目次

1　背景及び概観 9
1.1　製剤の開発 10
1.1.1　Roche が初期の臨床試験で使用した製剤 10
1.1.2　FOP を対象とした試験で使用した製剤 13
1.2　*In Vitro* における溶出性 17
1.2.1　溶出試験方法の概要 17
1.2.2　異なる用量間の溶出プロファイルの比較 19
1.3　生体試料中薬物濃度分析法の概要 20
2　個々の試験結果の要約 22
2.1　RB16327 試験：単回用量漸増試験 22
2.1.1　方法 22
2.1.2　試験結果 22
2.1.3　結論 22
2.2　PVO-1A-102 試験：食事の影響／投与方法 22
2.2.1　方法 22
2.2.2　試験結果 23
2.2.3　結論 25
2.3　NP17584 試験：軟カプセル剤及び錠剤の相対的バイオアベイラビリティ試験 25
2.3.1　方法 25
2.3.2　試験結果 25
2.3.3　結論 26
2.4　CLIN-60120-455 試験：含量違いの硬カプセル剤の生物学的同等性試験 26
2.4.1　方法 26
2.4.2　試験結果 27
2.4.3　結論 29
2.5　生体試料中薬物濃度分析法 30
2.5.1　RB16327 試験及び RB16328 試験 30
2.5.2　NP17040 試験、NP17041B 試験、NP17055 試験、NP17056 試験、NA17098 試験、NA17598 試験、NP17584 試験、NP21025 試験及び NB18332 試験 33
2.5.3　PVO-1A-101、PVO-1A-102、PVO-1A-103、PVO-1A-104、PVO-1A-201、PVO-1A-202、PVO-1A-301 及び PVO-2A-201 試験 35
2.5.4　PVO-1A-104 試験 36
2.5.5　NP17056 試験 37
2.5.6　CLIN-60120-455 試験 37

2.6　ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム 39
2.6.1　NP17055 試験 39
2.6.2　PVO-1A-102 試験 40
2.7　プレドニゾン及びプレドニゾロン 41
3　全試験を通しての結果の比較と解析 43
3.1　*In vitro* の溶出性及び *in vivo* バイオアベイラビリティ 43
3.2　食事の影響及び投与方法 44
3.3　結論 44
4　参考文献 46
5　付録 48

表目次

表 2.7.1-1　14 歳未満の小児における体重による調整用量 10

表 2.7.1-2　Roche が開発した軟カプセル剤の処方 11

表 2.7.1-3　Roche が開発した 1 mg 錠の処方 11

表 2.7.1-4　Roche が実施した臨床試験で用いた製剤 12

表 2.7.1-5　製剤の処方（[redacted]%混合末から製した製剤） 14

表 2.7.1-6　製剤の処方（[redacted]%混合末から製した製剤） 14

表 2.7.1-7　製剤の処方（[redacted]%混合末から製した製剤） 15

表 2.7.1-8　申請者が実施した臨床試験で使用した硬カプセル剤 16

表 2.7.1-9　溶出試験における初期及び市販用の試験法の比較 18

表 2.7.1-10　パロバロテンの PK パラメータ-食事の影響（PK 解析対象集団）- 23

表 2.7.1-11　食後及び絶食後にパロバロテンを投与したときの曝露量の統計解析結果
-食事の影響（PK 解析対象集団）- 24

表 2.7.1-12　食後にカプセル剤をそのまま又はアップルソースにまぶして投与したときのパロバロテンの曝露量の統計解析結果-食事の影響（PK 解析対象集団）- 24

表 2.7.1-13　パロバロテン錠（1 mg）及び軟カプセル剤（0.5 mg×2 個）を投与時のパロバロテンの PK パラメータ 26

表 2.7.1-14　パロバロテンの PK パラメータ (Treatment A 及び Treatment B) 27

表 2.7.1-15　パロバロテンの PK パラメータ (Treatment A 及び Treatment C) 28

表 2.7.1-16　Treatment A に対する Treatment B のパロバロテンの PK パラメータの統計解析結果 29

表 2.7.1-17　Treatment A に対する Treatment C のパロバロテンの PK パラメータの統計解析結果 29

表 2.7.1-18　ヒト血漿中パロバロテン及び代謝物の測定法（HPLC/UV）-RB16327 試験- 30

表 2.7.1-19　ヒト血漿中パロバロテン及び代謝物の測定法（HPLC/UV）-RB16328 試験- 30

表 2.7.1-20　ヒト血漿中パロバロテンの測定法（LC/MS/MS）-RB16327 試験- 31

表 2.7.1-21　ヒト血漿中パロバロテンの測定法（LC-MS/MS）-RB16328 試験- 32

表 2.7.1-22　ヒト血漿中パロバロテン並びに代謝物 M4a 及び M4b の測定法（LC-MS/MS）-RB16328 試験- 33

表 2.7.1-23　ヒト血漿中パロバロテン及び代謝物の測定法 33

表 2.7.1-24　ヒト血漿中パロバロテンの測定法 35

表 2.7.1-25　ヒト精液中パロバロテンの測定法 36

表 2.7.1-26　ヒト血漿中パロバロテンの測定法（0.005～2 ng/mL） 37

表 2.7.1-27　ヒト血漿中パロバロテンの測定法（0.25～100 ng/mL） 38

表 2.7.1-28　ヒト血漿中ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの測定法 39

表 2.7.1-29　ヒト血漿中ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの測定法 40

表 2.7.1-30　ヒト血漿中プレドニゾロン及びプレドニゾンの測定法 41

表 2.7.1-31　10 mg から 20 mg の投与量で処方可能な組み合わせ 44

表 2.7.1-32　FOP を支持するために実施した臨床試験における PK の結果と関連する *In vitro* での溶出試験結果の概要 48

表 2.7.1-33　1 mg カプセル製剤（ロット 1805141）の申請用安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法） 53

表 2.7.1-34　1 mg カプセル製剤（ロット 1810291）の申請用安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法） 55

表 2.7.1-35　1 mg カプセル製剤（ロット 1904101）の申請用安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法） 57

表 2.7.1-36　2.5 mg カプセル製剤（ロット 1805144）の申請用安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法） 59

表 2.7.1-37　2.5 mg カプセル製剤（ロット 1810294）の申請用安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法）.....61

表 2.7.1-38　2.5 mg カプセル製剤（ロット 1903079）の申請用安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法）.....63

表 2.7.1-39　3 mg カプセル製剤（ロット 1806147）の安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法）.....65

表 2.7.1-40　3 mg カプセル製剤（ロット 1810295）の安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法）.....67

表 2.7.1-41　3 mg カプセル製剤（ロット 1903080）の安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法）.....69

表 2.7.1-42　5 mg カプセル製剤（ロット 1806149）の申請用安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法）.....71

表 2.7.1-43　5 mg カプセル製剤（ロット 1810297）の申請用安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法）.....73

表 2.7.1-44　5 mg カプセル製剤（ロット 1903082）の申請用安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法）.....75

表 2.7.1-45　10 mg カプセル製剤（ロット 1808218）の申請用安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法）.....77

表 2.7.1-46　10 mg カプセル製剤（ロット 1808220）の申請用安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法）.....79

表 2.7.1-47　10 mg カプセル製剤（ロット 1903083）の申請用安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法）.....81

表 2.7.1-48　プロセスバリデーションロット（キャンペーン 1）の出荷試験における溶出試験結果.....83

表 2.7.1-49　パロバロテンの相対的 BA 試験（単回投与試験）.....85

図目次

図 2.7.1-1　初期の試験法による溶出曲線 18

図 2.7.1-2　市販用の試験法による溶出曲線 19

図 2.7.1-3　安定性試験における市販用の溶出試験法を用いた溶出プロファイル（9ヵ月） 20

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
ALK2	アクチビン受容体様キナーゼ 2	activin receptor-like kinase 2
$AUC_{0\text{-}inf}$	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
$AUC_{0\text{-}t}$	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
BA	バイオアベイラビリティ	bioavailability
BCS	-	Biopharmaceutics Classification System
BHA	ブチルヒドロキシアニソール	butylated hydroxyanisole
BHT	ブチルヒドロキシトルエン	butylated hydroxytoluene
BMP	骨形成タンパク質	bone morphogenetic protein
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
CI	信頼区間	confidential interval
COPD	慢性閉塞性肺疾患	chronic obstructive pulmonary disease
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
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
HO	異所性骨化	heterotopic ossification
HPLC/UV	高速液体クロマトグラフィー・紫外検出器	high performance liquid chromatography with ultraviolet detection
LC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー	liquid chromatography with tandem mass spectrometry
LLOQ	定量下限	lower limit of quantitation
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
PK	薬物動態	pharmacokinetics
PPK	母集団薬物動態	population pharmacokinetic(s)

記号	日本語	英語
RARγ	レチノイン酸受容体γ	retinoic acid receptor gamma
SLS	ラウリル硫酸ナトリウム	sodium lauryl sulfate
Smad	-	Suppressor of Mothers against Decapentaplegic
$T_{1/2}$	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 observed concentration
ULQ	定量上限	upper limit of quantitation

1　背景及び概観

パロバロテンは、経口投与が可能なレチノイン酸受容体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）の治療薬として開発された。当初、Roche Pharmaceuticals（Roche）が慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の治療薬としてパロバロテンを開発していたが、効果不十分のため当該プログラムは中止され、Clementia Pharmaceuticals Inc.（Clementia）がそのライセンスを得た。その後、2019 年に Ipsen は Clementia を買収した。Ipsen は FOP の臨床開発と並行し、別の希少骨疾患である多発性骨軟骨腫（MO）の治療薬としてパロバロテンを開発した（MO を対象とした PVO-2A-201 試験、現在は中止されている）。

FOP は、母趾の先天性奇形と、筋肉、腱及び靭帯の異所性骨化（HO）を特徴とする、極めてまれで重度の障害を伴う疾患である。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、骨形成タンパク質（BMP）1 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（Kaplan 2009a）。*ACVR1/ALK2* の機能獲得型変異（最も典型的な変異は R206H）は、BMP- Suppressor of Mothers against Decapentaplegic（Smad）1/5/8 シグナル伝達経路の異常な活性化を介して軟骨形成及び異所性骨形成が促進されることで、正常な損傷修復機序による結合組織（筋肉、腱及び靭帯）の再生が妨げられる（Kaplan 2012）。FOP では、骨化性筋炎としても知られる HO が、炎症及び組織破壊からなる異化期とそれに続く組織形成からなる同化期の 2 段階で進行する（Shore 2010）。

非臨床試験では、パロバロテンは筋損傷部位で肥満細胞浸潤及び線維増殖性反応を抑制させることが示されている。また、パロバロテンは、Smad シグナル伝達の抑制により軟骨細胞の分化を阻害し、間葉系幹細胞の分化を骨組織から軟部組織へと転換させて正常な組織修復へ導く。これらの結果と一致して、パロバロテンは外傷性 HO 及び FOP 動物モデルで HO を抑制させることが示されている。

FOP の臨床経過は、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、生涯にわたり累積する。その結果、全身及び関節に過剰な骨が形成され、徐々に運動が制限される。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（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域が制限され、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 患者の多くは 24 歳までに車椅子生活を余儀なくされる（Pignolo 2016、Cohen 1993、Kaplan 2005a、Di Rocco 2017、Pignolo 2011、Kaplan 2017b）

HO が蓄積した結果生じる生命を脅かす合併症には、顎関節の強直による肋間筋及び傍脊柱筋の骨化、重度の体重減少及び栄養障害、肋椎関節の強直による呼吸不全、後側弯症や胸椎前弯症をはじめとする脊柱変形の進行がある（Kaplan 2005b、Shah 1994）。呼吸不全は、肺炎や右心不全などの合併症を引き起こし、生存期間の中央値が 56 年と著明に短くなる原因となっている（Kaplan 2010）。

現時点では、日本で FOP のフレアアップ、HO 又は疾患進行を予防するのに効果的な薬物治療はない（Pignolo 2020b）。現在の FOP に対する薬物治療は症状緩和に限られており、フレアアップの症状発現後 24～48 時間以内に高用量のコルチコステロイドを短期間投与することや、慢性疼痛管理などが行われている。

申請時の効能・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。申請時の用法・用量は、以下である。

- 通常、成人及び 14 歳以上の小児には、パロバロテンとして 1 日 1 回 5 mg を食事中又は食直後に経口投与する（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 週間食事中又は食直後に経口投与する（フレアアップ時投与）。症状が早期に消失した場合にもフレアアップ時投与を継続する。持続的な症状がある場合は 1 日 1 回 10 mg の投与を 4 週単位で延長し、症状が消失するまで継続する。
- 8 歳以上 14 歳未満の女性及び 10 歳以上 14 歳未満の男性には、表 2.7.1-1 を参考に、患者の体重を考慮して調整した用量を食事中又は食直後に経口投与する。

表 2.7.1-1　　14 歳未満の小児における体重による調整用量

体重	連続投与	フレアアップ時投与	
		1～4 週目	5～12 週目
10 kg 以上 20 kg 未満	2.5 mg	10 mg	5 mg
20 kg 以上 40 kg 未満	3 mg	12.5 mg	6 mg
40 kg 以上 60 kg 未満	4 mg	15 mg	7.5 mg
60 kg 以上※	5 mg	20 mg	10 mg

※成人及び 14 歳以上の小児には 60kg 以上に対する用量を投与する。

本概要に記載したデータの一部は Roche が COPD の臨床開発プログラムで得たものであり、一部は Ipsen が FOP 及び MO の臨床開発プログラムとして得たものである。

1.1　製剤の開発

1.1.1　　Roche が初期の臨床試験で使用した製剤

パロバロテンの開発初期、COPD の治療薬として Roche が臨床試験を行った。第 1 相及び第 2 相試験で得られたパロバロテンの安全性、忍容性及び薬物動態（PK）の結果を本申請に含めた。Roche による臨床開発期間中、パロバロテン溶液又は Miglycol 812（中鎖脂肪酸トリグリセリド）中の懸濁液を充填した硬カプセル剤、パロバロテン懸濁液を充填した軟カプセル剤（有効成分含量 0.1、0.5 及び 2.5 mg）及び 1 mg フィルムコーティング錠の 4 種類の製剤が使用された。第 1 相単回用量漸増試験（Module 5.3.3.4 Report 1005298）及び反復投与用量漸増試験（Module 5.3.3.1 Report 1006914）では、抗酸化剤として 0.01%ブチルヒドロキシトルエン（BHT）及び 0.01%ブチルヒドロキシアニソール（BHA）を含む Miglyol 812 を溶媒とするパロ

バロテン懸濁液（濃度範囲 0.1～150 mg/mL）を透明なガラスバイアル（15 mL）に充填して実施医療機関に交付した。硬カプセル剤は、実施医療機関で調製した。

初期の 2 試験（RB16327 試験及び RB16328 試験）を実施後、Roche は、パロバロテン 0.1 又は 0.5 mg を含有する懸濁液（溶媒：抗酸化剤として 0.01%BHT 及び 0.01%BHA を含む Miglyol 812）を充填した軟カプセル剤に製剤を変更した。Roche はこの製剤を用いて、健康成人を対象とした第 1 相試験及び COPD を対象とした第 2 相試験を実施した。また COPD を対象とした第 3 相試験に向けて、1、2.5 及び 5.0 mg 錠を開発し、0.5 mg 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を実施した（Module 5.3.1.2 Report 1016091）。錠剤の更なる開発は行われなかった。

Roche が開発し臨床試験に用いた軟カプセル剤及び錠剤の組成を、表 2.7.1-2 及び表 2.7.1-3 に示す。臨床試験で Roche が用いた製剤に関する情報を表 2.7.1-4 に記載する。

表 2.7.1-2　　Roche が開発した軟カプセル剤の処方

Ingredient	Function	0.1 mg (mg/capsule)	0.5 mg (mg/capsule)	2.5 mg (mg/capsule)
Palovarotene	API	0.1	0.5	2.5
Medium Chain Triglycerides (Miglyol 812)	Vehicle	[redacted]		
Butylated Hydroxyanisole	Antioxidant			
Butylated Hydroxytoluene	Antioxidant			
Hydrogenated Vegetable Oil	Viscosity Stabilizer			
Total	NA			
Fill Volume	NA	[redacted] mL	[redacted] mL	[redacted] mL

Source: Data on file
API=active pharmaceutical ingredient; NA=not applicable.

表 2.7.1-3　　Roche が開発した 1 mg 錠の処方

Core Composition	mg/tablet
Palovarotene	1.00
Lactose Monohydrate	[redacted]
Croscarmellose Sodium	
Povidone	
Sodium Lauryl Sulfate	
Purified Water	
Microcrystalline Cellulose	
Magnesium Stearate	
Total Core Weight	
Film Coat Composition	
Opadry Pink, 03A14309	[redacted]
Triacetin	
Purified Water [1]	
Total Film Coat Weight	
Total Film Coated Tablet Weight	

Source: Data on file
[1]　Removed during processing

qs=quantum satis.

表 2.7.1-4　　Roche が実施した臨床試験で用いた製剤

Report Number (Protocol Number)	Report Location	Study Title	Dosage Form	Strength[1]
1005298 (RB16327)	Module 5.3.3.4	Phase 1 Single-Center, Ascending Single-Dose, Randomized, Double-Blind, Study of the Safety, Tolerability, and Fed versus Fasting Pharmacokinetics of RO3300074-000 versus Placebo in Healthy Male Non-smokers and Smokers, 40-65 Years of Age	Hard gelatin capsule, solution, Miglyol 812	0.1 mg/mL
			Hard gelatin capsule, suspension, Miglyol 812	5 mg/mL
			Hard gelatin capsule, suspension, Miglyol 812	50 mg/mL
			Hard gelatin capsule, suspension, Miglyol 812	150 mg/mL
1006914 (RB16328)	Module 5.3.3.1	Phase 1 A Single-Center, Ascending, Multiple-dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of a Retinoic Acid Receptor-Gamma Selective Agonist, RO3300074, versus Placebo in Healthy Men and Women and in Elderly Subjects with a Smoking History	Hard gelatin capsule, solution, Miglyol 812	0.1 mg/mL
			Hard gelatin capsule, suspension, Miglyol 812	5 mg/mL
			Hard gelatin capsule, suspension, Miglyol 812	50 mg/mL
1010704 (NP17040)	Module 5.3.3.4	Phase 1 Study to investigate the influence of rifampicin on the pharmacokinetics of RO3300074 in healthy male subjects	Soft gelatin capsules, suspension, Miglyol 812	0.5 mg
1010705 (NP17041B)	Module 5.3.3.4	Phase 1 Study to investigate the influence of ketoconazole on the pharmacokinetics of RO3300074 in healthy male subjects	Soft gelatin capsules, suspension, Miglyol 812	0.5 mg
1015528 (NP17055)	Module 5.3.3.4	Phase 1 Assessment of the effects of RO3300074 on the metabolism of midazolam in healthy male subjects	Soft gelatin capsules, suspension, Miglyol 812	0.5 mg
1016529 (NP17056)	Module 5.3.3.1	Phase 1 A radiolabeled RO3300074 disposition study in healthy male volunteers	25 µCi [^{14}C]-labeled RO3300074 hard gelatin capsule containing a solution	0.5 mg
1017812 (NP17124)	Module 5.3.5.4	Phase 1 Assessment of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of RO3300074 in patients with moderate to severe emphysema	Soft gelatin capsule, suspension, Miglyol 812	0.1 mg
			Soft gelatin capsule, suspension, Miglyol 812	0.5 mg
1016091 (NP17584)	Module 5.3.1.2	Phase 1 Study to investigate the relative bioavailability of RO3300074 following administration of the soft gelatin capsules and the new tablet formulation in the fasted state in healthy male subjects	Soft gelatin capsule, suspension, Miglyol 812	0.5 mg
			Tablet, film coated	1 mg
1016632 (NP17726)	Module 5.3.3.3	Phase 1 Study to investigate the effect of age, and gender on the pharmacokinetics of RO3300074 in healthy young male and healthy elderly male and female subjects	Soft gelatin capsules, suspension, Miglyol 812	0.5 mg
1016299 (NA17098)	Module 5.3.5.4	Phase 2 A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIa dose-response study of the safety and tolerability of two doses of RO3300074 given for 4 weeks to patients with moderate to severe symptomatic emphysema	Soft gelatin capsule, suspension, Miglyol 812	0.1 mg
			Soft gelatin capsule, suspension, Miglyol 812	0.5 mg

Report Number (Protocol Number)	Report Location	Study Title	Dosage Form	Strength[1]
1026186 (NP21025)	Module 5.3.3.4	Phase 1 Study to investigate the influence of prednisone on the pharmacokinetics of RO3300074 in healthy male subjects	Soft gelatin capsule, suspension, Miglyol 812 with hydrogenated vegetable oil	2.5 mg
1028424 (NA17598, Tier 1)	Module 5.3.5.4	Phase 2 A multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial of the efficacy, safety and tolerability of 12 months of once daily treatment with 1 mg of RO3300074 in patients with symptomatic emphysema secondary to alpha-1 antitrypsin deficiency	Soft gelatin capsule, suspension, Miglyol 812	0.5 mg
1028893 (NA17598, Tier 2)	Module 5.3.5.4	Phase 2 A multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial of the efficacy, safety and tolerability of 12 months of once daily treatment with 5 mg of RO3300074 in patients with symptomatic emphysema secondary to alpha-1 antitrypsin deficiency	Soft gelatin capsule, suspension, Miglyol 812 with hydrogenated vegetable oil	2.5 mg
1017947 (NB18332)	Module 5.3.5.4	Phase 1a A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled phase Ia dose-response study of the safety and tolerability of two doses (2.5 and 5.0 mg) of RO3300074 given for 4 weeks to patients with moderate to severe symptomatic COPD with emphysema	Soft gelatin capsule, suspension, Miglyol 812	0.5 mg
			Soft gelatin capsule, suspension, Miglyol 812	1.0 mg
1042217 (NB19751)	Module 5.3.5.4	Phase 2 A double-blind, placebo-controlled efficacy (as assessed by postbronchodilator FEV1) and safety study of 5 mg RO3300074 once daily for 2 years in subjects with smoking-related, moderate-to severe COPD with emphysema receiving concurrent optimal COPD drug therapy	Soft gelatin capsule, suspension, Miglyol 812 with hydrogenated vegetable oil	2.5 mg

COPD=chronic obstructive pulmonary disease; FEV1=forced expiratory volume in one second; RO3300074/RO3300074-000=palovarotene.

1.1.2　FOP を対象とした試験で使用した製剤

製造工程を最適化するため、[redacted]（米国[redacted]）が製剤開発を実施した（Module 3.2.P.2.2）。臨床試験用製剤は、様々な量のパロバロテン原薬又はプラセボの粉末が充填された硬カプセル剤であった。FOP を対象とした第 2 相及び第 3 相試験での連続投与及びフレアアップ時投与、用量減量、体重で調整した用量に対応するため、8 種類の含量違いのパロバロテンカプセル剤（1、1.5、2、2.5、3、4、5 及び 10 mg）を製造した。体重で調整した用量を含めて連続投与の 5 mg、フレアアップ時投与の 20/10 mg 及び減量時の規定用量に対応するため、必要に応じて異なる用量のカプセル剤（1～2 カプセル）を組み合わせて使用した。カプセル剤は、そのまま又はカプセル剤の中身を食物（例えば、アップルソース）にまぶして投与した。製剤の処方は、表 2.7.1-3 に記載した錠剤と同一の処方である。錠剤、軟カプセル剤及び硬カプセル剤での PK データセットを使用した母集団薬物動態（PPK）解析結果より、パロバロテンの PK に対して製剤の影響はないことが確認された（Module 2.7.2 Section

3.8)。したがって、粉末を充填した硬カプセル剤でのパロバロテンの曝露量は、軟カプセル剤及び錠剤と同程度と考えられた。

カプセル剤の製造は、当初[redacted]の製造施設で実施し、その後、市販用製剤の製造業者である[redacted]（米国[redacted]）に移管した。[redacted]が臨床試験用カプセル剤の大半のロット及び申請用安定性試験の全ロットを製造した。表 2.7.1-5、表 2.7.1-6 及び表 2.7.1-7 に概要を示したパロバロテンの市販用製剤処方は、FOP を対象とした全ての臨床試験で使用された。製造中に使用する水は、工程中に取り除かれるため、最終製剤には含まれない。製剤処方について、臨床開発期間中に行った変更はない（Module 3.2.P.2.2）。

表 2.7.1-5　　製剤の処方（[redacted]%混合末から製した製剤）

Component (Grade)	Quality Standard	Function	Strength				% w/w
			1 mg	1.5 mg	2 mg[1]	2.5 mg	
[redacted]							
Palovarotene	In house	Active Ingredient	1 mg	1.5 mg	2 mg	2.5 mg	[redacted]
Lactose Monohydrate	NF/Ph Eur/JP	Diluent	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]
Povidone	USP/Ph Eur/JP	Binder	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]
Croscarmellose Sodium	NF/Ph Eur/JP	Disintegrant	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]
Sodium Lauryl Sulfate	NF/Ph Eur/JP	Surfactant	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]
Purified Water	USP/Ph Eur	Solvent	-	-	-	-	-
[redacted]			[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]
[redacted]							
Croscarmellose Sodium	NF/Ph Eur/JP	Disintegrant	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]
Microcrystalline Cellulose	NF/Ph Eur/JP	Diluent	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]
Magnesium Stearate	NF/Ph Eur/JP	Lubricant	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]
		Fill Weight	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]
HARD GELATIN CAPSULE (size 0 elongated)							
Gelatin	USP/Ph Eur/JP	Structural	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	-
Titanium Dioxide	USP/Ph Eur/JP	Opacifier					
[redacted]			[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	-

Source: Module 3.2.P.1 and data on file
For more information on 1, 1.5 and 2.5 mg strengths, please refer to Module 3.2.P.1. Note that information on formulation for the 2 mg strength is not included in Module 3.2.P.1 as it will not be commercialized.
[1] The 2-mg strength will not be commercialized.
[2] Percentages used for the calculation is [redacted]%.
JP=Japanese Pharmacopeia; NF=National Formulary; Ph Eur=European Pharmacopeia; USP=United States Pharmacopeia; w/w=weight per weight.

表 2.7.1-6　　製剤の処方（[redacted]%混合末から製した製剤）

Component (Grade)	Quality Standard	Function	Strength			% w/w
			3 mg[1]	4 mg[1]	5 mg	
[redacted]						

Palovarotene	In house	Active Ingredient	3.0 mg	4.0 mg	5.0 mg	[redacted]
Lactose Monohydrate	NF/Ph Eur/JP	Diluent	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]
Povidone	USP/Ph Eur/JP	Binder	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]
Croscarmellose Sodium	NF/Ph Eur/JP	Disintegrant	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]
Sodium Lauryl Sulfate	NF/Ph Eur/JP	Surfactant	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]
Purified Water	USP/Ph Eur	Solvent	-	-	-	-
[redacted]			[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]
[redacted]						
Croscarmellose Sodium	NF/Ph Eur/JP	Disintegrant	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]
Microcrystalline Cellulose	NF/Ph Eur/JP	Diluent	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]
Magnesium Stearate	NF/Ph Eur/JP	Lubricant	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]
		Fill Weight	**[redacted]mg**	**[redacted]mg**	**[redacted]mg**	[redacted]
HARD GELATIN CAPSULE (size 0 elongated)						
Gelatin	USP/Ph Eur/JP	Structural	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	-
Titanium Dioxide	USP/Ph Eur/JP	Opacifier				
[redacted]			[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg	-

Source: Module 3.2.P.1 and data on file
For more information on the 5 mg strength, please refer to Module 3.2.P.1. Note that information on formulation for the 3 and 4 mg strengths is not included in Module 3.2.P.1 as they will not be commercialized.
[1] The 3-mg and 4-mg strengths will not be commercialized.
[2] Percentages used for the calculation is [redacted]%
JP=Japanese Pharmacopeia; NF=National Formulary; Ph Eur=European Pharmacopeia; USP=United States Pharmacopeia; w/w=weight per weight.

表 2.7.1-7　　製剤の処方（[redacted]%混合末から製した製剤）

Component (Grade)	**Quality Standard**	**Function**	**Strength**	**% w/w**
			10 mg	
[redacted]				
Palovarotene	In house	Active Ingredient	10.0 mg	[redacted]
Lactose Monohydrate	NF/Ph Eur/JP	Diluent	[redacted]mg	[redacted]
Povidone	USP/Ph Eur/JP	Binder	[redacted]mg	[redacted]
Croscarmellose Sodium	NF/Ph Eur/JP	Disintegrant	[redacted]mg	[redacted]
Sodium Lauryl Sulfate	NF/Ph Eur/JP	Surfactant	[redacted]mg	[redacted]
Purified Water	USP/Ph Eur	Solvent	-	-
[redacted]			[redacted]mg	[redacted]
[redacted]				
Croscarmellose Sodium	NF/Ph Eur/JP	Disintegrant	[redacted]mg	[redacted]
Microcrystalline Cellulose	NF/Ph Eur/JP	Diluent	[redacted]mg	[redacted]
Magnesium Stearate	NF/Ph Eur/JP	Lubricant	[redacted]mg	[redacted]
		Fill Weight	**[redacted]mg**	[redacted]
HARD GELATIN CAPSULE (size 0 elongated)				
Gelatin	USP/Ph Eur/JP	Structural	[redacted]mg	-
Titanium Dioxide	USP/Ph Eur/JP	Opacifier		
[redacted]			[redacted]mg	-

Source: Module 3.2.P.1 and data on file
[1] Percentages used for the calculation is [redacted]%

Component (Grade)	Quality Standard	Function	Strength	% w/w
			10 mg	

JP=Japanese Pharmacopeia; NF=National Formulary; Ph Eur=European Pharmacopeia; USP=United States Pharmacopeia; w/w=weight per weight.

FOP を対象とした臨床試験で用いたカプセル剤の含量に関する情報を、表 2.7.1-8 に示す。

表 2.7.1-8　　申請者が実施した臨床試験で使用した硬カプセル剤

Protocol/Report Number	Report Location	Title	Capsule Strengths Used[1]
PVO-1A-101	Module 5.3.3.3	A Double-blind, Randomized, Cross-Over Single-Dose Study to Compare the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability Following Administration of Palovarotene In Healthy Japanese and Non-Asian Subjects	5 mg, 10 mg
PVO-1A-102	Module 5.3.1.1	An Open-Label Study Evaluating the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Palovarotene and the Effect of Palovarotene on the Pharmacokinetics of the CYP3A4 Substrate Midazolam in Two Cohorts of Healthy Adult Subjects	10 mg
PVO-1A-103	Module 5.3.4.1	A Thorough QT Study Evaluating the Effect of a Therapeutic and a Supratherapeutic Dose of Palovarotene on Electrocardiogram Parameters	10 mg
PVO-1A-104	Module 5.3.3.1	Evaluation of palovarotene concentration in semen of healthy men after multiple oral doses	10 mg
PVO-1A-201[1]	Module 5.3.5.1	A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of a RARγ-Specific Agonist (Palovarotene) in the Treatment of Preosseous Flare-ups in Subjects with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP)	1.5 mg, 2 mg, 2.5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg
PVO-1A-202/Part A	Module 5.3.5.1	A Phase 2, Open-Label Extension, Efficacy and Safety Study of a RARγ-Specific Agonist (Palovarotene) in the Treatment of Preosseous Flare-ups in Subjects with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP)	2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg
PVO-1A-202/Part B and PVO-1A-204 (France-specific protocol)[2]			2.5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg
PVO-1A-202/Part C and PVO-1A-204 (France-specific protocol)			2 mg, 2.5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg
PVO-1A-301[3]	Module 5.3.5.1	A Phase 3, Efficacy and Safety Study of Oral Palovarotene for the Treatment of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP)	1.5 mg, 2.5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg
PVO-2A-201[4]	Module 5.3.5.4	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Palovarotene in Subjects with Multiple Osteochondromas	1 mg, 1.5 mg, 2 mg, 2.5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg
CLIN-60120-455	Module 5.3.1.2	A Phase I, open-label, randomized, three-treatment, three-way crossover, single-dose study to assess the bioequivalence of palovarotene capsule formulation administered at three dosage strengths (2.5 mg, 5 mg, and 10 mg) manufactured from three different blends in healthy adult participants	2.5 mg, 5 mg, 10 mg

[1] Pivotal study supporting indication.
[2] The dosing regimen of Part B of this Phase 2 study is being applied for in this submission
[3] Phase 3 data being used to support the safety profile of palovarotene in this submission.
[4] Data from this study being used to support the safety profile of palovarotene in this submission.

CYP=cytochrome P450; RARγ=retinoic acid receptor gamma.

1.2　*In Vitro* における溶出性

1.2.1　　溶出試験方法の概要

出荷試験及び安定性試験実施時に、即放性製剤の判定法による許容限度値（45 分間の Q 値 80%）を用いてパロバロテンカプセル剤の溶出試験を実施した。初期に製剤の出荷試験及び安定性試験で用いた溶出試験法は Roche が開発し、臨床試験用ロット及び申請用安定性試験ロットの出荷試験及び安定性試験実施時に申請者が使用した。申請者が実施した第 1 相及び第 2/3 相臨床試験用ロットの *in vitro* での溶出試験結果を表 2.7.1-32 に示す。

Roche は、pH 2.0（0.01 mol/L 塩酸）、pH 4.0、pH 5.0、pH 6.0（0.01 mol/L 酢酸カリウム）並びに pH 7.0 及び pH 8.0（0.01 mol/L リン酸二水素カリウム）の水性緩衝液を用いて、pH が異なる水溶液中でのパロバロテンの溶解度試験を実施した。その結果、pH 2.0～8.0 の水性緩衝液にパロバロテンはほとんど溶けないことが示された。また、パロバロテンの水への溶解度は 0.04 µg/mL であった。パロバロテンの溶解性プロファイルに基づき、溶出試験液には pH 8.0 のリン酸塩緩衝液を選択した。

申請者は、原薬の溶解性及び膜透過性を評価した。Module 3.2.P.2.1 に記載のとおり、臨床最高用量 20 mg のパロバロテンは 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 未満である。また、pH 1.6 の絶食時人工胃液（FaSSGF）中で 3 時間後に 21.4 µg/mL、pH 5.0 の摂食時人工腸液（FeSSIF）中では 5 時間後に 2.4 µg/mL、pH 6.5 の絶食時人工腸液（FaSSIF）中では 5 時間後に 1.5 µg/mL である。これらの結果より、パロバロテンの溶解度は pH よりも溶媒中の界面活性剤の含有量に影響を受けることが示唆された。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。

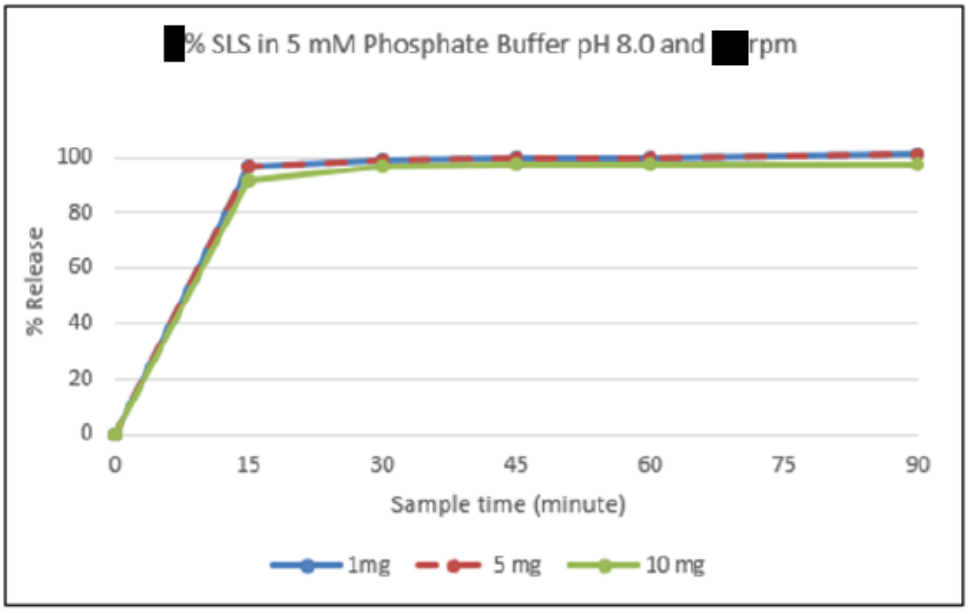
申請者は、溶出試験法の開発検討を実施し、試験条件を変更した。ただし、クロマトグラフィー装置及びその手順は変更していない（Module 3.2.P.2.2）。変更後の溶出試験法は市販用ロットに用いる試験法であり、継続中の申請用安定性試験に様々な時点から導入した。初期の溶出試験法及び市販用の溶出試験法の比較を表 2.7.1-9 に示す。開発検討に基づく市販用の溶出試験法に加えられた変更は、試験液中のラウリル硫酸ナトリウム（SLS）濃度（[redacted]%から 0.5%）及びパドルの回転数（毎分 [redacted] 回転から毎分 50 回転）の 2 点であった。また、市販用の溶出試験法では、5 分後及び 10 分後の 2 つのサンプル採取ポイントを追加した。1、5 及び 10 mg 製剤の初期及び市販用の試験条件での溶出曲線を図 2.7.1-1 及び図 2.7.1-2 に示す。溶出曲線の比較から、1、5、10 mg 製剤について、初期の溶出試験法では 15 分後までに含量の 92%を超えるパロバロテンが溶出していたのに対し、市販用の溶出試験法では時間経過と共に緩やかにパロバロテンが溶出しており、出荷時の品質管理試験法としてより適していることを示している。

表 2.7.1-9　　溶出試験における初期及び市販用の試験法の比較

Dissolution Conditions:	**Initial Method**	**Commercial Method**
Apparatus	Apparatus II (Paddle)	
Medium	[redacted]% SLS	0.5% SLS
	5 mM Phosphate Buffer, pH 8.0	
Medium Volume	900 mL	
Temperature in Vessel	37.0°C±0.5°C	
Speed	[redacted]rpm through [redacted] min	50 rpm through 60 min
	250 rpm for next 30 min	
Sampling Time	15, 30, 45, 60 and 90 min	5, 10, 15, 30, 45, 60 and 90 min
Sampling Volume	10 mL	
Chromatographic Conditions:		
Analytical Column	Luna C18(2) 5 µm, 4.6 mm × 150 mm	
Mobile Phase	0.05% TFA in 13:87 Water:ACN (v/v/v)	
Flow Rate	1 mL/min	
Injection Volume	10 µL	
Auto Sampler Temperature	Ambient	
Column Temperature	25°C	
Detector Wavelength	330 nm	
Run Time	8 min	
Typical Retention Time of palovarotene peak	4 min	

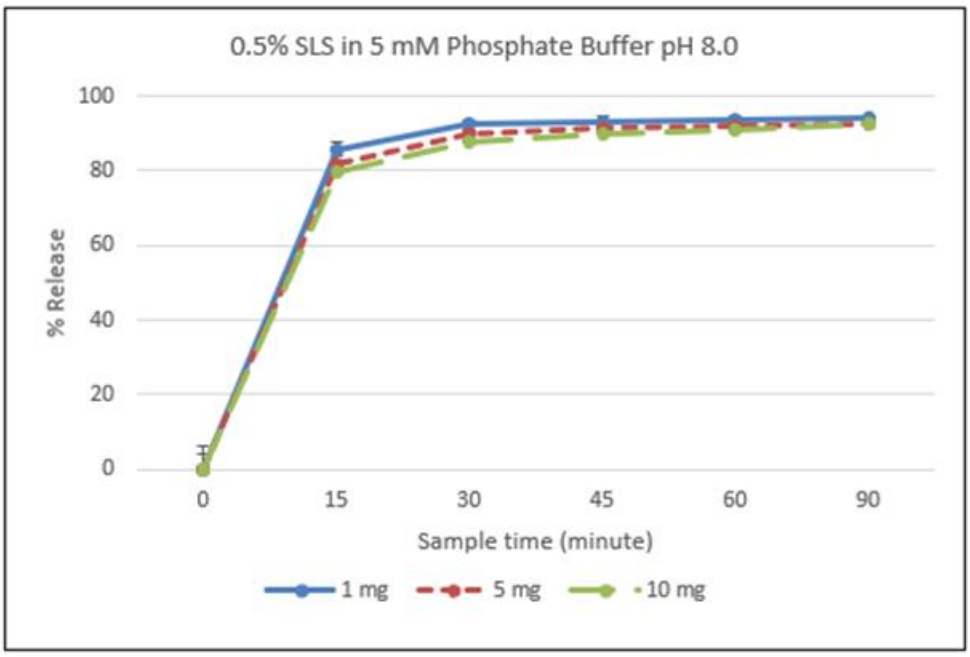
Source: Module 3.2.P.2.2
ACN=acetonitrile; SLS=sodium lauryl sulfate; TFA=trifluoroacetic acid.

図 2.7.1-1　　初期の試験法による溶出曲線



Source: Module 3.2.P.2.2
Data points represent mean value of six capsules.
SLS=sodium lauryl sulfate

図 2.7.1-2　　市販用の試験法による溶出曲線



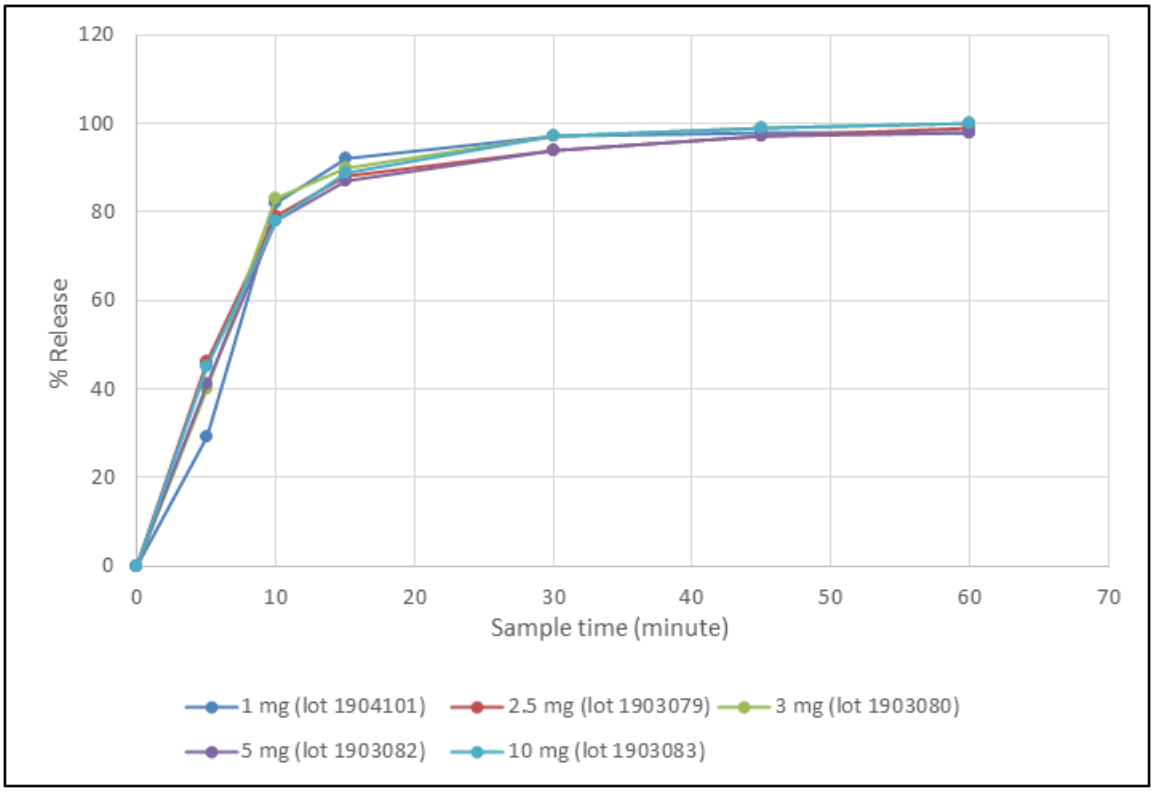
Source: Module 3.2.P.2.2
Data points represent mean value of three capsules.
SLS=sodium lauryl sulfate

1.2.2　　異なる用量間の溶出プロファイルの比較

表 2.7.1-32 に示す申請者が実施した第 1 相及び第 2/3 相臨床試験で用いた製剤の *in vitro* での溶出試験結果は、初期又は最適化された市販用の溶出試験法のいずれを用いても、含量間及びロット間で類似した溶出プロファイルが得られることを示している。

1、2.5、3、5 及び 10 mg 製剤につき、3 ロットの申請用安定性試験ロットを製造した。多くの場合、市販用の溶出試験法は、安定性試験中に異なる試験時点で導入した。図 2.7.1-3 に示す申請用安定性試験ロット（キャンペーン No.3）から得られた 9 ヵ月の安定性試験時点における平均溶出プロファイルは、全ての含量間で溶出プロファイルが類似していることを示している。申請用安定性試験ロットの溶出プロファイルデータを表 2.7.1-33～表 2.7.1-47 に示す。さらに、プロセスバリデーションロットの出荷時の溶出プロファイルデータを表 2.7.1-48 に示す。

図 2.7.1-3　　安定性試験における市販用の溶出試験法を用いた溶出プロファイル（9 ヵ月）



Source: 表 2.7.1-35 (1-mg), 表 2.7.1-38 (2.5-mg), 表 2.7.1-41 (3-mg), 表 2.7.1-44 (5-mg), 表 2.7.1-47 (10-mg)
Data points represent mean value of 12 capsules.

1.3　生体試料中薬物濃度分析法の概要

Roche が実施した早期の臨床試験（RB16327 試験及び RB16328 試験）で、ヒト血漿中パロバロテン濃度を測定するため、高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー（LC-MS/MS）法を開発し、0.200～100 ng/mL（Method A）及び 0.0200～5.00 ng/mL（Method B）の濃度範囲でバリデーション試験を実施した。パロバロテンと内標準物質の平均回収率は、92.4%以上（Method A）及び 68.2%以上（Method B）であった。血漿検体は、室温又は冷蔵で 4 時間、−20°C では 46 日間（Method A）及び 50 日間（Method B）安定であった。凍結融解は 3 サイクルまで安定であった。選択性は基準を満たした（表 2.7.1-20 及び表 2.7.1-21）。

その後 Roche が実施した臨床試験（RB16328 試験）では、パロバロテン及び 2 種類の代謝物［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）］を合算した血漿中濃度の測定を、0.0200～5.00 ng/mL の濃度範囲で実施した。全ての分析対象物質で真度は理論値の 15%以内であり、精度は 15%以内であった。選択性に問題はなかった。（表 2.7.1-22）。

上記 2 試験以外で Roche が実施した臨床試験では、パロバロテン及び 4 種類の代謝物［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）、M4a 及び M4b］の血漿中濃度を測定する LC-MS/MS 法のバリデーション試験を、0.01～2.00 ng/mL の濃度範囲で実施した。5 種類の分析対象物質ともに真度は理論値の 15%以内であり、精度も 15%以内であった。血漿検

体は、室温で 24 時間、−20°C で 140 日間及び−70°C で 113 日間安定であった。凍結融解は 3 サイクルまで安定であった。選択性に問題はなかった（表 2.7.1-23）。

上記以外の臨床試験では、申請者が血漿中パロバロテン濃度を測定する LC-MS/MS 法のバリデーション試験を 0.005～2.00 ng/mL の濃度範囲で実施した。真度は理論値の 15%以内であり、精度も 15%以内であった。室温で 9 時間、−20°C 及び−70°C で 427 日間安定であった。凍結融解は−20°C で 4 サイクル、−70°C で 5 サイクルまで安定であった。選択性に問題はなかった（表 2.7.1-24）。その後、複数濃度で血漿中パロバロテンの安定性試験を実施した結果、室温では 24 時間、凍結血漿サンプル（−70°C）では 420 日間安定であった。凍結融解は、−20°C及び−70°Cで 5 サイクルまで安定であった。血液中では、室温及び氷上で 2 時間安定であった（Module 5.3.1.4. Report 140191VCWB_CDQ_R1 ADDENDUM）。

CLIN-60120-455 試験の測定にあたり、Module 5.3.1.4. Report 140191VCWB_CDQ で記載した測定方法をより高感度の機器に移行して測定することとした。その際、ICH-M10 に従い、パーシャルバリデーションを実施し、0.005～2 ng/mL の濃度範囲で測定法を開発した（Module 5.3.1.4. Report 24LAB9532701PV_IPCM）。また、検量線範囲をサンプル濃度に合わせてパーシャルバリデーションを実施し、0.25～100 ng/mL の濃度範囲で測定法を開発した（Module 5.3.1.4. Report OAB7879102PV_IPCM）。精液中パロバロテン濃度の測定は、血漿で用いた測定法に準じ、バリデーション試験を 1.00～250 ng/mL の範囲で実施した（表 2.7.1-25）。

薬物相互作用試験での併用薬濃度は、バリデーション済みの血漿中薬物濃度分析法を用いて測定した。ミダゾラム及びその代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラム、プレドニゾン及びその代謝物であるプレドニゾロンの測定を実施した（2.6 項及び 2.7 項）。

各試験での生体試料中薬物濃度分析法バリデーションに関連するデータを、2.5 項に示す。

2　個々の試験結果の要約

生物薬剤学試験の概要を表 2.7.1-49 に示す。

2.1　RB16327 試験：単回用量漸増試験

2.1.1　　方法

単回用量漸増試験（Module 5.3.3.4 Report 1005298）で、40～65 歳の健康成人を対象にパロバロテンの PK に対する食事の影響を評価した。本試験ではパロバロテンの溶液又は懸濁液を硬カプセルに充填して経口投与した。10 時間の夜間絶食後にパロバロテン硬カプセル剤 5 mg を投与した被験者（6 例）の PK と、高脂肪高カロリーの朝食後にパロバロテン硬カプセル剤 5 mg を投与した被験者（6 例）の PK を比較した。

2.1.2　　試験結果

パロバロテンの食後投与では、絶食後投与と比較して、投与 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）が約 32%、最高血漿中濃度（C_{max}）が約 62%高かった。また、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は食後投与でわずかに遅延した。

これらの結果に基づき、特に規定した場合を除き、以降の全ての試験ではパロバロテンを食後投与した。なお、PVO-1A-102 試験では市販用製剤を用いて臨床最高用量である 20 mg 投与時の食事の影響／投与方法（Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102）を評価した（2.2 項）。

2.1.3　　結論

パロバロテンの食後投与では、絶食後投与と比較して、$AUC_{0\text{-}inf}$ が約 32%、C_{max} が約 62%高かった。

2.2　PVO-1A-102 試験：食事の影響／投与方法

2.2.1　　方法

PVO-1A-102 試験は、18～55 歳の健康成人 24 例を対象に、食事の影響とともに、硬カプセル剤をそのまま投与した場合とカプセル剤の中身を柔らかい食物にまぶして経口投与した場合にパロバロテンの PK／バイオアベイラビリティ（BA）に及ぼす影響を評価する無作為化、非盲検、3 シーケンス、3 期、クロスオーバー、単回投与試験であった。被験者 1 例は尿中薬物スクリーニングでアンフェタミンが陽性であったため、この被験者については Day 5 に試験を中止した（Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102）。この試験の別コンポーネントとして、ミダゾラムの PK に対するパロバロテン併用の影響を評価した。パロバロテンは市販予定製剤（10 mg 硬カプセル剤）を投与した。

下記の 3 種類の投与スケジュールに基づき、パロバロテン 20 mg を単回投与した。

Treatment A：10 時間以上夜間絶食後、10 mg の硬カプセル剤 2 個をそのまま投与
Treatment B：高脂肪高カロリーの朝食の摂取開始から 30 分後に、10 mg の硬カプセル剤 2 個をそのまま投与
Treatment C：高脂肪高カロリーの朝食の摂取開始から 30 分後に、10 mg の硬カプセル剤 2 個の中身を取り出して小さじ一杯のアップルソースにまぶして投与

各 Treatment の間には、5 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

血液検体は投与前並びに投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、24 及び 48 時間後に採取した。血漿中パロバロテン濃度はバリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いて測定した。定量下限（LLOQ）は 0.005 ng/mL に設定した。

2.2.2　試験結果

血漿中パロバロテンの PK パラメータを表 2.7.1-10 に示す。

表 2.7.1-10　パロバロテンの PK パラメータ-食事の影響（PK 解析対象集団）-

Parameter (unit)	Summary Statistic	Treatment A (N = 23)	Treatment B (N = 23)	Treatment C (N = 23)
C_{max} (ng/mL)	n	23	23	23
	GeoMean (CV%)	122 (41.0)	143 (38.9)	133 (32.9)
T_{max} (h)	n	23	23	23
	Median (Min, Max)	2 (1.5, 4)	4 (2, 8)	4 (1, 10)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	n	23	23	23
	GeoMean (CV%)	756 (29.3)	1068 (25.1)	1049 (28.2)
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	n	17	19	19
	GeoMean (CV%)	760 (32.6)	1056 (27.8)	1063 (29.0)
λ_z (/h)	n	17	19	19
	GeoMean (CV%)	0.05 (51.1)	0.09 (26.0)	0.09 (22.0)
$T_{1/2}$ (h)	n	17	19	19
	Mean (SD)	15.0 (8.2)	8.51 (2.8)	7.78 (1.8)
CL/F (L/h)	n	17	19	19
	GeoMean (CV%)	26.3 (40.3)	18.9 (34.2)	18.8 (37.1)
Vz/F (L)	n	17	19	19
	GeoMean (CV%)	494 (60.5)	223 (38.0)	206 (42.3)

Source: Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Table 11
Treatment A: two 10-mg hard gelatin capsules after at least a 10-hour overnight fast.
Treatment B: two 10-mg hard gelatin capsules 30 minutes after the start of a high-fat, high-calorie breakfast.
Treatment C: two 10-mg hard gelatin capsules opened and sprinkled on one teaspoon of apple sauce 30 minutes after the start of a high-fat, high-calorie breakfast.
λ_z=apparent terminal elimination rate constant; AUC_{0-inf}=area under the plasma concentration versus time curve extrapolated to infinity; AUC_{0-t}= area under the concentration versus time curve from time 0 to the last concentration above the limit of quantification; CL/F=apparent total body clearance; C_{max}=maximum observed concentration; CV%=percent coefficient of variation; GeoMean=geometric mean; $T_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life; T_{max}=time of maximum observed concentration; PK=pharmacokinetics; Vz/F=apparent volume of distribution.

パロバロテン硬カプセル剤を、高脂肪高カロリーの朝食後にそのまま投与した場合（Treatment B）又はカプセル剤の中身をアップルソースにまぶして投与した場合（Treatment C）

では、絶食後にカプセル剤をそのまま投与した場合（Treatment A）と比較して C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は高かった。Treatment A、B 及び C での C_{max} は、それぞれ 122、143 及び 133 ng/mL であった。Treatment A、B 及び C での $AUC_{0\text{-}inf}$ は、それぞれ 760、1056 及び 1063 ng•h/mL であった。みかけの全身クリアランス（CL/F）は、Treatment B 又は Treatment C の方が Treatment A より低く、$AUC_{0\text{-}inf}$ の上昇を反映していた。

食後及び絶食後にパロバロテン硬カプセル剤をそのまま投与した場合の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の統計解析結果を表 2.7.1-11 にまとめた。

表 2.7.1-11　食後及び絶食後にパロバロテンを投与したときの曝露量の統計解析結果 -食事の影響（PK 解析対象集団）-

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

Source: Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Table 12
Note: Results based on linear mixed effect on log-transformed PK parameters with fixed effects for sequence, period, treatment, and subject as a random effect.
$AUC_{0\text{-}inf}$=area under the concentration versus time curve extrapolated to infinity; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed concentration; PK=pharmacokinetics; LS=least-squares.

パロバロテン硬カプセル剤を食後投与した場合、絶食後投与と比較して $AUC_{0\text{-}inf}$ は 40%、C_{max} は 16%高かった。

パロバロテン硬カプセル剤をそのまま投与又はカプセル剤の中身をアップルソースにまぶして投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の統計解析結果を表 2.7.1-12 に示す。

表 2.7.1-12　食後にカプセル剤をそのまま又はアップルソースにまぶして投与したときのパロバロテンの曝露量の統計解析結果-食事の影響（PK 解析対象集団）-

					Comparison of Sprinkled to Intact Capsule	
PK Parameter	**Treatment Administered**	**N**	**Geometric LS Mean**	**Geometric LS Mean 90% CI**	**Ratio (%)**	**90% CI**
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	Swallowed	19	1086	(962, 1227)	97.9	(91.2, 105)
	Sprinkled	19	1063	(941, 1201)		
C_{max} (ng/mL)	Swallowed	23	143	(124, 163)	93.7	(81.4, 108)
	Sprinkled	23	133	(116, 153)		

Source: Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Table 13
Note: Results based on linear mixed effect on log-transformed PK parameters with fixed effects for sequence, period, treatment and subject as a random effect.
$AUC_{0\text{-}inf}$=area under the concentration versus time curve extrapolated to infinity; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed concentration; FE=food-effect; LS=least-squares; PK=pharmacokinetics.

高脂肪高カロリーの朝食後、パロバロテンカプセル剤の中身をアップルソースにまぶして投与した場合、カプセル剤をそのまま投与した場合と同程度の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} が得られ、両パラメータの 90%信頼区間（CI）は生物学的同等性の許容域である 80%～125%の範囲に完全に収まった。したがって、パロバロテンカプセル剤の中身を食物にまぶして投与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。

2.2.3　結論

高脂肪高カロリーの朝食後にパロバロテンを投与した場合、絶食後投与と比較してパロバロテンの $AUC_{0\text{-}inf}$ は 40%、C_{max} は 16%高かった。このことから、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。

パロバロテンカプセル剤をそのまま投与又はカプセル剤の中身を食物にまぶして投与した場合のパロバロテンの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は、生物学的同等性の基準を満たした。

2.3　NP17584 試験：軟カプセル剤及び錠剤の相対的バイオアベイラビリティ試験

2.3.1　方法

NP17584 試験（Module 5.3.1.2. Report 1016091）は、18～64 歳の健康成人男性 12 例を対象とした単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験であった。この試験は、パロバロテンの軟カプセル剤（0.5 mg を 2 個、標準製剤）に対するパロバロテン錠（1 mg、試験製剤）の相対的 BA を検討するために実施した。全被験者は、8 時間以上の夜間絶食後、両製剤を 1:1 の割合でランダムな順序で投与された。Treatment A ではパロバロテン軟カプセル剤（0.5 mg）を 2 個、Treatment B ではパロバロテン錠（1 mg）を 1 錠、経口投与した。各 Treatment の間には、少なくとも 5 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

パロバロテンの PK 解析用の血液検体を、投与前並びに投与 1、2、3、4、6、8、10、12、16 及び 24 時間後に採取した。血漿中パロバロテン濃度はバリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いて測定した。軟カプセル又は錠剤を投与した場合のパロバロテンの相対的 BA 試験の主要パラメータは、投与 0 時間から測定可能濃度までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$）比及び C_{max} であった。その他の PK パラメータは全て、副次的パラメータとした。

2.3.2　試験結果

パロバロテンの製剤ごとの PK パラメータを表 2.7.1-13 にまとめた。

表 2.7.1-13　パロバロテン錠（1 mg）及び軟カプセル剤（0.5 mg×2 個）を投与時のパロバロテンの PK パラメータ

Parameter (Units)	Palovarotene Formulation	N	Mean (SD)	CV (%)	Geometric Mean
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	Capsule	12	30.8 (6.07)	19.7	30.2
	Tablet	12	33.2 (12.2)	36.8	31.5
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	Capsule	12	33.0 (6.49)	19.7	32.4
	Tablet	12	35.3 (12.4)	35.2	33.6
C_{max} (ng/mL)	Capsule	12	5.79 (1.47)	25.4	5.59
	Tablet	12	5.36 (2.43)	45.3	4.98
T_{max} (h)	Capsule	12	2.26 (0.78)	34.4	2.15
	Tablet	12	2.84 (0.58)	20.4	2.79
$T_{½}$ (h)	Capsule	12	7.26 (1.19)	16.4	7.17
	Tablet	12	6.95 (0.95)	13.7	6.89
CL/F (L/h)	Capsule	12	31.5 (6.87)	21.8	30.8
	Tablet	12	31.0 (8.55)	27.6	29.7
V/F (L)	Capsule	12	329 (91)	28	319
	Tablet	12	317 (113)	36	296
C_{max} Ratio[1]	Tablet/Capsule	12	0.94 (0.32)	34.0	0.89
AUC_{0-t} Ratio[1]	Tablet/Capsule	12	1.08 (0.29)	26.7	1.04
AUC_{0-inf} Ratio[1]	Tablet/Capsule	12	1.07 (0.27)	25.6	1.04

Source:　Module 5.3.1.2. Report 1016091 Table 5
[1]　All ratios were calculated as parameter from the tablet formulation divided by parameter from the capsule formulation.
AUC_{0-t}=area under the concentration versus time curve from time 0 to the last concentration above the limit of quantification; AUC_{0-inf}=area under the concentration versus time curve extrapolated to infinity; CL/F=apparent total body clearance; C_{max}=maximum observed concentration; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; $T_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life; T_{max}=time of observed maximum concentration; V/F=apparent volume of distribution.

パロバロテン錠の AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は、軟カプセル剤と同程度であった。しかしながら、C_{max} については、錠剤が軟カプセル剤よりも 11%低かった。C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} のばらつきは、錠剤が軟カプセル剤よりも大きかった。なお、FOP 被験者を対象とした臨床試験ではこれらの製剤は投与されていないが、本試験で得られた PK データを PPK 解析に含めた。

2.3.3　結論

錠剤の AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の平均値は軟カプセル剤と同程度であったが、C_{max} の平均値は錠剤の方がカプセル剤よりもわずかに低かった。

2.4　CLIN-60120-455 試験：含量違いの硬カプセル剤の生物学的同等性試験

2.4.1　方法

CLIN-60120-455 試験（Module 5.3.1.2. Report CLIN-60120-455）は、18～55 歳の健康成人を対象とした単施設、無作為化、非盲検、3 用法、3 期、クロスオーバー試験であった。本試験では、それぞれ異なる混合末から製造したパロバロテン市販用カプセル剤（2.5、5、10 mg）の生物学的同等性を評価した。少なくとも 63 例の被験者で評価可能であるように 72 例の被験者を 3 つの

シークエンス（A-B-C、C-A-B 又は B-C-A）のいずれかに 1:1:1 に割り付け、68 例が試験を完了した。全被験者は、10 時間以上の夜間絶食後、パロバロテン硬カプセル剤を投与した。下記の 3 種類の投与スケジュールに基づき、パロバロテン 10 mg を単回経口投与し、各 Treatment の間には、5 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

Treatment A：2.5 mg 硬カプセル剤（標準製剤）4 カプセルを絶食後に投与

Treatment B：5 mg 硬カプセル剤（試験製剤 1）2 カプセルを絶食後に投与

Treatment C：10 mg 硬カプセル剤（試験製剤 2）1 カプセルを絶食後に投与

パロバロテンの PK 解析用の血液検体を、各 Treatment の投与前並びに投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、24、48 及び 72 時間後に採取した。血漿中パロバロテン濃度はバリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いて測定した。一部の被験者は、プロトコルの逸脱または統計解析計画書で設定した基準を満たさなかったため、PK 及び統計解析から除外された。対数変換した C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} について、標準製剤に対する試験製剤の幾何平均値比（Treatment A に対する Treatment B、Treatment A に対する Treatment C）の 95%CI を 2 つの片側検定に基づいて評価し、0.80～1.25 の範囲内である場合に、生物学的同等性が示されると判断した。

2.4.2　試験結果

各 Treatment のパロバロテンの PK パラメータをそれぞれ表 2.7.1-14 及び表 2.7.1-15 に示す。

表 2.7.1-14　パロバロテンの PK パラメータ（Treatment A 及び Treatment B）

Parameter	Treatment A (N=65[1])	Treatment B (N=65[1])
C_{max} (ng/mL)	57.7 (35.8)	51.3 (33.4)
t_{max} (h)	2.00 (0.50−10.00)	2.00 (1.00–6.00)
AUC_{last} (ng•h/mL)	328 (36.6)	313 (38.2)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	338 (36.9)[2]	329 (36.5)[3]
AUC_{last}/AUC_{inf}	0.974 (1.6)[2]	0.973 (1.7)[3]
$t_{1/2}$ (h)	9.03(68.2)[2]	8.72 (66.1)[3]
Lambda z (1/h)	0.0768 (68.2)[2]	0.0795 (66.1)[3]
CL/F (L/h)	29.6 (36.9)[2]	30.4 (36.5)[3]
Vz/F (L)	386 (63.9)[2]	382 (64.4)[3]

Source: Module 5.3.1.2 Report CLIN-60120-455 Table 14.2.2.1.2
Geometric mean (Geometric CV%) are displayed for all parameters except for t_{max}, described by Median (Min-Max).
Note: n is the number of participants in treatment group per each parameter. N is the total number of participants in PK Set per each treatment group
[1] Two Japanese subjects included.
[2] n=58, two Japanese subjects included.
[3] n=57, two Japanese subjects included.
AUC_{inf}=AUC from time zero to infinity; AUC_{last}=AUC from time zero to the last measurable concentration; C_{max}=maximum observed drug concentration; CL/F=apparent total clearance of the drug; Lambda z=elimination rate constant; $t_{1/2}$=apparent elimination half-life; t_{max}=time to maximum plasma drug concentration; Vz/F= apparent volume of distribution

表 2.7.1-15　　パロバロテンの PK パラメータ（Treatment A 及び Treatment C）

Parameter	Treatment A (N=66[1])	Treatment C (N=66[1])
C_{max} (ng/mL)	57.9 (35.6)	44.1 (41.6)
t_{max} (h)	2.00 (0.50−10.00)	3.10 (1.00–8.00)
AUC_{last} (ng•h/mL)	330 (36.5)	301 (38.3)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	339 (36.8)[2]	305 (36.1)[3]
AUC_{last}/AUC_{inf}	0.974 (1.6)[2]	0.962 (2.7)[3]
$t_{1/2}$ (h)	9.06 (67.6)[2]	9.87 (70.7)[3]
Lambda z (1/h)	0.0765 (67.6)[2]	0.0702 (70.7)[3]
CL/F (L/h)	29.5 (36.8)[2]	32.7 (36.1)[3]
Vz/F (L)	385 (63.3)[2]	466 (69.3)[3]

Source: Module 5.3.1.2 Report CLIN-60120-455 Table 14.2.2.2.2
Geometric mean (Geometric CV%) are displayed for all parameters except for t_{max}, described by Median (Min-Max).
Note: n is the number of participants in treatment group per each parameter. N is the total number of participants in PK Set per each treatment group
[1] Two Japanese subjects included.
[2] n=59, two Japanese subjects included.
[3] n=56, one Japanese subject included.
AUC_{inf}=AUC from time zero to infinity; AUC_{last}=AUC from time zero to the last measurable concentration; C_{max}=maximum observed drug concentration; CL/F=apparent total clearance of the drug; Lambda z=elimination rate constant; $t_{1/2}$=apparent elimination half-life; t_{max}=time to maximum plasma drug concentration; Vz/F= apparent volume of distribution

Treatment B（5 mg 硬カプセル剤を 2 カプセル）、Treatment C（10 mg 硬カプセル剤を 1 カプセル）の C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、Treatment A（2.5 mg 硬カプセル剤を 4 カプセル）と比較して、若干低い傾向であった。

T_{max} は、Treatment B と Treatment A の間で同程度であったが、Treatment C ではわずかに遅延した。消失半減期（$T_{1/2}$）、CL/F、Vz/F は、Treatment B と Treatment A 及び Treatment C と Treatment A の間で同程度であった。

Treatment A に対する Treatment B 及び Treatment A に対する Treatment C の統計解析結果を表 2.7.1-16 及び表 2.7.1-17 に示す。

表 2.7.1-16　Treatment A に対する Treatment B のパロバロテンの PK パラメータの統計解析結果

Parameter (Unit)	Treatment A Geometric LS mean	Treatment B Geometric LS mean	Ratio of Geometric LS means Treatment B vs A*	Intra-participant variability (%)
C_{max} (ng/mL)	57.814[1]	51.457[1]	0.890 [0.84 ; 0.94]	19.8
AUC_{last} (ng•h/mL)	329.281[1]	313.940[1]	0.953 [0.92 ; 0.99]	12.2
AUC_{inf} (ng•h/mL)	337.503[2]	326.591[3]	0.968 [0.93 ; 1.01]	11.8

Source: Module 5.3.1.2 Report CLIN-60120-455 Table 14.2.2.3.2
*: Ratio of geometric LS means [95% confidence interval]
[1] n=65, two Japanese subjects included.
[2] n=58. two Japanese subjects included.
[3] n=57, two Japanese subjects included.
AUC_{inf}=AUC from time zero to infinity; AUC_{last}=AUC from time zero to the last measurable concentration;
C_{max}=maximum observed drug concentration

表 2.7.1-17　Treatment A に対する Treatment C のパロバロテンの PK パラメータの統計解析結果

Parameter (Unit)	Treatment A Geometric LS mean	Treatment C Geometric LS mean	Ratio of Geometric LS means Treatment C vs A*	Intra-participant variability (%)
C_{max} (ng/mL)	58.039[1]	44.226[1]	0.762 [0.71 ; 0.82]	24.0
AUC_{last} (h*ng/mL)	330.916[1]	302.149[1]	0.913 [0.88 ; 0.95]	14.5
AUC_{inf} (h*ng/mL)	342.485[2]	314.702[3]	0.919 [0.88 ; 0.96]	14.2

Source: Module 5.3.1.2 Report CLIN-60120-455 Table 14.2.2.4.2
*: Ratio of geometric LS means [95% confidence interval]
[1] n=66, two Japanese subjects included.
[2] n=59, two Japanese subjects included.
[3] n=56, one Japanese subject included.
AUC_{inf}=AUC from time zero to infinity; AUC_{last}=AUC from time zero to the last measurable concentration;
C_{max}=maximum observed drug concentration

C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値比の 95%CI は、Treatment B と Treatment A の間で生物学的同等性の許容域である 80%～125%の範囲内であった（表 2.7.1-16）。したがって、パロバロテン 10 mg を 1 カプセル投与した場合とパロバロテン 5 mg を 2 カプセル投与した場合では生物学的に同等と考えられた。

Treatment C と Treatment A の間で、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値比の 95%CI は 80%～125%の範囲内であったが、C_{max} は範囲外であった（表 2.7.1-17）。したがって、パロバロテン 10 mg を 1 カプセル投与した場合とパロバロテン 2.5 mg を 4 カプセル投与した場合では生物学的に同等でないと考えられた。

2.4.3　結論

パロバロテン 5 mg 硬カプセル剤を 2 カプセル投与した場合と 2.5 mg 硬カプセル剤を 4 カプセル投与した場合では生物学的同等性が示されたが、パロバロテン 10 mg 硬カプセル剤を 1 カプセ

ル投与した場合と 2.5 mg 硬カプセル剤を 4 カプセル投与した場合では生物学的同等性が示されなかった。

2.5　生体試料中薬物濃度分析法

2.5.1　　RB16327 試験及び RB16328 試験

RB16327 試験の Group 3（5 mg）、4（25 mg）及び 6（50 mg）（表 2.7.1-18）並びに RB16328 試験の Group 2（5 mg）及び 3（10 mg）（表 2.7.1-19）でのヒト血漿中パロバロテン及びその代謝物濃度は高速液体クロマトグラフィー・紫外検出器（HPLC/UV）法を用いて測定した。

表 2.7.1-18　　ヒト血漿中パロバロテン及び代謝物の測定法（HPLC/UV）-RB16327 試験-

Bioanalytical report number	1008009
Report location	Module 5.3.1.4 Report 1008009
Data report	DR-1051
Matrix	Human plasma
Anticoagulant	Lithium heparin
Method description	Protein precipitation extraction followed by liquid chromatography with detection and quantification of analyte peaks by UV absorption at 317 nm. Analytes were eluted by a gradient mobile phase containing 0.02 mol/L ammonium acetate (pH 3.0) and acetonitrile.
Sample storage temperature	−80°C
Analyte	RO3300074, RO3304974, RO3305659
Calibration range (ng-Eq/mL)	3.33 to 1670

HPLC/UV=high performance liquid chromatography with ultraviolet detection; RO3300074=palovarotene; RO3304974=6-oxo metabolite of palovarotene (M4a); RO3305659=7-oxo metabolite of palovarotene (M4b); UV=ultraviolet.

表 2.7.1-19　　ヒト血漿中パロバロテン及び代謝物の測定法（HPLC/UV）-RB16328 試験-

Bioanalytical report number	1006914
Report location	Module 5.3.3.1 Report 1006914/Module V page 2644
Data report	DR-1052
Matrix	Human plasma
Anticoagulant	Lithium heparin
Method description	Protein precipitation extraction followed by liquid chromatography with detection and quantification of analyte peaks by UV absorption at 317 nm. Analytes were eluted by a gradient mobile phase containing 0.02 mol/L ammonium acetate (pH 3.0) and acetonitrile.
Sample storage temperature	−20°C and −80°C
Analyte	RO3300074, RO3304974, RO3305659
Calibration range (ng-Eq/mL)	3.33 to 1670

RO3300074=palovarotene; RO3304974=6-oxo metabolite of palovarotene (M4a); RO3305659=7-oxo metabolite of palovarotene (M4b); UV=ultraviolet.

代謝物の標準品は入手できなかったため、代謝物濃度は、パロバロテンに対する代謝物のピーク面積比を用いて算出した。LLOQ を 3.33 ng-Eq/mL、定量上限（ULQ）を 1670 ng-Eq/mL に設定した。

HPLC/UV 法で測定したパロバロテン濃度に加えて、RB16327 試験ではバリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いてヒト血漿中パロバロテンの濃度測定を実施し（表 2.7.1-20）、RB16328 試験では 2 種類の異なるバリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いてヒト血漿中パロバロテンの濃度測定を実施した（表 2.7.1-21）。

表 2.7.1-20　　ヒト血漿中パロバロテンの測定法（LC/MS/MS）-RB16327 試験-

Bioanalytical report number	017-01001D
Validation report	PHARMout Validation Report No. 017-00006V: An LC/MS/MS Method for the Determination of Ro330-0074/000 in Human Lithium Heparin Plasma Samples
Validation report location	Module 5.3.1.4 Report 1007338
Matrix	Human plasma
Anticoagulant	Lithium heparin
Method description	LC-MS/MS.　The HPLC mobile phase eluent was 39% acetonitrile, 39% methanol, 0.1% formic acid, 0.0001% oxalic acid, balance with water
Injection volume (µL)	10
Sample storage temperature	−20°C
Analyte	Ro330-0074/000
IS	[$^{13}C^{2}H_4$]Ro330-0074/000
Regression, weighting	1/x
Sensitivity (accuracy at the LLOQ)	102%
recovery of drug	92.4% to 112%
recovery of IS	93.8% to 108%
Standard curve concentrations (ng/mL)	0.200, 0.400, 1.00, 2.00, 10.0, 40.0, 100
QC concentrations (ng/mL)	0.200, 0.400, 10.0, 80.0
Intra-assay precision (%CV)	1.21% to 6.16%
Inter-assay precision (%CV)	1.09% to 4.59%
Accuracy	97.4% to 102%
Thawed matrix stability (room temperature and refrigerator) (h)	4
In plasma extract stored at room temperature (days)	8
Freeze-thaw stability (cycles)	3
Frozen matrix storage stability (-20°C) (days)	46
Specificity	No interference

CV=coefficient of variation; HPLC=high performance liquid chromatography; IS=internal standard; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification; QC=quality control; Ro330-0074/000=palovarotene.

表 2.7.1-21　　ヒト血漿中パロバロテンの測定法（LC-MS/MS）-RB16328 試験-

Bioanalytical report number	017-01007D
Validation report (Method A)	PHARMout Validation Report No. 017-00006V: An LC/MS/MS Method for the Determination of Ro330-0074/000 in Human Lithium Heparin Plasma Samples
Validation report (Method B)	PHARMout Validation Report No. 017-01007V: An LC/MS/MS Method for the Determination of Ro330-0074/000 in Human Lithium Heparin Plasma Samples
Validation report location	Module 5.3.1.4 Report 1007338 (Method A) Module 5.3.1.4 Report 1007337 (Method B)
Matrix	Human plasma
Anticoagulant	Lithium heparin
Method description	Protein precipitation extraction followed by liquid chromatography with detection and quantification of analyte peaks by MS/MS (LC-MS/MS) (Medhod A). Solid phase extraction followed by liquid chromatography with detection and quantification of analyte peaks by MS/MS (LC-MS/MS) (Medhod B).
Injection volume (µL)	10 (Method A) 20 (Method B)
Sample storage temperature	−20°C
Analyte	Ro330-0074/000
IS	[$^{13}C^{2}H_{4}$] Ro330-0074/000
Regression, weighting	1/x (Methods A and B)
Sensitivity (accuracy at the LLOQ)	102% (Method A); 99.5% (Method B)
Recovery of drug	92.4% to 112% (Method A); 71.6% to 127% (Method B)
Recovery of IS	93.8% to 108% (Method A); 68.2% to 125% (Method B)
Standard curve concentrations (ng/mL)	0.200, 0.400, 1.00, 2.00, 10.0, 40.0, 100 (Method A) 0.0200, 0.0500, 0.100, 0.500, 2.00, 5.00 (Method B)
QC concentrations (ng/mL)	0.200, 0.400, 10.0, 80.0 (Method A) 0.0200, 0.0500, 0.500, 4.00 (Method B)
Intra-assay precision (%CV)	1.21% to 6.16% (Method A); 1.43% to 9.85% (Method B)
Inter-assay precision (%CV)	1.09% to 4.59% (Method A); 2.13% to 3.73% (Method B)
Accuracy	97.4% to 98.6% (Method A); 101% to 102% (Method B)
Thawed matrix stability (room temperature and refrigerator) (h)	4 (Methods A and B)
In plasma extract stored at room temperature (days)	8 (Method A); 3 (Method B)
Freeze-thaw stability (cycles)	3
Frozen matrix storage stability (-20°C) (days)	46 (Method A); 50 (Method B)
Specificity	No interference

CV=coefficient of variation; HPLC=high performance liquid chromatography; IS=internal standard; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification; QC=quality control; Ro330-0074/000=palovarotene.

さらに、RB16328 試験では、Group 1～4 から得たヒト血漿中代謝物 M4a 及び M4b 濃度を LC-MS/MS 法で測定した。なお、代謝物は M4a 及び M4b を合算して定量した（表 2.7.1-22）。

表 2.7.1-22　ヒト血漿中パロバロテン並びに代謝物 M4a 及び M4b の測定法（LC-MS/MS）-RB16328 試験-

Bioanalytical report Number	017-02001D, 017-01001m
Report location	Module 5.3.3.1 Report 1006914/017-02001D page 2658 Module 5.3.1.4 Report 1008210
Matrix	Human plasma
Anticoagulant	Lithium heparin
Method description	Solid phase extraction followed by liquid chromatography with detection and quantification of analyte peaks by MS/MS (LC/MS/MS).
Injection volume (µL)	15 to 25
Sample storage temperature	−20°C
Analytes	RO3300074-000, RO3304974-000, RO3305659-000
Internal standard	[$^{13}C^2H_4$]RO3300074-000, [$^{13}C^2H_7$]RO3304974-000, [$^{13}C^2H_7$]RO3305659-000
Regression, weighting	1/x
Standard curve concentrations (ng/mL)	0.0200, 0.0500, 0.100, 0.500, 2.00, 5.00
QC concentrations (ng/mL)	0.1, 4.00
Inter-assay precision	2.37% to 9.88% (palovarotene) 3.48% to 7.47% (M4a and M4b)
Inter-assay accuracy	98.3% to 101% (palovarotene) 98.5% to 100% (M4a and M4b)

QC=quality control; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; RO3300074-000=palovarotene; RO3304974-000=6-oxo metabolite of palovarotene (M4a; Met 4a); RO3305659-000=7-oxo metabolite of palovarotene (M4b; Met 4b).

2.5.2　NP17040 試験、NP17041B 試験、NP17055 試験、NP17056 試験、NA17098 試験、NA17598 試験、NP17584 試験、NP21025 試験及び NB18332 試験

NP17040 試験、NP17041B 試験、NP17055 試験、NP17056 試験、NA17098 試験、NA17598 試験、NP17584 試験、NP21025 試験及び NB18332 試験では、バリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いてヒト血漿中パロバロテン及びその代謝物の濃度測定を実施した。LLOQ を 0.01 ng/mL、ULQ を 2 ng/mL に設定した。バリデーション結果を表 2.7.1-23 に示す。

表 2.7.1-23　ヒト血漿中パロバロテン及び代謝物の測定法

Bioanalytical report number (Study number)	1012540 (NP17040), 1012541 (NP17041B), 1018014 (NP17055), 1012824 (NP17056), 1016200 (NA17098), 1021996 (NA17598 Tier1), 1031528 (NA17598 Tier2), 1013873 (NP17584), 1026612 (NP21025), 1019322 (NB18332)
Validation Report	Validation Report for Analysis of RO3300074-000 and Metabolites in Human Plasma (Advion Study 02349)
Validation report location	Module 5.3.1.4. Report 1012543
Matrix	Human plasma
Anticoagulant	Lithium heparin

Method description	Solid-phase extraction followed by turbo ion spray LC-MS/MS in the positive ion mode using selected reaction monitoring. For RO3304835 and RO3305210, the HPLC mobile phase eluent was 43% acetonitrile in water with 0.025% formic acid and 0.0001% oxalic acid at a flow rate of 325 µL/min (Method A). For RO3300074, RO3304974, and RO3305659, the mobile phase eluent was 70% acetonitrile in water with 0.025% formic acid and 0.0001% oxalic acid at a flow rate of 200 µL/min (Method B).				
Injection volume (µL)	50				
Sample storage temperature	−70°C				
Analytes	RO3300074	RO3304835	RO3304974	RO3305210	RO3305659
IS	[$^{13}C^{2}H_4$]RO3300074]	[$^{13}C^{15}N_2^{2}H_5$]RO3304835	[$^{13}C^{15}N_2^{2}H_4$]RO3304974	[$^{13}C^{15}N_2^{2}H_5$]RO3305210	[$^{13}C^{15}N_2^{2}H_4$]RO3305659
Regression, weighting	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$	$1/x^2$
Sensitivity (accuracy at the LLOQ)	111.6%	110.7%	91.9%	94.0%	102.5%
Recovery of drug	51.7%	45.1%	81.1%	45.4%	72.3%
Recovery of IS	52.1%	42.7%	85.7%	47.0%	75.5%
Standard curve concentrations (ng/mL)	0.01, 0.02, 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0	0.01, 0.02, 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0	0.01, 0.02, 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0	0.01, 0.02, 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0	0.01, 0.02, 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0
QC concentrations (ng/mL)	0.03, 1.0, 1.5	0.03, 1.0, 1.5	0.03, 1.0, 1.5	0.03, 1.0, 1.5	0.03, 1.0, 1.5
Intra-assay and inter-assay precision	0.5% to 3.1%	0.7% to 3.1%	0.7% to 6.3%	0.9% to 4.9%	0.7% to 6.4%
Intra-assay and inter-assay accuracy	106.9% to 113.6%	101.1% to 107.8%	104.3% to 108.0%	97.0% to 102.3%	101.2% to 106.1%
Matrix stability	Analytes were stable in human plasma after storage for 24 hours at room temperature				
Stock solution stability	Analytes were stable in stock solution after storage for 83 days at −20°C				
Stock solution stress stability	Analytes were stable in stock solution after storage for 6 hours at room temperature				
Freeze-thaw stability	Analytes were stable for 3 freeze/thaw cycles in human plasma				
Frozen matrix storage stability	Analytes were stable in human plasma for 140 days at approximately −20°C and 113 days at approximately −70°C				
Dilution	Plasma samples can be diluted up to 20 folds before analysis				
Reproducibility	Reinjecting samples after storage for 42 hours in injection solution at room temperature is acceptable				
Selectivity	There were no area responses for the six control blanks analyzed				

HPLC=high performance liquid chromatography; IS=internal standard; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification; QC=quality control; RO3300074=palovarotene; RO3304835=6-hydroxy metabolite of palovarotene (M2); RO3305210=7-hydroxy metabolite of palovarotene (M3); RO3304974=6-oxo metabolite of palovarotene (M4a); RO3305659=7-oxo metabolite of palovarotene (M4b).

2.5.3　PVO-1A-101、PVO-1A-102、PVO-1A-103、PVO-1A-104、PVO-1A-201、PVO-1A-202、PVO-1A-301 及び PVO-2A-201 試験

PVO-1A-101、PVO-1A-102、PVO-1A-103、PVO-1A-104、PVO-1A-201、PVO-1A-202、PVO-1A-301 及び PVO-2A-201 試験で、バリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いてヒト血漿中パロバロテン濃度測定を実施した（表 2.7.1-24）。LLOQ を 0.005 ng/mL、ULQ を 2 ng/mL に設定した。これらの臨床試験では Incurred Sample Reanalysis も実施し、再分析した試料の 82.7%～100%が判断基準を満たしたことから、本測定の頑健性が示された。

表 2.7.1-24　　ヒト血漿中パロバロテンの測定法

Bioanalytical report number	PVO-1A-101, PVO-1A-102, PVO-1A-103, PVO-1A-104, PVO-1A-201, PVO 1A-202, PVO-1A-301, PVO-2A-201
Validation report	Method Validation for the Quantitation of Palovarotene in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS
Validation report location	Module 5.3.1.4 Report 140191VCWB_CDQ Module 5.3.1.4 Report 140191VCWB_CDQ_R1
Matrix	Human plasma
Anticoagulant	Lithium heparin
Method description	Protein precipitation extraction followed by turbo ion spray LC-MS/MS in the positive ion mode using selected reaction monitoring. The HPLC mobile phase eluent was 1000:10 water/1mol/L ammonium bicarbonate (Solvent A) and NOWPak® acetonitrile (Solvent B). The flow rate was 1000 µL/min.
Injection volume (µL)	20
Sample storage temperature	−70°C
Analyte	Palovarotene
IS	[$^{13}C_6$] palovarotene
Regression, weighting	$1/x^2$
Recovery of drug	82.6% to 95.4%
Recovery of IS	90.4%
Standard curve concentrations (ng/mL)	0.005, 0.01, 0.04, 0.2, 0.4, 0.8, 1.6, 2.0
QC concentrations (ng/mL)	0.005, 0.015, 0.09, 0.6, 1.5
Inter-assay precision(%CV)	≤8.5%
Intra-assay precision (%CV)	≤13.6%
Inter-assay accuracy(%Bias)	−1.0% to 8.0%
Intra-assay accuracy (%Bias)	−4.4% to 12.7%
Benchtop stability	Palovarotene was stable in human plasma for 24 hours at room temperature (ADDENDUM A)
Stock solution stability	Palovarotene was stable in 1 mg/mL DMSO for 141 days at 4°C and 18 hours at room temperature
Freeze-thaw stability	Palovarotene was stable in human plasma for 5 freeze/thaw cycles (−20°C and −70°C) (ADDENDUM A)
Frozen matrix storage stability	Palovarotene was stable in human plasma for 420 days at −70°C (ADDENDUM A)
Processed sample stability	Palovarotene was stable in human plasma for 97 hours at room temperature

Dilution	Plasma samples can be diluted up to 250-fold before analysis
Selectivity	No significant chromatographic interferences were detected at either the retention time of the analytes or IS

CV=coefficient of variation; DMSO=dimethylsulfoxide; HPLC=high performance liquid chromatography; IS=internal standard; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; QC=quality control.

2.5.4　PVO-1A-104 試験

本概要に記載した PVO-1A-104 試験では、バリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いてヒト精液中パロバロテン濃度測定を実施した（表 2.7.1-25）。LLOQ を 1.00 ng/mL、ULQ に 250 ng/mL に設定した。

表 2.7.1-25　ヒト精液中パロバロテンの測定法

Bioanalytical report number	PVO-1A-104
Validation report	Method Validation for the Quantitation of Palovarotene in Human Semen by Turbo Ion Spray LC/MS/MS
Validation report location	Module 5.3.1.4 Report 191333VCWB_CDQ
Matrix	Human semen
Anticoagulant	Not applicable
Method description	Protein precipitation extraction followed by turbo ion spray LC-MS/MS in the positive ion mode using selected reaction monitoring. The HPLC mobile phase eluent was 1000:10 water/1 mol/L ammonium bicarbonate (Solvent A) and NOWPak® acetonitrile (Solvent B). The flow rate was 1000 µL/min.
Injection volume (µL)	20
Sample storage temperature	−70°C
Analyte	Palovarotene
IS	[$^{13}C_6$]-palovarotene
Regression, weighting	$1/x^2$
Recovery of drug	71.4% to 76.2%
Recovery of IS	91.2%
Standard curve concentrations (ng/mL)	1.00, 2.00, 10.0, 50.0, 125, 200, 250
QC concentrations (ng/mL)	1.00, 3.00, 75.0, 190
Inter-assay precision (%CV)	≤8.0%
Intra-assay precision (%CV)	≤10.5%
Inter-assay accuracy (%Bias)	−7.2% to −1.1%
Intra-assay accuracy (%Bias)	−14.0% to 4.7%
Benchtop stability	Palovarotene was stable in human semen for 24 hours at room temperature
Stock solution stability	Palovarotene was stable in 1 mg/mL DMSO for 322 days at 4°C and 18 hours at room temperature
Freeze-thaw stability	Palovarotene stable in human semen for five freeze/thaw cycles (−20°C) and five freeze/thaw cycles (−70°C)
Frozen matrix storage stability	Palovarotene was stable in human semen for 64 days at -20°C and at −70°C

Processed sample stability	Palovarotene was stable in human semen for 95 hours at room temperature
Dilution	Semen samples can be diluted up to 10-fold before analysis
Selectivity	No significant chromatographic interferences were detected at either the retention time of the analytes or IS

CV=coefficient of variation; HPLC=high performance liquid chromatography; IS=internal standard; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; QC=quality control.

2.5.5　NP17056 試験

NP17056 試験では、液体シンチレーション計測法を用いてヒト血漿中及び尿中の［^{14}C］パロバロテン投与後の放射能濃度測定を実施した。血液及び糞検体は燃焼法で前処理した。糞検体は燃焼法の前に水でホモジネートし、試料を均一化させた。NP17056 試験で抽出した血漿検体及び糞検体は、液体シンチレーションカウンター及び LC-MS/MS を用いて測定した。

2.5.6　CLIN-60120-455 試験

本概要に記載した CLIN-60120-455 試験では、2.5.3 項に記載の測定法を基準としてバリデーションした LC-MS/MS 法を用いてヒト血漿中パロバロテン濃度測定を実施した（表 2.7.1-26）。LLOQ を 0.005 ng/mL、ULQ を 2 ng/mL に設定した。サンプルの多くは、ULQ を上回っていたため、検量線範囲及び QC 濃度を変更してバリデーションした LC-MS/MS 法を用いて測定した（表 2.7.1-27）。LLOQ を 0.25 ng/mL、ULQ を 100 ng/mL に設定した。

表 2.7.1-26　　ヒト血漿中パロバロテンの測定法（0.005～2 ng/mL）

Bioanalytical report number	24LAB65853-001A_IPCM
Validation report	Partial Method Validation for the Quantitation of Palovarotene in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS
Validation report location	Module 5.3.1.4. Report 24LAB9532701PV_IPCM
Matrix	Human plasma
Anticoagulant	Lithium heparin
Method description	Protein precipitation extraction followed by turbo ion spray LC-MS/MS in positive ion mode using selected reaction monitoring. The HPLC mobile phase eluent was 1000:2 water/1 mol/L ammonium bicarbonate (Solvent A) and Methanol (Solvent B). The flow rate was 700 µL/min.
Injection volume (µL)	10
Sample storage temperature	−70°C
Analyte	Palovarotene
IS	[$^{13}C_6$] palovarotene
Regression, weighting	Linear, $1/x^2$
Standard curve concentrations (ng/mL)	0.005, 0.01, 0.04, 0.2, 0.4, 0.8, 1.6, 2.0
QC concentrations (ng/mL)	0.005, 0.015, 0.6, 1.5
Inter-assay precision (%CV)	≤16.8% for LLOQ. ≤8.6% for other concentrations
Intra-assay precision (%CV)	≤16.1% for LLOQ. ≤9.8% for other concentrations

Inter-assay accuracy (%Bias)	−5.3% to −1.4%
Intra-assay accuracy (%Bias)	−12.4% to 9.4%
Benchtop stability	Palovarotene was stable in human plasma for 24 hours at room temperature
Stock solution stability	Palovarotene was stable in 1 mg/mL DMSO for 322 days at 4°C and 18 hours at room temperature
Freeze-thaw stability	Palovarotene was stable in human plasma for 5 freeze/thaw cycles (−20°C) and 5 freeze/thaw cycles (−70°C)
Frozen matrix storage stability	Palovarotene was stable in human plasma for 420 days at −70°C
Processed sample stability	Palovarotene was stable in human plasma for 97 hours at room temperature
Dilution	Plasma samples can be diluted up to 250-fold before analysis
Selectivity	No significant chromatographic interferences were detected at either the retention time of the analytes or IS

CV=coefficient of variation; DMSO=dimethylsulfoxide; HPLC=high performance liquid chromatography; IS=internal standard; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; QC=quality control.

表 2.7.1-27　　ヒト血漿中パロバロテンの測定法（0.25～100 ng/mL）

Bioanalytical report number	24LAB65853-001A_IPCM
Validation report	Partial Method Validation for the Quantitation of Palovarotene in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS
Validation report location	Module 5.3.1.4. Report OAB7879102PV_IPCM
Matrix	Human plasma
Anticoagulant	Lithium heparin
Method description	Protein precipitation extraction followed by turbo ion spray LC-MS/MS in positive ion mode using selected reaction monitoring. The HPLC mobile phase eluent was 1000:5:1 water/1 mol/L ammonium bicarbonate/Ammonium Hydroxyde (Solvent A) and Methanol (Solvent B). The flow rate was 700 µL/min.
Injection volume (µL)	5
Sample storage temperature	−70°C
Analyte	Palovarotene
IS	[$^{13}C_6$] palovarotene
Regression, weighting	Linear, $1/x^2$
Standard curve concentrations (ng/mL)	0.25, 0.5, 2, 10, 20, 40, 80, 100
QC concentrations (ng/mL)	0.25, 0.75, 30, 75
Inter-assay precision (%CV)	≤7.9%
Intra-assay precision (%CV)	≤12.0%
Inter-assay accuracy (%Bias)	−4.7% to −3.0%
Intra-assay accuracy (%Bias)	−9.3% to 0.4%
Dilution	Plasma samples can be diluted up to 5-fold before analysis
Selectivity	No significant chromatographic interferences were detected at either the retention time of the analytes or IS

CV=coefficient of variation; DMSO=dimethylsulfoxide; HPLC=high performance liquid chromatography; IS=internal standard; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; QC=quality control.

2.6　ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム

2.6.1　　NP17055 試験

NP17055 試験では、バリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いてヒト血漿中ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム濃度測定を実施した（表 2.7.1-28）。両分析対象物質の LLOQ を 0.500 ng/mL、ULQ を 100 ng/mL に設定した。

表 2.7.1-28　　ヒト血漿中ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの測定法

Bioanaytical report number	1012823	
Validation report	The Quantitation of 1-Hydroxymidazolam and Midazolam in Human Plasma Between 0.500 and 100 ng/mL	
Validation report location	Module 5.3.1.4 Report 1012823 (Validation Report included as an appendix)	
Matrix	Human plasma	
Anticoagulant	EDTA	
Method description	Liquid/liquid extraction followed by HPLC-APCI/MS/MS. The HPLC mobile phase eluent was 2.5 mmol/L ammonium acetate in water (with 0.05% acetic acid) and methanol at a flow rate of 600 µL/min.	
Injection volume (µL)	20−60	
Sample storage temperature	−70°C	
Analytes	1-hydroxymidazolam	midazolam
IS	[$^{13}C_3$]-1-hydroxymidazolam	[$^{13}C_3$]-midazolam
Regression, weighting	$1/x^2$	$1/x^2$
Sensitivity (precision and accuracy at the LLOQ)	%CV=13.4%; %Bias=12.0%	%CV=14.1%; %Bias=4.40%
Average recovery of drug	≥93.0%	≥76.9%
Average recovery of IS	96.2%	92.4%
Standard curve concentrations (ng/mL)	0.500, 1.00, 2.00, 5.00, 10.0, 20.0, 50.0, 100	0.500, 1.00, 2.00, 5.00, 10.0, 20.0, 50.0, 100
QC concentrations (ng/mL)	0.500, 1.50, 9.00, 50.0, 80.0, 100	0.500, 1.50, 9.00, 50.0, 80.0, 100
Intra-assay precision (%CV)	≤19.9%	≤9.04%
Intra-assay accuracy (%Bias)	−12.6% to 4.00%	−8.75% to 9.80%
Inter-assay precision (%CV)	≤14.6%	≤9.33%
Inter-assay accuracy (%Bias)	−9.60% to −1.00%	−5.25% to 4.00%
Benchtop stability	Analytes were stable in human plasma after storage for 27 hours at room temperature	
Autosampler stability	Analytes were stable in human plasma extracts held in autosampler vials for 47 hours (1-hydroxymidazolam) and 88 hours (midazolam)	
Stock solution stability	Not reported	
Stock solution stress stability	Not reported	
Freeze-thaw stability (cycles)	Analytes were stable for 3 freeze/thaw cycles in human plasma (−20°C and −70°C).	
Frozen matrix storage stability (days)	Analytes were stable in human plasma for 98 days at −20°C and 100 days at −70°C	
Dilution	A 10-fold dilution can provide precise and accurate quantification in over-range samples	
Reproducibility	Not reported	

Selectivity	For all six lots of human plasma examined, no interference was observed that might compromise the accurate determination of 1-hydroxymidazolam and midazolam

CV=coefficient of variation; HPLC=high performance liquid chromatography; IS=internal standard; LC-APCI/MS/MS=liquid chromatography atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification; QC=quality control.

2.6.2　PVO-1A-102 試験

PVO-1A-102 試験では、バリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いてヒト血漿中ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム濃度測定を実施した（表 2.7.1-29）。両分析対象物質の LLOQ を 0.0500 ng/mL、ULQ を 50.0 ng/mL に設定した。

表 2.7.1-29　ヒト血漿中ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの測定法

Bioanalytical report number	188291	
Validation report	Bioanalytical Validation Report for the Determination of Midazolam and 1-Hydroxy Midazolam in K_2 EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	
Validation report location	Module 5.3.1.4 Report 180678	
Matrix	Human plasma	
Anticoagulant	K_2EDTA	
Method description	The human plasma samples were extracted by a solid phase extraction method and analyzed using an LC-MS/MS method.	
Injection volume (µL)	50	
Sample storage temperature	−70°C	
Analytes	Midazolam	1-Hydroxymidazolam
Internal standard (IS)	Midazolam-d_4	1-Hydroxymidazolam-d4
Regression, weighting	$1/x^2$	$1/x^2$
Recovery of drug	81.1%	82.2%
Recovery of IS	72.7%	75.3%
Standard curve concentrations (ng/mL)	0.0500, 0.100, 0.250, 1.00, 2.50, 10.0, 25.0, 50.0	0.0500, 0.100, 0.250, 1.00, 2.50, 10.0, 25.0, 50.0
QC concentrations (ng/mL)	0.0500, 0.150, 1.50, 40.0, 50.0	0.0500, 0.150, 1.50, 40.0, 50.0
Intra-assay precision (%CV)	LLOQ QC: <9.64%	LLOQ QC: <8.54%
	LQC: <2.52%	LQC: <6.25%
	MQC: <1.55%	MQC: <1.92%
	HQC: <1.38%	HQC: <1.72%
Intra-assay accuracy (%RE)	LLOQ QC: 6.60% to 15.2%	LLOQ QC: −0.600% to −8.20%
	LQC: 4.67% to 9.33%	LQC: 0.00% to 1.33%
	MQC: 2.67% to 7.33%	MQC: −0.667% to 2.00%
	HQC: −0.250% to 5.00%	HQC: −3.00% to 0.750%
Inter-assay precision (%CV)	LLOQ QC: 6.72%	LLOQ QC: 9.60%
	LQC: 2.69%	LQC: 6.67%
	MQC: 2.32%	MQC: 5.33%
	HQC: 2.47%	HQC: 2.25%
Inter-assay accuracy (%RE)	LLOQ QC: 8.38%	LLOQ QC: −3.80%

	LQC: 4.15%	LQC: 0.667%
	MQC: 2.11%	MQC: 1.33%
	HQC: 2.11%	HQC: −1.25%
Benchtop stability	Midazolam and 1-hydroxymidazolam were stable in human plasma for 5 hours at room temperature	
Stock solution stability	Midazolam and 1-hydroxymidazolam were stable for 6 hours at room temperature for 1.00 mg/mL in methanol, for 6 hours at room temperature for 10.0 µg/mL in 1:1 methanol:water, and for 6 hours at room temperature for 1.00 ng/mL in 1:1 methanol:water	
Freeze-thaw stability	Midazolam and 1-hydroxymidazolam were stable in human plasma for four freeze/thaw cycles (−70°C)	
Long-term stability	Midazolam and 1-hydroxymidazolam were stable in human plasma for 15 days at −70°C	
Dilution	Plasma samples can be diluted up to 10-fold before analysis	
Reproducibility	286 hours at 4°C with pierced caps	
Selectivity	No significant chromatographic interferences were detected at either the retention time of the analytes or IS	

CV=coefficient of variation; HQC=high quality control ; IS=internal standard; K_2 EDTA=dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification; LQC=low quality control; MQC=middle quality control; QC=quality control; RE=relative error.

2.7　プレドニゾン及びプレドニゾロン

NP21025 試験では、バリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いてヒト血漿中プレドニゾン及びプレドニゾロンの濃度測定を実施した（表 2.7.1-30）。プレドニゾン及びプレドニゾロンの LLOQ を 1.00 ng/mL、ULQ はプレドニゾンを 100 ng/mL、プレドニゾロンを 2000 ng/mL に設定した。

表 2.7.1-30　　ヒト血漿中プレドニゾロン及びプレドニゾンの測定法

Bioanalytical report number	1026613/170191	
Report location	Module 5.3.3.4 Report 1026613/170191 page 383	
Validation report	LC/MS/MS Method Validation for the Determination of Prednisolone and Prednisone in Human Plasma	
Validation report location	Module 5.3.3.4 Report 1026613/170191 page 442	
Matrix	Human plasma	
Anticoagulant	EDTA	
Method description	Liquid/liquid extraction followed by turbo ion spray LC-MS/MS in the positive ion mode using multiple reaction monitoring. The HPLC mobile phase eluent was 65:35 (v:v) methanol:5 mmol/L ammonium formate pH 4.0 at a flow rate of 350 µL/min.	
Injection volume (µL)	50	
Sample storage temperature	−20°C	
Analytes	Prednisone	Prednisolone
Internal standard (IS)	Prednisolone-d_6	Prednisolone-d_6
Regression, weighting	$1/x^2$	$1/x^2$
Sensitivity (precision and accuracy at the LLOQ)[1]	%CV=7.20%; %Bias=3.00%	%CV=6.91%; %Bias=2.00%

Recovery of drug	Not available	Not available
Recovery of IS	Not available	Not available
Standard curve concentrations (ng/mL)	1.00, 2.50, 5.00, 10.0, 25.0, 50.0, 100	1.00, 2.50, 10.0, 50.0, 250, 500, 1000, 2000
QC concentrations (ng/mL)	3.00, 25.0, 75.0	3.00, 250, 1500
Intra-assay precision (%CV)[1]	6.29% to 11.9%	2.71% to 6.34%
Intra-assay accuracy (%Bias)[1]	−3.00% to 8.00%	−0.333% to 2.80%
Inter-assay precision (%CV)	Not available	Not available
Inter-assay accuracy (%Bias)	Not available	Not available
Benchtop stability	Analytes were stable in human plasma after storage for 26 hours at room temperature	
Extract storage	Analytes were stable in human plasma extracts held in autosampler vials for 92 hours at room temperature	
Stock solution stability	Analytes were stable for 44 days at 4°C in methanol	
Stock solution stress stability	Analytes were stable for six hours (prednisolone) and 13 hours (prednisone) at room temperature in methanol	
Freeze-thaw stability	Analytes were stable for four freeze/thaw cycles in human plasma	
Frozen matrix storage stability	Analytes were stable in human plasma for 48 days at −20°C	
Dilution	10-fold at 5000 ng/mL for prednisolone and 500 ng/mL for prednisone	
Selectivity	Not reported	

[1] Data were from assay performance.
CV=coefficient of variation; EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid; HPLC=high performance liquid chromatography; IS=internal standard; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification; QC=quality control.

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　*In vitro* の溶出性及び *in vivo* バイオアベイラビリティ

Module 3.2.P.2.1 に記載のとおり、パロバロテンは生理的 pH の範囲で溶解性が低く、低溶解性化合物と考えられる。一方、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。パロバロテンの溶解性は、溶媒中の界面活性剤の存在に大きく依存しており、微粉化により FeSSIF および FaSSIF 中で速やかに溶解することから、パロバロテンは溶解速度律速ではなく溶解度律速であると考えられる。以上より、パロバロテンは Biopharmaceutics Classification System（BCS）クラス II（低溶解性、高膜透過性）に分類された。

1.2.1 項に記載のとおり、申請者は、Roche が開発した初期の溶出試験法を臨床試験に用いたロット及び申請用安定性試験ロットの出荷試験及び安定性試験に使用した。その後、より高い識別能を得るため、溶出条件を最適化した。その結果得られた溶出試験法を市販用の試験法とし、様々な時点で継続中の申請用安定性試験に導入した。溶出曲線を比較すると、初期の溶出試験法では 15 分後までに含量の 92%を超えるパロバロテンが溶出していたのに対し、市販用の溶出試験法では 60 分間緩やかにパロバロテンが溶出しており、出荷時の品質管理試験法としてより適していることを示している。識別能の高い市販用の溶出試験法は、生物薬剤学的性能を示す指標というよりも、品質管理試験として期待されている。したがって、*in vitro-in vivo* 相関の手法の開発は不要であると判断し、開発していない。製剤処方について、FOP を対象とした臨床開発期間中に行った変更はない。

第 2 相 MO 試験及び第 2/3 相 FOP 試験で用いる用法及び体重で調整した用量に対応するため、8 含量（1、1.5、2、2.5、3、4、5 及び 10 mg）のカプセル剤を製造した。これらの製剤は全ての含量について同様の組成（%）であった。これらの試験で用いた全ての投与量（0.02～50 mg）及び製剤含量で PK に用量比例性が示されており（Module 2.7.2）、健康成人及び FOP 被験者を対象とした臨床試験から生物薬剤学的性能を評価することができた。

体重で調整した用量及び用量減量を含め、連続投与及びフレアアップ時投与の全ての用法・用量に対応するため、5 含量（1、1.5、2.5、5 及び 10 mg）のパロバロテンカプセル剤を市販製剤とする予定である。「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、2.5 mg を標準製剤として *in vitro* 溶出試験を実施した結果、2.5 と 1 mg 及び 2.5 と 1.5 mg の製剤間での生物学的同等性は示されたが、2.5 と 5 mg 及び 2.5 と 10 mg の製剤間での同等性は示されなかった。

含量の異なる生物学的同等性試験も含め、以下 2 つの生物学的同等性試験を実施した。

- NP17584 試験：Roche が開発した軟カプセル剤及び錠剤での生物学的同等性試験であり、PK パラメータが同等であることが示された。
- CLIN-60120-455 試験：含量の異なる 3 種類の製剤を用いた生物学的同等性試験であり、パロバロテン 2.5 mg 硬カプセル剤と 5 mg 硬カプセル剤で生物学的同等性が示されたが、2.5 mg 硬カプセル剤と 10 mg 硬カプセル剤では生物学的同等性が示されなかった。

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 及び 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。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 2.7.1-31 に示す。

表 2.7.1-31　　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

3.2　食事の影響及び投与方法

単回用量漸増試験である RB16327 試験では、健康被験者を対象にパロバロテンの PK に対する食事の影響を評価した（Module 5.3.3.4 Report 1005298）。パロバロテンは懸濁液を硬カプセルに充填して投与された。被験者 6 例に 10 時間の夜間絶食後パロバロテン硬カプセル剤 5 mg を投与した場合のパロバロテンの PK を、標準化した高脂肪高カロリーの朝食後にパロバロテン硬カプセル剤 5 mg を投与した異なる群の被験者 6 例の PK と比較した。絶食後投与よりも食後投与で $AUC_{0\text{-}inf}$ が約 32%高く、C_{max} が約 62%高かった。また T_{max} は食後投与でわずかに遅延した。

PVO-1A-102 試験では、市販予定製剤を用いて 1 日の臨床最高用量であるパロバロテン硬カプセル剤 20 mg での PK に対する食事の影響を、クロスオーバーにより評価した。絶食後投与よりも高脂肪高カロリーの朝食後投与でパロバロテンの $AUC_{0\text{-}inf}$ は 40%、C_{max} は 16%高かった。これらの結果でパロバロテンの PK に対する食事の影響が確認されたことから、パロバロテンを食後投与することが妥当であると判断した。また、PVO-1A-102 試験の結果から、パロバロテンカプセル剤をそのまま投与又はカプセル剤の中身を食物にまぶして投与した場合に PK に有意な差は認められなかった。以上より、現在までに終了している第 1 相及び第 2/3 相試験はパロバロテンを食後投与した。

3.3　結論

生物薬剤学的評価から得た結論は以下のとおりである。

- 臨床試験で用いたカプセル剤の全ての含量及びロットは一貫した *in vitro* での溶出性を示し、含量間の溶出プロファイルは同様であった。

- 最適化された溶出条件（試験液の SLS 濃度を 0.5%、回転速度を 50 rpm に設定）では良好な再現性及び頑健性が認められ、市販用製剤の出荷試験及び安定性試験に用いる溶出試験法として適している。
- 製剤処方について、FOP を対象とした臨床開発期間中に行った変更はなく、市販用製剤の処方を第 2/3 相試験に使用した。
- ヒト血漿中パロバロテン濃度の測定に用いた生体試料中薬物濃度分析法の感度、選択性、真度及び再現性は良好であった。試料前処理中及び長期保存中の分析対象物質の安定性が示された。主要な臨床試験で実施した Incurred Sample Reanalysis により、生体試料中薬物濃度分析法の頑健性が示された。
- 絶食後投与よりも高脂肪高カロリーの朝食後投与で、パロバロテンの $AUC_{0\text{-}inf}$ が 40%、C_{max} が 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、食後投与の妥当性が示された。
- パロバロテン硬カプセル剤をそのまま投与又は中身を食物にまぶして投与した後のパロバロテンの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は、生物学的同等性の基準を満たした。
- *In vitro* 溶出試験結果及び生物学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。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。

4　参考文献

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.

