-8016.9	(-19743.7, 1091.6)	0.10
	Flare-up location: hip/shoulder/knee (yes vs. no)	11919.0	(4059.0, 19778.9)	0.0030	11121.0	(4436.4, 19686.6)	0.01
	Steroid use flare-up (yes vs. no)	6405.6	(-257.5, 13068.8)	0.0595	5207.9	(-731.9, 13220.2)	0.09
	Sex (male vs. female)	-5535.1	(-14455.0, 3384.7)	0.2239	-4959.5	(-14850.3, 3839.3)	0.30
	Age (years) at flare-up Day 1	-449.5	(-779.8, -119.1)	0.0077	-405.6	(-800.7, -123.5)	0.01
No.4	PVO 20/10 mg combined	-6732.4	(-18616.4, 5151.5)	0.2668	-7354.4	(-21501.0, 4206.5)	0.23
	PVO 10/5 mg	-8118.3	(-18200.7, 1964.0)	0.1145	-8335.1	(-20197.9, 839.9)	0.08
	Flare-up location: hip/shoulder/knee (Yes vs. No)	11606.4	(3885.7, 19327.0)	0.0032	10770.0	(4101.5, 19182.7)	0.01
	Steroid use flare-up (Yes vs. No)	6825.4	(482.5, 13168.3)	0.0349	5527.3	(204.0, 12853.3)	0.05
	Sex (male vs. female)	-6179.4	(-15042.5, 2683.6)	0.1718	-5576.5	(-15309.3, 2935.9)	0.21
	Age (years) at flare-up Day 1	-365.7	(-646.2, -85.2)	0.0106	-324.3	(-662.9, -83.4)	0.02

Source:　Module 5.3.5.3 ISE2 Table 14.2.12.1.
Note: The bootstrap iteration performed 10000 times.
Note: Estimates for PVO effects are relative to placebo/untreated.
BCa=bias-corrected and accelerated; CI=confidence interval; GEE=generalized estimating equation; HO=heterotopic ossification; IF-FAS=Imaged Flare-up Full Analysis Set; PVO=palovarotene.

以下の結果は、4.2.5.2 項で考察したモデル 3 及び 4 を指す。

予定される治療対象集団では、新規 HO 容積は、20/10 mg フレアアップ時投与群（3,262 mm^3）ではプラセボ／未投与群（11,712 mm^3）と比較して約 72%減少しており、治療効果が強力であることが示された（図 2.5-10）。この差について、共変量としてフレアアップ部位（股関節／膝関節／肩関節又は他の部位）による調整をし、BCa ブートストラップ法による分散分析の結果、p 値 0.04 が得られた（表 2.5-10、モデル 3）。以上の結果は、連続投与に忍容性がない被験者に 20/10 mg フレアアップ時投与することを支持している。添付文書（案）に提示するプラセボ／未投与群及び 20/10 mg フレアアップ時投与群の結果を（図 2.5-11）に示す。

図 2.5-11　予定される治療対象集団において、パロバロテン群及びプラセボ／未投与群の Week 12 のフレアアップにおける新規 HO 容積の平均値：対照群と 20/10 mg フレアアップ時投与群の比較（IF-FAS）



Source: Module 5.3.5.3 ISE2 Table 14.2.11.2.1.
Numbers in parentheses are the number of flare-ups.
HO=heterotopic ossification; IF-FAS=Imaged Flare-up Full Analysis Set; SE=standard error.

同様の結果が、10/5 mg フレアアップ時投与群（2,807 mm³）及び連続投与／フレアアップ時投与群（5,624 mm³）でも得られており、プラセボ／未投与群と比較して、新規 HO 容積がそれぞれ 76%（p 値= 0.10）及び 58%（p 値= 0.49）減少した。20/10 mg フレアアップ時投与併合群（4,921 mm³）では、プラセボ／未投与群と比較して、新規 HO は 58%減少した（p 値=0.23）（図 2.5-10 及び表 2.5-10、モデル 4）。

全体集団において、第 2 相試験から、プラセボ／未投与群のフレアアップ 47 件（10,780 mm³）と比較して 20/10 mg フレアアップ時投与群のフレアアップ 15 件（3,045 mm³）では新規 HO 容積が 72%減少したことが示された（p 値 ＝0.02）。

4.3　有効性の考察及び結論

申請する連続投与／フレアアップ時投与は、PVO-1A-301 試験の結果に基づいている。PVO-1A-301 試験では、全体集団において、連続投与／フレアアップ時投与により NHS の未投与群と比較してパロバロテン群の年換算新規 HO 容積が減少した。全体集団における年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群（9,427 mm³）で未投与群（23,720 mm³）より 60%低かった。wLME モデルでは、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

9,367 mm^3 及び未投与群で 20,273 mm^3 であった（54%減少、名目上の p 値= 0.0392）。（Module 2.7.3 Section 2.4.7.2）

予定される治療対象集団（8/10 歳以上）のデータは全体集団と同じであり、臨床的に意義があり、パロバロテン群の年換算新規 HO 容積の平均値（11,419 mm^3）は未投与群（25,796 mm^3）より 56%低かった。wLME モデルにおいて、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 11,033 mm^3 及び未投与群で 21,476 mm^3 であった（49%減少、名目上の p 値= 0.1124）。さらに、長期有効性解析により、中断前投与期間と中断後投与（再開）期間の両期間におけるパロバロテンのベネフィットが裏付けられた。最後の被験者の最終来院日までの全 ITT 投与期間の全体集団の全てのデータセットを用いた解析では、投与中断があっても、未投与群と比較してパロバロテン群では年換算新規 HO 容積が複数のモデルを通じて一貫して減少することが示された（4.2.2.3 項）。

wLME を用いた第 2 相 PVO-1A-202 試験のパート B 及び C における年換算新規 HO 容積は、新規 HO 容積のばらつきが大きかったため、中断前投与期間、中断後投与（再開）期間、全 ITT 投与期間の各期間で統計学的に有意な治療効果を示さなかった。NHS から PVO-1A-202 試験に移行し、NHS、PVO-1A-202 試験のパート B 及び PVO-1A-202 試験のパート C の全 3 試験で HO データが得られた被験者 6 例では、年換算新規 HO 容積の平均値は、NHS と比較して PVO-1A-202 試験のパート B 及び PVO-1A-202 試験のパート C でそれぞれ 73%及び 78%低かった。この 6 例では、PVO-1A-202 試験参加中の年換算新規 HO 容積は、NHS 全体集団と同程度であったが、これら 6 例自身の未投与時の年換算新規 HO 容積と比較すると、PVO-1A-301 試験で観察された治療効果と一致する減少が認められた。

PVO-1A-202 試験パート C + PVO-1A-301 試験の併合データでも、全 ITT 投与期間、中断前投与期間、中断後投与（再開）期間の各期間において、NHS の未投与群と比較してパロバロテン群で年換算新規 HO 容積の減少が認められた。被験者がパロバロテン投与を受けなかった投与終了後期間及び中断期間中における年換算新規 HO 容積の平均値は、予想通り、パロバロテン投与を受けた場合と比較して高かった。

CAJIS も FOP-PFQ も、未投与群の身体機能の障害を示すのに 2 年間という期間では感度が不十分であった。したがって、パロバロテン投与により新規 HO 容積が約 60%減少したことが、未投与群と比較して長期的な身体機能の維持につながるかどうかを 2 年間で明確に判断することはできない（4.2.2.4.5 項）。しかし、HO は累積的かつ不可逆的であり、総 HO 容積と CAJIS/FOP-PFQ との間に期間を通じて相関が認められていることから、年換算新規 HO 容積を期間を通じて最小限に抑えることで、より長期間身体機能が維持されると考えられる。

PVO-1A-301 試験では、年換算新規 HO 容積は、最も低年齢の層で最も減少したが、年齢層間の結果に大きな差はなかった（4.2.2.5 項）。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。

一部の患者では HO 形成が極めて大きくなる可能性があることを理解したうえで、平方根変換及び負の値を含めずに外れ値解析を実施したところ、観察された有効性は、年換算新規 HO 容積が非常に大きかった少数の被験者の年換算新規 HO 容積だけに依存しないことが示された。しかし、Month 12 及び最終評価時点では、壊滅的な新規 HO の全てのカテゴリ（10 万 mm^3 超、5 万

mm^3 超及び 3 万 mm^3 超）で、試験対象集団における壊滅的な新規 HO が形成された被験者の割合は、パロバロテン群で未投与群よりも低かったことも明らかになっている。また、これらの被験者における新規 HO 容積の平均値は、新規 HO が 10 万 mm^3 超のカテゴリ（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 容積が大きかった）を除き、いずれのカテゴリでも未投与群よりパロバロテン群で一貫して低かった。（4.2.2.4.2 項）

全体集団において、NHS と PVO-1A-301 試験の両試験に参加した被験者では、PVO-1A-301 試験の連続投与／フレアアップ時投与時の年換算新規 HO 容積は、NHS の未投与時と比較して 54%少なかった。wLME 解析では、年換算新規 HO 容積は、パロバロテン投与時で未投与時と比較して 52%減少した（wLME 解析の名目上の p 値= 0.0634）。本結果は、全体集団においてパロバロテン投与群で未投与群と比較して年換算新規 HO 容積が 60%減少したことと一致している。被験者自身が対照となるこのペア解析により、FOP の被験者におけるパロバロテンのベネフィットを示すさらなるエビデンスが得られ、観察された有効性が PVO-1A-301 試験と 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。（4.2.2.4.3 項）

連続投与／フレアアップ時投与における連続投与は、フレアアップを報告しなかった全体集団における年換算新規 HO 容積を、パロバロテン群（パロバロテンの連続投与のみを受けた被験者、N=33）と未投与群（N=44）で比較した解析結果に基づき設定した。本集団の年換算新規 HO 容積の平均値は、未投与群（6,150 mm^3）と比較してパロバロテン群（3,183 mm^3）で 48%少なかった。wLME 解析で共変量を検討したところ、パロバロテン群では、未投与群と比較して、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。本解析は被験者のフレアアップの自己報告に基づいているが、これらのデータから、新規 HO を抑制／最小化するうえでパロバロテン 5 mg/日の連続投与は臨床的に有用であることが示された。（4.2.2.4.4 項）

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は、全体集団でフレアアップを報告した被験者における年換算新規 HO 容積を、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）と未投与群（N=46）で比較した解析結果に基づき設定した。本集団において、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したパロバロテン群では、未投与群と比較して、モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値は 72%減少した。（4.2.2.4.4 項）

フレアアップ時投与を検討した第 2 相試験において、予定される治療対象集団では、PVO-1A-202 試験パート B の 20/10 mg フレアアップ時投与群のフレアアップ 14 件の新規 HO 容積（3,262 mm^3）は、NHS 及び PVO-1A-201 試験を併合したプラセボ／未投与群のフレアアップ 43 件の新規 HO 容積（11,712 mm^3）と比較して臨床的に意義がある、統計的に有意な 72%の減少を示した（p 値=0.04）。先行して 5 mg の連続投与を受けていたかどうかにかかわらず、PVO-1A-202 試験パート B で 20/10 mg フレアアップ時投与したフレアアップを全て併合すると、プラセボ／未投与群のフレアアップと比較して新規 HO 容積が 58%減少した（フレアアップ 47 件で 4,921 mm^3、p 値 0.23）。フレアアップ時投与を製造販売承認申請する上で第 2 相試験の結果で十分であるとみなしていたが、その一方で第 3 相試験にて連続投与／フレアアップ時投与のデータを収集中であった。（4.2.5.4 項）

全体として有効性の結果はパロバロテンを用いた FOP の治療を支持している。なお、日本人被験者は少数であり、結果の解釈は困難であるものの、全体集団と同程度の有効性が示唆されている。パロバロテンの推奨用法・用量は、最終的な目標である可動性の維持において最大の治療ベネフィットをもたらすことを目的としたものであり、第 3 相試験で実施した連続投与／フレアアップ時投与である。パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与から得られた結果から、連続投与に忍容性がない患者に医師が適切と判断する場合、別の投与選択肢としてフレアアップ時投与するのは妥当である。FOP が進行性であることを考慮すると、小児患者が治療から最大のベネフィットを得ながら、FOP を有する個々の患者において何であれ残存する機能を全て維持することは、患者の人生を変える可能性がある。

5　安全性の概括評価

パロバロテンの安全性を、非臨床及び臨床試験で広範に検討した。単回及び反復投与（亜慢性及び慢性）試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、幼若動物毒性試験、光毒性試験を含む非臨床試験を実施した。また、健康成人並びに FOP、MO 及び COPD の被験者での臨床試験を実施し、安全性データを得た。5.1 項～5.6 項では、本文書に含まれる有効性データと整合させるため、最初のデータカットオフである 2020 年 2 月 28 日に基づいた記載とした。20■ 年 ■ 月 ■ 日（PVO-1A-301 試験）及び 20■ 年 ■ 月 ■ 日（PVO-1A-202 試験）をデータカットオフとして更新した安全性報告書を作成し、それらには両試験の最後の被験者の最終来院を含む（Module 5.3.5.3 Safety Update Report）。結論を 5.8 項に示す。

5.1　安全性評価を裏付ける非臨床試験（Module 2.6.6）

パロバロテンの毒性は、単回及び反復投与（亜慢性及び慢性）、生殖発生毒性、遺伝毒性及び光毒性試験を含む非臨床試験で広範に特徴づけられている。また、パロバロテンの 4 つの代謝物の毒性試験も実施した。幼若動物試験として、幼若ラットの 3 週間用量設定試験及び医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適用 6 週間試験を実施した。非臨床試験で認められた主な所見を以下に示す。非臨床試験の結果の完全な概要は Module 2.6.6 に示す。

5.1.1　骨格への影響

骨格への影響は、幼若ラット及び成熟ラットで認められ、軟骨形成の阻害及びそれによる骨形成阻害というパロバロテンの意図した薬理作用を反映していた。骨格への影響を以下に要約する。

骨格成長期間を通じて（3～9 週齢）パロバロテンを連日投与した幼若ラットでは、試験した最高用量及び次に高い用量で骨のサイズ、形状、質量及び／又は密度並びに成長全般への影響が認められた。骨端成長板では、軟骨の肥大／成熟帯の拡大（ときに軟骨形成不全を伴う）による肥厚、菲薄化又は部分的／完全閉鎖のいずれかが認められた。幼若期を過ぎると骨端成長板が活性を示さない種（ウサギ及びイヌ）の成熟動物では（Kilborn 2002）、骨格への影響は認められなかった。

大腿骨近位部では、骨端成長板の菲薄化／閉鎖によって大腿骨頭の変形が認められた。最高用量群では大腿骨頭の虚血性骨壊死（AVN）が観察され、この領域に特有の解剖学的な血管形態との関連性が高いと考えられた。本所見は少数のラットでは骨梁の微小骨折を伴った。高用量群の雌 2 例には脛骨骨折も認められた。これらの骨格系に対する影響は、0.5 mg/kg/日投与では投与終了後に回復性が示されたが、1.2 mg/kg/日投与では回復しなかった。

成熟ラットでは、骨格への影響として、生涯を通じて活性が維持されている骨端成長板（Roach 2003）の軟骨形成不全が認められた。軟骨形成不全は、最高用量（5 mg/kg/日）の投与では一部のラットに長管骨骨端成長板付近の骨折を伴って認められたが、1 mg/kg/日以下の投与では骨折は認められなかった。軟骨形成不全の発現頻度及び重症度は、用量依存的に上昇する傾

向があったが、投与期間に伴って上昇する傾向はなかった。ラットでは、他の RAR アゴニストでも同様の変化が文献に報告されている（De Luca 2000）。軟骨形成不全は休薬により完全には回復しなかったが、発生頻度及び重症度は低下し、部分的な回復が示された。

1 mg/kg/日以上を投与した全てのラットでの主に大腿骨遠位及び脛骨近位における軟骨形成不全は、1 mg/kg/日投与で軽微から中等度、5 mg/kg/日投与で重度であった。5 mg/kg/日投与では、軟骨形成不全は骨の脆弱化／骨折と関連していた。また、0.2 mg/kg/日投与でもラット 20 例中 1 例に軽微な軟骨形成不全が認められた。5 mg/kg/日群の雄 1 例は、パロバロテン投与による軟骨形成不全に関連した右後肢の骨折が認められ、瀕死状態となったため Week 4 に安楽死させた。

発育に対する影響を評価するため、幼若ラットにパロバロテンを連日経口投与する試験を実施した。これらの試験では、投与開始時に 1 週齢の若齢ラットにパロバロテンを投与した。開発の観点から、これは正期産児又はその直前のヒトの胎児に相当する（Buelke-Sam 2003）。したがって、幼若ラットを用いた試験は、パロバロテンを服用した女性から授乳された乳児の発育に及ぼす影響のリスク評価において使用可能と考えられる。当該試験では、胸腔並びに大腿骨及び脛骨／腓骨における骨格に対する有害作用として、骨の長さ及び幅の減少、形状異常並びに具体的には、大腿骨遠位及び脛骨近位骨端の骨量減少が認められた。

