目次

1　医薬品への曝露 12
1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 12
1.1.1　安全性解析に用いた試験の概要 12
1.1.2　安全性評価 21
1.2　全般的な曝露状況 30
1.2.1　FOP-FAS における曝露状況 31
1.2.2　FOP-F-FAS における曝露状況 37
1.2.3　MO-FAS における曝露状況 42
1.2.4　HV-FAS における曝露状況 42
1.2.5　COPD-FAS における曝露状況 42
1.2.6　曝露データの要約 42
1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 43
1.3.1　人口統計学的特性及びその他の特性（FOP-FAS 及び FOP-F-FAS） 45
1.3.2　人口統計学的特性及びその他の特性（MO-FAS） 55
1.3.3　人口統計学的特性及びその他の特性（HV-FAS） 56
1.3.4　人口統計学的特性及びその他の特性（COPD-FAS） 56
1.3.5　主な人口統計学的特性に関するその他の所見の要約 57
2　有害事象 59
2.1　有害事象の解析 59
2.1.1　状態悪化の基本語 60
2.1.2　用語 61
2.2　比較的よく見られる有害事象 61
2.2.1　有害事象（FOP-FAS 及び FOP-F-FAS） 61
2.2.2　有害事象（MO-FAS） 82
2.2.3　有害事象（HV-FAS） 84
2.2.4　有害事象（COPD-FAS） 87
2.3　死亡 89
2.4　その他の重篤な有害事象 89
2.4.1　その他の重篤な有害事象（FOP-FAS の 8/10 歳以上） 89
2.4.2　その他の重篤な有害事象（MO-FAS） 102
2.4.3　その他の重篤な有害事象（HV-FAS） 104
2.4.4　その他の重篤な有害事象（COPD-FAS） 104
2.4.5　主な所見、有害事象、死亡、その他の重篤な有害事象の要約 105

2.5 その他の重要な有害事象 107
2.5.1 骨の安全性 107
2.6 器官別又は症候群別の有害事象の解析 145
2.6.1 皮膚粘膜の事象 145
2.6.2 筋骨格系の事象 149
2.6.3 催奇形性、妊娠転帰、及び妊孕性 157
2.6.4 精神障害及び自殺傾向 158
2.6.5 肝胆道系及び膵臓の事象 162
2.6.6 炎症性の胃腸の事象 166
2.6.7 脂質代謝障害 167
2.6.8 アレルギー反応 168
2.6.9 中枢神経系障害 169
2.6.10 聴力障害 171
2.6.11 眼障害 173
2.6.12 がん原性 174
2.6.13 ホルモンに対する作用 175
2.6.14 免疫抑制 178
2.6.15 心臓の安全性 179
2.6.16 心臓の安全性のまとめ 185
2.6.17 呼吸器に対する作用 186
2.7 有害事象プロファイルの全般的結論 189
2.8 個別有害事象の文章による説明 189

3 臨床検査値の評価 191
3.1 臨床検査（FOP-FAS 及び FOP-F-FAS） 191
3.1.1 臨床検査（FOP-FAS 及び FOP-F-FAS、8/10 歳以上） 191
3.1.2 臨床検査（FOP-FAS 及び FOP-F-FAS―他の年齢群） 194
3.2 臨床検査値の評価（MO-FAS） 195
3.3 臨床検査値の評価（HV-FAS） 195
3.4 臨床検査値の評価（COPD-FAS） 196
3.5 主な臨床検査値の評価のまとめ 197

4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目 198
4.1 バイタルサイン 198
4.1.1 バイタルサイン（FOP-FAS 及び FOP-F-FAS） 198
4.1.2 バイタルサイン（MO-FAS） 200
4.1.3 バイタルサイン（HV-FAS） 201

4.1.4 バイタルサイン（COPD-FAS）.....201
4.1.5 バイタルサインの総合的なまとめ.....201

5 特別な患者集団及び状況下における安全性.....203
5.1 内因性要因.....203
5.2 外因性要因.....204
5.3 薬物相互作用.....204
5.4 妊娠及び授乳時の使用.....205
5.4.1 妊娠及び妊娠予防.....205
5.4.2 授乳.....206
5.5 過量投与.....207
5.6 薬物乱用.....207
5.7 離脱症状及び反跳現象.....207
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....207
5.9 日本人集団.....208
5.9.1 全般的な曝露状況.....208
5.9.2 安全性の結果.....208

6 市販後データ.....219
6.1 序論.....219
6.2 市販後データの要約.....219
6.3 安全性シグナル及び安全性検討事項.....220
6.4 結論.....220

7 参考文献.....221

8 付録.....224
8.1 付録 1：安全性最新情報（CSR のデータベースロック）.....224
8.1.1 全体的な最新の安全性措置計画.....224
8.1.2 安全性の全体的な結果.....227
8.1.3 骨の安全性の結果.....229
8.1.4 FOP の臨床試験における PPC.....239
8.1.5 AVN に関する股関節の評価.....245
8.1.6 椎骨の評価.....245
8.1.7 安全性最新情報の結論（CSR のデータベースロック）.....251

表目次

表 2.7.4-1　安全性解析に用いた試験の要約 14

表 2.7.4-2　追加の安全性評価項目の要約 21

表 2.7.4-3　解析対象集団 24

表 2.7.4-4　FOP-FAS、FOP-F-FAS、HV-FAS 及び COPD-FAS の統合解析対象集団の要約 26

表 2.7.4-5　プラセボ／未投与被験者（初回登録時の年齢 8/10 歳以上） 28

表 2.7.4-6　体重で調整した相当用量（FOP 及び MO の試験） 31

表 2.7.4-7　治験薬の曝露状況（FOP-FAS） 32

表 2.7.4-8　フレアアップ時投与の初回投与前の連続投与時のパロバロテンの曝露状況（全被験者、FOP-FAS） 37

表 2.7.4-9　治験薬の曝露状況（FOP-F-FAS） 38

表 2.7.4-10　パロバロテンを投与したフレアアップの要約（試験登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-F-FAS） 41

表 2.7.4-11　被験者の内訳（全被験者、FOP-FAS） 45

表 2.7.4-12　人口統計学的特性（全被験者、FOP-FAS） 47

表 2.7.4-13　特によく見られた（パロバロテン群全体の被験者の 5%以上）既往歴（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS） 50

表 2.7.4-14　フレアアップに対して用いた副腎皮質ステロイド（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-F-FAS） 53

表 2.7.4-15　有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象の概要（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS） 61

表 2.7.4-16　特に頻度の高い（パロバロテン群全体の被験者の 10%以上）有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS） 63

表 2.7.4-17　特に頻度の高い（パロバロテン群全体の被験者の 10%以上）治験薬と関連がある有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS） 68

表 2.7.4-18 頻度の高い（パロバロテン群全体の被験者の 1%以上 10%未満に）治験薬と関連がある有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS）.....70

表 2.7.4-19 頻度の低い（パロバロテン群全体の被験者の 1%未満）治験薬と関連がある有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS）.....76

表 2.7.4-20 頻度の高い（パロバロテン群全体で 2 例以上）重度の有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS）.....79

表 2.7.4-21 投与又は画像撮影したフレアアップから 12 週間以内に発現したフレアアップ（有害事象又は電話連絡）（初回登録時の年齢 8/10 歳以上及び全被験者、FOP-F-FAS）.....80

表 2.7.4-22 治験薬の投与中止に至った有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS）.....81

表 2.7.4-23 有害事象の要約（全被験者、MO-FAS）.....83

表 2.7.4-24 有害事象の概要（HV-FAS）.....85

表 2.7.4-25 有害事象の概要（COPD-FAS）.....87

表 2.7.4-26 重篤な有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS）.....91

表 2.7.4-27 重篤な有害事象の要約（初回登録時の年齢 8/10 歳以上 18 歳未満、FOP-FAS）.....95

表 2.7.4-28 治験薬と関連がある重篤な有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS）.....98

表 2.7.4-29 データロック後に入手した重篤な有害事象（データカットオフの 2020 年 2 月 28 日より後から 2020 年 7 月 1 日までの報告）.....101

表 2.7.4-30 重篤な有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた重篤な有害事象（全被験者、MO-FAS）.....103

表 2.7.4-31 治験薬と関連がある重篤な有害事象（全被験者、COPD-FAS）.....105

表 2.7.4-32 NHS 及び PVO-1A-301 試験における Month 12 時点の身長の Z スコア及び成長速度の実測値及びベースラインからの変化量（初回登録時の年齢 18 歳未満、FOP-FAS）.....109

表 2.7.4-33 小児被験者の年齢別の最終評価時の身長成長速度（初回登録時の年齢 18 歳未満、FOP-FAS） 110

表 2.7.4-34 NHS 及び PVO-1A-301 試験における Month 12 時点の膝高及び成長速度の実測値及びベースラインからの変化量（初回登録時の年齢 18 歳未満、FOP-FAS） 112

表 2.7.4-35 NHS、PVO-1A-301 試験、及び第 2 相試験における Month 12 時点の WBCT による大腿骨長のベースラインからの変化量及び成長速度（初回登録時の年齢 18 歳未満、FOP-FAS） 114

表 2.7.4-36 NHS、PVO-1A-301 試験、及び第 2 相試験における Month 12 時点の WBCT による脛骨長のベースラインからの変化量及び成長速度（初回登録時の年齢 18 歳未満、FOP-FAS） 116

表 2.7.4-37 骨端早期閉鎖の重篤な有害事象の要約（初回登録時の年齢昇順、全被験者、FOP-FAS） 123

表 2.7.4-38 パロバロテンの曝露状況（最初の PPC の所見が認められるまで又はデータカットオフまで、第 2 相試験及び PVO-1A-301 相試験の PPC 発現状況別、パロバロテンの初回投与時の年齢 18 歳未満、FOP-FAS） 125

表 2.7.4-39 PVO-1A-301 試験及び未投与被験者における PPC 発現状況別の Month 12 時点の身長のベースラインからの変化量及び成長速度（初回登録時の年齢 18 歳未満、FOP-FAS） 128

表 2.7.4-40 PVO-1A-301 試験及び未投与被験者における PPC 発現状況別の Month 12 時点の大腿骨及び脛骨の骨長のベースラインからの変化量及び成長速度（初回登録時の年齢 18 歳未満、FOP-FAS） 131

表 2.7.4-41 腰椎の骨密度の Z スコア（身長調整後）のベースラインからの変化量（全被験者、MO-FAS） 137

表 2.7.4-42 腰椎の骨塩量［Z スコア（身長調整後）のベースラインからの変化量、PVO-2A-201 試験、安全性解析対象集団］ 139

表 2.7.4-43 重度の皮膚粘膜の有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS） 145

表 2.7.4-44 重度の皮膚粘膜の有害事象（全被験者、MO-FAS） 146

表 2.7.4-45 重度の皮膚粘膜の有害事象（全被験者、COPD-FAS） 147

表 2.7.4-46 特に頻度の高い（パロバロテン群全体で 2 例以上）筋骨格系の有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS） 149

表 2.7.4-47 骨折の要約（全被験者、FOP-FAS） 152

表 2.7.4-48 筋骨格系の有害事象（全被験者、MO-FAS） 154

表 2.7.4-49 特に頻度の高い（パロバロテン群全体で 2 例以上）筋骨格系の有害事象（COPD-FAS） 155

表 2.7.4-50 精神障害の有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS） 159

表 2.7.4-51 自殺念慮又は自殺行動（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS） 160

表 2.7.4-52 肝毒性の有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS） 163

表 2.7.4-53 膵炎及びリパーゼ／アミラーゼ増加の有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS） 164

表 2.7.4-54 アレルギー反応の有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS） 168

表 2.7.4-55 聴力障害の有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS） 171

表 2.7.4-56 ホルモンに対する作用の有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS） 176

表 2.7.4-57 ECG パラメータに関する PCS の基準 180

表 2.7.4-58 臨床検査パラメータに関する PCS 基準 191

表 2.7.4-59 臨床検査の生化学検査値及び血液学的検査値のベースライン時の PCS 値の発現割合及びフレアアップ時投与期間中の PCS 値の新規発現割合（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-F-FAS） 192

表 2.7.4-60 バイタルサインに関する PCS 基準 198

表 2.7.4-61 PVO-1A-301 試験に登録した日本人被験者の有害事象の一覧 210

表 2.7.4-62 国別の患者の累積曝露量 219

表 2.7.4-63 PVO-1A-301 試験における来院別の手／手関節及び膝関節の X 線画像結果（初回登録時の年齢 18 歳未満、FOP-OT） 236

表 2.7.4-64 PPC の事象が認められた被験者の閉鎖部位の要約 241

図目次

図 2.7.4-1　予定される治療対象集団（8/10 歳以上）における有効性評価 135

図 2.7.4-2　身体領域別の最初に HO による影響を受ける年齢の中央値..... 136

略号一覧

記号	日本語	英語
ADR	副作用	adverse drug reaction
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
ATC	解剖治療化学分類法	Anatomic Therapeutic Class
AUC	濃度－時間曲線下面積	area under the concentration versus time curve
$AUC_{0-\tau}$	定常状態での投与間隔における濃度－時間曲線下面積	area under the concentration versus time curve over a dosing interval at steady state
AV	第一度房室	atrioventricular
AVN	虚血性骨壊死	avascular necrosis
BA	バイオアベイラビリティ	bioavailability
BCT	バイオメカニカルコンピューター断層撮影	biomechanical computed tomography
BMI	ボディ・マス・インデックス	body mass index
BSMP	骨の安全性管理計画	Bone Safety Management Plan
CDC	米国疾病管理予防センター	Centers for Disease Control and Prevention
CIOMS	国際医学団体協議会	Council for International Organizations of Medical Sciences
CL/F	みかけの全身クリアランス	apparent systemic clearance
C_{max}	最高血漿中濃度	maximum plasma concentration
$C_{max,ss}$	定常状態での最高血漿中濃度	maximum plasma concentration at steady-state
COPD	慢性閉塞性肺疾患	chronic obstructive pulmonary disease
COPD-FAS	慢性閉塞性肺疾患の最大の解析対象集団	COPD Full Analysis Set
COVID-19	新型コロナウイルス感染症	coronavirus disease 2019
CSR	治験総括報告書	Clinical Study Report
C-SSRS	コロンビア自殺重症度評価尺度	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
CT	コンピュータ断層撮影	computed tomography
CTX	C-テロペプチド	C-telopeptides
CYP	シトクロム P450	cytochrome P450
DIPG	びまん性内在性橋神経膠腫	diffuse intrinsic pontine glioma
DMC	データモニタリング委員会	Data Monitoring Committee
DXA	二重エネルギーX 線吸収測定法	dual energy x-ray absorptiometry
EC	倫理委員会	ethics committee
ECG	心電図	electrocardiogram
EOS	試験終了	end of study
EOT	投与終了時	end of treatment

記号	日本語	英語
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-FAS	FOP の最大の解析対象集団	FOP Full Analysis Set
FOP-F-FAS	FOP のフレアアップが認められた最大の解析対象集団	FOP Flare-up Full Analysis Set
FOP-NBAS	FOP の新たなベースライン解析対象集団	FOP New Baseline Analysis Set
FOP-OT	FOP の中断期間中の解析対象集団	FOP Off-Treatment Analysis Set
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ	gamma glutamyl transferase
HLGT	高位グループ用語	high level group term
HO	異所性骨化	heterotopic ossification
HV-FAS	健康成人の最大の解析対象集団	HV Full Analysis Set
IA2	2 回目の中間解析	the second interim analysis
ICF	同意説明文書	informed consent form
IQA	独立品質保証	independent quality assurance
IRB	治験審査委員会	institutional review board
ISS	統合概括安全性情報	Integrated Summary of Safety
ITT	―	Intent-to-treat
MedDRA	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MO	多発性骨軟骨腫	multiple osteochondromas
MO-FAS	多発性骨軟骨腫の最大の解析対象集団	MO Full Analysis Set
MRI	磁気共鳴画像法	magnetic resonance imaging
NHS	自然経過試験	natural history study
NOAEL	無毒性量	no observed adverse effect level
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬	non-steroidal anti-inflammatory drug
PCS	臨床的に意味のある可能性がある	potentially clinically significant
PK	薬物動態	pharmacokinetics
PPC	骨端線早期閉鎖	premature physeal closure
PPK	母集団薬物動態	population pharmacokinetic(s)
PSUR	定期的安全性最新報告	Periodic Safety Update Report
PT	基本語	Preferred Term
QTc	補正した QT 間隔	corrected QT interval
QTcB	Bazett の式で補正した QT 間隔	the corrected QT interval with Bazett’s formula

記号	日本語	英語
QTcF	Fridericia の式で補正した QT 間隔	the corrected QT interval with Fridericia's formula
RARγ	レチノイン酸受容体γ	retinoic acid receptor gamma
SD	標準偏差	standard deviation
SMQ	MedDRA 標準検索式	Standardized MedDRA Queries
SOC	器官別大分類	System Organ Class
STIR	－	Short Tau Inversion Recovery
SUR	安全性最新報告	Safety Update Report
TP	時点	Timepoint
TQT	－	thorough QT
TSH	甲状腺刺激ホルモン	thyroid stimulating hormone
ULN	基準値上限	upper limit of normal
WBCT	全身コンピュータ断層撮影	whole body computed tomography
WHO	世界保健機関	World Health Organization

1　医薬品への曝露

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

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。

最初の統合安全性解析及び本書に示すデータには、最初の統合概括安全性情報（ISS のデータカットオフ：2020 年 2 月 28 日）時点で終了済み又は進行中であった試験で得られた臨床データベースの安全性データを含めた。

治験総括報告書（CSR）のデータベースロック［PVO-1A-301 試験：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、PVO-1A-202 試験：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、両試験とも最後の被験者の最終来院を含む］までの安全性最新報告（SUR）を、予定される効能・効果をサポートするために作成した（Module 5.3.5.3, Safety Update Report）。この最新報告には、最初の ISS のカットオフから CSR のデータベースロックまでの、平均で 39 週間延長された投与で得られた FOP 安全性データを含めている。CSR のデータベースロックまでの安全性データの要約を 8.1 項に示す。

さらに、多発性骨軟骨腫（MO）の PVO-2A-201 試験の最終報告書（この試験の最後の被験者の最終来院までのデータを含む）を、Module 5.3.5.4 Report PVO-2A-201 に記載した。

予定される治療対象集団

HO は蓄積し、不可逆的であり、小児期から著しい障害を引き起こす。若齢時に新たな HO を抑制及び／又は最小限に抑えることで、身体機能が維持される可能性があるが、成長に影響する骨端線早期閉鎖（PPC）などのレチノイドと関連するリスクと比較して検討しなければならない。

このようなベネフィット／リスクを背景として、8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性（以下「8/10 歳以上」という）の FOP 患者を予定される治療対象集団としている。骨格成熟度データ（Greulich 1959）によると、女児及び男児が成人身長（平均値）の約 80%に達する年齢は、それぞれ 8 歳及び 10 歳である。また、これらの年齢は、HO 病変が 10 歳までに頸部及び上背部の中軸部／頭蓋領域に発現し、体肢の近位から遠位へと波及し始める年齢の中央値（発現年齢中央値：6 歳）にも一貫している。したがって、新たな HO を抑制して身体機能を維持することを目標に、できるだけ早期に介入することが重要である。

第 3 相ピボタル試験を含む FOP を対象とする 4 試験で、164 例の投与被験者（うち 8/10 歳以上は 139 例）を対象にパロバロテンの安全性が検討された。パロバロテンの安全性をサポートする試験には 1,200 例以上の被験者が登録されており、その内訳は、FOP の非介入自然経過試験（NHS）が 1 試験、MO 小児被験者を対象とする試験が 1 試験、慢性閉塞性肺疾患（COPD）被験者を対象とする試験が 5 試験、健康成人を対象とする試験が 12 試験である。

1.1.1　安全性解析に用いた試験の概要

パロバロテンの全試験で、治療下で発現した有害事象（以降、特に断りのない限り治療下で発現した有害事象を有害事象と称す）及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象、併用薬、

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数）、身体所見（身長及び体重を含む）、臨床検査（生化学検査、血液学的検査、脂質検査及び尿検査）、及び 12 誘導心電図（ECG）の安全性評価を実施した。本安全性解析に含めた試験の概要を、各試験で実施した追加の安全性評価の一覧とともに、各 CSR へのリンクと併せて表 2.7.4-1 に示す。個々の試験のまとめは Module 2.7.6 に示す。

表 2.7.4-1　　安全性解析に用いた試験の要約

Study Number (Phase) Evaluation/ Reference	Design	Subject Characteristics	Doses	Number of Subjects/ Dose	Safety Assessments[a]	Report Location
FOP STUDIES						
PVO-1A-201 (Phase 2) Evaluation	Multicentre, R, DB, PC adaptive dose finding/POC	Cohort 1: FOP subjects with active flare-ups; age ≥15 years	Cohort 1: PVO 10/5 mg or placebo[b]	12 active; 4 placebo	Subjects ≥8 years: C-SSRS Subjects <18 years of age with open epiphyseal plates: wrist/hand radiographs, linear height, knee height	Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201
		Cohort 2: FOP subjects with active flare-ups age ≥6 years	Cohort 2: PVO 10/5 mg, PVO 5/2.5 mg, or placebo[b] Weight-based dosing implemented in Cohort 2 across three categories (20 to <40 kg, 40 to <60 kg, ≥60 kg)[c]	18 active; 6 placebo		
PVO-1A-202 (Phase 2) Parts B & C correspond to PVO-1A-204 in France Evaluation	Multicentre, OLE of PVO-1A-201	Part A: Subjects who completed Study PVO-1A-201.	Part A: PVO 10/5 mg for the next two subsequent flare-ups[b] Weight-based dosing when children 6+ years enrolled in Study PVO-1A-201[c].	40 subjects from PVO-1A-201	Subjects ≥8 years: C-SSRS Subjects <18 years of age with open epiphyseal plates: wrist/hand radiographs, linear height, knee height, WBCT, bilateral hip morphology	Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202
		Part B: Newly enrolled subjects and subjects from Part A with at least 90% skeletal maturity regardless of age.	Part B: Adult Cohort (chronic/flare-up regimen): PVO chronic treatment[b] for up to 24 months, with dose escalation for flare-up treatment to PVO 20/10 mg (total of 12 weeks or until flare-up resolution if treatment extended beyond 12 weeks)[b] Paediatric Cohort (flare-up regimen only): same as flare-up dosing in the adult cohort except dosing is weight-adjusted[c].	54 subjects (from Part A and 18 new subjects)		

Study Number (Phase) Evaluation/ Reference	Design	Subject Characteristics	Doses	Number of Subjects/ Dose	Safety Assessments[a]	Report Location
		Part C: Subjects previously enrolled in Part B (no new subjects)	Part C: All subjects receive the chronic/flare-up regimen from Part B (weight-adjusted for skeletally immature subjects[c]). Part D was added to allow for follow-up of subjects under 14 years who were no longer on treatment.	48 subjects from Part B		
PVO-1A-203 (Phase 2) Reference	Multicentre, OLE of PVO-1A-202	Subjects from PVO-1A-202 who completed PVO treatment for two flare-ups	PVO 10/5 mg; weight-based dosing according to three categories (20 to <40 kg, 40 to <60 kg, and ≥60 kg)[b,c]	4 subjects dosed. 2 subjects with consent not dosed All 6 subjects transferred to PVO-2A-202 Part B	C-SSRS	Module 5.3.5.4 Report PVO-1A-203
PVO-1A-301 (Phase 3) Evaluation	Multicentre, open-label study evaluating the efficacy and safety of palovarotene in decreasing HO in subjects with FOP versus untreated subjects in the NHS	110 subjects ≥4 years old; up to 99 subjects with the R206H mutation who are treatment naïve	PVO chronic treatment[b] for up to 48 months, with dose escalation for flare-up treatment to PVO 20/10 mg (total of 12 weeks; may be extended by 4-week intervals until flare-up resolves)[b] Weight-based dosing according to 3 categories (20 to <40 kg, 40 to <60 kg, and ≥60 kg[c])	107 subjects	Subjects ≥8 years: C-SSRS Subjects <18 years of age with open epiphyseal plates: wrist/hand radiographs, linear height, knee height, WBCT, bilateral hip morphology	Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301
FOP NATURAL HISTORY STUDY						

Study Number (Phase) Evaluation/ Reference	Design	Subject Characteristics	Doses	Number of Subjects/ Dose	Safety Assessments[a]	Report Location
PVO-1A-001 (Phase NA) Evaluation	Multicentre, noninterventional, longitudinal study to gain insight into disease progression, disease effects on physical functioning, and assessments for use in future FOP studies	114 male and female subjects age 4 to 56 years old with FOP due to the R206H ACVR1 mutation	None	Not Applicable	WBCT Subjects ≥8 years: C-SSRS Subjects <18 years of age: hand/wrist and knee radiographs	Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001
MO STUDY						
PVO-2A-201 (Phase 2) Terminated Reference	Multicentre, R, DB, PC study evaluating the efficacy and safety of two regimens of PVO versus placebo in preventing the formation of new osteochondromas	Up to 240 subjects with MO due to Ext1 or Ext2 mutations	24-month QD treatment 2.5 mg 5.0 mg Placebo Weight-based dosing according to 3 categories (20 to <40 kg, 40 to <60 kg, and ≥60 kg[c])	 66 subjects 65 subjects 62 subjects	Long bone length by radiograph, MRI for osteochondromas, bone mineral content and density, age specific audiometry and visual acuity, Tanner staging, hand and wrist radiographs; and height, weight and BMI for age Subjects ≥8 years: C-SSRS	Module 5.3.5.4 Report PVO-2A-201
HEALTHY VOLUNTEER STUDIES - SINGLE DOSE						
RB16327 (Phase 1) Reference	Ascending, single-dose, R, DB study of PVO vs placebo in fed or fasted subjects	48 healthy male subjects age 40-65 years	0.1 mg 0.5 mg 5.0 mg 10 mg 25 mg 50 mg Placebo	3 subjects 3 subjects 12 subjects 6 subjects 6 subjects 6 subjects 12 subjects	No additional safety assessments	Module 5.3.3.4 Report 1005298

Study Number (Phase) Evaluation/ Reference	Design	Subject Characteristics	Doses	Number of Subjects/ Dose	Safety Assessments[a]	Report Location
NP17056 (Phase 1) Reference	Open-label, single-dose study of radiolabelled PVO disposition (mass balance)	6 healthy male subjects age 45-64 years	1.0 mg	6 subjects	No additional safety assessments	Module 5.3.3.1 Report 1016529
NP17584 (Phase 1) Reference	Open-label, single-dose, R, crossover study of the relative BA of two formulations of PVO (bioequivalence)	12 healthy male subjects age 18-64 years	1.0 mg (2×0.5 mg) gelatine capsules	12 subjects	Virology	Module 5.3.1.2 Report 1016091
			1.0 mg tablet	12 subjects		
NP17726 (Phase 1) Reference	Open-label, single-dose study of the influence of age and sex on the PK of PVO and metabolites	Healthy subjects; 12 males age 18-45 years; 12 males and 12 females ≥65 years	1.0 mg	36 subjects	Virology	Module 5.3.3.3 Report 1016632
PVO-1A-101 (Phase 1) Evaluation	Single-centre, R, DB, crossover, single-dose study evaluating the PK of PVO in healthy Japanese and matched non-Asian subjects	18 healthy Japanese and non-Asian subjects age 27-53 years	5.0 mg	18 subjects	No additional safety assessments	Module 5.3.3.3 Report PVO-1A-101
			10 mg	18 subjects		
HEALTHY VOLUNTEER STUDIES - MULTIPLE DOSE						
RB16328 (Phase 1) Reference	Ascending, multiple-dose study of the PK of PVO vs placebo	64 healthy male and female subjects age 40-65 years and elderly male and female smokers age >60 years	4-week QD treatment		No additional safety assessments	Module 5.3.3.1 Report 1006914
			0.02 mg	9 subjects		
			0.2 mg	9 subjects		
			0.4 mg	9 subjects		
			1.0 mg	6 subjects		
			5.0 mg	6 subjects		

Study Number (Phase) Evaluation/ Reference	Design	Subject Characteristics	Doses	Number of Subjects/ Dose	Safety Assessments[a]	Report Location
			10 mg	9 subjects		
			Placebo	16 subjects		
NP17040 (Phase 1) Reference	Open-label, sequential, crossover study of the influence of rifampicin on the PK of PVO	18 healthy male subjects age 18-64 years	24-day QD treatment 1.0 mg	18 subjects	No additional safety assessments	Module 5.3.3.4 Report 1010704
NP17041B (Phase 1) Reference	Open-label, sequential, crossover study of the influence of ketoconazole on the PK of PVO	18 healthy male subjects age 18-64 years	21-day QD treatment 1.0 mg	18 subjects	No additional safety assessments	Module 5.3.3.4 Report 1010705
NP17055 (Phase 1) Reference	Open-label, sequential, crossover study of the influence of PVO on the PK of midazolam	18 healthy male subjects age 18-64 years	7-day QD treatment 1.0 mg	18 subjects	No additional safety assessments	Module 5.3.3.4 Report 1015528
NP21025 (Phase 1) Reference	Open-label, 1-sequence study of the effect of prednisone on the PK of PVO	22 healthy male subjects age 18-64 years	9-day QD treatment 5.0 mg	22 subjects	No additional safety assessments	Module 5.3.3.4 Report 1026186
PVO-1A-102 (Phase 1) Evaluation	FE/MoA component: open-label, R, 3-sequence, 3-period, crossover study on the effect of food and of swallowing whole capsule versus sprinkling on soft food on the PK/BA of PVO	24 healthy male or female subjects age 18 to 55 years	20 mg (2×10 mg) capsules, fasted	8 subjects	No additional safety assessments	Module 5.3.1.1 Report PVO-1A-102
			20 mg (2×10 mg) capsules, fed	8 subjects		
			20 mg capsule contents sprinkled on 1 teaspoon apple sauce, fed	8 subjects		

Study Number (Phase) Evaluation/ Reference	Design	Subject Characteristics	Doses	Number of Subjects/ Dose	Safety Assessments[a]	Report Location
	DDI component: open-label study of the influence of midazolam on the PK of PVO after single and multiple doses	24 healthy male or female subjects age 18 to 55 years	15-day QD treatment 20 mg	24 subjects		
PVO-1A-103 (Phase 1) Evaluation	R, partially DB, PC, positive control (moxifloxacin), multi-sequence TQT study to evaluate the effect of a therapeutic and supratherapeutic doses of PVO on the QTcF	32 healthy male or female subjects age 18 to 55 years to ensure 28 subjects with evaluable data	Four single dose treatments in fed state: 50 mg (5×10 mg) 20 mg (2×10 mg) Placebo Moxifloxacin, 400 mg	32 subjects	No additional safety assessments	Module 5.3.4.1 Report PVO-1A-103
COPD STUDIES						
NP17124 (Phase 1) Reference	Multicentre, R, DB, PC study of multiple-dose PK and PD of PVO and metabolites	40 male and female subjects with COPD	14-day QD treatment 0.2 mg	10 subjects	No additional safety assessments	Module 5.3.5.4 Report 1017812
			0.5 mg	10 subjects		
			1.0 mg	10 subjects		
			Placebo	10 subjects		
NA17098 Reference	Multicentre, R, DB, PC study of the tolerability of PVO	86 male and female subjects with COPD	4-week QD treatment 0.2 mg	28 subjects	CES-D, DLco, spirometry	Module 5.3.5.4 Report 1016299
			1.0 mg	26 subjects		
			Placebo	32 subjects		
NB18332 (Phase 1a) Reference	Multicentre, R, DB, PC, study of the safety and tolerability of PVO	59 male and female subjects with COPD	4-week QD treatment 2.5 mg	24 subjects	No additional safety assessments	Module 5.3.5.4 Report 1017947
			5.0 mg	23 subjects		

Study Number (Phase) Evaluation/ Reference	Design	Subject Characteristics	Doses	Number of Subjects/ Dose	Safety Assessments[a]	Report Location
			Placebo	12 subjects		
NA17598 (Phase 2) Reference	Multicentre, R, DB, PC, bi-phasic study of the efficacy, safety, and tolerability of PVO	Tier 1: 42 male and female subjects with COPD	12-month QD treatment		No additional safety assessments	Module 5.3.5.4 Report 1028424
			1.0 mg	21 subjects		
			Placebo	21 subjects		
		Tier 2: 262 male and female subjects with COPD	12-month QD treatment			Module 5.3.5.4 Report 1028893
			5.0 mg	129 subjects		
			Placebo	133 subjects		
NB19751 (Phase 2) Completed Reference	Multicentre, R, DB, PC, parallel-group, study of efficacy, safety, and tolerability PVO	489 male and female subjects with COPD	24-month QD treatment		No additional safety assessments	Module 5.3.5.4 Report 1042217
			5.0 mg	329 subjects		
			Placebo	160 subjects		

[a] In addition to AEs, concomitant medications, vital signs, clinical labs, and ECGs.

[b] Palovarotene flare-up and treatments are as follows:

- PVO 5/2.5 mg=palovarotene 5.0 mg daily for 2 weeks followed by 2.5 mg daily for 4 weeks.
- PVO 10/5 mg=palovarotene 10 mg daily for 2 weeks followed by 5.0 mg daily for 4 weeks.
- PVO 20/10 mg=palovarotene 20 mg daily for 4 weeks followed by 10 mg daily for 8 weeks.

Palovarotene chronic treatment (also referred to as non-flare-up treatment) is PVO 5 mg once daily administered between flare-ups.

[c] Weight adjusted dosing was used for skeletally immature subjects (subjects under the age of 18 years with <90% skeletal maturity on hand/wrist radiography at screening). Weight-based dosing equivalents for the FOP and MO studies are described in 表 2.7.4-6.

ACVR1= activin A receptor, type 1; AE=adverse event; BA=bioavailability; BMI=body mass index; CES-D=Depression Questionnaire of the Center for Epidemiology; COPD=chronic obstructive pulmonary disease; C-SSRS=Columbia-Suicide Severity Rating Scale; DB=double-blind; DDI=drug-drug interaction; DLco=carbon monoxide diffusing capacity of the lung; ECG=electrocardiogram; Ext1=exostosin 1 gene; Ext2=exostosin 2 gene; FE/MoA=food effect/mode of administration; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; HO=heterotopic ossification; ISS= Integrated Summary of Safety; MO=multiple osteochondromas; MRI=magnetic resonance imaging; NA=not applicable; NHS=natural history study (PVO-1A-001); OLE=open-label extension; PC=placebo-controlled; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; POC=proof-of-concept; PVO=palovarotene; QD=once daily; QTcF=corrected QTc interval with Fridericia's formula; R=randomized; TQT=thorough QT study; WBCT=whole body computed tomography.

最初の ISS のカットオフ時点で、統合解析に含めなかった以下の追加試験も実施していた。

- PVO-1A-104 試験は、定常状態での血漿中のパロバロテンの薬物動態（PK）、及び投与後 3 時点の精液中濃度の特性を明らかにする無作為化、非盲検、単期試験であった。この試験では、18 歳以上 55 歳以下の健康男性被験者 24 例に、パロバロテン 20 mg を 1 日 1 回 5 日間食後投与した（Module 5.3.3.1 Report PVO-1A-104）。データカットオフ時点で最終データが得られていなかったため、この試験の安全性データは統合しなかった。
- FOP［アクチビン A 受容体 1 型（ACVR1）変異の種類を問わない］と診断され、臨床試験や市販製剤を利用できない患者に対して経口パロバロテン治療を提供し、パロバロテンの長期投与時の安全性を評価する拡大アクセスプログラム。米国外では、計 11 例がこのプログラムに登録された。
- びまん性内在性橋神経膠腫（DIPG）患者を対象とするコンパッショネートユースプログラムが開始されている。DIPG は、小児が罹患する悪性度の高い橋の腫瘍であり、推定生存期間中央値は 8～11 ヵ月である（Raabe 2020）。このプログラムで認められた重篤な有害事象については、2.4.1.4 項の考察に記載する。

1.1.2　安全性評価

有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象、併用薬、バイタルサイン、ECG、身体所見及び臨床検査値の安全性評価を、パロバロテンの全ての臨床試験で実施した。レチノイド全身投与と催奇形性との関連性が知られているため、妊娠可能な女性全てを対象とする妊娠検査を治験実施計画書に規定した。

追加の安全性評価は試験独自のものとした。FOP の試験及び MO の試験の追加の安全性評価には、8 歳以上の被験者を対象としたコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）、並びに骨端が開いている 18 歳未満の被験者を対象とした手／手関節の X 線画像、身長、膝高、全身コンピュータ断層撮影（WBCT）、両側の股関節形態の評価を含めた。また、MO の試験の追加の安全性評価には、X 線検査による長管骨長、磁気共鳴画像法（MRI）による骨壊死、骨塩量及び骨密度、年齢別の聴力及び視力、Tanner 段階の評価、並びに年齢別ボディ・マス・インデックス（BMI）も含めた。

レチノイドのクラスエフェクト（Aryal 2017）並びに表 2.7.4-2 に示すパロバロテンの臨床データ及び非臨床データに基づき、追加の安全性評価を実施した。

表 2.7.4-2　　追加の安全性評価項目の要約

催奇形性及び妊娠転帰
皮膚粘膜に対する作用（皮膚感染、軟部組織感染など）
筋骨格系に対する作用（成長途上の小児における長管骨の成長阻害を含む PPC、過骨症、関節炎、ミオパチー、筋肉痛／関節痛、骨密度の低下、骨粗鬆症、骨折、骨損傷、関節損傷、骨壊死/AVN など）
消化器に対する作用（膵炎、肝胆道系障害、炎症性腸疾患再燃）

脂質異常／血清脂質増加（高コレステロール血症、高トリグリセリド血症）
肝酵素（AST、ALT）及び／又はビリルビンの増加
リパーゼ又はアミラーゼの増加
血管浮腫、分化症候群（又はレチノイン酸症候群）などのアレルギー反応
精神神経系に対する作用（痙攣／発作、頭痛、良性頭蓋内圧亢進／偽性脳腫瘍、うつ病、自殺念慮）
精神障害（自殺など）
呼吸器に対する作用
聴力障害
眼障害（夜間視力低下、持続性のドライアイ）
血液に対する作用
ホルモンに対する作用（甲状腺機能低下症、糖尿病）
免疫抑制
がん原性
心臓に対する作用（トルサード・ド・ポアント/QT 間隔延長、伝導障害など）

ALT=アラニントランスアミナーゼ、AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、AVN=虚血性骨壊死、PPC=骨端線早期閉鎖

1.1.2.1　データモニタリング委員会

FOP 及び MO を対象とするパロバロテンの第 2 相試験及び第 3 相試験の期間中に、独立データモニタリング委員会（DMC）が追加の安全性モニタリングを実施した。FOP の試験の DMC のメンバーには、小児腫瘍／レチノイド専門家 1 名、筋骨格系画像専門家 1 名、FOP 専門家 1 名、生物統計担当者 1 名、小児内分泌科医 1 名を含めた。委員会は、以下の任務により四半期ごとに開催された。

- 登録及び被験者内訳のモニタリング
- 有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象、併用薬、臨床検査パラメータ、ECG、バイタルサインなど、あらゆる安全性集計データ及び組入れ／早期中止データのモニタリング
- 骨の安全性のモニタリング（画像評価及び成長評価の全てを含む）
- 進行中の試験に対する勧告の発出

FOP の試験及び MO の試験の DMC 規程については、Module 5.3.5.3 FOP DMC Charters 及び MO DMC Charters を参照すること。

1.1.2.2　骨の安全性管理計画

レチノイド全身投与による PPC、骨粗鬆症、骨折リスクの上昇、腱及び靭帯の過骨化又は石灰化をはじめとする筋骨格系に対するさまざまな有害作用が報告されている（長期使用した場合に限られ、ビタミン A 過剰症に報告されている作用とほぼ同じである）（Duerbeck 2012）。また、パロバロテンの作用機序並びに幼若ラット及び成熟ラットでの骨格系に対する有害作用の所見の

検討を踏まえ、治験実施計画書に基づく安全性モニタリングを補うため、骨の安全性管理計画（BSMP）を策定した。骨の安全性モニタリングには、第 2 相試験及び第 3 相試験に登録された小児を対象とする成長及び骨格の健康の評価を含めた。骨端異常、骨端線閉鎖、及び骨年齢（手／手関節の X 線画像）を評価するため、手順には、18 歳未満の被験者を対象に実施する画像検査に基づく骨の安全性評価を含めた。膝関節（前後像）及び手／手関節（後前像）の X 線画像を用い、骨格成熟度が 100%に達するまで（骨格成熟度 100%の定義：評価した全ての骨端線での骨端の完全閉鎖）、骨端異常及び骨端線閉鎖を評価した。FOP の試験では、独立した安全性評価を行う読影者 2 名（独立した判定を行う）が、中央画像検査機関を介し、これらの評価を 3～6 ヵ月ごとに実施し、中央画像検査機関が独立読影規程に従って評価した（Module 5.3.5.3 FOP Independent Read Charters 及び Image Acquisition Guidelines）。骨の安全性データはレビューのため、試験期間を通じて四半期ごとに DMC に提出する。

全被験者が、X 線検査に加え、パロバロテンの連続投与開始時（又は NHS への試験登録時）及びその後の定期的に予定された追跡調査来院時に WBCT を受けた。18 歳未満の被験者から得られた WBCT スキャンは、独立した 2 名の放射線科医が盲検下で評価し、独立した判定を行って骨端線の形態を評価した。全被験者の WBCT スキャンの安全性評価用画像の読影も年齢を問わず実施し、虚血性骨壊死（AVN）の徴候について股関節の形態をモニタリングした。これが必要となったのは、副腎皮質ステロイドと AVN の関連が見られ、幼若動物を用いた毒性試験で高用量パロバロテンを投与した野生型ラットで大腿骨頭の AVN が認められたためであった。このような骨画像の安全性所見が見られれば、追加の追跡調査画像検査及び／又は用量調整が可能とされた。

BSMP の実施の詳細は、2.5.1 項に記載する。

FOP 及び MO の臨床試験の BSMP を、規制当局に提出した。また、各実施医療機関に提供し、実施医療機関の治験責任医師の署名を得た。さらに、BSMP を DMC 規程に添付した。DMC 規程は FOP 及び MO の臨床試験それぞれに固有のものであった。FOP の臨床試験の DMC 規定を Module 5.3.5.3 FOP DMC Charters に、MO の臨床試験の DMC 規定を MO DMC Charters に示した。最新の放射線学的基準及び骨端線の閉鎖の判定プロセスを反映するため、BSMP を適宜改訂した。

1.1.2.3　　データ統合方法

統合データの安全性の項目（被験者の内訳、既往歴、有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象、臨床検査及びバイタルサインのパラメータなど）の妥当な比較のため、デザイン及び集団の類似性に基づき試験を統合した。安全性の統合データを用い、この概要のための 5 つの最大の解析対象集団（FAS）を設定した。

- FOP の最大の解析対象集団（FOP-FAS）には、NHS を含む FOP の臨床試験に登録した、又はパロバロテン若しくはプラセボを投与した全被験者を含めた。
- FOP のフレアアップが認められた最大の解析対象集団（FOP-F-FAS）には、NHS でフレアアップを 1 回以上認めた全被験者、又は FOP の介入試験期間中にパロバロテン又はプラセボを投与し、フレアアップを 1 回以上認めた全被験者を含めた。

- MO の最大の解析対象集団（MO-FAS）は、PVO-2A-201 試験（小児の MO の試験）でパロバロテン又はプラセボを 1 回以上投与した全被験者で構成した。
- 健康成人の最大の解析対象集団（HV-FAS）には、単回投与臨床試験又は反復投与臨床試験でパロバロテン又はプラセボを 1 回以上投与した全健康成人を含めた。
- COPD の最大の解析対象集団（COPD-FAS）には、COPD の臨床試験でパロバロテン又はプラセボを 1 回以上投与した全 COPD 被験者を含めた。

FOP を対象とした試験では、パロバロテンの投与用法、プラセボ、及び未投与被験者でデータを統合した。MO の被験者は、安全性データが得られたのが 1 試験のみであったため、統合しなかった。

FAS の試験集団全体の要約を表 2.7.4-3 に示す。FOP-FAS、FOP-F-FAS、HV-FAS、及び COPD-FAS の被験者の特徴を含めた臨床試験の要約を表 2.7.4-4 に示す。

表 2.7.4-3　　解析対象集団

Analysis Set	**Study Phase(s)**	**Studies Included**	**Population Description**	**No. Enrolled (PVO Treated)**	**PVO Daily Dose[a]**	**Maximum Exposure[b]**
FOP-FAS, all subjects	2, 3	PVO-1A-001 (NHS) PVO-1A-201 PVO-1A-202/ Parts A, B, C PVO-1A-203 PVO-1A-301 (MOVE Trial)	All subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies (including the NHS)	219 (164)	2.5 to 20 mg	199 weeks
FOP-FAS, target[c]	2, 3			187 (139)	2.5 to 20 mg	199 weeks
FOP-F-FAS, all subjects	2, 3		All subjects with at least one flare-up in the NHS or at least one PVO- or placebo-treated flare-up while on-study in a FOP interventional study	177 (125)	2.5 to 20 mg	199 weeks
FOP-F-FAS target[c]	2, 3			151 (106)	2.5 to 20 mg	199 weeks
MO-FAS	2	PVO-2A-201	All subjects receiving at least one dose of PVO or placebo in Study PVO-2A-20	193 (131)	2.5 and 5.0 mg	85 weeks

Analysis Set	Study Phase(s)	Studies Included	Population Description	No. Enrolled (PVO Treated)	PVO Daily Dose[a]	Maximum Exposure[b]
HV-FAS	1	RB16327 RB16328 NP17040 NP17041B NP17055 NP17056 NP17584 NP17726 NP21025 PVO-1A-101 PVO-1A-102 PVO-1A-103	All healthy volunteers treated with at least one dose of palovarotene or placebo	335[d] (424)	0.02 to 50 mg	4 weeks (29 days)
COPD-FAS	1, 2	NP17124 NA17098 NB18332 NA17589 NB19751	All subjects with COPD treated with at least one dose of PVO or placebo	950 (611)	0.2 and 5.0 mg	24 months

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1 HV-COPD, Table 14.1.0 FOP, Table 14.1.6.1.1.1 FOP, Table 14.1.6.1.2.1 FOP, Table 14.6.4.1 HV, Table 14.6.5.1 COPD, Table B4.3 MO, Table B1B MO.

[a] Daily doses were weight adjusted for skeletally immature subjects.