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.

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.

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, 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.

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. 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.

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.

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

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

5　付録

表 2.7.1-32　　FOP を支持するために実施した臨床試験における PK の結果と関連する *In vitro* での溶出試験結果の概要

Study Ref. No	Product Lot No	Dosage Form (Capsule) Strength	Dissolution Conditions	No of Dosage Units	Collection Times (minute) Mean% Dissolved (range)						Study Report Location
					5	10	15	30	45	60	
PVO-1A-101	22103.001	5 mg	USP Apparatus 2 (paddle), [redacted]rpm, [redacted]% SLS, 900 mL phosphate buffer (0.005M), pH 8.0	6						98 [redacted]	Module 5.3.3.3
	22104.001	10 mg		6						97.2 [redacted]	
PVO-1A-102	1808220[1]	10 mg	USP Apparatus 2 (paddle), 50 rpm, 0.5% SLS, 900 mL phosphate buffer (0.005M), pH 8.0	12	40 [redacted]	72	83	91	94	95	Module 5.3.1.1
PVO-1A-103	1801006	10 mg	USP Apparatus 2 (paddle), [redacted]rpm, [redacted]% SLS, 900 mL phosphate buffer (0.005M), pH 8.0	6			89 [redacted]	95	96	96	Module 5.3.4.1
PVO-1A-104	1808220[1]	10 mg	USP Apparatus 2 (paddle), 50 rpm, 0.5% SLS, 900 mL phosphate buffer (0.005M), pH 8.0	12	40 [redacted]	72	83	91	94	95	Module 5.3.3.1
PVO-1A-201	22101.001	2.5 mg	USP Apparatus 2 (paddle), [redacted]rpm, [redacted]% SLS, 900 mL phosphate buffer (0.005M), pH 8.0	6						99.5 [redacted]	Module 5.3.5.1
	22103.001	5 mg		6						97.6 [redacted]	
	22104.001	10 mg		6						97.2 [redacted]	
	15-0775	1.5 mg		6						95.1 [redacted]	
	15-0776	2 mg		6						95.2 [redacted]	
	15-0773	3 mg		6						92.6 [redacted]	

Study Ref. No	Product Lot No	Dosage Form (Capsule) Strength	Dissolution Conditions	No of Dosage Units	Collection Times (minute) Mean% Dissolved (range)						Study Report Location
					5	10	15	30	45	60	
	15-0774	4 mg		6						97.5 [redacted]	
PVO-1A-202 A	22101.001	2.5 mg	USP Apparatus 2 (paddle), [redacted]rpm, [redacted]% SLS, 900 mL phosphate buffer (0.005M), pH 8.0	6						99.5 [redacted]	Module 5.3.5.1
	22103.001	5 mg		6						97.6 [redacted]	
	22104.001	10 mg		6						97.2 [redacted]	
PVO-1A-202 B	22101.001	2.5 mg	USP Apparatus 2 (paddle), [redacted]rpm, [redacted]% SLS, 900 mL phosphate buffer (0.005M), pH 8.0	6						99.5 [redacted]	Module 5.3.5.1
	22103.001	5 mg		6						97.6 [redacted]	
	22104.001	10 mg		6						97.2 [redacted]	
	22103.002	5 mg		6			86	91	94	95 [redacted]	
	15-0775	1.5 mg		6						95.1 [redacted]	
	15-0776	2 mg		6						95.2 [redacted]	
	15-0773	3 mg		6						92.6 [redacted]	
	15-0774	4 mg		6						97.5 [redacted]	
	1609099	5 mg		6			97	100	100	100 [redacted]	
	1610103	10 mg		6			92	95	96	96 [redacted]	
	51122.11	3 mg		6			92	98	98	98 [redacted]	

Study Ref. No	Product Lot No	Dosage Form (Capsule) Strength	Dissolution Conditions	No of Dosage Units	Collection Times (minute) Mean% Dissolved (range)						Study Report Location
					5	10	15	30	45	60	
	1707112	2.5 mg		6			95 [redacted]	97	97	97	
	1707115	5 mg		6			96 [redacted]	98	99	99	
PVO-1A-202 C	22101.001	2.5 mg	USP Apparatus 2 (paddle), [redacted]rpm, [redacted]% SLS, 900 mL phosphate buffer (0.005M), pH 8.0	6						99.5 [redacted]	Module 5.3.5.1
	22103.001	5 mg		6						97.6 [redacted]	
	22104.001	10 mg		6						97.2 [redacted]	
	15-0775	1.5 mg		6						95.1 [redacted]	
	15-0774	4 mg		6						97.5 [redacted]	
	16909099	5 mg		6			97 [redacted]	100	100	100	
	1610103	10 mg		6			92 [redacted]	96	96	96	
	51122.11	3 mg		6			93 [redacted]	98	98	98	
	1707112	2.5 mg		6			95 [redacted]	97	98	97	
	1707113	10 mg		6			97 [redacted]	99	99	100	
	1707114	3 mg		6			90 [redacted]	96	97	98	
	1707115	5 mg		6			96 [redacted]	98	99	99	
	1707116	4 mg		6			95 [redacted]	98	98	98	

Study Ref. No	Product Lot No	Dosage Form (Capsule) Strength	Dissolution Conditions	No of Dosage Units	Collection Times (minute) Mean% Dissolved (range)						Study Report Location
					5	10	15	30	45	60	
	1802047	2.5 mg		6			96	99	99	100	
	1803066	5 mg		6			97	99	100	99	
	1805144[1]	2.5 mg	USP Apparatus 2 (paddle), 50 rpm, 0.5% SLS, 900 mL phosphate buffer (0.005M), pH 8.0	12	47	80	90	95	97	98	
	1806147[1]	3 mg		12	30	71	84	93	96	97	
	1806149[1]	5 mg		12	39	76	87	94	96	97	
	1808218[1]	10 mg		12	35	69	78	87	91	93	
	1810297[1]	5 mg		12	39	73	84	91	93	94	
PVO-1A-301	1707110	1.5 mg	USP Apparatus 2 (paddle), [redacted] rpm, [redacted]% SLS, 900 mL phosphate buffer (0.005M), pH 8.0	6			95	98	99	99	Module 5.3.5.1
	1707112	2.5 mg		6			95	97	98	97	
	1707113	10 mg		6			97	99	99	100	
	1707114	3 mg		6			90	96	97	98	
	1707115	5 mg		6			96	98	99	99	
	1707116	4 mg		6			95	98	98	98	
	1712215	3 mg		6			97	98	98	98	
	1712216	4 mg		6			98	99	100	100	

Study Ref. No	Product Lot No	Dosage Form (Capsule) Strength	Dissolution Conditions	No of Dosage Units	Collection Times (minute) Mean% Dissolved (range)						Study Report Location
					5	10	15	30	45	60	
	1801006	10 mg		6			89	95	96	96	
	1802045	1.5 mg		6			96	98	99	99	
	1802047	2.5 mg		6			96	99	99	100	
	1803066	5 mg		6			97	99	100	99	
	1805142	1.5 mg		6			95	98	99	100	
	1806148	4 mg		6			97	100	100	101	
	1805144[1]	2.5 mg	USP Apparatus 2 (paddle), 50 rpm, 0.5% SLS, 900 mL phosphate buffer (0.005M), pH 8.0	12	47	80	90	95	97	98	
	1806147[1]	3 mg		12	30	71	84	93	96	98	
	1806149[1]	5 mg		12	39	76	87	94	96	97	
	1808220[1]	10 mg		12	40	72	83	91	94	95	
	1810297[1]	5 mg		12	39	73	84	91	93	94	

Source: Data on file.
[1] Dissolution profile for these lots were generated from stability samples at the 9-month time interval.
FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; PK=pharmacokinetics; RSD=relative standard deviation; SLS=sodium lauryl sulfate; USP=United States Pharmacopeia

表 2.7.1-33　　1 mg カプセル製剤（ロット 1805141）の申請用安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法）

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
9-months	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
12-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
18-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
24-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
36-months	5															
	10															

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
	15	[redacted]														
	30															
	45															
	60															

Source: Data on file.
RSD: relative standard deviation; SD: standard deviation; V: vessel

表 2.7.1-34　　1 mg カプセル製剤（ロット 1810291）の申請用安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法）

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
6-months	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
9-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
12-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
18-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
24-months	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
36-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															

Source: Data on file.
RSD: relative standard deviation; SD: standard deviation; V: vessel.

表 2.7.1-35　　1 mg カプセル製剤（ロット 1904101）の申請用安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法）

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
Release	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
1-month	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
3-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
6-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
9-months	5	[redacted]												29	[redacted]	
	10													82		
	15													92		
	30													97		
	45													98		
	60													98		
12-months	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
18 months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
24 months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															

Source: Data on file.
RSD: relative standard deviation; SD: standard deviation; V: vessel.

表 2.7.1-36　　2.5 mg カプセル製剤（ロット 1805144）の申請用安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法）

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
9-months	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
12-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
18-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
24-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
36-months	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															

Source: Data on file.
RSD: relative standard deviation; SD: standard deviation; V: vessel.

表 2.7.1-37　　2.5 mg カプセル製剤（ロット 1810294）の申請用安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法）

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
6-months	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
9-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
12-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
18-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
24-months	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
36-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															

Source: Data on file.
RSD: relative standard deviation; SD: standard deviation; V: vessel

表 2.7.1-38　　2.5 mg カプセル製剤（ロット 1903079）の申請用安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法）

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
Release	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
1-month	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
3-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
6-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
9-months	5	[redacted]												46	[redacted]	
	10													79		
	15													88		
	30													94		
	45													97		
	60													98		
12-months	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
18 months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
24 months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															

Source: Data on file.
RSD: relative standard deviation; SD: standard deviation; V: vessel

表 2.7.1-39　　3 mg カプセル製剤（ロット 1806147）の安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法）

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
9-months	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
12-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
18-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
24-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
36-months	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															

Source: Data on file.
RSD: relative standard deviation; SD: standard deviation; V: vessel

表 2.7.1-40　　3 mg カプセル製剤（ロット 1810295）の安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法）

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
6-months	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
9-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
12-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
18-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
24-months	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
36-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															

Source: Data on file.
RSD: relative standard deviation; SD: standard deviation; V: vessel.

表 2.7.1-41　　3 mg カプセル製剤（ロット 1903080）の安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法）

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
Release	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
1-month	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
3-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
6-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
9-months	5	[redacted]												40	[redacted]	
	10													82		
	15													90		
	30													97		
	45													99		
	60													100		
12-months	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
18 months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
24 months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															

Source: Data on file.
RSD: relative standard deviation; SD: standard deviation; V: vessel.

表 2.7.1-42　　5 mg カプセル製剤（ロット 1806149）の申請用安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法）

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
9-months	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
12-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
18-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
24-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
36-months	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															

Source: Data on file.
RSD: relative standard deviation; SD: standard deviation; V: vessel.

表 2.7.1-43　　5 mg カプセル製剤（ロット 1810297）の申請用安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法）

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
6-months	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
9-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
12-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
18-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
24-months	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
36-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															

Source: Data on file.
RSD: relative standard deviation; SD: standard deviation; V: vessel.

表 2.7.1-44　　5 mg カプセル製剤（ロット 1903082）の申請用安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法）

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
1-month	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
3-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
6-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
9-months	5	[redacted]												41	[redacted]	
	10													77		
	15													86		
	30													94		
	45													97		
	60													98		

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
12-months	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
18 months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
24 months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															

Source: Data on file.
RSD: relative standard deviation; SD: standard deviation; V: vessel.

表 2.7.1-45　　10 mg カプセル製剤（ロット 1808218）の申請用安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法）

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
9-months	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
12-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
18-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
24-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
36-months	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															

Source: Data on file.
RSD: relative standard deviation; SD: standard deviation; V: vessel.

表 2.7.1-46　　10 mg カプセル製剤（ロット 1808220）の申請用安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法）

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
6-months	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
9-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
12-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
18-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
24-months	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
36-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															

Source: Data on file.
RSD: relative standard deviation; SD: standard deviation; V: vessel.

表 2.7.1-47　　10 mg カプセル製剤（ロット 1903083）の申請用安定性試験における溶出試験結果（市販用溶出試験法）

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
1-month	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
3-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
6-months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
9-months	5	[redacted]												45	[redacted]	
	10													78		
	15													89		
	30													97		
	45													99		
	60													100		
12-months	5	[redacted]														
	10															

Timepoints	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
	15	[redacted]														
	30															
	45															
	60															
18 months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
24 months	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															

Source: Data on file.
RSD: relative standard deviation; SD: standard deviation; V: vessel.

表 2.7.1-48　　プロセスバリデーションロット（キャンペーン 1）の出荷試験における溶出試験結果

Batch Number / Strength	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
2106149 / 1 mg	5	[redacted]														
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
2106150 / 1.5 mg	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
2106151 / 2.5 mg	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
2106153 / 5 mg	5															
	10															
	15															
	30															
	45															
	60															
2106155 / 10 mg	5															
	10															

Batch Number / Strength	Sample Time (min)	%Release												Mean	SD	%RSD
		v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12			
	15	[redacted]														
	30															
	45															
	60															

Source: Data on file.
RSD: relative standard deviation; SD: standard deviation; V: vessel.

表 2.7.1-49　　パロバロテンの相対的 BA 試験（単回投与試験）

Study	Study Objective	Study Design	# Subjects Completed	Healthy Volunteers (Age: Mean, range)	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)	Mean PK Parameters (%CV) Substrate Drug					Location
						C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	
NP17584	Relative bioavailability of Palovarotene	Randomized crossover	12	HV (NC, 21-45)	A: 1 mg Soft gelatin capsules, p.o. fasted	5.79 (25.4)	2.26 (34.4)	33.0 (19.7)	7.26 (16.4)	31.5 (21.8)	Module 5.3.1.2 Report 1016091
			12	HV (NC, 21-45)	B: 1 mg Tablet, p.o. fasted	5.36 (45.3)	2.84 (20.4)	35.3 (35.2)	6.95 (13.7)	31.0 (27.6)	
RB16327	SAD, randomized, double-blind study of the safety, tolerability, and fed versus fasting PK of palovarotene versus placebo	Single dose escalation	6	HV (49.3, 40-62)	5 mg, Hard gelatin capsules, p.o. fed	30.1 (8.21)	4.17 (0.98)	222 (29.0)	14.0 (7.80)	22.87 (3.26)	Module 5.3.3.4 Report 1005298
			6	HV (54.5, 43-64)	5 mg, Hard gelatin capsules, p.o. fasted	18.6 (5.42)	3.08 (0.92)	168 (63.1)	21.3 (7.17)	35.9 (21.0)	
PVO-1A-102	Food effect study	Randomized Crossover	23	HV (NC, 21-53)	A: 20 mg, whole capsule, p.o. fasted	122.3 (41.0)	2.00 (1.5-4) [1]	760.4 (32.6)	15.0 (8.15) [2]	26.3 (40.3)	Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102
			23	HV (NC, 21-53)	B: 20 mg, whole capsule, p.o. fed	142.5 (38.9)	4.00 (2.0-8) [1]	1055.9 (27.8)	8.51 (2.81) [2]	18.9 (34.2)	
CLIN-60120-455	Relative bioavailability of Palovarotene	Randomized Crossover	65	HV (NC, 23-55)	A:4 capsules 2.5 mg, Hard gelatin capsules, p.o, fasted	61.2 (35.4)	2.47 (57.0)	359 (36.1)[3]	10.7 (55.1)[3]	31.5 (35.0)[3]	Module 5.3.1.2 Report CLIN-60120-455
			65	HV (NC, 23-55)	B: 2 capsules 5 mg, Hard gelatin capsules, p.o, fasted	54.0 (33.0)	2.52 (45.3)	351 (37.2)[4]	10.4 (63.1)[4]	32.2 (33.8)[4]	
			66	HV (NC, 23-55)	A:4 capsules 2.5 mg, Hard gelatin capsules, p.o, fasted	61.4 (35.1)	2.50 (56.5)	361 (35.8)[5]	10.7 (54.6)[5]	31.3 (35.1)[5]	
			66	HV (NC, 23-55)	C: 1 capsules 10 mg, Hard gelatin capsules, p.o, fasted	47.8 (41.6)	3.16 (41.7)	325 (37.4)[6]	11.7 (53.2)[6]	34.7 (33.3)[6]	

[1] Median (Min-Max)
[2] Mean (SD)
[3] n=58

Study	Study Objective	Study Design	# Subjects Completed	Healthy Volunteers (Age: Mean, range)	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)	Mean PK Parameters (%CV) Substrate Drug					Location
						C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	

[4] n=57
[5] n=59
[6] n=56
C_{max}=maximum observed concentration; HV=healthy volunteers; NC=not calculated; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; T_{max}= time of maximum observed concentration; AUC=area under the plasma concentration versus time curve extrapolated to infinity; $T_{1/2}$= apparent terminal elimination half-life; CL/F= apparent total body clearance.

目次

1 背景及び概観 11
2 個々の試験結果の要約 16
2.1 単回投与試験 16
2.1.1 RB16327 試験：単回用量漸増試験 16
2.1.2 NP17056 試験：[14C]－パロバロテンの体内動態試験 18
2.1.3 NP17726 試験：年齢及び性別の影響 21
2.1.4 PVO-1A-101 試験：日本人と非アジア人を比較した単回投与ブリッジング試験 24
2.1.5 PVO-1A-103 試験：TQT 試験 26
2.2 反復投与試験 29
2.2.1 健康成人 29
2.2.2 COPD 被験者 46
2.2.3 FOP 被験者 52
2.2.4 MO 被験者 60
3 全試験を通しての結果の比較と解析 62
3.1 パロバロテンの PK 62
3.1.1 単回投与 62
3.1.2 反復投与 65
3.2 パロバロテン代謝物の薬物動態 68
3.3 吸収、分布、代謝及び排泄 69
3.3.1 非臨床試験での吸収、分布、代謝及び排泄 69
3.3.2 吸収 70
3.3.3 分布 70
3.3.4 代謝及び排泄 71
3.3.5 消失 71
3.4 薬物相互作用 71
3.5 年齢、性別 75
3.6 人種 75
3.6.1 日本人及び非アジア人健康成人でのパロバロテン PK の比較 75
3.6.2 母集団薬物動態解析 75
3.6.3 CYP3A4 及び CYP2C8 の人種差 76
3.6.4 結論 76
3.7 腎機能障害／肝機能障害 77
3.7.1 腎機能障害患者 77

3.7.2 肝機能障害患者 78
3.8 母集団薬物動態解析 80
3.8.1 方法 80
3.8.2 試験結果 81
3.8.3 結論 87
3.9 薬力学 87
3.9.1 効果を裏付ける試験 87
3.9.2 パロバロテンの心臓伝導に対する影響 88
3.10 薬物動態／薬力学的関係 88
3.10.1 有効性に関する薬物動態/薬力学的関係 88
3.10.2 安全性に関する薬物動態／薬力学的との関連性 91
3.11 FOP を有する成人及び小児を対象に申請する用法・用量 91
3.12 服用を忘れた場合の推奨事項 91
4 参考文献 94
5 付録 97

表目次

表 2.7.2-1　14 歳未満の小児における体重による調整用量 12

表 2.7.2-2　パロバロテンの PK を評価した臨床試験 13

表 2.7.2-3　各投与群の被験者数（RB16327 試験） 16

表 2.7.2-4　単回経口投与時のパロバロテンの PK パラメータの平均値（SD） 17

表 2.7.2-5　パロバロテン（1 mg）単回投与時のパロバロテンの PK パラメータ 22

表 2.7.2-6　パロバロテン（1 mg）単回投与時の代謝物の PK パラメータ［平均値（SD）］ 22

表 2.7.2-7　パロバロテンの PK パラメータの統計解析結果 23

表 2.7.2-8　補正したパロバロテンの PK パラメータ（高齢男性及び高齢女性）［平均値（SD）］ 23

表 2.7.2-9　パロバロテンの用量別及び人種別 PK パラメータのまとめ（PK 解析対象集団） 24

表 2.7.2-10　パロバロテンの PK パラメータの統計解析結果（PK 解析対象集団） 25

表 2.7.2-11　パロバロテンの PK パラメータのまとめ（PK 解析対象集団） 27

表 2.7.2-12　パロバロテンカプセル剤（20 及び 50 mg）の用量比例性評価の統計解析結果（PK 解析対象集団） 27

表 2.7.2-13　反復投与時のパロバロテンの PK パラメータの平均値（SD）(Day 28) 30

表 2.7.2-14　定常状態でのパロバロテンの PK パラメータ（リファンピシン非併用及び併用時） 32

表 2.7.2-15　定常状態でのパロバロテンの PK パラメータ（ケトコナゾールの非併用及び併用時） 34

表 2.7.2-16　ミダゾラム単独投与（Day 1）及びパロバロテン併用時（Day 14）のミダゾラムの PK パラメータ 36

表 2.7.2-17　定常状態でのパロバロテン及び代謝物の PK パラメータ（Day 14） 37

表 2.7.2-18 ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの PK パラメータ （PK 解析対象集団） 39

表 2.7.2-19 ミダゾラムの PK に対するパロバロテン併用の統計解析（PK 解析対象集団） 39

表 2.7.2-20 パロバロテンの PK パラメータ –DDI コンポーネント（PK 解析対象集団） – 40

表 2.7.2-21 定常状態のパロバロテン濃度評価のための統計解析結果– DDI コンポーネント（PK 解析対象集団）– 41

表 2.7.2-22 プレドニゾン（40 mg）併用及び非併用時のパロバロテンの PK パラメータ 42

表 2.7.2-23 プレドニゾン（40 mg）併用及び非併用時の代謝物の PK パラメータ 42

表 2.7.2-24 パロバロテン（5 mg）併用及び非併用時のプレドニゾンの PK パラメータ 44

表 2.7.2-25 パロバロテン（5 mg）併用及び非併用時のプレドニゾロンの PK パラメータ 44

表 2.7.2-26 COPD 被験者の定常状態でのパロバロテンの PK パラメータ（14～16 日間反復投与） 47

表 2.7.2-27 COPD 被験者の定常状態での代謝物の PK パラメータ（14～16 日間反復投与） 47

表 2.7.2-28 定常状態でのパロバロテンの PK パラメータ（1 日 1 回反復投与時の Day 29） 50

表 2.7.2-29 COPD 被験者での代謝物の PK パラメータ 51

表 2.7.2-30 パロバロテンの体重で調整した用量 52

表 2.7.2-31 パロバロテンの PK パラメータ（PK 解析対象集団） 53

表 2.7.2-32 パロバロテンの体重で調整した用量 54

表 2.7.2-33 20 mg 又は体重で調整した用量を投与後のパロバロテンの PK パラメータ（PK 解析対象集団） 55

表 2.7.2-34 10 mg 又は体重で調整した用量を投与後のパロバロテンの PK パラメータ（PK 解析対象集団）.....56

表 2.7.2-35 5、10 及び 20 mg 又は体重で調整した用量投与後のパロバロテンの PK パラメータ（PK 解析対象集団）.....57

表 2.7.2-36 パロバロテンの体重で調整した用量.....58

表 2.7.2-37 5、10 及び 20 mg 投与時のパロバロテンの PK パラメータ（PK 解析対象集団）.....59

表 2.7.2-38 パロバロテンの体重で調整した用量.....60

表 2.7.2-39 2.5 及び 5.0 mg 又は体重で調整した用量投与後のパロバロテン PK パラメータ（PK 評価集団）.....60

表 2.7.2-40 各単回投与試験のパロバロテンの PK パラメータの平均値（SD）.....63

表 2.7.2-41 各反復投与試験の定常状態でのパロバロテンの PK パラメータの平均値（SD）.....66

表 2.7.2-42 各反復投与試験の定常状態でのパロバロテン及び代謝物の PK パラメータ.....69

表 2.7.2-43 健康成人でのフルコナゾール（200 mg 1 日 1 回投与）エリスロマイシン（500 mg 1 日 4 回投与）又はエファビレンツ（600 mg 1 日 2 回投与）非併用及び併用時のパロバロテンの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何平均値比（シミュレーション値）.....74

表 2.7.2-44 肝機能分類.....79

表 2.7.2-45 CP-A、CP-B 及び CP-C 患者での $AUC_{0\text{-}tau}$ と C_{max} の幾何平均値及び健康成人に対する比率（シミュレーション）.....80

表 2.7.2-46 シミュレーションに用いた骨格が未熟な被験者に対する体重で調整した用量.....81

表 2.7.2-47 最終 PPK モデルでのパラメータ推定値.....82

表 2.7.2-48 小児集団でのパロバロテン 5、10 及び 20 mg 投与後の体重カテゴリー別の曝露量（定常状態）.....84

表 2.7.2-49　FOP 被験者にパロバロテン 5 又は 20 mg 投与時の薬物動態パラメータ（定常状態）.....85

表 2.7.2-50　14 歳未満の小児に対するパロバロテンの体重で調整した用量.....91

表 2.7.2-51　パロバロテン 20 mg 投与時の C_{min2}（次回投与予定前）と C_{max2}（次回投与予定）の予測値まとめ.....93

表 2.7.2-52　パロバロテンの PK 評価に使用した試験の要約表.....97

表 2.7.2-53　薬物相互作用試験の要約表.....104

図目次

図 2.7.2-1　［^{14}C］–パロバロテン単回投与時のパロバロテン及び代謝物の血漿中濃度推移.....19

図 2.7.2-2　Day 14（パロバロテン単独投与時）及び Day 21（ケトコナゾール併用時）のパロバロテン及び代謝物の血漿中濃度推移.....35

図 2.7.2-3　腎機能障害の程度（正常、軽度及び中等度）に対する CL/F の ETA.....78

図 2.7.2-4　肝機能障害の程度（正常、軽度及び中等度）に対する CL/F の ETA.....79

図 2.7.2-5　Month 12 の HO 容積（ベースラインからの変化量、mm^3）及び累積 AUC（h•mg/L）のベースラインからの変化プロット（PVO-1A-301 試験）.....90

図 2.7.2-6　パロバロテン 1 日 5、10 及び 20 mg 投与時の定常状態での血漿中濃度推移（平均値±SD）（線形及び片対数スケール）（PVO-1A-301 試験）(n=53).....92

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
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
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	aspartate aminotransferase
$AUC_{0\text{-}inf}$	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
$AUC_{0\text{-}24}$	投与 0 から 24 時間後までの濃度－時間曲線下面積	area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours post-dose
$AUC_{0\text{-}t}$	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
BA	バイオアベイラビリティ	bioavailability
BCRP	-	breast cancer resistance protein
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
BLQ	定量下限未満	below the lower limit of quantitation
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
CI	信頼区間	confidence interval
CL/F	みかけの全身クリアランス	apparent systemic clearance
CL_{int}	固有クリアランス	intrinsic clearance
C_{max}	最高血漿中濃度	maximum plasma concentration
$C_{max,ss}$	定常状態での最高血漿中濃度	maximum plasma concentration at steady-state
C_{min}	最低血漿中濃度	minimum plasma concentration
$C_{min,ss}$	定常状態でのトラフ濃度	trough concentration at steady-state
COPD	慢性閉塞性肺疾患	chronic obstructive pulmonary disease
CRCL	推定クレアチニンクリアランス	Creatinine clearance
C_{trough}	トラフ濃度	trough concentration
CYP	シトクロム P450	cytochrome P450

記号	日本語	英語
ΔHR	HR のベースラインからの変化量	change-from-baseline HR
ΔQTcF	QTcF のベースラインからの変化量	change-from-baseline QTcF
ΔΔQTcF	プラセボ補正後のΔQTcF	mean placebo-corrected ΔQTcF
ECG	心電図	Electrocardiogram
ER	曝露－反応	exposure-response
ETA	個人間ランダム効果	inter-individual random effect
FDA	米国食品医薬品局	Food and Drug Administration
FOP	進行性骨化性線維異形成症	fibrodysplasia ossificans progressiva
FOP-PFQ	－	FOP-Physical Function Questionnaire
IC_{50}	50%阻害濃度	half-maximal inhibitory concentration
HO	異所性骨化	heterotopic ossification
HPLC/UV	高速液体クロマトグラフィー・紫外検出器	high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection
HR	心拍数	heart rate
K_i	阻害定数	inhibition constant
K_m	ミカエリス定数	Michaelis constant
λ_z	－	消失速度定数
LC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー	liquid chromatography with tandem mass spectrometry
LLOQ	定量下限	lower limit of quantitation
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
M5	パロバロテンのグルクロン酸抱合体	carboxyl β-glucuronide of palovarotene
MATE	-	multidrug and toxin extrusion
MO	多発性骨軟骨腫	multiple osteochondromas
MTT	平均通過時間	mean transit time
NHS	自然経過試験	natural history study
NRS	-	Numeric Rating Scale
OAT	-	organic anion transporter

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(s)
pc-VPC	-	prediction-corrected visual predictive check
P-gp	P-糖蛋白質	p-glycoprotein
PK	薬物動態	pharmacokinetics
PPK	母集団薬物動態	population pharmacokinetics
Q/F	コンパートメント間のみかけのクリアランス	apparent intercompartmental clearance
QTcF	Fridericia の式で補正した QT 間隔	the corrected QT interval with Fridericia’s formula
R 値	阻害薬存在及び非存在下での基質の推定 AUC 比	the ratio under the presence and absence of the investigational drug for specific enzyme reaction
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
SD	標準偏差	standard deviation
$T_{1/2}$	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 observed concentration
TQT	-	through 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-glucuronosyltransferases
Vd/F	みかけの分布容積	apparent volume of distribution
Vc/F	中心コンパートメントのみかけの分布容積	apparent volume of the central compartment
V_{max}	最大反応速度	maximum velocity
Vp/F	末梢コンパートメントのみかけの分布容積	apparent volume of the peripheral compartment
WBCT	全身コンピュータ断層撮影	whole body computed tomography

1　背景及び概観

パロバロテンは、経口投与が可能なレチノイン酸受容体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）の治療薬として開発された。Roche Pharmaceuticals（Roche）は慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の治療薬としてパロバロテンを開発していたが、効果不十分のため当該プログラムは中止され、Clementia Pharmaceuticals Inc.（Clementia）がそのライセンスを得た。その後、2019 年に Ipsen は Clementia を買収した。Ipsen は、FOP の臨床開発と並行し、別の希少骨疾患である多発性骨軟骨腫（MO）患者の治療薬としてパロバロテンを開発した（MO を対象とした PVO-1A-201 試験、現在は中止されている）。

FOP は、母趾の先天性奇形と、筋肉、腱、靭帯の異所性骨化（HO）を特徴とする、極めてまれで重度の障害を伴う疾患である。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、骨形成タンパク質（BMP）1 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（Kaplan 2009a）。*ACVR1/ALK2* の機能獲得型変異（最も典型的な変異は R206H）は、BMP- Suppressor of Mothers against Decapentaplegic（Smad）1/5/8 シグナル伝達経路の異常な活性化を介して軟骨形成及び異所性骨形成が促進されることで、正常な損傷修復機序による結合組織（筋肉、腱及び靭帯）の再生が妨げられる（Kaplan 2012）。FOP では、骨化性筋炎としても知られる HO が、炎症及び組織破壊からなる異化期とそれに続く組織形成からなる同化期の 2 段階で進行する（Shore 2010）。

非臨床試験では、パロバロテンは筋損傷部位の肥満細胞浸潤及び線維増殖性反応を抑制させることが示されている。また、パロバロテンは、Smad シグナル伝達の抑制により軟骨細胞の分化を阻害し、間葉系幹細胞の分化を骨組織から軟部組織へと転換させて正常な組織修復へ導く。これらの結果と一致して、パロバロテンは外傷性 HO 及び FOP 動物モデルで HO を抑制させることが示されている。

FOP の臨床経過は、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、生涯にわたり累積する。その結果、全身及び関節に過剰な骨が形成され、徐々に運動が制限される。通常、フレアアップ発現及び HO 形成は、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 患者の多くは 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）。

HO が蓄積した結果生じる生命を脅かす合併症には、顎関節の強直による肋間筋及び傍脊柱筋の骨化、重度の体重減少及び栄養障害、肋椎関節の強直による呼吸不全、後側弯症や胸椎前弯症をはじめとする脊柱変形の進行がある（Kaplan 2005b、Shah 1994）。呼吸不全は、肺炎や右心不全などの合併症を引き起こし、生存期間の中央値が 56 年と著明に短くなる原因となっている（Kaplan 2010）。

現時点では、日本で FOP のフレアアップ、HO 又は疾患進行を予防するのに効果的な薬物治療はない（Pignolo 2020b）。現在の FOP に対する薬物治療は症状緩和に限られており、フレアアップの症状発現後 24～48 時間以内に高用量のコルチコステロイドを短期間投与することや、慢性疼痛管理などが行われている。

申請時の効能・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。申請時の用法・用量は、以下である。

- 通常、成人及び 14 歳以上の小児には、パロバロテンとして 1 日 1 回 5 mg を食事中又は食直後に経口投与する（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 週間食事中又は食直後に経口投与する（フレアアップ時投与）。症状が早期に消失した場合にもフレアアップ時投与を継続する。持続的な症状がある場合は 1 日 1 回 10 mg の投与を 4 週単位で延長し、症状が消失するまで継続する。
- 8 歳以上 14 歳未満の女性及び 10 歳以上 14 歳未満の男性には、表 2.7.2-1 を参考に、患者の体重を考慮して調整した用量を食事中又は食直後に経口投与する。

表 2.7.2-1　　14 歳未満の小児における体重による調整用量

体重	連続投与	フレアアップ時投与	
		1～4 週目	5～12 週目
10 kg 以上 20 kg 未満	2.5 mg	10 mg	5 mg
20 kg 以上 40 kg 未満	3 mg	12.5 mg	6 mg
40 kg 以上 60 kg 未満	4 mg	15 mg	7.5 mg
60 kg 以上※	5 mg	20 mg	10 mg

※成人及び 14 歳以上の小児には 60 kg 以上に対する用量を投与する。

パロバロテンの薬物動態（PK）に関する成績は、単回用量漸増試験（RB16327 試験）、反復投与用量漸増試験（RB16328 試験）、ケトコナゾール［強いシトクロム P450（CYP）3A4 阻害薬（NP17041B 試験）］、リファンピシン［強い CYP3A4 誘導薬（NP17040 試験）］、ミダゾラム（CYP3A4 の基質）［阻害能（NP17055 試験）及び誘導能（PVO-1A-102 試験）］及びプレドニゾン［弱い CYP3A4 誘導薬（NP21025 試験）］を用いた薬物相互作用 5 試験、剤形の異なる製剤間での生物学的同等性試験（NP17584 試験）、含量の異なる製剤間での生物学的同等性試験（CLIN-60120-455 試験）、［^{14}C］–パロバロテンを用いたマスバランス試験（NP17056 試験）、年齢及び性別の影響の確認試験（NP17726 試験）、日本人と非アジア人を比較した単回投与ブリッジング試験（PVO-1A-101 試験）、食事の影響／投与方法を評価する試験（PVO-1A-102 試験；上記ミダゾラム誘導能試験の一部）、through QT（TQT）試験（PVO-1A-103 試験）及び精液中のパロバロテンの PK を評価する試験（PVO-1A-104 試験）を含む計 14 試験の第 1 相臨床薬理試験に基づくものである。肝機能障害を有する被験者を対象とした PK 試験は、米国食品医薬品局（FDA）と合意のもと、実施中である。一方、腎機能障害を有する被験者を対象とした PK 試験は未実施であり、実施予定もない。また、COPD 被験者を対象とする反復投与試験 2 試験

（NP17124 試験及び NB18332 試験）、FOP 被験者を対象とする反復投与試験 3 試験［第 2 相試験 1 試験（PVO-1A-201 試験）、第 2 相試験 1 試験（PVO-1A-202 試験）及び第 3 相試験 1 試験（PVO-1A-301 試験）］並びに MO の被験者を対象とする第 2 相試験 1 試験（PVO-2A-201 試験）からも PK データを収集した。COPD 被験者を対象とする第 2 相試験 2 試験（NA17098 試験及び NA17598 試験）では、PK 解析用に血液検体も採取したが、解析して PK パラメータを算出するのに十分な時点の血漿中濃度が得られなかった（そのため、これらの試験の要約は Module 2.7.2 に含めていない）。健康成人並びに COPD、FOP 及び MO 被験者に単回及び反復投与した後に取得したデータを用いて、パロバロテンの母集団薬物動態（PPK）モデルを開発した。

パロバロテンの PK を評価した臨床試験の要約を表 2.7.2-2 に記載する。

表 2.7.2-2　　パロバロテンの PK を評価した臨床試験

Study Number (Phase)	Design	Population (Intent-to-Treat)	Dose/ No. of Subjects	Report Location
Single-Dose Studies – Healthy Volunteers				
RB16327 (Phase 1)	SAD, fed/fasted	48 healthy male subjects age 40-65 years	0.1 mg/3 0.5 mg/3 5 mg/12 10 mg/6 25 mg/6 50 mg/6 Placebo/12	Module 5.3.3.4 Report 1005298
NP17056 (Phase 1)	Mass balance	6 healthy male subjects age 45-64 years	1.0 mg/6	Module 5.3.3.1 Report 1016529
NP17584[1] (Phase 1)	Bioequivalence	12 healthy male subjects age 18-64 years	1-mg (2 × 0.5 mg) soft capsule/12 1-mg tablet/12	Module 5.3.1.2 Report 1016091
NP17726 (Phase 1)	Age/sex	Healthy subjects; 12 males age 18-45 years; 12 males and 12 females ≥65 years	1.0 mg/36	Module 5.3.3.3 Report 1016632
CLIN-60120-455 (Phase 1)	Bioequivalence	72 healthy subjects age 18-55 years	10-mg (4 × 2.5 mg) 10-mg (2 × 5 mg) 10-mg (1 × 10 mg)	Module 5.3.1.2 Report CLIN-60120-455
PVO-1A-101 (Phase 1)	Bridging	18 healthy Japanese and non-Asian subjects age 18-55 years	5 mg/18 10 mg/18	Module 5.3.3.3 Report PVO-1A-101
PVO-1A-102[2] (Phase 1)	Fed/fasted intact/sprinkle	24 healthy male and female subjects age 18-55 years	20-mg (fasted, fed, sprinkled on soft food)/24	Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102
PVO-1A-103 (Phase 1)	Thorough QT	31 healthy male and female subjects age 18-55 years	20 mg/31 50 mg/31	Module 5.3.4.1 Report PVO-1A-103
Multiple-Dose Studies – Healthy Volunteers				
RB16328 (Phase 1)	Multiple ascending dose	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/9 0.2 mg/9 0.4 mg/9[3] 1.0 mg/6 5.0 mg/6 10 mg/9[3] Placebo/16	Module 5.3.3.1 Report 1006914
NP17040 (Phase 1)	DDI rifampicin	18 healthy male subjects age 18-64 years	24-day QD treatment 1.0 mg palovarotene (Days 1 to 24)/18	Module 5.3.3.4 Report 1010704

Study Number (Phase)	Design	Population (Intent-to-Treat)	Dose/ No. of Subjects	Report Location
			600 mg rifampicin QD (Days 15 to 24)/18	
NP17041B (Phase 1)	DDI ketoconazole	18 healthy male subjects age 18-64 years	21-day QD treatment 1.0 mg palovarotene (Days 1 to 21)/18 400 mg ketoconazole QD (Days 15 to 21)/18	Module 5.3.3.4 Report 1010705
NP17055 (Phase 1)	DDI midazolam	18 healthy male subjects age 18-64 years	7-day QD treatment 1.0 mg palovarotene (Days 1 to 7)/18 15 mg midazolam (Day 1 and Day 14)/18	Module 5.3.3.4 Report 1015528
NP21025 (Phase 1)	DDI prednisone	22 healthy male subjects age 18-64 years	8-day QD treatment 5.0 mg palovarotene (Days 2 to 9)/22 40 mg prednisone (Day 1 and 9)/22	Module 5.3.3.4 Report 1026186
PVO-1A-102 (Phase 1)	DDI midazolam	24 healthy male and female subjects age 18-55 years	14- day QD treatment 20-mg palovarotene (Days 2-15)/24 2 mg midazolam (Days 1 and 15)/24	Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102
PVO-1A-104 (Phase 1)	PK in plasma and seminal fluid	24 healthy male subjects age 18-55 years	Palovarotene 20 mg QD orally for 5 days	Module 5.3.3.1 Report PVO-1A-104
Multiple-Dose Studies – COPD				
NP17124 (Phase 1)	MAD	40 male and female subjects with COPD age ≥40 years	14-day QD treatment 0.2 mg/10 0.5 mg/10 1.0 mg/10 Placebo/10	Module 5.3.5.4 Report 1017812
NB18332 (Phase 1a)	MAD	59 male and female subjects with COPD age ≥50 years	4-week QD treatment 2.5 mg/24 5 mg/23 Placebo/12	Module 5.3.5.4 Report 1017947
NA17098[6] (Phase 2a)	Double-blind, placebo-controlled safety/tolerability	86 male and female subjects with COPD; PK sampling, no PK parameters	4-week QD treatment 0.2 mg (28) 1.0 mg (26) Placebo (32)	Module 5.3.5.4 Report 1016299
NA17598[6] (Phase 2-Tier 2)	Double-blind, placebo-controlled efficacy/safety/ tolerability	Tier 2: 262 male and female subjects with COPD; PK sampling; no PK parameters	12-month QD treatment 5.0 mg (129) Placebo (133)	Module 5.3.5.4 Report 1028893
Multiple-Dose Studies – FOP				
PVO-1A-201 (Phase 2)	Double-blind, placebo-controlled safety/efficacy/ PK	Cohort 1: 16 FOP subjects with active flare-ups; aged ≥15 years Cohort 2: 24 FOP subjects with active flare-ups; aged ≥6 years A total of 40 subjects; 18 subjects <18 years of age; 28 subjects were included in the PK Population	Cohort 1: 2-week QD 10 mg, then 4-week QD 5 mg/12 Placebo/4 Cohort 2: 2-week QD 10 mg, then 4-week QD 5 mg or 2-week QD 5 mg, then 4-week QD 2.5 mg/18 Placebo/6	Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201

Study Number (Phase)	Design	Population (Intent-to-Treat)	Dose/ No. of Subjects	Report Location
			Weight-based dosing in Cohort 2 when children aged ≥6 years enrolled	
PVO-1A-202 (Phase 2)	OLE of PVO-1A-201	Part A: 40 subjects from Study PVO-1A-201; no PK sampling performed Part B: 54 subjects including 18 new adult cohort subjects and 19 subjects <18 years of age; 30 subjects were included in the PK Population Part C: 46 subjects including 14 subjects <18 years of age; 14 subjects were included in the PK population	Part A: 2-week QD 10 mg, then 4-week QD 5 mg for next 2 flare-ups/40 Part B[4]: Up to 24 months QD 5 mg /44 4-week QD 20 mg, then 10 mg for 8 weeks/12[5] Part C[4]: Up to 24 months QD 5 mg with dose escalation for flare-up treatment to 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)/41.[6] Dosing is weight-adjusted in skeletally immature subjects in Parts A, B, and C.	Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202
PVO-1A-301 (Phase 3)	Open-label safety/efficacy/ PK	107 FOP subjects aged ≥4 years of which 70 contributed PK data	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)/99[7] Dosing is weight-adjusted in skeletally immature subjects.	Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301
Multiple-Dose Studies – MO				
PVO-2A-201 (Phase 2)	Double-blind, placebo-controlled safety/efficacy/ PK	131 MO subjects aged 2 to 14 years of which 103 contributed PK data	2.5 mg (or weight-adjusted equivalent)/66 5.0 mg (or weight-adjusted equivalent)/65	Module 5.3.5.4 Report PVO-2A-201

1 Study is summarized in Module 2.7.1.
2 The food-effect cohort of Study PVO-1A-102 is summarized in Module 2.7.1.
3 8 subjects on Day 28.
4 PVO-1A-202/Parts B and C correspond to Study PVO-1A-204 in France.
5 35 subjects received at least one dose of PVO (12 subjects received PVO 20/10-mg regimen only; 25 subjects received chronic and PVO 20/10-mg regimen).
6 46 subjects received at least one dose of palovarotene (43 subjects received chronic treatment; 36 subjects received flare-up-based treatment).
7 99 subjects received at least one dose of palovarotene (99 subjects received chronic treatment; 70 subjects received flare-up-based treatment).

COPD=chronic obstructive pulmonary disease; CSR=clinical study report; DDI=drug-drug interaction study; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; MAD=multiple ascending dose; MO=multiple osteochondromas; OLE=open-label extension; PK= pharmacokinetic; PVO=palovarotene; QD=once daily; SAD=single ascending dose

2　個々の試験結果の要約

終了済みの全ての臨床薬理試験及び PK データが得られたその他の臨床試験について、用量及び主要な結果を含めた概要を表 2.7.2-52 に示す。

2.1　単回投与試験

2.1.1　RB16327 試験：単回用量漸増試験

2.1.1.1　方法

本試験は、40～65 歳の非喫煙健康成人男性 40 例及び喫煙健康成人男性 8 例を対象とした単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回用量漸増試験であった（Module 5.3.3.4 Report 1005298）。治験薬は、[redacted]として[redacted]%[redacted]（[redacted]）及び[redacted]%[redacted]（[redacted]）を含む[redacted]中に 0.1 mg/mL のパロバロテン溶液又は 5、50 及び 150 mg/mL のパロバロテン懸濁液として提供され、実施医療機関がそれらを硬カプセルに充填した。6 用量を検討した。各投与群の被験者数を表 2.7.2-3 にまとめた。

表 2.7.2-3　各投与群の被験者数（RB16327 試験）

				Number of Subjects	
Group	**Dosing condition**	**Smoking status**	**Dose Level (mg)**	**Palovarotene**	**Placebo**
1	Fed	Nonsmokers	0.1	3	1
2	Fed	Nonsmokers	0.5	3	1
3	Fed	Nonsmokers	5	6	2
4	Fed	Nonsmokers	25	6	2
5	Fed	Nonsmokers	10	6[1]	2[1]
	Fasting	Nonsmokers	5	6[1]	2[1]
6	Fed	Nonsmokers	50	6	2
7	Fed	Smokers	5	6	2

Source: Module 5.3.3.4 Report 1005298 Section 2.1
[1] Subjects in Group 5 received a 10-mg dose of palovarotene under fed conditions and a 5-mg dose under fasting conditions, separated by an approximate 3-week washout.

パロバロテンの PK に対する食事の影響を評価するため、Group 5 の被験者を対象として、逐次試験を実施した。Group 5 では食後投与及び絶食後投与の間に、約 3 週間のウォッシュアウト期間を設けた。Group 7 は喫煙健康成人男性であり、パロバロテンの安全性、忍容性及び PK プロファイルに対する喫煙の影響を評価した。Group 5 での絶食後投与の被験者を除いて、標準的な高脂肪高カロリーの朝食の約 10 分後に治験薬を経口投与した。

血液検体は、投与前並びに投与 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36、48、72、96、120、144、168、192、216 及び 240 時間後に採取した。

血漿中パロバロテン濃度は、バリデーション済みの高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー（LC-MS/MS）法を用いて測定した。定量下限（LLOQ）は 0.2 ng/mL であった。パロバロテン濃度が 0.2 ng/mL 未満であった場合は、定量下限未満（BLQ）とした。また、血漿中パロバロテン及び代謝物は、高速液体クロマトグラフィー・紫外検出器（HPLC/UV）法を用いて測定した。代謝物の標準品は入手できなかったため、代謝物濃度は、パロバロテンに対する代謝物のピーク面積比を用いて算出した。HPLC/UV 法で測定したときの定量範囲は 3.33～1670 ng-Eq/mL であり、3.33 ng-Eq/mL 未満の値は BLQ とした。

2.1.1.2　試験結果

パロバロテンの PK パラメータの平均値及び標準偏差（SD）を表 2.7.2-4 に示す。

表 2.7.2-4　単回経口投与時のパロバロテンの PK パラメータの平均値（SD）

Parameter (Units)	0.1 mg Fed Nonsmokers	0.5 mg Fed Nonsmokers	5 mg Fed Nonsmokers	25 mg Fed Nonsmokers	50 mg Fed Nonsmokers	5 mg Fasted Nonsmokers	5 mg Fed Smokers
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)	2.95 (1.07)	15.5 (4.4)	215 (31)	1121 (325)	1784 (651)	157 (60)	268 (74)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	4.00 (0.80)	17.3 (4.98)	222 (29.0)	1135 (328)	1802 (652)	168 (63)	271 (75)
C_{max} (ng/mL)	0.99 (0.22)	3.46 (0.72)	30.1 (8.21)	176 (32.6)	309 (127)	18.6 (5.42)	39.7 (9.83)
T_{max} (h)	1.67 (0.58)	3.01 (1.00)	4.17 (0.98)	3.67 (0.52)	3.50 (0.55)	3.08 (0.92)	3.00 (0.89)
$T_{½}$ (h)	2.1 (0.3)	4.1 (0.6)	14.0 (7.8)	9.3 (4.7)	13.5 (8.9)	21.3 (7.2)	7.3 (2.5)
CL/F (L/h)	25.6 (4.8)	30.5 (8.6)	22.9 (3.3)	23.5 (6.3)	28.8 (19.0)	35.9 (21.0)	44.4 (59.6)
V/F (L)	75.7 (13.6)	177 (25.6)	472 (278)	321 (191)	617 (726)	1028 (476)	348 (319)

Source: Module 5.3.3.4 Report 1005298 Table 5
Note: The 10-mg dose plasma samples were not analyzed in the study due to probable degradation during shipment.
$AUC_{0\text{-}inf}$=area under the concentration versus time curve extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$=area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last concentration above the limit of quantification; CL/F=apparent total body clearance; C_{max}=maximum observed concentration; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation; $T_{½}$=apparent terminal elimination half-life; T_{max}=time of maximum observed concentration; V/F=apparent volume of distribution

例数が少なかったため、いずれの PK パラメータについても正式な統計解析は行わなかった。非喫煙健康成人に食後投与時のパロバロテンの PK は 0.1～50 mg の範囲で用量比例性を示した。パロバロテンを食後投与したとき、用量にかかわらず、血漿中パロバロテン濃度は投与約 1.7～4.2 時間後に最高血漿中濃度（C_{max}）に達した。用量 5 mg 以上での消失半減期（$T_{1/2}$）の平均値は、約 9～14 時間であった。PK パラメータの変動係数は約 20%～30%であった。$T_{1/2}$ は高用量よりも低用量の方が短かったが、これはパロバロテンの LLOQ が 0.2 ng/mL であり、低用量（0.1～0.5 mg）の消失相を正確に捉えることができなかったためと考えられる。

絶食後投与群［Group 5（n=6）、投与量 5 mg］と食後投与群［Group 3（n=6）、投与量 5 mg］の PK 比較を行った。食後投与では、絶食後投与と比較して、パロバロテンの投与 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）は約 32%、C_{max} は約 62%高かった。最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は食後投与でわずかに遅延した。5 mg を投与した喫煙健康成人は、同用量を投与した非喫煙健康成人よりも $AUC_{0\text{-}inf}$ は約 22%、C_{max} は約 32%高く、T_{max} は早かった。探索的な代謝物の濃度測定では、5 及び 25 mg 投与群ではほとんどが BLQ であった。50 mg 投与群では、パロバロテンの 6, 7 位水酸化体（M1）、パロバロテンの 6 位水酸化体（M2）、パロバロテ

ンの 7 位水酸化体（M3）、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）の 5 種類の代謝物が確認された。パロバロテンに対する代謝物の相対曝露量［投与 0 から 24 時間後までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）から算出)］は M1 が約 1%、M2 が 16%、M3 が 45%、M4（M4a 及び M4b の合計）が 40%であった。

2.1.1.3　　結論

非喫煙健康成人にパロバロテンを食後単回投与したときのパロバロテンの PK は 0.1～50 mg で用量比例性を示した。パロバロテンの食後投与では、絶食後投与と比較して、AUC_{0-inf} は約 32%、C_{max} は約 62%高かった。喫煙健康成人では、非喫煙健康成人よりも AUC_{0-inf} は約 22%、C_{max} は約 32%高かったが、これらの結果は反復投与試験では確認されなかった（Module 5.3.3.1 Report 1006914)。探索的な代謝物濃度測定の結果、血漿中には M1、M2、M3 及び M4（M4a 及び M4b の合計）はそれぞれパロバロテンの約 1%、16%、45%及び 40%検出された。

2.1.2　　NP17056 試験：［^{14}C］−パロバロテンの体内動態試験

2.1.2.1　　方法

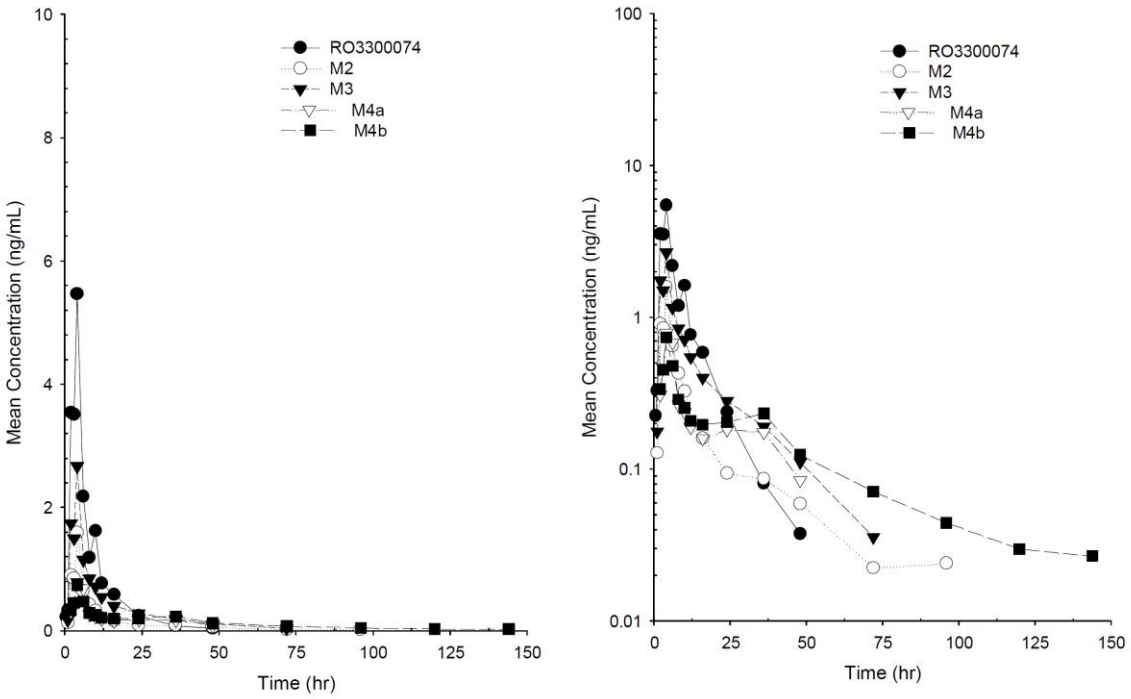
NP17056 試験（Module 5.3.3.1 Report 1016529）は、45～64 歳の健康成人男性 6 例を対象に［^{14}C］−パロバロテンを単回投与時の吸収、分布、代謝及び排泄を評価する単施設、非無作為化、非盲検、単回投与試験であった。被験者に対して、Day 1 に［^{14}C］−パロバロテン 1.0 mg を単回経口投与した。カプセル剤は約 25 μCi の［^{14}C］−パロバロテン 0.5 mg を含有し、2 個投与することで、54.5 μCi/1 mg を単回投与することになる。各被験者は、標準的な朝食後 5 分以内に、パロバロテンカプセル剤 2 個を 200 mL の水と共に服用した。血液検体は、投与前並びに投与 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に採取し、血液検体の一部を血漿検体とした。尿検体は投与前並びに投与後～投与 4 時間後、投与 4～8 時間後及び投与 8～24 時間後の間隔で採取し、Day 2 以降は 1 日間隔で採取した。糞検体は、投与前並びに投与後～投与 12 時間後、投与 12～24 時間後に採取し、Day 2 以降は 1 日間隔で採取した。排泄物（尿及び糞）の回収率が投与総放射能の 95%以上又は血漿中放射能濃度が 1.0 Bq/mL 以下となるまで血液、尿及び糞検体を採取した（Day 10 まで採取した被験者は 5 例及び Day 14 まで採取した被検者は 1 例であった)。パロバロテン並びに主要代謝物である M2、M3、M4a 及び M4b の血漿中濃度は、バリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いて測定した。5 種類の分析対象物質の LLOQ は全て 0.01 ng/mL であった。放射能濃度の測定には液体シンチレーション計測法を用いた。血漿検体及び尿検体はシンチレーションカクテルと混ぜ合わせて測定し、血液検体は燃焼法、糞検体は水で均質化して燃焼法で測定した。

2.1.2.2　　試験結果

2.1.2.2.1　　血漿

パロバロテン及び主要代謝物の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2-1 に、PK パラメータを Module 5.3.3.1 Report 1016529 Table 5 及び Table 6 に示す。

図 2.7.2-1　　［^{14}C］−パロバロテン単回投与時のパロバロテン及び代謝物の血漿中濃度推移



Source: Module 5.3.3.1 Report 1016529 Figure 3

［^{14}C］−パロバロテンは中程度の速度（T_{max} が約 4 時間）で吸収された後、二相性の消失を示し、$T_{1/2}$ は約 8 時間であった。また、血漿中総放射能の曝露量［投与 0 時間から測定可能濃度までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$）、$AUC_{0\text{-}inf}$、及び C_{max}］は、パロバロテンと比較して高かった。パロバロテンの $AUC_{0\text{-}inf}$ は血漿中総放射能の約 14%であり、ごく一部であった。

［^{14}C］−パロバロテンを単回投与後、血漿中には 4 種類の主要代謝物（M2、M3、M4a 及び M4b）が確認された。M2 及び M3 の T_{max} は、パロバロテンの T_{max} と同程度（投与約 4 時間後）であり、$T_{1/2}$ はそれぞれ約 24 時間及び 16 時間であった。M4a 及び M4b は、M2 及び M3 から更に代謝されて生成されるため、その T_{max} は M2 及び M3 より遅かった。［^{14}C］−パロバロテン（54.5 µCi/1 mg）を単回投与後のパロバロテン及び代謝物の曝露量の順位は以下のとおりである。

C_{max}：パロバロテン＞M3＞M2＞M4a＞M4b

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

M2、M3、M4a 及び M4b の $AUC_{0\text{-}inf}$ は、血漿中総放射能のそれぞれ約 5%、10%、4%及び 7%であった。したがって、パロバロテン及び 4 種類の主要代謝物の合計で血漿中総放射能の 41%を

占めていることになる。また、M3 以外に血漿中総放射能の 10%を超える代謝物は検出されなかった。パロバロテン及び 4 種類の主要代謝物は、吸収、分布及び排泄の各段階で血漿中総放射能の大部分を占めることが示唆された。［^{14}C］−パロバロテンの消失が遅い（$T_{1/2}$ は 37 時間）原因として、放射能の消失はパロバロテン及び代謝物が合算された消失を示しており、消失の遅い代謝物も含まれているからであると考えられた。

2.1.2.2.2　全血

全血／血漿中放射能濃度比は 0.44～0.83 であり、平均値は 0.61 であった。血球放射能は 1%～33%、平均値は 12%であり、放射能の大部分（88%）は血漿中に存在し、赤血球にはほとんど分布しないことが示唆された。

2.1.2.2.3　マスバランス

［^{14}C］−パロバロテン（54.5 μCi/1 mg）を単回投与後、投与放射能の大部分は糞中に回収された。尿中に回収された放射能の 90%以上は投与後 72 時間以内に、糞中に回収された放射能の 96%以上は投与後 168 時間以内に回収された。尿及び糞中放射能回収率の平均値（SD）は、投与後 168 時間（7 日間）までで 97.0%（5.6%）、312 時間（13 日間）までで 100%（2.7%）であった。投与後 13 日間で投与量の 97.1%（2.4%）が糞中から、3.2%（0.7%）が尿中から回収された（尿中は投与後 10 日間での値）。

2.1.2.2.4　代謝プロファイル

2.1.2.2.4.1　血漿

投与 2 及び 4 時間後の血漿をそれぞれプールした検体で確認されたクロマトグラムのピークは、血漿中総放射能のそれぞれ 79.4%及び 53.8%を占めた。投与 2 時間後の血漿検体では、パロバロテン及び 4 種類の主要代謝物が血漿中総放射能の 55.8%を占め、未同定ピークが 23.6%を占めていた。投与 4 時間後の血漿検体では、パロバロテン及び 4 種類の主要代謝物が血漿中総放射能の 40.7%を占め、未同定ピークが 13.1%を占めていた。投与 2 及び 4 時間後の血漿中の未同定ピークは、M2 と M4a の合計、M3 と M4b の合計よりも多かった。この未同定ピークは、代謝物なのか、検体の前処理中に生じたアーチファクトなのか判断できなかった。

2.1.2.2.4.2　尿

放射能の尿中排泄率（3.2%）が低かったため、尿中代謝プロファイルは得られなかった。

2.1.2.2.4.3　糞

個々の糞検体の代謝プロファイルでは、11 種類のピークが確認された。糞中で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%を占め、6 種類の未同定ピークが投与量の 28.4%を占めた。これら 6 種類の未同定ピークのうち 2 種類のみが糞中で投与量の 5%以上（それぞれ 6%及び 10%）検出された。

2.1.2.3　　結論

投与後 7 日間までの血漿中において、パロバロテン及び 4 つの主要代謝物の $AUC_{0\text{-}inf}$ は、血漿中総放射能の 41%を占めていた。放射能のほとんどは血球ではなく血漿に分布していたことから、ヒトでの曝露量の評価に血漿中パロバロテン濃度を用いることを支持する結果が得られた。放射能の主排泄経路は糞中（97.1%）であった。放射能の尿中排泄（3.2%）はわずかであった。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。代謝プロファイルは、検討した数種類の動物種で確認された代謝プロファイルと定性的に同様であった。また M3 以外に血漿中総放射能の 10%を超える代謝物は検出されなかった。

2.1.3　　NP17726 試験：年齢及び性別の影響

2.1.3.1　　方法

NP17726 試験（Module 5.3.3.3 Report 1016632）は、若年健康成人男性並びに高齢健康成人男性及び高齢健康成人女性を対象に、パロバロテン及び主要代謝物の PK に対する年齢及び性別の影響を検討する単施設、並行群間、非無作為化、非盲検試験であった。Group 1（若年健康成人男性群、18～45 歳の男性）、Group 2（高齢健康成人男性群、65 歳以上の男性）及び Group 3（高齢健康成人女性群、65 歳以上の女性）の 3 群に分けて各群 12 例の健康成人を登録した。登録した被験者に、標準的な朝食後 30 分以内にパロバロテン 1.0 mg（0.5 mg の軟カプセル剤を 2 個）を単回経口投与した。血液検体は、投与前並びに投与 1、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36、48 及び 72 時間後に採取した。パロバロテン及び代謝物の血漿中濃度は、バリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いて測定した。5 種類の分析対象物質（パロバロテン、M2、M3、M4a 及び M4b）全ての LLOQ は 0.01 ng/mL であった。

2.1.3.2　　試験結果

パロバロテン及び代謝物の PK パラメータを表 2.7.2-5 及び表 2.7.2-6 に示す。パロバロテンの PK パラメータについての統計解析結果を表 2.7.2-7 に示す。

表 2.7.2-5　　パロバロテン（1 mg）単回投与時のパロバロテンの PK パラメータ

Parameter (Units)	Study Group	N	Mean (SD)	CV (%)	Geometric Mean
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	Young males	12	47.3 (8.86)	18.7	46.6
	Elderly males	12	50.9 (9.02)	17.7	50.0
	Elderly females	12	60.8 (10.7)	17.6	59.9
C_{max} (ng/mL)	Young males	12	9.78 (1.91)	19.5	9.62
	Elderly males	12	9.78 (2.48)	25.4	9.47
	Elderly females	12	13.1 (2.95)	22.5	12.8
T_{max} (h)	Young males	12	2.92 (1.17)	40.0	2.63
	Elderly males	12	3.59 (1.45)	40.3	3.32
	Elderly females	12	2.91 (1.56)	53.6	2.48
$T_{½}$ (h)	Young males	12	11.9 (2.70)	22.7	11.6
	Elderly males	12	10.0 (2.57)	25.7	9.71
	Elderly females	12	9.26 (1.93)	20.9	9.07
CL/F (L/h)	Young males	12	21.7 (4.11)	18.9	21.4
	Elderly males	12	20.3 (4.42)	21.8	19.9
	Elderly females	12	17.0 (3.64)	21.5	16.6
V/F (L)	Young males	12	377 (146)	38.8	356
	Elderly males	12	287 (82)	28.6	278
	Elderly females	12	221 (39)	17.6	218

Source: Module 5.3.3.3 Report 1016632 Table 4 and Table 10
AUC_{0-t}=area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last concentration above the limit of quantification; CL/F=apparent total body clearance; C_{max}=maximum observed concentration; PK=pharmacokinetic; $t_{½}$=apparent terminal elimination half-life; T_{max}=time of maximum observed concentration; V/F=apparent volume of distribution

表 2.7.2-6　　パロバロテン（1 mg）単回投与時の代謝物の PK パラメータ［平均値（SD）］

Parameter (Units)	Study Group	N	M2	M3	M4a	M4b
C_{max} (ng/mL)	Young males	12	2.00 (0.88)	4.79 (1.85)	0.89 (0.31)	1.11 (0.32)
	Elderly males	12	1.63 (0.56)	2.90 (0.92)	0.90 (0.41)	0.85 (0.41)
	Elderly females	12	2.54 (1.14)	4.76 (2.20)	1.41 (0.72)	1.31 (0.64)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	Young males	12	11.7 (5.05)	34.2 (15.8)	12.7 (5.50)	21.8 (9.30)
	Elderly males	12	10.5 (2.69)	21.4 (5.93)	12.9 (4.59)	16.6 (5.19)
	Elderly females	12	14.7 (5.39)	29.1 (10.5)	20.2 (7.58)	24.1 (8.15)
AUC_{0-t} ratio	Young males	12	0.25 (0.10)	0.74 (0.36)	0.27 (0.13)	0.47 (0.22)
	Elderly males	12	0.21 (0.07)	0.43 (0.13)	0.27 (0.15)	0.35 (0.16)
	Elderly females	12	0.25 (0.11)	0.50 (0.27)	0.34 (0.18)	0.42 (0.22)

Source: Module 5.3.3.3 Report 1016632 Table 6, Table 7, Table 8, Table 9, Table 12, Table 13, Table 14 and Table15
AUC_{0-t} ratio: AUC_{0-t} of metabolite/ AUC_{0-t} of palovarotene
AUC_{0-t}=area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last concentration above the limit of quantification; C_{max}=maximum observed concentration; PK=pharmacokinetic

表 2.7.2-7　　パロバロテンの PK パラメータの統計解析結果

Comparison	PK Parameter	Ratio of Least-Squares Means (%)	90% Confidence Interval (%)
Elderly Males Versus Young Males	AUC_{0-t}	108	94, 123
	C_{max}	98	84, 116
Elderly Females Versus Elderly Males	AUC_{0-t}	120	105, 137
	C_{max}	136	116, 159

Source: Module 5.3.3.3 Report 1016632 Table 5 and Table 11
AUC_{0-t}=area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last concentration above the limit of quantification; C_{max}=maximum observed concentration; PK=pharmacokinetic

パロバロテンの 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概ね同様であり、パロバロテンの C_{max} 及び AUC_{0-t} の 90%信頼区間（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（表 2.7.2-7）。M2 及び M4a の血漿中曝露量は、高齢健康成人男性と若年健康成人男性で同程度であった。M3 及び M4b の血漿中曝露量は、高齢健康成人男性では若年健康成人男性より低かった。ただし、パロバロテンに対するこれら 2 種類の代謝物が占める割合［AUC_{0-t} の M3/パロバロテンの平均比（SD）：若年健康成人男性 0.74（0.36）及び高齢健康成人男性 0.43（0.13）、AUC_{0-t} の M4b/パロバロテンの平均比（SD）：若年健康成人男性 0.47（0.22）及び高齢健康成人男性 0.35（0.16）］及びパロバロテンに対するこれら代謝物の薬理活性が小さいこと（*in vitro* の RARγ の転写活性化試験で M3 及び M4b がそれぞれパロバロテンの 1.7%及び 4.2%）を考慮し、臨床的に意味のあるものではないと判断した（Module 2.6.2.2.1.1）。

パロバロテン及び代謝物の血漿中曝露量は、高齢健康成人女性が高齢健康成人男性より高かった（表 2.7.2-5 及び表 2.7.2-6）。パロバロテンの C_{max}（159%）及び AUC_{0-t}（137%）の 90% CI 上限値は、生物学的同等性の許容域である 80%～125%の範囲外であった（表 2.7.2-7）。みかけの全身クリアランス（CL/F）とみかけの分布容積（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 パラメータの高齢男性と高齢女性の差はなくなった（表 2.7.2-8）。

表 2.7.2-8　　補正したパロバロテンの PK パラメータ（高齢男性及び高齢女性）［平均値（SD）］

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

Source: Module 5.3.3.3 Report 1016632 Table 16
BSA=body surface area; BW=body weight; CL/F=apparent total body clearance; PK=pharmacokinetic; V/F=apparent volume of distribution

2.1.3.3　　結論

パロバロテンの PK パラメータについて、若年健康成人男性と高齢健康成人男性の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。また、高齢男性と高齢女性のパロバロテン曝露量の差は、

体格の違いによるものであることが説明できたため、臨床的に意味のあるものでないと考えられた。したがって、高齢者及び性別による用量の調整は必要ないと判断した。

2.1.4　PVO-1A-101 試験：日本人と非アジア人を比較した単回投与ブリッジング試験

2.1.4.1　方法

PVO-1A-101 試験（Module 5.3.3.3 Report PVO-1A-101）は、18～55 歳の日本人健康成人 10 例及び非アジア人健康成人 8 例を対象にパロバロテンの PK プロファイルを比較する単施設、無作為化、二重盲検、クロスオーバー、単回投与試験であった。性別、年齢（±5 歳以内）及び体重（±10%以内）に基づいて被験者をマッチさせた。Period 1 では、被験者をパロバロテン 5 又は 10 mg 群に無作為に割り付け、Period 2 では、被験者にもう一方の用量（10 又は 5 mg）を割り付けた。各 Period とも、被験者には標準的な朝食 30 分後にパロバロテンの硬カプセル剤を単回経口投与した。各 Period の間に、5 日間のウォッシュアウト期間を設けた。血液検体は、投与前並びに投与 1、2、3、4、6、8、10、12、16、24、48 及び 72 時間後に採取した。血漿中パロバロテン濃度は、バリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いて測定した。LLOQ は 0.005 ng/mL であった。

2.1.4.2　試験結果

パロバロテンの PK パラメータの記述統計量を表 2.7.2-9 に示す。

表 2.7.2-9　パロバロテンの用量別及び人種別 PK パラメータのまとめ（PK 解析対象集団）

	Palovarotene 5 mg		Palovarotene 10 mg	
Parameter (units) Statistic	**Japanese Subjects (N=10)**	**Non-Asian Subjects (N=8)**	**Japanese Subjects (N=10)**	**Non-Asian Subjects (N=8)**
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)				
Mean (SD)	223 (63.5)	260 (101)	442 (103)	485 (189)
Min, Max	135, 343	123, 408	254, 547	242, 803
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)				
Mean (SD)	222 (62.5)	259 (101)	440 (103)	483 (190)
Min, Max	134, 338	122, 407	254, 542	233, 801
C_{max} (ng/mL)				
Mean (SD)	41.2 (17.4)	41.9 (14.1)	77.2 (21.9)	81.0 (23.5)
Min, Max	18.5, 79.9	20.5, 64.5	41.9, 126	52.7, 115
T_{max} (h)				
Mean (SD)	4.1 (1.1)	4.0 (1.4)	4.5 (1.7)	4.0 (1.4)
Median (Min, Max)	4 (3, 6)	4 (2, 6)	4 (2, 8)	4 (2, 6)
$T_{½}$ (h)				
Mean (SD)	10.9 (3.3)	11.4 (1.7)	9.7 (4.6)	13.0 (6.3)
Min, Max	8.2, 18.4	9.06, 14.4	6.9, 22.4	8.8, 27.9
CL/F (L/h)				

Parameter (units) Statistic	Palovarotene 5 mg Japanese Subjects (N=10)	Palovarotene 5 mg Non-Asian Subjects (N=8)	Palovarotene 10 mg Japanese Subjects (N=10)	Palovarotene 10 mg Non-Asian Subjects (N=8)
Mean (SD)	24. 2 (7.1)	22.7 (10.4)	24.1 (7.1)	24.0 (10.4)
Min, Max	14.6, 37.2	12.3, 40.7	18.3, 39.4	12.5, 41.2
V/F (L)				
Mean (SD)	366 (107)	380 (203)	324 (123)	496 (481)
Min, Max	245, 538	180, 698	187, 591	172, 1662

Source: Module 5.3.3.3 Report PVO-1A-101 Table 6 and Listing 16.2.6.2.1
AUC_{0-t}=area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last concentration above the limit of quantification; AUC_{0-inf}area under the concentration versus time curve extrapolated to infinity; CL/F=apparent total body clearance; C_{max}=maximum observed concentration; max=maximum; min=minimum; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation; $T_{½}$=apparent terminal elimination half-life; T_{max}=time of maximum observed concentration; V/F=apparent volume of distribution

血漿中パロバロテン濃度は、いずれの人種及び用量でも投与 4.0～4.5 時間（平均値）後に C_{max} に達した。$T_{1/2}$ は、いずれの人種及び用量でも 9.7～13 時間（平均値）であった。AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何平均値、幾何平均値比並びに 90%CI の概要を表 2.7.2-10 に示す。

表 2.7.2-10　　パロバロテンの PK パラメータの統計解析結果（PK 解析対象集団）

	Palovarotene 5 mg Japanese Subjects (N=10)	Palovarotene 5 mg Non-Asian Subjects (N=8)	Palovarotene 10 mg Japanese Subjects (N=10)	Palovarotene 10 mg Non-Asian Subjects (N=8)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)				
Geometric mean[1]	213.9	240.1	427.8	448.3
Coefficient of variation (%)[2]	29.2	45.8	26.9	44.4
90% CI[1]	(176.2, 259.8)	(193.3, 298.4)	(352.3, 519.5)	(360.8, 557.0)
Ratio of geometric mean[1]		0.89		0.95
90% CI for ratio[1]		(0.67, 1.19)		(0.71, 1.3)
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)				
Geometric mean[1]	214.7	240.6	428.8	451.2
Coefficient of variation (%)[2]	29.5	45.7	27.0	43.6
90% CI[1]	(176.9, 260.5)	(193.8, 298.7)	(353.4, 520.3)	(363.5, 560.2)
Ratio of geometric mean[1]		0.89		0.95
90% CI for ratio[1]		(0.67, 1.19)		(0.71, 1.27)
C_{max} (ng/mL)				
Geometric mean[1]	38.2	39.7	74.4	77.9
Coefficient of variation (%)[2]	42.7	37.9	29.0	30.6
90% CI[1]	(31.6, 46.2)	(32.1, 49.1)	(61.5, 90.1)	(63.0, 96.4)
Ratio of geometric mean[1]		0.96		0.96
90% CI for ratio[1]		(0.72, 1.28)		(0.72, 1.27)

Source: Module 5.3.3.3 Report PVO-1A-101 Table 7
[1] Geometric means and CIs obtained from a mixed model with fixed effects for race and dose group and a random subject effect.
[2] Coefficient of variation % = (sqrt[$e^{\text{variance of natural log transformed data-1}}$])×100.
AUC_{0-inf}=area under the plasma concentration versus time curve extrapolated to infinity; AUC_{0-t}=area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last concentration above the limit of quantification; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed concentration; PK=pharmacokinetic; sqrt=square root

$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$及びC_{max}の幾何平均値は、日本人及び非アジア人で概ね同程度であり、人種に関わらず 10 mg での曝露量は 5 mg での曝露量に対し比例していた。CL/F の平均値は 22.7～24.2 L/h であった。$AUC_{0\text{-}t}$及び$AUC_{0\text{-}inf}$の変動係数は、日本人と比較して非アジア人で大きかったが、C_{max}の変動係数は同程度であった。パロバロテンの曝露量のばらつきに群間で差があることから、本試験は生物学的同等性の指標である 90%CI 及び基準（80%～125%）を厳密に適用する検出力を持たないと考えられた。$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$及びC_{max}の幾何平均値比の 90%CI は生物学的同等性の許容域外であったが、90%CI には 1 が含まれていたため、総合的に判断して、用量及び人種の違いによる曝露への影響は少ないと考えた。

2.1.4.3　　結論

パロバロテンの PK パラメータは、いずれの用量においても日本人及び非アジア人で同様であった。

2.1.5　PVO-1A-103 試験：TQT 試験

2.1.5.1　　方法

PVO-1A-103 試験（Module 5.3.4.1 Report PVO-1A-103）は、18～55 歳の健康成人 31 例を対象に、臨床用量及びそれを上回る用量でパロバロテンが QT 間隔に及ぼす影響を評価する単施設、無作為化、部分的二重盲検、プラセボ及び陽性対照、4-way クロスオーバー試験であった。被験者に無作為な順序で以下の投与を実施した。

- 投与 ST：臨床用量を上回るパロバロテン（10 mg の硬カプセル剤を 5 個、50 mg として投与）を食後に単回投与（盲検化）
- 投与 T：臨床用量のパロバロテン（10 mg のカプセル剤を 2 個及びプラセボのカプセルを 3 個、20 mg として投与）を食後に単回投与（盲検化）
- 投与 P：プラセボ（プラセボのカプセルを 5 個投与）を食後に単回投与（盲検化）
- 投与 M：陽性対照（モキシフロキサシン）（400 mg 錠を 1 錠、400 mg として投与）を食後に単回投与（非盲検）

各期間とも、被験者には標準的な高脂肪高カロリーの朝食後に治験薬を単回経口投与した。各期間の間には、少なくとも 5 日間のウォッシュアウト期間を設けた。血液検体は、投与 1.25、1 及び 0.75 時間前並びに投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間後に採取した。血漿中パロバロテン濃度は、バリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いて測定した。LLOQ は 0.005 ng/mL であった。

各期間の Day1 において、ホルター連続記録から投与 1.25、1 及び 0.75 時間前並びに投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間後の 12 誘導心電図（ECG）を抽出した。ECG は、指定時点の 5 分前に抽出された。ECG 抽出の各時点の前には、少なくとも 10 分間の仰臥位での休息を必要とした。

2.1.5.2　　試験結果

全ての PK パラメータの記述統計量を表 2.7.2-11 に示す。

表 2.7.2-11　　パロバロテンの PK パラメータのまとめ（PK 解析対象集団）

Parameter (units) Statistic	Palovarotene 20 mg N = 31	Palovarotene 50 mg N = 31
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)		
n	30	29
Mean (SD)	969 (306)	2370 (662)
Median (Min, Max)	962 (527, 1920)	2290 (1290, 4020)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)		
n	31	31
Mean (SD)	943 (302)	2320 (665)
Median (Min, Max)	945 (516, 1880)	2260 (1190, 3920)
C_{max} (ng/mL)		
N	31	31
Mean (SD)	145 (60.2)	328 (92.2)
Median (Min, Max)	139 (48.2, 277)	309 (190, 523)
T_{max} (h)		
N	31	31
Median (Min, Max)	4.1 (1.1, 12.1)	4.1 (2.1, 10.1)
$T_{1/2}$ (h)		
N	30	29
Mean (SD)	3.70 (0.84)	3.33 (0.55)
Median (Min, Max)	3.62 (2.50, 7.29)	3.26 (2.40, 5.32)

Source: Module 5.3.4.1 Report PVO-1A-103 Table 14.2.2.1 and Table 14.2.2.2
$AUC_{0\text{-}t}$=area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last concentration above the limit of quantification; $AUC_{0\text{-}inf}$=area under the concentration versus time curve extrapolated to infinity; C_{max}=maximum observed concentration; max=maximum; min=minimum; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; $T_{½}$=apparent terminal elimination half-life; T_{max}=time of maximum observed concentration

いずれの用量でも、パロバロテンの T_{max} の中央値は、投与約 4 時間後であった。$T_{1/2}$ の平均値は、3.3～3.7 時間であった。検体採取期間が 24 時間と限定されているため、$T_{1/2}$ は過小評価されているものと考えられる。

用量と曝露の比例関係についての評価結果を表 2.7.2-12 にまとめた。

表 2.7.2-12　　パロバロテンカプセル剤（20 及び 50 mg）の用量比例性評価の統計解析結果（PK 解析対象集団）

Parameter (units)	Estimated Slope	Standard Error	90% CI
C_{max} (ng/mL)	0.95	0.10	0.77, 1.12
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng/mL)	0.99	0.08	0.85, 1.13
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng/mL)	0.99	0.08	0.85, 1.13

Source: Module 5.3.4.1 Report PVO-1A-103 Table 12
AUC_{0-t}=area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last concentration above the limit of quantification; AUC_{0-inf}=area under the concentration versus time curve extrapolated to infinity; C_{max}=maximum observed concentration; PK=pharmacokinetic

C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の傾きの推定値は約 1 であり、各パラメータの傾きの推定値の 90%CI には 1 が含まれた。したがって、パワーモデルよりパロバロテンの PK は、20 及び 50 mg の食後単回投与で、用量と曝露の間に比例関係があることが明らかとなった。

検討した用量のパロバロテンでは、心拍数（HR）に臨床的に意味のある影響はみられなかった。パロバロテン投与群では HR のベースラインからの変化量（ΔHR）の平均値がプラセボ群で観察されたパターンと同様であり、いずれの用量のパロバロテンを投与した場合でもプラセボ補正後のΔHR の平均値は投与後の測定時点全体を通じて小さく、範囲は−1.6～3.4 bpm であった。

パロバロテン投与群で Fridericia の式で補正した QT 間隔のベースラインからの変化量（ΔQTcF）の平均値は、投与後の測定時点全体を通じてプラセボ群のパターンとほぼ同様であった。プラセボ補正後のΔQTcF（ΔΔQTcF）の平均値は小さく、範囲は−2.1 ms（20 mg の投与 10 時間後）～2.4 ms（20 mg の投与 1 時間後）であり、用量依存性は認められなかった。

濃度-QTc 解析では、切片を含む線形モデルで血漿中パロバロテン濃度を記述することができた。濃度-QTc 解析で推定された傾きは小さく統計学的に有意ではなかった［−0.000087 ms/ng/mL（90% CI：−0.0058, 0.0056）］。切片は 1.0 ms で正の値であり、統計学的に有意ではなかった。このモデルを用いて予測された QT 効果は、パロバロテン 20 mg 投与時（C_{max} の幾何平均値 =134 ng/mL）で 0.97 ms（90% CI：−0.80, 2.74）、パロバロテン 50 mg 投与時（C_{max} の幾何平均値 =314 ng/mL）で 0.95 ms（90% CI：−0.98, 2.89）であった。この濃度-QTc 解析に基づき、臨床使用での血漿中パロバロテン濃度（最大約 500 ng/mL）の範囲内では 10 ms を超えるΔΔQTcF への影響はないと考えられる。

モキシフロキサシンについても切片を含む濃度-QTc 線形モデルを用いて分析感度を明らかにした。本解析での傾きは正の値［0.0046 ms/ng/mL（90%CI: 0.00353, 0.00574）］を示し、統計学的に有意であった。切片は 1.7 ms と小さく統計学的に有意ではなかった。モキシフロキサシンの C_{max} の幾何平均値（1892 ng/mL）でΔΔQTcF に対して予測される効果の 90%CI の下限値［10.49 ms（90% CI：8.01, 12.96）］は 5 ms を超えていたため、試験の妥当性が示された。

検討した用量において、パロバロテンによる心伝導系（PR 及び QRS 間隔）への臨床的に意味のある影響はなかった。QTcF が 450 ms を超える被験者はおらず、ΔQTcF が 30 ms を超える被験者もいなかった。治療下で発現した T 波の波形変化や U 波は認められなかった。

2.1.5.3　結論

パロバロテンの 20 及び 50 mg の食後単回投与で、用量と曝露の比例関係が明らかとなった。いずれの用量でも、血漿中パロバロテン濃度は投与約 4 時間後に C_{max} に達した後、徐々に消失し、$T_{1/2}$ は 3.3～3.7 時間であった。

検討した用量のパロバロテンは、ECG パラメータに対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。濃度-QTc 解析に基づき、臨床使用での血漿中パロバロテン濃度（最大約 500 ng/mL）の範囲内ではΔΔQTcF に対するパロバロテンの影響はないと考えられる。

2.2　反復投与試験

2.2.1　健康成人

2.2.1.1　RB16328 試験：反復投与用量漸増試験

2.2.1.1.1　方法

RB16328 試験（Module 5.3.3.1 Report 1006914）は、40～65 歳の非喫煙健康成人男性及び非喫煙健康成人女性 40 例並びに 60 歳以上の喫煙健康成人男性及び喫煙健康成人女性 24 例を対象に実施した単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与用量漸増試験であった。治験薬は、[redacted]として[redacted]%[redacted]及び[redacted]%[redacted]を含む[redacted]中に 0.1 mg/mL のパロバロテン溶液並びに 5 及び 50 mg/mL のパロバロテン懸濁液として提供され、実施医療機関がそれらを硬カプセルに充填した。パロバロテンを 0.02、0.2、0.4、1、5 及び 10 mg の漸増投与で 1 日 1 回 28 日間、食後反復経口投与した。非喫煙者群では、血液検体を Day 1 の投与前並びに投与 1、2、3、4、6、8、10、12、16、24 時間後、Day 3、Day 7、Day 11、Day 14、Day 18、Day 21、Day 24 の投与前、Day 28 の投与 1 時間前並びに投与 1、2、3、4、6、8、10、12、16、24、48、72、96 時間後に採取した。また、喫煙者群では、血液検体を Day 1 の投与前並びに投与 2、3、6、8、10、12、24 時間後、Day 7、Day 14、Day 21 及び Day 28 の投与前、投与 2、3、6、8、10、12、24 時間後に採取した。あらかじめ選択した被験者群について、血漿中パロバロテン濃度はバリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いて測定した。また、血漿中パロバロテン及び代謝物濃度は HPLC/UV 法を用いて測定し、LC-MS/MS 法を用いて M4b の M4a に対する比を明らかにした。代謝物についてはバリデーション済みの測定法はなく、パロバロテンに対するピーク面積比を用いて血漿中濃度を推定した。LLOQ は 3.33 ng-Eq/mL であった。

2.2.1.1.2　試験結果

定常状態（Day 28）のパロバロテンの PK パラメータを表 2.7.2-13 に示す。

表 2.7.2-13　　反復投与時のパロバロテンの PK パラメータの平均値（SD）(Day 28)

Dose	0.02 mg QD Smokers (N=9)	0.2 mg QD Smokers (N=9)[1]	0.4 mg QD Nonsmokers (N=9)	1 mg QD Nonsmokers (N=6)	5 mg QD Nonsmokers (N=6)	10 mg QD Nonsmokers (N=8)
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	0.68 (0.22)	6.4 (2.0)	14.1 (4.9)	46.3 (11.9)	212 (84.9)	385 (73.3)
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	0.77 (0.20)	7.6 (1.6)	14.2 (4.5)	51.2 (15.8)	256 (109)	482 (139.4)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	0.11 (0.04)	1.5 (0.5)	2.8 (1.4)	7.1 (1.8)	27.8 (11.1)	52.2 (12.7)
T_{max} (h)	4.0 (2.5)	3.8 (1.8)	5.9 (2.5)	5.2 (1.8)	7.3 (5.5)	4.3 (2.4)
$T_{1/2}$ (h)	3.7 (1.4)	2.8 (1.2)	3.2 (0.9)	7.0 (2.7)	11.1 (3.6)	21.2 (19.3)
CL/F (L/h)	27.4 (7.4)	27.1 (4.4)	31.2 (11.4)	21.0 (5.7)	25.2 (18.0)	22.3 (6.3)
V/F (L)	148 (87.5)	110 (49.7)	136 (39.8)	199 (44.9)	362 (162)	574 (386)
Rc	0.90	0.95	0.95	1.04	1.16	1.14

Source: Module 5.3.3.1 Report 1006914 Table 5 and Module III Table 44, Table 46, Table 48, Table 50, Table 52 and Table 54

[1] N=8 for AUC_{0-24}, AUC_{0-inf}, $T_{½}$, CL/F, V/F, and Rc.

AUC_{0-inf}=area under the plasma concentration versus time curve extrapolated to infinity; AUC_{0-24}=area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to 24 hours postdose; CL/F=apparent total body clearance; $C_{max,ss}$=maximum observed concentration at steady state; PK=pharmacokinetic; QD=once daily; Rc=accumulation ratio (calculated as Day 28 AUC_{0-24}/Day1 AUC_{0-24}); $T_{½}$=apparent terminal elimination half-life; T_{max}=time of maximum observed concentration; V/F=apparent volume of distribution

Day 28 での $AUC_{0\text{-}24}$ 及び定常状態での最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）から、0.02～10 mg で用量比例性を示した。パロバロテンのトラフ濃度（C_{trough}）より Day 3 までに定常状態に達したことが確認された。T_{max} は Day 1 では投与 3.8～7.3 時間後であり、Day 28 では投与 2.7～5.7 時間後であった。

1 mg 未満の用量では 24 時間を超える時点での血漿中濃度がほとんど BLQ であったため、信頼性のある $T_{1/2}$ は得られなかった。$T_{1/2}$ は、1 mg 以上の用量で約 7～21 時間であった。1 日 1 回 28 日間反復投与では、パロバロテンの蓄積はほとんど認められなかった。蓄積比（Rc）の平均範囲から、$T_{1/2}$ は 5～10 時間と算出された。また、喫煙状況はパロバロテンの PK に影響を与えなかった。

血漿中には M1、M2、M3、M4a 及び M4b の 5 種類の代謝物が確認された。初めは M4a と M4b はクロマトグラフィーで分離されなかった。その後、クロマトグラフィーとキラルカラムを使用することでそれぞれ分離し、LC-MS/MS を用いて M4b/M4a の比率を決定した。その比率は 1.08～1.88 であった。M1、M2 及び M3 の濃度は、パロバロテンの用量が 5 mg 未満では BLQ であった。M4 の定常状態での投与間隔における濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\tau}$）は、パロバロテンの 60%～118%であり、パロバロテンの 19%の薬理活性を付加すると推定された。M4 の PK パラメータは、高感度でバリデーション済みの測定法を用いた他の試験（NP17040 試験、NP17041 試験及び NP21025 試験）でも求めた。M4 の濃度は Day 11 までに定常状態に達し、$T_{1/2}$ が 30～86 時間と長いことが推定されることから、M4 はパロバロテンよりも高い Rc（Rc=2～6）を示した。その後の臨床試験で、全ての代謝物は Day 4 までに定常状態に達し（2.2.1.3 項）、本試験で推定した $T_{1/2}$ よりもはるかに短い $T_{1/2}$ であることが一貫して示された（Module 5.3.3.4 Report 1026186 Figure 3）。

2.2.1.1.3　結論

パロバロテンの PK は、0.02～10 mg の食後反復投与で用量比例性を示した。1 日 1 回 28 日間反復投与では、パロバロテンの蓄積はほとんど認められなかった。また、喫煙者と非喫煙者との間にパロバロテンの PK の差は認められなかった。標準品を用いたバリデーション済みの測定法がなかったため、代謝物濃度はパロバロテンに対するピーク面積比から求めた。後に感度が高く、バリデーションした測定法を開発し、その後の Roche が実施した試験で使用した（Module 2.7.1 Section 2.5.2）。

2.2.1.2　NP17040 試験：パロバロテンとリファンピシンの薬物相互作用試験

2.2.1.2.1　方法

NP17040 試験（Module 5.3.3.4 Report 1010704）は単施設、非盲検、逐次、クロスオーバー試験であり、18～64 歳の健康成人男性 18 例を対象としたパロバロテンの PK に対するリファンピシン（CYP3A4 誘導薬）の影響を検討するために実施した。朝食後 30 分以内にパロバロテン 1 mg（0.5 mg の軟カプセル剤を 2 個）を 1 日 1 回 24 日間反復経口投与し、最後の 10 日間はリファン

ピシン（600 mg）と併用した。血液検体は、Day 14 及び Day 24 の投与前並びに投与 1、2、3、4、6、8、10、12、16 及び 24 時間後に採取した。血漿中パロバロテン及び 4 種類の主要代謝物の濃度は、バリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いて測定した。5 種類の分析対象物質の LLOQ は全て 0.01 ng/mL であった。パロバロテンの PK について、リファンピシン併用前（Day 14）と併用時（Day 24）の結果を比較した。

2.2.1.2.2　　試験結果

リファンピシン非併用及び併用時の定常状態でのパロバロテンの PK パラメータを表 2.7.2-14 にまとめた。

表 2.7.2-14　　定常状態でのパロバロテンの PK パラメータ（リファンピシン非併用及び併用時）

Parameter (Units)	Palovarotene	N	Mean (SD)	CV (%)	Geometric Mean
$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	Alone	18	41.2 (12.1)	29.4	39.9
	With rifampicin	17	4.82 (1.71)	35.4	4.52
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	Alone	18	8.32 (2.55)	30.7	7.97
	With rifampicin	17	1.72 (0.783)	45.4	1.55
T_{max} (h)	Alone	18	3.79 (1.02)	27.0	3.67
	With rifampicin	17	3.24 (1.09)	33.7	3.04
$T_{½}$ (h)	Alone	18	5.63 (0.677)	12.0	5.60
	With rifampin	17	4.21 (1.51)	35.8	3.92
CL/F (L/h)	Alone	18	24.6 (5.00)	20.3	24.0
	With rifampin	17	234 (102)	43.7	217
V/F (L)	Alone	18	199 (45.6)	22.9	194
	With rifampin	17	1353 (663)	49.0	1229
C_{trough} (ng/mL)	Alone	18	0.209 (0.113)	53.9	0.194
	With rifampin	17	BLQ	NA	NA

Source: Module 5.3.3.4 Report 1010704 Table 5
$AUC_{0-\tau}$=area under the plasma concentration versus time curve over a dosing interval at steady state; BLQ=below the limit of quantification; CL/F=apparent total body clearance; $C_{max,ss}$=maximum observed concentration at steady state; C_{trough}=trough concentration; CV=coefficient of variation; NA=not applicable; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation; $t_{½}$=apparent terminal elimination half-life; T_{max}=time of maximum observed concentration; V/F=apparent volume of distribution

定常状態でのパロバロテンの平均血漿中濃度推移は、中程度の速度（T_{max} は約 4 時間）で吸収された後、二相性の消失を示し、$T_{1/2}$ の平均値は約 6 時間であった。リファンピシンを 10 日間併用したことによるパロバロテンの T_{max} 及び $T_{1/2}$ に対する影響は認められなかった（Day 24）。ただし、リファンピシン併用時（Day 24）でのパロバロテンの $C_{max,ss}$、$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{trough} の平均値は、パロバロテン単独投与時（Day 14）よりもはるかに低かった。さらに、パロバロテン単独投与時と比較して、CL/F は約 10 倍及び Vd/F は約 6 倍の上昇が認められた。パロバロテン単独投与時に対するリファンピシン併用時の調整済み最小二乗平均値の比は、$C_{max,ss}$ は 19%（90% CI：16%、23%）、$AUC_{0-\tau}$ は 11%（90% CI：10%、13%）であった。90% CI は、生物学的同等性の許容域である 80%～125%の範囲外であった。

パロバロテン 1 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した後、定常状態で 4 種類の主要代謝物（M2、M3、M4a 及び M4b）が確認された。パロバロテン及び代謝物の順位は次のとおりである。

- $C_{max,ss}$：パロバロテン＞M3＞M2＞M4b＞M4a
- $AUC_{0-\tau}$：パロバロテン＞M3＞M4b＞M2＞M4a

代謝物の $C_{max,ss}$ の平均値はリファンピシン併用によって上昇したが、$AUC_{0-\tau}$ の平均値はリファンピシン併用による影響を受けなかった。

2.2.1.2.3　結論

リファンピシンとパロバロテンとの間に有意な薬物相互作用が確認された。リファンピシン併用時でのパロバロテンの $C_{max,ss}$ 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。リファンピシン併用に伴い、CYP3A4 のパロバロテン代謝は亢進したものの、血漿中代謝物 M2、M3、M4a 及び M4b の $AUC_{0-\tau}$ の増加は認められなかった。

2.2.1.3　NP17041B 試験：パロバロテンとケトコナゾールの薬物相互作用試験

2.2.1.3.1　方法

NP17041B 試験（Module 5.3.3.4 Report 1010705）は単施設、非盲検、逐次、クロスオーバー試験であり、18～64 歳の健康成人男性 18 例を対象としたパロバロテンの PK に対するケトコナゾール（CYP3A4 阻害薬）の影響を検討するため実施した。標準的な朝食後 30 分以内にパロバロテン 1 mg（0.5 mg の軟カプセル剤を 2 個）を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した。Day 15～Day 21 にケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回、パロバロテンと併用した。血液検体は、Day 14（パロバロテン単独投与時の定常状態）及び Day 21（ケトコナゾール併用時）の投与前並びに投与 1、2、3、4、6、8、10、12、16 及び 24 時間後に採取した。さらに、Day 2～Day 13 の投与前に採取した。血漿中パロバロテン及び代謝物濃度は、バリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いて測定した。5 種類の分析対象物質全ての LLOQ は 0.01 ng/mL であった。ケトコナゾール併用時のパロバロテンの PK の結果（Day 21）をケトコナゾール併用前（Day 14）の結果と比較した。

2.2.1.3.2　試験結果

ケトコナゾール非併用及び併用時の定常状態でのパロバロテンの PK パラメータを表 2.7.2-15 にまとめた。

表 2.7.2-15　定常状態でのパロバロテンの PK パラメータ（ケトコナゾールの非併用及び併用時）

Parameter (Units)	Palovarotene	N	Mean (SD)	CV (%)	Geometric Mean
$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	Alone	17	52.7 (15.5)	29.5	50.6
	With ketoconazole	17	164 (46.1)	28.2	158
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	Alone	17	10.5 (2.96)	28.2	10.0
	With ketoconazole	17	22.8 (5.66)	24.9	22.1
T_{max} (h)	Alone	17	2.53 (1.33)	52.6	2.24
	With ketoconazole	17	4.30 (1.46)	33.9	4.06
$T_{1/2}$ (h)	Alone	17	6.00 (0.734)	12.3	5.95
	With ketoconazole	17	5.16 (0.700)	13.6	5.11
CL/F (L/h)	Alone	17	19.7 (6.20)	31.4	18.9
	With ketoconazole	17	6.27 (1.86)	29.7	6.02
V/F (L)	Alone	17	170 (56.1)	33.0	162
	With ketoconazole	17	46.3 (14.7)	31.7	44.4
C_{trough} (ng/mL)	Alone	17	0.278 (0.152)	54.6	0.247
	With ketoconazole	17	1.10 (0.588)	53.4	0.966

Source: Module 5.3.3.4 Report 1010705 Table 5
$AUC_{0-\tau}$=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; C_{trough}=trough concentration; CV=coefficient of variation; $T_{½}$=apparent terminal elimination half-life; T_{max}=time of maximum observed concentration; V/F=apparent volume of distribution

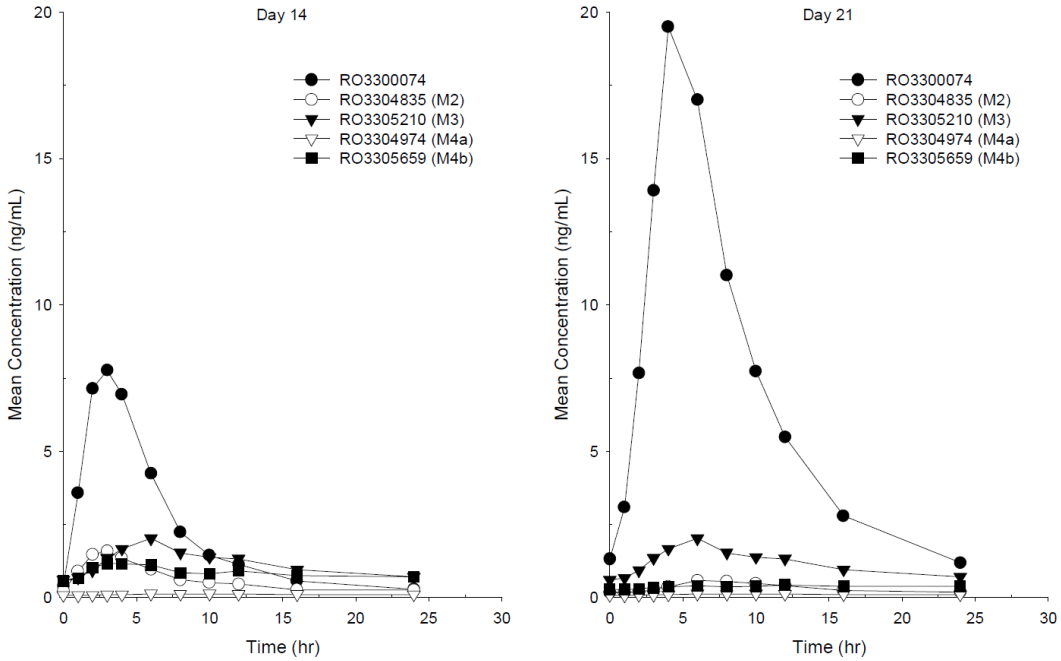
定常状態でのパロバロテンの平均血漿中濃度推移は、中程度の速度で吸収された後、二相性の消失を示し、$T_{1/2}$ の平均値は約 6 時間であった。ケトコナゾールを 7 日間併用したことにより T_{max} 及び $T_{1/2}$ に対する影響は認められなかった（Day 21）。ただし、$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値は、パロバロテン単独投与時（Day 14）と比較して、ケトコナゾール併用時（Day 21）で 2～3 倍上昇した。さらに CL/F 及び Vd/F は、パロバロテン単独投与時と比較して、ケトコナゾール併用時で約 70%低下した。パロバロテン単独投与時に対するケトコナゾール併用時の調整済み最小二乗平均値の比は、$C_{max,ss}$ が 220%（90%CI：198%、244%）、$AUC_{0-\tau}$ が 311%（90%CI：296%、327%）であった。90%CI は、生物学的同等性の許容域である 80%～125%の範囲外であった。

4 種類の主要代謝物である M2、M3、M4a 及び M4b は、Day 4 までに定常状態に達した。パロバロテン及び代謝物の順位は以下のとおりである。

- $C_{max,ss}$：パロバロテン＞M3＞M2＞M4b＞M4a
- $AUC_{0-\tau}$：パロバロテン＞M3＞M4b＞M2＞M4a

パロバロテン及び代謝物の血漿中濃度推移を図 2.7.2-2 に示す。代謝物の曝露量はケトコナゾール併用によって低下した。全ての代謝物のうち、M3 の生成量に対するケトコナゾール併用の影響が最も少なかった。

図 2.7.2-2　　Day 14（パロバロテン単独投与時）及び Day 21（ケトコナゾール併用時）のパロバロテン及び代謝物の血漿中濃度推移



Source: Module 5.3.3.4 Report 1010705 Figure 6

2.2.1.3.3　　結論

ケトコナゾールとパロバロテンとの併用において、有意な薬物相互作用が確認された。ケトコナゾールとの併用時でのパロバロテンの $C_{max,ss}$ 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。ケトコナゾール併用によるパロバロテン代謝の低下に伴い、M2、M3、M4a 及び M4b の $AUC_{0-\tau}$ は低下した。

2.2.1.4　　NP17055 試験：パロバロテンとミダゾラムの薬物相互作用（阻害能）試験

2.2.1.4.1　　方法

NP17055 試験（Module 5.3.3.4 Report 1015528）は、18～64 歳の健康成人男性 18 例を対象とした単施設、非盲検、逐次、クロスオーバー試験であり、ミダゾラム（CYP3A4 の基質）の PK に対するパロバロテンの影響を検討した。Day 1 にミダゾラム 15 mg を朝食後 30 分以内に経口投与し、Day 8～Day 14 にパロバロテン 1 mg（0.5 mg の軟カプセル剤を 2 個）を 1 日 1 回反復経口投与した。Day 14 に、2 回目のミダゾラム 15 mg を投与した。ミダゾラム及び代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラムを測定するため、血液検体を Day 1 ではミダゾラム投与前並びにミダゾラム投与 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10 及び 24 時間後、Day 14 ではパロバロテン投与後のミダゾラム投与前並びにミダゾラム投与 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10 及び 24 時間後に採取した。パロバロテン併用時のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの定常状態での PK パラメー

タについて、パロバロテン非併用時の PK パラメータと比較した。血漿中ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム濃度は、バリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いて測定した。両分析対象物質の LLOQ は 0.500 ng/mL であった。パロバロテン及び主要代謝物（M2、M3、M4a 及び M4b）の血漿中濃度は、バリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いて測定した。5 種類の分析対象物質全ての LLOQ は 0.01 ng/mL であった。

2.2.1.4.2　　試験結果

Day 1（ミダゾラム単独投与時）及び Day 14（パロバロテン併用時）でのミダゾラムの平均血漿中濃度推移は、概ね同様であった。ミダゾラムの PK パラメータを表 2.7.2-16 に示す。

表 2.7.2-16　　ミダゾラム単独投与（Day 1）及びパロバロテン併用時（Day 14）のミダゾラムの PK パラメータ

Parameter (Units)	Midazolam	N	Mean (SD)	CV (%)	Geometric Mean
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	Alone	18	216 (77.3)	35.7	204
	With palovarotene	18	215 (58.1)	27.1	207
C_{max} (ng/mL)	Alone	18	46.2 (17.2)	37.4	43.7
	With palovarotene	18	50.8 (17.5)	34.5	48.2
T_{max} (h)	Alone	18	2.3 (1.3)	57.7	1.9
	With palovarotene	18	2.0 (1.5)	75.3	1.4
$T_{1/2}$ (h)	Alone	18	4.44 (1.55)	34.9	4.13
	With palovarotene	18	4.68 (1.30)	27.8	4.47
CL/F (L/h)	Alone	18	74 (24)	32.4	70
	With palovarotene	18	72 (21)	28.6	69
V/F (L)	Alone	18	442 (150)	33.8	418
	With palovarotene	18	465 (143)	30.7	447
AUC_{0-24}: ratio metabolite/midazolam	Alone	18	0.26 (0.09)	33.1	0.25
	With palovarotene	18	0.26 (0.07)	27.5	0.25