5.1.2　催奇形性

他のレチノイドと同様に、パロバロテンは妊娠中の女性患者に投与した場合、胚又は胎児の発生に有害な影響を及ぼす可能性がある。妊娠ラットを用いた 2 つの試験において、器官形成期にパロバロテンを投与すると、レチノイドに典型的な胎児奇形（口蓋裂、頭蓋骨の形態異常、骨の短縮／延長など）が観察されている。これらの影響に関連して、高用量群では、胎児の生存率が低下した。母動物及び胚・胎児毒性の無毒性量（NOAEL）は 0.01 mg/kg/日であり、NOAEL における C_{max} は 0.721 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ は 8.65 ng·h/mL であった。

5.2　安全性の評価を裏付ける臨床試験（Module 2.7.4 Sections 1.1, 1.2, 2.1 and 2.5.1）

今回申請する適応症でのパロバロテンの安全性プロファイルは、連続投与及び／又はフレアアップ時投与を受けた FOP の被験者 139 例の評価に基づいている。安全性データは、FOP の最大の解析対象集団（FOP-FAS）から構成し、FOP-FAS を試験登録時の年齢で層別化及び解析し、女性は 8 歳以上、男性は 10 歳以上（8/10 歳以上）の予定される治療対象集団、小児集団 2 集団（8/10 歳以上 18 歳未満の予定される治療対象集団及び 8/10 歳未満の非対象集団）、並びに成人集団（18 歳以上）を設定した。骨に対する安全性に関しては、平均的な思春期前及び思春期早期～中期を代表する 8/10 歳以上 14 歳未満の追加の年齢群を設定した。年齢群の割付けは固定し、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）及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象に関する年齢の割付けは最初の試験登録時の年齢で算出した。

臨床試験の安全性評価項目（被験者の内訳、既往歴、有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象、並びに臨床検査及びバイタルサインパラメータ）は、試験デザイン及び集団の類似性に基づき統合した。そのため、FOP-FAS には、PVO-1A-201 試験、PVO-1A-202 試験、PVO-1A-203 試験、PVO-1A-301 試験、非介入の NHS に登録されるか、又はそれらの試験で治験薬を投与した全被験者を統合した。全ての最大の解析対象集団及びそれぞれの統合試験を、Module 2.7.4 表 2.7.4-3 に要約する。

FOP-FAS で投与した被験者の有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象並びに他の安全性評価項目を、3 投与期間で比較した。1 つめは、フレアアップ時投与期間で、事象の発現日はパロバロテンのフレアアップ時投与（5/2.5 mg、10/5 mg、20/10 mg、フレアアップ時投与延長も含む）期間中であった。2 つめは、連続投与期間で、事象の発現日は連続投与（パロバロテン 5 mg/日）中であり、被験者にパロバロテンのフレアアップ時投与をした日は除外した。3 つめは、非投与期間で、事象の発現日は連続投与期間又はフレアアップ時投与期間のいずれにも該当しなかった。有害事象とは、治験薬の初回投与から最終投与 7 日後までに発現又は悪化した有害事象とした。

FOP でのほとんどの介入試験は非盲検であったため、プラセボ／未投与群を対照とした。この併合群は、NHS の未投与被験者、パルバロテン 10/5 mg フレアアップ時投与をしなかった PVO-1A-202 パート A 試験の被験者、及び PVO-1A-201 試験のプラセボ投与被験者で構成した。NHS ではパロバロテンの介入試験と同様の有害事象評価を実施しなかった。代わりに、FOP で頻度の高い事象の電子メニューリストを用い、36 ヵ月間の追跡調査期間中にベースライン後の医学的事象を収集した。その結果、プラセボ／未投与群は、有害事象に関して比較可能な被験者数が少なく、限界があった（20 例、PVO-1A-201 試験のプラセボ投与被験者 10 例を含む）。8/10 歳以上のパロバロテン群とプラセボ／未投与群でのパロバロテン投与の影響による有害事象の比較は、各群で試験参加期間の週数の平均値が完全に異なるため（それぞれ約 192 週間及び約 12 週間）、その実用性が限定的であった。

FOP における予定される効能又は効果に関する安全性プロファイルは、健康成人及び COPD を対象とした試験から得られた統合安全性データによっても裏付けられている。MO の被験者での安全性データも評価したが、当該被験者集団における安全性データに寄与した試験は 1 試験のみであったため（PVO-2A-201, Appendix 2）、統合しなかった。健康成人の最大の解析対象集団（HV-FAS）、慢性閉塞性肺疾患の最大の解析対象集団（COPD-FAS）、多発性骨軟骨腫の最大の解析対象集団（MO-FAS）の対象試験にはプラセボ対照試験が含まれていたため、パロバロテンの各用量群とプラセボ群の比較を行った。これらの解析対象集団に含まれる臨床試験を統合概括安全性情報（ISS）及び Module 2.7.4 に要約する。

FOP の臨床開発プログラムで骨の安全性モニタリングを実施し、骨端線が開いている小児被験者（18 歳未満）の骨端線において、パロバロテンの投与に伴う潜在的な筋骨格系への影響の有無を評価した。このプログラムには、身長及び膝高の評価、骨端異常の有無及び骨格成熟度を評価するために定期的に実施する手／手関節及び膝関節の X 線画像評価、並びに脛骨長及び大腿骨長の測定を含む全ての WBCT スキャンでの両側の手／手関節及び膝関節の骨端線の安全性データの読影が含まれていた。全ての被験者を対象に、WBCT スキャンにおける両側大腿骨頭の

AVN の有無も評価した。骨の安全性評価については、FOP 及び MO の骨の安全性管理計画（BSMP）に概説する。BSMP 及び骨の安全性評価の概要については、Module 2.7.4 Section 1.1.2.2 及び Module 2.7.4 Section 2.5.1 に示す。

FOP-FAS における骨の安全性については、予定される治療対象集団及び非対象小児集団の年齢階層に基づき、FOP-FAS の 3 種類の小児年齢カテゴリ、すなわち、1）平均的な思春期前の年齢である 8/10 歳未満カテゴリ（非対象小児集団）、2）平均的な思春期前及び思春期早期～中期段階である 8/10 歳以上 14 歳未満のカテゴリ（予定される治療対象集団の 8/10 歳以上 14 歳未満の被験者）、並びに 3）平均的な思春期後期の年齢である 14 歳以上 18 歳未満のカテゴリ（予定される治療対象集団の 14 歳以上 18 歳未満の被験者）を解析した。なお、FOP を対象とするパロバロテンの臨床試験のいずれにおいても、思春期段階（Tanner の段階分類）は評価しなかった。正確には、年齢カテゴリを用い、連続する思春期全体における同等の段階での成長度を比較した。

FOP-FAS 及び MO-FAS に関する追加の安全性評価には、8 歳以上の被験者を対象としたコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）を含めた。

5.3　予定される治療対象集団における治験薬が投与された症例数、期間及び用量（Module 2.7.4 Section 1.2）

データカットオフの 2020 年 2 月 28 日の時点で、FOP-FAS の 219 例中 164 例（74.9%）が治験薬を 1 回以上投与している。FOP-FAS 8/10 歳以上の集団のパロバロテンの曝露状況を Module 2.7.4 に示す。

8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者の連続投与期間の平均値は 72.6 週間（範囲：1～174 週間）で、累積投与量の平均値は 2,371 mg であった。フレアアップ時投与期間の平均値は、フレアアップ時投与レジメンがパロバロテン 5/2.5 mg 群では 5.9 週間、10/5 mg 群では 11.0 週間、20/10 mg 群では 33.2 週間と、次第に延長した。これらの差は、試験間の差及び試験のアダプティブデザインに起因する可能性が高かった。フレアアップ時投与期間中の対応する総投与量の平均値は、フレアアップ時投与レジメンが 5/2.5 mg 群では 123 mg、10/5 mg 群では 482 mg であった。フレアアップ時投与 20/10 mg 群の総投与量の平均値は 2,833 mg であった。

他の解析対象集団の被験者のパロバロテン投与期間の平均値は、FOP-FAS の 8/10 歳以上の集団の連続投与期間の平均値と同程度であった。COPD-FAS では、被験者 482 例に対するパロバロテン 5.0 mg/日投与の投与期間の平均値は 484 日間（約 69 週間）、最長 769 日間（約 110 週間）であった。MO-FAS では、パロバロテン 5.0 mg/日投与の投与期間の平均値は短く、小児被験者 65 例（14 歳未満の被験者）での投与期間の平均値は 226 日間（約 32 週間）、最長 595 日間（約 85 週間）であった。

5.4　有害事象の概要（Module 2.7.4 Section 2）

解析対象集団全体で有害事象を包括的に評価した結果、骨格が未成熟な FOP の被験者に認められた PPC の発現割合を除き、パロバロテンの有害事象は他のレチノイドの全身投与で報告さ

れている、確立された事象と差がないことが示された。パロバロテン群の被験者の 30%以上で報告された特に頻度の高い有害事象は皮膚粘膜の事象であり、解析対象集団間で一貫していた。特に頻度の高い治験薬と関連がある有害事象も、皮膚粘膜の事象であった。また、FOP-FAS の呼吸器に対する作用及び筋骨格系の事象、COPD-FAS の呼吸器に対する作用といった、原疾患の進行による疾患負荷に伴うと考えられる事象が認められたが、治験薬と関連があると評価された発現割合は低かった。

非臨床及び臨床的エビデンス並びにレチノイドの全身投与の既知のクラスエフェクトに基づき、追加の安全性評価を策定した（Aryal 2017）。これらのリスクの発現割合及び性質を特定し、さらに特徴を明らかにするため、医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）、器官別大分類（SOC）、高位グループ語（HLGT）の検索のいずれか又は全てを用いて追加の安全性評価を実施した。これらの追加の安全性評価は、皮膚粘膜に対する作用（皮膚感染、軟部組織感染など）、筋骨格系に対する作用（成長途上の小児における長管骨の成長阻害を含む PPC、過骨症、関節炎、ミオパチー、筋肉痛／関節痛、骨密度の低下、骨粗鬆症、骨折、骨損傷、関節損傷、骨壊死/AVN など）、ホルモンに対する作用（甲状腺機能低下症、糖尿病）、消化器に対する作用（膵炎、肝胆道系障害、炎症性腸疾患再燃）、肝酵素（AST、ALT）及び／又はビリルビンの上昇、リパーゼ又はアミラーゼの上昇、血液に対する作用、脂質異常／血清脂質上昇（高コレステロール血症、高トリグリセリド血症）、血管浮腫、分化症候群（又はレチノイン酸症候群）などのアレルギー反応、精神神経系に対する作用（痙攣／発作、頭痛、良性頭蓋内圧亢進／偽性脳腫瘍、うつ病、自殺念慮）、精神障害（自殺など）、呼吸器に対する作用、聴力障害、眼障害（夜間視力低下、持続性のドライアイ）、免疫抑制、がん原性、心臓に対する作用（トルサード・ド・ポアント/QT 間隔延長、伝導障害など）並びに催奇形性及び妊娠転帰について実施した。解析対象集団全体の有害事象及びこれらの追加の安全性評価の詳細な考察を Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety 及び Module 2.7.4 Section 2.6 に示す。

FOP-FAS の 8/10 歳以上の集団（予定される治療対象集団）の有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象の概要を表 2.5-11 に示す。

表 2.5-11　有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象の概要（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS）

		PVO Treatment Period				
Parameter	**Placebo/ Untreated (N=20)**	**Chronic 5 mg (N=130)**	**Flare-up 5/2.5 mg (N=7)**	**Flare-up 10/5 mg (N=25)**	**Flare-up 20/10 mg (N=100)**	**PVO Total (N=139)**
Any TEAE[1]	19 (95.0)	126 (96.9)	7 (100)	25 (100)	95 (95.0)	139 (100)
Treatment-related TEAEs[2]	10 (50.0)	121 (93.1)	7 (100)	24 (96.0)	93 (93.0)	137 (98.6)
Severity of TEAEs						
Mild	10 (50.0)	53 (40.8)	5 (71.4)	14 (56.0)	29 (29.0)	34 (24.5)
Moderate	7 (35.0)	53 (40.8)	2 (28.6)	11 (44.0)	48 (48.0)	75 (54.0)
Severe	2 (10.0)	20 (15.4)	0	0	18 (18.0)	30 (21.6)
Treatment-emergent SAEs	5 (25.0)	21 (16.2)	0	2 (8.0)	20 (20.0)	37 (26.6)
Treatment-related SAEs[2]	0	8 (6.2)	0	1 (4.0)	11 (11.0)	19 (13.7)

Parameter	Placebo/ Untreated (N=20)	PVO Treatment Period: Chronic 5 mg (N=130)	Flare-up 5/2.5 mg (N=7)	Flare-up 10/5 mg (N=25)	Flare-up 20/10 mg (N=100)	PVO Total (N=139)
TEAEs leading to dose modification	0	10 (7.7)	0	0	41 (41.0)	46 (33.1)
TEAEs leading to dose interruption	1 (5.0)	18 (13.8)	0	1 (4.0)	19 (19.0)	33 (23.7)
TEAEs leading to study drug discontinuation	0	5 (3.8)	0	0	5 (5.0)	10 (7.2)
TEAEs leading to study discontinuation	0	3 (2.3)	0	0	1 (1.0)	4 (2.9)
Deaths	0	0	0	0	0	0
Any post-treatment AE[3]	8 (40.0)	14 (10.8)	6 (85.7)	19 (76.0)	10 (10.0)	44 (31.7)
Treatment-related AEs[2]	2 (10.0)	3 (2.3)	3 (42.9)	7 (28.0)	5 (5.0)	17 (12.2)
Severe post-treatment AEs	1 (5.0)	1 (0.8)	0	1 (4.0)	2 (2.0)	4 (2.9)
Post-treatment SAEs	1 (5.0)	1 (0.8)	1 (14.3)	2 (8.0)	3 (3.0)	7 (5.0)
Treatment-related SAEs[2]	0	1 (0.8)	0	1 (4.0)	1 (1.0)	3 (2.2)
Post-treatment deaths	0	0	0	0	0	0

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.1.1 FOP and Table 14.1.8.1.2 FOP.
[1] TEAEs are AEs with onset dates on or after the first dose date of study drug and on or before the last dose date of study drug + 7 days.
[2] Treatment related includes possibly, probably, or definitely related to palovarotene based on Investigator-reported causality.
[3] Post-treatment AEs have a start date after last dose date + 7 days.
TEAEs were coded to the MedDRA coding dictionary, Version 21.0.
Adverse events in untreated subjects in Study PVO-1A-202/Part A were also classified as treatment emergent.
Subjects may appear multiple times within and across dose group column(s), as they may have participated in multiple studies/periods.
The placebo/untreated group includes subjects from Studies PVO-1A-201 and PVO-1A-202/Part A.
AE=adverse event; FAS=full analysis set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; MedDRA= Medical Dictionary for Regulatory Activities; PVO=palovarotene; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event.