[b] Maximum duration of dosing as of cutoff date of 28 February 2020.

[c] Target refers to the target population of females ≥8 years of age and males ≥10 years of age.

[d] Number of unique subjects. A total of 516 non-unique subjects were in the HV-FAS.

COPD=chronic obstructive pulmonary disease; F=flare-up; FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; HV=healthy volunteers; MO=multiple osteochondromas; NHS=natural history study; PVO=palovarotene.

表 2.7.4-4　　FOP-FAS、FOP-F-FAS、HV-FAS 及び COPD-FAS の統合解析対象集団の要約

	Sex		Age Group, years				Unique		
	Male	**Female**	**≥8/10**	**<8/10**	**≥8/10 to <18**	**≥18**	**PVO Total**	**Subject Total**	**Total**
FOP-FAS, N	**111**	**108**	**187**	**41**	**97**	**91**	**164**	**–**	**219**
PVO-treated subjects	84	80	139	25	77	62	164	–	–
PVO-1A-001 (untreated)	62 (55.9)	52 (48.1)	91 (48.7)	23 (56.1)	43 (44.3)	48 (52.7)	0	–	114 (52.1)
PVO-1A-201	18 (16.2)	22 (20.4)	36 (19.3)	4 (9.8)	14 (14.4)	22 (24.2)	30 (18.3)	–	40 (18.3)
PVO-1A-202/Part A[a,b]	18 (16.2)	22 (20.4)	36 (19.3)	4 (9.8)	14 (14.4)	22 (24.2)	20 (12.2)	–	40 (18.3)
PVO-1A-202/Part B[a]	23 (20.7)	31 (28.7)	50 (26.7)	4 (9.8)	18 (18.6)	32 (35.2)	52 (31.7)	–	54 (24.7)
PVO-1A-202/Part C[a]	23 (20.7)	25 (23.1)	44 (23.5)	4 (9.8)	17 (17.5)	27 (29.7)	46 (28.0)	–	48 (21.9)
PVO-1A-203	5 (4.5)	1 (0.9)	6 (3.2)	0	0	6 (6.6)	4 (2.4)	–	6 (2.7)
PVO-1A-301	58 (52.3)	49 (45.4)	86 (46.0)	21 (51.2)	59 (60.8)	27 (29.7)	107 (65.2)	–	107 (48.9)
FOP-F-FAS, N	**93**	**84**	**151**	**32**	**76**	**75**	**125**	**–**	**177**
PVO-1A-001 (untreated)	43 (47.8)	38 (45.2)	62 (41.1)	19 (59.4)	32 (42.1)	30 (40.0)	0	–	81 (45.8)
PVO-1A-201	18 (20.0)	22 (28.6)	36 (23.8)	4 (12.5)	14 (18.4)	22 (29.3)	30 (24.0)	–	40 (22.6)
PVO-1A-202/Part A[a]	9 (10.0)	11 (14.3)	19 (12.6)	1 (3.1)	5 (6.6)	14 (18.7)	20 (16.0)	–	20 (11.3)
PVO-1A-202/Part B[a]	13 (14.4)	22 (28.6)	31 (20.5)	4 (12.5)	11 (14.5)	20 (26.7)	35 (28.0)	–	35 (19.8)
PVO-1A-202/Part C[a]	17 (18.3)	19 (22.6)	32 (21.2)	4 (12.5)	13 (17.1)	19 (25.3)	36 (28.8)	–	36 (20.3)
PVO-1A-203	3 (3.2)	1 (1.2)	4 (2.6)	0	0	4 (5.3)	4 (3.2)	–	4 (2.3)
PVO-1A-301	45 (48.4)	29 (34.5)	59 (39.1)	15 (46.9)	41 (53.9)	18 (24.0)	74 (59.2)	–	74 (41.8)
HV-FAS, N	**241**	**94**	0	0	0	**335**	**424**	**335**	**516**
NP17040	18 (7.5)	0	0	0	0	18 (5.4)	18 (4.2)	18 (5.4)	18 (3.5)
NP17041	18 (7.5)	0	0	0	0	18 (5.4)	18 (4.2)	18 (5.4)	18 (3.5)
NP17055	18 (7.5)	0	0	0	0	18 (5.4)	18 (4.2)	18 (5.4)	18 (3.5)
NP17056	6 (2.5)	0	0	0	0	6 (1.8)	6 (1.4)	6 (1.8)	6 (1.2)
NP17584	12 (5.0)	0	0	0	0	12 (3.6)	24 (5.7)	12 (3.6)	24 (4.7)
NP17726	24 (10.0)	12 (12.8)	0	0	0	36 (10.7)	36 (8.5)	36 (10.7)	36 (7.0)

	Sex		Age Group, years				Unique		
	Male	**Female**	**≥8/10**	**<8/10**	**≥8/10 to <18**	**≥18**	**PVO Total**	**Subject Total**	**Total**
NP21025	22 (9.1)	0	0	0	0	22 (6.6)	22 (5.2)	22 (6.6)	22 (4.3)
PVO-1A-101	5 (2.1)	13 (13.8)	0	0	0	18 (5.4)	36 (8.5)	18 (5.4)	36 (7.0)
PVO-1A-102	27 (11.2)	21 (22.3)	0	0	0	48 (14.3)	94 (22.2)	48 (14.3)	94 (18.2)
PVO-1A-103	17 (7.1)	15 (16.0)	0	0	0	32 (9.6)	62 (14.6)	32 (9.6)	124 (24.0)
RB16327	48 (19.9)	0	0	0	0	48 (14.3)	42 (9.9)	48 (14.3)	56 (10.9)
RB16328	31 (12.9)	33 (35.1)	0	0	0	64 (19.1)	48 (11.3)	64 (19.1)	64 (12.4)
COPD-FAS	**651**	**299**	0	0	0	**950**	**611**	**950**	**978**
NA17098	62 (9.5)	24 (8.0)	0	0	0	86 (9.1)	54 (8.8)	86 (9.1)	86 (8.8)
NA17598 Tier 1	32 (4.9)	10 (3.3)	0	0	0	42 (4.4)	21 (3.4)	42 (4.4)	42 (4.3)
NA17598 Tier 2	189 (29.0)	73 (24.4)	0	0	0	262 (27.6)	129 (21.1)	262 (27.6)	262 (26.8)
NB18332	43 (6.6)	16 (5.4)	0	0	0	59 (6.2)	47 (7.7)	59 (6.2)	59 (6.0)
NB19751	330 (50.7)	159 (53.2)	0	0	0	489 (51.5)	330 (54.0)	489 (51.5)	489 (50.0)
NP17124	19 (2.9)	21 (7.0)	0	0	0	40 (4.2)	30 (4.9)	40 (4.2)	40 (4.1)

Source: 5.3.5.3 ISS Table 14.1.0 FOP, Table 14.1 HV-COPD

[a] PVO-1A-202/Parts A, B and C includes all subjects treated and not treated with palovarotene. Part B and Part C are the same as Study PVO-1A-204 in France.

[b] Twenty subjects in PVO-1A-202/Part A were untreated but not necessarily treatment naive as they may have previously received flare-up treatment in Study PVO-1A-201.

For HV-FAS and COPD-FAS the PVO Total column refers to the total number of subjects who received at least one dose of palovarotene (the subject counts are not of unique subjects) and the Unique Subject Total column includes the count of unique subjects (because subjects participated in multiple studies, it is not the sum of the counts)

COPD=chronic obstructive pulmonary disease; F=flare-up; FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; HV=healthy volunteers; PVO=palovarotene.

1.1.2.4　　プラセボ又は未投与被験者

併合プラセボ／未投与群は、PVO-1A-001 試験/NHS の未投与被験者、PVO-1A-202 試験パート A の被験者のうちパロバロテン 10/5 mg のフレアアップ時投与をしなかった被験者、及び PVO-1A-201 試験のプラセボ投与被験者で構成した。NHS ではパロバロテンの介入試験と同様の有害事象評価は実施しなかった。代わりに、FOP で頻度の高い事象の電子メニューリストを用い、36 ヵ月間の追跡調査期間中にベースライン後の医学的事象を収集した。その結果、プラセボ／未投与群は、有害事象に関して比較可能な被験者数が少なく、限界があった（20 例、PVO-1A-201 試験のプラセボ投与被験者 10 例を含む）。さらに、プラセボ／未投与被験者数は、特定の安全性パラメータについて併合した試験によって異なっていた。そのため、FOP-FAS の 8/10 歳以上の集団のプラセボ／未投与被験者の総数は、有害事象評価対象とした PVO-1A-201 試験のプラセボ投与被験者及び PVO-1A-202 試験パート A の未投与被験者を併合した 20 例から、バイタルサイン、心臓の安全性などの評価対象とした 3 試験全ての被験者を併合した 107 例と、さまざまであった。各解析に用いたプラセボ／未投与被験者の説明の概要を表 2.7.4-5 に示す。

表 2.7.4-5　　プラセボ／未投与被験者（初回登録時の年齢 8/10 歳以上）

Analyses	Pooled studies	Analysis Set	N
TEAEs/post-treatment AEs	PVO-1A-201, PVO-1A-202/Part A[a]	FOP-FAS	20
Clinical laboratory assessments, ECG analysis, vital signs, C-SSRS	PVO-1A-201, NHS	FOP-F-FAS	71
	PVO-1A-201, NHS	FOP-FAS	100
	PVO-1A-201, PVO-1A-202/Part A, NHS	FOP-FAS	107

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.1.1.1 FOP, Table 14.1.1.2.1 FOP
[a] Of treated subjects, 18 received flare-up treatment in PVO-1A-201.
AE=adverse events; C-SSRS=Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ECG=electrocardiogram; F=flare-up; FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; NHS=natural history study; TEAE=treatment-emergent adverse event.

なお、NHS の全被験者は、パロバロテンを投与せず、未投与であったため、未投与被験者とした。ただし、PVO-1A-202 試験パート A の未投与に分類された（パロバロテン 10/5 mg をフレアアップ時投与しなかった）20 例のうち 18 例には、過去に PVO-1A-201 試験でパロバロテン 10/5 mg 又は 5/2.5 mg のいずれかをフレアアップ時投与していた。

1.1.2.5　　サブグループ解析

安全性評価では全て、FOP-FAS 及び FOP-F-FAS を試験登録時の年齢で、予定される治療対象集団［8 歳以上の女性被験者及び 10 歳以上の男性被験者（8/10 歳以上）］、非対象小児集団（8/10 歳未満）、予定される治療対象集団の小児集団（8/10 歳以上 18 歳未満）、及び成人集団（18 歳以上）に層別化した。年齢群への割り当ては変更しないこととし、有害事象発現時の年齢は試験登録時の最初の年齢とした。このことから、ある FOP 患者で認められた有害事象は、全ての解析

で同じ年齢群で集計した。なお、骨の安全性解析については 2.5.1 項に示すとおり、別の年齢群（年齢カテゴリ）を用いた。

1.1.2.6　　試験全体での要約

FOP-FAS 及び FOP-F-FAS の被験者は複数の試験に参加したため、PVO-1A-201 試験を除くいずれかの試験への登録中に複数回のフレアアップが認められた可能性がある。したがって、被験者数（N）又はフレアアップ数（M）の列の合計には、異なる時点又は投与レジメンにおける同一被験者のデータが含まれる可能性があり、集計表の列間の要約統計量は相互排他的ではない。その結果、被験者全体の列及びフレアアップの行（従属変数）全体の合計の N 値及び M 値は、全体の合計に含まれるサブカテゴリ列の N 値又は M 値の合計よりも小さい。なお、用量調整（減量）した被験者は、該当する初回用量の列に含めた。

HV-FAS 及び COPD-FAS の被験者も、複数の試験（又はいずれかの試験の複数のパート）に参加していた可能性がある。したがって、行の合計列には、サブカテゴリ列全体の数の合計よりも少ない数が記載されている場合がある。

連続変数の合計列は、表中の他の列全体の被験者の平均値に基づいている。

1.1.2.7　　日付の欠落

一部又は全体が欠落している日付は補完した。開始日と終了日が完全に欠落している場合、各被験者の開始日は同意取得日、終了日は最終評価日として補完した。この場合、前治療薬及び併用薬については、薬剤は前治療薬及び併用薬の両方であるとみなした。FOP-FAS 及び FOP-F-FAS については、該当する場合、連続投与期間及びフレアアップ時投与期間の両方に割り当てた。

部分的な開始日の欠落については、開始の日が欠落している場合はその月の 1 日、開始の月と日が欠落している場合は 1 月 1 日として補完した。部分的な終了日の欠落については、その日が欠落している場合はその月の最終日として補完し、月と日が欠落している場合は 12 月 31 日として補完した。

1.1.2.8　　健康成人及び COPD を対象とする試験における来院マッピング

HV-FAS と COPD-FAS の間で評価時点を併合する来院マッピング法を開発し、臨床検査での評価、ECG、及びバイタルサインの全ての要約表に適用した。マッピング法の概要を以下に示す。スクリーニング来院、ベースライン後来院、規定外来院、及び早期中止時来院は併合しなかった。全時点の試験別の安全性の結果は個々の CSR に示す。

- ベースライン評価は、治験薬投与前の最終評価と定義した。単回投与、クロスオーバー試験では、ベースライン評価を、各投与期間の治験薬投与前の最終評価と定義した。
- Day 1 評価は、治験薬の初回投与日と同日の評価と定義した。同日に複数の評価を実施したときは、パロバロテンの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}、3 時間）に最も近い時点の評価を Day 1 の値として用いた。3 時間の評価の代わりに 2 時間及び 4 時間の評価が得られ

た場合、2 時間の時点を Day 1 の値として用いた。Day 1 には投与後 24 時間を含めなかった。

- Day 2 評価は投与 24 時間後の評価、又は Day 2 の評価と定義した。
- 薬物間相互作用試験では、ベースライン評価及び投与後評価は、基質薬ではなくパロバロテンを基準として実施した。
- 反復投与試験の各時点には、ベースライン、Day 1 及び Day 2 の値を含め、その後は Study Week（Week 1、2、...n）で分類した。
- 反復投与試験の追跡評価は、反復投与期間終了後の最初の評価とし、投与期間の最終投与から最初の追跡評価時点までを非投与期間とした。この非投与期間は概して 1～4 週間であった。単回投与試験の追跡評価時点は要約しなかった。

一覧表には、要約表に含まれる安全性の結果及び時点のみを含めた。

1.2　全般的な曝露状況

FOP-FAS 及び FOP-F-FAS の集団全体、並びに男女別及び人種別に治験薬の曝露量を要約した。投与期間（週数）は以下のように算出した。

（［最終投与日–初回投与日＋1］–投与しなかった日数）/7

総曝露期間（週数）は以下のように算出した。

（試験参加終了日–初回投与日＋1）/7

投与中断は 14 日以上投与しなかったことと定義した。

用量調整（減量）は、予定用量を下回る用量の維持（2 回以上連続して用量を減量した場合）と定義した。

治験薬の曝露状況は、投与期間、総曝露期間［総週数別及びカテゴリ別（0 ヵ月以上 3 ヵ月未満、3 ヵ月以上 6 ヵ月未満、6 ヵ月以上 9 ヵ月未満、9 ヵ月以上 12 ヵ月未満、12 ヵ月以上 18 ヵ月未満）］、総投与量（mg）、連続投与期間及びフレアアップ時投与期間中にパロバロテンの用量を 1 回以上減量した被験者数、用量調整（減量）回数（5.0 mg から 2.5 mg などの種類別）、治験薬を 1 回以上中断した被験者数、及び治験薬を中止した被験者数で要約した。

FOP-FAS 及び FOP-F-FAS については、以下も要約した。

- フレアアップ時投与をした被験者数
- フレアアップ時投与の用量を高用量及び低用量で層別化したフレアアップ時投与期間
- フレアアップ時投与期間中に 1 回以上用量調整（減量）した被験者数（種類別）
- フレアアップ時投与期間中に投与を中断した被験者数
- フレアアップ時投与期間中に治験薬を中止した被験者数

また、FOP-F-FAS では治験薬を投与した被験者のフレアアップについて、FOP-FAS 及び FOP-F-FAS では被験者別の総累積投与量について、手／手関節及び膝関節の骨の安全性に関する X 線検査及び WBCT スキャン（18 歳未満）を受けた被験者のサブセット並びに股関節の WBCT スキャンを受けた被験者のサブセットについても曝露量を要約した。

FOP 及び MO の両試験では、用量を体重で調整した。FOP の試験では、骨格成熟度が 90%未満（骨年齢が女性では 12 歳未満、男性では 14 歳未満と定義）の 18 歳未満の被験者に体重で調整した用量を投与した。MO の試験では、全被験者に体重で調整した用量を投与した。MO 及び FOP の試験の相当用量の概要を表 2.7.4-6 に示す。

表 2.7.4-6　　体重で調整した相当用量（FOP 及び MO の試験）

Weight Category	**20 mg Equivalent**	**15 mg Equivalent**	**10 mg Equivalent**	**7.5 mg Equivalent**	**5.0 mg Equivalent**
10 to <20 kg	10 mg	7.5 mg	5 mg	3 mg	2.5 mg
20 to <40 kg	12.5 mg	10 mg	6 mg	4 mg	3 mg
40 to <60 kg	15 mg	12.5 mg	7.5 mg[a]	5 mg	4 mg
≥ 60 kg	20 mg	15 mg	10 mg	7.5 mg	5 mg

[a] 8 mg used in Study PVO-1A-201 only.

1.2.1　FOP-FAS における曝露状況

FOP-FAS のパロバロテンの曝露状況の要約を表 2.7.4-7 に示す。

表 2.7.4-7　　治験薬の曝露状況（FOP-FAS）

					PVO Treatment Period				
	Age at First Study Entry (y)	**Parameter**	**Placebo**	**Untreated**	**Chronic 5 mg**	**Flare-up 5/2.5 mg**	**Flare-up 10/5 mg**	**Flare-up 20/10 mg**	**PVO Total**
Duration of dosing, weeks[a]	≥8/10	N	10	–	130	7	25	100	139
		Mean (SD)	6.0 (0.1)	–	72.6 (39.9)	5.9 (0.16)	11.0 (5.14)	33.2 (23.9)	94.1 (46.1)
		Median	6.0	–	68.6	6.0	12.0	27.4	82.4
		Min, max	6, 6	–	1, 174	6, 6	5, 24	0, 134	4, 199
	≥18	N	4	–	56	5	18	43	62
		Mean (SD)	6.1 (0.1)	–	78.7 (42.4)	5.9 (0.2)	11.6 (5.7)	35.2 (28.3)	99.3 (55.5)
		Median	6.0	–	74.6	6.0	12.0	28.9	93.1
		Min, max	6, 6	–	1, 163	6, 6	5, 24	0, 134	4, 199
	≥8/10 to <18	N	6	–	74	2	7	57	77
		Mean (SD)	6.0 (0.1)	–	68.1 (37.3)	6.0 (0.0)	9.3 (3.3)	31.6 (20.2)	89.9 (36.7)
		Median	6.0	–	66.4	6.0	11.7	26.6	81.6
		Min, max	6, 6	–	3, 174	6, 6	6, 12	2, 82	5, 189
	<8/10	N	–	–	25	2	2	19	25
		Mean (SD)	–	–	33.9 (25.8)	6.0 (0.0)	9.0 (4.2)	38.8 (29.9)	64.6 (34.7)
		Median	–	–	27.9	6.0	9.0	33.7	69.9
		Min, max	–	–	1, 79	6, 6	6, 12	5, 109	8, 145

					PVO Treatment Period				
	Age at First Study Entry (y)	**Parameter**	**Placebo**	**Untreated**	**Chronic 5 mg**	**Flare-up 5/2.5 mg**	**Flare-up 10/5 mg**	**Flare-up 20/10 mg**	**PVO Total**
Total exposure, weeks in study[b]	≥8/10	N	10	91	130	7	25	100	139
		Mean (SD)	11.9 (0.2)	113.0 (53.7)	111.9 (42.7)	12.1 (0.2)	50.8 (30.3)	108.5 (40.3)	192.4 (101.5)
		Median	12.0	130.1	96.5	12.1	50.4	94.2	175.4
		Min, max	11, 12	0, 192	7, 194	12, 12	12, 103	34, 194	7, 457
	≥18	N	4	48	56	5	18	43	62
		Mean (SD)	12.0 (0.0)	108.3 (57.9)	120.0 (50.3)	12.1 (0.3)	46.9 (26.4)	115.9 (45.9)	203.3 (118.8)
		Median	12.0	103.9	104.5	12.1	44.6	98.7	184.6
		Min, max	12, 12	0, 192	7, 194	12, 12	12, 87	35, 194	7, 457
	≥8/10 to <18	N	6	43	74	2	7	57	77
		Mean (SD)	11.9 (0.3)	118.4 (48.7)	105.8 (34.9)	12.1 (0.1)	60.8 (39.3)	102.9 (34.9)	183.7 (84.9)
		Median	12.0	138.6	93.7	12.1	54.6	90.7	174.3
		Min, max	11, 12	8, 181	34, 191	12, 12	12, 103	34, 193	55, 428
	<8/10	N	–	23	25	2	2	19	25
		Mean (SD)	–	131.3 (37.8)	81.7 (21.9)	12.5 (0.3)	23.5 (16.1)	100.8 (50.2)	161.2 (81.6)
		Median	–	136.4	92.6	12.5	23.5	92.6	169.1
		Min, max	–	15, 190	32, 111	12, 13	12, 35	32, 194	51, 334

					PVO Treatment Period				
	Age at First Study Entry (y)	**Parameter**	**Placebo**	**Untreated**	**Chronic 5 mg**	**Flare-up 5/2.5 mg**	**Flare-up 10/5 mg**	**Flare-up 20/10 mg**	**PVO Total**
Distribution of months in study, n (%)	≥8/10	>0 to 3 months	10 (100)	7 (7.7)	1 (0.8)	7 (100)	6 (24.0)	0	5 (3.6)
		>3 to 6 months	0	4 (4.4)	1 (0.8)	0	2 (8.0)	0	1 (0.7)
		>6 to 9 months	0	2 (2.2)	2 (1.5)	0	2 (8.0)	2 (2.0)	0
		>9 to 12 months	0	1 (1.1)	1 (0.8)	0	3 (12.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
		>12 to 18 months	0	6 (6.6)	11 (8.5)	0	7 (28.0)	9 (9.0)	7 (5.0)
		>18 to 24 months	0	18 (19.8)	65 (50.0)	0	5 (20.0)	55 (55.0)	19 (13.7)
		>24 to 30 months	0	8 (8.8)	14 (10.8)	0	0	12 (12.0)	2 (1.4)
		>30 months	0	45 (49.5)	35 (26.9)	0	0	21 (21.0)	104 (74.8)
	≥18	>0 to 12 months	4 (100)	8 (16.7)	4 (7.1)	5 (100)	10 (55.6)	2 (4.7)	7 (11.3)
		>12 to 18 months	0	3 (6.3)	6 (10.7)	0	6 (33.3)	5 (11.6)	2 (3.2)
		>18 to 24 months	0	13 (27.1)	18 (32.1)	0	2 (11.1)	17 (39.5)	6 (9.7)
		>24 to 30 months	0	3 (6.3)	7 (12.5)	0	0	7 (16.3)	0
		>30 months	0	21 (43.8)	21 (37.5)	0	0	12 (27.9)	47 (75.8)
	≥8/10 to <18	>0 to 12 months	6 (100)	6 (14.0)	1 (1.4)	2 (100)	3 (42.9)	1 (1.8)	0
		>12 to 18 months	0	3 (7.0)	5 (6.8)	0	1 (14.3)	4 (7.0)	5 (6.5)
		>18 to 24 months	0	5 (11.6)	47 (63.5)	0	3 (42.9)	38 (66.7)	13 (16.9)
		>24 to 30 months	0	5 (11.6)	7 (9.5)	0	0	5 (8.8)	2 (2.6)
		>30 months	0	24 (55.8)	14 (18.9)	0	0	9 (15.8)	57 (74.0)
	<8/10	>0 to 12 months	–	1 (4.3)	3 (12.0)	2 (100)	2 (100)	2 (10.5)	1 (4.0)
		>12 to 18 months	–	0	5 (20.0)	0	0	3 (15.8)	3 (12.0)
		>18 to 24 months	–	5 (21.7)	15 (60.0)	0	0	10 (52.6)	4 (16.0)
		>24 to 30 months	–	3 (13.0)	2 (8.0)	0	0	0	2 (8.0)
		>30 months	–	14 (60.9)	0	0	0	4 (21.1)	15 (60.0)

					PVO Treatment Period				
	Age at First Study Entry (y)	**Parameter**	**Placebo**	**Untreated**	**Chronic 5 mg**	**Flare-up 5/2.5 mg**	**Flare-up 10/5 mg**	**Flare-up 20/10 mg**	**PVO Total**
PVO total dose, mg	≥8/10	N	10	–	130	7	25	100	139
		Mean (SD)	0	–	2370.6 (1458.2)	122.9 (21.3)	482.3 (237.8)	2832.8 (2201.1)	4348.0 (2652.3)
		Median	0	–	2040.0	132.5	448.0	2182.5	4010.0
		Min, max	0	–	30, 6090	84, 140	168, 1120	40, 11530	133, 13645
	≥18	N	4	–	56	5	18	43	62
		Mean (SD)	0	–	2714.9 (1497.5)	132.9 (12.1)	523.0 (258.0)	3135.9 (2531.3)	4789.6 (3119.5)
		Median	0	–	2427.5	140.0	560.0	2677.5	4686.5
		Min, max	0	–	30, 5720	112, 140	224, 1120	40, 11530	133, 13645
	≥8/10 to <18	N	6	–	74	2	7	57	77
		Mean (SD)	0	–	2110.1 (1381.4)	98.0 (19.8)	377.7 (140.7)	2604.1 (1906.7)	3992.4 (2162.4)
		Median	0	–	1901.0	98.0	448.0	2035.0	3565.0
		Min, max	0	–	90, 6090	84, 112	168, 560	275, 9215	165, 10870
	<8/10	N	–	–	25	2	2	19	25
		Mean (SD)	–	–	662.0 (505.1)	84.0 (0.0)	252.0 (118.8)	2393.2 (1948.9)	2507.7 (1933.7)
		Median	–	–	490.0	84.0	252.0	1672.5	1638.0
		Min, max	–	–	27, 1638	84, 84	168, 336	320, 7226	133, 7675

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.6.1.1.1, Table 14.3.6.1.1, Table 14.4.6.1.1, Table 14.5.6.1.1.

[a] Duration of dosing (weeks) = ([last dose date – first dose date+1] – days without dosing)/7.

[b] Total exposure (weeks) = (last date on study – first dose date + 1)/7.

The age at first entry of 8/10 years indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.

Subjects may appear multiple times within and across dose group(s), as they may have participated in multiple studies/ periods. As such, the PVO Total column reflects the cumulative exposure across all columns.

FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; max=maximum; min=minimum; PVO=palovarotene; y=years.

データカットオフの 2020 年 2 月 28 日の時点で、FOP-FAS の 219 例中 164 例（74.9%）が治験薬を 1 回以上投与している（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.0 FOP）。

FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群のパロバロテン投与期間の平均値は 94.1 週間（範囲：4～199 週間）であった。8/10 歳以上群のほぼ全ての被験者［95.0%（139 例中 132 例）］の試験参加期間は、12 ヵ月間以上であった。全体的に、被験者の 74.8%（104 例）の試験参加期間は、30 ヵ月を超えていた。

8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者の連続投与期間の平均値は 72.6 週間（範囲：1～174 週間）で、総投与量の平均値は 2,371 mg であった。フレアアップ時投与期間の平均値は、フレアアップ時投与レジメンがパロバロテン 5/2.5 mg 群では 5.9 週間、10/5 mg 群では 11.0 週間、20/10 mg 群では 33.2 週間と、次第に延長した。これらの差は、試験間の差及び試験のアダプティブデザインに起因する可能性が高かった。フレアアップ時投与期間中の対応する総投与量の平均値は、フレアアップ時投与レジメンが 5/2.5 mg 群では 123 mg、10/5 mg 群では 482 mg であった。フレアアップ時投与 20/10 mg 群の総投与量の平均値は 2833 mg であった。なお、フレアアップ時投与期間中の高用量（20 mg 1 日 1 回）のパロバロテンの投与期間の平均値は 13.0 週間で、最長 61 週間であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.6.1.1.1 FOP）。

プラセボ群にはフレアアップ時投与のみが許可された PVO-1A-201 試験の被験者のみを含めたため、プラセボ群の 8/10 歳以上の被験者の試験参加期間の総週数の平均値（11.9 週間）は、8/10 歳以上のパロバロテン群の平均値（192.4 週間）よりも大幅に短かった。この差により、パロバロテン群とプラセボ群で有害事象の発現割合の比較は限定的である。

FOP-FAS では、連続投与期間中の投与期間の平均値は、高い年齢群であるほど長かった（8/10 歳未満：33.9 週間、8/10 歳以上 18 歳未満：68.1 週間、18 歳以上：78.7 週間）。これは、試験がアダプティブデザインであることと関連している可能性が高い。年齢群間差は、連続投与期間中の試験参加期間が 24 ヵ月を超えた被験者の割合にも反映された［8/10 歳未満：8.0%（25 例中 2 例）、8/10 歳以上 18 歳未満：28.4%（74 例中 21 例）、18 歳以上：50.0%（56 例中 28 例）］。注目すべきは、パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与でも同様の傾向が認められ、20/10 mg フレアアップ時投与期間中の試験参加期間が 24 ヵ月を超えた被験者の割合は、小児被験者［8/10 歳未満：21.1%（19 例中 4 例）、8/10 歳以上 18 歳未満：24.6%（57 例中 14 例）］の方が成人被験者［18 歳以上：44.2%（43 例中 19 例）］よりも低かった。FOP-FAS での総投与量の平均値も年齢群全体を通じて増加し、パロバロテン群において 8/10 歳未満が 2,508 mg、8/10 歳以上 18 歳未満が 3,992 mg、18 歳以上が 4,790 mg であった。高い年齢群であるほど投与期間が長く、また、骨格が未成熟な被験者では用量を体重で調整したことが示された（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.3.6.1.1 FOP, Table 14.4.6.1.1 FOP, Table 14.5.6.1.1 FOP）。

パロバロテンの用量の影響を明らかにする上で交絡因子となるのは、別の治療との時間的関連性に関係なく、その時点で被験者が受けていた治療（連続投与又はフレアアップ時投与）に有害事象を割り当てている点である。例えば、パロバロテン 20/10 mg のフレアアップ時投与レジメンを完了した被験者は直ちに 5.0 mg の連続投与を開始したため、フレアアップ時投与期間直後の数日間に発現した安全性所見は、フレアアップ時投与のより高い用量に伴うものである可能性があるにもかかわらず、連続投与期間に割り当てた。この交絡作用を確認するため、連続投与時

のみ及びフレアアップ時投与前の曝露状況及び有害事象を示す追加解析を実施した。被験者のこれらの各サブグループの対応する曝露状況を表 2.7.4-8 に示す。

表 2.7.4-8　　フレアアップ時投与の初回投与前の連続投与時のパロバロテンの曝露状況（全被験者、FOP-FAS）

		Age Category			
Duration of Chronic Dosing, Weeks	**Statistic**	**≥8/10 year PVO 5 mg**	**≥8/10 to < 18 year PVO 5 mg**	**≥18 year PVO 5 mg**	**<8/10 year PVO 5 mg**
Until first dose of PVO 20/10 mg (or weight-based equivalent [a]) flare-up treatment	N	92	51	41	15
	Mean (SD)	35.0 (36.5)	32.6 (36.0)	37.9 (37.4)	13.9 (20.0)
	Median	22.2	22.4	22.0	5.3
	Min, max	1, 169	2, 169	1, 169	1, 68
Subjects who received only chronic treatment	N	34	20	14	6
	Mean (SD)	82.5 (41.3)	81.4 (35.8)	84.0 (49.6)	53.2 (31.4)
	Median	79.5	79.5	80.6	67.2
	Min, max	4, 165	5, 162	4, 165	8, 79
Total	N	126	71	55	21
	Mean (SD)	47.8 (43.2)	46.3 (42.0)	49.6 (45.1)	25.1 (29.3)
	Median	34.5	35.0	34.0	8.9
	Min, max	1, 169	2, 169	1, 169	1, 79

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.6.1.1.1a FOP, Table 14.3.6.1.1a FOP, Table 14.4.6.1.1a FOP, Table 14.5.6.1.1a FOP, Table 14.1.6.1.1.1b FOP, Table 14.3.6.1.1b FOP, Table 14.4.6.1.1b FOP, Table 14.5.6.1.1b FOP, Table 14.1.6.1.1.1c FOP, Table 14.3.6.1.1c FOP, Table 14.4.6.1.1c FOP, Table 14.5.6.1.1c FOP,.

[a] Weight based equivalents are outlined in 表 2.7.4-6.

The age at first entry of 8/10 years indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.

FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; PVO=palovarotene.

20/10 mg の初回投与前における 8/10 歳以上のパロバロテン群の連続投与期間の平均値は、35.0 週間であった。この期間の平均値は、連続投与期間の平均値が 13.9 週間と短かった 8/10 歳未満のパロバロテン群を除き、年齢群全体で一貫していた（32.6～37.9 週間）。

この傾向は、連続投与のみを受けた被験者でも変わらず同じであったが、投与期間の平均値は 2 倍を超えていた。

1.2.2　FOP-F-FAS における曝露状況

FOP-F-FAS における曝露状況の概要を表 2.7.4-9 に示す。

表 2.7.4-9　治験薬の曝露状況（FOP-F-FAS）

Variable	Age at First Study Entry (y)	Parameter	Placebo	Untreated	PVO Treatment Period: Chronic 5 mg	PVO Treatment Period: Flare-up 5/2.5 mg	PVO Treatment Period: Flare-up 10/5 mg	PVO Treatment Period: Flare-up 20/10 mg	PVO Total
Duration of dosing, weeks[a]	≥8/10	N	10	–	95	7	25	99	106
		Mean (SD)	6.0 (0.1)	–	59.3 (29.8)	5.9 (0.2)	11.0 (5.1)	33.5 (23.9)	87.4 (42.8)
		Median	6.0	–	57.6	6.0	12.0	27.4	81.6
		Min, max	6, 6	–	1, 163	6, 6	5, 24	0, 134	6, 199
	≥18	N	4	–	42	5	18	43	49
		Mean (SD)	6.1 (0.1)	–	63.1 (34.0)	5.9 (0.2)	11.6 (5.7)	35.2 (28.3)	89.9 (53.7)
		Median	6.0	–	59.0	6.0	12.0	28.9	81.7
		Min, max	6, 6	–	1, 163	6, 6	5, 24	0, 134	6, 199
	≥8/10 to <18	N	6	–	53	2	7	56	57
		Mean (SD)	6.0 (0.1)	–	56.2 (26.1)	6.0 (0.0)	9.3 (3.3)	32.2 (20.0)	85.2 (30.8)
		Median	6.0	–	56.4	6.0	11.7	26.9	82.0
		Min, max	6, 6	–	3, 137	6, 6	6, 12	6, 82	12, 170
	<8/10	N	–	–	19	2	2	19	19
		Mean (SD)	–	–	28.3 (21.0)	6.0 (0.0)	9.0 (4.2)	38.8 (29.9)	68.7 (35.0)
		Median	–	–	20.1	6.0	9.0	33.7	69.9
		Min, max	–	–	1, 67	6, 6	6, 12	5, 109	12, 145

Variable	Age at First Study Entry (y)	Parameter	Placebo	Untreated	PVO Treatment Period				PVO Total
					Chronic 5 mg	Flare-up 5/2.5 mg	Flare-up 10/5 mg	Flare-up 20/10 mg	
Total exposure, weeks in study[b]	≥8/10	N	10	62	95	7	25	99	106
		Mean (SD)	11.9 (0.2)	122.2 (48.9)	107.0 (38.13)	12.1 (0.22)	50.8 (30.32)	108.9 (40.3)	210.5 (95.9)
		Median	12.0	143.4	93.7	12.1	50.4	94.7	187.4
		Min, max	11, 12	8, 192	34, 194	12, 12	12, 103	34, 194	12, 457
	≥18	N	4	30	42	5	18	43	49
		Mean (SD)	12.0 (0.0)	132.4 (41.8)	114.2 (45.1)	12.1 (0.3)	46.9 (26.4)	115.9 (45.9)	218.0 (115.1)
		Median	12.0	155.0	98.4	12.1	44.6	98.7	196.3
		Min, max	12, 12	14, 192	35, 194	12, 12	12, 87	35, 194	12, 457
	≥8/10 to <18	N	6	32	53	2	7	56	57
		Mean (SD)	11.9 (0.3)	112.6 (53.6)	101.4 (30.8)	12.1 (0.1)	60.8 (39.3)	103.6 (34.8)	204.0 (76.2)
		Median	12.0	132.1	90.7	12.1	54.6	91.2	183.4
		Min, max	11, 12	8, 181	34, 189	12, 12	12, 103	34, 193	66, 428
	<8/10	N	–	19	19	2	2	19	19
		Mean (SD)	–	129.3 (41.2)	82.8 (22.7)	12.5 (0.3)	23.5 (16.1)	100.8 (50.2)	187.4 (75.7)
		Median	–	134.3	92.6	12.5	23.5	92.6	185.1
		Min, max	–	15, 190	32, 111	12, 13	12, 35	32, 194	64, 334
Distribution of months in study, n (%)	≥8/10	>0 to 3 months	10 (100)	1 (1.6)	0	7 (100)	6 (24.0)	0	4 (3.8)
		>3 to 6 months	0	3 (4.8)	0	0	2 (8.0)	0	0
		>6 to 9 months	0	2 (3.2)	2 (2.1)	0	2 (8.0)	2 (2.0)	0
		>9 to 12 months	0	1 (1.6)	1 (1.1)	0	3 (12.0)	1 (1.0)	0
		>12 to 18 months	0	4 (6.5)	7 (7.4)	0	7 (28.0)	8 (8.1)	4 (3.8)
		>18 to 24 months	0	11 (17.7)	55 (57.9)	0	5 (20.0)	55 (55.6)	2 (1.9)
		>24 to 30 months	0	6 (9.7)	12 (12.6)	0	0	12 (12.1)	0
		>30 months	0	34 (54.8)	18 (18.9)	0	0	21 (21.2)	96 (90.6)

Variable	Age at First Study Entry (y)	Parameter	Placebo	Untreated	PVO Treatment Period: Chronic 5 mg	PVO Treatment Period: Flare-up 5/2.5 mg	PVO Treatment Period: Flare-up 10/5 mg	PVO Treatment Period: Flare-up 20/10 mg	PVO Total
Total dose, mg	≥8/10	N	10	–	95	7	25	99	106
		Mean (SD)	0.0 (0.00)	–	1941.6 (1072.8)	122.9 (21.3)	482.3 (237.8)	2858.6 (2197.0)	4531.8 (2665.3)
		Median	0.0	–	1830.0	132.5	448.0	2200.0	4067.5
		Min, max	0, 0	–	30, 5700	84, 140	168, 1120	40, 11530	133, 13645
	≥18	N	4	–	42	5	18	43	49
		Mean (SD)	0.0 (0.00)	–	2184.8 (1181.2)	132.9 (12.1)	523.0 (258.0)	3135.9 (2531.3)	4830.3 (3218.8)
		Median	0.00	–	2017.5	140.0	560.0	2677.5	4405.0
		Min, max	0, 0	–	30, 5700	112, 140	224, 1120	40, 11530	133, 13645
	≥8/10 to <18	N	6	–	53	2	7	56	57
		Mean (SD)	0.0 (0.00)	–	1748.9 (945.9)	98.0 (19.8)	377.7 (140.7)	2645.6 (1897.6)	4275.2 (2072.4)
		Median	0.0	–	1798.0	98.0	448.0	2061.3	4010.0
		Min, max	0, 0	–	90, 4780	84, 112	168, 560	501, 9215	475, 10870
	<8/10	N	–	–	19	2	2	19	19
		Mean (SD)	–	–	556.6 (412.2)	84.0 (0.0)	252.0 (118.8)	2393.2 (1948.9)	2985.5 (1965.1)
		Median	–	–	423.0	84.0	252.0	1672.5	2393.0
		Min, max	–	–	27, 1392	84, 84	168, 336	320, 7226	612, 7675

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.6.1.2.1 FOP, Table 14.3.6.1.2 FOP, Table 14.4.6.1.2 FOP, Table 14.5.6.1.2 FOP.
[a] Duration of dosing (weeks) = ([last dose date – first dose date+1] – days without dosing)/7.
[b] Total exposure (weeks) = (last date on study – first dose date + 1)/7.
The age at first entry of 8/10 years indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
Subjects may appear multiple times within and across dose group(s), as they may have participated in multiple studies/periods.
F=flare-up; FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; max=maximum; min=minimum; PVO=palovarotene.

FOP-F-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群の総曝露期間の平均値は 87.4 週間（範囲：6～199 週間）、累積投与量の平均値は 4,531.8 mg（範囲：133～13,645 mg）であった。

1.2.2.1　パロバロテンを投与したフレアアップの特徴

パロバロテンを投与したフレアアップの特徴の要約を表 2.7.4-10 に示す。

表 2.7.4-10　パロバロテンを投与したフレアアップの要約（試験登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-F-FAS）

Preferred Term, m (%)	Flare-up 5/2.5 mg (M=7)	Flare-up 10/5 mg (M=46)	Flare-up 20/10 mg (M=217)	PVO Total (M=270)
Treated flare-ups	7 (100)	46 (100)	217 (100)	270 (100)
Flare-ups with dosing extended beyond 12 weeks	0	0	65 (30.0)	65 (24.1)
Flare-ups with at least one dose reduction	0	0	87 (40.1)	87 (32.2)
Flare-ups with interrupted study drug	0	0	19 (8.8)	19 (7.0)
Flare-ups discontinuing study drug	0	0	12 (5.5)	12 (4.4)

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.6.3 FOP
The age at first entry of 8/10 years indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
Subjects may appear multiple times across column(s), as they may have participated in multiple studies.
M refers to the number of flare-ups for Studies PVO-1A-201 and PVO-1A-202 Parts A and B; for Studies PVO-1A-201/Part C and PVO-1A-301 M refers to the number of flare-up cycles, which may consist of multiple flare-ups.
F=flareup; FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; M=number of flare-ups; PVO=palovarotene.