Source: Module 5.3.3.4 Report 1015528 Table 6
AUC_{0-24}=area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to 24 hours postdose; CL/F=apparent total body clearance; C_{max}=maximum observed concentration; CV=coefficient of variation; SD=standard deviation; $t_{½}$=apparent terminal elimination half-life; T_{max}=time of maximum observed concentration; V/F=apparent volume of distribution

パロバロテン併用及び非併用時のミダゾラムの PK パラメータは同程度であった。ミダゾラムの T_{max} は約 2 時間であり、$T_{1/2}$ は約 4.5 時間であった。ミダゾラムの AUC_{0-24} の調整済み平均値の比の 90%CI（93%、111%）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。C_{max} の 90%CI 上限値（131%）は生物学的同等性の許容域外であったが、この結果は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。パロバロテン併用及び非併用時の 1-ヒドロキシミダゾラムの PK パラメータも同様であった。正式な統計解析は実施しなかったが、1-ヒドロキシミダゾラムの AUC_{0-t} の平均値（SD）は、Day 1 と Day 14 で同程度であった［52.0 (13.3) ng•h/mL 対 52.2 (9.9) ng•h/mL］。C_{max} は、Day 1 と比較して Day 14 がわずかに高かったが［14.5 (5.1) ng/mL 対 16.3 (5.0) ng•h/mL］、この結果は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。ミダゾラム

及び 1-ヒドロキシミダゾラムの AUC_{0-24} の平均値は、パロバロテン併用時と同程度であったことから、薬物相互作用はないことが示唆された。パロバロテンが CYP3A4 によるミダゾラムの代謝を阻害する場合、ミダゾラムの濃度は上昇し、代謝物の濃度は低下することが考えられる。パロバロテン併用時でのミダゾラムに対する 1-ヒドロキシミダゾラムの AUC_{0-24} の平均値の比の変化は認められず、ミダゾラムとパロバロテンに薬物相互作用は認められなかった。

パロバロテン並びに主要代謝物である M2、M3、M4a 及び M4b について、Day 14 の PK パラメータを表 2.7.2-17 に示す。

表 2.7.2-17　　定常状態でのパロバロテン及び代謝物の PK パラメータ（Day 14）

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

Source: Module 5.3.3.4 Report 1015528 Table 8
$AUC_{0-\tau}$=area under the plasma concentration versus time curve over a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$=maximum observed concentration at steady state; M2=6-hydroxy metabolite; M3=7-hydroxy metabolite; M4a=6-oxo metabolite; M4b=7-oxo metabolite; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation

リファンピシン併用時及びケトコナゾール併用時で得られたデータと比較して、ミダゾラムはパロバロテン及び代謝物の $C_{max,ss}$、$AUC_{0-\tau}$ 又は $AUC_{0-\tau}$ の比に影響を及ぼすことはなかった。パロバロテン及び代謝物の $AUC_{0-\tau}$ の比は、他試験の結果と同様であり、その順位も M3＞M4b＞M2＞M4a で同じであった。これらの結果は、ミダゾラムとパロバロテンとの間に薬物相互作用がないことを更に裏付けるものである。

2.2.1.4.3　　結論

パロバロテンと CYP3A4 基質であるミダゾラムとの間に薬物相互作用は認められなかった。

2.2.1.5　PVO-1A-102 試験：ミダゾラムの PK に対するパロバロテンの影響（誘導能）

2.2.1.5.1　方法

PVO-1A-102 試験（Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102）は、2 つのコンポーネントに分けて実施した。DDI コンポーネントでは、臨床最高用量であるパロバロテン 20 mg（10 mg の硬カプセル剤を 2 個）のミダゾラム（CYP3A4 の基質）の PK に対する誘導能を評価する非盲検、1 シーケンス、クロスオーバー試験を実施し、このコンポーネント内で、パロバロテン 20 mg の単回及び反復経口投与時の PK についても評価した。FE コンポーネント（Module 2.7.1 Section 2.2）では、食事の影響とともに、硬カプセル剤をそのまま投与した場合及びカプセル剤の中身をアップルソースにまぶして投与した場合のパロバロテンの PK に及ぼす影響を評価する単施設、無作為化、非盲検、3 シーケンス、3 期間、クロスオーバー、単回投与試験であった。

DDI コンポーネントについて示す。Day 1 で標準的な朝食開始 30 分後に、24 例の被験者にミダゾラム 2 mg（シロップ）を経口投与し、Day 2（24 時間のミダゾラム濃度測定用血液検体採取後）～Day 15 では、被験者に標準的な朝食開始 30 分後に、パロバロテン 20 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。Day 15 には標準的な朝食開始 30 分後（パロバロテン投与直後）にミダゾラム 2 mg（2 回目）を経口投与した。被験者 1 例は尿中薬物スクリーニングでアンフェタミンが陽性であったため、この被験者については Day 5 に試験を中止した。

ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度を測定するため、血液検体を Day 1 ではミダゾラム投与前並びにミダゾラム投与 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、16 及び 24 時間後、Day 15 ではパロバロテン投与後のミダゾラム投与前並びにミダゾラム投与 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、16 及び 24 時間後に採取した。また血漿中パロバロテン濃度を測定するため、血液検体を Day 2 及び Day 15 のパロバロテン投与前並びにパロバロテン投与 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、16、24 及び 48 時間後に採取した。さらに、定常状態の評価のため、血液検体を Day 13、14 及び 15 のパロバロテン投与前に採取した。血漿中ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム濃度は、バリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いて測定した。両分析対象物質の LLOQ は 0.05 ng/mL であった。血漿中パロバロテン濃度は、バリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いて測定した。LLOQ は 0.005 ng/mL であった。

2.2.1.5.2　試験結果

2.2.1.5.2.1　ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム

ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの PK パラメータを表 2.7.2-18 にまとめた。

表 2.7.2-18　　ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの PK パラメータ　（PK 解析対象集団）

		Midazolam Day 1	Midazolam Day 15	1-Hydroxy-midazolam Day 1	1-Hydroxy-midazolam Day 15
Parameter (units)	**Summary Statistic**	**Overall (N = 23)**	**Overall (N = 23)**	**Overall (N = 23)**	**Overall (N = 23)**
C_{max} (ng/mL)	n	23	23	23	23
	GeoMean (CV%)	5.58 (28.8)	5.04 (26.7)	2.27 (34.0)	2.08 (37.9)
T_{max} (h)	n	23	23	23	23
	Median (Min, Max)	1.5 (0.5, 4)	2.0 (0.5, 4)	2.0 (0.5, 5)	2.0 (0.5, 4)
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	n	23	23	23	23
	GeoMean (CV%)	31.5 (36.7)	27.3 (35.6)	12.9 (45.6)	11.9 (33.6)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	n	23	23	23	23
	GeoMean (CV%)	31.3 (37.1)	27.1 (36.1)	12.6 (46.8)	11.7 (35.0)
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	n	23	23	NR	NR
	GeoMean (CV%)	32.4 (38.0)	28.1 (36.3)	NR	NR
$T_{1/2}$ (h)	n	23	23	NR	NR
	Mean (SD)	5.03 (1.32)	5.30 (1.10)	NR	NR
CL/F (L/h)	n	23	23	NR	NR
	GeoMean (CV%)	61.6 (42.3)	71.2 (32.5)	NR	NR

Source: Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Table 14
AUC_{0-24}=area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to 24 hours postdose; AUC_{0-t}=area under the concentration versus time curve from time 0 to the last concentration above the limit of quantification; AUC_{0-inf}=area under the concentration versus time curve extrapolated to infinity; CL/F=apparent total body clearance; C_{max}=maximum observed concentration; CV=coefficient of variation; DDI=drug-drug interaction; GeoMean=geometric mean; max=maximum; min=minimum; NR=not reported; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation; $T_{½}$=apparent terminal elimination half-life; T_{max}=time of maximum observed concentration

ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムいずれの曝露量も、ミダゾラム単独投与時と比較してパロバロテン併用時にわずかに低下した。

ミダゾラムの PK に対するパロバロテンの相互作用を評価した統計解析結果を表 2.7.2-19 に示す。

表 2.7.2-19　　ミダゾラムの PK に対するパロバロテン併用の統計解析（PK 解析対象集団）

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

Source: Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Table 15
AUC_{0-inf}=area under the concentration versus time curve extrapolated to infinity; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed concentration; LS=least-squares; PK=pharmacokinetics

パロバロテンを 14 日間併用した結果、ミダゾラム単独投与時と比較して、ミダゾラムの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ約 13%及び約 10%低下したが、この低下は臨床的に意味のあるものではないと判断した。

2.2.1.5.2.2　パロバロテン

パロバロテンの PK パラメータを表 2.7.2-20 にまとめた。

表 2.7.2-20　パロバロテンの PK パラメータ –DDI コンポーネント（PK 解析対象集団）–

Day	Parameter (units)	Summary Statistic	Overall (N = 23)
2	C_{max} (ng/mL)	N	23
		GeoMean (CV%)	139 (30.4)
	T_{max} (h)	N	23
		Median (min, max)	4 (1.5, 8)
	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL)	N	23
		GeoMean (CV%)	857 (35.8)
15	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	N	23
		GeoMean (CV%)	133 (37.8)
	$T_{max,ss}$ (h)	N	23
		Median (min, max)	5 (3, 6)
	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	N	23
		GeoMean (CV%)	3.08 (59.5)
	$AUC_{0\text{-}\tau}$ (ng•h/mL)	N	23
		GeoMean (CV%)	892 (38.4)
	$T_{1/2}$ (h)	N	13
		Mean (SD)	8.68 (2.39)
	CL_{ss}/F (L/h)	N	23
		GeoMean (CV%)	22.4 (28.4)
	Vd_{ss}/F (L)	N	23
		GeoMean (CV%)	319 (63.7)
	Rc	N	23
		GeoMean (CV%)	1.04 (17.3)

Source: Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Table 16
$AUC_{0\text{-}24}$=area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to 24 hours postdose; $AUC_{0\text{-}\tau}$=area under the concentration versus time curve over a dosing interval at steady state; CL_{ss}/F=apparent total body clearance at steady state; C_{max}= maximum observed concentration; $C_{max,ss}$=maximum observed concentration at steady state; $C_{min,ss}$=minimum observed concentration at steady state; CV=coefficient of variation; DDI=drug-drug interaction; GeoMean=geometric mean; max=maximum; min=minimum; PK=pharmacokinetics; Rc=accumulation ratio; SD=standard deviation; $T_{½}$=apparent terminal elimination half-life; T_{max}=time of maximum observed concentration; $T_{max,ss}$=time of maximum observed concentration at steady state; Vd_{ss}/F=volume of distribution at steady state

パロバロテンの曝露量は Day 2 と Day 15 で同程度であり、パロバロテンの 1 日 1 回 14 日間反復投与による蓄積はみられず（Rc=1.04）、パロバロテンのクリアランスに影響する自己誘導はないことが示唆された。

定常状態のパロバロテン濃度を評価した統計解析結果を表 2.7.2-21 に示す。

表 2.7.2-21　　定常状態のパロバロテン濃度評価のための統計解析結果– DDI コンポーネント（PK 解析対象集団）–

PK Parameter	Study Day	N	Geometric LS Mean	Geometric LS Mean 90% CI	Day Comparison	Ratio (%)	90% CI	P-value
C_{trough} (ng/mL)	13	23	3.45	(2.87, 4.15)	Day 13/Day 14 to 15	101.5	(93.6, 110)	0.76
	14	23	3.39	(2.82, 4.08)	Day 14/Day 15	106.7	(97.3, 117.1)	0.25
	15	23	3.62	(3.01, 4.35)				

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

これらの結果より、Day 15 のパロバロテン濃度は定常状態に達していたと考えられた。

2.2.1.5.3　　結論

パロバロテンの 1 日 1 回 14 日間併用によりミダゾラムの AUC は低下（13%）したが、弱い CYP 誘導薬（AUC の減少が 20%超かつ 50%未満）には分類されなかった。したがって、パロバロテンは CYP3A4 誘導薬ではないことが示唆された。

Day 2（パロバロテンの単回投与時）及び Day 15（パロバロテンの 14 日間反復投与時）の血漿中パロバロテン濃度は同程度であり、自己誘導はないことが示唆された。また、パロバロテン濃度は Day 15 で定常状態であった。

2.2.1.6　　NP21025 試験：パロバロテンとプレドニゾンの薬物相互作用

2.2.1.6.1　　方法

NP21025 試験（Module 5.3.3.4 Report 1026186）は単施設、非盲検、クロスオーバー、1 シーケンス試験であり、18～64 歳の健康成人男性 22 例を対象としてパロバロテンの PK に対するプレドニゾン（弱い CYP3A4 誘導薬）の影響を検討するため実施した。標準的な朝食開始後 30 分以内に、Day 2～Day 9 ではパロバロテン 5 mg（2.5 mg の軟カプセル剤を 2 個）を 1 日 1 回反復経口投与し、Day 1 及び Day 9 にプレドニゾン 40 mg を 1 日 1 回単回経口投与した。パロバロテン及び代謝物並びにプレドニゾン／プレドニゾロンの血漿中濃度を測定するため、血液検体を Day 1、Day 8 及び Day 9 の投与前並びに投与 1、2、3、4、6、8、10、12、16 及び 24 時間後に採取した。血漿中パロバロテン及び主要代謝物濃度は、バリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いて測定した。5 種類の分析対象物質全ての LLOQ は 0.01 ng/mL であった。血漿中プレドニゾン及びプレドニゾロン濃度は、バリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いて測定した。LLOQ は

いずれも 1.00 ng/mL であった。パロバロテンの PK に対するプレドニゾンの影響及びプレドニゾンの PK に対するパロバロテンの影響を評価した。単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値比の 90%CI を算出した。

2.2.1.6.2　　試験結果

プレドニゾン 40 mg 併用及び非併用時のパロバロテン及び代謝物の PK パラメータをそれぞれ表 2.7.2-22 及び表 2.7.2-23 に示す。

表 2.7.2-22　　プレドニゾン（40 mg）併用及び非併用時のパロバロテンの PK パラメータ

Treatment	Statistic	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	T_{max} (h)	C_{min} (ng/mL)	CL/F (L/h)
Palovarotene Alone	N	22	22	22	22	22
	Mean	43.7	304	3.68	2.05	18.8
	SD	17.3	114	1.04	1.00	7.59
	CV%	39.5	37.7	28.3	48.8	40.4
	Geometric mean	40.8	285	3.54	1.81	17.6
Palovarotene + Prednisone	N	22	22	22	22	22
	Mean	37.7	260	3.45	2.19	21.5
	SD	11.5	85.5	1.26	1.17	7.99
	CV%	30.7	32.9	36.5	53.6	37.1
	Geometric mean	35.5	246	3.25	1.92	20.3

Source: Module 5.3.3.4 Report 1026186 Table 6
$AUC_{0-\tau}$=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; C_{min}=minimum observed concentration; CV=coefficient of variation; SD=standard deviation; T_{max}=time of maximum observed concentration

表 2.7.2-23　　プレドニゾン（40 mg）併用及び非併用時の代謝物の PK パラメータ

Treatment	Statistics	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	T_{max} (h)	C_{min} (ng/mL)
M2 Alone	N	22	22	22	22
	Mean	8.69	63.2	0.806	3.68
	SD	3.43	30.9	0.622	1.46
	CV%	39.5	48.9	77.2	39.7
M2 + Prednisone	N	22	22	22	22
	Mean	7.03	60.2	0.926	3.55
	SD	3.48	35.5	0.717	2.36
	CV%	49.6	59.0	77.4	66.7
M3 Alone	N	22	22	22	22
	Mean	22.1	183	2.33	3.59
	SD	8.54	77.4	1.37	1.37
	CV%	38.6	42.3	58.6	38.1
M3 + Prednisone	N	22	22	22	22
	Mean	18.9	164	2.38	3.82
	SD	8.25	78.3	1.44	2.40

Treatment	Statistics	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	T_{max} (h)	C_{min} (ng/mL)
	CV%	43.7	47.8	60.6	62.9
M4a Alone	N	22	22	22	22
	Mean	4.85	52.8	1.01	4.41
	SD	2.20	33.5	0.899	1.22
	CV%	45.4	63.4	88.9	27.7
M4a + Prednisone	N	22	22	22	22
	Mean	4.15	48.9	1.05	4.82
	SD	2.33	33.8	0.991	2.38
	CV%	56.1	69.2	93.9	49.5
M4b Alone	N	22	22	22	22
	Mean	9.20	114	2.42	4.68
	SD	3.88	61.5	1.62	1.46
	CV%	42.2	54.0	66.9	31.2
M4b + Prednisone	N	22	22	22	22
	Mean	8.10	107	2.50	4.64
	SD	3.74	63.7	1.93	2.48
	CV%	46.2	59.5	77.2	53.5

Source: Module 5.3.3.4 Report 1026186 Table 7
$AUC_{0-\tau}$=area under the plasma concentration versus time curve over a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$=maximum observed concentration at steady state; C_{min}=minimum observed concentration; CV=coefficient of variation; min=minimum; max=maximum; M2=6-hydroxy metabolite; M3=7-hydroxy metabolite; M4a=6-oxo metabolite; M4b=7-oxo metabolite; SD=standard deviation; T_{max}=time of maximum observed concentration

プレドニゾン 40 mg の併用によりパロバロテンの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値は約 14%減少した。プレドニゾン併用時でのパロバロテンの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値比は、パロバロテン単独投与時と比較してそれぞれ 87%（90%CI：72%、105%）及び 87%（90%CI：76%、99%）であった。90%CI は、生物学的同等性の許容域である 80%～125%の範囲外であったが、その差は臨床的に意味のあるものではなかった。パロバロテンの PK 結果と同様に、プレドニゾン併用時の M2、M3、M4a 及び M4b の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値は、パロバロテン単独投与時よりも総じて低かった。プレドニゾン 40 mg 併用及び非併用時の定常状態でのパロバロテン 5 mg 投与後の代謝物の順位は以下のとおりである。

$C_{max,ss}$：M3＞M4b＞M2＞M4a

$AUC_{0-\tau}$：M3＞M4b＞M2＞M4a

プレドニゾン単独投与時及びパロバロテン併用時のプレドニゾン及びプレドニゾロンの PK パラメータを表 2.7.2-24 及び表 2.7.2-25 に示す。

表 2.7.2-24　パロバロテン（5 mg）併用及び非併用時のプレドニゾンの PK パラメータ

Treatment	Statistics	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	$T_{½}$ (h)	T_{max} (h)	CL/F (L/h)
Prednisone Alone	N	22	22	22	22	22	22
	Mean	47.7	377	396	2.83	2.77	103
	SD	7.48	46.7	49.4	0.331	0.685	14.5
	CV%	15.7	12.4	12.5	11.7	24.7	14.1
	Geometric mean	47.1	374	392	2.82	2.69	102
Prednisone + Palovarotene	N	22	22	22	22	22	22
	Mean	48.6	385	403	2.76	2.68	102
	SD	8.66	56.2	60.6	0.365	0.945	16.3
	CV%	17.8	14.6	15.0	13.2	35.3	16.0
	Geometric mean	47.9	381	398	2.74	2.50	100

Source: Module 5.3.3.4 Report 1026186 Table 8
AUC_{0-inf}=area under the plasma concentration versus time curve extrapolated to infinity; AUC_{0-t}=area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last concentration above the limit of quantification; CL/F=apparent total body clearance; C_{max}=maximum observed concentration; CV=coefficient of variation; SD=standard deviation; $t_{½}$=apparent terminal elimination half-life; T_{max}=time of maximum observed concentration

表 2.7.2-25　パロバロテン（5 mg）併用及び非併用時のプレドニゾロンの PK パラメータ

Treatment	Statistics	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	$T_{½}$ (h)	T_{max} (h)
Prednisone Alone	N	22	22	22	22	22
	Mean	486	2790	2800	2.82	2.05
	SD	73.2	418	421	0.197	0.653
	CV%	15.1	15.0	15.0	7.0	31.9
	Geometric mean	480	2760	2770	2.81	1.93
Prednisone + Palovarotene	N	22	22	22	22	22
	Mean	483	2820	2840	2.87	1.91
	SD	95.5	465	469	0.208	0.750
	CV%	19.8	16.5	16.5	7.2	39.3
	Geometric mean	475	2790	2800	2.87	1.76

Source: Module 5.3.3.4 Report 1026186 Table 9
AUC_{0-inf}=area under the plasma concentration versus time curve extrapolated to infinity; AUC_{0-t}=area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last concentration above the limit of quantification; C_{max}=maximum observed concentration; CV=coefficient of variation; SD=standard deviation; t½=apparent terminal elimination half-life; T_{max}=time of maximum observed concentration

プレドニゾンの PK パラメータは、プレドニゾン単独投与時とパロバロテン併用時で同様であった。また代謝物であるプレドニゾロンの PK パラメータについても、プレドニゾン単独投与時とパロバロテン併用時で同様であった。プレドニゾン及びプレドニゾロンの C_{max} 及び AUC_{0-t} について、調整済みの幾何平均値比の 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。このことから、パロバロテン併用時のプレドニゾン及びプレドニゾロンの C_{max} 及び AUC_{0-t} は、プレドニゾン単独投与時と同等であると判断した。

2.2.1.6.3　　結論

プレドニゾン 40 mg の併用により、パロバロテンの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値は約 14%減少したが、この影響は臨床的に意味のあるものではないと判断した。また、プレドニゾンの PK パラメータはパロバロテン併用時とプレドニゾン単独投与時で同様であった。以上より、プレドニゾンとパロバロテンの間に薬物相互作用は認められなかった。

2.2.1.7　　PVO-1A-104 試験：精液中への曝露量を検討する試験

2.2.1.7.1　　方法

PVO-1A-104 試験（Module 5.3.3.1 Report PVO-1A-104）は 18～55 歳の健康成人男性 24 例を対象とした単施設、無作為化、非盲検、単一期間試験であり、パロバロテン反復投与時のパロバロテンの精液への移行を評価した。被験者は Day 1 の投与前に精液を採取し、3 パターンの精液検体採取時点（Day 5 の投与 3、24 又は 72 時間後）のいずれかに無作為に割り付けた。

標準的な高脂肪高カロリーの朝食開始 30 分後に、パロバロテン 20 mg（10 mg の硬カプセル剤を 2 個）を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した。血液検体は、Day 1 及び Day 5 のパロバロテン投与前並びに Day 5 の投与 1、2、3、4、6、8、12、24、48 及び 72 時間後に採取した。血漿中及び精液中パロバロテン濃度はバリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いて測定した。LLOQ は 0.005 ng/mL であった。

2.2.1.7.2　　試験結果

パロバロテン 20 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与時の Day 5 の血漿中 C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値は、それぞれ 120 ng/mL 及び 876 ng•h/mL であった。$T_{1/2}$ の平均値は 11 時間、T_{max} の中央値は 4 時間（範囲は 1～8 時間）であった。CL/F 及び Vd/F の幾何平均値は、それぞれ 22.8 L/h 及び 365 L であった。精液中パロバロテン濃度は、投与 3 時間後の検体でのみ定量可能であった。その他の時点（投与 24 及び 72 時間後）の検体は全て BLQ であり、精液からの急速な消失が示唆された。したがって、投与 3 時間後のみパラメータを算出した。無作為に割り付けられた被験者 8 例において、投与 3 時間後の精液中のパロバロテンの平均曝露量は 8.84 ng であり、投与量の 0.0000442%と推定された。同時間での血漿中濃度に対する精液中濃度の比率は 0.0273 であり、精液への移行は非常に少ないことが示された。

本試験において、定量した投与 3 時間後の 1 回の射精時に含まれる精液中のパロバロテンの最大量（33 ng、1 日投与量の約 0.00017%）に基づき算出した女性パートナー及びその後の胚／胎児へのパロバロテンの曝露量は 0.0066 ng/mL（パロバロテンの膣内への取り込み及び胎盤移行を 100%と仮定した場合）となり、妊娠ラットにおけるラット胎児の発育に影響を及ぼす無毒性量（NOAEL）での C_{max} の 1/100 未満であることが示された（Module 2.6.6 Section 6.2.3 及び Module 5.3.3.1 Report PVO-1A-104 Section 13.1）。

2.2.1.7.3　　結論

臨床最高用量であるパロバロテン 20 mg を定常状態まで投与した男性において、精液中へのパロバロテンの移行は少なく、女性パートナー及び胎児への曝露リスクは限定的であった。

2.2.2　COPD 被験者

2.2.2.1　NP17124 試験：中等度から重度の COPD 被験者におけるパロバロテンの漸増投与薬物動態試験

2.2.2.1.1　　方法

NP17124 試験（Module 5.3.5.4 Report 1017812）は中等度から重度の COPD 被験者 40 例を対象とした多施設共同、無作為化、単盲検、プラセボ対照試験であり、パロバロテン及び主要代謝物の PK、薬力学及び安全性を評価した。40 歳以上の男性及び女性被験者に、パロバロテン 0.2 mg（0.1 mg の軟カプセル剤を 2 個）、0.5 mg（0.5 mg の軟カプセル剤を 1 個）、1 mg（0.5 mg の軟カプセル剤を 2 個）又は外観を一致させたプラセボカプセルを 1 日 1 回 14～16 日間反復経口投与した。カプセル中には、[redacted]として[redacted]%[redacted] 及び[redacted]%[redacted] を含む[redacted] 中にパロバロテンが含まれている。パロバロテン及び主要代謝物の血漿中濃度を測定するため、血液検体を Day 14 の投与前並びに投与 1、2、3、4、6、8、10、12 及び 16 時間後に採取した。血漿中パロバロテン及び代謝物濃度は、バリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いて測定した。5 種類の分析対象物質全ての LLOQ は 0.01 ng/mL であった。

2.2.2.1.2　　試験結果

試験を終了した被験者 29 例から PK データを算出した。パロバロテン 0.2 、0.5 及び 1 mg 投与時の定常状態でのパロバロテン及びその代謝物の PK パラメータの平均値を表 2.7.2-26 及び表 2.7.2-27 に示す。

表 2.7.2-26　COPD 被験者の定常状態でのパロバロテンの PK パラメータ（14～16 日間反復投与）

Parameter (Units)	Dose (mg)	N	Mean (SD)	CV (%)	Geometric Mean
$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	0.2	9	10.3 (3.23)	31.3	9.86
	0.5	10	29.0 (12.4)	42.7	26.7
	1	10	57.7 (12.6)	21.8	56.4
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	0.2	9	1.80 (1.10)	61.1	1.57
	0.5	10	4.84 (2.57)	53.1	4.37
	1	10	10.3 (3.59)	34.9	9.69
T_{max} (h)	0.2	9	3.92 (2.34)	59.6	3.29
	0.5	10	4.09 (2.05)	50.2	3.64
	1	10	4.02 (2.41)	59.9	3.25
CL/F (L/h)	0.2	9	21.3 (7.46)	35.0	20.3
	0.5	10	20.4 (8.40)	41.3	18.8
	1	10	18.2 (4.40)	24.2	17.7
C_{trough} (ng/mL)	0.2	9	0.06 (0.04)	58.9	0.05
	0.5	10	0.22 (0.13)	57.7	0.18
	1	10	0.37 (0.27)	72.0	0.27

Source: Module 5.3.5.4 Report 1017812 Table 10
$AUC_{0-\tau}$=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; C_{trough}= trough concentration; CV=coefficient of variation; SD=standard deviation; T_{max}=time of maximum observed concentration

表 2.7.2-27　COPD 被験者の定常状態での代謝物の PK パラメータ（14～16 日間反復投与）

Analyte	Parameter (Units)	Dose (mg)	N	Mean (SD)	CV (%)	Geometric Mean
M2	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	0.2	9	2.70 (1.43)	52.8	2.40
		0.5	10	7.53 (2.84)	37.8	7.03
		1	10	15.4 (5.06)	32.9	14.6
	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	0.2	9	0.352 (0.213)	60.4	0.308
		0.5	10	1.08 (0.426)	39.6	0.993
		1	10	2.10 (0.769)	36.6	1.97
	T_{max} (h)	0.2	9	2.98 (median)	-	-
		0.5	10	4.00 (median)	-	-
		1	10	3.58 (median)	-	-
M3	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	0.2	9	6.87 (2.58)	37.6	6.42
		0.5	10	19.4 (5.76)	29.6	18.7
		1	10	38.4 (21.0)	54.8	33.7
	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	0.2	9	0.906 (0.575)	63.5	0.775
		0.5	10	2.37 (0.822)	34.6	2.24
		1	10	4.51 (1.91)	42.2	4.14
	T_{max} (h)	0.2	9	2.98 (median)	-	-
		0.5	10	4.00 (median)	-	-
		1	10	3.58 (median)	-	-

Analyte	Parameter (Units)	Dose (mg)	N	Mean (SD)	CV (%)	Geometric Mean
M4a	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	0.2	9	3.57 (3.21)	89.9	2.46
		0.5	10	11.3 (7.35)	65.2	9.30
		1	10	21.3 (6.77)	31.8	20.4
	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	0.2	9	0.281 (0.230)	82.0	0.205
		0.5	10	0.967 (0.532)	55.0	0.818
		1	10	1.68 (0.322)	19.2	1.64
	T_{max} (h)	0.2	9	4.00 (median)	-	-
		0.5	10	5.96 (median)	-	-
		1	10	6.00 (median)	-	-
M4b	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	0.2	9	5.94 (4.49)	75.6	4.53
		0.5	10	19.8 (10.2)	51.4	17.1
		1	10	39.3 (18.2)	46.3	35.8
	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	0.2	9	0.406 (0.306)	75.4	0.319
		0.5	10	1.39 (0.650)	46.7	1.23
		1	10	2.64 (0.854)	32.3	2.52
	T_{max} (h)	0.2	9	6.00 (median)	-	-
		0.5	10	4.96 (median)	-	-
		1	10	6.00 (median)	-	-

Source: Module 5.3.5.4 Report 1017812 Table 11
$AUC_{0-\tau}$=area under the plasma concentration versus time curve over a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$=maximum observed concentration at steady state; COPD=chronic obstructive pulmonary disease; CV=coefficient of variation; M2=6-hydroxy metabolite; M3=7-hydroxy metabolite; M4a=6-oxo metabolite; M4b=7-oxo metabolite; SD=standard deviation; T_{max}=time of maximum observed concentration

定常状態でのパロバロテンの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ は、0.2～1 mg で用量比例性を示した。パロバロテン 1 mg 投与時の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値は、COPD 被験者と健康成人で同程度であった（RB16328 試験、NP17040 試験及び NP17041B 試験）。T_{max} の平均値は、全ての投与群で約 4 時間であった。CL/F は全ての投与群で同様であった。定常状態での M2、M3、M4a 及び M4b の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ についても、0.2～1 mg で用量比例性を示した。M2 及び M3 の T_{max} は、パロバロテンの T_{max} と同程度であった（投与約 3～4 時間後）。M4a 及び M4b はそれぞれ M2 及び M3 から更に代謝されて生成されるため、M4a 及び M4b の T_{max}（投与約 4～6 時間後）は M2 及び M3 の T_{max} より遅かった。概して、いずれの代謝物（M2、M3、M4a 又は M4b）も、パロバロテンに対する $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ の比は 0.2～1 mg の用量範囲で同様であった。パロバロテンに対する代謝物の比の順位は以下のとおりである。

$C_{max,ss}$：M3＞M4b＞M2＞M4a

$AUC_{0-\tau}$：M4b＞M3＞M4a＞M2

2.2.2.1.3　　結論

COPD 被験者でのパロバロテン及び主要代謝物の定常状態での $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ は、0.2～1 mg で用量比例性を示した。パロバロテン 1 mg 投与時の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ は COPD 被験者と

健康成人で同様であった。パロバロテンに対する代謝物の $C_{max, ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ の比は 0.2～1 mg の用量範囲で同様であった。

2.2.2.2　NB18332 試験：中等度から重度の COPD 被験者でのパロバロテンの臨床安全性及び薬物動態試験

2.2.2.2.1　方法

NB18332 試験（Module 5.3.5.4 Report 1017947）は中等度から重度の COPD 被験者 59 例（プラセボ群：12 例、パロバロテン 2.5 mg：24 例、パロバロテン 5 mg 群：23 例）を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験であり、安全性並びにパロバロテン及び主要代謝物の PK を評価した。COPD 被験者に朝食後 30 分以内パロバロテン 2.5 mg（0.5 mg の軟カプセル剤を 5 個）、5 mg（1 mg の軟カプセル剤を 5 個）又は外観が同じプラセボカプセルを 1 日 1 回 4 週間反復経口投与した。カプセル中には、[redacted]として[redacted]及び[redacted]を含む[redacted]中にパロバロテンが含まれている。パロバロテン及び主要代謝物の血漿中濃度を測定するため、血液検体を Day 29 の投与前並びに投与 1、2、4、6、8 及び 10 時間後に採取した。血漿中パロバロテン及び代謝物濃度は、バリデーション済みの LC-MS/MS 方法を用いて測定した。5 種類の分析対象物質の LLOQ は全て 0.01 ng/mL であった。一部のクリニックの運営スケジュールに合わせて、投与 24 時間後の検体を採取しなかった。パロバロテン及び代謝物の PK 解析にあたり、投与 24 時間後の濃度は、投与前の検体の濃度を代用した。

2.2.2.2.2　試験結果

被験者 6 例（プラセボ群：3 例、パロバロテン 2.5 mg 群：2 例、パロバロテン 5 mg 群：1 例）について、有害事象等の理由で血液検体採取前に試験を中止した。そのため、PK 解析用の血液検体は、53 例（プラセボ群：9 例、パロバロテン 2.5 mg 群：22 例、パロバロテン 5 mg 群：22 例）から採取した。パロバロテン 2.5 及び 5 mg 投与時の定常状態でのパロバロテンの PK パラメータの平均値を表 2.7.2-28 に示す。

表 2.7.2-28　定常状態でのパロバロテンの PK パラメータ（1 日 1 回反復投与時の Day 29）

Parameter	Dose (mg)	N	Mean (SD)	CV (%)	Geometric Mean
$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	2.5	22	200 (75.9)	38.0	185
	5	22	366 (267)	72.8	312
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	2.5	22	27.9 (12.3)	44.2	25.7
	5	22	47.3 (30.9)	65.3	40.8
T_{max} (h)	2.5	22	3.45 (1.64)	47.5	3.03
	5	22	4.49 (2.04)	45.5	4.07
CL/F (L/h)	2.5	22	14.6 (6.28)	42.9	13.5
	5	22	18.3 (10.2)	55.5	16.0
C_{min} (ng/mL)	2.5	22	1.73 (1.34)	77.6	1.35
	5	22	2.66 (2.02)	76.0	2.23

Source: Module 5.3.5.4 Report 1017947 Table 9
$AUC_{0-\tau}$=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; C_{min}=minimum observed concentration; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation; T_{max}=time of maximum observed concentration

パロバロテン 5 mg を 1 日 1 回反復投与時の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値は、2.5 mg を 1 日 1 回反復投与時と比較して約 2 倍上昇した。最低血漿中濃度（C_{min}）の平均値は、2.5 mg 群で 1.73 ng/mL、5 mg 群で 2.66 ng/mL であった。CL/F の平均値は両用量群で同程度であった。定常状態での代謝物の PK パラメータを表 2.7.2-29 にまとめた。

表 2.7.2-29　　COPD 被験者での代謝物の PK パラメータ

Analyte	Parameter (Units)	Dose (mg)	N	Mean (SD)	CV (%)	Geometric Mean
M2	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	2.5	22	43.6 (21.0)	48.2	38.5
		5	22	78.5 (45.9)	58.4	67.1
	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	2.5	22	4.45 (1.86)	41.8	4.00
		5	22	7.85 (3.35)	42.7	7.00
	T_{max} (h)	2.5	22	3.44 (1.83)	53.1	2.89
		5	22	4.30 (2.08)	48.4	3.86
M3	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	2.5	22	103 (53.7)	52.3	91.7
		5	22	171 (91.8)	53.8	145
	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	2.5	22	10.1 (4.33)	42.7	9.36
		5	22	16.6 (7.78)	46.9	14.5
	T_{max} (h)	2.5	22	3.44 (2.21)	64.1	2.82
		5	22	4.40 (2.20)	50.1	3.89
M4a	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	2.5	22	57.0 (44.3)	77.7	42.5
		5	22	97.7 (68.7)	70.3	73.7
	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	2.5	22	3.82 (2.81)	73.6	2.94
		5	22	6.68 (3.83)	57.3	5.35
	T_{max} (h)	2.5	22	5.54 (2.47)	44.5	5.03
		5	22	5.14 (2.11)	41.1	4.68
M4b	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	2.5	22	105 (78.5)	74.6	80.9
		5	22	190 (131)	68.9	142
	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	2.5	22	6.84 (5.04)	73.6	5.39
		5	22	12.3 (7.28)	59.2	9.59
	T_{max} (h)	2.5	22	5.39 (2.17)	40.3	4.97
		5	22	5.22 (2.18)	41.8	4.78

Source: Module 5.3.5.4 Report 1017947 Table 10
$AUC_{0-\tau}$=area under the plasma concentration versus time curve over a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$=maximum observed concentration at steady state; COPD=chronic obstructive pulmonary disease; CV=coefficient of variation; M2=6-hydroxy metabolite; M3=7-hydroxy metabolite; M4a=6-oxo metabolite; M4b=7-oxo metabolite; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation; T_{max}=time of maximum observed concentration

パロバロテン 5 mg 投与時での M2、M3、M4a 及び M4b の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ は、パロバロテン 2.5 mg 投与時と比較して 1.6～1.8 倍上昇した。M2 及び M3 の T_{max} は同程度であった（3.4～4.4 時間）。M4a 及び M4b はそれぞれ M2 及び M3 から更に代謝されて生成されるため、M4a 及び M4b の T_{max}（それぞれ 5.1～5.5 時間）は M2 及び M3 の T_{max} より遅かった。概して、パロバロテンに対する代謝物の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値の比は両群で同様であった。定常状態でのパロバロテン及び代謝物の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ の順位は以下のとおりである。

$C_{max,ss}$：M3＞M4b＞M2＞M4a

$AUC_{0-\tau}$：M4b＞M3＞M4a＞M2

2.2.2.2.3　結論

COPD 被験者にパロバロテン 5 mg を 1 日 1 回反復投与時のパロバロテン及び主要代謝物の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ は、パロバロテン 2.5 mg を 1 日 1 回反復投与時と比較して約 2 倍であり、健康成人で確認された値と同程度であった（表 2.7.2-41）。概して、パロバロテンに対する代謝物の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値の比は両群で同様であった。

2.2.3　FOP 被験者

2.2.3.1　PVO-1A-201 試験：フレアアップ時投与の有効性及び安全性を評価する第 II 相試験

2.2.3.1.1　方法

PVO-1A-201 試験（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201）は、FOP の成人及び小児被験者を対象とした第 2 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、フレアアップ時投与の有効性及び安全性を評価した。21 例の被験者にパロバロテン 10 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した後、5 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した（10/5 mg フレアアップ時投与）。9 例の被験者にパロバロテン 5 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した後、2.5 mg を 1 日 1 回 28 日間反復投与した（5/2.5 mg フレアアップ時投与）。10 例の被験者にプラセボを 42 日間反復投与した。小児被験者には、成人にパロバロテン 2.5、5 及び 10 mg 投与時の曝露量に相当するように、3 種類の体重カテゴリー（20 kg 以上 40 kg 未満、40 kg 以上 60 kg 未満及び 60 kg 以上）に基づき体重で調整した用量を投与した。パロバロテンの体重で調整した用量を表 2.7.2-30 に示す。体重による用量調整の詳細については、3.8 項に記載する。

表 2.7.2-30　パロバロテンの体重で調整した用量

Weight range category	10-mg Equivalent	5-mg Equivalent	2.5-mg Equivalent
20 to <40 kg	6 mg	3 mg	1.5 mg
40 to <60 kg	8 mg	4 mg	2 mg
≥60 kg	10 mg	5 mg	2.5 mg

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 1

PK 解析用の血液検体は、Day 14、Day 28 又は Day 42 の投与前並びに投与 3、6、10 及び 24 時間後に採取した。血漿中パロバロテン濃度は、バリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いて測定した。LLOQ は 0.005 ng/mL であった。

2.2.3.1.2　試験結果

定常状態でのパロバロテンの PK パラメータを表 2.7.2-31 に示した。

表 2.7.2-31　　パロバロテンの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{½}$ (h)	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	CL/F (L/h)
Palovarotene 5/2.5 mg						
Week 2, 5 mg						
N	5	5	5	4	4	4
Mean (SD)	35.6 (19.9)	1.74 (0.96)	3.3 (1.5)	4.9 (1.2)	350 (182)	12.8 (4.1)
CV%	55.8	55.4	45.1	23.7	52.0	31.7
Minimum	14.8	0.75	2.1	3.3	209	8.3
Maximum	64.1	3.33	5.9	5.9	603	17.7
Week 4/Week 6, 2.5 mg						
N	7	7	7	4	7	7
Mean (SD)	19.0 (9.24)	0.614 (0.290)	3.9 (1.5)	4.5 (0.5)	143 (84.8)	19.5 (10.7)
CV%	48.7	47.2	38.0	10.0	59.4	54.6
Minimum	5.96	0.227	3.0	4.1	36.7	8.3
Maximum	32.0	1.11	6.0	5.1	301	40.9
Palovarotene 10/5 mg						
Week 2, 10 mg						
N	15	15	15	11	13	13
Mean (SD)	95.6 (30.3)	3.13 (2.36)	3.6 (1.3)	4.6 (1.1)	686 (247)	15.6 (7.0)
CV%	31.7	75.4	35.0	23.2	36.0	45.2
Minimum	52.5	0.198	2.8	3.3	315	8.9
Maximum	147	10.0	6.0	6.5	1102	31.8
Week 4/Week 6, 5 mg						
N	17	17	17	16	17	17
Mean (SD)	45.5 (17.1)	3.88 (7.04)	3.2 (0.7)	4.4 (0.7)	311 (129)	17.7 (7.4)
CV%	37.5	181.6	23.1	15.9	41.4	42.0
Minimum	18.9	0.738	2.8	3.1	139	7.5
Maximum	77.2	28.7	6.0	6.4	667	34.7

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 24
$AUC_{0-\tau}$=area under the concentration versus time curve over a dosing interval at steady state; CL/F=apparent total body clearance; C_{max}=maximum observed concentration; C_{min}=minimum observed plasma concentration, CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic, SD=standard deviation, $T_{½}$=apparent terminal elimination half-life; T_{max}=time of maximum observed plasma concentration

5/2.5 mg フレアアップ時投与では、5 mg 投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は 2.5 mg 投与時のそれぞれに対して 1.9 倍及び 2.5 倍であった。10/5 mg フレアアップ時投与では、10 mg 投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は 5 mg 投与時のそれぞれに対して 2.1 倍及び 2.2 倍であった。CL/F の平均値（SD）は 12.8 (4.1)～19.5 (10.7) L/h であり、PK の用量比例性が認められた。全ての被験者で、用量にかかわらず、T_{max}（3.2～3.9 時間）は健康成人と同程度であったが、$T_{1/2}$（4.4～4.9 時間）は健康成人より短かった（表 2.7.2-41）。サンプリング時点が少なく、各 PK 検体の採取間隔を考慮すると、健康成人を対象に実施した頻回サンプリング PK 試験と比較して、C_{max}、T_{max} 及び $T_{1/2}$ を十分に把握できなかった可能性がある。また検体採取期間が 24 時間と限定されているため、$T_{1/2}$ は過小評価されているものと考えられる。

2.2.3.1.3　結論

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でのパロバロテンの PK は、健康成人を対象とした第 1 相試験結果と同様に用量比例性が認められた。

2.2.3.2　PVO-1A-202 試験：フレアアップ時投与の有効性及び安全性を評価する第 2 相試験（PVO-1A-201 試験の長期継続試験）

2.2.3.2.1　方法

PVO-1A-202 試験（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202）は、PVO-1A-201 試験の非盲検長期継続試験であり、Part A、B、C 及び D の 4 つのパートで構成された（Part D では、治験薬は投与されず、安全性追跡調査が実施された。したがって、血液検体の採取は実施しなかった）。

Part A では、投与対象となる全被験者にフレアアップ時投与（10/5 mg フレアアップ時投与、小児被験者は体重で調整した用量）を行った。Part A では PK 解析用の血液検体の採取は行わなかった。

Part B では、PVO-1A-201 試験又は PVO-1A-202 試験の Part A に参加していない成人被験者 18 例を新たに含めた。成人被験者及び骨格が成熟した（骨格成熟度が 90%以上）小児被験者には、パロバロテン 5 mg を 1 日 1 回最長 24 ヵ月間反復経口投与した（連続投与）。フレアアップ発現時は、被験者にパロバロテン 20 mg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与した後、10 mg を 1 日 1 回 8 週間反復経口投与した（20/10 mg フレアアップ時投与）。フレアアップが 12 週間後に消失しなかった場合は、このフレアアップ時投与を延長した。骨格が未成熟な小児被験者には、20/10 mg フレアアップ時投与に相当する体重で調整した用量でフレアアップ時投与のみ行った（すなわち、5 mg 連続投与は実施しなかった）。

Part C では、全ての被験者にパロバロテン 5 mg を 1 日 1 回最長 24 ヵ月間反復投与するとともに、フレアアップ時投与では用量を漸増してパロバロテン 20 mg を 1 日 1 回 4 週間反復投与した後パロバロテン 10 mg を 1 日 1 回 8 週間反復投与した（20/10 mg フレアアップ時投与）。フレアアップが 12 週間後に消失しなかった場合は、このフレアアップ時投与を延長した。パロバロテンの体重で調整した用量を表 2.7.2-32 に示す

表 2.7.2-32　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[1]	2.5-mg Equivalent[1]
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-202 Table 1, Table 2 and Table 3
Note: At Part A, 10-mg or 5-mg equivalent were administered. At Part B and C, 20-mg, 10-mg or 5-mg equivalent were administered.
[1] In the event of dose de-escalation from 20-mg, 10-mg, or 5-mg equivalent, respectively.
[2] 8 mg for Part A.

Part B 及び Part C では、連続投与期間中に 1 回（Part C のみ）、フレアアップ時投与期間中に 2 回（20 mg 用法の期間中に 1 回、10 mg 用法の終了時に 1 回）、血液検体を採取した。血液検体を採取する際は、投与前並びに投与 3、6、10 及び 24 時間後に採取した。血漿中パロバロテン濃度は、バリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いて測定した。LLOQ は 0.005 ng/mL であった。

2.2.3.2.2　試験結果

2.2.3.2.3　Part B

パロバロテンの血漿中濃度推移は、連続投与の治療歴がなく 20/10 mg フレアアップ時投与を行った被験者群と連続投与の治療歴があり 20/10 mg フレアアップ時投与を行った被験者群で同様であった。そのため、両群の結果を統合した。

フレアアップ時投与期間中の 20 mg 及び 10 mg（いずれも小児被験者では体重で調整した用量）での定常状態のパロバロテンの PK パラメータについて、連続投与の治療歴がない被験者群、連続投与の治療歴がある被験者群及び両群を統合した結果で並べてそれぞれ表 2.7.2-33 及び表 2.7.2-34 に示した。被験者 8 例には体重で調整した用量を投与した。

表 2.7.2-33　20 mg 又は体重で調整した用量を投与後のパロバロテンの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	CL/F (L/h)
Palovarotene 20/10 mg						
N	8	8	8	7	7	7
Mean (SD)	176 (64.6)	3.34 (0.93)	3.36 (1.10)	4.85 (1.78)	1201 (332)	14.0 (5.34)
CV%	36.7	27.8	32.7	36.7	27.7	38.1
Median	158	3.13	3.00	4.17	1200	12.0
Min, Max	111, 276	2.30, 4.50	2.83, 6.08	3.34, 8.64	724, 1672	8.33, 22.7
Chronic/flare-up palovarotene 20/10 mg						
N	12	12	12	11	11	11
Mean (SD)	138 (43.3)	3.09 (2.08)	3.17 (0.90)	5.24 (1.86)	886 (266)	23.7 (6.28)
CV%	31.3	67.2	28.5	35.4	30.0	26.5
Median	136	2.59	2.97	4.59	863	23.2
Min, Max	86.4, 203	1.02, 8.54	2.63, 6.00	3.54, 9.33	531, 1377	14.5, 35.9
Combined Palovarotene 20/10 mg[1]						
N	20	20	20	18	18	18
Mean (SD)	153 (54.6)	3.19 (1.68)	3.24 (0.96)	5.09 (1.78)	1008 (325)	19.9 (7.53)
CV%	35.6	52.7	29.7	35.1	32.2	37.8
Median	136	2.73	3.00	4.46	960	19.5
Min, Max	86.4, 276	1.02, 8.54	2.63, 6.08	3.34, 9.33	531, 1672	8.33, 35.9

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Table 63
[1] The combined palovarotene 20/10 mg group includes any subject that was treated with palovarotene 20/10 mg, regardless of whether the subject received chronic treatment.
$AUC_{0-\tau}$,=area under the concentration versus time curve over a dosing interval at steady state; CL/F=apparent systemic clearance; $C_{max,ss}$=maximum observed plasma concentration at steady state; $C_{min,ss}$=minimum observed plasma concentration at

	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	CL/F (L/h)

steady state; CV=coefficient of variation; max=maximum; min=minimum; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation, $T_{½}$=apparent terminal elimination half-life; T_{max}=time of maximum observed plasma concentration

表 2.7.2-34　10 mg 又は体重で調整した用量を投与後のパロバロテンの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	CL/F (L/h)
Palovarotene 20/10 mg						
N	8	8	8	7	8	8
Mean (SD)	67.6 (36.6)	2.15 (1.14)	3.38 (1.06)	6.02 (3.76)	459 (235)	20.7 (16.6)
CV%	54.2	53.1	31.4	62.4	51.2	80.2
Median	66.7	2.28	3.00	5.08	468	13.4
Min, Max	22.9, 137	0.16, 3.47	3.00, 6.00	3.18, 14.2	129, 806	7.44, 47.4
Chronic/flare-up PVO 20/10 mg						
N	10	10	10	9	9	9
Mean (SD)	73.6 (18.5)	1.89 (2.06)	3.10 (0.70)	4.82 (1.18)	474 (164)	22.0 (5.30)
CV%	25.1	109.2	22.6	24.5	34.7	24.1
Median	71.9	1.32	3.00	4.69	442	22.3
Min, Max	47.7, 116	0.48, 7.46	2.00, 4.83	3.57, 6.89	339, 867	11.5, 29.3
Combined Palovarotene 20/10 mg[1]						
N	18	18	18	16	17	17
Mean (SD)	70.9 (27.2)	2.00 (1.67)	3.22 (0.86)	5.34 (2.60)	467 (194)	21.4 (11.6)
CV%	38.4	83.5	26.7	48.7	41.6	54.3
Median	69.7	1.51	3.00	4.75	442	19.4
Min, Max	22.9, 137	0.16, 7.46	2.00, 6.00	3.18, 14.2	129, 867	7.44, 47.4

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Table 64

[1] The combined palovarotene 20/10 mg group includes any subject that was treated with palovarotene 20/10 mg, regardless of whether the subject received chronic treatment.

$AUC_{0-\tau}$=area under the concentration versus time curve over a dosing interval at steady state; CL/F=apparent systemic clearance; $C_{max,ss}$=maximum observed plasma concentration at steady state; $C_{min,ss}$=minimum observed plasma concentration at steady state; CV=coefficient of variation; max=maximum; min=minimum; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation, $T_{½}$=apparent terminal elimination half-life; T_{max}=time of maximum observed plasma concentration

曝露量［$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$］は 10 及び 20 mg で用量にほぼ比例して上昇した。CL/F は用量に依存せず、平均値（SD）は 14.0 (5.34)～23.7 (6.28) L/h であった。T_{max} の中央値（3 時間）及び $T_{1/2}$ の平均値（4.8～6.0 時間）は用量間（10 及び 20 mg）及び投与条件間（フレアアップ時投与又は連続投与／フレアアップ時投与）で同程度であった。サンプリング時点が少なく、各 PK 検体の採取間隔が長いことを考慮すると、健康成人を対象に実施した頻回サンプリング PK 試験と比較して、$C_{max,ss}$、T_{max} 及び $T_{1/2}$ を十分に把握できなかった可能性がある。また検体採取期間が 24 時間と限定されているため、$T_{1/2}$ は過小評価されているものと考えられる。全体として、フレアアップ時投与の PK パラメータは、フレアアップ時投与前に連続投与を行ったか否かに関わらず同様であった。

2.2.3.2.4　　Part C

20■年■月■日のデータカットオフ時点で、FOP 被験者 14 例の PK データが得られた。5 mg 連続投与及び 20/10 mg フレアアップ時投与期間中での定常状態のパロバロテンの PK パラメータの概要を表 2.7.2-35 に示した。被験者 2 例（5 mg 連続投与を受けた 1 例及び 10 mg 投与を受けた 1 例）については、体重で調整した用量を投与した。

表 2.7.2-35　　5、10 及び 20 mg 又は体重で調整した用量投与後のパロバロテンの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	CL/F (L/h)
Palovarotene 5 mg						
N	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	57.1 (23.1)	0.97 (0.37)	3.00 (0.25)	4.49 (1.34)	341 (111)	14.8 (4.6)
CV%	40.4	38.0	8.40	29.8	32.6	31.3
Median	52.9	0.82	3.00	4.17	339	13.7
Min	32.0	0.70	2.58	3.25	219	9.4
Max	102	1.70	3.33	7.20	530	22.9
Palovarotene 10 mg						
N	5	5	5	4	5	5
Mean (SD)	104 (52.0)	1.82 (0.78)	3.09 (0.17)	4.02 (0.63)	651 (258)	16.3 (8.9)
CV%	50.1	42.7	5.5	15.8	39.6	54.4
Median	82.2	1.86	3.02	4.04	656	12.5
Min	64.5	1.07	2.97	3.22	313	10.2
Max	194	3.02	3.38	4.76	979	31.9
Palovarotene 20 mg						
n	1	1	1	1	1	1
Mean	166	3.00	2.83	4.07	978	20.5

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Table 65
$AUC_{0-\tau}$=area under the concentration versus time curve over a dosing interval at steady state; CL/F=apparent systemic clearance; $C_{max,ss}$=maximum observed plasma concentration at steady state; $C_{min,ss}$=minimum observed plasma concentration at steady state; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation, $T_{½}$=apparent terminal elimination half-life; T_{max}=time of maximum observed plasma concentration.

曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$）は、5 及び 10 mg で用量にほぼ比例して増加した。20 mg 投与時の PK パラメータは被験者 1 例からしか得られなかったため、この用量での用量比例性は評価できなかった。

CL/F は用量に依存せず、5 及び 10 mg の用量で平均値（SD）は 14.8 (4.6)～16.3 (8.9) L/h であった。全ての被験者で、用量（5 及び 10 mg）に関わらず、T_{max} の中央値（3 時間）及び $T_{1/2}$ の平均値（4.02～4.49 時間）は同程度であった。サンプリング時点が少なく、各 PK 検体の採取間隔が長いことを考慮すると、健康成人を対象に実施した頻回サンプリング PK 試験と比較して、$C_{max,ss}$、T_{max} 及び $T_{1/2}$ を十分に把握できなかった可能性がある。また検体採取が 24 時間と限定されているため、$T_{1/2}$ は過小評価されているものと考えられる。

2.2.3.2.5　結論

Part B 及び Part C で 5 mg 連続投与から 20/10 mg フレアアップ時投与までの用量での PK パラメータ（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$）は、フレアアップ時投与前に連続投与を行ったか否かに関わらず同様の結果が得られた。CL/F の平均値（SD）は用量によらず 14.8 (4.6)～21.4 (11.6) L/h であり、一定の値を示した。これらの結果から 5～20 mg での PK の用量比例性が確認された。

2.2.3.3　PVO-1A-301 試験：有効性及び安全性を評価する第 3 相試験

2.2.3.3.1　方法

PVO-1A-301 試験（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301）は、日本人を含む FOP 被験者（成人及び小児）を対象とした第 3 相、多施設共同、非盲検試験であり、パロバロテンの有効性及び安全性を評価した。被験者に最長 24 ヵ月間パロバロテン 5 mg 又は体重で調整した用量を反復投与（連続投与）するとともに、フレアアップ又はフレアアップに至る可能性がある高リスクの外傷性イベントが発現した場合は、用量漸増して 20 mg 又は体重で調整した用量を 4 週間反復投与した後、10 mg 又は体重で調整した用量を 8 週間反復投与した（20/10 mg フレアアップ時投与）。フレアアップが 12 週間後に消失しない場合は、このフレアアップ時投与を延長した。パロバロテンの体重で調整した用量を表 2.7.2-36 に示す。

表 2.7.2-36　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]
<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	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 PVO-1A-301 Table 1
[1] In the event of dose de-escalation from 20 mg, 10 mg, or 5 mg equivalents, respectively.

本試験では、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。血液検体を採取する際は、投与前並びに投与 3、6、10 及び 24 時間後に採取した。血漿中パロバロテン濃度は、バリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いて測定した。LLOQ は 0.005 ng/mL であった。

2.2.3.3.2　試験結果

20■ 年 ■ 月 ■ 日のデータカットオフ時点で、FOP 被験者 70 例の PK データが得られた。連続投与（5 mg）及びフレアアップ時投与（20/10 mg）期間中について、定常状態におけるパロバロテンの血漿中 PK パラメータの概要を表 2.7.2-37 に示した。

表 2.7.2-37　　5、10 及び 20 mg 投与時のパロバロテンの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	CL/F (L/h)
Palovarotene chronic 5 mg						
N[1]	70[2]	70[2]	70[2]	55[2]	64[2]	64[2]
Mean (SD)	40.6 (16.2)	1.03 (0.71)	NC	4.87 (1.42)	264 (98.4)	17.8 (8.64)
CV%	40.0	68.9	NC	29.1	37.3	48.6
Median	39.0	0.80	3.00	4.53	262	15.6
Min, Max	9.51, 102	0.28, 4.06	2.67, 6.07	3.41, 12.2	91.7, 565	6.71, 54.5
Palovarotene flare-up 10 mg						
N[3]	48[2]	48[2]	48[2]	35[4]	41[4]	41[4]
Mean (SD)	78.4 (33.3)	1.86 (1.59)	NC	4.25 (0.73)	540 (226)	17.0 (7.80)
CV%	42.5	85.4	NC	17.2	41.9	46.0
Median	73.7	1.41	3.00	4.15	459	15.3
Min, Max	28.7, 214	0.37, 8.67	2.75, 10.0	2.90, 5.87	204, 1110	6.47, 49.0
Palovarotene flare-up 20 mg						
N[5]	53[4]	53[4]	53[4]	43[4]	47[4]	47[4]
Mean (SD)	165 (72.7)	3.11 (2.47)	NC	4.42 (1.20)	1060 (449)	16.5 (7.43)
CV%	44.0	79.5	NC	27.1	42.3	44.9
Median	151	2.37	3.00	3.98	992	15.0
Min, Max	45.1, 400	0.00, 14.8	2.83, 10.0	3.17, 9.78	370, 2720	7.26, 47.2

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Table 60
1 29 subjects received weight-based dosing
2 4 Japanese subjects
3 22 subjects received weight-based dosing
4 2 Japanese subjects
5 29 subjects received weight-based dosing
$AUC_{0-\tau}$=area under the concentration versus time curve over a dosing interval at steady state; CL/F=apparent systemic clearance; $C_{max,ss}$=maximum observed plasma concentration at steady state; $C_{min,ss}$=minimum observed plasma concentration at steady state; CV=coefficient of variation; max=maximum; min=minimum; NC=not calculated; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation, $T_{½}$=apparent terminal elimination half-life; T_{max}=time of maximum observed plasma concentration

連続投与（5 mg）及びフレアアップ時投与［高用量（20 mg）及び低用量（10 mg）］後の PK パラメータについて、正式な統計解析は行ってはいないが、パロバロテンの曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$）の平均値には 5～20 mg の範囲で用量比例性が認められた。定常状態でのトラフ濃度（$C_{min,ss}$）の平均値は、検討した用量の範囲で 1.03～3.11 ng/mL であった。全ての用量で、$T_{1/2}$ の平均値は約 4～5 時間であり、T_{max} の中央値は 3 時間であった。サンプリング時点が少なく、各 PK 検体の採取間隔が長いこと及び検体採取が 24 時間と限定されていることから、$T_{1/2}$ は過小評価されているものと考えられる。検討した用量全体で、パロバロテンの CL/F の平均値は 16.5～17.8 L/h で、用量依存性はみられなかった。

2.2.3.3.3　　結論

PVO-1A-301 試験でのパロバロテンの PK は、FOP 被験者及び健康成人を対象とした過去の試験結果と概ね同様であった。

2.2.4　MO 被験者

2.2.4.1　PVO-2A-201 試験：有効性及び安全性を評価する第 2 相試験

2.2.4.1.1　方法

PVO-2A-201 試験（Module 5.3.5.4. Report PVO-2A-201）は、MO の小児被験者を対象とした第 2 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、最長 2 年間の 2 種類のパロバロテンの用法における有効性及び安全性を評価した。2 種類の治療群（2.5 及び 5.0 mg 又は体重で調整した用量のパロバロテンを 1 日 1 回反復経口投与）又はプラセボ群（プラセボを 1 日 1 回反復経口投与）のいずれかに、被験者を 1：1：1 の比率で無作為に割り付けた。パロバロテンの体重で調整した用量を表 2.7.2-38 に示す。

表 2.7.2-38　パロバロテンの体重で調整した用量

Weight Range Category	5.0-mg Equivalent	2.5-mg Equivalent
10 to <20 kg	2.5 mg	1.0 mg
20 to <40 kg	3.0 mg	1.5 mg
40 to <60 kg	4.0 mg	2.0 mg
≥60 kg	5.0 mg	2.5 mg

Source: Module 5.3.5.4 Report PVO-2A-201 Table 1

本試験は、20■ 年 ■ 月から部分的クリニカルホールドが実施されたことにより、被験者が投与を中断する期間が長くなったため、早期に終了した。

本試験では、PK 解析用の血液検体を投与前並びに投与 3、6、10 及び 24 時間後に採取した。血漿中パロバロテン濃度は、バリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いて測定した。LLOQ は 0.005 ng/mL であった。

2.2.4.1.2　試験結果

20■ 年 ■ 月 ■ 日のデータカットオフにおいて、MO の被験者 103 例の PK データが得られた。定常状態での血漿中のパロバロテンの PK パラメータを表 2.7.2-39 に示した。

表 2.7.2-39　2.5 及び 5.0 mg 又は体重で調整した用量投与後のパロバロテン PK パラメータ（PK 評価集団）

	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	CL/F (L/h)
Palovarotene 2.5 mg (n=50[1])						
n	49	49	49	43	47	47
Geometric Mean	18.0	0.314	NC	4.63	112	13.2
Geometric CV%	50.2	86.1	NC	15.4	29.1	33.6
Median	19.8	0.377	3.00	4.52	110	12.7

	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	CL/F (L/h)
Min, Max	2.95, 34.1	0.0171, 1.22	2.47, 10.0	3.67, 6.46	53.9, 198	5.04, 28.4
Palovarotene 5.0 mg (n=53[2])						
n	52	53	52	35	46	46
Geometric Mean	34.9	0.674	NC	4.62	241	12.4
Geometric CV%	63.3	83.3	NC	20.6	42.7	44.6
Median	38.0	0.646	3.01	4.45	251	12.2
Min, Max	2.02, 79.3	0.166, 7.11	2.42, 24.3	3.23, 7.36	85.1, 536	5.05, 35.3

Source: Module 5.3.5.4 Report PVO-2A-201 Table 24
[1] 50 subjects received weight-based dosing.
[2] 52 subjects received weight-based dosing.
$AUC_{0-\tau}$=area under the concentration versus time curve over a dosing interval at steady state; CL/F=apparent systemic clearance; $C_{max,ss}$=maximum observed plasma concentration at steady state; $C_{min,ss}$=minimum observed plasma concentration at steady state; CV=coefficient of variation; max=maximum; min-minimum; NC=not calculated; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation, $T_{½}$=apparent terminal elimination half-life; T_{max}=time of maximum observed plasma concentration

パロバロテン 2.5 又は 5 mg（又は体重で調整した用量）の 1 日 1 回反復投与時の PK パラメータ（$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$）の幾何平均値は用量に比例して上昇した。T_{max} の中央値は 3 時間であった。$T_{1/2}$ は両用量群で同程度であり、2.5 mg 群で 4.63 時間、5.0 mg 群で 4.62 時間であった。サンプリング時点が少なく、各 PK 検体の採取間隔が長いこと及び検体採取が 24 時間と限定されていることから、$T_{1/2}$ は過小評価されているものと考えられる。CL/F の幾何平均値は両用量群で同様であり、2.5 mg 群で 13.2 L/h、5.0 mg 群で 12.4 L/h であった。

2.2.4.1.3　結論

PVO-2A-201 試験の MO 被験者でのパロバロテンの PK は、FOP 被験者及び健康成人を対象とした試験結果と概ね同様であった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　パロバロテンの PK

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、パロバロテンを経口投与後の PK を十分に把握することができた。健康成人を対象とした初期の単回用量漸増試験（Module 5.3.3.4 Report 1005298）及び反復投与用量漸増試験（Module 5.3.3.1 Report 1006914）を除いて、Roche が実施した COPD の被験者を対象とした第 1 相及び第 2 相試験（NP17124 試験及び NP18332 試験）では、0.2～5 mg を投与した。開発初期に実施した RB16327 試験及び RB16328 試験では、パロバロテンに対する感度が低い LC-MS/MS 法を用いて測定を行った（LLOQ は 0.02 又は 0.2 ng/mL）。その後 Roche が実施した試験では、より感度が高い LC-MS/MS 法を用いて測定を行った（LLOQ は 0.01 ng/mL）。1 mg 未満の用量では 24 時間以降での血漿中濃度がほとんど BLQ であったため、感度が低い LC-MS/MS 法（LLOQ は 0.02 又は 0.2 ng/mL）では信頼性のある $T_{1/2}$ は得られなかった。したがって、Roche が開発初期に実施した試験から得られた最も信頼性のあるパロバロテンの PK データは、パロバロテンを 1 mg 以上投与した単回投与試験、反復投与試験、薬物相互作用試験及び COPD 被験者を対象とした試験から得られた PK データであった。

市販予定製剤の PK をより把握するため、Clementia は FOP プログラムで用いた用量（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。血漿中パロバロテン濃度は 0.005～2 ng/mL の濃度範囲でバリデーションを実施した LC-MS/MS 法で測定した。（Module 2.7.1）。

FOP 被験者を対象とした試験では、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 投与終了時に 1 回）、PK 解析用の血液検体を採取した。血液検体は、投与前並びに投与 3、6、10 及び 24 時間後に採取した。また、MO 被験者を対象とした第 2 相試験でも、PK 解析用の血液検体を投与前並びに投与 3、6、10 及び 24 時間後に採取した。パロバロテンの血漿中濃度推移を説明するため、健康成人並びに COPD、FOP 及び MO 被験者のデータを用いた PPK 解析を実施した。

3.1.1　単回投与

パロバロテンを 0.1～50 mg で単回投与後の PK パラメータを表 2.7.2-40 に示した。

表 2.7.2-40　　各単回投与試験のパロバロテンの PK パラメータの平均値（SD）

Study	Dose (mg)	Population	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)
RB16327 SAD, fed/fasted	0.1	Healthy, fed, nonsmokers	0.99 (0.22)	2.95 (1.07)	4.00 (0.80)	1.67 (0.58)	2.1 (0.3)	25.6 (4.8)	75.7 (13.6)
	0.5	Healthy, fed, nonsmokers	3.46 (0.72)	15.5 (4.4)	17.3 (4.98)	3.01 (1.00)	4.1 (0.6)	30.5 (8.6)	177 (25.6)
	5	Healthy, fed, nonsmokers	30.1 (8.21)	215 (31)	222 (29.0)	4.17 (0.98)	14.0 (7.8)	22.9 (3.3)	472 (278)
	25	Healthy, fed, nonsmokers	176 (32.6)	1121 (325)	1135 (328)	3.67 (0.52)	9.3 (4.7)	23.5 (6.3)	321 (191)
	50	Healthy, fed, nonsmokers	309 (127)	1784 (651)	1802 (652)	3.50 (0.55)	13.5 (8.9)	28.8 (19.0)	617 (726)
	5	Healthy, fasted, nonsmokers	18.6 (5.42)	157 (60)	168 (63)	3.08 (0.92)	21.3 (7.2)	35.9 (21.0)	1028 (476)
	5	Healthy, fed, smokers	39.7 (9.83)	268 (74)	271 (75)	3.00 (0.89)	7.3 (2.5)	44.4 (59.6)	348 (319)
NP17726 Age/sex	1	Healthy young males	9.78 (1.91)	47.3 (8.86)	47.6 (8.87)	2.92 (1.17)	11.9 (2.70)	21.7 (4.11)	377 (146)
	1	Healthy elderly males	9.78 (2.48)	50.9 (9.02)	51.1 (9.03)	3.59 (1.45)	10.0 (2.57)	20.3 (4.42)	287 (82.0)
	1	Healthy elderly females	13.1 (2.95)	60.8 (10.7)	61.1 (10.7)	2.91 (1.56)	9.26 (1.93)	17.0 (3.64)	221 (39)
PVO-1A-101 Bridging	5	Healthy Japanese	41.2 (17.4)	222 (62.5)	223 (63.5)	4.1 (1.1)	10.9 (3.3)	24. 2 (7.1)	366 (107)
	5	Healthy non-Asian	41.9 (14.1)	259 (101)	260 (101)	4.0 (1.4)	11.4 (1.7)	22.7 (10.4)	379 (203)
	10	Healthy Japanese	77.2 (21.9)	440 (103)	442 (103)	4.5 (1.7)	9.7 (4.6)	24.1 (7.1)	324 (123)
	10	Healthy Japanese	81.0 (23.5)	483 (190)	485 (189)	4.0 (1.4)	13.0 (6.3)	24.0 (10.4)	496 (481)
PVO-1A-103 Thorough QT	20	Healthy	145 (60.2)	943 (302)	969 (306)	4.1 (1.1, 12.1)[1]	3.7 (0.8)	NC	NC
	50	Healthy	328 (92.2)	2320 (665)	2370 (662)	4.1 (2.1, 10.1)[1]	3.3 (0.6)	NC	NC
PVO-1A-102 Fed/fasted intact sprinkle	20	Healthy, fasted, intact capsule	133 (54.3)	794 (232)	806 (263)	2 (1.5, 4)[1]	15.0 (8.15)	28.1 (11.3)	586 (354)
	20	Healthy, fed, intact capsule	154 (59.7)	1105 (278)	1101 (306)	4 (2, 8)[1]	8.51 (2.81)	19.9 (6.80)	237 (90.2)
	20	Healthy, fed, sprinkle	141 (46.4)	1096 (309)	1114 (323)	4 (1, 10)[1]	7.78 (1.81)	19.9 (7.38)	222 (93.8)

Source: Module 5.3.3.4 Report 1005298 Table 5; Module 5.3.3.3 Report 1016632 Table 4 and Table 10; Module 5.3.3.3 Report PVO-1A-101 Table 6; Module 5.3.4.1 Report PVO-1A-103 Table 14.2.2.1 and Table 14.2.2.2; Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Table 14.2.2.2.1

[1] Median (minimum, maximum)

Study	Dose (mg)	Population	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)

AUC_{0-t}=area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last concentration above the limit of quantification; $AUC_{0-\infty}$=area under the concentration versus time curve extrapolated to infinity; CL/F=apparent total body clearance; $C_{max,ss}$=maximum observed concentration at steady state; COPD=chronic obstructive pulmonary disease; DDI=drug-drug interaction; MAD=multiple ascending dose; NC=not calculated; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation; $T_{½}$=apparent terminal elimination half-life; T_{max}=time of maximum observed concentration

健康成人を対象とした試験では、食事の影響を評価した試験を除き、標準的な朝食後にパロバロテンを単回経口投与した。健康成人では、パロバロテンは中程度の速度（T_{max} が約 4 時間）で吸収された後、二相性の消失を示し、$T_{1/2}$ の平均値は約 8 時間であった（Module 5.3.3.1 Report 1016529）。低用量（0.1 及び 0.5 mg）での $T_{1/2}$ は高用量と比べて短いが、これは低用量では消失相を正確に捉えることができなかったためと考えられる（Module 5.3.3.4 Report 1005298）。その後実施した臨床試験では、5～20 mg の用量で同様の $T_{1/2}$ の値であった（食後投与での $T_{1/2}$ の平均値は 7.3～14 時間）。

単回用量漸増試験で食後投与した場合のパロバロテンの PK は 0.1～50 mg で用量比例性を示した（Module 5.3.3.4 Report 1005298）。パロバロテン 5 及び 10 mg 投与後の日本人及び非アジア人で用量と曝露量の比例関係が確認された（Module 5.3.3.3 Report PVO-1A-101）。パロバロテン 20 及び 50 mg で用量と曝露量の比例関係が確認された（Module 5.3.4.1 Report PVO-1A-103）。単回用量漸増試験（Module 5.3.3.4 Report 1005298）では、喫煙により $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} のいずれも上昇したが、この影響は反復投与用量漸増試験（Module 5.3.3.1 Report 1006914）では確認されなかった。健康成人に食後単回投与した結果では AUC 及び C_{max} の変動係数は概ね 30%～40%であった。

3.1.2　反復投与

パロバロテンを 0.02～20 mg で反復投与後の PK パラメータを表 2.7.2-41 に示した。

表 2.7.2-41　　各反復投与試験の定常状態でのパロバロテンの 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)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
RB16328 MAD	0.02	Healthy, smoker	0.11 (0.04)	–	0.68 (0.22)	4.0 (2.5)	3.7 (1.4)	27.4 (7.4)
	0.2	Healthy, smoker	1.5 (0.5)	–	6.4 (2.0)	3.8 (1.8)	2.8 (1.2)	27.1 (4.4)
	0.4	Healthy, non-smoker	2.8 (0.4)	–	14.1 (4.9)	5.9 (2.5)	3.2 (0.9)	31.2 (11.4)
	1	Healthy, non-smoker	7.1 (1.8)	–	46.3 (11.9)	5.2 (1.8)	7.0 (2.7)	21.0 (5.7)
	5	Healthy, non-smoker	27.8 (11.1)	–	212 (84.9)	7.3 (5.5)	11.1 (3.6)	25.2 (18.0)
	10	Healthy, non-smoker	52.2 (12.7)	–	385 (73.3)	4.3 (2.4)	21.2 (19.3)	22.3 (6.3)
NP17040 DDI Rifampicin	1	Healthy	8.3 (2.6)	0.2 (0.1)	41.2 (12.1)	3.8 (1.0)	5.6 (0.7)	24.6 (5.0)
NP17041B DDI Ketoconazole	1	Healthy	10.5 (3.0)	0.3 (0.2)	52.7 (15.5)	2.5 (1.3)	6.0 (0.7)	19.7 (6.2)
NP17055 DDI Midazolam	1	Healthy	9.0 (3.1)	–	46.3 (13.6)	–	–	–
NP21025 DDI Prednisone	5	Healthy	43.7 (17.3)	2.1 (1.0)	304 (114)	3.7 (1.0)	–	18.8 (7.6)
PVO-1A-102 DDI Midazolam	20	Healthy	140 (53.0)	3.5 (2.1)	942 (361)	4.6 (0.7)	8.7 (2.4)	23.4 (6.7)
PVO-1A-104 Plasma and seminal fluid	20	Healthy	120 (30.4)[1]	–	876 (36.0)[1]	4.0 (1, 8)[2]	11.0 (2.2)	22.8 (36.0)[1]
NP17124 MAD	0.2	COPD	1.80 (1.1)	0.06 (0.04)	10.3 (3.23)	4.0 (2.3)	–	21.3 (7.5)
	0.5		4.84 (2.6)	0.2 (0.13)	29.0 (12.4)	4.1 (2.1)	–	20.4 (8.4)
	1		10.3 (3.6)	0.4 (0.3)	57.7 (12.6)	4.0 (2.4)	–	18.2 (4.4)
NB18332 MAD	2.5	COPD	27.9 (12.3)	1.7 (1.3)	200 (76)	3.5 (1.6)	–	14.6 (6.3)
	5		47.3 (30.9)	2.7 (2.0)	366 (267)	4.5 (2.0)	–	18.3 (10.2)
PVO-1A-201	2.5	FOP	19.0 (9.24)	0.614 (0.290)	143 (84.8)	3.9 (1.5)	4.5 (0.5)	19.5 (10.7)
	5 (5/2.5)		35.6 (19.9)	1.74 (0.96)	350 (182)	3.3 (1.5)	4.9 (1.2)	12.8 (4.1)

Study	Dose (mg)	Population	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
	5 (10/5)		45.5 (17.1)	3.88 (7.04)	311 (129)	3.2 (0.7)	4.4 (0.7)	17.7 (7.4)
	10		95.6 (30.3)	3.13 (2.36)	686 (247)	3.6 (1.3)	4.6 (1.1)	15.6 (7.0)
PVO-1A-202B	10	FOP	70.9 (27.2)	2.00 (1.67)	467 (194)	3.22 (0.86)	5.3 (2.6)	21.4 (11.6)
	20		153 (54.6)	3.19 (1.68)	1008 (325)	3.24 (0.96)	5.1 (1.8)	19.9 (7.53)
PVO-1A-202C	5	FOP	57.1 (23.1)	0.97 (0.37)	341 (111)	3.00 (0.25)	4.5 (1.3)	14.8 (4.6)
	10		104 (52.0)	1.82 (0.78)	651 (258)	3.09 (0.17)	4.0 (0.63)	16.3 (8.9)
	20[3]		166	3.00	978	2.83	4.1	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]	4.9 (1.4)	17.8 (8.64)
	10		78.4 (33.3)	1.86 (1.59)	540 (226)	3.00 (2.75, 10.0)[2]	4.3 (0.7)	17.0 (7.80)
	20		165 (72.7)	3.11 (2.47)	1060 (449)	3.00 (2.83, 10.0)[2]	4.4 (1.2)	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]	4.6 (15.4)[1]	13.2 (33.6)[1]
	5.0		34.9 (63.3)[1]	0.67 (83.3)[1]	241 (42.7)[1]	3.01 (2.42, 24.3)[2]	4.6 (20.6)[1]	12.4 (44.6)[1]

Source: Module 5.3.3.1 Report 1006914 Table 5; Module 5.3.3.4 Report 1010704 Table 5; Module 5.3.3.4 Report 1010705 Table 5; Module 5.3.3.4 Report 1015528 Table 8; Module 5.3.3.4 Report 1026186 Table 6; Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Table 14.2.2.2.2.2; Module 5.3.5.4 Report 1017812 Table 10; Module 5.3.5.4 Report 1017947 Table 9; Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 24; Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Table 63, Table 64, 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; $C_{min,ss}$=minimum observed concentration at steady state; COPD=chronic obstructive pulmonary disease; CV%=percent coefficient of variation; DDI=drug-drug interaction; FOP= fibrodysplasia ossificans progressive; GeoMean=geometric mean; MAD=multiple ascending dose; MO= multiple osteochondromas; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; $T_{½}$=apparent terminal elimination half-life; T_{max}=time of maximum observed concentration

用量比例性について次に示す。$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ は、0.02～10 mg で用量比例性が示された（Module 5.3.3.1 Report 1006914）。また健康成人を対象とした全ての反復投与試験で、$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ は概ね用量に比例して増加し、CL/F の平均値（範囲 18.8～31.2 L/h）は同様であった。

蓄積性について次に示す。パロバロテンの C_{trough} に基づき、Day 3 までに定常状態に達したことが確認された（Module 5.3.3.1 Report 1006914 Figure 4）。C_{trough} の平均値は、1 mg 投与で 0.3 ng/mL、5 mg 投与で 1.6 ng/mL 及び 10 mg 投与で 2.8 ng/mL であった（Module 5.3.3.1 Report 1006914 Appendix 2 Table 35、Table 36 及び Table 37）。20 mg 投与での C_{trough} の平均値は、3.5 ng/mL であった（Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102）。パロバロテンの 1 日 1 回 15 日間反復経口投与後の Rc（1.04）（Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102）及び 28 日間反復投与後の Rc（1.04～1.16）（Module 5.3.3.1 Report 1006914）より、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} 及び $T_{1/2}$ について次に示す。T_{max} の平均値は 3～7 時間であった。反復投与用量漸増試験では、用量が高くなると $T_{1/2}$ の平均値も長くなり、ばらつきが大きくなる傾向が認められた（Module 5.3.3.1 Report 1006914）。薬物相互作用試験の $T_{1/2}$ は 6～9 時間で一貫して示された。

COPD、FOP 及び MO 被験者でのパロバロテンの PK は、概ね健康成人と同様であった。FOP 被験者での $T_{1/2}$ の平均値（4.0～5.3 時間）は健康成人よりも短かったが、これは第 2 相及び第 3 相試験でサンプリング時点が少なく、血液検体の採取間隔が長かったこと及び最終採取時点が 24 時間であったことから、消失相を正確に捉えることができなかったためだと考えられる。FOP 被験者を対象とした試験では 2.5～20 mg で用量比例性が示され、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）と同様であった。

3.2　パロバロテン代謝物の薬物動態

パロバロテンは、複数の CYP 分子種（CYP3A4、CYP2C8 及び CYP2C19）により代謝されるが、主に CYP3A4 によって代謝される。パロバロテン投与後の血漿中には M2、M3、M4a 及び M4b の 4 種類の酸化代謝物が検出された。M1 も検出されたが、微量であった。開発初期の単回及び反復投与用量漸増試験（Module 5.3.3.4 Report 1005298 及び Module 5.3.3.1 Report 1006914）では、バリデーション済みの測定法がなかったため、信頼性のある代謝物の PK データを得ることはできず、パロバロテンに対する代謝物のピーク面積比から代謝物濃度を算出した。その後、代謝物を含む全ての分析対象物質について、感度が高く、バリデーション済みの LC-MS/MS 法が開発され、Roche が実施した以降の全ての試験で使用された（LLOQ は 0.01 ng/mL）。パロバロテン（1 mg 以上の用量）の反復投与時に測定可能であった 4 種類の主要代謝物（M2、M3、M4a 及び M4b）の PK パラメータを表 2.7.2-42 に示す。

表 2.7.2-42　　各反復投与試験の定常状態でのパロバロテン及び代謝物の PK パラメータ

Analyte	Parameter	NP17055 (1 mg)	NP17040 (1 mg)	NP17041B (1 mg)	NP21025 (5 mg)
Palovarotene	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	8.97 (3.05)	8.32 (2.55)	10.5 (2.96)	43.7 (17.3)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	46.3 (13.6)	41.2 (12.1)	52.7 (15.5)	304 (114)
M2	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	1.79 (0.76)	2.11 (0.87)	2.32 (1.01)	8.69 (3.43)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	10.4 (4.88)	12.5 (3.57)	14.1 (6.15)	63.2 (30.9)
	$AUC_{0-\tau}$ ratio	0.23 (0.13)	0.31 (0.09)	0.27 (0.09)	0.21[1]
M3	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	3.63 (2.03)	4.60 (2.48)	4.51 (1.67)	22.1 (8.54)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	21.9 (11.39)	26.7 (8.86)	30.2 (13.7)	183 (77)
	$AUC_{0-\tau}$ ratio	0.49 (0.29)	0.68 (0.26)	0.56 (0.26)	0.60[1]
M4a	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	0.776 (0.40)	1.15 (0.46)	1.03 (0.49)	4.85 (2.2)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	9.35 (5.40)	12.2 (6.02)	13.2 (8.82)	52.8 (33.5)
	$AUC_{0-\tau}$ ratio	0.22 (0.16)	0.30 (0.12)	0.23 (0.11)	0.17[1]
M4b	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	1.10 (0.64)	1.54 (0.58)	1.39 (0.55)	9.2 (3.9)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	15.1 (10.4)	19.0 (8.06)	20.3 (11.8)	114 (62)
	$AUC_{0-\tau}$ ratio	0.36 (0.33)	0.47 (0.18)	0.37 (0.24)	0.38[1]

Source: Module 5.3.3.4 Report 1015528 Table 8; Module 5.3.3.4 Report 1010704 Table 5, Table 7, Table 8, Table 9, and Table 10; Module 5.3.3.4 Report 1010705 Table 5, Table 7, Table 8, Table 9, and Table 10; Module 5.3.3.4 Report 1026186 Table 6 and Table 7

[1] Calculated from mean value

$AUC_{0-\tau}$=ratio metabolite/parent; $AUC_{0-\tau}$,=area under the plasma concentration versus time curve over a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$=maximum observed concentration at steady state; M2=6-hydroxy metabolite; M3=7-hydroxy metabolite; M4a=6-oxo metabolite; M4b=7-oxo metabolite; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation

これらの反復投与試験で、パロバロテンの代謝物の PK を十分に評価することができた。主要代謝物である M2、M3、M4a 及び M4b は Day 4 までに定常状態に達した（2.2.1.3 項）が、血漿中濃度に大きなばらつきが認められた。各代謝物の $AUC_{0-\tau}$ の比（代謝物／パロバロテン）は、全試験で一貫しており、パロバロテン 1 及び 5 mg で用量と代謝物の曝露で比例関係が示された。AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\tau}$ の比（代謝物／パロバロテン）が高かったのは、M3 であり、パロバロテンの 50%～70%であった。*In vitro* 転写活性試験の結果から M3 はパロバロテンの 1.7%の活性を持つことが確認されている。次いで M4b（4.2%の活性）、M2（1.2%の活性）及び M4a（14%の活性）となった（Module 2.6.2）。FOP 被験者ではパロバロテンの代謝に影響する肝機能障害の報告がないこと、また、代謝プロファイルが全試験で一貫しており主要代謝物の活性がパロバロテンよりも十分に低いことを考慮し、第 2 相及び第 3 相試験では血漿中パロバロテン濃度のみ測定した。

3.3　吸収、分布、代謝及び排泄

3.3.1　　非臨床試験での吸収、分布、代謝及び排泄

複数の動物種でのパロバロテンの PK 特性を明らかにするため、包括的な *in vitro* 及び *in vivo* の吸収、分布、代謝及び排泄試験を実施した（Module 2.6.4）。［^{14}C］–パロバロテンを用いたラット組織内分布試験の結果、パロバロテンは広範な組織に分布し、消化管に関連する組織及び副

腎で高い放射能が検出された。[^{14}C]–パロバロテンをラット及びイヌに単回経口投与したところ、放射能の大部分は胆汁を介して糞中に排泄された。投与放射能のほとんどは投与後 24 時間以内に回収され、投与後 7 日間以内に投与放射能の約 100%が回収された。*In vitro* 代謝試験の結果、パロバロテンは複数の CYP 酵素により広範に代謝されるが、代謝に関与する主な分子種は CYP3A4 であった。すなわち、パロバロテンの代謝には CYP3A4、CYP2C8 及び CYP2C19 が関与しているが、そのうちミカエリス定数（K_m）が比較的高い 59 µmol/L である CYP3A4 が主要な分子種であると考えられた。*In vitro* 試験でヒト特有の代謝物は検出されなかった。代謝プロファイルは、動物種（マウス、ラット、イヌ、サル及び及びヒト）間で質的には同様であるが、量的には異なっていた。主要代謝物は M2、M3、M4a 及び M4b であり、M1 は微量の代謝物であった。また、凍結肝細胞とのインキュベーション後に、パロバロテンのグルクロン酸抱合体（M5）が検出された。

3.3.2　吸収

パロバロテンを健康成人に食後単回経口投与（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（T_{max} が約 4 時間）で吸収された後、二相性の消失を示し、$T_{1/2}$ の平均値は 7.3～14 時間であった（表 2.7.2-40）。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（3.8 項）。

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（Module 2.7.1 Section 2.2）。また、PVO-1A-102 試験の結果から、パロバロテンのカプセル剤をそのまま投与又はカプセル剤の中身を食物にまぶして投与したときの PK に有意な差は認められなかった（Module 2.7.1 Section 2.2）。PPK 解析により、パロバロテンの PK に対する食事の影響が確認された（3.8 項）。すなわち、パロバロテンの絶食後投与は、食後投与と比較して平均通過時間（MTT）は 64%短く、相対的バイオアベイラビリティ（BA）は 23%低かった。また、$AUC_{0\text{-}\tau}$ 及び $C_{max,ss}$ は、標準的な成人の場合、絶食後投与では食後投与と比較してそれぞれ 27%及び 24%低かった。すなわち、食後投与では絶食後投与と比較してそれぞれ 37%及び 32%高かった。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、食後投与の妥当性が示唆された。

3.3.3　分布

In vitro 試験の結果、パロバロテンのヒト血漿中タンパク結合率は高かった（97.9%～99.6%）（Module 4.2.2.3 Report 1008422）。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（Module 4.2.2.3 Report 1008425）。パロバロテン 20 mg を単回投与時の Vd/F は、237 L（変動係数：38.0%）であった（Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102 Table 14.2.2.2.1）。中心コンパートメントのみかけの分布容積（Vc/F）及び末梢コンパートメントのみかけの分布容積（Vp/F）は、それぞれ 36.2 及び 77.3 L と推定された（3.8.2 項）。

臨床最高用量 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。3 時間以降の時点では未検出）、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（Module 5.3.3.1 Report PVO-1A-104 Sections 11.4.8、13.1 及び Module 2.6.6 Section 6.2.3）。

3.3.4　代謝及び排泄

In vitro 代謝試験でパロバロテンは、主に CYP3A4 で代謝され、CYP2C8 及び CYP2C19 でもわずかに代謝された（Module 2.6.4 Section 5.2）。

臨床薬理試験では、パロバロテンの代謝物として、M1、M2、M3、M4a 及び M4b の 5 種類が血漿中に検出されたが、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（3.2 項）。また、凍結肝細胞とのインキュベーション後に、M5 が検出されたが、*in vitro* 試験で検討したいずれのウリジン 5'-ジホスホ-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）の感受性の高い基質ではないことが示された（Module 2.6.4 Section 5.3 及び Section 9）。

［^{14}C］−パロバロテンを単回経口投与後、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 及び M4b）で血漿中総放射能の 41%を占めていた。*In vitro* の RARγ 転写活性試験における M3 及び M4b の薬理活性は、それぞれパロバロテンの活性の 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（Module 5.3.3.1 Report 1016529 Sections 3.3 及び 3.4.3）。

3.3.5　消失

パロバロテンを単回及び反復投与時の $T_{1/2}$ は約 7～14 時間であった（3.1.1 項及び 3.1.2 項）。CL/F の推定値は 19.9 L/h であり（3.8.2 項）、肝血流量の約 20%に相当し、パロバロテンの肝抽出率は低いと考えられた。

3.4　薬物相互作用

ヒト CYP 発現系及びプローブ基質を用いてパロバロテンの CYP 阻害能及び誘導能を評価した。ただし、CYP2B6 に対する直接阻害は、ヒト肝ミクロソーム及び典型的な CYP2B6 基質を用いて評価した（Module 2.6.4 Section 7.1）。*In vitro* 試験でパロバロテンによる CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する明らかな阻害はみられなかった。CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2Cl9 及び CYP2D6 に対するパロバロテンの 50%阻害濃度（IC_{50}）値は、それぞれ 100 µmol/L 超、55.9、4.7、8.1、7.9 µmol/L 及び 100 µmol/L 超であった。CYP3A4 については、パロバロテン及び代謝物 M1～M4 の 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。*In vitro* 試験でパロバロテンによる UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7 に対する明らかな阻害はみられなかった。UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7 に対するパロバ

ロテンの IC_{50} 値は、それぞれ 3.90、21.3、1.98、21.8、4.76 及び 20.1 µmol/L であった。したがって、パロバロテンは検討した UGT に対して臨床的に意味のある阻害を示さないと判断した。

パロバロテンの臨床最高用量は、1 日 1 回 20 mg であり、骨格が未成熟な小児には体重で調整した用量を投与する。この用量で予想される C_{max} は 138～202 ng/mL（0.333～0.487 µmol/L）であり（Module 5.3.3.5 Report PVO-PopPK-002 Addendum version 2）、非結合型分率の 0.02 を考慮した最高非結合型血漿中濃度は 0.010 µmol/L である。

パロバロテンは、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 に対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（Module 2.6.4 Section 7.3）。その後、健康成人を対象とした PVO-1A-102 試験（Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102）で、パロバロテンは CYP3A4 を誘導しないことが示された（2.2.1.5 項）。*In vitro* 誘導試験より、パロバロテンが CYP2B6 を誘導する可能性も示唆されたが、パロバロテンの *In vitro* 誘導作用では 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、臨床的に意味はないと考えられた。したがって、CYP2B6 についての臨床薬物相互作用試験は実施しなかった。

In vitro 試験で、パロバロテンは UGT に対して安定であり（$T_{1/2}$ は 142 分以上）、検討したいずれの UGT 分子種の感受性の高い基質ではないと考えられた（Module 2.6.4 Section 5.3 及び Section 9）。したがってパロバロテンが UGT の強い阻害薬による薬物相互作用を受けるリスクは低いと判断した。

パロバロテンは、排出トランスポーターである P-糖蛋白質（P-gp）、breast cancer resistance protein（BCRP）、取り込みトランスポーターである organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1、1B3 及び organic cation transporter（OCT）1 の基質ではなかった（Module 2.6.4 Section 7.4）。パロバロテンは主に肝代謝により消失するため、腎臓のトランスポーター［organic anion transporter（OAT）1、OAT3、OCT2、multidrug and toxin extrusion（MATE）1 及び MATE 2-K］との薬物相互作用を検討する必要はないと考えられた。パロバロテンは、P-gp、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害しなかった（Module 2.6.4 Section 7.5）。パロバロテンは検討した全てのトランスポーターのうち、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び bile salt export pump（BSEP）を阻害することが確認され、IC_{50} 値はそれぞれ 9.69、1.83 µmol/L、3 µmol/L 超、3 µmol/L 超及び 14.7µmol/L であった。BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び BSEP の基質薬に対するパロバロテンの薬物相互作用のリスク評価は、パロバロテン存在下又は非存在下での基質の推定 AUC 比（R 値）を推定することにより実施した。推定した R 値により、パロバロテンによるこれら全てのトランスポーターに対する阻害は臨床的に意味はないと考えられた。

臨床最高用量 20 mg での血漿中濃度の予測値（138～202 ng/mL 又は 0.333～0.487 µmol/L）は低く、非結合型血漿中濃度（タンパク結合率 97.9%～99.6%）も低いことから、パロバロテンは他の薬剤の CYP3A4 又は UGT を介した代謝を阻害しないと考えられた。臨床薬物相互作用試験の結果を表 2.7.2-53 に示す。CYP3A4 の典型基質であるミダゾラムの PK に対するパロバロテン 1 mg の 1 日 1 回反復投与による阻害作用を検討するため、NP17055 試験（Module 5.3.3.4 Report 1015528）を実施した。ミダゾラム及び主要代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラムの PK パラメ

ータは、パロバロテン併用及び非併用時で同様であり、パロバロテンとミダゾラムとの間に臨床で意味のある薬物相互作用は認められなかった。*In vitro* 誘導試験の結果に基づき、ミダゾラムの PK に対するパロバロテンの誘導作用を検討するため、PVO-1A-102 試験を実施した。ミダゾラムと臨床最高用量 20 mg のパロバロテンを 14 日間併用したところ、ミダゾラム単独投与時と比較して、ミダゾラムの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ約 13%及び約 10%低下した。パロバロテンを 14 日間併用時のミダゾラムの AUC の低下は、弱い CYP 誘導薬として分類される（AUC の減少が 20%超かつ 50%未満）までの低下ではなかったため、パロバロテンは CYP3A4 誘導薬ではないと考えられた。

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、比較的高い K_m（59 µmol/L）を有する CYP3A4 が *in vitro* 代謝での主な分子種であった。ヒト肝ミクロソームを用いた代謝試験の結果、パロバロテンの代謝はケトコナゾールにより競合的に阻害され、阻害定数（K_i）は 0.184 µmol/L であった（Module 2.6.4 Section 1）。これらの *in vitro* 試験結果から、パロバロテンの代謝は 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。

そこで、強い CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール（Module 5.3.3.4 Report 1010705）、弱い CYP3A4 誘導薬であるプレドニゾン（Module 5.3.3.4 Report 1026186）及び強い CYP3A4 誘導薬であるリファンピシン（Module 5.3.3.4 Report 1010704）を用いて、臨床薬物相互作用試験を実施した。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。

- ケトコナゾール併用時のパロバロテンの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ は、パロバロテン単独投与時と比較して 2～3 倍上昇した。ケトコナゾール併用によりパロバロテンの代謝クリアランスが低下し、主要代謝物である M2、M3、M4a 及び M4b の $AUC_{0\text{-}\tau}$ は全体的に低下した。アゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール、イトラコナゾールなど）、マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシンなど）などの強い 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、パロバロテン投与中は、CYP を阻害することが知られているグレープフルーツやグレープフルーツジュースも避けるべきである。
- プレドニゾン併用時のパロバロテンの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ 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。$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ の幾何平均値の比は、パロバロテン単独投与時で 87%（90% CI：72%、105%）及びプレドニゾン併用時で 87%（90% CI：76%、99%）であった（90% CI は生物学的同等性の許容域である 80%～125%の範囲外であった）。この結果に基づき、パロバロテンの PK に対するプレドニゾン併用の影響を PPK 解析で検討した。PPK 解析結果より、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（3.8 項）。
- リファンピシン併用時のパロバロテンの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ 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。リファンピシン存在下での CYP3A4 によるパロバロテンの代謝クリアランスの上昇は、主要代謝物である M2、M3、M4a 及び M4b の $AUC_{0\text{-}\tau}$ の増加にはつながらなかった。強い CYP3A4 誘導薬（カルバマゼピン、

フェニトイン、リファンピン、リファブチン、セイヨウオトギリソウエキスなど）とパロバロテンとの併用は避けるべきである。

In vitro 試験結果及び臨床試験結果（NP17056 試験、NP17726 試験、NP17041B 試験及び PVO-1A-102 試験）に基づき、パロバロテンの生理学的薬物動態（PBPK）モデルを構築した（Module 5.3.3.5 Report IPN-3B）。構築した PBPK モデルを用い、健康成人（RB16327 試験及び RB16328 試験）での単回投与（0.1～50 mg）及び反復投与（1～10 mg）時のパロバロテンの血漿中濃度推移及び曝露量をシミュレートすることができた。また本モデルは、CYP3A4 誘導を評価した臨床薬物相互作用試験の結果についてもシミュレートすることができ、健康成人でのリファンピシン併用時（CYP3A4 誘導の最大倍率 Ind_{max}＝37）の $AUC_{0-\tau}$ 比及び C_{max} 比は、それぞれ実測値の 1.13 倍及び 1.03 倍であった（NP17040 試験）。単回投与試験、反復投与試験及び臨床薬物相互作用試験のシミュレーション値と実測値を比較したところ、AUC ではシミュレーション値の 100%が実測値の 1.5 倍以内であり、C_{max} ではシミュレーション値の 76%が実測値の 1.5 倍以内、100%が実測値の 2.0 倍以内であった。PBPK モデルを用いて、健康成人にフルコナゾール（中程度の CYP3A4 阻害薬かつ CYP2C19 阻害薬）、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）非併用時又は 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。フルコナゾール（200 mg 1 日 1 回投与）、エリスロマイシン（500 mg 1 日 4 回投与）及びエファビレンツ（600 mg 1 日 2 回投与）非併用及び併用時のパロバロテンの AUC_{0-inf} 及び C_{max} 並びにそれぞれに対応する幾何平均値比のシミュレーション値を表 2.7.2-43 に示す。

表 2.7.2-43　健康成人でのフルコナゾール（200 mg 1 日 1 回投与）エリスロマイシン（500 mg 1 日 4 回投与）又はエファビレンツ（600 mg 1 日 2 回投与）非併用及び併用時のパロバロテンの AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何平均値比（シミュレーション値）

Inhibitor	**Dose**	**C_{max}**	**90% CI**	**C_{max} GMR**	**90% CI**	**AUC_{0-inf}**	**90% CI**	**AUC GMR**	**90% CI**
	mg	**ng/mL**				**ng•h/mL**			
Control	5	34.8	[31.8, 38.2]	--	--	210	[192, 229]	--	--
Fluconazole 200 mg QD	5	51.3	[46.7, 56.4]	1.47	[1.41, 1.51]	396	[359, 437]	1.89	[1.83, 1.96]
Erythromycin 500 mg QID	5	53.8	[48.6, 59.5]	1.64	[1.59, 1.69]	533	[476, 597]	2.54	[2.39, 2.69]
Efavirenz 600 mg QD	5	17.0	[15.3, 19.0]	0.519	[0.496, 0.543]	83.8	[75.8, 92.5]	0.399	[0.376, 0.422]
Control	20	139	[127, 153]	--	--	839	[767, 917]	--	--
Fluconazole 200 mg QD	20	205	[187, 226]	1.47	[1.41, 1.51]	1586	[1438, 1750]	1.89	[1.83, 1.96]
Erythromycin 500 mg QID	20	215	[194, 238]	1.64	[1.59, 1.69]	2133	[1904, 2390]	2.54	[2.39, 2.69]

Efavirenz 600 mg QD	20	68.2	[61.3, 75.9]	0.519	[0.496, 0.543]	335	[303, 370]	0.399	[0.376, 0.422]

GMR: geometric mean ratio; CI: Confidence Interval; QID: four times daily; QD: once daily;
Source: Module 5.3.3.5 Report IPN-3B Table 12

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、中程度の CYP3A4 阻害薬（フルコナゾール、エリスロマイシン、アプレピタント、ジルチアゼム、ドロネダロンなど）及び誘導薬（リファブチン、ボセンタン、ナフシリンなど）とパロバロテンとの併用は可能な限り避ける必要がある。

3.5　年齢、性別

NP17726 試験（Module 5.3.3.3 Report 1016632）は、パロバロテン及び主要代謝物の PK に対する年齢及び性別の影響を検討する単回投与試験であった。パロバロテン及び代謝物の 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。パロバロテンの C_{max} 及び AUC_{0-t} 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。パロバロテン及び代謝物の 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 及び Vd/F の性差が考えられたが、CL/F を 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、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には体重で調整した用量を推奨する（3.8 項及び 3.11 項）。

年齢及び性別によるパロバロテンの PK への影響について、PPK モデル解析（3.8 項）にて評価した。年齢及び性別はパロバロテンの PK に影響を及ぼす共変量ではなかった。

3.6　人種

3.6.1　日本人及び非アジア人健康成人でのパロバロテン PK の比較

PVO-1A-101 試験（2.1.4 項及び Module 5.3.3.3 Report PVO-1A-101）は、性別・年齢・体重をマッチさせた日本人健康成人及び非アジア人健康成人を対象に、パロバロテン 5 又は 10 mg を投与時の PK を比較する単回投与試験であった。パロバロテンの C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値比を 90%CI に基づき評価したところ、いずれの用量においても 90%CI は 1 を含んでいたため、人種差はないと考えられた。また両人種ともにパロバロテンの忍容性は高く、安全性に関する明らかな所見は認められなかった。

3.6.2　母集団薬物動態解析

Nonlinear Mixed Effects Modeling （NONMEM, version 7.3.0 及び 7.4.3）を用いて PPK モデルを構築し、健康成人並びに FOP、COPD 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した（3.8 項）。健康成人並びに FOP、COPD 及び MO 被験者での経口投与後のパロバロ

テンの PK は、一次吸収（吸収の遅延を説明するため 6 つの通過コンパートメントから成る）及び一次消失から成る 2-コンパートメントモデルにより適切にシミュレートされた。この解析で 0.02～50 mg 投与後のパロバロテンの用量比例性が認められた。

PPK 解析の結果から、人種（アジア人、黒人、白人、その他）はパロバロテンの PK に影響を及ぼす共変量ではなかった。

3.6.3　CYP3A4 及び CYP2C8 の人種差

パロバロテンは CYP3A4 で主に代謝され、CYP2C8 での代謝はわずかである。健康成人では、パロバロテンとケトコナゾール（NP17041B 試験）及びパロバロテンとリファンピシン（NP17040 試験）の間で、強い薬物相互作用が確認された。定常状態でのパロバロテンの曝露量は、ケトコナゾール併用時で 2～3 倍上昇し、リファンピシン併用時で約 1/10 に低下した。CYP3A 分子種（主に CYP3A4 と CYP3A5）は、ヒトの肝臓及び消化管に最も多く発現する CYP であり、30%～50%の薬物の代謝に関与すると報告されている（Guengerich 1999、Veith 2009、Wilkinson 2005、Zanger 2013）。Yang らの研究では、中国人の肝ミクロソームサンプル 30 検体と白人サンプル 30 検体について CYP 代謝活性を比較しているが、CYP3A4 の固有クリアランス（CL_{int}）、K_m、最大反応速度（V_{max}）について、中国人サンプルと白人サンプルの間に差は認められなかった（Yang 2012）。Myrand らの研究では、特定の CYP 典型基質のパネルを用いて、日本人、中国人、韓国人及び白人の CYP 活性を比較し、遺伝子多型の影響を表現型で評価するとともに、各集団における CYP 活性と遺伝子多型と関連付けた。4 つの民族集団の比較データから、CYP3A4/5、CYP1A2 及び CYP2E1 で代謝される薬物は民族及び遺伝子多型の影響を受けにくいことが示唆された（Myrand 2008）。また、パロバロテンは CYP2C8（f_mCYP2C8＝29%）でもわずかに代謝される。ヒトでは、14 種類の CYP2C8 変異対立遺伝子が同定されている。CYP2C8*1 は野生型対立遺伝子（SNP を持たない）であり、正常の活性を持つ。CYP2C8*3、CYP2C8*8、P404A 対立遺伝子では、活性が低下する。CYP2C8*5、2C8*7 はヌル対立遺伝子で活性がない。これらのホモ接合体又はヘテロ接合体を持つ場合、Poor Metabolizer となる。日本人集団の Expensive Metabolizer の割合は 99.8%であり（Garcia-Martin 2006、Nakajima 2003）、Poor Metabolizer の割合は 0.25%以下である。

3.6.4　結論

- 広範な *in vitro* 試験データ及び臨床試験データ（PVO-1A-101 試験）に基づき、パロバロテンの PK は民族（中国人、日本人及び白人）の影響を受けないと考えられた。
- 日本人及び非アジア人健康成人でのパロバロテンの PK パラメータは同程度であった。
- PPK 解析では、0.02～50 mg の用量範囲で用量比例性が示された。人種（アジア人、黒人、白人、その他）はパロバロテンの PK に影響を及ぼす共変量ではなかった。
- パロバロテンは CYP3A4 で主に代謝され、CYP2C8 での代謝はわずかである。CYP3A4 は、民族や遺伝子多型の影響を受けにくい。CYP2C8 は遺伝子多型が知られているが、日本人でその影響を受けやすいということはなく、パロバロテン代謝での CYP2C8 の寄

与を考慮しても、遺伝子多型がパロバロテンの PK に臨床的に意味のある影響を与えるとは考えにくい。

曝露の指標である累積 AUC は、12 ヵ月目（Month 12）における有効性（HO 容積のベースラインからの変化）の指標の主要なパラメータである（3.10.1 項）。Month 12 における HO 容積のベースラインからの変化と累積 AUC の間には、統計学的に有意な関係が認められた。曝露–反応（ER）直線はフラットであり、人種（アジア人、黒人、白人、その他）はパロバロテンの PK に影響を及ぼさないことから、人種差が Month 12 における HO 容積のベースラインからの変化に与える影響は低いと考えられた。

3.7　腎機能障害／肝機能障害

腎機能障害を対象とした PK 試験は実施しておらず、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。FOP は世界中で約 800 人の患者が確認されている超希少疾患であり、患者数が少ないことを考慮すれば、パロバロテン曝露の予期しないリスクは、非常に低いと考えられる。