8/10 歳以上のパロバロテン群では、大半の有害事象の重症度が軽度［25%（139 例中 34 例）］又は中等度［54%（75 例）］であった。被験者の 22%（30 例）に重度の有害事象が報告された。しかし、重度の各事象の発現割合は低かった。特に頻度の高い重度の有害事象はパロバロテン群で 3 例（2.2%）以下であり、このような有害事象には、皮膚乾燥［2.2%（3 例）］、紅斑、蜂巣炎、関節痛、PPC、及び顔面骨骨折［各 1.4%（2 例）］があった。

パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与期間中に発現し、用量調整（減量）に至った有害事象（主に皮膚粘膜の事象）が生じた被験者の発現割合は、連続投与期間よりも高かった［それぞれ 41.0%（100 例中 41 例）、7.7%（130 例中 10 例）］。パロバロテンの投与が皮膚粘膜の事象の発現割合に影響することが示唆されるため、皮膚粘膜の事象は、パロバロテンの継続的使用のための用量調整（減量）指導に従って管理する。

8/10 歳以上のパロバロテン群では被験者の 7%（10 例）が有害事象により治験薬の投与を中止した。ほとんどの中止例は、皮膚及び軟部組織感染（皮膚乾燥、蜂巣炎、爪囲炎などの局所感染）などの皮膚粘膜の有害事象が原因であった。FOP 対象集団で治験薬の投与中止に至ったその他の有害事象は、いずれも各 1 例のみ発現した事象であった。

重篤な有害事象及び治験薬と関連がある重篤な有害事象の発現割合は、パロバロテンの連続投与期間中と 20/10 mg フレアアップ要時期間中の間で同程度であった。

5.4.1　頻度の高い有害事象（Module 2.7.4 Section 2.2）

SOC 別の有害事象の発現割合は、プラセボ／未投与群［95%（20 例中 19 例）］と比較して 8/10 歳以上のパロバロテン群［100%（139 例中 139 例）］の方が高かった。パロバロテン群の被験者の 1/3 以上に報告された、特に頻度の高い有害事象は皮膚粘膜の事象で、内訳は皮膚乾燥［78.4%（139 例中 109 例）］、口唇乾燥［56.1%（78 例）］、脱毛症［41.7%（58 例）］、そう痒症［40.3%（56 例）］、紅斑［33.8%（47 例）］であり、ほとんどの事象が治験薬と関連があると判断された。パロバロテン投与被験者の 1/3 以上に報告された、その他の主な有害事象は関節痛［43.9%（61 例）］及び四肢痛［37.4%（52 例）］であったが、治験薬と関連があると評価された発現割合は低かった。全体的に、頻度の高い有害事象の発現割合は、連続投与期間とフレアアップ時投与期間で顕著な差は認められなかった。しかし、脱毛症、皮膚剥脱（皮膚のはがれ）、そう痒症／全身性そう痒症などの皮膚粘膜の事象の一部は、パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与の方が連続投与よりも発現割合が高く［それぞれ 30.0%（100 例中 30 例）及び 23.8%（130 例中 31 例）、29.0%（29 例）及び 15.4%（20 例）、31.0%（31 例）及び 21.5%（28 例）/30.9%（43 例）及び 16.2%（21 例）］、フレアアップ時投与レジメンの増量に伴い、これらの事象の発現割合が上昇した。

5.4.2　重篤な有害事象及び死亡（Module 2.7.4 Sections 2.3, 2.4, 2.5）

FOP-FAS を対象としたパロバロテンの臨床試験（30 日間の投与後期間を含む）中に死亡は報告されなかった。NHS における進行 FOP の未投与成人女性が心停止により死亡した。2 例目の死亡例は、FOP の合併症による拘束性肺疾患による死亡であった。この症例は PVO-1A-301 試験でパロバロテン投与中止の 2.5 ヵ月後に死亡し、治験責任医師によりパロバロテンと関連なしと判定されたものであり、最新の重篤な有害事象として記録された。

FOP-FAS の 8/10 歳以上の集団での重篤な有害事象の要約を Module 2.7.4 Section 2.4 に示す。これにはデータカットオフである 2020 年 2 月 28 日までの重篤な有害事象が含まれている。8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者の 26.6%（139 例中 37 例）に重篤な有害事象が認められた。最終投与後 7 日を超えて認められた重篤な有害事象は、8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者の 5%（7 例）に報告された。

重篤な有害事象は、プラセボ／未投与被験者の 25.0%（20 例中 5 例）及び非投与期間中の FOP-FAS の 8/10 歳以上の被験者集団の 11.1%（54 例中 6 例）に認められた。8/10 歳以上のパロバロテン群では、重篤な有害事象の発現割合は、連続投与期間と 20/10 mg フレアアップ時投与期間で同程度であった［それぞれ 16.2%（130 例中 21 例）及び 20.0%（100 例中 20 例）］。特に頻度の高い重篤な有害事象は、PPC［5.0%（7 例）］、状態悪化［3.6%（5 例）］、肺炎及び関節痛［各 2.2%（3 例）］、四肢痛、腹痛、埋伏歯、蜂巣炎、局所腫脹、失神、呼吸窮迫［各 1.4%（2

例)］であった。全体的に、8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者の 13.7%（19 例）に、治験責任医師によりパロバロテンと関連があると評価された重篤な有害事象が発現した。特に頻度の高い重篤な有害事象は、PPC［5.0%（7 例)］、四肢痛、状態悪化、末梢腫脹、蜂巣炎［各 1.4%（2 例)］であった。その他の事象は全て各 1 例（0.7%）に認められた。

重篤な有害事象の PPC は、治療下及び最終投与後 7 日を超えた後の両方に発現した。全体として、PPC は 18 歳未満の被験者の 24%（102 例中 24 例）で確認され、低年齢の被験者［8/10 歳未満：25 例中 14 例（56%)］の方が高年齢の被験者［8/10 歳以上 18 歳未満：77 例中 10 例（13%)、8/10 歳以上 14 歳未満：42 例中 10 例（24%)］よりも頻度が高かった。1 例で、大腿骨遠位の臨床的に意味のある骨幹端の摩耗による骨端障害の重篤な有害事象が生じた。PPC の詳細を 5.4.4.1 項に示す。

5.4.3　催奇形性（Module 2.7.4 Sections 2.6.3 and 5.4）

催奇形性は、パロバロテンの臨床開発プログラムでの重要な特定されたリスクであり、レチノイドの全身投与の既知のクラスエフェクトである（Brecher 2003)。日本では、レチノイド全身投与薬は、添付文書で催奇形性が警告されており、妊娠又は妊娠の可能性のある女性は禁忌である旨が記載されている。

一部のレチノイド全身投与薬ではヒト母乳中に微量に排泄されることが文献で指摘されており、海外では、レチノイド全身投与薬の大半は、投与中及び投与中止後少なくとも 1 ヵ月後までは授乳禁忌であるとの注意書きがある。

全てのパロバロテンの臨床試験から妊娠中及び授乳中の女性を除外した。試験中に妊娠は発現しなかったが、それは妊娠する可能性がある女性を対象とした妊娠予防及びモニタリングの厳格な試験基準と関連している可能性がある。

FOP は疾病負荷が大きいため、生殖適応度が低下し、世界中で判明している複数世代家系は 10 未満である（Shore 2006)。

パロバロテン又はその主要代謝物がヒト乳汁中に認められるかどうかに関するデータはない。授乳中の女性はパロバロテンを使用すべきではない。患者の精液を介したパロバロテンへの胎児の潜在的曝露は胚及び胎児発生の NOAEL の 1/100 未満であることから、男性患者へのパロバロテンの投与が、妊娠中の女性パートナーの胚及び胎児の発育に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

5.4.4　骨の安全性（Module 2.7.4 Section 2.5.1）

5.4.4.1　骨端早期閉鎖の有害事象

PPC（基本語、骨端早期閉鎖）の全事象は、重篤な有害事象に分類した。2020 年 7 月 1 日の重篤な有害事象のデータカットオフ時点で、FOP-FAS でパロバロテンを投与した 18 歳未満（最初の試験登録時の年齢）の被験者 102 例中 24 例（24%）に PPC が認められた。PPC の発現割合は

小児の年齢カテゴリによって異なり、8/10 歳以上 18 歳未満で 13%（77 例中 10 例）、8/10 歳以上 14 歳未満で 24%（42 例中 10 例）、8/10 歳未満で 56%（25 例中 14 例）であった。PPC の症例は、主に被験者が連続投与とフレアアップ時投与の両方に曝露したときに生じたが、5 例は連続投与のみを受けていた。

なお、PPC が認められた被験者 6 例ではベースライン時に 1 つ以上の骨端線で部分的閉鎖が認められ、その後閉鎖が進行するか、別の解剖学的部位でも認められたことから、骨端線閉鎖の生理的プロセスが既に始まっていたことが示唆された。その後の閉鎖が「早期」であるという評価は、観察された部分的閉鎖から閉鎖への進行速度又は別の関節でも認められたことと関連していたと思われる。レチノイドに関する文献（Noyes 2016）と一貫して、PPC の重篤な有害事象は 1 件を除き全て最初に膝関節に認められたことから、PPC の好発部位が下肢であることが示された。骨端線閉鎖は、対側の骨端線の評価が得られたときには左右対称性が見られた。

PPC が認められた被験者と認められなかった被験者でパロバロテンの曝露量（AUC と投与日数の積）が同程度であったことから、骨格が未成熟な被験者で閉鎖が生じるリスクがなくなるパロバロテンの曝露量の閾値を確認することはできなかった。しかし、PPC が認められた 8/10 歳未満の集団の方が PPC が認められなかった集団よりも、パロバロテンのフレアアップ時投与期間（中央値）が長く、総曝露量（mg）（中央値）が増加するという若干の傾向が認められた（それぞれ 363.5 日及び 1,877 mg、307 日及び 1,368 mg）。

5.4.4.2　　成長データ

FOP 集団では、脊椎の異常が頻繁に認められ、脊柱側弯症／脊柱後弯症の悪化により見かけの身長が減少するため、線形成長をモニタリングすることは困難である。このような限界はあるものの、第 2 相試験及び第 3 相試験のパロバロテン群のほとんどの小児被験者並びに NHS の未投与験者で、身長は概ね経時的に増加した。PVO-1A-301 試験のパロバロテン投与被験者及び未投与被験者では、8/10 歳以上 14 歳未満及び 14 歳以上 18 歳未満の被験者で身長の Z スコアが減少する顕著な傾向が認められ、脊柱変形及び／又は測定誤差に起因する可能性が高い見かけの身長の減少が認められた。さらに、PVO-1A-301 試験のパロバロテン群の低年齢の小児被験者では、未投与（NHS）被験者よりも身長の Z スコアのばらつきが大きいものの、見かけの身長の減少が認められた。

被験者を PPC 発現状況別に分類した場合も差が明らかであった。PPC が認められた一部のパロバロテン投与被験者の方が PPC が認められなかった投与被験者よりも身長の Z スコアの減少が大きかった。成長速度別に身長を解析したところ、小児年齢カテゴリ全体で、Month 12 時点の成長速度が 4 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方が年齢をマッチさせた未投与被験者よりも高かった。8/10 歳以上 14 歳未満の被験者では、成長速度が 4 cm/年未満であった被験者の割合は、PPC が認められた被験者［85.7%（7 例中 6 例）］の方が PPC が認められなかった被験者［54.2%（24 例中 13 例）］及び未投与被験者［41.2%（17 例中 7 例）］よりも高かった。8/10 歳未満の被験者では、成長速度が 4 cm/年未満の被験者は、PPC 発現状況を問わ

ず、パロバロテン投与被験者［PPC 発現あり：54.5%（11 例中 6 例）、PPC 発現なし：50.0%（4 例中 2 例）］の方が未投与（NHS）被験者［27.3%（22 例中 6 例）］よりも多かった。

これらのデータから、8/10 歳未満の被験者では、X 線画像での PPC を示す所見の有無にかかわらず、パロバロテンが成長に影響を及ぼす可能性が示唆された。8/10 歳以上 14 歳未満の被験者で成長に対する影響が最も明らかなのは PPC が認められた患者である。身長測定値の推移を評価するときは、先に考察した FOP 被験者における測定が困難であることを踏まえ、脊柱後弯症及び／又は脊柱側弯症を示す根拠の有無について脊柱の構造を慎重に評価し、その結果を検討する必要がある。

5.4.4.3　　骨密度及び脊椎骨折

ほとんどの FOP 被験者で骨格全体にかなりの HO が認められることに伴い、骨密度の標準的な評価の解釈には限界があることから、骨密度は、当初、FOP の臨床開発プログラムで評価しなかった。NHS 又は PVO-1A-301 試験の FOP 被験者の WBCT スキャンを用いた後向き解析を実施したところ、パロバロテン投与被験者の方が未投与被験者よりも脊椎骨強度、骨塩量及び骨密度の低下が大きく、脊椎骨折のリスクが高いことが明らかになった。

MO-FAS を対象とする評価では、パロバロテン群で用量依存的かつ時間依存的に骨塩量の増加量の減少傾向及び骨密度の低下傾向が示された。骨密度低値に対する臨床的懸念は骨折率の上昇であることから、注目すべきは、MO 及び FOP の両試験での骨折の有害事象の発現割合が、投与被験者と未投与被験者で同程度であり、概ね転倒などの外傷性事象に伴うものであったことである。また、脊椎圧迫骨折が認められた被験者はいなかった。なお、ベースライン時点では MO-FAS の被験者の骨密度は、非罹患対照よりも低かった。

副腎皮質ステロイドを長期的に繰り返し使用していること、並びに顎の強直及び可動性が失われることに起因する栄養障害に関する問題が全て、FOP 被験者での骨密度の低下及び骨粗鬆症の発現の一因となる可能性がある。

5.5　臨床検査値の評価（Module 2.7.4 Sections 2.6.5, 2.6.7, 3）

パロバロテンの介入試験及び NHS で、生化学検査、血液学的検査、尿検査の安全性臨床検査値を評価し、ALT、AST、総ビリルビン、トリグリセリド、総コレステロール、サイロキシン、アミラーゼ及びリパーゼの特別な解析を行った。なお、MO-FAS 及び FOP-FAS で測定した血中 ALT は骨に特異的であり、肝臓に特異的ではなかった。

全体として、未投与の NHS 被験者を含む FOP-FAS のパロバロテン投与群では、脂質検査、生化学検査、血液学的検査、尿検査の平均値又は中央値に、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。さらに、FOP-FAS（連続投与／フレアアップ時投与中）に、総コレステロール、AST 又は ALT の臨床的に意味のある可能性がある（PCS）基準に該当した被験者はおらず、Hy’s Law 症例を示唆する所見［AST 又は ALT が基準値上限（ULN）の 3 倍超かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍超］もなかった。

FOP-FAS のパロバロテン群で無症候性かつ一過性のリパーゼ上昇が認められた症例は、パロバロテンの投与を継続しても概ね回復した。このことは、SMQ でパロバロテン群のいずれにおいても膵炎の有害事象が特定されなかったことにより裏付けられた。ただし、例外としてパロバロテンとケトコナゾールとの薬物相互作用試験で HV-FAS の 2[redacted] 歳男性が膵炎を発現し、軽度の重篤な有害事象に分類された（Module 5.3.3.4 Report 1010705）。

FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者 1 例にフレアアップ時投与期間中に軽度かつ一過性の新規発現の PCS ビリルビン上昇が認められ、また、ジルベール症候群の既往歴を有する別の被験者 1 例には原疾患と一貫した軽度のビリルビン上昇が認められた。トリグリセリドの上昇はまれであった。8/10 歳以上のパロバロテン群では、ベースライン時にトリグリセリド上昇が認められた被験者 1 例で連続投与中に PCS トリグリセリド上昇が新規発現し、試験期間を通じて高値が持続した。

5.6　バイタルサイン、心電図及び身体所見（Module 2.7.4 Sections 2.6.15 and 4）

解析対象集団全体で、パロバロテン投与被験者ではバイタルサインの平均値（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数、及び体温）に、ベースラインからの一貫した変化又は臨床的に意味のある変化は認められなかった。

解析対象集団全体で、新規発現の PCS バイタルサインパラメータの発現割合はパロバロテン群と対照群で同程度であったが、例外として新規発現の PCS 心拍数低下の発現割合は、FOP-FAS ではプラセボ／未投与被験者［10.0%（80 例中 8 例）］より 8/10 歳以上のパロバロテン群［33.6%（128 例中 43 例）］の方が、並びに MO-FAS（小児集団）ではプラセボ群（62 例のうち 9.7%）よりパロバロテン群（129 例のうち 20.9%）の方が高かった。ほぼ全ての症例での新規発現の PCS 基準に適合する心拍数減少は、心拍数の低値の PCS 基準である「ベースラインから毎分 20 拍（20 bpm）以上の減少」によるものであり、「55 bpm を下回る値」によるものではなかった。実際の心拍数が正常範囲内に留まっていることから、これは臨床的に意味のある所見ではなかったことが示唆された。FOP-FAS の小児被験者（8/10 歳以上 18 歳未満）での心拍数の減少は、小児被験者の年齢が低年齢から青年期へと上がるにつれて、心拍数の正常な生理的減少が生じることが変化の一因である可能性が示唆された。

パロバロテン臨床開発プログラムでは、心臓の安全性に関して全解析対象集団及びパロバロテンの投与レジメンを通じた ECG パラメータの包括的評価を行った。ECG は中央 ECG 測定機関で電子的に測定し、盲検下で判定した。

健康成人を対象とした TQT 試験（PVO-1A-103 試験）では、パロバロテンを治療用量（20 mg/日）及び治療用量を上回る用量（50 mg/日）で投与し、QTcF に及ぼす影響を評価した。治療用量及び治療用量を上回る用量での QTcF のベースラインからの変化量の平均値について、パロバロテンとプラセボとの間に有意差は認められなかった。パロバロテンを 50 mg の用量で投与し、ベースライン後に Bazett の式で補正した QT 間隔（QTcB）が 480 ms を超えた被験者はおらず、QTcF が 450 ms を超えた被験者もいなかった。濃度-QTc 解析の結果に基づくと、観察されたパロバロテンの血漿中濃度（最大約 500 ng/mL）の範囲内では、QTcF に対する 10 ms を超える延長

作用はないと考えられる。パロバロテンは、試験に使用した用量では、TQT の ECG パラメータに臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。これらの結果は、第 2 相及び第 3 相試験で臨床的に意味のある可能性のある QTcF/QTcB 間隔の延長が認められなかった、パロバロテンを投与した FOP-FAS 被験者での潜在的 QTc 延長の追加解析によって裏付けられた。