FOP-F-FAS では、8/10 歳以上のパロバロテン群で 270 件のフレアアップに対してパロバロテンを投与した。フレアアップに対するパロバロテン投与のほとんどが、パロバロテン 20/10 mg レジメンであった。パロバロテン 20/10 mg のフレアアップ時投与のみで、用量調整（減量）［パロバロテンを投与したフレアアップの 40.1%（217 件中 87 件）］、投与中断［8.8%（19 件）］、又は投与中止［5.5%（12 件）］が認められた。

FOP-F-FAS でも、高い年齢群であるほど投与期間の平均値が長くなる傾向が認められた（8/10 歳未満：68.7 週間、8/10 歳以上 18 歳未満：85.2 週間、18 歳以上：89.9 週間）。FOP-FAS との比較では、総じて曝露傾向（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.3.6.1.2 FOP, Table 14.4.6.1.2 FOP, Table 14.5.6.1.2 FOP）及び総曝露期間（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.3.6.1.2 FOP）に顕著な差は認められなかった。

FOP-FAS 及び FOP-F-FAS では、男女間及び人種間で投与期間や総曝露期間に顕著な差は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.6.1.1.2 FOP, Table 14.1.6.1.2.2 FOP, Table 14.9.6.1.1.2 FOP, Table 14.9.6.1.2.2 FOP, Table 14.1.6.1.1.3 FOP, Table 14.1.6.1.2.3 FOP, Table 14.9.6.1.1.3 FOP, Table 14.9.6.1.2.3 FOP）。

1.2.3　MO-FAS における曝露状況

MO-FAS では、投与期間の平均値は投与群全体で同程度であった。データカットオフの 2020 年 2 月 28 日の時点で、治験薬の曝露期間は 10～595 日間であった。投与期間の平均値は、パロバロテン群の被験者が 227 日間であったのに対して、プラセボ群では 225 日間であった。計 65 例に対しパロバロテン 5.0 mg を 1 日 1 回投与し、その投与期間の平均値は 226 日間、最長 595 日間であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table B4.1 MO）。薬物曝露状況、服薬遵守率及び用量調整について、8/10 歳未満群と 8/10 歳以上群との間に顕著な差は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table B4.2 MO 及び Table B4.3 MO）。

1.2.4　HV-FAS における曝露状況

HV-FAS における曝露期間は、FOP-FAS よりも大幅に短かった。HV-FAS の被験者のパロバロテン投与期間の平均値は 7 日間（範囲：1～29 日間）であった。パロバロテン 20 mg を投与した被験者の投与期間の平均値は 3.4 日間で、最長 14 日間であった。健康成人のパロバロテンの総投与量の平均値は 38.5 mg［標準偏差（SD）：71.1 mg、範囲：0～280 mg］であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.6.4.1 HV）。男女間及び人種間で曝露状況に顕著な差は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.6.4.2 HV 及び Table 14.6.4.3 HV）。

1.2.5　COPD-FAS における曝露状況

COPD の試験におけるパロバロテンを投与した被験者の投与期間の平均値は 397 日間（範囲：1～769 日間）であった。パロバロテン 5.0 mg 群の 482 例中 252 例（52.3%）で、試験参加期間が 18 ヵ月間を超えていた。用量群全体で比較すると、パロバロテンの投与期間が最も長かったのは 5.0 mg 群で、その平均値は 484 日間、最長 769 日間であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.6.5.1 COPD）。パロバロテン群とプラセボ群の間に曝露状況の顕著な差は認められなかった。パロバロテンの投与期間の平均値について、男女間及び人種間で顕著な差は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.6.5.2 COPD 及び Table 14.6.5.3 COPD）。

1.2.6　曝露データの要約

データカットオフの 2020 年 2 月 28 日の時点で、FOP-FAS 全体で 164 例がパロバロテンを投与し、投与期間の平均値は 89.6 週間で、最長 199 週間（3.8 年）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.6.1.1.1 FOP）。このうち、8/10 歳以上の集団の 139 例のパロバロテン投与期間の平均値は 94.1 週間で、最長期間は同様に 3.8 年であった。これらの被験者のうち計 104 例（74.8%）では、試験参加期間がデータカットオフ時点で 30 ヵ月間を超えていた。投与期間の平均値は年齢が上がるにつれて長くなった。これは、試験進行に伴い登録年齢を下げたためであり、また、骨格成熟度が 90%の被験者では臨床開発プログラムの早期に連続投与が可能であったためである。MO-FAS 及び COPD-FAS の被験者のパロバロテンの投与期間の平均値は、FOP-FAS の 8/10 歳以上の集団における連続投与期間の平均値と同程度であり、連続投与の安全性解析の十分な根拠となった。

パロバロテンの曝露量の平均値は FOP-FAS でのフレアアップ時投与で最大であった。8/10 歳以上のパロバロテン群では、270 件のフレアアップに対してパロバロテンを投与した。このうち 80%がパロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与であった。これは、フレアアップ時投与時のデータとして示される安全性データが、主に予定されるフレアアップ時投与レジメンで得られたデータであることを示している。

FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群とプラセボ群（PVO-1A-201 試験）での投与の影響の比較は、各群で試験参加期間の週数の平均値が完全に異なるため（それぞれ約 192 週間及び約 12 週間）、その実用性が限定的であった。そのため、プラセボとの比較に基づくパロバロテンの投与の影響の評価は、プラセボ対照試験を含む MO-FAS 及び COPD-FAS の評価の方が妥当である。

パロバロテン投与被験者とプラセボ／未投与被験者とを比較する際の限界の概要を 1.1.2.4 項に示す。

8/10 歳以上のパロバロテン群における連続投与期間とフレアアップ時投与期間との比較に基づく用量の影響の評価については、安全性所見をどのように連続投与期間とフレアアップ時投与期間に割り当てたかにより、その妥当性に限界が存在した。これを軽減するため、2.2.1.2 項に示す基準に従って連続投与期間中の有害事象を振り分けて解析した。

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

被験者の内訳を、スクリーニングした被験者、登録した被験者、登録し治験薬を投与した被験者、治験薬を永続的に中止した被験者、試験を完了した被験者、及び試験を早期中止した被験者別に集計した。スクリーニングした被験者は、同意説明文書（ICF）に署名した全被験者とした。登録した被験者は、ICF に署名し、全ての適格性基準を満たし、本試験に登録した全被験者とした。

人口統計学的特性を年齢別、男女別、人種別及び民族別に要約した。FOP-FAS でのみ既往歴を評価した。既往歴は医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）第 21.0 版を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に要約した。NHS では、FOP に伴うことが多い状態について、器官系別ドロップダウンメニューを用いて既往歴を収集した。FOP-FAS では、NHS 及び介入試験の既往歴を併合した。

FOP-FAS 及び FOP-F-FAS での FOP 歴を要約した。FOP 歴には、診断時年齢、FOP 診断から試験登録までの期間、母趾奇形の有無、他の関連する臨床所見の頻度、骨軟骨腫の有無及び解剖学的部位、診断方法、正確な診断前の誤診の有無及び種類、FOP の家族歴、並びに FOP 症状を有する他の家族を含めた。

FOP のフレアアップ歴には、過去のフレアアップ歴、最初のフレアアップ発現時の年齢、最初のフレアアップからの期間、最初のフレアアップの解剖学的部位、過去 12 ヵ月間のフレアアップ回数、最後のフレアアップからの期間、最後のフレアアップの解剖学的部位、症状及び原因、並びに最後のフレアアップに伴う骨形成及び動作制限を含めた。

全ての前治療薬及び併用薬を、世界保健機関（WHO）Drug Global coding（2018 年 3 月）に基づき、解剖治療化学分類法（ATC）及び一般名別に要約した。可能であれば、ATC の第 3 レベルの名称を示した。不可能であれば、ATC の第 2 レベルの名称を示した。

パロバロテン及びプラセボを除く薬剤を、以下のカテゴリに割り当てた。

- 治験薬の初回投与前（又は NHS への登録前）に被験者が使用し、治験薬の初回投与後も継続した前治療薬。
- 併用薬は、治験薬の初回投与（又は NHS への登録）後に被験者に投与したあらゆる治療薬とした。これには、試験期間中に継続する前治療薬及び新たに開始した薬剤を含めた。
- 新たに開始した薬剤とは、治験薬の初回投与（又は NHS への登録）後に初めて投与された併用薬とした。
- 治験薬の初回投与前に中止した前治療薬。

FOP-FAS 及び FOP-F-FAS には複数の試験に参加した被験者を含めたため、この群での前治療薬を定義するには、注意が必要であった。そのため、この解析対象集団には以下のアルゴリズムを適用した。

- 最初に NHS、その後プラセボ投与被験者として PVO-1A-201 試験に参加した被験者では、NHS で報告された前治療薬ではなく PVO-1A-201 試験期間中に報告された前治療薬を用いた。
- PVO-1A-201 試験及び PVO-1A-202 試験パート A でパロバロテン 10/5 mg フレアアップ時投与した被験者は、PVO-1A-201 試験の前治療薬を用いた。
- PVO-1A-202 試験パート B 及びパート C の被験者では、PVO-1A-202 試験パート B の前治療薬を用いた。PVO-1A-202 試験パート B で継続中の薬剤のみを、パート B 及びパート C のパロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与の前治療薬に含めた。

FOP-FAS 及び FOP-F-FAS での連続投与での併用薬は、連続投与期間中のいずれかの時点で投与した薬剤と定義した。フレアアップ時投与期間中の併用薬は、補完した日付又は補完しない日付で定めたフレアアップ時投与期間中に投与した薬剤と定義した。

NHS では、事前に定めた薬剤リストを用い、前治療及び併用薬を記録した。このリストに含めた薬剤は、プレドニゾン、その他の経口副腎皮質ステロイド、セレコキシブ、イブプロフェン、インドメタシン、ナプロキセン、外用非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、その他の NSAID、アセトアミノフェン又は類似薬、モンテルカスト、クロモリン、エチドロン酸、パミドロン酸、ソレドロン酸、その他のビスフォスフォネート、レチノイド全身投与薬、サリドマイド、抗ヒスタミン薬、麻酔薬、カルシウム、ビタミン D、及びその他であった。「その他」のカテゴリに割り当てた薬剤は、WHO Drug Global coding（2018 年 3 月）を用いて一般名を割り当てた。

追跡調査期間を週単位で要約し、以下のように日数で算出した。

試験記録に関連する最終日－初回投与日又は登録日＋1

HV-FAS 及び COPD-FAS では、服薬遵守率を算出しなかった。FOP-FAS では、服薬遵守率を連続投与とフレアアップ時投与に分けて算出した。これは特定の期間内の投与の開始日及び終了日に基づくものとし、中断は予定投与における逸脱とみなした。

1.3.1　人口統計学的特性及びその他の特性（FOP-FAS 及び FOP-F-FAS）

1.3.1.1　内訳

FOP-FAS の被験者の内訳の要約を表 2.7.4-11 に示す。

表 2.7.4-11　被験者の内訳（全被験者、FOP-FAS）

Variable, n (%)	NHS (N=114)	Phase 2 (N=58)	PVO-1A-301 (N=107)
Number of subjects completed study	32 (28.1)	2 (3.4)	0
Number of subjects ongoing on study	1 (0.9)	37 (63.8)	88 (82.2)
Number of subjects discontinued from study	81 (71.1)	19 (32.8)	19 (17.8)
Reasons for study discontinuation			
Adverse event	0	1 (1.7)	6 (5.6)
Subject enrolled in an interventional study	52 (45.6)	0	0
Death	1 (0.9)	0	0
Non-compliance	2 (1.8)	2 (3.4)	0
Physician decision	0	1 (1.7)	0
Sponsor request	0	4 (6.9)	2 (1.9)
Subject withdrew consent from study	9 (7.9)	3 (5.2)	11 (10.3)
Lost to follow-up	1 (0.9)	0	0
Subject enrolled in an interventional study at the time of a flare-up	9 (7.9)	0	0
Other	7 (6.1)	8 (13.8)	0
Number of subjects discontinued from treatment[a,b]	–	7 (12.1)	22 (20.6)
Reasons for treatment discontinuation			
Adverse event	–	0	4 (3.7)
Non-compliance	–	1 (1.7)	0
Subject withdrew consent from study	–	2 (3.4)	6 (5.6)
Subject withdrew from study	–	1 (1.7)	0
Other	–	3 (5.2)	2 (1.9)
Missing	–	0	10 (9.3)

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.1.1 FOP
Data cut: 28FEB2020

[a] Subjects could discontinue from study treatment but remain on the study for further safety evaluations.

[b] In the EDC there were 2 eCRFs for treatment discontinuations. 1) The EOT eCRF was used to determine the primary reason for permanent treatment discontinuations. This eCRF included multiple reasons for treatment discontinuation from which only one could be selected. 2) The AE eCRF collected the action taken with study drug due to an AE, which included treatment discontinuations. Although an AE may have resulted in a permanent discontinuation of study drug, the EOT primary reason chosen may not have been an AE. Thus, the number of subjects with treatment discontinuations due to an AE from the EOT eCRF will not necessarily match the number of subjects with treatment

discontinuations as an action taken with the study drug from the AE eCRF. The results from this Table are from the EOT eCRF.

AE=adverse event; eCRF=electronic case report form; EDC=electronic data capture; EOT=End of treatment; FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; NHS=natural history study; PVO=palovarotene.

試験中止割合は第 2 相試験［32.8%（58 例中 19 例）］の方が第 3 相試験［17.8%（107 例中 19 例）］よりも高かった。これは、第 2 相試験の方が試験期間が長いことに起因する可能性がある。NHS で試験中止割合が高かった［71.1%（114 例中 81 例）］原因は、主に被験者が介入試験に移行したためであった。

1.3.1.2　人口統計学的特性

FOP-FAS の人口統計学的特性の要約を表 2.7.4-12 に示す。

表 2.7.4-12　人口統計学的特性（全被験者、FOP-FAS）

Characteristics	Age at First Study Entry (y)	Parameter	Placebo/ Untreated	PVO Treatment Period: Chronic 5 mg	PVO Treatment Period: Flare-up 5/2.5 mg	PVO Treatment Period: Flare-up 10/5 mg	PVO Treatment Period: Flare-up 20/10 mg	PVO Total
Age, years	≥8/10	N	107	130	7	25	100	139
		Mean (SD)	21.0 (9.4)	19.23 (9.4)	20.7 (7.6)	24.48 (8.9)	19.4 (9.2)	19.1 (9.4)
		Median	19.0	16.5	22.0	23.0	17.0	16.0
		Min, max	9.0, 56.0	8.0, 61.0	10.0, 29.0	11.0, 44.0	9.0, 61.0	8.0, 61.0
	≥18	N	58	56	5	18	43	62
		Mean (SD)	27.5 (8.1)	27.2 (9.2)	24.8 (3.6)	28.3 (7.5)	27.2 (8.9)	26.8 (9.1)
		Median	26.0	25.0	24.0	28.0	25.0	24.5
		Min, max	18.0, 56.0	18.00, 61.0	21.0, 29.0	18.0, 44.0	18.0, 61.0	18.0, 61.0
	≥8/10 to <18	N	49	74	2	7	57	77
		Mean (SD)	13.3 (2.2)	13.22 (2.7)	1[redacted].5 (0.7)	14.7 (1.8)	13.4 (2.7)	12.9 (2.6)
		Median	14.0	13.0	1[redacted].5	15.0	13.0	13.0
		Min, max	9.0, 17.0	8.0, 19.0	1[redacted].0, 1[redacted].0	11.0, 16.0	9.0, 19.0	8.0, 18.0
	<8/10	N	25	25	2	2	19	25
		Mean (SD)	6.7 (1.5)	7.0 (2.3)	[redacted].0 (1.4)	[redacted].0 (0.0)	7.0 (1.8)	6.6 (1.8)
		Median	7.0	7.0	[redacted].0	[redacted].0	7.0	7.0
		Min, max	4.0, 9.0	4.0, 11.0	[redacted].0, [redacted].0	[redacted].0, [redacted].0	4.0, 10.0	4.0, 9.0

Characteristics	Age at First Study Entry (y)	Parameter	Placebo/ Untreated	PVO Treatment Period				PVO Total
				Chronic 5 mg	Flare-up 5/2.5 mg	Flare-up 10/5 mg	Flare-up 20/10 mg	
Sex, n (%)	≥8/10	Male	54 (50.5)	67 (51.5)	2 (28.6)	12 (48.0)	52 (52.0)	70 (50.4)
		Female	53 (49.5)	63 (48.5)	5 (71.4)	13 (52.0)	48 (48.0)	69 (49.6)
	≥18	Male	26 (44.8)	26 (46.4)	1 (20.0)	9 (50.0)	19 (44.2)	29 (46.8)
		Female	26 (44.8)	30 (53.6)	4 (80.0)	9 (50.0)	24 (55.8)	33 (53.2)
	≥8/10 to <18	Male	28 (57.1)	41 (55.4)	1 (50.0)	3 (42.9)	33 (57.9)	41 (53.2)
		Female	21 (42.9)	33 (44.6)	1 (50.0)	4 (57.1)	24 (42.1)	36 (46.8)
	<8/10	Male	16 (64.0)	14 (56.0)	1 (50.0)	2 (100)	13 (68.4)	14 (56.0)
		Female	9 (36.0)	11 (44.0)	1 (50.0)	0	6 (31.6)	11 (44.0)
Race, n (%)	≥8/10	White	79 (73.8)	101 (77.7)	6 (85.7)	16 (64.0)	79 (79.0)	104 (74.8)
		Other	28 (26.2)	29 (22.3)	1 (14.3)	9 (36.0)	21 (21.0)	35 (25.2)
Ethnicity, n (%)	≥8/10	Hispanic or Latino	23 (21.5)	18 (13.8)	1 (14.3)	2 (8.0)	15 (15.0)	22 (15.8)
		Not Hispanic or Latino	70 (65.4)	94 (72.3)	6 (85.7)	17 (68.0)	71 (71.0)	97 (69.8)
		Not available	14 (13.1)	18 (13.8)	0	6 (24.0)	14 (14.0)	20 (14.4)

Characteristics	Age at First Study Entry (y)	Parameter	Placebo/ Untreated	PVO Treatment Period: Chronic 5 mg	PVO Treatment Period: Flare-up 5/2.5 mg	PVO Treatment Period: Flare-up 10/5 mg	PVO Treatment Period: Flare-up 20/10 mg	PVO Total
Weight, kg	≥8/10	N	106	128	7	25	100	137
		Mean (SD)	55.9 (19.6)	54.5 (21.6)	48.5 (13.0)	60.1 (16.4)	55.1 (21.9)	53.9 (21.2)
		Median	54.5	50.2	50.1	57.8	51.4	51.0
		Min, max	21.5, 140.0	17.3, 149.0	23.4, 64.3	33.2, 107.9	17.3, 149.0	17.3, 149.0
	≥18	N	57	54	5	18	43	60
		Mean (SD)	58.4 (16.6)	60.2 (18.8)	51.6 (7.8)	62.9 (16.9)	61.7 (19.5)	59.9 (17.9)
		Median	58.0	56.7	50.1	60.9	57.0	55.6
		Min, max	33.2, 117.2	34.2, 130.4	43.8, 64.3	42.0, 107.9	34.2, 130.4	34.2, 130.4
	≥8/10 to <18	N	49	74	2	7	57	77
		Mean (SD)	53.1 (22.6)	50.4 (22.7)	40.8 (24.6)	52.8 (13.3)	50.2 (22.5)	49.1 (22.4)
		Median	48.6	44.6	40.8	52.1	47.4	43.6
		Min, max	21.5, 140.0	17.3, 149.0	23.4, 58.2	33.2, 70.9	17.3, 149.0	17.3, 149.0
	<8/10	N	25	25	2	2	19	25
		Mean (SD)	25.7 (7.2)	24.6 (8.0)	22.7 (4.4)	27.8 (0.4)	24.2 (7.4)	23.8 (7.5)
		Median	24.6	21.5	22.7	27.8	23.0	21.5
		Min, max	15.5, 44.1	15.6, 46.0	19.6, 25.8	27.5, 28.0	15.6, 46.0	15.6, 46.0
Height, cm	≥8/10	n	104	122	7	22	96	128
		Mean (SD)	160.3 (15.2)	158.23 (16.1)	149.6 (18.8)	162.4 (16.8)	159.33 (17.0)	157.0 (16.5)
		Median	163.0	159.6	161.0	163.8	161.9	156.8
		Min, max	103.0, 189.0	113.1, 198.1	121.0, 166.3	121.0, 190.7	118.0, 198.1	113.1, 198.1

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.1.1.1 FOP, Table 14.3.1.1.1 FOP, Table 14.4.1.1.1 FOP, Table 14.5.1.1.1 FOP.
The age at first entry of 8/10 years indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
Subjects may appear multiple times across column(s), as they may have participated in multiple studies.
FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; max=maximum; min=minimum; PVO=palovarotene; SD=standard deviation.

FOP-FAS では、8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者の性別は男女で均等に分布しており［男性：50.4%（139 例中 70 例）、女性 49.6%（69 例）］、ほとんどが白人［74.8%（104 例）］で、年齢の平均値は 19.1 歳（範囲：8.0～61.0 歳）であった。全体として、人口統計学的特性の平均値はパロバロテン群とプラセボ群で、また男女間で同程度であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.1.1.2 FOP）。

FOP-F-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群の体重の平均値は 55.0 kg（範囲：17.3～149.0 kg）であった。体重の平均値はパロバロテンの年齢カテゴリ全体で同程度であったが、8/10 歳未満群の体重の平均値は、低年齢の被験者で予想されるように、8/10 歳以上の集団の半分未満（24.2 kg、範囲：15.6～46.0 kg）であった。骨格が未成熟な 18 歳未満の被験者に体重で調整した用量を投与したときのパロバロテンの曝露状況について、最も若い年齢カテゴリ（8/10 歳未満）での体重の平均値の差による顕著な差は認められなかった。

FOP-FAS と FOP-F-FAS との間に人口統計学的特性に明らかな差は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.1.2.1 FOP, Table 14.3.1.2.1 FOP, Table 14.4.1.2.1 FOP, Table 14.5.1.2.1 FOP）。

1.3.1.3　既往歴/FOP 歴

FOP-FAS での 8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者の FOP の診断時年齢の平均値は 6.2 歳（範囲：0～19.5 歳）であった。パロバロテン群のほとんどの被験者［97.1%（139 例中 135 例）］が母趾奇形と診断され、関連する他の所見には母指奇形［57.6%（80 例）］、頸椎奇形［54.7%（76 例）］、及び難聴［43.2%（60 例）］があった。NHS の被験者では、疾患としての特徴は同様であったが、診断時年齢の平均値がわずかに高く（7.4 歳）、難聴被験者が少なかった［34.1%（91 例中 31 例）］（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.3.1 FOP）。

FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者での最後のフレアアップから登録までの平均期間は 21.7 ヵ月間であった（範囲：–0.6～199 ヵ月）。フレアアップがよく見られた部位は、股関節［16.5%（23 例）］、並びに頭頸部、肩関節、及び上背部［各 10.1%（14 例）］であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.4.1 FOP）。

FOP-FAS 及び NHS で特によく見られた（8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者の 5%以上）既往歴の要約を表 2.7.4-13 に示す。NHS のスクリーニング時の被験者の既往歴の収集には、事前に定めた FOP に伴うことが多い状態のリストを用いた。

表 2.7.4-13　特によく見られた（パロバロテン群全体の被験者の 5%以上）既往歴（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS）

Preferred Term		**NHS (Untreated)[a] (N=91)**	**PVO Total (N=139)**
Any medical history		83 (91.2)	122 (87.8)
Acne	ざ瘡	1 (1.1)	17 (12.2)
Depression	うつ病	22 (24.2)	13 (9.4)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	13 (9.4)

Preferred Term		NHS (Untreated)[a] (N=91)	PVO Total (N=139)
Ear infection	耳感染	4 (4.4)	11 (7.9)
Deafness	難聴	39 (42.9)	10 (7.2)
Dyspnoea	呼吸困難	16 (17.6)	10 (7.2)
Scoliosis	側弯症	2 (2.2)	10 (7.2)
Asthma	喘息	7 (7.7)	9 (6.5)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	5 (5.5)	9 (6.5)
Headache	頭痛	0	9 (6.5)
Hypertension	高血圧	1 (1.1)	8 (5.8)
Joint ROM decreased	関節可動域低下	1 (1.1)	8 (5.8)
Myopia	近視	0	8 (5.8)
Pneumonia	肺炎	16 (17.6)	7 (5.0)
Hyperlipidaemia/hypercholesterolaemia	高脂血症／高コレステロール血症	7 (7.7)	7 (5.0)
Nephrolithiasis	腎結石症	7 (7.7)	7 (5.0)

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.2.1 FOP.
[a] Medical history was collected differently in the NHS where pre-specified medical events were selected from a menu. For instances of medical history with zero subjects in the NHS, this was not a pre-specified listed condition.
The FOP-FAS includes all subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies.
The age at first entry of 8/10 years indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; NHS=natural history study; PVO=palovarotene; ROM=range of motion.

FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群で特によく見られた既往歴の事象（PT）は、ざ瘡［12.2%（139 例中 17 例）］、うつ病及び季節性アレルギー［各 9.4%（13 例）］、耳感染［7.9%（11 例）］、並びに難聴、呼吸困難及び側弯症［各 7.2%（10 例）］であった。NHS の未投与被験者で特によく見られた（被験者の 1/3 以上）既往歴の事象には、胸郭拡張減少［48.4%（91 例中 44 例）］、開口障害（顎の硬直又は強直に対する MedDRA PT）［44.0%（40 例）］、骨折、難聴［各 42.9%（39 例）］、及び肺活量低下［37.4%（34 例）］があった。その他、NHS で特によく見られた（被験者の 10%超）既往歴の事象には、うつ病［24.2%（22 例）］、肺炎、呼吸困難、末梢腫脹［各 17.6%（16 例）］、失神［15.4%（14 例）］、痙攣発作［13.2%（12 例）］、末梢性ニューロパチー、及び異常な体重減少［各 12.1%（11 例）］があった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.2.1 FOP）。

FOP-FAS の 18 歳以上のパロバロテン群で特によく見られた既往歴の事象は、8/10 歳以上のパロバロテン群と類似しており、このような状態には、ざ瘡［21.0%（62 例中 13 例）］、胃食道逆流性疾患、うつ病及び季節性アレルギー［各 14.5%（9 例）］、高血圧［12.9%（8 例）］、呼吸困難及び高コレステロール血症［各 11.3%（7 例）］、不安及び腎結石症［各 9.7%（6 例）］、並びに関節痛、疼痛、及び痙攣発作［各 8.1%（5 例）］があった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.5.2.1 FOP）。

FOP-FAS の 8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群で特によく見られた既往歴の PT は、耳の状態に関するものであり、このような PT には、耳感染及び難聴［各 10.4%（77 例中 8 例）］が

あった。その他の特によく見られた既往歴には、側弯症［7.8%（6 例）］、喘息、頭痛、及び近視［各 6.5%（5 例）］があった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.4.2.1 FOP）。

1.3.1.4　　前治療薬

治験薬の初回投与前に薬剤投与を中止した被験者の割合は、FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群が 22.3%（139 例中 31 例）、プラセボ／未投与被験者が 20.0%（20 例中 4 例）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.5.1.1 FOP）。

1.3.1.5　　併用薬

FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群及びプラセボ群の全被験者が併用薬を投与した。パロバロテン群で特によく見られた併用薬は、皮膚軟化剤や保護剤などの外用薬が被験者の 79.1%（139 例中 110 例）、抗炎症薬及び抗リウマチ薬、非ステロイドが 75.5%（105 例）［イブプロフェンは 48.2%（67 例）］、全身性副腎皮質ステロイド単剤が 71.9%（100 例）［プレドニゾンは 57.6%（80 例）］、その他の鎮痛剤及び解熱剤が 56.8%（79 例）［パラセタモールは 48.2%（67 例）］、全身性抗ヒスタミン薬が 53.2%（74 例）、副腎皮質ステロイド（外用）単剤が 52.5%（73 例）［ヒドロコルチゾンは 33.8%（47 例）］であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.5.3.1 FOP and Table 45）。

8/10 歳以上のパロバロテン群の 138 例（99.3%）が治験薬初回投与後に新規薬剤を投与された。特によく見られた（パロバロテン群の被験者の 1/3 以上）薬剤クラスは、皮膚軟化剤及び保護剤［78.4%（109 例）］、全身性副腎皮質ステロイド単剤［73.4%（102 例）］、抗炎症薬及び抗リウマチ薬、非ステロイド［65.5%（91 例）］、外用副腎皮質ステロイド単剤［56.8%（79 例）］、その他の鎮痛剤及び解熱剤［56.1%（78 例）］、全身性抗ヒスタミン薬［52.5%（73 例）］、ベータラクタム系抗菌薬及びペニシリン［39.6%（55 例）］であった。抗炎症薬及び抗リウマチ薬並びに副腎皮質ステロイドの使用状況は、パロバロテン群とプラセボ／未投与群で同程度であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.5.2.1 FOP and Section 6.2.6）。

1.3.1.6　　副腎皮質ステロイドの使用

FOP の重症度及び発現時の臨床経過は多様であるため、実験的治療を評価する際には大きな不確実性が存在する。疾患のフレアアップの症状管理に関するガイドラインが公表されており、大関節の機能に影響を及ぼす症状の管理における副腎皮質ステロイドの有用性が強調されている。高用量副腎皮質ステロイドの 4 日間の短期間投与をフレアアップ発現から 24 時間以内に開始すると、ほとんどの場合、疾患の初期段階で認められる激しい炎症や組織浮腫の軽減に役立つ可能性があり、このような投与が推奨されている。プレドニゾンの通常の用量は、2 mg/kg 1 日 1 回の 4 日間投与である（ICFOP 2011）。副腎皮質ステロイドの第 2 クールが必要になった場合は、その後、徐々に減量する必要がある。パロバロテンの臨床試験では、FOP 治療ガイドラインに記

載されている標準治療に従って被験者に治療を行った。そのため、急性フレアアップに対して副腎皮質ステロイドが使用された可能性がある。

PVO-1A-201 試験及び PVO-1A-202 試験パート A 及びパート B では、治験薬を投与しなかったフレアアップに対して全身性副腎皮質ステロイドの使用が可能であった。このようなフレアアップは、有害事象（PT：状態悪化）として記録した。全身性副腎皮質ステロイドは他の適応症にも使用可能であった。

副腎皮質ステロイドの使用状況を以下のように分類した。

- **フレアアップ時投与に用いた副腎皮質ステロイド**：PVO-1A-201 試験及び PVO-1A-202 試験パート A 及びパート B では、フレアアップ時投与時の治験薬投与から 9 日以内に開始した全身性副腎皮質ステロイド、PVO-1A-202 試験パート C 及び PVO-1A-301 試験では、フレアアップのサイクル開始から 9 日以内に開始した全身性副腎皮質ステロイド、NHS 試験（PVO-1A-001 試験）では、フレアアップ来院前 14 日以内若しくはフレアアップ来院後 9 日以内に開始した全身性副腎皮質ステロイド、又は副腎皮質ステロイドを投与したフレアアップとして電子症例報告書で確認された全身性副腎皮質ステロイドと定義する。
- **状態悪化／継続中のフレアアップに対して使用した副腎皮質ステロイド**：フレアアップを適応症として投与期間外に投与された全身性副腎皮質ステロイドで、副腎皮質ステロイドを投与しなかった期間が 2 日以上あり、状態悪化の有害事象に対する併用薬として収集されたものと定義する。
- **フレアアップと関連のない事象に対して使用された副腎皮質ステロイド**：有害事象（状態悪化を除く）に対して、手術若しくは歯科処置での予防として、又はその他のフレアアップ以外の適応症に対して併用薬として投与された副腎皮質ステロイドと定義する。

FOP-F-FAS の 8/10 歳以上の集団の被験者ごとの副腎皮質ステロイド使用状況について、投与群全体での要約を表 2.7.4-14 に示す。

表 2.7.4-14　フレアアップに対して用いた副腎皮質ステロイド（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-F-FAS）

			PVO Treatment Period			
Anatomic Therapeutic Class Level 3 **Preferred Term, m (%)**	**Untreated (NHS)** **(M=164)**	**Placebo** **(M=10)**	**Flare-up 5/2.5 mg** **(M=7)**	**Flare-up 10/5 mg** **(M=46)**	**Flare-up 20/10 mg** **(M=387)**	**PVO Total** **(M=440)**
Any corticosteroid medication	122 (74.4)	8 (80.0)	5 (71.4)	42 (91.3)	269 (69.5)	316 (71.8)
Prednisone	115 (70.1)	7 (70.0)	5 (71.4)	40 (87.0)	212 (54.8)	257 (58.4)
Prednisolone	0	0	0	0	24 (6.2)	24 (5.5)
Prednisolone acetate	0	1 (10.0)	0	0	16 (4.1)	16 (3.6)
Methylprednisolone	0	0	0	1 (2.2)	14 (3.6)	15 (3.4)
Methylprednisolone sodium succinate	0	0	0	1 (2.2)	2 (0.5)	3 (0.7)
Hydrocortisone	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Steroids	7 (4.3)	0	0	0	0	0

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.6.2.1 FOP.
The FOP-F-FAS includes all subjects with at least one flare-up (from teleconferencing and imaged flare ups) from the NHS and from treated flare-ups in the interventional studies
The age at first entry of 8/10 years indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
Note: "M" refers to the number of treated flare-ups treated by corticosteroid in corresponding column for Studies PVO-1A-201 and PVO-1A-202/Part A and Part B. For PVO-1A-202/Part C and Study PVO-1A-301, "M" refers to the number of flare-up cycles where corticosteroid was used, which may consist of numerous flare-ups.
F=flare-up; FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; NHS=natural history study; PVO=palovarotene.

副腎皮質ステロイドを投与したフレアアップの割合は、8/10 歳以上集団の未投与（NHS）被験者が 74.4%（164 件中 122 件）であったのに対して、8/10 歳以上のパロバロテン群が 71.8%（440 件中 316 件）であった。副腎皮質ステロイドを投与したフレアアップの割合は、パロバロテン 10/5 mg 投与期間中が最も高く［91.3%（46 件中 42 件）］、パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与期間中が最も低かった［69.5%（387 件中 269 件）］。非介入的な NHS 及びパロバロテンの試験で特に頻度の高い投与した副腎皮質ステロイドはプレドニゾンであった［フレアアップのそれぞれ 70.1%（115 件）及び 58.4%（257 件）に投与した］。

1.3.1.6.1　状態悪化の有害事象に対する副腎皮質ステロイドの使用

副腎皮質ステロイドを、投与基準を満たさなかったフレアアップ（PT「状態悪化」の有害事象として収集されたもの）にも使用した。8/10 歳以上のパロバロテン群の 139 例中 31 例（22.3%）で、状態悪化の事象に対し、1 クール以上の副腎皮質ステロイドを投与した。プラセボ／未投与被験者で状態悪化の事象に対して 1 クール以上の副腎皮質ステロイドを投与したのは、20 例中 5 例（25.0%）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.6.2.2 FOP）。副腎皮質ステロイドの使用頻度が特に高かったのは、連続投与期間中［被験者の 47.7%（44 例中 21 例）］及びパロバロテン 10/5 mg フレアアップ時投与期間中［被験者の 48.0%（25 例中 12 例）］であった。8/10 歳以上のパロバロテン群で、状態悪化の事象に対して特に多く投与された副腎皮質ステロイドはプレドニゾン［被験者の 18.0%（25 例）］であった。

1.3.1.7　服薬遵守率

連続投与期間及びフレアアップ時投与期間全体での 8/10 歳以上のパロバロテン群での服薬遵守率の平均値は、PVO-1A-301 試験の 20/10 mg フレアアップ時投与時が最も低く、91.9%（SD：16.7%）であり、PVO-1A-202 試験パート A の 10/5 mg フレアアップ時投与時が最も高く、99.9%（SD：1.2%）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.6.5.1 FOP）。

FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群で連続投与時の服薬遵守率が 80%以上であった被験者の割合の範囲は 86.4%（44 例中 38 例）～95.3%（86 例中 82 例）であった。フレアアップ時投与時の服薬遵守率は連続投与時と同程度であり、用量に伴う著明な変化はなかった。服薬遵守率が 80%以上であった被験者の割合は、5/2.5 mg フレアアップ時投与時が 100%（ただし 7 例のみ）、10/5 mg フレアアップ時投与時が 94.7%（19 例中 18 例）（PVO-1A-201 試験）及び 100%（19 例中 19 例）（PVO-1A-202 試験パート A）であった。20/10 mg フレアアップ時投与時に服薬

遵守率が 80%以上であった被験者の割合は 88.1%（59 例中 52 例）～96.9%（32 例中 31 例）であった。FOP-F-FAS と FOP-FAS との間に、服薬遵守率の大きな差は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.6.5.2 FOP）。

1.3.1.8　　追跡調査期間

FOP-FAS の 8/10 歳以上での追跡調査期間の平均値は、パロバロテン群が 116.8 週間、プラセボ／未投与被験者が 104.1 週間であった。連続投与及びパロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与での追跡調査期間の平均値は、それぞれ 111.9 週間及び 108.5 週間と、同程度であった。パロバロテン 5/2.5 mg 及び 10/5 mg フレアアップ時投与の追跡調査期間の平均値は、それぞれ 12.1 週間及び 39.3 週間であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.6.4.1 FOP 及び Table 14.1.6.4.2）。FOP-F-FAS と FOP-FAS との間で、追跡調査期間の平均値に顕著な差は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.6.4.1 FOP 及び Table 14.9.6.4.2 FOP）。

1.3.2　　人口統計学的特性及びその他の特性（MO-FAS）

MO-FAS では、パロバロテン群の被験者（被験者数 131 例）の半数超が男性（59.5%）で、大半が白人（77.9%）であった。総じて、パロバロテン群の被験者の年齢は 2～14 歳、平均値は 7.6 歳であった。パロバロテン群のベースライン時の体重の平均値は 27.8 kg であった。人口統計学的特性は、パロバロテン群とプラセボ群（被験者数 62 例）で同様であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table B2A.1 MO）。

MO-FAS の MO の平均診断時年齢は約 3.0 歳であった。ベースライン時の疾患としての特徴は、パロバロテン群とプラセボ群で同様であった。MO 関連変異が exostosin 1 遺伝子にあった被験者が大半を占め、その割合はパロバロテン群が 77.1%、プラセボ群が 79.0%であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table B2A.1 MO 及び Table B3 MO）。MO 関連疼痛、関節の変形、及び歩行又は姿勢の異常が認められなかった被験者が大半を占めた（Module 5.3.5.3, ISS, Table B3 MO）。パロバロテン群で特によく見られた既往歴（PT）は、季節性アレルギー（14.5%）、注意欠陥多動性障害（7.8%）、及び近視（6.2%）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table B5 MO）。

MO-FAS で特によく見られた前治療薬は、FOP-FAS で認められたものと同様であった。特によく見られた中止すべき薬剤はビタミン剤であった（試験でビタミン A 及びベータカロテンが制限されたためである可能性が最も高い）。この患者集団でよく見られた、その他の前治療薬（抗炎症薬、鎮痛剤、抗ヒスタミン薬など）は、試験期間中も使用が継続された（Module 5.3.5.3, ISS, Table S23A MO, Table S23B MO 及び Table S23C MO）。

MO-FAS で何らかの種類の併用薬が使用された被験者の割合は、パロバロテン群が約 78.6%、プラセボ群が 67.7%であった。被験者が使用した併用薬について、パロバロテン群の方がプラセボ群よりも多かったものには、皮膚軟化剤及び保護剤（それぞれ 58.0%及び 40.3%）、外用副腎皮質ステロイド（それぞれ 29.0%及び 17.7%）、全身用抗ヒスタミン薬（それぞれ 17.6%及び 4.8%）、ベータラクタム系抗菌薬及びペニシリン（それぞれ 8.4%及び 4.8%）があった。レチノ

イドに伴う既知の有害事象を踏まえ、皮膚軟化剤、保護剤及び外用副腎皮質ステロイドの使用は、パロバロテン群の方が多いことが予想された。紫外線保護剤や口腔用製剤を使用する可能性は、プラセボ群の被験者の方が高かった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S23C MO）。

データカットオフの 2020 年 2 月 28 日の時点で、平均服薬遵守率は MO-FAS のパロバロテン群が 75.5%、プラセボ群が 77.9%であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table B4.1 MO）。

1.3.3　人口統計学的特性及びその他の特性（HV-FAS）

HV-FAS のパロバロテン群（被験者数 424 例）及びプラセボ群（被験者数 61 例）の大部分の被験者が白人（それぞれ 76.7%及び 77.0%）であり、男性（それぞれ 69.3%及び 59.0%）であった。パロバロテン群の被験者全体の年齢の平均値は 41.7 歳（範囲：18～74 歳）、体重の平均値は 71.6 kg（範囲：50.1～107.2 kg）であった。人口統計学的特性はパロバロテンの用量群間で異なり、低用量（0.02～0.5 mg）のパロバロテンを用いた試験の方が高齢（50 代半ば、範囲：40～69 歳）で、被験者が少なかった（各用量群 3～9 例）（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.3.3.1 HV）。人口統計学的特性について、男女間（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.3.3.2 HV）及び人種間（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.3.3.3 HV）で顕著な差は認められなかった。

HV-FAS で治験薬初回投与後に新規薬剤を投与した被験者の割合は、パロバロテン群が 34.2%、プラセボ群が 24.6%であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.4.4.3.3 HV）。パロバロテン投与被験者で特によく見られた新たに開始された薬剤は、皮膚軟化剤及び保護剤（21.0%）、パラセタモール（12.3%）、及びフェキソフェナジン（3.5%）であった。

HV-FAS の追跡調査期間は、投与した総週数と、最終投与日から試験最終日までの総週数の合計とした。追跡調査期間の平均値は、パロバロテン群（2.8 週間、範囲：1～53 週間）とプラセボ群（2.6 週間、範囲：1～5 週間）でほとんど差はなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.7.3 HV）。

1.3.4　人口統計学的特性及びその他の特性（COPD-FAS）

COPD-FAS のパロバロテン群（被験者数 611 例）では、大部分の被験者が男性（66.4%）で、白人（96.6%）であり、全被験者が 30 歳を超えていた。パロバロテン群の被験者全体の年齢の平均値は 63.7 歳（範囲：36～86 歳）、体重の平均値は 75.1 kg（範囲：40.0～138.0 kg）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.3.4.1 COPD）。人口統計学的特性の平均値について、パロバロテン群とプラセボ群（被験者数 367 例）との間、男女間（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.3.4.2 COPD）及び人種間（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.3.4.3 COPD）に顕著な差は認められなかった。

試験登録前に薬剤を中止したのは、パロバロテン群が 56.0%、プラセボ群が 58.3%であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.4.4.1.4 COPD）。中止した薬剤のうち特によく見られたのは、吸入アドレナリン作用薬（パロバロテン群：23.7%、プラセボ群：22.9%）及びその他の閉塞性気道疾患吸入薬（パロバロテン群：16.9%、プラセボ群：12.3%）であった。パロバロテン群で COPD の試験前によく見られた中止されたその他の薬剤クラスの内訳は、全身性副腎皮質ステロイドが

7.4%（プラセボ群：9.3%）、ベータラクタム系抗菌薬及びペニシリンが 6.1%（プラセボ群：8.2%）であった。

COPD-FAS のほぼ全ての被験者が、治験薬初回投与時に前治療薬を継続していた（パロバロテン群：99.7%、プラセボ群：98.9%）（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.4.4.2.4 COPD）。特によく見られた継続された薬剤は、吸入アドレナリン作用薬（パロバロテン群：被験者の 95.9%、プラセボ群：被験者の 94.3%）、その他の閉塞性気道疾患吸入薬（パロバロテン群：84.1%、プラセボ群：77.9%）、並びにその他の鎮痛剤及び解熱剤（パロバロテン群：26.5%、プラセボ群：21.0%）であった。

COPD-FAS で治験薬初回投与後に新規薬剤を投与した被験者の割合は、パロバロテン群が 83.6%、プラセボ群が 82.8%であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.4.4.3.4 COPD）。パロバロテン群の被験者で特によく見られた新規薬剤は、皮膚軟化剤及び保護剤が 42.4%（プラセボ群：24.0%）、全身性副腎皮質ステロイドが 32.2%（プラセボ群：27.2%）、その他の鎮痛剤及び解熱剤が 25.9%（プラセボ群：26.4%）、並びにベータラクタム系抗菌薬及びペニシリンが 25.7%（プラセボ群：31.1%）であった。

COPD-FAS のパロバロテン群の追跡調査期間（投与した総週数と、最終投与日から試験最終日までの総週数の合計）の平均値は 63.7 週間（範囲：1～140 週間）であった。追跡調査期間が最も長かったのはパロバロテン 5.0 mg 群で、その平均値は 76.9 週間であった。プラセボ群の追跡調査期間の平均値も同程度で、64.0 週間（範囲：2～138 週間）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.7.4 COPD）。

1.3.5　主な人口統計学的特性に関するその他の所見の要約

パロバロテンを投与した FOP 被験者の年齢分布は、その他の解析対象集団と比較して最も広かった（範囲：4～61 歳）。HV-FAS 及び COPD-FAS の被験者は成人であったが、MO-FAS の被験者は 14 歳未満であった。解析対象集団全体で、パロバロテン投与被験者のほとんどが白人であり、その割合は FOP-FAS の 8/10 歳以上の被験者が 75%（139 例中 104 例）と最も少なく、COPD-FAS の被験者が 97%と最も多かった。HV-FAS 及び COPD-FAS のパロバロテン投与被験者では、若干男性の割合が高かったが（それぞれ 69%及び 66%）、FOP-FAS の 8/10 歳以上の集団及び MO-FAS の集団のパロバロテン投与被験者では、男性と女性の割合がほぼ等しかった［FOP-FAS：男性 50.4%（70 例）、女性 49.6%（69 例）、MO-FAS：男性 59.5%女性 40.5%）］。

解析対象集団全体で、新たに開始した併用薬のうち特によく見られたのは皮膚軟化剤及び保護剤であった。FOP 被験者のうち、外用抗生物質を使用していた被験者の割合は、8/10 歳以上のパロバロテン群が 28.8%（40 例）、プラセボ／未投与被験者が 10.0%（20 例中 2 例）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.5.3.1 FOP）。これは、皮膚粘膜の有害事象の発現割合が高いことと関連している可能性が高い。この有害事象は、皮膚バリアの低下を引き起こし、抗生物質投与を要する皮膚及び軟部組織の感染リスク上昇に至る可能性があるからである。フレアアップの開始時に一次治療として使用した全身性副腎皮質ステロイドは、投与群間及び未投与（NHS）被験

者との比較で差は認められなかった。ほとんどのフレアアップ（70%超）に副腎皮質ステロイドが投与された。

FOP-FAS 特有の考慮事項には、既往歴及び全身性副腎皮質ステロイドの使用があった。NHS の未投与被験者で特によく見られた既往歴は FOP の併存疾患と一貫しており、このような既往歴には、胸郭拡張減少、開口障害（顎の強直）、骨折、難聴、肺活量低下、異常な体重減少、呼吸困難、及びうつ病があった。

2　有害事象

2.1　有害事象の解析

臨床的安全性の解析の概要において、有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象とは、試験期間中に医薬品が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとと定義した。必ずしも当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではないとした。つまり有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象とは、治験薬を投与した際に起こる、あらゆる好ましくない、又は意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、又は疾患のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わない。

臨床的に意味のあるベースライン後の臨床検査値異常、身体所見、ECG、及びその他の客観的所見は、増悪又は新たな異常を示す場合に有害事象又は最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象として報告した。治験薬投与前から認められていた疾患、徴候、症状及び／又は臨床検査値異常は、当該被験者が既存の状態から回復した後に再発した場合や、程度又は頻度の増悪を示した場合を除き、有害事象又は最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象とはみなさなかった。

重篤な有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた重篤な有害事象とは、有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象のうち、死亡に至るもの、生命を脅かすもの、入院又は入院期間の延長が必要となるもの、永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、先天異常を来すもの、又はその他の医学的に重要な事象と定義した。

報告された／認められた有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象に対して講じられた治療措置には、なし／措置なし、治験薬の用量調整、治験薬の投与中断、又は治験薬の永続的な投与中止があった。有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象の転帰は、「消失し後遺症なし」、「消失したが後遺症あり」、「継続中」、又は「死亡」のいずれかで記録した。

全試験で、ICF への署名時から試験終了（EOS）時までの有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象（重篤な有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた重篤な有害事象を含む）の発現を記録した。PVO-1A-001 試験（NHS）の被験者では、試験期間中に実施された手順に起因する医学的事象を有害事象として収集した。FOP-FAS では、NHS 試験で生じた新たな医学的事象を介入試験の有害事象と分けて要約した。NHS では、FOP で頻度の高い事象の電子メニューリストを用い、ベースライン時及びベースライン後の 36 ヵ月間の観察期間での医学的事象を収集した。

非重篤な有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象並びに重篤な有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた重篤な有害事象は、治験薬の投与期間中の発現と最終投与後の発現で分類した。

- 治験薬の初回投与から最終投与 7 日後までに発現又は悪化した有害事象を有害事象とした。

  FOP-FAS の PVO-1A-202 試験パート A の被験者（フレアアップが認められなかったために投与しなかった被験者を含む）では、登録後の有害事象も有害事象に含めた。

- 最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象は、発現日が最終投与日から 7 日後より後の有害事象とした。

FOP-FAS での有害事象は、フレアアップ時投与期間中（フレアアップの Day 1 からフレアアップ時投与／サイクル終了まで）、連続投与期間中、又は非投与期間中に発現した可能性があった。発現日が PVO-1A-201 試験及び PVO-1A-202 試験パート A では 6 週間のパロバロテンフレアアップ時投与期間中、PVO-1A-202 試験パート B 及びパート C 並びに PVO-1A-301 試験では 12 週間のフレアアップ時投与期間中（フレアアップ時投与継続期間を含む）に発現した事象をフレアアップ時投与期間の事象とした（表 2.7.4-1 を参照）。連続投与期間中（パロバロテン 5 mg 1 日 1 回）に発現した事象を連続投与期間の有害事象とし、被験者にパロバロテンをフレアアップ時投与した日は連続投与期間から除外した。連続投与期間又はフレアアップ時投与期間ではない時期に発現した事象を非投与期間の事象とした。

連続投与又はフレアアップ時投与における治療下での発現とは、被験者の投与日誌及び／又は被験者の投与計画記録（日誌の日付が不十分な場合）に基づくものとした。被験者は試験期間中にフレアアップ時投与を複数回受けることができたため、フレアアップ時投与に起因する有害事象は複数のフレアアップと関連があった可能性がある。

全ての有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象（重篤な有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた重篤な有害事象を含む）は、MedDRA 第 21.0 版を用いてコード化した。有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象の重症度は、軽度、中等度又は重度の標準的な基準に従って評価・報告した。有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象の治験薬との因果関係は、標準的な基準に従い、「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、及び「関連なし」で評価した。全ての解析において、「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」のカテゴリを「関連がある」の 1 つの因果関係にまとめた。

2.1.1　状態悪化の基本語

FOP-FAS では、試験期間中に報告され、治験実施計画書に規定されたフレアアップ時投与の基準を満たさないフレアアップは、MedDRA PT の状態悪化を用いて収集したため、有害事象として報告されることとなった。フレアアップの有害事象の治療及び報告プロセスを、パロバロテンの臨床試験期間中に変更した。PVO-1A-201 試験並びに PVO-1A-202 試験パート A 及びパート B では、「指標」となるフレアアップ（投与基準を満たし、フレアアップの Day 1 に発現したフレアアップ）のみに対し、パロバロテン（PVO-1A-201 試験ではプラセボ）を投与した。その後のフレアアップのうち、フレアアップ時投与期間中に生じたもの、フレアアップ時投与開始後 7 日以内に生じたもの、又はフレアアップに伴う症状が 1 つであるものは、有害事象（MedDRA PT：状態悪化）として報告した。PVO-1A-202 試験パート C 及び PVO-1A-301 試験では、パロバロテン投与基準を満たすフレアアップの基準が更新され、フレアアップ症状は 1 つで十分となり（2 つ以上の症状は不要となった）、フレアアップ開始からの期間を問わず（7 日以内という条件がなくなった）、また、前回のフレアアップに対する投与が継続中であるかも問わなくなった

（新たなフレアアップによりパロバロテンのフレアアップ時投与を再開した）。これを踏まえ、基準を満たすフレアアップの全てにパロバロテンを投与した。

2.1.2　用語

本文全体で、PPC という用語は、MedDRA PT の骨端早期閉鎖に相当する。PPC は異常として評価しなかった。つまり、骨端線の状態を確認し、治験責任医師が閉鎖が早期であるかを評価した。

FOP-FAS 及び MO-FAS では、レチノイド皮膚炎の収集の際に MedDRA コード化の慣例として薬疹を用いた。レチノイド皮膚炎は、全身性皮疹、皮膚乾燥、及び紅斑の 3 事象全てが投与から 2～3 日以内に発現した場合と定義した。

2.2　比較的よく見られる有害事象

2.2.1　有害事象（FOP-FAS 及び FOP-F-FAS）

2.2.1.1　有害事象の概要（FOP-FAS 及び FOP-F-FAS）

FOP-FAS で初回登録時の年齢が 8/10 歳以上であった被験者の有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象の概要を表 2.7.4-15 に示す。

表 2.7.4-15　有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象の概要（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS）

		PVO Treatment Period				
Characteristics	**Placebo/ Untreated (N=20)**	**Chronic 5 mg (N=130)**	**Flare-up 5/2.5 mg (N=7)**	**Flare-up 10/5 mg (N=25)**	**Flare-up 20/10 mg (N=100)**	**PVO Total (N=139)**
Any TEAE[a]	19 (95.0)	126 (96.9)	7 (100)	25 (100)	95 (95.0)	139 (100)
Treatment-related TEAEs[b]	10 (50.0)	121 (93.1)	7 (100)	24 (96.0)	93 (93.0)	137 (98.6)
Severity of TEAEs						
Mild	10 (50.0)	53 (40.8)	5 (71.4)	14 (56.0)	29 (29.0)	34 (24.5)
Moderate	7 (35.0)	53 (40.8)	2 (28.6)	11 (44.0)	48 (48.0)	75 (54.0)
Severe	2 (10.0)	20 (15.4)	0	0	18 (18.0)	30 (21.6)
Treatment-emergent SAEs	5 (25.0)	21 (16.2)	0	2 (8.0)	20 (20.0)	37 (26.6)
Treatment-related SAEs[b]	0	8 (6.2)	0	1 (4.0)	11 (11.0)	19 (13.7)
TEAEs leading to dose modification	0	10 (7.7)	0	0	41 (41.0)	46 (33.1)
TEAEs leading to dose interruption	1 (5.0)	18 (13.8)	0	1 (4.0)	19 (19.0)	33 (23.7)
TEAEs leading to study drug discontinuation	0	5 (3.8)	0	0	5 (5.0)	10 (7.2)
TEAEs leading to study discontinuation	0	3 (2.3)	0	0	1 (1.0)	4 (2.9)
Deaths	0	0	0	0	0	0

Characteristics	Placebo/ Untreated (N=20)	PVO Treatment Period: Chronic 5 mg (N=130)	Flare-up 5/2.5 mg (N=7)	Flare-up 10/5 mg (N=25)	Flare-up 20/10 mg (N=100)	PVO Total (N=139)
Any post-treatment AE[c]	8 (40.0)	14 (10.8)	6 (85.7)	19 (76.0)	10 (10.0)	44 (31.7)
Treatment-related AEs[b]	2 (10.0)	3 (2.3)	3 (42.9)	7 (28.0)	5 (5.0)	17 (12.2)
Severe post-treatment AEs	1 (5.0)	1 (0.8)	0	1 (4.0)	2 (2.0)	4 (2.9)
Post-treatment SAEs	1 (5.0)	1 (0.8)	1 (14.3)	2 (8.0)	3 (3.0)	7 (5.0)
Treatment-related SAEs[b]	0	1 (0.8)	0	1 (4.0)	1 (1.0)	3 (2.2)
Post-treatment deaths	0	0	0	0	0	0

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.1.1 FOP and Table 14.1.8.1.2 FOP.