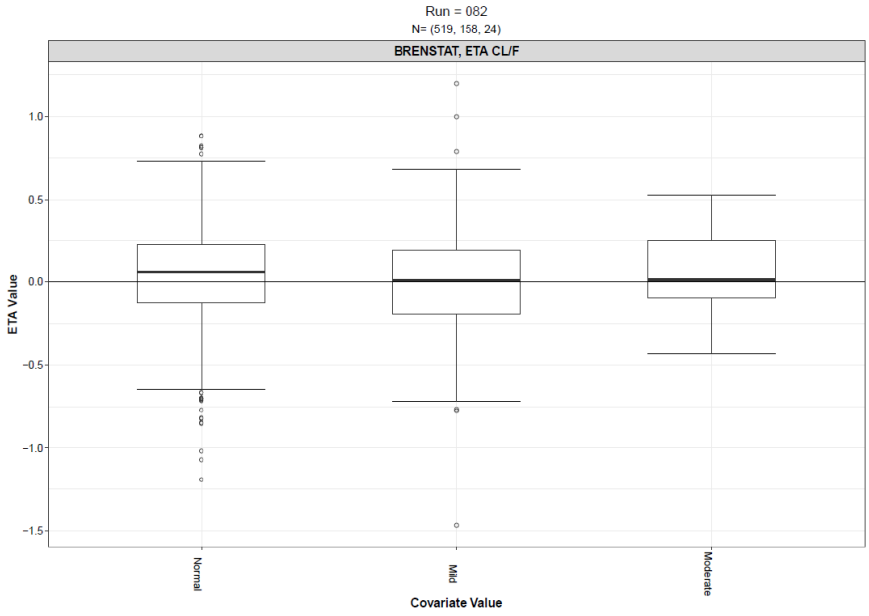
3.7.1　腎機能障害患者

［^{14}C］–パロバロテンを投与したマスバランス試験で、投与放射能の尿中排泄率は 3.2%であったことから、腎機能障害がパロバロテンの PK プロファイルに影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。さらに、腎機能障害は FOP の合併症として知られておらず、FOP 被験者での腎機能障害の症例報告もなかった。自然経過試験（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人はいなかったが、113 例中 7 例（6.2%）が腎結石を有していた。一方、FOP 患者は不動で骨代謝が高いというリスクを考慮すると、腎結石の有病率は健康成人の 2 倍高いことが報告されている（FOP 治療ガイドライン）。以上のことから、腎機能障害と PK の関係を明らかにするため、PPK 解析を行った。

PPK 解析（3.8 項）では、まずクレアチニンを共変量として、腎機能障害がパロバロテンの PK に及ぼす影響を評価した。その結果、クレアチニンはパロバロテンの PK に影響を及ぼす共変量でなかった。

そこで、追加の探索的解析を行い（Module 5.3.3.5 Report PVO-PopPK-003）、腎機能障害の程度がパロバロテンの PK に及ぼす影響を更に検討した。推定クレアチニンクリアランス（CRCL）は、Cockcroft-Gault 式に基づいて算出した。PPK 解析に用いたデータセット（16 試験）では、701 例の被験者のうち 23%（153 例）がベースライン時に軽度腎機能障害を、3%（24 例）がベースライン時に中等度の腎機能障害を有していた。PPK データセットの FOP 被験者には、ベースライン時に中等度又は重度の腎機能障害を有する人はいなかった。CL/F の腎機能障害の程度に対する個人間ランダム効果（ETA）を以下に示す。

図 2.7.2-3　　腎機能障害の程度（正常、軽度及び中等度）に対する CL/F の ETA



BRENSTAT= baseline renal status
Source: Module 5.3.3.5 Report PVO-PopPK-003 Figure 8-4
Black center line represents median, top and base of the box represent first and third quartiles (inter-quartile range [IQR]). Whiskers represent 1.5*IQR. Outliers beyond upper or lower 1.5*IQR are represented by open circles

PPK の共変量解析から、軽度及び中等度の腎機能障害がパロバロテンの PK に影響を及ぼす結果は得られなかった。パロバロテンは主に肝臓から消失することから、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と考えられる。また重度の腎機能障害患者への使用は推奨しない。

3.7.2　　肝機能障害患者

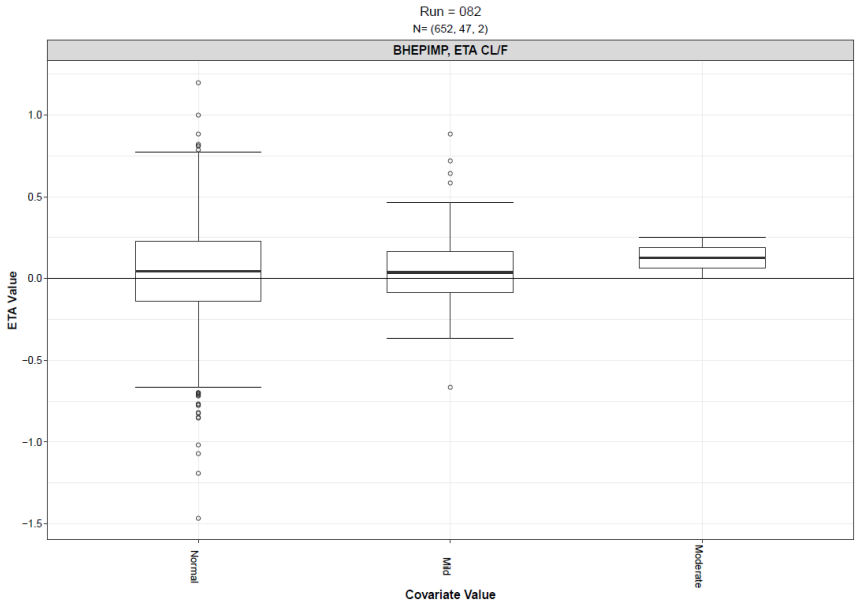
パロバロテンは主に CYP3A4 による第 1 相反応で酸化代謝され、その後、パロバロテン及び代謝物はグルクロン酸抱合されると考えられる。パロバロテンの主排泄経路は胆汁排泄である。以上の背景より、肝機能障害患者での臨床試験を FDA と合意のもと、実施中である。NHS では、肝疾患の既往歴がある被験者 114 例のうち肝硬変の患者はおらず、FOP とは無関係な軽度の肝炎の既往歴があると報告したのは 114 例中 1 例（0.9%）のみであった。これらのデータは、FOP 患者の治療経験のある臨床医との協議により確認した。パロバロテンの PPK 解析を実施したが（3.8 項）、この解析では、ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアルカリホスファターゼ（ALP）を潜在的な共変量として、肝機能状態によるパロバロテンの PK への影響を評価した。ALT、AST、ALP 及びビリルビンはパロバロテンの PK に影響を及ぼす共変量ではなかった。追加の探索的解析（Module5.3.3.5 Report PVO-PopPK-003）で、肝機能障害の程度がパロバロテンの PK に及ぼす影響を更に検討した。肝機能の状態は、ベースライン及びビリルビン及び AST の両方から、以下の基準に基づいて算出した。

表 2.7.2-44　　肝機能分類

Category	Bilirubin	AST
Normal	≤ULN	≤ULN
Mild	1. ≤ULN 2. >1-1.5xULN	1. >ULN 2. Any
Moderate	>1.5-3xULN	Any
Severe	>3xULN	Any

PPK データセット（16 試験）では、被験者 701 例のうち 93%（652 例）がベースライン時の肝機能が正常で、7%（47 例）がベースライン時の肝機能障害が軽度で、2 例がベースライン時の肝機能障害が中等度であった（PVO-1A-301 試験の FOP 被験者 1 例を含む）。PPK データセットに含まれる FOP 被験者のうち、ベースライン時に重度の肝機能障害を有していた患者はいなかった。肝臓の状態に対する CL/F の ETA を以下に示す。

図 2.7.2-4　　肝機能障害の程度（正常、軽度及び中等度）に対する CL/F の ETA



BHEPIMP=baseline hepatic status
Source: Module 5.3.3.5 Report PVO-PopPK-003 Figure 8-4
Black center line represents median, top and base of the box represent first and third quartiles (inter-quartile range [IQR]). Whiskers represent 1.5*IQR. Outliers beyond upper or lower 1.5*IQR are represented by open circles

PPK の共変量解析から、軽度の肝機能障害がパロバロテンの PK に影響を与える傾向はなく、中等度の肝機能障害（2 例）がパロバロテンの PK に影響を与える傾向は認められなかった。さらに、構築した PBPK モデル（3.4 項）を用いて、肝機能障害患者でのパロバロテン 5 及び 20 mg 投与時の PK プロファイルと曝露量を前向きに予測した（Module 5.3.3.5 Report IPN-3B Ad-Hoc）。パロバロテン 5 又は 20 mg を健康成人並びに Child-Pugh A、B 及び C 患者に 1 日 1 回

14 日間反復投与時の $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}、健康成人に対するそれぞれの幾何平均比について、シミュレーション結果を以下に示す。

表 2.7.2-45　CP-A、CP-B 及び CP-C 患者での AUC_{0-tau} と C_{max} の幾何平均値及び健康成人に対する比率（シミュレーション）

Population	Dose mg	C_{max} ng/mL	90% CI ng/mL	Ratio	AUC_{0-tau} ng•h/mL	90% CI ng•h/mL	Ratio
Healthy	5 QD	33.5	[30.7, 36.5]	--	212	[194, 231]	--
CP-A	5 QD	35.7	[32.5, 39.1]	1.07	233	[211, 258]	1.10
CP-B	5 QD	47.6	[43.9, 51.7]	1.42	341	[313, 372]	1.61
CP-C	5 QD	51.3	[47.2, 55.7]	1.53	391	[357, 429]	1.85
Healthy	20 QD	134	[123, 146]	--	848	[778, 924]	--
CP-A	20 QD	143	[130, 156]	1.07	934	[846, 1031]	1.10
CP-B	20 QD	190	[176, 207]	1.42	1365	[1252, 1487]	1.61
CP-C	20 QD	205	[189, 223]	1.53	1565	[1426, 1716]	1.85

CP: Child-Pugh classification; Ratio: Ratio of means relative to healthy subjects; CI: Confidence Interval
Source: Module 5.3.3.5 Report IPN-3B Ad-Hoc Table 2

Child-Pugh A、B 及び C 患者は健康成人と比較して、$AUC_{0-\tau}$ がそれぞれ 1.10 倍、1.61 倍、1.85 倍、C_{max} がそれぞれ 1.07 倍、1.42 倍、1.53 倍高かった。

Child-Pugh B 患者での PBPK シミュレーションでは、健康成人と比較して C_{max} が 1.42 倍、$AUC_{0-\tau}$ が 1.61 倍高かったが、入手可能な限られた臨床データを用いた PPK の共変量解析では中等度の肝機能障害（N=2）がパロバロテンの PK に影響を与える傾向は認められなかった。したがって、軽度の肝機能障害がパロバロテンの PK に影響を与えるというエビデンスはなく、軽度の肝障害患者では用量を調整する必要はない。中等度の肝機能障害患者には注意して使用し、重度の肝機能障害患者への使用は避けなければならない。

3.8　母集団薬物動態解析

3.8.1　方法

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、NONMEM（version 7.3.0 及び 7.4.3）を用いて PPK モデルを開発した。最初の PPK 解析後（Module 5.3.3.5 Report PVO-PopPK-001）、追加データを含めた再解析を実施し、2 つの改訂版を作成した（Module 5.3.3.5 Report PVO-PopPK-002 Addendum Final version 1 及び Report PVO-PopPK-002 Addendum Final version 2）。最初の PPK 解析では PK データのカットオフは 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。その後、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の 2 つのカットオフ以降に追加となったデータを含め、被験者 701 例の合計 9,088 件の濃度データを使用して PPK 解析を行った。被験者 701 例のうち、184 例（26%）が 18 歳未満であった。本解析の目的を以下に示す。

- 健康成人並びに COPD、FOP 及び MO 患者にパロバロテン投与後のパロバロテンの血漿中濃度推移を記述する PPK モデルを開発する。
- 個体間変動及び個体内変動を推定し、PK パラメータの個体間の差に大きく寄与する共変量の影響を探索し、定量化する。
- 小児集団における体重で調整したパロバロテンの用量の妥当性を評価するため、本 PPK モデルでシミュレーションを実施する。

年齢、体重、性別、人種、喫煙状況、健康状態、食事、剤形、投与方法（カプセル剤の中身を食物にまぶして投与又はカプセル剤をそのまま投与）、プレドニゾンとの併用、アルブミン、ALT、AST、ALP、クレアチニン及び総ビリルビンなどの共変量がパロバロテンの PK に与える影響を評価した。prediction-corrected visual predictive check（pc-VPC）法を用いて、最終的な PPK モデルを選択した。

最終的に得られた PPK モデルを用いてシミュレーションを行い、小児集団での体重で調整した用量の適切性を評価した。米国疾病管理予防センターの成長曲線データをもとに、性別ごとに年齢と適合する体重を含む小児集団の分布表を作成した。2～18 歳未満の年齢の一様分布及び対応する適合体重に基づき、500 例（男性 250 例、女性 250 例）の被験者データを作成した。PPK 解析において、それぞれの投与方法（カプセル剤の中身を食物にまぶして投与又はカプセル剤をそのまま投与）を FOP の小児被験者の 2～6 歳未満、6～12 歳未満、12～18 歳未満のいずれかの年齢層別に割り当てた。

各被験者について、定常状態で 10 及び 20 mg を 1 日 1 回投与時の 24 時間の血漿中濃度推移をシミュレーションした。骨格が未成熟な被験者のシミュレーション時の用量は、表 2.7.2-46 に記載する。

表 2.7.2-46　　シミュレーションに用いた骨格が未熟な被験者に対する体重で調整した用量

Weight range category	20-mg Equivalent	10-mg Equivalent	5-mg Equivalent
<20 kg	10 mg	5 mg	2.5 mg
20 to <40 kg	12.5 mg	6 mg	3 mg
40 to <60 kg	15 mg	7.5 mg	4 mg
≥60 kg	20 mg	10 mg	5 mg

Source: Module 5.3.3.5 Report PVO-PopPK-002 Addendum Final version 2

3.8.2　試験結果

最終的に得られた PPK モデルは、一次吸収（吸収の遅延を説明するため 6 つのトランジットコンパートメントから成る）及び一次消失から成る 2-コンパートメントモデルであった。このモデルを用いて、改訂版 1 では 461 検体のパロバロテン濃度を追加し、改訂版 2 では 1,095 検体のパロバロテン濃度を追加し、モデルの妥当性が確認された。最終的なパラメータ推定値は、初版の最終モデル（Run 067）及び改訂版の最終モデル（改訂版 1 の Run 080 及び改訂版 2 の Run 082）との間で同様であった。さらに、初版の最終モデル（Run 067）並びに改訂版 1 及び 2 の最終モデル（それぞれ Run 080 及び Run 082）のシミュレーション結果はいずれも同様であった。

最終的に得られた PPK モデルから得たパラメータの推定値を表 2.7.2-47 に示す。

表 2.7.2-47　　最終 PPK モデルでのパラメータ推定値

CL/F = 19.9 × (WT/70)$^{0.499}$
Q/F = 4.17 × (WT/70)$^{1.07}$
Vc/F = 36.2 × (WT/70)$^{0.899}$
Vp/F = 77.3 × (WT/70)$^{0.812}$
Ka = 0.396
MTT = 1.12 × 0.357^{fasted} × 0.267^{sprinkled}
F=1 × 0.768^{fasted}

Parameter	Units	NONMEM Estimates				
		Estimate[1]	%RSE[2]	95% CI[1]	IIV CV%[3] (%RSE)	IOV CV% (%RSE)
CL/F	L/h	19.9	1.51	19.3, 20.5	34.1 (6.49)	-
Vc/F	L	36.2	6.52	31.9, 41.2	90.1 (12.4)	-
Q/F	L/h	4.17	4.69	3.80, 4.57	106 (9.65)	-
Vp/F	L	77.3	4.59	70.7, 84.6	89.0 (9.23)	-
Ka	h^{-1}	0.396	3.31	0.371, 0.423	19.9 (49.7)	43.7 (13.3)
MTT	h	1.12	4.45	1.02, 1.22	84.2 (9.61)	44.6 (16.4)
F~fasted	unitless	0.768	2.68	0.727, 0.808	-	-
MTT~fasted	unitless	0.357	13.3	0.264, 0.450	-	-
CL/F~weight	unitless	0.499	6.82	0.432, 0.565	-	-
Vc/F~weight	unitless	0.899	11.3	0.700, 1.10	-	-
Q/F~weight	unitless	1.07	9.00	0.883, 1.26	-	-
Vp/F~weight	unitless	0.812	13.3	0.601, 1.02	-	-
MTT~sprinkled	unitless	0.267	15.7	0.185, 0.349	-	-
$\sigma^2_{prop\ TAD\ >4\ h\ HV}$	unitless	0.0851	3.02	0.0800, 0.0901	29.2%[4]	-
$\sigma^2_{prop\ TAD\ \leq 4\ h\ HV}$	unitless	0.164	3.79	0.152, 0.176	40.5%[4]	-
$\sigma^2_{prop\ Patients}$	unitless	0.166	3.18	0.156, 0.176	40.8%[4]	-

Source: Module 5.3.3.5 Report PVO-PopPK-002 Addendum Final version 2 Tables 8-10

1　Back-transformed from natural log scale (except for σ^2, F~fasted, MTT~fasted, CL/F~ weight, Vc/F~weight, Q/F~weight, Vp/F~weight, MTT~sprinkled)
2　RSE=SE.100 (except for σ^2, F~fasted, MTT~fasted, CL/F~ weight, Vc/F~weight, Q/F~weight, Vp/F~weight, MTT~sprinkled). RSE for σ^2, F~fasted, MTT~fasted, CL/F~ weight, Vc/F~weight, Q/F~weight, Vp/F~weight, MTT~sprinkled =SE(θ)/θ×100
3　CV for IIV calculated as $CV_{TVP}=\sqrt{e^{\omega^2_P}}$ × 100 if $\omega^2_P \leq 0.15$, else $CV_{TV_P}=\sqrt{e^{\omega^2_P}-1}$ × 100
4　Proportional residual error expressed as CV.
The reference population is a 70-kg subject administered palovarotene in the fed state and swallowed whole.
θ=fixed effect parameter (theta); ω^2=variance of inter-individual variability parameter; σ^2=variance of residual error quantity; σ^2_{prop}=proportional residual error; CI=confidence interval; CL/F=apparent total body clearance; CV=coefficient of variation; HV=healthy volunteers; IIV=interindividual variability; IOV=interoccasion variability; Ka=absorption rate constant; MTT=mean transit time; NONMEM=Nonlinear Mixed Effects Modeling; PPK=population pharmacokinetics; Q/F=apparent intercompartmental clearance; RSE=relative standard error; SE=standard error; TAD=time after dose; TV_P=typical population value; Vc/F=apparent volume of central compartment; Vp/F=apparent volume of peripheral compartment

CL/F、Vc/F、コンパートメント間のみかけのクリアランス（Q/F）及び Vp/F は、いずれも体重の増加に伴い増加した。解析対象集団の体重範囲（13～149 kg）において、CL/F の範囲は 8.59

～29.0 L/h であり、これは CL/F の代表値（70 kg の被験者）と比較して 57%低値～46%高値であった。Q/F の範囲は 0.688～9.36 L/h であり、これは Q/F の代表値（70 kg の被験者）と比較して、83%低値～124%高値であった。Vc/F の範囲は 7.97～71.4 L であり、これは Vc/F の代表値（70 kg の被験者）と比較して 78%低値～97%高値であった。Vp/F の範囲は 19.7～143 L であり、これは Vp/F の代表値（70 kg の被験者）と比較して 75%低値～85%高値であった。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、70 kg の被験者と比較して、51 kg の被験者（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、98 kg の被験者（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。

絶食後投与では食後投与と比較して MTT が 64%短かったことから、パロバロテンは絶食後投与の方が速やかに吸収される可能性が示され、相対的 BA は、絶食後投与では食後投与と比較して 23%低かった。70 kg の被験者の場合、得られた $AUC_{0-\tau}$ 及び $C_{max,ss}$ は、絶食後投与では食後投与と比較してそれぞれ 27%及び 24%低く、すなわち食後投与では絶食後投与と比較してそれぞれ 37%及び 32%高かった。

また、カプセル剤の中身を食物にまぶして投与した場合ではカプセル剤をそのまま投与した場合と比較して、MTT が 73%短くなり、パロバロテンは速やかに吸収された。全体の曝露量に差はなく、得られた $AUC_{0-\tau}$ 及び $C_{max,ss}$ は同様であった。

最終的に得られた PPK モデルに対して pc-VPC を実施したところ、実測値と予測値との間に良好な一致が認められた。

本 PPK モデルを用いて小児集団のシミュレーションを行い、骨格が未成熟な小児集団での体重で調整した用量の妥当性を評価した。小児患者に体重で調整した用量（5、10 及び 20 mg）を投与時の定常状態での曝露量（$AUC_{0-\tau}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）を体重カテゴリー別に表 2.7.2-48 に示した。また、PVO-1A-301 試験の成績に基づき、FOP 被験者に 5 又は 20 mg 相当量を体重で調整した用量で食後反復経口投与した時の定常状態での PK パラメータを表 2.7.2-49 に示した。

表 2.7.2-48　　小児集団でのパロバロテン 5、10 及び 20 mg 投与後の体重カテゴリー別の曝露量（定常状態）

Regimen	Weight Category /Dose	Statistic	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)
5 mg QD	<20 kg /2.5 mg	5th Median (90% PI)	28.0 (24.2-31.5)	0.223 (0.168-0.290)	151 (136-168)
		50th Median (90% PI)	50.6 (47.1-54.0)	0.769 (0.645-0.866)	263 (243-282)
		95th Median (90% PI)	85.5 (76.7-95.0)	2.48 (1.95-3.14)	458 (409-522)
	20-40 kg /3 mg	5th Median (90% PI)	21.2 (18.5-23.1)	0.276 (0.229-0.328)	133 (122-144)
		50th Median (90% PI)	40.0 (38.2-42.2)	0.931 (0.829-1.05)	237 (225-248)
		95th Median (90% PI)	70.9 (66.1-77.3)	3.04 (2.56-3.62)	421 (387-464)
	40-60 kg /4 mg	5th Median (90% PI)	19.7 (17.9-22.1)	0.382 (0.309-0.467)	139 (125-151)
		50th Median (90% PI)	36.7 (34.3-39.0)	1.27 (1.11-1.45)	242 (228-254)
		95th Median (90% PI)	62.5 (57.8-68.0)	3.98 (3.29-4.89)	421 (381-466)
	≥60 kg /5 mg	5th Median (90% PI)	19.9 (17.1-23.0)	0.492 (0.365-0.648)	147 (125-167)
		50th Median (90% PI)	35.9 (32.8-39.6)	1.58 (1.30-1.91)	252 (232-277)
		95th Median (90% PI)	61.0 (54.6-69.3)	4.62 (3.70-6.07)	435 (377-509)
10 mg QD	<20 kg /5 mg	5th Median (90% PI)	56.1 (48.4-63.1)	0.446 (0.335-0.581)	303 (272-336)
		50th Median (90% PI)	101 (94.1-108)	1.54 (1.29-1.73)	527 (485-563)
		95th Median (90% PI)	171 (153-190)	4.96 (3.90-6.28)	915 (817-1044)
	20-40 kg /6 mg	5th Median (90% PI)	42.4 (37.1-46.3)	0.553 (0.458-0.655)	266 (244-288)
		50th Median (90% PI)	80.0 (76.3-84.4)	1.86 (1.66-2.10)	474 (450-495)
		95th Median (90% PI)	142 (132-155)	6.07 (5.11-7.24)	841 (775-927)
	40-60 kg /7.5 mg	5th Median (90% PI)	37.0 (33.5-41.4)	0.717 (0.580-0.876)	260 (234-284)
		50th Median (90% PI)	68.8 (64.4-73.2)	2.38 (2.09-2.72)	454 (428-476)
		95th Median (90% PI)	117 (108-128)	7.46 (6.17-9.17)	789 (715-874)
	≥60 kg /10 mg	5th Median (90% PI)	39.9 (34.2-46.1)	0.985 (0.730-1.30)	294 (249-335)
		50th Median (90% PI)	71.9 (65.7-79.1)	3.16 (2.61-3.82)	504 (464-554)
		95th Median (90% PI)	122 (109-139)	9.25 (7.39-12.1)	870 (753-1018)

20 mg QD	<20 kg /10 mg	5th Median (90% PI)	112 (96.8-126)	0.892 (0.670-1.16)	605 (544-672)
		50th Median (90% PI)	202 (188-216)	3.07 (2.58-3.46)	1054 (971-1126)
		95th Median (90% PI)	342 (307-380)	9.92 (7.81-12.6)	1830 (1635-2088)
	20-40 kg /12.5 mg	5th Median (90% PI)	88.3 (77.2-96.4)	1.15 (0.954-1.36)	555 (508-601)
		50th Median (90% PI)	167 (159-176)	3.88 (3.46-4.37)	988 (938-1032)
		95th Median (90% PI)	295 (275-322)	12.6 (10.6-15.1)	1753 (1614-1932)
	40-60 kg /15 mg	5th Median (90% PI)	73.9 (67.0-82.8)	1.43 (1.16-1.75)	520 (468-568)
		50th Median (90% PI)	138 (129-146)	4.76 (4.17-5.44)	909 (856-952)
		95th Median (90% PI)	234 (217-255)	14.9 (12.3-18.3)	1578 (1430-1748)
	≥60 kg /20 mg	5th Median (90% PI)	79.7 (68.3-92.1)	1.97 (1.46-2.59)	589 (499-670)
		50th Median (90% PI)	144 (131-158)	6.32 (5.22-7.65)	1008 (928-1107)
		95th Median (90% PI)	244 (218-277)	18.5 (14.8-24.3)	1741 (1506-2035)

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 concentration at steady state; $C_{min,ss}$=minimum concentration at steady state; PI=prediction interval; QD=once daily

表 2.7.2-49　　FOP 被験者にパロバロテン 5 又は 20 mg 投与時の薬物動態パラメータ（定常状態）

Dosage and Administration	**Dose (mg)**	**Body Weight Category**	**N**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{0-24h} (ng·h/mL)**
5 mg equivalent chronic dosing	2.5–5	Overall	88 [a)]	42.5 (9.95)	272 (117)
	2.5	<20 kg	8 [b)]	44.5 (2.46)	297 (238)
	3	20-40 kg	26 [c)]	42.4 (9.92)	238 (76.8)
	4	40-60 kg	9	42.6 (8.41)	288 (94.4)
	5	≥60 kg [d)]	45 [c)]	42.2 (11.2)	285 (110)
20 mg equivalent flare-up dosing	10–20	Overall	88 [a)]	171 (40.4)	1094 (465)
	10	<20 kg	8 [b)]	178 (9.82)	1189 (951)
	12.5	20-40 kg	26 [c)]	177 (41.3)	993 (320)
	15	40-60 kg	9	160 (31.5)	1080 (354)
	20	≥60 kg [d)]	45 [c)]	169 (44.8)	1139 (439)

Source: Company data
Mean (SD)
[a)] There are four Japanese participants included.
[b)] There are two Japanese participants included.
[c)] There is one Japanese participant included.
[d)] Adults weighing less than 60 kg or skeletal mature children are included.

3.8.3　結論

健康成人並びに COPD、FOP 及び MO 被験者でのパロバロテンの経口投与後の PK は、一次吸収（吸収の遅延を説明するため 6 つのトランジットコンパートメントから成る）及び一次消失から成る 2-コンパートメントモデルで適切に記述することができた。

パロバロテンの PK に対する有意な食事の影響が認められた。パロバロテンの絶食後投与では、食後投与と比較して、MTT は 64%短く、相対的 BA は 23%低かった。70 kg の被験者の場合、絶食後投与の $AUC_{0-\tau}$ 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。すなわち、食後投与の $AUC_{0-\tau}$ 及び $C_{max,ss}$ では絶食後投与と比較してそれぞれ 37%及び 32%高かった。

また、カプセル剤の中身を食物にまぶして投与した場合、カプセル剤をそのまま投与した場合と比較して、MTT が 73%短くなったが、全体の曝露量に差はなく、得られた $AUC_{0-\tau}$ 及び $C_{max,ss}$ は同様であった。

本解析で、パロバロテンの PK は 0.02～50 mg で用量比例性を示した。体重はパロバロテンの PK に有意な影響を及ぼすことが確認された。解析対象集団の体重範囲（13～149 kg）で、70 kg の被験者の代表値と比較して、CL/F の範囲は 57%低値～46%高値、Q/F の範囲は 83%低値～124%高値、Vc/F の範囲は 78%低値～97%高値、Vp/F の範囲は 75%低値～85%高値であった。得られた $AUC_{0-\tau}$ 及び $C_{max,ss}$ は、70 kg の被験者と比較して、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、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。ただし、FOP の成人又は骨格が成熟した小児において、体重で調整した用量は推奨しない。FOP 被験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が、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、プレドニゾンの併用、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 に影響を与える共変量ではなかった。

小児集団におけるパロバロテンの体重で調整した用量で、いずれの体重カテゴリー（20 kg 未満、20 kg 以上 40 kg 未満、40 kg 以上 60 kg 未満及び 60 kg 以上）においても同程度の曝露量が得られることが示唆された。

3.9　薬力学

3.9.1　効果を裏付ける試験

パロバロテン及び代謝物の 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一連の *in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した（Module 2.6.2）。

- 受容体結合試験及び細胞を用いた転写活性化試験で、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。転写活性化試験において、主要代謝物の転写活性化能の程度はパロバロテンの 1.2%～14%であった。また M2、M3、M4a 及び M4b は RARγ に選択的な活性を示した。
- 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の 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 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、ヒト等価用量換算で 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反応を抑制した。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。

3.9.2　パロバロテンの心臓伝導に対する影響

TQT 試験では、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（2.1.5 項）。濃度-QTc 解析で推定された傾きは小さく、統計学的に有意ではなかった［−0.000087 ms/ng/mL（90% CI：−0.0058, 0.0056）］。切片は 1.0 ms と正の値であり、統計学的に有意ではなかった。このモデルを用いて予測された QT 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} の幾何平均値=314 ng/mL）投与で 0.95 ms（90% CI：−0.98, 2.89）であった。この濃度-QTc 解析に基づき、臨床使用での血漿中パロバロテン濃度（最大約 500 ng/mL）の範囲内では 10 ms を超えるΔΔQTcF への影響はないと考えられる（Module 5.3.4.1 Report PVO-1A-103）。

3.10 薬物動態／薬力学的関係

3.10.1　有効性に関する薬物動態/薬力学的関係

FOP を対象としたパロバロテンの臨床開発プログラムで、第 2 相試験では 4 種類の用法を評価した。主要評価項目は、フレアアップ発現から 12 週間後のフレアアップ発現部位における新たな HO の容積であった。用法は次の通りとした。

- フレアアップ発現から 7 日以内にパロバロテン 5 mg を 1 日 1 回 2 週間投与後、2.5 mg を 1 日 1 回 4 週間投与（5/2.5 mg フレアアップ時投与）

- フレアアップ発現から 7 日以内にパロバロテン 10 mg を 1 日 1 回 2 週間投与後、5 mg を 1 日 1 回 4 週間投与（10/5 mg フレアアップ時投与）
- フレアアップ発現から 7 日以内にパロバロテン 20 mg を 1 日 1 回 4 週間投与後、10 mg を 1 日 1 回 8 週間投与（20/10 mg フレアアップ時投与）。フレアアップの症状が持続して認められる場合は、4 週間の間隔で投与を延長する。
- フレアアップ発現から 7 日以内にパロバロテン 5 mg を 1 日 1 回投与し、フレアアップ発現時はパロバロテン 20 mg まで用量を増加して 1 日 1 回 4 週間投与し、その後 10 mg を 1 日 1 回 8 週間投与する（連続投与／フレアアップ時投与）。フレアアップの症状が持続して認められる場合は、4 週間の間隔で投与を延長する。
- 骨格が未成熟な小児には、成人相当の曝露量を達成するため、3 種類の体重カテゴリー（20 kg 以上 40 kg 未満、40 kg 以上 60 kg 未満及び 60 kg 以上）に基づき体重で調整した用量を投与する。

第 3 相試験（PVO-1A-301 試験）で、FOP の小児及び成人被験者を対象に、パロバロテンの連続投与／フレアアップ時投与を評価した。主要評価項目は、全身コンピュータ断層撮影（WBCT）により評価した年換算新規 HO 容積であり、NHS のパロバロテン未投与被験者の WBCT スキャンと比較した。初期用量及び以降の用量の選択の根拠について、詳細を Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Section 1.4 に記載する。

FOP 被験者でのパロバロテンの曝露量とフレアアップ発現後の HO 容積の増加（又はその他の選択した反応評価項目）との関連を説明するための ER モデルの開発を試みた（Module 5.3.4.2 Report PVO-FOP-ER-001 Final version 2）。

健康成人並びに COPD、FOP 及び MO 被験者を対象とした PPK モデルを開発し（Module 5.3.3.5 Report PVO-PopPK-001 及び Report PVO-PopPK-002 Addendum Final version 1）、モデルから得られた個々の PK パラメータと経験的ベイズ法を用いて、臨床試験 3 試験（PVO-1A-001 試験、PVO-1A-201 試験及び PVO-1A-202 試験）の FOP 被験者での各フレアアップ発現時のパロバロテンの曝露量を予測した。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、治験責任医師及び患者の報告による可動性の全般的評価のスコアの変化量、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。可動性の全般的評価のスコアについては、順序ロジスティック回帰分析も行った。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ため、ER モデルの開発は実施しなかった。

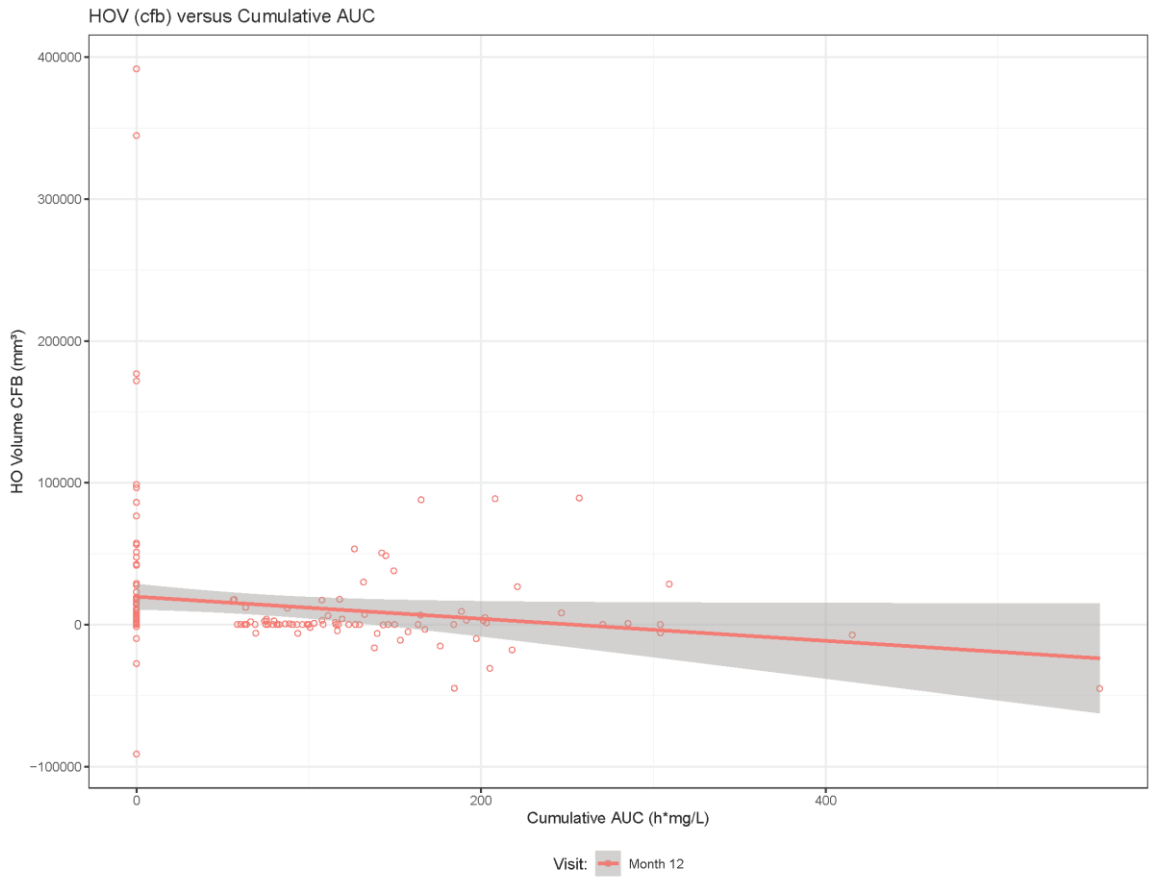
続いて、第 3 相試験（PVO-1A-301 試験）での Month 12 のデータから、曝露量の指標（パロバロテンの 1 日平均投与量、累積投与量、1 日平均 AUC 及び累積 AUC）に対する HO 容積及び HO 容積のベースラインからの相対変化に関する ER 解析を実施した（Module 5.3.4.2 Report PVO-FOP-ER-002）。PVO-1A-301 試験の被験者の個々の PK パラメータの経験的ベイズ推定値は、PPK 解析の最終モデル（Run 082）から求めた（Module 5.3.3.5 Report PVO PopPK-002 Addendum Final version 2）。

傾向プロット及び回帰分析により、評価した曝露量の指標（累積投与量、1 日平均投与量、1 日平均 AUC 及び累積 AUC）に対して、Month 12 における HO 容積のベースラインからの変化量は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）が確認された（p=0.0497）（図 2.7.2-5）。累積 AUC が 100 h•mg/L の場合、Month 12 における HO 容積のベースラインからの変化は、パロバロテン未投与又はプラセボ投与（AUC が 0 h•mg/L）と比較して 39%低かった。

以上より、FOP 被験者を対象とした第 2 相及びピボタル第 3 相試験データの全体的な 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 にのみ確認され、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。

図 2.7.2-5　　Month 12 の HO 容積（ベースラインからの変化量、mm^3）及び累積 AUC（h · mg/L）のベースラインからの変化プロット（PVO-1A-301 試験）



Source: Module 5.3.4.2 Report PVO-FOP-ER-002 Figure 6.2
Solid line represents linear regression. Shaded area represents 95% confidence interval for regression line.

3.10.2　安全性に関する薬物動態／薬力学的との関連性

安全性に関する PK／薬力学的についての評価は実施しなかった。

3.11 FOP を有する成人及び小児を対象に申請する用法・用量

推奨する用法・用量は、5 mg を 1 日 1 回（連続投与）、フレアアップ発現時は 20 mg まで増量して 1 日 1 回 4 週間投与後、症状が早期に消失した場合でも 10 mg を 1 日 1 回 8 週間投与する、合計 12 週間の投与（20/10 mg フレアアップ時投与）である。フレアアップ時投与は、FOP のフレアアップを示す最初の症状が発現した時点、又はフレアアップに至る可能性が高い重大な高リスクの外傷性事象が発現した時点で開始する。FOP の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、関節可動域の減少、こわばり感などがあるが、これらに限定されるものではない。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、パロバロテン 5 mg 1 日 1 回投与を再開する。3.8 項に記載した PPK 解析に基づき、14 歳未満の小児は下記の表 2.7.2-50 に基づき体重で調整した用量を投与する。

表 2.7.2-50　14 歳未満の小児に対するパロバロテンの体重で調整した用量

Weight	Chronic Dosing	Flare-up (Weeks 1 to 4)	Flare-up (Weeks 5 to 12)
≥60 kg[1]	5 mg	20 mg	10 mg
40≤60 kg	4 mg	15 mg	7.5 mg
20≤40 kg	3 mg	12.5 mg	6 mg
10≤20 kg	2.5 mg	10 mg	5 mg

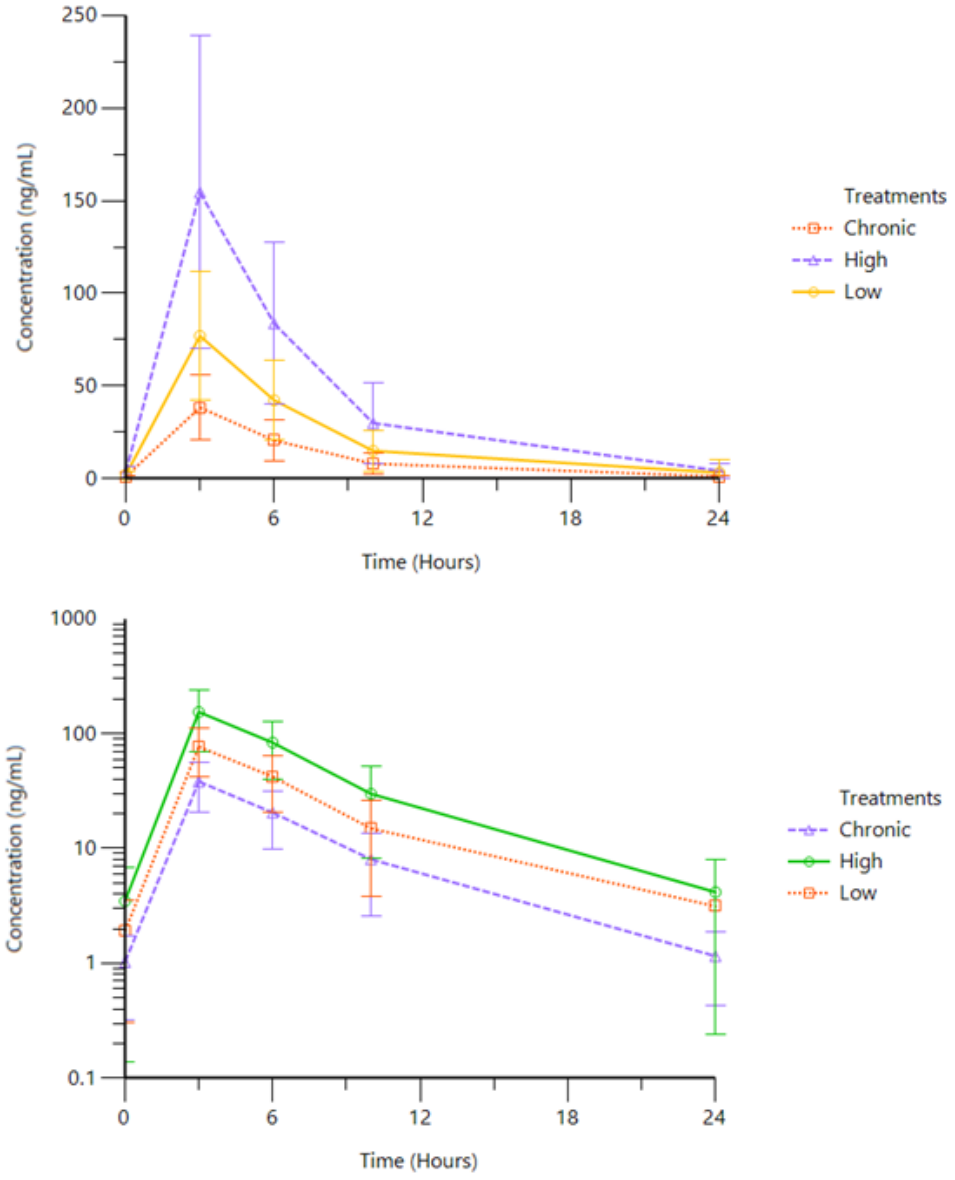
[1] All children ≥14 years of age and adults will receive the dose in the ≥60 kg weight category.

患者に忍容できない副作用が認められた場合、1 日の用量を 1 段階減量する必要がある。連続投与期間中に患者に忍容できない副作用が認められ、減量により副作用が軽減しない場合、フレアアップ発現時の用法を検討する必要がある。

3.12 服用を忘れた場合の推奨事項

20■ 年 ■ 月 ■ 日のデータカットオフにおいて、PVO-1A-301 試験（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Figure 18 及び Table 60）から得たパロバロテン 5、10 及び 20 mg を 1 日 1 回投与時の定常状態における血漿中濃度推移（図 2.7.2-6）を用いて、投与が 4、6 及び 8 時間遅れた際、パロバロテンの PK に及ぼす影響を評価した。

図 2.7.2-6　　パロバロテン 1 日 5、10 及び 20 mg 投与時の定常状態での血漿中濃度推移（平均値±SD）（線形及び片対数スケール）（PVO-1A-301 試験）(n=53)



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Figure 18

本中間解析の結果、パロバロテン 20 mg の 1 日 1 回投与後、血漿中パロバロテン濃度は速やかに分布した後、投与後 3 から 10 時間までに二相性の消失を示した。$C_{max,ss}$ の平均値は 165 ng/mL、$C_{min,ss}$ の平均値は 3.11 ng/mL、T_{max} の中央値は 3 時間及び消失速度定数（λ_z）は 0.165 h^{-1}（24 時間後までのデータで算出）であった。24 時間の投与間隔で蓄積はほとんど認められなかった。

投与を 4、6 又は 8 時間遅らせた時の血漿中濃度推移を予測したところ、遅らせて投与した時の C_{max}（C_{max1}）には影響がないことが示された。T_{max} が 3 時間であることを考慮して、次回投与までの間隔を短くすると（16、18 又は 20 時間）、C_{min2}（次回投与予定前の C_{min}）及び C_{max2}（次

回投与予定時の C_{max}）に影響を及ぼす可能性が想定されたため（C_{max} 後の消失期間が短くなり、T_{max} 後 13、15 及び 17 時間となる）（表 2.7.2-51）、これらの予測値を次式により算出した。

k= 1 次消失速度及び t_1= 次に予定する投与（17、15 又は 13 時間）までの T_{max} 後の消失時間とするとき、

$C_{min2}= C_{max1}\ e^{-kt1}$

$t_2= T_{max}$ までの時間（3 時間）とするとき、

$C_{max2}= C_{min2}\ e^{-kt2} + C_{max1}$

表 2.7.2-51　パロバロテン 20 mg 投与時の C_{min2}（次回投与予定前）と C_{max2}（次回投与予定）の予測値まとめ

Dosing Delay	C_{min} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)
On schedule	3.1	165.0
4 hours	10.0	171.1
6 hours	13.9	173.5
8 hours	19.3	176.8

C_{max}=maximum concentration; C_{min}=minimum concentration

総じて、8 時間までの投与の遅れでは血漿中濃度への影響はほとんどないが、T_{max} が投与後 3 時間以降になる可能性もあり、次回投与時の C_{min} 及び次の C_{max} に影響するため、投与の遅れは 6 時間までとすることを推奨する。

以上より、患者がパロバロテンの服用を忘れた場合、できる限り速やかに忘れた分を服用する必要がある。服用を忘れてから経過した時間が 6 時間を超えた場合、忘れた分は服用せずに次の予定時間に服用するよう患者に指示を出し、また、一度に 2 回分を服用しないよう患者に指示を出すこととする。

4　参考文献

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.

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.

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.

García-Martín E, Martínez C, Ladero JM, Agúndez JA. Interethnic and intraethnic variability of CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms in healthy individuals. Mol Diagn Ther. 2006;10(1):29-40.

Guengerich FP. Cytochrome P-450 3A4: Regulation and role in drug metabolism. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1999;39:1-17.

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, 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.

Myrand SP, Sekiguchi K, Man MZ, Lin X, Tzeng RY, Teng CH, et al. Pharmacokinetics/genotype associations for major cytochrome P450 enzymes in native and first- and third-generation Japanese populations: comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(3):347-61.

Nakajima M, Fujiki Y, Noda K, Ohtsuka H, Ohkuni H, Kyo S, et al. Genetic polymorphisms of CYP2C8 in Japanese population. Drug Metab Dispos. 2003;31(6):687-90.

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. 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.

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.

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

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

Veith H, Southall N, Huang R, James T, Fayne D, Artemenko N, et al. Comprehensive characterization of cytochrome P450 isozyme selectivity across chemical libraries. Nat Biotechnol. 2009;27(11):1050-5.

Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. N Engl J Med. 2005;352(21):2211-21.

Yang J, He MM, Niu W, Wrighton SA, Li L, Liu Y, et al. Metabolic capabilities of cytochrome P450 enzymes in Chinese liver microsomes compared with those in Caucasian liver microsomes. Br J Clin Pharmacol. 2012;73(2):268-84.

Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacol Ther. 2013;138(1):103-41.

5　付録

表 2.7.2-52　　パロバロテンの PK 評価に使用した試験の要約表

Study number	Report location	Phase Ref.	Country	Study Dates (mm/dd/yy)	Study Design	Patient Population/ Age Range	Treatment / Regimen	No. of Pts / Dose	Key Results
Completed Single-Dose Studies Providing PK Data									
RB16327	Module 5.3.3.4 Report 1005298	1	United Kingdom	12/11/00 – 4/6/01	Single-center, ascending single-dose, randomized, double-blind, study of the safety, tolerability, and fed versus fasting PK of palovarotene versus placebo	48 healthy male subjects between 40 and 65 years of age were randomized and completed the study (40 nonsmokers and 8 currently active cigarette smokers)	Palovarotene/single oral doses 0.1,0.5, 5.0,10,25 and 50 mg	3/0.1 mg 3/0.5 mg 12/5 mg 6/10 mg 6/25 mg 6/50 mg	The PK of palovarotene appeared linear and dose proportional; mean AUC and C_{max} were ~32% and ~62% higher with food
NP17056	Module 5.3.3.1 Report 1016529	1	Belgium	06/06/03 – 07/17/03	Open-label, non-randomized, single-center radiolabeled palovarotene disposition study	6 healthy male volunteers aged 45 to 64 years	Palovarotene/ 1 mg oral dose w/approximately 50 µCi of [^{14}C]- radiolabeled material	6/1.0 mg	Mean (SD) of 97.1% (2.4%) of the dose in the feces and 3.2% (0.7%) in the urine were recovered by Day 14 with more than 92% of the total dose recovered in the first 6 days
NP17726	Module 5.3.3.3 Report 1016632	1	France	12/22/03 – 08/09/04	Open-label, non-randomized study to investigate the influence of age and sex on the PK of palovarotene and its metabolites	36 subjects (12 males 18 to 45 years; 12 males and 12 females ≥65 years)	Palovarotene/ 1 mg oral dose	36/1.0 mg	There were no clinically relevant differences in palovarotene PK between the young males and elderly males and between the elderly males and elderly females
PVO-1A-101	Module 5.3.3.3 Report PVO-1A-101	1	United States	09/01/15 – 10/23/15	Single-center, randomized, double-blind, crossover, single-dose study comparing the PK, safety, and tolerability of 5- and 10-mg palovarotene in healthy Japanese and non-Asian subjects	18 healthy subjects between 18 and 55 years; includes 6 matched pairs of females, 2 matched pairs of males, and 2 unmatched subjects (1 Japanese female, 1 Japanese male)	Palovarotene/ single oral doses of 5 and 10 mg; approximately 10 days between doses	18/5 mg 18/10 mg	The mean plasma concentration peaked at 4 hours postdose for Japanese and non-Asian subjects at both doses and steadily decreased with a mean terminal half-life ranging from 9.7 to 13 hours

Study number	Report location	Phase Ref.	Country	Study Dates (mm/dd/yy)	Study Design	Patient Population/ Age Range	Treatment / Regimen	No. of Pts / Dose	Key Results
									Palovarotene was absorbed and eliminated similarly across Japanese and non-Asian subjects The PK parameters of both doses were similar for Japanese and non-Asian subjects based on geometric mean ratios and CIs for C_{max}, $AUC_{0\text{-}inf}$, and $AUC_{0\text{-}t}$
PVO-1A-103	Module 5.3.4.1 Report PVO-1A-103	1	United States	05/07/19 – 06/26/19	Single-center, randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled, 4-way crossover thorough QT study to evaluate the effect of a therapeutic and supratherapeutic dose of palovarotene on cardiac repolarization	31 healthy subjects between 18 and 55 years	Palovarotene/ single oral doses of 20 and 50 mg Moxifloxacin/ single oral dose of 400 mg	31/20 mg 31/50 mg	C_{max}, $AUC_{0\text{-}inf}$, and $AUC_{0\text{-}t}$ increased proportionally with dose The mean plasma concentration peaked at 4 hours postdose and steadily decreased with a mean terminal half-life ranging from 3.3 to 3.7 hours Palovarotene had no clinically relevant effects on studied ECG parameters. An effect of palovarotene on ΔΔQTcF can be excluded at palovarotene plasma concentrations up to ~500 ng/mL
Completed Multiple-Dose Studies Providing PK Data									
RB16328	Module 5.3.3.1 Report 1006914	1	New Zealand	6/5/01 – 10/18/01	Single-center, ascending, multiple-dose study of the safety, tolerability, and PK of palovarotene versus placebo	64 randomized, 63 completed. Healthy nonsmoking men and women between 40 and 65 years of age, and elderly men and women age ≥60 years with a smoking history.	Palovarotene/ 0.02, 0.2, 0.4, 1.0, 5.0 and 10 mg QD oral for 28 days	9/0.02 mg 9/0.2 mg 9/0.4 mg* 6/1.0 mg 6/5.0 mg 9/10.0 mg* *8 subjects on Day 28	The PK of palovarotene appeared linear and dose proportional up to 10 mg There was little accumulation of drug during the 28-day dosing period No difference between smokers and nonsmokers

Study number	Report location	Phase Ref.	Country	Study Dates (mm/dd/yy)	Study Design	Patient Population/ Age Range	Treatment / Regimen	No. of Pts / Dose	Key Results
NP17040	Module 5.3.3.4 Report 1010704	1	France	01/14/03 – 03/17/03	Open-label, sequential, crossover study to investigate the influence of rifampicin on the PK of palovarotene	18 subjects randomized, 17 completed the study. Healthy male subjects aged 18 to 64 years inclusive	Palovarotene/ 1 mg QD oral for 24 days Rifampicin/ 600 mg QD oral for 10 days (Day 15 to Day 24)	18/1.0 mg	Rifampin decreased the AUC of palovarotene 10-fold
NP17041B	Module 5.3.3.4 Report 1010705	1	France	01/03/03 – 12/18/03	Open-label, sequential, crossover study to investigate the influence of ketoconazole on the PK of palovarotene	18 subjects randomized, 17 completed the study. Healthy male subjects aged 18 to 64 years inclusive	Palovarotene/ 1 mg QD oral for 21 days Ketoconazole/400 mg orally once daily for 7 days (Day 15 to Day 21)	18/1.0 mg	Ketoconazole increased the AUC of palovarotene 3-fold
NP17055	Module 5.3.3.4 Report 1015528	1	United Kingdom	[redacted] – [redacted]	Open-label, sequential, crossover study to investigate the influence of palovarotene on the PK of midazolam and its metabolite	18 subjects randomized. Healthy male subjects aged 18 to 64 years inclusive	Palovarotene/ 1 mg QD oral for 7 days (Day 8 to Day 14) Midazolam/single oral 15-mg dose on Day 1 and Day 14	18/1.0 mg	Administration of palovarotene did not have a significant effect on midazolam PK
NP17124	Module 5.3.5.4 Report 1017812	1	United States	[redacted] – [redacted]	A multicenter, randomized, single-blind, parallel-group, placebo-controlled study to investigate the multiple-dose PK and pharmacodynamics of palovarotene and its metabolites	40 male and female subjects ≥40 years with moderate to severe emphysema	Palovarotene/ 0.2,0.5,1 mg QD oral for 14 days. Placebo/ Orally, once daily for 14 days	10/0.2 mg 10/0.5 mg 10/1.0 mg 10/placebo	Mean steady-state C_{max} and $AUC_{0\text{-}tau}$ of palovarotene were dose-proportional over the dose range of 0.2 to 1 mg in emphysematous subjects, and were comparable to those observed in healthy subjects at 1mg. The metabolite to palovarotene AUC ratios were similar across the studied palovarotene dose range.

Study number	Report location	Phase Ref.	Country	Study Dates (mm/dd/yy)	Study Design	Patient Population/ Age Range	Treatment / Regimen	No. of Pts / Dose	Key Results
PVO-1A-102	Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102	1	United States	01/03/19 – 03/29/19	FE component: Single-center, open-label, randomized, 3-treatment, 3-period, crossover to study the effect of food and the effect of sprinkling the capsule contents on soft food on the PK of palovarotene DDI component: Open-label, 1-sequence, single-center study to assess the effect of palovarotene on the PK of midazolam	FE component: 24 subjects randomized, 23 completed the study. Healthy male and female subjects aged 18 to 55 years inclusive DDI component: 24 subjects randomized, 23 completed the study. Healthy male and female subjects aged 18 to 55 years inclusive	FE component: Palovarotene 20 mg intact capsule, fed Palovarotene 20 mg intact capsule, fasted Palovarotene 20 mg, contents sprinkled on apple sauce, fed DDI component: Palovarotene/ 20 mg QD oral for 14 days (Day 2 to Day 15). Midazolam/single oral 2 mg dose on Day 1 and Day 15	FE: 23/20 mg DDI: 23/20 mg	FE component: $AUC_{0\text{-}inf}$ and C_{max} were 40% and 16% higher, respectively, with food Equivalent exposure whether palovarotene given as intact capsule or sprinkled on apple sauce under fed conditions DDI component: The reduction in midazolam $AUC_{0\text{-}inf}$ (13%) upon co-administration of palovarotene was less than that required to be categorized as a weak CYP inducer (>20 to <50% AUC reduction). Therefore, palovarotene does not induce CYP3A4.
NP21025	Module 5.3.3.4 Report 1026186	1	United States	03/28/07 – 05/17/07	Open-label, 1-sequence, single-center study to investigate the effect of prednisone on palovarotene PK	22 healthy male subjects aged 18 to 64 years	Palovarotene/ 5.0 mg QD orally for 7 days (Day 2 to Day 9) Prednisone/ 40 mg on Day 1 and Day 9	22/5.0 mg	The steady-state C_{max} and $AUC_{0\text{-}tau}$ of palovarotene were slightly reduced by approximately 14% following a single 40-mg dose of prednisone (considered not to be clinically relevant). Palovarotene had no effect on the PK of prednisone.
PVO-1A-104	Module 5.3.3.1 Report PVO-1A-104	1	United States	11/15/19 - 01/06/20	Randomized, open-label, single-period study to assess the relationship between oral doses of palovarotene and the transfer of palovarotene into seminal fluid following multiple oral doses	24 healthy male subjects aged 18 to 55 years	Palovarotene 20 mg QD orally for 5 days	24/20 mg	GeoMeans of C_{max} and $AUC_{0\text{-}\tau}$ were 120 ng/mL and 876 ng•h/mL, respectively, on Day 5

Study number	Report location	Phase Ref.	Country	Study Dates (mm/dd/yy)	Study Design	Patient Population/ Age Range	Treatment / Regimen	No. of Pts / Dose	Key Results
									Concentrations of palovarotene in semen were only measurable for the 3-hour postdose sample. The estimated amount of palovarotene in ejaculate was 8.84 ng, which accounted for 0.0000442% of the dose. The time-matched ratio of semen to plasma concentration was 0.0273. There is minimal distribution of palovarotene into seminal fluid and limited risk of exposure to a female partner and subsequently to the fetus.
Completed Clinical Efficacy, Safety and Tolerability Studies									
NB18332	Module 5.3.5.4 Report 1017947	1a	Australia, New Zealand, Netherlands	[redacted] – [redacted]	Multicenter, randomized, double- blind, parallel-group, placebo-controlled study of the safety, and tolerability of 2.5- and 5-mg palovarotene in subjects with moderate to severe emphysema	Male and female subjects ≥50 years with moderate to severe symptomatic emphysema	Palovarotene/ 2.5 or 5.0 mg QD for 4 weeks Placebo/ 4 weeks QD	24/2.5 mg 23/5 mg 12/placebo	Palovarotene at once-daily doses of 2.5 and 5.0 mg given for 4 weeks was tolerated by moderate to severe COPD subjects with emphysema. Overall, the C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ for palovarotene and its metabolites after daily administration of 5 mg of palovarotene were approximately 2-fold those after daily administration of 2.5 mg of palovarotene. In general, mean metabolite to palovarotene ratios of C_{max} or $AUC_{0-\tau}$ were similar between the 2 dose groups.

Study number	Report location	Phase Ref.	Country	Study Dates (mm/dd/yy)	Study Design	Patient Population/ Age Range	Treatment / Regimen	No. of Pts / Dose	Key Results
PVO-1A-201	Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201	2	United States, United Kingdom, France	07/14/14 – 05/23/16	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, adaptive dose finding/proof-of-concept study evaluating different doses of palovarotene for prevention of HO at the flare-up site in subjects with FOP	Cohort 1: FOP subjects with active flare-ups; aged ≥15 years Cohort 2: FOP subjects with active flare-ups; aged ≥6 years	Cohort 1: Palovarotene/ oral QD 10 mg for 2 weeks, then 5 mg for 4 weeks; or placebo Cohort 2: Palovarotene/ 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 ≥6 years enrolled	Cohort 1: 12/active 4/placebo Cohort 2: 18/active 6/placebo	In each cohort, mean $C_{max,ss}$ and AUC_{0-24} increase dose-proportionally following a 2-fold increase in dose. The mean CL/F was mostly independent of dose with mean (SD) values ranging from 12.8 (4.1) L/h to 19.5 (10.7) L/h, T_{max} (range 3.2 to 3.9 h) and short $T_{1/2}$ (range 4.4 to 4.9 h) values across dosages
Ongoing Clinical Safety and Tolerability Studies									
PVO-1A-202 (Part B and C is PVO-1A-204 in France)	Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 (Part B and C is PVO-1A-204 in France)	2	United States, United Kingdom, France, Argentina, Australia	10/9/14 – ongoing	Multicenter, open-label extension of PVO-1A-201	FOP subjects who complete PVO-1A-201 New FOP subjects with at least 90% skeletal maturity regardless of age (Part B only)	Part A: 10 mg QD orally for 2 weeks, then 5 mg for 4 weeks for the next 2 flare-ups. Weight-based dosing when children 6+ years enrolled in Study PVO-1A-201. Part B: Adult Cohort: 5 mg QD orally, up to 24 months; for flare-up, 20 mg QD for 4 weeks, then 10 mg for 8 weeks (or until flare-up resolution). Pediatric Cohort: Only weight-adjusted flare-up dosing as in adults.	44/5 mg 12/flare-up 2/not treated	Comparisons of exposure parameters ($C_{max,ss}$ and $AUC_{0-\tau}$) between Part B and Part C and across doses from chronic 5-mg to flare-up 20/10-mg appear to be linear and dose proportional with similar results whether or not chronic dosing had been administered prior to flare-up dosing. Overall, the mean CL/F was independent of dose, with mean (SD) values ranging from 14.8 (4.6) L/h to 21.4 (11.6) L/h, supporting linear PK over the range of 5 to 20 mg

Study number	Report location	Phase Ref.	Country	Study Dates (mm/dd/yy)	Study Design	Patient Population/ Age Range	Treatment / Regimen	No. of Pts / Dose	Key Results
							Part C: Up to 24 months QD 5 mg with dose escalation for flare-up treatment to 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.		
PVO-1A-301	Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301	3	Argentina, Australia, Brazil, Canada, France, Italy, Japan, Spain, Sweden, the United Kingdom, United States	11/30/17 – 23/04/08	Phase 3, multicenter, open-label study	Adult and pediatric subjects with FOP / ≥4 years	Up to 24 months QD 5 mg with dose escalation for flare-up treatment to 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.	107 / 107 received 5 mg chronic 81 received 20/10 mg flare-up	Mean $C_{max,ss}$ and $AUC_{0\text{-}tau}$ increase dose-proportionally following a 4-fold increase in dose. Mean $T_{1/2}$ was approximately 4 to 5 hours and median T_{max} was 3 hours. Mean CL/F values ranged from 16.5 to 17.8 L/h across doses.
PVO-2A-201	Module 5.3.5.4 Report PVO-2A-201	2	Australia, Belgium, Canada, France, Japan, Netherlands, Portugal, Spain, Turkey, the United Kingdom, United States	03/22/18 – 19/07/21	Phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study	Pediatric subjects with MO / 2 to 14 years	Up to 2 years QD 2.5 or 5.0 mg (or weight-adjusted dose equivalents)	103 / 50 received 2.5 mg (or weight-adjusted equivalent) 53 received 5.0 mg (or weight-adjusted equivalent)	Geometric mean plasma exposures ($C_{max,ss}$, $C_{min,ss}$, and $AUC_{0\text{-}\tau}$) increase dose-proportionally. The geometric mean $T_{1/2}$ estimates were 4.63 h and 4.62 h for 2.5 mg and 5.0 mg, respectively and the median T_{max} was 3 hours. The geometric mean CL/F estimates were 13.2 L/h and 12.4 L/h for 2.5 mg and 5.0 mg, respectively.

表 2.7.2-53　　薬物相互作用試験の要約表

Study/ Protocol #	Study Objective	Study Design	# Subjects Completed	HV/P[1] (Age: Mean, range)	Treatments		Mean Pharmacokinetic Parameters (%CV) Substrate Drug					Mean ratio[2] Confidence interval		Location
					Substrate	Interacting Drug	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC (ng•h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	C_{max}	AUC	
NP17040	Effect of Rifampicin on Palovarotene	Crossover, Single sequence	18	HV (27.2, 20-55)	Palovarotene 1 mg qd x 14d	Placebo	8.32 (30.7)	3.79 (27.0)	41.2 (29.4)	5.63 (12.0)	24.6 (20.3)	19 16-23	11 10-13	Module 5.3.3.4 Report 1010704
			17	HV (27.2, 20-55)	Palovarotene 1 mg qd x 10d	Rifampicin 600 mg qd x 10d	1.72 (45.4)	3.24 (33.7)	4.82 (35.4)	4.21 (35.8)	234 (43.7)			
NP17041B	Effect of Ketoconazole on Palovarotene	Crossover, Single sequence	17	HV (27.6, 19-54)	Palovarotene 1 mg qd x 14d	Placebo	10.5 (28.2)	2.53 (52.6) h	52.7 (29.5)	6.00 (12.3)	19.7 (31.4)	220 198-244	311 296-327	Module 5.3.3.4 Report 1010705
			17	HV (27.6, 19-54)	Palovarotene 1 mg qd x 7d	Ketoconazole 400 mg qd x 7d	22.8 (24.9)	4.30 (33.9)	164 (28.2)	5.16 (13.6)	6.27 (29.7)			
NP17055	Effect of Palovarotene on Midazolam (inhibition)	Crossover, Single sequence	18	HV (45.0, 24-63)	Midazolam 15 mg qd x 1d	Placebo	46.2 (37.4)	2.3 (57.7)	216 (35.7)	4.44 (34.9)	74 (32.4)	110 93-131	101 93-111	Module 5.3.3.4 Report 1015528
			18	HV (45.0, 24-63)	Midazolam 15 mg qd x 1d	Palovarotene 1 mg qd x 7d	50.8 (34.5)	2.0 (75.3)	215 (27.1)	4.68 (27.8)	72 (28.6)			
PVO-1A-102	Effect of Palovarotene on Midazolam (induction)	Crossover, Single sequence	23	HV (38.5, 19-53)	Midazolam 2 mg qd x 1d	Placebo	5.58 (28.8)	1.5 (0.5-4)[4]	32.4 (38.0)	5.03 (1.32)[5]	61.6 (42.3)	86.7 79.8-94.1	90.3 83.7-97.5	Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102
			23	HV (38.5, 19-53)	Midazolam 2 mg qd x 1d	Palovarotene 20 mg qd x 14d	5.04 (26.7)	2.0 (0.5-4)[4]	28.1 (36.3)	5.30 (1.10)[5]	71.2 (32.5)			

Study/ Protocol #	Study Objective	Study Design	# Subjects Completed	HV/P[1] (Age: Mean, range)	Treatments		Mean Pharmacokinetic Parameters (%CV) Substrate Drug					Mean ratio[2] Confidence interval		Location
					Substrate	Interacting Drug	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC (ng•h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	C_{max}	AUC	
NP21025	Effect of Palovarotene on Prednisone	Crossover, Single sequence	22	HV (39.1, 22-64)	Prednisone 40 mg qd x 1d	Placebo	47.7 (15.7)	2.77 (24.7)	396 (12.5)	2.83 (11.7)	103 (14.1)	99 93-105	101 97-105	Module 5.3.3.4 Report 1026186
			22	HV (39.1, 22-64)	Prednisone 40 mg qd x 1d	Palovarotene 5 mg qd x 8d	48.6 (17.8)	2.68 (35.3)	403 (15.0)	2.76 (13.2)	102 (16.0)			
NP21025	Effect of Prednisone on Palovarotene	Crossover, Single sequence	22	HV (39.1, 22-64)	Palovarotene 5 mg qd x 7d	Placebo	43.7 (39.5)	3.68 (28.3)	304 (37.7)	NC	18.8 (40.4)	87 72-105	87 76-99	Module 5.3.3.4 Report 1026186
			22	HV (39.1, 22-64)	Palovarotene 5 mg qd x 8d	Prednisone 40 mg qd x 1d	37.7 (30.7)	3.45 (36.5)	260 (32.9)	NC	21.5 (37.1)			

1 HV=Healthy Volunteers
2 NC=Not Calculated
3 Value for substrate with interacting drug / value with placebo
4 Median (Min-Max)
5 Mean (SD)

目次

1 背景及び概観 13
2 個々の試験結果の要約 19
2.1 有効性評価項目の選択 21
2.1.1 連続投与／フレアアップ時投与を裏付ける評価項目 21
2.1.2 フレアアップ時投与を裏付ける評価項目 27
2.2 中央画像処理 31
2.2.1 画像の取得、解釈、及び報告 31
2.2.2 PAREXEL ソフトウェア、アプリケーション、読影プロセス 32
2.3 自然経過試験（PVO-1A-001 試験）の叙述 38
2.3.1 NHS の試験デザイン 38
2.3.2 NHS の適格性基準 39
2.3.3 NHS のための統計手法 39
2.3.4 NHS の試験対象集団 40
2.3.5 フレアアップデータ 41
2.3.6 フレアアップ転帰 43
2.3.7 疾患進行 47
2.4 PVO-1A-301 試験の叙述 51
2.4.1 PVO-1A-301 試験の試験デザイン 51
2.4.2 PVO-1A-301 試験の適格基準 53
2.4.3 解析対象集団 53
2.4.4 PVO-1A-301 試験の対照群としての NHS（PVO-1A-001 試験）の選択 54
2.4.5 PVO-1A-301 試験の統計手法 56
2.4.6 PVO-1A-301 の試験対象集団 71
2.4.7 主要有効性解析 79
2.4.8 主要有効性解析の感度解析 90
2.4.9 主要有効性解析の追加解析 93
2.4.10 事後解析の適切性 95
2.4.11 読影プロセスの適切性 96
2.4.12 その他の重要な有効性解析 97
2.4.13 サブグループの有効性解析 103
2.5 PVO-1A-201 試験の叙述 103
2.5.1 PVO-1A-201 試験の試験デザイン 103
2.5.2 PVO-1A-201 試験の適格基準 104

2.5.3 PVO-1A-201 試験の統計手法 104
2.5.4 PVO-1A-201 試験の試験対象集団 105
2.5.5 PVO-1A-201 試験の有効性の結果 107
2.6 PVO-1A-202 試験の叙述 109
2.6.1 PVO-1A-202 試験の試験デザイン 109
2.6.2 PVO-1A-202 試験の適格基準 112
2.6.3 PVO-1A-202 試験の統計手法 112
2.6.4 PVO-1A-202 試験の試験対象集団 113
2.6.5 PVO-1A-202 試験に関する有効性の主要結果 120
2.6.6 PVO-1A-202 試験に関する主要な副次評価項目の結果 124

3 全試験を通しての結果の比較と解析 137
3.1 連続投与／フレアアップ時投与 137
3.1.1 併合方法及び統計手法の説明 137
3.1.2 試験対象集団 137
3.1.3 主要有効性解析（ピボタル試験 PVO-1A-301 試験） 140
3.2 フレアアップ時投与 144
3.2.1 併合方法及び統計手法の説明 145
3.2.2 試験対象集団 147
3.2.3 壊滅的な新規 HO 150
3.2.4 Week 12 のフレアアップにおける新規 HO 151
3.2.5 疼痛及び腫脹の NRS 154
3.2.6 FOP-PFQ、自動関節可動域、可動性の全般的評価 155
3.3 サブグループの結果の比較 155
3.3.1 年齢 156
3.3.2 性別 158
3.3.3 人種 159
3.3.4 日本人集団 159

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 169
4.1 推奨用法・用量及び投与期間 169
4.1.1 連続投与／フレアアップ時投与 169
4.1.2 体重に基づく用量 170
4.1.3 フレアアップ時投与 171
4.2 連続投与／フレアアップ時投与の設定根拠 171
4.3 フレアアップ時投与の設定根拠 174

5　効果の持続、耐薬性 176

6　参考文献 177

7　付録 180

表目次

表 2.7.3-1　FOP 患者におけるパロバロテンの有効性を裏付ける臨床試験 19

表 2.7.3-2　個々の試験におけるパロバロテンの連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与の有効性評価 26

表 2.7.3-3　個々の試験におけるフレアアップのみに基づく有効性評価の時期 30

表 2.7.3-4　NHS への被験者の登録（PVO-1A-001 試験、登録解析対象集団） 40

表 2.7.3-5　NHS の人口統計学的特性（PVO-1A-001 試験、FAS） 40

表 2.7.3-6　NHS におけるフレアアップ特性（PVO-1A-001 試験、IF-FAS） 42

表 2.7.3-7　フレアアップ時来院ごとのフレアアップ時の疼痛及び腫脹の NRS、及びそのフレアアップ Day 1 からの変化量（IF-FAS） 44

表 2.7.3-8　日常生活動作及び歩行状態別の WBCT による総 HO 容積（mm^3）-年 1 回の全ての来院を併合（進行解析対象集団） 48

表 2.7.3-9　パロバロテン群及び未投与群の有効性の解析方法 60

表 2.7.3-10　パロバロテン群及び未投与群の被験者内訳（2020 年 2 月 28 日データカットオフ） 73

表 2.7.3-11　PVO-1A-301 試験の最終的な被験者の内訳（全被験者） 74

表 2.7.3-12　パロバロテン群及び未投与群の被験者の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） 74

表 2.7.3-13　パロバロテン群及び未投与群の FOP の既往歴（主要安全性解析対象集団） 75

表 2.7.3-14　パロバロテン群及び未投与例におけるフレアアップ歴（主要安全性解析対象集団） 77

表 2.7.3-15　PVO-1A-301（全被験者）における治験薬への曝露 78

表 2.7.3-16　wLME モデルでのパロバロテン群及び未投与群の年換算新規 HO 容積 - 平方根変換し身体領域ごとに負をゼロに置換の wLME（主要 FAS） 82

表 2.7.3-17　パロバロテン群及び未投与群の平方根変換せず負を含めた年換算新規 HO 容積の wLME（主要 FAS） 84

表 2.7.3-18 パロバロテン群及び未投与群におけるベースライン後最終来院時の年換算新規 HO 容積（mm^3）（主要 FAS）.....85

表 2.7.3-19 PVO-1A-301 試験で中断前投与期間及び投与終了後期間の両期間のデータを有する被験者における、ベースライン後の最終時点の年換算新規 HO 容積（mm^3）.....86

表 2.7.3-20 年換算新規 HO 容積の wLME 解析及び GEE 解析（共変量を追加）の結果：パロバロテン群と未投与群（全 ITT 投与期間）.....87

表 2.7.3-21 年換算新規 HO 容積の wLME 解析及び GEE 解析（追加の共変量）の結果：パロバロテン群と未投与群［中断後投与（再開）期間］.....88

表 2.7.3-22 年換算新規 HO 容積の wLME 解析及び GEE 解析（追加の共変量）：パロバロテン投与群及び未投与群（中断期間）.....88

表 2.7.3-23 PVO-1A-301 試験のパロバロテンの連続投与／フレアアップ時投与に移行した NHS 被験者における、未投与時及び連続投与／フレアアップ時投与の年換算新規 HO 容積の wLME 解析結果（平方根変換を適用せず、負を含めた）.....91

表 2.7.3-24 フレアアップの有無別のパロバロテン投与群及び未投与群の年換算新規 HO 容積の wLME 解析結果（平方根変換せず、負を含む）（主要 FAS）.....93

表 2.7.3-25 フレアアップの有無別のパロバロテン投与群及び未投与群における年換算新規 HO 容積の wLME 解析結果（平方根変換せず、負を含む）（主要 FAS）.....94

表 2.7.3-26 パロバロテン投与群及び未投与群の、最終来院時における身体領域別の新規 HO 容積が負の（新規 HO 容積が 0 mm^3 未満）の被験者の割合（主要 FAS）.....99

表 2.7.3-27 パロバロテン群及び未投与群における壊滅的な新規 HO（主要 FAS）.....99

表 2.7.3-28 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、及び平方根変換を適用し 600 $mm^{3/2}$ 超を 600 $mm^{3/2}$ に置換した場合の年換算新規 HO 容積.....101

表 2.7.3-29 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、及び平方根変換を適用し 600 $mm^{3/2}$ 超を 600 $mm^{3/2}$ に置換した場合の年換算新規 HO 容積の wLME 解析.....102

表 2.7.3-30 PVO-1A-201 試験におけるベースライン時のフレアアップ特性（安全性解析対象集団）.....105

表 2.7.3-31 PVO-1A-201 の CT スキャン又は単純 X 線画像に基づく Week 12 時点の新規 HO（Per Protocol 集団）.....107

表 2.7.3-32 PVO-1A-202 試験パート A の被験者の内訳（組み入れられた集団）.....113

表 2.7.3-33 PVO-1A-202 試験パート A の人口統計学的特性及び基準値の特性（組み入れられた集団）.....114

表 2.7.3-34 PVO-1A-202 試験パート B の被験者の内訳（組み入れられた集団）.....116

表 2.7.3-35 PVO-1A-202 試験パート B の人口統計学的特性及び基準値の特性（組み入れられた集団）.....117

表 2.7.3-36 PVO-1A-202 試験パート C 及び D の被験者の内訳（組み入れられた集団）.....118

表 2.7.3-37 PVO-1A-202 試験パート C の人口統計学的特性及び基準値の特性（治験薬投与集団）.....120

表 2.7.3-38 PVO-1A-202 試験における治験薬の投与対象となったフレアアップ（パート A 治験薬投与集団、パート B フレアアップ解析対象集団 –画像上のフレアアップ）.....121

表 2.7.3-39 PVO-1A-202 試験における新規 HO 形成の割合（パート A は有効性解析対象集団、パート B はフレアアップ解析対象集団 –画像上のフレアアップ）.....122

表 2.7.3-40 PVO-1A-202 試験における CT 画像で評価したフレアアップ部位の新規 HO 容積（パート A は有効性解析対象集団、パート B はフレアアップ解析対象集団）.....124

表 2.7.3-41 PVO-1A-202 試験における CT スキャンで評価した新規 HO を伴うフレアアップの新規 HO 容積（パート A は有効性解析対象集団、パート B はフレアアップ解析対象集団）.....125

表 2.7.3-42 PVO-1A-202 試験における WBCT での新規 HO 容積（パート B WBCT 集団）.....127

表 2.7.3-43 最終来院時に低用量 WBCT スキャンによって評価した年換算新規 HO 容積のパロバロテン投与例（パート B+C 又はパート C、全て又は中断前）と未投与例（NHS）との wLME モデルによる統計学的比較 128

表 2.7.3-44 パート C の中断前投与期間におけるフレアアップ時投与状況別の年換算新規 HO 容積（mm^3）（FAS） 129

表 2.7.3-45 PVO-1A-202 試験におけるフレアアップ状態（パート A は有効性解析対象集団、パート B はフレアアップ解析対象集団 –画像上のフレアアップ） 131

表 2.7.3-46 PVO-1A-301 試験の人口統計学的特性（主要安全性解析対象集団） 138

表 2.7.3-47 PVO-1A-301 試験のフレアアップ歴（主要安全性解析対象集団） 139

表 2.7.3-48 予定される治療対象集団における平方根変換を適用せず負を含めた年換算新規 HO 容積の wLME（主要 FAS） 142

表 2.7.3-49 有効性の統合解析のための併合方法 145

表 2.7.3-50 予定される治療対象集団におけるプラセボ／未投与群及びパロバロテン群の人口統計学的特性（IF-FAS） 148

表 2.7.3-51 予定される治療対象集団におけるプラセボ／未投与群及びパロバロテン群のフレアアップ歴（IF-FAS） 149

表 2.7.3-52 予定される治療対象集団におけるプラセボ／未投与群、及びパロバロテン群の Week 12 時点での壊滅的な新規 HO を伴うフレアアップ（IF-FAS） 151

表 2.7.3-53 予定される治療対象集団におけるプラセボ／未投与群、及びパロバロテン群の Week 12 時点でのフレアアップにおける新規 HO 容積（IF-FAS） 151

表 2.7.3-54 予定される治療対象集団におけるプラセボ／未投与群とパロバロテン群との間での Week 12 時点のフレアアップにおける新規 HO 容積の比較（IF-FAS） 152

表 2.7.3-55 予定される治療対象集団における疼痛及び腫脹の NRS の Day 1（ベースライン）から Week 12 までの変化（IF-FAS） 154

表 2.7.3-56 PVO-1A-301 試験における日本人被験者の被験者背景及び有効性パラメータ 160

表 2.7.3-57　PVO-1A-301 試験における日本人被験者での用量の推移 162

表 2.7.3-58　PVO-1A-301 試験の日本人被験者における WBCT による HO データ（主要 FAS） 165

表 2.7.3-59　パロバロテンの減量 170

表 2.7.3-60　14 歳未満の小児に対する体重で調整した用量 170

表 2.7.3-61　Demographic Characteristics of Placebo and Untreated Subjects in the Overall Population (IF-FAS) 180

表 2.7.3-62　Demographic Characteristics of Placebo/Untreated and Palovarotene-treated Subjects in the Overall Population (IF-FAS) 180

表 2.7.3-63　Flare-Up History for Placebo/Untreated and Palovarotene-Treated Flare-ups in the Overall Population (IF-FAS) 182

図目次

図 2.7.3-1　被験者の年齢と総 HO 容積の相関関係 23

図 2.7.3-2　総 HO 容積と CAJIS 及び FOP-PFQ との相関 23

図 2.7.3-3　CAJIS 総スコアと年齢の関係 – 全体（疾患進行解析対象集団） 49

図 2.7.3-4　ベースライン時、Week 12、及び Week 12 以降のフレアアップ部位での横断面の代表的な CT スキャン（プラセボ群の被験者） 61

図 2.7.3-5　Month 12 及び Month 24 におけるフレアアップ部位の横断面の代表的な CT スキャン（パロバロテン群被験者） 62

図 2.7.3-6　FOP マウスでの抗アクチビン A 抗体による HO 形成阻害作用 64

図 2.7.3-7　WBCT 領域へのフレアアップ位置マッピング 68

図 2.7.3-8　13 ヵ月の間の左大腿骨の異所性骨のリモデリングを示す連続した側面 X 線画像（A 及び B） 70

図 2.7.3-9　パロバロテン群及び未投与群の各被験者の年換算新規 HO 容積の分布 80

図 2.7.3-10　パロバロテン群及び未投与群のベイズ解析及び wLME 解析のフォレストプロット 81

図 2.7.3-11　事前に規定したベイズモデルでのパロバロテン群及び未投与群の事後分布 γ -平方根変換し身体領域ごとに負をゼロに置換 82

図 2.7.3-12　平方根変換せず負を含めたパロバロテン群及び未投与群の年換算新規 HO 容積の平均値 84

図 2.7.3-13　PVO-1A-301 試験のパロバロテンの連続投与／フレアアップ時投与に移行した NHS の被験者における、未投与時及び連続投与／フレアアップ時投与時の年換算新規 HO 容積の平均値 91

図 2.7.3-14　PVO-1A-301 試験のパロバロテンの連続投与／フレアアップ時投与に移行した NHS の個々の被験者における、未投与時及び連続投与／フレアアップ時投与時の年換算新規 HO 容積の差のウォーターフォールプロット 92

図 2.7.3-15　NHS の最終測定時と PVO-1A-301 試験の初回測定時の年換算新規 HO 容積の相関 96

図 2.7.3-16　PVO-1A-202 試験の新規 HO の有無別に示した主要関節における関節可動域のベースラインから Week 12 までの平均変化率（画像上のフレアアップ）.....133

図 2.7.3-17　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各被験者の年換算新規 HO 容積の分布.....141

図 2.7.3-18　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）.....142

図 2.7.3-19　予定される治療対象集団における年換算新規 HO 容積の平均値（平方根変換を適用せず）（主要 FAS）.....143

図 2.7.3-20　予定される治療対象集団におけるプラセボ／未投与群、及びパロバロテン群の Week 12 時点でのフレアアップにおける新規 HO 容積（IF-FAS）.....152

図 2.7.3-21　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）.....156

図 2.7.3-22　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）.....156

図 2.7.3-23　年齢によるサブグループ別のベイズ解析及び wLME 解析のフォレストプロット.....158

図 2.7.3-24　試験対象集団におけるパロバロテン群及び未投与群の日本人被験者の年換算新規 HO 容積分布.....164

図 2.7.3-25　Q207D 変異マウスにおける HO 阻害に対するパロバロテンの用量反応性.....173

図 2.7.3-26　パロバロテン群及び未投与群における来院別の前評価時点からの新規 HO 容積（主要 FAS）.....176

略号一覧

記号	日本語	英語
ACVR1	アクチビン A 受容体 1 型	activin A receptor, type 1
ADL	日常生活動作	activities of daily living
ALK2	アクチビン受容体様キナーゼ 2	activin receptor-like kinase 2
ANCOVA	共分散分析	Analysis of Covariance
BA	―	Bland-Altman
BCa	バイアス補正及び加速	Bias-corrected and accelerated
BMP	骨形成タンパク質	bone morphogenetic protein
CAJIS	―	Cumulative Analogue Joint Involvement Scale
CI	信頼区間	confidential interval
CSR	治験総括報告書	Clinical Study Report
CT	コンピュータ断層撮影	computed tomography
DEXA	二重エネルギーX 線吸収測定法	dual energy x-ray absorptiometry
DMC	データモニタリング委員会	Data Monitoring Committee
EOS	試験終了	end of study
FAS	最大の解析対象集団	Full Analysis Set
FDA	米国食品医薬品局	Food and Drug Administration
FOP	進行性骨化性線維異形成症	fibrodysplasia ossificans progressiva
FOP-PFQ	―	FOP-Physical Function Questionnaire
FPS-R	―	Faces Pain Scale-Revised
GEE	一般化推定方程式	generalized estimating equations
HED	ヒト等価用量	human equivalent dose
HO	異所性骨化	heterotopic ossification
HU	ハウンズフィールドユニット	hounsfield unit
IA	中間解析	Interim Analysis
IAG	画像撮影ガイドライン	Image Acquisition Guidelines
ICC	級内相関係数	Intraclass Correlation Coefficients
IF-FAS	フレアアップ評価での最大の解析対象集団	Imaged Flare-up Full Analysis Set
ITT	―	Intent-to-treat
MRI	磁気共鳴画像法	magnetic resonance imaging
NDA	新薬承認申請	New Drug Application
NHS	自然経過試験	natural history study
NRS	―	Numeric Rating Scale
PK	薬物動態	pharmacokinetics
PPC	骨端線早期閉鎖	premature physeal closure
PRO	患者報告アウトカム	Patient Reported Outcome(s)
PROMIS	患者報告アウトカム測定法情報システム	Patient Reported Outcomes Measurement Information System

記号	日本語	英語
RARγ	レチノイン酸受容体γ	retinoic acid receptor gamma
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SAP	統計解析計画書	Statistical Analysis Plan
SD	標準偏差	standard deviation
SE	標準誤差	standard error
Smad	－	Suppressor of Mothers against Decapentaplegic
TSTM	小さすぎて測定不能	too small to measure
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　背景及び概観

本書は、本申請の対象であるパロバロテン／palovarotene カプセルの臨床的有効性の概要である。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。

パロバロテンは、経口投与可能なレチノイン酸受容体γ（RARγ）選択的アゴニストであり、HO の経口抑制薬として開発された。提案する推奨用法・用量は、連続投与及びフレアアップ時投与を目的としたものであり、5 mg 1 日 1 回（連続投与）、フレアアップ時には用量を増量して 20 mg 1 日 1 回を 4 週間投与し、その後、症状が早期に回復しても 10 mg 1 日 1 回を 8 週間、合計 12 週間投与する（20/10 mg フレアアップ時投与）。パロバロテンは連続投与を意図している。ただし、1 日 1 回連続投与で忍容できない副作用が発現し、減量してもその副作用が軽減しない場合には、フレアアップ時（又はフレアアップを引き起こすリスクの高い外傷性事象が起こった時）にのみパロバロテンを投与することができる（フレアアップ時投与）。

FOP は骨形成タンパク質（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* 遺伝子の機能獲得変異による遺伝子疾患である。この *ACVR1/ALK2* 遺伝子の機能獲得型変異により、BMP- Suppressor of Mothers against Decapentaplegic（Smad）1/5/8 シグナル伝達経路の異常な活性化を介して軟骨形成及び異所性骨形成が促進されることで、正常な損傷修復機序による軟部組織（筋肉、腱及び靭帯）の再生が妨げられる。FOP では、骨化性筋炎としても知られる HO が 2 段階で進行する。異化期では、炎症と組織破壊により筋肉などの軟部組織が損傷される。同化期では、損傷した軟部組織が骨組織に置き換わり、最終的に HO に至る。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。

FOP は慢性疾患であり、避けられない HO 形成を特徴とするため、生涯にわたってパロバロテンを用いた治療が必要と考えられる。

パロバロテンは筋肉の損傷部位における肥満細胞浸潤及び線維増殖性反応を抑制する。また、パロバロテンは Smad シグナル伝達を抑制し、間葉系前駆細胞の分化を骨組織から軟部組織へと転換して正常な組織修復／再生（例えば筋原性細胞の分化を介して）へ導くことにより、軟骨形成を強力に阻害して HO を抑制し、最終的には筋組織損傷を軽減する。これと一致して、パロバロテンは複数の損傷誘発性マウス HO／FOP モデルに対して HO 形成阻害作用を示した（Module 2.6.2 Section 1）。

FOP は非常にまれな疾患であり、有病率は人口 100 万人当たり約 1.36 人と推定され（確定症例約 800～900 例）、地理、民族、人種、性別による違いはない（Baujat 2017、Connor 1982b）。

パロバロテンの臨床開発プログラムは、対象集団における有効性及び安全性を厳密に評価できるよう設計した。FOP は極めてまれな疾患であるため、本臨床開発プログラムはピボタル試験 1 試験から得られた結果に大きく依存しており、さらに特定の対象集団における第 2 相臨床試験 2 試験から裏付けとなるエビデンスが得られている。FOP がまれであること、及び症候性フレアアップの発現にばらつきがあることを考慮すると、早期第 2 相試験の被験者は、臨床開発プログラ

ム参加期間全体を通じて複数のフレアアップに関する評価に寄与した可能性がある。疾患及び患者集団の詳細については、Module 2.5 Section 1.2 を参照のこと。

パロバロテンの臨床開発プログラムの臨床的有効性の概要では、計 4 試験の臨床試験に基づいて記述する。各試験のデザイン、目的、用量、被験者／患者数及び投与期間の概要を記載した一覧表を Module 5.2 に示す。本有効性の要約では、非介入試験の評価を最初に示し、その後の試験における主要評価項目の適切性を記述する。次に、各臨床試験の個別の評価を示し、その後、該当する場合は全試験を通しての評価を行う。

パロバロテンの有効性の理解に寄与する FOP 患者を対象とした試験には以下が含まれる。

- 自然経過試験［PVO-1A-001 試験：自然経過試験（NHS)］（完了）は、FOP 患者を対象とした多施設共同、3 年間、縦断的、非介入試験である。6 ヵ国 7 施設で合計 114 例の被験者が登録された。2020 年 2 月 28 日のデータカットオフ時点で、ベースライン時のデータが全 114 例で得られており、Month 12、24、36 のベースライン後のデータがそれぞれ 92 例、66 例及び 43 例で得られている。さらに、最終のフレアアップの画像転帰データは、被験者 40 例から 52 件得られている。NHS の目的は、FOP 疾患特性を年齢別に記述し、疾患進行を前向きに評価し、フレアアップが FOP 転帰に及ぼす影響を明らかにすることであった。

- PVO-1A-201 試験（完了）は、FOP 患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検（治験依頼者非盲検)、プラセボ対照、アダプティブデザインの試験である。フレアアップ発現後 7 日以内にプラセボ又はパロバロテン［10 mg を 2 週間投与後、5 mg を 4 週間投与（10/5 mg フレアアップ時投与）又は、5 mg を 2 週間投与後、2.5 mg を 4 週間投与（5/2.5 mg フレアアップ時投与)］を投与した時のフレアアップ部位での HO 形成を評価した。計 40 例の被験者（適格なフレアアップが認められた NHS から移行した 8 例を含む）を無作為化し、10 例をプラセボ群、9 例をパロバロテンの 5/2.5 mg フレアアップ時投与群、21 例を 10/5 mg フレアアップ時投与群に割り付けた。全ての被験者が 12 週間の試験を完了し、非盲検継続試験（PVO-1A-202 試験）のパート A に登録された。本試験では、フレアアップ後 6 週間投与として 2 つの異なるフレアアップ時投与スケジュールでパロバロテンを投与した時の、画像評価に基づく新規 HO 形成の抑制に対する有効性を評価する。

- PVO-1A-202 試験（完了）は以下の 4 つのパートに分けて実施した。
  - パート A は、非盲検下で PVO-1A-201 試験から継続投与する最初のパートであり、PVO-1A-201 試験後にフレアアップが認められた被験者を対象として、パロバロテンの 10/5 mg フレアアップ時投与を評価した。パロバロテンの 10/5 mg フレアアップ時投与を受けた 20 例で発現した合計 28 回のフレアアップに対して、PVO-1A-201 試験と同様のフレアアップ評価を実施した。
  - パート B（フランスの PVO-1A-204 試験）は PVO-1A-202 試験の 2 番目のパートであった。新たに得られた非臨床及び臨床データに基づき、パート B ではさらに 2 つのパロバロテン投与スケジュールを評価した。骨格成熟度が 90%以上の被験者には、連続

投与及び 20/10 mg フレアアップ時投与し（5 mg/日を連続投与し、フレアアップ時には 20 mg に増量して 4 週間投与。その後 10 mg を 8 週間投与）、フレアアップ症状が持続する場合は 4 週間単位で投与を延長することが可能であった。骨格が未熟な小児の被験者には、体重で調整した 20/10 mg の相当量のパロバロテンを投与した。計 54 例の被験者がパート B に移行し、その内訳は、パート A からの移行例が 31 例、新たに骨格が成熟した被験者が 18 例（NHS の 13 例及び PVO-1A-203 試験からの移行例 5 例）、いずれの試験にも参加していなかった被験者が 5 例であった。被験者 33 例において、PVO-1A-201 試験及びパート A と同様のフレアアップ評価を用いて、合計 52 件のフレアアップを評価した。

– パート C（フランスの PVO-1A-204 試験）は PVO-1A-202 試験の 3 番目のパートであり、骨格が未成熟な小児を含む全ての被験者に連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与を行った。パート B に参加した被験者のみがパート C に参加し、新規の被験者は登録されなかった。有効性は年 1 回の全身コンピュータ断層撮影（WBCT）画像検査で評価されたため、パート C ではフレアアップ部位の画像検査は実施されなかった。
– パート D（フランスの PVO-1A-204 試験）は、PVO-1A-202 試験の 4 番目のパートであり、データモニタリング委員会（DMC）の勧告に基づき、骨格が未成熟な被験者で治験薬の最終投与 2 年後まで安全性評価を継続する目的で追加された。パート D では治験薬を投与しなかった。

- PVO-1A-203 試験では、6 例中 5 例が PVO-1A-202 試験のパート B に登録された時点で終了した。
- PVO-1A-301 試験（MOVE 試験）（完了）は、第 3 相、多施設共同、単群試験であった。本試験では、4 歳以上の FOP 患者を対象に、パロバロテンを連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与したときの低用量 WBCT 画像検査で評価した新規 HO の抑制に対する有効性及び安全性を、NHS の未投与群のデータと比較して評価した。連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与の安全性及び有効性は、登録した全被験者を対象に最長 48 ヵ月間評価した。最初の被験者の登録は 2017 年 11 月 30 日であった。R206H 変異を有する最後の被験者は 2018 年 7 月 31 日に登録された（合計 99 例）。

PVO-1A-301 試験及び PVO-1A-202/204 試験で骨端線早期閉鎖（PPC）が報告されたことを受け、2019 年 12 月 4 日、米国食品医薬品局（FDA）が部分的クリニカルホールドを発出し、14 歳未満の全ての被験者で直ちに投与が中断された。2020 年 1 月、PVO-1A-301 試験において、事前に規定された主要解析計画に従い 2 回目の中間解析（IA2）で実施され、統計学的に無益性が示され、14 歳以上の被験者への投与も中断された。追加の統計解析と FDA 及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。その時点においても 14 歳未満の被験者は全例、投与を中断したままであった。このような投与の中断があったことから、3 回目の中間解析（IA3）を有効性の最終解析とした。IA3 では、ベースラインから最後の被験者の最終来院まで、パロバロテン投与再開後及び投与終了後を含めた全データを用いた Intent-to-treat（ITT）解析を実施した。

以下の項では、FOP 患者の治療薬としてのパロバロテンの承認を裏付ける全臨床データセットの概要を示す。各試験の詳細な説明及び結果を 2 項に示す。

パロバロテンの臨床開発プログラムでは総計 164 例の FOP 患者が評価されており、全世界の既知の FOP 集団（確定症例約 800 例から 900 例）の約 20%に相当する。パロバロテンの第 2 相試験（PVO-1A-201 試験）当初は、パロバロテンが骨端線に悪影響を及ぼす場合に成長への影響を最小限に抑えるために、成人及び骨格が成熟した小児（15 歳以上の被験者で、骨年齢に基づき、骨格の成熟度が 90%以上）を登録した。90%以上の骨格の成熟度とは、骨年齢が女児は 12 歳 0 ヵ月以上、男児は 14 歳 0 ヵ月以上と定義した（Greulich 1959）。骨格が未成熟な被験者が暦年齢にかかわらず適切に治療を受けることを保証するための保守的なアプローチとして、暦年齢ではなく骨年齢を用いた。この定義は全ての介入試験に適用され、小児が体重に基づく用量又は標準的なパロバロテン投与を受けるかどうか、PVO-1A-202 試験のパート B では連続投与及び 20/10 mg フレアアップ時投与を受けるかどうか、及び骨に対する安全性評価のための X 線画像検査が不要となる時期を判断するために使用された。PVO-1A-201 試験では、骨格が未成熟な被験者については、上述の骨年齢の定義に従って骨格が成熟するまで、その後の X 線画像を撮影することとした。他の介入試験では、骨格が未熟な被験者については、評価した全ての骨端線が 100%閉鎖するまで、その後の X 線画像を撮影することとした。

パロバロテンの FOP 臨床開発プログラムでは、進行中であった非臨床及び臨床活動から新たなデータが得られるたびに、その知見を臨床試験に適応させてきた。最初の第 2 相試験（PVO-1A-201 試験）の目的は、安全（健康被験者を対象とした第 1 相試験及び慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした第 2 相試験から得られたデータに基づく）で有効（利用可能な主な薬力学データに基づく）と予想される臨床用量を評価することであった。PVO-1A-201 試験で評価した最初のコホートの開始用量はフレアアップ投与におけるパロバロテン 10/5 mg であった。

第 2 相試験においてパロバロテンの初回の用法・用量を 10/5 mg 及び 5/2.5 mg フレアアップ時投与とした根拠

- *In vitro* 試験結果から、RARγ アゴニストは軟骨細胞分化前の線維増殖期までは HO 形成阻害作用を示すが、骨化期の HO 形成は阻害しないことが示された。RARγ アゴニストの投与を中止しても、重大なリバウンド症状は生じないことから、RARγ アゴニストの作用は不可逆的であり、おそらく間葉系幹細胞の分化を骨組織から軟部組織へ転換させると考えられる。*In vitro* 試験において、RARγ アゴニストは軟骨形成細胞の分化及び軟骨形成を抑制して HO 形成阻害作用を示した。RARγ アゴニストは、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 シグナル伝達及び間葉系前駆細胞の骨格形成能を阻害する。これらの結果を踏まえてフレアアップ発現後 7 日以内にパロバロテン投与を開始することとした。この期間は、骨形成期より前の炎症初期及びおそらく軟骨形成期を含むと予想される（Shimono 2011）。
- FOP マウスモデルを用いた非臨床薬理試験で、フレアアップ誘発後、計 2 週間の高用量パロバロテン投与により HO 形成が阻害された。2 週間の投与のうち、高用量パロバロテンを短期間投与し、残りの期間は低用量パロバロテンを投与した場合でも HO 形成が阻

害された。同 FOP モデルでは、0 日目にフレアアップ誘発後、14 日以内に炎症、軟骨形成及び骨形成と一貫して疾患が進行する。筋損傷後、早期にパロバロテン投与を開始し、骨化期まで投与を継続すると、HO 形成を予防又は著しく軽減した。同マウスモデルでのパロバロテンの HO 形成抑制作用は、投与が骨化期前に開始されている限り認められた。

- ヒトでは骨の発現はフレアアップ発現後 2～3 週間という早い時期から数ヵ月後まで認められており（Smith 1996、Connor 1982a）、PVO-1A-201 試験が開始された時点でフレアアップ後の HO 形成の正確な時期は明確ではなかったが、フレアアップに関連する初期炎症期及び軟骨形成期をカバーできることから、6 週間の投与期間で十分であると予想した。
- PVO-1A-201 試験には 2 つのコホートに被験者を組み入れた。コホート 1（10/5 mg フレアアップ時投与又はプラセボ投与に 3:1 で無作為化）のデータを独立 DMC が評価した後に、コホート 2 の被験者での用量が選択され、コホート 2 での投与が開始された。コホート 1 の 8 例目の無作為化被験者が Week 6 を完了した時点で、利用可能な有効性及び安全性データを DMC が評価した。DMC は安全性シグナルを認めず、試験を計画通り継続するよう勧告した。コホート 2 では、パロバロテンの 10/5 mg フレアアップ時投与及びプラセボの継続的な評価とともに、パロバロテンの 5/2.5 mg フレアアップ時投与を実施し（10/5 mg フレアアップ時投与群、5/2.5 mg フレアアップ時投与群又はプラセボ群にそれぞれ 3:3:2 で無作為化）、（特に小児において）低用量でも同程度の有効性がみられるか、また、安全域が改善されるかどうかを探索した。被験者がコホート 1（その後コホート 2）を終了すると、非盲検継続試験である PVO-1A-202 試験（パート A）への参加を依頼した。

20/10 mg フレアアップ時投与及び連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与を裏付ける臨床試験及び非臨床試験データ

- PVO-1A-201 試験から得られた臨床データ、進行中であった PVO-1A-202 試験パート A から得られた予備データ、及び追加の非臨床データは、HO 形成に関連するリスク因子である FOP の疾患進行、及び HO 形成抑制におけるパロバロテンの潜在的有用性を理解するのに役立った。PVO-1A-201 試験及び PVO-1A-202 試験パート A では、フレアアップのために登録され治療を受けた被験者の大多数に強いフレアアップ症状が認められたが、プラセボ群のフレアアップを含め、ほとんどのフレアアップは新規 HO 形成に至らなかった。臨床像は同様であるが、磁気共鳴画像法（MRI）又は超音波検査により確認された中等度又は重度の軟部組織浮腫を伴うフレアアップは、軽度又は軟部組織浮腫のないフレアアップよりも新規 HO を形成するリスクがわずかに高かった。さらに、一部の被験者では、フレアアップ発現から 7 日以内に実施した画像検査で強い軟部組織浮腫及び筋壊死が認められたことから、臨床症状が報告される前に新規 HO 形成が始まったことが示唆された。これらの所見から、症状が認められない状態では 1 日 1 回連続投与して評

価することとし、フレアアップ症状が発現した直後に用量を増量することによって、軟骨形成の開始時点で、パロバロテンへの曝露を確実にすることとした。

- ACVR1/ALK2（Q207D）Cre 誘発性 FOP トランスジェニックマウスモデルを用いた非臨床薬理試験で、HO 形成阻害作用に関するパロバロテンの用量反応関係を評価した。その結果、高用量のパロバロテンはより強い HO 形成阻害作用を示し、明らかな用量反応関係が示された。これらのデータを用いて用量反応モデルを作成した結果、ヒト等価用量（HED）換算で 20 mg のパロバロテンを 1 日 1 回投与した場合、同マウスモデルでさらに強い HO 形成阻害作用が得られる可能性が示唆された（Module 2.6.2 Section 2.2.1.2.2）。
- 6 週間の投与期間終了時及び 6 週間の観察期間終了時に、大部分の被験者でフレアアップ症状が持続して認められたことから、もともと異化段階／同化段階が持続する HO を抑制するにはより長期のパロバロテン投与が必要である可能性が示唆された。したがって、フレアアップ時の投与を 12 週間に延長し、症状が持続する場合は投与を延長した。
- 第 2 相試験の予備的なフレアアップのみの転帰データ及び上記の考察に基づき、第 2 相試験及び第 3 相試験で使用した用法・用量は、5 mg の 1 日 1 回の連続投与、フレアアップ時投与として 20/10 mg の 12 週間投与であった。年換算新規 HO 容積に対する影響を NHS の未投与群と比較するため、第 3 相試験の用法・用量は 5 mg 連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与とした。

2　個々の試験結果の要約

FOP における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、疾患進行又は HO の形成を評価する適切に管理された臨床試験は実施されていなかった。HO（ベースライン）及び新規 HO（ベースライン後）の有無及び容積の評価は、FOP 臨床開発プログラムで重要な点である。HO は FOP の病的特徴の 1 つであり、HO の測定は、本疾患に対して開発しているあらゆる治験薬にとって重要であるためである。したがって、本臨床開発プログラムで使用した評価項目が臨床的に適切であることを示すため、また、特にこれらの評価項目によりフレアアップ経過及び新規 HO 形成が評価できているのかを確認するために、パロバロテンの臨床試験では様々な評価項目を設定した。したがって、本臨床的有効性の概要では、まず有効性評価項目及びその妥当性について簡潔に説明する。

本項では、最初に有効性評価項目及びその根拠を記載し、次に PVO-1A-301 試験、PVO-1A-202 試験、PVO-1A-201 試験、及び NHS について、試験別の叙述を示す。試験別の叙述には、治験デザインの簡潔な記述（適格性基準、治験薬の用法・用量、統計手法、及び安全性評価）、人口統計学的及びベースライン特性の要約、及び重要な有効性評価項目の要約を示した。

本臨床的有効性に記載する有効性データ（2020 年 2 月 28 日カットオフ）は、表 2.7.3-1 に示す試験から得られたものである。

表 2.7.3-1　　FOP 患者におけるパロバロテンの有効性を裏付ける臨床試験

Study Number (Phase)	Design	Population	Dose/Treatment	Number of Subjects per Dose	CSR Location
PVO-1A-301 (Phase 3) Completed	Multicenter, open-label study evaluating the efficacy and safety of PVO in decreasing HO in subjects with FOP versus untreated subjects in the NHS	Palovarotene treatment naïve FOP subjects with the R206H mutation (PEP) or other FOP mutations (SEP)	Oral 5 mg QD for up to 24 months, with dose escalation for flare-up treatment to 20 mg QD for 4 weeks, then 10 mg QD for 8 weeks (total of 12 weeks; may have been extended by 4 week intervals until flare-ups (including intercurrent flare-ups) or major traumatic event(s) resolve	107 subjects (99 PEP and 8 SEP)	Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301
PVO-1A-201 (Phase 2) Completed	Multicenter, R, DB, PC adaptive dose finding/POC	Cohort 1: FOP subjects with active flare-ups; age ≥15 years Cohort 2: FOP subjects with active flare-ups age ≥6 years	Cohort 1: oral QD 10 mg for 2 weeks, then 5.0 mg for 4 weeks, or placebo Cohort 2: oral QD 10 mg for 2 weeks, then 5.0 mg for 4 weeks; oral QD 5 mg for 2 weeks, then 2.5 mg for 4 weeks; or placebo. Weight-based dosing was implemented in Cohort 2 across three categories (20 to <40 kg, 40 to <60 kg, ≥60 kg)	Cohort 1: 12 active; 4 placebo Cohort 2: 18 active; 6 placebo Total of 40 subjects	Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201

Study Number (Phase)	Design	Population	Dose/Treatment	Number of Subjects per Dose	CSR Location
PVO-1A-202/Part A (Phase 2) Completed	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 treatment-qualifying flare-ups. Weight-based dosing when children 6+ years of age enrolled in Study PVO-1A-201.	40 subjects from PVO-1A-201	Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202
PVO-1A-202/Part B (Phase 2) Completed Corresponds to PVO-1A-204 in France	Multicenter, OLE of PVO-1A-201	FOP subjects from Part A and new FOP subjects with at least 90% skeletal maturity regardless of age.	Adult Cohort (chronic/PVO 20/10 mg): oral 5 mg QD for up to 24 months, with dose escalation for flare-up treatment to 20 mg QD for 4 weeks, then 10 mg QD for 8 weeks (total of 12 weeks; may have been extended by 4 week intervals until flare-ups (including intercurrent flare-ups) or major traumatic event(s) resolve). Pediatric Cohort (flare-up only treatment): same as flare-up dosing in the Adult Cohort except dosing was weight-adjusted.	54 subjects: 36 subjects from Part A and 18 new Adult Cohort subjects (13 subjects from the NHS and five new subjects).	Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202
PVO-1A-202/Part C (Phase 2) Completed Corresponds to PVO-1A-204 in France	Multicenter, OLE of PVO-1A-201	FOP subjects from Study PVO-1A-202/Part B	All subjects (chronic/ PVO 20/10 mg treatment): 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 (total of 12 weeks; may have been extended by 4 week intervals until flare-ups (including intercurrent flare-ups) or major traumatic event(s) resolve). Dosing was weight-adjusted in skeletally immature subjects.	48 subjects from Part B	Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202
NHS (PVO-1A-001) Completed	Non-interventional natural history study	Subjects with the R206H mutation 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)	Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001

Note: PVO-1A-203 was terminated early; 5 of the 6 subjects enrolled were transferred to PVO-1A-202/Part B. The limited efficacy data from this study is not included in this integrated summary.