SMQ では、解析対象集団全体で、トルサード・ド・ポアント、心室性頻脈、心室細動又は心室粗動などの催不整脈性の有害事象及び突然死は認められなかった。

FOP-FAS では、8/10 歳以上のパロバロテン 5 mg 群の被験者の 31%（114 例中 35 例）及び未投与の NHS 被験者の 40%（89 例中 36 例）にベースライン時に QRS 間隔延長が認められた。QRS 間隔延長はパロバロテン群及び未投与 NHS 群の双方で最も多かった新規発症の所見でもあった。このことは、ベースライン時及びベースライン後の ECG で認められた心室内伝導遅延及び右脚ブロックの伝導異常と一貫していた。伝導障害の SMQ では、FOP-FAS 及び MO-FAS 解析群での有害事象は認められなかった。

FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者では、臨床的に意味のあるベースライン後の心臓パラメータの変化は認められなかった。以上の結果から、パロバロテンの連続投与／フレアアップ時投与や治療用量を上回る用量でのパロバロテンの投与により、臨床的に意味のある心臓の安全性所見は生じないことが示された。

5.7　日本人集団（Module 2.7.4 Section 5.9）

日本人被験者 4 例（14 歳未満が 3 例、14 歳以上が 1 例）を PVO-1A-301 試験に登録し、計 31 件の有害事象（1 例あたり 6～9 件）が認められた。

特に頻度の高い（2 例以上の被験者に認められた）有害事象は、全身性そう痒症（4 例全例）、骨密度減少（3 例）、脱毛症、関節痛、上気道感染及び聴力低下（各 2 例）であった。

有害事象 31 件中 20 件（65%）はパロバロテンと関連がある（明らかに関連あり、おそらく関連あり、又は関連あるかもしれない）と判定された。これらの事象には全身性そう痒症、脱毛症及び関節痛が含まれており、全体集団でも特に頻度の高い有害事象であった。日本人被験者で認められた有害事象の重症度はいずれも軽度であり、大部分の事象［31 件中 23 件（74%）］はデータベースロック時点（20■ 年 ■ 月 ■ 日）で消失していた。

日本人被験者 1 例（同意取得時点で■歳未満■の女性）でパロバロテン投与後 334 日に重篤な有害事象「骨端早期閉鎖」（医師記載用語：左橈骨遠位、大腿骨遠位および脛骨近位における部分的早期骨端線閉鎖）が認められた。当該被験者は　Day 1*　に 2.5 mg/日の用量でパロバロテンの投与を開始し、治験責任医師による PPC 事象確認後、　Day 456*　にパロバロテンを中断した。骨端早期閉鎖の重症度は軽度であり、治験責任医師はパロバロテンと関連があると判断した。この重篤な有害事象の詳細な叙述は Module 5.3.5.1 pvo1a301 final csr 14.3.3 narratives.docxに示す。

結論として、日本人被験者での全体的な安全性プロファイルは全体集団と一貫していた。パロバロテンを投与した日本人被験者に死亡は認められなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換

5.8　安全性の考察及び結論

安全性プロファイルは、広範なクラスエフェクトを有する他のレチノイド全身投与薬と一貫していた。追加の安全性評価の統合解析結果から、皮膚粘膜に対する作用、筋骨格系に対する作用、並びに持続性のドライアイなどの眼障害へのパロバロテンの影響が示唆される。パロバロテンの臨床開発プログラムでは催奇形性及び妊娠転帰不良は認められなかった。

PPC はパロバロテン臨床開発プログラムでの重要な特定されたリスクであり、2020 年 7 月 1 日の重篤な有害事象のデータカットオフ時点で、FOP-FAS のうち、投与した小児被験者（18 歳未満）の 23.5%（102 例中 24 例）で報告されている。PPC の発現割合は FOP-FAS の小児年齢カテゴリを通じて変動が認められ、8/10 歳以上 18 歳未満では 13.0%（77 例中 10 例）、8/10 歳以上 14 歳未満では 23.8%（42 例中 10 例）、8/10 歳未満では 56.0%（25 例中 14 例）であった。パロバロテンの申請時の予定される効能又は効果は、成人及び小児（8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性）の FOP における HO の軽減である。HO は蓄積し、不可逆的であり、小児期から著しい障害を引き起こす。若齢時に新たな HO を抑制及び／又は最小限に抑えることで、身体機能が維持される可能性があるが、成長に影響する PPC などのレチノイドと関連するリスクと比較して検討しなければならない。このようなベネフィット／リスクを背景として、8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性の FOP 患者を予定される治療対象集団としている。

女児及び男児が成人身長（平均値）の約 80%に達する年齢は、それぞれ 8 歳及び 10 歳である。また、これらの年齢は、HO 病変が 10 歳までに頸部及び上背部の中軸部／頭蓋領域に発現し、体肢の近位から遠位へと波及し始める年齢の中央値（発現年齢中央値：6 歳）にも一貫している。したがって、新たな HO を抑制して身体機能を維持することを目標に、できるだけ早期に介入することが重要である。

パロバロテンの臨床開発プログラムでは妊娠は報告されていないが、あらゆるレチノイド全身投与薬と同様に、パロバロテンは強い催奇形物質であると考えられ、妊娠中の女性患者に投与した場合、胚又は胎児の発生に有害作用をもたらし、妊娠転帰の不良につながる可能性がある。また、パロバロテン又はその主要代謝物がヒト乳汁中に認められるかどうかに関するデータはないため、授乳中の女性はパロバロテンを使用すべきではない。妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦にはパロバロテンを投与すべきではない旨を添付文書に記載する。

皮膚粘膜に対する作用はパロバロテン臨床開発プログラムで特定されたリスクであり、特に頻度の高い有害事象は皮膚乾燥［78.4%（139 例中 109 例）］、口唇乾燥［56.1%（78 例）］、脱毛症［41.7%（58 例）］、そう痒症［40.3%（56 例）］、及び紅斑［33.8%（47 例）］であった（Module 2.7.4 Sections 2.2.1.2）。

パロバロテンは、皮膚の乾燥や剥離など、レチノイドの皮膚粘膜に対する作用による皮膚バリアの低下により、皮膚及び軟部組織の感染リスク上昇の一因となる可能性がある。また、FOP 患者の標準治療である全身性副腎皮質ステロイドの併用により皮膚が脆弱化し、感染や皮膚の異常が起きやすくなる可能性もある。Kaplan らは、FOP の患者には、潰瘍、皮膚炎、皮膚軟化を予防するため、患肢の予防的スキンケアが必要であると指摘している。足部白癬の治療は微生物の

侵入路を減らすためにも重要である（Kaplan 2019）。蜂巣炎のエピソードはリンパ系を損傷し、蜂巣炎のエピソードが再発しやすくなる可能性がある（Al-Niaimi 2009）。皮膚粘膜に対する作用は概して用量依存的であり、用量調整（減量）により回復する。したがって、予防的なスキンケアが推奨され、特に投与開始時及びパロバロテンのフレアアップ時投与中のケアが最も重要である。皮膚粘膜に対する作用の予防的措置の推奨を、添付文書に記載する。

FOP の被験者でのパロバロテンの安全性プロファイルは、性別、人種／民族、成人（18 歳以上）、小児（8/10 歳以上 18 歳未満）のサブグループ間で一貫していたが、例外として PPC の発現割合は低年齢（8/10 歳未満）の小児被験者で高年齢（8/10 歳以上 14 歳未満及び 8/10 歳以上 18 歳未満）の小児被験者よりも高かった。褥瘡性潰瘍などの皮膚粘膜に対する作用の一部は、成人被験者の方が発現割合が高く、これは疾病負荷、障害の増強、及び副腎皮質ステロイドの長期曝露と一貫していた。

解析対象集団を通じて聴力障害、良性頭蓋内圧亢進、肝毒性、精神神経系に対する作用、並びにアナフィラキシー又は全身性アレルギー反応を含む重大な過敏症反応などのレチノイドのクラスエフェクトを評価した。これらのクラスエフェクトのリスクに対するパロバロテンの明らかな影響は認められなかった。

レチノイドは、骨毒性（骨量の減少並びに骨粗鬆症及び骨折の自発報告を含む）と関連している。臨床試験において、パロバロテンを投与した成人及び小児被験者では、未投与被験者と比較して、脊椎骨の骨塩量、骨密度及び骨強度の低下、並びに放射線学的脊椎骨折（T4 から L4）リスクの増加を引き起こした。骨折の治癒については、これまでの臨床試験成績からは、パロバロテン投与による影響は認められなかった。

肝酵素増加の有害事象は、パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与期間中の方が連続投与期間及びプラセボよりも高い頻度で認められ、用量の影響の可能性が示された。しかし、解析全体を通じて、パロバロテンの臨床試験の結果からは、パロバロテンの投与による肝毒性やビリルビン上昇のリスク増加は示されなかった。

レチノイドを全身投与した患者に、うつ病、うつ病の増悪、不安、気分の変化、自殺念慮及び自殺行動が報告されている。精神疾患の既往歴がある者は、易罹患状態となる可能性がある。FOP-FAS の未投与被験者と比較して、治験薬と関連がある自殺念慮、自殺行動、精神障害の増加は認められなかった。なお、NHS の未投与被験者では、うつ病の既往歴のある被験者の割合が高かった［24.2%（91 例中 22 例）］。

バイタルサイン、臨床検査パラメータ、及び心臓の安全性パラメータに関連した安全上の懸念はなかった。FOP-FAS の ECG 異常は、NHS の未投与被験者で観察されたように、FOP 患者における既知の心臓の異常と一貫していた。

日本人被験者での全体的な安全性プロファイルは全体集団と一貫していた。

2023 年 1 月 18 日時点の安全性最新情報（Module 2.7.4 Appendix 8.1）

ISS の最初のデータカットオフである 2020 年 2 月 28 日から、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（PVO-1A-301 試験）及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（PVO-1A-202 試験）の CSR データベースロック（両試験の最後の被験者の最終来院を含む）までに得られた安全性解析結果は、上述の安全性データと一貫する（Module 5.3.5.3 Safety Update Report）。この最新情報には、2020 年 2 月 28 日の最初のデータ

カットオフから CSR のデータベースロックまでの 139 例を対象とする平均で 39 週間延長された投与で得られた安全性データを含めている。

椎骨の評価結果から、パロバロテンへの曝露と放射線学的脊椎骨折の発現との因果関係が示唆された。この事象の種類及びパロバロテンを投与された FOP 集団での脊椎骨折の顕著な影響を踏まえ、放射線学的脊椎骨折のリスクもパロバロテンの重要な特定されたリスクであると考えられる。パロバロテンの中断後に実施した解析では、投与中断後の転帰に明らかな傾向は示唆されなかった。ただし、重要なのは、追跡調査データが少ないため、投与後の転帰に関する結論を導き出すには限界があるということである。

PVO-1A-301 試験及び PVO-1A-202 試験では、計 27 例に PPC が認められた。これらの症例の性質及び PPC の重症度はパロバロテンの既知の安全性プロファイルと一貫していた。

より長い投与期間（平均 94.1 週間 vs 133.3 週間）での、予定される効能又は効果におけるパロバロテンの安全性プロファイルの評価に加え、FDA が部分的クリニカルホールドを課したことを受けてなされた投与中断、並びに IA2 での無益性境界を超えたことによる PVO-1A-301 試験及び PVO-1A-204 試験、PVO-1A-202 試験パート C の被験者に対する治験実施計画書に規定された投与中断により、パロバロテンの投与中断及び投与再開後の安全性プロファイルを評価することが可能である。こうした状況下で、反跳現象の影響は認められず、パロバロテンの投与再開時の安全性プロファイルは、パロバロテンの最初の投与開始時と同様であった。

世界的な新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックにより、中断期間の評価は、特に実施医療機関での評価を要する成長評価が限定的であった。その結果、現在得られているデータでは、中断期間の転帰を十分に把握することは困難である。しかしながら、PPC が認められた一部の被験者は、パロバロテンの最終投与後に成長回復を示さなかった可能性がある。PPC が不可逆的であることを踏まえ、この転帰は予想の範囲内である。

COVID-19 パンデミックが患者及びパロバロテンの安全性に及ぼす潜在的影響も評価した。パロバロテンの臨床試験に登録された FOP 被験者に COVID-19 の症例が報告されたが、COVID-19 の死亡例はなかった。重症例が 2 例認められたが、いずれの被験者も後遺症なく回復した。

5.9　重要なリスクを予防、軽減、管理する方法（Module 1.11）

パロバロテンの重要な特定されたリスクは催奇形性、PPC、放射線学的脊椎骨折及び皮膚粘膜に対する作用である。リスク最小化活動として、添付文書や患者向医薬品ガイドでの注意喚起、医療従事者及び患者向け情報提供資材の作成と提供を実施する。

パロバロテンの安全性については、FOP 患者を対象としたパロバロテンの安全性プロファイル及び COPD、健康成人、MO の被験者を対象とした補助的臨床試験で包括的評価を実施したが、長期投与時の安全性の特性をさらに明らかにする必要がある。そのため、日本における FOP 患者でのパロバロテンの使用実態下における長期投与時の安全性及び有用性を確認するために、医薬品リスク管理計画の一環として、日本での承認取得後、日本国内でパロバロテンが処方された全患者を対象とした一般使用成績調査（全例調査方式）を実施する。

5.9.1　催奇形性

催奇形性のリスクに関して、妊娠する可能性のある女性にパロバロテンを投与する場合には、投与開始前の少なくとも 1 ヵ月間、投与中及び投与終了後 1 ヵ月間は、中断することなく、必ず確実な避妊法を用いる。フレアアップ時投与のみの患者では、フレアアップの時期は必ずしも予測できないため、パロバロテンを投与していない期間も避妊を継続する。妊婦又は妊娠している可能性のある女性は禁忌とし、妊娠する可能性のある女性への投与の際の注意事項を添付文書に記載する。

5.9.2　PPC

PPC のリスクに対しては、骨格の成熟又は最終的な成人の身長に達するまで、6～12 ヵ月ごとに継続的な臨床モニタリングを実施することが望ましい。ベネフィット・リスクの評価に基づき、必要に応じてパロバロテンの投与中止を検討すべきである。PPC のリスクについて、添付文書に記載する。

5.9.3　放射線学的脊椎骨折

パロバロテン投与中は定期的に脊椎の放射線学的評価を行うことが望ましい。放射線学的脊椎骨折のリスクについて、添付文書に記載する。

5.9.4　皮膚粘膜に対する作用

皮膚軟化剤、日焼け止め、リップクリーム、人工涙液等による予防的措置を取ることが望ましい。皮膚粘膜に対する作用の予防的措置の推奨を、添付文書に記載する。

5.10 特別な状況下における安全性

5.10.1　過量投与

パロバロテンはビタミン A の誘導体であるため、過量投与をした場合、激しい頭痛、悪心・嘔吐、傾眠、易刺激性、そう痒症等のビタミン A 過剰症の徴候があらわれる可能性がある。パロバロテンを治療用量を上回る用量である 50 mg で単回投与したとき、バイタルサイン、ECG、及び臨床検査パラメータに対する明らかな影響は認められなかった。

5.10.2　薬物乱用

レチノイドの全身投与に関する文献の系統的検索を行ったが、「物質関連障害」、「薬物乱用」及び「薬物依存」に関する論文は確認されなかった（Module 5.4 Literature Summary Report Section 8.7）。パロバロテンには依存性の可能性を示すエビデンスはない。パロバロテンの薬物乱用は認

められておらず、その薬理作用及び受容体結合に基づき、パロバロテンの薬物乱用はないと予想される。

5.10.3　離脱症状及び反跳現象

パロバロテンの投与中止による影響は認められておらず、パロバロテンの投与を突然中止した患者でも有害作用は認められていない。

5.10.4　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

パロバロテンの自動車運転能力又は機械操作能力に対する影響に関する試験は実施していない。しかし、レチノイド全身投与に伴う潜在的に危険な影響として夜盲（夜盲症）が確認されている（Module 5.4 Literature Summary Report Section 7.10.2.2.2）。これは用量依存性を示す可能性があり、投与期間中の夜間の自動車運転は危険な可能性がある。夜盲は概ね最終投与後に回復に向かうが、一部の症例では持続することもありうる。パロバロテン臨床開発プログラムで夜盲が 1 例認められた。夜盲のリスクについて、添付文書に記載する。

5.11 市販後データ

市販後の安全性データを Module 2.7.4 Section 6 に示した。

パロバロテン発売から 2024 年 1 月 21 日までに、11 件の重篤な ADR を含む 25 件の ADR が様々な情報源から報告された。3 件の重篤な ADR 及び 14 件の非重篤な ADR が自発的な情報源から報告され、8 件の重篤な ADR が非介入の市販後試験及びその他の情報源から報告された。