[a] TEAEs are AEs with onset dates on or after the first dose date of study drug and on or before the last dose date of study drug + 7 days.

[b] Treatment-related includes possibly, probably, or definitely related to palovarotene based on investigator-reported causality.

[c] Post-treatment AEs have a start date after last dose date + 7 days.

Adverse events in untreated subjects in Study PVO-1A-202/Part A were also classified as treatment-emergent.

Subjects may appear multiple times within and across dose group column(s), as they may have participated in multiple studies/periods.

The placebo/untreated group includes subjects from Studies PVO-1A-201 and PVO-1A-202/Part A.

AE=adverse event; FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; TEAE=treatment-emergent adverse event; PVO=palovarotene; SAE=serious adverse event.

FOP-FAS の初回登録時の年齢が 8/10 歳以上の被験者のうち、有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は、パロバロテン群が 100%（139 例中 139 例）、プラセボ／未投与被験者が 95.0%（20 例中 19 例）であり、発現割合は連続投与期間とフレアアップ時投与期間で同程度であった。治験責任医師により治験薬と関連があると評価された有害事象が認められた被験者の割合は、パロバロテン群が 98.6%（137 例）、プラセボ／未投与被験者が 50.0%（10 例）であった。パロバロテン群では、大半の有害事象の重症度が軽度又は中等度であり、重度の有害事象が認められた被験者は 21.6%（30 例）、プラセボ／未投与群では 10.0%（2 例）であった。

FOP-FAS で治験薬の投与中断に至った有害事象が認められた被験者の割合は、8/10 歳以上のパロバロテン群が 23.7%（33 例）、プラセボ／未投与被験者が 5.0%（1 例）であった。用量調整（減量）に至った有害事象［パロバロテン群：33.1%（46 例）、プラセボ群：0%］、治験薬の投与中止に至った有害事象［パロバロテン群：7.2%（10 例）、プラセボ群：0%］、及び試験中止に至った有害事象［パロバロテン群：2.9%（4 例）、プラセボ群：0%］、並びに治験薬と関連がある重篤な有害事象［パロバロテン群：13.7%（19 例）、プラセボ群：0%］は、パロバロテン群の方がプラセボ群よりも頻度が高かった［なお、プラセボ投与期間が概してパロバロテン投与よりも短く、表 2.7.4-15 における「Placebo/Untreated（プラセボ／未投与被験者）」は未投与でなかった可能性がある（一部のプラセボ／未投与被験者は以前の試験で投与した可能性がある）］。パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与期間中の被験者の方が連続投与した被験者よりも、用量調整（減量）に至った有害事象の発現割合［それぞれ 41.0%（100 例中 41 例）及び 7.7%（130 例中 10 例）］、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合［それぞれ 19.0%（19 例）及び 13.8%（18 例）］、及び治験薬と関連がある重篤な有害事象の発現割合［それぞれ 11.0%（11 例）及び 6.2%（8 例）］が高く、用量の影響が示された。

FOP-FAS では、8/10 歳以上のパロバロテン群での最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象は、有害事象［パロバロテン群：31.7%（44 例）、プラセボ群：40.0%（8 例）］又は重篤な有害事象［パロバロテン群：5.0%（7 例）、プラセボ群：5.0%（1 例）］、治験薬と関連がある有害事象［パロバロテン群：12.2%（7 例）、プラセボ群：10.0%（2 例）］並びに重度の有害事象［パロバロテン群：2.9%（4 例）、プラセボ群：5.0%（1 例）］の発現割合のいずれに関しても、プラセボ／未投与群と著明な差は認められなかった。

8/10 歳未満のパロバロテン群の有害事象の発現割合は 100%（25 例中 25 例）で、8/10 歳以上群との著明な差は認められなかった。全被験者に 1 件以上の有害事象及び 1 件以上の治験薬と関連がある有害事象が認められた。8/10 歳未満のパロバロテン群での用量調整（減量）及び治験薬の永続的な投与中止は、パロバロテン 20/10 mg 投与被験者の方が連続投与被験者よりも頻度が高い傾向にあったが［それぞれ 36.8%（19 例中 7 例）及び 8.0%（25 例中 2 例）、10.5%（2 例）及び 8.0%（2 例）］、投与中断は連続投与のパロバロテン群の方がより頻度が高かった［パロバロテン 20/10 mg 投与被験者：21.1%（4 例）、連続投与被験者：32.0%（8 例）］。重篤な有害事象の発現割合は、連続投与群［28.0%（7 例）］とパロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与群［26.3%（5 例）］で同程度であった。この年齢群には、重篤な有害事象が認められたプラセボ投与被験者はいなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.3.8.1.1 FOP 及び Table 14.3.8.1.2 FOP）。

2.2.1.2　有害事象（FOP-FAS の 8/10 歳以上）

FAS-FOP の 8/10 歳以上のパロバロテン群で特に頻度の高い（被験者の 10%以上）有害事象を表 2.7.4-16 に示す。

表 2.7.4-16　特に頻度の高い（パロバロテン群全体の被験者の 10%以上）有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS）

		PVO Treatment Period					
System Organ Class		**Placebo/ Untreated**	**Chronic 5 mg**	**Flare-up 5/2.5 mg**	**Flare-up 10/5 mg**	**Flare-up 20/10 mg**	**PVO Total**
Preferred Term		**(N=20)**	**(N=130)**	**(N=7)**	**(N=25)**	**(N=100)**	**(N=139)**
Any TEAE		19 (95.0)	126 (96.9)	7 (100)	25 (100)	95 (95.0)	139 (100)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	9 (45.0)	114 (87.7)	6 (85.7)	24 (96.0)	91 (91.0)	136 (97.8)
Dry skin	皮膚乾燥	3 (15.0)	75 (57.7)	5 (71.4)	22 (88.0)	58 (58.0)	109 (78.4)
Alopecia	脱毛症	0	31 (23.8)	0	1 (4.0)	30 (30.0)	58 (41.7)
Pruritus	そう痒症	1 (5.0)	28 (21.5)	0	8 (32.0)	31 (31.0)	56 (40.3)
Erythema	紅斑	0	22 (16.9)	2 (28.6)	5 (20.0)	29 (29.0)	47 (33.8)
Rash	発疹	0	26 (20.0)	1 (14.3)	2 (8.0)	25 (25.0)	44 (31.7)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	0	21 (16.2)	1 (14.3)	9 (36.0)	25 (25.0)	43 (30.9)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	20 (15.4)	0	2 (8.0)	29 (29.0)	43 (30.9)
Drug eruption	薬疹	0	12 (9.2)	0	0	15 (15.0)	23 (16.5)

System Organ Class Preferred Term		Placebo/ Untreated (N=20)	PVO Treatment Period Chronic 5 mg (N=130)	Flare-up 5/2.5 mg (N=7)	Flare-up 10/5 mg (N=25)	Flare-up 20/10 mg (N=100)	PVO Total (N=139)
Eczema	湿疹	0	13 (10.0)	1 (14.3)	5 (20.0)	8 (8.0)	21 (15.1)
Skin irritation	皮膚刺激	0	8 (6.2)	0	1 (4.0)	8 (8.0)	16 (11.5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	9 (45.0)	93 (71.5)	5 (71.4)	20 (80.0)	56 (56.0)	115 (82.7)
Lip dry	口唇乾燥	1 (5.0)	48 (36.9)	4 (57.1)	14 (56.0)	29 (29.0)	78 (56.1)
Nausea	悪心	3 (15.0)	19 (14.6)	0	6 (24.0)	14 (14.0)	33 (23.7)
Vomiting	嘔吐	4 (20.0)	19 (14.6)	0	3 (12.0)	13 (13.0)	32 (23.0)
Chapped lips	口唇のひび割れ	2 (10.0)	10 (7.7)	0	6 (24.0)	12 (12.0)	24 (17.3)
Abdominal pain	腹痛	2 (10.0)	12 (9.2)	0	4 (16.0)	7 (7.0)	22 (15.8)
Diarrhoea	下痢	1 (5.0)	17 (13.1)	0	3 (12.0)	7 (7.0)	20 (14.4)
Dry mouth	口内乾燥	0	9 (6.9)	1 (14.3)	4 (16.0)	6 (6.0)	18 (12.9)
Cheilitis	口唇炎	0	5 (3.8)	0	0	11 (11.0)	15 (10.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (40.0)	82 (63.1)	3 (42.9)	11 (44.0)	56 (56.0)	109 (78.4)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (5.0)	25 (19.2)	2 (28.6)	5 (20.0)	8 (8.0)	33 (23.7)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	23 (17.7)	1 (14.3)	0	12 (12.0)	31 (22.3)
Paronychia	爪囲炎	0	13 (10.0)	0	0	11 (11.0)	22 (15.8)
Ear infection	耳感染	0	10 (7.7)	0	0	6 (6.0)	14 (10.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	12 (60.0)	79 (60.8)	4 (57.1)	16 (64.0)	58 (58.0)	102 (73.4)
Arthralgia	関節痛	10 (50.0)	40 (30.8)	1 (14.3)	11 (44.0)	30 (30.0)	61 (43.9)
Pain in extremity	四肢痛	5 (25.0)	34 (26.2)	2 (28.6)	6 (24.0)	24 (24.0)	52 (37.4)
Back pain	背部痛	0	15 (11.5)	0	1 (4.0)	11 (11.0)	25 (18.0)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2 (10.0)	13 (10.0)	0	2 (8.0)	14 (14.0)	24 (17.3)
Joint swelling	関節腫脹	0	9 (6.9)	1 (14.3)	2 (8.0)	14 (14.0)	23 (16.5)
Neck pain	頚部痛	0	11 (8.5)	1 (14.3)	1 (4.0)	7 (7.0)	17 (12.2)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0	9 (6.9)	0	2 (8.0)	7 (7.0)	14 (10.1)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	5 (25.0)	66 (50.8)	0	7 (28.0)	41 (41.0)	89 (64.0)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	13 (10.0)	0	2 (8.0)	22 (22.0)	32 (23.0)
Contusion	挫傷	1 (5.0)	15 (11.5)	0	1 (4.0)	5 (5.0)	19 (13.7)
Fall	転倒	2 (10.0)	10 (7.7)	0	2 (8.0)	8 (8.0)	17 (12.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	10 (50.0)	39 (30.0)	3 (42.9)	14 (56.0)	41 (41.0)	65 (46.8)
Condition aggravated	状態悪化	8 (40.0)	15 (11.5)	1 (14.3)	10 (40.0)	18 (18.0)	31 (22.3)
Pyrexia	発熱	3 (15.0)	11 (8.5)	2 (28.6)	2 (8.0)	12 (12.0)	21 (15.1)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (5.0)	6 (4.6)	0	2 (8.0)	12 (12.0)	19 (13.7)
Fatigue	疲労	0	5 (3.8)	1 (14.3)	0	10 (10.0)	15 (10.8)

System Organ Class Preferred Term		Placebo/ Untreated (N=20)	PVO Treatment Period Chronic 5 mg (N=130)	Flare-up 5/2.5 mg (N=7)	Flare-up 10/5 mg (N=25)	Flare-up 20/10 mg (N=100)	PVO Total (N=139)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (30.0)	45 (34.6)	1 (14.3)	6 (24.0)	27 (27.0)	62 (44.6)
Cough	咳嗽	2 (10.0)	13 (10.0)	0	2 (8.0)	11 (11.0)	23 (16.5)
Epistaxis	鼻出血	0	13 (10.0)	1 (14.3)	1 (4.0)	10 (10.0)	20 (14.4)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	9 (6.9)	0	0	9 (9.0)	16 (11.5)
Nervous system disorders	神経系障害	8 (40.0)	38 (29.2)	2 (28.6)	10 (40.0)	32 (32.0)	60 (43.2)
Headache	頭痛	4 (20.0)	18 (13.8)	0	7 (28.0)	17 (17.0)	36 (25.9)
Dizziness	浮動性めまい	0	5 (3.8)	1 (14.3)	1 (4.0)	10 (10.0)	14 (10.1)
Eye disorders	眼障害	2 (10.0)	24 (18.5)	1 (14.3)	6 (24.0)	32 (32.0)	49 (35.3)
Dry eye	ドライアイ	0	13 (10.0)	1 (14.3)	5 (20.0)	21 (21.0)	36 (25.9)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (10.0)	19 (14.6)	1 (14.3)	9 (36.0)	17 (17.0)	37 (26.6)
Decreased appetite	食欲減退	0	6 (4.6)	0	2 (8.0)	9 (9.0)	16 (11.5)

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.7.1 FOP.
TEAEs have onset dates on or after the first dose date of study drug and on or before the last dose date of study drug + 7 days. Adverse events in untreated subjects in Study PVO-1A-202/Part A were also classified as treatment-emergent.
The age at first entry of 8/10 years indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
The placebo/untreated group includes subjects from Studies PVO-1A-201 and PVO-1A-202/Part A.
FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; TEAE=treatment-emergent adverse event; PVO=palovarotene.

FOP-FAS の 8/10 歳以上の集団で、パロバロテン群で特に頻度の高い（被験者の 1/3 以上に報告された）有害事象は、皮膚粘膜の事象の、皮膚乾燥［78.4%（139 例中 109 例）］、口唇乾燥［56.1%（78 例）］、脱毛症［41.7%（58 例）］、そう痒症［40.3%（56 例）］、及び紅斑［33.8%（47 例）］であった。皮膚粘膜の事象は、皮膚及び粘膜関連の事象と定義する。その他、パロバロテン投与被験者の 1/3 以上で報告された有害事象は SOC の「筋骨格系および結合組織障害」に属し、このような有害事象には、関節痛［43.9%（61 例）］及び四肢痛［37.4%（52 例）］があった。全体的に、頻度の高い有害事象の発現割合は、連続投与期間とフレアアップ時投与期間で顕著な差は認められなかった。しかし、脱毛症、皮膚剥脱（皮膚のはがれ）、そう痒症／全身性そう痒症などの皮膚粘膜の事象の一部は、パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与の方が連続投与よりも発現割合が高く［それぞれ 30.0%（100 例中 30 例）及び 23.8%（130 例中 31 例）、29.0%（29 例）及び 15.4%（20 例）、31.0%（31 例）及び 21.5%（28 例）/25.0%（25 例）及び 16.2%（21 例）］、フレアアップ時投与レジメンの増量に伴い、これらの事象の発現割合が上昇した。

PVO-1A-202 試験パート B 及びパート C、並びに PVO-1A-301 試験では、パロバロテンのフレアアップ時投与直後の連続投与再開時に発現した有害事象を連続投与期間に割り当てた。その結果、連続投与期間とフレアアップ時投与期間との有害事象の発現割合の比較には、フレアアップ時投与期間中の、より高用量のパロバロテン投与に伴うものである可能性のある有害事象が、連続投与期間に割り当てられたり、持ち越されたりする可能性による交絡が生じている。これを調

整するために、連続投与期間中の有害事象を、1）連続投与のみを受けた被験者の有害事象、及び 2）パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与の初回投与前の連続投与中に発現した有害事象、の 2 種類に分け、検討した。これらの解析での以下の有害事象の発現割合は、パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与群の方が連続投与時のパロバロテン群 1）及び／又は 2）よりも顕著に高かった（10%以上の差）；そう痒症／全身性そう痒症［パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与群：31.0%（100 例中 31 例）／25.0%（25 例）、1）：17.6%（34 例中 6 例）/17.6%（6 例）、2）：19.6%（92 例中 18 例）/13.0%（12 例）］、紅斑［パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与群：29.0%（29 例）、1）：20.6%（7 例）、2）：8.7%（8 例）］、皮膚剥脱［パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与群：29.0%（29 例）、1）：17.6%（6 例）、2）：9.8%（9 例）］、関節痛［パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与群：30.0%（30 例）、1）：20.6%（7 例）、2）：19.6%（18 例）］、関節腫脹［パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与群：14.0%（14 例）、1：）5.9%（2 例）、2）：3.3%（3 例）］、皮膚擦過傷［パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与群：22.0%（22 例）、1）：14.7%（5 例）、2）：3.3%（3 例）］、状態悪化［パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与群：18.0%（18 例）、1）：2.9%（1 例）、2）：9.8%（9 例）］、及びドライアイ［パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与群：21.0%（21 例）、1）：14.7%（5 例）、2）：8.7%（8 例）］（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.7.1 FOP, Table 14.1.8.2.1.1a FOP, Table 14.1.8.2.1.1b FOP）。

FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群の男女の被験者では、特に頻度の高い有害事象の SOC による差は概して認められなかった。しかし、「皮膚および皮下組織障害」並びに「筋骨格系および結合組織障害」に属する有害事象の一部は女性の方が男性よりも発現割合が高く、このような有害事象には、脱毛症［女性：58.0%（69 例中 40 例）、男性：25.7%（70 例中 18 例）］、発疹［女性：37.7%（26 例）、男性：25.7%（18 例）］、皮膚剥脱［女性：39.1%（27 例）、男性：22.9%（16 例）］、関節痛［女性：50.7%（35 例）、男性：37.1%（26 例）、及び四肢痛［女性：43.5%（30 例）、男性：31.4%（22 例）］があった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.2.1.2 FOP）。

FOP-FAS でのパロバロテン投与期間全体で、有害事象の発現割合及び傾向に人種間で顕著な差は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.2.1.3 FOP）。

8/10 歳以上のパロバロテン群で特に頻度の高い（被験者の 5%以上に報告された）最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象には、関節痛［7.2%（10 例）］、四肢痛［6.5%（9 例）］、上気道感染及び状態悪化［各 5.0%（7 例）］の事象があり、投与の明らかな影響は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.12.1 FOP）。

NHS（PVO-1A-001 試験）ではパロバロテンの介入試験と同様の有害事象評価を実施しなかった。代わりに、FOP で頻度の高い事象の電子メニューリストを用い、36 ヵ月間の追跡調査期間中にベースライン後の医学的事象を収集した。NHS における Month 36 までの観察期間中の特に頻度の高いベースライン後の医学的事象には、骨折［被験者の 7.9%（114 例中 9 例）］、肺活量低下［6.1%（7 例）］、難聴［5.3%（6 例）］、うつ病［4.4%（5 例）］、腎結石及び開口障害［各 3.5%（4 例）］、並びに呼吸困難、失神、高脂血症、反復性嘔吐、慢性下肢腫脹、及び変形性関節症［各 2.6%（3 例）］があった。NHS で新規発現した医学的事象のほとんどが、治験責任医師により FOP と関連があると評価された（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 14.1.7.2）。

FOP-F-FAS では、8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者の 96.2%（106 例中 102 例）、プラセボ群の被験者の 100%（10 例中 10 例）に有害事象が認められた。FOP-F-FAS で特に頻度の高い事象の発現割合は、FOP-FAS と同程度であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.2.2.1 FOP）。

2.2.1.2.1　　FOP-FAS における有害事象—その他の年齢群

FOP-FAS の成人（初回登録時の年齢 18 歳以上）のサブグループの被験者は、パロバロテン群が 62 例、プラセボ／未投与群が 10 例であった。パロバロテン群及びプラセボ／未投与群の両群で、被験者の 100%に有害事象が発現した。パロバロテン群の成人で特に頻度の高い（被験者の 1/3 以上に報告された）有害事象には、皮膚乾燥［87.1%（54 例）］、口唇乾燥［54.8%（34 例）］、関節痛［51.6%（32 例）］、脱毛症［48.4%（30 例）］、四肢痛［46.8%（29 例）］、紅斑、頭痛［各 43.5%（27 例）］、発疹［41.9%（26 例）］、そう痒症［40.3%（25 例）］／全身性そう痒症［40.3%（25 例）］、皮膚剥脱［38.7%（24 例）］、ドライアイ、皮膚擦過傷［各 37.1%（23 例）］、悪心［35.5%（22 例）］、嘔吐及び状態悪化［各 33.9%（21 例）］があった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.5.8.7.1 FOP）。

FOP-FAS の 8/10 歳以上 18 歳未満のサブグループの被験者は、パロバロテン群が 77 例、プラセボ／未投与群が 10 例であった。有害事象が報告された被験者の割合は、パロバロテン群が 100%、プラセボ／未投与群が 90%（9 例）であった。パロバロテン群で特に頻度の高い（被験者の 1/3 超に発現した）事象には、皮膚乾燥［71.4%（55 例）］、口唇乾燥［57.1%（44 例）］、そう痒症［40.3%（31 例）］、関節痛［37.7%（29 例）］、及び脱毛症［36.4%（28 例）］があった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.4.8.7.1 FOP）。

FOP-FAS の 8/10 歳未満群の被験者は、パロバロテン群が 25 例、プラセボ／未投与群が 3 例であった。有害事象が発現した被験者は、パロバロテン群の被験者の 100%であったが、プラセボ／未投与群にはいなかった。8/10 歳未満のパロバロテン群で特に頻度の高い有害事象及び全体的な傾向は、骨端早期閉鎖（本文では PPC と記載）及び膿痂疹などの小児期感染症（低年齢の被験者の方が多く認められた）を除き、高年齢の小児集団（8/10 歳以上 18 歳未満）と同程度であった。この年齢群の 1/3 超に発現した有害事象は認められなかった。特に頻度の高い有害事象には、皮膚乾燥［76.0%（19 例）］、口唇乾燥［56.0%（14 例）］、PPC［52.0%（13 例）］、発疹、関節痛［各 48.0%（12 例）］、紅斑［40.0%（10 例）］、脱毛症、上気道感染［各 32.0%（8 例）］、そう痒症［28.0%（7 例）］／全身性そう痒症［24.0%（6 例）］、薬疹［24.0%（6 例）］、転倒［24.0%（6 例）］及び挫傷［24.0%（6 例）］があった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.3.8.7.1 FOP）。

FOP-FAS では、年齢群間で特定の有害事象の発現割合に顕著な差がいくつか認められた。18 歳以上のパロバロテン群では頻脈が被験者の 11.3%（62 例中 7 例）に報告された（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.5.8.2.1.1 FOP）。頻脈の発現割合は小児被験者の方が低く、頻脈が報告された被験者は 8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群で 3.9%（77 例中 3 例）、8/10 歳未満のパロバロテン群（被験者数 25 例）及びプラセボ／未投与群（被験者数 3 例）では認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.3.8.2.1.1 FOP 及び Table 14.4.8.2.1.1 FOP）。さらに、パロバロテン群での悪心は、成人被験者［35.5%（22 例）］の方が小児被験者［8/10 歳未満：0、8/10 歳以上 18

歳未満：14.3%（11 例)］よりも 2 倍を超えて頻度が高かった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.5.8.2.1.1 FOP, Table 14.3.8.2.1.1 FOP, Table 14.4.8.2.1.1 FOP)。一方、パロバロテン群での薬疹は、小児被験者［8/10 歳未満：24.0%（6 例)、8/10 歳以上 18 歳未満：22.1%（17 例)］の方が成人被験者［9.7%（6 例)］よりも頻度が高かった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.5.8.2.1.1 FOP, Table 14.3.8.2.1.1 FOP, Table 14.4.8.2.1.1 FOP)。PPC が発現した被験者の割合は、8/10 歳未満群［52.0%（13 例)］のパロバロテン群（Module 5.3.5.3, ISS、Table 14.3.8.2.1.1 FOP）の方が 8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群［9.1%（7 例)］(Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.4.8.7.2 FOP）よりも高く、骨格が未成熟な小児被験者がこの有害事象の影響を受けやすいことがうかがえる（PPC の発現割合の詳細な説明については 2.5.1.1.10 項を参照)。

2.2.1.3　治験薬と関連がある有害事象（FOP-FAS の 8/10 歳以上）

FOP-FAS の 8/10 歳以上の集団で特に頻度の高い（パロバロテン群の被験者の 10%以上）治験薬と関連がある有害事象を表 2.7.4-17 に示す。

表 2.7.4-17　特に頻度の高い（パロバロテン群全体の被験者の 10%以上）治験薬と関連がある有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS）

			PVO Treatment Period				
System Organ Class **Preferred Term**		**Placebo/ Untreated** **(N=20)**	**Chronic 5 mg** **(N=130)**	**Flare-up 5/2.5 mg** **(N=7)**	**Flare-up 10/5 mg** **(N=25)**	**Flare-up 20/10 mg** **(N=100)**	**PVO Total** **(N=139)**
Any TEAE		10 (50.0)	121 (93.1)	7 (100)	24 (96.0)	93 (93.0)	137 (98.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (20.0)	113 (86.9)	6 (85.7)	23 (92.0)	90 (90.0)	136 (97.8)
Dry skin	皮膚乾燥	3 (15.0)	75 (57.7)	5 (71.4)	22 (88.0)	58 (58.0)	109 (78.4)
Alopecia	脱毛症	0	31 (23.8)	0	1 (4.0)	29 (29.0)	57 (41.0)
Pruritus	そう痒症	0	28 (21.5)	0	8 (32.0)	31 (31.0)	56 (40.3)
Erythema	紅斑	0	19 (14.6)	1 (14.3)	5 (20.0)	28 (28.0)	44 (31.7)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	0	21 (16.2)	1 (14.3)	9 (36.0)	25 (25.0)	43 (30.9)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	20 (15.4)	0	2 (8.0)	28 (28.0)	43 (30.9)
Rash	発疹	0	26 (20.0)	1 (14.3)	1 (4.0)	24 (24.0)	42 (30.2)
Drug eruption	薬疹	0	12 (9.2)	0	0	15 (15.0)	23 (16.5)
Eczema	湿疹	0	12 (9.2)	1 (14.3)	5 (20.0)	8 (8.0)	20 (14.4)
Skin irritation	皮膚刺激	0	8 (6.2)	0	1 (4.0)	8 (8.0)	16 (11.5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (20.0)	71 (54.6)	4 (57.1)	20 (80.0)	52 (52.0)	105 (75.5)
Lip dry	口唇乾燥	1 (5.0)	48 (36.9)	4 (57.1)	13 (52.0)	29 (29.0)	77 (55.4)
Chapped lips	口唇のひび割れ	1 (5.0)	10 (7.7)	0	6 (24.0)	12 (12.0)	24 (17.3)
Dry mouth	口内乾燥	0	9 (6.9)	1 (14.3)	4 (16.0)	6 (6.0)	18 (12.9)
Cheilitis	口唇炎	0	5 (3.8)	0	0	11 (11.0)	15 (10.8)
Nausea	悪心	2 (10.0)	7 (5.4)	0	4 (16.0)	6 (6.0)	15 (10.8)

System Organ Class Preferred Term		Placebo/ Untreated (N=20)	PVO Treatment Period Chronic 5 mg (N=130)	Flare-up 5/2.5 mg (N=7)	Flare-up 10/5 mg (N=25)	Flare-up 20/10 mg (N=100)	PVO Total (N=139)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	42 (32.3)	1 (14.3)	5 (20.0)	36 (36.0)	68 (48.9)
Paronychia	爪囲炎	0	11 (8.5)	0	0	11 (11.0)	20 (14.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (15.0)	27 (20.8)	2 (28.6)	8 (32.0)	30 (30.0)	49 (35.3)
Pain in extremity	四肢痛	0	8 (6.2)	1 (14.3)	2 (8.0)	14 (14.0)	22 (15.8)
Arthralgia	関節痛	1 (5.0)	8 (6.2)	1 (14.3)	4 (16.0)	13 (13.0)	19 (13.7)
Eye disorders	眼障害	2 (10.0)	21 (16.2)	1 (14.3)	6 (24.0)	31 (31.0)	46 (33.1)
Dry eye	ドライアイ	0	13 (10.0)	1 (14.3)	5 (20.0)	21 (21.0)	36 (25.9)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	24 (18.5)	0	4 (16.0)	25 (25.0)	46 (33.1)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	10 (7.7)	0	2 (8.0)	20 (20.0)	29 (20.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	23 (17.7)	1 (14.3)	5 (20.0)	14 (14.0)	38 (27.3)
Epistaxis	鼻出血	0	11 (8.5)	1 (14.3)	1 (4.0)	7 (7.0)	17 (12.2)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (15.0)	13 (10.0)	2 (28.6)	7 (28.0)	21 (21.0)	32 (23.0)
Headache	頭痛	2 (10.0)	9 (6.9)	0	7 (28.0)	10 (10.0)	23 (16.5)

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.6.1 FOP.
The FOP-FAS includes all subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies.
TEAEs have onset dates on or after the first dose date of study drug and on or before the last dose date of study drug + 7 days. Adverse events in untreated subjects in Study PVO-1A-202/Part A were also classified as treatment-emergent.
The age at first entry of 8/10 years indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
Treatment-related includes possibly, probably, or definitely related to palovarotene based on investigator-reported causality.
The placebo/untreated group includes subjects from Studies PVO-1A-201 and PVO-1A-202/Part A.
FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; TEAE=treatment-emergent adverse event; PVO=palovarotene.

FOP-FAS の 8/10 歳以上の集団での治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、パロバロテン群が 98.6%（139 例中 137 例）、プラセボ／未投与群が 50.0%（20 例中 10 例）であった（なお、プラセボ投与期間が概してパロバロテン投与期間よりも短く、また未投与被験者は未投与ではなかった可能性がある）。治験責任医師によりパロバロテンと関連があると評価された有害事象は、主に皮膚粘膜の事象であった。治験薬と関連がある有害事象のうち、特に頻度の高いものは、SOC の「皮膚および皮下組織障害」［97.8%（136 例）］並びに「胃腸障害」［75.5%（105 例）］に属し、このような有害事象には、皮膚乾燥［78.4%（109 例）］、口唇乾燥［55.4%（77 例）］、脱毛症［41.0%（57 例）］、及びそう痒症［40.3%（56 例）］があった。頻度の高い治験薬と関連がある事象の発現割合について、ほとんどの場合で連続投与期間とフレアアップ時投与期間との間に著明な差は認められなかった。しかし、20/10 mg フレアアップ時投与期間中の治験薬と関連がある有害事象の発現割合が連続投与期間中と比較して約 2 倍であったものには、紅斑［それぞれ 28.0%（100 例中 28 例）及び 14.6%（130 例中 19 例）］、皮膚剥脱［それぞれ 28.0%（28

例）及び 15.4%（20 例)］、皮膚擦過傷［それぞれ 20.0%（20 例）及び 7.7%（10 例)］、四肢痛［それぞれ 14.0%（14 例）及び 6.2%（8 例)］、関節痛［それぞれ 13.0%（13 例）及び 6.2%（8 例)］及び口唇炎［それぞれ 11.0%（11 例）及び 3.8%（5 例)］があった。

特に頻度の高い有害事象の発現割合について、PPC が認められた被験者は低年齢の被験者が 52.0%（25 例中 13 例）に対して 8/10 歳以上の被験者が 5.0%（7 例）であったことを除き、低年齢のパロバロテン投与被験者（8/10 歳未満）と 8/10 歳以上の被験者との間に差は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.5.1 FOP 及び Table 14.3.8.5.1 FOP)。

FAS-FOP の 8/10 歳以上の集団で頻度の高い（パロバロテン群の被験者の 1%以上 10%未満）治験薬と関連がある有害事象を表 2.7.4-18 に示す。

表 2.7.4-18　頻度の高い（パロバロテン群全体の被験者の 1%以上 10%未満に）治験薬と関連がある有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS）

			PVO Treatment Period				
System Organ Class		**Placebo/**	**Chronic**	**Flare-up**	**Flare-up**	**Flare-up**	
Preferred Term		**Untreated (N=20)**	**5 mg (N=130)**	**5/2.5 mg (N=7)**	**10/5 mg (N=25)**	**20/10 mg (N=100)**	**PVO Total (N=139)**
Any TEAE		10 (50.0)	121 (93.1)	7 (100)	24 (96.0)	93 (93.0)	137 (98.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (20.0)	113 (86.9)	6 (85.7)	23 (92.0)	90 (90.0)	136 (97.8)
Onychoclasis	爪破損	0	5 (3.8)	0	1 (4.0)	5 (5.0)	11 (7.9)
Skin fissures	皮膚亀裂	0	4 (3.1)	0	0	9 (9.0)	11 (7.9)
Blister	水疱	0	4 (3.1)	0	0	5 (5.0)	9 (6.5)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	0	3 (2.3)	0	0	5 (5.0)	8 (5.8)
Dermatitis	皮膚炎	0	2 (1.5)	0	0	6 (6.0)	8 (5.8)
Rash generalised	全身性皮疹	0	5 (3.8)	0	0	4 (4.0)	8 (5.8)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0	3 (2.3)	0	2 (8.0)	3 (3.0)	8 (5.8)
Skin reaction	皮膚反応	0	4 (3.1)	0	0	5 (5.0)	8 (5.8)
Ingrowing nail	嵌入爪	0	2 (1.5)	0	0	5 (5.0)	7 (5.0)
Madarosis	睫毛眉毛脱落症	0	3 (2.3)	0	0	4 (4.0)	7 (5.0)
Acne	ざ瘡	0	3 (2.3)	0	1 (4.0)	3 (3.0)	6 (4.3)
Skin lesion	皮膚病変	0	4 (3.1)	0	1 (4.0)	2 (2.0)	6 (4.3)
Dandruff	頭部粃糠疹	0	2 (1.5)	1 (14.3)	0	2 (2.0)	5 (3.6)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.8)	0	4 (16.0)	0	5 (3.6)
Skin discolouration	皮膚変色	0	2 (1.5)	0	0	3 (3.0)	5 (3.6)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	4 (3.1)	0	0	3 (3.0)	5 (3.6)
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	0	1 (4.0)	3 (3.0)	4 (2.9)
Pain of skin	皮膚疼痛	1 (5.0)	0	0	0	4 (4.0)	4 (2.9)
Rash macular	斑状皮疹	0	3 (2.3)	0	0	1 (1.0)	4 (2.9)
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	0	0	0	0	4 (4.0)	4 (2.9)
Urticaria	蕁麻疹	0	2 (1.5)	0	1 (4.0)	1 (1.0)	4 (2.9)
Cold Sweat	冷汗	0	0	0	0	3 (3.0)	3 (2.2)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	1 (0.8)	1 (14.3)	0	1 (1.0)	3 (2.2)

System Organ Class Preferred Term		Placebo/ Untreated (N=20)	PVO Treatment Period Chronic 5 mg (N=130)	Flare-up 5/2.5 mg (N=7)	Flare-up 10/5 mg (N=25)	Flare-up 20/10 mg (N=100)	PVO Total (N=139)
Ecchymosis	斑状出血	0	0	1 (14.3)	0	2 (2.0)	3 (2.2)
Generalized erythema	全身紅斑	0	1 (0.8)	0	0	2 (2.0)	3 (2.2)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	0	1 (0.8)	0	0	2 (2.0)	3 (2.2)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	1 (0.8)	0	0	2 (2.0)	3 (2.2)
Seborrhoea	脂漏	0	2 (1.5)	0	0	1 (1.0)	3 (2.2)
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	0	2 (1.5)	0	0	1 (1.0)	3 (2.2)
Skin mass	皮膚腫瘤	0	1 (0.8)	0	0	2 (2.0)	3 (2.2)
Xeroderma	乾皮症	0	2 (1.5)	0	0	2 (2.0)	3 (2.2)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Intertrigo	間擦疹	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Miliaria	汗疹	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
Rash papular	丘疹性皮疹	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Skin discomfort	皮膚不快感	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Skin disorder	皮膚障害	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
Skin erosion	皮膚びらん	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Skin fragility	皮膚脆弱性	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Swelling face	顔面腫脹	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Trichorrhexis	裂毛	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (20.0)	71 (54.6)	4 (57.1)	20 (80.0)	52 (52.0)	105 (75.5)
Vomiting	嘔吐	0	6 (4.6)	0	2 (8.0)	5 (5.0)	12 (8.6)
Diarrhoea	下痢	0	4 (3.1)	0	2 (8.0)	2 (2.0)	8 (5.8)
Abdominal pain	腹痛	0	2 (1.5)	0	1 (4.0)	3 (3.0)	6 (4.3)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	3 (2.3)	0	0	3 (3.0)	6 (4.3)
Stomatitis	口内炎	0	4 (3.1)	0	0	2 (2.0)	5 (3.6)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (5.0)	2 (1.5)	0	0	2 (2.0)	4 (2.9)
Constipation	便秘	0	1 (0.8)	0	0	3 (3.0)	4 (2.9)
Haematochezia	血便排泄	0	2 (1.5)	0	0	3 (3.0)	4 (2.9)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (0.8)	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Ulcer	潰瘍	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Dysphagia	嚥下障害	0	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.4)
Glossitis	舌炎	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Lip ulceration	口唇潰瘍	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.4)
Toothache	歯痛	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	42 (32.3)	1 (14.3)	5 (20.0)	36 (36.0)	68 (48.9)
Cellulitis	蜂巣炎	0	3 (2.3)	0	1 (4.0)	4 (4.0)	6 (4.3)

System Organ Class Preferred Term		Placebo/ Untreated (N=20)	PVO Treatment Period Chronic 5 mg (N=130)	Flare-up 5/2.5 mg (N=7)	Flare-up 10/5 mg (N=25)	Flare-up 20/10 mg (N=100)	PVO Total (N=139)
Conjunctivitis	結膜炎	0	3 (2.3)	0	0	3 (3.0)	6 (4.3)
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (0.8)	1 (14.3)	4 (16.0)	0	6 (4.3)
Localized infection	限局性感染	0	2 (1.5)	0	0	3 (3.0)	5 (3.6)
Otitis externa	外耳炎	0	3 (2.3)	0	0	3 (3.0)	5 (3.6)
Skin infection	皮膚感染	0	1 (0.8)	0	0	5 (5.0)	5 (3.6)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	3 (2.3)	0	1 (4.0)	1 (1.0)	5 (3.6)
Impetigo	膿痂疹	0	1 (0.8)	0	0	3 (3.0)	4 (2.9)
Urinary tract infection	尿路感染	0	3 (2.3)	0	0	1 (1.0)	4 (2.9)
Ear infection	耳感染	0	1 (0.8)	0	0	2 (2.0)	3 (2.2)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	2 (1.5)	0	0	1 (1.0)	3 (2.2)
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (0.8)	0	0	2 (2.0)	3 (2.2)
Onychomycosis	爪真菌症	0	3 (2.3)	0	0	0	3 (2.2)
Otitis media	中耳炎	0	2 (1.5)	0	0	1 (1.0)	3 (2.2)
Angular cheilitis	口角口唇炎	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Folliculitis	毛包炎	0	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.4)
Furuncle	せつ	0	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.4)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.4)
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	0	2 (1.5)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	0	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (15.0)	27 (20.8)	2 (28.6)	8 (32.0)	30 (30.0)	49 (35.3)
Back Pain	背部痛	0	3 (2.3)	0	1 (4.0)	4 (4.0)	8 (5.8)
Epiphyses premature fusion	骨端早期閉鎖	0	5 (3.8)	0	0	2 (2.0)	7 (5.0)
Joint swelling	関節腫脹	0	2 (1.5)	1 (14.3)	0	5 (5.0)	7 (5.0)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0	1 (0.8)	0	1 (4.0)	2 (2.0)	4 (2.9)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	2 (1.5)	0	1 (4.0)	1 (1.0)	4 (2.9)
Myalgia	筋肉痛	1 (5.0)	2 (1.5)	0	1 (4.0)	1 (1.0)	4 (2.9)
Groin pain	鼠径部痛	0	1 (0.8)	1 (14.3)	0	1 (1.0)	3 (2.2)
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	0	2 (1.5)	0	0	1 (1.0)	3 (2.2)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (5.0)	1 (0.8)	0	0	2 (2.0)	3 (2.2)
Muscle tightness	筋緊張	0	1 (0.8)	0	0	2 (2.0)	3 (2.2)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (5.0)	0	0	0	3 (3.0)	3 (2.2)
Bone pain	骨痛	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
Joint noise	関節雑音	0	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.4)
Joint stiffness	関節硬直	0	0	0	1 (4.0)	1 (1.0)	2 (1.4)
Mobility decreased	運動性低下	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)