DB=double-blind; FAS=full analysis set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; HO=heterotopic ossification; IND=Investigational New Drug (application); NA=not applicable; NHS=Natural History Study; OLE=open-label extension; PC=placebo-controlled; PEP=Principal Enrolled Population; POC= proof-of-concept; PVO=palovarotene; QD=once daily; R=randomized; SEP=Supplementary Enrolled Population

2.1　有効性評価項目の選択

HO（ベースライン）及び新規 HO（ベースライン後）の有無及び容積の評価は、FOP 臨床開発プログラムの重要な点である。HO は FOP の病理学的特徴の 1 つであり、HO の測定は、本疾患に対して開発中のあらゆる治験薬にとって重要であるためである。以下の理由により、本臨床開発プログラム中に得られた全ての画像は中央画像検査機関が判定した。

- HO の定量的評価は医療機関では広く行われておらず、過去の臨床試験でも行われていなかった。
- 特にフレアアップ部位の低線量コンピュータ断層撮影（CT）スキャン及び WBCT スキャンについて、画像撮影プロトコルにより、以下を担保した：(1) 施設間の一貫性の確保、(2) 良好な画質、(3) 放射線被曝の最小化
- 大部分の試験は非盲検試験であったため、HO の形成と身体機能障害との関連性を考慮すると、HO に関する画像の読影にバイアスが生じる可能性がある。中央画像検査機関で盲検化された読影者が読影することで、これを回避し、他のバイアス源（臨床試験データ、割付け、治験デザインなど）も最小限に抑えることができる。
- FOP 患者における HO の評価は独特であるため、中央画像検査機関は重要な測定値について読影者に研修を行う機会を提供した。

Clementia Pharmaceuticals（パロバロテンの FOP に対する開発は当初 Clementia Pharmaceuticals が進めており、Clementia を 2019 年に申請者が買収した。以下、Clementia とする。）は、PAREXEL（現 Calyx。以下、PAREXEL とする）と提携した。PAREXEL は、腫瘍学及び関節リウマチなどの様々な適応症に対象とした登録試験において読影に関して専門知識を有する企業である。

FOP におけるパロバロテンの初期臨床プログラムは、損傷誘発性動物モデルを用いた薬理試験で得られたデータをヒトに外挿できるかどうかを判断するために計画された。そのため、初期の第 2 相試験の主要な有効性評価項目は、フレアアップ後の新規 HO の形成であった。NHS における評価又は介入試験における治験薬の投与対象となるフレアアップを経験した被験者には、2.1.2.1 項に記載した画像検査を実施した。パロバロテンの臨床開発プログラムにおいて、予定される用法・用量が、フレアアップ時投与に加え、1 日 1 回連続投与も含めることとしたため、パロバロテン介入試験には、HO の全身への影響を評価するため WBCT 画像撮影も実施することとした。これらの手順、施設による画像撮影プロセス、及び中央画像検査機関による読影プロセス（被験者及び試験に対して盲検化された標準手順を使用）は、臨床開発プログラム全体で一貫していた。

2.1.1　連続投与／フレアアップ時投与を裏付ける評価項目

2.1.1.1　画像評価項目

以下の目的のため、臨床開発プログラム中に画像による HO の記録を行った。

- 全身の HO の抑制／最小化に対するパロバロテンの有効性を評価する。

- フレアアップ後の HO の抑制に対するパロバロテンの有効性を評価する。

FOP 臨床開発プログラムでは疾患進行を慎重に評価した。疾患進行を評価する臨床的評価項目には、WBCT 画像で評価した全身 HO、身体機能に関する評価項目及び患者報告アウトカム（PRO）を含めた。総 HO 容積の年換算変化量を PVO-1A-301 試験の主要評価項目として選択した理由は、(1) HO の形成が FOP の病理学的特徴である、(2) 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、(3) 機能評価及び PRO の変化は、1～2 年では疾患進行を示さない、(4) 総 HO と機能評価及び PRO との間に有意な相関が認められているためである。また、HO は、中央画像検査機関によって標準化された盲検下で測定可能な客観的評価項目である。

FOP の身体運動に関する医師の評価として、Cumulative Analogue Joint Involvement Scale（CAJIS）（Kaplan 2017a）が開発されている。患者の体の動きを 15 の身体領域で評価し、各身体領域を正常（10%未満の障害、スコア 0）、部分的な障害（10%～90%の障害、スコア 1）、又は機能的な強直（スコア 2）と評価する。CAJIS 総スコアの範囲は 0（正常機能）から 30（全部位で機能的な強直）である。

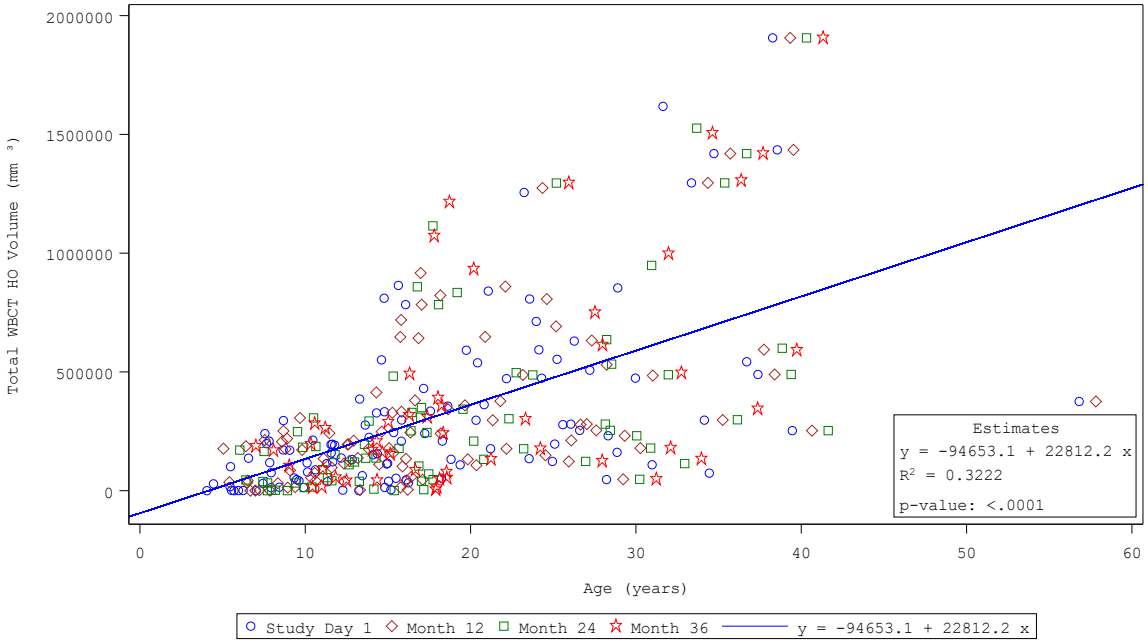
身体機能に関する尺度である CAJIS は、試験期間である 2 年間では FOP 進行を検出する感度がない。主な理由は、CAJIS の評価では、関節が基本的に正常な機能を有する場合を 0、関節が機能的に強直している場合を 2、これら 2 つの状態の間の場合に 1 と評価するためである。その結果、障害の程度が様々な関節障害（10%～90%の障害）が同じスコア 1 と評価される。個々の関節が完全に強直し、対応するスコアが 2 になるまでには何年も要することがある。

NHS から得られた予備的データは、HO は臨床的に意味のある評価項目であることを強く支持するものであった。NHS の最終データの解析結果はこれを支持するものであり、以下に要約する。

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、その時点での疾患状態を判定した。機能評価［CAJIS 及び FOP-Physical Function Questionnaire（FOP-PFQ)］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。被験者の年齢は CAJIS 総スコアの悪化（$r = 0.44$、$r = 0$ という帰無仮説に対する検定で $p < 0.0001$）及び FOP-PFQ スコアの最悪総スコアに対する割合（$r = 0.19$、$p < 0.0001$）と相関しており、被験者の年齢が上がるにつれて両方の尺度で機能が悪化していること及び若年被験者でもある程度の機能障害があること示された。しかし、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。

年齢を説明変数、WBCT により測定した総 HO 容積を目的変数として線形回帰モデルを用いて横断的分析を実施したところ、ベースラインの年齢と総 HO 容積との間に有意な相関が認められ（$r = 0.32$、$p < 0.0001$）、平均増加量の推定値は 22,812 mm^3／年であった（図 2.7.3-1）。

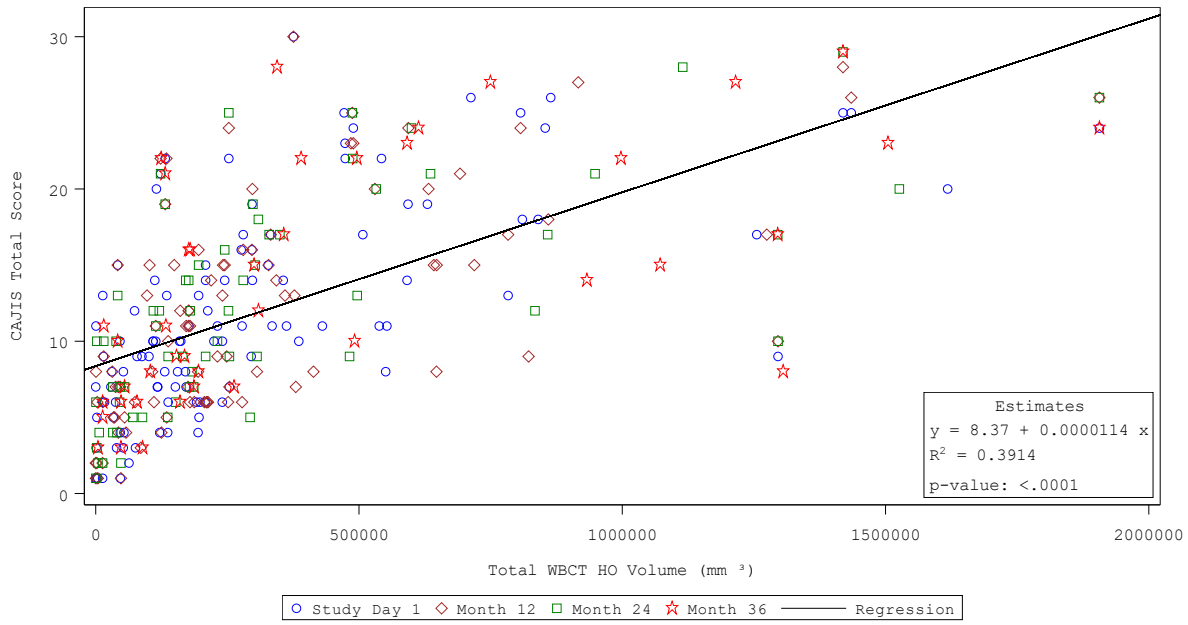
図 2.7.3-1　　被験者の年齢と総 HO 容積の相関関係

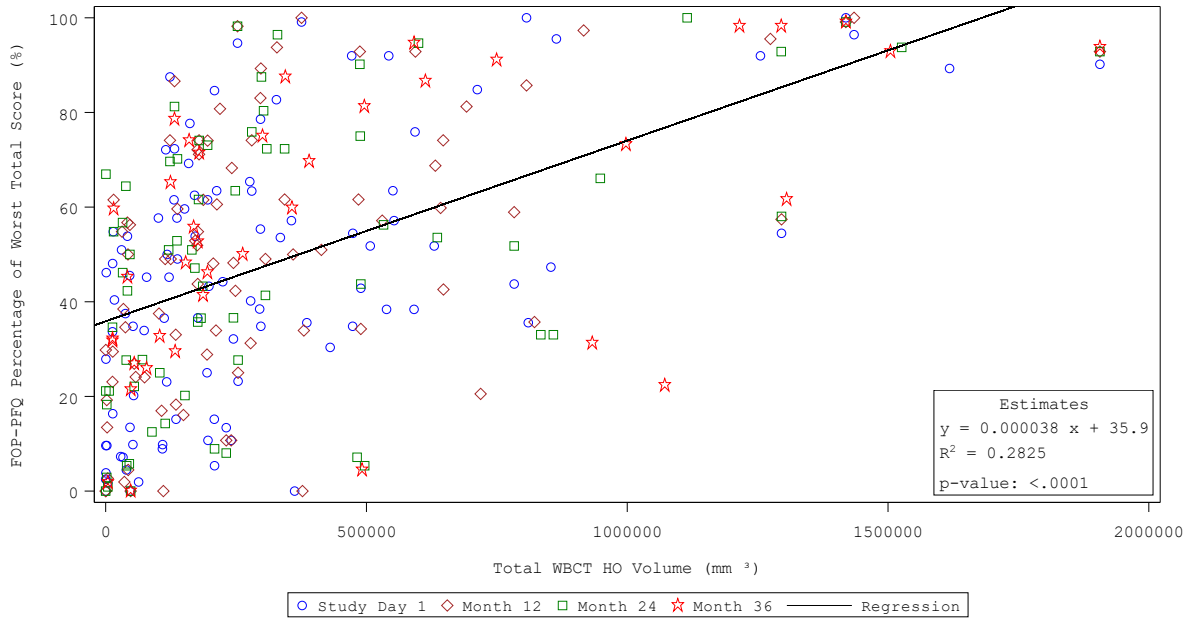


Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Figure 14.2.10.1.
HO=heterotopic ossification.

また、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（図 2.7.3-2）。

図 2.7.3-2　　総 HO 容積と CAJIS 及び FOP-PFQ との相関





Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Figure 14.2.6.4.1, 14.2.8.3.1.
CAJIS=Cumulative Analogue Joint Involvement Scale; FOP-PFQ=FOP-Physical Function Questionnaire; HO=heterotopic ossification.

総 HO 容積が増加すると、CAJIS 総スコアは悪化した。線形回帰分析では、HO 容積が 10 万 mm^3 増加するごとに CAJIS 総スコアが 1.1 ポイント増加することが示された（$p < 0.0001$）。HO 容積は CAJIS 総スコアのばらつきの 39.1%を説明し、HO 容積の重要性を示すとともに、CAJIS で評価した身体機能の低下には他の変数も寄与することが示された。同様に、HO 容積のデータは 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（それぞれ、Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Figure 14.2.6.4.2 及び 14.2.6.4.3）（いずれも p 値 ＜0.0001）。

代表的な関節／身体領域（Day 1 及び Month 12、24、36 を合わせた、股関節、膝関節、肩、肘）の CAJIS スコア（0、1、2）別に HO 容積を分析した結果、これら 4 つの関節部位の関節特異的 CAJIS スコアが悪いほど、その関節部位の平均 HO 容積が大きく、CAJIS スコアが 2（完全に強直）の場合に、その関節で最も HO 容積が大きいことが明らかとなった。

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 の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。

2.1.1.2　画像以外の評価項目

2.1.1.2.1　FOP フレアアップ

HO は FOP の病的特徴であるが、新規 HO のほとんどは、事前にフレアアップ症状が報告される。最も一般的な症状には、局所痛、腫脹、紅斑、熱感、関節可動域の低下、こわばり感がある

（Pignolo 2016）。FOP 患者を対象とした最初の第 2 相試験である PVO-1A-201 試験では、登録の条件として活動性フレアアップ（2 つ以上のフレアアップ症状と定義される）が必要とされ、症状発現から 7 日以内に治験薬の投与を開始した。同じ基準を使用して PVO-1A-202 試験パート A 及び B で投与に適格とされるその後のフレアアップを定義し、さらに、12 週間の投与／評価期間中に発現したフレアアップ（併発性フレアアップ）は新たなフレアアップ時投与の対象としないことと規定した。NHS におけるフレアアップの定義にも同様の基準を用いた。

NHS においてフレアアップを評価するプロセスは PVO-1A-301 試験とは異なり、被験者から報告されたフレアアップ数及びフレアアップ率の解釈は困難であることに留意すること。NHS では、被験者にフレアアップを随時報告するよう指示したが、被験者との接触は頻繁でないため、フレアアップ症状が過小報告された可能性があるかどうかを判断することは困難であった。PVO-1A-301 試験（並びに第 2 相 PVO-1A-201 試験及び PVO-1A-202 試験）では、被験者との接触が頻繁であったため、フレアアップを随時、前向きに評価した。

2.1.1.2.2　CAJIS

フレアアップ後に HO を形成すると、フレアアッププロセスの影響を受ける軟部組織（筋肉、腱、靭帯）に隣接する関節が機能障害に至る可能性がある。500 例の FOP 患者を対象とした後ろ向き FOP フレアアップ調査では、約 73%の患者が直近でフレアアップが発現した部位で少なくとも何らかの機能を喪失し、関節の部分的又は完全な硬直に至ったことが示された。また、HO の形成は不可逆的で蓄積性であり、時間の経過とともに身体機能が失われると考えられている。FOP 患者の自動関節可動域の測定及び解釈が困難であること、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など、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、身体運動を評価した。

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する。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）で評価する。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）。

2.1.1.2.3　FOP-PFQ

Clementia 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、身体機能に対する FOP 特異的な PRO 評価指標である FOP-PFQ を開発した。FOP-PFQ は、総 HO 容積と身体機能に対する患者による評価の相関性を評価し、HO 評価が臨床的に意義のあるもの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（ADL）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。これらの質問票は、FOP 患者の生涯にわたっての身体機能の変化を検出する感度は高いが、1～2 年間の変化を検出する感度は十分ではないため、探索的評価項目としてのみ使用した（Revicki 2015）。

2.1.1.2.4　PROMIS

疾患特異的な身体機能に対する PRO（上述の FOP-PFQ）に加え、年齢特異的な全般的健康評価に対する PRO として患者報告アウトカム測定法情報システム（PROMIS）を、探索的評価項目として組み入れた。成人用 PROMIS では、全般的な身体的健康（全般的な身体的健康、身体機能、疼痛及び疲労）及び全般的な精神的健康（生活の質、精神的健康、社会活動に対する満足度及び感情的問題）の領域における 10 項目の質問から全般的健康を評価する（Hays 2009）。小児集団のための同様のツールでは、成人の一般健康調査で使用されるものとほぼ一致する PROMIS データバンクの項目を使用する。小児被験者に対しては、全般的、身体的、精神的及び社会的健康の領域における全体的健康を評価する 7 項目からなる 2 種類の PROMIS を使用した（8 歳から 17 歳向けに開発された自己記入式、及び 5 歳から 17 歳向けに開発された代理記入式）（Forrest 2014）。成人版と小児版ではスコアが異なるため、これらのデータを年齢層別に要約した。

2.1.1.3　有効性評価項目の評価時期

試験間で種々の評価の頻度及び時期に多少のばらつきが認められたが、評価時点は試験間で概ね一致していた（表 2.7.3-2）。

表 2.7.3-2　個々の試験におけるパロバロテンの連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与の有効性評価

	PVO-1A-301					NHS[1]					
	BL[2]	M6	M12	M18	M24	BL	M6	M12	M18	M24	M36
WBCT scan (excluding head)	X	X	X	X	X	X		X		X	X
Reported Flare-ups[3]	←	Continuously			→		X	X	X	X	X
CAJIS	X	X	X	X	X	X		X		X	X
FOP-PFQ (age-appropriate)	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
PROMIS Global Health Scale	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X

[1] Subjects in the NHS did not receive treatment with palovarotene.
[2] The last low dose, WBCT scan (excluding head) from the NHS was used as the baseline assessment for those subjects enrolling from the NHS as long as the scan were performed within 1 month of Screening/Day 1.
[3] In the NHS, subjects were contacted by telephone every 6 months, except when annual clinic visits were scheduled (ie, at Months 6, 18, and 30) to determine whether new flare-ups occurred since the previous clinic visit or telephone contact.

BL=baseline; CAJIS=Cumulative Analogue Joint Involvement Scale; FOP-PFQ=Fibrodysplasia Ossificans Progressiva-Physical Function Questionnaire; M=month; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); PROMIS=Patient Reported Outcomes Measurement Information System Global Health Scale; WBCT=whole-body computed tomography.

総 HO 容積の経時的変化を記録するため、NHS では、WBCT スキャンをベースライン、Month 12、24 及び 36［又は試験終了（EOS）時］に実施した。PVO-1A-301 試験では、WBCT スキャンをベースライン、Month 6、12、18 及び 24 に実施した。

2.1.2　フレアアップ時投与を裏付ける評価項目

初回介入第 2 相試験（PVO-1A-201 試験）では、フレアアップ部位での新規 HO 形成の主要な有効性評価には、施設で実施した単純 X 線画像を用いた（詳細は 2.1.1.1 項に記載）。HO の画像の二次評価として低線量 CT スキャンによる評価を、単純 X 線検査と同じ時点で実施した。

X 線及び CT スキャンの読影では、ベースライン時の画像と比較したフレアアップ部位における新規 HO の有無、及び新規 HO が認められた場合はその量（面積又は容積）を評価した。フレアアップ部位の X 線及び CT スキャンの両方を実施することにより、HO の評価に適した方法を選択することができ、その後の試験のデザインに生かすことができた。新規の HO 所見を示す上で CT 画像の方が X 線画像よりも感度が高いことがデータから示されたため、X 線画像によるフレアアップの評価を（改訂により）削除した。

MRI を用いて、第 2 相試験の軟部組織腫脹／浮腫の有無を評価した。MRI 検査が実施できない被験者では、軟部組織腫脹に対するパロバロテンの効果を超音波検査で評価した。

NHS 及び第 2 相試験において、フレアアップ転帰を評価するために、以下の評価項目を評価した。

- 低線量 CT スキャンによって評価した Week 12 のフレアアップ部位における HO：新規 HO を伴うフレアアップの割合、新規 HO 容積、及びベースライン時の浮腫の有無別の新規 HO の状態／容積
- 単純 X 線画像で評価した Week 12 のフレアアップ部位における HO
- Week 12 の FOP-PFQ 又は Pediatric FOP-PFQ（FOP-PFQ-P）（自己及び／又は代理人記入式フォーム）
- Week 12 の PROMIS Global Health Scale 又は PROMIS Pediatric Global Health Scale（自己及び／又は代理人記入式フォーム）
- Week 12 のフレアアップ部位の関節可動域の評価
- 新規 HO の有無別の FOP-PFQ、PROMIS、及び関節可動域
- Week 12 の MRI 又は超音波検査（MRI を受けることができない被験者の場合）によるフレアアップ部位の軟部組織腫脹の有無
- Week 12 の各症状の Numeric Rating Scale（NRS）を用いたフレアアップ部位の疼痛及び腫脹、又は 8 歳未満の小児の場合の Faces Pain Scale-Revised（FPS-R）
- Week 12 の炎症、軟骨/骨形成及び血管新生のバイオマーカー、並びにベースライン時の浮腫の有無別及び Week 12 の新規 HO 有無別の Week 12 の炎症、軟骨/骨形成及び血管新生のバイオマーカー
- フレアアップ転帰及びフレアアップ期間

2.1.2.1　　画像評価項目

第 2 相試験の主要評価項目は、動物薬理試験結果に基づき、フレアアップ後の HO の形成とし、これらの所見がヒトで認められるか否かを検討した。また、HO は、フレアアップ部位の CT スキャンから決定される客観的評価項目であり、全ての臨床試験（NHS 及び単群試験を含む）を通じて中央画像検査機関において盲検下で標準化された方法で測定できる。

HO の評価は以下の画像検査法を用いて行った。

- フレアアップ部位の単純 X 線画像は PVO-1A-201 試験の主要評価項目で規定された方法であったが、6 週目及び 12 週目の X 線画像でフレアアップ部位の HO をカウントした場合、低線量 CT スキャンよりも感度が低かった。そのため、承認申請のための主要データセットを裏付ける解析には、低線量 CT スキャンで得られたデータを使用する。CT 画像検査が実施されなかった場合又は結果が評価不能であった場合は、X 線検査の結果を用いてフレアアップ部位の新規 HO が形成された割合を決定した。
- フレアアップ部位の低線量 CT スキャンを承認申請のための主要データの主要解析に用いた。

軟部組織浮腫の評価は、以下の画像検査法を用いて実施した。

- フレアアップ部位の MRI は初期の臨床試験では軟部組織浮腫の主要評価法であった。しかし、FOP 患者では強直関節に関連した変形があるため、多くの被験者は MRI を受けることができなかった。したがって、全てのフレアアップについて軟部組織浮腫の MRI 評価は得られなかった。その後、治験実施計画書を改訂し、MRI を受けることができない被験者では超音波検査で軟部組織浮腫を評価できるようにした。
- フレアアップ部位の超音波検査（MRI を受けることができない被験者の場合）。

フレアアップ部位の画像の最初の読影では、「Primary Read（一次読影）」プロセス及び「Global Read（グローバル読影）」プロセスの 2 つのプロセスを設けたことに留意する必要がある。一次読影プロセスにおいて、2 名の筋骨格系が専門の放射線科医が独立してベースライン及びベースライン後の画像を単一の画像診断法内で比較し、異なる画像診断法による画像間（X 線画像、CT 画像及び MRI/超音波検査画像）の比較はしなかった。HO 及び／又は浮腫は、画像診断法ごとに独立して評価した。CT 画像及び MRI/超音波検査画像は今後の試験デザインにとって重要な検討事項である。一次読影プロセスでは、まず、各画像診断法でのベースラインの HO 及び浮腫の有無及び容積を記録した。次に、全身の HO を特定し、ベースラインとの差をとることで、新規 HO の有無と容積を決定した。第 2 相試験及び NHS から得られた全ての画像は、一次読影プロセスを経て解釈され、承認申請のためのデータはこのプロセスを経て評価した。

グローバル読影プロセス（中央画像検査機関の筋骨格系が専門の放射線科医、独立した筋骨格系が専門のコンサルタント放射線科医、独立した超音波が専門のコンサルタント放射線科医及び治験責任医師のいずれか 1 名が実施）では、全ての時点の画像が全ての画像診断法で評価が完了した後に、新規 HO の有無を判定した（新規 HO 容積は再計算しなかった）。この手順は、PVO-1A-201 試験でのフレアアップは盲検下で読影されたが、NHS 又は PVO-1A-202 試験のパート A でのフレアアップは非盲検下で読影された。したがって、全てのフレアアップについてグローバ

ル読影プロセスは実施されず、グローバル読影プロセスを用いて得られたデータは承認申請用の解析に使用されなかった。

フレアアップ時投与の承認を裏付ける根拠データは、12 週間のパロバロテンのフレアアップ時投与前後に得られたフレアアップ部位の画像に基づいている。複数の試験に参加した被験者がいたため、そのような被験者では複数の投与条件下での結果が得られた（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を投与された被験者での結果）。したがって、有効性の主要評価項目である Week 12 時点の新規 HO が形成された割合及び新規 HO 容積はフレアアップ部位での評価に基づく。個々の被験者の経時的な有効性評価項目の結果及び有効性の統合解析の結果は、Module 5.3.5.3 Subject Summaries に示した。

2.1.2.2　　画像以外の評価項目

2.1.2.2.1　　自動関節可動域

標的フレアアップに関連する主要関節及び隣接関節の自動関節可動域をゴニオメーターで評価した。測定手順を標準化し、ばらつきを最小限に抑えるため、訓練を受け資格を有する試験担当者（理学療法士など）が測定した。測定者間のばらつきを最小限に抑えるため、可能な限り同じ検査者が測定した。

関節可動域は、ゴニオメーターの測定値に基づいて算出し、指定されたフレアアップ部位（股関節、膝関節、肩、肘、手首、足首、頸椎、顎、及び腰椎）における正常な可動域（弧）に対する割合（%）として表した。正常な可動域に対する割合及びそのベースラインからの変化量を、各規定フレアアップ来院時、投与群別、及び新たなフレアアップ HO の状態別に要約する。

2.1.2.2.2　　可動性の全般的評価

フレアアップ転帰は、可動性の全般的評価を用いて、被験者（又は 8 歳未満の被験者の親）と治験責任医師が独立して評価した。評価の順序について、最初に被験者（又は親）が、ベースライン時の可動性と比較して、フレアアップが体の可動性にどのような影響を及ぼしたか（可動性が改善、同一、やや悪化、中等度悪化、又は重度悪化）を評価した。次に、治験責任医師が、被験者の評価を確認する前に、被験者による評価と同様の指標で、被験者のベースライン時からの可動性の変化を評価した。被験者及び治験責任医師による可動性の全体的評価の要約表を投与群別及び新規 HO の状態別に示した。

2.1.2.2.3　　フレアアップに伴う疼痛及び腫脹の PRO

レトロスペクティブな FOP フレアアップ調査により、フレアアップ時の主な 2 つの症状は腫脹と疼痛であり、それぞれ患者の 93%と 86%で報告されたことが確認された（Pignolo 2016）。フ

レアアップ時に疼痛と腫脹を有する頻度が高いため、フレアアップに伴う疼痛と腫脹を NHS と第 2 相試験で評価した。前出の FOP フレアアップ調査では、NRS（Pignolo 2016）が使用され、NRS は疼痛（又は腫脹）なしを示す「0」から、これまでに経験した最大の疼痛（又は腫脹）を示す「10」までの 11 の数値で点数を付ける評価スケールである。被験者は、フレアアップ時にその時点の疼痛及び腫脹症状を NRS で評価した。8 歳未満の小児の疼痛は年齢に適したツールである FPS-R を用いて評価した。解析は、全試験に共通の時点で投与群別に、また、投与群を問わない新規 HO の状態別に示した。

主要な有効性の結果が得られた NHS 及び第 2 相試験における種々のフレアアップ評価の時期を表 2.7.3-3 に示す。

表 2.7.3-3　　個々の試験におけるフレアアップのみに基づく有効性評価の時期

	NHS[1]			PVO-1A-201			PVO-1A-202 Part A			PVO-1A-202 Part B		
	BL[2]	W6	W12	BL[2]	W6	W12	BL[2]	W6	W12	BL[2]	W6	W12
Flare-up radiograph (x-ray)[3]	X	X	X	X	X	X	X[4]	X	X[4]	X[4]	X	X[4]
Flare-up low dose CT	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Flare-up MRI/US[5]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
NRS/FPS-R	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FOP-PFQ, PROMIS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Active range of motion	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Global Assessment of Movement[6]			X			X			X			X
Biomarkers	X		X	X	X	X	X	X	X	X		X

1 Subjects in the NHS did not receive treatment with palovarotene.
2 Baseline evaluations could occur at screening or prior to dosing on Flare-up Day 1. In the NHS, screening occurred within 14 days of flare-up onset as reported by the subject. In the interventional Phase 2 studies, screening occurred within 7 days of flare-up onset.
3 x-rays were not sufficiently sensitive to demonstrate new HO, and thus were not obtained for all imaged flare-ups.
4 Performed if subjects could not undergo CT.
5 MRI assessed soft tissue swelling/edema; US was performed if subjects could not undergo MRI.
6 Global Assessment of Movement completed separately by the subject and by the Investigator.
BL=baseline; CT=computed tomography, FOP-PFQ=Fibrodysplasia Ossificans Progressiva-Physical Function Questionnaire; FPS-R=Faces Pain Scale-Revised; MRI=magnetic resonance imaging; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); NRS=numeric rating scale; PROMIS=Patient Reported Outcomes Measurement Information System Global Health Scale; US=ultrasound; W=week.

フレアアップ時の画像評価の時期は、臨床開発プログラム全体で比較的一貫していた。

- ベースライン：フレアアップ発現後 7 日以内（被験者の報告による）（又は NHS ではフレアアップ発現後 14 日以内）に画像検査を実施した。
- Week 6：Week 6 は、二重盲検プラセボ対照試験である PVO-1A-201 試験の主要評価項目の評価時点であり、かつ、投与終了時である。フレアアップ後の新規 HO の評価には、6 週時より 12 週時での評価がより適していると判断された後は、6 週時の評価は実施しなかった。
- Week 12：PVO-1A-201 試験及び PVO-1A-202 試験パート A では 12 週間のフレアアップ評価期間（6 週間の投与及び 6 週間の観察）の終了時、PVO-1A-202 試験のパート B では 12

週間の投与期間終了時、NHS では 12 週間のフレアアップ評価期間の終了時に画像検査を行った。

- 投与終了時（EOT）：PVO-1A-202 試験のパート B において 4 週間ごとに評価される投与延長期が 1 回以上ある被験者の場合、これが投与終了を意味する。NHS では、12 週後の時点以降にフレアアップの画像評価で特定の評価はしなかった。
- Week 12 以降のデータ：FDA の要請に従い、フレアアップ時投与の対象となった元のフレアアップから 12 週間後以降、かつ 12 ヵ月以内に入手したフレアアップ部位の HO データを要約した。これらは事前に規定されていなかったため、12 週間後以降の評価の時期及び方法は個々のフレアアップによって異なり、以下の箇条書きに記載した画像診断法のいずれかが含まれる。なお、一部の被験者では、元のフレアアップと同じ部位にその後フレアアップが発現した可能性があるが、その場合のフレアアップは投与対象とはならなかった。したがって、12 週後以降の画像における新規 HO の容積は、元のフレアアップに関連しているのではなく、その後のフレアアップ時投与を実施しなかったフレアアップに関連している可能性がある。

12 週間後以降のデータの解釈に用いた画像診断法は以下のとおりである。

- 長期追跡調査では、PVO-1A-201 試験の元のフレアアップ部位で低線量 CT スキャンを実施した。この診断法で、新規 HO の存在及び Week 12 の画像と比較して新規 HO 容積を決定した。
- 元のフレアアップから 12 ヵ月以内に同部位のその後のフレアアップに対するスクリーニングの一環として低線量 CT スキャンを実施した。これらの画像は、その後のフレアアップのベースラインとして取り扱われ、また、元のフレアアップを参照して同じ視野を用いて読影された。
- フレアアップ 12 週間評価から 12 ヵ月以内に低線量 WBCT スキャンを実施した。元のフレアアップと同じ身体領域の WBCT 画像を用いて、新規 HO の有無及び容積を決定した。

2.2　中央画像処理

2.2.1　　画像の取得、解釈、及び報告

- パロバロテンの有効性を裏付ける主要評価項目は、画像検査（前述）で確認された新規 HO の形成である。可能な限り正確にこれらのデータを取得するため、臨床試験の開始前に、PAREXEL と Clementia が共同で以下の画像診断に関する文書を作成した（Module 5.3.5.3 FOP Image Acquisition Guidelines 及び Imaging Read Charters）。これらの文書により、治験の全般的な管理並びに治験固有の画像診断法での画像の撮影、読影及び報告に対する管理がされることとなった。

- 画像撮影ガイドライン（IAG）：
  Clementia の臨床試験に参加する放射線センター全体で治験固有の画像コンポーネントを標準化するために IAG を作成した。
- 独立読影規程：
  治験に固有の独立読影規程では、独立してレビューを実施すること記載し、Clementia、統計解析を実施する開発業務受託機関、及び PAREXEL の手順、役割、及び責任を定義した。独立読影規程の補足情報は、プロジェクト計画、IAG、施設業務マニュアル、エクスポート仕様書、及び読影者の研修資料等の他の別の文書に記載した。独立読影規程に加え、読影者間で読影結果の一致率を高めるために、試験の画像に関する読影規則を設けた。
- 画像検査に関する施設業務マニュアル；
  施設業務マニュアルには、PVO-1A-301 試験の画像検査に関する手順を記載した。本文書は、発送、追跡、品質管理を含め、画像データ収集の管理に特化したものである。画像スキャンは全て、PAREXEL Informatics が作成し、Clementia が承認した IAG の所定の手順に従い、標準化された方法で撮影した。画像は PAREXEL に提出され、処理及び独立した解析が実施された。
- イメージングプロジェクトプラン；
  イメージングプロジェクトプランは、特定の試験における PAREXEL の活動を特定した。イメージングプロジェクトプランには、臨床開発プログラムを通して求められる責任、プロセス及び関連する手順を規定し、使用するアプリケーションの開発及びバリデーションの規定も含めた。具体的には、治験実施施設や中核となる画像検査室で、また、独立した読影者が試験をどのように実施するかを説明する必要文書の作成、試験固有のシステム要件の仕様の作成、バリデーションを含む試験固有のシステムの作成、関連文書、エクスポートの仕様などであるが、これらに限定されなかった。

上記の参照文書に記載された規定に加えて、画像読影の開始時に読影者の研修規則を使用し、試験中必要に応じて更新した。有効性評価及び安全性評価で使用した、読影を担当した独立した放射線科医に提供した読影者の規則を、それぞれ 2.2.2.2 項、及び Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Section 2.6 に示す。

2.2.2　PAREXEL ソフトウェア、アプリケーション、読影プロセス

2.2.2.1　HO 測定値の真度の測定

HO の画像診断は臨床試験以外では日常的に行われていないため、比較対象となる基準がなく、測定の正確性を明確に判断することはできない。ただし、PAREXEL は、治験実施計画書に規定された全ての画像の受領、処理、読影、報告のために、完全にバリデートされたソフトウェアとアプリケーションを使用した。以下の開発及びバリデーションステップを経て、ソフトウェア及びアプリケーションをパロバロテン試験で使用した。

- 製品要求事項：要求事項及び仕様の収集及び定義。
- 設計・開発：モジュールソフトウェア設計・開発（設計仕様書に明記されることが多い）。
- コーディング及び構築：コーディング、探索的デバッグ、コードフリーズ／ベースライン、公式及び内容コードレビュー、ユニットテスト（必要に応じて使用）。
- 管理試験：据付（展開）、設計、機能、統合及び回帰試験。
- ソフトウェアリリース。

バリデートされたソフトウェア及びアプリケーションの利用に加え、更に慎重かつ詳細に評価するため、以下の通り、画像を読影するプロセスを策定した。

2.2.2.2 独立した読影及び判定プロセス

全身の画像に基づいて有効性を解釈するため、以下の独立した読影及び判定プロセスを確立した。

- 6 名の筋骨格を専門とする放射線科医に対して、ソフトウェア及び読影規則（読影開始前に 9 つの身体領域に画像を分けるといった規則等）に関する研修を施した。個々の被験者の全時点について、2 名の読影者を一次読影者に無作為に割り付けた。
- ベースライン時の HO 容積は、9 つの身体領域ごとに以下の規則を用いて決定した。
  - HO の有無（あり／なし）を定性的に判定した。
  - ありの場合、各横断面から、半自動セグメンテーションツールを用いて、下限値を 150 ハウンズフィールドユニット（HU）にして HO を測定した。
- 独立した両読影者によるベースライン時の WBCT の読影完了後、ベースライン時の各 WBCT スキャンの合意判定を実施した。その後、この合意されたベースライン時の WBCT スキャンを全てのベースライン後との比較に使用した。
- ベースライン後の新規 HO は、9 つの身体領域ごとに以下の規則を使用して決定した。
  - 身体領域ごとに、前回の時点からの新規 HO の有無（あり／なし）を定性的に判定した。
  - ありの場合、各横断面から下限値を 150HU とした半自動セグメンテーションツールを用いて定性的に新規 HO がありと評価された領域の総 HO を測定した。
  - その後、ベースライン後の総 HO 容積からベースライン時の総 HO 容積を差し引いて、新規 HO 容積を算出した。
- 読影者間で読影結果が不一致で、判定が必要な場合の基準は事前に規定した。判定基準は治験実施計画書固有の独立読影規程に記載した。
- ベースライン後の全てのスキャンは、2 つの一次読影者の読影結果にアクセスできる第三者の読影者が独立して判定した。

- なお、Study Data Tabulation Model（SDTM）データセットには、2 つの一次読影者の結果及び判定結果（該当する場合）の記録が含まれる。

フレアアップに基づく有効性画像の解釈のため、以下の通り、独立した読影及び判定プロセスを確立した。

- 読影開始前に、2 名の筋骨格を専門とする放射線科医にソフトウェア及び読影規則（独立読影規程に記載）に関する研修を実施した。
- 必要に応じて、筋骨格を専門とする放射線科医が前回の画像と同じ画像診断法で撮影された各画像を、前回の画像と比較したうえで独立して評価した。なお、読影者は異なる画像診断法での読影は許容されなかった。一例として、フレアアップ X 線画像はフレアアップ CT スキャンとは独立して読影された。
- ベースライン時の HO（フレアアップ CT の容積及びフレアアップ X 線の面積）は、以下の規則で決定した。
  - HO の有無（あり／なし）を定性的に判定した。
  - ありの場合、各横断面（CT）又は各投影（X 線写真）から HO を測定した。別々の病変には、それに従って番号を付けた。
- ベースライン後の新規 HO（フレアアップ CT の容積及びフレアアップ X 線の面積）は、以下の規則を用いて決定した。
  - HO の有無（あり／なし）を定性的に判定した。
  - ありの場合、各横断面（CT）又は各投影（X 線写真）から総 HO を測定した。ベースライン時に HO が認められた場合は、以前に割り当てられたとおりに病変に番号を付けた。又は、ベースライン時に HO が認められない場合は、新たに病変番号を割り当てた。
  - その後、ベースライン後の総 HO 容積（又は面積）からベースライン時の総 HO 容積（又は面積）を差し引いて、新規 HO を算出した。
- 読影者間で読影結果が不一致で、判定が必要な場合の基準は事前に規定した。判定基準は治験実施計画書固有の独立読影規程に記載した。
- コンセンサス判定を利用して、試験期間を通じて読影者間の一貫性を改善し、2 名の読影者の専門知識を向上させ、読影規則の適切性を確認した。
- 個々の読影者の結果及び判定結果（該当する場合）は、個々の治験総括報告書（CSR）に記載した。

2.2.2.3 読影者間及び読影者内ばらつきの判定

2.2.2.3.1 WBCT スキャン

WBCT 画像から定性的な HO 形成の有無及び HO 容積を判定した、独立した読影者 5 名の読影者間及び読影者内のばらつきを評価した。PAREXEL の画像管理及びレビューシステムでは、WBCT の読影者内のばらつきを評価するのに（二次読影プロセスを通じて）1 読影者あたり 16

例分の画像（計 5 名の読影者に対し）、WBCT の読影者間のばらつきを評価するのに（二次読影プロセスを通じて）1 読影者あたり 8 例分の画像（計 5 名の読影者に対し）を無作為に抽出した。読影基準、プロセス、及び二次読影要件の具体的な詳細については、独立読影規程を参照のこと（Module 5.3.5.3 Imaging Read Charter v8.0）。

WBCT の有効性に関する読影者内ばらつき評価の要約

読影者内評価では、二次読影の一部として時点を再評価したとき、新規 HO の有無の定性的判定（あり、なし、又は評価不能）に中等度のばらつきがあることが示された。全ての読影者のデータと読影内結果を統合して再評価した結果、被験者の 78%からの 55%の時点から得られた 10%の身体領域で、新規 HO の存在に関する定性的結果（「あり」、「なし」又は「評価不能」）が不一致（各時点につき 1 つ以上の身体領域で不一致）であった。不一致の理由を調査したところ、5 名中 4 名の読影者が、最初、新規 HO がないと報告した同一領域を次に読影した際に、評価不能とを報告する傾向が大きいことが示された。評価不能と報告され、不一致のある領域が 1 つ以上ある時点数は、定性的な新規 HO 評価で不一致があった時点全体の 1/3 に相当した。

新規 HO 容積の評価のばらつきは、上記の新規 HO の有無の定性的評価よりもはるかに小さかった。全ての読影者と全ての読影者内のデータを統合して再評価した場合、被験者の 25%から 9%の時点から得られた 2%の身体領域で、判定のために事前に規定した容積閾値を超える新規 HO 容積の差が認められた。Bland-Altman（BA）解析を用いて、元の読み取り値と読影者内の読み取り値の系統的な差を特定し、外れ値を特定した。平均差は推定バイアスを表し、差の分散はこの平均値前後のばらつきを表す。読影結果に負の平均差のあった読影者が 1 名みられ、この読影者が元の読み取り値と比較して内部読み取り値で新規 HO 容積を小さく測定する傾向があることを示唆していた。一方、他の 4 名の読影者は、元の読み取り値と比較して読影中の新規 HO 容積をわずかに大きく測定する傾向があることが示された。HO の位置及び範囲は個人によって異なり、これらの読影者は全て異なる被験者を読影者内で評価したため、これらの BA 統計量が全ての HO の容積測定値の誤差分散を示す程度には、潜在的に限界があるとみなさなければならない。また、BA プロットを用いて、測定値と元の値との間の不一致の関係を検討した。2 つの読み取り値の平均に元の読み取り値と読影者内値の差を回帰することにより、有意な傾向は認められなかった。

総合すると、定量的 HO 容積及び定性的な新規 HO の有無からの読影者内不一致は、評価された被験者の 78%から評価された時点の 58%において評価された領域の 12%でみられた。このばらつきの程度から、新規 HO の主観的定性的判定には、本臨床開発プログラムで使用した二段階（一次読影+判定読影）の読影方法が必要であることが示された。しかし、新規 HO の容積測定評価は定性的評価よりもはるかにばらつきが少なく、新規 HO 容積を定量するプロセスはこれらの FOP 患者における新規 HO を定量する頑健な方法であることを示している。

WBCT の有効性に関する読影者間ばらつき評価の要約

読影者間評価では、二次読影の一部として時点を評価したとき、新規 HO の有無の定性的判定（あり、なし、又は評価不能）のばらつきの程度が明らかになった。全ての読影者のデータを比較したところ、被験者の 100%で 38%の時点から得られた 7%の身体領域で、1 つ以上の時点で新

規 HO の存在について「あり」、「なし」、「評価不能」の定性的結果が異なっていた領域が 1 つ以上認められた。

新規 HO の有無の定性的評価に関する二次読影比較では、HO の定量的容積測定で認められたよりもばらつきが大きかった。新規 HO の有無の定性的評価に対する読影者内の読影結果については、45%の時点から平均 90%の領域で一致した。新規 HO の定性的評価に対する読影者間の読影結果については、評価した時点の 62%において、平均 93%の領域で一致した。

級内相関係数（ICC）により、新規 HO の定性的判定に関して、読影者間でよく一致していることが明らかになった。ICC には反復測定分散分析が含まれており、新規 HO の定性的判定は、読影者間で非常に信頼性が高く、実施されたことを裏付けている。

HO 容積を比較すると、読影者間の評価時点のうち HO 容積不一致閾値を超えたのは 11%のみであった。読影者ごとでは、19 回のうち 1 回から 3 回、容積が不一致閾値を超える領域が少なくとも 1 つあった。読影者 5 名中 4 名は読影者間の評価時点の 30%超に 1 つ以上の差があるにもかかわらず、ICC は全て、ほぼ完全であるとみなされた（0.63～0.92）。これは、無作為に選択した被験者 8 例分の画像に対する読影者間の新規 HO の評価において、読影者間で概ね一貫していることを示す優れたエビデンスである。

結論

読影者内及び読影者間のいずれにおいても、5 名の読影者の大多数で新規 HO の定性判定において 30%超のばらつきがあったことが明らかとなった。先験的な不一致閾値基準を使用し、読影者内の時点レベルの不一致率から、5 名全ての読影者で新規 HO の定性判定において 30%超のばらつきがあったことが示された。しかし、このアプローチは、反復測定比較の多様性のため、不一致を人為的に拡大させた可能性がある。これらの読影者内比較の反復測定を説明するために ICC を使用した結果、5 名の読影者全員の一致度がかなり高くなった。ICC 統計量は、全 5 名の読影者の読影者内信頼性がかなり高いことを示し、ICC のような多重性及び必要な反復測定アプローチにより、時点レベルの不一致率が高くなっている可能性を示唆している。

読影者内の結果から、5 名全ての読影者による定量的な HO 容積測定に関して、読影者内の非常に良好な一貫性（再現性）を示すエビデンスが得られ、評価した領域の 98%及び時点の 91%で全体的な一致がみられた。読影者間の結果からも、定量的な HO 容積測定に関して、非常に良好な読影者間の一貫性が得られ、評価した領域の 93%及び時点の 89%で一致がみられた。この結果は、PVO-1A-301 試験の主要評価項目の評価において極めて重要であり、この評価項目に貢献した 5 名の読影者は、読影者内及び読影者間のいずれでも非常に良好な再現性を示したことを保証している。

2.2.2.3.2　フレアアップのイメージング

フレアアップ特異的 CT スキャンについて、独立した読影者 2 名の読影者間及び読影者内のばらつきを判定した。読影基準、プロセス、及び二次読影要件の具体的な詳細については、独立読影規程を参照のこと（Module 5.3.5.3 Imaging Read Charter v6.0）。

フレアアップ CT 読影者内のばらつき評価の要約

読影者内のばらつきを評価するため、被験者の CT フレアアップ 10 件を 2 名の読影者が再読影した。

既存又は新規の HO の有無の定性的評価の読影者内一致率（86%～90%）は、HO の定量的容積測定値の読影者内一致率（79%～83%）よりもがわずかに高かった。CT スキャンを用いてフレアアップ部位における既存又は新規 HO の有無を判定において、これら 2 名の読影者は評価の一貫性が良好であった。パロバロテン臨床開発プログラムでは、二重読影及びコンセンサスを得た判定読影デザインを採用したため、臨床試験のフレアアップ評価に関するこれらの転帰にさらなる頑健性がもたらされた。

フレアアップ CT 読影者間のばらつき評価の要約

コンセンサス判定を必要とするフレアアップ CT の時点の割合は 28%であった。コンセンサス判定が必要であったのは、定性的判定では時点の 13%（スクリーニング時の既存の HO：4%、追跡調査時の新規 HO：9%）であり、既存又は新規 HO の定量的容積測定では時点の 15%であった。読影者間の経時的な定性的 HO 読影結果は一貫していた。

結論

これらの結果は、フレアアップ HO の結果測定が実施されたプロセス及び読影者内及び読影者間の結果の再現性を強く支持している。

2.2.2.4　　定量下限の決定

HO を測定する確立された方法がないため、フレアアップ CT から、又は WBCT によって 9 つの身体領域の HO の定量下限を確実に示すことは困難である。しかし、腫瘍試験において腫瘍量測定のプロセスを適用できる。すなわち、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）の「小さすぎて測定不能（too small to measure）」（TSTM）の定義である、最大径 3 mm の基準を用いた（Nishino 2010）。CT スキャン上の HO 容積を決定するために、専用の画像解析ソフトウェア（Alice™、PAREXEL、Waltham、MA）を用いて、HO を横断面で手動でセグメント化した。第 2 相及び NHS のフレアアップの読影に使用するアプリケーション（Alice）は、3 mm よりも小さい病変を測定することができるが、RECIST 規則では、画像解像度のばらつき（ピクセルサイズ及びスライス厚）を考慮して、最も一般的な画像取得はスライス厚 3 mm としている。

容積を測定する試験では、RECIST の TSTM に従ってこの 3 mm を拡張して、容積について 14.1 mm^3 を TSTM と決めている。これは、球体の容積（$4/3\pi r^3$、d = 3 mm、r = 1.5 mm）の数学的計算に基づいている。

2.2.2.5　　画像の保存

PAREXEL は治験画像及び文書を治験終了日から 25 年間保管することとした。保存されている情報には、レビュー後の画像検査を通じて施設から受領した画像の原版と画像に記録された測定

値が含まれる。治験固有の画像は、治験終了時にアーカイブされる。保管された画像は、要請に応じて、及び／又は監査中に利用可能である。

2.3　自然経過試験（PVO-1A-001 試験）の叙述

本試験は、重度の障害をもたらす超希少疾患である FOP の自然経過を検討した初めての前向き縦断研究である。FOP は、重度の障害をもたらす希少疾患であり、痛みを伴う反復性の軟部組織腫脹（フレアアップ）及び筋肉、腱、靭帯の異常な HO を特徴とし、可動性が大きく喪失し、平均余命が短かくなる。利用可能な唯一の治療法は、急性フレアアップ症状及び HO 形成による長期的な影響の緩和を目的とした対症療法である。しかし、FOP では、BMP I 型受容体である ACVR1/ALK2 をコードする *ACVR1/ALK2* 遺伝子の機能獲得型変異が確認された（Shore 2006、Kaplan 2009）ことから、疾患修飾治療に可能性を見出し、開発することとなった（Wentworth 2019）。本疾患が希少であり、世界各地に分布していることを考慮すると、この種の試験が繰り返し実施される可能性は極めて低い。このような背景から、本試験において治験実施計画書に基づく評価を慎重に解析し、FOP 患者集団、フレアアップ転帰及び疾患進行に関する貴重な情報が得られたことから、本情報をもとに FOP における疾患修飾薬候補であるパロバロテンの第 2 相試験以降のデザインを立案し、実施した。

2.3.1　NHS の試験デザイン

本試験は、*ACVR1* 遺伝子に R206H 変異を有する FOP 患者を対象とし、2 つのパートから構成される、多施設共同、自然経過、非介入、縦断的試験であった。詳細なベースライン検査を実施し、各被験者の疾患のベースライン時の状態を判定した。パート A では、18 歳以上の被験者を組み入れ、低線量 WBCT スキャン（頭部を除く）及び二重エネルギーX 線吸収測定法（DEXA）スキャンを用いたベースラインの画像検査を実施し、どの画像検査法が全身の HO の評価に最適な方法であるかを評価した。推定される放射線曝露量に対してバランスよく HO を評価できるものとして、低線量 WBCT（頭部を除く）を最適な検査法として選択した。パート B では、65 歳以下の被験者を追加登録し、低線量 WBCT スキャン（頭部を除く）によるベースラインの画像検査を行った。疾患進行、身体機能への影響及び疾患の診断、被験者の疾患進行のモニタリング及びその後の介入試験で治療効果の評価に有用と考えられる臨床的特徴を評価するために年 1 回の来院が予定されていた場合を除き、被験者は年 1 回の来院及び 6 ヵ月ごとの電話により最長 36 ヵ月間追跡調査を受けた。

全被験者を対象に以下の評価項目を評価した。

疾患特性及び疾患進行の評価項目は以下が含まれた：可動域（CAJIS を用いた関節可動域）の評価、関節可動域（ゴニオメーターによる）、身体機能（年齢に応じた FOP-PFQ を使用）、身体的及び精神的健康（PROMIS を使用）、HO の程度［全ての被験者で低線量 WBCT スキャン（頭部を除く）（及びパート A の被験者では DEXA スキャン）］、炎症、軟骨／骨形成、及び血管新生のバイオマーカー及びその他の潜在的バイオマーカー、補助器具の使用

フレアアップの評価項目は、年齢に応じた FOP-PFQ、PROMIS、関節可動域評価、フレアアップ部位の HO、フレアアップにおける新規 HO の有無別及びベースライン時の浮腫の有無別の CAJIS、FOP-PFQ 及び PROMIS、MRI（又は MRI を受けることができない被験者では超音波検査）によるフレアアップ部位の軟部組織腫脹、各症状に関する NRS 又は 8 歳未満の小児では FPS-R を用いたフレアアップ部位の疼痛及び腫脹、及びバイオマーカーのベースラインからの変化とした。

主要目的は、未投与群の人口統計学的特性及び疾患特性を明らかにし、未投与下で疾患進行及び重症度と相関する人口統計学的特性及び疾患変数を特定し、治療に対して臨床的に意味のある反応を評価するのに有用と考えられるエンドポイントを特定し、また、全身の HO の重症度を定義するのに最適な画像診断法を評価することであった。

2.3.2 NHS の適格性基準

臨床的に FOP と診断され、R206H 変異が確認されているか、R206H 変異を有すると考えられる患者を適格とした。パート A では 18 歳以上の男性又は女性、パート B では 65 歳以下の男性又は女性を適格とした。

試験又は全ての試験関連手順（X 線評価を含む）を完了することができないかその意思がない被験者、及び登録前 4 週間以内に介入臨床試験に参加した被験者は除外した。

2.3.3 NHS のための統計手法

本試験（パート A 及びパート B）の症例数は最大 100 例とし、年齢で定義した 4 つのサブグループそれぞれに 10 例以上を組み入れ、ベースライン時の疾患の重症度及び経時的な疾患進行を評価した。

カテゴリー変数の頻度分布は、カテゴリー内で反応を示した被験者数及びその割合［カテゴリーの総被験者数（又はフレアアップデータについてはフレアアップ件数）に対する割合］として示した。特に明記しない限り、カテゴリー内で反応を示した被験者の割合（%）は当該来院時の被験者数（又はフレアアップデータについてはフレアアップ件数）に基づいて算出した。

連続変数の記述統計量は、被験者数（又はフレアアップデータについてはフレアアップ件数）、平均値、標準偏差（SD）、標準誤差（SE）、中央値、最小値及び最大値などであった。

特に明記しない限り、該当する場合、全ての統計的要約をパート A とパート B を合わせて年齢層別及び全体として示した。

フレアアップ解析及び画像上のフレアアップ解析はフレアアップに基づいて行われたため、フレアアップ来院時（フレアアップ Day 1、42 及び 84。フレアアップ Day 1 は、被験者がフレアアップを医療機関に来院した日と定義した。被験者はフレアアップを確認後 14 日以内に医療機関に来院することとされていた。）のフレアアップに基づいて要約を示した。フレアアップに基づく解析と被験者に基づく解析を区別するため、フレアアップ件数には m を使用し、被験者数には n を使用した。

2.3.4　NHS の試験対象集団

被験者の登録状況を表 2.7.3-4 に要約する。

表 2.7.3-4　NHS への被験者の登録（PVO-1A-001 試験、登録解析対象集団）

	Age range (y)				
	2 to <8 N=17	8 to <15 N=36	15 to <25 N=36	25 to ≤65 N=28	Total N=117
Analysis Set	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**
Enrolled[1]	17(100)	36(100)	36(100)	28(100)	117(100)
Full analysis set[2]	17(100)	36(100)	34(94.4)	27(96.4)	114(97.4)
Flare-up analysis set[3]	15(88.2)	27(75.0)	24(66.7)	16(57.1)	82(70.1)
Imaged flare-up analysis set[4]	8(47.1)	15(41.7)	10(27.8)	7(25.0)	40(34.2)
Progression analysis set[5]	17(100)	36(100)	32(88.9)	25(89.3)	110(94.0)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 14.1.1.
1 The Enrolled Population includes all subjects with a signed informed consent form.
2 The Full Analysis Set (FAS) includes all subjects in the Enrolled Analysis Set with FOP caused by the R206H mutation and who have baseline data.
3 The Flare-up Analysis Set (F-FAS) includes all subjects in the FAS who had at least one flare-up assessed during the study (clinic visit and/or telephone contact).
4 The Imaged Flare-up Analysis Set (IF-FAS) includes all subjects in the F-FAS who had at least one imaged flare-up assessment at flare-up baseline and at least one imaged flare-up assessment post-baseline.
5 The Progression Analysis Set (PAS) includes all subjects in the FAS who provided data for at least one post-baseline time point. This population was used in the analysis of the progression of FOP over the 36-month observation period.
NHS=Natural History Study (PVO-1A-001).

計 117 例の被験者が本試験に登録された。登録は、特定の施設及び地域に偏ることなく、広く分布していた。低年齢側の 2 つの年齢層（2 歳以上 8 歳未満、8 歳以上 15 歳未満）では、高年齢側の 2 つの年齢層（15 歳以上 25 歳未満、25 歳以上 65 歳以下）と比較して画像上のフレアアップデータが得られた被験者の割合が高く、この集団でフレアアップの頻度が高いことと一致していた。3 例は最大の解析対象集団（FAS）から除外した。除外理由は、2 例では登録後に R206H 変異なしと判定されたため、もう 1 例では FOP を有しないと判定されたためであった。114 例中 9 例はフレアアップ時に試験を終了し、このうち 8 例は PVO-1A-201 試験への登録及び無作為化に適格となり、1 例はフレアアップ消失から必要な期間経過後に PVO-1A-301 試験に登録された。FAS の人口統計学的特性を表 2.7.3-5 に要約する。

表 2.7.3-5　NHS の人口統計学的特性（PVO-1A-001 試験、FAS）

	Age range (years)				
	2 to <8 N=17	8 to <15 N=36	15 to <25 N=34	25 to ≤65 N=27	Total N=114
Age, years					
Mean (SD)	5.9 (1.14)	11.5 (2.05)	18.9 (3.13)	31.7 (6.66)	17.6 (9.73)
Median (min, max)	6.0 (4, 7)	11.0 (8, 14)	18.5 (15, 24)	30.0 (25, 56)	15.0 (4, 56)

	Age range (years)				
	2 to <8 N=17	**8 to <15 N=36**	**15 to <25 N=34**	**25 to ≤65 N=27**	**Total N=114**
Sex, n (%)					
Male	9 (52.9)	24 (66.7)	16 (47.1)	13 (48.1)	62 (54.4)
Female	8 (47.1)	12 (33.3)	18 (52.9)	14 (51.9)	52 (45.6)
Race, n (%)					
White	12 (70.6)	25 (69.4)	25 (73.5)	22 (81.5)	84 (73.7)
Black or African American	0	0	0	0	0
Asian	0	4 (11.1)	0	4 (14.8)	8 (7.0)
American Indian/Alaska Native	0	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
Native Hawaiian/Other Pacific Islander	0	0	0	0	0
Multiple	0	1 (2.8)	0	1 (3.7)	2 (1.8)
Other	1 (5.9)	2 (5.6)	1 (2.9)	0	4 (3.5)
Not available[1]	4 (23.5)	4 (11.1)	7 (20.6)	0	15 (13.2)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	2 (11.8)	8 (22.2)	8 (23.5)	5 (18.5)	23 (20.2)
Not Hispanic or Latino	10 (58.8)	24 (66.7)	18 (52.9)	21 (77.8)	73 (64.0)
Not available	5 (29.4)	4 (11.1)	8 (23.5)	1 (3.7)	18 (15.8)
Weight, kg					
Mean (SD)	23.7 (5.34)	48.8 (24.3)	54.6 (13.9)	62.3 (20.0)	50.0 (22.0)
Median (min, max)	24.0 (15.5, 34.9)	41.5 (19.6, 140)	52.4 (30.8, 89.3)	60.4 (34.6, 117)	48.0 (15.5, 140)
z-scores for age <18 years, n	17	36	13	NA	66
Mean (SD)	0.35 (0.90)	0.25 (1.64)	-0.70 (2.14)	NA	0.09 (1.63)
Median (min, max)	0.36 (-1.5, 1.9)	0.46 (-3.5, 3.8)	-0.08 (-5.4, 1.7)	NA	0.23 (-5.4, 3.8)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 14.1.4.1.
Note: Z-scores were calculated using data obtained from https://www.cdc.gov/nccdphp/dnpao/growthcharts/resources/sas.htm.
[1] Due to local regulations, race data were not available for 15 subjects, all from France.
BMI=body mass index; max=maximum; min=minimum; NA=not applicable; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SD=standard deviation.

FAS の被験者の約半数が男性（54%）であり、多くが白人（74%）で、非ヒスパニック／ラテン系（64%）であった。性別、人種及び民族別の分布は、年齢層間で概ね同様であった。18 歳未満の被験者の体重、身長及びボディ・マス・インデックス（BMI）に特筆すべき点はなかった。

フレアアップ評価での最大の解析対象集団（IF-FAS）における年齢、性別、人種及び民族の全般的な傾向は FAS と同様であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 14.1.4.3）。

2.3.5　フレアアップデータ

来院時に報告されたフレアアップの特徴を IF-FAS について表 2.7.3-6 に要約する。

表 2.7.3-6　　NHS におけるフレアアップ特性（PVO-1A-001 試験、IF-FAS）

Category	Age range (y) 2 to <8 M=10	8 to <15 M=17	15 to <25 M=15	25 to ≤65 M=10	Total M=52
Location of flare-up[1], m (%)					
Upper back	4 (40.0)	5 (29.4)	0	0	9 (17.3)
Knee	1 (10.0)	2 (11.8)	3 (20.0)	2 (20.0)	8 (15.4)
Hip	0	2 (11.8)	3 (20.0)	1 (10.0)	6 (11.5)
Shoulder	0	0	3 (20.0)	3 (30.0)	6 (11.5)
Lower spine/abdomen	2 (20.0)	2 (11.8)	0	1 (10.0)	5 (9.6)
Head/neck	1 (10.0)	0	2 (13.3)	1 (10.0)	4 (7.7)
Distal upper extremities	1 (10.0)	0	1 (6.7)	1 (10.0)	3 (5.8)
Jaw	1 (10.0)	1 (5.9)	1 (6.7)	0	3 (5.8)
Cervical spine	0	2 (11.8)	0	0	2 (3.8)
Distal lower extremities	0	2 (11.8)	0	0	2 (3.8)
Elbow	0	0	1 (6.7)	1 (10.0)	2 (3.8)
Upper spine/chest	0	1 (5.9)	1 (6.7)	0	2 (3.8)
Symptoms[2], m (%)					
Pain	5 (50.0)	17 (100)	15 (100)	8 (80.0)	45 (86.5)
Soft tissue swelling	10 (100)	14 (82.4)	10 (66.7)	7 (70.0)	41 (78.8)
Decreased range of motion	4 (40.0)	6 (35.3)	6 (40.0)	5 (50.0)	21 (40.4)
Warmth	4 (40.0)	9 (52.9)	3 (20.0)	4 (40.0)	20 (38.5)
Stiffness	4 (40.0)	5 (29.4)	7 (46.7)	3 (30.0)	19 (36.5)
Redness	3 (30.0)	7 (41.2)	3 (20.0)	3 (30.0)	16 (30.8)
Lethargy	2 (20.0)	7 (41.2)	2 (13.3)	2 (20.0)	13 (25.0)
Changes in mood and behavior	2 (20.0)	2 (11.8)	2 (13.3)	3 (30.0)	9 (17.3)
Loss of appetite	2 (20.0)	4 (23.5)	0	1 (10.0)	7 (13.5)
Fever	2 (20.0)	1 (5.9)	0	1 (10.0)	4 (7.7)
Other	1 (10.0)	5 (29.4)	0	3 (30.0)	9 (17.3)
Number of flare-up symptoms[2], m	10	17	15	10	52
Mean (SD)	3.9 (2.1)	4.5 (1.8)	3.2 (1.5)	4.0 (2.1)	3.9 (1.9)
Median (min, max)	3.0 (1, 8)	5.0 (2, 7)	3.0 (1, 6)	4.0 (1, 8)	3.5 (1, 8)
1 symptom, m (%)	1 (10.0)	0	1 (6.7)	1 (10.0)	3 (5.8)
2 symptoms, m (%)	0	3 (17.6)	5 (33.3)	2 (20.0)	10 (19.2)
3 symptoms, m (%)	5 (50.0)	3 (17.6)	4 (26.7)	1 (10.0)	13 (25.0)
≥4 symptoms, m (%)	4 (40.0)	11 (64.7)	5 (33.3)	6 (60.0)	26 (50.0)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 14.2.3.4.1, 14.2.3.3.
[1] As reported by the investigator
[2] As reported by the subject
m=number of flare-ups per category with non-missing data; M=total number of flare-ups; max=maximum; min=minimum; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SD=standard deviation.

来院時に評価したフレアアップ 52 件のうち、最も多くみられたフレアアップ部位（治験責任医師の報告による）は、上背部（17%）、膝関節（15%）、股関節（12%）、肩（12%）であった。上背部フレアアップは全て 15 歳未満の被験者で報告された。逆に、肩のフレアアップは全て 15 歳以上の被験者で報告された。

評価の対象となったフレアアップで最も多くみられたフレアアップ症状（被験者の報告による）は、疼痛（87%）及び軟部組織腫脹（79%）であった。全体として、（1 フレアアップあたりの）フレアアップ症状の平均は 3.9 症状であり、全フレアアップの半数は 4 つ以上の症状を伴っていた。これらの結果は全ての年齢層で同様であった。

2.3.6　フレアアップ転帰

2.3.6.1　フレアアップ時の HO の容積

IF-FAS におけるフレアアップ Day 1 では、全フレアアップに対する HO 形成の割合の平均値は全体で 71%であり、各年齢層の平均値は 53%～100%であった。フレアアップ Week 12 では、新規 HO（フレアアップ Day 1 と比べて）を伴うフレアアップの割合の平均値は 27%であり、平均値の範囲は 18%（8 歳以上 15 歳の未満）から 40%（2 歳以上 8 歳未満）であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 14.2.1.1.4）。

フレアアップ Day 1 における HO の平均（SD）容積は、全フレアアップを通じて 13,417（34,532）mm^3 であり、年齢層によってある程度のばらつきがあった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 14.2.1.2）。フレアアップ Week 12 の全てのフレアアップにおいて、新規 HO の平均容積は 6,903 mm^3（容積が 0 mm^3 の場合を含んで集計）及び 28,760 mm^3（容積が 0 mm^3 を超える場合を集計）であった。15 歳以上 25 歳未満の被験者のフレアアップは、Week 12 のフレアアップにおける新規 HO 容積が最大であった。これらのフレアアップもフレアアップ Day 1 の HO 容積が最も少なかった。被験者数が少ないため、平均値は外れ値の影響を受けやすいことに注意すること。

2.3.6.2　ベースライン時の浮腫の有無別の HO

フレアアップ Day 1 に、ベースライン時に浮腫が認められなかったフレアアップは 13 件あり、そのうち 54%にベースライン時に HO が認められた。フレアアップ Day 1 に、ベースライン時に浮腫が認められたフレアアップは 29 件あり、そのうち 80%にベースライン時に HO が認められた。したがって、ベースライン時に浮腫を伴うフレアアップでは、ベースライン時に浮腫を伴わないフレアアップと比較して、ベースライン時に HO を認める割合が高かった。

フレアアップ Week 12 に、ベースライン時に浮腫が認められなかったフレアアップは 13 件あり、そのうち 2 件（15%）で新規 HO が認められたのに対し、ベースライン時に浮腫が認められたフレアアップ 29 件あり、そのうち 10 件（35%）で新規 HO が認められた（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 14.2.1.1.5）。フレアアップ Week 12 に、ベースライン時に中等度又は重度の浮腫が認められたフレアアップは 23 件あり、そのうち 9 件（39%）で新規 HO が認められた。一方、フレアアップ Week 12 に、ベースライン時に軽度の浮腫が認められたフレアアップは 6 件あり、そのうち 1 件（17%）で新規 HO が認められた（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 14.2.1.1.5）。したがってフレアアップ Week 12 における新規 HO 形成の割合は、ベースライ

ン時の浮腫が中等度又は高度であった被験者の方が、浮腫が認められなかった又は軽度であった被験者より高かった。

以上の通り、ベースライン時に浮腫がない場合又は軽度の浮腫がある場合にも新規 HO の形成が数件でみられたものの、ベースライン時に浮腫がある場合及びその浮腫の重症度が高い場合に、新規 HO 形成のリスクが増加することが示された。FOP 患者でフレアアップ出現時には強い軟部組織浮腫を認めることが多い（Kaplan 2016、Pignolo 2016、Moriatis 1997）。これは異化段階における炎症細胞浸潤の組織学的所見と一致する（Kaplan 2016、Gannon 2001、Gannon 1998）。ベースライン時に画像で浮腫が認められた場合は、ベースライン時に浮腫が認められてい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。

2.3.6.3　浮腫及び軟骨形成

浮腫を伴うフレアアップの発現割合は、フレアアップ Day 1（69%）よりフレアアップ Week 12（78%）でわずかに高かった。フレアアップ Day 1、42 又は Week 12 で軟骨形成が認められた被験者はいなかった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 14.2.2.1）。

2.3.6.4　疼痛及び腫脹

画像検査を行ったフレアアップ Day 1、Day 42 及び Week 12 に、0 から 10 までの 11 ポイントの NRS を用いてフレアアップ時の疼痛及び腫脹を評価した（表 2.7.3-7）。

表 2.7.3-7　フレアアップ時来院ごとのフレアアップ時の疼痛及び腫脹の NRS、及びそのフレアアップ Day 1 からの変化量（IF-FAS）

Visit	Observed Value/ Change	Statistic	Age range (y) 2 to <8 M=10	8 to <15 M=17	15 to <25 M=15	25 to ≤65 M=10	Total M=52
Flare-up Pain							
Flare-up Day 1	Observed	M'	7	17	15	10	49
		Mean (SD)	2.4 (3.3)	3.3 (2.3)	2.9 (2.2)	5.2 (3.3)	3.4 (2.8)
		Median (min, max)	0.0 (0, 7)	4.0 (0, 8)	2.0 (0, 8)	5.5 (1, 10)	3.0 (0, 10)
Flare-up Day 42	Observed	M'	5	13	11	10	39
		Mean (SD)	3.0 (4.1)	2.6 (2.7)	2.6 (2.9)	5.2 (3.8)	3.3 (3.3)
		Median (min, max)	1.0 (0, 10)	2.0 (0, 7)	2.0 (0, 8)	7.0 (0, 10)	2.0 (0, 10)
	Change	M'	4	13	11	10	38
		Mean (SD)	0.5 (5.7)	-1.1 (3.4)	0.2 (2.0)	0.0 (4.4)	-0.3 (3.5)
		Median (min, max)	1.0 (-7, 7)	0.0 (-8, 4)	-1.0 (-2, 5)	-0.5 (-6, 6)	0.0 (-8, 7)
Flare-up Day 84	Observed	M'	5	16	14	10	45
		Mean (SD)	3.4 (3.8)	1.4 (2.2)	1.7 (2.6)	1.9 (2.9)	1.8 (2.6)
		Median (min, max)	1.0 (0, 8)	0.0 (0, 7)	0.5 (0, 7)	0.5 (0, 8)	0.0 (0, 8)
	Change	M'	4	16	14	10	44
		Mean (SD)	-0.3 (4.7)	-1.8 (3.0)	-1.2 (3.1)	-3.3 (3.4)	-1.8 (3.3)
		Median (min, max)	1.0 (-7, 4)	0.0 (-8, 4)	-1.0 (-8, 4)	-2.0 (-10, 0)	-1.0 (-10, 4)

Visit	Observed Value/ Change	Statistic	Age range (y) 2 to <8 M=10	8 to <15 M=17	15 to <25 M=15	25 to ≤65 M=10	Total M=52
Flare-up Swelling							
Flare-up Day 1	Observed	M'	7	17	15	10	49
		Mean (SD)	5.0 (3.1)	3.2 (3.0)	2.1 (2.2)	4.2 (3.3)	3.3 (3.0)
		Median (min, max)	5.0 (0, 10)	2.0 (0, 10)	2.0 (0, 7)	3.5 (0, 10)	3.0 (0, 10)
Flare-up Day 42	Observed	M'	5	12	11	10	38
		Mean (SD)	4.8 (3.1)	2.5 (2.6)	1.5 (2.4)	3.2 (3.4)	2.7 (2.9)
		Median (min, max)	4.0 (2, 10)	2.0 (0, 7)	0.0 (0, 7)	2.5 (0, 9)	2.0 (0, 10)
	Change	M'	4	12	11	10	37
		Mean (SD)	-0.5 (1.9)	-1.1 (3.5)	-0.2 (1.5)	-1.0 (3.6)	-0.7 (2.8)
		Median (min, max)	-1.0 (-2, 2)	-0.5 (-9, 3)	0.0 (-4, 2)	0.0 (-7, 5)	0.0 (-9, 5)
Flare-up Day 84	Observed	M'	5	16	14	10	45
		Mean (SD)	3.4 (3.9)	1.0 (2.1)	1.1 (2.0)	1.6 (2.9)	1.4 (2.5)
		Median (min, max)	2.0 (0, 8)	0.0 (0, 7)	0.0 (0, 7)	0.0 (0, 9)	0.0 (0, 9)
	Change	M'	4	16	14	10	44
		Mean (SD)	-3.0 (3.6)	-2.0 (3.2)	-0.9 (1.7)	-2.6 (2.9)	-1.9 (2.8)
		Median (min, max)	-4.0 (-6, 2)	-1.5 (-10, 3)	0.0 (-4, 1)	-2.5 (-7, 2)	-1.5 (-10, 3)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 14.2.3.1.
Note: M is the number of flare-ups in the age group and m is number of flare-ups at the relevant visit.
max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation.

フレアアップ Day 1 のフレアアップを通じた平均疼痛スコアは全体で 3.4 であり、25 歳以上 65 歳以下で最も高く（5.2）、2 歳以上 8 歳未満で最も低かった（2.4）。フレアアップ Day 42 の平均疼痛スコアに、フレアアップ Day 1 からそれほど変化がみられなかった。フレアアップ Week 12 の平均疼痛スコアは、いずれの年齢層でもフレアアップ Day 1 より低下した。

フレアアップ Day 1 平均腫脹スコアは全体で 3.3 であり、2 歳以上 8 歳未満で最も高く（5.0）、15 歳以上 25 歳未満で最も低かった（2.1）。フレアアップ Day 42 の平均腫脹スコアは、いずれの年齢層でもフレアアップ Day 1 よりわずかに低下した。フレアアップ Week 12 の平均腫脹スコアは、いずれの年齢層でもフレアアップ Day 1 より低下し、その低下の程度が Day 42 より大きかった。

2.3.6.5　FOP-PFQ

Week 12 における FOP-PFQ スコアの最悪スコアに対する割合のフレアアップ Day 1 からの変化量は全体で小さかった（1.6）。2 歳以上 8 歳未満で、Week 12 における FOP-PFQ スコアの最悪スコアに対する割合について、フレアアップ Day 1 から最大の増加がみられた（5.7）。

上肢に関する FOP-PFQ スコアについても同様の傾向が認められ、フレアアップ Week 12 における下肢に関する FOP-PFQ スコアの最悪スコアに対する割合に、フレアアップ Day 1 からそれほど変化がみられなかった。

Week 12 の新規 HO の有無別に、FOP-PFQ の変化量について追加の解析を行った。全体として、フレアアップ Week 12 において FOP-PFQ スコアの最悪スコアに対する割合のフレアアップ

Day 1 からの変化量は、新規 HO を伴うフレアアップでは+6%（悪化）であったのに対し、新規 HO を伴わないフレアアップでは−0.1%であった。

2.3.6.6 PROMIS

フレアアップ Day 42 及び Week 12 の PROMIS Adult Global Health T-score の平均値について、全体でも、又は新規 HO ありの被験者、新規 HO なしの被験者においてもフレアアップ Day 1 からの変化は認められなかった。PROMIS Global Health T-score はノーム値から 1SD 未満であった。PROMIS Pediatric Global Health T-score についても同様の結果が認められた。

2.3.6.7 可動性の全般的評価

被験者による可動性の全般的評価について、フレアアップ画像検査を実施したフレアアップ Week 12 では、61%の被験者がフレアアップ発現時点と比較して可動性が「同一」と評価した。18%の被験者が可動性を「やや悪化」と評価し、12%の被験者が「中等度悪化」と評価した。治験責任医師による可動性の全般的評価についても同様の結果であった。

追加解析として、Week 12 における新規 HO の有無別の可動性の全般的評価について解析を実施した。新規 HO を伴うフレアアップ（36%が「中等度悪化」又は「重度悪化」と評価）では、新規 HO を伴わないフレアアップ（9%が「中等度悪化」又は「重度悪化」と評価）に比べ、可動性の評価が概ね不良であった。

2.3.6.8 関節可動域

フレアアップ Day 1 では、評価された全てのフレアアップ部位における関節可動域（正常な可動域に対する割合として表す）の平均値は全体で 54%であった。関節可動域の平均値は、15 歳以上 25 歳未満で最も高く（74%）、25 歳以上 65 歳以下で最も低かった（21%）。

フレアアップ Week 12 では、評価された全てのフレアアップ部位における関節可動域が約 5%低下した。低下幅が最も大きかったのは、15 歳以上 25 歳未満であった（10%）。25 歳以上 65 歳以下では、関節可動域はわずかに上昇した（2%）。

追加解析として、Week 12 時点の新規 HO の有無別に関節可動域について解析を実施した。新規 HO を形成しなかったフレアアップでは、フレアアップ Day 1 と比較して、フレアアップ Week 12 の関節可動域に悪化は認められなかった。フレアアップ Week 12 の関節可動域のフレアアップ Day 1 からの変化の平均値（SD）は全体で−0.8%（11%）であり、各年齢層の変化量の平均値は 4%～−3%であった。新規 HO が形成されたフレアアップでは、フレアアップ Week 12 の関節可動域のフレアアップ Day 1 からの変化量の平均値（SD）は−14%（27%）であり、各年齢層の変化量の平均値は 0%（25 歳以上 65 歳以下）から−20%（15 歳以上 25 歳未満）であった。

2.3.6.9　　補助器具の使用及び日常生活への適応

補助器具の使用及び日常生活への適応について、フレアアップ Day 1 からフレアアップ Day 42 及び Week 12 まで変化はみられなかった。

2.3.7　　疾患進行

2.3.7.1　　WBCT による HO 容積

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

Month 12 時点で、被験者の 61%に Day 1 と比較して新規 HO が認められた。Month 24 及び 36/EOS 時点で、Day 1 と比較して新規 HO が認められた被験者の割合は、それぞれ 68%及び 82%であった。年 1 回の各来院時に新規 HO 形成がみとめられた被験者の割合は、概して加齢とともに低下した。

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

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

全ての年齢層及び全ての年 1 回の来院時点を通じて、上肢に新規 HO（左右の腕、左右の胸、首、肩、胴体中央における新規 HO）を形成した被験者の割合は、可動性に関わる新規 HO（左右の股関節と左右の下腿における新規 HO）を形成した被験者の割合よりも高かった。15 歳未満の被験者では、上肢における新規 HO 容積が最大であった。15 歳以上 25 歳未満の被験者及び 25 歳以上 65 歳以下の被験者では、ベースライン時に上肢の HO が多かったため、その後、上肢の HO はそれ以上形成されなかった。下肢の新規 HO の大半は、中 2 つの年齢層（8 歳以上 15 歳未満、15 歳以上 25 歳未満）で形成された。

Month 12 の WBCT 前にフレアアップが認められた 8 例が試験を終了し、PVO-1A-202 試験に登録された。したがって、新規 HO のほとんどがフレアアップ後に形成されることから、Month 12 の WBCT データは未投与群における 12 ヵ月にわたる新規 HO 容積を過小評価している可能性がある。

WBCT による総 HO 容積には被験者の ADL 及び歩行状態が反映されており、WBCT による総 HO 容積が大きくなるほど ADL の自己報告が悪化する（「自立している」の層から「何らかの介助が必要」又は「完全な介助が必要」の層へ）。同様に、WBCT で確認された総 HO 容積が大きくなるほど歩行状態が悪化する（「歩行のみ」の層から「歩行と車椅子の両方」又は「車椅子の

み」の層へ)。しかし、総 HO 容積のデータが層間でかなり重複していることから、総 HO 容積以外にも ADL や歩行に影響を及ぼす因子があることが示唆される。

WBCT による総 HO 容積を ADL 及び歩行状態（Day 1、Month 12、24 及び 36 のデータを併合）別に表 2.7.3-8 に要約する。

表 2.7.3-8　日常生活動作及び歩行状態別の WBCT による総 HO 容積（mm^3）-年 1 回の全ての来院を併合（進行解析対象集団）

		Age range (y)				
Activities of Daily Living	**Statistic**	**2 to <8 N=17**	**8 to <15 N=36**	**15 to <25 N=32**	**25 to ≤65 N=25**	**Total N=110**
Independent	n	30	45	27	22	124
	Mean	74045	227873	238028	353648	215183
Needs some help with ADL	n	25	60	49	29	163
	Mean	114320	167887	361710	536655	283546
Needs complete help with ADL	n	NA	1	14	21	36
	Mean	NA	329400	816382	1074002	953133
Walks only	n	48	75	53	33	209
	Mean	86789	218009	312163	405330	241326
Walks and uses wheelchair	n	2	20	19	23	64
	Mean	125960	96401	509765	700266	437056
Uses wheelchair only	n	NA	4	13	13	30
	Mean	NA	302380	603396	968075	721288

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 14.2.15.1, 14.2.15.2.
Note: Independent means that subjects do not need any help for activities of daily living.
ADL=activities of daily living; HO=heterotopic ossification; NA=not applicable; WBCT=whole body computed tomography.

これらのデータは、年齢が高く、総 HO 容積が大きい FOP 患者ほど ADL に必要な支援が多くなることを示している。また、全体集団では、WBCT による HO 容積は、ADL に「何らかの介助が必要」又は「完全な介助が必要」の層で「自立している」の層より大きく、「車椅子のみ」の層で「歩行のみ」の層より大きかった。このことから、総 HO 容積が ADL 及び歩行に及ぼす影響の重要性が示された。

2.3.7.2　新たに発現した医学的事象

追跡調査期間中に、事前に規定した新規の医学的事象のうち、以下の事象が 1 つ以上の年齢カテゴリーで 3 例以上に発現した：肺活量低下、難聴、骨折、変形性関節症。また、骨折、難聴、肺活量低下、うつ病、腎結石及び開口障害は、全体で 4 例以上に発現した（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 14.1.7.2）。

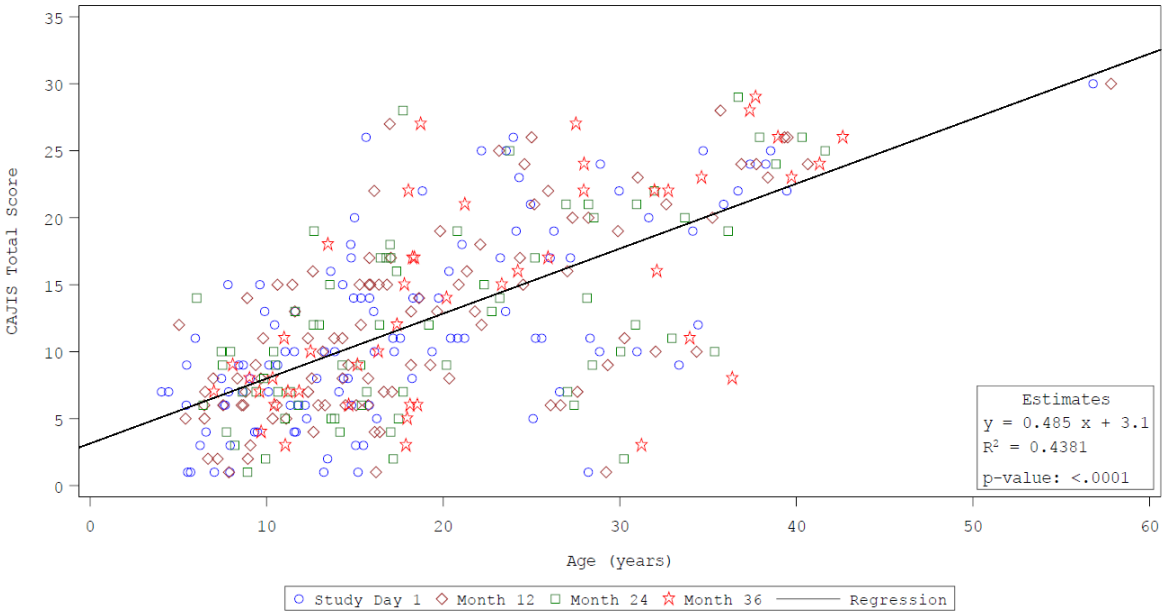
事前に規定した新規の医学的事象のうち、以下の事象を発現した被験者はいなかった：喘息、心不全、肺炎、甲状腺機能障害、肝硬変、肝炎、炎症性腸疾患、消化性潰瘍疾患、腎機能障害、脳血管発作／脳卒中、痙攣発作。

新規に発現した医学的事象のほとんどは軽度又は中等度であり、そのほとんどは追跡調査開始後 12 ヵ月以内に報告された。これは、各年 1 回の来院時にデータを提供した被験者数が年を追うごとに減少していることと関連している可能性がある。重度の新規に発現した医学的事象は 14 例で 22 件報告された（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Listing 16.2.19.1, 16.2.19.2, 16.2.19.4, 16.2.19.6, 16.2.19.7）。

2.3.7.3　CAJIS

疾患進行解析対象集団における各来院時の CAJIS 総スコアと年齢の関係（Day 1 と Month 12、24、36 を併合）を図 2.7.3-3 に図示する。

図 2.7.3-3　CAJIS 総スコアと年齢の関係 – 全体（疾患進行解析対象集団）



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Figure 14.2.6.5.1.
Note:　CAJIS is scored as essentially normal or not involved (<10% deficit, score of 0); partially impaired or partially involved (10-90% deficit, score of 1); functionally ankylosed or completely involved (score of 2).
CAJIS=Cumulative Analogue Joint Involvement Scale.

CAJIS 総スコアは年齢と強く相関する。線形回帰分析に基づくと、年齢が 1 歳上昇するごとに CAJIS 総スコアは 0.49 単位悪化すると考えられた。このことから、CAJIS 総スコアは、FOP の進行を患者の生涯にわたって評価するのには感度の高い評価項目であるが、1～3 年間ではほとんど変化しないことが示された。

CAJIS の上肢サブスコア及び可動性サブスコア（それぞれ Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Figure 14.2.6.5.2 及び 14.2.6.5.3）も、FOP の進行を患者の生涯にわたって評価するのには感度の高い評価項目であるが、1～3 年間ではほとんど変化しないことを示された。

2.3.7.4　　年齢別 CAJIS 推移

Day 1 の平均 CAJIS 総スコアは加齢とともに悪化し、FOP の機能障害が累積的であることを反映していた。Month 12、24、36/EOS の CAJIS 総スコアの平均値は、Day 1 に比べて、それぞれ 0.6 単位、0.9 単位、及び 1.6 単位悪化した（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 14.2.6.2.1）。これは年間 0.45 単位～0.60 単位の増加に相当し、線形回帰モデルから推定される CAJIS 総スコアの年間増加 0.49 単位とほぼ等しい（図 2.7.3-3）。各年齢層内で、CAJIS 総スコアの平均値は Day 1 から Month 36 まで悪化した。

CAJIS 上肢サブスコア及び CAJIS 可動性サブスコアについても同様の結果が認められた（それぞれ Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 14.2.6.1.2 及び 14.2.6.1.3）。

2.3.7.5　　FOP-PFQ

FOP-PFQ は、最悪総スコアに対する割合（0%～100%）として表した。最悪総スコアに対する割合が高いほど、機能障害が大きいことを示している。

FOP-PFQ の最悪総スコアに対する割合は年齢と正の相関を示す。線形回帰分析に基づくと、年齢が 1 歳上昇するごとに FOP-PFQ の最悪総スコアに対する割合は 1%悪化すると考えられた。したがって、FOP-PFQ の最悪総スコアに対する割合は、FOP の進行を患者の生涯にわたって判定する感度の高い評価項目であるが、1～3 年間では疾患進行を検出する感度が十分ではない。FOP-PFQ の上肢サブスコアの最悪スコアに対する割合及び可動性サブスコアの最悪スコアに対する割合についても同様の結果が認められた（それぞれ Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Figure 14.2.8.5.2 及び 14.2.8.5.3）。

2.3.7.6　　PROMIS

Day 1 の PROMIS Adult Global Physical Health T-score 及び PROMIS Adult Global Mental Health T-score の平均値はそれぞれ 43 及び 52 点であり、年齢層間で同程度であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 14.2.9.3.1）。Day 1 の PROMIS Pediatric Global Health T-score の平均値は 44 であり、年齢層間でも同程度であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 14.2.9.6.1）。PROMIS Global Health T-score の Day 1 からの平均変化量は、Month 12、24 及び 36/EOS 時点で、ノーム値からの 1SD 未満であった。PROMIS Global Health T-score に新規 HO の有無別で顕著な差はなかった。

2.3.7.7　　日常生活動作及び歩行状態

ベースライン及びベースライン後のデータに欠測値のない被験者のうち 80%を超える被験者で、ベースラインから Month 12、24 又は 36/EOS まで歩行状態に変化はなかった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 14.2.6.5.2）。歩行状態が経時的に改善した被験者数とは悪化した被験者数は同程度であった。

ベースライン及びベースライン後のデータに欠測値のない被験者のうち 60%を超える被験者で、ベースラインから Month 12、24 又は 36/EOS まで ADL の状態に変化はなかった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 14.2.6.5.3）。ADL の状態が経時的に改善した被験者数と悪化した被験者数は同程度であった。

2.3.7.8　補助器具の使用及び日常生活への適応

Day 1 に最も多く使用されていた補助器具及び日常生活への適応のために導入されたものは、全体で、身の回りの世話ツール／補助具（71.3%）、介護人（61.1%）、及び寝室用補助具および器具（53.7%）であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 14.2.7.1.1）。Day 1 の補助器具の使用及び日常生活への適応のために導入されたものは、一般に加齢とともに増加した。Day 1 より後の時点では、補助器具の使用及び日常生活への適応のために導入されたものについて、明らかな増加は認められなかった。

2.4　PVO-1A-301 試験の叙述

本試験は、FOP の治療として、連続投与／フレアアップ時投与の有効性を評価するための第 3 相試験であり、適格な被験者に最長 24 ヵ月間、連続投与し、適格なフレアアップ又は外傷性事象が発現した場合にはフレアアップ時投与をした。前向きに評価したフレアアップについては、第 2 相試験及び NHS からの予備的データを入手した。パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与は、未投与のフレアアップと比較して、新規 HO の容積を 72%減少させた。連続投与／フレアアップ時投与されたフレアアップでは、新規 HO 容積は 48%減少し、新規 HO を伴うフレアアップの割合は、連続投与／フレアアップ時投与の方が他の用法・用量よりも低かった。

本試験には、日本人被験者が 4 例登録された。日本人被験者の結果は 3.3.4 項に示す。

2.4.1　PVO-1A-301 試験の試験デザイン

PVO-1A-301 試験は、成人及び小児 FOP 患者を対象として、WBCT による年換算新規 HO 容積に基づく連続投与／フレアアップ時投与の有効性及び安全性を NHS の未投与群の外部対照群と比較・評価する、第 3 相多施設共同非盲検試験である（完了済み）。PVO-1A-301 試験はパート A（試験の主要パートである 24 ヵ月間）、パート B（48 ヵ月間までの延長）、パート C（骨格が未熟な患者に対して最長 2 年間の投与終了後追跡調査期間を追加）の 3 つのパートに分けて実施した。以降の項におけるデータ提示の目的上、NHS に参加する被験者を「未投与群」、PVO-1A-301 試験に登録された被験者を「パロバロテン群」として表記する。

連続投与（パート A）

パート A では、適格な被験者に最長 24 ヵ月間までパロバロテンを連続投与し、適格なフレアアップ又は重大な外傷性事象が認められたと治験責任医師が確認した場合、フレアアップ時投与を行った。

パロバロテン 5 mg を 1 日 1 回（骨格が未熟な被験者については体重で調整した用量）、最長 24 ヵ月間経口投与した。連続投与期とフレアアップ期の両方を考慮した体重に基づく投与は、被験者が手首の X 線検査で 90%以上の骨格成熟を達成した場合に中止したが、骨端線の X 線評価（Month 6、12、18 及び 24 に実施）は、これらの被験者が両部位で骨端線の 100%閉鎖を達成するまで継続した。Month 3、9、15 又は 21 に追加の X 線画像評価を（1）最後の X 線画像評価以降にフレアアップ時投与を受けた被験者、（2）最後の X 線画像評価で骨格成熟度が 100%に達していなかった被験者に実施した。パロバロテン 5 mg の体重換算用量は、20 kg 未満が 2.5 mg、20 kg 以上 40 kg 未満が 3 mg、40 kg 以上 60 kg 未満が 4 mg、60 kg 以上が 5 mg であった。全ての被験者にスクリーニング時、Month 6、12、18 及び 24 に低用量 WBCT（頭部を除く）を実施した。

取得した画像に対して確実に一貫した評価が行われるように、中央画像検査機関は、未投与の NHS（対照群）で得られた画像と同様に、本試験で得られた全ての画像を、IAG 及び独立読影規程（Module 5.3.5.3 FOP Image Acquisition Guidelines 及び Imaging Read Charters）に記載されている標準化された手順を用いて、盲検下で読影した。治験責任医師が施設訪問が必要であると判断した場合を除き、Week 6、Month 3、9、15、21 に遠隔来院を実施した。

連続投与（パート B）

パート B は、全被験者に連続投与／フレアアップ時投与し、より長期の安全性データを得ることを目的とした 24 ヵ月の継続試験であった。パート B に新たな被験者は登録されなかった。

パート A で実施した評価及び手順は、WBCT 画像検査を 1 年ごと（Month 36 及び 48）に実施する場合を除き、パート B でも同様に継続実施した。

フレアアップ時投与（パート A 及び B）

被験者及び／又はその両親／介護者が、フレアアップの可能性がある症状を治験実施施設の担当者に報告した。このような症状には疼痛、腫脹、発赤、関節可動域の減少、こわばり、熱感が含まれるが、これらに限定されるものではない。フレアアップと判断するために必要とする症状は 1 症状とした。これらの症状について、過去に発現したフレアアップと類似しており、被験者が報告した発現日がわかっており、治験責任医師等によりフレアアップと関連することが確認された場合、被験者は直ちにパロバロテンの 20/10 mg フレアアップ時投与を開始した。治験責任医師が、フレアアップに至る可能性が高い重大な高リスクの外傷性事象の存在を確認した場合も、フレアアップ時投与を開始した。

治験責任医師等が必要と判断した場合、当該被験者を治験実施施設で評価して、フレアアップの有無を確認することができた。治験責任医師が判断した臨床徴候及び症状に基づき、パロバロテン 10 mg 投与期間中は、4 週間単位で投与を延長することができ、フレアアップが消失し、4 週間の延長投与期間が完了するまで継続した。

フレアアップ時投与期間中のいずれかの時点で追加のフレアアップが認められた場合（新たなフレアアップ又は当初のフレアアップの著明な悪化）、治験責任医師が新たなフレアアップを確認した時点で、12 週間のフレアアップ時投与を 1 週目から再開した（すなわち、パロバロテン 20 mg を 4 週間投与後、10 mg を 8 週間投与）。フレアアップ時投与サイクルは、当該投与サイク

ル期間中に、初回フレアアップに対して治験薬を投与した日からその後の併発性フレアアップが含まれた。1 サイクル中の全てのフレアアップが回復し、フレアアップに基づく投与が完了した後、被験者はパロバロテン 5 mg 1 日 1 回（骨格が未熟な被験者の体重で調整した用量）の連続投与を再開した。

有効性の主要目的は、成人及び小児 FOP 患者を対象に、低用量 WBCT（頭部を除く）により評価した年換算新規 HO 容積を指標に、パロバロテンの有効性を NHS の未投与群と比較・評価することであった。

副次／探索的目的は、関節可動域（CAJIS により評価）、身体機能（年齢に応じた FOP-PFQ を使用）、身体的及び精神的健康（年齢に応じた PROMIS Global Health Scale を使用）に対するフレアアップ率及び 1 回以上のフレアアップを報告した被験者の割合に対する効果を評価することであった。パート B の副次目的は、成人及び小児 FOP 患者にパロバロテンの投与を継続し、長期安全性をモニタリングすることであった。

パート C

パート C では、パート A/B の完了前に何らかの理由で治験薬の服用を中止した骨格が未熟な被験者を対象に、安全性評価を行った。パート C では、治験薬の最終投与後最長 2 年間にわたる追跡調査期間を設けて年次来院を実施した。パート C では治験薬を投与しなかった。被験者の骨格が未成熟である限り、パート C への参加は継続された。パート C（最長 2 年間）の開始日は、パート A/B において被験者が治験薬の投与を中止した最後の日とした。ただし、本試験への最大参加期間（パート A、B 及び C の合計）は 48 ヵ月を超えないものとした。

2.4.2　PVO-1A-301 試験の適格基準

PVO-1A-301 試験では、4 歳以上の男女被験者を最大 110 例登録する予定であった（R206H 変異を有し、パロバロテンの投与歴がない被験者を最大 99 例、及び R206H 以外の変異を有する又は第 2 相試験へ参加したことがある被験者を最大 11 例）。

以下の被験者が PVO-1A-301 試験に登録可能であった：(1) NHS に参加した被験者、(2) 臨床的に FOP と臨床的に診断されており、*ACVR1* 遺伝子の R206H 変異又は進行性 HO と関連があると報告されている他の FOP 変異を有する被験者（過去に Clementia 社が実施したいかなる試験にも参加したことがない被験者）、(3) 居住国により連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与を実施できない、又は第 2 相試験に参加するのに長距離を移動する PVO-1A-202 試験の被験者。

2.4.3　解析対象集団

PVO-1A-301 試験のパート A では、有効性解析対象集団として複数の集団を定義した（全解析対象集団の詳細については Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Section 9.7.2）。統計解析計画書（以下「SAP」）に規定したとおり、主要な最大の解析対象集団（主要 FAS）を用いて有効性評価項目を解析した。主要 FAS には、14 歳未満の被験者については 2019 年 12 月 4 日の投与中断時又は中断前（FDA による部分的クリニカルホールドのために中断）に収集した評価、14 歳以上の

被験者については 2020 年 1 月 24 日の投与中断時又は中断前（FDA による部分的クリニカルホールドの影響は受けていない）に収集した評価が主に含まれた。主要 FAS は、ベースライン時とベースライン後に少なくとも 1 回 WBCT により HO 容積が測定された全ての登録被験者とした。NHS に参加した被験者との間で有効性を比較するため、主要 FAS には、NHS に登録され、ベースライン時及びベースライン後に少なくとも 1 回 WBCT による HO 容積が測定された被験者も含めた。

2.4.4　PVO-1A-301 試験の対照群としての NHS（PVO-1A-001 試験）の選択

NHS から、FOP 疾患の経時的進行、並びにフレアアップ経過及び結果の理解に役立つ、価値の高い唯一のデータが得られた。NHS に登録された 114 例は、全世界の FOP 患者集団を代表するものであり、既知の患者の約 14%を占める。実際、本疾患はまれであるため、NHS がパロバロテン未投与の FOP 患者の最大規模の研究データであると考えられる。ベースラインデータの解析により、経時的な疾患進行を記述する FOP の臨床指標に関する貴重な情報が得られている。さらに、NHS でフレアアップが調査されたことで、未投与下でのフレアアップ症状の期間及び転帰に関する情報が得られた。

しかし、自然経過対照群を使用するには、広く認識されている課題がいくつかある。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以下の特性がある。

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 スキャンによって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 に由来するか PVO-1A-301 試験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、独立読影規程/IAG（Module 5.3.5.3 FOP Image Acquisition Guidelines 及び Imaging Read Charters）で事前に規定されていた。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 FOP 治療ガイドライン（Kaplan 2019）を指針として緩和ケアを受けた。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、できるだけ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 容積の変化の評価にバイアスが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、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 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 臨床的に意味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 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フレアアップでは、プラセボと比較して新規 HO の容積が約 70%減少することが示された。PVO-1A-301 試験デザインでは、パロバロテンによって新規 HO を形成する確率が 30%低下し、新規 HO を形成する被験者の新規 HO 容積が 50%減少すると仮定した。これら 2 つの因子（すなわち、新規 HO が形成される割合の低下と新規 HO 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。

2.4.5　PVO-1A-301 試験の統計手法

2.4.5.1　中間解析

パート A では、群逐次法を用いて有効性の中間解析を 3 回、最終解析を 1 回計画した。1 回目の中間解析（IA1; Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 final Appendix 16.1.9 Interim Analysis 1）は、35 例の被験者が 1 年間の追跡調査を完了したときに実施し、2 回目及び 3 回目の中間解析（IA2 及び IA3）は、試験登録集団に含めた全ての被験者がそれぞれ 12 ヵ月間、及び 18 ヵ月間の追跡調査を完了した（すなわち、WBCT データが得られた）時点で実施した。

PVO-1A-301 試験の SAP 第 1.0 版は、IA1 実施前の 2019 年 9 月 13 日に完成した。SAP 第 1.1 版は、IA2 の後で IA3（IA3; Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 final Appendix 16.1.9 Interim Analysis 3）の前である、2020 年 4 月 9 日に完成した。2020 年 9 月 9 日の IA3 後、新薬承認申請（NDA）に備えて SAP 第 1.2 版を完成させた。最終 CSR の作成に備えて、SAP 第 1.3 版を 2022 年 12 月 6 日に、SAP 第 1.3.1 版を 2022 年 12 月 13 日にそれぞれに完成した。

IA2 で無益性解析を実施し、有効性のエビデンスが不十分であるため試験を中止すべきか否かを評価した。2020 年 1 月 15 日の IA2 DMC 会議で、最初に PVO-1A-301 試験について無益性が宣言され、申請者はパロバロテンの FOP プログラムの全ての被験者に対し、治験実施計画書の規定に従い投与を中断した。事前に規定した無益性の境界を超えたことを DMC が申請者に伝えた後、申請者が全ての治験データに対して盲検解除された。盲検解除し、有効性の事後解析結果をレビューした結果、臨床的に意味のあるパロバロテンのベネフィットが認められたことから、DMC は「骨格が成熟した 14 歳以上の小児に対しては、パロバロテンの投与を継続する」ことを勧告した。これらの事後解析の詳細は SAP 第 1.1 版に記載されており、臨床的有効性では事後解析として明確に特定している。

2020 年 5 月 26 日に DMC が IA3 の結果を評価したところ、IA2 の事後解析の結果と一致する結果が得られ、パロバロテンの臨床的に意味のあるベネフィットが引き続き実証された。IA3 では、総追跡調査期間が IA2 よりパロバロテン群で 37%長かった。IA2 で無益性の境界を超え、有益又は無益の閾値は適切でないと判断したため、これらの閾値を有効性データのその後の全ての解析に適用しなかった。

SAP に規定したとおり、NDA を裏付ける主要データは、主要 FAS を用いて実施した IA3 の解析結果である。ここには、14 歳未満の被験者については 2019 年 12 月 4 日の投与中断時又は中断前（FDA による部分的クリニカルホールドのために中断）に収集した評価、14 歳以上の被験者については 2020 年 1 月 24 日の投与中断時又は中断前（FDA による部分的クリニカルホールドの影響を受けていない）に収集した評価を含む。これらのカットオフ日以降の時点を含む追加の解析も実施した。

2.4.5.2 有効性の主要解析

有効性の主要評価項目は、年換算新規 HO 容積（WBCT により評価）とする。新規 HO 容積は、新規 HO が発生した各身体領域の HO 容積の増加量を合計することで算出する。領域ごとの HO 容積の増加量は、その領域における容積増加量の平方根として定義される。

PVO-1A-301 試験では WBCT スキャンをベースライン時、Month 6、12、18 及び 24 に実施し、総 HO 容積の経時的変化を記録した。NHS では WBCT スキャンをベースライン時、Month 12、24、及び 36（又は EOS 時）に実施した。時点（例：Month 6、12、18 など）別に示される HO の変数については、来院の許容範囲を用いて各来院に分類した（例：ベースラインから Month 9～15 の来院を Month 12 の時点に分類した）。

事前に規定した有効性の主要解析では、ベイズ複合ポアソン（以下、「ベイズ」）モデルを用いた。ベイズモデルでは、新規 HO 形成（新規 HO 容積が 0 mm^3 を超える）が認められた身体領域数及び各領域の新規 HO 容積の複合分布として、新規 HO 容積をモデル化した。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 容積を負の値としない必要がある（骨リモデリング又は測定値のばらつきによって生じる可能性がある負の値はゼロとして扱う）。新規 HO 形成が認められた身体領域数の解析には、調整因子として新規 HO 形成の割合に影響を与えうる被験者の性別及びスキャン時の年齢（18 歳未満、18 歳以上）を用い、共変量による調整を行った。

まず平方根変換を用いたベイズモデルついて述べる。

$$K_{ij} \sim Pois\left(\lambda_{i,j} * w_{ij} * \theta_{1,t(ij)}\right);$$

$$\log(\lambda_{i,j}) = \log(\lambda_i) + \beta_1 X_{1,i} + \beta_2 X_{2,i,j}$$

被験者レベルの割合λ_iはガンマ分布に従い、同一被験者から得られた測定値における潜在的な相関を説明している。$t(ij)$はj番目の WBCT スキャン時に被験者が投与を受けていた場合は 1、投与を受けていなかった場合は 0 となる指示関数である。

したがって、新規 HO を形成した身体領域数の周辺分布は負の二項分布に従う。$\theta_{1,0} = 1$とすると、変数$\theta_{1,1}$は新規 HO が認められた身体領域の割合に関するパロバロテン投与の乗数効果である。新規 HO が認められた身体領域数の解析に共変量として、新規 HO 形成の割合に影響を与えうる、被験者の性別、$X_{1,i}$及びスキャン時の年齢、$X_{2,i,j.}$を用い、調整を行った。調整因子変数として、スキャン時の年齢を 0（18 歳未満）及び 1（18 歳以上）とした。共変量効果$\exp(\beta_1)$及び$\exp(\beta_2)$は、新規 HO を形成した身体領域の割合に対する性別及び年齢の乗数効果である。

スキャン j において被験者 i で新規 HO が発生した領域r、$\sqrt{Z_{ijr}}$,における新規 HO 容積（その領域における容積増加の平方根）は、以下のように分布されると仮定される。

$$\sqrt{Z_{ijr}}/1000 \sim N\left(\alpha * \alpha_r * \theta_{2,t(ij)}, \frac{\alpha_r^2}{\tau_{t(ij)}}\right).$$

新規 HO 容積のスケールは数千単位でモデル化されている。$\theta_{2,0} = 1$とすると、変数$\theta_{2,1}$は新規 HO 形成した場合の新規 HO 容積に関するパロバロテン投与の乗数効果である。α_rは、新規 HO の平均値及び分散に寄与する身体領域固有の変数である。なお、これには r と r'が左右の身体領域のペアである制限$\alpha_r = \alpha_{r'}$が含まれる。すなわち、右胸部と左胸部、右腕と左腕、右股関節と左股関節、右下腿と左下腿である。精度変数τ_0及びτ_1、投与被験者と未投与群における新規

HO 容積間でばらつきが異なるようにすることにより柔軟性を導入する。ベイズ分布における変数の事前分布を以下に示す。

$$\begin{array}{ccc} \lambda_i & \sim & Gamma(a, \text{scale} = b) \\ \beta_1, \beta_2 & \sim & N(0, 2^2) \\ a, b & \sim & Gamma(1,1) \\ \alpha & \sim & N(0,1) \\ \alpha_r & \sim & Unif(0,4) \\ \tau_0, \tau_1 & \sim & Gamma(1, 0.01) \\ \theta_{1,1}, \theta_{2,1} & \sim & Unif(0,2). \end{array}$$

全てのガンマ分布は、λ_iで述べた場合を除き、形状及び速度でパラメータ化される。有効性の主要解析として、パロバロテン投与群と未投与群の間で年換算新規 HO 容積を比較する。この解析では、PVO-1A-301 試験及び NHS に登録された R206H *ACVR1* を有し、ベースライン時に HO 容積を測定し、ベースライン後に 1 回以上 HO 容積を測定した全ての被験者を対象に、パロバロテン投与被験者と未投与被験者の HO 容積の年間平均変化量の群間比 γ を算出する。解析では欠測データはランダムに生じると仮定する。

中央画像検査機関の読影者は、ベースライン（又は前回のスキャン）と比較して各身体領域に新規 HO が存在するかどうかの定性的評価を行う。定性的評価において、いずれかの領域に新規 HO が認められた場合、全ての領域における HO 容積を測定し、ベースラインからの変化量は新規 HO 容積を表す。領域内の大部分の新規 HO の容積は 0 mm^3 を超える値であるが、定性的に新規 HO が認められ、総 HO 容積がベースラインよりも小さく、新規 HO の容積は 0 mm^3 未満である領域もある。新規 HO の量が 0 mm^3 未満となった領域、すなわち経時的に HO の容積が減少した領域は、新規 HO が認められなかったとして、解析ではその容積をゼロに設定する。

さらに、平方根変換を行うことで、NHS（12 ヵ月ごと）に比べて PVO-1A-301 試験（6 ヵ月ごと）で WBCT による有効性評価の頻度が高くなることから、主要解析ではパロバロテンに対するバイアスが生じる。申請者は、来院スケジュールの違いにより、パロバロテンに対する治療効果$\theta_{1,1}$及びパロバロテンに有利な治療効果$\theta_{2,1}$にバイアスが生じる可能性があるが、平方根変換がない場合、このバイアスが相殺され、バイアスのない推定値$\gamma = \theta_{1,1} * \theta_{2,1}$が得られると考える。

PVO-1A-301 試験では NHS よりも HO 容積の減少が認められた。したがって、これらの値をゼロに設定することは保守的である。以下に示すとおり、事後の重み付き線形混合効果（wLME）解析では、データは報告されたとおりに（新規 HO 容積が負の値であればその値）含めた。また、比較のため、複数の方法を用い、負の新規 HO を「ゼロに置換」し、その後平方根変換を適用した wLME 解析も実施した。

ある時点で HO の容積が評価不能であった身体領域は、新規 HO が認められなかったと表し、解析ではその容積をゼロに設定した。

PVO-1A-301 試験及び NHS の独立読影規程に記載されているように、独立した 2 名の読影者間で読影結果が一致しなかった場合の判定は時点ごとに行われた。当該判定がなされた場合、HO の容積は判定評価の方を解析に使用した。判定がなされなかった場合、読影者 2 名が算出した各身体領域の HO 容積の平均値を新規 HO 容積の算出に用いた。

上記のベイズモデルを用いて、新規 HO を形成した平均身体領域数に関する治療効果$\theta_{1,1}$, に、新規 HO を形成した場合の新規 HO 容積に関する治療効果$\theta_{2,1}$,を乗じて群間比 γ（$\gamma = \theta_{1,1} * \theta_{2,1}$で

表される）を算出した。$\theta_{1,1}$と$\theta_{2,1}$の事後分布からギブスサンプリングによって生成されたランダム標本を用い、$\gamma < 1$の事後確率を算出し、統計学的優位性を判定した。

パロバロテンの潜在的な治療効果をよりよく理解するため、上記の主要有効性解析を平方根変換なしで繰り返した。この解析は事後解析である。IA2 後に DMC が指摘したように、主要解析でデータの平方根変換を用いたことにより、パロバロテンは統計学的に有意な治療上のベネフィットを有するという結論ではなく、パロバロテン投与は統計学的に無益であるという結論を示すに至ったと考えられた。

しかし、平方根変換を用いると、治療効果$\theta_{1,1}$のバイアスに変化はなく、一方でパロバロテンに有利な治療効果$\theta_{2,1}$のバイアスが小さくなるため、γにバイアスが生じる。

NHS と PVO-1A-301 試験で同一の新規 HO 形成 8,000 mm^3 が形成され、PVO-1A-301 試験では最初の 6 ヵ月間で 4,000 mm^3、次の 6 ヵ月間で 4,000 mm^3 と 2 つの 6 ヵ月単位の期間に形成されたとする。この場合、PVO-1A-301 試験では 1 年間に 2 件の新規 HO イベントが登録されるが、NHS では 1 件のイベントとして登録される。同様に、新規 HO イベントあたりの HO 形成容積は、平方根変換を行わない場合、NHS では PVO-1A-301 試験の 2 倍となる（8,000/4,000 = 2）。しかしながら、平方根変換を行う場合は、新規 HO イベントあたりの HO 形成容積は NHS では PVO-1A-301 試験の 1.4 倍（のみ）となる（$\sqrt{8{,}000}/\sqrt{4{,}000}$ =～1.41）。

また、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。しかしながら、PVO-1A-301 試験でこれまでに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）、パロバロテンの効果に壊滅的な HO 形成の危険性の低減がある場合には、平方根変換を行わない解析と比較して主要解析の検出力は低下すると予想された。

このため、申請者は事後解析であることを認識しているものの、平方根変換を行わない解析が主要評価項目のより適切なベイズ解析であり、（ベイズ構造内で）新規 HO を未投与群と比較して減少させるというパロバロテンの治療ベネフィットを反映するのに最適であると考えた。

平方根変換を行わずに実施した場合、スキャン j において被験者 i で新規 HO が形成した領域 r、Z_{ijr},における新規 HO 容積は、以下のように配分されると想定される。

$$Z_{ijr}/1000 \sim N\left(\alpha * \alpha_r * \theta_{2,t(ij)}, \frac{\alpha_r^2}{\tau_{t(ij)}}\right)$$

このベイズ分布における変数の事前分布を以下に示す。

$$\begin{array}{ccc} \lambda_i & \sim & Gamma(a, \text{scale} = b) \\ \beta_1, \beta_2 & \sim & N(0, 2^2) \\ a, b & \sim & Gamma(1,1) \\ \alpha & \sim & N(0, 10^2) \\ \alpha_r & \sim & Unif(0,4) \\ \tau_0, \tau_1 & \sim & Gamma(1,100) \\ \theta_{1,1}, \theta_{2,1} & \sim & Unif(0,2). \end{array}$$

ベイズモデルは、R 統計計算言語及び環境を用いて適合させた。R プログラムは NDA に含めた。

さらに、事後補足的解析では、平方根変換を行った場合及び行わない場合の頻度論的 wLME 解析も実施した。平方根変換を行わない wLME 解析は、試験計画当初の有効性の主要解析であったが、その後、治験実施計画書改訂第 1 版でベイズ解析に変更した。同一の被験者が PVO-1A-301 試験及び NHS の両方で追跡調査を受ける可能性があるため、被験者レベルのランダム効果を用いて、同一被験者における反復測定間の相関を説明した。本モデルに含めた唯一の共変量は、元の試験を特定した因子に加え、ベースライン時の HO 容積を年齢で除したものである。wLME モデルは、PVO-1A-301 試験及び NHS の最長追跡調査期間に関連する被験者の観察結果のみを用い、観察された被験者の追跡調査期間の試験間の長さの違いを考慮するために重み付けを用いてフィッテイングした。欠測はランダムに起こると仮定し、欠測データの補完は行わなかった。

上に記載したように、平方根変換を行う及び行わないベイズモデルでは、各領域の各被験者における HO 容積変化を負の値としない必要があり、HO 容積の明らかな減少（新規 HO 容積が負の値）があった場合には、「ゼロに置換」しなければならないことに留意する必要がある。対照的に、wLME モデルは身体領域全体の新規 HO 容積の合計に適用される回帰法であり、より柔軟であるため、測定値をそのまま使用すると負の値に対応することができる。ただし、新規 HO 容積の平方根の変換値を適用すると、各領域の平方根が得られるため、各領域の各被験者における新規 HO 容積を負の値としないことが必要である。これは、領域全体の新規 HO 容積の合計にも適用でき、この場合、領域全体の新規 HO 容積の合計を負としない必要がある。本方法を用いると、身体領域全体の新規 HO のマイナス合計のみがゼロに置換される。データをよりよく理解するために、wLME モデルによる解析では、新規 HO 容積の測定値をそのまま用いる場合に加え、身体領域ごとに負の新規 HO 容積をゼロに置換する場合及び全身（各身体領域での新規 HO 容積の和）で負の新規 HO 容積をゼロに置換する場合も検討した。

ベイズモデル及び wLME モデルによる解析法について、新規 HO 容積の平方根変換の有無、新規 HO 容積が負の場合の取り扱い方法とともに表 2.7.3-9 に要約する。

表 2.7.3-9　　パロバロテン群及び未投与群の有効性の解析方法

Statistical Methodology	**Square-root Transformation**	**Management of Negative HO Volumes**
Bayesian	Square-root transformed[1] Non-square-root transformed	Body region negative new HO volumes set to 0[1]
wLME	Square-root transformed	Body region negative new HO volumes set to 0 Overall negative new HO volumes set to 0
	Non-square-root transformed	Body region negative new HO volumes set to 0 Overall negative new HO volumes set to 0 No transformations (ie, includes all negatives)

[1] The Bayesian compound Poisson model with square-root transformation of annualized new HO volume using negative regional HO volumes set to 0 was the primary analysis method. All other analyses were post-hoc.
HO=heterotopic ossification; wLME=weighted linear mixed effects.