ADR は次の SOC で報告された：「皮膚および皮下組織障害」（14 件）、「筋骨格系および結合組織障害」（3 件）、「感染症および寄生虫症」（2 件）、「先天性、家族性および遺伝性障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「傷害、中毒および処置合併症」、「臨床検査」、「社会環境」、及び「血管障害」（各 1 件）。重篤な ADR は、そう痒症、皮膚剥脱（各 2 件）、寝たきり、水疱、骨密度減少、状態悪化、進行性骨化性線維異形成症のフレアアップ、成長遅延、丘疹性皮疹（各 1 件）であった。これらの重篤な ADR のうち、そう痒症、皮膚剥脱、水疱、骨密度減少、丘疹性皮疹は Company Core Data Sheet（CCDS）に記載されている。重篤な ADR である進行性骨化性線維異形成症のフレアアップ（1 例）、状態悪化（フレアアップの悪化により運動能力が低下したとの報告）及び寝たきり（別の患者 1 例）は、患者の原疾患である FOP の進行により説明できる。

パロバロテンに関する現在評価中又は評価が終了した安全性シグナルはなかった。

パロバロテンの最新の定期的安全性最新報告（PSUR）（2023 年 1 月 22 日から 2024 年 1 月 21 日）に基づくと、パロバロテンの市販での使用から得られた新規の安全性データを評価した結

果、新たな重大な安全性上の懸念は認められなかった。パロバロテンの安全性プロファイルは、臨床試験で確認されたプロファイルと同様である。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

6.1.1　　疾患又は症状

エビデンス

FOP は、母趾の先天性奇形、筋肉、腱、靭帯の進行性 HO を特徴とする。HO は不可逆的であり、生涯を通じて不可逆的かつ蓄積し、その結果、全身及び関節にセグメント状、シート状及びリボン状の過剰な骨が形成され、可動性が徐々に制限される。

FOP の臨床経過は、明らかな HO 形成を伴う急性期（フレアアップ）とそれに続く様々な長さの、急性の臨床症状が見られないものの HO 形成を伴いうる、見かけ上の疾患休止期を特徴とする。異所性骨の形成に先立ち、痛みを伴う反復性の軟部組織の腫脹又はフレアアップが生じ、フレアアップは大きな痛みを伴う腫脹を特徴とし、通常は赤く、熱感を伴う（Pignolo 2016）。FOP 患者は、典型的には年間 2 回のフレアアップエピソードを経験する（Pignolo 2019）。通常、フレアアップは数週間又は数ヵ月以内に自然に消失し、多くの場合は異所性骨が形成される。フレアアップは自然に起こるが、外傷、軽微な打撲、筋肉の過伸展、筋肉内注射、手術、インフルエンザ様ウイルス感染によっても誘発される（Scarlett 2004）。

FOP は早期に臨床的に発症する極めて浸透率の高い先天性疾患であり、罹患者では小児期に重度の変形及び障害を引き起こすことが多い（Cohen 1993、Morales-Piga 2012、Pignolo 2016、Smith 1996）。通常、フレアアップのエピソード及び HO 形成は 2～4 歳頃に始まり（Pignolo 2020a）、FOP 診断時の年齢は中央値で 5 歳である（Pignolo 2016、Cohen 1993、Smith 1996）。10 歳までに首及び肩の可動性が制限され、脊椎の強直が認められるようになる。18 歳までに股関節の強直が生じ、FOP 患者は通常 24 歳までに車椅子生活を余儀なくされる（Cohen 1993、Pignolo 2016、Kaplan 2005a、Di Rocco 2017、Pignolo 2011、Kaplan 2017b）。

不確定事項

パロバロテンの臨床開発プログラム開始時に入手可能であった FOP に関する文献は、主に個々の症例報告、あるいは小規模症例集積研究であり、これらは FOP を対象とする新規治験薬の開発プログラムのデザインに必要かつ重要な問題に関する情報を提供するものではなかった。NHS 及び介入試験を含む FOP を対象とした申請者の開発プログラムの結果、以下の点を含む不確定事項の一部が明らかになった。

- 全てのフレアアップが HO に至るわけではないこと。フレアアップを報告した被験者の約 77%に、12 ヵ月間の WBCT で認められる新規 HO 形成が生じた。フレアアップの約 30%は、12 週間のフレアアップ部位 CT で認められる新規 HO を形成した。
- 開発プログラムで評価したバイオマーカー又は客観的指標は、HO に至るフレアアップを予測するものではなかった。したがって、どのようなフレアアップも骨を形成する可能性があることを考慮すると、全てのフレアアップを積極的に治療する必要がある。
- 形成される HO の量には非常に少量から大量まで多様である。一般的に、股関節及び肩領域のフレアアップは、新規 HO を最も多く形成する。

- 新規 HO の大半は、フレアアップ症状を報告した被験者で形成される。NHS の未投与被験者において、フレアアップを報告しなかった被験者は、フレアアップを 1 回以上報告した被験者と比較して年換算新規 HO 容積の平均値が 84%低かった（6,150 mm^3 vs. 38,101 mm^3）。フレアアップがみられなくても HO は形成されるが、HO の量はフレアアップを報告した被験者で大幅に多い。これらの観察から、フレアアップは年換算新規 HO 形成の良好な予測因子であることが示された。
- 新規 HO は可動性喪失につながる可能性があるが、1 回のフレアアップ後の新規 HO により必ず可動性喪失につながるわけではない。可動性喪失が生じるかどうかは、新規 HO 容積及び部位による。とはいえ、HO 形成は累積的であり、HO の増加は医師及び患者が判断する身体機能障害の増強と関連していることは確実である。

6.1.2　現行の治療

エビデンス

現在、日本において、FOP におけるフレアアップ、HO、疾患進行を予防する他の有効な治療選択肢はない。異所性骨の外科的切除は、フレアアップを悪化させ、さらなる HO 形成に至る可能性があるため推奨されていない。現在、FOP に対する薬理学的介入は緩和的処置に限られており、疾患修飾作用薬はない。

フレアアップ症状の発現から 24 時間以内に行う短期間の高用量副腎皮質ステロイド投与は、通常、FOP におけるフレアアップ炎症及び組織浮腫を軽減するために使用されている。この投与法は、四肢骨格や顎の主要関節を侵すフレアアップ症状を管理し、軟部組織損傷又は手術後のフレアアップを予防するために使用されている（Kaplan 2019）。頚部又は体幹を侵すフレアアップは予測不能であり、長期間持続する可能性がある。長期連続投与に伴うリスク（副腎抑制、骨粗鬆症、医原性クッシング病）を考慮すると、これらの部位におけるフレアアップに副腎皮質ステロイドは推奨されない（Kaplan 2019）。副腎皮質ステロイド投与による HO 減少や FOP の疾患進行の緩和作用は示されていない（Wentworth 2019）。

FOP における慢性疼痛の管理は、神経障害性及び侵害受容性の双方に対処する（Kaplan 2019）。炎症性及び侵害受容性疼痛の第一選択治療は経口又は局所アセトアミノフェンであり、その後、NSAID とプロトンポンプ阻害薬又は COX-2 阻害薬を併用し、必要に応じてアセトアミノフェン/paracetamol を追加する（Kaplan 2019）。筋弛緩薬は、痙攣性筋痛に対処するために使用する。オピオイドは第 3 選択薬として使用する。神経障害性疼痛は、ガバペンチン、プレガバリン、又は三環系抗うつ薬を使用する。

不確定事項

現在、FOP における有益な効果を理論的又は事例的に裏付けられる適応外使用が可能な薬剤が多数存在するが、これらは治療を担当する医師の判断で慎重に使用されている（Kaplan 2019）。このような薬剤には、ロイコトリエン阻害薬、マスト細胞安定化剤、チロシンキナーゼ阻害薬、アミノビスフォスフォネート製剤がある。

6.2　ベネフィット

6.2.1　　ベネフィットのエビデンス

FOP 治療に対するパロバロテンのベネフィットを裏付けるエビデンスは、動物薬理試験、第 2 相及び第 3 相介入臨床試験から得られている。

- *In vivo* 薬理試験は、複数の HO マウスモデル（BMP 移植マウスモデル及び FOP 患者で認められる表現型の特徴の多くを再現した R206H 変異マウス等の遺伝的変異を有する FOP マウスモデルを含む）を用いて実施した。パロバロテンはいずれのモデルに対しても用量依存的な HO 形成阻害作用を一貫して示した（Module 2.6.2 Section 2.2）。
- 第 3 相試験では、4 歳以上の FOP 被験者を対象に、低線量 WBCT 画像で評価した新規 HO の軽減における連続投与／フレアアップ時投与の有効性及び安全性を、NHS の未投与被験者のデータと比較して評価した。手／手首の X 線撮影による骨格成熟度が 90%未満の 18 歳未満の被験者では、連続投与又はフレアアップ時投与にかかわらず、パロバロテンの投与量を体重で調整した。（Module 2.7.2 Section 3.8）

  パート A では、群逐次法を用いて 3 回の中間有効性解析と 1 回の最終解析が計画された。1 回目の中間解析（IA1）は被験者 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（R206H 変異を有するパロバロテン未投与の FOP 被験者を含む）に登録した全被験者がそれぞれ 12 ヵ月及び 18 ヵ月の追跡調査を完了した時点（WBCT データが得られた時点）で実施するよう計画した。パロバロテンの有効性のエビデンスが十分得られていなかったことから、IA2 では試験を中止すべきか否かを評価するために無益性解析を実施した。IA2 の結果、平方根変換を伴うベイズモデルを用いた解析において無益性の境界（年換算新規 HO 容積が 30%以上減少する事後確率が 5%未満）を超えたことが示された。無益性を確認する目的とさらなる事後解析を実施するためにデータの盲検を解除した。これらの事後解析には、平方根変換しないベイズモデル、並びに平方根変換あり及びなしの wLME を含めた。平方根変換したベイズモデルで無益性が示された結果とは逆に、事後再解析では、平方根変換しなかった場合にパロバロテンに臨床的に意味のあるベネフィットが認められた。これらの解析は、IA3 で利用可能であった、より大規模なデータセットでも実施することとし、PVO-1A-301 試験の全被験者から Month 18 のデータが得られた時点で計画通りに実施した。IA3 の解析結果は IA2 の解析結果と一貫しており、引き続きパロバロテンが臨床的に意義のあるベネフィットを有することが示された。事後解析の結果、平方根変換及び負の新規 HO の扱いが様々なモデルでの有効性の結論に影響したことが示された。

  全体集団における年換算新規 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。wLME モデルでは、年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群で 9,367 mm^3 及び未投与群で 20,273 mm^3 であった（54%減少、名目上の p 値= 0.0392）。予定される治療対象集団（8/10 歳以上）における結果は全体集団と同様であり、年換算新規 HO 容積の平均値において、パロバロテン群（11,419 mm^3）は未投与群（25,796 mm^3）と比較しての臨床的に意味のある 56%の減少が認められた。予

定される治療対象集団を対象とした wLME モデルでの結果は、年換算新規 HO 容積の平均値はパロバロテン群で 11,033 mm^3 及び未投与群で 21,476 mm^3 であった（49%減少、名目上の p 値= 0.1124）。これは、パロバロテン群では未投与群に比較して壊滅的な新規 HO 発現がわずかに少なくなり、新規 HO 容積の平均値も一貫して軽減したことを意味している［新規 HO が 10 万 mm^3 を超える未投与群 5 例の平均量よりも新規 HO の量が多かったパロバロテン群 1 例を除く］。（Module 2.7.3 Sections 2.4.7.2, 2.4.12.4, 3.1.3.2）

- PVO-1A-301 試験に登録された日本人被験者は 4 例であり、日本人集団データは限られているが、有効性パラメータ（Month 12 時点の新規 HO 容積のベースラインからの変化、CAJIS、FOP-PFQ）は、マッチさせた全体集団の年齢層サブグループ（8/10 歳未満、8/10 歳以上）と同程度であった。
- 第 2 相試験では、予定される治療対象集団においてパロバロテンの異なる 4 用量を評価したが、いずれも 12 週時点でプラセボ／未投与群と比較してフレアアップ後の新規 HO 形成の減少を示した。最も明確な治療効果のエビデンスは 20/10 mg の用量で得られた（未投与群のフレアアップにおける新規 HO 容積に比較して 72%減少、推定 p 値 0.04）。これらのデータは、10/5 mg フレアアップ時投与群及び連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与群（5 mg の連続投与及び 20/10 mg フレアアップ時投与）の結果からも裏付けられる。20/10 mg フレアアップ時投与併合群（20/10 mg フレアアップ時投与群と連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与群を併合）における 12 週時の新規 HO 容積は未投与群のフレアアップにおける新規 HO 容積に比較して 58%減少を示した（名目上の p 値＝0.23）。

試験完了までのより長期間のデータを対象とした解析では、PVO-A1-301 試験中のパロバロテン投与により NHS と比較して年換算新規 HO 容積が減少したことが示された（4.2.2.3 項参照）。中断前投与期間と同様に、投与再開後に被験者を積極的に投与した場合に最も大きな減少がみられた。また、より本剤に不利な条件で追加解析を実施した場合にも、本剤の有効性が示唆された。

PVO-1A-202 試験パート B/C で得られた年換算新規 HO 容積のデータは PVO-1A-301 試験で認められたデータとは異なっているように見えるが、その主な理由は、おそらく臨床で報告された全てのフレアアップに対して、パロバロテン投与が十分ではなかったためであると考えられる。PVO-1A-202 試験パート B/C 及び PVO-1A-202 試験パート C で、未投与／治療不十分のフレアアップを除外すると、PVO-1A-301 試験と同様に新規 HO 容積の減少が認められ、有効性のさらなるエビデンスを示す。このことから、第 2 相試験と第 3 相試験の WBCT データの見かけの差は、主にフレアアップの定義と治療方法の違いによるものであることが示唆される。

以上を勘案すると、これらは極めて臨床的に意味のある結果であり、FOP 患者の生涯にわたる疾患経過の軌跡を変化させることが期待される。（Module 2.7.3 Section 3.2）

6.2.2　有効性と関連した不確定事項

FOP は非常にまれな疾患であり、有病率は 100 万人あたり約 1.36 人と推定されており、地理、民族、人種及び性別による差異はない。そのため、患者を臨床開発プログラムに登録するこ

とは容易ではない。しかし、有効性の結論を導くためのデータセットは、全世界の FOP 患者が極めて少数であることに比較して非常に大きい。パロバロテンの臨床開発プログラムでは計 164 例の FOP 患者を評価しており、これは全世界の既知の FOP 患者集団（確定診断例として約 800～900 例）の約 20%に相当する。FOP の治療薬の開発に伴う多くの不確定事項を考慮して、パロバロテンの FOP 開発プログラムは、新たに得られる非臨床及び臨床データに対応し、必要に応じて進行中の臨床試験を調整できるようにアダプティブに設計した。それにもかかわらず、FOP 患者における新規 HO を軽減又は最小限に抑えるパロバロテンの有効性に関し、依然としていくつかの不確定事項が存在することが認識されている。本項では、これらの不確定事項及びそれらを扱ったデータを記載する。

1. PVO-1A-301 試験では、WBCT で評価される年換算新規 HO 容積に対するパロバロテン投与の影響を明らかにするために、連続投与／フレアアップ時投与（フレアアップに対して 20/10 mg を投与した後、連続投与として 5 mg を 1 日 1 回投与）の 1 投与群のみを使用し、年換算新規 HO 容積を、外部対照群である NHS に参加した未投与被験者で観察された値と比較した。並行群を設定せず無作為化しない場合、被験者特性、評価項目の評価の方法、背景となる標準治療、又はその他の要因の差が、評価項目の群間比較に過度にバイアスを与えないよう、追加のステップを講じる必要がある。NHS には、これらの課題を有意に軽減し、PVO-1A-301 試験の対照群として NHS を使用することを支持する多くの特性がある（Module 2.7.3 Section 2.4.4）。
2. 平方根変換を行わない方法は全て事後的であることから、これらの異なる方法の検討により、どの方法がデータを最も適切に要約するかという問題が生じる。申請者は、データを要約するための最適な方法は、上記で引用した負の値を含む wLME であると考えている。平方根変換を行わないベイズ法は、バイアスが相殺されるため、より単純な wLME 法よりも有効性に対する感度が高い可能性がある一方、wLME 法は、それ自体が有効性を示す十分な感度を備えており、新規 HO 容積の経時的な減少が観察された場合を含め、年換算新規 HO 容積を報告のとおりに取り込むという利点を有する。新規 HO 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%）で同程度であったが、解析では、パロバロテンが新規 HO 容積を大幅に減少させたことが示された。（Module 2.7.3 Sections 2.4.7.2, 2.4.12.1）

   全ての方法において、平方根変換を行うことで、異常に大量の新規 HO（すなわち、「壊滅的な HO」、年換算新規 HO 容積が 10 万 mm^3 超、5 万 mm^3 超又は 3 万 mm^3 超）が生じた被験者の影響を軽減することができる。PVO-1A-301 試験で観察された結果で示唆されているように（また、早期第 2 相試験のフレアアップに基づく画像評価項目の事後解析でも認められているように）、パロバロテンの効果の一つが壊滅的な HO の発生の可能性を低下させることである場合には、平方根変換を行わない解析と比較して平方根変換を用いた解析の検出力は低下すると予想される（Module 2.7.3 Sections 2.4.5.2）。