System Organ Class Preferred Term		Placebo/ Untreated (N=20)	PVO Treatment Period Chronic 5 mg (N=130)	Flare-up 5/2.5 mg (N=7)	Flare-up 10/5 mg (N=25)	Flare-up 20/10 mg (N=100)	PVO Total (N=139)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Neck pain	頚部痛	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
Pain in jaw	顎痛	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Eye disorders	眼障害	2 (10.0)	21 (16.2)	1 (14.3)	6 (24.0)	31 (31.0)	46 (33.1)
Ocular hyperaemia	眼充血	0	1 (0.8)	0	1 (4.0)	7 (7.0)	9 (6.5)
Eye irritation	眼刺激	0	0	0	0	4 (4.0)	4 (2.9)
Eyelid skin dryness	眼瞼皮膚乾燥	0	2 (1.5)	0	0	2 (2.0)	4 (2.9)
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (5.0)	0	0	0	3 (3.0)	3 (2.2)
Eye swelling	眼部腫脹	0	0	0	1 (4.0)	2 (2.0)	3 (2.2)
Vision blurred	霧視	1 (5.0)	0	0	0	3 (3.0)	3 (2.2)
Blepharitis	眼瞼炎	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Lacrimation increased	流涙増加	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Visual impairment	視力障害	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0)	12 (9.2)	3 (42.9)	6 (24.0)	22 (22.0)	33 (23.7)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	2 (1.5)	0	1 (4.0)	7 (7.0)	10 (7.2)
Condition aggravated	状態悪化	0	1 (0.8)	1 (14.3)	4 (16.0)	5 (5.0)	9 (6.5)
Fatigue	疲労	0	0	1 (14.3)	0	4 (4.0)	5 (3.6)
Feeling cold	冷感	0	1 (0.8)	1 (14.3)	0	2 (2.0)	4 (2.9)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (0.8)	0	0	2 (2.0)	3 (2.2)
Pyrexia	発熱	1 (1.5)	0	2 (28.6)	1 (4.0)	1 (1.0)	3 (2.2)
Gait disturbance	歩行障害	0	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.4)
Malaise	倦怠感	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
Swelling	腫脹	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Thirst	口渇	0	1 (0.8)	0	1 (4.0)	0	2 (1.4)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	24 (18.5)	0	4 (16.0)	25 (25.0)	46 (33.1)
Sunburn	サンバーン	0	4 (3.1)	0	1 (4.0)	3 (3.0)	8 (5.8)
Laceration	裂傷	0	2 (1.5)	0	0	2 (2.0)	3 (2.2)
Scratch	引っかき傷	0	3 (2.3)	0	0	0	3 (2.2)
Ankle fracture	足関節部骨折	0	0	0	1 (4.0)	1 (1.0)	2 (1.4)
Contusion	挫傷	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Fall	転倒	0	0	0	1 (4.0)	1 (1.0)	2 (1.4)
Investigations	臨床検査	4 (20.0)	14 (10.8)	1 (14.3)	8 (32.0)	19 (19.0)	37 (26.6)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (5.0)	4 (3.1)	0	4 (16.0)	4 (4.0)	10 (7.2)

System Organ Class Preferred Term		Placebo/ Untreated (N=20)	PVO Treatment Period Chronic 5 mg (N=130)	Flare-up 5/2.5 mg (N=7)	Flare-up 10/5 mg (N=25)	Flare-up 20/10 mg (N=100)	PVO Total (N=139)
ALT increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.8)	0	0	5 (5.0)	6 (4.3)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (5.0)	2 (1.5)	0	0	4 (4.0)	6 (4.3)
GGT increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.8)	1 (14.3)	0	4 (4.0)	5 (3.6)
AST increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	3 (3.0)	3 (2.2)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (0.8)	0	2 (8.0)	0	3 (2.2)
Bacterial test	細菌検査	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (5.0)	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Bilirubin increased	ビリルビン増加	1 (5.0)	0	0	2 (8.0)	0	2 (1.4)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	1 (14.3)	1 (4.0)	0	2 (1.4)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	0	0	2 (8.0)	0	2 (1.4)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Urobilinogen urine increased	尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	0	1 (4.0)	1 (1.0)	2 (1.4)
Weight increased	体重増加	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	23 (17.7)	1 (14.3)	5 (20.0)	14 (14.0)	38 (27.3)
Nasal dryness	鼻乾燥	0	5 (3.8)	0	0	2 (2.0)	6 (4.3)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	2 (1.5)	0	0	3 (3.0)	5 (3.6)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (0.8)	0	1 (4.0)	2 (2.0)	4 (2.9)
Cough	咳嗽	0	1 (0.8)	0	1 (4.0)	1 (1.0)	3 (2.2)
Dry throat	咽喉乾燥	0	0	0	1 (4.0)	1 (1.0)	2 (1.4)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (15.0)	13 (10.0)	2 (28.6)	7 (28.0)	21 (21.0)	32 (23.0)
Dizziness	浮動性めまい	0	2 (1.5)	1 (14.3)	0	4 (4.0)	6 (4.3)
Burning sensation	灼熱感	0	0	0	0	4 (4.0)	4 (2.9)
Migraine	片頭痛	0	1 (0.8)	1 (14.3)	1 (4.0)	1 (1.0)	4 (2.9)
Hyperaesthesia	知覚過敏	0	1 (0.8)	0	0	3 (3.0)	3 (2.2)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	0	0	3 (3.0)	3 (2.2)
Epilepsy	てんかん	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Paraesthesia	錯感覚	1 (1.5)	0	1 (14.3)	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Seizure	痙攣発作	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
Syncope	失神	0	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.4)

System Organ Class Preferred Term		Placebo/ Untreated (N=20)	PVO Treatment Period Chronic 5 mg (N=130)	Flare-up 5/2.5 mg (N=7)	Flare-up 10/5 mg (N=25)	Flare-up 20/10 mg (N=100)	PVO Total (N=139)
Psychiatric disorders	精神障害	0	15 (11.5)	0	6 (24.0)	16 (30.2)	31 (22.3)
Irritability	易刺激性	0	3 (2.3)	0	3 (12.0)	2 (2.0)	8 (5.8)
Depressed mood	抑うつ気分	0	4 (3.1)	0	0	3 (3.0)	7 (5.0)
Anxiety	不安	0	3 (2.3)	0	0	3 (3.0)	6 (4.3)
Insomnia	不眠症	0	2 (1.5)	0	0	2 (2.0)	4 (2.9)
Depression	うつ病	0	0	0	0	3 (3.0)	3 (2.2)
Suicidal ideation	自殺念慮	0	2 (1.5)	0	1 (4.0)	1 (1.0)	3 (2.2)
Mood altered	気分変化	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Mood swings	気分動揺	0	0	0	1 (4.0)	1 (1.0)	2 (1.4)
Sleep disorder	睡眠障害	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	8 (6.2)	1 (14.3)	8 (32.0)	13 (13.0)	25 (18.0)
Decreased appetite	食欲減退	0	3 (2.3)	0	2 (8.0)	7 (7.0)	11 (7.9)
Increased appetite	食欲亢進	0	1 (0.8)	1 (14.3)	2 (8.0)	0	4 (2.9)
Hypertriglyceridemia	高トリグリセリド血症	0	2 (1.5)	0	2 (8.0)	3 (3.0)	3 (2.2)
Abnormal loss of weight	異常体重減少	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Hypercholesteremia	高コレステロール血症	0	0	1 (14.3)	1 (4.0)	0	2 (1.4)
Polydipsia	多飲症	0	0	0	1 (4.0)	1 (1.0)	2 (1.4)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	6 (4.6)	0	0	15 (15.0)	20 (14.4)
Ear pain	耳痛	0	0	0	0	4 (4.0)	4 (2.9)
Hypoacusis	聴力低下	0	2 (1.5)	0	0	2 (2.0)	4 (2.9)
Conductive deafness	伝音難聴	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Ear pruritus	耳そう痒症	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Tympanic membrane perforation	鼓膜穿孔	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (5.0)	3 (2.3)	4 (57.1)	6 (24.0)	5 (5.0)	14 (10.1)
Proteinuria	蛋白尿	0	0	0	5 (20.0)	0	5 (3.6)
Pollakiuria	頻尿	0	1 (0.8)	2 (28.6)	2 (8.0)	0	4 (2.9)
Hematuria	血尿	0	0	1 (14.3)	1 (4.0)	2 (2.0)	3 (2.2)
Urogenital haemorrhage	尿生殖器出血	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Vascular disorders	血管障害	0	2 (1.5)	0	0	8 (8.0)	9 (6.5)
Flushing	潮紅	0	1 (0.8)	0	0	6 (6.0)	7 (5.0)
Peripheral coldness	末梢冷感	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
Cardiac disorders	心臓障害	0	2 (1.5)	0	0	3 (3.0)	5 (3.6)
Tachycardia	頻脈	0	2 (1.5)	0	0	1 (1.0)	3 (2.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.8)	0	0	3 (3.0)	4 (2.9)

System Organ Class Preferred Term		Placebo/ Untreated (N=20)	PVO Treatment Period Chronic 5 mg (N=130)	Flare-up 5/2.5 mg (N=7)	Flare-up 10/5 mg (N=25)	Flare-up 20/10 mg (N=100)	PVO Total (N=139)
Pyogenic granuloma	化膿性肉芽腫	0	1 (0.8)	0	0	2 (2.0)	3 (2.2)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (5.0)	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
Anaemia	貧血	0	0	0	0	2. (2.0)	2 (1.4)

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.6.2 FOP
The FOP-FAS includes all subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies.
TEAEs have onset dates on or after the first dose date of study drug and on or before the last dose date of study drug +7 days. Adverse events in untreated subjects in Study PVO-1A-202/Part A were also classified as treatment-emergent.
The age at first entry of 8/10 years indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
Treatment-related includes possibly, probably, or definitely related to palovarotene based on investigator-reported causality.
The placebo/untreated group includes subjects from Studies PVO-1A-201 and PVO-1A-202/Part A.
ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; FOP= fibrodysplasia ossificans progressive; FAS=Full Analysis Set; GGT=gamma-glutamyltransferase; PVO=palovarotene; TEAE=treatment-emergent adverse event.

FOP-FAS の 8/10 歳以上の集団で頻度の低い（パロバロテン群の被験者の 1%未満）治験薬と関連がある有害事象を表 2.7.4-19 に示す。

表 2.7.4-19　頻度の低い（パロバロテン群全体の被験者の 1%未満）治験薬と関連がある有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS）

System Organ Class	Preferred Terms[a]
Skin and subcutaneous tissue disorders	Blood blister, dyshidrotic eczema, eczema asteatotic, face oedema, granuloma skin, hair texture abnormal, hand dermatitis, hypotrichosis, keratosis pilaris, mechanical urticaria, nail bed bleeding, nail bed inflammation, nail disorder, night sweats, onycholysis, papule, petechiae, photosensitivity reaction, post inflammatory pigmentation change, psoriasis, pyoderma gangrenosum, sensitive skin, skin atrophy, skin haemorrhage, skin hypertrophy, skin hypopigmentation, skin plaque, skin sensitization, skin wrinkling, stasis dermatitis, sticky skin
皮膚および皮下組織障害	血性水泡、異汗性湿疹、皮脂欠乏性湿疹、顔面浮腫、皮膚肉芽腫、毛質異常、手皮膚炎、貧毛症、毛孔性角化症、機械性蕁麻疹、爪床出血、爪床の炎症、爪の障害、寝汗、爪甲剥離症、丘疹、点状出血、光線過敏性反応、炎症後色素沈着変化、乾癬、壊疽性膿皮症、敏感肌、皮膚萎縮、皮膚出血、皮膚肥厚、皮膚色素減少、皮膚局面、皮膚感作、皮膚しわ、うっ滞性皮膚炎、皮膚のべとつき感
Gastrointestinal disorders	Anorectal discomfort, flatulence, frequent bowel movements, gingival pain, haemorrhoidal haemorrhage, hypoaesthesia oral, lip blister, lip disorder, lip pain, lip pruritus, lip swelling, odynophagia, oesophageal hypomotility, oral discomfort, oral disorder, oral pain, palatal disorder, regurgitation, swollen tongue, tongue ulceration, tooth loss
胃腸障害	肛門直腸不快感、鼓腸、排便回数増加、歯肉痛、痔出血、口の感覚鈍麻、口唇水疱、口唇障害、口唇痛、口唇そう痒症、口唇腫脹、嚥下痛、食道運動低下、口腔内不快感、口腔障害、口腔内痛、口蓋障害、吐き戻し、舌腫脹、舌潰瘍、歯の脱落
Infections and infestations	Abscess limb, acarodermatitis, bacterial sepsis, body tinea, bronchitis, bullous impetigo, ear lobe infection, eye infection, gastroenteritis viral, gingivitis, infusion site cellulitis, klebsiella bacteraemia, oral herpes, periorbital cellulitis, pilonidal cyst, pneumonia, pneumonia bacterial, sinusitis, soft tissue infection, tinea pedis, wound infection

System Organ Class	Preferred Terms[a]
感染症および寄生虫症	四肢膿瘍、ダニ皮膚炎、細菌性敗血症、体部白癬、気管支炎、水疱性膿痂疹、耳垂感染、眼感染、ウイルス性胃腸炎、歯肉炎、注入部位蜂巣炎、クレブシエラ性菌血症、口腔ヘルペス、眼窩周囲蜂巣炎、毛巣嚢胞、肺炎、細菌性肺炎、副鼻腔炎、軟部組織感染、足部白癬、創傷感染
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthritis, epiphyseal disorder, extraskeletal ossification, joint effusion, joint lock, joint warmth, kyphoscoliosis, muscle twitching, neck mass, temporomandibular joint syndrome, tendon sheath disorder, trismus
筋骨格系および結合組織障害	関節炎、骨端障害、骨外性骨化、関節滲出液、関節ロック、関節熱感、後側弯症、筋攣縮、頚部腫瘤、顎関節症候群、腱鞘障害、開口障害
Eye disorders	Asthenopia, chalazion, eye pain, eyelid irritation, eyelids pruritus, hypermetropia, keratitis, night blindness, periorbital oedema, swelling of eyelid
眼障害	眼精疲労、霰粒腫、眼痛、眼瞼刺激、眼瞼そう痒症、遠視、角膜炎、夜盲、眼窩周囲浮腫、眼瞼腫脹
Injury, poisoning and procedural complications	Extraskeletal ossification, animal scratch, arthropod bite, corneal abrasion, craniocerebral injury, fracture, limb injury, meniscus injury, skin injury, skin laceration, skin wound, wound
傷害、中毒および処置合併症	骨外性骨化、動物による引っかき傷、節足動物咬傷、角膜擦過傷、頭蓋脳損傷、骨折、四肢損傷、半月板損傷、皮膚損傷、皮膚裂傷、皮膚創傷、創傷
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Asthma, dysphonia, nasal congestion, pleural effusion, rhinitis allergic, rhinorrhoea, sneezing, upper-airway cough syndrome
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息、発声障害、鼻閉、胸水、アレルギー性鼻炎、鼻漏、くしゃみ、上気道咳症候群
Nervous system disorders	Aphasia, intracranial mass, lethargy, memory impairment, nerve compression, sinus headache
神経系障害	失語症、頭蓋内腫瘤、嗜眠、記憶障害、神経圧迫、副鼻腔炎に伴う頭痛
Investigations	Blood glucose increased, blood phosphorus decreased, blood phosphorus increased, coagulation time prolonged, crystal urine present, grip strength decreased, haematocrit decreased, intraocular pressure increased, lymphocyte count decreased, mean cell volume increased, neutrophil count increased, red blood cell count decreased, thyroxine free increased, thyroxine increased, urinary casts, urinary sediment present, urine analysis abnormal, vitamin d decreased, white blood cell count increased, white blood cells urine positive
臨床検査	血中ブドウ糖増加、血中リン減少、血中リン増加、凝固時間延長、尿中結晶陽性、握力低下、ヘマトクリット減少、眼圧上昇、リンパ球数減少、平均赤血球容積増加、好中球数増加、赤血球数減少、遊離サイロキシン増加、サイロキシン増加、尿円柱、尿沈渣陽性、尿検査異常、ビタミン D 減少、白血球数増加、尿中白血球陽性
General disorders and administration site conditions	Chest discomfort, chest pain, chills, cyst, facial pain, feeling of body temperature change, nodule, pain, suprapubic pain, vessel puncture site bruise, vessel puncture site pain, vessel puncture site rash, vessel puncture site swelling
一般・全身障害および投与部位の状態	胸部不快感、胸痛、悪寒、嚢胞、顔面痛、体温変動感、小結節、疼痛、恥骨上痛、血管穿刺部位内出血、血管穿刺部位疼痛、血管穿刺部位発疹、血管穿刺部位腫脹
Psychiatric disorders	Abnormal dreams, agitation, frustration tolerance decreased, intentional self-injury
精神障害	異常な夢、激越、欲求不満耐性低下、故意の自傷行為
Metabolism and nutrition disorders	Dehydration, failure to thrive, hyperglycaemia, malnutrition
代謝および栄養障害	脱水、発育不全、高血糖、栄養障害
Ear and labyrinth disorders	Auditory disorder, cerumen impaction, deafness bilateral, deafness unilateral, ear congestion, ear discomfort, ear haemorrhage, eustachian tube dysfunction, eustachian tube obstruction, excessive cerumen production, external ear inflammation, tinnitus, vestibular disorder

System Organ Class	Preferred Terms[a]
耳および迷路障害	聴覚障害、耳垢栓塞、両耳難聴、片耳難聴、耳閉、耳不快感、耳出血、耳管機能障害、耳管閉塞、耳垢分泌過多、外耳の炎症、耳鳴、前庭障害
Renal and urinary disorders	Nephrocalcinosis, nephrolithiasis, nocturia, polyuria, urinary incontinence, urinary retention, urine abnormality, urine odour abnormal
腎および尿路障害	腎石灰沈着症、腎結石症、夜間頻尿、多尿、尿失禁、尿閉、尿異常、尿臭異常
Vascular disorders	Peripheral venous disease, Raynaud's phenomenon
血管障害	末梢静脈疾患、レイノー現象
Cardiac disorders	Palpitations, supraventricular tachycardia
心臓障害	動悸、上室性頻脈
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Fibrous histiocytoma
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	線維性組織球腫
Reproductive system and breast disorders	Breast cyst, dysmenorrhoea, hypomenorrhoea, menorrhagia
生殖系および乳房障害	乳房嚢胞、月経困難症、過少月経、月経過多
Congenital, familial and genetic disorders	Fibrodysplasia ossificans progressiva
先天性、家族性および遺伝性障害	進行性骨化性線維異形成症
Endocrine disorders	Adrenal insufficiency
内分泌障害	副腎機能不全
Hepatobiliary disorders	Cholelithiasis
肝胆道系障害	胆石症

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.6.3 FOP
[a] All preferred terms were reported in only single subjects in the ≥8/10 years palovarotene group.
The FOP-FAS includes all subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies.
TEAEs have onset dates on or after the first dose date of study drug and on or before the last dose date of study drug + 7 days. Adverse events in untreated subjects in Study PVO-1A-202/Part A were also classified as treatment-emergent.
The age at first entry of 8/10 years indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
Treatment-related includes possibly, probably, or definitely related to palovarotene based on investigator-reported causality.
FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; TEAE=treatment-emergent adverse event.

2.2.1.4　有害事象の重症度（FOP-FAS の 8/10 歳以上）

FAS-FOP の 8/10 歳以上のパロバロテン群で特に頻度の高い（2 例以上）重度の有害事象を表 2.7.4-20 に示す。

表 2.7.4-20　　頻度の高い（パロバロテン群全体で 2 例以上）重度の有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS）

		PVO Treatment Period					
Preferred Term		Placebo/ Untreated (N=20)	Chronic 5 mg (N=130)	Flare-up 5/2.5 mg (N=7)	Flare-up 10/5 mg (N=25)	Flare-up 20/10 mg (N=100)	PVO Total (N=139)
At least one severe TEAE		2 (10.0)	20 (15.4)	0	0	18 (18.0)	30 (21.6)
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (0.8)	0	0	2 (2.0)	3 (2.2)
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
Arthralgia	関節痛	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Epiphyses premature fusion	骨端早期閉鎖	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Erythema	紅斑	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Facial bones fracture	顔面骨骨折	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.2.3 FOP
The FOP-FAS includes all subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies.
TEAEs have onset dates on or after the first dose date of study drug and on or before the last dose date of study drug + 7 days. Adverse events in untreated subjects in Study PVO-1A-202/Part A were also classified as treatment-emergent.
The age at first entry of 8/10 years indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
The placebo/untreated group includes subjects from Studies PVO-1A-201 and PVO-1A-202/Part A.
FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; TEAE=treatment-emergent adverse event; PVO=palovarotene.

FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群での有害事象のほとんどが軽度［24.5%（139 例中 34 例）］又は中等度［54.0%（75 例）］であった（表 2.7.4-15）。重度の事象が報告された被験者は 21.6%（30 例）で、連続投与期間中では 15.4%（130 例中 20 例）、パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与期間中では 18.0%（100 例中 18 例）であった。重度の有害事象は、プラセボ／未投与被験者の 10.0%（20 例中 2 例）にも報告された。重度の有害事象の発現割合は全体的に低く、特に頻度の高い重度の有害事象はパロバロテン群で 3 例（2.2%）以下であり、このような有害事象には、皮膚乾燥［2.2%（3 例）］、紅斑、蜂巣炎、関節痛、PPC、及び顔面骨骨折［各 1.4%（2 例）］があった。

2.2.1.4.1　　有害事象の状態悪化に分類したフレアアップ

PVO-1A-201 試験及び PVO-1A-202 試験パート A の期間中に報告され、治験実施計画書に規定されたフレアアップ時投与の基準を満たさないフレアアップの収集には、MedDRA PT の状態悪化を用いた。PVO-1A-201 試験での状態悪化の有害事象の発現割合は、パロバロテン 10/5 mg 群［62%（21 例中 13 例）］がプラセボ群［30%（10 例中 3 例）］の約 2 倍であった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201 Section 12.2.3.5）。ISS での状態悪化の有害事象の発現割合は、パロバロテン 10/5 mg 群では 40.0%（25 例中 10 例）、プラセボ／未投与群でも 40.0%（20 例中 8 例）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.7.1 FOP）。追加解析を実施し、パロバロテンのフレアアップ時

投与がその後、さらなるフレアアップを引き起こした可能性を検討した。異なる追跡調査期間を正規化するため、フレアアップに基づく解析として、各試験における投与又は画像撮影したフレアアップから 12 週間の投与／評価期間中に発現し、状態悪化の有害事象として、又は電話連絡で報告されたフレアアップの件数及びフレアアップの合計回数に対する割合を解析した。

投与又は画像撮影したフレアアップから 12 週間以内に発現したフレアアップの件数及びフレアアップの合計回数に対する割合を用量群別に表 2.7.4-21 に示す。

表 2.7.4-21　投与又は画像撮影したフレアアップから 12 週間以内に発現したフレアアップ（有害事象又は電話連絡）（初回登録時の年齢 8/10 歳以上及び全被験者、FOP-F-FAS）

Treatment Group	Study	M	m (%)
Age at First Entry ≥8/10 Year			
Untreated	NHS	41	10 (24.4)
Placebo	PVO-1A-201	10	3 (30.0)
PVO 5/2.5 mg	PVO-1A-201	7	1 (14.3)
PVO 10/5 mg	PVO-1A-201 & PVO-1A 202/Part A	49	18 (36.7)
PVO 20/10 mg	PVO-1A-202/Part B	54	18 (33.3)
All Subjects			
Untreated	NHS	53	12 (22.6)
Placebo	PVO-1A-201	10	3 (30.0)
PVO 5/2.5 mg	PVO-1A-201	9	2 (22.2)
PVO 10/5 mg	PVO-1A-201 & PVO-1A-202/Part A	52	19 (36.5)
PVO 20/10 mg	PVO-1A-202/Part B	66	24 (36.4)

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.7 FOP and Table 14.9.7 FOP
The FOP-F-FAS includes all subjects with at least one flare-up (from teleconferencing and imaged flare ups) from the NHS and from treated flare-ups in the interventional studies.
Percentages are based on number of flare-ups (M).
AE= flare-ups reported as adverse events with preferred term of condition aggravated; F=flare-up; FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; M=number of flare-ups; m=number of flare-ups occurring within 12 weeks of a treated or imaged flare-up; PVO=palovarotene; TC=flare-ups reported via telephone contact.

8/10 歳以上の集団では、未投与被験者及びプラセボ投与被験者で、投与又は画像撮影したフレアアップから 12 週間の投与／評価期間中に発現したフレアアップの割合［それぞれ 24.4%（41 件中 10 件）及び 30.0%（10 件中 3 件）］について、10/5 mg 群［36.7%（49 件中 18 件）］及び 20/10 mg 群［33.3%（54 件中 18 件）］で報告されたフレアアップとの著明な差は認められなかった。被験者全体での解析でも結果は同様であった。状態悪化の有害事象の発現割合は各群間で同程度であったことから、パロバロテンによりその後のフレアアップのリスクが増加することはないことが示唆された。

2.2.1.5　用量調整、投与中断、治験薬の投与中止及び／又は試験中止に至った有害事象（FOP-FAS の 8/10 歳以上）

用量調整（減量）に至った有害事象は、8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者の 33.1%（139 例中 46 例）に報告され、そのうち連続投与期間中が 7.7%（130 例中 10 例）、パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与期間中が 41.0%（100 例中 41 例）であった。用量調整（減量）に至った有害事象のうち特に頻度の高い（パロバロテン群の被験者の 5%以上）ものは、SOC の「皮膚および皮下組織障害」［26.6%（37 例）］に属する皮膚粘膜の事象であり、このような有害事象には、皮膚乾燥［7.9%（11 例）］、薬疹［7.2%（10 例）］、及びそう痒症［5.0%（7 例）］があった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.10.1 FOP）。

治験薬の投与中断に至った有害事象は 8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者の 23.7%（33 例）に発現した。この群で投与中断に至った有害事象のうち、特に頻度の高いものは嘔吐［2.9%（4 例）］であった。プラセボ／未投与被験者 20 例中 1 例（5.0%）が筋肉痛により投与を中断した（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.10.2 FOP）。

FOP-FAS の 8/10 歳以上の集団で発現した有害事象のうち、治験薬の永続的な投与中止に至ったものの要約を表 2.7.4-22 に示す。

表 2.7.4-22　治験薬の投与中止に至った有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS）

			PVO Treatment Period				
System Organ Class		**Placebo/ Untreated**	**Chronic 5 mg**	**Flare-up 5/2.5 mg**	**Flare-up 10/5 mg**	**Flare-up 20/10 mg**	**PVO Total**
Preferred Term, n (%)		**(N=20)**	**(N=130)**	**(N=7)**	**(N=25)**	**(N=100)**	**(N=139)**
Any TEAE		0	5 (3.8)	0	0	5 (5.0)	10 (7.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (0.8)	0	0	3 (3.0)	4 (2.9)
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Furuncle[a]	せつ[a]	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Localised infection	限局性感染	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Parainfluenzae virus infection[a]	パラインフルエンザウイルス感染[a]	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Epiphyses premature fusion[a]	骨端早期閉鎖[a]	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Mobility decreased[a]	運動性低下[a]	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Erythema	紅斑	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Ingrowing nail[b]	嵌入爪[b]	0	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)

System Organ Class Preferred Term, n (%)		Placebo/ Untreated (N=20)	PVO Treatment Period: Chronic 5 mg (N=130)	Flare-up 5/2.5 mg (N=7)	Flare-up 10/5 mg (N=25)	Flare-up 20/10 mg (N=100)	PVO Total (N=139)
Malnutrition[a]	栄養障害[a]	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Myoclonus	ミオクローヌス	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Intentional self-injury	故意の自傷行為	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.11.1 FOP.
[a] Occurred in the ≥8/10 to <18 years population.
[b] Occurred during the off-treatment period.
The FOP-FAS includes all subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies
The placebo/untreated group includes subjects from Studies PVO-1A-201 and PVO-1A-202/Part A.
The age at first entry of 8/10 years indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
TEAEs have onset dates on or after the first dose date of study drug and on or before the last dose date of study drug + 7 days.
FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; TEAE=treatment-emergent adverse event; PVO=palovarotene.

FOP-FAS の 8/10 歳以上の集団で治験薬の永続的な投与中止に至った有害事象の発現割合は、パロバロテン群では 7.2%（10 例）、プラセボ／未投与群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、皮膚乾燥の 2 例（1.4%）を除き、全て各 1 例（0.7%）に発現した。これらの有害事象はほとんどが皮膚粘膜の事象であり、SOC の「感染症および寄生虫症」［2.9%（4 例）］、「筋骨格系および結合組織障害」並びに「皮膚および皮下組織障害」［各 1.4%（2 例）］に属するものであった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.11.1 FOP）。

なお、パロバロテン群では 4 例（2.4%、8/10 歳以上集団で 1 例、8/10 歳未満集団で 3 例）が PPC により治験薬を永続的に中止した（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.8.11.1 FOP, Table 14.1.8.11.1 FOP 及び Table 14.3.8.11.1 FOP）。しかし、被験者らは安全性追跡調査の評価のために試験を継続した。

FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群で発現した有害事象のうち、永続的な試験中止に至ったものには、蜂巣炎、PPC、故意の自傷行為、及び皮膚乾燥［各 1 例（0.7%）］があった。プラセボ／未投与被験者では有害事象による試験中止は報告されなかった。8/10 歳未満のパロバロテン群では、PPC により 1 例（4.0%）が試験を中止した。試験を中止したプラセボ／未投与被験者はいなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.11.2 FOP 及び Table 14.3.8.11.2 FOP）。

2.2.2　有害事象（MO-FAS）

データカットオフの 2020 年 2 月 28 日の時点での MO-FAS の被験者での有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象の概要を表 2.7.4-23 に示す。

表 2.7.4-23　　有害事象の要約（全被験者、MO-FAS）

Characteristics	Placebo (N = 62)	PVO 2.5 mg (N = 66)	PVO 5.0 mg (N = 65)	PVO Total (N = 131)
Any TEAE	41 (66.1)	56 (84.8)	56 (86.2)	112 (85.5)
Treatment-related TEAE	29 (46.8)	49 (74.2)	54 (83.1)	103 (78.6)
Severity of TEAEs				
Mild	30 (48.4)	41 (62.1)	39 (60.0)	80 (61.1)
Moderate	11 (17.7)	14 (21.2)	14 (21.5)	28 (21.4)
Severe	0	1 (1.5)	3 (4.6)	4 (3.1)
Treatment-emergent SAEs	0	2 (3.0)	3 (4.6)	5 (3.8)
Treatment-related SAEs	0	0	2 (3.1)	2 (1.5)
TEAE leading to death	0	0	0	0
TEAE leading to withdrawal from study	0	0	0	0
TEAE leading to discontinuation of study drug	0	2 (3.0)	0	2 (1.5)
Deaths	0	0	0	0
Any post-treatment AEs	13 (21.0)	7 (10.6)	11 (16.9)	18 (13.7)
Post-treatment SAEs	2 (3.2)	0	2 (3.1)	2 (1.5)

Source:　Module 5.3.5.3, ISS, Table S1.1 MO.
The MO-FAS includes all subjects receiving at least one dose of palovarotene or placebo in Study PVO-2A-201.
AE=adverse event; FAS=Full Analysis Set; MO=multiple osteochondromas; PVO=palovarotene; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event.

MO-FAS の被験者数は、パロバロテン群が 131 例、パロバロテン 2.5 mg 群が 66 例、パロバロテン 5.0 mg 群が 65 例、プラセボ群が 62 例であった。パロバロテン群のほとんどの被験者（85.5%）に 1 件以上の有害事象が認められた。有害事象の発現割合はパロバロテン 2.5 mg 群（84.8%）及び 5.0 mg 群（86.2%）の方がプラセボ群（66.1%）よりも高かった。重篤な有害事象が報告された被験者は、パロバロテン群では被験者の 3.8%であったが、プラセボ群にはいなかった。死亡又は試験中止に至った有害事象が認められた被験者はおらず、治験薬の投与中止に至った有害事象が 2 例に認められた（いずれもパロバロテン 2.5 mg 群）。MO-FAS では、最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象がパロバロテン群が 13.7%、プラセボ群が 21.0%であった。最終投与後 7 日を超えて認められた重篤な有害事象が報告された被験者の割合は、パロバロテン群が 1.5%、プラセボ群が 3.2%であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S1.1 MO）。

MO-FAS で、パロバロテン群で特に頻度の高い有害事象の SOC は、「皮膚および皮下組織障害」が 71.8%（プラセボ群：33.9%）、「胃腸障害」が 34.4%（プラセボ群：19.4%）、並びに「感染症および寄生虫症」が 31.3%（プラセボ群：24.2%）であった。パロバロテン群で特に頻度の高い有害事象は皮膚粘膜の事象であり、このような有害事象には、発疹（32.1%）、皮膚乾燥（26.7%）、並びにそう痒症及び口唇乾燥（各 11.5%）があった。プラセボ群で特に頻度の高い有害事象は、発疹、皮膚乾燥、及び関節痛（各 11.3%）であった。頻度の高い（被験者の 5%超）有害事象の発現割合のほとんどで、パロバロテン群の方がプラセボ群よりも高かった。5 mg 群での発現割合は 2.5 mg 群の 2 倍を超えており、パロバロテンの用量の影響が特に大きかったことが明らかであったのは、発熱（それぞれ 13.8%及び 4.5%）及び嘔吐（それぞれ 10.8%及び 4.5%）であった。発疹及び口唇乾燥の事象については、用量の影響はそれほど大きくなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S2D.1 MO 及び Table S2A.1 MO）。パロバロテン群で特に頻度の高い

最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象は、四肢痛（3.1%）、並びに発熱、悪心、及び嘔吐（各 1.5%）であった。これらの事象は、いずれもプラセボ投与被験者には発現しなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S3D MO）。

MO-FAS で治験薬と関連があると評価された有害事象が 1 件以上認められた被験者は、パロバロテン群では大半（78.6%）であったのに対して、プラセボ群では約半数（46.8%）であった。パロバロテン群で特に頻度の高い関連がある有害事象は、皮膚粘膜の事象の発疹、皮膚乾燥、口唇乾燥、及びそう痒症／全身性そう痒症であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S7.1 MO）。

MO-FAS では、ほとんどの有害事象の重症度が軽度（61.1%）又は中等度（21.4%）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S1.1 MO）。重度の有害事象は、パロバロテン 5 mg 群の 4.6%、パロバロテン 2.5 mg 群の 1.5%に報告された。プラセボ群では重度の有害事象は発現しなかった。パロバロテン群で治験薬と関連があると判断された重度の有害事象には、虫垂炎（1 例）及び全身性そう痒症（2 例）があった（Module 5.3.5.3, ISS, Listing S3 MO, Table S11B.1 MO, Table S11C.1 MO, Table S11D.1 MO）。

MO-FAS で用量調整（減量）に至った有害事象が認められたのは、パロバロテン群の被験者では 6.9%であったが、プラセボ群にはいなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S1.1 MO）。パロバロテン 2.5 mg 群の 2 例（3.0%）及び 5.0 mg 群の 7 例（10.8%）で用量が変更された。用量調整（減量）に至った有害事象のうち、特に頻度の高いものは発疹であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S9A MO）。

投与中断に至った有害事象が発現した被験者は、パロバロテン群では 7.6%、プラセボ群では 4.8%であった。投与中断に至った有害事象が属する SOC はさまざまであり、明らかなパロバロテンの用量の影響は認められなかった。パロバロテン群で複数の被験者が投与中断に至った有害事象は、嘔吐及び発疹（各 2 例）のみであった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S9B MO）。

MO-FAS では、パロバロテン群の 131 例中 2 例（1.5%、いずれも 8/10 歳未満の 2.5 mg 群）に治験薬の永続的な投与中止に至った有害事象が認められ（Module 5.3.5.3, ISS, Table S4A.1 MO, Table S4A.2 MO, Table S4A.3 MO）、このような有害事象には、食欲減退及び節足動物咬傷があった。MO-FAS のプラセボ群には試験中止に至った有害事象が認められた被験者はいなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S4A.1 MO）。

2.2.3　有害事象（HV-FAS）

HV-FAS での有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象の要約を表 2.7.4-24 に示す。

表 2.7.4-24　　有害事象の概要（HV-FAS）

Characteristic, n (%)	Placebo (N=61)	PVO Dose Group 0.02 mg (N=9)	0.1 mg (N=3)	0.2 mg (N=9)	0.4 mg (N=9)	0.5 mg (N=3)	1.0 mg (N=126)	5.0 mg (N=64)	10 mg (N=33)	20 mg (N=125)	25 mg (N=6)	50 mg (N=37)	PVO Total (N=424)
Any TEAE[a]	26 (42.6)	8 (88.9)	1 (33.3)	9 (100)	9 (100)	3 (100)	63 (50.0)	24 (37.5)	16 (48.5)	65 (52.0)	5 (83.3)	19 (51.4)	222 (52.4)
Treatment-related TEAE[b]	16 (26.2)	7 (77.8)	0	6 (66.7)	9 (100)	1 (33.3)	37 (29.4)	15 (23.4)	15 (45.5)	61 (48.8)	5 (83.3)	18 (48.6)	174 (41.0)
Severe TEAEs	2 (3.3)	2 (22.2)	0	0	0	0	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (3.0)	0	0	0	6 (1.4)
TEAEs leading to study drug interruption	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (0.2)
TEAEs leading to study drug discontinuation	0	0	0	0	0	0	2 (1.6)	0	0	1 (0.8)	0	0	3 (0.7)
TEAEs leading to study discontinuation	0	0	0	0	0	0	2 (1.6)	0	0	0	0	0	2 (0.5)
Treatment-emergent SAEs	0	0	0	0	0	0	2 (1.6)	0	0	0	0	0	2 (0.5)
Deaths	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any post-treatment AE[c]	2 (3.3)	0	0	0	0	0	7 (5.6)	3 (4.7)	0	0	1 (16.7)	1 (2.7)	12 (2.8)
Severe post-treatment AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Post-treatment SAEs	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Post-treatment deaths	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.1.3 HV.

[a] TEAEs are AEs with onset dates on or after the first dose date of study drug and on or before the last dose date of study drug + 7 days.

[b] Treatment-related includes possibly, probably, or definitely related to palovarotene based on investigator-reported causality.

[c] Post-treatment AEs have a start date after last dose date + 7 days.

The HV-FAS includes all healthy volunteers treated with at least one dose of palovarotene or placebo in single-dose and multiple-dose clinical pharmacology studies.
Subjects may appear multiple times within and across dose group column(s), as they may have participated in multiple studies/periods.
AE=adverse event; FAS=Full Analysis Set; HV=healthy volunteers; TEAE=treatment-emergent adverse event; PVO=palovarotene; SAE=serious adverse event.

HV-FAS の被験者数は、パロバロテン群が 424 例、プラセボ群が 61 例であった。有害事象の発現割合は、パロバロテン群（52.4%）の方がプラセボ群（42.6%）よりも高かった。しかし、用量に伴う発現割合の明らかな増加は認められなかった。治験責任医師により治験薬と関連があると評価された有害事象が認められた被験者は、パロバロテン群が 41.0%、プラセボ群が 26.2%であった。重篤な有害事象が発現した被験者は、パロバロテン群が 2 例、プラセボ群にはいなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.1.3 HV）。

HV-FAS のパロバロテン群の有害事象のうち、特に頻度の高いものは、SOC の「皮膚および皮下組織障害」並びに「神経系障害」に属するものであり、このような有害事象には、皮膚乾燥（パロバロテン群：23.8%、プラセボ群：13.1%）、そう痒症（パロバロテン群：6.4%、プラセボ群：3.3%）、全身性そう痒症（パロバロテン群：5.4%、プラセボ群：1.6%）、及び頭痛（パロバロテン群：15.8%、プラセボ群：14.8%）があった。パロバロテン群とプラセボ群との差が特に顕著であった SOC は「皮膚および皮下組織障害」（皮膚粘膜の事象を含む）であった。「皮膚および皮下組織障害」の有害事象にも用量の影響が見られ、パロバロテンの 1.0 mg 群から 50 mg 群にかけて発現割合が上昇した（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.5.1 HV）。

全体として、最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.19.2 HV）のうち重症度が軽度又は中等度の有害事象（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.22.2 HV）が認められた被験者の割合は、パロバロテン群が 2.8%、プラセボ群が 3.3%であった。最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象の大半は、「感染症および寄生虫症」並びに「皮膚および皮下組織障害」（各 0.9%）の SOC に属するものであった。

HV-FAS のパロバロテン群での男性の有害事象の発現割合は女性と同程度であった（それぞれ 50.7%及び 56.2%、Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.5.2 HV）。HV-FAS のパロバロテン群での有害事象の発現割合は、白人被験者の方が他の人種よりも高かった（それぞれ 56.9%及び 37.4%）（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.5.3 HV）。

HV-FAS でのほとんどの有害事象の重症度は軽度から中等度であった。重度の有害事象の発現割合は、パロバロテン群が 1.4%であったのに対してプラセボ群が 3.3%であった。パロバロテンの用量と重度の事象の発現割合との関連性は明らかではなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.8.3 HV）。

治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、HV-FAS のパロバロテン群の方がプラセボ群よりも高かった（それぞれ 41.0%及び 26.2%）。治験薬と関連がある有害事象のうち、特に頻度の高いものは、SOC の「皮膚および皮下組織障害」（パロバロテン群：28.8%、プラセボ群：16.4%）に属するものであり、このような有害事象には、皮膚乾燥、そう痒症、及び全身性そう痒症があった。治験薬と関連がある「神経系障害」の有害事象（主に頭痛）も頻度が高かったが、その発現割合はパロバロテン投与被験者とプラセボ投与被験者で同程度であった（パロバロテン群：13.4%、プラセボ群：14.8%）（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.9.3 HV）。治験責任医師により治験薬と関連があると判断された最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象（皮膚乾燥）が認められた被験者は、パロバロテン群の 1 例のみであった。プラセボ群の被験者には、治験薬と関連がある最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象は報告されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.21.2 HV）。

HV-FAS には、用量調整（減量）に至った有害事象が認められた被験者はいなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.15.2 HV）。パロバロテン 5.0 mg 群 64 例中 1 例（1.6%）がリパーゼ増加により投与を中断した（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.16.2 HV）。

HV-FAS のパロバロテン 1.0 mg 群 126 例中 2 例（1.6%）に治験薬の投与及び試験の中止に至った有害事象が認められた（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.18.2 HV）。いずれの事象（膵炎及び統合失調症）も重篤な有害事象であった。HV-FAS の 20 mg 群 125 例中 1 例に治験薬の投与中止に至った有害事象（皮膚灼熱感）が認められた（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.17.2 HV）。プラセボ群には、治験薬の中断、治験薬の投与中止、又は試験中止に至った有害事象が認められた被験者はいなかった。

2.2.4　有害事象（COPD-FAS）

COPD-FAS での有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象の概要を表 2.7.4-25 に示す。

表 2.7.4-25　有害事象の概要（COPD-FAS）

		PVO Dose Group					
Variable, n (%)	**Placebo (N=367)**	**0.2 mg (N=38)**	**0.5 mg (N=10)**	**1.0 mg (N=57)**	**2.5 mg (N=24)**	**5.0 mg (N=482)**	**PVO Total (N=611)**
Any TEAE[a]	297 (80.9)	13 (34.2)	4 (40.0)	34 (59.6)	20 (83.3)	449 (93.2)	520 (85.1)
Treatment-related TEAEs[b]	148 (40.3)	6 (15.8)	0	21 (36.8)	17 (70.8)	347 (72.0)	391 (64.0)
Severe TEAEs	69 (18.8)	0	0	8 (14.0)	3 (12.5)	127 (26.3)	138 (22.6)
TEAEs leading to study drug/study discontinuation	35 (9.5)	0	0	4 (7.0)	2 (8.3)	81 (16.8)	87 (14.2)
Serious TEAEs	54 (14.7)	0	0	3 (5.3)	1 (4.2)	108 (22.4)	112 (18.3)
Deaths	2 (0.5)	0	0	1 (1.8)	0	5 (1.0)	6 (1.0)
Any post-treatment AE[c]	69 (18.8)	5 (13.2)	0	8 (14.0)	6 (25.0)	82 (17.0)	101 (16.5)
Severe post-treatment AEs	12 (3.3)	1 (2.6)	0	0	3 (12.5)	14 (2.9)	18 (2.9)
Post-treatment SAEs	14 (3.8)	1 (2.6)	0	0	2 (8.3)	18 (3.7)	21 (3.4)
Post-treatment deaths	6 (1.6)	0	0	0	0	8 (1.7)	8 (1.3)

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.1.4 COPD.
[a] TEAEs are AEs with onset dates on or after the first dose date of study drug and on or before the last dose date of study drug + 7 days.
[b] Treatment-related includes possibly, probably, or definitely related to palovarotene based on investigator-reported causality.
[c] Post-treatment AEs have a start date after last dose date + 7 days.
The COPD-FAS included all subjects with COPD treated with at least one dose of palovarotene or placebo in the COPD clinical studies.
Subjects may appear multiple times within and across dose group column(s), as they may have participated in multiple studies/periods.
AE=adverse event; COPD=chronic obstructive pulmonary disease; FAS=Full Analysis Set; TEAE=treatment-emergent adverse event; PVO=palovarotene; SAE=serious adverse event.