詳細は本試験の SAP に記載した（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Appendix 16.1.9）。

2.4.5.3　　HO 容積の減少（新規 HO 容積が負の場合）の説明

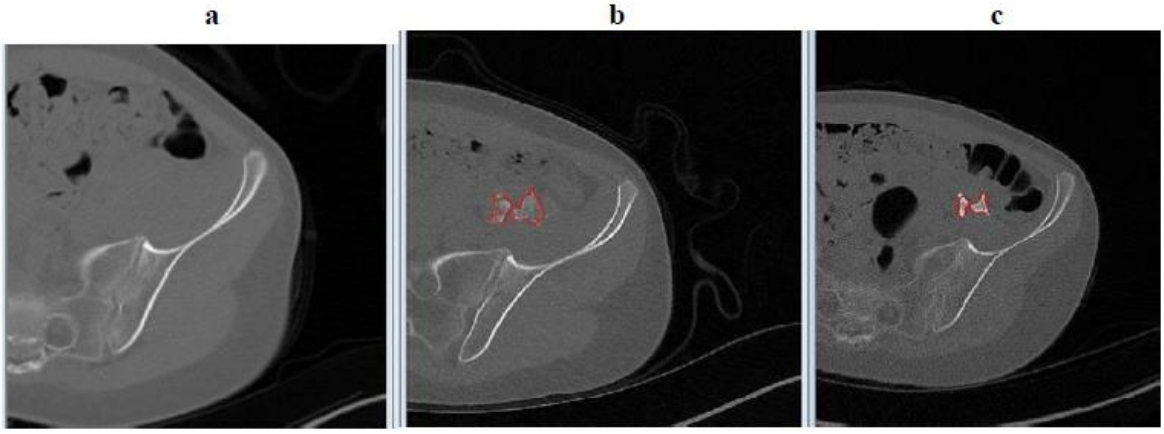
FOP は、累積的かつ不可逆的な HO の形成を特徴とし、進行性の身体機能喪失に至る。しかし、FOP 臨床開発プログラム中に得られた HO 容積を X 線画像で慎重に評価したところ、HO がある程度退縮する可能性が示唆され、HO が退縮した被験者の割合は、パロバロテン群（47%）で未投与群（26%）に比べて高かった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E34.1）。画像データに基づくと、パロバロテンは、新規 HO の経時的な骨リモデリング／骨緻密化を、未投与群で生じるリモデリングよりも亢進させる可能性がある。

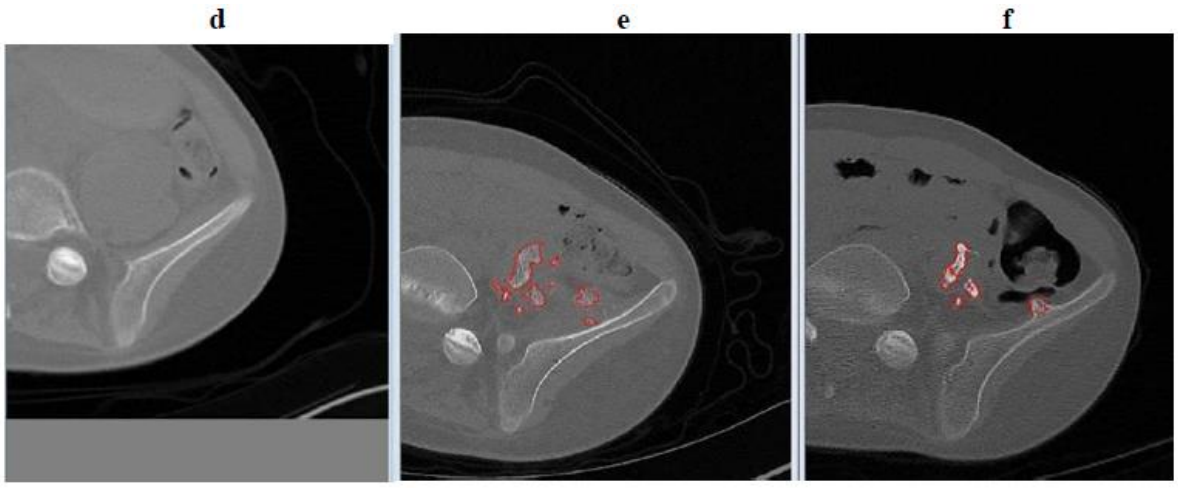
また、新規 HO 容積が負である場合が観察されたのは、測定値のばらつきが一因である可能性もある。これらについて以下で考察する。

新規 HO のリモデリング／骨緻密化－FOP の病因

図 2.7.3-4 は、PVO-1A-201 試験において左股関節フレアアップに対してプラセボ投与を受けた1[redacted]歳女性における、ベースライン（a、d）、Week 12（b、e）、及び Week 12 の画像診断から 1 年後（c、f）のフレアアップ部位における横断面の代表的な CT スキャンを示している。Week 12 からその 1 年後までに、被験者は PVO-1A-202 試験パート A で膝のフレアアップの治療のためパロバロテンの 10/5 mg フレアアップ時投与を受けた。図 2.7.3-4a～c はより頭方向へ向かう横断面、図 2.7.3-4d～f は尾側へ向かう横断面の CT スキャンを示す。

図 2.7.3-4　　ベースライン時、Week 12、及び Week 12 以降のフレアアップ部位での横断面の代表的な CT スキャン（プラセボ群の被験者）

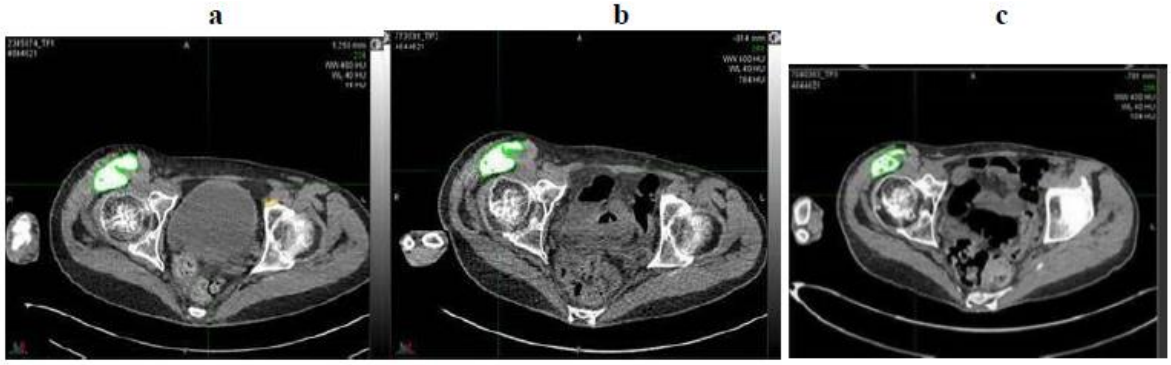




これらの画像では、中央画像検査機関の独立した読影者が HO を計測した。ベースライン時のフレアアップ部位の CT スキャンでは、HO は認められなかった（画像は示していない）。全身の新規 HO 容積（全横断面の HO 容積の合計）は、Week 12 時点（図 2.7.3-4b）で 131,739 mm^3 であり、Week 12 の画像検査の 1 年後には 85,296 mm^3 であった。これは、被験者が別の解剖学的部位のフレアアップに対してパロバロテン 10/5 mg フレアアップ時投与を受けた、Week 12 からの 1 年間の間に、Week 12 の画像と比較して新規 HO 容積が 46,443 mm^3 減少したことを示す。

図 2.7.3-5 は、PVO-1A-202 試験パート B で連続投与／フレアアップ時投与を受けた 1[redacted] 歳男性におけるベースライン（a）、Month 12（b）及び Month 24（c）の両側股関節領域の横断面の代表的な WBCT スキャンを示す。

図 2.7.3-5　　Month 12 及び Month 24 におけるフレアアップ部位の横断面の代表的な CT スキャン（パロバロテン群被験者）



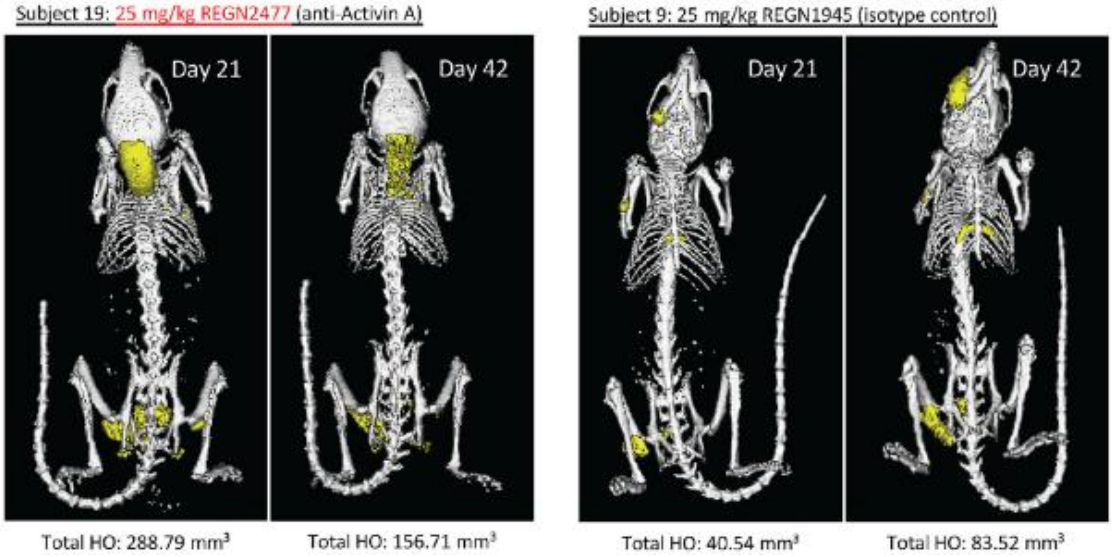
これらの画像では、中央画像検査機関の独立読影者が HO を計測した。右股関節の HO 容積のベースライン値は 259,480 mm^3 であり、同領域の HO 容積は Month 12 で 224,440 mm^3、Month 24 で 180,350 mm^3 であった。これは、同領域の HO 容積がベースラインから Month 12（図 2.7.3-5b）で 35,040 mm^3、Month 24（図 2.7.3-5c）で 79,130 mm^3 減少したことを意味する。これらの画

像は、パロバロテン 5 mg 1 日 1 回投与中に右股関節で HO のリモデリング（緑色で図中に示した）が生じ、HO が経時的に小さくなることを示している。

パロバロテンは、抗炎症作用と軟骨形成阻害作用の両作用を有する RARγ アゴニストである。初期の異化期では、パロバロテンの抗炎症作用により組織損傷と炎症が緩和される。同化期では、パロバロテンの軟骨形成阻害作用により軟骨細胞の足場形成が阻害され、骨芽細胞に分化する結合組織の骨芽前駆細胞の増殖が抑制される（Wheatley 2018）。さらに、最近の報告では、パロバロテンが内因性アクチビン A の発現を阻害し、アクチビン A を発現する HO 形成細胞数を減少させることが示された（Mundy 2023）。FOP では変異型 ACVR1 がアクチビン A に反応して軟骨形成を促進することが明らかとなっているため、これは重要な知見である（Module 1.13.2、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日, [redacted]相談 相談資料 1.4 項）。

既に形成された HO に対するパロバロテンの作用は検討されていないが、抗アクチビン A 抗体の作用が FOP マウスモデルを用いて評価されている。条件付きで *ACVR1*（R206H）変異を発現するトランスジェニックマウスで、首、肩及び腰のマッサージを施術して HO を惹起した。施術 21 日後、マイクロコンピュータ断層撮影法（microCT）により HO 容積を評価した。個体番号 19 及び 9 で不均一な HO 形成が認められた（図 2.7.3-6）。個体番号 19 には抗アクチビン A 抗体 25 mg/kg を投与後、Day 42 まで毎日マッサージを施術した。個体番号 9 にはアイソタイプコントロールを投与後、同様に Day 42 まで毎日マッサージを施術した。Day 42 において、個体番号 19 の HO 容積は減少した。一方、アイソタイプコントロールを投与した個体番号 9 では、Day 21 の HO 容積が小さかったが、Day 42 では増加していた（Upadhyay 2017）。本実験で、HO 形成阻害薬を用いた実験的な骨リモデリングによって骨量が減少するという proof of concept が得られた。しかし、HO が完全には吸収されないことに注意する必要がある。最近の報告で、パロバロテンが内因性アクチビン A の発現を阻害し、アクチビン A を発現する HO 形成形成細胞数を減少させることが示されていることから（Mundy 2023）、既存の HO に対する抗アクチビン A 抗体の結果はパロバロテンにも適用できると考えられる（Module 1.13.2、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]相談 相談資料 1.4 項）。

図 2.7.3-6　　FOP マウスでの抗アクチビン A 抗体による HO 形成阻害作用



Source：Upadhyay et al. 2017

FOP 患者の HO 容積に対する抗アクチビン抗体（ガレトスマブ）の有効性を評価した第 2 相試験（LUMINA-1 試験）で、新たに発生した HO 容積の経時的な減少がみられた。プラセボ群及びガレストマブ群のいずれでも、一部の患者で新規 HO 容積が負の値を示した（Di Rocco 2023）。このように、新規 HO 容積が負の値を示す場合が実際に存在し、これらの知見からも、平方根変換を適用するために負の新規 HO 容積をゼロに置換するデータ操作の妥当性は臨床的に不適当であり、統計的アプローチの変更は妥当であると考えられる（Module 1.13.2、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]相談　相談資料 1.4 項）。

測定のばらつき

新規 HO 容積が負である潜在的な原因として、横断面の CT スキャンで HO を主観的に計測することに関連している可能性もある。頭側から尾側の多数の領域を含む（すなわち、複数の横断面からの）HO の場合、各横断面での HO 容積における小さな差が、総 HO 容積では大きな差となる可能性がある。WBCT による HO 容積が負の場合の部位別解析から、胸部、頸部、肩（左右）、胴体中央を含む上半身で、新規 HO 容積が負であると特定されることが多かった。これらは、上半身が下半身と比較して HO の測定が困難な大きな身体領域であることを表している。しかし、上述のように、いくつかの画像で明らかな縮小／リモデリングが示されていること、また、（こういった測定のばらつきを最小限に抑えると考えられる）二重読影及び読影の判定プロセスを設けたことを考慮すると、骨リモデリング／骨緻密化が、パロバロテンが投与された一部の被験者では未投与の FOP 被験者よりも大幅に促進された可能性があることが、収集されたデータから裏付けられている。

2.4.5.4　　主要有効性解析の感度解析

特に断りのない限り、新規 HO 容積が負の場合をゼロに置換し、平方根変換を適用しないベイズ解析の頑健性を検討するために、IA3 に用いたデータに対して感度解析を実施した。評価時点で 14 歳未満の被験者については 2019 年 12 月 4 日以前の評価は全て、その他の全ての被験者については 2020 年 1 月 24 日以前の評価を感度解析に使用した。ベイズモデル及び wLME モデルにより、平方根変換を行わずに一貫した有効性のエビデンスが得られており、wLME の方がより単純な性質であることを考慮すると、いずれの解析も以下に述べる感度解析において有効性シグナルの頑健性を探索することができるため、有用である。

PVO-1A-301 試験と NHS 間の差の影響を評価する（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Section 11.4.1.2）：

- **追加のベースライン共変量による調整：**この感度解析では、有効性の主要解析を拡大して、以下の追加のベースライン共変量を含めた：年齢で除したベースラインの WBCT HO 容積、年齢、性別、最終フレアアップからの月数、及びベースラインの CAJIS。パロバロテンの治療効果は、全ての共変量を含めたベイズ分布を用いて推定した。これらの共変量を含む wLME 解析も実施した。
- **傾向スコア解析：**傾向スコア（ベースラインの共変量を考慮した治療の条件付き確率と定義される）を用いて、投与群間のベースライン共変量のバランスを取ることができる。従って、PVO-1A-301 試験でパロバロテンを投与された被験者と NHS の未投与群の間で、人口統計学的特性及び疾患特性の分布が不均衡なために生じる潜在的なバイアスを減らす可能性がある。傾向スコアは、以下の共変量を用いたロジスティック回帰モデルから得た：年齢で除したベースラインの HO 容積、年齢、性別、最終フレアアップからの月数、及びベースラインの CAJIS。ロジスティック回帰モデルから各被験者の傾向スコアを推定し、傾向スコアの四分位点で被験者をグループ化した。ベイズ解析では、元の試験を特定した因子に加えて、傾向スコア四分位数のみを共変量として用いた。
- **解析対象を PVO-1A-301 試験及び NHS の両方の追跡調査を受けた被験者のみとした解析（2.4.8 項）：**本解析では、PVO-1A-301 試験の被験者のサブセットとして、NHS から移行した被験者を対象に wLME 解析を用い、両試験での年換算新規 HO 容積を算出した。本モデルに含めた唯一の共変量は、元の試験を特定した因子に加え、ベースライン時の HO 容積を年齢で除したものであった。

PVO-1A-301 試験と NHS 間の追跡調査期間の長さの違いの影響を評価する（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Section 11.4.1.2）：

- **被験者を特定の追跡調査期間に限定した解析：**最長 1 年間の観察期間［治験参加後最初の 15 ヵ月以内（PVO-1A-301 試験は Month 12 と 18 の中間）の評価］、さらに最長 2 年間の追跡調査期間［治験参加後最初の 27 ヵ月以内の評価］に限定した。NHS の主要解析には 36 ヵ月までの WBCT が含まれるのに対し、PVO-1A-301 試験の主要解析には 24 ヵ月までの追跡調査が含まれるため、本期間を対象とした。wLME モデルにより解析した。

PVO-1A-301 試験の欠測データの影響を評価する（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Section 11.4.1.2）：

- **tipping point approach を用いた欠測データの感度解析：**PVO-1A-301 試験を中止した主要登録集団の被験者（すなわち、早期に中止したため、ベースライン後の有効性画像がない 2 例を含む）には、wLME モデルでの治療効果を用いて新規 HO 容積を補完した。多重補完法では、パロバロテンの治療効果が 0%、25%、50%、75%及び 100%低下するよう調整した。0%の低下は、PVO-1A-301 試験を中止し、中止後の年換算新規 HO 容積は、PVO-1A-301 試験を中止しなかった被験者と同じである被験者に相当する。100%の低下は、PVO-1A-301 試験を中止し、中止後の年換算新規 HO 容積の平均値が NHS 被験者と同じであった被験者に相当する。Month 18 までの欠測データのみを補完し、2019 年 12 月 4 日／2020 年 1 月 24 日に打ち切りとした解析と一致させた。NHS を中止した被験者に新規 HO 容積を補完する解析は検討したが、実施しなかった。なお、NHS を中止した被験者のほとんどは介入試験に登録した。

事後解析として、wLME を用いて得られた有効性シグナルの頑健性を評価する（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Section 11.4.1.2）：

- **一般化推定方程式（GEE）を用いた解析：**GEE モデルを年換算新規 HO 容積に適合させ、経験的分散推定量を用いて推定した。観察した被験者の追跡調査期間の長さの違いを考慮するため、重み付けを用いた。ベースライン HO 容積を年齢で除した値を共変量としてモデルに含め、複合対称性作業相関行列を用いた。GEE モデルでは、主要解析とは異なるアプローチで被験者内相関を説明する。

PVO-1A-301 試験と NHS 間の WBCT 来院スケジュールの差の影響を評価する（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Section 11.4.1.2）：

- PVO-1A-301 試験の WBCT 評価を年 2 回ではなく年 1 回実施したと仮定してデータを解析し、PVO-1A-301 試験と NHS 間の WBCT 来院スケジュールの差の影響を評価した。本評価は、来院スケジュールの差によって生じるバイアスの大きさを、平方根変換を適用した場合及び適用しない場合について検討することを目的とした。r、$\theta_{1,1}$、及び $\theta_{2,1}$ の推定値を、平方根変換を適用した場合及び適用しない場合について、PVO-1A-301 試験で年 2 回実施した WBCT 評価及び年 1 回の WBCT 評価をシミュレートするために作成されたデータセットを用い、ベイズ解析で比較した。

PVO-1A-301 試験及び NHS における年換算新規 HO 容積の外れ値の影響を評価する（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Section 11.4.1.2）：

- PVO-1A-301 試験における年換算新規 HO 容積の外れ値及び NHS が記載された治療効果に不当な影響を及ぼすか否かを判断するため、10 万 mm^3 超える年換算新規 HO 容積は 10 万 mm^3 と扱うこととした。この事後解析では、目視検査で 10 万 mm^3 の場合を検出し、「外れ値」として、大多数の値より大きい値を特定した。その後、変更したデータセットを用いて、平方根変換を適用せず負を含めた wLME 解析を再度実施した。
- Wilcoxon 順位和検定を使用して、PVO-1A-301 試験と NHS の年換算新規 HO 容積を比較した。Wilcoxon 順位和検定は、観察されたものの数値的順位を評価するのに使用し、外

れ値の影響をあまり受けない。全ての wLME 解析結果の表で Wilcoxon 検定の p 値を示した。Wilcoxon 検定は事後解析である。

2.4.5.5 有効性の副次解析

有効性の副次評価項目は、WBCT で評価する項目では主要 FAS、WBCT で評価しない項目では主要安全性解析対象集団を用いて解析した。パート A の治療効果の推定値を算出した。

新規 HO が認められた被験者の割合及び新規 HO が認められた身体領域の数は、有効性の主要解析に用いたベイズ分布を用いて解析した。これら 2 つの有効性の副次評価項目について、このモデルの変数を用いて仮説検定を実施した。さらに、12 ヵ月時点で新規 HO が認められた被験者の割合を正確検定と比較し、12 ヵ月時点で新規 HO が認められた身体領域の数を負の二項回帰を用いて比較する解析も実施した。

フレアアップが認められた被験者の割合及び被験者・月あたりのフレアアップ率は、それぞれ割合の差の正確検定及び負の二項回帰を用いて解析した。

NHS では、2 つ以上のフレアアップ症状が報告され、フレアアップ発現から 14 日以内の事象をフレアアップとみなした。対照的に、PVO-1A-301 試験では、フレアアップを 1 つ以上のフレアアップ症状を伴う事象と定義し、フレアアップ症状の発現の時期は問わなかった。フレアアップを報告した被験者の割合の解析では、PVO-1A-301 試験のフレアアップを、NHS 試験の定義に合致する事象に限定して解析した。したがって、PVO-1A-301 試験のフレアアップを報告した被験者の割合の解析では、2 つ以上のフレアアップ症状を伴うフレアアップのみを含めた。

2.4.5.6 有効性の探索的解析

以下の有効性の探索的評価項目を解析し、記述統計量を用いて来院別に要約した。

- ベースラインから Month 24 までの変化量：CAJIS に基づく関節可動域、身体機能（年齢に応じた FOP-PFQ を使用）、15 歳以上の被験者は身体及び精神機能／15 歳未満の被験者は精神機能（年齢に応じた PROMIS を使用）
- Month 12 及び 24 の壊滅的な新規 HO 形成の割合及び容積（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）。これは、IA2 の盲検解除後に年間で少数の被験者に大量の新規 HO が形成されるという観察に基づく。

2.4.5.7 補足助的／記述的有効性解析

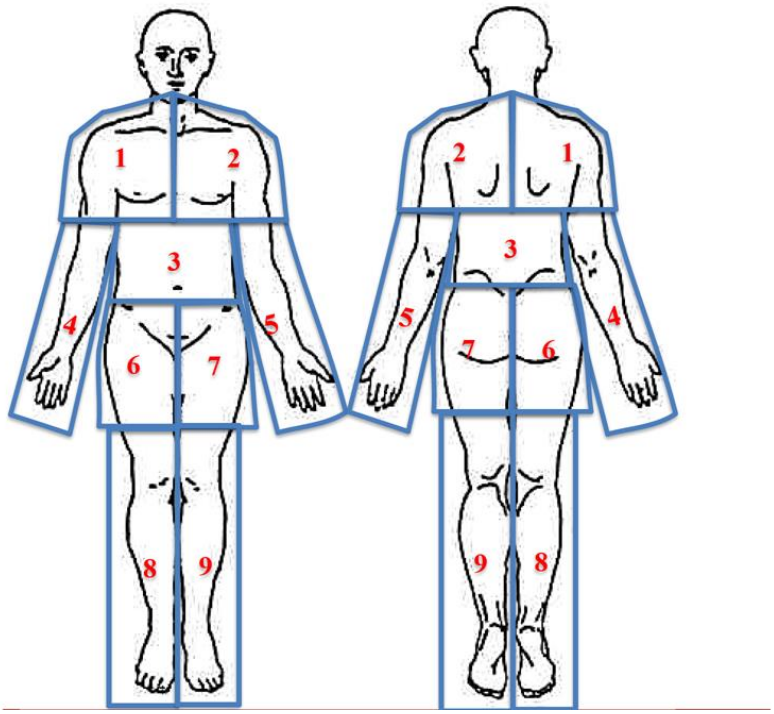
フレアアップ件数、来院別及び全体のフレアアップ率、並びに Month 12 の新規 HO 容積（平方根変換を適用せず負を含めた）をフレアアップ位置別（フレアアップ部位／フレアアップから離れた部位）に要約した記述表を示した。

フレアアップ部位（フレアアップ部位とする）及びフレアアップ部位以外の全ての領域（非フレアアップ部位とする）における WBCT の新規 HO の要約を記載した。この解析では、WBCT

ベースライン時のスキャンから被験者の最後の WBCT スキャンまでに発現したパロバロテンを投与したフレアアップ及びフレアアップ有害事象（フレアアップ有害事象、状態悪化の有害事象）を評価した。

- ベースライン時の WBCT スキャンから被験者の Month 12 スキャンまでに発現したパロバロテンを投与したフレアアップ及びフレアアップ有害事象を対象とした。解析は、クリニカルホールド日（2019 年 12 月 4 日時点で 14 歳未満の被験者、及びその他全ての被験者について 2020 年 1 月 24 日時点）より前に実施された WBCT スキャンに限定した。
- 臨床評価により、パロバロテン及びフレアアップ有害事象の部位を 9 つの WBCT 領域にマッピングした（図 2.7.3-7）。

図 2.7.3-7　　WBCT 領域へのフレアアップ位置マッピング



フレアアップ部位とは、WBCT のベースライン時のスキャンから Month 12 のスキャンまでの間にフレアアップが生じた WBCT 領域と定義する。

非フレアアップ部位とは、WBCT のベースライン時のスキャンから Month 12 スキャンまでにフレアアップがなかった WBCT 領域と定義する。

- Month 12 における WBCT HO 容積のベースラインからの変化量：ベースライン後に WBCT を実施した全ての被験者
- 全身：全領域における新規 HO の総容積
- フレアアップ部位の新規 HO：ベースラインと Month 12 時来院の間にフレアアップが認められた全ての領域における新規 HO 容積の合計

－　非フレアアップ部位の新規 HO：ベースラインと Month 12 時来院の間にフレアアップが認められなかった全ての領域における新規 HO 容積の合計

2.4.5.8　サブグループ解析

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、性別、人種別、年齢別及び性別年齢別の推定治療効果の一貫性を検討した。また、一部の有効性評価項目についてサブグループ解析を実施し、性別年齢別の推定治療効果の一貫性を検討した。結果を 3.3 項に示す。

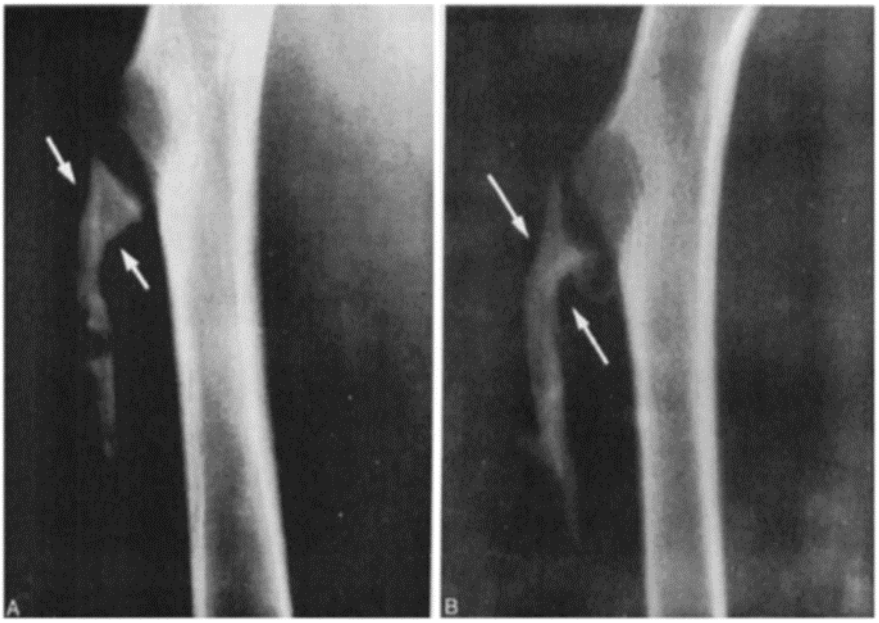
2.4.5.9　解析計画の変更の経緯

FOP 患者の治療におけるパロバロテンの介入試験及び NHS から成る開発プログラムは、この超希少遺伝性疾患において最初の臨床プログラムであった。（Module 2.5 Section 4.1.1）。FOP 患者の治療に対するパロバロテンの臨床開発は、2014 年に NHS 及び第 2 相試験（PVO-1A-201 試験）から開始し、続いて PVO-1A-202 試験及びピボタルの第 3 相試験（PVO-1A-301 試験）を実施した。

PVO-1A-301 試験の計画時点（Module 5.3.5.1, PVO-1A-301 Section 16.1.1 Original protocol dated 10 July 2017）で、Kaplan らによる X 線画像による HO のモデリング及びリモデリングに関する報告（Kaplan 1994）が知られていた。

HO 骨格で観察されたリモデリングには、正所性骨で観察されるリモデリングと似た特徴がみられた。すなわち、①成熟した皮質骨及び海綿骨を有する管状骨及び扁平骨の発達、②骨髄腔を囲む皮質骨と骨内膜との明確な境界の存在、③分離小骨又は骨癒合部の骨幹端の funnelization の存在である。これらの所見から、著者らは、HO は機械的ストレスに反応し適応する能力を持つ正所性骨と同様の性質を有すると結論付けた。一方、「骨化前線維性病変の自然退縮は、進行性骨化性線維異形成症の小児患者において一般的な所見である」が、「依然として解明されていない疾患の特徴」である。著者らが調査した FOP 患者 47 例のうち、3 例で 12～15 ヵ月目に異所性骨のリモデリングの放射線学的特徴を観察できた。筆者らが述べたとおり、「これらの初期のリモデリングは、異所性骨のサイズの減少と形状の変化によって特徴付けられた」が、X 線で検知された骨の完全な吸収はみられず、正所性骨の骨折治癒中にみられるリモデリングと一致していた。この既存の HO 領域（図中の矢印）におけるサイズの減少、つまり負の新規 HO に該当する事象は、以下の図 2.7.3-8 に示される。

図 2.7.3-8　　13 ヵ月の間の左大腿骨の異所性骨のリモデリングを示す連続した側面 X 線画像（A 及び B）



Source: Kaplan 1994
Note the change in size and shape of a heterotopic bone as well as the progressive metaphyseal funnelization (arrows)

しかし、負の新規 HO は HO の初期段階であること、また、47 例中 3 例でしか負の新規 HO が認められなかったことから、PVO-1A-301 試験の計画時点では、HO 容積が減少する可能性及びその影響は限定的で、「負の新規 HO」が観察されることはほとんどないと予想された。

PVO-1A-201 試験、PVO-1A-202 試験（パート A 及びパート B）並びに NHS では、フレアアップと関連する HO 容積を経時的に観察した。PVO-1A-201 試験では、フレアアップ発現中の患者にパロバロテン又はプラセボを無作為に投与した。PVO-1A-202 試験（パート A 及びパート B）では、フレアアップ発現中の患者にパロバロテンの複数のフレアアップ時投与を実施した。NHS では、フレアアップ発現中の患者に標準治療を実施した。これらの試験では、FOP 患者がフレアアップ報告直後にフレアアップに関与する関節を CT 撮像し、同関節を Week 12 に再度 CT 撮像した。Week 12 とベースラインの HO 容積の差を新規 HO 容積とし、これを主要評価項目とした。

PVO-1A-201 試験、PVO-1A-202 試験（パート A 及びパート B）並びに NHS では、計 151 回のフレアアップについて新規 HO 容積を評価することができた。これらのうち、47 回はプラセボ投与又は標準治療を実施した。104 回のフレアアップは、パロバロテンのフレアアップ時投与のうちの 1 つで治療された。各レジメンの新規 HO 容積の中央値は、未投与を含めて 0 mm^3 であった。測定された HO 容積の差により算出された HO 容積の経時的な現象を意味する、負の新規 HO 容積（−7 mm^3）は 1 件のフレアアップで観察されたのみであった。なお、このフレアアップは、その後の PVO-1A-301 試験及び PVO-1A-202 試験（パート C）で評価された連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与で治療された（Module 5.3.5.3 ISE2 Table 87）。

申請者は、PVO-1A-301 試験及び PVO-1A-202 試験（パート C）では個々のフレアアップに関連する HO 容積を追跡せず、これらの試験及びそれ以降の NHS では、1 年又は 2 年という長期間にわたり、WBCT を用いて全身 HO 容積を評価した。全身 HO 容積を測定するため、画像を 9 の身体領域（部位）に分け、各部位における総 HO 容積は、HO がある場合（ベースライン時）又は新規 HO がある場合（ベースライン後）に放射線科医により測定された。

PVO-1A-301 試験の当初の計画では、PVO-1A-301 試験のパロバロテン群と NHS の未投与群の全身の年換算新規 HO 容積を比較するために、wLME 回帰分析を主要有効性解析として設定していた。申請者は、PVO-1A-301 試験の主要有効性解析を wLME から、部位ごとの新規 HO 容積をモデル化し、これまで WBCT 読影を系統だて整理するための枠組みであったベイズ複合ポアソン解析に変更する治験実施計画書改訂時（Module 5.3.5.1 Protocol Amendment 1 dated 8 March 2018）には、各部位の HO 容積は経時的に減少し、負の新規 HO 容積となる可能性があることがわかっていた。しかし、フレアアップ後 12 週間を追跡したそれまでの試験で HO 容積の減少がみられたのは 151 のフレアアップのうちただ 1 件のみであったことを考慮すると、負の新規 HO がみられるのはまれであり、そのため、解析において重要な影響はないと申請者は考えた。そこで、ベイズ解析では負の新規 HO 容積を考慮せず、PVO-1A-301 試験の SAP では、負の新規 HO 容積が認められた場合、0 に置換して解析することとした。

結果的に、負の新規 HO はしばしば観察されたため、ベイズ複合ポアソン解析は PVO-1A-301 試験の主要有効性解析としては不適切な選択と考えられた。

申請者は、元々計画していた統計モデルである wLME 解析を含めることで、この負の新規 HO 容積存在下におけるベイズ複合ポアソン解析の問題を軽減し、パロバロテンが新規 HO 容積を低減するという有効性の結論を支持することができると考える（Module 1.13.2、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]相談　相談資料 1.1 項）。

2.4.6　PVO-1A-301 の試験対象集団

有効性データの提示に使用した期間を以下に示す。

- **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投与が無益性中止となった 2020 年 1 月 24 日までの投与期間中に収集した、スクリーニング時の WBCT スキャンから最終スキャンまで。このような中断の結果、IA3 がパート A における最終的な有効性解析である（データカットオフ：2020 年 2 月 28 日）。本期間は、パロバロテンの治療効果を最も直接的かつ正確に推定できる期間である。
- **全 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。投与期と非投与期の両期間に及ぶ（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）。
- **（パロバロテン投与を再開した被験者の）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。本期間は投与期間のみを表す。

- **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 画像から最後の被験者の最終来院までの期間。この期間は全ての非投与期間のみを表す。
- **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。本期間は投与期及び非投与期の両期間に及ぶ（パロバロテン投与の再開の有無に関わらず、全ての被験者を含む)。

以下の項では、2017 年 11 月 30 日（最初の被験者の組入れ日）から 20■ 年 ■ 月 ■ 日のデータベースロックまでに収集されたデータに基づくパート A（本試験の主要パート、24 ヵ月まで)、パート B（24 ヵ月の継続投与期間）及びパート C（骨格が未熟な被験者について、治験薬の最終投与後 2 年までの追跡調査期間）の最終解析について説明する。

人口統計学的特性、ベースライン特性、FOP 及びフレアアップ歴、全般的な病歴、並びに前治療薬及び併用薬には、中間解析（データカットオフ：2020 年 2 月 28 日、パート A のみ）及び最終解析（最初の被験者の組入れ日から 20■ 年 ■ 月 ■ 日まで）の両方を含む。有効性解析には上述のとおり中断前投与期間のパート A の IA3 有効性解析（データカットオフ日：2020 年 2 月 28 日）を含め、この期間の集団が投与中の集団を代表することから、IA3 を有効性の最終解析とみなす。最初の被験者の組入れ日から 20■ 年 ■ 月 ■ 日までのデータに基づき、全 ITT 投与期間、中断後投与（再開）期間、中断期間及び投与終了後期間のデータを示す。該当する場合、比較のために、36 ヵ月間の NHS の未投与群のデータを組み入れた。

2020 年 2 月 28 日のデータカットオフ時点の全体集団の被験者の内訳を表 2.7.3-10 に要約する。

表 2.7.3-10　　パロバロテン群及び未投与群の被験者内訳（2020 年 2 月 28 日データカットオフ）

	Palovarotene	Untreated
Enrolled	107	114
Principal enrolled population	99	114
Supplementary enrolled population	8	NA
Principal safety set	99 (92.5)	111 (97.4)
Ongoing in study	88 (82.2)	2 (1.8)
Completed study	0	31 (27.2)
Discontinued study	19 (17.8)	81 (71.1)
Adverse event	6 (5.6)	0
Death	0	1 (0.9)
Noncompliance	0	2 (1.8)
Sponsor request	2 (1.9)	0
Withdrawal by subject	11 (10.3)	9 (7.9)
Lost to follow-up	0	1 (0.9)
Subject enrolled in interventional study	NA	52 (45.6)
Subject enrolled in interventional study at time of flare-up	NA	9 (7.9)
Other reasons	0	7 (6.1)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table B1A.
Interim data cutoff 28 February 2020.

Note: The Principal Enrolled Population includes all subjects with the R206H *ACVR1* mutation who had not previously been treated with palovarotene and who sign the informed consent form and meet all eligibility criteria of PVO-1A-301. For the NHS, the Principal Enrolled Population includes all subjects enrolled. Subjects who did not have the R206H *ACVR1* mutation or who had received previous treatment with palovarotene comprised the analogous supplementary populations in PVO-1A-301.
Note: The Principal Safety Set for PVO-1A-301 includes all enrolled subjects receiving at least one dose of palovarotene. The Principal Safety Set for the NHS includes subjects enrolled with available post-baseline follow-up for the purposes of comparison to PVO-1A-301, where applicable.
NA=not applicable; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001).

組み入れられ、投与を受けた 107 例中 88 例が試験を継続し、19 例が試験を中止した。中止理由の大部分は被験者の同意撤回又は有害事象であった。データカットオフ日までに試験を完了した被験者はいなかった。

合計 114 例の未投与例が NHS に組み入れられ、全被験者が R206H 変異に起因する FOP を有し、ベースラインデータが得られていた。81 例が試験を中止し、中止理由の大部分は介入試験へ組み入れられたためであった。PVO-1A-301 試験で連続投与／フレアアップ時投与の服薬遵守率が 80%以上の被験者の割合は 89%であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E41.3）。

PVO-1A-301 試験に組み入れられた全ての被験者の最終的な内訳を表 2.7.3-11 に要約する。登録して投与を受けた 107 例中 59 例（55.1%）が投与を中止した。中止理由の大部分は被験者の同意撤回であった。また、14 歳未満の被験者は部分的クリニカルホールドの後に投与を中止した。

表 2.7.3-11　　PVO-1A-301 試験の最終的な被験者の内訳（全被験者）

	Palovarotene (N=107)
Number of subjects discontinued from treatment	59 (55.1)
Reasons for treatment discontinuation	
Adverse event	5 (4.7)
Physician decision	1 (0.9)
Subject withdrew consent from study	11 (10.3)
Other	2 (1.9)
Missing	40 (37.4)[a]
Number of subjects completed study	49 (45.8)
Number of subjects discontinued from study	58 (54.2)
Reasons for study discontinuation	
Adverse event	11 (10.3)
Physician decision	1 (0.9)
Sponsor request	2 (1.9)
Subject Withdrew Consent from Study	31 (29.0)
Other	13 (12.1)[b]

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 14.19.1.1.
Data are presented as number (%) of subjects.
[a] Inclusive of ongoing subjects <14 years old at the time of approval of Protocol Amendment #5 who needed to complete the Part A/B EOS visit within ±1 month of approval. EOT visits were not required because palovarotene interruption due to the partial clinical hold in December 2019 was more than protocol window of ±1 month from discontinuation of treatment to complete this visit.
[b] For 11 of the 13 subjects, the reason recorded was “ended study as per PROTOCOL AMENDMENT 5 for subjects <14 years”.
EOS=end of study; EOT=end of treatment.

全体集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.3-12 に要約する。

表 2.7.3-12　　パロバロテン群及び未投与群の被験者の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 = 99)	Untreated (N = 111)
Age (years)		
Mean (SD)	15.1 (9.6)	17.5 (9.8)
Median (Min, Max)	13.0 (4, 61)	15.0 (4, 56)
Age category, n (%)		
<18 years	75 (75.8)	66 (59.5)
≥18 years	24 (24.2)	45 (40.5)
Sex, n (%)		
Male	53 (53.5)	60 (54.1)
Female	46 (46.5)	51 (45.9)
Race, n (%)		
White	70 (70.7)	81 (73.0)
Black or African American	1 (1.0)	0

	Palovarotene (N = 99)	Untreated (N = 111)
Asian	9 (9.1)	9 (8.1)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.9)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (1.0)	1 (0.9)
Multiple	6 (6.1)	1 (0.9)
Other	1 (1.0)	2 (1.8)
Unknown	11 (11.1)	16 (14.4)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	19 (19.2)	23 (20.7)
Not Hispanic or Latino	69 (69.7)	72 (64.9)
Not reported	11 (11.1)	16 (14.4)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table B2A.
Interim data cutoff 28 February 2020.
Note: The Principal Safety Set for PVO-1A-301 includes all enrolled subjects receiving at least one dose of palovarotene. The Principal Safety Set for the NHS includes subjects enrolled with available post-baseline follow-up for the purposes of comparison to PVO-1A-301, where applicable.
max=maximum; min=minimum; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SD=standard deviation.

中間解析の全体集団の人口統計学的特性はパロバロテン群及び未投与群で類似していたことから、パロバロテン群と未投与群の結果を比較することは妥当である。年齢区分を除き、両群の人口統計学的特性は概ね両群で均衡していた。両群ともほとんどの被験者は 18 歳未満であったが、18 歳未満の割合は未投与群と比較してパロバロテン群で多かった。最終解析の全体集団の人口統計学的特性もパロバロテン群及び未投与群で類似しており、パロバロテン群と未投与群の結果を比較することは妥当である。最終解析時、18 歳未満の被験者の割合は、パロバロテン群（74.8%）で未投与群（57.9%）と比較して高かったが、年齢区分を除き、人口統計学的特性は中間解析時と同様に両群で概ね同様であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 14.19.1.1.1 及び Final Table 14.19.1.1.1a）。

全体集団の FOP の既往歴を表 2.7.3-13 に要約する。

表 2.7.3-13　　パロバロテン群及び未投与群の FOP の既往歴（主要安全性解析対象集団）

	Palovarotene (N = 99)	Untreated (N = 111)
Age at FOP diagnosis (years)		
n	98	111
Mean (SD)	5.8 (4.74)	6.6 (5.11)
Median (min, max)	4.1 (0 ;20)	5.1 (0 ;23)
Time from FOP diagnosis to enrollment (years)		
n	99	110
Mean (SD)	9.8 (9.27)	11.4 (9.45)
Median (min, max)	7.8 (0 ;56)	8.2 (0 ;43)
Clinical/phenotypic features of FOP:		
Great toe malformations		
Yes	98 (99.0)	111 (100)

	Palovarotene (N = 99)	Untreated (N = 111)
No	1 (1.0)	0
If yes, when noted:		
Birth	93 (93.9)	95 (85.6)
Other	5 (5.1)	16 (14.4)
Surgically repaired?		
Yes	19 (19.2)	20 (18.0)
No	79 (79.8)	91 (82.0)
Other Associated Clinical Findings		
Cervical Spine Malformations	44 (44.4)	55 (49.5)
Hearing Loss	44 (44.4	39 (35.1)
Thumb Malformations	46 (46.5)	57 (51.4)
Shortened Femoral Necks	13 (13.1)	16 (14.4)
Osteochondromas		
Tibia	38 (38.4)	40 (36.0)
Femur	8 (8.1)	9 (8.1)
Humerus	2 (2.0)	2 (1.8)
Other, Abnormal Gait	1 (1.0)	0
Other, Bone Spurs On Bilateral Feet	1 (1.0)	0
Family history of FOP		
Yes	1 (1.0)	5 (4.5)
No	98 (99.0)	106 (95.5)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table B3.
Interim data cutoff 28 February 2020.
FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation.

両群の FOP の既往歴は概ね均衡していた。両群とも、ほとんどの被験者は母趾の奇形を伴って出生し、大部分の被験者は外科的修復術を受けなかった。被験者の約半数に母指奇形及び頚椎奇形が認められた。脛骨の骨軟骨腫は、パロバロテン患者の 38%及び未投与患者の 36%に認められた。

FOP が常染色体優性遺伝性疾患であるにもかかわらず、FOP の家族歴が報告された被験者はごく少数であり、このことは FOP 患者の生殖能力が低いこと、並びに変異が散発的であることを反映している。

全体集団のフレアアップ歴を表 2.7.3-14 に要約する。

表 2.7.3-14　　パロバロテン群及び未投与例におけるフレアアップ歴（主要安全性解析対象集団）

	Palovarotene (N = 99)	**Untreated (N = 111)**
Subjects with History of flare-up, n (%)		
Yes	99 (100.0)	108 (97.3)
No	0	3 (2.7)
Number of flare-ups within past 12 months		
Mean (SD)	1.4 (1.86)	2.5 (5.98)
Median (min, max)	1.0 (0, 8)	1.0 (0, 40)
Time since last flare-up, months[1]		
Mean (SD)	24.5 (36.99)	18.9 (31.11)
Median (min, max)	10.3 (1, 199)	6.3 (0, 181)
Location of last flare-up, n (%)		
Cervical Spine	4 (4.0)	8 (7.2)
Distal Lower Extremities	4 (4.0)	4 (3.6)
Distal Upper Extremities	1 (1.0)	2 (1.8)
Elbow	3 (3.0)	13 (11.7)
Head/Neck	14 (14.1)	9 (8.1)
Hip	13 (13.1)	13 (11.7)
Jaw	8 (8.1)	9 (8.1)
Knee	8 (8.1)	5 (4.5)
Lower Spine/Abdomen	12 (12.1)	8 (7.2)
Missing	5 (5.1)	0
Shoulder	11 (11.1)	12 (10.8)
Upper Back	14 (14.1)	18 (16.2)
Upper Spine/Chest	2 (2.0)	9 (8.1)
Symptoms of last flare-up, n (%)[2]		
Pain	68 (68.7)	88 (79.3)
Swelling	80 (80.8)	89 (80.2)
Stiffness	47 (47.5)	48 (43.2)
Redness	36 (36.4)	35 (31.5)
Warmth	40 (40.4)	50 (45.0)
Fever	5 (5.1)	11 (9.9)
Loss of Appetite	6 (6.1)	17 (15.3)
Decreased Range of Motion	50 (50.5)	49 (44.1)
Change in Mood or Behavior	12 (12.1)	39 (35.1)
Lethargy	8 (8.1)	25 (22.5)
Other	4 (4.0)	6 (5.4)
Cause of last flare-up, n (%)		
Biopsy	0	1 (0.9)
Blunt Muscle Trauma	10 (10.1)	16 (14.4)
Dental Work	0	1 (0.9)
Influenza-Like Viral Illness	1 (1.0)	2 (1.8)

	Palovarotene (N = 99)	Untreated (N = 111)
Muscle Fatigue	2 (2.0)	7 (6.3)
Surgery	3 (3.0)	1 (0.9)
Unknown	74 (74.7)	53 (47.7)
Other	9 (9.1)	27 (24.3)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table B5.
Interim data cutoff 28 February 2020.
1 Time since last flare-up (months)-calculated as [(ICF- Last flare-up start date)/30.4375]+1.
2 Subjects could have had multiple symptoms for their last flare-up.
ICF=informed consent form; LOM=loss of movement; max=maximum; min=minimum; PSS=Principal Safety Set; SD=standard deviation.

両群のほぼ全ての被験者にフレアアップが認められ、試験前 12 ヵ月以内のフレアアップ件数の中央値は両群ともに 1 回であった。直近のフレアアップからの期間の中央値はパロバロテン群（10 ヵ月）で未投与群（6 ヵ月）よりも長かった。

直近のフレアアップで最も多かった（被験者の 10%超）部位は、パロバロテン群では頭頸部、上背部、股関節、脊椎下部／腹部及び肩、未投与群では、上背部、肘、股関節及び肩であった。

両群とも、直近のフレアアップの症状として最も多かったのは疼痛と腫脹であった。直近のフレアアップの原因は、パロバロテン群の 75%及び未投与群の 48%で不明であった。直近のフレアアップの原因として最も多かったのは、両群とも鈍的筋外傷であった。直近のフレアアップにより、パロバロテン群の 52%に骨形成が生じた。

直近のフレアアップは、パロバロテン群の 61%及び未投与群の 33%において顕著な可動性の変化をもたらさなかった。

最終解析については、予想通り、FOP 歴及びフレアアップ歴は中間解析と類似していた。

PVO-1A-301 試験の全被験者の治験薬の曝露状況を表 2.7.3-15 に要約する。

表 2.7.3-15　　PVO-1A-301（全被験者）における治験薬への曝露

Variable	Chronic Treatment (N=107)	Flare-Up Treatment (N=81)	Overall (N=107)
Exposure in total mg			
Mean (SD)	2329.5 (1786.42)	2841.7 (2613.84)	4480.7 (3111.47)
Median (Min, Max)	1926.0 (27, 6730)	1949.5 (163, 15730)	4018.5 (133, 16155
Total exposure by months			
> 0 to 3 months, n (%)	2 (1.9)	0	2 (1.9)
> 3 to 6 months, n (%)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
> 6 to 9 months, n (%)	2 (1.9)	2 (2.5)	2 (1.9)
> 9 to 12 months, n (%)	2 (1.9)	1 (1.2)	2 (1.9)
> 12 to 18 months, n (%)	10 (9.3)	8 (9.9)	10 (9.3)
> 18 to 24 months, n (%)	14 (13.1)	9 (11.1)	14 (13.1)
> 24 to 30 months, n (%)	5 (4.7)	5 (6.2)	5 (4.7)
> 30 months, n (%)	71 (66.4)	56 (69.1)	71 (66.4)
Treated subjects, n (%)	107 (100.0)	81 (100.0)	107 (100.0)

Variable	Chronic Treatment (N=107)	Flare-Up Treatment (N=81)	Overall (N=107)
Duration of treatment (weeks)			
Mean (SD)	77.0 (51.14)	34.7 (26.68)	103.3 (54.02)
Median (min, max)	74.7 (1, 192)	25.1 (2, 131)	87.0 (4, 195)
Subjects with at least one dosing reduction, n (%)	4 (3.7)	38 (46.9) / 10 (12.3)[a]	
Subjects with interrupted dosing, n (%)	24 (22.4)	17 (21.0)	
Subjects discontinuing study drug during dosing, n (%)	10 (9.3)	7 (8.6)	

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 14.19.6.1.1.1.
a　High dose flare-up treatment / low dose flare-up treatment.
max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation.

治験薬の平均曝露量（連続とフレアアップの両方を併合）は、全体集団で 4,481 mg、フレアアップ時投与を受けた被験者で 2,842 mg、連続投与を受けた被験者で 2,330 mg であった。全体集団の総曝露期間は、104 例が 6 ヵ月超、100 例が 12 ヵ月超であった。治験薬投与を中止した被験者の割合は、連続投与期間及びフレアアップ時投与期間のいずれにおいても 9%であった。減量の頻度が最も高かったのは高用量（20 mg）フレアアップ時投与中であり（被験者の 47%）、次いで低用量（10 mg）フレアアップ時投与中（12%）であり、連続投与中の減量はほとんどなかった（4%）。

2.4.7　主要有効性解析

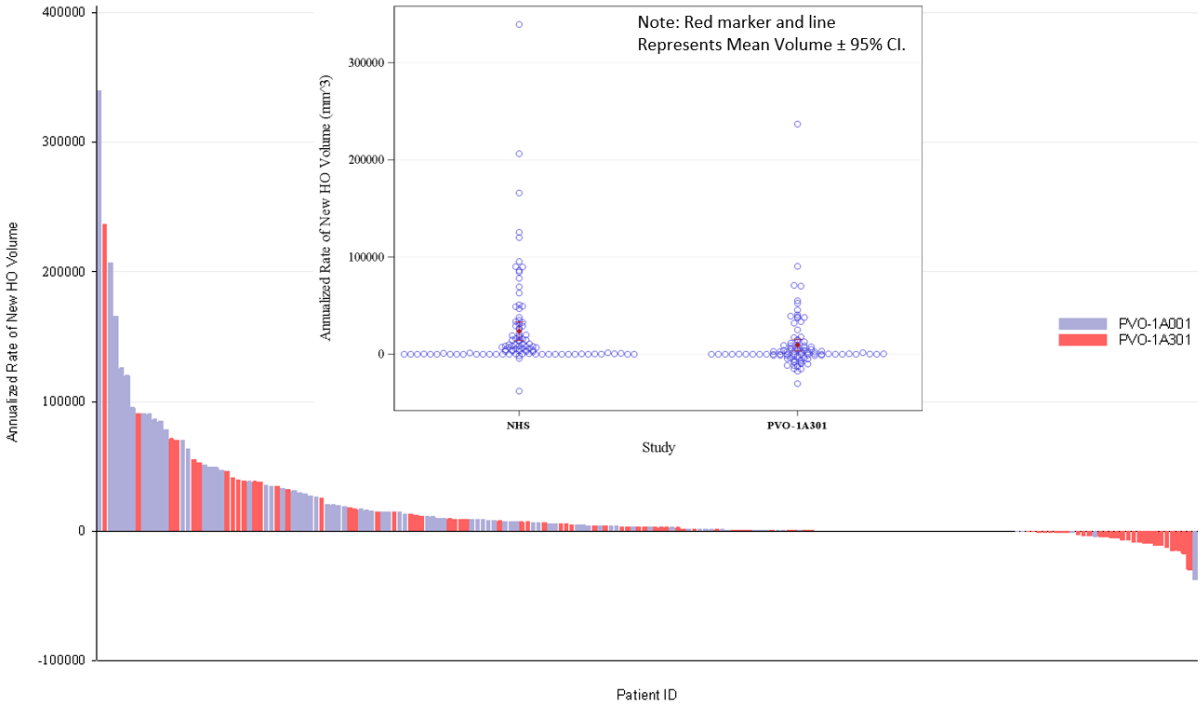
2019 年 12 月 4 日に FDA が発出した部分的クリニカルホールドのため 14 歳未満の被験者が長期投与中断したこと、及び IA2 での無益性の境界を超えたことにより 2020 年 1 月 24 日に残りの被験者が投与中断したため、特に明記しない限り、提示した全ての有効性評価項目の解析には、これらの中断時又はその前に収集したデータを用いることとする。

さらに、SAP（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Appendix 16.1.9）に記述したとおり、評価可能領域が 50%以上（9 領域中 5 領域）であった被験者のみを主要 FAS 集団に含めることとした。IA3 では、基本的にこの解析集団（PVO-1A-301 試験は 97 例、NHS は 98 例）を対象に解析した。NHS については、2020 年 2 月 28 日までに得られた全てのデータを含めた。予定される治療対象集団（8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性）における有効性の結果を 3.1.3 項に示す。

2.4.7.1　個々の被験者における年換算新規 HO 容積

主要有効性評価項目は、年換算新規 HO 容積（WBCT により評価）とする。全てのパロバロテン群及び未投与群から収集した年換算新規 HO 容積の測定値を図 2.7.3-9 に示す。

図 2.7.3-9　　パロバロテン群及び未投与群の各被験者の年換算新規 HO 容積の分布



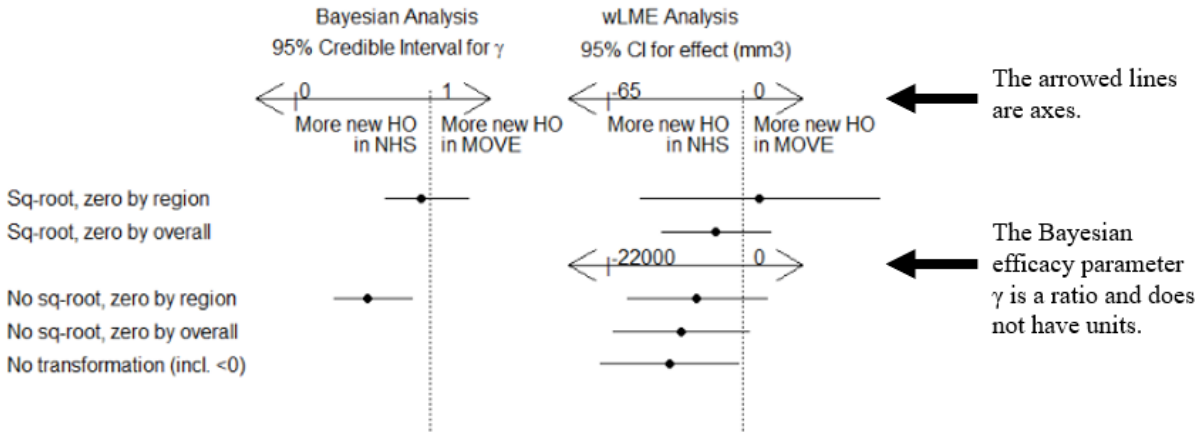
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Appendix 16.1.13 Figure S14.1.1, S14.1.2.
HO=heterotopic ossification.

プロットの目視では、未投与群の方がパロバロテン群より年換算新規 HO 容積が多かった。このことは、パロバロテンの連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与により、「大規模の年換算 HO 容積」の形成が抑制及び／又は最小限に抑えられる可能性があることを示唆している。以下に示す年換算新規 HO 容積の抑制に関する結果も考慮すると、パロバロテンは全体的に新規 HO 形成を抑制／最小化するだけでなく、年換算新規 HO 容積が大きい被験者の割合も最小化することが示唆される。また、年換算新規 HO 容積の減少（すなわち、新規 HO 容積が負）が未投与群（5%）と比較してパロバロテン群（28%）で多く認められたことも示されている。新規 HO 容積が負であるのは、骨リモデリング又は測定のばらつきが一因である可能性がある。PVO-1A-301 試験では NHS と比較して WBCT スキャンの頻度が多く、その際の測定のばらつきが、新規 HO 容積が負である被験者の割合が未投与群と比較してパロバロテン群で多く認められたことの一因である可能性がある。

2.4.7.2　　年換算新規 HO 容積の抑制

図 2.7.3-10 に、ベイズ解析での中央値事後分布 γ の 95%信用区間のフォレストプロット、及び全体集団の年換算新規 HO 容積の wLME 解析における治療効果の 95%信頼区間（CI）を示す。

図 2.7.3-10　　パロバロテン群及び未投与群のベイズ解析及び wLME 解析のフォレストプロット

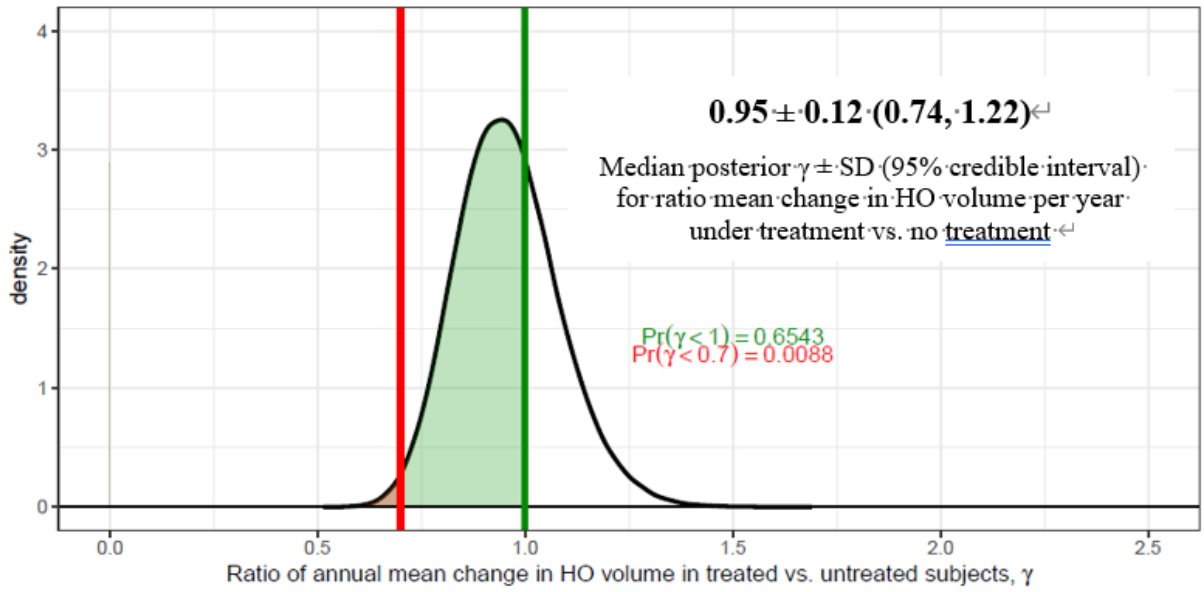


Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E20.1, E20.2, E20.3, E20.4, E20.5; Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Appendix 16.1.9 Additional IA3 analyses (14Feb2022) Table 11, 14.
Data cutoff 28 February 2020.
The 95% credible interval describes the uncertainty around the Bayesian compound Poisson efficacy variable γ, where γ=1 indicates no effect and γ=0 indicates elimination of new HO, ie, 100% reduction.
The 95% CI describes the uncertainty around the wLME treatment effect for palovarotene. 0 indicates no effect. Note that the magnitude of the treatment effect estimate for the model using square-root transformation is much smaller due to the use of the different units.
CI=confidence interval; HO=heterotopic ossification; MOVE= PVO-1A-301; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); wLME=weighted linear mixed effect.

図 2.7.3-10 は、有効性の推定には、平方根変換した場合と比較して平方根変換しない場合でより強力であり、この結果はベイズモデルと wLME モデルで一貫していたことを示している。

平方根変換した値を用いた事前に規定した主要解析について、群間比 γ（年換算新規 HO 容積の未投与群に対するパロバロテン群の比）の事後分布を図 2.7.3-11 に示す。図に示した説明書きは有効性（緑）及び無益性（赤）の境界に対応する確率を示しているが、IA3 では境界値を正式に評価しなかった。

図 2.7.3-11　　事前に規定したベイズモデルでのパロバロテン群及び未投与群の事後分布 γ -平方根変換し身体領域ごとに負をゼロに置換



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Appendix 16.1.9 Interim Analysis 3 (14Feb2022) Table 14, Figure 7.
Data cutoff 28 February 2020.
Note: Prespecified primary analysis method; values are square-root transformed, body region negative new HO volumes set to 0.
Treated subjects from PVO-1A-301 and untreated subjects from the NHS.
HO=heterotopic ossification; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SD=standard deviation.

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

年換算新規 HO 容積の平均値及び wLME 解析の結果を表 2.7.3-16 に示す。年換算新規 HO 容積は平方根変換し、新規 HO 容積が負の場合は身体領域ごとにゼロに置換した。これは、事前に規定した主要解析（平方根変換し、ベイズモデルを用いた）に最も類似する wLME 解析である（図 2.7.3-11）。

表 2.7.3-16　　wLME モデルでのパロバロテン群及び未投与群の年換算新規 HO 容積 -平方根変換し身体領域ごとに負をゼロに置換の wLME（主要 FAS）

		Palovarotene (N=97)	**Untreated (N=101)**
Number of subjects analyzed		97	101
New HO (mm^3)	Mean (SEM)	140.2 (23.6)	149.8 (19.4)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	6.4%	
	LSmean (SEM)	137.0 (20.7)	129.5 (15.7)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	-5.9%	
		wLME estimate (95% CI)	p-value

		Palovarotene (N=97)		Untreated (N=101)
	Intercept	100.3	(58.50, 142.16)	<0.0001
	Baseline total HO/Baseline age	0.002	(0.0002, 0.0038)	0.002
	Treatment	7.6	(-45.17, 60.32)	0.7727
Wilcoxon test	p-value	0.5165		

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E20.3.
Data cutoff 28 February 2020.
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 subject effect.
FAS=full analysis set; HO=heterotopic ossification; LSMEAN=least square mean; SEM=standard error of the mean; wLME=weighted linear mixed effect.

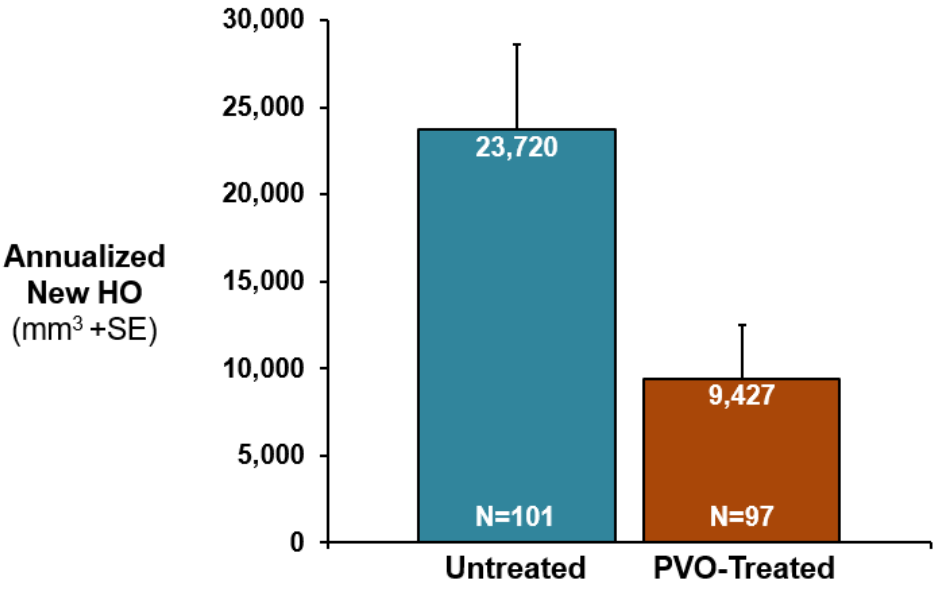
平方根に変換したデータで身体領域ごとにゼロに置換した場合の年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群（140 mm^3）で未投与群（150 mm^3）より 6%少なかった。wLME 解析では、パロバロテン群は未投与群と比較して年換算新規 HO 容積が 6%多いと推定された。これらの結果は主に主要解析と一致しており、ベイズ解析における信用区間及び wLME の CI はいずれも広いため、パロバロテンの治療効果が認められない可能性も考えられた。Wilcoxon 順位和検定は、観察された新規 HO 容積の大きさではなく、数値的順位のみに依存するため、外れ値の影響を受けにくい。Wilcoxon 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

なお、平方根変換を適用し、かつ領域ごとに負の新規 HO 容積をゼロに置き換える wLME 解析で、パロバロテン群は未投与群と比較して年換算新規 HO 容積の最小二乗平均値が数値的に多い結果を示したのは、2 試験間での来院頻度の違いから生じる平方根変換によるバイアス（パロバロテンの治療効果に対するバイアス：2.4.5.2 項）及びパロバロテン群で比較的短期間に大量の新規 HO を形成した被験者 1 例（被験者番号 PVO-1A-301-[redacted]）の影響のためと考えられる（Module 1.13.2、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]相談 相談資料 1.2 項）。

wLME 解析は、平方根変換及び新規 HO 容積が負の場合の異なる取扱いを用いて実施された。新規 HO 容積が負の場合の取り扱いとしては、1 つ目は身体領域ごとに新規 HO 容積が負の場合は領域ごとにゼロに設定し、2 つ目は全身で新規 HO 容積が負の場合は全身の新規 HO 容積をゼロに設定した。解析結果は有効性統合解析（Module 5.3.5.3 ISE3 Section 3.1.2.2.2）に記載した。

測定値（すなわち、平方根変換を適用せず、負の値を含む）をそのまま用いた wLME モデルにおける年換算新規 HO 容積の平均値及び結果を図 2.7.3-12 及び表 2.7.3-17 に示す。

図 2.7.3-12　　平方根変換せず負を含めたパロバロテン群及び未投与群の年換算新規 HO 容積の平均値



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E20.1.
Note:　Values are non-square-root transformed; negatives included. This analysis includes all subjects; it is not the target population of subjects ≥8/10 years of age.
HO=heterotopic ossification; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SE=standard error; wLME=weighted linear mixed effect model.

表 2.7.3-17　　パロバロテン群及び未投与群の平方根変換せず負を含めた年換算新規 HO 容積の wLME（主要 FAS）

		Palovarotene (N=97)		**Untreated (N=101)**
Number of subjects analyzed		97		101
New HO (mm^3)	Mean (SEM)	9427.1 (3084.0)		23720.2 (4850.0)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	60.3%		
	LSmean (SEM)	9366.8 (4101.7)		20273.0 (3266.6)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	53.8%		
		wLME estimate (95% CI)		p-value
	Intercept	16174.1	(7470.37, 24877.88)	0.0003
	Baseline total HO/Baseline age	0.3	(-0.10, 0.66)	0.1440
	Treatment	-10906.2	(-21240.69, -571.63)	0.0392
Wilcoxon test	p-value	0.0003		

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E20.1.
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 subject effect.
HO=heterotopic ossification; LSMEAN=least square mean; MOVE=PVO-1A-301; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SEM=standard error of the mean; wLME=weighted linear mixed effect.

年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群（9,427 mm^3）で未投与群（23,720 mm^3）より 60%低かった。申請者は、年換算新規 HO 容積に対する最も適切な解析は、データを平方根に

変換せず、負の値（すなわち、測定値から変更しない）も含めた wLME 解析であると考える。wLME において共変量及び追跡調査に基づく重みを考慮したところ、モデルにフィットした年換算新規 HO 容積の平均値（最小二乗平均値）は未投与群に比べてパロバロテン群で 54%統計的に有意に減少した（wLME 解析の名目上の p 値 ＝0.0392）。Wilcoxon 順位和検定は、観察された新規 HO 容積の大きさではなく数値的順位のみに依存するため、外れ値の影響を受けにくい。また、Wilcoxon 順位和検定の結果、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も得られた（名目上の p 値 ＝0.0003）。

2.4.7.3　長期有効性

2.4.6 項に記載した期間中に 2 回以上 WBCT スキャンを実施した NHS の未投与群及び PVO-1A-301 試験のパロバロテン投与群における年換算新規 HO 容積の要約統計量を表 2.7.3-18 に示す。

表 2.7.3-18 に示すデータに基づくと、全 ITT 投与期間における年換算新規 HO 容積は、パロバロテン投与群（13,316 mm^3）で NHS の未投与群（23,656 mm^3）より数値的に低かった。同様の傾向が、中断前投与期間及び中断後投与（再開）期間のいずれの期間における年換算新規 HO 容積でも認められた。中断前投与期間における年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン投与群で NHS の未投与群の半分未満であった［9,427 mm^3 対 23,720 mm^3（表 2.7.3-17）］。中断後投与（再開）期間（投与期間の平均 14 ヵ月に相当）における年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群で 7,728 mm^3 であった。

中断期間における年換算新規 HO 容積の平均値は、データが得られたパロバロテン投与群 42 例において、非投与期間から予想されるとおり増加した（20,108 mm^3）。投与を中断したにもかかわらず、全 ITT 投与期間における年換算新規 HO 容積は、依然として、パロバロテン投与群で NHS 投与被験者より少なかった。これらのデータは、NHS から PVO-1A-301 試験に移行した 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。

表 2.7.3-18　パロバロテン群及び未投与群におけるベースライン後最終来院時の年換算新規 HO 容積（mm^3）（主要 FAS）

	Palovarotene (N=97)	**Untreated (N=101)**
Overall ITT Period		
n	97	101
Mean (SE)	13316.2 (3358.27)	23656.4 (4837.73)
Duration between first and last WBCT Scan (mean months)	33.96	26.21
Pre-pause Treatment		
n	97	NA
Mean (SE)	9427.1 (3084.01)	
Duration between first and last WBCT Scan (mean months)	15.72	

	Palovarotene (N=97)	Untreated (N=101)
Post-pause Treatment		
n	17	NA
Mean (SE)	7728.1(4968.36)	
Duration between first and last WBCT Scan (mean months)	14.39	
Post Off-Treatment		
n	16	NA
Mean (SE)	15573.8 (9419.56)	
Duration between first and last WBCT Scan (mean months)	15.77	
Interruption Period		
n	42	NA
Mean (SE)	20108.3 (6930.19)	
Duration between first and last WBCT Scan (mean months)	25.41	

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 4.1.2 and Final Table 2.1.2.
For duration between scans, subjects with baseline and at least one postbaseline were included.
FAS=Full Analysis Set; HO=heterotopic ossification; ITT=intent-to-treat; NA=not applicable; SE=standard error; WBCT=whole body computed tomography.

中断前投与期間及び投与終了後（パロバロテンの投与を再開しなかった）の両期間でデータのある PVO-1A-301 試験の被験者 16 例について、被験者自身を対照とした解析を実施した（表 2.7.3-19）。中断前投与期間の年換算新規 HO 容積の平均値は 2,347 mm^3 であった。投与終了後の年換算新規 HO 容積は 15,574 mm^3 に増加した。

表 2.7.3-19　PVO-1A-301 試験で中断前投与期間及び投与終了後期間の両期間のデータを有する被験者における、ベースライン後の最終時点の年換算新規 HO 容積（mm^3）

	Study PVO-1A-301
Pre-pause Treatment	
N	16
Mean (SE)	2346.5 (2463.19)
Post Off-treatment	
N	16
Mean (SE)	15573.8 (9419.56)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 4.1.6.
HO=heterotopic ossification; SE=standard error.

パロバロテン群と未投与群の比較 - 追加共変量を用いた wLME 及び非重み付き GEE

パロバロテンを投与したときの新規 HO 形成抑制に対する結果として、PVO-1A-301 試験と NHS の主要 FAS における年換算新規 HO 容積を wLME、GEE（重みなしにモデル化）、及び Wilcoxon 統計手法（平方根を適用せず負を含めた、追加共変量あり）を用いて未投与群と比較した結果を以下に示す。

パロバロテン投与群と未投与群におけるベースラインから最終来院まで（2.4.6 項の全 ITT 投与期間）の年換算新規 HO 容積の wLME/GEE 解析結果を表 2.7.3-20 に示す。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）と比較して 44%低かった。wLME 解析では、モデル適合年換算新規 HO 容積の平均値がパロバロテン群で未投与群と比較して、46%減少した（名目上の p 値 ＝0.0585）。GEE を用いると、年換算新規 HO 容積の平均値はパロバロテン群（12,724 mm^3）で未投与群（24,392 mm^3）と比較して 48%減少した（名目上の p 値 ＝0.0477）。新規 HO 容積の減少割合はモデル間で一貫していた。投与中断期間があっても HO 形成を継続して減少が示されたが、その減少幅は中断前投与期間と比較すると小さかった。

表 2.7.3-20　　年換算新規 HO 容積の wLME 解析及び GEE 解析（共変量を追加）の結果：パロバロテン群と未投与群（全 ITT 投与期間）

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

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 5.1.3.
wLME was modelled with weights. GEE was modelled without weights.
CI=confidence interval; GEE=generalised estimating equations; HO=heterotopic ossification; ITT=intent-to-treat; LSmean=least-square mean; SEM=standard error of the mean; wLME=weighted linear mixed effect.

中断後投与（再開）期間の平均値は 14 ヵ月であり、（表 2.7.3-18）、本期間での年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群（7,728 mm^3）で未投与群（23,656 mm^3）と比較して 67%低かった（表 2.7.3-21）。wLME 解析では、モデル適合年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群で未投与群と比較して、70%減少した（名目上の p 値 ＝0.4069）。GEE を用いると、年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群（5,684 mm^3）で未投与群（23,354 mm^3）と比較して 76%減少した（名目上の p 値 ＝0.0133）。中断前投与期間と同様に、（パロバロテン投与を再開した被験者の）中断後投与（再開）期間では、未投与群と比較して新規 HO の減少が継続して認められた。

表 2.7.3-21　年換算新規 HO 容積の wLME 解析及び GEE 解析（追加の共変量）の結果：パロバロテン群と未投与群［中断後投与（再開）期間］

		Palovarotene (N=17)	Untreated (N=101)
New HO Volume (mm^3)	Mean (SEM)	7728.1 (4968.4)	23656.4 (4837.7)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	67.3	
	wLME LSMean (SEM)	5980.3 (12559.6)	19627.1 (3855.7)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	69.5	
	Treatment	wLME estimate (95% CI) -13646.75 (-70002.97, 42709.47)	p-value 0.4069
	GEE LSMean (SEM)	5683.6 (5135.8)	23354.1 (4601.2)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	75.7	
	Treatment	GEE estimate (95% CI) -17670.49 (-31654.44, -3686.54)	p-value 0.0133

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 5.1.3.
wLME was modelled with weights. GEE was modelled without weights.
CI=confidence interval; GEE=generalised estimating equations; HO=heterotopic ossification; LSmean=least-square mean; SEM=standard error of the mean; wLME=weighted linear mixed effect.

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、パロバロテン投与群と未投与群で同程度であった（表 2.7.3-22）。パロバロテン群の年換算新規 HO 容積の平均値は、中断前投与期間では 9,427 mm^3 であったが（表 2.7.3-18）、中断期間では 20,108 mm^3 に増加した。本結果は、新規 HO の形成を減少させるためにはパロバロテンの投与が必要であることを裏付けている。また、中断期間の年換算新規 HO 容積が NHS で観察された容積を超えなかったことから、反跳現象又は離脱効果の徴候は認められない。

表 2.7.3-22　年換算新規 HO 容積の wLME 解析及び GEE 解析（追加の共変量）：パロバロテン投与群及び未投与群（中断期間）

		Palovarotene (N=42)	Untreated (N=101)
New HO Volume (mm^3)	Mean (SEM)	20108.3 (6930.2)	23656.4 (4837.7)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	15.0	
	wLME LSMean (SEM)	16487.0 (6563.8)	19362.7 (4225.0)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	14.9	
	Treatment	wLME estimate (95% CI) -2875.65 (-20345.12, 14593.82)	p-value 0.7214
	GEE LSMean (SEM)	18473.9 (6883.1)	23217.6 (4597.2)

		Palovarotene (N=42)	Untreated (N=101)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	20.4	
	Treatment	GEE estimate (95% CI)	p-value
		-4743.71 (-21047.94, 11560.52)	0.5685

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Table 5.1.3.
wLME was modelled with weights. GEE was modelled without weights.
CI=confidence interval; GEE=generalised estimating equations; HO=heterotopic ossification; LSmean=least-square mean; SEM=standard error of the mean; wLME=weighted linear mixed effect.

モデル全体の有効性の結論

IA2 では、主要解析でデータの平方根変換を用いたことにより、パロバロテンは統計学的に有意な治療上のベネフィットを有するという結論から、パロバロテン投与は統計学的に無益であるという結論に至ったと考えられた。上述のとおり、この影響は方法間で一貫している。図 2.7.3-10 のフォレストプロットからは、ベイズモデルと wLME モデルのいずれでも一貫して、平方根変換した場合と比較して平方根変換しない場合でより強力な有効性のエビデンスが得られることが示されている。

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

平方根変換を行わない方法は全て事後解析であることを認識しているものの、これらの異なる方法を検討すると、どの方法がデータを要約するのに最適なのかという疑問を生じさせる。申請者は、データを要約するための最適な方法は、上記に引用した負の値を含む wLME モデルによる解析であると考えている。

ベイズモデルのうち、平方根変換を行わない方が平方根変換を行うよりも適している。平方根変換を用いると、評価スケジュールの違いにより有効性の全体的な要約にバイアスが生じることが示されている。平方根変換しなくても、有効性の全体的な評価には偏りがないことがシミュレーションにより示されているのに対し、有効率γは 2 つのパラメータの積（$\gamma = \theta_{1,1} * \theta_{2,1}$）であり、それぞれの推定値（$\theta_{1,1}$及び$\theta_{2,1}$）にはバイアスがあるが、バイアスは逆方向にあり、相殺される。バイアスが相殺されたベイズモデルで平方根変換を行わずに解析した場合、単純な wLME モデルで解析するよりも有効性に対して感度が高い可能性があるが、wLME モデル自体は、有効性の精度が高いことから示されるように、有効性を示すのに十分な感度を備えており、時間経過に伴う HO 容積の減少も含めた年換算新規 HO 容積を示すことができる。

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。

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。

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 投与期間における解析結果から、PVO-1A-301 試験期間中、投与中断があっても、パロバロテン投与により未投与群と比較して一貫して年換算新規 HO 容積が減少することが示された。

2.4.8　主要有効性解析の感度解析

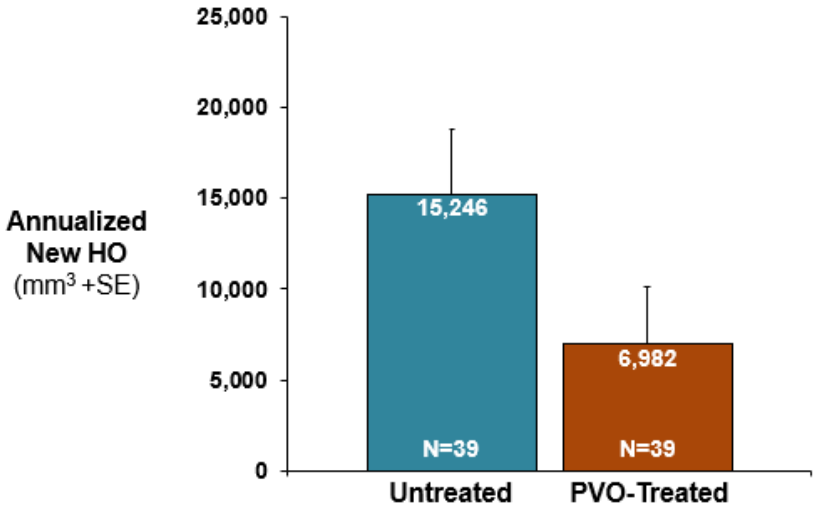
特に断りのない限り、新規 HO 容積が負の場合をゼロに置換し、平方根変換を適用しないベイズ解析の頑健性を検討するために、IA3 に用いたデータに対して感度解析を実施した。評価時点で 14 歳未満の被験者については 2019 年 12 月 4 日以前の評価全て、その他の全ての被験者については 2020 年 1 月 24 日以前の評価を感度解析に使用した。ベイズモデル及び wLME モデルにより、平方根変換を行わずに一貫した有効性のエビデンスが得られており、wLME の方がより単純な性質であることを考慮すると、いずれの解析も有効性シグナルの頑健性を探索することができるため、有用である。そのような解析の 1 つとして、NHS から PVO-1A-301 試験に移行し、両試験で年換算新規 HO 容積を算出した被験者 39 例のサブセットを対象に、wLME モデルを用いて PVO-1A-301 試験と NHS の差の影響を評価した。本モデルに含めた唯一の共変量は、元の試験を特定した因子に加え、ベースライン時の HO 容積を年齢で除したものであった。

PVO-1A-301 試験及び NHS の両方の追跡調査を受けた被験者

解析は、NHS の未投与群（登録時の平均年齢：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）。これらの被験者からは、標準治療中及び標準治療に加えてパロバロテン投与中のデータが得られ、被験者自身が対照となるため、この解析は重要である。

両試験参加中のこれらの被験者における年換算新規 HO 容積を図 2.7.3-13（平均）及び表 2.7.3-23 に示す。

図 2.7.3-13　PVO-1A-301 試験のパロバロテンの連続投与／フレアアップ時投与に移行した NHS の被験者における、未投与時及び連続投与／フレアアップ時投与時の年換算新規 HO 容積の平均値



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.

表 2.7.3-23　PVO-1A-301 試験のパロバロテンの連続投与／フレアアップ時投与に移行した NHS 被験者における、未投与時及び連続投与／フレアアップ時投与の年換算新規 HO 容積の wLME 解析結果（平方根変換を適用せず、負を含めた）

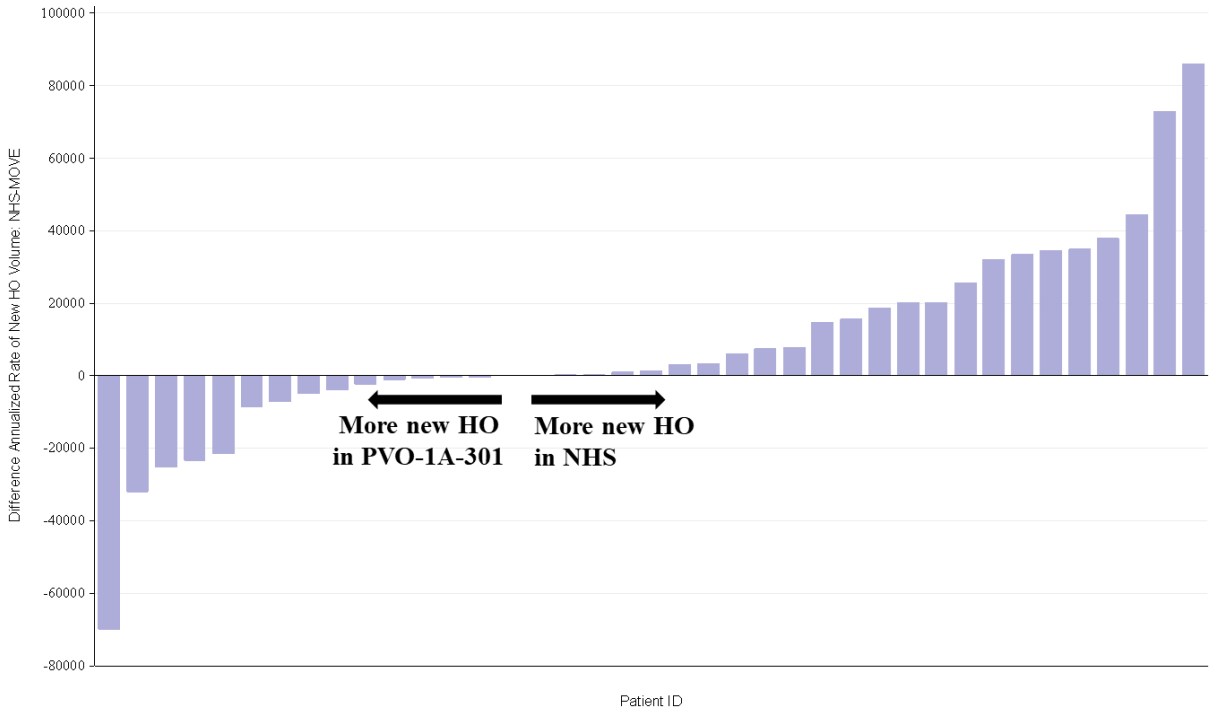
		Palovarotene (N=39)		**Untreated (N=39)**
Number of subjects analyzed		39		39
New HO (mm^3)	Mean (SEM)	6982.3 (3167.7)		15245.5 (3565.7)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	54.2%		
	LSmean (SEM)	8062.9 (3998.0)		16651.8 (3325.0)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	51.6%		
		wLME estimate (95%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

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E20.1.23.
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 subject effect.
HO=heterotopic ossification; LSmean=least square mean; MOVE=PVO-1A-301; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); SEM=standard error of the mean; wLME=weighted linear mixed effect.

両試験に参加した被験者では、年換算新規 HO 容積は、NHS での未投与時に比べて PVO-1A-301 試験でのパロバロテンの連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与中で 54%減少した。wLME 解析では、年換算新規 HO 容積は、NHS での未投与時に比べて PVO-1A-301 試験でのパロバロテンの連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与中で 52%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（図 2.7.3-12 参照）。Wilcoxon 順位和検定から、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）。

両試験に参加した個々の被験者の年換算新規 HO 容積の群間差のペア解析を図 2.7.3-14 に示す。

図 2.7.3-14　PVO-1A-301 試験のパロバロテンの連続投与／フレアアップ時投与に移行した NHS の個々の被験者における、未投与時及び連続投与／フレアアップ時投与時の年換算新規 HO 容積の差のウォーターフォールプロット



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Appendix 16.1.13 Figure S14.4.1.
Note:　Each bar presents annualized new HO in PVO-1A-301 minus annualized new HO in PVO-1A-301 for a single subject. Differences are sorted from least to greatest.
HO=heterotopic ossification; MOVE=PVO-1A-301; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001.

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

結論として、感度解析（PVO-1A-301 試験と NHS との差、追跡調査期間の長さの差、欠測データ、wLME モデルで得られた有効性シグナルの頑健性、WBCT 来院スケジュールの差及び年換

算新規 HO 容積の外れ値の影響を含む）からは、これらの共変量が有効性シグナルに影響を及ぼさないことが明らかになった。

2.4.9　主要有効性解析の追加解析

平方根変換を適用せず負を含めた wLME モデルを用いた年換算新規 HO 容積の追加解析では、投与レジメンを構成する 2 つのコンポーネント（連続投与及びフレアアップ時投与）が有効性の結果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統一するため、観察期間を最初の 12 ヵ月間に限定した。

フレアアップの有無別に Month 12 時点の年換算新規 HO 容積の wLME 解析の結果を表 2.7.3-24 に示す。

表 2.7.3-24　フレアアップの有無別のパロバロテン投与群及び未投与群の年換算新規 HO 容積の wLME 解析結果（平方根変換せず、負を含む）（主要 FAS）

	No Flare-ups		Flare-ups	
	Palovarotene	**Untreated**	**Palovarotene**	**Untreated**
Subjects analyzed	33	44	64	46
New HO (mm^3)				
Mean (SEM)	3183 (1739)	6150 (3345)	11661 (4833)	38101 (12208)
% reduction[1]	48%		69.4	
LSmean (SEM)	3602 (2596)	6503 (2452)	10486 (7578)	37380 (8768)
% reduction[1]	45%		71.9	
	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 Table 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 subject effect.
[1] % 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／フレアアップ時投与における連続投与の有効性は、フレアアップがないと報告した層において、未投与群（N = 44）とパロバロテン群（連続投与のみを受けた被験者、N = 33）で年換算新規 HO 容積を比較した解析によって裏付けられる。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（3,183 mm^3）で未投与群（6,150 mm^3）より 48%低かった。wLME 解析で共変量を検討したところ、パロバロテン投与群では、未投与群と比較して、wLME モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値が 45%減少した。これらのデータは、新たな HO を抑制／最小化する上で、パロバロテン 5 mg の 1 日 1 回連続投与は臨床的に有用であることを裏付けている。

連続投与／フレアアップ時投与におけるフレアアップ時投与の有効性は、フレアアップを報告した層において、未投与群（N = 46）とパロバロテン群（連続投与／フレアアップ時投与を受けた被験者、N = 64）で年換算新規 HO 容積を比較した解析によって裏付けられる。フレアアップを報告した集団において、年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン投与群（11,661 mm^3）で未投与群（38,101 mm^3）より 69%低かった。wLME 解析において共変量を検討したところ、連続投与／フレアアップ時投与を受けたパロバロテン群では、未投与群と比較して、wLME モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値が 72%減少した。

フレアアップ有無別の PVO-1A-301 試験のパロバロテン群及び NHS の未投与群の Month 12 の年換算新規 HO 容積の wLME 解析の結果を表 2.7.3-25 に示す。

表 2.7.3-25　フレアアップの有無別のパロバロテン投与群及び未投与群における年換算新規 HO 容積の wLME 解析結果（平方根変換せず、負を含む）（主要 FAS）

	Palovarotene		**Untreated**	
	No Flare-ups	**Flare-ups**	**No Flare-ups**	**Flare**
Subjects analyzed	33	64	44	46
New HO (mm^3)				
Mean (SEM)	3183 (1739)	11661 (4833)	6150 (3345)	38101 (12208)
% reduction1	73%		84%	
LSmean (SEM)	3452 (5206)	10540 (3725)	6274 (9189)	37444 (9017)
% reduction[1]	67%		83%	
wLME estimate (95% CI), p-value				
Intercept	10205 (-181, 20591)	0.0540	33875 (11086, 56663)	0.0040
BL total HO/BL age	0.02 (-0.442, 0.492)	0.9157	0.2 (-0.74, 1.21)	0.6335
Treatment	-7088 (-19981, 5805)	0.2778	-31170 (-56791, -5549)	0.0177
Wilcoxon test, p-value		0.9848		0.0460

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E20.1.26.3, E20.1.26.4.

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 subject effect.

[1] Percent reductions are WITHIN ARM 'reductions' in subjects with no flare-ups relative to subjects with flare-ups.

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.

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

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

これらの結果から、パロバロテン投与レジメンの連続投与及びフレアアップ時投与のいずれによっても、未投与群と比較してパロバロテン群で年換算新規 HO 容積が減少した可能性が高いことが示唆された。

2.4.10　事後解析の適切性

事前に規定した新規 HO 容積の解析手法は平方根変換を適用したベイズ法であった。主要解析のモデルは領域ごとの新規 HO 容積の平方根変換を適用し、新規 HO 容積が負の値でないことを条件としている。したがって、骨リモデリングや測定誤差により起こりうる負の値はゼロに変換される（2.4.5.3 項）。PVO-1A-301 試験では NHS よりも HO 容積の減少が多く観察されているため、これらの値をゼロにすることは保守的である。しかし、実際には経時的に HO 容積が減少している（負の新規 HO 容積で示される）にもかかわらず、どの領域にも新規 HO がない（「ゼロ」は新規 HO 形成がないことを意味する）と人為的に示してしまうことになる［Module 1.13.2、令和■年■月■日[redacted]相談 相談資料　添付資料 1　照会事項（令和■年■月■日付）に対する追加回答　照会事項 1-③］。

2.4.5.3 項で述べたとおり、PVO-1A-301 試験及び NHS では新規 HO 容積に負の値が観測されたが、これは形成された新規 HO のリモデリングによるものと考えられた（未熟な骨は、骨緻密化するにつれて体積が縮小し、中心部がくぼむことがある）。また、PVO-1A-301 試験及び NHS の画像データに基づくと、パロバロテンは新規 HO の経時的な骨リモデリング／骨緻密化を、未投与群で生じるリモデリングよりも亢進させる可能性がある。さらに、パロバロテンが内因性アクチビン A の発現を阻害し、アクチビン A を発現する HO 形成細胞の数を減少させることが報告されている（Mundy 2023）（Module 1.13.2、令和■年■月■日[redacted]相談 相談資料 1.4 項）。

また、負の新規 HO がない場合でも、NHS 及び PVO-1A-301 試験で WBCT 頻度が異なるため、平方根変換によりバイアスが生じることが示された（Module 5.3.5.1 Study 301 final CSR Section 13）。

したがって、前述の 2 つの潜在的なバイアス及びパロバロテンが既存の HO を減少させる可能性があることを考慮すると平方根変換を適用するベイズ法と負の新規 HO 容積をゼロとする手法は適切ではないと考えた。また、平方根変換を適用しないベイズ法も負の新規 HO 容積を「ゼロ」にする必要があるため、主要解析の方法として最適とはいえない。よって、事後解析ではあるが、平方根変換の適用あり／なしの wLME 解析等の追加解析を実施した。wLME は各身体領域の新規 HO 容積を合計する回帰分析法であり、より柔軟性があるため、変換されていない負の値にも対応できる。

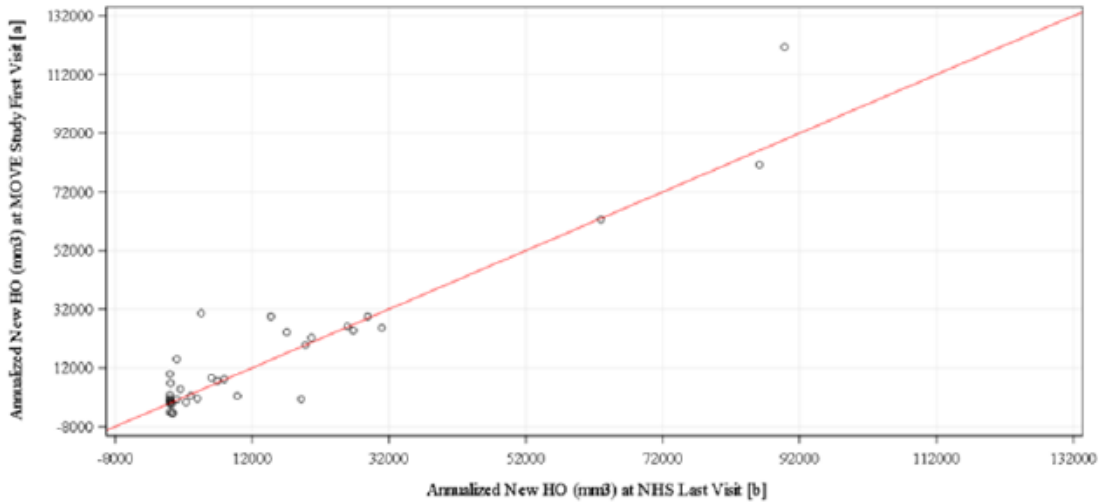
申請者は、平方根変換を適用したベイズ法でみられたようなパロバロテンの効果を過小評価するバイアスが排除でき、負でない値を必要とするベイズ法とは対照的に負の新規 HO 容積を用いることができることから、年換算新規 HO 容積の解析手法のうち、平方根変換を適用しない wLME 解析が最も適切な解析手法であると考えた。HO 容積の減少を示す可能性がある負の新規 HO 容積を、HO 変化がないことを示す「ゼロ」に置き換えることはデータの解釈にバイアスを与える可能性があるため、負の新規 HO 容積を直接用いることが HO に対する治療効果を最もよく反映すると考える［Module 1.13.2、令和■年■月■日[redacted]相談 相談資料　添付資料 1 照会事項（令和■年■月■日付）に対する追加回答　照会事項 1-③］。

2.4.11　読影プロセスの適切性

本試験では定性的評価で新規 HO が「有」と判定された部位について、新規 HO 容積を測定し解析した（2.2.2.2 項）。本試験の評価に用いた低線量 WBCT は全身の HO の評価に最適なモダリティであり（2.1.2.1 項）、WBCT 読影プロセスを厳格にした（2.2.2.3 項）。

また、NHS 及び PVO-1A-301 試験の両試験に参加した 39 例のうち 34 例の被験者は NHS の最終 WBCT 画像を PVO-1A-301 試験のスクリーニング／ベースラインとしても読影した。NHS では、ベースライン後の WBCT として、定性的評価により新規 HO があると判断された場合にのみ、その身体領域の HO 容積を測定した。同じ WBCT 画像が PVO-1A-301 試験のベースラインとして読影された場合は、定性的評価により同じ身体領域に HO がある（新規 HO がなくとも）と判断された場合に HO 容積が測定された。図 2.7.3-15 の散布図のとおり、新規 HO のみを読影した場合（NHS）と全ての HO を読影した場合（PVO-1A-301 試験）で新規 HO 容積は非常に類似し、相関していることが示された。

図 2.7.3-15　NHS の最終測定時と PVO-1A-301 試験の初回測定時の年換算新規 HO 容積の相関



Source: Module 1.13.2、令和■年■月■日[redacted]相談 別添資料 2　4.2 項 Figure 1.1
Data cutoff date: 28 February 2020
R^2=0.8877; Adjusted R^2=0.8842
Change (Y-X): Mean=2086.146; Median=236.551.