   これらの理由から、測定値をそのまま用いた wLME モデルは、FOP 被験者における HO 容積減少に対するパロバロテンの有効性を最もよく説明すると考えられる。

3. NHS で実施した画像検査の結果、FOP は個々の患者における壊滅的な HO を生ずる疾患であることが示されており、HO 容積が極端に多い場合には、投与群と未投与群のデータを比較した解析が非対称になることが予想される。PVO-1A-301 試験及び NHS における年換算新規 HO 容積の外れ値が記載された治療効果に過度な影響を及ぼしたかどうかを明らかにするため、年換算新規 HO 容積が 10 万 mm^3 を超える場合は 10 万 mm^3 と設定する解析を実施した。この解析では、パロバロテン群では Month 12 までの年換算新規 HO 容積の平均値が未投与群と比較して 58%減少した。wLME モデルでの解析では、パロバロテン群で Month 12 までの年換算新規 HO 容積の平均値が未投与群と比較して 51%有意に減少した（wLME 解析の名目上の p 値= 0.0103）。さらに、全てのモデルを通じて、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、その数値的順位のみに依存するために外れ値の影響を受けにくいが、この検定からも、wLME 及びベイズの結果と一貫する結果が得られた。（Module 2.7.3 Section 2.4.12.4）
4. 「平方根変換を適用せず 10 万 mm^3 超を 10 万 mm^3 に置換した場合の年換算新規 HO 容積」及び「平方根変換を適用せず 10 万 mm^3 超を 10 万 mm^3 に置換した場合の年換算新規 HO 容積の wLME 解析」を実施し、より本剤に不利な条件で有効性を評価した。平方根変換を適用せず負の新規 HO 容積を 0 に置換し、10 万 mm^3 を超える容積を 10 万 mm^3 に置換した場合、生データでは年換算新規 HO 容積の 35%の減少、wLME を用いた推定では 25%の減少（p 値= 0.17）を示した。よって、本剤に不利な条件下においても、本剤の有効性が示唆された（Module 2.7.3 Section 2.4.12.4）。
5. 年齢のサブグループ解析では、低年齢の被験者と高年齢の被験者において、Week 12 のフレアアップ部位のデータと WBCT による年換算新規 HO 容積のデータで対照的な結果が示された。WBCT による年換算新規 HO 容積の結果（Module 2.7.3 Section 3.3.1）では、パロバロテン群は同じ年齢層の未投与群と比較して、最も低年齢（8/10 歳未満）で新規 HO 容積が最も大きく減少した。しかし、フレアアップ時の Week 12 の結果については逆の結果、つまり、この年齢層のパロバロテン群と未投与群のフレアアップ時の新規 HO 容積は同程度であった。この差は、これらの低年齢の被験者の未投与群のフレアアップ時に認められた新規 HO 容積が、同じ集団の年換算新規 HO 容積と比較して小さかったことに関連しており、低年齢被験者と高年齢被験者間の治療効果の本質的な差によるものではないと考えられる。18 歳を超える被験者では（Module 2.7.3 Section 3.3.1）、年換算新規 HO 容積の結果とフレアアップ時の Week 12 の結果は類似しており、治療効果が最も低いことが示された。この結果は、年換算された WBCT 又は Week 12 のフレアアップ部位の CT にかかわらず、未投与群で認められた新規 HO 容積が比較的小さかったために生じた可能性がある。本疾患では 18 歳までに顕著な障害が発現し、HO が形成されることを考慮すると想定外のことではない。この不一致は、サブグループ解析でこれらのデータを収集した症例数が比較的少なかったことによっても説明がつくと考えられる。パロバロテンの既知の作用機序に基づくと、新規 HO の軽減におけるパロバロテンの作用が低年齢被験者と高年齢被験者で異なるという明確な理由はない。HO 及びその結果として生じる機能障害は小児期に始まり、新規 HO の軽減

及び機能の維持は小児にとって最も有益であるが、成人、特に高齢期において影響を受ける傾向がある小関節では、たとえ少量の新規 HO でも軽減することが重要である。

6. 性別のサブグループ解析では、WBCT による年換算新規 HO 容積のデータとフレアアップ時の Week 12 のフレアアップ部位のデータとの間で男性と女性の対照的な治療効果が示された。（Module 2.7.3 Section 3.3.2）

WBCT による HO で年換算新規 HO 容積の平均値は、女性ではパロバロテン群（10,618 mm^3、N = 46）が未投与群（14,317 mm^3、N = 45）と比較して 26%減少していた。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、女性ではパロバロテン群（10,106 mm^3）が未投与群（9,078 mm^3）と比較して 11%増加した（wLME 解析の名目上の p 値 = 0.8740）。男性では、年換算新規 HO 容積の平均値はパロバロテン群（8,353 mm^3、N = 51）が未投与群（31,276 mm^3、N = 56）と比較して 73%減少した。また、男性では 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（10,259 mm^3）が未投与群（28,726 mm^3）と比較して 64%減少した（wLME 解析の名目上の p 値= 0.0108）。

しかし、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、その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く、この検定から、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が得られた（名目上の p 値= 0.0211）。パロバロテン群の女性被験者における WBCT 判定による HO 容積減少は、Wilcoxon の結果からパロバロテン群の女性被験者と未投与群の女性被験者間で年換算新規 HO 容積の有意差が認められたことから、1 例の女性被験者の HO 容積が大きかったことにより説明がつく可能性が高い。

女性の新規 HO 容積［新規 HO のないフレアアップ（すなわち容積 = 0）を含む］は、プラセボ／未投与群（20,180 mm^3）と比較して、パロバロテン 5/2.5 mg 群（1,777 mm^3）、10/5 mg 群（3,542 mm^3）、フレアアップ 20/10 mg 群（2,850 mm^3）、連続投与／フレアアップ時投与 20/10 mg 群（307 mm^3）で少なかった。男性の新規 HO 容積（容積 = 0 を含む）は、プラセボ／未投与群（98 mm^3）と比較して 10/5 mg 群（2,542 mm^3）、フレアアップ 20/10 mg 群（3,216 mm^3）、連続投与 20/10 mg 群（19,805 mm^3）で大きかった。

ただし、これらのサブグループ解析では被験者数が少なかったため、WBCT と Week 12 のフレアアップ CT の双方ともに男女間の比較が困難である。FOP について明らかになっていること、新規 HO 軽減におけるパロバロテンの作用機序、並びに男女間で対照的な結果が得られている年換算新規 HO 容積（男性では女性よりも治療効果が高い）及び Week 12 時フレアアップ時新規 HO 容積の結果（女性では男性よりも治療効果が高い）を考慮すると、これらの差が性別に基づくパロバロテンに対する反応の真の差を反映している可能性は低いと考えられる。

7. 連続投与／フレアアップ時投与の連続投与の部分は、フレアアップを報告しなかったパロバロテン投与被験者（パロバロテンの連続投与のみを受けた被験者、N=33）の年換算新規 HO 容積を、NHS でフレアアップを報告しなかった未投与被験者（N=44）と比較した解析に基づいている。この解析は、群間の追跡調査期間を標準化するため、最初の約 12 ヵ月間の観

察に限定した。この集団の年換算新規 HO 容積の平均値は、未投与被験者（6,150 mm^3）と比較してパロバロテン投与被験者（3,183 mm^3）で 48%少なかった。wLME では、パロバロテン投与被験者では、未投与被験者と比較して適合年換算新規 HO 容積の平均値が 45%減少した（Module 2.7.3 Section 2.4.9）。

8. 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。（Module 2.7.3 Section 2.4.9）。

12 週間のフレアアップ転帰データでは、第 2 相試験で使用したフレアアップ時投与の群間で用量反応性は認められず、Week 12 に新規 HO を伴うフレアアップの割合及び新規 HO 容積は、10/5 mg フレアアップ時投与群と 20/10 mg フレアアップ時投与群で同程度であった。（Module 2.7.3 Section 3.2.4）。しかし、ベースラインで浮腫が認められるフレアアップの割合は 10/5 mg フレアアップ時投与群（49%）で 20/10 mg フレアアップ時投与群（70%）より低かったことから、フレアアップは 10/5 mg フレアアップ時投与群で 20/10 mg フレアアップ時投与群より「軽度」であった可能性がある。フレアアップ時投与を 10/5 mg フレアアップ時投与とすべきかどうかを慎重に検討した結果、以下の理由から、10/5 mg フレアアップ時投与はフレアアップ時投与の開始用量として適切ではないと考えている。

- HO は不可逆的に（初期の比較的不定形な新規 HO を固めるリモデリングが生じた後）蓄積するため、新規 HO をできるだけ抑制するために、忍容可能な最高用量を投与すべきである。
- 非臨床薬理試験（上述）では、約 6 mg/kg 又は HED として 20 mg 1 日 1 回の投与が、本 FOP マウスモデルにおいて、HO を阻害する上でより高い有効性をもたらす可能性が示唆された。
- FOP フレアアップは異化段階の炎症細胞浸潤を特徴とし、ベースライン時に画像で浮腫が認められた場合、ベースライン時に浮腫が認められないフレアアップよりも転帰が不良であり、HO 形成のリスクが高くなる可能性がある。プラセボ／未投与群の Week 12 時点での新規 HO を伴うフレアアップの割合は、ベースライン時に浮腫が認められた場合は 41%であったのに対し、ベースライン時に浮腫が認められなかった場合では 19%であった。ベースライン時浮腫が認められた場合のパロバロテン群の Week 12 に新規 HO を伴うフレアアップの割合は、10/5 mg フレアアップ時投与群で 63%であったのに対し、20/10 mg フレアアップ時投与群では 34%であった（Module 2.7.3 Section 4.3）。これらのデータから、ベースライン時の浮腫を伴うフレアアップは、10/5 mg フレアアップ時投与群で 20/10 mg フレアアップ時投与群

より少なかったが、10/5 mg フレアアップ時投与群で 20/10 mg フレアアップ時投与群よりも新規 HO 形成の割合が高いことが示唆された。

添付文書（案）には、20/10 mg フレアアップ時投与に忍容性がない被験者に対して明確な減量指示を記載している。フレアアップ時投与の高用量（20 mg）、低用量（10 mg）又はその両方の投与中に減量できる。減量後のフレアアップ時投与の用量をその後のフレアアップ時に投与することができる。これにより、患者の安全性リスクを最小限に抑えながら、新規 HO の形成に対する潜在的な効果を最大化できる。

9. 第 2 相試験では、150 件を超えるフレアアップを CT スキャン画像により評価した。有効性の客観的指標である新規 HO の形成は、未投与被験者（NHS）及びパロバロテン投与被験者の両群で評価した。試験を通じて得られたフレアアップを非無作為的な方法で解析の対象とし［無作為化試験（PVO-1A-201）の結果を除く］、多くの個々の被験者の複数回のフレアアップが解析の対象となっている。また、HO 形成には大きなばらつきがあり、HO 容積の結果はガンマ分布（すなわち非正規分布）に従っており、フレアアップの大半は新規 HO を生じない。そのため、大量の新規 HO を伴うフレアアップは、この極めて偏ったデータセットにおける推論に影響を及ぼす要因となる。しかし、このような条件を認識した上で、選択した統計解析法を使用した。

10. パロバロテン試験は、被験者にできるかぎり試験を継続させ（例えば、投与量の減量を許可）、データの欠落を最小限に抑えるようにデザインした。それにもかかわらず、臨床開発でよくみられるように欠測の原因はいくつかある。60 例の被験者がパロバロテン介入試験のいずれかに登録するために、NHS への参加を中止した。他の理由で中止した被験者は、それより少なかった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 16）。画像が評価不能であった場合（すなわち、画像を取得したが技術的な理由により解釈不能であった場合）には、画像に基づく評価項目の結果も欠測となる場合がある。PVO-1A-301 試験の Month 18 までの欠測値について tipping point 解析を実施した（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Table 37）。ワーストケースのシナリオ（治療効果が持続しない）を含む全てのシナリオで、名目上統計的に有意な結果（両側 p 値 ＜0.05）が得られ、ランダムでない欠測（MNAR）の仮定を含む欠測データの仮定の変化に対する主要解析結果の頑健性を裏付けている。これらの結果の一貫性は、おそらく 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。

11. NHS の未投与被験者のデータは、全身の HO 容積が大きくなると、医師が CAJIS を用いて評価した身体機能障害、並びに被験者が歩行能力及び日常生活動作能力等の疾患特異的患者報告アウトカム尺度（FOP-PFQ）を用いて評価した身体機能障害が大きくなることを明確に示している（Module 2.7.3 Section 2.1.1.1）。これらの臨床機能の指標を探索的評価項目として含め、パロバロテン投与被験者と未投与被験者を比較した。これらの指標はいずれも臨床試験期間を通じて未投与被験者の身体機能の低下を示す上で十分な感度を有するものはなかった。したがって、同じ期間を通じて、パロバロテン投与によって認められた新規 HO の約 60%の減少が、未投与被験者と比較して身体機能の維持につながるかどうかを明確に判断することはできない。しかし、HO は累積的かつ不可逆的であるため、年換算新規 HO 容積を経時的に最小限に抑えることによって、生涯にわたり患者の機能が維持されるはずである。

これまでに得られている関節特異的な可動域（ゴニオメーターの測定値に基づく関節可動域）では、新規 HO を形成したフレアアップ後と新規 HO を形成しなかったフレアアップ後の間に関節可動域の差がなかったことが示されており、このことは、形成された HO の量及び位置（HO が関節の骨を接合しているかどうか等）に関連している可能性が極めて高い。フレアアップの HO を約 60%～70%減少させると、投与された被験者の機能及び可動性が長期間持続する。

6.3　リスク

6.3.1　　リスクのエビデンス

薬剤クラスとしてのレチノイドの全身投与のリスクは、広く研究されている。パロバロテンは、RARγ 選択的アゴニストである。パロバロテンの安全性プロファイルは、広範なクラスエフェクトを有する他の全身投与するレチノイドと同様であると予想された。申請者は、臨床試験で、FOP 患者集団におけるパロバロテンの申請予定の用法用量での安全性プロファイルを評価した。催奇形性、PPC、放射線学的脊椎骨折及び皮膚粘膜に対する作用はパロバロテンに関連する ADR であり、重要な特定されたリスクと考えられている。

また、PPC は、FOP を対象としたパロバロテンの開発プログラムにおいて特定された重要なリスクであり、予定される治療対象集団においてパロバロテンを投与された小児被験者（18 歳未満）の 26.5%、パロバロテンを投与された 8/10 歳以上 14 歳未満の 31.0%で報告された。パロバロテンの曝露量（AUC に投与日数を乗じた値と定義）は、PPC が認められた被験者と認められなかった被験者で同程度であった。その結果、骨格的に未成熟な被験者で PPC の発現リスクがなくなるパロバロテンの曝露量の閾値を確立することはできなかった。

催奇形性は、パロバロテンの臨床プログラムにおける重要な特定されたリスクであり、レチノイドの全身投与の既知のクラスエフェクトである（Brecher 2003）。日本では、レチノイド全身投与薬は、添付文書で催奇形性が警告されており、妊娠又は妊娠の可能性のある女性は禁忌である旨が記載されている。妊娠中及び授乳中の女性は、パロバロテンの全ての臨床試験から除外しており、試験中に妊娠は認められなかった。申請者が提案する妊娠する可能性のある女性向けの妊娠予防プログラムでは、HO に伴う身体の変形及び身体的制約のため、FOP 患者の多くが生殖適応度が低いことを考慮している。

パロバロテンへの曝露と放射線学的脊椎骨折、皮膚粘膜に対する作用との間に因果関係があることを示す合理的エビデンスがあることを考慮すると、放射線学的脊椎骨折及び皮膚粘膜に対する作用は、重要な特定されたリスクとみなされる。

6.3.2　リスクと関連した不確定事項

6.3.2.1　FOP における長期プラセボ対照試験の不足

パロバロテンの申請適応症の安全性データベースには 139 例の FOP 患者のデータが含まれている。申請適応症におけるパロバロテンの各投与量群とプラセボ群との比較については、各群の平均試験週数が大きく異なっており、FOP-FAS におけるプラセボ投与被験者数が少なかったために有用性が限られていた（Module 2.7.4 Section 1.2 参照）。プラセボとの比較に基づきパロバロテン投与の効果を評価することは、より広範なプラセボ対照試験を含む MO-FAS 及び COPD-FAS が妥当であるが、FOP 集団を用いることがより関連性が高いと判断した。その結果、申請適応症である FOP におけるパロバロテンの ADR の特定は、5%以上の発現割合で認められた ADR に基づいた。これは安全性データベースの症例数が限られていること及び臨床的関連性を考慮して適切であると判断された。