COPD-FAS の被験者数は、パロバロテン群が 611 例、プラセボ群が 367 例であった。有害事象の発現割合は、パロバロテン群（85.1%）とプラセボ群（80.9%）で同程度であった。有害事象の発現割合がパロバロテンの 0.2 mg 群（被験者数 38 例）では 34.2%、5 mg 群（被験者数 482 例）

では 93.2%と上昇することから示されるように、パロバロテンの用量の明らかな影響が認められた。

COPD-FAS のパロバロテン群で特に頻度の高い有害事象は、COPD が 24.9%（プラセボ群：28.9%）、皮膚乾燥が 19.1%（プラセボ群：13.4%）、口唇炎が 16.9%（プラセボ群：3.5%）、皮膚炎が 15.4%（プラセボ群：9.0%）、そう痒症が 13.9%（プラセボ群：6.3%）、上咽頭炎が 10.1%（プラセボ群：14.7%）、及び上気道感染が 10.1%（プラセボ群：9.8%）であった。パロバロテン群で有害事象の頻度が特に高かったのは 5.0 mg 群であった。パロバロテン群とプラセボ群との差が特に顕著であったのは、「皮膚および皮下組織障害」並びに「胃腸障害」であり、有害事象の発現割合はパロバロテンの 2.5 mg 群（被験者数 24 例）又は 5.0 mg 群で特に高かった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.6.1 COPD）。最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、パロバロテン群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ 16.5%及び 18.8%、3.4%及び 3.8%）。パロバロテン群で特に頻度の高い最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象は、COPD が 2.5%（プラセボ群：1.6%）、並びに下気道感染及び上気道感染が被験者の各 1.0%（プラセボ群：それぞれ 0.8%及び 1.6%）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.19.3 COPD, Table 14.9.20.3 COPD）。

COPD-FAS では、ほとんどの有害事象の重症度が軽度又は中等度であった。重度の有害事象が報告された被験者の割合は、パロバロテン群が 22.6%、プラセボ群が 18.8%であった。重度の有害事象の頻度が特に高かったのはパロバロテン 5.0 mg 群（26.3%）であった。パロバロテン群で特に頻度の高い重度の有害事象は、COPD、皮膚炎及び肺炎であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.8.4 COPD）。

COPD-FAS で治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、パロバロテン群の方がプラセボ群よりも高かった（それぞれ 64.0%及び 40.3%）。特に頻度の高い治験薬と関連がある有害事象の発現割合（「皮膚および皮下組織障害」の皮膚乾燥、皮膚炎、そう痒症、皮膚剥脱、及び発疹、その他の SOC では口唇炎、口唇乾燥、及び結膜炎など）は、パロバロテン群の方がプラセボ群と比較し、一貫して高かった。用量群全体では、治験薬と関連がある有害事象の発現割合が特に高かったのは、パロバロテン 5.0 mg を投与した被験者であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.9.4 COPD）。関連がある最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象が認められた被験者は、パロバロテン群が 0.5%、プラセボ群が 1.4%であった。パロバロテン群でのこのような事象には、脱毛症、そう痒性皮疹、皮膚剥脱、及び結膜炎があった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.21.3 COPD）。

COPD-FAS での有害事象の発現割合は、パロバロテン群（男性：85.2%、女性：84.9%）とプラセボ群（男性：79.6%、女性：84.7%）の男性と女性の被験者で同程度であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.6.2 COPD）。パロバロテン群（白人：85.3%、他の人種：81.0%）とプラセボ群（白人：80.3%、他の人種：100%）の白人被験者と他の人種の被験者で、有害事象の発現割合に顕著な差は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.6.3 COPD）。

COPD-FAS で、有害事象による用量調整（減量）に至った被験者の割合は、パロバロテン群が 27.0%、プラセボ群が 20.4%であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.15.3 COPD）。有害事象による用量調整（減量）の頻度が特に高かったのは、SOC の「皮膚および皮下組織障害」（皮膚炎、そう痒症、脱毛症、皮膚乾燥、そう痒性皮疹、皮膚反応、発疹、及び皮膚剥脱）、「感染症および

寄生虫症」（肺炎、下気道感染、気管支炎、上気道感染、胃腸炎、尿路感染、及び感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（COPD 及び呼吸困難）、並びに「胃腸障害」（下痢）であった。パロバロテン群では、用量調整（減量）に至った事象のほとんどが 5 mg 群で発現した。用量調整（減量）に至った有害事象の発現割合はパロバロテン群の方がプラセボ群よりも一貫して高く、特に高かったのは SOC の「皮膚および皮下組織障害」であった（パロバロテン群：11.8%、プラセボ群：1.6%）。

COPD-FAS で有害事象により試験／治験薬の投与を中止した被験者の割合は、パロバロテン群が 14.2%、プラセボ群が 9.5%であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.18.3 COPD）。中止に至った有害事象のうち、特に頻度の高いものは、皮膚炎、肺腫瘤、前立腺癌、うつ病、及び頭痛であった。これらのうち、プラセボ群で中止に至ったのは肺腫瘤及びうつ病のみであった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.18.3 COPD）。

2.3　死亡

FOP-FAS では、パロバロテン投与期間又は 30 日間の投与後期間中に死亡は報告されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.8.9.2 FOP）。

NHS では、Cumulative Analog Joint Development Scale に基づく疾病負荷が大きい 3[redacted] 歳の被験者 1 例が、心停止により死亡した（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Listing 16.2.20）。この被験者はパロバロテンを投与しなかった。この被験者の症例概要を Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Section 12.2.4 に示した。

PVO-1A-301 試験では、拘束性肺疾患の既往歴がある 1[redacted] 歳の被験者 1 例が、パロバロテンの投与中止から 2.5 ヵ月後に死亡した。剖検により、死因は FOP の合併症による拘束性肺疾患であることが確認された。これは、データカットオフの 2020 年 2 月 28 日より後に発現したため、データロック後に入手した重篤な有害事象（2.4.1.3 項）として収集された。

MO-FAS 及び HV-FAS で死亡は報告されなかった。

COPD-FAS では、ほとんどの死亡が心血管系又は呼吸器系の事象によるものであり、被験者の年齢／原疾患と関連していた。COPD-FAS では、治験責任医師により治験薬と関連があると評価された死亡はなかった。

2.4　その他の重篤な有害事象

2.4.1　　その他の重篤な有害事象（FOP-FAS の 8/10 歳以上）

重篤な有害事象の一覧を Module 5.3.7.3 に示す。

重篤な有害事象の最初のデータカットオフは、本書で報告する他のデータと同じであった（2020 年 2 月 28 日）。FOP-FAS の 8/10 歳以上でのこのような事象の要約を表 2.7.4-26 に示す。本書に示す全ての表（下記の例外を除く）には、2020 年 2 月 28 日までに報告された情報が記載されている。

FOP-FAS での重篤な有害事象の完全な報告を確実にするため、2020 年 7 月 1 日までに発現又は報告された重篤な有害事象を表 2.7.4-29 に示す。

さらに、重篤な有害事象の PPC については、2020 年 2 月 28 日から 2020 年 9 月 30 日までに受領した最新情報を、2.5.1.1.10 項の考察並びに PPC に関する全ての要約及び結論に含める。

表 2.7.4-26　　重篤な有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS）

System Organ Class Preferred Term, n (%)		Placebo/ Untreated (N=20)	Off-Treatment (N=54)	PVO Treatment Period Chronic 5 mg (N=130)	Flare-up 5/2.5 mg (N=7)	Flare-up 10/5 mg (N=25)	Flare-up 20/10 mg (N=100)	PVO Total (N=139)
At least one SAE		5 (25.0)	6 (11.1)	21 (16.2)	0	2 (8.0)	20 (20.0)	37 (26.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	2 (3.7)	8 (6.2)	0	0	9 (9.0)	16 (11.5)
Epiphyses premature fusion	骨端早期閉鎖	0	0	5 (3.8)	0	0	2 (2.0)	7 (5.0)
Arthralgia	関節痛	0	2 (3.7)	1 (0.8)	0	0	2 (2.0)	3 (2.2)
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Epiphyseal disorder	骨端障害	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Extraskeletal ossification	骨外性骨化	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Mobility decreased	運動性低下	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Muscle tightness	筋緊張	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (10.0)	1 (1.9)	6 (4.6)	0	0	3 (3.0)	9 (6.5)
Abdominal pain	腹痛	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Tooth impacted	埋伏歯	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Diarrhoea	下痢	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Dysphagia	嚥下障害	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Mallory-Weiss syndrome	マロリー・ワイス症候群	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Oesophageal stenosis	食道狭窄	0	1 (1.9)	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Tooth disorder	歯の障害	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Vomiting	嘔吐	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Gastritis	胃炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (10.0)	0	3 (2.3)	0	0	6 (6.0)	8 (5.8)

System Organ Class Preferred Term, n (%)		Placebo/ Untreated (N=20)	Off-Treatment (N=54)	PVO Treatment Period Chronic 5 mg (N=130)	Flare-up 5/2.5 mg (N=7)	Flare-up 10/5 mg (N=25)	Flare-up 20/10 mg (N=100)	PVO Total (N=139)
Pneumonia	肺炎	1 (5.0)	0	1 (0.8)	0	0	2 (2.0)	3 (2.2)
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
Staphylococcal sepsis	ブドウ球菌性敗血症	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Appendicitis	虫垂炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Bacterial sepsis	細菌性敗血症	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Escherichia sepsis	大腸菌性敗血症	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Influenza	インフルエンザ	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Klebsiella bacteraemia	クレブシエラ性菌血症	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Mycoplasma infection	マイコプラズマ感染	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Parainfluenzae virus infection	パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.9)	2 (1.5)	0	2 (8.0)	7 (7.0)	8 (5.8)
Condition aggravated	状態悪化	0	1 (1.9)	2 (1.5)	0	2 (8.0)	4 (4.0)	5 (3.6)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (5.0)	1 (1.9)	1 (0.8)	0	1 (4.0)	4 (4.0)	5 (3.6)
Syncope	失神	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Epilepsy	てんかん	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Generalised tonic-clonic seizure	全身性強直性間代性発作	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Myoclonus	ミオクローヌス	0	1 (1.9)	0	0	1 (4.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
Seizure	痙攣発作	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)

System Organ Class Preferred Term, n (%)		Placebo/ Untreated (N=20)	Off-Treatment (N=54)	PVO Treatment Period Chronic 5 mg (N=130)	Flare-up 5/2.5 mg (N=7)	Flare-up 10/5 mg (N=25)	Flare-up 20/10 mg (N=100)	PVO Total (N=139)
Encephalopathy	脳症	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (10.0)	1 (1.9)	2 (1.5)	0	1 (4.0)	3 (3.0)	4 (2.9)
Ankle fracture	足関節部骨折	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Femur fracture	大腿骨骨折	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Fracture	骨折	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	0	1 (1.9)	0	0	1 (4.0)	0	1 (0.7)
Radius fracture	橈骨骨折	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Skull fracture	頭蓋骨骨折	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Subdural haemorrhage	硬膜下出血	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Fall	転倒	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0
Head injury	頭部損傷	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0
Hip fracture	股関節部骨折	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0
Laceration	裂傷	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.0)	1 (1.9)	3 (2.3)	0	0	1 (1.0)	4 (2.9)
Respiratory distress	呼吸窮迫	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Asthma	喘息	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Asthmatic crisis	喘息クリーゼ	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0
Pneumonitis	肺臓炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term, n (%)		Placebo/ Untreated (N=20)	Off-Treatment (N=54)	PVO Treatment Period Chronic 5 mg (N=130)	Flare-up 5/2.5 mg (N=7)	Flare-up 10/5 mg (N=25)	Flare-up 20/10 mg (N=100)	PVO Total (N=139)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
Haematuria	血尿	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Urinary retention	尿閉	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Malnutrition	栄養障害	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (1.9)	0	0	1 (4.0)	0	1 (0.7)
Drug dependence	薬物依存	0	1 (1.9)	0	0	1 (4.0)	0	1 (0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.8.1.1 FOP
The FOP-FAS includes all subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies.
TEAEs have onset dates on or after the first dose date of study drug and on or before the last dose date of study drug + 7 days. Adverse events in untreated subjects in Study PVO-1A-202/Part A were also classified as treatment-emergent.
Off-treatment period TEAEs occurred outside of the chronic and flare-up treatment periods in Studies PVO-1A-202 and PVO-1A-203.
The age at first entry of 8/10 years indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
The placebo/untreated group includes subjects from Studies PVO-1A-201 and PVO-1A-202/Part A.
FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; SAE=serious adverse event; PVO=palovarotene.

FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群では、被験者の 26.6%（139 例中 37 例）に重篤な有害事象が 1 件以上認められた。プラセボ／未投与被験者の 25.0%（20 例中 5 例）及び非投与期間中の被験者の 11.1%（54 例中 6 例）にも重篤な有害事象が認められた。パロバロテン群では、主に連続投与期間［16.2%（130 例中 21 例）］及びパロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与期間［20.0%（100 例中 20 例）］中に重篤な有害事象が発現し、特に頻度の高い SOC は「筋骨格系および結合組織障害」［11.5%（16 例）］、「胃腸障害」［6.5%（9 例）］、「感染症および寄生虫症」並びに「一般・全身障害および投与部位の状態」［各 5.8%（8 例）］であった。8/10 歳以上のパロバロテン群で特に頻度の高い重篤な有害事象は、PPC［被験者の 5.0%（7 例）］、状態悪化［3.6%（5 例）］、肺炎及び関節痛［各 2.2%（3 例）］、並びに四肢痛、腹痛、埋伏歯、蜂巣炎、末梢腫脹、失神、及び呼吸窮迫［各 1.4%（2 例）］であった。PPC の重篤な有害事象の詳細な考察を 2.5.1.1.10 項に示す。その他の重篤な有害事象は各 1 例（0.7%）に発現し、同一被験者に複数発現したものもあった（Module 5.3.5.3, ISS, Listing 16.9.1.3.1）。各 1 例に複数発現した重篤な有害事象が属する SOC は主に「感染症および寄生虫症」であり、その内訳は、1 例に蜂巣炎及びブドウ球菌性敗血症、1 例に肺炎及び細菌性肺炎、1 例に肺炎及び虫垂炎、並びに 1 例に大腸菌性敗血症、マイコプラズマ感染、細菌性敗血症及びクレブシエラ性菌血症であった。

FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群では、男女間（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.8.1.2 FOP）又は人種間（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.8.1.3 FOP）で重篤な有害事象の発現割合に特記すべき差は認められなかった。

2.4.1.1　その他の年齢群における重篤な有害事象（FOP-FAS）

FOP-FAS の 18 歳以上の集団（成人）では、パロバロテン群の 25.8%（62 例中 16 例）及びプラセボ／未投与群の 30.0%（10 例中 3 例）に重篤な有害事象が認められた。パロバロテン群で重篤な有害事象が特に高い頻度で報告されたのは、連続投与期間中及び 20/10 mg フレアアップ時投与期間中であった。パロバロテン群で特に頻度の高い重篤な有害事象は、状態悪化［4.8%（3 例）］、並びに蜂巣炎、肺炎及び関節痛［各 3.2%（2 例）］であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.5.8.8.1.1 FOP）。

8/10 歳以上 18 歳未満の集団（小児）で重篤な有害事象の要約を表 2.7.4-27 に示す。

表 2.7.4-27　重篤な有害事象の要約（初回登録時の年齢 8/10 歳以上 18 歳未満、FOP-FAS）

System Organ Class Preferred Term, n (%)		Placebo/ Untreated (N=10)	PVO Treatment Period: Chronic 5 mg (N=74)	Flare-up 5/2.5 mg (N=2)	Flare-up 10/5 mg (N=7)	Flare-up 20/10 mg (N=57)	PVO Total (N=77)
At least one SAE		2 (20.0)	12 (16.2)	0	0	10 (17.5)	21 (27.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	6 (8.1)	0	0	6 (10.5)	12 (15.6)

System Organ Class Preferred Term, n (%)		Placebo/ Untreated (N=10)	PVO Treatment Period Chronic 5 mg (N=74)	Flare-up 5/2.5 mg (N=2)	Flare-up 10/5 mg (N=7)	Flare-up 20/10 mg (N=57)	PVO Total (N=77)
Epiphyses premature fusion	骨端早期閉鎖	0	5 (6.8)	0	0	2 (3.5)	7 (9.1)
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)
Back pain	背部痛	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)
Epiphyseal disorder	骨端障害	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)
Mobility decreased	運動性低下	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (20.0)	2 (2.7)	0	0	2 (3.5)	4 (5.2)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.8)	2 (2.6)
Diarrhoea	下痢	1 (10.0)	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)
Mallory-Weiss syndrome	マロリー・ワイス症候群	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)
Tooth impacted	埋伏歯	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)
Vomiting	嘔吐	1 (10.0)	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)
Gastritis	胃炎	1 (10.0)	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.4)	0	0	4 (7.0)	4 (5.2)
Condition aggravated	状態悪化	0	1 (1.4)	0	0	2 (3.5)	2 (2.6)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	0	0	0	2 (3.5)	2 (2.6)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (10.0)	1 (1.4)	0	0	2 (3.5)	3 (3.9)
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (10.0)	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)
Influenza	インフルエンザ	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)
Parainfluenzae virus infection	パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)
Staphylococcal sepsis	ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)
Pneumonia bacterial[a]	細菌性肺炎 [a]	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (1.4)	0	0	2 (3.5)	3 (3.9)
Syncope	失神	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.8)	2 (2.6)
Epilepsy	てんかん	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)
Seizure	痙攣発作	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10.0)	2 (2.7)	0	0	1 (1.8)	3 (3.9)
Respiratory distress	呼吸窮迫	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.8)	2 (2.6)
Asthma	喘息	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)
Asthmatic crisis	喘息クリーゼ	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Pneumonitis	肺臓炎	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Respiratory failure[a]	呼吸不全 [a]	0	0	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)

System Organ Class Preferred Term, n (%)		Placebo/ Untreated (N=10)	PVO Treatment Period Chronic 5 mg (N=74)	Flare-up 5/2.5 mg (N=2)	Flare-up 10/5 mg (N=7)	Flare-up 20/10 mg (N=57)	PVO Total (N=77)
Anaemia	貧血	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)
Radius fracture	橈骨骨折	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)
Malnutrition	栄養障害	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)
Haematuria	血尿	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.4.8.8.1.1 FOP.
[a] One subject had the treatment-related SAE during the off-treatment period.
The FOP-FAS includes all subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies.
The age at first entry of 8/10 years indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
TEAEs have onset dates on or after the first dose date of study drug and on or before the last dose date of study drug + 7 days. Adverse events in untreated subjects in Study PVO-1A-202/Part A were also classified as treatment-emergent.
The placebo/untreated group includes subjects from Studies PVO-1A-201 and PVO-1A-202/Part A.
FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; PVO=palovarotene; TEAE=treatment-emergent adverse event.

FOP-FAS での重篤な有害事象の全体的な発現割合について、8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群［27.3%（77 例中 21 例）］と 18 歳以上のパロバロテン群［25.8%（62 例中 16 例）］との間に顕著な差は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.4.8.8.1.1 FOP 及び Table 14.5.8.8.1.1 FOP）。重篤な有害事象の多くが各 1 例での発現であったため、成人と小児の各年齢群間の差は限定的であった。しかし、成人被験者と小児被験者との間に注目すべき差がいくつか認められた。

成人とは異なり、小児被験者（8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群）での SOC の「筋骨格系および結合組織障害」に属する重篤な有害事象は、主に骨端に関連するもの（骨端早期閉鎖及び骨幹端の摩耗）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.4.8.8.1.1 FOP）。8/10 歳未満のパロバロテン群の重篤な有害事象は PPC のみであり、被験者の 48.0%（25 例中 12 例）に報告された（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.3.8.8.1.1 FOP）。

骨関連の重篤な有害事象に関しては、パロバロテン群の成人被験者で、骨折に関連する「傷害、中毒及び処置合併症」に属する重篤な有害事象（足関節、大腿骨、上腕骨、頭蓋、及び HO 部骨折）5 件が各 1 例に報告された。8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群で重篤な有害事象として橈骨骨折が 1 件（1.3%）報告された。重篤な有害事象として骨折が認められた 8/10 歳未満の被験者はいなかった。ほとんどの骨折は外傷性イベント（転倒、自動車事故など）に関連するものであった。

最後に、8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群の「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の重篤な有害事象には、呼吸窮迫［2 例（2.6%）］、並びに喘息及び低酸素症［各 1 例（1.3%）］があっ

た。18 歳以上のパロバロテン群でこの SOC に属する重篤な有害事象は呼吸困難［1 例（1.6%）］のみであった。

FOP-FAS の 8/10 歳以上の集団で最終投与後 7 日を超えて認められた重篤な有害事象が報告された被験者の割合は、パロバロテン群とプラセボ／未投与群のいずれも 5.0%（それぞれ 139 例中 7 例及び 20 例中 1 例）であった。特に頻度の高い最終投与後 7 日を超えて認められた重篤な有害事象は、2 例（1.4%）に発現した肺炎であった。その他の重篤な有害事象は全て各 1 例（0.7%）に発現した（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.12.2 FOP）。この群の 1 例に、最終投与後 7 日を超えて認められた重篤な有害事象として骨端早期閉鎖（PPC）が見られた。また、8/10 歳未満のパロバロテン群の 1 例にも最終投与後 7 日を超えて認められた重篤な有害事象として PPC が報告された（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.8.12.2 FOP、表 2.7.4-37 も参照）。

2.4.1.2　治験薬と関連がある重篤な有害事象（FOP-FAS）

FOP-FAS の 8/10 歳以上の集団で治験薬と関連がある重篤な有害事象を表 2.7.4-28 に示す。

表 2.7.4-28　治験薬と関連がある重篤な有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS）

			PVO Treatment Period				
System Organ Class		**Placebo/ Untreated**	**Chronic 5 mg**	**Flare-up 5/2.5 mg**	**Flare-up 10/5 mg**	**Flare-up 20/10 mg**	**PVO Total**
Preferred Term, n (%)		**(N=20)**	**(N=130)**	**(N=7)**	**(N=25)**	**(N=100)**	**(N=139)**
At least one related TEAE		0	8 (6.2)	0	1 (4.0)	11 (11.0)	19 (13.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	6 (4.6)	0	0	6 (6.0)	12 (8.6)
Epiphyses premature fusion	骨端早期閉鎖	0	5 (3.8)	0	0	2 (2.0)	7 (5.0)
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Epiphyseal disorder	骨端障害	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Mobility decreased	運動性低下	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.8)	0	1 (4.0)	4 (4.0)	5 (3.6)
Condition aggravated	状態悪化	0	1 (0.8)	0	1 (4.0)	1 (1.0)	2 (1.4)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (0.8)	0	0	3 (3.0)	4 (2.9)
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
Bacterial sepsis	細菌性敗血症	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)

System Organ Class Preferred Term, n (%)		Placebo/ Untreated (N=20)	PVO Treatment Period Chronic 5 mg (N=130)	Flare-up 5/2.5 mg (N=7)	Flare-up 10/5 mg (N=25)	Flare-up 20/10 mg (N=100)	PVO Total (N=139)
Klebsiella bacteraemia	クレブシエラ性菌血症	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Anaemia	貧血	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Ankle fracture	足関節部骨折	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Malnutrition	栄養障害	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Seizure	痙攣発作	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.9.1 FOP.
The FOP-FAS includes all subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies.
The age at first entry of 8/10 years indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
TEAEs have onset dates on or after the first dose date of study drug and on or before the last dose date of study drug + 7 days. Adverse events in untreated subjects in Study PVO-1A-202/Part A were also classified as treatment-emergent.
Treatment-related includes possibly, probably, or definitely related to palovarotene based on investigator-reported causality.
The placebo/untreated group includes subjects from Studies PVO-1A-201 and PVO-1A-202/Part A.
FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; PVO=palovarotene; SAE=serious adverse event.

FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群では、治験責任医師によりパロバロテンと関連があると評価された重篤な有害事象が 13.7%（139 例中 19 例）に認められた。プラセボ／未投与群には、治験薬と関連があると評価された重篤な有害事象はなかった。特に頻度の高いものには、PPC［5.0%（7 例)］、並びに四肢痛、状態悪化、末梢腫脹、及び蜂巣炎［各 1.4%（2 例)］があった。その他の事象は全て各 1 例（0.7%）に認められた。

医学的評価時において、パロバロテンへの曝露と状態悪化の事象との間の潜在的関連性には FOP による交絡が生じると考えられたため、これはパロバロテンの副作用（ADR）として示していない。

18 歳以上のパロバロテン群では、62 例中 7 例（11.3%）に治験薬と関連がある重篤な有害事象が認められた。特に頻度の高いものには、状態悪化及び蜂巣炎［各 2 例（3.2%)］があった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.5.8.9.1 FOP)。

8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群の 9.1%（77 例中 7 例）（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.4.8.9.1 FOP)、8/10 歳未満群の 48.0%（25 例中 12 例）（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.3.8.9.1 FOP）に、治験薬と関連がある有害事象として PPC が報告された。その他、2 例以上（2.6%）に報告された治験薬と関連がある重篤な有害事象は、8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群で報

告された末梢腫脹［2 例（2.6%）］のみであった。その他の治験薬と関連がある重篤な有害事象は全て各 1 例（1.3%）に認められた。

2.4.1.3　　データロック後に入手した重篤な有害事象（FOP-FAS）

FOP-FAS で安全性カットオフの後から 2020 年 7 月 1 日までに報告された、その他の重篤な有害事象を表 2.7.4-29 に示す。

表 2.7.4-29　　データロック後に入手した重篤な有害事象（データカットオフの 2020 年 2 月 28 日より後から 2020 年 7 月 1 日までの報告）

Subject ID	Sex/Age at Onset (y)	Study	Preferred Term	Severity	PVO Action Taken	Relationship to Study Drug
[redacted]	Female/8歳以上*	PVO-1A-202	Respiratory distress	Moderate	None	Not Related
[redacted]	Female/8歳以上*	PVO-1A-202	Nephrolithiasis	Moderate	None	Not Related
[redacted]	Female/8歳以上*	PVO-1A-202	Pneumonia aspiration	Moderate	None	Not Related
[redacted]	Male/10歳以上*	PVO-1A-301	Dehydration	Severe	None	Not Related
[redacted]	Male/10歳以上*	PVO-1A-301	Pneumonia	Severe	None	Not Related
[redacted]	Female/8歳以上*	PVO-1A-301	Death due to restrictive lung disease as a complication of FOP	Severe	Not applicable	Not Related
[redacted]	Female/8歳以上*	PVO-1A-301	Epiphyses premature fusion	Moderate	None	Probable
[redacted]	Male/10歳以上*	PVO-1A-301	Suspected COVID-19	Mild	None	Not Related
[redacted]	Male/10歳以上*	PVO-1A-301	Dehydration	Moderate	None	Not Related

Source: ARIS safety database.
FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; PVO=palovarotene; SAE=serious adverse event.
ARIS=Adverse Reaction Information System.

＊新薬承認情報提供時に置換

2.4.1.4　　拡大アクセス／コンパッショネートユースプログラム期間中の重篤な有害事象

拡大アクセスプログラムに参加した FOP 患者 11 例に重篤な有害事象は報告されなかった。DIPG コンパッショネートユースプログラムでは、2 例に死亡に至った重篤な有害事象として呼吸不全が認められたほか、1 例は[redacted]により中止し、最終的に死亡した。3 件の死亡はいずれも治療担当医師により原疾患に起因するものと判断され、パロバロテンと関連があると評価されたものはなかった。これらのプログラムでは、パロバロテンのベネフィット-リスク評価に影響を及ぼす可能性のある、問題となる安全性所見は認められなかった。

2.4.2　　その他の重篤な有害事象（MO-FAS）

MO-FAS での重篤な有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた重篤な有害事象の全ての一覧を表 2.7.4-30 に示す。

表 2.7.4-30　　重篤な有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた重篤な有害事象（全被験者、MO-FAS）

Subject	Treatment Group	Preferred Term	Period of Onset	Study Day of Onset	Severity Assessment	Causality Assessment	PVO Action Taken
[redacted]	PVO 2.5 mg	Radius fracture	TEAE	213	Moderate	Not related	No change
[redacted]	PVO 2.5 mg	Ulna fracture	TEAE	213	Moderate	Not related	No change
[redacted]	PVO 2.5 mg	Pneumonia	TEAE	320	Severe	Not related	Interruption
[redacted]	PVO 5.0 mg	Blood loss anaemia	TEAE	342	Moderate	Not related	No change
[redacted]	PVO 5.0 mg	Appendicitis	TEAE	35	Severe	Possible	No change
[redacted]	PVO 5.0 mg	Status epilepticus	TEAE	199	Moderate	Possible	No change
[redacted]	Placebo	Seizure	Post-treatment	272	Moderate	Not related	No change
[redacted]	Placebo	Epiphyses premature fusion	Post-treatment	176	Moderate	Possible	No change
[redacted]	PVO 5.0 mg	Henoch-Schoenlein purpura	Post-treatment	331	Severe	Not related	No change
[redacted]	PVO 5.0 mg	Haematoma infection	Post-treatment	341	Severe	Not related	No change

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Listing S4 MO
FAS=Full Analysis Set; MO=multiple osteochondromas; PVO=palovarotene; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event.

MO-FAS では、パロバロテン群（被験者数 131 例）の 5 例（3.8%）に重篤な有害事象が 6 件報告され（Module 5.3.5.3, ISS, Table S3A.1 MO）、その内訳は、2.5 mg（被験者数 66 例）及び 5.0 mg（被験者数 65 例）の両投与群で各 3 件であった。これらの事象のうち 2 件（虫垂炎及びてんかん重積状態）は治験薬と関連があると判断された。てんかん重積状態が認められた被験者には、遷延性熱性発作の既往歴があった。最終投与後 7 日を超えて認められた重篤な有害事象が 4 件報告され、その内訳は、パロバロテン 5 mg 群とプラセボ群（被験者数 62 例）で各 2 件であった。プラセボ群の 1[redacted] 歳男児被験者 1 例に最終投与後 7 日を超えて認められた PPC が見られた。この他に報告された PPC 事象はなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Listing S4 MO）。

2.4.3　その他の重篤な有害事象（HV-FAS）

重篤な有害事象の一覧を Module 5.3.7.3 に示す。HV-FAS のパロバロテン 1.0 mg 群の 2 例（1.6%）に、重篤な有害事象として治験薬と関連があると判断された軽度の膵炎及び治験薬と関連なしと判断された中等度の統合失調症が認められた（Module 5.3.3.4 Report 1010704 Section 3.3.2.3 及び Report NP17041 Section 3.3.2.3）。プラセボ群（被験者数 61 例）で報告されたものはなかった。プラセボ群の 1 例で最終投与後 7 日を超えて認められた重篤な有害事象として甲状腺癌が認められた（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.20.2 HV）。

2.4.4　その他の重篤な有害事象（COPD-FAS）

COPD-FAS の被験者数は、パロバロテン群で 611 例、プラセボ群で 367 例であった。パロバロテン群の 18.3%、プラセボ群の 14.7%に重篤な有害事象が認められ、パロバロテン 5 mg 群（被験者数 482 例）の発現割合が特に高かった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.13.1 COPD）。特に頻度の高い重篤な有害事象は、主に「感染症および寄生虫症」（肺炎、胃腸炎、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪、及び下気道感染）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（COPD、肺腫瘤、及び呼吸不全）、並びに「心臓障害」（急性心筋梗塞及び心房細動）の SOC に属していた。特に頻度の高い重篤な有害事象である肺炎の発現割合は、パロバロテン群（2.8%）とプラセボ群（2.7%）で同程度であった。その他の重篤な有害事象の発現割合は全て 1.0%未満で、さまざまな SOC に及んでおり、このような重篤な有害事象には、大動脈瘤、前立腺癌、失神、及び鼠径ヘルニアがあった。男女間（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.13.2 COPD）及び人種間（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.13.3 COPD）で、重篤な有害事象の発現割合に特記すべき差は認められなかった。

最終投与後 7 日を超えて認められた重篤な有害事象が発現した被験者は、パロバロテン群が 21 例（3.4%）、プラセボ群が 14 例（3.8%）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.20.3 COPD）。パロバロテン群では、最終投与後 7 日を超えて認められた重篤な有害事象のほとんどがパロバロテン 5.0 mg 群（18 例）で発現した。パロバロテン群で各 2 例に報告された、特に頻度の高いものは、呼吸困難、心肺停止、及び肺炎であった。

COPD-FAS での治験薬と関連がある重篤な有害事象の要約を表 2.7.4-31 に示す。

表 2.7.4-31　　治験薬と関連がある重篤な有害事象（全被験者、COPD-FAS）

Preferred Term		PVO Dose Group						
		Placebo (N=367)	0.2 mg (N=38)	0.5 mg (N=10)	1.0 mg (N=57)	2.5 mg (N=24)	5.0 mg (N=482)	PVO Total (N=611)
At least one related SAE[a]		3 (0.8)	0	0	0	0	5 (1.0)	5 (0.8)
Sudden hearing loss	突発性難聴	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Tinnitus	耳鳴	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Small cell carcinoma	小細胞癌	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Aphonia	失声症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Depression	うつ病	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Pneumothorax	気胸	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Pancreatitis	膵炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
NSCLC stage I	非小細胞肺癌第 1 期	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
SCC of lung	肺扁平上皮癌	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.14.3 COPD
[a] Related includes possibly, probably, or definitely related to palovarotene based on investigator-reported causality.
The COPD-FAS included all subjects with COPD treated with at least one dose of palovarotene or placebo in the COPD clinical studies.
COPD=chronic obstructive pulmonary disease; FAS=Full Analysis Set; NSCLC=non-small cell lung cancer; PVO=palovarotene; SCC=squamous cell carcinoma.

パロバロテン群の 5 例（0.8%）、プラセボ群の 3 例（0.8%）に、治験責任医師により治験薬と関連があると評価された重篤な有害事象が認められた。パロバロテン群での治験薬と関連がある重篤な有害事象は、全て 5 mg 群で発現した。

2.4.5　主な所見、有害事象、死亡、その他の重篤な有害事象の要約

FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群で特に頻度の高い有害事象は皮膚粘膜の事象であり、このような有害事象には、皮膚乾燥［78.4%（139 例中 109 例）］、口唇乾燥［56.1%（78 例）］、脱毛症［41.7%（58 例）］、そう痒症［40.3%（56 例）］、紅斑［33.8%（47 例）］、及び発疹［31.7%（44 例）］があった。フレアアップ時投与期間中の方が連続投与期間中よりも顕著に多かった皮膚粘膜の事象には、全身性そう痒症、紅斑、口唇炎、皮膚剥脱、皮膚擦過傷、及びドライアイがあった。全ての皮膚粘膜の事象の発現割合が、パロバロテン投与被験者の方がプラセボ／未投与被験者よりも高かった（なお、パロバロテン投与と比較して、プラセボの投与期間の平均値はかなり短く、プラセボ投与被験者数も少なかった）。8/10 歳以上のパロバロテン群で頻度の高いその他の有害事象は筋骨格系の事象であり、このような有害事象には、関節痛［43.9%（61 例）］及び四肢痛［37.4%（52 例）］があった。しかし、これらの事象の発現割合はプラセボ／未投与被験者と同程度であり、治験薬と関連があると評価されることは少なかった。8/10 歳以上のパロバロテン群で頻度の高い（被験者の 30%以上）有害事象のうち、治験責任医師によりパロバロテンと関連があると評価されたものも主に皮膚粘膜の事象であり、このような有害事象には、皮膚乾燥［78.4%（109 例）］、口唇乾燥［55.4%（77 例）］、脱毛症［41.0%（57 例）］、そう痒

症［40.3%（56 例）］、紅斑［31.7%（44 例）］及び皮膚剥脱［30.9%（43 例）］、及び発疹［30.2%（42 例）］があった。

FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群でのほとんどの有害事象の重症度が軽度から中等度であった。重度の有害事象が被験者の 21.6%（30 例）に報告されたが、重度の事象それぞれの発現割合は低く、特に頻度が高かったものでも被験者の 1%～2%であり、連続投与期間中又は 20/10 mg フレアアップ時投与期間中に発現していた。

FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群で治験薬の中断、用量調整（減量）、治験薬の投与中止及び試験中止に至った有害事象は、主に皮膚粘膜の事象であり、20/10 mg フレアアップ時投与で特に高い頻度で発現した。

8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者の 26.6%（37 例）に重篤な有害事象が発現した。最終投与後 7 日を超えて認められた重篤な有害事象が報告された被験者は 5%（7 例）であった。PPC は特に頻度の高い重篤な有害事象であり、8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者の 5%（7 例）に発現した。

パロバロテン群の小児集団（8/10 歳以上 18 歳未満）の重篤な有害事象のうち、特に頻度の高いものには、PPC［9.1%（77 例中 7 例）］、腹痛、状態悪化、末梢腫脹、失神、及び呼吸窮迫［各 2.6%（2 例）］があった。治験薬と関連がある重篤な有害事象の発現割合は、連続投与期間中と 20/10 mg フレアアップ時投与期間中で同程度であった。

PPC を除き、「皮膚および皮下組織障害」、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」、並びに「筋骨格系および結合組織障害」に属する有害事象の発現割合は、小児年齢群と成人年齢群で同程度であった。その他の有害事象は成人被験者の方が多く認められ、年齢とともに疾病負荷が増加することを反映している可能性がある。例えば、FOP の生命を脅かす合併症には、肋椎関節の強直による呼吸不全、肋間筋及び傍脊柱筋の骨化のほか、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。呼吸不全は肺炎、右心不全などの合併症を来たして心肺不全に至り、生存期間が顕著に短くなることが多い（Kaplan 2010、Kaplan 2005b）。

PPC 事象（24 例）は全て、治験責任医師によりパロバロテンと関連があると評価された。全体的に、計 8 例に重度の PPC が認められ、このうち 5 例は 7 歳以下の低年齢の小児であった。重篤な有害事象のカットオフの 2020 年 7 月 1 日の時点の PPC の全症例の要約を 2.5.1.1.10 項の表 2.7.4-37 に示す。

PPC を除き、FOP-FAS での有害事象の所見は他の解析対象集団全体（MO-FAS、HV-FAS 及び COPD-FAS）と一貫していた。

骨格が未成熟な小児被験者での PPC を除き、解析対象集団全体で認められた有害事象は、レチノイドの確立されたクラスエフェクトと一貫していた。これらのクラスエフェクトは主に皮膚粘膜に関するものであり、しばしば用量調整（減量）に至った。その他の有害事象及び重篤な有害事象は、個々の解析対象集団の原疾患に伴うものであった。特に臨床的に意味のある重篤な有害事象は PPC であった。PPC を含む、骨の安全性に関するより詳細な評価を 2.5.1 項に示す。

2.5　その他の重要な有害事象

2.5.1　　骨の安全性

小児被験者（18 歳未満）を対象とする FOP 及び MO の全試験を通じ、骨の安全性モニタリングプログラムを実施した（1.1.2.2 項）。

FOP の臨床開発プログラムへの小児被験者の登録は段階的に進められた。成人被験者（18 歳以上）及び既に骨格成熟度が 90%以上（女性被験者は骨年齢 12 歳、男性被験者は骨年齢 14 歳と定義）に達している被験者での有効性及び安全性の予備的データを得てから、低年齢の小児にパロバロテンをさまざまな用量で投与した。骨格成熟度の 100%達成判断基準は、評価した全ての骨端線で骨端線閉鎖が認められることとされている。成長評価［身長、膝高、大腿骨長及び脛骨の骨長（WBCT による）など］及び骨端線の評価（X 線画像及び WBCT による）を実施し、小児集団における長管骨の成長に対するパロバロテンの安全性を評価した。

第 2 相試験期間中の手／手関節及び膝関節の X 線画像の検討は当初、治験実施計画書に規定されたとおり、独立読影規程に記載の標準手順を用い、1 名の読影者が実施した。PVO-1A-301 試験（第 3 相試験）の開始時には、被験者の安全、特に小児の安全性の保護を強化するため、より詳細な検討プロセスが策定された。試験の進行に伴い、骨の安全性モニタリング方法を継続的に修正していった。第 2 相試験及び第 3 相試験全体で方法を一貫させるため、第 2 相試験及び NHS で撮影した全ての骨の安全性評価用画像を PVO-1A-301 試験と同じ手順及びシステムを用いて再読影した。NHS 並びに PVO-1A-202 試験パート B 及びパート C で撮影した画像には、以下の第 3 相試験の手順及びシステムを用いた。

- 読影開始前に、筋骨格系放射線科医全員がソフトウェア及び独立読影規程に関して必要な研修を受けた。
- 2 名の独立した放射線科医が各画像モダリティを評価し、必要に応じて過去の画像と比較した。
- 確定した読影結果間に違いがあり、3 人目の独立した放射線科医による判定が必要な場合に関する基準を事前に規定した。判定基準は治験実施計画書に規定された独立読影規程に記載されている。
- 安全性評価用画像の読影（X 線画像及び WBCT の両方）には独立判定を用い、2 名の読影者による個々の読影結果が独立した判定者に提供された。

治験責任医師及び試験のメディカルモニターは、手／手関節及び膝関節の X 線画像の結果並びに WBCT の安全性評価用画像の読影結果をリアルタイムで受領した。WBCT スキャンの安全性評価用画像の読影による股関節の AVN を示す根拠、又は X 線画像による骨端線の閉鎖、石灰沈着症、陥凹、拡大、若しくは骨幹端の摩耗を示す根拠は、骨の安全性に関する警告とみなされた。骨の安全性に関する警告が発生した場合には、治験責任医師が適切な次の手順を検討した。

以下の年齢カテゴリを用いて、FOP-FAS 及び MO-FAS 集団での骨の安全性を評価した。

- 平均的な思春期前の年齢である 8/10 歳未満のカテゴリ（非対象小児集団）。
- 平均的な思春期前及び思春期の早期～中期である 8/10 歳以上 14 歳未満のカテゴリ（対象小児集団の 8/10 歳以上 14 歳未満の被験者）。

- 平均的な思春期後期の年齢である 14 歳以上 18 歳未満のカテゴリ（対象小児集団の 14 歳以上 18 歳未満の被験者）。

2.5.1.1　成長及び PPC

2.5.1.1.1　身長及び成長速度

FOP-FAS での身長の Z スコア及び成長速度、並びに成長速度カテゴリの Month 12 時点の変化量を年齢カテゴリ別に表 2.7.4-32 に示す。

表 2.7.4-32　NHS 及び PVO-1A-301 試験における Month 12 時点の身長の Z スコア及び成長速度の実測値及びベースラインからの変化量（初回登録時の年齢 18 歳未満、FOP-FAS）

		Untreated (NHS) Age at First Entry, y			PVO Total (PVO-1A-301) Age at First Entry, y		
Measure	**Statistic**	**<8/10 (N=23)**	**≥8/10 to <14 (N=21)**	**≥14 to <18 (N=22)**	**<8/10 (N=21)**	**≥8/10 to <14 (N=36)**	**≥14 to <18 (N=23)**
Baseline, z-score	n	23	21	20	21	36	19
	Mean (SD)	0.44 (1.46)	0.09 (1.12)	0.18 (1.24)	0.34 (1.73)	-0.35 (1.60)	-0.50 (1.69)
	Median	0.76	0.12121	0.20	0.56565	-0.93939	-0.03
	Min, Max	-4.0, 2.4	-1.9, 2.1	-2.95, 2.555	-3.53, 3.73	-4.38, 1.88	-4.64, 1.55
CFB at Month 12	n	22	17	18	15	31	13
	Mean (SD)	-0.18 (0.49)	-0.30 (0.34)	-0.55 (1.16)	-0.57 (0.66)	-0.36 (0.43)	-0.02 (1.54)
	Median	-0.05	-0.20	-0.21	-0.52	-0.24	-0.93939
	Min, Max	-1.5, 0.6	-1.2, 0.1	-4.9, 0.5	-2.0, 1.0	-1.2, 0.5	-1.1, 4.9
GV at Month 12, cm/y	n	22	17	18	15	31	13
	Mean (SD)	5.2 (2.6)	4.2 (3.2)	-1.5 (7.8)	3.4 (3.4)	3.0 (3.2)	2.6 (13.1)
	Median	5.8	4.5	0.3	3.3	3.6	0.0
	Min, max	-1.9, 9.5	-4.9, 8.6	-30.0, 4.6	-2.6, 9.9	-4.0, 8.2	-6.2, 45.5
GV at Month 12, n (%)	<4 cm/y	6 (27.3)	7 (41.2)	16 (88.9)	8 (53.3)	19 (61.3)	12 (92.3)
	≥4 to 5 cm/y	1 (4.5)	4 (23.5)	2 (11.1)	1 (6.7)	2 (6.5)	0
	>5 cm/y	15 (68.2)	6 (35.3)	0	6 (40.0)	10 (32.3)	1 (7.7)
	Missing	1	4	4	6	5	10

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.2.16.1.2.1 FOP, Table 14.2.16.1.2.2 FOP, Table 14.2.16.1.2.3 FOP, Table 14.2.16.1.3.1 FOP, Table 14.2.16.1.3.2 FOP, Table 14.2.16.1.3.3 FOP, Table 14.2.16.2.4 FOP.
The FOP-FAS includes all subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies.
The 8/10 years age limit indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
CFB=change from baseline; FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; GV=growth velocity; max=maximum; min=minimum; NHS=natural history study; PVO=palovarotene; y=years.

身長の Z スコアの算出は、年齢と性別をマッチさせた対照と比較し、予測される成長の変化の推移を示すものであることから、成長をモニタリングするには、身長の Z スコアの算出の方が身長の絶対測定よりも適切な方法であると考えられる。

FOP-FAS ではベースライン時に身長の Z スコアのばらつきが大きかった。しかし、8/10 歳以上 14 歳未満及び 14 歳以上 18 歳未満のパロバロテン投与被験者のベースライン時の身長の Z スコアの平均値は−0.50～−0.35 であり、8/10 歳未満の被験者の平均値（0.34）よりも低かった。未投与被験者においても、年齢カテゴリが上がるにつれ、身長の Z スコアの平均値及び中央値が低値である傾向が見られたが、その程度は大きくなかった。

Month 12 時点の Z スコアの減少量の平均値及び中央値は 8/10 歳未満のパロバロテン群が最も大きく（それぞれ−0.57 及び−0.52）、8/10 歳以上 14 歳未満のパロバロテン群と未投与被験者でも同程度の減少であった。14 歳以上 18 歳未満の年齢カテゴリの被験者では平均値と中央値の傾向にばらつきが認められた。

8/10 歳未満及び 8/10 歳以上 14 歳未満の年齢カテゴリ全体で、Month 12 時点の成長速度が 4 cm/年未満であった被験者の割合は、パロバロテン投与被験者［それぞれ 53.3%（15 例中 8 例）及び 61.3%（31 例中 19 例)］の方が未投与被験者［それぞれ 27.3%（22 例中 6 例）及び 41.2%（17 例中 7 例)］よりも高く、14 歳以上 18 歳未満では、投与被験者と未投与被験者での割合が同程度であった［それぞれ 92.3%（13 例中 12 例）及び 88.9%（18 例中 16 例)］。

被験者ごとの線形身長 Z スコアの視覚的比較から、低年齢の被験者では第 2 相試験（Module 5.3.5.3, ISS, Figure 14.6.5.2.1）及び PVO-1A-301 試験（Module 5.3.5.3, ISS, Figure 14.6.5.2.3）の方が NHS（Module 5.3.5.3, ISS, Figure 14.6.5.2.2）よりもばらつきが大きいものの、見かけの身長の減少傾向が見られた。投与被験者及び未投与被験者のいずれにおいても、8/10 歳以上 18 歳未満の身長の Z スコアが減少する顕著な傾向が認められるが、これは正確な測定値を得ることが困難であることによるだけでなく、FOP では思春期に脊柱後弯症や脊柱側弯症が悪化する傾向があることによる可能性が高い。

NHS 並びに第 2 相及び第 3 相の介入試験全体での、年齢カテゴリ別の身長成長速度の要約を表 2.7.4-33 に示す。試験間で成長評価の時期が異なるため、成長速度の最悪値及び最終評価時の値を示す。

表 2.7.4-33　小児被験者の年齢別の最終評価時の身長成長速度（初回登録時の年齢 18 歳未満、FOP-FAS）

	NHS (Untreated) Age at First Entry, y			PVO Total (PVO-1A-301) Age at First Entry, y			PVO Total (Phase 2 Studies) Age at First Entry, y		
	<8/10	≥8/10 to <14	≥14 to <18	<8/10	≥8/10 to <14	≥14 to <18	<8/10	≥8/10 to <14	≥14 to <18
Measure, n (%)	**(N=23)**	**(N=21)**	**(N=22)**	**(N=21)**	**(N=36)**	**(N=23)**	**(N=4)**	**(N=6)**	**(N=12)**
Worst GV[a]									
<4 cm/y	9 (40.9)	11 (64.7)	18 (85.7)	14 (66.7)	30 (85.7)	15 (100)	3 (75.0)	5 (83.3)	10 (100)
≥4 to 5 cm/y	4 (18.2)	4 (23.5)	2 (9.5)	2 (9.5)	2 (5.7)	0	1 (25.0)	0	0
>5 cm/y	9 (40.9)	2 (11.8)	1 (4.8)	5 (23.8)	3 (8.6)	0	0	1 (16.7)	0

	NHS (Untreated) Age at First Entry, y			PVO Total (PVO-1A-301) Age at First Entry, y			PVO Total (Phase 2 Studies) Age at First Entry, y		
Measure, n (%)	<8/10 (N=23)	≥8/10 to <14 (N=21)	≥14 to <18 (N=22)	<8/10 (N=21)	≥8/10 to <14 (N=36)	≥14 to <18 (N=23)	<8/10 (N=4)	≥8/10 to <14 (N=6)	≥14 to <18 (N=12)
GV at last assessment									
<4 cm/y	6 (27.3)	9 (52.9)	18 (85.7)	8 (38.1)	22 (62.9)	14 (93.3)	2 (50.0)	5 (83.3)	10 (100)
≥4 to 5 cm/y	4 (18.2)	2 (11.8)	2 (9.5)	1 (4.8)	4 (11.4)	1 (6.7)	0	0	0
>5 cm/y	12 (54.5)	6 (35.3)	1 (4.8)	12 (57.1)	9 (25.7)	0	2 (50.0)	1 (16.7)	0

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.2.16.2.1 FOP, Table 14.2.16.2.2 FOP, Table 14.2.16.2.3 FOP.
[a] The worst growth velocity was used for analysis if there were multiple records for each subject. Percentages are based on number of subjects who had growth velocity available.
The FOP-FAS includes all subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies.
The 8/10 years age limit indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
CFB=change from baseline; FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; GV=growth velocity; NHS=natural history study, PVO=palovarotene; y=years.