[a] The Y-axis represents the annualized new HO (mm^3) in the NHS when using the baseline Study PVO-1A-301 as the latest postbaseline scan. Annualized new HO = new HO/Postbaseline years where new HO=Total HO at baseline Study PVO-1A-301 – Total HO at baseline in the NHS.
[b] The X-axis represents the annualized new HO (mm^3) in the NHS when using the latest WBCT scan in the NHS. Annualized new HO = New HO/Postbaseline years where New HO=Total HO at latest visit in the NHS – Total HO at baseline in the NHS.
HO=heterotopic ossification; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); WBCT=whole-body computed tomography

NHS の最終来院時と PVO-1A-301 試験のスクリーニング／ベースライン時の HO 測定を有する NHS 被験者のサブグループ（N = 34）から得られたデータは、現在の読影結果において HO の大幅な減少が見逃されていないことを示唆している。したがって、新たに読影を実施したとしても有効性の結論が変わるとは考えにくい。

NHS における年換算 HO 容積を、NHS における最終 WBCT 画像（新規 HO を読影）を用いた場合と、同じ画像を PVO-1A-301 試験におけるベースラインとして読影した（総 HO を読影）結果を用いた場合とで比較すると、0.94 の相関が得られた。現在の読影が大幅な HO の減少を見逃しているとしたら（2.4.5.3 項）、NHS の最終測定時の WBCT 画像（新規 HO を読影）を用いた年換算 HO 容積は、同じ画像を PVO-1A-301 試験のベースラインとして読影した（総 HO を読影）結果を用いた場合と比較し、大きくなると考えられる。しかし、実際には、PVO-1A-301 試験のベースライン値を用いた年換算新規 HO 容積がわずかに大きかった。

NHS 及び PVO-1A-301 試験で評価された総 HO 容積の相関は 0.99 であった（Module 1.13.2、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]相談　相談資料 2.1 項）。

申請者は、上記に基づき、新規 HO がないと定性的に判断された領域も含め、全ての領域の WBCT 画像を再読する必要はないと考えた。

なお、HO 容積の減少の説明については以下の 2.4.5.3 項を参照のこと。

2.4.12　その他の重要な有効性解析

2.4.12.1　新規 HO が認められた被験者の割合

連続投与が新規 HO の形成に及ぼす影響を明らかにするため、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層において、年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン 5 mg/日のみを投与された被験者（3,183 mm^3）で未投与群（6,150 mm^3）より 48%低かった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E20.1.26.1, E20.1.26.2）。wLME モデルにおいて共変量を検討したところ、フレアアップがないと報告した層において、パロバロテン投与群では、未投与群と比較して、wLME モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値が 45%減少した（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 回連続投与が臨床的に有用であることを裏付けている。

Month 12 時に何らかの新規 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 容積の事後結果を踏まえて解釈すると、新規 HO を形成した被験者の割合は群間で同程度であるものの、新規 HO 形成したときの新規 HO 容積の平均値は、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）。これらの結果は非臨床データと一致している。

両投与群を通じて、フレアアップが 1 回以上報告された被験者では、フレアアップから離れた部位よりフレアアップ部位にて WBCT で評価した新規 HO 容積が大きかった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E31）。これらのデータは、フレアアップが新規 HO 形成と関連していることを示唆している。さらに、未投与群では、フレアアップ部位及びフレアアップから離れた部位の両方で、パロバロテン群よりも新規 HO 容積が大きく、主要解析で認められた治療効果が裏付けられた。

負の二項回帰では、新規 HO 形成した身体領域の数に差があるというエビデンスは得られなかった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E38.1）。

2.4.12.2　フレアアップを報告した被験者

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

被験者・月あたりのフレアアップ率は、パロバロテン群で 0.15（95% CI：0.13, 0.17）、未投与群で 0.07（95% CI：0.06, 0.08）であった（Module 5.3.5.3 IR ISE Supplemental Table E8.2）。この差は、NHS と PVO-1A-301 試験でフレアアップが報告されるプロセスの違い（PVO-1A-301 試験ではフレアアップ時投与中の被験者との接触がより頻繁であった事など）によって部分的に説明できると思われる。

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

パロバロテン及び未投与群の最終来院時における新規 HO 容積が負の場合（新規 HO 容積が 0 mm^3 未満）の要約を身体領域別に表 2.7.3-26 示す。

表 2.7.3-26　　パロバロテン投与群及び未投与群の、最終来院時における身体領域別の新規 HO 容積が負の（新規 HO 容積が 0 mm^3 未満）の被験者の割合（主要 FAS）

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

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E34.1.
Note: The Principal Full Analysis Set (Principal FAS) includes all enrolled subjects in the Principal EP who had a baseline HO volume measurement and at least one post-baseline HO volume measurement in the MOVE trial. For efficacy comparisons to the NHS, the Principal FAS also includes subjects enrolled in the NHS with available baseline and at least one post-baseline HO volume measurement.
FAS=Full Analysis Set; HO=heterotopic ossification.

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

2.4.12.4　　壊滅的な新規 HO

パロバロテン群における壊滅的な新規 HO を形成した被験者の割合及び壊滅的な新規 HO 容積の平均値を未投与群と比較して表 2.7.3-27 に要約する。

表 2.7.3-27　　パロバロテン群及び未投与群における壊滅的な新規 HO（主要 FAS）

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

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E40.1.
Note: The Principal Full Analysis Set (Principal FAS) includes all enrolled subjects in the Principal EP who had a baseline HO volume measurement and at least one post-baseline HO volume measurement in the MOVE trial. For efficacy comparisons to the NHS, the Principal FAS also includes subjects enrolled in the NHS with available baseline and at least one post-baseline HO volume measurement.
Month 12 displays the percentage of participants who met the threshold at the latest scan collected prior to and including Month 12 visits.
FAS=Full Analysis Set; HO=heterotopic ossification.

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

これらのデータは、2.4.7.1 項に示した年換算新規 HO 容積の結果を裏付けている。

さらに追加解析を実施し、よりパロバロテンに不利な条件で有効性を評価した。この解析の目的は、年換算新規 HO 容積が大きい被験者の影響を説明することである。平方根変換を適用せず、負の値をそのまま含めた場合、被験者 6 例（PVO-1A-301 試験 1 例、NHS 5 例）の年換算新規 HO 容積が 10 万 mm^3 を超えた。平方根変換し、かつ負の新規 HO 容積をゼロに置換した場合、PVO-1A-301 試験又は NHS で観察された最大の年換算新規 HO 容積は 2,000 $mm^{3/2}$ 未満である。なお、単位は平方根変換により、$mm^{3/2}$ に変換される［$(mm^3)^{1/2} = mm^{3/2}$］。平方根変換により値が大幅に減少するため、新たな閾値 600 $mm^{3/2}$ を選択した。これにより、平方根変換を適用し、かつ部位ごとに負の値をゼロに置換にした場合、年換算新規 HO 容積が 600 $mm^{3/2}$ を超えた被験者は 6 例であった。

表 2.7.3-28 は「平方根変換を適用せず 10 万 mm^3 超を 10 万 mm^3 に置換し、平方根変換を適用し 600 $mm^{3/2}$ 超を 600 $mm^{3/2}$ に置換した場合の年換算新規 HO 容積」を、表 2.7.3-29 は「平方根変換を適用せず 10 万 mm^3 超を 10 万 mm^3 に置換し、平方根変換を適用し 600 $mm^{3/2}$ 超を 600 $mm^{3/2}$ に置換した場合の年換算新規 HO 容積の wLME 解析」を示す。

表 2.7.3-28　　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、及び平方根変換を適用し 600 $mm^{3/2}$ 超を 600 $mm^{3/2}$ に置換した場合の年換算新規 HO 容積

		Study PVO-1A-301 (including 500102)		Study PVO-1A-301 (excluding 500102)		NHS
			% reduction relative to NHS		% reduction relative to NHS	
		>100,000 mm^3 replaced with 100,000 mm^3				
Negatives included, no square-root)	Mean (SEM)	8016.7 (2195.3)	58.2%	7058.6 (1995.9)	63.2%	19194.4 (3014.6)
Negatives zeroed at Body Region, no square-root	Mean (SEM)	13360.4 (2302.7)	35.4%	12457.9 (2140.7)	39.7%	20671.0 (3012.8)
		>600 $mm^{3/2}$ replaced with 600 $mm^{3/2}$				
Negatives zeroed at Body Region, square-root	Mean (SEM)	125.9 (16.4)	11.4%	121.0 (15.8)	14.8%	142.1 (16.9)
Negatives zeroed at Body Region, square-root, bias-corrected	Mean (SEM)	108.0 (14.4)	24.0%	102.8 (13.6)	27.6%	142.1 (16.9)

Source：Module 1.13.2、令和■年■月■日 [redacted]相談　別添資料 1 Tables 19.1.11, 19.1.12

表 2.7.3-29　　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、及び平方根変換を適用し 600 $mm^{3/2}$ 超を 600 $mm^{3/2}$ に置換した場合の年換算新規 HO 容積の wLME 解析

		Study PVO-1A-301 (including 500102)	NHS	Study PVO-1A-301 (excluding 500102)	NHS
		>100,000 mm^3 replaced with 100,000 mm^3			
Negatives included, no square-root)	LSMean estimate	8685.6	17742.4	8158.0	17665.3
	LSMean SEM	2811.1	2413.4	2771.8	2383.6
	% reduction	51.0%		53.8%	
	wLME p-value	0.0103		0.0063	
Negatives zeroed at Body Region, no square-root	LSMean estimate	14304.2	19046.0	13806.5	18986.7
	LSMean SEM	2819.3	2400.9	2785.4	2374.9
	% reduction	24.9%		27.3%	
	wLME p-value	0.1695		0.1280	
		>600 $mm^{3/2}$ replaced with 600 $mm^{3/2}$			
Negatives zeroed at Body Region, square - root	LSMean estimate	130.0	128.0	127.4	128.0
	LSMean SEM	17.4	14.1	17.3	14.1
	% reduction	-1.6%		0.4%	
	wLME p-value	0.9264		0.9803	
Negatives zeroed at Body Region, square-root, bias-corrected	LSMean estimate	111.8	128.6	109.2	128.5
	LSMean SEM	16.5	13.5	16.3	13.4
	% reduction	13.0%		15.1%	
	wLME p-value	0.4131		0.3371	

Source：Module 1.13.2、令和■年■月■日 [redacted]相談　別添資料 1 Tables 19.1.11, 19.1.12

表 2.7.3-28 及び表 2.7.3-29 は、パロバロテンに不利な条件下においても、パロバロテンの有効性が示唆されることを示している。平方根変換を適用せず負の新規 HO 容積をゼロに置換し、10 万 mm^3 を超える容積を 10 万 mm^3 に置換した場合、測定値では年換算新規 HO 容積の 35%の減少、wLME を用いた推定では 25%の減少（p = 0.17）を示した。平方根変換を適用し［ベイズ解析に適用したのと同じバイアス補正がデータセットに適用される（Module 5.3.5.1 PVO-1A-301 final CSR Table 35 参照）］、平方根変換された HO 容積が 600 $mm^{3/2}$ を超えるものを 600 $mm^{3/2}$ に置換した場合、測定値では 24%の減少、wLME を用いた推定では 13%の減少（p 値 = 0.41）を示した。被験者 PVO-1A-301-500102 を含む場合と含まない場合で結果は類似していた（Module 1.13.2、令和■年■月■日[redacted]相談 相談資料 1.3 項）。

2.4.12.5　CAJIS、FOP-PFQ 及び PROMIS

CAJIS、FOP-PFQ 及び PROMIS は、未投与群における身体機能の障害を実証するのに 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繋がるのかどうかを 2 年間で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。

2.4.13　サブグループの有効性解析

PVO-1A-301 試験の全体集団についての年齢、性別及び人種別のサブグループ解析を 3.3 項に示す。

2.5　PVO-1A-201 試験の叙述

本試験は、無作為化、被験者・治験責任医師盲検、プラセボ対照試験であり、FOP 群を対象とした、初めての対照比較試験であった。そのため、試験の想定（未投与のフレアアップで新規 HO を形成した割合、Week 6 に新規 HO を評価するのに X 線画像で十分なのか、など）の多くは、入手可能な医学文献及びキーオピニオンリーダーの意見に基づいた。活動性フレアアップが認められた FOP 患者合計 40 例を、フレアアップ発現から 7 日以内に本試験に無作為に割り付けた。被験者の基準値の特性は、世界中の FOP 患者を代表するものであることを示唆しており、全ての被験者が過去の報告と一致する強いフレアアップ症状を報告した（Kaplan 2016）。全ての被験者が無作為割り付けされた治験薬の投与を受け、12 週間の試験を完了し、非盲検継続試験に登録された。

2.5.1　PVO-1A-201 試験の試験デザイン

本試験は、第 2 相、多施設共同、無作為化、二重盲検（治験責任医師及び被験者）、治験依頼者非盲検、プラセボ対照試験であった。本試験は、明らかなフレアアップから 7 日以内に行われるスクリーニング期間、6 週間の二重盲検投与期間、及び 6 週間の追跡調査期間の 3 つの期間で構成された。

最初のコホート（コホート 1）は 8 例の被験者を 3：1 の割合でパロバロテンの 10/5 mg フレアアップ時投与（10 mg を 2 週間、その後 5 mg を 4 週間）群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付け、1 日 1 回 6 週間投与した。治験薬の初回投与は被験者から報告されたフレアアップ発現から 7 日以内に行われた。コホート 1 で無作為化された 8 番目の被験者が Week 6 を完了した時点で、盲検解除された安全性及び有効性データを DMC が評価した。その結果、DMC チャーター（Module 5.3.5.3 FOP DMC Charters）に規定されたガイドラインに基づき、コホート 2 で評価すべき適切な用法・用量が勧告された。DMC による評価中、適格な被験者が参加できるように、コホート 1 の最後の被験者の無作為化からコホート 2 の開始までの間も被験者の登録を継続し、適格なフレアアップが認められた 8 例を、3：1 の割合でパロバロテンの 10/5 mg フレアアップ時投与群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けた。DMC はコホート 1 で安全性の懸念を認めなかったことから、本試験を計画通りに進行させ、コホート 2 で評価するパロバロテ

ンの用法・用量を選択するよう勧告した。その結果、コホート 2 で評価するパロバロテンの用法・用量として、10/5 mg フレアアップ時投与及び 5/2.5 mg フレアアップ時投与（5 mg を 2 週間、その後 2.5 mg を 4 週間）が選択された。

コホート 2 では、上記以外に全ての選択／除外基準に適合した 6 歳以上の FOP 患者 24 例を、10/5 mg フレアアップ時投与群、5/2.5 mg フレアアップ時投与群又はプラセボ群に 3：3：2 の割合で無作為割付けした。被験者を体重に基づき 3 つのカテゴリー（20 kg 以上 40 kg 未満、40 kg 以上 60 kg 未満、60 kg 以上）のいずれかに分類し、割り付けられた投与群に応じて上記の曝露量に相当するパロバロテン用量又はプラセボを 6 週間投与した。

主要目的は、FOP 患者を対象に、様々な用量のパロバロテンを投与した時の単純 X 線画像で評価したフレアアップ部位の HO 形成抑制に対する効果を評価することであった。副次／探索的目的は、パロバロテンを投与した時の関節可動域（ゴニオメーターによる評価、並びに被験者及び治験責任医師による可動性の全般的評価）、年齢に応じた FOP-PFQ による身体機能、年齢に応じた PROMIS Global Health Scale を用いた身体的及び精神的健康、NRS 又は 8 歳未満の被験者については FPS-R を用いたフレアアップに伴う疼痛及び腫脹、FOP 患者による補助器具の使用及び日常生活への適応、低線量 CT スキャンにより評価したフレアアップ部位の骨形成、MRI で評価したフレアアップ部位の軟部組織腫脹及び軟骨形成、又は MRI を受けることができない被験者での超音波で評価した軟部組織腫脹に対する効果、並びに軟骨・骨・血管新生及び炎症のバイオマーカーの評価であった。

2.5.2　PVO-1A-201 試験の適格基準

古典的 FOP と臨床的に診断された 6 歳以上の男女を適格とした。被験者は、Day 1 前 7 日以内に四肢領域（上肢又は下肢）、腹部、又は胸部に明らかなフレアアップの症状が発現していることとした。

2.5.3　PVO-1A-201 試験の統計手法

データは、全コホートを併合し、無作為化後の投与群別に要約した。推測的評価は探索的とみなした。

連続データは、記述的に（被験者数、平均値、SD、中央値、最小値及び最大値）要約した。カテゴリカルデータは、被験者数及び割合を用いて要約した。

治療の奏効に関する有効性の主要評価項目の解析は、傾向検定（割合の傾向に関する Cochran-Armitage 検定、片側 $\alpha = 0.05$）を用いた。特定の有効性評価項目について、治療効果の他の推測的評価を実施した。連続データのパラメータについては、混合モデルを用いて、経時的な評価を行った。個々の時点における対効果と同様に、総合的な治療効果を（投与期間を通じて）推定した。

主要評価項目である奏効例の割合について、全被験者のデータを用いて、用量の増加に伴って奏効例の割合が増加するか否かを Cochran-Armitage 検定により投与群間で比較した。奏効例は、

単純 X 線画像でベースライン時と比較して、フレアアップ部位に新規 HO が認められないか、ほとんど認められない場合と定義した。しかし、単純 X 線画像は新規 HO 形成を測定する CT ほど感度が高くなかった。そのため、低線量 CT スキャンにより評価した、ベースラインと比較してフレアアップ部位に新規 HO が認められないと定義される治療奏効例の割合を評価することとした。CT が入手できない場合は、X 線写真を使用した。CT で奏効を認めた被験者に有効性の主要評価と同様の集計・解析を行った。

2.5.4　PVO-1A-201 試験の試験対象集団

合計 40 例の被験者を無作為化し、10 例をプラセボ群、9 例を 5/2.5 mg フレアアップ時投与群、21 例を 10/5 mg フレアアップ時投与群に割り付けた（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 14.1.1）。全ての被験者が試験を完了し、非盲検継続試験（PVO-1A-202）に登録された。被験者の服薬遵守率は 98%であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 14.1.15）。

人口統計学的特性及び基準値の特性に群間で偏りはなかった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 14.1.3.1）。

ベースライン時のフレアアップ（本試験の適格基準を満たし、投与対象となるフレアアップ）の全般的な特徴を表 2.7.3-30 に要約する。

表 2.7.3-30　PVO-1A-201 試験におけるベースライン時のフレアアップ特性（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=10)	PVO 5/2.5 mg (N=9)	PVO 10/5 mg (N=21)
Primary location, n (%)			
Hip	5 (50.0)	2 (22.2)	9 (42.9)
Knee	2 (20.0)	3 (33.3)	4 (19.0)
Elbow	1 (10.0)	0	3 (14.3)
Shoulder	0	3 (33.3)	1 (4.8)
Abdomen	1 (10.0)	0	1 (4.8)
Distal lower extremities	0	0	2 (9.5)
Distal upper extremities	1 (10.0)	0	1 (4.8)
Chest	0	1 (11.1)	0
Subject-reported symptoms, n (%)			
Pain	8 (80.0)	9 (100.0)	21 (100.0)
Stiffness	6 (60.0)	6 (66.7)	18 (85.7)
Soft tissue swelling	8 (80.0)	6 (66.7)	14 (66.7)
Decreased ROM	6 (60.0)	6 (66.7)	13 (61.9)
Warmth	3 (30.0)	5 (55.6)	13 (61.9)
Redness	3 (30.0)	4 (44.4)	5 (23.8)
Lethargy	2 (20.0)	5 (55.6)	2 (9.5)
Change mood/behavior	2 (20.0)	1 (11.1)	3 (14.3)
Other	2 (20.0)	2 (22.2)	2 (9.5)

	Placebo (N=10)	PVO 5/2.5 mg (N=9)	PVO 10/5 mg (N=21)
Loss of appetite	1 (10.0)	1 (11.1)	2 (9.5)
Fever	0	1 (11.1)	2 (9.5)
Baseline flare-up pain[1,2]			
Mean ±SD	4.6 ±3.2	3.1 ±2.9	4.8 ±2.3
Median	4.5	3.0	5.0
Min, Max	0, 10	0, 9	1, 10
Baseline flare-up swelling[1]			
Mean ±SD	3.7 ±3.4	3.6 ±2.6	3.0 ±3.2
Median	2.5	3.5	2.0
Min, Max	0, 10	0, 7	0, 10
Number of flare-up subject-reported symptoms			
Mean ±SD	4.1 ±1.5	5.1 ±2.0	4.5 ±1.7
Median	4.0	5.0	4.0
Min, Max	2, 7	2, 8	2, 8
Subject-reported probable cause of flare-up/symptoms, n (%)			
Unknown	6 (60.0)	5 (55.6)	14 (66.7)
Other	3 (30.0)	2 (22.2)	3 (14.3)
Blunt muscle trauma	2 (20.0)	1 (11.1)	3 (14.3)
Muscle fatigue	0	1 (11.1)	2(9.5)
Influenza-like viral illness	0	0	1(4.8)
Days after flare-up to first dose			
Mean ±SD	6.0±1.1	5.6 ±1.0	5.8 ±1.3
Median	6.0	5.0	6.0
Min, Max	4, 7	4, 7	3, 8
Presence of HO by CT scan of the flare-up site, n (%)			
Present	4 (44.4)	6 (66.7)	13 (65.0)
Not present	5 (55.6)	3 (33.3)	7 (35.0)
Not evaluable	1	0	0
Not done	0	0	1

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 14.1.3.1, 14.1.6, 14.1.7, 14.1.14, 14.2.2.11.1.

[1] Pain and swelling were based on numeric rating scales of 0 to 10 where 0=no pain/swelling and 10=worst pain/swelling ever experienced. Values for baseline pain and swelling are from the Full Analysis Set population (equivalent to the Safety Population).

[2] Pain was rated using the Faces Pain Scale-Revised based on a scale of 0 to 10, where 0=no pain and 10=very much pain (in two-point increments), for children under 8 years of age.

CT=computed tomography, HO=heterotopic ossification, max=maximum; min=minimum, NC=not calculated, PVO=palovarotene, ROM=range of motion, SD=standard deviation.

ベースライン時にフレアアップが最も多く認められた部位は、全ての投与群で股関節又は膝関節であった。股関節部のフレアアップが認められた被験者の割合は、5/2.5 mg フレアアップ時投与群で 10/5 mg フレアアップ時投与群及びプラセボ群より低かった。ベースライン時の膝のフレアアップの発現割合は、投与群間で同程度であった。被験者の大部分は、ベースライン時のフレアアップ中に疼痛、こわばり感、関節可動域の低下を経験し、被験者は平均 4.6 件のフレアアッ

プ症状を報告した。軟部組織腫脹は、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被験者の 67%、プラセボ群の被験者の 80%にベースライン時に認められた。

2.5.5　PVO-1A-201 試験の有効性の結果

2.5.5.1　有効性の主要評価項目

主要評価項目は、Week 6 時の奏効例（単純 X 線画像の評価で、フレアアップ部位に新規 HO が認められないか、ほとんど認められない場合と定義）の割合とした。この定義では、奏効例の割合はプラセボ群で 89%、5/2.5 mg フレアアップ時投与群で 89%、10/5 mg フレアアップ時投与群で 100%であった。

これらの結果を CT スキャンの結果と比較したところ、新規 HO 形成を測定する感度は、単純 X 線画像では CT スキャンほど高くなかった。そのため、Week 12 の CT 検査（CT 検査を実施していない被験者では単純 X 線検査）による追加解析を実施した。撮影した画像は一次読影とグローバル読影の両方で評価されたが（2.1.2.1 項を参照）、グローバル読影の結果は、より包括的な方法であるため、フレアアップの全体的な経過をより正確に評価することができると考えられた。

Week 12 時点での CT スキャン及び／又は単純 X 線検査で新規 HO（新規 HO の量を問わない）が認められた被験者の割合を表 2.7.3-31 に示す。

表 2.7.3-31　PVO-1A-201 の CT スキャン又は単純 X 線画像に基づく Week 12 時点の新規 HO（Per Protocol 集団）

	Placebo N=10 n (%)	PVO 5/2.5 mg N=9 n (%)	PVO 10/5 mg N=20 n (%)	Trend p-value[1]
Primary Read	4 (40.0)	2 (22.2)	4 (20.0)	0.1868
p-value vs placebo[2]		0.3700	0.2302	
Global Read	4 (40.0)	4 (44.4)	3 (15.0)	0.0837
p-value vs placebo[2]		0.7451	0.1432	

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 14.2.2.22a, 14.2.2.34.
[1] Primary analysis: p-value is from the Cochran-Armitage test of trend (one-sided).
[2] Supportive analysis: pairwise p-values versus placebo are from Fisher's exact test (one-sided).
CT=computed tomography; HO heterotopic ossification; PVO=palovarotene.

Week 12 でグローバル読影プロセスを通じて特定されたフレアアップ部位に新規 HO が認められた被験者の割合は、10/5 mg フレアアップ時投与群（15%）の方がプラセボ群（40%）より低かった。この結果は、新規 HO 形成の割合が 63%低下したことを示している。5/2.5 mg フレアアップ時投与群の新規 HO 形成の割合（44%）は、プラセボ群と同程度であった。

2.5.5.2　有効性の副次評価項目

2.5.5.2.1　新規 HO 容積

データは少ないものの、新規 HO を伴うフレアアップが認められた被験者における新規 HO 容積は、プラセボ群と比較してパロバロテン群で数値的に低かった。10/5 mg フレアアップ時投与群（16,396 mm^3）では、プラセボ群（53,939 mm^3）と比較して HO 容積が 70%減少したことが示された（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 14.2.2.4.4a）。

新規 HO が認められなかった被験者を含め、全身のフレアアップ部位を統合した新規 HO 容積はパロバロテン群でプラセボ群よりも数値的に低かった。10/5 mg フレアアップ時投与群（3,858 mm^3）では、プラセボ群（16,182 mm^3）と比較して HO 容積が 76%減少したことが示された（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 14.2.2.4.4）。

2.5.5.2.2　軟部組織腫脹／浮腫

全体として、ベースライン時に浮腫が認められた被験者では、浮腫が認められなかった被験者と比較して新規 HO 形成の割合が高かった。全ての被験者から全ての来院時の画像データを得られたわけではないが、ベースライン時に浮腫が認められた被験者のうち新規 HO を形成した被験者の割合は、10/5 mg フレアアップ時投与群（25%）で、プラセボ群（50%）及び 5/2.5 mg フレアアップ時投与群（67%）に比べて低かった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 14.2.2.30）。

2.5.5.2.3　フレアアップ状態

平均すると、フレアアップ症状が認められた日数は 10/5 mg フレアアップ時投与群（22 日）でプラセボ群（34 日）及び 5/2.5 mg フレアアップ時投与群（44 日）より少なかった。フレアアップ症状が回復するまでの日数はプラセボ群（64 日）と比較して、5/2.5 mg フレアアップ時投与群（46 日）及び 10/5 mg フレアアップ時投与群（36 日）では、短縮する傾向がみられた。結果は Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 14.2.2.15a, 14.2.2.16.1a, 14.2.2.16.2a に示す。

2.5.5.2.4　疼痛及び腫脹の NRS

10/5 mg フレアアップ時投与群では疼痛の減少が大きい傾向がみられたが、全群で 12 週間にわたって疼痛及び腫脹の減少が認められた（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 14.2.2.11.1a, Figure 14.2.2.11.3,14.2.2.11.3a）。

2.5.5.2.5　　自動関節可動域の評価

Week 6 又は Week 12 のいずれの時点でも、フレアアップ部位（「主要関節」とする）での関節可動域（正常可動域に対する割合で示す。）のベースラインからの変化について、パロバロテン群とプラセボ群の間で統計学的有意差は認められなかった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 14.2.2.10.1）。

2.5.5.2.6　　FOP-PFQ 及び PROMIS

FOP-PFQ について、いずれの時点でもプラセボ群とパロバロテン群との間で有意差は認められなかった。PROMIS Global Health Scale 又は PROMIS Pediatric Global Health Scale のいずれについても、プラセボ群とパロバロテン群との間で有意差は認められなかった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Table 14.2.2.17.2, 14.2.2.19.2, 14.2.2.20.1）。

2.6　PVO-1A-202 試験の叙述

PVO-1A-202 試験は、成人及び小児 FOP 患者を対象に異なるパロバロテン用量を検討するとともに、過去に二重盲検プラセボ対照試験（PVO-1A-201 試験）に長期間参加した被験者を追跡調査する、第 2 相非盲検継続試験である。本試験は新たに得られた非臨床及び臨床データに基づき変更されたため、パート A（完了）、パート B（完了）及びパート C（完了）の 3 つのパートごとに実施された。本項にはフレアアップ及び WBCT の結果が記載されており、対照群がないため、解析は記述統計に限定された。規制当局へフレアアップ時投与を申請するため、本試験全体にわたるデータからフレアアップ転帰の解析を実施した。すなわち、パート B 及び C を併合し、フレアアップ時に増量する連日投与が全身 HO に及ぼす影響を解析し、その結果を最終 CSR に記載し、これをパロバロテンの連続投与／フレアアップ時投与を裏付ける補足データとして使用した。

2.6.1　　PVO-1A-202 試験の試験デザイン

この PVO-1A-201 試験（FOP 患者を対象とした二重盲検プラセボ対照試験）の第 2 相多施設共同非盲検継続試験では、成人及び小児 FOP 患者において異なるパロバロテンの用量を探索した。本試験はパート A（2017 年 7 月完了）、パート B（2018 年 10 月完了）、及びパート C 及び D（2022 年 9 月完了）の 4 つのパートで構成された。

2.6.1.1　　パート A

パート A では、PVO-1A-201 試験を問題なく完了した小児及び成人被験者を組み入れ、追跡調査した。パート A の追跡調査コンポーネントでは、PVO-1A-201 試験で投与することとなった元のフレアアップを評価した。パート A のフレアアップコンポーネントでは、最大 2 つの新規の

明らかなフレアアップを評価した。新たな明らかなフレアアップが当初のフレアアップ（又は事前の新たなフレアアップ）と同じ部位であった場合、少なくともある程度の可動性が認められたうえで、当初のフレアアップは消失していることとした。パロバロテンの投与に適格なフレアアップは、疼痛、軟部組織腫脹、関節可動域減少、こわばり感、発赤、熱感の 6 つの症状のうち 2 つ以上が認められることと定義した。フレアアップ症状発現から 7 日以内にパロバロテンの投与を開始した。被験者は、2 件目のフレアアップに対するパロバロテン投与を受ける前に、フレアアップコンポーネント（投与期間及び追跡調査期間を合わせて合計 12 週間のフレアアップ評価期間中）を完了していることとし、この期間に発現した新たなフレアアップ（併発性フレアアップ）にはフレアアップ時投与の対象としないこととした。被験者には、パロバロテン 10 mg を 1 日 1 回 2 週間（14 日間）投与した後、5 mg 1 日 1 回を 4 週間（28 日間）（骨格が未熟な被験者については体重で調整した相当量）投与した。

フレアアップ期（12 週間のフレアアップ評価期間）は、以下の 3 つの期間で構成されている：新たな明らかなフレアアップから 7 日以内のスクリーニング期間、6 週間の投与期間及び 6 週間の追跡調査期間

2.6.1.2　　パート B

パート B では、PVO-1A-201 試験を問題なく完了した被験者（PVO-1A-202 試験のパート A 又は PVO-1A-203 試験に参加した被験者を含む）及び新たな成人コホートの被験者最大 20 例を 24 ヵ月間追跡した。成人コホートには、年齢を問わず、骨格成熟度が 90%以上の全ての被験者を組み入れた。小児コホートには手首の X 線画像評価で骨格成熟度が 90%未満の全ての被験者を組み入れた。パート B に参加している途中で骨格成熟度が 90%以上に達した小児コホートの被験者は、治験責任医師の判断で成人コホートへの登録が考慮された。パート B では、新たに追加した成人コホートの被験者には、フレアアップとフレアアップの間にパロバロテン 5 mg/日を最長 24 ヵ月間投与した。パート B では、フレアアップ時の用量を 20 mg に増量して 4 週間投与した後、10 mg を 8 週間投与した（小児コホートでは体重で調整した相当量）。治験責任医師の評価による臨床徴候及び症状に基づき、4 週間単位で投与を延長することができた。

被験者がフレアアップの発現を報告し、治験責任医師がフレアアップを確認した後、可能な限り速やかにフレアアップに対する投与を開始した。フレアアップが前回のフレアアップと同じ部位であった場合、少なくともある程度の可動性が認められたうえで元のフレアアップは消失していることとした。

投与に適格なフレアアップは、疼痛、軟部組織腫脹、関節可動域減少、こわばり感、発赤、熱感の 6 つの症状のうち 2 つ以上が認められることと定義した。

フレアアップが回復した後、成人コホートの被験者はパロバロテンの 5 mg 1 日 1 回の連続投与を再開した。新たなフレアアップに対するフレアアップ時投与の開始は、以前のフレアアップ時の投与が完了し、以前のフレアアップが回復した後であればいつでも可能とした。12 週間のフレアアップ評価期間（投与延長期間を含む）中に発現した新たなフレアアップ（併発性フレアアップ）は、いずれも新たなフレアアップ時投与の対象とせず、有害事象として記録した。

小児コホートの被験者は、適格なフレアアップが認められた場合のみ投与を行い、成人コホートと同様の用法で体重で調整した 20/10 mg 相当量のパロバロテンを投与した。小児コホートでは、パロバロテンの 5 mg 連続投与は行わなかった。

2.6.1.3 パート C

パート C では、パート B に参加した被験者を対象に最長 36 ヵ月間の追跡調査を実施した。新たな被験者はパート C に登録しなかった。

パート C では、1 つ以上のフレアアップ症状が存在するフレアアップを投与対象とし、フレアアップ症状発現から投与開始までの期間に規定を設けなかった。フレアアップサイクルは、同一投与期間中の最初のフレアアップ又は重大な外傷性事象及びその後の併発性フレアアップ又は重大な外傷性事象と定義した。フレアアップ時投与中のいずれかの時点で被験者に新たな併発性フレアアップ（新たなフレアアップ又は当初のフレアアップの著明な悪化）が生じた場合、又はフレアアップに至る可能性の高い、重大な高リスクの重大な外傷性事象を治験責任医師が確認した場合は、治験責任医師による新たな併発性フレアアップに対する 12 週間の投与を 1 週目から再開した。適格と判断された全ての被験者に、パロバロテン 5 mg を 1 日 1 回（骨格が未熟な被験者については体重で調整した相当量）連続投与した。

- 連続投与を継続するパート B の被験者がパート C に移行：
  パート B で連続投与を開始した被験者は、同じ来院スケジュールを継続してパート C に移行し、さらに最長 36 ヵ月間連続投与を受けた。
- パート C で連続投与を開始したパート B の被験者：
  パート C で連続投与を開始した被験者（小児コホート）は、最長 36 ヵ月間連続投与を受けた。
- フレアアップ時投与：
  1 つ以上のフレアアップ症状が存在するフレアアップを投与対象とし、フレアアップ症状発現から投与開始までの期間に規定を設けなかった。被験者がフレアアップ症状の発現日を報告し、その症状が過去のフレアアップと一致し、治験責任医師がその症状がフレアアップと関連すると確認した場合、被験者は直ちに非盲検でパロバロテンの 20/10 mg フレアアップ時投与を開始した。治験責任医師が評価した臨床徴候及び症状に基づき、投与は 4 週間単位で延長した。

1 サイクル中の全てのフレアアップ又は重大な外傷性事象が回復し、フレアアップ時投与が完了した後、被験者はパロバロテン 5 mg 1 日 1 回の連続投与を再開した。

2.6.1.4 パート D

パート A/B/C の完了前に何らかの理由で治験薬の服用を中止した骨格が未熟な被験者に対してパート D を追加した。パート D には、最終投与後最長 2 年間の追跡調査期間を設け、年 1 回来

院することとした。パート D では投与を行わなかった。パート D では新たな被験者を登録しないこととした。パート C とパート D の合計期間は最大 48 ヵ月であった。

2.6.2　PVO-1A-202 試験の適格基準

PVO-1A-201 試験を完了した最大 40 例の被験者（古典的 FOP と臨床的に診断された 6 歳以上の男性又は女性）及び最大 20 例の新規成人被験者［PVO-1A-201 試験に組み入れられていない（FOP と一致する R206H 遺伝子変異が確認されている）被験者］を対象とした。

パート A 及び B：四肢（上肢又は下肢）、腹部、胸部、頚部、又は股関節における新規の明らかなフレアアップ症状の発現があり、フレアアップは、疼痛、軟部組織腫脹、関節可動域減少、こわばり感、発赤、及び熱感という 6 つの症状のうち 2 つ以上が認められることと定義した。

パート C：いずれかの部位で新規の明らかなフレアアップ症状の発現があり、フレアアップは、疼痛、軟部組織腫脹、関節可動域減少、こわばり、発赤、及び熱感という 6 つの症状のうち 1 つ以上が認められることと定義した。全てのフレアアップに対して確実に投与するため、フレアアップ時投与の開始に必要な症状は 1 つ（パート B では 2 つ）以上とした。

パート D：理由を問わず治験薬の投与を早期に中止した骨格が未熟な被験者に対し、投与中止後の安全性追跡調査のためパート D への参加を依頼した。パート D に新たな被験者は登録されなかった。

2.6.3　PVO-1A-202 試験の統計手法

2.6.3.1　パート A

有効性の主要解析は、CT スキャン（又は CT スキャンを受けることができない被験者については単純 X 線検査）による評価で、Week 12（ベースラインとの比較）での新規 HO を伴わないフレアアップの発現割合とした。ベースライン時の HO 保有状況及びベースライン後来院時の新規 HO 形成の割合を、HO 形成の件数とともに要約した。MRI 又は超音波検査で評価したベースライン時の浮腫の重症度［浮腫なし、浮腫あり、軽度浮腫、中等度浮腫、重度浮腫、及び中等度又は重度浮腫（高強度フレアアップ）］によって定義したサブグループについても同様の解析を実施した。

2.6.3.2　パート B

有効性の主要解析は、CT スキャン（又は CT スキャンを受けることができない被験者については単純 X 線検査による）による評価で、Week 12 での新規 HO（ベースラインとの比較）を伴わないフレアアップの発現割合とした。継続投与例についても同様の解析を行った。継続投与例では最終評価時のデータを用いた。

フレアアップ集団を対象に、有効性の主要評価項目をパロバロテンの 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、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）ごとに示した。パロバロテン 5 mg 連続投与の有無にかかわらず、パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与を受けた全ての被験者のデータを得るため、20/10 mg フレアアップ時投与併合群のデータも含めた。

ベースライン時の HO 形成の割合、並びに Week 12 時点の新規 HO 形成及び最終評価時の新規 HO 形成の割合について、HO 形成の件数とともに要約した。形成割合の漸近 95% CI を示した。

副次解析には、各規定来院時の CT スキャンで測定した HO の容積も含めた。ベースライン時の HO の容積及びベースライン後来院時の新規 HO 容積を記述統計量を用いて要約した。連続投与を評価した副次解析は、WBCT 集団に対して実施し、来院別の新規 HO の有無及び容積を含めた。

2.6.3.3　　パート C 及び D

有効性の主要評価項目は、頭部を除く低線量 WBCT スキャンで評価した年換算新規 HO 容積であった。全身の新規 HO 容積は、連続投与開始前に測定した場合のベースライン（パート B 又はパート C）と比較して算出した。WBCT 評価による総 HO 容積は、各部位での WBCT 評価の HO 容積の合計として算出した。HO がない場合は 0 として解析した。

パート D の副次目的は、DMC の勧告に基づき、安全性対策として、骨格が未熟な被験者について治験薬の最終投与後最長 2 年間の安全性を評価することであった。

SAP ではパート D の対象集団として、理由を問わず試験完了前に治験薬の服用を中止し、最終投与後に 1 回以上の追跡調査来院を実施した、骨格が未熟な全ての被験者と定義したが、パート D で収集したデータが非常に限られていたため、パート C の投与終了後の期間のデータに併合した。

2.6.4　PVO-1A-202 試験の試験対象集団

2.6.4.1　　パート A

パート A の被験者の内訳を表 2.7.3-32 に要約する。

表 2.7.3-32　　PVO-1A-202 試験パート A の被験者の内訳（組み入れられた集団）

	Untreated n (%)		PVO 10/5 mg n (%)		Total n (%)	
Enrolled population[1]	20	(100.0)	20	(100.0)	40	(100.0)
Did not complete Part A	17	(85.0)	10	(50.0)	27	(67.5)
Enrolled in Part B[2]	14	(70.0)	10	(50.0)	24	(60.0)
Did not enroll in Part B	3	(15.0)	0		3	(7.5)

	Untreated n (%)		PVO 10/5 mg n (%)		Total n (%)	
Physician decision	1	(5.0)	0		1	(2.5)
Non-compliance	1	(5.0)	0		1	(2.5)
Other[3]	1	(5.0)	0		1	(2.5)
Completed Part A	3	(15.0)	10	(50.0)	13	(32.5)
Enrolled in Part B	3	(15.0)	9	(45.0)	12	(30.0)
Did not enroll in Part B[4]	0		1	(5.0)	1	(2.5)
Duration of participation in Part A (months)						
Mean (SD)	10.4 (6.6)		12.2 (5.0)		11.3 (5.9)	
Median	10.7		12.6		11.3	
Min, Max	1, 27		5, 21		1, 27	
Duration of participation in Part A, n (%)						
≤6 months	5	(25.0)	4	(20.0)	9	(22.5)
>6 to 12 months	9	(45.0)	5	(25.0)	14	(35.0)
>12 to 18 months	3	(15.0)	8	(40.0)	11	(27.5)
>18 to 24 months	2	(10.0)	3	(15.0)	5	(12.5)
>24 to 30 months	1	(5.0)	0		1	(2.5)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14.1.1, 14.1.21.
[1] The Enrolled Population includes all subjects enrolled in Part A.
[2] One subject did not complete Part A and enrolled into Part B (although clinical site erroneously noted the subject did not enroll into Part B).
[3] One subject did not complete Part A and did not wish to participate in Part B, therefore, withdrew consent.
[4] One subject completed Part A and did not wish to participate in Part B, therefore, withdrew consent.
max=maximum; min=minimum; PVO=palovarotene; SD=standard deviation.

PVO-1A-201 試験の 40 例全例がパート A に組み入れられた。内訳は、フレアアップがなくパロバロテンを投与されなかった 20 例（未投与群）及びフレアアップがあり 10/5 mg フレアアップ時投与された 20 例であった。被験者のパート A への参加期間は平均 11.3 ヵ月であった。合計 28 例がフレアアップ時投与を受け、治験薬の服薬遵守率は 100%であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14.1.22）。

パート A の被験者の人口統計学的特性及び基準値の特性を表 2.7.3-33 に要約する。

表 2.7.3-33　PVO-1A-202 試験パート A の人口統計学的特性及び基準値の特性（組み入れられた集団）

	Untreated (N=20)		PVO 10/5 mg (N=20)		Total (N=40)	
Age (years)						
Mean (SD)	19.1 (12.1)		24.1 (8.9)		21.6 (10.8)	
Median (min, max)	15.0 (7, 53)		24.0 (9, 44)		21.0 (7, 53)	
Age group, n (%)						
6 – <15 years	10	(50.0)	2	(10.0)	12	(30.0)
15+ years	10	(50.0)	18	(90.0)	28	(70.0)
Sex, n (%)						

	Untreated (N=20)		PVO 10/5 mg (N=20)		Total (N=40)	
Male	9	(45.0)	9	(45.0)	18	(45.0)
Female	11	(55.0)	11	(55.0)	22	(55.0)
Race[1], n (%)						
White	12	(75.0)	13	(86.7)	25	(80.6)
Black or African American	1	(6.3)	1	(6.7)	2	(6.5)
Asian	1	(6.3)	0		1	(3.2)
Multiple	2	(12.5)	1	(6.7)	3	(9.7)
Not available[1]	4		5		9	
Ethnicity[1], n (%)						
Hispanic or Latino	3	(18.8)	1	(6.7)	4	(12.9)
Not Hispanic or Latino	13	(81.3)	14	(93.3)	27	(87.1)
Not reported[1]	4		5		9	
Weight[2] (kg)						
n	19		20		39	
Mean (SD)	46.0 (20.1)		59.4 (17.9)		52.8 (20.0)	
Median (min, max)	45.2 (21, 79)		57.4 (27, 108)		52.1 (21, 108)	

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 FInal Table 14.1.3.
[1] Race and ethnicity were not collected in France and thus there are no data available for those subjects.
[2] Height and weight are the last values collected from Protocol PVO-1A-201.
max=maximum; min=minimum; PVO=palovarotene; SD=standard deviation.

パート A に参加した被験者のほとんどは白人（81%）であり、男性（45%）よりも女性（55%）が多かった。被験者全体の平均年齢は 22 歳、平均身長は 155 cm、平均体重は 53 kg であった。未投与の被験者（平均 19 歳）は、パロバロテンが投与された被験者（平均 24 歳）よりも若かった。

2.6.4.2　パート B

パート B の被験者の内訳を表 2.7.3-34 に要約する。

表 2.7.3-34　　PVO-1A-202 試験パート B の被験者の内訳（組み入れられた集団）

	PVO 20/10 mg[1] n (%)		Chronic/ PVO 20/10 mg[1,2] n (%)		Combined PVO 20/10 mg[1,2] n (%)		PVO 5 mg[2] n (%)		Untreated n (%)		Total n (%)
Enrolled population[3]	12	(100.0)	25	(100.0)	35	(100.0)	44	(100.0)	2	(100.0)	54 (100.0)
Prematurely withdrew from Part B	7	(58.3)	21	(84.0)	27	(77.1)	31	(70.5)	1	(50.0)	38 (70.4)
Sponsor request/ To enter Part C	6	(50.0)	19	(76.0)	24	(68.6)	27	(61.4)	0		32 (59.3)
Withdrawal by subject	0		0		0		1	(2.3)	0		1 (1.9)
Other[4]	1	(8.3)	2	(8.0)	3	(8.6)	3	(6.8)	1	(50.0)	5 (9.3)
Completed Part B	5	(41.7)	4	(16.0)	8	(22.9)	13	(29.5)	1	(50.0)	16 (29.6)
Enrolled in Part C	11	(91.7)	23	(92.0)	32	(91.4)	40	(90.9)	1	(50.0)	48 (88.9)
Duration of participation in Part B (months)											
Mean (SD)	18.7 (3.6)		19.6 (4.5)		19.3 (4.1)		19.22 (3.9)		12.7 (9.7)		18.9 (4.1)
Median	18.6		19.3		19.3		19.3		12.7		19.3
Min, Max	12.3, 25.8		7.9, 27.6		7.9, 27.6		7.9, 27.6		5.9, 19.5		5.9, 27.6
Duration of participation in Part B, n (%)											
≤6 months	0		0		0		0		1	(50.0)	1 (1.9)
>6 to 12 months	0		1	(4.0)	1	(2.9)	2	(4.5)	0		2 (3.7)
>12 to 18 months	5	(41.7)	7	(28.0)	11	(31.4)	11	(25.0)	0		14 (25.9)
>18 to 24 months	6	(50.0)	13	(52.0)	19	(54.3)	27	(61.4)	1	(50.0)	33 (61.1)
>24 to 30 months	1	(8.3)	4	(16.0)	4	(11.4)	4	(9.1)	0		4 (7.4)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14B.1.1, 14B.1.19.

[1] Subjects may be included in both the PVO 20/10 mg and chronic/ PVO 20/10 mg columns depending on when chronic dosing began. These subjects are also included in the combined PVO 20/10 mg column.

[2] Subjects in the Adult Cohort were treated with 5 mg palovarotene daily during chronic treatment. These subjects are included in the chronic/ PVO 20/10 mg, combined/ PVO 20/10 mg, and PVO 5 mg columns.

[3] The Enrolled Population includes all subjects enrolled in Part B. Six subjects were enrolled into PVO-1A-203 after completing Part A; however, note that when the protocol amendment implementing Part B was approved, five of the six subjects in PVO-1A-203 were enrolled in Part B and PVO-1A-203 was terminated.

[4] Five subjects prematurely withdrew from Part B due to an “other” reason. This included one subject that did not meet chronic treatment exclusion criterion (#8), one subject due to experimental dental surgery, two subjects with worsening of underlying FOP condition that made it hard for travel/site assessments, and study was also limiting potential clinical treatment due to palovarotene interactions with other drugs, and one subject that had cumulative side effects and repeated toe infections (Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Listing 16B.2.1.1).

max=maximum; min=minimum; PVO=palovarotene; SD=standard deviation.

パート B に組み入れた被験者計 54 例であった。内訳は、パート A からの 36 例、新規成人コホート被験者 18 例（NHS から 13 例、新規被験者 5 例）であった。合計 12 例がフレアアップ時投与（パロバロテン 20/10 mg）を受け、25 例が連続（パロバロテン 5 mg）及びフレアアップ時投与を受け、44 例が連続投与を受けた。2 例は投与を受けなかった。被験者のパート B への参加期間は平均 19 ヵ月であった。合計 35 例がフレアアップ時投与を受け、フレアアップ時投与中の服薬遵守率は 97%であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14B.1.20）。計 44 例がパロバロテンの 5 mg の 1 日 1 回連続投与を受け、遵守率は 94%であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14B.1.21）。

パート B の被験者の人口統計学的特性及び基準値の特性を表 2.7.3-35 に要約する。

表 2.7.3-35　PVO-1A-202 試験パート B の人口統計学的特性及び基準値の特性（組み入れられた集団）

	PVO 20/10 mg[1] (n=12) n (%)		Chronic/ PVO 20/10 mg[1,2] (n=25) n (%)		PVO 5 mg[2] (n=44) n (%)		Untreated (n=2) n (%)		Total (n=54) n (%)	
Age (years)										
Mean (SD)	13.6 (7.3)		24.7 (8.2)		22.0 (7.5)		3[redacted].0 (21.2)		21.0 (9.2)	
Median	10.5		25.0		20.0		3[redacted].0		19	
Min, Max	7, 34		12, 46		12, 46		2[redacted], 5[redacted]		7, 54	
Age group, n (%)										
6 - <15 years	9	(75.0)	2	(8.0)	5	(11.4)	0		12	(22.2)
15+ years	3	(25.0)	23	(92.0)	39	(88.6)	2	(100.0)	42	(77.8)
6 - <18 years	9	(75.0)	5	(20.0)	12	(27.3)	0		19	(35.2)
18+ years	3	(25.0)	20	(80.0)	32	(72.7)	2	(100.0)	35	(64.8)
Sex, n (%)										
Male	4	(33.3)	10	(40.0)	20	(45.5)	0		23	(42.6)
Female	8	(66.7)	15	(60.0)	24	(54.5)	2	(100.0)	31	(57.4)
Race[3], n (%)										
White	6	(50.0)	22	(88.0)	35	(79.5)	1	(50.0)	41	(75.9)
Asian	1	(8.3)	0		0		0		1	(1.9)
Multiple	1	(8.3)	0		1	(2.3)	1	(50.0)	3	(5.6)
Not available[1]	4	(33.3)	3	(12.0)	8	(18.2)	0		9	(16.7)
Ethnicity[3], n (%)										
Hispanic or Latino	2	(16.7)	0		3	(6.8)	0		5	(9.3)
Not Hispanic or Latino	6	(50.0)	22	(88.0)	33	(75.0)	2	(100.0)	40	(74.1)
Not reported[1]	4	(33.3)	3	(12.0)	8	(18.2)	0		9	(16.7)
Height[4] (cm)										
n	12		25		44		0		52	
Mean (SD)	141.0 (20.0)		165.1 (14.4)		165.0 (14.1)				160.3 (18.4)	
Median	133.1		166.3		165.9				165.3	
Min, Max	118, 180		121, 186		121, 189				118, 189	
Weight[4] (kg)										

	PVO 20/10 mg[1] (n=12) n (%)	Chronic/ PVO 20/10 mg[1,2] (n=25) n (%)	PVO 5 mg[2] (n=44) n (%)	Untreated (n=2) n (%)	Total (n=54) n (%)
n	12	25	44	1	53
Mean (SD)	36.7 (24.6)	62.9 (18.2)	60.2 (17.9)	47.2	55.3 (20.1)
Median	27.2	59.2	61.1	47.2	52.3
Min, Max	21, 108	40, 108	21, 108	47, 47	21, 108

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14B.1.3.
1 Subjects may be included in both the PVO 20/10 mg and chronic/ PVO 20/10 mg columns depending on when chronic dosing began.
2 Subjects in the Adult Cohort were treated with 5 mg palovarotene daily during chronic treatment. These subjects are included in the chronic/ PVO 20/10 mg and PVO 5 mg columns.
3 Race and ethnicity were not collected in France and thus there are no data available for those subjects.
4 If height and weight were not collected at Part B Screening, then the last values collected from Protocol PVO-1A-201 were used.
max=maximum; min=minimum; PVO=palovarotene; SD=standard deviation.

パート B に参加した被験者の大多数は白人（76%）であり、女性（57%）であった。被験者全体の平均年齢は 21 歳（範囲：7～54 歳）であった。20/10 mg フレアアップ時投与群の被験者（14 歳）は、他の投与集団（範囲：22～25 歳）よりも若かった。

2.6.4.3　パート C 及び D

パート C 及び D の被験者の内訳を表 2.7.3-36 に要約する。

表 2.7.3-36　PVO-1A-202 試験パート C 及び D の被験者の内訳（組み入れられた集団）

	Combined PVO 20/10 mg[1] n (%)	PVO 5 mg[1] n (%)	PVO Total n (%)	Never Received Any Treatment n (%)
Enrolled population[2]	41 (100.0)	44 (100.0)	46 (100.0)	2 (100.0)
Flare-up treated population[3]	41 (100.0)	39 (88.6)	41 (89.1)	0
Chronic treated population[4]	39 (95.1)	44 (100.0)	44 (95.7)	0
Subjects with treatment discontinued	25 (61.0)	26 (59.1)	28 (60.9)	1 (50.0)
Adverse event	2 (4.9)	2 (4.5)	2 (4.3)	0
Non-compliance	0	1 (2.3)	1 (2.2)	0
Physician decision	1 (2.4)	0	1 (2.2)	0
Withdrawal by subject	12 (29.3)	13 (29.5)	13 (28.3)	1 (50.0)
Other[5]	10 (24.4)	10 (22.7)	11 (23.9)	0
Subjects with study discontinuation	15 (36.6)	18 (40.9)	18 (39.1)	1 (50.0)
Adverse event	1 (2.4)	2 (4.5)	2 (4.3)	0
Non-compliance	0	1 (2.3)	1 (2.2)	0
Withdrawal by subject	8 (19.5)	8 (18.2)	8 (17.4)	0
Lost to follow-up	1 (2.4)	1 (2.3)	1 (2.2)	0
Other[5]	5 (12.2)	6 (13.6)	6 (13.0)	1 (50.0)
Subjects who completed Part C	26 (63.4)	26 (59.1)	28 (60.9)	1 (50.0)

	Combined PVO 20/10 mg[1] n (%)	PVO 5 mg[1] n (%)	PVO Total n (%)	Never Received Any Treatment n (%)
Duration of participation in Part C (months)[5]	n=41	n=44	n=46	n=2
Mean (SD)	39.48 (13.614)	37.62 (14.951)	38.09 (14.784)	37.77 (15.301)
Median (min, max)	46.95 (5.7,50.0)	46.70 (5.1, 50.0)	46.89 (5.1, 50.0)	37.77 (27.0, 48.6)
Duration of participation in Part C, n (%)				
≤6 months	1 (2.4)	2 (4.5)	2 (4.3)	0
>6 to 12 months	3 (7.3)	4 (9.1)	4 (8.7)	0
>12 to 18 months	1 (2.4)	1 (2.3)	1 (2.2)	0
>18 to 24 months	1 (2.4)	1 (2.3)	1 (2.2)	0
>24 to 36 months	6 (14.6)	7 (15.9)	7 (15.2)	1 (50.0)
>36 months	29 (70.7)	29 (65.9)	31 (67.4)	1 (50.0)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14C.1.1.

[1] Subjects included in the combined PVO 20/10 mg column may also be included in the PVO 5 mg column if they received chronic dosing. The combined PVO 20/10 mg group includes any subject that was treated with PVO 20/10 mg, regardless of whether the subject received chronic treatment. The PVO total group includes subjects who had at least one dose of PVO treatment.

[2] The Enrolled Population includes all subjects enrolled in Part C.

[3] The flare-up treated population includes all subjects who took at least one dose of flare-up based palovarotene in Part C.

[4] The chronic treated population includes all subjects in the Treated Population who took at least one dose of non-flare-up based treatment in Part C.

[5] Further information about the “other” reasons is provided in Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Listing 2.1.2 (study discontinuation) and Listing 2.1.3 (treatment discontinuation).

[6] Duration (months) of participation is calculated as (date of completion of Part C/discontinuation – date of informed consent for Part C)/30.5.

min=minimum; max=maximum; PVO=palovarotene; SD=standard deviation.

パート B から 48 例をパート C に組み入れた。

- 連続投与の有無にかかわらず、被験者 41 例がフレアアップ時投与（パロバロテン 20/10 mg）を受けた。
- フレアアップ時投与の有無にかかわらず、44 例が連続投与（パロバロテン 5 mg）を受けた。
- 39 例が連続投与及びフレアアップ時投与を受けた。
- 2 例はフレアアップ時投与のみを受けた。
- 5 例は連続投与のみを受けた。

全体として、投与を受けた被験者がパート C に参加した平均期間は 38.09 ヵ月間であり、未投与の被験者 2 例がパート C に参加した平均期間は 37.77 ヵ月間であった。服薬順守率が 80%以上の被験者数は、フレアアップ時投与では 40 例（97.6%）であり（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14.19.6.5.1）、連続投与では 42 例（95.5%）であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14.19.6.5.1）。

パート C の被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.3-37 に要約する。

表 2.7.3-37　PVO-1A-202 試験パート C の人口統計学的特性及び基準値の特性（治験薬投与集団）

	Combined PVO 20/10 mg[1] N=41 n (%)	PVO 5 mg[1] N=44 n (%)	PVO Total[1] N=46 n (%)
Age (years), n			
Mean (SD)	20.7 (7.8)	21.3 (7.7)	21.1 (7.7)
Median (min, max)	19.0 (9, 48)	20.0 (9, 48)	20.0 (9, 48)
Sex, n (%)			
Male	18 (43.9)	23 (52.5)	23 (50.0)
Female	23 (56.1)	20 (47.7)	23 (50.0)
Race, n (%)			
White	30 (73.2)	34 (77.3)	35 (76.1)
Asian	1 (2.4)	0	1 (2.2)
Multiple	1 (2.4)	1 (2.3)	1 (2.2)
Not available[2]	9 (22.0)	9 (20.5)	9 (19.6)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	3 (7.3)	4 (9.1)	5 (10.9)
Not Hispanic or Latino	29 (70.7)	31 (70.5)	32 (69.6)
Not reported[2]	9 (22.0)	9 (20.5)	9 (19.6)
Height[3] (cm), n (%)			
Mean (SD)	161.2 (17.6)	162.6 (16.6)	162.4 (17.2)
Median (min, max)	165.0 (124, 190)	165.2 (124, 190)	165.2 (124, 190)
Weight[3] (kg), n (%)			
Mean (SD)	56.4 (18.4)	58.3 (19.2)	57.9 (19.2)
Median (min, max)	59.7 (23.3, 89.0)	60.1 (23.3, 100.2)	60.1 (23.3, 100.2)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14.19.1.1.1.

[1] Subjects included in the combined PVO 20/10 mg column may also be included in the PVO 5 mg column if they received chronic dosing. The combined PVO 20/10 mg group includes any subject that was treated with PVO 20/10 mg, regardless of whether the subject received chronic treatment. The PVO total group includes subjects who had at least one dose of PVO treatment.

[2] Race and ethnicity were not collected in France and thus there are no data available for those subjects.

[3] If height and weight were not collected at Part C Screening, then the last values collected from Protocol PVO-1A-201 or PVO-1A-202 were used.

max=maximum; min=minimum; PVO=palovarotene; SD=standard deviation.

パート C でパロバロテンを投与された被験者のほとんどは白人（76%）であり、半数が女性（50%）であった。投与された被験者全体の平均年齢は 21 歳（範囲：9～48 歳）、平均身長は 162 cm（範囲：124～190 cm）、平均体重は 58 kg（範囲：23～100 kg）であった。

2.6.5　PVO-1A-202 試験に関する有効性の主要結果

パート A では、フレアアップ時投与を評価する主要評価項目の解析対象集団は有効性解析対象集団とした。有効性解析対象集団には、フレアアップ部位の CT スキャン（又は CT を受けることができない被験者については単純 X 線画像）が撮像され、フレアアップ時投与がされた被

験者を含めた。パート B では、フレアアップ時投与を評価する主要評価項目の解析対象集団は、フレアアップ解析対象集団とした。フレアアップ解析対象集団では、フレアアップ部位の撮影は CT スキャン（又は CT を受けることができない被験者については単純 X 線画像）又は WBCT を使用した。パート C では、フレアアップ部位の画像検査は実施しなかった。

パート A 及び B でフレアアップ時投与の対象となったフレアアップの全般的な特徴を表 2.7.3-38 に要約する（パート B では特徴を頻度の高い順に示す）。

表 2.7.3-38　PVO-1A-202 試験における治験薬の投与対象となったフレアアップ（パート A 治験薬投与集団、パート B フレアアップ解析対象集団 –画像上のフレアアップ）

	Part A PVO 10/5 mg[1]		Part B Combined PVO 20/10 mg[1,2]	
Primary location, m (%)	M=28		M=52	
Hip	8	(28.6)	13	(25.0)
Knee	10	(35.7)	12	(23.1)
Shoulder	2	(7.1)	11	(21.2)
Lower spine/abdomen	1	(3.6)	5	(9.6)
Distal lower extremities	3	(10.7)	4	(7.7)
Elbow	3	(10.7)	2	(3.8)
Distal upper extremities	1	(3.6)	1	(1.9)
Upper spine/chest	0		1	(1.9)
Neck	0		2	(3.8)
Subject-reported flare-up symptoms, m (%)	M=28		M=52	
Pain	27	(96.4)	50	(96.2)
Soft tissue swelling	20	(71.4)	38	(73.1)
Stiffness	16	(57.1)	30	(57.7)
Warmth	13	(46.4)	30	(57.7)
Decreased ROM	11	(39.3)	20	(38.5)
Redness	6	(21.4)	16	(30.8)
Lethargy	1	(3.6)	8	(15.4)
Fever	2	(7.1)	6	(11.5)
Loss of appetite	0		6	(11.5)
Changes in mood and behavior	0		5	(9.6)
Other	4	(14.3)	9	(17.3)
Number of flare-up symptoms	M=28		M=52	
Mean (SD)	3.6 (1.2)		4.2 (1.8)	
Median (min, max)	3.5 (2, 6)		4.0 (2, 9)	
Baseline edema status	m=19		m=49	
Not present	9 (47.4)		14 (28.6)	
Present	10 (52.6)		35 (71.4)	
Not evaluable/not available[3]	9		3	
Glucocorticoids taken for treated imaged flare-ups	M=28		M=52	

	Part A PVO 10/5 mg[1]	Part B Combined PVO 20/10 mg[1,2]
Glucocorticoids[4,5]	22 (78.6)	43 (82.7)
Prednisone	21 (75.0)	33 (63.5)
Prednisolone	0	10 (19.2)
Methylprednisone	1 (3.6)	1 (1.9)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Tables 14.1.6, 14.1.7, 14.2.8.1, 14.1.14, 14B.1.5, 14B.1.6, 14B.1.7, 14B.1.13b, 14B.2.7.

1 M is the number of total flare-ups; m is the number of flare-ups per category with non-missing data.

2 The combined PVO 20/10 mg group includes any flare-up that was treated with PVO 20/10 mg, regardless of whether the subject received chronic treatment.

3 Not evaluable means the MRI/US was performed but presence of edema could not be assessed; not available means the MRI/US was not performed.

4 Tabulations included courses of glucocorticoids that started within 7 days prior to through 9 days after the start of the flare-up.

5 In Part B, the first flare-up for Subject [redacted] was previously treated with glucocorticoids during PVO-1A-203, but this glucocorticoid course was not captured in PVO-1A 202. The second flare-up for Subject [redacted] was treated with glucocorticoids but the start date of this glucocorticoid course was more than 7 days prior to the Flare-up Day 1 date, therefore this flare-up was not included in the summary analysis.

max=maximum; min=minimum; MRI=magnetic resonance imaging; NRS=numeric rating scale; PVO=palovarotene; SD=standard deviation; US=ultrasound.

パート A 及びパート B において、治験薬の投与対象となったフレアアップの主な部位は膝及び股関節であった。最も多くみられたフレアアップ症状は疼痛、軟部組織腫脹及びこわばり感であり、被験者 1 例あたり平均で 3.6 件（パート A）及び 4.2 件（パート B）のフレアアップ症状が報告された。ベースライン時の浮腫は、フレアアップの 53%（パート A）及び 71%（パート B）に認められた。治験薬の投与対象となったフレアアップの 79%（パート A）及び 83%（パート B）で全身グルココルチコイドが投与された。

画像上でのフレアアップに対する CT 検査（又は CT を受けることができない被験者については単純 X 線画像）による新規 HO 形成の割合を表 2.7.3-39 に示す。

表 2.7.3-39　PVO-1A-202 試験における新規 HO 形成の割合（パート A は有効性解析対象集団、パート B はフレアアップ解析対象集団 –画像上のフレアアップ）

CT scan[1]	Part A PVO 10/5 mg[2] m (%)	Part B PVO 20/10 mg[2,3] m (%)	Part B Chronic/ PVO 20/10 mg[2,3,4] m (%)	Part B Combined PVO 20/10 mg[2,3,4] m (%)
Screen/Baseline	M=28	M=18	M=33	M=51
No baseline HO	10 (35.7)	4 (22.2)	6 (18.2)	10 (19.6)
Baseline HO	18 (64.3)	14 (77.8)	27 (81.8)	41 (80.4)
Not evaluable[5]	0	0	1	1
Week 6[6]	M=28			
No new HO	21 (75.0)			
New HO	7 (25.0)			
Not evaluable[5]	0			
Week 12	M=28	M=17	M=34	M=51

CT scan[1]	Part A PVO 10/5 mg[2] m (%)		Part B PVO 20/10 mg[2,3] m (%)		Part B Chronic/ PVO 20/10 mg[2,3,4] m (%)		Part B Combined PVO 20/10 mg[2,3,4] m (%)	
No new HO	18	(64.3)	10	(58.8)	27	(79.4)	37	(72.5)
New HO	10	(35.7)	7	(41.2)	7	(20.6)	14	(27.5)
Not evaluable[5]	0		1		0		1	
End of Treatment[7]			M=0		M=6		M=6	
No new HO			0		2	(33.3)	2	(33.3)
New HO			0		4	(66.7)	4	(66.7)
Not evaluable[5]			0		0		0	

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14.2.2.1, 14B.2.2.1.

1 Plain radiograph was performed for those unable to undergo CT scan.

2 M is the total number of flare-ups; m is the number of flare-ups per category with non-missing data.

3 Subjects may contribute more than one flare-up within a treatment group and across treatment groups, and therefore may be included in both the PVO 20/10 mg column and the chronic/PVO 20/10 mg column depending on when chronic dosing began.

4 Subjects in the Adult Cohort were treated with 5 mg palovarotene daily during chronic treatment. These subjects are included in the chronic/PVO 20/10 mg and combined/ PVO 20/10 mg.

5 Not evaluable defined as the image did not sufficiently include appropriate field of view, thus new HO may not have been determined.

6 Part A only.

7 Part B only, and presents imaging results obtained at the end of the treatment extension period relative to baseline. The End-of-Treatment visit includes only those subjects that had extended treatment beyond Week 12 (treatment may have been extended [in 4-week intervals] if the flare-up was ongoing and continued until the flare-up resolved).

CT=computed tomography; HO=heterotopic ossification; PVO=palovarotene.

パート A 及び B を通じて、ほとんどのフレアアップは、フレアアップ部位別の CT スキャンによる評価では骨形成が確認できなかった。パート A では、Week 6（25%）から Week 12（36%）まで新規 HO 形成の割合が上昇しているのは、この群で Week 6 にパロバロテン投与が終了したことを反映している可能性がある。パート B では、全ての投与群において、Week 12 の新規 HO 形成の割合が最も低かった（21%）のは、連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与群であった。

パート B では、フレアアップが持続し、フレアアップが消失するまで投与を継続する場合は、投与を延長（4 週間単位）してもよいこととした。Week 12 時点でも連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与群で投与が継続されて被験者で、評価可能な画像データが得られたのは 6 例であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14B.2.2.1）。この 6 例のうち、投与終了時にベースラインと比較して新規 HO が認められなかったのは 2 例、ベースラインと比較して新規 HO が認められたのは 4 例であった（Module 5.3.5.1 Report PVO1A-202 Final Listing 16B.2.6.2.5）。Week 12 から投与終了まででは、新規 HO が認められたフレアアップは 3 件、新規 HO 認められなかったフレアアップは 3 件であった。なお、投与延長期間終了時にさらに新規 HO が認められた 1 例は、重篤な有害事象の上腕骨骨折のためこの期間に治験薬の投与を中止した被験者であり（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Listing 16B.2.7.2）、約 16 週間のフレアアップ時投与終了後、投与終了時の画像検査を実施した（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Listings 16B.2.1.1, 16B.2.6.2.5）。

2.6.6　PVO-1A-202 試験に関する主要な副次評価項目の結果

2.6.6.1　CT スキャンで評価したフレアアップ部位の新規 HO 容積

新規 HO が認められた被験者及び新規 HO が認められなかった被験者（新規 HO 容積は 0 mm^3 とした）を含む全ての画像上のフレアアップについて、CT スキャンにより評価した新規 HO 容積を表 2.7.3-40 に要約する。

表 2.7.3-40　PVO-1A-202 試験における CT 画像で評価したフレアアップ部位の新規 HO 容積（パート A は有効性解析対象集団、パート B はフレアアップ解析対象集団）

	Part A	Part B	Part B	Part B
Flare-ups with New HO	**PVO 10/5 mg[1] (M=28)**	**PVO 20/10 mg[1,2] (M=18)**	**Chronic/ PVO 20/10 mg[1,2,3] (M=34)**	**Combined PVO 20/10 mg[1,2,3] (M=52)**
Volume of new HO at Week 6 (mm^3)[4]	m=27			
Mean (SD)	1735 (4036)			
Median	0			
Min, Max	0, 11979			
Volume of new HO at Week 12 (mm^3)	m=26	m=15	m=33	m=48
Mean (SD)	2310 (4739)	3045 (5453)	5624 (20663)	4818 (17349)
Median	0	0	0	0
Min, Max	0, 15121	0, 17351	-7.0, 92042	-7.0, 92042
Volume of new HO at end of treatment (mm^3)[5]		m=0	m=6	m=6
Mean (SD)			23215 (52072)	23215 (52072)
Median			817	817
Min, Max			0, 129306	0, 129306

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14.2.4.1, 14B.2.3.1.

1 M is the total number of flare-ups; m is the number of flare-ups with non-missing data.

2 Subjects may contribute more than one flare-up within a treatment group and across treatment groups, and therefore may be included in both the PVO 20/10 mg column and the chronic/PVO 20/10 mg column depending on when chronic dosing began.

3 Subjects in the Adult Cohort were treated with 5 mg palovarotene daily during chronic treatment. These subjects are included in the chronic/ PVO 20/10 mg and combined/ PVO 20/10 mg.

4 Part A only.

5 Part B only, and presents imaging results obtained at the end of the treatment extension period relative to baseline. Treatment may have been extended (in 4-week intervals) if the flare-up was ongoing and continued until the flare-up resolved.

CT=computed tomography; HO=heterotopic ossification; max=maximum; min=minimum; PVO=palovarotene; SD=standard deviation.

全ての投与群における Week 12 の新規 HO（新規 HO を伴うフレアアップ及び新規 HO を伴わないフレアアップを含む）の平均容積（SD）は、10/5 mg フレアアップ時投与群（2,310 mm^3、4,739）及び 20/10 mg フレアアップ時投与群（3,045 mm^3、5,453）に比べ、連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与群（5,624 mm^3、20,663）で数値的に高かった。

評価可能な全てのフレアアップについて、個々の新規 HO 容積には大きなばらつきが認められ、パート B の連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与群における 2 件の新規 HO 容積が大きく、この 2 件が連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与群の結果に大きく寄与していることが示された。この 2 件の Week 12 の新規 HO 容積は、被験者 01010 の 92,042 mm^3 及び被験者 03003 の 78,289 mm^3 であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14.2.4.1b, 14B.2.3.1）。

新規 HO を伴うフレアアップについて、新規 HO 容積を表 2.7.3-41 に要約する。

表 2.7.3-41　PVO-1A-202 試験における CT スキャンで評価した新規 HO を伴うフレアアップの新規 HO 容積（パート A は有効性解析対象集団、パート B はフレアアップ解析対象集団）

	Part A	Part B	Part B	Part B
Flare-ups with New HO	**PVO 10/5 mg[1] (M=28)**	**PVO 20/10 mg[1,2] (M=18)**	**Chronic/ PVO 20/10 mg[1,2,3] (M=34)**	**Combined PVO 20/10 mg[1,2,3] (M=52)**
Volume of new HO at Week 6 (mm^3)[4]	m=9			
Mean (SD)	5204 (5712)			
Median	1712			
Min, Max	0, 11979			
Volume of new HO at Week 12 (mm^3)	m=8	m=5	m=6	m=11
Mean (SD)	7506 (5970)	9134 (5878)	30934 (42343)	21025 (32247)
Median	6643	8921	7189	7917
Min, Max	1172, 15121	1179, 17351	-7.0, 92042	-7.0, 92042
Volume of new HO at end of treatment (mm^3)[5]		m=0	m=4	m=4
Mean (SD)			34823 (63089)	34823 (63089)
Median			4628	4628
Min, Max			729, 129306	729, 129306

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14.2.4.1b, 14B.2.3.1.

1 M is the total number of flare-ups; m is the number of flare-ups with non-missing data.

2 Subjects may contribute more than one flare-up within a treatment group and across treatment groups, and therefore may be included in both the PVO 20/10 mg column and the chronic/ PVO 20/10 mg column depending on when chronic dosing began. Note that some flare-ups were not evaluable.

3 Subjects in the Adult Cohort were treated with 5 mg palovarotene daily during chronic treatment. These subjects are included in the chronic/ PVO 20/10 mg and combined/ PVO 20/10 mg.

4 Part A only.

5 Part B only, and presents imaging results obtained at the end of the treatment extension period relative to baseline. Treatment may have been extended (in 4-week intervals) if the flare-up was ongoing and continued until the flare-up resolved.

HO=heterotopic ossification; max=maximum; min=minimum; PVO=palovarotene; SD=standard deviation.

パート A では、新規 HO を伴うフレアアップについて、Week 12 時点の 10/5 mg フレアアップ時投与群の新規 HO の平均容積は 7,506 mm^3 であった。Week 6（5,204 mm^3）から Week 12（7,506 mm^3）にかけて新規 HO の平均容積が増加しているのは、この群で Week 6 にパロバロテン投与が終了したことを反映している可能性がある。

パート B では、新規 HO を伴うフレアアップについて、Week 12 時点の 20/10 mg フレアアップ時投与群の新規 HO の平均容積は 9,134 mm^3、連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与群で 30,934 mm^3、20/10 mg フレアアップ時投与併合群で 21,025 mm^3 であった。

2.6.6.2　　新規 HO 容積（WBCT による）

年換算新規 HO 容積

パート B 及びパート C のパロバロテン群の HO 評価を、NHS からの未投与群と比較した。

パロバロテン群については、以下の有効性評価期間のデータを要約した。

- パート B+C の ITT 投与期間：試験終了時までに収集したパート 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まで収集したパート B+C の併合データ（1 項で説明）。
- パート C の ITT 投与期間：試験終了時までに収集したパート 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。

ベースライン時の総 HO 容積、追跡調査期間、最終来院時の年換算新規 HO 容積［ベースラインからの総 HO 容積の変化量として算出し、追跡調査期間（年）で割る］、及び最終来院時に新規 HO が認められた被験者を表 2.7.3-42 に要約する。

ベースライン時、パート B+C の ITT 投与期間では、パロバロテン投与群における HO 容積の平均値は 403,455.9 mm^3（範囲：53,480～1,727,760、中央値：322,630 mm^3）であった。未投与群では 312,453.3 mm^3［範囲 0（HO なし）～1,906,210、中央値 195,420 mm^3］であり、パロバロテン投与群に比べて低値であった。

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 37.72 ヵ月（約 3 年）であり、範囲は 9.66 ヵ月から 71.43 ヵ月であった。予想されたとおり、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 12.12 ヵ月（約 1 年）（範囲：5.75～12.88 ヵ月）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 24.94 ヵ月（約 2 年）であり、範囲は 3.88～44.12 ヵ月であった。

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

パロバロテン投与群における最終来院時の年換算新規 HO 容積は、パート B+C の ITT 投与期間で−19,522 mm^3（HO 形成容積の減少に相当）～209,409 mm^3 の範囲であり、平均値は 25,587.6 mm^3（中央値：3,821.9）、パート B+C の中断前投与期間で 24,922.1 mm^3（中央値：2,033.9）、パート C の ITT 投与期間で 19,598.4 mm^3（中央値：1,553.9）、パート C の中断前投与期間で 21,177.0 mm^3（中央値：661.5）であった。未投与群における年換算新規 HO 容積は −37,944～339,328 mm^3 で、平均 23,656.4 mm^3 であった（中央値：6,080.2）。

表 2.7.3-42　　PVO-1A-202 試験における WBCT での新規 HO 容積（パート B WBCT 集団）

Part/Study	Parts B+C		Part C		NHS
Periods	**ITT N=49**	**Pre-pause N=48**	**ITT N=29**	**Pre-pause N=21**	**Untreated N=101**
Total HO volume at baseline (mm^3)[1]	n=49	n=48	n=29	n=21	n=101
Mean (SD)	403455.9 (338415.71)	405008.1 (341820.61)	407273.3 (296979.46)	432668.1 (318228.16)	312453.3 (373609.73)
Median [range]	322630 [53480, 1727760]	309885 [53480, 1727760]	314560 [90710, 1396120]	375140 [90710, 1396120]	195420 [0, 1906210]
Follow-up duration (months)	n=49	n=48	n=29	n=21	n=101
Mean (SD)	42.89 (19.803)	28.16 (10.220)	31.39 (13.021)	11.66 (1.613)	26.21 (9.925)
Median [range]	37.72 [9.66, 71.43]	35.37 [9.66, 37.72]	35.88 [6.70, 45.17]	12.12 [5.75, 12.88]	24.94 [3.88, 44.12]
Annualized new HO volume at last visit (mm^3)	n=49	n=48	n=29	n=21	n=101
Mean (SEM)	25587.6 (6815.27)	24922.1 (7996.74)	19598.4 (6824.60)	21177.0 (12885.58)	23656.4 (4837.73)
Median [range]	3821.9 [-19522, 209409]	2033.9 [-54433, 236244]	1553.9 [-6253, 138436]	661.5 [-47921, 223083]	6080.2 [-37944, 339328]
Subjects with new HO at last visit	n=49	n=48	n=29	n=21	n=101
n (%)	40 (81.6)	34 (70.8)	25 (86.2)	13 (61.9)	76 (75.2)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 1.1.1 (baseline HO volume); Table 2.1.1 (follow-up duration); Table 4.1.1 (annualized new HO volume).
[1] For Parts B+C data, baseline was the last WBCT scan before starting chronic palovarotene.
For Part C only, baseline was the first scan in Part C (if chronic treatment started in Part B) or the last WBCT scan before starting chronic palovarotene (if started in Part C).
[2] Follow up duration was calculated as the duration between the baseline WBCT scan and the last Visit WBCT scan.
HO=heterotopic ossification; ITT=intent-to-treat; NHS=natural history study; SD=standard deviation; SEM=standard error of the mean; WBCT=whole body computed tomography.

また、Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 1.1.1, Table 2.1.1 及び Table 4.1.1 には、投与中断期間、中断後再開期間及び投与終了後期間のデータを要約している。

治療効果を評価するため、wLME モデルを用いて、NHS の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。wLME モデルを用い、パート B+C の ITT 投与期間、パート B+C の中断前投与期間、パート C の ITT 投与期間及びパート C の中断前投与期間のデータを統計学的に比較した結果を表 2.7.3-43 に要約する。新規 HO 容積のばらつきが大きかったため、治療効果はいずれの比較でも統計学的に有意ではなかった。

同様に、重み付けのない GEE モデルを用いた場合でも治療効果はいずれの比較でも統計的に有意ではなかった［Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 5.1.1（パート B+C）、Table 5.1.2

（パート C）］。また、Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 5.1.1 及び Table 5.1.2 には、投与中断期間、中断後再開期間及び投与終了後期間のデータを要約している。

表 2.7.3-43　最終来院時に低用量 WBCT スキャンによって評価した年換算新規 HO 容積のパロバロテン投与例（パート B+C 又はパート C、全て又は中断前）と未投与例（NHS）との wLME モデルによる統計学的比較

Part		**Parts B+C**		**Part C**	
Period		**ITT N=52**	**Pre-Pause N=52**	**ITT N=46**	**Pre-Pause N=46**
wLME for annualized New HO Volume (mm^3)		n=49	n=48	n=29	n=21
Treated	LSMean estimate (SEM)	25971.3 (5764.2)	29466.1 (7006.2)	18926.9 (6615.7)	23476.5 (13028.8)
Untreated (NHS, n=101)	LSMean estimate (SEM)	20774.1 (4720.4)	20678.0 (4926.7)	19512.2 (3965.6)	19524.6 (4063.4)
Treated vs. untreated	LSMean % reduction	-25.0%	-42.5%	+3.0%	-20.2%
Treatment effect	LSMean estimate [95% CI]	5197.16 [-15748.06, 26142.38]	8788.09 [-15419.01, 32995.18]	-585.33 [-98919.19, 97748.54]	3951.81 [NE, NE]
	p-value	0.5288	0.3705	0.9519	

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 5.1.1 (Parts B+C); Table 5.1.2 (Part C).
CI=confidence interval; HO=heterotopic ossification; LSMean=least squares mean; NHS=natural history study; SEM=standard error of the mean; wLME=weighted linear mixed effect (model).

感度分析

パート C 及びパート B+C の中断前投与期間のデータを用いて、以下の統計解析を実施した。

- フレアアップ時投与状況別に新規 HO の容積を評価するサブグループ解析（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 15.1.1）。
- 傾向スコアをマッチさせたペアで、投与した被験者と未投与の NHS 被験者間で基準値の特性のバランスをとるための重み付け解析（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Appendix 16.1.9 Matched Pairs Report）。

パート C の中断前投与期間のデータの感度分析を以下に要約する。

フレアアップ時投与状況別のサブグループ解析

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、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。

- フレアアップがあり、治験薬を投与した：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、このカテゴリーから除外した。

- フレアアップがあったが、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があった被験者）。
- 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けるフレアアップ投与状況別の年換算新規 HO 容積を表 2.7.3-44 に要約する。フレアアップが認められなかった被験者では、最終来院時の年換算新規 HO 容積の範囲は−6,892～138,436 mm^3 であり、その平均値は 30,530.9 mm^3 であった（中央値：661.5）。フレアアップがあり、全てのフレアアップに治験薬を投与した被験者では、新規 HO の容積は低く、平均−10,343.4 mm^3 であった（中央値：−9,074.2）。

フレアアップがあったが、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では、新規 HO の容積の平均値は 52,291.4 mm^3（中央値：23,196.0）であり、フレアアップのない被験者又はフレアアップがあったが、全てのフレアアップにパロバロテンを投与した被験者の平均値 8,731.3 mm^3（中央値：0.0）よりも大きかった。フレアアップがあったが、全てのフレアアップにパロバロテンを投与した被験者では、年換算新規 HO 容積（平均値：8,731.3 mm^3）が未投与の NHS（平均値：23,656.4 mm^3）と比較して、63%減少したことを示している。

表 2.7.3-44　パート C の中断前投与期間におけるフレアアップ時投与状況別の年換算新規 HO 容積（mm^3）（FAS）

Study	Part C Pre-pause Period				NHS
Flare-up status	**Untreated or Undertreated**	**All Treated**	**No Flare-ups**	**All Treated or no Flare-ups**	
N	6	8	7	15	101
Mean (SEM)	52291.4 (35117.36)	-10343.4 (6366.75)	30530.9 (19578.74)	8731.3 (10824.81)	23656.4 (4837.73)
Median [range]	23196.0 [-3193, 223083]	-9074.2 [-47921, 8305]	661.5 [-6892, 138436]	0.0 [-47921, 138436]	6080.2 [-37944, 339328]

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 15.1.1 (flare-up treatment subgroups, Part C), Table 4.1.1 (NHS)
HO=heterotopic ossification; NHS = natural history study, SEM = standard error of the mean.

NHS から PVO-1A-202 試験に移行した被験者

13 例の被験者が NHS に参加し、その後、PVO-1A-202 試験のパート B に移行した（パート C に新たに登録した被験者なし）。これらの被験者のうち、ベースライン時及びベースライン後の WBCT スキャンを NHS、PVO-1A-202 試験のパート B 及び PVO-1A-202 試験のパート C で 1 回以上受けた被験者を対象に、NHS 及び PVO-1A-202 試験の全パートで疾患進行を追跡するため、試験参加別に年換算新規 HO 容積を解析した。NHS、PVO-1A-202 試験のパート B 及び PVO-1A-

202 試験のパート C の全てで HO のデータが得られた 6 例では、PVO-1A-202 試験のパート B（21,359 mm^3）及び PVO-1A-202 試験のパート C（17,362 mm^3）における年換算新規 HO 容積の平均値が、NHS（79,122 mm^3）に比べてそれぞれ 73%及び 78%少なかった（Module 5.3.5.3 IR ISE Supplemental Table 6.1.2）。この 6 例の被験者では、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貫した減少が認められたことに留意することが重要である。

2.6.6.3　軟部組織腫脹／浮腫及び軟骨形成

パート A では、10/5 mg フレアアップ時投与群のフレアアップの 53%にベースラインで浮腫が認められた。パート B では、20/10 mg フレアアップ時投与群のフレアアップの 75%、連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与群のフレアアップの 70%、20/10 mg フレアアップ時投与併合群のフレアアップの合計 71%がベースライン時に浮腫を有していた。Week 12 の結果も同様であった。Week 12 の浮腫を伴うフレアアップの発現割合は、20/10 mg フレアアップ時投与群で 10/5 mg フレアアップ時投与群より高かった。

MRI 又は超音波検査（MRI を受けることができない被験者）のいずれかの画像検査によりベースライン時に浮腫が認められたフレアアップは、ベースライン時に浮腫が認められなかったフレアアップと比較して、新規 HO 形成の割合が最も高かった。ベースライン時に浮腫を伴うフレアアップについては、Week 12 の新規 HO 形成の割合は 10/5 mg フレアアップ時投与群（60%）で 20/10 mg フレアアップ時投与群（46%）及び連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与群（26%）に比べて最も高かった。しかし、ベースライン時に浮腫を伴わない 3 例のフレアアップでも、Week 12 に新規 HO を形成した（10/5 mg フレアアップ時投与群で 2 例、連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与群で 1 例）。

ベースライン時の浮腫の存在は、新規 HO 形成の割合及び新規 HO 容積に影響を及ぼす可能性があり、ベースライン時の浮腫に投与群間（10/5 mg フレアアップ時投与群で発現割合が最も低かった）で差が認められたことが、投与群間に明らかな用量反応性が認められなかったことの一因である可能性がある。FOP フレアアップ出現時には強い軟部組織浮腫をしばしば認めることが多い（Kaplan 2016、Pignolo 2016、Moriatis 1997）。これは異化期での炎症細胞の浸潤を示す組織学的所見と一致する（Kaplan 2016、Gannon 2001、Gannon 1998）。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。全体として、特に浮腫が存在する場合に HO の形成を最大限抑制するには、より高用量の 20/10 mg フレアアップ時投与が必要であることがデータから示唆されている。

ベースライン時に軟骨形成が認められた被験者はなく、Week 12 に軟骨形成が認められたのは連続投与／20/10 mg フレアアップ時投与群の 6%のみであった。

詳細は Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Section 11.4.1.2.2 に示す。

2.6.6.4　　フレアアップ状態

画像上のフレアアップの状態を表 2.7.3-45 に要約する。

表 2.7.3-45　　PVO-1A-202 試験におけるフレアアップ状態（パート A は有効性解析対象集団、パート B はフレアアップ解析対象集団 –画像上のフレアアップ）

	Part A	Part B	Part B	Part B
	PVO 10/5 mg[1] (M=28)	PVO 20/10 mg[1,2] (M=18)	Chronic/ PVO 20/10 mg[1,2,3] (M=34)	Combined PVO 20/10 mg[1,2] (M=52)
Number of days of active symptomatic flare-up[4]				
m	24	16	32	48
Mean (SD)	27.1 (29.9)	36.0 (24.0)	41.3 (41.0)	39.5 (36.1)
Median	14.5	30.0	22.5	28.0
Min, Max	0, 84	2, 78	4, 186	2, 186
Flare-up resolution[5]				
Week 6[6] (m)	24			
Resolved prior to first dose	3 (12.5)			
Resolved by Week 6	14 (58.3)			
Not resolved	7 (29.2)			
Not evaluable[7]	4			
Week 12 (m)	24	18	34	52
Resolved prior to first dose	3 (12.5)	0	0	0
Resolved by Week 12	17 (70.8)	14 (77.8)	24 (70.6)	38 (73.1)
Not resolved	4 (16.7)	2 (11.1)	8 (23.5)	10 (19.2)
Not evaluable[7]	4	2 (11.1)	2 (5.9)	4 (7.7)
End of treatment[8] (m)		0	6	6
Resolved prior to first dose			0	0
Resolved by EOT			4 (66.7)	4 (66.7)
Not resolved			0	0
Not evaluable[7]			2 (33.3)	2 (33.3)
Number of days to flare-up resolution[9]				
m	24	16	32	48
Mean (SD)	33.1 (32.2)	47.3 (28.1)	48.8 (44.5)	48.3 (39.5)
Median	20.0	45.0	28.5	35.0
Min, Max	0, 84	2, 84	7, 193	2, 193

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14.2.26, 14.2.27, 14.2.28, 14B.2.25, 14B.2.26, 14B.2.27.

[1] M is the total number of flare-ups; m is the number of flare-ups per category with non-missing data.

[2] Subjects may contribute more than one flare-up within a treatment group and across treatment groups, and therefore may be included in both the PVO 20/10 mg column and the chronic/ PVO 20/10 mg column depending on when chronic dosing began. The combined PVO 20/10 mg group includes any flare-up that was treated with PVO 20/10 mg, regardless of whether the subject received chronic treatment.

[3] Subjects in the Adult Cohort were treated with 5 mg palovarotene daily during chronic treatment. These subjects are included in the chronic/ PVO 20/10 mg and combined/ PVO 20/10 mg.

[4] The number of days of active symptomatic flare-up is the number of days the subject reported the presence of symptoms in the diary.

	Part A	Part B	Part B	Part B
	PVO 10/5 mg[1] (M=28)	PVO 20/10 mg[1,2] (M=18)	Chronic/ PVO 20/10 mg[1,2,3] (M=34)	Combined PVO 20/10 mg[1,2] (M=52)

5 If the last symptomatic day recorded in the diary is on or before the specified visit and is followed by at least one asymptomatic day, the flare-up was considered resolved.
6 Part A only.
7 Not evaluable means resolution could not be determined.
8 Part B only, and presents results obtained at the end of the treatment extension period. Treatment may have been extended (in 4-week intervals) if the flare-up was ongoing and continued until the flare-up resolved.
9 If the flare-up was considered resolved, days to flare-up resolution = date of flare-up resolution – date of first dose + 1, where the date of flare-up resolution was the date of the last symptomatic day recorded in the diary ("is your flare-up ongoing today?" = yes).
EOT=end of treatment; max=maximum; min=minimum; PVO=palovarotene; SD=standard deviation.

被験者がフレアアップ症状を報告した日数の平均値は、10/5 mg フレアアップ時投与群（27 日間）で最も短かった。また、フレアアップ回復までの日数の平均値も 10/5 mg フレアアップ時投与群（33 日）で最も短かった。しかし、Week 12 までにフレアアップが消失した被験者の割合は各群で同程度であり、20/10 mg フレアアップ時投与群で最も高かった。なお、このように 10/5 mg フレアアップ時投与群と 20/10 mg フレアアップ時投与群で明らかに相反する結果が得られたのは、10/5 mg フレアアップ時投与群の被験者が、フレアアップ消失の有無にかかわらず、Week 12 の来院後もフレアアップ症状の記録を継続しなかった（したがって、Week 12 の時点でフレアアップが持続していた被験者については、データを打ち切って要約統計量に含めない）のに対し、20/10 mg フレアアップ時投与群の被験者は、Week 12 の時点でフレアアップが持続していた場合には、日誌にフレアアップ症状を記録し続けていたことと関係している可能性がある。このことが、症状の発現日数及びフレアアップ回復までの日数に認められた差に寄与した可能性が高い。

20/10 mg フレアアップ時投与群では、Week 12 時点で評価可能な画像データがあり、フレアアップが（被験者報告によるフレアアップ日誌に基づき）未回復であった被験者は合計 10 例であった。これらのフレアアップのうち 6 例は、症状が持続したため投与が延長され（4 例は投与延長期間終了時に評価可能な HO データが得られた）、4 例は施設により Week 12 の来院時に回復と記録されたため、投与が延長されなかった。更に 4 例でのフレアアップは、被験者日誌の情報が不十分であったため、Week 12 の時点でフレアアップが回復したかは「評価不能」と判定された。これら「評価不能」と判定されたフレアアップの 1 例は、症状が持続したために投与を延長した。被験者日誌の基準により回復と記録されたフレアアップが 1 件あったが、症状は持続しており、投与が延長された。

2.6.6.5 疼痛及び腫脹の NRS

Week 12 時点で、全ての群で疼痛（平均値の範囲−2.4～2.6）及び腫脹（平均値の範囲−1.9～−2.9）の NRS スコアについて、ベースラインからの減少が認められた（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14.2.20 及び 14B.2.19）。投与群を通じて同様の結果が認められた。

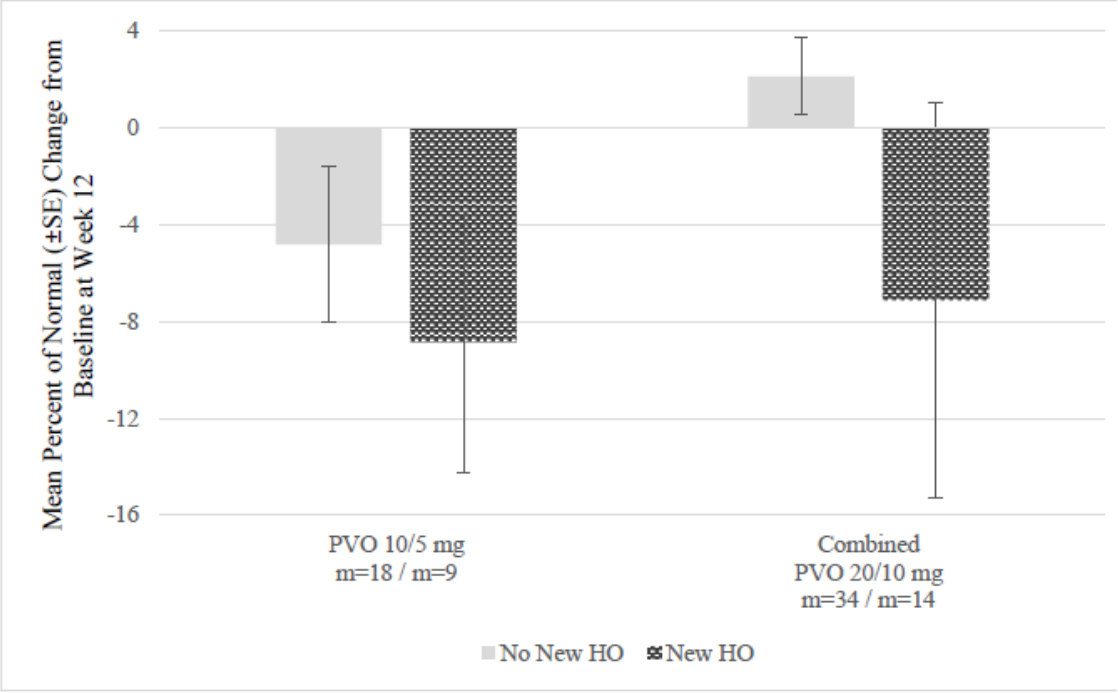
2.6.6.6　　自動関節可動域の評価

パート A では、フレアアップ部位の関節可動域（正常な可動域に対する割合で示す）のベースラインから Week 12 までの平均（SD）変化量は、10/5 mg フレアアップ時投与群で−6%（14%例）であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14.2.12）。

パート B では、画像上のフレアアップについて、フレアアップ部位の関節可動域（正常な可動域に対する割合で示す）のベースラインから Week 12 までの平均（SD）変化量は、20/10 mg フレアアップ時投与併合群で−0.5%（18%）であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14B.2.11.1）。

追加解析では、画像上のフレアアップにおける主要関節の関節可動域が新規 HO 有無別に示された。Week 12 の主要関節の関節可動域のベースラインからの平均変化量を新規 HO 有無別に図 2.7.3-16 に示す。

図 2.7.3-16　　PVO-1A-202 試験の新規 HO の有無別に示した主要関節における関節可動域のベースラインから Week 12 までの平均変化率（画像上のフレアアップ）



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14.2.12a, 14.2.12b, 14B.2.11.1a, 14B.2.11.1b.
HO=heterotopic ossification; PVO=palovarotene; SE=standard error.

新規 HO を伴うフレアアップでは、新規 HO を伴わないフレアアップに比べて、投与群にかかわらず Week 12 での主要関節の関節可動域（正常な可動域に対する割合で示す。可動域が正常であれば 100%となる。）はわずかに低下した。Week 12 での関節可動域の平均変化量が比較的小さかったことから、フレアアップが認められた被験者の関節可動域に、新規 HO の有無及び投与群

にかかわらず、臨床的に重要な違いはなかった。関節可動域では 12 週間の投与期間中の疾患進行を予測できない可能性がある。

2.6.6.7　FOP-PFQ

2.6.6.7.1　FOP-PFQ（フレアアップの結果）

フレアアップが認められた被験者について、FOP-PFQ を要約した。パート A では、パロバロテン 10/5 mg フレアアップ時投与群における Week 12 の FOP-PFQ スコアの最悪スコアに対する割合のベースラインからの変化の平均値（SD）は 0.7（6.6）であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14.2.15）。パート B では、パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与併合群における Week 12 の FOP-PFQ スコアの最悪スコアの割合のベースラインからの変化の平均値（SD）は 0.2（6.9）であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14B.2.14）。

追加解析では、ベースラインと比較して、新たに HO が認められた部位と新たに HO が認められなかった部位でフレアアップが認められた被験者の運動性サブスコア（下肢）及び上肢サブスコアの最悪スコアに対する割合を評価した。下肢のフレアアップについては、HO 形成の有無にかかわらず、投与群間で同様の FOP-PFQ 結果が示された。

Week 12 での上肢のフレアアップに関する FOP-PFQ スコアは、ベースラインと比較して新規 HO が認められた場合と認められなかった場合で一貫性がなかった。上肢のフレアアップについては、新規 HO を伴う場合では伴わない場合と比較して、10/5 mg フレアアップ時投与群で FOP-PFQ スコアが上昇（すなわち、機能的に悪化）したものの、20/10 mg フレアアップ時投与併合群では、顕著な差はみられなかった。これは、各カテゴリーにおけるフレアアップ件数が少ないこと、または FOP-PFQ に短期間で差を検出できる感度がないことに関連している可能性がある。

2.6.6.7.2　FOP-PFQ（定期評価）

パート B において連続投与を受けた被験者について、FOP-PFQ を年 1 回評価した。パロバロテン 5 mg 群のベースラインから Month 12 までの総スコアの最悪スコアに対する割合の変化の平均値（SD）は 2.5（10.4）であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14B.2.14.3）。

パート C では、FOP-PFQ を年 2 回評価した（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 13.1.1）。なお、パート C における FOP-PFQ の結果は、パート B で実施したように、HO の状態別（新規 HO のある被験者又はない被験者）に出されなかった。ベースラインから最終来院までの追跡調査期間の範囲は 1.15～48.10 ヵ月で、追跡調査期間の平均値は 32.14 ヵ月であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 16.1.1）。パート C 開始時（被験者 45 例）における総スコアの最悪スコアに対する割合の平均値（SD）は 58.4%（22.65）であり、範囲は 7.1%～93.8%であった。経時的な変化は限定的であり、総スコアの最悪スコアに対する割合のベースラインからの変化の平均値（SD）は、Month 6（36 例）で+4.6%（15.58）、Month 12（36 例）で+3.7%（22.35）、Month 18（31 例）で+12.3%（30.33）、Month 24（31 例）で+21.4%（50.11）、

Month 36（24 例）で+26.0%（50.34）、Month 42（22 例）で+31.0%（82.25）、Month 48（7 例）で+22.0%（18.78）であった。全体的にみると、総スコアの最悪スコアに対する割合のベースラインから最終来院時（被験者 45 例）までの変化の平均値（SD）は+20.6%（35.21）であり、範囲は−33.8%～+169.2%であった。被験者の FOP-PFQ スコアは全般的に増加した（機能が悪化した）。しかし、Month 12、24、及び 36 のばらつきはそれぞれ−46.2～69.0、−23.5～246.2 及び−19.0～230.8 であった。

2.6.6.8　PROMIS Global Health Scale

HO の形成にかかわらず、PROMIS Global Health Scale に臨床的に重要な群間差は認められなかった。

2.6.6.9　CAJIS

パート A では CAJIS データの分析は行わなかった。パート B では、フレアアップ評価による CAJIS 総スコアにごくわずかな変化があった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14B.2.11.2）。パート B の追加解析では、ベースラインと比較して新規 HO を伴うフレアアップスコア及び新規 HO を伴わないフレアアップスコアを評価した。新規 HO を伴う上下肢のフレアアップと新規 HO を伴わない上下肢のフレアアップでデータの分布がかなり重なっているが、Week 12 での CAJIS で評価した可動性の低下の程度は、新規 HO を伴うフレアアップで新規 HO を伴わないフレアアップよりもわずかに大きかった。これは、CAJIS が短期間で差を検出できるほど感度がないことを示している可能性がある。

パート B では、連続投与を受けている被験者について CAJIS を毎年評価した。パロバロテン 5 mg を投与された被験者の総スコアのベースラインから Month 12 までの平均変化量はごくわずかであった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14B.2.11.2c）。

パート C では、CAJIS スコアを年 2 回評価した（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 8.1.1）。ベースラインから最終来院までの CAJIS スコアの追跡調査期間の範囲は 6.93 から 47.64 ヵ月、平均値は 35.52 ヵ月であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 16.1.1）。ベースライン時の CAJIS スコアの平均（SD）は、13.6（4.73）（40 例）であった。経時的な変化は限定的であり、ベースラインからの平均（SD）変化量は、Month 6（31 例）で+0.2（1.58）、Month 12（34 例）で+0.6（1.76）、Month 18（26 例）で+0.9（1.73）、Month 24（31 例）で+1.3（2.74）、Month 30（26 例）で+1.5（2.79）、Month 36（25 例）で+1.6（3.38）、Month 42（23 例）で+1.6（3.03）、Month 48（5 例）で+3.0（2.55）であった。全体として、ベースラインから最終来院までの平均（SD）変化量は+2.2（3.19）（40 例）であり、変化量の範囲は−6～+9 ポイントであった。

2.6.6.10　　可動性の全般的評価

パート A では可動性の全般的評価は解析しなかった。パート B では、被験者及び治験責任医師がそれぞれ Week 12 時点で可動性を評価し、Day 1 と比較して Week 12 で可動性が「中等度悪化」又は「重度悪化」と評価したのは、20/10 mg フレアアップ時投与併合群では 5 回（10%）のフレアアップであった。パート B の追加解析では、ベースラインと比較して新規 HO を伴うフレアアップにおける可動性及び新規 HO を伴わないフレアアップにおける可動性を評価した。被験者及び治験責任医師のいずれも、新規 HO を伴うフレアアップの約 29%を、Week 12 時点で可動性が「中等度悪化」又は「重度悪化」と評価したが、新規 HO を伴わないフレアアップについては、ほとんどの場合、「改善」、「同一」又は「やや悪化」と評価した（97%）（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 Final Table 14B.2.11.5a, 14B.2.11.5b）。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　連続投与／フレアアップ時投与

3.1.1　　併合方法及び統計手法の説明

連続投与／フレアアップ時投与を裏付ける年 1 回及び年 2 回の評価項目は、主に PVO-1A-301 試験及び NHS（PVO-1A-301 の外部対照群）に基づいており、追加情報として PVO-1A-202 試験のパート B 及び C を要約する。

以下に示す二つの理由から、PVO-1A-202 試験パート B 及び C から得られた年 1 回及び年 2 回の評価項目データ（フレアアップ転帰データ以外）は、PVO-1A-301 試験及び NHS から得られたデータと併合した。

- PVO-1A-202 試験パート B 及び C は、活動性フレアアップ時に被験者を組み入れた PVO-1A-201 試験の継続試験のコンポーネントである。したがって、この被験者集団は、疾患が相対的に静止期である時に登録された PVO-1A-301 試験や NHS に参加した集団と同等でない可能性がある。
- また、PVO-1A-202 試験パート B と PVO-1A-301 試験ではフレアアップ時投与及び併発性フレアアップに対する投与の基準が異なっていた。PVO-1A-301 試験では 1 つ以上のフレアアップ症状を、PVO-1A-202 試験パート B では 2 つ以上のフレアアップ症状を有する場合にフレアアップ時投与に適格としていたため、PVO-1A-301 試験で投与に適格とされたフレアアップの多くは、PVO-1A-202 試験パート B では投与に適格とされず、PVO-1A-202 試験パート B では被験者の治療が不十分となった。

併合データには PVO-1A-301 試験と同様の統計手法を用いた。有効性の各パラメータの詳細な統計手法は、2.4.5 項及び PVO-1A-301 SAP（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Appendix 16.1.9）に記載した。

入手可能な全ての第 2 相及び第 3 相データを用いてパロバロテンの総合的な効果を評価するため、PVO-1A-202 試験パート C 試験及び PVO-1A-301 試験から得られた年換算新規 HO 容積データを併合し、wLME/GEE 解析を用いて NHS の未投与群から得られたデータと比較した（3.1.3.3 項）。

3.1.2　　試験対象集団

予定される治療対象集団［女性 8 歳以上、男性 10 歳以上（8/10 歳以上とする）］に関連するデータを以下に示す。主要評価項目である年換算新規 HO 容積では、平方根変換を行なわず、負の値があった場合には身体領域別にゼロに置換する方法を用いたベイズ解析、及び平方根変換をせず、負の値があった場合でもそのままの値を用いる wLME 解析を行った。これらは全体集団における有効性の結論の根拠となる方法であるためである。

PVO-1A-301 試験の最終的な有効性の結果は、試験開始から投与中断（部分的なクリニカルホールド及び／又は無益性の境界を超えるため）までの期間を対象とした IA3 に基づいており、パロバロテン投与の効果を最も単純かつ正確に推定するものである。

予定される治療対象集団におけるパロバロテン投与群及び未投与群の人口統計学的特性を表 2.7.3-46 に要約する。

表 2.7.3-46　　PVO-1A-301 試験の人口統計学的特性（主要安全性解析対象集団）

Variable, Statistic	Palovarotene (N=79)	Untreated (N=88)
Age in Years		
Mean (SD)	17.4 (9.5)	20.4 (9.0)
Median (Min, Max)	14 (8, 61)	18 (9, 56)
Age category, n (%)		
< 18 years	55 (69.6)	43 (48.9)
≥ 18 years	24 (30.4)	45 (51.1)
Sex, n (%)		
Male	43 (54.4)	45 (51.1)
Female	36 (45.6)	43 (48.9)
Race, n (%)		
White	59 (74.7)	66 (75.0)
Asian	6 (7.6)	9 (10.2)
American Indian Or Alaska Native	0	1 (1.1)
Multiple	4 (5.1)	1 (1.1)
Other	1 (1.3)	2 (2.3)
Unknown	9 (11.4)	9 (10.2)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic Or Latino	15 (19.0)	20 (22.7)
Not Hispanic Or Latino	54 (68.4)	59 (67.0)
Not Reported	10 (12.7)	9 (10.2)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table B2A.2.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each cohort in the PSS as denominator.
max=maximum; min=minimum.