6.3.2.2　PPC の長期的後遺症

PPC の詳細な特性、重症度、発現割合については、引き続き検討が必要である。10 歳未満の患者では生理的な骨端線閉鎖が生じないことを踏まえると、PPC を有する若年被験者の割合が高くなることは驚くにはあたらない。また、PPC の長期的後遺症には成長停止、脚長差、不均衡な成長（骨端の成長板閉鎖は下肢に好発する）、罹患関節の角状変形、歩行障害などの可能性がある（Noyes 2016、Matsuoka 2019、Hoemberg 2017、Meyers 2019）。これまでのパロバロテン試験の追跡期間が比較的短かったことから、パロバロテンを投与された被験者において、このような長期の後遺症は特定されていない。

6.3.2.3　妊娠とその転帰

催奇形性は、全身性レチノイドの既知のクラスエフェクトであり、パロバロテンの臨床プログラムにおける重要な特定されたリスクである。申請者が提案する妊娠する可能性のある女性向けの妊娠予防教育プログラムでは、HO に伴う身体の変形及び身体的制約のため、FOP 患者の多くが生殖適応度が低いことを考慮している。

6.3.2.4　放射線学的脊椎骨折の長期後遺症

レチノイドの全身投与が骨密度に及ぼす影響については、一貫性のない所見が得られているが、これはレチノイドの薬物動態学的及び薬力学的特性の違いによると考えられる。PVO-1A-301（MOVE）試験及び NHS における WBCT スキャンのレトロスペクティブ評価から、パロバロテン投与被験者では脊椎骨折のリスクが高いことが示されている。放射線学的脊椎骨折はリスクとして特定されているが、パロバロテンの介入試験で報告された骨折の有害事象は、NHS の経過中に特定された骨折と同様である。臨床試験の追跡調査期間が比較的短いことを考慮すると、放射線学的脊椎骨折の長期的な臨床的影響は不明である。

6.4　ベネフィット・リスク評価

第 3 相試験のデータの包括的な評価によると、パロバロテン群の年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群と比較して全体集団で 60%、予定される治療対象集団では 56%の臨床的に意味のある減少が認められた。このことは、第 2 相試験のフレアアップの結果から得られた Week 12 のフレアアップ部位の新規 HO 容積の 70%の減少と共に、FOP の被験者において新規 HO を最小限に抑えるパロバロテンのベネフィットを強く裏付けている。データは、申請する連続投与／フレアアップ時投与（1 日 1 回 5 mg を投与する。フレアアップ時には 1 日 1 回 20 mg を 4 週間、その後 1 日 1 回 10 mg を 8 週間の計 12 週間投与する）、及び連日投与に耐えられない患者に対する 20/10 mg のフレアアップ時投与も裏付けている。介入試験でパロバロテンを投与した被験者の有害事象プロファイルは、放射線学的脊椎骨折及び PPC を含む、主に皮膚粘膜及び筋骨格系の有害事象で構成される既知の全身性レチノイドの有害事象プロファイルと同様である。

HO は累積的かつ不可逆的であるため、年換算新規 HO 容積を最小限に抑えることで、FOP 患者の身体機能を生涯にわたり維持し、障害の進行を遅らせることが期待される。機能障害は小児期に始まるため、低年齢の患者ほどベネフィットが大きくなると考えられる。しかし、パロバロテンによる治療の対象となる個々の FOP 患者に対してベネフィット／リスクが最適化されるように、成長期の小児の治療に伴うリスクと比較して、疾病の負荷を含む様々な症状を考慮する必要がある。若年患者におけるリスクには PPC 及びそれに伴う潜在的な長期的影響等があり、個々の被験者、介護者、医療提供者は、リスクを新規 HO 減少の潜在的ベネフィットと比較して考慮する必要がある。新規 HO が減少すれば、その結果として関節可動性、身体機能、QOL が維持されることが期待されており、患者ごとの病気の負担の程度を理解することが重要である。例えば、可動性の維持に関して、歩行が困難な下肢強直のある 9 歳児における骨端線の早期閉鎖の影響は、関節の完全強直のない 11 歳児の場合とはかなり異なる可能性がある。

パロバロテンは、全ての小児年齢群で年換算新規 HO 容積を減少させることが示されており、最も低年齢の被験者で最大の減少が認められた。また、パロバロテンを投与した場合、壊滅的な新規 HO を形成した被験者の割合が未投与の被験者よりも低かった。公表されたデータは、可能な限り早期に HO を最小化することで、機能障害を抑制する可能性があることを示している。通常、フレアアップ及び HO 形成は 2～4 歳頃に始まり（Pignolo 2020a）、FOP 診断時の年齢は中央値で 5 歳である（Pignolo 2016、Cohen 1993、Smith 1996）。10 歳までに首及び肩の可動性が制限され、脊椎の強直が認められるようになる。18 歳までに股関節の強直が生じ、FOP 患者は通常 24 歳までに車椅子生活を余儀なくされる（Cohen 1993、Pignolo 2016、Kaplan 2005a、Di Rocco 2017、Pignolo 2011、Kaplan 2017b）。FOP 患者 500 例を対象としたレトロスペクティブ調査では、身体領域や関節が HO に影響を受けるおよその発症年齢が報告されている（Pignolo 2016）。患者は、最初の 10 年以内に体軸／頭蓋領域において HO が初めて発現し［頸部及び上背部に 6 歳（中央値）で発現］、加齢に伴い四肢領域（近位から遠位）に進行したと報告された［肩及び胸部に 8 歳（中央値）、股関節及び膝関節に 14 歳（中央値）、顎及び四肢に 16 歳（中央値）で発現］。パロバロテンは全ての小児サブグループで有効性を示しているが、最も低年齢の被験者で

PPC 発症リスクが最も高く、全ての成長中の小児にリスクがあることが理解されている。そこで、成人身長（平均）の 80%に達するまでパロバロテンの投与開始を遅らせることで PPC 発症リスクを最小限に抑えること、FOP 患者の身体機能を維持するために早期に治療を開始することのバランスを考慮して、8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性を投与対象とした（Module 2.7.4 Section 2.5.1.1.10.9 投与対象年齢の検討）。より高い年齢で治療を開始する場合には、PPC のリスクを減少させる可能性があるが、肘や股関節などの日常生活動作に重要な関節の機能を維持するには遅すぎるという代償を払うことになる。FOP の自然進行として発生する脊柱側弯症、脊柱後弯症、及び関節強直のために、パロバロテン治療による PPC の潜在的な影響を正確に判断するのは困難である。8/10 歳以上の小児集団において、未投与の被験者と比較して PPC は脚長差と関連しておらず、膝の角状変形を引き起こさなかった。しかし 8/10 歳以上 14 歳未満の被験者では、PPC の有無により身長の変化量の平均値に Month 12 に 2.3 cm の明確な差が見られた（PPC あり 1.2 cm；PPC なし 3.5 cm）（Module 2.7.4 Section 2.5.1.1.10.3）。しかし、既存の脊柱側弯症、脊柱後弯症、早期思春期、又は骨端線閉鎖などの他の要因が最終的な身長増加に影響を与える可能性がある。

このようなベネフィット／リスクの観点から、申請者は予定される治療対象集団として FOP に罹患した 8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性の集団（8/10 歳以上）を対象とすることを提案している。骨格成熟度データを用いると（Greulich 1959）、女児及び男児が成人身長（平均）の約 80%に達する年齢は、それぞれ 8 歳及び 10 歳である。これらの年齢は、FOP 小児患者における肩、胸部、肘の HO 病変発症年齢の中央値にも一致する。したがって、これらの年齢の小児における新規 HO 形成を最小化することにより、身体機能が維持され、障害の進行が遅くなると合理的に予測することができる。

結論として、データは、FOP の成人及び小児（8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性）において、FOP の特徴である年間換算新規 HO 形成を最小限に抑制するために、連続投与／フレアアップ時投与を支持している。パロバロテンの有害事象プロファイルは、放射線学的脊椎骨折及び PPC を含む、主に皮膚粘膜及び筋骨格系の有害事象で構成される、既知の全身性レチノイドの有害事象プロファイルと同様である。HO は累積的かつ不可逆的であるため、新規 HO の量を最小限に抑えることで、経時的に機能が維持されるはずである。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 を最小化し、機能を維持することが小児にとって最も有益となるであろう。しかし、特に低年齢の小児では、この潜在的なベネフィットを、PPC 及びその結果として生じる成長停止のリスクと慎重に比較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小関節では、たとえ少量でも新規 HO を最小化することが重要である。

FOP の病態は日本人と外国人で同様であり、臨床試験実施時の FOP の治療は海外と日本で大きな違いがなかったこと、パロバロテンの PK は日本人と非アジア人の間で同程度であったことから、外国人の有効性データを日本人に外挿することは可能であると考えた。PVO-1A-301 試験に登録された日本人被験者は 4 例と非常に少数ではあるが、その有効性及び安全性は全体集団と同様であることが示唆された。したがって、8/10 歳以上の日本人 FOP 患者にとってもパロバロテンの使用は有益であると考える。

6.5　ベネフィット・リスク評価に使用したその他の方法及び結果

報告すべきベネフィット・リスク評価の追加の方法及び結果はない。

7　参考文献

Agarwal S, Cholok D, Loder S, Li J, Breuler C, Chung MT, et al. mTOR inhibition and BMP signaling act synergistically to reduce muscle fibrosis and improve myofiber regeneration. JCI Insight. 2016;1(20):e89805.

Al-Niaimi F, Cox N. Cellulitis and lymphoedema: a vicious cycle. J Lymphoedema. 2009;4(2):38-42.

Aryal A, Upreti S. A Brief Review on Systemic Retinoids. Int J Pharm Sci Res. 2017;8(9):3630-9.

Baujat G, Choquet R, Bouée S, Jeanbat V, Courouve L, Ruel A, et al. Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in France: an estimate based on a record linkage of two national databases. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):123.

Bentzinger CF, Wang YX, Dumont NA, Rudnicki MA. Cellular dynamics in the muscle satellite cell niche. EMBO Rep. 2013;14(12):1062-72.

Brantus JF, Meunier PJ. Effects of intravenous etidronate and oral corticosteroids in fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Orthop Relat Res. 1998;(346):117-20.

Brecher AR, Orlow SJ. Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. J Am Acad Dermatol. 2003;49(2):171-82; quiz 183-6.

Buelke-Sam J. Comparative schedules of development in rats and humans: implications for developmental neurotoxicity testing. Toxicologist. 2003;72(S91):169.

Chakkalakal SA, Uchibe K, Convente MR, Zhang D, Economides AN, Kaplan FS, et al. Palovarotene Inhibits Heterotopic Ossification and Maintains Limb Mobility and Growth in Mice With the Human ACVR1R206H Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Mutation. J Bone Miner Res. 2016;31(9):1666-75.

Chakkalakal SA, Zhang D, Culbert AL, Convente MR, Caron RJ, Wright AC, et al. An Acvr1 R206H knock-in mouse has fibrodysplasia ossificans progressiva. J Bone Miner Res. 2012;27(8):1746-56.

Cohen RB, Hahn GV, Tabas JA, Peeper J, Levitz CL, Sando A, et al. The natural history of heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. A study of forty-four patients. J Bone Joint Surg Am. 1993;75(2):215-9.

Connor JM, Evans DA. Genetic aspects of fibrodysplasia ossificans progressiva. J Med Genet. 1982b;19(1):35-9.

Convente MR, Chakkalakal SA, Yang E, Caron RJ, Zhang D, Kambayashi T, et al. Depletion of Mast Cells and Macrophages Impairs Heterotopic Ossification in an Acvr1(R206H) Mouse Model of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. J Bone Miner Res. 2018;33(2):269-82.

De Luca F, Uyeda JA, Mericq V, Mancilla EE, Yanovski JA, Barnes KM, et al. Retinoic acid is a potent regulator of growth plate chondrogenesis. Endocrinology. 2000;141(1):346-53.

Di Rocco M, Baujat G, Bertamino M, Brown M, De Cunto CL, Delai PLR, et al. International physician survey on management of FOP: a modified Delphi study. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):110.

Food and Drug Administration (FDA). Integrated Review Report for Sohonos, palovarotene capsules. Center for Drug Evaluation and Research. September 2023. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/215559Orig1s000IntegratedR.pdf.

Gannon FH, Glaser D, Caron R, Thompson LD, Shore EM, Kaplan FS. Mast Cell Involvement in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. Hum Pathol. 2001;32(8):842-8.

Gannon FH, Valentine BA, Shore EM, Zasloff MA, Kaplan FS. Acute Lymphocytic Infiltration in an Extremely Early Lesion of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. Clin Orthop Relat Res. 1998;(346):19-25.

Gencer-Atalay K, Ozturk EC, Yagci I, Ata P, Delil K, Ozgen Z, et al. Challenges in the treatment of fibrodysplasia ossificans progressiva. Rheumatol Int. 2019;39(3):569-76.

Gonçalves AL, Masruha MR, de Campos CC, Delai PL, Vilanova LC. Fibrodysplasia ossificans progressiva: case report. Arq Neuropsiquiatr. 2005;63(4):1090-3.

Greulich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. 2. ed., [reprint]. Stanford Univ. Press;1959: 49-58.

Haga N, Nakashima Y, Kitoh H, Kamizono J, Katagiri T, Saijo H, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva: Review and research activities in Japan. Pediatr Int. 2020;62(1):3-13.

Hino K, Horigome K, Nishio M, Komura S, Nagata S, Zhao C, et al. Activin-A enhances mTOR signaling to promote aberrant chondrogenesis in fibrodysplasia ossificans progressiva. J Clin Invest. 2017;127(9):3339-52.

Hoemberg S, Reinhard H. Growth Failure Caused by Premature Epiphyseal Closure in a Child Treated with Isotretinoin for Neuroblastoma. Klin Padiatr. 2017;229(3):175-6.

Hsiao EC, Al Mukaddam M, Baujat G, Cunto CD, Keen R, Pignolo R, et al. Medications used by individuals with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): Data from a global natural history study. BioScientifica. 2020:70 AEP1025.

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Baujat G, Bravo AH, Brown M, Cali A, et al. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. Proc Intl Clin Council FOP. 2024;3: 1-159.

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Baujat G, Brown M, Cali A, Cho T-J, et al. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. Proc Intl Clin Council FOP. 2019;1:1-111.

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. A cumulative analogue joint involvement scale (CAJIS) for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). Bone. 2017a;101:123-8.

Kaplan FS, Andolina JR, Adamson PC, Teachey DT, Finklestein JZ, Ebb DH, et al. Early clinical observations on the use of imatinib mesylate in FOP: A report of seven cases. Bone. 2018b;109:276-80.

Kaplan FS, Chakkalakal SA, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva: mechanisms and models of skeletal metamorphosis. Dis Model Mech. 2012;5(6):756-62.

Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM, Deirmengian GK, Gupta R, Delai P, et al. The phenotype of fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Rev Bone Miner Metab. 2005a;3(3):183-8.

Kaplan FS, Glaser DL. Thoracic insufficiency syndrome in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Rev Bone Miner Metab. 2005b;3(3):213-6.

Kaplan FS, Hsiao EC, Baujat G, Brown MA, De Cunto C, Di Rocco M, et al. Assessment Tools of Physical and Functional Disability in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. 2017b:Denver Colorado (Presentation MO0699).

Kaplan FS, Tabas JA, Gannon FH, Finkel G, Hahn GV, Zasloff MA. The Histopathology of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. An Endochondral Process. J Bone Joint Surg Am. 1993;75(2):220-30.

Kaplan FS, Xu M, Seemann P, Connor JM, Glaser DL, Carroll L, et al. Classic and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) phenotypes are caused by mutations in the bone morphogenetic protein (BMP) type I receptor ACVR1. Hum Mutat. 2009a;30(3):379-90.

Kaplan FS, Zasloff MA, Kitterman JA, Shore EM, Hong CC, Rocke DM. Early mortality and cardiorespiratory failure in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. J Bone Joint Surg Am. 2010;92(3):686-91.

Kaplan FS, Zeitlin L, Dunn SP, Benor S, Hagin D, Al Mukaddam M, et al. Acute and chronic rapamycin use in patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: A report of two cases. Bone. 2018a;109:281-4.

Kawao N, Yano M, Tamura Y, Okumoto K, Okada K, Kaji H. Role of osteoclasts in heterotopic ossification enhanced by fibrodysplasia ossificans progressiva-related activin-like kinase 2 mutation in mice. J Bone Miner Metab. 2016;34(5):517-25.

Kilborn SH, Trudel G, Uhthoff H. Review of Growth Plate Closure Compared with Age at Sexual Maturity and Lifespan in Laboratory Animals. Contemp Top Lab Anim Sci. 2002;41(5):21-6.

Kitoh H, Achiwa M, Kaneko H, Mishima K, Matsushita M, Kadono I, et al. Perhexiline maleate in the treatment of fibrodysplasia ossificans progressiva: an open-labeled clinical trial. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:163.