FOP-FAS の各年齢カテゴリ内で、成長速度の最悪値及び最終評価時の値が 4 cm/年未満となった被験者の割合は、未投与（NHS）被験者の方が投与被験者よりも低かった。これは、パロバロテン投与の成長に対する影響を示している可能性がある。しかし、第 2 相試験及び第 3 相試験では、より頻繁に身長を評価したため、測定変動が生じた。算出した成長速度に負の値が多く見られたことは、測定誤差（特にその後の成長速度の測定値が正の値となった被験者）又は見かけの身長の短縮を伴う脊柱変形（脊柱側弯症又は脊柱後弯症などによる）のいずれかを示唆している。

FOP-FAS では、試験全体での通常の成長の生理的パターンで予想されるように、身長成長速度の最悪値（4 cm/年未満）が認められた被験者の割合は年齢カテゴリが上がるにつれて増加し、成長速度が 5 cm/年を超えた被験者の割合は年齢が上がるにつれて減少した。

身長の Z スコアの平均値及び中央値が負の値であったことから示されるように、MO-FAS の被験者はベースライン時に基準集団よりも身長が低い傾向が認められた。身長の Z スコアのベースラインから Month 18 までの変化量の平均値及び中央値は極めて小さく、パロバロテン群とプラセボ群との間に顕著な差は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S24A.1 MO）。全体的に、個々の被験者の身長の Z スコアにも経時的な変化はほとんど認められず、顕著な傾向は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Figure S24D MO）。成長軌跡は概して横ばいであり、経時的な Z スコアの増加又は減少が認められた被験者は少数であった。

0.5 ポイント以上の Z スコア減少は、従来より臨床的に意味があると考えられている。MO-FAS の 193 例中 4 例に臨床的に意味のある変化が認められた（Module 5.3.5.3, ISS, Listing S14 MO）。その内訳は、プラセボ群が 1 例、パロバロテン 2.5 mg 群が 1 例、及びパロバロテン 5.0 mg 群が 2 例であった。

これらの MO の被験者は、いずれも 11 歳以上であったため、成長及び骨端線閉鎖が緩徐であったのは、身体的成熟度が原因であった可能性がある。各用量群の 1 例に、一部の関節の骨端線閉鎖が認められたが、いずれも試験参加中の正常な生理的閉鎖によるものであった。1 例には橋

本病も認められた（Module 5.3.5.3, ISS, Listing S27 MO）。このように、これらの患者で認められた Z スコアの変化に、根底にある医学的状態及び成長段階との一貫していた。

いずれかの来院時に年間成長速度が 3.0 cm/年未満であった MO-FAS の被験者は、パロバロテン 2.5 mg 群が 2 例、パロバロテン 5.0 mg 群が 9 例、プラセボ群が 8 例であった。プラセボ群の 1 例及びパロバロテン 5.0 mg 群の 1 例の身長測定値に誤りがあった可能性が指摘された（Module 5.3.5.3, ISS, Listing S14 MO）。

MO-FAS では、成長速度 3.0 cm/年未満の発現は、パロバロテン群でプラセボ群よりも高い頻度で認められることはなかった。ある時点で成長速度が 3.0 cm/年未満となり、その後、治験薬の投与継続中の来院時に元に戻った（成長速度が 3.0 cm/年を超えた）被験者が複数認められた。このデータは、成長達成の阻害を示すものではない。しかし、ほとんどの被験者で、成長速度の算出が可能であったのは Month 6 時点のみであり、長期的傾向は識別できなかった。MO-FAS では成長停止が認められた被験者はいなかった（Module 5.3.5.4 Report PVO-2A-201 Listing S19 MO）。

2.5.1.1.2　膝高

代表的な成長途上の小児の膝高の正常範囲に関する基準データが少ないため、膝高の Z スコアに関するデータを示すことはできない。Ruiz-Brunner ら（Ruiz-Brunner 2020）は最近、2～18 歳の健康なアルゼンチン人小児 861 例の横断的コホートで得られた最初となる基準範囲を発表した。この集団では、男児では 13 歳前、女児では 11 歳前に膝高が急速に伸長し、プラトーに達するまでの平均速度は約 2.0～2.5 cm/年であった。このデータは特定の民族集団に関するものであり、WHO の基準値に比べて思春期発達が 2 年と比較的早く、成人身長が低いことを考慮すると、これらのデータを用いて比較することは適切ではないと考えられる。それゆえ、FOP を対象としたパロバロテンの試験では膝高の Z スコアを算出しなかった。ただし、膝高の成長速度を求めた。

PVO-1A-301 試験及び NHS での Month 12 時点の年齢カテゴリ別の膝高の変化量（絶対値及び成長速度カテゴリ別）を表 2.7.4-34 に示す。

表 2.7.4-34　NHS 及び PVO-1A-301 試験における Month 12 時点の膝高及び成長速度の実測値及びベースラインからの変化量（初回登録時の年齢 18 歳未満、FOP-FAS）

		NHS (Untreated) Age at First Entry, y			PVO Total (PVO-1A-301) Age at First Entry, y		
		<8/10	≥8/10 to <14	≥14 to <18	<8/10	≥8/10 to <14	≥14 to <18
Measure	**Statistic**	**(N=23)**	**(N=21)**	**(N=22)**	**(N=21)**	**(N=36)**	**(N=23)**
Baseline, cm	n	22	21	21	21	35	22
	Mean (SD)	38.0 (4.7)	47.7 (5.2)	53.0 (4.5)	36.6 (5.2)	45.5 (4.3)	53.3 (3.8)
	Median	38.3	49.0	52.8	36.5	44.7	52.6
	Min, max	29.2, 46.5	39.0, 57.3	44.0, 61.0	28.4, 46.5	35.5, 57.0	47.6, 63.1

		NHS (Untreated) Age at First Entry, y			PVO Total (PVO-1A-301) Age at First Entry, y		
		<8/10	≥8/10 to <14	≥14 to <18	<8/10	≥8/10 to <14	≥14 to <18
Measure	**Statistic**	**(N=23)**	**(N=21)**	**(N=22)**	**(N=21)**	**(N=36)**	**(N=23)**
CFB at Month 12	n	20	17	13	15	31	15
	Mean (SD)	1.3 (2.2)	2.0 (2.2)	0.7 (1.4)	1.7 (1.2)	1.5 (1.4)	0.7 (0.9)
	Median	1.9	1.5	0.8	1.9	1.7	0.6
	Min, max	-7.0, 2.9	-0.1, 9.8	-3.0, 3.1	-0.7, 3.2	-1.6, 4.9	-1.0, 2.4
GV categories at Month 12,	<2 cm/y	13 (65.0)	9 (52.9)	12 (92.3)	8 (53.3)	19 (61.3)	13 (86.7)
n (%)	≥2 cm/y	7 (35.0)	8 (47.1)	1 (7.7)	7 (46.7)	12 (38.7)	2 (13.3)
	Missing	3	4	9	6	5	8

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.2.16.3.2.1 FOP, Table 14.2.16.3.2.2 FOP, Table 14.2.16.3.2.3 FOP, Table 14.2.16.3.3.1 FOP, Table 14.2.16.3.3.2 FOP, Table 14.2.16.3.3.3 FOP, Table 14.2.16.3.4 FOP.
The FOP-FAS includes all subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies.
The 8/10 years age limit indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
CFB=change from baseline; FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; GV=growth velocity; max=maximum; min=minimum; PVO=palovarotene; y=years.

FOP-FAS のベースライン時の膝高の平均値は、パロバロテン群及び未投与群（NHS）のいずれにおいても、8/10 歳未満の年齢カテゴリから 14 歳以上 18 歳未満の年齢カテゴリにかけて次第に増加した。Month 12 時点では、未投与被験者（NHS）及び投与被験者全体で、膝高及び膝成長速度のベースラインからの変化量の平均値について、年齢カテゴリ間に顕著な差は認められなかった。

FOP-FAS で成長速度が 2 cm/年未満の被験者の割合が特に高かったのは、14 歳以上 18 歳未満年齢カテゴリの投与被験者及び未投与（NHS）被験者であった［パロバロテン群：86.7%（15 例中 13 例）、未投与群：92.3%（13 例中 12 例）］。しかし、低年齢の被験者での成長速度の分布には一貫性が見られなかった。8/10 歳以上 14 歳未満の年齢カテゴリで成長速度が 2 cm/年未満であった被験者の割合は、パロバロテン群が 61.3%（31 例中 19 例）、未投与（NHS）被験者が 52.9%（17 例中 9 例）であった。しかし、座位の維持が困難な被験者で膝高の増加量が負の値である場合は、測定誤差を示している可能性が高い。

MO-FAS では、膝高又は長管骨長のベースラインからの変化量の平均値及び中央値について、パロバロテン群とプラセボ群との間に臨床的に意味のある差は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S24B.1 MO 及び Table S26.1 MO）。

2.5.1.1.3　大腿骨長

FOP-FAS の未投与被験者及びパロバロテン投与被験者について、小児集団全体での Month 12 時点に WBCT で測定した大腿骨長及び成長速度のベースラインからの変化量の要約を表 2.7.4-35 に示す。

表 2.7.4-35　NHS、PVO-1A-301 試験、及び第 2 相試験における Month 12 時点の WBCT による大腿骨長のベースラインからの変化量及び成長速度（初回登録時の年齢 18 歳未満、FOP-FAS）

		NHS (Untreated) Age at First Entry, y			PVO Total (PVO-1A-301) Age at First Entry, y			PVO Total (Phase 2 Studies) Age at First Entry[a], y		
Measure, cm[a]	**Statistic**	**<8/10 (N=23)**	**≥8/10 to <14 (N=21)**	**≥14 to <18 (N=22)**	**<8/10 (N=21)**	**≥8/10 to <14 (N=36)**	**≥14 to <18 (N=23)**	**<8/10 (N=4)**	**≥8/10 to <14 (N=5)**	**≥14 to <18 (N=12)**
CFB at	n	18	13	18	13	26	15	4	4	6
Month 12	Mean (SD)	2.2 (0.5)	1.7 (0.8)	0.3 (1.1)	1.8 (0.9)	1.5 (0.8)	0.3 (0.7)	1.2 (2.0)	0.5 (1.5)	0.3 (0.7)
	Median	2.1	1.6	0.3	1.9	1.7	0.3	1.1	0.2	0.3
	Min, max	1.5, 3.6	0.0, 2.9	-2.1, 3.3	0.4, 3.5	-0.22, 2.9	-0.8, 2.4	-0.7, 3.2	-1.1, 2.5	-0.7, 1.1
GV categories,	<2 cm/y	6 (33.3)	9 (69.2)	17 (94.4)	7 (53.8)	18 (69.2)	14 (93.3)	–	–	–
Month 12	≥2 cm/y	12 (66.7)	4 (30.8)	1 (5.6)	6 (46.2)	8 (30.8)	1 (6.7)	–	–	–
	Missing	5	8	4	8	10	8	–	–	–

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.2.15.2.6.1.1 FOP, Table 14.2.15.2.6.1.2 FOP, Table 14.2.15.2.6.1.3 FOP, Table 14.2.15.2.6.4 FOP.

[a] Average of left and right lengths

The FOP-FAS includes all subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies.

The 8/10 years age limit indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.

CFB=change from baseline; FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; GV=growth velocity; max=maximum; min=minimum; NHS=natural history study; WBCT=whole body computed tomography.

FOP-FAS では、平均大腿骨長はパロバロテン投与被験者及び未投与被験者全体並びに小児年齢カテゴリ間で同様に増加した。投与被験者及び未投与被験者（NHS）全体で、大腿骨長のベースラインからの変化量の平均値は年齢が上がるにつれて減少した。ベースラインから Month 12 までの大腿骨長の変化量の平均値は、PVO-1A-301 試験のパロバロテン群の特に若い年齢カテゴリ（8/10 歳未満：1.8 cm、8/10 歳以上 14 歳未満：1.5 cm）の方が未投与（NHS）被験者（それぞれ 2.2 cm 及び 1.7 cm）よりも緩徐に増加する傾向が認められた。8/10 歳未満及び 8/10 歳以上 14 歳未満の被験者の大腿骨長の変化量の平均値は、第 2 相試験の投与被験者の方が小さかった。しかし、被験者数が少なかったため、比較の妥当性には限界があった。また、股関節及び／又は膝関節の強直が認められる被験者では、WBCT スキャンによる長さの測定が困難であるため、大腿骨長の変化量が負の値の場合は測定誤差を示している可能性がある。

FOP-FAS では、成長速度が 2 cm/年未満であった被験者の割合は、8/10 歳未満のパロバロテン群の方が未投与（NHS）被験者よりも高く［それぞれ 53.8%（13 例中 7 例）及び 33.3%（18 例中 6 例)］、この点のみが投与被験者及び未投与被験者全体での年齢カテゴリ間の顕著な差であった。このデータから、低年齢小児では投与開始後 12 ヵ月以内に大腿骨の成長が緩徐化する可能性が示唆された。

男児被験者及び女児被験者の暦年齢別の個々の大腿骨長のスパゲッティ・プロットから、NHS の未投与被験者（Module 5.3.5.3, ISS, Figure 14.6.3.2）と PVO-1A-301 試験の投与被験者（Module 5.3.5.3, ISS, Figure 14.6.3.3）で同様の成長軌跡が示され、経時的な増加がごくわずかであった被験者は少数であった。いずれの試験でも、14 歳以上 18 歳未満の被験者の大腿骨長の増加速度の明らかな緩徐化が認められた。

2.5.1.1.4　　脛骨長

パロバロテン投与被験者及び未投与（NHS）被験者の小児集団全体での、Month 12 時点の WBCT による脛骨長のベースラインからの変化量及び成長速度の要約を表 2.7.4-36 に示す。

表 2.7.4-36　NHS、PVO-1A-301 試験、及び第 2 相試験における Month 12 時点の WBCT による脛骨長のベースラインからの変化量及び成長速度（初回登録時の年齢 18 歲未満、FOP-FAS）

		NHS (Untreated) Age at First Entry, y			PVO Total (PVO-1A-301) Age at First Entry, y			PVO Total (Phase 2 Studies) Age at First Entry, y		
		<8/10	≥8/10 to <14	≥14 to <18	<8/10	≥8/10 to <14	≥14 to <18	<8/10	≥8/10 to <14	≥14 to <18
Measure, cm	**Statistic**	**(N=23)**	**(N=21)**	**(N=22)**	**(N=21)**	**(N=36)**	**(N=23)**	**(N=4)**	**(N=5)**	**(N=12)**
CFB at Month 12	n	18	14	15	13	27	18	4	3	6
	Mean (SD)	1.7 (0.4)	1.7 (0.8)	0.3 (0.9)	1.5 (0.8)	1.4 (0.7)	0.0 (0.5)	1.2 (1.4)	0.7 (0.5)	0.2 (0.2)
	Median	1.7	1.5	0.1	1.5	1.4	0.1	1.3	0.5	0.2
	Min, max	1.1, 2.7	0.1, 3.1	-0.5, 3.1	0.1, 2.5	0.1, 2.8	-1.11, 1.0	-0.3, 2.8	0.4, 1.3	0.1, 0.5
GV at Month 12	<1.5 cm/y	6 (33.3)	7 (50.0)	14 (93.3)	4 (30.8)	17 (63.0)	18 (100)	–	–	–
	≥1.5 cm/y	12 (66.7)	7 (50.0)	1 (6.7)	9 (69.2)	10 (37.0)	0	–	–	–
	Missing	5	7	7	8	9	5	–	–	–

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.2.15.2.7.1.1 FOP, Table 14.2.15.2.7.1.2 FOP, Table 14.2.15.2.7.1.3 FOP, Table 14.2.15.2.7.4 FOP.
The FOP-FAS includes all subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies.
The 8/10 years age limit indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
CFB=change from baseline; FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; GV=growth velocity; max=maximum; min=minimum; NHS=natural history study; PVO=palovarotene; WBCT=whole body computed tomography.

Month 12 時点に FOP-FAS の投与被験者及び未投与（NHS）被験者全体で、脛骨長の平均増加量は、8/10 歳未満及び 8/10 歳以上 14 歳未満の被験者の方が 14 歳以上 18 歳未満の被験者よりも大きく、投与被験者及び未投与（NHS）被験者の年齢カテゴリ間に顕著な差はなかった。股関節及び／又は膝関節の強直が認められる被験者では WBCT での長さの測定が困難であるため、脛骨長の変化量が負の値の場合は測定誤差を示している。

Month 12 時点で、投与被験者及び未投与（NHS）被験者の年齢カテゴリ間に、脛骨の成長速度の顕著な差は認められなかった。しかし、成長速度が 1.5 cm/年未満であった被験者の割合は、投与被験者及び未投与（NHS）被験者のいずれも、14 歳以上 18 歳未満の被験者［パロバロテン群：100%（18 例中 18 例）、未投与群：93.3%（15 例中 14 例）］の方が 8/10 歳未満の被験者［パロバロテン群：30.8%（13 例中 4 例）、未投与群：33.3%（18 例中 6 例）］及び 8/10 歳以上 14 歳未満の被験者［パロバロテン群：63.0%（27 例中 17 例）、未投与群：50.0%（14 例中 7 例）］よりも高く、正常な成長で予想されるとおりであった。

試験全体での個々の被験者の成長軌跡は類似していた（未投与：Module 5.3.5.3, ISS, Figure 14.6.4.2、PVO-1A-301 試験での投与：Module 5.3.5.3, ISS, Figure 14.6.4.3）。脛骨長は、概してパロバロテン投与被験者と未投与被験者で同様に増加し、脛骨長の経時的な変化がごくわずかであったのは少数であった。大腿骨長の場合と同様に、14 歳以上 18 歳未満の被験者の脛骨長の増加速度の明らかな緩徐化が認められた。

MO-FAS では、変形評価のために撮影したベースライン時及び年 1 回の X 線画像を用い、長管骨長（大腿骨長並びに脛骨／腓骨及び橈骨／尺骨の対の骨長）を評価した。骨長の平均値又は中央値に対する投与の影響はなく、PVO-2A-201 試験期間中の身長の増加量に対する投与の影響がなかったことと一貫していた（Module 5.3.5.3, ISS, Table S26.1 MO）。MO-FAS の全被験者の骨長を Module 5.3.5.3, ISS, Listing S16 MO に示す。

2.5.1.1.5　　脚長差

下肢の成長に対するパロバロテン投与の潜在的影響の理解を深めるため、脚長差を検討した。脚長差を定量するためだけの放射線コンピュータ断層撮影（CT）は実施しなかったが、WBCT を用い、大腿骨と脛骨の骨長を併せて脚長を測定し、大腿骨及び脛骨の骨長の左右差から脚長差を算出した。これらの測定値を用いて脚長差を評価し、脚長差に 1.5 cm を超える差がある場合に、意味のある可能性があると定めた。

FOP-FAS の PVO-1A-301 試験でのベースライン時の脚長差の平均値は同程度であった。投与被験者及び未投与（NHS）被験者全体で、ベースラインから Month 12 までの変化量の平均値について、年齢カテゴリ間に著明な差は認められなかった。Month 12 時点で、臨床的に意味のある可能性がある（PCS）脚長差の発現割合は、年齢カテゴリ全体においてパロバロテン群の被験者と未投与（NHS）被験者で同程度であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.2.15.2.8.1 FOP）。

2.5.1.1.6　　骨年齢

パロバロテンの第 3 相試験及び第 2 相試験の被験者を対象に、手／手関節の X 線画像を用いて骨年齢を評価した。NHS では EOS 間際まで X 線画像を撮影しなかったため、未投与被験者で得られたデータはごくわずかである（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.15.1.2）。骨年齢の変化量の推移を正規化するため、暦年齢のベースラインからの変化量に対する骨年齢のベースラインからの変化量の比を算出した。この算出では、比が 1 の場合は経時的進行度が同じであることを示すのに対し、比が 1 を超える場合は暦年齢よりも骨年齢の進行度が速いことを示した。Greulich and Pyle atlas の Brush Foundation Study に基づく骨年齢のばらつきは、暦年齢及び性別によって異なっている（Greulich 1959）。年齢 4～15 歳の小児の骨年齢と暦年齢との差の 2SD は、14～28 ヵ月である。したがって、臨床所見に応じて、比が 4 までであれば通常のばらつきの範囲内と考えられる。

第 3 相試験（PVO-1A-301 試験）での小児被験者のベースライン時の平均骨年齢は 11.5 歳、平均暦年齢は 11.4 歳であった。Month 6 から Month 24 までは、暦年齢が上がるとともに骨年齢のベースラインからの変化量が増加したが、それより後の各時点では被験者数が減少するため、比較の解釈は困難である。Month 6、12、18、及び 24 では、平均比は 1.2～1.4、比の中央値は 1.0 であり、かなり一貫していた（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.15.1.3 FOP）。なお、投与終了時（EOT）の比が 2.1 と比較的高かったのは被験者 7 例のみであったが、それでも通常のばらつきの範囲内である。本試験において骨年齢が全体的に急速に進むパターンは認められなかった。

FOP の第 2 相試験では、被験者数が少なかったことが一因となり、ベースライン後の平均比のばらつきが大きかった。8/10 歳未満の被験者での平均比は 1.6～3.0 であった。8/10 歳以上 18 歳未満の被験者での平均比は主に 1.0 未満であり、最高平均比は時点（TP）2 で 2.1 であった。骨年齢の変化量にはばらつきが認められ、骨年齢が暦年齢よりも大幅に進む被験者もいれば、緩徐に進む被験者もいた（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.2.15.1.1.1 FOP 及び Table 14.2.15.1.1.2 FOP）。第 3 相試験で説明した結果と同様に、第 2 相試験の過程で全体的に骨年齢が急速に進むというパターンは概して認められなかった。

MO-FAS のパロバロテン群とプラセボ群との間に、臨床的に意味のある骨年齢比の明らかな差は認められなかった。Month 6、12、及び 18 時点の暦年齢の変化量に対する骨年齢のベースラインからの変化量の平均値の比は、いずれも 1.0 未満であり、最も高かったのは Month 6 時点の 2.6 であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S25A.1 MO, Table S25B.1 MO, Table S25C.1MO, Table S25D.1 MO）。これらの結果から、骨年齢の変化が暦年齢の変化に対して早く進むことはなく、正常な成長と一貫することが示された。暦年齢別の骨年齢を男女別及び exostosin 遺伝子変異別に図示した（Module 5.3.5.3, ISS, Figure S25 MO）。骨年齢は概して暦年齢に比例して増加した。性別／遺伝子変異状況のいずれのサブグループでも、プラセボ群とパロバロテン群との間の差の臨床的意味は明らかではなかった。

2.5.1.1.7　　X 線画像による骨端異常の評価

PVO-1A-301 試験のベースライン時に 18 歳未満のパロバロテン群で特に頻度の高い X 線画像による骨端異常は、手関節及び膝関節の高吸収の骨端線［被験者の 50.0%（80 例中 40 例）］であった。Month 12 時点でもやはり、特に頻度の高い所見は手関節及び膝関節における高吸収の骨端線であり、パロバロテン群の小児被験者の 64.3%（56 例中 36 例）で確認された。また、パロバロテン群では、Month 12 時点に隣接する成長骨の硬化症（主に膝関節）、及び骨幹端の摩耗が確認された。骨端線の石灰沈着症、陥凹、不十分な石灰化／骨減少症、又は骨端の拡大は発現しなかった。なお、未投与被験者では、Month 24 時点（NHS では X 線画像検査が遅れて追加されたことにより、評価時点がこの 1 回であった）にも、X 線画像による評価で骨端異常として特に高い頻度で高吸収の骨端線が認められた（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.15.2.1.2 FOP）。

18 歳未満のパロバロテン群では、FOP-FAS の第 2 相試験で撮影した X 線画像で、隣接する成長骨の硬化症（TP3～TP12）及び骨幹端の摩耗（TP5 及び TP6）の発現が各 1 例に認められた（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.15.2.1.1 FOP）。

ベースライン時の MO-FAS での X 線画像上の骨端異常の発現割合は、プラセボ群（被験者数 61 例のうち 16.4%）とパロバロテン群（被験者 131 例のうち 14.5%）で同程度であった。特に頻度の高いベースライン時の異常は膝関節の高吸収の骨端線であり、パロバロテン群の被験者の 11.5%、プラセボ群の被験者の 14.8%に報告された。また、手関節及び手関節と膝関節の高吸収の骨端線、手関節及び膝関節での隣接する成長骨の硬化症、並びにその他の手関節での所見が、ベースライン時にパロバロテン群の各 1 例で報告された（Module 5.3.5.3, ISS, Table S30A MO）。

MO-FAS ではベースライン後に、石灰沈着症、陥凹、骨幹端の摩耗、隣接する成長骨の骨減少症、骨端の拡大又は骨膜剥離は認められなかった。Months 6 及び 12 時点に異常が報告された被験者の割合は、パロバロテン群がそれぞれ 21.7%及び 30.3%、プラセボ群がそれぞれ 8.7%及び 0%であった。明らかなパロバロテンの用量の影響は認められなかった。膝関節の高吸収の骨端線は、これらの時点でも、パロバロテン群（Month 6：17.4%、Month 12：21.2%）の方がプラセボ群（Month 6：6.5%、Month 12：0）よりも特に頻度の高い異常であった。

MO-FAS で Month 6 時点で異常な高吸収の骨端線（手関節又は膝）が認められた被験者のうち、パロバロテン群の 4 例（各用量群 2 例）の所見は新規発現したものであり、プラセボ群で新規発現した所見は 1 件であった。Month 12 時点に、パロバロテン群の 3 例で高吸収の骨端線が新規発現した（Module 5.3.5.3, ISS, Table S30C.1 MO）。

2.5.1.1.8　　WBCT による骨端異常の評価

X 線画像より感度は低いものの、WBCT による骨端線の所見は X 線画像評価と一貫していた。PVO-1A-301 試験の 18 歳未満のパロバロテン群、でベースライン時に手関節又は膝関節の骨端異常が 1 件以上認められた被験者は 46.3%（80 例中 37 例）であった。特に頻度の高い所見として、膝関節の高吸収の骨端線が被験者の 38.8%（31 例）に認められた。未投与（NHS）被験者で特に頻度の高い［39.4%（66 例中 26 例）］異常も、高吸収の骨端線であった。Month 12 時点でも、膝関節の高吸収の骨端線が特に頻度の高い異常であり、18 歳未満のパロバロテン群の被験

者の 41.2%（28 例）及び小児の未投与被験者の 45.0%（27 例）に報告された（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.15.2.4.2 FOP）。

第 2 相試験での WBCT による所見は、PVO-1A-301 試験及び NHS と一貫していた。ベースライン時に 18 歳未満のパロバロテン群で手関節及び／又は膝関節の骨端異常が認められた被験者の割合は 38.1%（21 例中 8 例）であった。Month 36 までに認められた異常は、高吸収の骨端線（主に膝関節）のみであった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.15.2.4.1 FOP）。

2.5.1.1.9　膝関節のアライメント

小児での解剖学的な大腿骨遠位外側角がとり得る生理学的範囲は 78.9°～84.9°である。早期小児期にわたって数値が上昇し、女児では 8 歳まで、男児では 7 歳までに成人に近い値となる（Paley 2000）。X 脚は通常、大腿骨遠位で発現するが、小児における正常な生理的プロセスである。しかし、その他の病態生理学的原因の中でも特に骨端線損傷（PPC の結果として生じる可能性があるものも含む）に続発することがあり、変形の程度に基づいて治療が判断される。

PVO-1A-301 試験のパロバロテン群の小児被験者の FOP-FAS では、X 線画像により測定された大腿骨遠位外側角のベースラインから Month 24 までの変化量の平均値は、Month 24/EOS 来院時が最も小さく–0.3°、早期 EOT 来院時が最も大きく+1.2°であったが、後者の被験者は少数（8 例）であった。いずれの来院でも、全ての変化量の平均値に伴うばらつきが大きかった（SD が変化量の平均値の 2 倍以上）。パロバロテン群でのベースラインからの変化量は、Month 12 時点が最も大きく、−5.5～+9.6°であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.15.2.3.3 FOP）。このようなばらつきは、画像を回転させた場合の測定の難しさに起因する可能性がある。この試験への X 線画像検査が遅れて追加されたことにより、NHS の小児の未投与被験者の結果はほとんど得られなかったため、未投与被験者との比較はできなかった。

FOP-FAS では、大腿骨角度のベースラインからの変化量の平均値について、8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群と小児集団全体との間に顕著な差は認められなかった。X 線画像により測定した大腿骨遠位外側角のベースラインから Month 24 までの変化量の平均値は、Month 6 が最も小さく−0.2°、早期 EOT 来院時が最も大きく+3.0°であったが、後者の被験者は 3 例のみであった。EOT 来院を除き、パロバロテン群における大腿骨角度の変化量の平均値の最大値は Month 18 時点の−0.6°（29 例の測定値）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.15.2.3.3 FOP）。

FOP-FAS の第 2 相試験の小児被験者では、パロバロテン群の TP8 までの大腿骨角度の変化量の平均値は−3.1°～−0.1°であったが、被験者数が少なく、ばらつきが大きかったために交絡が生じた。ベースラインからの個々の変化量は−6.6°～+6.0°で、どちらも TP7 に測定された（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.15.2.3.1 FOP）。

2.5.1.1.10　骨端線早期閉鎖（FOP-FAS）

PPC の最初の報告（初発例）は、PVO-1A-301 試験の 8歳以上*（登録時）の女児被験者で、治験実施計画書に規定された Month 6 の X 線画像で最初に確認された。2019 年 1 月 28 日の特別会議で

＊新薬承認情報提供時に置換

DMC がこの初発例のレビューを行った。DMC は、この被験者の追跡調査の別の画像モダリティ（MRI）を用いた X 線画像検査と、この被験者への治験薬の投与継続を勧告した。この時点で、本事象は治験責任医師により臨床的に意味があるとは判断されず、有害事象又は重篤な有害事象として収集されなかった。

PPC の 2 例目は、PVO-1A-301 試験に登録された8歳未満*女児被験者で、治験実施計画書に規定された実施医療機関による Month 6 及び 12 の X 線画像評価後、2019 年 5 月に確認された。これを受けて、2019 年 6 月に Month 6 及び 12 の X 線画像の中央画像検査機関での読影が再度行われ、実施医療機関による所見が確認された。この PPC の 2 例目は、DMC によるさらなるレビューと協議に至り、その結果、PPC が潜在的リスクから特定されたリスクに変更された。2019 年 7 月には、2 人目の被験者への投与を中止し、PPC のリスク及び不相応な成長の可能性をより詳しく述べるために試験の ICF を改訂するよう、DMC が勧告した。この 2 件目の事象は臨床的に意味のあるものと判断され、重篤な有害事象として規制当局への緊急報告が行われた。初発例も、追加の画像検査に基づいて PPC が悪化していると考えられたため、重篤な有害事象として規制当局に報告された。また、その時点で、成長に対する有害作用のリスクが最も高いと考えられた、登録時に 10 歳以下であった全被験者（PVO-1A-301 試験の 36 例及び PVO-1A-202/204 試験の 7 例）を対象に、成長データ、骨端線の X 線画像、及びパロバロテンの曝露状況の詳細を検討するよう DMC が要請した。

2019 年 9 月、中央 X 線画像検査機関によりさらに 2 例の PPC 症例が確認され、規制当局に緊急安全性報告として提出された。治験責任医師が早期閉鎖と判断した場合は、医学的に重要で重篤性の基準に該当するとして、重篤な有害事象として報告するものとした。

10 歳以下の被験者への対応を協議するため、2019 年 9 月 13 日に DMC との追跡調査会議が開催された。データの慎重なレビューの結果、中央画像検査機関での読影プロセスによってその時点では検出されなかった PPC を示す可能性が高い骨端線閉鎖症例がさらに認められたため、DMC は、骨端線閉鎖が 100%に達しておらず（中央画像検査機関による評価）、フレアアップ時投与をした被験者の骨の安全性評価用の X 線画像のモニタリング（手／手関節及び膝関節）の頻度を 6 ヵ月ごとから 3 ヵ月ごとに増やすよう勧告した。さらに、DMC によるレビュー結果が治験責任医師と共有された。さらなるレビュー及び追跡調査の際に、治験責任医師によりさらに 4 例が PPC と評価され、重篤な有害事象として収集された。過去に緊急報告された 4 例と合わせ、FOP の第 2 相試験及び第 3 相試験全体で計 8 報の PPC が確認された。2019 年 10 月 17 日に、この情報を米国食品医薬品局（FDA）に報告する安全性通知が、DMC から要請された最新情報を記載した ICF とともに FDA に提出された。その後、治験責任医師が被験者の個々の臨床データ及び X 線画像データの検討を継続した際に、さらに 8 報が提出された。

2 例目の X 線画像の解釈について、実施医療機関と中央画像検査機関との間に不一致が認められたことから、放射線科医の再訓練及び骨端線閉鎖を確認するための基準の更新を含む独立品質保証（IQA）計画などの中央画像検査機関の X 線画像読影プロセスを検討した。DMC の放射線専門家は、BSMP に記載されている中央評価プロセスをレビューし、より早い段階で閉鎖を確認するために読影手順の感度をさらに高めるよう勧告した。IQA のレビュー及びこれらの基準に基

＊新薬承認情報提供時に置換

づいて画像を評価するための放射線科医の再訓練後、さらに PPC の 4 報が確認され、重篤な有害事象として報告された。

特定されたリスクである PPC について述べた 2019 年 10 月 17 日に FDA に提出した安全性通知、並びに第 2 相試験及び第 3 相試験の治験実施計画書の改訂を含むその後の安全性最新情報を記載した 2019 年 11 月 19 日付の続報の提出を受け、2019 年 12 月 4 日に、FDA により全ての FOP 及び MO の試験の 14 歳未満の被験者を対象として、部分的クリニカルホールドが発出され、全参加国で投与を中止することとした。成長に関するリスクへの追加検討が行われるまで、14 歳未満の全小児被験者を対象にパロバロテンの投与を遅滞なく確実に中止するよう直ちに措置を講じた。2019 年 12 月 23 日に正式な部分的クリニカルホールド通知（Partial Clinical Hold Letter）を受領し、14 歳未満の全ての被験者はその時点で投与を中止し、試験終了まで投与は中止されたままであった。

なお、その後の PPC 評価では、小児被験者を、被験者の最初の試験登録時の年齢ではなくパロバロテンの初回投与時の年齢に基づいて確認した。第 2 相試験では、PVO-1A-202 試験パート B で骨格成熟度が 90%未満の被験者のみにパロバロテンをフレアアップ時投与しており、これら 2 時点間で被験者の年齢が異なっている可能性がある。PVO-1A-301 試験では、登録直後に被験者への投与を開始したため、これらの時点間に年齢差はなかった。

2020 年 7 月 1 日の時点で、FOP-FAS の$_{8/10歳未満及び以上*}$の 24 例に PPC が報告され、その内訳は、治療下で発現した事象が 22 例、最終投与後 7 日を超えて認められた事象が 2 例であった。

FOP-FAS で重篤な有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた重篤な有害事象として報告された個々の PPC 症例の一覧を表 2.7.4-37 に示す。

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.4-37　　骨端早期閉鎖の重篤な有害事象の要約（初回登録時の年齢昇順、全被験者、FOP-FAS）

Subject ID	Age at First Entry (y)	Sex	Study	Study Day of Finding	Treatment-emergent or Post-treatment	Severity	PVO Action Taken	Relationship to Study Drug
[redacted][a]	8歳未満*	Female	PVO-1A-301	377	Treatment-emergent	Severe	Interrupted	Probable
[redacted]	8歳未満*	Female	PVO-1A-301	348	Treatment-emergent	Moderate	Interrupted	Probable
[redacted]	8歳未満*	Female	PVO-1A-301	334	Treatment-emergent	Mild	Interrupted	Definitely
[redacted]	8歳未満*	Female	PVO-1A-301	340	Treatment-emergent	Severe	Discontinued	Probable
[redacted][a]	8歳未満*	Female	PVO-1A-301	516	Treatment-emergent	Moderate	Interrupted	Probable
[redacted]	8歳未満*	Female	PVO-1A-301	375	Treatment-emergent	Severe	Interrupted	Probable
[redacted]	10歳未満*	Male	PVO-1A-301	567	Treatment-emergent	Severe	Discontinued	Definitely
[redacted]	10歳未満*	Male	PVO-1A-301	390	Post-treatment	Severe	None	Definitely
[redacted]	10歳未満*	Male	PVO-1A-301	356	Treatment-emergent	Moderate	None	Probable
[redacted]	10歳未満*	Male	PVO-1A-301	345	Treatment-emergent	Mild	Discontinued	Possible
[redacted]	8歳未満*	Female	PVO-1A-301	372	Treatment-emergent	Moderate	Interrupted	Probable
[redacted]	10歳未満*	Male	PVO-1A-301	581	Treatment-emergent	Moderate	None	Probable
[redacted]	10歳未満*	Male	PVO-1A-202/Part C	253	Treatment-emergent	Moderate	None	Probable
[redacted]	10歳未満*	Male	PVO-1A-202/Part B	201	Treatment-emergent	Mild	None	Possible
[redacted]	8歳以上*	Female	PVO-1A-301	370	Treatment-emergent	Moderate	Interrupted	Probable
[redacted]	10歳以上*	Male	PVO-1A-301	532	Treatment-emergent	Moderate	None	Possible
[redacted]	10歳以上*	Male	PVO-1A-301	376	Treatment-emergent	Severe	Discontinued	Definitely
[redacted][a]	8歳以上*	Female	PVO-1A-301	366	Treatment-emergent	Moderate	Interrupted	Possible
[redacted][b]	8歳以上*	Female	PVO-1A-301	533	Treatment-emergent	Moderate	None	Probable
[redacted][c]	8歳以上*	Female	PVO-1A-202/Part A	82	Treatment-emergent	Mild	None	Possible
[redacted][a]	10歳以上*	Male	PVO-1A-301	203	Post-treatment	Severe	None	Definitely
[redacted]	10歳以上*	Male	PVO-1A-301	372	Treatment-emergent	Severe	None	Probable
[redacted][a]	8歳以上*	Female	PVO-1A-301	379	Treatment-emergent	Moderate	None	Possible
[redacted]	8歳以上*	Female	PVO-1A-301	175	Treatment-emergent	Moderate	None	Possible

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Listing 16.3.1, Listing 16.8.2.1, Listing 16.9.1.3.2.

[a] Subjects received only chronic treatment (palovarotene 5.0 mg daily).

[b] SAE occurred after the 28 February 2020 data cutoff date and prior to the 01 July 2020 SAE cutoff date.

[c] After database lock it was determined that this treatment-emergent PPC was erroneously entered in the safety database as a pre-treatment PPC (Listing 16.9.1.3.2).

Treatment-emergent SAEs have onset dates on or after the first dose date of study drug and on or before the last dose date of study drug + 7 days.

＊新薬承認情報提供時に置換

PPC=premature physeal closure; PVO=palovarotene; SAE=serious adverse event.

2.5.1.1.10.1　　PPC 発現状況別の人口統計学的特性（FOP-FAS）

データカットオフの 20■ 年 ■ 月 ■ 日の時点で、PPC 発現に至った被験者の平均登録年齢は 8.0 歳であった。PPC が認められなかった 18 歳未満の被験者の平均登録年齢は 12.3 歳であった。PPC が認められた被験者及び PPC が認められなかった被験者の男女の分布は同程度であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.14.1.3 FOP）。

PPC が最初に認められた時点の暦年齢は 5.2～13.7 歳であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.14.2.3 FOP）。ほぼ全ての PPC 症例［95.7%（23 例中 22 例）］が登録から 21 ヵ月以内に発現し、登録から 9～15 ヵ月以内に発現したのは 60.9%（14 例）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.14.2.3 FOP）。重篤な有害事象のカットオフの 20■ 年 ■ 月 ■ 日の時点で、PPC が確認されたのは、18 歳未満の被験者 102 例中 24 例（23.5%）であり、低年齢の被験者［8/10 歳未満：25 例中 14 例（56.0%）］の方が高年齢の被験者［8/10 歳以上 18 歳未満：77 例中 10 例（13.0%）、8/10 歳以上 14 歳未満：42 例中 10 例（23.8%）］よりも頻度が高かった（表 2.7.4-37 及び Module 5.3.5.3, ISS, Table 21.1.7）。

2.5.1.1.10.2　　PPC 発現状況別のパロバロテンの曝露状況（FOP-FAS）

パロバロテン 20 mg/日の高用量フレアアップ時投与、10 mg/日の低用量フレアアップ時投与、及び 5 mg/日の連続投与の、体重で調整した相当用量について曝露状況の解析を PPC 発現状況別に実施した。曝露データは、最初の PPC の所見が認められた時点、PPC が認められなかった被験者ではデータカットオフの 20■ 年 ■ 月 ■ 日の時点で打ち切った。登録時に 18 歳未満の骨格が未成熟な被験者について、累積投与量（mg）及び連続投与のみの総投与期間、フレアアップ時投与のみの総投与期間、及び連続投与＋フレアアップ時投与の総投与期間の要約統計量を算出し、年齢カテゴリ及び PPC 発現状況によって層別化した。

また、パロバロテンの曝露量を、濃度－時間曲線下面積（AUC）に投与日数を乗じた値としても評価し、さらに登録時の年齢カテゴリ及び PPC 発現状況で層別化した。

PPC 発現状況別のパロバロテンの曝露状況の全体の結果の要約を表 2.7.4-38 に示す。

表 2.7.4-38　　パロバロテンの曝露状況（最初の PPC の所見が認められるまで又はデータカットオフまで、第 2 相試験及び PVO-1A-301 相試験の PPC 発現状況別、パロバロテンの初回投与時の年齢 18 歳未満、FOP-FAS）

Parameter	Age at First Dose	Statistic	With PPC (N=23)	Without PPC (N=78)
Cumulative exposure, mg	<8/10 y	N′	14	11
		Mean (SD)	2258.9 (1481.4)	1822.6 (1817.9)
		Median	1877.0	1368.0
		Min, max	848.0, 5736.0	132.5, 6152.5
	≥8/10 to <14 y	N′	9	32
		Mean (SD)	1756.0 (1190.1)	2841.3 (1398.1)
		Median	1562.0	2456.3

Parameter	Age at First Dose	Statistic	With PPC (N=23)	Without PPC (N=78)
		Min, max	224.0, 3637.5	1082.5, 6887.0
	≥14 to <18 y	N′	0	35
		Mean (SD)	–	5133.4 (2189.3)
		Median	–	4750.0
		Min, max	–	165.0, 10870.0
Cumulative total duration of study drug, days	<8/10 y	N′	14	11
		Mean (SD)	383.0 (159.4)	362.7 (290.5)
		Median	363.5	307.0
		Min, max	85.0, 671.0	53.0, 1030.0
	≥8/10 to <14 y	N′	9	32
		Mean (SD)	297.9 (160.6)	528.6 (151.4)
		Median	366.0	546.5
		Min, max	42.0, 532.0	114.0, 934.0
	≥14 to <18 y	N′	0	35
		Mean (SD)	–	714.8 (289.1)
		Median	–	598.0
		Min, max	–	33.0, 1326.0
Total AUC (PVO 20, 10, 5 mg) ng•h/mL × days of dosing[a]	<8/10 y	N′	9	6
		Mean (SD)	168234.2 (134711.9)	204841.7 (157605.2)
		Median	152004.0	162654.5
		Min, max	40223.7, 458108.1	78699.2, 502157.6
	≥8/10 to <14 y	N′	8	27
		Mean (SD)	161348.4 (150447.6)	173726.8 (126055.5)
		Median	145727.2	146604.3
		Min, max	3901.2, 396012.3	3165.4, 585614.4
	≥14 to <18 y	N′	0	29
		Mean (SD)	–	228236.1 (132798.7)
		Median	–	211120.1
		Min, max	–	6508.8, 605198.6

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.14.3.3 FOP.
[a] Not all subjects had pharmacokinetic data available for analysis.
The FOP-FAS includes all subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies.
AUC=area under the curve; FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; PPC=premature physeal closure; PVO=palovarotene.