予定される治療対象集団の人口統計学的特性は、試験間で類似していることから、有効性の結果を試験間で比較するのは妥当である。年齢を除き、両群の人口統計学的特性は概ね均衡していた。両群ともほとんどの被験者は 18 歳未満であったが、18 歳未満の被験者の割合は未投与群と比較してパロバロテン群で多かった。

概して、FOP 歴に群間差はなかった。両群とも、ほとんどの被験者は母趾の奇形を伴って出生し、外科的修復を受けていなかった。被験者の約半数に母指奇形及び頚椎奇形が認められた。脛骨の骨軟骨腫は被験者の約 1/3 に認められた。

FOP が常染色体優性遺伝性疾患であるにもかかわらず、FOP の家族歴が報告された被験者はごく少数であり、このことは FOP 患者の生殖能力が低いこと、並びに変異が散発的であることを反映している。

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フレアアップ歴（試験登録前）を表 2.7.3-47 に要約する。

表 2.7.3-47　　PVO-1A-301 試験のフレアアップ歴（主要安全性解析対象集団）

Variable, Statistic	Palovarotene (N=79) n (%)	Untreated (N=88) n (%)
Subjects with History of flare-up, n (%)		
Yes	79 (100)	86 (97.7)
No	0	2 (2.3)
Number of flare-ups within the past 12 months prior to study		
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)
Location of last flare-up, n (%)		
Cervical Spine	2 (2.5)	2 (2.3)
Distal Lower Extremities	4 (5.1)	4 (4.5)
Distal Upper Extremities	1 (1.3)	2 (2.3)
Elbow	3 (3.8)	9 (10.2)
Hip	13 (16.5)	13 (14.8)
Jaw	7 (8.9)	9 (10.2)
Knee	7 (8.9)	5 (5.7)
Lower Spine/Abdomen	9 (11.4)	3 (3.4)
Missing	5 (6.3)	0
Shoulder	9 (11.4)	10 (11.4)
Upper Back	9 (11.4)	15 (17.0)
Upper Spine/Chest	1 (1.3)	8 (9.1)
Symptoms of last flare-up, n (%)[2]		
Pain	58 (73.4)	75 (85.2)
Swelling	60 (75.9)	68 (77.3)
Stiffness	39 (49.4)	41 (46.6)
Redness	29 (36.7)	28 (31.8)
Warmth	35 (44.3)	40 (45.5)
Fever	4 (5.1)	8 (9.1)
Loss of Appetite	5 (6.3)	14 (15.9)
Decreased Range of Motion	41 (51.9)	44 (50.0)

Variable, Statistic	Palovarotene (N=79) n (%)	Untreated (N=88) n (%)
Change in Mood or Behavior	9 (11.4)	35 (39.8)
Lethargy	6 (7.6)	23 (26.1)
Other	4 (5.1)	5 (5.7)
Cause of last flare-up, n (%)		
Biopsy	0	1 (1.1)
Blunt Muscle Trauma	9 (11.4)	14 (15.9)
Dental Work	0	1 (1.1)
Influenza-Like Viral Illness	0	2 (2.3)
Muscle Fatigue	2 (2.5)	7 (8.0)
Surgery	2 (2.5)	1 (1.1)
Unknown	58 (73.4)	39 (44.3)
Other	8 (10.1)	21 (23.9)
Last flare-up result in bone formation (subject reported), n (%)		
Yes	41 (51.9)	0
No	20 (25.3)	0
Unknown	17 (21.5)	0

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table B5.2.
1 Time since last flare-up (months)-calculated as [(ICF- last flare-up start date)/30.4375]+1.
2 Subjects could have had multiple symptoms for their last flare-up.
ICF=informed consent form; LOM=loss of movement; max=maximum; min=minimum; PSS=Principal Safety Set; SD=standard deviation.

両群のほぼ全ての被験者でフレアアップが認められた。試験参加前 12 ヵ月以内に報告されたフレアアップの回数（中央値）は両群ともに 1 回であった。直近のフレアアップからの期間の中央値はパロバロテン群（11 ヵ月）で未投与群の被験者（7 ヵ月）より長かった。

直近のフレアアップで最も多かった部位は、未投与群では上背部（17.0%）、パロバロテン群では、股関節（16.5%）であった。

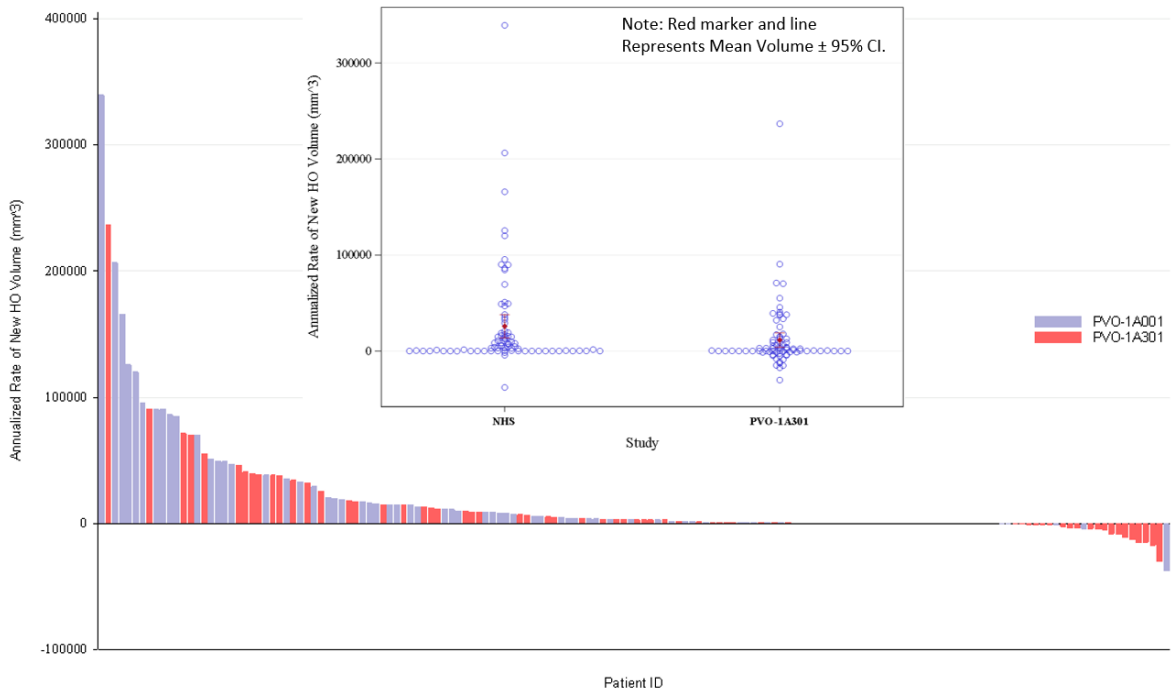
直近のフレアアップ症状として最も多かったのは、パロバロテン群及び未投与群ともに疼痛及び腫脹であった。直近のフレアアップの原因は、ほとんどのパロバロテン群及び未投与群の約半数で不明であった。直近のフレアアップの原因として最も多かったのは、パロバロテン群及び未投与群とも鈍的筋外傷であった。直近のフレアアップにより、パロバロテン群の半数で骨形成が生じた。

3.1.3　主要有効性解析（ピボタル試験 PVO-1A-301 試験）

3.1.3.1　予定される治療対象集団の個々の被験者における年換算新規 HO 容積

予定される治療対象集団の全てのパロバロテン群及び未投与群において測定値（すなわち平方根変換せず、負の値を含む）をそのまま用いた年換算新規 HO 容積を図 2.7.3-17 に示す。

図 2.7.3-17　　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各被験者の年換算新規 HO 容積の分布



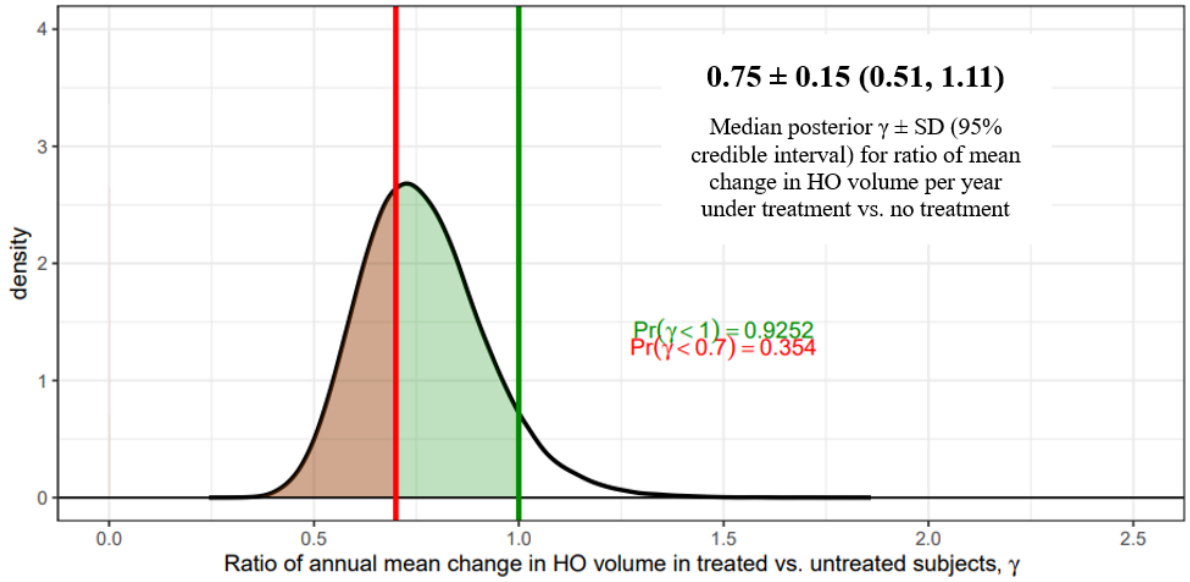
Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Appendix 16.1.13 Figure S14.3.1, S14.3.2.
Data cutoff: 04-Dec-2019 for subjects aged <14 years and 24-Jan-2020 for subjects aged ≥14 years.
Note: Red marker and line represents Mean Volume ± 95% confidence interval.
HO=heterotopic ossification.

予定される治療対象集団における結果は、全体の結果（図 2.7.3-9 参照）と一致している。プロットの目視では、未投与群でパロバロテン群より年換算新規 HO 容積が多かった。この観察所見は、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。次項に示す年換算新規 HO 容積の抑制に関する結果と併せて考えると、パロバロテンは全体として新規 HO 形成を抑制／最小化するだけでなく、年換算新規 HO 容積が多い被験者の割合を低下させることがデータから示唆される。

3.1.3.2　　予定される治療対象集団における年換算新規 HO 容積の抑制

PVO-1A-301 試験のパロバロテン群と NHS 試験の未投与群において、予定される治療対象集団におけるベイズ解析による群間比 γ（年換算新規 HO 容積の未投与群に対するパロバロテン群の比）の事後分布を図 2.7.3-18 に示す。負の新規 HO 容積は身体領域ごとにゼロに置換され、平方根変換は行われていない。

図 2.7.3-18　　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) Figure 22 and Table 29.
Note: Area to the left of the red line indicates probability of a >30% reduction in annualized new HO in palovarotene-treated subjects from PVO-1A-301 versus untreated subjects from the NHS. Area to the left of the green line indicates probability of any reduction in annualized new HO in palovarotene-treated subjects from 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 (PVO-1A-001); SD=standard deviation.

平方根変換を適用しないベイズ解析では、予定される治療対象集団におけるパロバロテン群の年換算新規 HO 容積を、未投与群と比較して 25%減少した。

予定される治療対象集団において平方根変換を適用せず負の値を含めた wLME モデルによる年換算新規 HO 容積の結果を表 2.7.3-48 及び図 2.7.3-19 に示す。

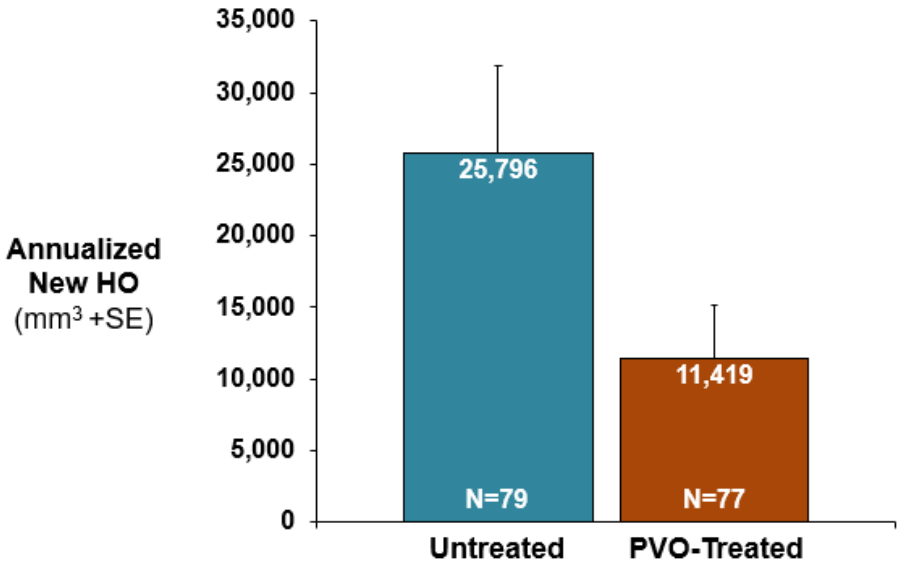
表 2.7.3-48　　予定される治療対象集団における平方根変換を適用せず負を含めた年換算新規 HO 容積の wLME（主要 FAS）

		Palovarotene (N=77)		**Untreated (N=79)**
Number of subjects analyzed		77		79
New HO (mm^3)	Mean (SEM)	11419 (3782)		25796 (6066)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	55.7%		
	LSmean (SEM)	11033 (4973)		21476 (4069)
	% reduction (palovarotene vs untreated)	48.6%		
		wLME estimate (95% CI)		p-value
	Intercept	16747	(5622, 27872)	0.0035
	Baseline total HO/Baseline age	0.3	(-0.2, 0.8)	0.1974
	Treatment	-10443	(-23539, 2653)	-0.1124

Wilcoxon test	p-value	0.0107

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E20.1.11.
Note: The annualized new HO wLME LSmean estimate and SEM are from a mixed model with dependent variable annualized new HO and independent variables including fixed effects of treatment and baseline total HO/baseline age and a random subject effect.
HO=heterotopic ossification; LSmean=least square mean; FAS=Full Analysis Set; SEM=standard error of mean; wLME=weighted linear mixed effect model.

図 2.7.3-19　　予定される治療対象集団における年換算新規 HO 容積の平均値（平方根変換を適用せず）（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=weighted linear mixed effect model.

年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群（11,419 mm³）で未投与群（25,796 mm³）と比べて 56%減少した。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（最小二乗平均値）は未投与群（21,476 mm³）に比べてパロバロテン群（11,033 mm³）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、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 順位和検定の結果、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）。

3.1.3.3　　有効性の主要解析を補足する解析

PVO-1A-202 試験パート B 及び C のフレアアップ以外の有効性評価項目の統合解析（補足データ）

PVO-1A-202 試験パート B 及び C のデータの統合解析については 2.6.6.2 項で考察した。

PVO-1A-202 試験パート C 及び PVO-1A-301 試験（併合） - 追加の共変量を用いた wLME 解析及び非重み付け GEE 解析

PVO-1A-202 試験パート C 及び PVO-1A-301 試験（併合）の被験者における年換算新規 HO 容積を wLME/GEE 解析を用いて NHS の未投与群と比較した（Module 5.3.5.3 IR ISE Supplemental Table 17.1.4）。

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（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%減少した（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%減少した（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、年換算新規 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%減少した（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%減少した（名目上の p 値 = 0.0072）。

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）の期間では、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。

結果は Module 5.3.5.3 ISE3 Section 4.1.6 に示した。

3.2　フレアアップ時投与

本項では、第 2 相試験及び NHS の適用範囲、解析、フレアアップ転帰について説明する。これらのデータは、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ことを示しており、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・用量を処方できることを裏付けている。さらに、これらのデータは、連続投与／フレアアップ時投与で得られた年換算新規 HO 容積の転帰を支持するものである。

3.2.1　　併合方法及び統計手法の説明

フレアアップ時投与を裏付けるデータは、12 週間のパロバロテンフレアアップシーケンスの前後に得られた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、複数の投与条件下で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を投与される）。また、被験者は同じ投与群内で複数のフレアアップに対して投与を受ける可能性があるため、同じ投与群内で複数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 時点の新規 HO 形成の割合及び新規 HO 容積は、フレアアップに基づいたものである。

フレアアップ転帰データは、表 2.7.3-49 に示す投与群ごとに併合した。

表 2.7.3-49　　有効性の統合解析のための併合方法

Treatment Group	Studies Contributing Data	Description of Included Efficacy Data
PBO/Untreated	PVO-1A-201 and NHS (PVO-1A-001)	Includes all qualified imaged flare-ups treated with placebo in PVO-1A-201 and untreated flare-ups from the NHS.
PVO 5/2.5 mg	PVO-1A-201	Includes all qualified imaged flare-ups treated with 5/2.5 mg in PVO-1A-201.
PVO 10/5 mg	PVO-1A-201 and PVO-1A-202/Part A	Includes all qualified imaged flare-ups treated with 10/5 mg in PVO-1A-201 and PVO-1A-202/Part A.
PVO 20/10 mg	PVO-1A-202/Part B	Includes all qualified imaged flare-ups treated with 20/10 mg in PVO-1A-202/Part B; chronic PVO was not administered prior to flare-up treatment.
Chronic/PVO 20/10 mg	PVO-1A-202/Part B	Includes all qualified imaged flare-ups treated with 20/10 mg in PVO-1A-202/Part B; chronic PVO was administered prior to flare-up treatment.
Combined 20/10 mg	PVO-1A-202/Part B	Includes all qualified imaged flare-ups treated with 20/10 mg in PVO-1A-202/Part B (whether this was preceded by chronic treatment).

Note: Untreated flare-ups at the upper back and jaw in the NHS were not included in the Placebo/Untreated group.
NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); PBO=placebo; PVO=palovarotene.

フレアアップ転帰及びパロバロテンのフレアアップ時投与の潜在的な治療ベネフィットを理解するため、パロバロテン群で得られたフレアアップデータ（フレアアップ時投与群）を PVO-1A-201 試験のプラセボ群及び NHS の未投与群を併合したフレアアップデータ（プラセボ／未投与群）と比較する。治療効果を評価するためのゴールドスタンダードは無作為化プラセボ対照試験であるが、本疾患は超希少疾患であり、フレアアップ転帰を無作為化プラセボ対照試験で評価することが困難であることを考慮すると、以下に示す通り、データを併合し、これらの試験間で結果を比較することは妥当である。

3.2.2 に示す解析結果から、NHS の未投与群と PVO-1A-201 試験の無作為割付けされたプラセボ群の人口統計学的特性及び疾患特性が比較的類似していることが示され（併合することの妥当性が示された）、また重要なことに、プラセボ／未投与群とフレアアップ時投与群の人口統計学的特性及び疾患特性が類似していることも示された（フレアアップ転帰を比較することの妥当性

が示された)。さらに、中央画像検査機関において一次読影プロセスとして標準化された手順を用いて盲検下で画像が読影され、試験間で同一の方法でフレアアップ転帰が評価されたこと、CT 画像による評価項目（HO）は客観的かつ定量可能な評価項目であることから、試験間でフレアアップデータを比較することは妥当である。

連続データは、被験者に基づく解析では被験者数（n）を用いて、フレアアップに基づく解析ではフレアアップ件数（m）を用いて、利用可能なデータ数、平均値、SD、SE、中央値、最小値及び最大値とともに群別に要約した。カテゴリーデータ及び順序データは、各群の被験者／フレアアップの数及び割合を用いて要約した。

フレアアップを要約する際のベースライン値は、フレアアップ来院の Day 1 の値と定義した。フレアアップ来院の Day 1 の評価がない被験者については、フレアアップ時投与前の最後の値を使用した。

画像によるフレアアップ転帰として CT スキャンによる Week 12 の新規 HO 容積を、パロバロテン投与群とプラセボ／未投与群で比較した。HO 容積の解析では、頭部（顎部を含む）及び上背部（頭部及び上背部は、第 2 相試験では投与対象ではなく、NHS では投与対象であった）以外のフレアアップ部位の新規 HO 容積を解析に含めた。フレアアップの発現割合の解析では、HO 容積又は新規 HO 容積は評価できなかったが、新規 HO の定性的評価ができた画像は解析に含めた。

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、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 SE のブートストラップ法による推定値を用いて、ブート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 SE 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 p 値も算出した。

また、複数のフレアアップが発現した被験者を考慮した 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 には 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、それ以外の条件はモデル 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ー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 の解析において HO 形成に関するばらつきの約 19%を説明することができた（ISE SAP 第 2.0 版の添付資料 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異所性骨化容積との関連性」）（Module 5.3.5.3 ISE SAP Appendix 1）。フレアアップ部位を股関節と非股関節とで検討したところ（モデル 1 及び 2）、説明されたばらつきの割合は約 9%であり、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ことを示している。したがって、NHS のデータを解析するのにモデル 3 及び 4 が最も適している。

共変量を含める強い根拠を考慮すると、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、共変量による調整を行うことの重要性を示している。

以下の項に示すデータの最初に、NHS で未投与群の被験者と PVO-1A-201 試験のプラセボ群の被験者を比較し、これら 2 つの群間の類似性を示すことで、全試験を通じた解析として統合解析を実施することが妥当であることを示した。これら 2 群を併合し（プラセボ／未投与群）、パロバロテン群と比較する。

3.2.2　試験対象集団

予定される治療対象集団［女性 8 歳以上、男性 10 歳以上（8/10 歳以上とする）］に関連するデータを以下に示す。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）との主な違いは、予定される治療対象集団の方が高齢であることである。全体集団の平均年齢は、パロバロテン群が 15 歳、未投与群が 18 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 歳、20 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（付録表 2.7.3-61～表 2.7.3-63）。

第 2 相試験及び NHS に登録され、予定される治療対象集団の IF-FAS における人口統計学的特性を表 2.7.3-50 に要約する。

表 2.7.3-50　予定される治療対象集団におけるプラセボ／未投与群及びパロバロテン群の人口統計学的特性（IF-FAS）

	PBO/ Untreated (N=38)	PVO 5/2.5 mg (N=7)	PVO 10/5 mg (N=25)	PVO 20/10 mg (N=12)	Chronic/ Flare-up 20/10 mg (N=23)	Combined 20/10 mg (N=33)
Age (years)						
n	38	7	25	12	23	33
Mean (SD)	19 (10)	21 (8)	25 (9)	14 (7)	25 (9)	21 (10)
Median (Min, Max)	15 (7, 53)	22 (10, 29)	23 (11, 44)	10.5 (7, 34)	25 (12, 46)	18 (7, 46)
Sex, n (%)						
Male	18 (47)	2 (29)	12 (48)	4 (33)	8 (35)	11 (33)
Female	20 (53)	5 (71)	13 (52)	8 (67)	15 (65)	22 (67)
Race, n (%)						
White	28 (74)	6 (86)	16 (64)	6 (50)	18 (78)	23 (70)
Other	10 (26)	1 (14)	9 (36)	6 (50)	5 (22)	10 (30)
Black/African American	0	1 (14.3)	1 (4.0)	0	0	0
Asian	3 (8)	0	0	1 (8)	0	1 (3)
Multiple	1 (3)	0	2 (8)	1 (8)	0	1 (3)
Other	2 (5)	0	0	0	0	0
Not Available	4 (11)	0	6 (24)	4 (33)	5 (22)	8 (24)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	7 (18)	1 (14)	2 (8)	2 (17)	0	2 (6)
Not Hispanic/Latino	27 (71)	6 (86)	17 (68)	6 (50)	20 (87)	25 (76)
Not Available	4 (11)	0	6 (24)	4 (33)	3 (13)	6 (18)
Weight (kg)						
n	37	7	25	12	23	33
Mean (SD)	55 (19)	49 (13)	60 (16)	37 (25)	63 (18)	53 (22)
Median (Min, Max)	54 (22, 96)	50 (23, 64)	58 (33, 108)	27 (21, 108)	59 (40, 108)	49 (21, 108)
z-scores for Age < 18						
n	24	2	7	10	6	15
Mean (SD)	0.4 (1.7)	-0.4 (2.8)	-0.5 (1.6)	-2.4 (1.9)	0.1 (1.9)	-1.3 (2.2)
Median (Min, Max)	0.8 (-5, 3)	-0.4 (-2, 2)	0 (-3, 1)	-1.6 (-7, -0.9)	0.5 (-3, 2)	-1.2 (-7, 2)

Source: Module 5.3.5.3 ISE2 Table 14.2.3.2.
Note: Summary is based on the first study in which a subject participates in corresponding column. This is a subject-based summary. All percentages are statements about subjects, not flare-ups. Subjects who participated in multiple studies may be represented in more than one column.
IF-FAS=Imaged Flare-up Full Analysis Set; max=maximum; min=minimum; PBO=placebo; PVO=palovarotene; SD=standard deviation.

予定される治療対象集団において、年齢及び性別を除き、プラセボ／未投与群とパロバロテン群の人口統計学的特性は概ね類似していた。プラセボ／未投与群の年齢の中央値は、20/10 mg フレアアップ時投与群を除き、全てのパロバロテン群より低かった。これは、PVO-1A-202 試験パート B の治験実施計画書で骨格が未成熟な被験者に対する連続投与が認められていなかったため

に生じた。プラセボ／未投与群と比較して、20/10 mg フレアアップ時投与併合群では女性が多かった。人種及び民族の分布についてはプラセボ／未投与群とパロバロテン群で類似していた。

第 2 相試験では、投与対象となった全てのフレアアップは治験実施施設で評価した。NHS では、投与対象となったフレアアップの治験実施施設での評価は、被験者 1 例につき 1 年に 1 回であった。NHS では、被験者が報告する他の全てのフレアアップに関するデータは、電話連絡用フォームにて収集し、「Telephone Contact フレアアップ」とした。

第 2 相試験及び NHS の予定される治療対象集団におけるフレアアップ歴の要約を表 2.7.3-51 に示す。

表 2.7.3-51　予定される治療対象集団におけるプラセボ／未投与群及びパロバロテン群のフレアアップ歴（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=33)
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)

	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=33)
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
All Baseline HO, M'	45	7	46	17	33	50
Baseline HO, m (%)	27 (60.0)	4 (57.1)	30 (65.2)	13 (76.5)	27 (81.8)	40 (80.0)
No baseline HO, 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	23/40 (58%)	4/7 (57%)	15/32 (47%)	10/16 (63%)	22/33 (67%)	32/49 (65%)

Source: Module 5.3.5.3 ISE2 Table 14.2.7.2, 14.2.10.1.1, 14.2.10.2.1, 14.2.10.4.1.
Not evaluable: image was obtained, but edema could not be determined.
[1] In flare-ups with baseline MRI or ultrasound and evaluable data for edema.
FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; 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; NHS=natural history study; PBO=placebo; PVO=palovarotene.

概して、全ての投与群でフレアアップ部位の分布は類似していた。プラセボ／未投与群及びパロバロテン群で最も多くみられたフレアアップ部位は股関節及び膝関節であった。股関節、膝関節及び肩関節を合わせたフレアアップの発現割合は、いずれのパロバロテン群よりもプラセボ／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対する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／未投与群よりもパロバロテン群（5/2.5 mg フレアアップ時投与群を除く）で高かった。20/10 mg フレアアップ時投与群では、プラセボ／未投与群と比較して、ベースライン時に浮腫を伴うフレアアップが多かった。5/2.5 mg フレアアップ時投与及び 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 患者におけるフレアアップは異化段階の炎症細胞浸潤を特徴としており、ベースライン時に浮腫を伴うフレアアップは、ベースライン時に浮腫を伴わ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。したがって、ベースライン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及びプラセボ／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。

3.2.3　壊滅的な新規 HO

第 2 相試験及び NHS からの予定される治療対象集団の IF-FAS における Week 12 の壊滅的な新規 HO を伴うフレアアップを表 2.7.3-52 に要約する。

表 2.7.3-52　予定される治療対象集団におけるプラセボ／未投与群、及びパロバロテン群の Week 12 時点での壊滅的な新規 HO を伴うフレアアップ（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)
New HO volume >100,000 mm^3, m (%)	3 (6.5)	0	0	0	0	0
New HO volume >50,000 mm^3, m (%)	4 (8.7)	0	0	0	2 (5.9)	2 (3.9)
New HO volume >30,000 mm^3, m (%)	4 (8.7)	0	1 (2.2)	0	2 (5.9)	2 (3.9)

Source: Module 5.3.5.3 ISE2 Table 14.2.11.2.1.4.
HO=heterotopic ossification; IF-FAS=Imaged Flare-up Full Analysis Set; PBO=placebo; PVO=palovarotene.

予定される治療対象集団において、Week 12 に 10 万 mm^3 超の壊滅的な新規 HO を伴うフレアアップは、プラセボ／未投与群でのみ認められた。Week 12 に 5 万 mm^3 超及び 3 万 mm^3 超の壊滅的な新規 HO が認められたフレアアップの割合は、プラセボ／未投与群でいずれのパロバロテン群よりも高かった。

3.2.4　Week 12 のフレアアップにおける新規 HO

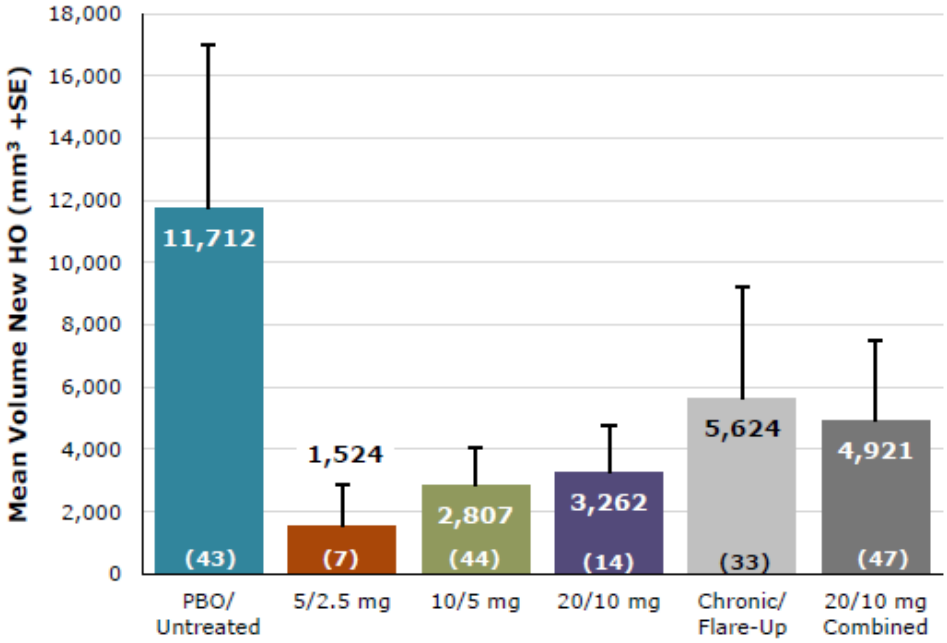
予定される治療対象集団における Week 12 のフレアアップにおける新規 HO 容積を表 2.7.3-53 及び図 2.7.3-20 に示す。

表 2.7.3-53　予定される治療対象集団におけるプラセボ／未投与群、及びパロバロテン群の Week 12 時点でのフレアアップにおける新規 HO 容積（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)
New HO Status, M	46	7	46	16	34	50
Yes, m (%)	14 (30.4)	2 (28.6)	13 (28.3)	7 (43.8)	7 (20.6)	14 (28.0)
New HO (including 0 mm^3)[1]						
m	43	7	44	14	33	47
Mean (SD)	11712 (34581)	1524 (3599)	2807 (8254)	3262 (5591)	5624 (20663)	4921 (17522)
SE	5274	1360	1244	1494	3597	2556
Median (min, max)	0 (0, 137009)	0 (0, 9638)	0 (0, 48422)	0 (0, 17351)	0 (-7, 92042)	0 (-7, 92042)

Source: Module 5.3.5.3 ISE2 Table 14.2.11.2.1.
Note: This is a flare-up-based summary. Percentages are based on number of flare-ups M in corresponding column, where M is number of flare-ups with/without characteristics stated in the row.
[1] When a flare-up has no baseline HO, 0 is assigned for analysis.
HO=heterotopic ossification; IF-FAS=Imaged Flare-up Full Analysis Set; NE=not evaluable; PBO=placebo; PVO=palovarotene; SD=standard deviation; SE=standard error.

図 2.7.3-20　予定される治療対象集団におけるプラセボ／未投与群、及びパロバロテン群の Week 12 時点でのフレアアップにおける新規 HO 容積（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; PBO=placebo; SE=standard error.

予定される治療対象集団において、Week 12 に新規 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（21%）、20/10 mg フレアアップ時投与群で最も高かった（44%）。Week 12 に新規 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（29%）、10/5 mg フレアアップ時投与群（28%）及び 20/10 mg フレアアップ時投与併合群（28%）ではプラセボ／未投与群（30%）と同程度であった。

予定される治療対象集団の IF-FAS において階層的ブートストラップ法を用いた 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 2.7.3-54 に要約する。

表 2.7.3-54　予定される治療対象集団におけるプラセボ／未投与群とパロバロテン群との間での Week 12 時点のフレアアップにおける新規 HO 容積の比較（IF-FAS）

		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

		GEE modeling			Hierarchical Bootstrap Resampling		
Model No.	**Variable**	**Estimate**	**95% CI**	**p-value**	**Estimate**	**95% CI (BCa)**	**p-value (BCa)**
	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
	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、上記の 3.2.1 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において、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（表 2.7.3-53）。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 2.7.3-54、モデル 3）。同様の結果が、10/5 mg フレアアップ時投与群（2,807 mm^3、76%減少、p 値 0.10）及び連続投与／フレアアップ時投与群（5,624 mm^3、58%減少、p 値 0.49）からも得られている。20/10 mg フレアアップ時投与併合群では、新規 HO 容積（4,921 mm^3）はプラセボ／未投与群と比較して 58%減少した（p 値 = 0.23）（表 2.7.3-53 及び表 2.7.3-54、モデル 4）。

予定される治療対象集団の IF-FAS において、Week 12 の新規 HO 形成があったフレアアップの割合は、連続投与／フレアアップ時投与群で最も低く、20/10 mg フレアアップ時投与群で最も高

かった。プラセボ／未投与群の割合はこれら 2 つの投与群での割合の間であった（表 2.7.3-53）。20/10 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では、プラセボ／未投与群と比較して、新規 HO 容積がそれぞれ 72%及び 76%減少した。

第 2 相試験の全体集団では、20/10 mg フレアアップ時投与群の 15 件のフレアアップにおける新規 HO 容積は 3,045 mm^3 であり、プラセボ／未投与群の 47 件のフレアアップにおける新規 HO 容積（10,780 mm^3）と比較して 72%減少した（p 値 0.02）（Module 5.3.5.3 ISE2 Table 14.1.12.1, 14.2.11.2.1）。同様の結果が、10/5 mg フレアアップ時投与群（3,010 mm^3、72%減少、p 値 0.11）からも得られた（Module 5.3.5.3 ISE2 Table 14.2.11.2.1, 14.1.12.1）。

3.2.5　疼痛及び腫脹の NRS

500 例を対象とした後ろ向きフレアアップ調査によると、最も多く報告された 2 つのフレアアップ症状は疼痛と腫脹である（Pignolo 2016）。したがって、画像評価をした全てのフレアアップについて、疼痛及び腫脹の重症度を評価した。予定される治療対象集団の IF-FAS における疼痛及び腫脹の NRS の Day 1 から Week 12 までの変化の要約を表 2.7.3-55 に示す。

表 2.7.3-55　予定される治療対象集団における疼痛及び腫脹の NRS の Day 1（ベースライン）から Week 12 までの変化（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)
Pain						
Baseline						
m	46	7	46	16	34	50
Mean (SD)	3.8 (2.9)	3.7 (3.0)	4.4 (2.6)	3.5 (2.8)	3.2 (2.4)	3.3 (2.5)
Median (min, max)	3.5 (0, 10)	3 (0, 9)	4 (0, 10)	4.5 (0, 7)	3 (0, 8)	3.5 (0, 8)
Change at Week 12						
m	46	7	46	16	34	50
Mean (SD)	-2.0 (3.1)	-2.1 (2.7)	-2.9 (2.8)	-2.2 (2.4)	-2.4 (2.4)	-2.3 (2.4)
Median (min, max)	-1 (-10, 4)	-2 (-7, 1)	-3 (-10, 2)	-1.5 (-7, 1)	-2 (-7, 2)	-2 (-7, 2)
Swelling						
Baseline						
m	46	7	46	16	34	50
Mean (SD)	3.1 (3.0)	3.6 (2.8)	3.5 (2.9)	2.8 (2.5)	3.2 (2.9)	3.1 (2.8)
Median (min, max)	2 (0, 10)	3 (0, 7)	3 (0, 10)	3.5 (0, 7)	3 (0, 10)	3 (0, 10)
Change at Week 12						
m	46	7	46	16	34	50
Mean (SD)	-2.0 (2.7)	-2.4 (2.4)	-2.6 (3.1)	-1.8 (2.3)	-2.6 (2.8)	-2.3 (2.6)
Median (min, max)	-2 (-10, 3)	-2 (-7, 0)	-2 (-10, 5)	-1 (-6, 2)	-2 (-10, 2)	-2 (-10, 2)

	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)

Source: Module 5.3.5.3 ISE2 Table 14.2.15.2.
Note: This is a flare-up-based summary. All percentages are statements about flare-ups, not subjects. This table includes NRS pooled with FPS-R.
IF-FAS=Imaged Flare-up Full Analysis Set; max=maximum; min=minimum; NRS=numeric rating scale; PBO=placebo; PVO=palovarotene; SD=standard deviation.

予定される治療対象集団では、疼痛及び腫脹の NRS スコアはベースライン時に群間で同程度であった。プラセボ／未投与群を含むほとんどの群で、疼痛と腫脹の NRS スコアの平均値と中央値が Week 12 時点で低下した。これらのフレアアップ症状についても、新規 HO 形成の有無別に層別解析し、新規 HO を形成したフレアアップでは、新規 HO を形成しなかったフレアアップよりも症状改善が少ないかどうかを判定した。Week 12 時点の新規 HO の有無にかかわらず、疼痛及び腫脹の NRS スコアの変化量の平均値は、群間で同程度であった（Module 5.3.5.3 ISE2 Table 14.2.15.3）。これらのデータは、新規 HO 形成の有無にかかわらず、これらの急性フレアアップ症状が 12 週間にわたって改善することを示唆している。

3.2.6　FOP-PFQ、自動関節可動域、可動性の全般的評価

Week 12 時点のフレアアップに関する FOP-PFQ の総スコア、可動性サブスコア、及び上肢サブスコアの平均変化量はごくわずかであり、いずれの群でも、また、新規 HO が認められたフレアアップと認められなかったフレアアップでも同程度であった（Module 5.3.5.3 ISE2 Table 14.2.16.1, 14.2.16.3）。

予定される治療対象集団では、ベースライン時の全体の関節可動域は全ての群で正常可動域の約半分であり、Week 12 の関節可動域のベースラインからの変化は大多数の群で比較的小さかった（Module 5.3.5.3 ISE2 Table 14.2.19.2）。

被験者及び治験責任医師による可動性の全般的評価では、パロバロテン群及びプラセボ／未投与群で、Week 12 の時点でほとんどのフレアアップの可動性が「同一」又は「改善」と評価された（Module 5.3.5.3 ISE2 Table 14.2.20.1.2, 14.2.20.2.2）。

3.3　サブグループの結果の比較

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 PPC のリスクが増加することが示されている。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。

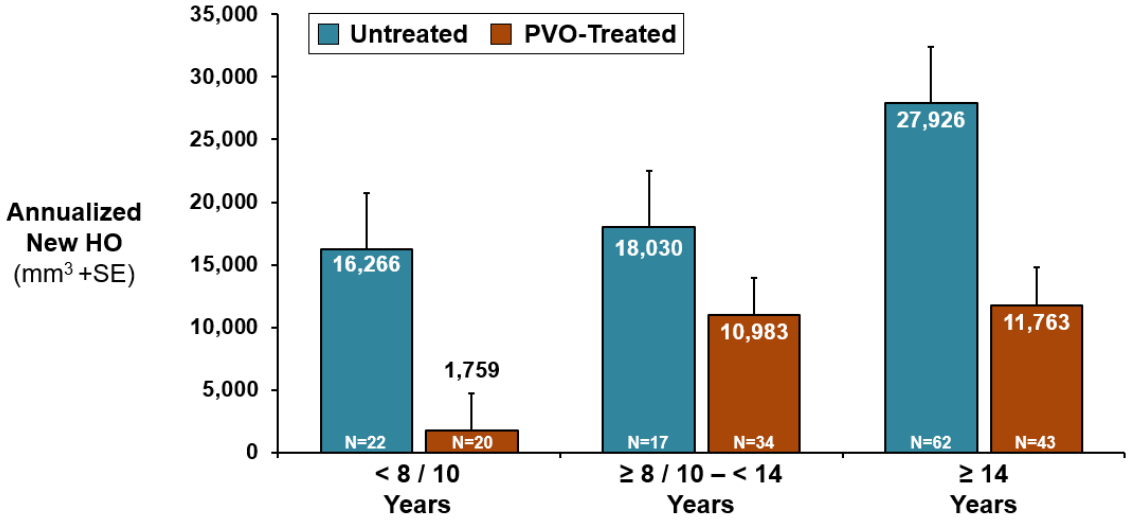
年齢別（12 歳以上、14 歳以上、18 歳以上、12 歳以上 17 歳未満）、性別年齢別（女性 8 歳未満、男性 10 歳未満、女性 8 歳以上 14 歳未満、男性 10 歳以上 14 歳未満）、性別（男性、女性）、

人種（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。

3.3.1　年齢

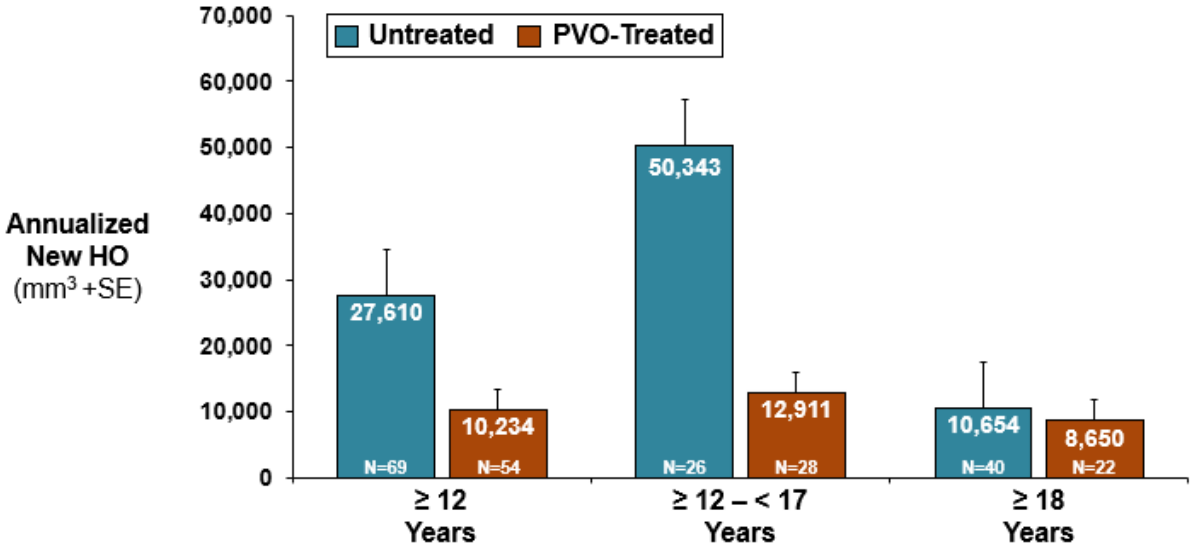
年齢別のサブグループの年換算新規 HO 容積を図 2.7.3-21 及び図 2.7.3-22 に示す。

図 2.7.3-21　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 2.7.3-22　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.

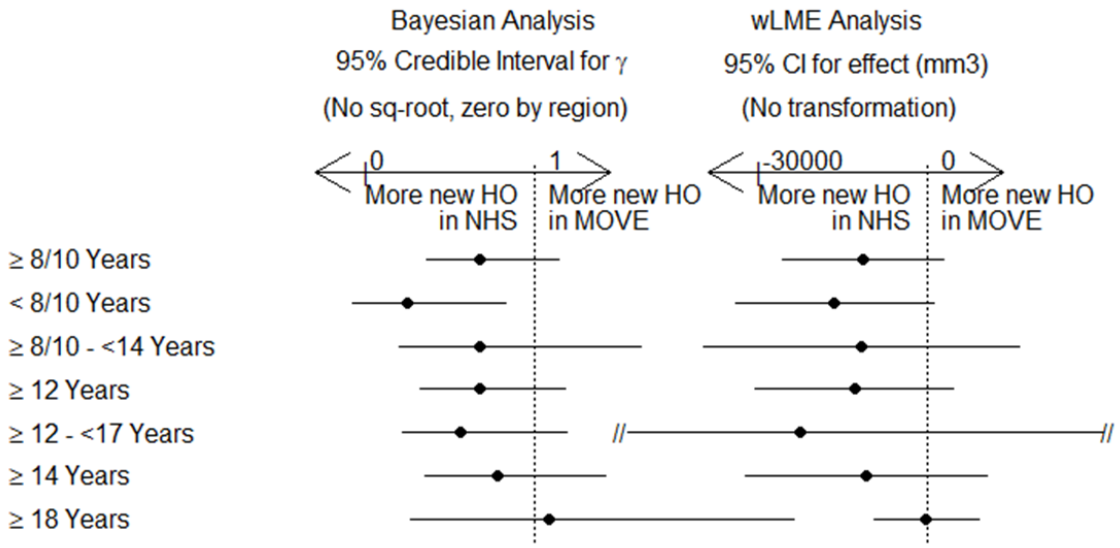
全ての年齢カテゴリーにおける結果は、全体集団（2.4.7.2 項）及び予定される治療対象集団（3.1.3.2 項）の結果と一致していた。年換算新規 HO 容積の平均値及び wLME 解析結果の両方から、被験者数が少ないカテゴリーも含む全てのカテゴリーでパロバロテンの方が優れている傾向が示唆された。

- 8/10 歳未満：年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（16,266 mm^3）に比べてパロバロテン群（1,759 mm^3）で 89%減少した。wLME 解析において、モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（15,876 mm^3）に比べてパロバロテン群（845 mm^3）で 95%減少した（wLME 解析の名目上の p 値 = 0.0597）。
- 8/10 歳以上 14 歳未満：年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（18,030 mm^3）に比べてパロバロテン群（10,983 mm^3）で 39%減少した。wLME 解析において、モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（18,448 mm^3）に比べてパロバロテン群（7,777 mm^3）で 58%減少した（wLME 解析の名目上の p 値 = 0.2764）。
- 14 歳以上：年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（27,926 mm^3）に比べてパロバロテン群（11,763 mm^3）で 58%減少した。wLME 解析において、モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（22,541 mm^3）に比べてパロバロテン群（12,664 mm^3）で 44%減少した（wLME 解析の名目上の p 値 = 0.2913）。
- 12 歳以上：年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（27,610 mm^3）に比べてパロバロテン群（10,234 mm^3）で 63%減少した。wLME 解析において、モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（23,188 mm^3）に比べてパロバロテン群（11,422 mm^3）で 51%減少した（名目上の p 値 = 0.1377）。
- 12 歳以上 17 歳未満：年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（50,343 mm^3）に比べてパロバロテン群（12,911 mm^3）で 74%減少した。wLME 解析において、モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（35,889 mm^3）に比べてパロバロテン群（15,361 mm^3）で 57%減少した（wLME 解析の名目上の p 値 = 0.2301）。
- 18 歳以上：年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（10,654 mm^3）に比べてパロバロテン群（8,650 mm^3）で 19%減少した。wLME 解析において、モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値は未投与群（9,442 mm^3）に比べてパロバロテン群（9,316 mm^3）で 1%減少した（wLME 解析の名目上の p 値 = 0.9729）。

PVO-1A-301 試験では、年換算新規 HO 容積の平均値は 8/10 歳未満の層で最も減少したが、年齢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している可能性が高い。本有効性データは、予定される治療対象集団に対する推奨用法・用量として連続投与／フレアアップ時投与を支持している。

図 2.7.3-23 に、ベイズ解析での中央値事後分布 γ の 95%信用区間のフォレストプロット、及び各年齢層の年換算新規 HO 容積の wLME 解析における治療効果の 95% CI を示す。

図 2.7.3-23　　年齢によるサブグループ別のベイズ解析及び wLME 解析のフォレストプロット



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E20.1.11, E20.1.12, E20.1.13, E20.1.16, E20.1.18, E20.1.14, E20.1.17; Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Final Appendix 16.1.9 Interim Analysis 3 (21Feb2022) Figure 23, 26, 10, 28, 31, 25, 22.
The 95% credible interval describes the uncertainty around the Bayesian efficacy variable γ, where γ=1 indicates no effect and γ=0 indicates elimination of new HO, ie 100% reduction.
CI=confidence interval; HO=heterotopic ossification; MOVE=PVO-1A-301; NHS=Natural History Study (PVO-1A-001); wLME=weighted linear mixed effect model.

図 2.7.3-23 は、有効性の推定は平方根変換なしでより強力であること、また、ベイズモデルと wLME モデルで一貫した結果が得られることを示している。

3.3.2　　性別

PVO-1A-301 試験の全体集団の性別による結果を示す。なお、NHS の被験者は未投与群である。人口統計学的特性、疾患特性及びフレアアップ歴は、パロバロテン群では、男性（53 例）と女性（46 例）で概ね均衡していた（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table B2A.12, B3.12, B5.12, B3.13, B5.13）。

年換算新規 HO 容積の平均値は、男性ではパロバロテン群（8,353 mm^3、N = 51）で未投与群（31,276 mm^3、N = 56）と比較して、73%減少し、女性ではパロバロテン群（10,618 mm^3、N = 46）で未投与群（14,317 mm^3、N = 45）と比較して 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、男性ではパロバロテン群（10,259 mm^3）で未投与群（28,726 mm^3）と比較して 64%減少し、女性ではパロバロテン群（10,106 mm^3）で未投与群（9,078 mm^3）と比較して 11%増加した（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E20.1.6, E20.1.5）。Wilcoxon 順位和検定は、観察された新規 HO 容積の大きさではなく、数値的

順位のみに依存するため、外れ値の影響を受けにくい。Wilcoxon 順位和検定では、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）（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E20.1.6, E20.1.5）。

男性被験者で HO 容積の減少パーセントが高かったのは、個々の被験者の反応に差があったためと考えられる。これは、壊滅的な新規 HO の結果によって示される。男性では、Month 12 における 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 10%であり、10 万 mm^3 超の年換算新規 HO はなかった。女性では、Month 12 時点の 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それぞれ 7%及び 11%であり、1 例の女性被験者において Month 12 時点の年換算新規 HO 容積は 155,600 mm^3 であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E40.1.1, E40.1.2）。

3.3.3　人種

PVO-1A-301 試験の全体集団の人種別の結果を示す。なお、NHS の被験者は未投与群である。人口統計学的特性及び疾患特性は、白人（N = 70）と白人以外（N = 29）の被験者で概ね類似していた（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table B2A.10, B2A.11, B3.10, B5.10, B3.11, B5.11）。

年換算新規 HO 容積の平均値は、白人ではパロバロテン群（10,700 mm^3、N = 68）で未投与群（24,871.9 mm^3、N = 74）と比較して 57%減少し、白人以外ではパロバロテン群（6,442 mm^3、N = 29）で未投与群（20,564 mm^3、N = 27）と比較して 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、白人ではパロバロテン群（9,046 mm^3）で未投与群（20,477 mm^3）と比較して 56%減少し、白人以外ではパロバロテン群（10,138 mm^3）で未投与群（18,800 mm^3）と比較して 46%減少した。年換算新規 HO 容積の減少の程度は、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 Table E20.1.28, E20.1.29）。

3.3.4　日本人集団

パロバロテンの臨床開発プログラムにおいて、日本人被験者はピボタル PVO-1A-301 試験に 4 例が登録された。被験者番号 [redacted]（1[redacted] 歳）及び被験者番号 [redacted]（[redacted] 歳）は、部分的クリニカルホールドによる投与中断まで 494 日間の連続投与／フレアアップ時投与を受けた。被験者番号 [redacted]（[redacted] 歳）は、重篤な有害事象（PPC）により投与が中止されるまで 455 日間の連続投与／フレアアップ時投与を受けた。被験者番号 [redacted]（2[redacted] 歳）は、IA2 での初期無益性評価により投与が中止されるまで 546 日間の連続投与／フレアアップ時投与を受けた。日本人被験者の被験者背景及び有効性パラメータを表 2.7.3-56 に、用量の推移を表 2.7.3-57 に示す。なお、小児被験者は適切な場合は体重で調整した用量を投与した。

予定される治療対象集団の全てのパロバロテン群及び未投与群における測定値（すなわち、平方根変換せず、負の値を含む）をそのまま用いた日本人被験者の年換算新規 HO 容積を図 2.7.3-24 に X で示した。図 2.7.3-24 は、表 2.7.3-58 で示した日本人被験者のデータを含む。

上述のとおり、4 例の日本人被験者のうち 3 例は小児（1[redacted] 歳以下）であり、Month 12 時点で 150～2,950 mm^3 の新規 HO を形成した（表 2.7.3-56）。被験者番号[redacted]（2[redacted] 歳）は Month 12 時点で新規 HO を形成しなかった。PRO の結果は顕著ではなかった。4 例全例が 1 回以上のフレアアップ時投与を受けた。

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。

8/10歳未満*の被験者 2 例のベースライン特性は、以下に示す女性 8 歳未満／男性 10 歳未満（以下、8/10 歳未満）のサブグループと同様であった。

年齢（範囲 4-9 歳、Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table B2A.1）、過去 12 ヵ月間のフレアアップ発現件数（範囲 0-8 回、Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table B5.1）、最終フレアアップからの期間（範囲 2-59 ヵ月、Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table B5.1）、フレアアップ部位（主に上背部、頭頸部、Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table B5.1）。

さらに、以下のパラメータについても 8/10 歳未満のサブグループと同程度の結果であった。

Month 12 時点の新規 HO 容積（範囲-17,880～55,895 mm^3、Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E30.1.9）、CAJIS（ベースライン範囲 0-13、Month 18 範囲 0-8、Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table S39A.9）、FOP-PFQ（ベースライン範囲 1-71.2、Month 18 範囲 1-51.9、Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table S40.1.9）。

8/10歳以上*　の被験者のベースライン特性は、以下に示す 8/10 歳以上のサブグループと同様であった。

年齢（範囲 8-61 歳、Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table B2A.2）、過去 12 ヵ月間のフレアアップ発現件数（範囲 0-6 回、Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table B5.2）、最終フレアアップからの期間（範囲 1-199 ヵ月、Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table B5.2）、フレアアップ部位（主に頸椎、下肢遠位部及び股関節、Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table B5.2）。

さらに、以下のパラメータについても 8/10 歳以上のサブグループと同程度の結果であった。

Month 12 時点の新規 HO 容積（範囲-45,130-89,190 mm^3、Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E30.1.10）、CAJIS（ベースライン範囲 0-26、Month 18 範囲 0-26、Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table S39A.10）、FOP-PFQ（ベースライン範囲 0-98.2、Month 18 範囲 0-98.2、Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table S40.1.10）。

表 2.7.3-56　PVO-1A-301 試験における日本人被験者の被験者背景及び有効性パラメータ

Variable	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Age at Enrollment, years	8歳以上*	10歳未満*	8歳未満*	10歳以上*
Sex	F	M	F	M

＊新薬承認情報提供時に置換

Variable	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Age at FOP diagnosis (years)	5.70	1.50	1.60	0.30
Time from FOP diagnosis to enrollment (years)	5.52	2.66	2.90	29.16
Great Toe Malformation	Y	Y	Y	Y
Great malformation, surgically repaired?	N	N	N	Y
Great malformation, when noted	Birth	Birth	Birth	Birth
Flare-Up History				
Number of flare-ups in the last 12 months	1	0	0	0
Location of last flare-up	Left shoulder	Submandibular	Right shoulder	Right elbow
Cause of last flare-up	Unknown	Unknown	Unknown	Other
Time since last flare-up (months)	5.0	32.0	35.8	147.9
Last flare up symptom				
Pain	Y	N	N	N
Swelling	Y	Y	Y	Y
Stiffness	N	N	N	N
Redness	N	N	N	N
Warmth	N	N	N	Y
Fever	N	N	N	Y
Loss of Appetite	N	N	N	N
Decreased Range of Motion	N	Y	Y	Y
Change in Mood or Behavior	N	N	N	N
Lethargy	N	N	N	N
Other Symptom	N	N	N	N
Family History of FOP	N	N	N	N
Other Associated Clinical Findings,				
Cervical Spine Malformations	Y	Y	Y	
Hearing Loss		Y		Y
Shortened Femoral Necks	Y	Y		
Thumb Malformations	Y	Y		Y
Osteochondroma				
Tibia	Y	Y	Y	
Femur	Y			Y
Humerus				Y
New HO Volume at Month 12 (mm^3) – Change From Baseline[1]	2740	2950	150	0
Number of Body Regions With New HO at Month 12	1	2	2	0
Flare-Up Rate per Subject-Month of Exposure	0.12	0.12	0.07	0.06

Variable	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CAJIS[2]				
Baseline	14	8	8	14
Month 12	11	7	8	15
FOP-PFQ[3]				
Baseline	43.3	11.5	17.7	6.3
Month 12	71.2	35.6	28.8	6.3
PROMIS[4]				
Baseline T-score	36.2	66.1	60.2	39.8 (physical) 43.5 (mental)
Month 12 T-score	27.7	47.3	36.2	37.4 (physical) 48.3 (mental)

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim, Listings S2A, S3A, S29A, S31A, S32A1, S33A1, S33A3, Listing 6, 8.1, 9, Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 final J-Listing 4.5.1

[1] For HO volume, data censored at dose interruption; cut-off 04 December 2019/24 January 2020. New HO volume at Month 12 is represented because that is the last scan on treatment prior to dose interruption.

[2] CAJIS Total Score

[3] FOP-PFQ Percent Worst Score – proxy completed form is used for analysis unless only the self-completed form is available; [redacted], [redacted], [redacted] – proxy-completed form, [redacted] – self-completed form.

[4] PROMIS T-Score – proxy completed form is used for analysis unless only the self-completed form is available; [redacted], [redacted], [redacted] – proxy-completed form, [redacted] – self-completed form.

CAJIS=Cumulative Analogue Joint Involvement Scale; F=female; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; FOPPFQ=FOP-Physical Function Questionnaire; HO=heterotopic ossification; M=male; PROMIS=Patient Reported Outcomes Measurement Information System; PVO=palovarotene; Y=yes.

表 2.7.3-57 PVO-1A-301 試験における日本人被験者での用量の推移

Subject ID (age at enrollment)	Treatment	Dose	Reason	Study Day
[redacted] (1[redacted] years)*				
Dose administered during study	Chronic	5 mg/day	Protocol specified dose	Study Day 1-166
	Chronic	10 mg/day	Unknown	Study Day 167
	Chronic	5 mg/day	Protocol specified dose	Study Day 168-178
	Flare-up (H)	20 mg/day	Flare-up – high dose	Study Day 179-233
	Flare-up (L)	10 mg/day	Flare-up – low dose	Study Day 234-289
	Chronic	5 mg/day	Protocol specified dose	Study Day 290-432
	Chronic	0 mg/day	Unknown	Study Day 433
	Chronic	5 mg/day	Protocol specified dose	Study Day 434-471
	Chronic	0 mg/day	Unknown	Study Day 472
	Chronic	5 mg/day	Protocol specified dose	Study Day 473-494
		0 mg/day	Dose interruption due to partial clinical hold[1]	Study Day 495-578
[redacted] ([redacted] years)				

Subject ID (age at enrollment)	Treatment	Dose	Reason	Study Day
Dose changes during study	Chronic	2.5 mg/day	Protocol specified dose	Study Day 1-57
	Flare-up (H)	10 mg/day	Protocol specified dose	Study Day 58-81
	Flare-up (H)	0 mg/day	Unknown	Study Day 82
	Flare-up (H)	10 mg/day	Protocol specified dose	Study Day 83-85
	Flare-up (L)	5 mg/day	Protocol specified dose	Study Day 86-113
	Flare-up (H)	10 mg/day	Protocol specified dose	Study Day 114-141
	Flare-up (L)	5 mg/day	Protocol specified dose	Study Day 142-197
	Chronic	2.5 mg/day	Protocol specified dose	Study Day 198-494
		0 mg/day	Dose interruption due to partial clinical hold[1]	Study Day 495-578
[redacted] ([redacted]years)				
Dose changes during study	Chronic	2.5 mg/day	Protocol specified dose	Study Day 1-186
	Chronic	3 mg/day	Protocol specified dose	Study Day 187-279
	Flare-up (H)	12.5 mg/day	Protocol specified dose	Study Day 280-306
	Flare-up (H)	10 mg/day	Unknown	Study Day 307
	Flare-up (L)	5 mg/day	Protocol specified dose	Study Day 308-363
	Chronic	2.5 mg/day	Protocol specified dose	Study Day 364-455
		0 mg/day	SAE of PPC[2]	Study Day 456-582
[redacted] (2[redacted] years)				
Dose changes during study	Chronic	5 mg/day	Protocol specified dose	Study Day 1-31
	Chronic	0 mg/day	Unknown	Study Day 32
	Chronic	5 mg/day	Protocol specified dose	Study Day 33-113
		0 mg/day	Dose interruption	Study Day 114
	Chronic	5 mg/day	Protocol specified dose	Study Day 115-237
	Flare-up (H)	20 mg/day	Protocol specified dose	Study Day 238-265
	Flare-up (L)	10 mg/day	Protocol specified dose	Study Day 266-321
	Chronic	5 mg/day	Protocol specified dose	Study Day 322-546

Subject ID (age at enrollment)	Treatment	Dose	Reason	Study Day
		0 mg/day	Dose interruption; sponsor decision based on IA2 analysis[3]	Study Day 547-581

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim, Listing S5J; Module 5.3.5.3 ISS Listing 16.9.1.1.5.

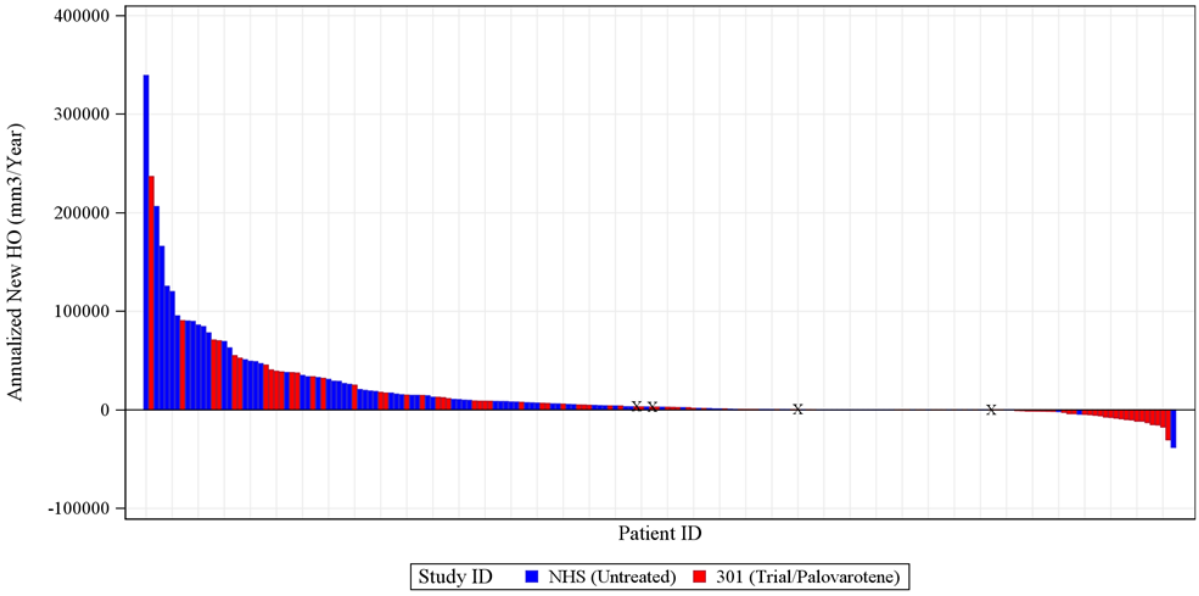
[1] Dose interruption secondary to partial clinical hold on 04 December 2019.

[2] Dose interruption due to SAE of PPC.

[3] Dose interruption secondary to futility analysis. Sponsor decision based on IA2 analysis.

AE=adverse event; H=flare-up high dose, IA2=interim analysis 2; ID=identification; L=flare-up low dose; PPC=premature physeal closure; SAE=serious adverse event

図 2.7.3-24　試験対象集団におけるパロバロテン群及び未投与群の日本人被験者の年換算新規 HO 容積分布



Note: X in waterfall plot denotes Japanese subjects.

Source: Module 5.3.5.1 Additional data f-20-01-01-301-water

表 2.7.3-58 PVO-1A-301 試験の日本人被験者における WBCT による HO データ（主要 FAS）

NDA Data cut-off: 28FEB2020

Subject ID: PVO-1A-301-[redacted]

Date	Visit Name	Location	WBCT HO Volume (mm^3)	WBCT HO Volume (mm^3) (Derived)	New HO?	Change From Baseline (mm^3)	Annualized New HO (mm^3/year)
Day -13*	SCREENING	TOTAL		23640			
		RIGHT CHEST, NECK, SHOULDER	5310	5310			
		LEFT CHEST NECK SHOULDER	6390	6390			
		MID TORSO	240	240			
		RIGHT ARM	190	190			
		LEFT ARM	240	240			
		RIGHT HIP	NA	0			
		LEFT HIP	NA	0			
		RIGHT LOWER LEG	250	250			
		LEFT LOWER LEG	11020	11020			
Day 171*	MONTH 6	TOTAL		23640	N	0	0.00
		RIGHT CHEST, NECK, SHOULDER	5310	5310	N		
		LEFT CHEST NECK SHOULDER	6390	6390	N		
		MID TORSO	240	240	N		
		RIGHT ARM	190	190	N		
		LEFT ARM	240	240	N		
		RIGHT HIP	NA	0	N		
		LEFT HIP	NA	0	N		
		RIGHT LOWER LEG	250	250	N		
		LEFT LOWER LEG	11020	11020	N		
Day 336*	MONTH 12	TOTAL		26380	Y	2740	2875.82
		RIGHT CHEST, NECK, SHOULDER	5280	5280	N		
		LEFT CHEST NECK SHOULDER	6390	6390	N		
		MID TORSO	240	240	N		
		RIGHT ARM	190	190	N		
		LEFT ARM	240	240	N		
		RIGHT HIP	NA	0	N		
		LEFT HIP	5960	5960	Y		
		RIGHT LOWER LEG	250	250	N		
		LEFT LOWER LEG	7830	7830	N		

＊新薬承認情報提供時に置換

Subject ID: PVO-1A-301-[redacted]

Date	Visit Name	Location	WBCT HO Volume (mm^3)	WBCT HO Volume (mm3) (Derived)	New HO?	Change From Baseline (mm^3)	Annualized New HO (mm^3/year)
Day -1*	SCREENING	TOTAL		5400			
		RIGHT CHEST, NECK, SHOULDER	3150	3150			
		LEFT CHEST NECK SHOULDER	530	530			
		MID TORSO	1720	1720			
		RIGHT ARM	NA	0			
		LEFT ARM	NA	0			
		RIGHT HIP	NA	0			
		LEFT HIP	NA	0			
		RIGHT LOWER LEG	NA	0			
		LEFT LOWER LEG	NA	0			
Day 171*	MONTH 6	TOTAL		7120	Y	1720	3673.86
		RIGHT CHEST, NECK, SHOULDER	4440	4440	Y		
		LEFT CHEST NECK SHOULDER	960	960	Y		
		MID TORSO	1720	1720	N		
		RIGHT ARM	NA	0	N		
		LEFT ARM	NA	0	N		
		RIGHT HIP	NA	0	N		
		LEFT HIP	NA	0	N		
		RIGHT LOWER LEG	NA	0	N		
		LEFT LOWER LEG	NA	0	N		
Day 338*	MONTH 12	TOTAL		8350	Y	2950	3187.83
		RIGHT CHEST, NECK, SHOULDER	5330	5330	Y		
		LEFT CHEST NECK SHOULDER	1300	1300	Y		
		MID TORSO	1720	1720	N		
		RIGHT ARM	NA	0	N		
		LEFT ARM	NA	0	N		
		RIGHT HIP	NA	0	N		
		LEFT HIP	NA	0	N		
		RIGHT LOWER LEG	NA	0	N		
		LEFT LOWER LEG	NA	0	N		

＊新薬承認情報提供時に置換

Subject ID: PVO-1A-301-[redacted]

Date	Visit Name	Location	WBCT HO Volume (mm^3)	WBCT HO Volume (mm^3) (Derived)	New HO?	Change From Baseline (mm^3)	Annualized New HO (mm^3/year)
Day -1*	SCREENING	TOTAL		2340			
		RIGHT CHEST, NECK, SHOULDER	940	940			
		LEFT CHEST NECK SHOULDER	610	610			
		MID TORSO	790	790			
		RIGHT ARM	NA	0			
		LEFT ARM	NA	0			
		RIGHT HIP	NA	0			
		LEFT HIP	NA	0			
		RIGHT LOWER LEG	NA	0			
		LEFT LOWER LEG	NA	0			
Day 186*	MONTH 6	TOTAL		2340	N	0	0.00
		RIGHT CHEST, NECK, SHOULDER	940	940	N		
		LEFT CHEST NECK SHOULDER	610	610	N		
		MID TORSO	790	790	N		
		RIGHT ARM	NA	0	N		
		LEFT ARM	NA	0	N		
		RIGHT HIP	NA	0	N		
		LEFT HIP	NA	0	N		
		RIGHT LOWER LEG	NA	0	N		
		LEFT LOWER LEG	NA	0	N		
Day 334*	MONTH 12	TOTAL		2490	Y	150	164.03
		RIGHT CHEST, NECK, SHOULDER	940	940	N		
		LEFT CHEST NECK SHOULDER	730	730	Y		
		MID TORSO	790	790	N		
		RIGHT ARM	NA	0	N		
		LEFT ARM	NA	0	N		
		RIGHT HIP	NA	0	N		
		LEFT HIP	NA	0	N		
		RIGHT LOWER LEG	30	30	Y		
		LEFT LOWER LEG	NA	0	N		

＊新薬承認情報提供時に置換

Subject ID: PVO-1A-301-[redacted]

Date	Visit Name	Location	WBCT HO Volume (mm^3)	WBCT HO Volume (mm^3) (Derived)	New HO?	Change From Baseline (mm^3)	Annualized New HO (mm^3/year)
Day -9*	SCREENING	TOTAL		112460			
		RIGHT CHEST, NECK, SHOULDER	32350	32350			
		LEFT CHEST NECK SHOULDER	13460	13460			
		MID TORSO	20170	20170			
		RIGHT ARM	100	100			
		LEFT ARM	NA	0			
		RIGHT HIP	22140	22140			
		LEFT HIP	20760	20760			
		RIGHT LOWER LEG	1260	1260			
		LEFT LOWER LEG	2220	2220			
Day 172*	MONTH 6	TOTAL		112460	N	0	0.00
		RIGHT CHEST, NECK, SHOULDER	32350	32350	N		
		LEFT CHEST NECK SHOULDER	13460	13460	N		
		MID TORSO	20170	20170	N		
		RIGHT ARM	100	100	N		
		LEFT ARM	NA	0	N		
		RIGHT HIP	22140	22140	N		
		LEFT HIP	20760	20760	N		
		RIGHT LOWER LEG	1260	1260	N		
		LEFT LOWER LEG	2220	2220	N		
Day 361*	MONTH 12	TOTAL		112460	N	0	0.00
		RIGHT CHEST, NECK, SHOULDER	32350	32350	N		
		LEFT CHEST NECK SHOULDER	13460	13460	N		
		MID TORSO	20170	20170	N		
		RIGHT ARM	100	100	N		
		LEFT ARM	NA	0	N		
		RIGHT HIP	22140	22140	N		
		LEFT HIP	20760	20760	N		
		RIGHT LOWER LEG	1260	1260	N		
		LEFT LOWER LEG	2220	2220	N		

Source: Module 5.3.5.1 Additional data jl-04-04-01-301-ho

＊新薬承認情報提供時に置換

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1　推奨用法・用量及び投与期間

4.1.1　　連続投与／フレアアップ時投与

PVO-1A-301 試験の連続投与／フレアアップ時投与の用法用量に従い、申請時の推奨される用法・用量は、「通常、成人及び 14 歳以上の小児には、パロバロテンとして 1 日 1 回 5 mg を食事中又は食直後に経口投与する（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 週間食事中又は食直後に経口投与する（フレアアップ時投与）。症状が早期に消失した場合にもフレアアップ時投与を継続する。持続的な症状がある場合は 1 日 1 回 10 mg の投与を 4 週間単位で延長し症状が消失するまで継続する。」とした。

フレアアップ時投与は、FOP のフレアアップを示す最初の症状が発現した時点、又はフレアアップに至る可能性が高い重大な高リスクの外傷性事象が発現した時点で開始する。FOP の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、関節可動域の減少、こわばり感などがあるが、これらに限定されるものではない。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、パロバロテン 5 mg 1 日 1 回投与を再開する。

フレアアップは明らかな原因因子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・転倒による鈍的筋外傷、インフルエンザ様ウイルス疾患など）はフレアアップにつながり、異所性骨形成に至るリスクは高い。このような事象が発現した時点でフレアアップ投与を開始する。

フレアアップ症状が持続している場合は、10 mg で 4 週間単位で投与を延長し、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のいずれかの時点で被験者が別のフレアアップ（新たなフレアアップ部位又は当初のフレアアップの著明な悪化）を経験した場合、20 mg 又は体重もしくは忍容性に応じて処方者が調整した用量で 12 週間のフレアアップ時投与を 1 週目から再開する。パロバロテンの臨床試験では、このフレアアップを「併発性フレアアップ」と呼んだ。併発性フレアアップに対する投与は、PVO-1A-301 試験（及び PVO-1A-202 試験パート C）では試験期間を通じて許容された。PVO-1A-301 試験では、1 回以上フレアアップに対する投与を受けた被験者 69 例のうち、37 例（54%）は 1 回以上のフレアアップ時投与サイクル中に 1 回以上の併発性フレアアップに対する投与を受けた。

パロバロテン投与中に忍容できない副作用が発現した場合は、表 2.7.3-59 に示すように 1 段階減量する。副作用が依然として忍容できない場合は、さらに減量する。臨床的に妥当と考えられ、特に、可能な限り最低用量を投与しても忍容できない副作用が持続する場合のみ、投与を一時的に中止又は永続的に中止するか、あるいはフレアアップ時投与に切り替えるか否かを検討する。その後のフレアアップ時投与は、過去に忍容性が認められた用量から開始する。

表 2.7.3-59　　パロバロテンの減量

Dose Prescribed	Reduced Dose
20 mg	15 mg
15 mg	12.5 mg
12.5 mg	10 mg
10 mg	7.5 mg
7.5 mg	5 mg
6 mg	4 mg
5 mg	2.5 mg
4 mg	2 mg
3 mg	1.5 mg
2.5 mg	1 mg

4.1.2　体重に基づく用量

母集団薬物動態（PK）解析の結果、体重はパロバロテンの PK に有意な影響を及ぼすことが示された。算出さ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（$AUC_{0-\tau}$）及び定常状態での最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）は、体重 70 kg の被験者と比較して、体重 51 kg の成人被験者（解析における成人の体重の 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（解析における成人の体重の 95 パーセンタイル）ではそれぞれ 18%及び 26%低かった（Module 2.7.2 Section 3.8.2）。

FOP 患者の臨床試験では、成長中の骨格に対する成長阻害の可能性があるため、骨格の成熟度が 90%に達していない小児においてパロバロテンの用量を体重で調整した。臨床試験で収集し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が 90%以上の骨格成熟を達成していた。また、14 歳時点では、暦年齢と骨年齢が一致する場合、骨の成熟度は女性で平均 98%、男性で平均 93%である。PPC を受けやすい低年齢の小児で血漿中曝露量が増加する潜在的リスクを最小限に抑えるため、8 歳以上 14 歳未満の女性及び 10 歳以上 14 歳未満の男性への投与では被験者の体重に応じて用量を調整する（表 2.7.3-60）。

表 2.7.3-60　　14 歳未満の小児に対する体重で調整した用量

Body Weight	Chronic Dosing	Flare-up (Weeks 1 to 4)	Flare-up (Weeks 5 to 12)
≥60 kg[a]	5 mg	20 mg	10 mg
40-<60 kg	4 mg	15 mg	7.5 mg
20-<40 kg	3 mg	12.5 mg	6 mg
10-<20 kg	2.5 mg	10 mg	5 mg

a　All children aged ≥14 years and adults will receive the dose in the ≥60 kg weight category.

本推奨は、本申請資料に提示した臨床試験の結果に基づいたものであるが、本申請資料に提示した臨床試験では、14 歳以上の集団に対して体重による用量調整は行っていない。したがっ

て、14 歳以上の小児患者にも成人と同一の用法・用量で投与し、必要な場合、忍容性に基づいて用量を減量することが推奨される。14 歳以上の患者にこのような用法・用量でパロバロテンを投与することで、新規 HO 形成の抑制に対する潜在的な効果を最大化し、潜在的な安全性の懸念を最小化する。

4.1.3　フレアアップ時投与

連続投与／フレアアップ時投与に忍容性がない患者で、減量しても副作用が軽減されない場合は、フレアアップ時投与のみを検討すること。その場合、フレアアップ（又はフレアアップを引き起こすリスクの高い重大な外傷性事象が起こった）時のみの投与としてもよい。

その後のフレアアップ時投与は、過去に忍容性が認められた用量と同じ減量した用量で開始する。

4.2　連続投与／フレアアップ時投与の設定根拠

主に PVO-1A-301 試験の結果に基づき、連続投与／フレアアップ時投与を設定した。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、パロバロテン群で NHS の未投与群より年換算新規 HO 容積が減少した。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。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（最小二乗平均値）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、名目上の両側 p 値 = 0.0392）。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様であり、年換算新規 HO 容積の平均値はパロバロテン群（11,419 mm^3）で未投与群（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（最小二乗平均値）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）。

PVO-1A-301 試験では、WBCT スキャンにより評価した年換算新規 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、用法・用量を単一の連続投与／フレアアップ時投与（5 mg 1 日 1 回連続投与、20/10 mg フレアアップ時投与）とした。一方で、PVO-1A-301 試験の用量は、以下に記載するとおり、PVO-1A-301 試験のデザイン及び開始時点で入手可能であった新たな非臨床及び臨床データに基づいている。

連続投与／フレアアップ時投与における 5 mg 連続投与の設定根拠

以下の非臨床及び臨床試験結果に基づき、パロバロテンの 5 mg 1 日 1 回連続投与は、最初 PVO-1A-202 試験パート B に組み込まれ、その後 PVO-1A-301 試験に組み込まれた。

- 自然発症 HO 等の FOP 患者で認められる臨床表現型の多くを再現したマウス FOP モデル（Prrx 1-R206H）にパロバロテン（HED 換算で約 10 mg）を 1 日 1 回連続投与すると、HO が顕著に減少して可動域が改善された（Module 2.6.2 Section 2.2.2.1）。この結果から、パロバロテンのヒトにおける用法に 1 日 1 回連続投与を含めることが適切であると判断とした。

- PVO-1A-201 試験及び PVO-1A-202 試験パート A に登録された被験者の臨床データから、フレアアップ症状発現から 7 日以内に実施した画像検査では、強い軟部組織浮腫、筋壊死及び未成熟 HO があることが明らかとなった。このことから、フレアアップ症状が報告される前に新規 HO 形成が始まることが示唆された。したがって、FOP に対する至適治療法は、急性増悪／再発と、それに続く見かけの疾患静止期の長さのばらつき（再発／寛解型多発性硬化症又は血友病など）を特徴とする他の慢性疾患と類似している可能性がある。以上のことから、臨床症状が観察されない、疾患が相対的に静止期（すなわち、フレアアップ症状がない）の時にもパロバロテンの 1 日 1 回連続投与を行うと、静止期に起こりうる HO 形成に効果があり、フレアアッププロセスの開始時にパロバロテンの十分な曝露が得られるという仮説を立てた。

連続投与／フレアアップ時投与における 5 mg 連続投与の有効性

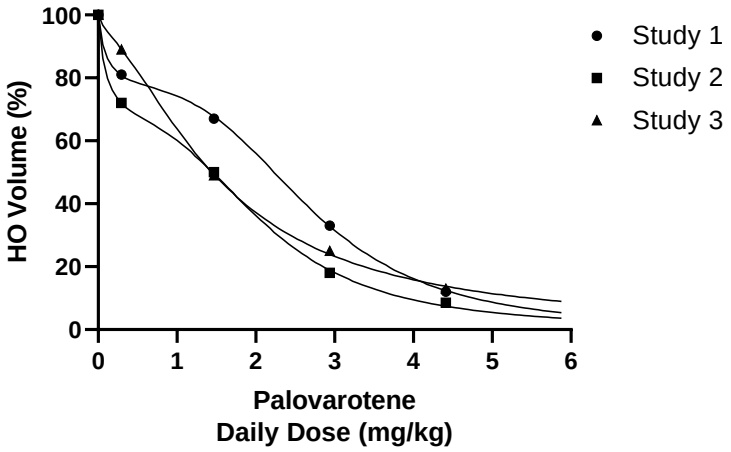
フレアアップがないと報告した被験者における、NHS の未投与群（N = 44）及びパロバロテン群（連続投与のみを受けた被験者、N = 33）の年換算新規 HO 容積の解析結果に基づき、連続投与／フレアアップ時投与における連続投与を設定した。群間の追跡調査期間を標準化するため、本解析の観察期間は約 12 ヵ月間に限定した。この集団において、年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群（3,183 mm^3）で未投与群（6,150 mm^3）より 48%低かった。wLME 解析において、モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群で未投与群と比較して 45%減少した（2.4.9 項）。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 形成を抑制／最小化するうえでパロバロテン 5 mg の 1 日 1 回連続投与は臨床的に有用であることが示された。

連続投与／フレアアップ時投与における 20/10 mg フレアアップ時投与の設定根拠

以下の非臨床及び臨床試験結果に基づき、連続投与／フレアアップ時投与のフレアアップコンポーネントとして 20/10 mg フレアアップ時投与を、最初に PVO-1A-202 試験パート B に、次に PVO-1A-301 試験に組み入れた。

- 独立した 3 つの非臨床試験の結果から、Q207D 変異 FOP マウスモデルでの損傷誘発性 HO に対して、高用量のパロバロテンはより強い HO 形成阻害作用を示し、明らかな用量反応関係が示された。またこれらのデータを用いて用量反応モデル［約 2 mg/kg/日（HED 換算で 7 mg/日）での推定 50%有効用量（ED_{50}）を用いた dual site 最大効果（E_{max}）モデル］を作成した結果、パロバロテン約 6 mg/kg（HED 換算で 20 mg）を 1 日 1 回投与した場合、同マウスモデルでさらに強い HO 形成阻害作用が得られる可能性が示唆された（図 2.7.3-25）。

図 2.7.3-25　　Q207D 変異マウスにおける HO 阻害に対するパロバロテンの用量反応性



Source: Module 2.6.2 Section 2.2.1.2.2.
HO=heterotopic ossification.

- PVO-1A-201 試験及び PVO-1A-202 試験パート A から得られた予備的な第 2 相フレアアップデータから、6 週間のフレアアップ時投与後、パロバロテン群ではプラセボ／未投与群に比べて、フレアアップ部位に新規 HO を伴う割合が低く、新規 HO 容積が少ないことが示された。PVO-1A-201 試験及び PVO-1A-202 試験パート A では、初回及び最高用量としてパロバロテン 10 mg を 2 週間投与し、その後、5 mg を 4 週間投与し、その後 6 週間の追跡調査期間にはパロバロテンを追加投与しなかった。しかし、一部のフレアアップの重症度及び 6 週間を超えて症状が持続していることを考慮すると、この用法・用量は、最大の治療効果を得るのに最適でない可能性がある。したがって、PVO-1A-201 試験及び PVO-1A-202 試験パート A で評価した用法・用量よりも高いフレアアップ用量で長期間投与することで、新規 HO の抑制／最小化に対してより有効であると仮定した。これらの予備的な結果から、フレアアップ時投与の期間を 6 週間から 12 週間に延長すること（持続性症状に対する治療延長の選択肢あり）、フレアアップ時投与の高用量を 10 mg から 20 mg に増量すること、低用量を 5 mg から 10 mg に増量することとした。
- PVO-1A-202 試験パート B で新たに得られた臨床データに基づき、PVO-1A-301 試験では連続投与／フレアアップ時投与を設定することとした。PVO-1A-301 試験の試験デザインを策定する時点で、PVO-1A-202 試験パート B における予備的なアウトカムデータから、連続投与／フレアアップ時投与群でプラセボ／未投与群と比較して、新規 HO 容積が約 90%減少することが示された。

連続投与／フレアアップ時投与における 20/10 mg フレアアップ時投与の有効性

PVO-1A-301 試験では、連続投与／フレアアップ時投与を設定し、フレアアップ時投与の用法・用量は申請用法・用量であるフレアアップ時用量 20/10 mg である。PVO-1A-301 試験において、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。

Month 12 までに 1 回以上フレアアップが認められた被験者において、パロバロテン群（N = 64）と未投与群（N = 46）を比較した解析からもさらなる裏付けが得られている。群間の追跡調査期間を標準化するため、本解析の観察期間は約 12 ヵ月間の観察に限定した。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、本集団において、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（2.4.9 項）。

4.3　フレアアップ時投与の設定根拠

上記の理由から、推奨用法・用量は、PVO-1A-301 試験で収集したデータに裏付けられた、連続投与／フレアアップ時投与である。フレアアップ時投与は、連続投与に忍容性のない患者に対してのみ検討すべきであり、患者がフレアアップを報告した時点又はフレアアップに至る可能性の高い重大な外傷性事象の後に開始すべきであると考える。推奨するフレアアップ時投与の用法・用量は、4.1 項に記載したとおり、第 2 相試験で収集したデータに裏付けられた、20/10 mg フレアアップ時投与である。

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。
- 上述の非臨床薬理試験結果から、パロバロテン約 6 mg/kg（HED 換算で 20 mg）の 1 日 1 回投与により、FOP マウスモデルに対して最大の HO 形成阻害作用が得られる可能性が示唆された。
- 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。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。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 5.3.5.3 ISE2 Table 14.1.11.2.1）。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。

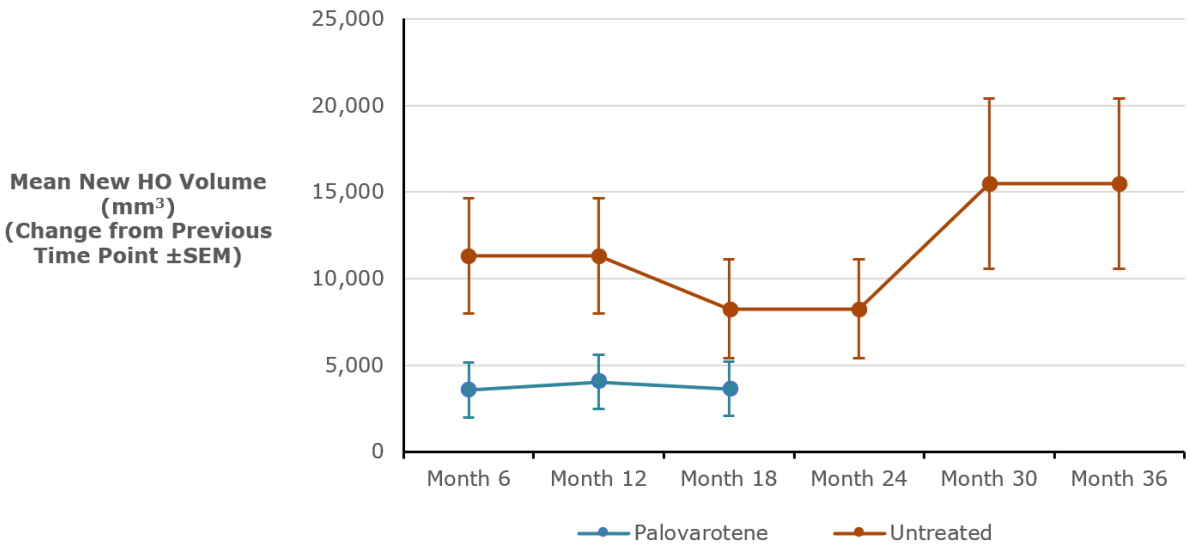
- 添付文書（案）には、20/10 mg フレアアップ時投与に忍容性がない被験者に対して明確な減量指示を記載している。フレアアップ時投与の高用量（20 mg）、低用量（10 mg）又はその両方の投与中に減量できる。減量後のフレアアップ時投与の用量をその後のフレアアップ時に投与することができる。これにより、患者の安全性リスクを最小限に抑えながら、新規 HO の形成に対する潜在的な効果を最大化できる。

なお、対象年齢については、Module 2.7.4, 2.5.1.1.10.9　投与対象年齢の検討に示す。

5　効果の持続、耐薬性

新規 HO（WBCT 画像評価による）の抑制に対するパロバロテンの有効性の持続については、第 3 相試験 PVO-1A-301 試験のパロバロテン群の被験者と NHS の未投与群の被験者を比較することで評価した。全体集団において、Month 6、12 及び 18 の WBCT データが得られたパロバロテン群はそれぞれ 94、93 及び 64 例であり、WBCT データが得られた未投与群は、Month 12、24 及び 36 でそれぞれ、90、60 及び 30 例であった。WBCT データから、年換算新規 HO 容積だけでなく、各時点におけるベースラインからの新規 HO 容積及びも解析した。各時点におけるパロバロテン群及び未投与群の前評価時点からの新規 HO 容積を図 2.7.3-26 に示す。未投与群の評価は 12 か月ごとであったが、本解析では、12 ヵ月ごとに認められた変化を 2 で割り、6 ヵ月間隔で表すことで、2 群間の評価の間隔を標準化した。

図 2.7.3-26　パロバロテン群及び未投与群における来院別の前評価時点からの新規 HO 容積（主要 FAS）



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E30.1.
NOTE: Findings for the untreated group were obtained annually, however, the mean values (and SEMs) observed every 12 months were divided by two, and represented in 6-month intervals, to normalize the time intervals between the two groups.
HO=heterotopic ossification; SEM=standard error of mean.

これらのデータから、パロバロテン群では 6 ヵ月間隔で 3 回（Month 6、12 及び 18）を通して前評価時点からの新規 HO 容積の増加は認められず、未投与群よりも前評価時点からの新規 HO 容積が低値であったことから、パロバロテンの治療効果が Month 18 を通して持続することが示唆された。未投与群の新規 HO 容積は、最初の 12 ヵ月間（～Month 12）では次の 12 ヵ月間（Month 12～Month 24）と比較して安定していたが、Month 24～Month 36 では増加した。

現時点では、投与終了後の新規 HO 容積を決定するのに、パロバロテンの投与を早期に中止した被験者の WBCT データは十分でない。

6　参考文献

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.

Connor JM, Evans DA. Fibrodysplasia ossificans progressiva. The clinical features and natural history of 34 patients. J Bone Joint Surg Br. 1982a;64(1):76-83.

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

Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo RJ, Keen R, Orcel P, Funck-Brentano T, et al. Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Nat Med. 2023;29(10):2615-24.

Forrest CB, Bevans KB, Pratiwadi R, Moon J, Teneralli RE, Minton JM, et al. Development of the PROMIS® pediatric global health (PGH-7) measure. Qual Life Res. 2014;23(4):1221-31.

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.

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

Hays RD, Bjorner JB, Revicki DA, Spritzer KL, Cella D. Development of physical and mental health summary scores from the patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS) global items. Qual Life Res. 2009;18(7):873-80.

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. 2019:1-111.

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

Kaplan FS, Pignolo RJ, Shore EM. Granting immunity to FOP and catching heterotopic ossification in the Act. Semin Cell Dev Biol. 2016;49:30-6.

Kaplan FS, Pignolo RJ, Shore EM. The FOP metamorphogene encodes a novel type I receptor that dysregulates BMP signaling. Cytokine Growth Factor Rev. 2009;20(5-6):399-407.

Kaplan FS, Strear CM, Zasloff MA. Radiographic and scintigraphic features of modeling and remodeling in the heterotopic skeleton of patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Orthop Relat Res. 1994(304):238-47.

Moriatis JM, Gannon FH, Shore EM, Bilker W, Zasloff MA, Kaplan FS. Limb swelling in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Orthop Relat Res. 1997;(336):247-53.

Mundy C, Yao L, Shaughnessy KA, Saunders C, Shore EM, Koyama E, et al. Palovarotene Action Against Heterotopic Ossification Includes a Reduction of Local Participating Activin A-Expressing Cell Populations. JBMR Plus. 2023;7(12):e10821.

Nishino M, Jackman DM, Hatabu H, Yeap BY, Cioffredi LA, Yap JT, et al. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) guidelines for advanced non-small cell lung cancer: comparison with original RECIST and impact on assessment of tumor response to targeted therapy. AJR Am J Roentgenol. 2010;195(3):W221-8.

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

Revicki D, Mattera MS, Kaplan FS, Pignolo RJ, Grogan D. Developing the fibrodysplasia ossificans progressiva-physical function questionnaire for adults: intelligent test design using a PROMIS item bank. Oral Presentation presented at the: PHO Inaugural Conference; Philadelphia, PA. May 15, 2015.

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, 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.

Upadhyay J, Xie L, Huang L, Das N, Stewart RC, Lyon MC, et al. The Expansion of Heterotopic Bone in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Is Activin A-Dependent. J Bone Miner Res. 2017;32(12):2489-99.

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.

Wheatley BM, Cilwa KE, Dey D, Qureshi AT, Seavey JG, Tomasino AM, et al. Palovarotene inhibits connective tissue progenitor cell proliferation in a rat model of combat-related heterotopic ossification. J Orthop Res. 2018;36(4):1135-44.

7　付録

表 2.7.3-61　Demographic Characteristics of Placebo and Untreated Subjects in the Overall Population (IF-FAS)

	Untreated (N=32)	Placebo (N=10)
Age (years)		
n	32	10
Mean (SD)	16.7 (9.2)	21.2 (13.7)
Median (Min, Max)	15 (4, 39)	16 (9, 53)
Sex, n (%)		
Male	18 (56.3)	3 (30.0)
Female	14 (43.8)	7 (70.0)
Race, n (%)		
White	25 (78.1)	6 (60.0)
Other	7 (21.9)	4 (40.0)
Black or African American	0	0
Asian	2 (6.3)	1 (10.0)
Multiple	1 (3.1)	0
Other	3 (9.4)	0
Not Available	1 (3.1)	3 (30.0)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	8 (25.0)	1 (10.0)
Not Hispanic or Latino	23 (71.9)	6 (60.0)
Not Available	1 (3.1)	3 (30.0)
Weight (kg)		
n	32	9
Mean (SD)	52.6 (21.3)	48.2 (18.7)
Median (Min, Max)	53 (16, 96)	51 (22, 73)
z-scores for Age < 18		
n	22	6
Mean (SD)	0.6 (1.3)	-0.8 (2.4)
Median (Min, Max)	0.9 (-2.4, 2.9)	-0.4 (-5.1, 1.4)

Source: Module 5.3.5.3 ISE Table 14.1.3.2.
Note: Summary is based on the first study in which a subject participates in corresponding column. This is a subject-based summary. All percentages are statements about subjects, not flare-ups. Subjects who participated in multiple studies may be represented in more than one column.
IF-FAS=Imaged Flare-up Full Analysis Set; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation.

表 2.7.3-62　Demographic Characteristics of Placebo/Untreated and Palovarotene-treated Subjects in the Overall Population (IF-FAS)

	PBO/ Untreated (N=42)	PVO 5/2.5 mg (N=9)	PVO 10/5 mg (N=27)	PVO 20/10 mg (N=12)	Chronic/ Flare-up 20/10 mg (N=23)	Combined 20/10 mg (N=33)
Age (years)						

	PBO/ Untreated (N=42)	PVO 5/2.5 mg (N=9)	PVO 10/5 mg (N=27)	PVO 20/10 mg (N=12)	Chronic/ Flare-up 20/10 mg (N=23)	Combined 20/10 mg (N=33)
n	42	9	27	12	23	33
Mean (SD)	17.8 (10.5)	17.9 (8.7)	23.3 (9.5)	13.6 (7.3)	25 (8.4)	20.8 (9.7)
Median (Min, Max)	15 (4, 53)	21 (7, 29)	22 (9, 44)	11 (7, 34)	25 (12, 46)	18 (7, 46)
Sex, n (%)						
Male	21 (50)	3 (33.3)	14 (51.9)	4 (33.3)	8 (34.8)	11 (33.3)
Female	21 (50)	6 (66.7)	13 (48.1)	8 (66.7)	15 (65.2)	22 (66.7)
Race, n (%)						
White	31 (73.8)	7 (77.8)	17 (63.0)	6 (50.0)	18 (78.3)	23 (69.7)
Other	11 (26.2)	2 (22.2)	10 (37.0)	6 (50.0)	5 (21.7)	10 (30.3)
Black/African American	0	1 (11.1)	1 (3.7)	0	0	0
Asian	3 (7.1)	0	0	1 (8.3)	0	1 (3.0)
Multiple	1 (2.4)	1 (11.1)	2 (7.4)	1 (8.3)	0	1 (3.0)
Other	3 (7.1)	0	0	0	0	0
Not Available	4 (9.5)	0	7 (25.9)	4 (33.3)	5 (21.7)	8 (24.2)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	9 (21.4)	1 (11.1)	2 (7.4)	2 (16.7)	0	2 (6.1)
Not Hispanic or Latino	29 (69.0)	8 (88.9)	18 (66.7)	6 (50.0)	20 (87.0)	25 (75.8)
Not Available	17 (18.9)	0	7 (25.9)	4 (33.3)	3 (13.0)	6 (18.2)
Weight (kg)						
n	41	9	27	12	23	33
Mean (SD)	51.6 (20.6)	42.8 (16.1)	57.7 (18)	36.7 (24.6)	62.8 (18.1)	52.6 (22.4)
Median (Min, Max)	52 (16, 96)	48 (20, 64)	54 (27, 108)	27 (21, 108)	59 (40, 108))	49 (21, 108)
z-scores for Age < 18						
n	28	4	9	10	6	15
Mean (SD)	0.3 (1.7)	-0.8 (1.7)	-0.5 (1.4)	-2.4 (1.9)	0.1 (1.9)	-1.3 (2.2)
Median (Min, Max)	0.8 (-5.1, 2.9)	-1.1 (-2.4, 1.7)	-0.3 (-2.7, 1.1)	-1.6 (-7, -0.9)	0.5 (-3.2, 2.1)	-1.2 (-7, 2.1)

Source: Module 5.3.5.3 ISE Table 14.1.3.2.
Note: Summary is based on the first study in which a subject participates in corresponding column. This is a subject-based summary. All percentages are statements about subjects, not flare-ups. Subjects who participated in multiple studies may be represented in more than one column.
IF-FAS=Imaged Flare-up Full Analysis Set; max=maximum; min=minimum; PBO=placebo; PVO=palovarotene; SD=standard deviation.

表 2.7.3-63 Flare-Up History for Placebo/Untreated and Palovarotene-Treated Flare-ups in the Overall Population (IF-FAS)

	PBO/ Untreated (M=50)	PVO 5/2.5 mg (M=9)	PVO 10/5 mg (M=49)	PVO 20/10 mg (M=18)	Chronic/ Flare-up 20/10 mg (M=34)	Combined 20/10 mg (M=52)
Steroid-treated flare-ups, m (%)	45 (90.0)	7 (77.8)	44 (89.8)	15 (83.3)	28 (82.4)	43 (82.7)
Symptoms, n (%)						
Pain	45 (90.0)	9 (100.0)	34 (69.4)	18 (100.0)	32 (94.1)	50 (96.2)
Soft tissue swelling	38 (76.0)	6 (66.7)	26 (53.1)	12 (66.7)	26 (76.5)	38 (73.1)
Decreased range of motion	25 (50.0)	6 (66.7)	19 (38.8)	8 (44.4)	12 (35.3)	20 (38.5)
Stiffness	22 (44.0)	6 (66.7)	27 (55.1)	12 (66.7)	18 (52.9)	30 (57.7)
Redness	12 (24.0)	4 (44.4)	9 (18.4)	5 (27.8)	11 (32.4)	16 (30.8)
Warmth	17 (34.0)	5 (55.6)	18 (36.7)	10 (55.6)	20 (58.8)	30 (57.7)
Changes in mood and behavior	10 (20.0)	1 (11.1)	3 (6.1)	2 (11.1)	3 (8.8)	5 (9.6)
Fever	3 (6.0)	1 (11.1)	3 (6.1)	2 (11.1)	4 (11.8)	6 (11.5)
Loss of appetite	6 (12.0)	1 (11.1)	2 (4.1)	3 (16.7)	3 (8.8)	6 (11.5)
Lethargy	11 (22.0)	5 (55.6)	2 (4.1)	6 (33.3)	2 (5.9)	8 (15.4)
Other	8 (16.0)	2 (22.2)	6 (12.2)	3 (16.7)	6 (17.6)	9 (17.3)
Flare-up symptom						
m	90	9	49	18	34	52
Mean (SD)	3.9 (1.8)	5.1 (2.0)	4.0 (1.5)	4.5 (2.1)	4.0 (1.5)	4.2 (1.8)
Median (Min, Max)	4 (1, 8)	5 (2, 8)	4 (2, 8)	4 (2, 9)	4 (2, 8)	4 (2, 9)
1 symptom, m (%)	2 (4.0)	0	0	0	0	0
2 symptoms, m (%)	11 (22.0)	1 (11.1)	8 (16.3)	3 (16.7)	6 (17.6)	9 (17.3)
3 symptoms, m (%)	10 (20.0)	1 (11.1)	10 (20.4)	5 (27.8)	6 (17.6)	11 (21.2)
≥ 4 symptoms, m (%)	27 (54.0)	7 (77.8)	20 (40.8)	10 (55.6)	22 (64.7)	32 (61.5)
Location of flare-up, m (%)						
Hip	11 (22.0)	2 (22.2)	14 (28.6)	6 (33.3)	7 (20.6)	13 (25.0)
Knee	10 (20.0)	3 (33.3)	14 (28.6)	6 (33.3)	6 (17.6)	12 (23.1)
Shoulder	6 (12.0)	3 (33.3)	3 (6.1)	3 (16.7)	8 (23.5)	11 (21.2)
Distal lower extremities	2 (4.0)	0	4 (8.2)	1 (5.6)	3 (8.8)	4 (7.7)
Elbow	3 (6.0)	0	6 (12.2)	0	2 (5.9)	2 (3.8)
Lower spine/abdomen	6 (12.0)	0	2 (4.1)	1 (5.6)	4 (11.8)	5 (9.6)
Distal upper extremities	4 (8.0)	0	2 (4.1)	1 (5.6)	0	1 (1.9)
Head/Neck	4 (8.0)	0	0	0	2 (5.9)	2 (3.8)
Upper Spine/Chest	2 (4.0)	1 (11.1)	0	0	1 (2.9)	1 (1.9)
Cervical spine	2 (4.0)	0	0	0	0	0
All Baseline HO, M	49	9	49	18	33	51
Baseline HO, m (%)	29 (59.2)	6 (66.7)	32 (65.3)	14 (77.8)	27 (81.8)	41 (80.4)
No Baseline HO, m (%)	20 (40.8)	3 (33.3)	17 (34.7)	4 (22.2)	6 (18.2)	10 (19.6)
Not evaluable, m	1	0	0	0	1	1

	PBO/ Untreated (M=50)	PVO 5/2.5 mg (M=9)	PVO 10/5 mg (M=49)	PVO 20/10 mg (M=18)	Chronic/ Flare-up 20/10 mg (M=34)	Combined 20/10 mg (M=52)
Any Baseline edema (mild, moderate or severe)[1], M	26/42 (61.9%)	5/9 (55.6%)	16/33 (48.5%)	11/15 (73.3%)	22/32 (68.8%)	33/47 (70.2%)

Source: Module 5.3.5.3 ISE Table 14.1.7.2, 14.1.10.1.1, 14.1.10.2.1, 14.1.10.4.1.
Note: Percentage is calculated as (m/ Mx100), where M is number of flare-ups at corresponding column.
Not evaluable: image was obtained, but edema could not be determined.
[1] In flare-ups with baseline MRI or ultrasound and evaluable data for edema.
FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; 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; MRI=magnetic resonance imaging; PBO=placebo; PVO=palovarotene.