Kou S, De Cunto C, Baujat G, Wentworth KL, Grogan DR, Brown MA, et al. Patients with ACVR1R206H mutations have an increased prevalence of cardiac conduction abnormalities on electrocardiogram in a natural history study of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):193.

Koyama E, Golden EB, Kirsch T, Adams SL, Chandraratna RA, Michaille JJ, et al. Retinoid signaling is required for chondrocyte maturation and endochondral bone formation during limb skeletogenesis. Dev Biol. 1999;208(2):375-91.

Liljesthröm M, Bogard B. The global known FOP population. Poster presented at: IFOPA Drug Development Forum; October 24, 2016; Boston, MA. 2016.

Lin H, Shi F, Gao J, Hua P. The role of Activin A in fibrodysplasia ossificans progressiva: a prominent mediator. Biosci Rep. 2019;39(8):BSR20190377.

Matsuoka M, Onodera T, Majima T, Iwasaki K, Takahashi D, Kondo E, et al. Correction osteotomy for bilateral varus knee deformity caused by premature epiphyseal closure induced by hypervitaminosis A: a case report. BMC Musculoskelet Disord. 2019;20(1):287.

Meyers C, Lisiecki J, Miller S, Levin A, Fayad L, Ding C, et al. Heterotopic Ossification: A Comprehensive Review. JBMR Plus. 2019;3(4):e10172.

Morales-Piga A, Bachiller-Corral J, Trujillo-Tiebas MJ, Villaverde-Hueso A, Gamir-Gamir ML, Alonso-Ferreira V, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva in Spain: epidemiological, clinical, and genetic aspects. Bone. 2012;51(4):748-55.

Noyes JJ, Levine MA, Belasco JB, Mostoufi-Moab S. Premature Epiphyseal Closure of the Lower Extremities Contributing to Short Stature after cis-Retinoic Acid Therapy in Medulloblastoma: A Case Report. Horm Res Paediatr. 2016;85(1):69-73.

Pacifici M, Cossu G, Molinaro M, Tato F. Vitamin A inhibits chondrogenesis but not myogenesis. Exp Cell Res. 1980;129(2):469-74.

Palhares DB, Leme LM, Naka ÉN, Melnikov P. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Oral Ascorbate and Intravenous Bisphosphonate during Flare-Ups. J Musculoskelet Pain. 2010;18(3):270-6.

Palhares DB, Nascimento DR, Palhares MG, Lopes S, de L, Cristhina P, et al. Propranolol and ascorbic acid in control of fibrodysplasia ossificans progressiva flare-ups due to accidental falls. Intractable Rare Dis Res. 2019;8(1):24-8.

Pignolo RJ, Baujat G, Brown MA, De Cunto C, Di Rocco M, Hsiao EC, et al. Natural history of fibrodysplasia ossificans progressiva: cross-sectional analysis of annotated baseline phenotypes. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):98.

Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Liljesthröm M, Durbin-Johnson BP, Shore EM, Rocke DM, et al. The Natural History of Flare-Ups in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): A Comprehensive Global Assessment. J Bone Miner Res. 2016;31(3):650-6.

Pignolo RJ, Cheung K, Kile S, Fitzpatrick MA, De Cunto C, Al Mukaddam M, et al. Self-reported baseline phenotypes from the International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Association Global Registry. Bone. 2020a;134:115274.

Pignolo RJ, Kaplan FS. Clinical staging of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). Bone. 2018;109:111-4.

Pignolo RJ, Kaplan FS. Druggable targets, clinical trial design and proposed pharmacological management in fibrodysplasia ossificans progressiva. Expert Opinion on Orphan Drugs. 2020b;8(4):101-9.

Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical and genetic aspects. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:80.

Roach HI, Mehta G, Oreffo RO, Clarke NM, Cooper C. Temporal analysis of rat growth plates: cessation of growth with age despite presence of a physis. J Histochem Cytochem. 2003;51(3):373-83.

Rohleder O, Mudry P, Neradil J, Noskova H, Slaby O, Sterba J. Letter to Editor: F.S. Kaplan, et al., Early clinical observations on the use of imatinibmesylate in FOP: A report of seven cases, Bone (2017). Bone. 2018;116:171.

Scarlett RF, Rocke DM, Kantanie S, Patel JB, Shore EM, Kaplan FS. Influenza-like viral illnesses and flare-ups of fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Orthop Relat Res. 2004(423):275-9.

Schuetz P, Mueller B, Christ-Crain M, Dick W, Haas H. Amino-bisphosphonates in heterotopic ossification: first experience in five consecutive cases. Spinal Cord. 2005;43(10):604-10.

Shah PB, Zasloff MA, Drummond D, Kaplan FS. Spinal deformity in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. J Bone Joint Surg Am. 1994;76(10):1442-50.

Shimono K, Tung WE, Macolino C, Chi AH, Didizian JH, Mundy C, et al. Potent inhibition of heterotopic ossification by nuclear retinoic acid receptor-gamma agonists. Nat Med. 2011;17(4):454-60.

Shore EM, Kaplan FS. Inherited human diseases of heterotopic bone formation. Nat Rev Rheumatol. 2010;6(9):518-27.

Shore EM, Xu M, Feldman GJ, Fenstermacher DA, Cho TJ, Choi IH, et al. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. Nat Genet. 2006;38(5):525-7.

Smith R, Athanasou NA, Vipond SE. Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva: clinicopathological features and natural history. QJM. 1996;89(6):445-6.

Soldić Z, Murgić J, Radić J, Dabelić N, Jazvić M, Brozić JM, et al. Radiation therapy in treatment of fibrodysplasia ossificans progressiva: a case report and review of the literature. Coll Antropol. 2011;35(2):611-4.

Tumolo M, Moscatelli A, Silvestri G. Anaesthetic management of a child with fibrodysplasia ossificans progressiva. Br J Anaesth. 2006;97(5):701-3.

Wang H, Lindborg C, Lounev V, Kim JH, McCarrick-Walmsley R, Xu M, et al. Cellular Hypoxia Promotes Heterotopic Ossification by Amplifying BMP Signaling. J Bone Miner Res. 2016;31(9):1652-65.

Watts NB, Chesnut CH, 3rd, Genant HK, Harris ST, Jackson RD, Licata AA, et al. History of etidronate. Bone. 2020;134:115222.

Wentworth KL, Masharani U, Hsiao EC. Therapeutic advances for blocking heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva. Br J Clin Pharmacol. 2019;85(6):1180-7.

Weston AD, Blumberg B, Underhill TM. Active repression by unliganded retinoid receptors in development: less is sometimes more. J Cell Biol. 2003;161(2):223-8.

Weston AD, Chandraratna RA, Torchia J, Underhill TM. Requirement for RAR-mediated gene repression in skeletal progenitor differentiation. J Cell Biol. 2002;158(1):39-51.

Williams JA, Kondo N, Okabe T, Takeshita N, Pilchak DM, Koyama E, et al. Retinoic acid receptors are required for skeletal growth, matrix homeostasis and growth plate function in postnatal mouse. Dev Biol. 2009;328(2):315-27.

Zasloff MA, Rocke DM, Crofford LJ, Hahn GV, Kaplan FS. Treatment of patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva with isotretinoin. Clin Orthop Relat Res. 1998(346):121-9.

8　付録

Appendix 1　Summary of Palovarotene Clinical Studies Completed by Roche

Study Number (Phase)	Design	Population	Dose/Treatment	Number of Subjects per Dose
RB16327 (Phase 1)	Ascending, single-dose, double-blind, randomized study of palovarotene versus placebo in fed or fasted subjects	48 healthy male subjects age 40-65 years	0.1 mg 0.5 mg 5 mg 10 mg 25 mg 50 mg Placebo	3 subjects 3 subjects 12 subjects 6 subjects 6 subjects 6 subjects 12 subjects
NP17056 (Phase 1)	Open-label study of radiolabeled palovarotene disposition (mass balance)	6 healthy male subjects age 45-64 years	1 mg	6 subjects
NP17584 (Phase 1)	Open-label, single-dose, randomized, crossover study of the relative bioavailability of 2 formulations of palovarotene (bioequivalence)	12 healthy male subjects age 18-64 years	1 mg (2 × 0.5 mg) soft gelatin capsule 1 mg tablet	12 subjects 12 subjects
NP17726 (Phase 1)	Open-label study of the influence of age and gender on the PK of palovarotene and metabolites	Healthy subjects; 12 males age 18-45 years; 12 males and 12 females ≥65 years	1 mg	36 subjects
RB16328 (Phase 1)	Ascending, multiple-dose study of the PK of palovarotene versus placebo	64 healthy male and female subjects age 40-65 years and elderly male and female smokers age >60 years	4-week QD treatment 0.02 mg 0.2 mg 0.4 mg 1 mg 5 mg 10 mg Placebo	 9 subjects 9 subjects 9 subjects 6 subjects 6 subjects 9 subjects 16 subjects
NP17040 (Phase 1)	Open-label, sequential, crossover study of the influence of rifampicin on the PK of palovarotene	18 healthy male subjects age 18-64 years	24-day QD treatment 1 mg	18 subjects

Study Number (Phase)	Design	Population	Dose/Treatment	Number of Subjects per Dose
NP17041B (Phase 1)	Open-label, sequential, crossover study of the influence of ketoconazole on the PK of palovarotene	18 healthy male subjects age 18-64 years	21-day QD treatment 1 mg	18 subjects
NP17055 (Phase 1)	Open-label, sequential, crossover study of the influence of midazolam on the PK of palovarotene and metabolites	18 healthy male subjects age 18-64 years	7-day QD treatment 1 mg	18 subjects
NP21025 (Phase 1)	Open-label, 1-sequence study of the effect of prednisone on the PK of palovarotene	22 healthy male subjects age 18-64 years	9-day QD treatment 5 mg	22 subjects
NP17124 (Phase 1)	Multicenter, randomized, single-blind, placebo-controlled study of multiple-dose PK and PD of palovarotene and metabolites	40 male and female subjects with COPD	14-day QD treatment 0.2 mg 0.5 mg 1 mg Placebo	 10 subjects 10 subjects 10 subjects 10 subjects
NA17098 (Phase 2a)	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the tolerability of palovarotene	86 male and female subjects with COPD	4-week QD treatment 0.2 mg 1.0 mg Placebo	 28 subjects 26 subjects 32 subjects
NB18332 (Phase 1a)	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, study of the safety and tolerability of palovarotene	59 male and female subjects with COPD	4-week QD treatment 2.5 mg 5 mg Placebo	 24 subjects 23 subjects 12 subjects
NA17598 (Phase 2)	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, bi-phasic study of the efficacy, safety, and tolerability of palovarotene	Tier 1: 42 male and female subjects with COPD Tier 2: 262 male and female subjects with COPD	12-month QD treatment 1 mg Placebo 12-month QD treatment 5 mg Placebo	 21 subjects 21 subjects 129 subjects 133 subjects
NB19751 (Phase 2)	Multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the efficacy, safety, and tolerability palovarotene	489 male and female subjects with COPD	24-month QD treatment 5 mg Placebo	 329 subjects 160 subjects

CYP=cytochrome P450; COPD=chronic obstructive pulmonary disease; DDI=drug-drug interaction; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; QD=once daily.

Appendix 2.　Summary of Palovarotene Clinical Studies Completed by the Applicant

Study Number (Phase)	Design	Population	Dose/Treatment	Number of Subjects per Dose
PVO-1A-101 (Phase 1)	Single-center, double-blind, randomized, crossover single-dose	18 healthy Japanese and non-Asian subjects age 27-53 years	5 mg 10 mg	18 subjects 18 subjects
PVO-1A-102 (Phase 1)	Food effect/mode of administration component: open-label, randomized, 3-treatment, 3-period, crossover, single-dose study	24 healthy male and female volunteers age 18-55 years	20 mg (fasted, fed, sprinkled on soft food)	8 subjects per treatment sequence
	DDI component: open-label study to assess CYP3A4 induction potential of palovarotene using midazolam as a probe substrate Single and multiple dose PK also evaluated in the DDI component.	24 healthy male and female volunteers age 18-55 years	14-day QD treatment 20 mg palovarotene (Days 2-15) 2 mg midazolam QD (Days 1 and 15)	24 subjects
PVO-1A-103 (Phase 1)	Randomized, partially double-blind, placebo- and positive-controlled, 4-way crossover thorough QT study	32 healthy male and female volunteers age 18-55 years	20 mg palovarotene 50 mg palovarotene 400 mg moxifloxacin	32 subjects
PVO-1A-104 (Phase 1)	Randomized, open-label, single-period study of palovarotene in seminal fluid	24 healthy male volunteers age 18-55 years	5-day QD treatment 20 mg	24 subjects
PVO-1A-201 (Phase 2)	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, adaptive dose finding/POC	Cohort 1: FOP subjects with active flare-ups; aged ≥15 years Cohort 2: FOP subjects with active flare-ups; aged ≥6 years	Cohort 1: oral QD 10 mg for 2 weeks, then 5 mg for 4 weeks, or placebo Cohort 2: oral QD 10 mg for 2 weeks, then 5 mg for 4 weeks; oral QD 5 mg for 2 weeks, then 2.5 mg for 4 weeks; or placebo Weight-based dosing in Cohort 2 when children aged ≥6 years enrolled	Cohort 1: 12 active; 4 placebo Cohort 2: 18 active; 6 placebo A total of 40 subjects.
PVO-1A-202 Part A (Phase 2)	Multicenter, OLE of PVO-1A-201	FOP subjects who completed Study PVO-1A-201	Oral QD 10 mg for 2 weeks, then 5 mg for 4 weeks for the next two subsequent flare-ups. Weight-based dosing in skeletally immature subjects when children aged ≥6 years enrolled in Study PVO-1A-201.	40 subjects from Study PVO-1A-201.

Study Number (Phase)	Design	Population	Dose/Treatment	Number of Subjects per Dose
PVO-1A-202 (Part B corresponds to Study PVO-1A-204 in France) (Phase 2)	Multicenter, OLE of PVO-1A-201	FOP subjects from Study PVO-1A-202/Part A and new FOP subjects with at least 90% skeletal maturity irrespective of age.	Adult Cohort (chronic/flare-up dosing regimen): oral QD administration 5 mg for up to 24 months, with dose escalation for flare-up treatment to oral QD 20 mg for 4 weeks, then 10 mg for 8 weeks (12 weeks total or until flare-up resolution if treatment extended beyond 12 weeks). Pediatric Cohort (flare-up only dosing regimen): same as flare-up dosing in the Adult Cohort except dosing is weight-adjusted.	A total of 54 subjects (36 from Part A and 18 new Adult Cohort subjects).
PVO-1A-202 (Part C corresponds to Study PVO-1A-204 in France) (Phase 2)	Multicenter, OLE of PVO-1A-201	FOP subjects from Study PVO-1A-202/Part B	All subjects (chronic/flare-up dosing regimen): oral QD administration 5 mg for up to 24 months, with dose escalation for flare-up treatment to oral QD 20 mg for 4 weeks, then 10 mg for 8 weeks (12 weeks total or until flare-up resolution if treatment is extended beyond 12 weeks). Dosing is weight-adjusted in skeletally immature subjects.	48 subjects from Study PVO-1A-202 Part B
PVO-1A-301 MOVE study (Phase 3)	Multicenter, OL	FOP subjects aged ≥4 years.	Chronic/flare-up dosing regimen: oral QD administration 5 mg for up to 48 months, with dose escalation for flare-up treatment to oral QD 20 mg for 4 weeks, then 10 mg for 8 weeks (12 weeks total or until flare-up resolution if treatment extended beyond 12 weeks). Dosing is weight-adjusted in skeletally immature subjects.	107 subjects[1]: palovarotene group 111 subjects: NHS external comparator group
PVO-2A-201 MO-Ped (Phase 2)	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled	MO subjects aged 2-14 years	Palovarotene weight-adjusted equivalent oral QD administration of palovarotene 2.5 or 5.0 mg or placebo for 24 months	193 enrolled

Study Number (Phase)	Design	Population	Dose/Treatment	Number of Subjects per Dose
PVO-1A-001 (non-IND study)	NHS	FOP subjects aged 0-65 years.	NA (non-interventional study); 3-year follow-up.	114 subjects: 0 to <8 years (n=17) 8 to <15 years (n=36) 15 to <25 years (n=34) 25 to ≤65 years (n=27)

[1] Of the 107 subjects, 99 subjects had the R206H mutation and comprised the principal analysis set. Eight additional subjects had a different mutation or received prior treatment with palovarotene in Study PVO-1A-202/PVO-1A-204 and comprised the supplemental analysis set.

Note: An open-label extension study (PVO-1A-203) had been initiated but was terminated early to allow enrolled subjects to participate in Study PVO-1A-202/Part B.

CYP=cytochrome P450; DDI-drug-drug interaction; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; IND=investigational new drug; MO=multiple osteochondromas; NA=not applicable; NHS=natural history study; OL=open-label; OLE=open-label extension; PK=pharmacokinetic; POC=proof-of-concept; QD=once daily.