8/10 歳未満の集団では、PPC が認められた被験者は PPC が認められなかった被験者よりもパロバロテンの曝露量中央値が多く（それぞれ 1,877 mg 及び 1,368 mg）、投与期間の中央値が長かった（それぞれ 363.5 日間及び 307 日間）。高年齢カテゴリの被験者では明らかにこの逆であった。8/10 歳以上 14 歳未満の集団では、PPC が認められた被験者は PPC が認められなかった被験者よりも曝露量中央値が少なく（それぞれ 1,562 mg 及び 2,456 mg）、投与期間の中央値が短かった（それぞれ 366 日間及び 546.5 日間）。これらの差は主に、フレアアップ時投与の年齢カテゴリ間のばらつきを反映したものであった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.14.3.3 FOP）。年齢カテゴリ全体で、パロバロテンの血漿中濃度と投与期間を組み合わせた AUC の平均値及び中央値は、PPC が認められなかった被験者の方が PPC が認められた被験者よりも高かった。しかし、これ

らの差は 8/10 歳以上 14 歳未満の年齢カテゴリで最も明確ではなかった。FOP-FAS の 18 歳未満の集団の小児年齢カテゴリ全体では、PPC が認められた被験者と PPC が認められなかった被験者との間で、フレアアップ時投与の回数の平均値に顕著な差はなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.14.6.3 FOP）。

以上の結果から、PPC を伴うパロバロテンの曝露量の増加による一貫した影響はなく、骨格が未成熟な全てのパロバロテン投与被験者にリスクがあることが示唆された。

2.5.1.1.10.3　　PPC 発現状況別の身長及び成長速度（FOP-FAS）

PVO-1A-301 試験及び NHS における小児年齢カテゴリ全体での Month 12 時点のベースラインからの変化量及び成長速度の PPC 発現状況別に要約を表 2.7.4-39 に示す。

表 2.7.4-39　PVO-1A-301 試験及び未投与被験者における PPC 発現状況別の Month 12 時点の身長のベースラインからの変化量及び成長速度（初回登録時の年齢 18 歳未満、FOP-FAS）

		With PPC			Without PPC			NHS (Untreated)		
		Age at First Entry, y			Age at First Entry, y			Age at First Entry, y		
		<8/10	≥8/10 to <14	≥14 to <18	<8/10	≥8/10 to <14	≥14 to <18	<8/10	≥8/10 to <14	≥14 to <18
Linear Height	**Statistic**	**(N=12)**	**(N=8)**	**(N=0)**	**(N=10)**	**(N=28)**	**(N=23)**	**(N=23)**	**(N=21)**	**(N=22)**
CFB at Month 12, cm	n	11	7	–	4	24	13	22	17	18
	Mean (SD)	3.4 (3.7)	1.2 (2.8)	–	3.6 (2.7)	3.5 (3.2)	2.6 (13.1)	5.2 (2.6)	4.2 (3.2)	-1.5 (7.8)
	Median	3.3	0.5	–	3.4	3.8	0.0	5.8	4.5	0.3
	Min, max	-2.6, 9.9	-1.6, 5.9	–	0.8, 6.7	-4.0, 8.2	-6.2, 45.5	-1.9, 9.5	-4.9, 8.6	-30.0, 4.6
GV at Month 12, n (%)	<4 cm/y	6 (54.5)	6 (85.7)	–	2 (50.0)	13 (54.2)	12 (92.3)	6 (27.3)	7 (41.2)	16 (88.9)
	≥4-5 cm/y	0	0	–	1 (25.0)	2 (8.3)	0	1 (4.5)	4 (23.5)	2 (11.1)
	>5 cm/y	5 (45.5)	1 (14.3)	–	1 (25.0)	9 (37.5)	1 (7.7)	15 (68.2)	6 (35.3)	0
	Missing	1	1	–	5	4	10	1	4	4

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.2.16.2.4 FOP and Table 14.2.16.2.5 FOP.
The FOP-FAS includes all subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies.
The ≥8/10 years age limit indicates ≥8 years of age for female subjects and ≥10 years of age for male subjects.
CFB=change from baseline; FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; max=maximum; min=minimum; NHS=natural history study; PPC=premature physeal closure.

FOP-FAS では Month 12 時点に、8/10 歳以上 14 歳未満の被験者のみ、身長の変化量の平均値に PPC 発現状況による明らかな差が認められた（8/10 歳以上 14 歳未満：PPC 発現あり：1.2 cm、PPC 発現なし：3.5 cm）。成長速度については、以下のとおり、より顕著な差が明らかであった。

- 成長速度が 4 cm/年未満であった被験者の割合が特に高かったのは、PPC が認められなかった 14 歳以上 18 歳未満の被験者［92.3%（13 例中 12 例）］及び PPC が認められた 8/10 歳以上 14 歳未満の被験者［85.7%（7 例中 6 例）］であった。
- 8/10 歳以上 14 歳未満の被験者で成長速度が 4 cm/年未満であった被験者の割合は、PPC が認められた被験者［85.7%（7 例中 6 例）］の方が PPC が認められなかった被験者［54.2%（24 例中 13 例）］及び未投与被験者［41.2%（17 例中 7 例）］よりも高かった。
- 8/10 歳未満の被験者で成長速度が 4 cm/年未満であったのは、PPC が認められなかった被験者では 50.0%（4 例中 2 例）であったのに対して、PPC が認められた被験者では 54.5%（11 例中 6 例）、未投与（NHS）被験者では 27.3%（22 例中 6 例）であった。

そのため、小児年齢カテゴリ全体で、Month 12 時点に成長速度が最低値の 4 cm/年未満であった被験者の割合は、PPC 発現状況を問わず、投与被験者の方が未投与（NHS）被験者よりも高かった。これらのデータから、骨格が未成熟な一部の被験者では、パロバロテン投与がその開始後 12 ヵ月以内に成長速度に負の影響を及ぼす可能性があり、PPC を有する一部の被験者ではさらに大きな影響を及ぼす可能性が示唆された。このことは、PVO-1A-301 試験における評価時の暦年齢別の身長の Z スコアのスパゲッティ・プロットで裏付けられており、また、このプロットで PPC が認められた被験者の一部で身長の Z スコアの減少も認められ、その減少量は PPC が認められなかった被験者よりも大きかった（Module 5.3.5.3, ISS, Figure 14.6.5.2.4）。

2.5.1.1.10.4　　PPC 発現状況別の膝高（FOP-FAS）

FOP-FAS の Month 12 時点では、膝高の増加量が 2 cm/年未満であった被験者の割合は、PPC が認められた 8/10 歳未満の小児［63.6%（11 例中 7 例）］及び 8/10 歳以上 14 歳未満の被験者［85.7%（7 例中 6 例）］の方が PPC が認められなかった被験者［それぞれ 25.0%（4 例中 1 例）及び 54.2%（24 例中 13 例）］よりも高かった。しかし、この割合には被験者数が少なかったことによる交絡が、特に PPC が認められた被験者で生じていた。それにもかかわらず、個々の年齢カテゴリ間の比較では、膝高の増加量が 2 cm/年未満の被験者の割合は、未投与（NHS）被験者と PPC が認められた小児［NHS：8/10 歳未満：65.0%（20 例中 13 例）］と PPC が認められなかった 8/10 歳以上 14 歳未満の被験者［NHS：52.9%（17 例中 9 例）］で同程度であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.2.16.3.4 FOP 及び Table 14.2.16.3.5 FOP）。以上の結果を総合すると、PPC が認められた投与被験者、PPC が認められなかった投与被験者及び未投与（NHS）被験者の年齢カテゴリ間で成長を比較したとき、膝高で測定した下肢の成長に対するパロバロテンの影響は示されなかった。代わりに用いた個々の被験者の暦年齢別の膝高のスパゲッティ・プロットでは、膝高のごくわずかな経時的変化を示した被験者は PPC 発現状況を問わず少数であったことが示された（Module 5.3.5.3, ISS, Figure 14.6.6.3.2）。

2.5.1.1.10.5　　PPC 発現状況別の大腿骨及び脛骨の骨長（FOP-FAS）

PVO-1A-301 試験及び NHS における小児年齢カテゴリ全体での PPC 発現状況別の Month 12 の大腿骨及び脛骨の骨長のベースラインからの変化量及び成長速度の要約を表 2.7.4-40 に示す。

表 2.7.4-40　PVO-1A-301 試験及び未投与被験者における PPC 発現状況別の Month 12 時点の大腿骨及び脛骨の骨長のベースラインからの変化量及び成長速度（初回登録時の年齢 18 歳未満、FOP-FAS）

		With PPC			Without PPC			Untreated (NHS)		
		Age at First Entry, y			Age at First Entry, y			Age at First Entry, y		
		<8/10	≥8/10 to <14	≥14 to <18	<8/10	≥8/10 to <14	≥14 to <18	<8/10	≥8/10 to <14	≥14 to <18
Femur Length	**Statistic**	**(N=12)**	**(N=8)**	**(N=0)**	**(N=9)**	**(N=28)**	**(N=23)**	**(N=23)**	**(N=21)**	**(N=22)**
CFB at Month 12,	n	10	6	–	3	20	15	18	13	18
cm	Mean (SD)	1.77 (1.0)	1.1 (0.9)	–	2.0 (0.6)	1.7 (0.7)	0.3 (0.7)	2.2 (0.5)	1.7 (0.8)	0.3 (1.1)
	Median	1.9	0.9	–	2.2	1.8	0.2	2.1	1.6	0.3
	Min, Max	0.4, 3.5	-0.2, 2.2	–	1.4, 2.5	0.4, 2.9	-0.8, 2.3	1.5, 3.6	0.03, 2.9	-2.1, 3.3
GV at Month 12,	<2 cm/y	6 (60.0)	5 (83.3)	–	1 (33.3)	13 (65.0)	14 (93.3)	6 (33.3)	9 (69.2)	17 (94.4)
n (%)	≥2 cm/y	4 (40.0)	1 (16.7)	–	2 (66.7)	7 (35.0)	1 (6.7)	12 (66.7)	4 (30.8)	1 (5.6)
	Missing	2	2	–	6	8	8	5	8	4
Tibial Length	**Statistic**	**(N=11)**	**(N=8)**	**(N=0)**	**(N=10)**	**(N=28)**	**(N=23)**	**(N=23)**	**(N=21)**	**(N=22)**
CFB at Month 12,	n	10	5	–	3	22	18	18	14	15
cm	Mean (SD)	1.5 (0.9)	1.1. (0.7)	–	1.7 (0.3)	1.4 (0.6)	0.0 (0.5)	1.7 (0.4)	1.7 (0.8)	0.3 (0.9)
	Median	1.6	1.4	–	1.6	1.4	0.1	1.7	1.5	0.1
	Min, Max	0.1, 2.5	0.1, 1.7	–	1.5, 2.0	0.14, 2.8	-1.1, 1.0	1.1, 2.7	0.1, 3.1	-0.5, 3.1
GV at Month 12,	<1.5 cm/y	4 (40.0)	4 (80.0)	–	0	13 (59.1)	18 (100)	6 (33.3)	7 (50.0)	14 (93.3)
n (%)	≥1.5 cm/y	6 (60.0)	1 (20.0)	–	3 (100)	9 (40.9)	0	12 (66.7)	7 (50.0)	1 (6.7)
	Missing	1	3	–	6	6	5	5	7	7

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.2.15.2.6.4 FOP, Table 14.2.15.2.6.5 FOP, Table 14.2.15.2.7.4 FOP, Table 14.2.15.2.7.5 FOP
The FOP-FAS includes all subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies.
The ≥8/10 years age limit indicates ≥8 years of age for female subjects and ≥10 years of age for male subjects.
CFB=change from baseline; FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; NHS=natural history study; max=maximum; min=minimum; PPC=premature physeal closure.

Month 12 時点で大腿骨の成長速度が 2 cm/年未満であった 8/10 歳未満及び 8/10 歳以上 14 歳未満の被験者の割合は、PPC が認められた被験者［8/10 歳未満：60.0%（10 例中 6 例）、8/10 歳以上 14 歳未満：83.3%（6 例中 5 例）の方が PPC が認められなかった被験者［8/10 歳未満：33.3%（3 例中 1 例）、8/10 歳以上 14 歳未満：65.0%（20 例中 13 例）］及び未投与被験者［8/10 歳未満：33.3%（18 例中 6 例）、8/10 歳以上 14 歳未満：69.2%（13 例中 9 例）］よりも高かった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.2.15.2.6.4 FOP, Table 14.2.15.2.6.5 FOP）。このデータから、PPC が認められた投与被験者では投与開始後 12 ヵ月以内に大腿骨の成長が緩徐化する可能性が示唆された。

Month 12 時点の脛骨長のベースラインからの変化量の平均値は、8/10 歳未満及び 8/10 歳以上 14 歳未満の被験者（PPC 発現状況は問わない）と未投与（NHS）被験者で同程度であった。

脛骨長成長速度が 1.5 cm/年未満であった 8/10 歳未満及び 8/10 歳以上 14 歳未満の被験者の割合は、PPC が認められた被験者［8/10 歳未満：40.0%（10 例中 4 例）、8/10 歳以上 14 歳未満：80.0%（5 例中 4 例）］の方が PPC が認められなかった被験者［それぞれ 0%及び 59.1%（22 例中 13 例）］よりも高かった。それにもかかわらず、脛骨長成長速度が 1.5 cm/年未満であった被験者の割合は、未投与の 8/10 歳未満の被験者［33.3%（18 例中 6 例）］及び 8/10 歳以上 14 歳未満の被験者［50.0%（14 例中 7 例）］とそれぞれ PPC が認められた 8/10 歳未満及び PPC が認められなかった 8/10 歳以上 14 歳未満の被験者で同程度であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.2.15.2.7.4 FOP, Table 14.2.15.2.7.5 FOP）。以上の結果から、投与被験者（PPC 発現状況を問わない）と未投与被験者を比較するとき、脛骨長によって測定した下肢の成長に対する明らかな影響はないことが示唆された。しかし、PPC が認められた被験者数が少ないため、この解釈には限界がある。

2.5.1.1.10.6　　PPC 発現状況別の被験者の骨年齢（FOP-FAS）

PVO-1A-301 試験の小児被験者における PPC 発現状況別の骨年齢のスパゲッティ・プロットを Module 5.3.5.3, ISS, Figure 14.6.2.4 に示した。PVO-1A-301 試験期間を通じ、PPC 発現状況を問わず、概して骨年齢の進行度は暦年齢と一貫していたが、骨年齢の進行度が暦年齢よりも速い被験者も、骨年齢の進行度の方が暦年齢よりも遅い被験者も認められた。

2.5.1.1.10.7　　PPC 発現状況別の臨床的に意味のある脚長差（FOP-FAS）

ベースラインから Month 12 までの変化量の平均値は、PPC 発現状況及び投与状況にかかわらず、年齢カテゴリ全体で同じであった。さらに、大腿骨＋脛骨の骨長差の、Month 6 から 24 までの絶対変化量が 1.5 cm を超える PCS 値は、全て PPC が認められなかった被験者で認められた（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.2.15.2.8.1 FOP, Table 14.2.15.2.8.2 FOP）。PPC 発現状況別では、臨床的に意味のある脚長差は認められなかった。

2.5.1.1.10.8　　PPC 発現状況別の被験者の膝関節のアライメント（FOP-FAS）

PVO-1A-301 試験では、18 歳未満のパロバロテン群において大腿骨遠位外側角のベースラインからの変化量の平均値を PPC 発現状況別に評価したとき、顕著な差は認められなかった。Month 24 までの変化量の平均値は、PPC が認められた被験者が−1.1°～−0.9°であった。PPC が認められなかった被験者での平均値は−0.8°～0.0°であった。いずれかの評価時点での角度変化の範囲が最も大きかったのは、パロバロテン群の PPC が認められなかった被験者であり、ベースラインから Month 12 までの差は−5.5°～+9.6°であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.15.2.3.4 FOP）。

第 2 相試験では、小児のパロバロテン投与被験者における PPC 発現状況別の大腿骨遠位外側角のベースラインからの変化量の平均値及び中央値に、PVO-1A-301 試験の被験者との差が認められた。第 2 相試験の PPC が認められた被験者では、ベースラインから最終来院までの変化量の中央値は−4.6°～+0.5°であった。PPC が認められなかった被験者での中央値は、−2.9°～0.0°であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.15.2.3.2 FOP）。このような大腿骨外側角の変化量の中央値は PVO-1A-301 試験よりも広範囲に及んでいたが、第 2 相試験の被験者数が少なかったことから（特に PPC が認められた被験者）、中央値は角度の代表値ではなく、ばらつきを示していた。注目すべきは、大腿骨角度のベースラインからの変化の最大範囲（TP7 で−5.0°～+6.0°）は、PVO-1A-301 試験の被験者における範囲よりも小さいことであった。

2.5.1.1.10.9　　予定される治療対象集団（8/10 歳以上）における PPC リスク評価

申請者は、PPC リスクに関して、パロバロテンの臨床開発プログラム全体を通して発現した PPC の詳細なレビューを実施した。予定される治療対象集団（8/10 歳以上）の 13 例が PPC と診断された（Module 1.13, 20[redacted] 年 [redacted] 月[redacted]相談 別添資料 2、Table 21.1.2）。PPC のリスクの大きさを明らかにするために、PPC と診断された 13 例全例に対し、放射線学的及び臨床的な成長の評価を含め、各被験者の有害事象に関する叙述を詳細に検討した。この評価には、投与中断後 1～3 年の被験者 8 例の中断中のデータが含まれているため、投与中止後の成長及び PPC の長期的な影響の可能性についての強固な評価が示されている（各被験者の叙述は CSR 参照）。

各被験者所見から、パロバロテンの投与開始後も、PPC と診断された後も概して成長が止まらないことが示された。PPC が発現しても正常に成長した被験者と成長障害が認められた被験者との差は、成長障害の既往歴や、FOP 患者でよくみられる中等度／重度の脊柱側弯症及び脊柱後弯症等の多くの因子が関わっている可能性が高い（Kaplan 2024）。さらに、被験者は PPC と診断される前に成長障害の徴候（身長測定又は放射線学的評価のいずれかにより観察される）を示すことが多いことから、モニタリングすることで PPC により起こり得る影響を緩和し、早期にリスク・ベネフィットを評価するのに役立つことを示唆している。

脚長評価及び角状変形に関しては、これらのパラメータを定量化するために専用の放射線撮影及び CT が実施されなかったことから被験者の位置決めが一定ではなく、正確な測定がしばしば困難であった。これは、パロバロテンを投与された被験者だけでなく、NHS の被験者にも当てはまる。予定される治療対象集団において PPC と診断された 13 例は次のとおりであった（Module 1.13, 20[redacted] 年 [redacted] 月[redacted]相談別添資料 5 参照）。

- ベースライン後、最終評価時までに角状変形を示すような大腿骨遠位角を示した被験者はいなかった。
- 脚長差に関連する有害事象の報告はなかった。被験者のうち 1 例で、Month 48 に臨床的に重要と考えられる脚長差（1.6 cm）が認められたが、これは投与終了後 2 年を経過した時点からであり、それ以前の測定時点では脚長差（>1.5 cm）の閾値を満たすものはなかった。

脚長の左右差のベースラインからの変化量（絶対値）の平均値又は中央値のいずれを考慮しても（Month 12 の平均値 0.1 cm 及び中央値 0.3 cm）、PPC を発現した被験者では脚長の非対称性は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.2.15.2.8.2）。介入試験終了時までのデータに基づくと、予定される治療対象集団において PPC を発現した被験者のうち、脚長差（臨床的に問題となる可能性がある）を示したのは 1 例のみであった（脚長の左右差が閾値である 1.5 cm をわずかに上回った）。なお、NHS の未投与群の予定される治療対象集団においても、被験者 4 例で脚長差の閾値 1.5 cm を超えていたことに留意する必要がある（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.2.15.2.8.1）。

したがって、PPC を発現する患者のうち最終身長に悪影響を及ぼすのは一部の患者に限られ、このような患者では PPC 以外の要因を考慮する必要がある。FOP 及び HO 形成の臨床的予後は重度であるため、成長期である全ての患者では、疾患の自然進行による不利益と PPC の潜在的リスクを踏まえた新規 HO 容積の軽減及び可動性を維持するベネフィットとを比較検討する必要がある。

また、PPC と診断され成長に何らかの悪影響が認められた 11 例中 6 例が PPC 診断前及び／又はパロバロテン投与前に成長減速又は骨端線閉鎖のいずれかの徴候を示し、11 例中 2 例は既に最終身長に近い状態であった。つまり、パロバロテンの投与開始前及び投与中定期的に成長パターン及び X 線写真を注意深くモニタリングすることは、臨床医が患者を追跡調査し、必要に応じて介入するために必要な情報を提供することにもなる。

PPC は、骨端線が開いている小児患者において、パロバロテン投与に関連する重要なリスクである。PPC の潜在的な影響は観察されなかったか別の要因によって不明確であったが、FOP 患者における不可逆的な障害の蓄積を抑制する治療法がないことを考慮し、PPC 発現のリスクを慎重に考慮する必要がある。

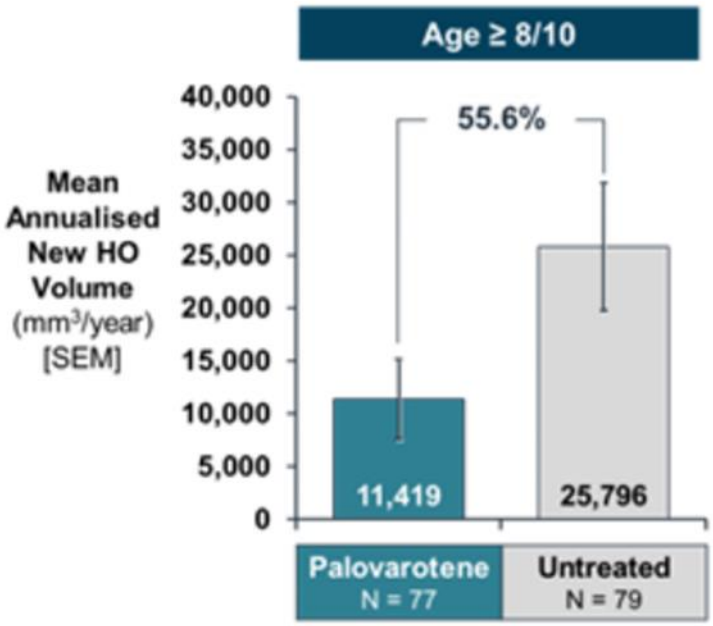
なお、PVO-1A-301 試験の日本人被験者 4 例のうち 1 例（同意取得時 8歳未満*、PPC 発現時約 [redacted].4 歳の女性被験者）において、投与 334 日後に骨端早期閉鎖（医師記載用語：Partial closure of the distal femur）が報告された。治験責任医師は早期閉鎖であると指摘し、当該被験者の試験中止を決定した。EOS 時の評価は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）による行動制限のため実施しなかった［Module 1.13,[redacted]相談（[redacted]）相談資料別添資料 1：[redacted]相談（[redacted]）照会事項への追加回答照会事項 4 の回答参照］。

投与対象年齢の検討

予定される治療対象集団（8/10 歳以上）に対するベネフィットと比較した PPC リスクの評価に関して、パロバロテン投与により、全ての小児の年齢層で年換算新規 HO 容積の減少が認めら

れ、最も若年の層で最大の減少が示された。上述のとおり、予定される治療対象集団において、パロバロテンを投与した 13 例が PPC と診断されたが、身長到達点への影響は限定的又は交絡的であった。この年齢区分で有効性を評価すると、パロバロテン群では、NHS の未投与群と比較して、年換算新規 HO 容積が 56%減少した（図 2.7.4-1）。

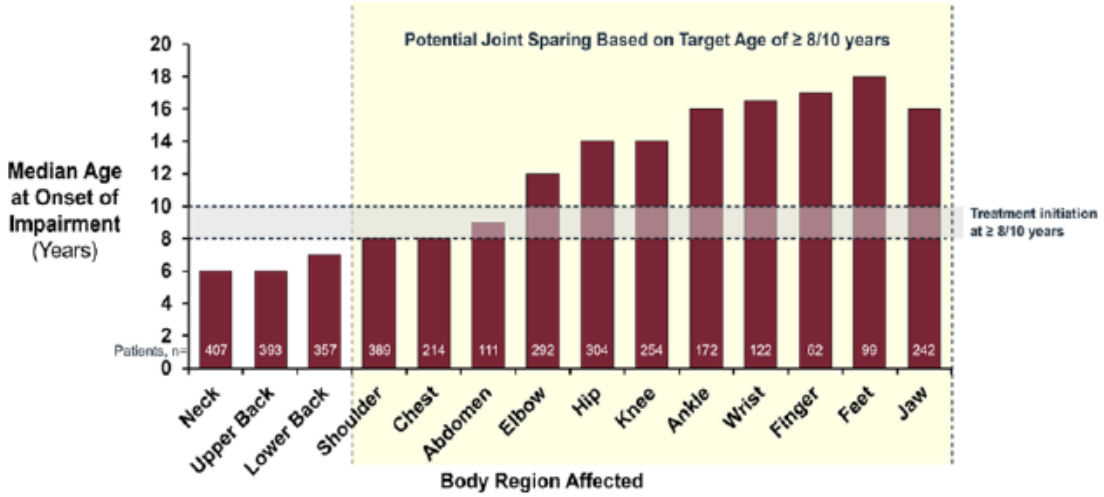
図 2.7.4-1　　予定される治療対象集団（8/10 歳以上）における有効性評価



Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 Interim Table E30.1.10
Note: Post hoc comparison of raw data as collected in Phase 3
HO = heterotopic ossification; SEM = standard error of the mean

結論として、PPC のリスクと、骨格成熟度（小児女性患者及び小児男性患者が成人の身長の約 80%を達成する年齢）、及び 4 歳という若年の FOP 患者でも身体障害が起こりうるという知見（Pignolo 2019）に基づき、パロバロテンの投与対象年齢（8/10 歳以上）を設定した。この対象年齢の設定により、非常に若年の患者における PPC が起こりうるリスクを抑える一方で、疾患進行の重要な時期である肩、股関節、膝関節等の大関節の強直が起こる年齢の中央値から治療を開始することを可能にする（図 2.7.4-2）。

図 2.7.4-2 身体領域別の最初に HO による影響を受ける年齢の中央値



HO=heterotopic ossification.
Note: The n number indicates the number of patients with an affected body region among a survey of 500 patients.
Source: Modified from (Pignolo 2016)
（Module 1.13, [redacted] consultation on [redacted], 20[redacted] BB Section 1.1.1）

2.5.1.1.11 骨端線早期閉鎖（MO-FAS）

MO-FAS では、部分的又は完全な骨端線閉鎖の可能性があるものがパロバロテン 2.5 mg 群の 3 例、パロバロテン 5.0 mg 群の 4 例、プラセボ群の 2 例で確認された。いずれの症例も被験者は 11 歳以上であった（Module 5.3.5.3, ISS, Listing S22 MO）。治験責任医師によりいずれも生理的閉鎖と評価され、早期閉鎖と判断されたものはなかった。

Month 12 時点で自動読影により脛骨及び大腿骨の早期部分閉鎖の可能性があるものが認められた被験者は、パロバロテン 2.5 mg 群の 1 例のみであった。読影結果は「未閉鎖」に更新されたが、データカットオフの時点では最新情報が含まれていなかった。この被験者は、膝関節の別の X 線画像の評価時に、治験責任医師により Month 12 時点で骨端線が開いていると評価されていた。

プラセボ群の 1 例では、Month 12 時点で自動読影により早期閉鎖の可能性があるものが確認された。この被験者は Month 12 時点で初経後の 1[redacted]8 歳であり、治験責任医師の判断によると、尺骨の閉鎖は成熟による生理的閉鎖であった。

2.5.1.2 骨密度

2.5.1.2.1 骨代謝マーカー

COPD の試験の一環として、NA17598 試験及び NB19751 試験で、最長 2 年間のパロバロテン 5.0 mg の 1 日 1 回投与が C-テロペプチド（CTX）に及ぼす影響を評価した。これらのデータから、プラセボ群とパロバロテン群の間に、この骨代謝マーカーの明らかな差がないことが示された（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.16 COPD）。骨代謝に対するパロバロテンの潜在的影響の理解を

深めるため、第 2 相試験に血清 CTX のモニタリングを追加した。PVO-1A-201 試験での骨及び軟骨のバイオマーカーには、オステオカルシン、骨特異的アルカリホスファターゼ（ALP）、1 型プロコラーゲン C-末端プロペプチド（P1CP）、1 型プロコラーゲン N-末端プロペプチド（P1NP）、軟骨由来レチノイン酸感受性タンパク質（CD-RAP）、及び CTX（Day 14、28、42 及び 84）があった。全体的に、ベースライン時及び試験のバイオマーカーの採取日において、投与被験者と未投与被験者の間にバイオマーカーの差は認められなかった。PVO-1A-202 試験では、パート A 及びパート B でバイオマーカーを採取した。骨代謝マーカーの CTX について、パート A とパート B で矛盾する結果が示されたが、ほとんどの値が正常範囲内であった。PVO-1A-202 試験パート C 及び PVO-1A-301 試験では骨バイオマーカーを採取しなかった。FOP 被験者の骨密度を正確に評価することは困難であるため、臨床試験では画像評価を実施しなかった。

2.5.1.2.2　　骨密度及び骨塩量（MO-FAS）

MO の試験のみで二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）により骨密度及び骨塩量を評価した。MO-FAS の小児年齢範囲における骨密度評価では、骨格構造及び画像検査から生じる技術的問題がある。また、成長途上の小児では、股関節及び橈骨は測定部位として推奨されない（ISCD 2013）。そのため、腰椎の骨密度の変化量を用いて治験薬との関連がある可能性のある変化を評価し、同時に大腿骨及び橈骨の骨密度を補足的に測定した。

MO-FAS では、ベースライン時の脊椎の骨密度について、投与群間に顕著な差は認められなかった。被験者は低年齢の小児（年齢中央値：8.0 歳）であったため、骨密度の平均値は、プラセボ群では、ベースラインから Month 18 まで経時的に増加した（Module 5.3.5.3, ISS, Table S27A MO, Figure S27A.1 MO）。しかし、パロバロテン群では試験期間中に骨密度の増加量の用量依存性の減少が認められ、その差は経時的に広がった。大腿骨及び橈骨の骨密度の変化は、腰椎で認められた傾向と概ね一貫していた（Module 5.3.5.3, ISS, Table S27D MO, Table S27G MO）。パロバロテン 5.0 mg 群では股関節の骨密度の平均値が経時的に減少した。

腰椎の骨密度の Z スコア（身長調整後）のベースラインからの変化量の要約を表 2.7.4-41 に示す。図は Module 5.3.5.3, ISS, Figure S27C.1 MO に示した。骨密度の Z スコアは、基準集団よりも身長が低いことを考慮し、身長調整後の値とした。

表 2.7.4-41　　腰椎の骨密度の Z スコア（身長調整後）のベースラインからの変化量（全被験者、MO-FAS）

Statistic	Placebo (N=62)	PVO 2.5 mg (N=66)	PVO 5.0 mg (N=65)	PVO Total (N=131)
Baseline observed				
n	62	65	65	130
Mean (SD)	-0.16161 (0.59595)	-0.62 (1.81818)	-0.50 (1.50505)	-0.56 (1.11)
Median	-0.69	-0.55	-0.42	-0.94949
Min, max	-2.54, 1.96	-3.27, 2.30	-3.60, 1.48	-3.60, 2.30

Statistic	Placebo (N=62)	PVO 2.5 mg (N=66)	PVO 5.0 mg (N=65)	PVO Total (N=131)
CFB Month 6				
n	46	45	47	92
Mean (SD)	0.11 (0.32)	0.09 (0.33333)	-0.06 (0.47)	0.01 (0.41)
Median	0.70707	0.06	0.03	0.03
Min, max	-0.36, 0.83	-0.51, 0.87	-1.74, 0.81	-1.74, 0.87
CFB Month 12				
n	15	16	15	31
Mean (SD)	0.15 (0.14141)	-0.12 (0.53535)	-0.52525 (0.61)	-0.18 (0.94949)
Median	0.07	-0.12121	-0.14	-0.14
Min, max	-0.38, 0.85	-0.56, 0.46	-1.06, 0.78	-1.06, 0.78
CFB Month 18				
n	7	3	7	10
Mean (SD)	0.34343 (0.52525)	0.90909 (1.30)	-0.72727 (0.77)	-0.16 (0.89)
Median	0.51	-0.62	-0.08	-0.35
Min, max	0.03, 0.75	-0.71, 1.59	-1.09, 0.60	-1.09, 1.59

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table S27C.1 MO.
The MO-FAS includes all subjects receiving at least one dose of palovarotene or placebo in Study PVO-2A-201.
CFB=change from baseline; FAS=Full Analysis Set; MO=multiple osteochondromas; PVO=palovarotene.

MO-FAS では、ベースライン時の骨密度の Z スコア（身長調整後）は負の値であり、投与群間で同程度であったことから、被験者の骨密度の平均値は基準集団よりも低いことが示された。プラセボ群及びパロバロテン 2.5 mg 群では、脊椎の骨密度の Z スコア（身長調整後）の平均値が Months 6 から 18 まで維持されるか、わずかに増加したことから、骨量の増加が基準集団に比べて維持されているが示された。しかし、パロバロテン 5.0 mg 群では Z スコアの平均値が減少したことから、この群の脊椎骨量の増加量が骨量の正常な増加量よりも少ないことが示された。各時点全体で、Z スコア（身長調整後）のベースラインからの変化量の平均値は±0.5 以内であったが、ばらつきが大きかった。

MO-FAS では、ベースライン時のパロバロテン群の脊椎の骨塩量の平均値はプラセボ群とほぼ等しかった。骨塩量の平均値はいずれの投与群でも経時的に増加した。Month 12 時点で増加量が最も大きかったのは、プラセボ群（平均値：18.0%、SD：8.0%）、最も小さかったのはパロバロテン 5.0 mg 群（平均値：8.6%、SD：12.9%）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S27B MO, Figure S27B.1 MO）。

MO-FAS での腰椎の骨塩量の Z スコア（身長調整後）のベースラインからの変化量の要約を表 2.7.4-42 に示す。男女別及び exostosin 遺伝子変異別の図は Module 5.3.5.3, ISS, Figure S27B.2 MO に示した。

表 2.7.4-42　腰椎の骨塩量［Z スコア（身長調整後）のベースラインからの変化量、PVO-2A-201 試験、安全性解析対象集団］

Statistic,	Placebo (N = 62)	2.5 mg (N = 66)	5.0 mg (N = 65)	2.5/5.0 mg (N = 131)
Baseline observed				
n	44	45	45	90
Mean (SD)	-0.65 (1.06)	-0.75 (0.85)	-0.60 (1.101)	-0.68 (0.93)
Median	-0.18181	-0.80	-0.61	-0.70
Min, max	-2.31, 2.54	-2.55, 0.86	-3.33, 1.68	-3.33, 1.68
CFB Month 6				
n	31	32	33	65
Mean (SD)	0.10 (0.23)	0.03 (0.30)	-0.11 (0.42)	-0.04 (0.37)
Median	0.09	0.00	-0.07	-0.01
Min, max	-0.27, 0.60	-0.68, 0.81	-1.14, 0.64	-1.14, 0.81
CFB Month 12				
n	10	11	14	25
Mean (SD)	0.18 (0.30)	-0.038 (0.43)	-0.388 (0.68)	-0.23 (0.60)
Median	0.13	-0.040	-0.23	-0.19
Min, max	-0.11, 0.82	-0.62, 0.81	-1.40, 0.83	-1.40, 0.83
CFB Month 18				
n	5	1	7	8
Mean (SD)	0.18 (0.33)	-0.54 (NA)	-0.45 (0.81)	-0.46 (0.75)
Median	0.16	-0.54	-0.65	-0.60
Min, max	-0.17, 0.56	-0.54, -0.54	-1.42, 0.62	-1.42, 0.62

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table S27C.1 MO.
The MO-FAS includes all subjects receiving at least one dose of palovarotene or placebo in Study PVO-2A-201.
CFB=change from baseline; FAS=Full Analysis Set; max=maximum; min=minimum; MO=multiple osteochondromas; PVO=palovarotene.

ベースライン時の骨塩量の Z スコア（身長調整後）は、パロバロテン 5.0 mg 群（中央値：0.61）の方がプラセボ群及びパロバロテン 2.5 mg 群（中央値：それぞれ 0.81 及び 0.78）よりもわずかに小さかった。ベースライン後の Z スコア（身長調整後）の変化量の平均値及び中央値は、プラセボ群では増加したのに対し、パロバロテン 2.5 mg 群ではほとんど変化せず、パロバロテン 5.0 mg 群では減少した。

65 例中 3 例（いずれもパロバロテン 5.0 mg 群）で骨密度がベースラインから 5%以上低下し、骨密度の Z スコア（身長調整後）が 1 以上減少した。このうち 1 例では、有害事象として骨密度減少が記録された。他の 2 例については、骨密度の変化は酌量すべき状況下の外科手術及び／又は急激な成長に起因すると治験責任医師により判断されたため、これらの変化は有害事象として記録されなかった。

2.5.1.3　AVN 及び骨壊死

2.5.1.3.1　AVN（FOP-FAS）

PVO-1A-301 試験のパロバロテン群及び NHS の未投与被験者では、いずれの年齢群でも AVN による大腿骨頭の異常は認められなかった。全体的に、異常の発現割合は、パロバロテン群と未投与被験者で差はなかった。特に頻度の高い異常には、寛骨臼の硬化症及び／又は辺縁骨棘を伴う変形性関節症、関節腔の不整又は狭小化、大腿骨頭の扁平化又は圧潰、並びに「その他」（滑膜骨軟骨腫症など）があった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.15.3.1.2 FOP）。

第 2 相試験のパロバロテン群の全被験者（PVO-1A-202 試験パート B 及びパート C）の WBCT による股関節評価で認められた異常は、中央検査機関の読影によると AVN に起因するものではなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.15.3.1.1 FOP）。

2.5.1.3.2　骨壊死（MO-FAS）

MO-FAS のいずれの被験者においても骨壊死は有害事象又は最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象として報告されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S29A MO, Listing S23 MO）。MRI を実施し、両側の肩関節、股関節、及び膝関節の骨壊死をモニタリングした。特に頻度の高いベースライン時の異常は、T1 シーケンスで検出された低信号領域及び T2/Short Tau Inversion Recovery（STIR）シーケンスで検出された高信号領域であり、これらは浮腫及び早期骨壊死を示している可能性がある。この所見は 7 例の膝関節に認められ、その内訳は、プラセボ群が 1 例、パロバロテン 2.5 mg 群が 1 例、パロバロテン 5.0 mg 群が 5 例であった。膝関節の嚢胞が 1 例に認められた。Month 12 時点では、T1 シーケンスでの低信号領域及び T2/STIR シーケンスでの高信号領域により、骨壊死は認められなかった。また、パロバロテン 5.0 mg 群の 1 例は右膝関節に pT1 シーケンスでの低信号領域及び T2/STIR シーケンスでの高信号領域が認められ、骨壊死ではないと評価された（Module 5.3.5.3, ISS, Table S29A MO）。

2.5.1.4　骨の安全性の総合的なまとめ

小児へのレチノイド全身投与に関連した骨への有害作用（骨端線の早期閉鎖など）は、特にさまざまな皮膚疾患や腫瘍性疾患に対して長期使用した場合について、文献中に記載されている（Mostoufi-Moab 2019、Matsuoka 2019、Torok 1988、Steineck 2016）。FOP 及び MO の患者での骨端線の早期閉鎖はこれまでに報告されていない。パロバロテンの臨床開発プログラム全体で大規模な骨の安全性モニタリングプログラムを実施し、FOP 又は MO の小児被験者（18 歳未満）の骨端線へのパロバロテン投与に関連する潜在的影響を評価した。このモニタリングの結果、PPC は、FOP 被験者へのパロバロテンの投与に伴う重要な特定された不可逆的かつ重篤なリスクであると判断された。

2.5.1.4.1　　PPC 及び成長

重篤な有害事象のカットオフの 2020 年 7 月 1 日の時点で、FOP の第 2 相試験及び第 3 相試験の小児の 24 例で PPC が確認された（表 2.7.4-37 を参照）。このうち 2 例は、最終投与後 7 日を超えて認められた PPC であった。思春期前に生理的な骨端線閉鎖が起きることは予想されないため、PPC が認められた低年齢の被験者の割合が高いことは驚くにはあたらない。そのため、低年齢の被験者で確認された狭小化、部分的閉鎖又は閉鎖は、医師によって早期であると評価される可能性は高まる。しかし、このような被験者が、PPC を発現しやすい素因を有している可能性や、高年齢の小児よりもパロバロテンの影響を受けやすいという可能性は否定できない。

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

PPC は、連続投与期間とフレアアップ時投与期間の両方で発現した。データカットオフの 2020 年 2 月 28 日の時点で、PPC が認められた被験者 5 例が受けていたのは連続投与のみであった。PPC の所見は、治療開始から 6 ヵ月後という早期に認められ、大半（16 例）が 12 ヵ月以降に認められた。連続投与のみを実施した被験者で PPC が認められた場合には、通常 12～18 ヵ月の間に発現していた（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 final）。しかし、PPC が認められた被験者と認められなかった被験者でパロバロテンの曝露量（AUC と投与日数の積）が同程度であったことから、骨格が未成熟な被験者で閉鎖が生じるリスクがなくなるパロバロテンの曝露量の閾値を確認することはできなかった。しかし、PPC が認められた 8/10 歳未満の集団の方が PPC が認められなかった集団よりも、パロバロテンのフレアアップ時投与期間が長く、総曝露量（mg）が増加するという若干の傾向が認められた（それぞれ 363.5 日及び 1,877 mg、307 日及び 1,368 mg）。年齢群全体の AUC の平均値及び中央値は PPC が認められなかった被験者の方が PPC が認められた被験者よりもわずかに高かったが、やはり、被験者全体で認められた個々のばらつきを考慮すると、リスク増大を予測する特定の値は確認できなかった。

PPC はパロバロテン投与に伴う特定された重篤なリスクであるが、成長に対するパロバロテン投与の潜在的影響（X 線画像で骨端線の閉鎖が確認される前に現れる可能性があるもの）及び PPC への潜在的影響を明らかにすることが重要である。可動制限がある場合、X 線画像では骨端線を正確に映し出すことが困難であることから、FOP での PPC を X 線画像で検出することは困難となりうる。さらに、骨端異常が X 線画像で示されるのは通常、臨床症状や徴候（成長の緩徐化などがありうる）の発現よりも後になる。したがって、成長途上の小児に対するパロバロテンの潜在的影響を理解するには、X 線画像に加えて他の測定法を用いた成長評価が必要である。

FOP 集団では、脊椎の異常が頻繁に認められ、脊柱側弯症／脊柱後弯症の悪化により見かけの身長が減少するため、線形成長をモニタリングすることは困難である。このような限界はあるものの、第 2 相試験及び第 3 相試験のパロバロテン群のほとんどの小児被験者並びに NHS の未投

与験者で、身長は概ね経時的に増加した。PVO-1A-301 試験のパロバロテン投与被験者及び未投与被験者では、8/10 歳以上 14 歳未満及び 14 歳以上 18 歳未満の被験者で身長の Z スコアが減少する顕著な傾向が認められ、脊柱変形及び／又は測定誤差に起因する可能性が高い見かけの身長の減少が認められた。さらに、PVO-1A-301 試験のパロバロテン群の低年齢の小児被験者では、未投与（NHS）被験者よりも身長の Z スコアのばらつきが大きいものの、見かけの身長の減少が認められた。被験者を PPC 発現状況別に分類した場合も差が明らかであった。PPC が認められた一部のパロバロテン投与被験者の方が PPC が認められなかった投与被験者よりも身長の Z スコアの減少が大きかった。成長速度別に身長を解析したところ、小児年齢カテゴリ全体で、Month 12 時点の成長速度が 4 cm/年未満であった被験者の割合は、パロバロテン投与被験者の方が年齢をマッチさせた未投与被験者よりも高かった。8/10 歳以上 14 歳未満の被験者では、成長速度が 4 cm/年未満であった被験者の割合は、PPC が認められた被験者［86%（7 例中 6 例）］の方が PPC が認められなかった被験者［54%（24 例中 13 例）］及び未投与被験者［41%（17 例中 7 例）］よりも高かった。8/10 歳未満の被験者では、成長速度が 4 cm/年未満の被験者は、PPC 発現状況を問わず、パロバロテン投与被験者［PPC 発現あり：55%（11 例中 6 例）、PPC 発現なし：50%（4 例中 2 例）］の方が未投与（NHS）被験者［27%（22 例中 6 例）］よりも多かった。

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

膝高は、パロバロテン投与被験者及び未投与被験者で同程度まで増加したが、PPC が認められた少数の被験者では、膝高の経時的変化はごくわずかであった。12 ヵ月間の膝高及び成長速度も、年齢カテゴリ別では PVO-1A-301 試験のパロバロテン群と NHS の未投与被験者で同程度であった。Month 12 時点では、膝高の増加量が 2 cm/年未満であった被験者の割合は、PPC が認められた 8/10 歳未満の被験者［64%（11 例中 7 例）］及び 8/10 歳以上 14 歳未満の被験者［86%（7 例中 6 例）］の方が PPC が認められなかった被験者［それぞれ 25%（4 例中 1 例）及び 54%（24 例中 13 例）］よりも高かった。しかし、膝高の増加量が 2 cm/年未満の被験者の割合は、未投与小児と PPC が認められた小児［NHS：65%（20 例中 13 例）］で同程度であり、8/10 歳以上 14 歳未満の未投与被験者と PPC が認められなかった 8/10 歳以上 14 歳未満の被験者［NHS：53%（17 例中 9 例）］で同程度であった。以上の結果を総合すると、年齢カテゴリ全体で、PPC が認められた投与被験者及び PPC が認められなかった投与被験者と未投与被験者を比較したとき、膝高で測定した下肢の成長に対する投与の影響は示されなかった。これは予想の範囲内である。なぜなら、PPC の大半が大腿骨遠位で発現し、膝高（脛骨長によって決定するもの）に影響するとは考えられないからである。しかし、被験者の割合に基づくこれらの比較は、PPC が認められた被験者数が少なかったことによる限界が存在した。

WBCT で測定した大腿骨長及び脛骨長は、第 2 相試験及び第 3 相試験全体のパロバロテン群のほとんどの被験者、並びに NHS の未投与被験者で経時的に増加した。低年齢カテゴリで大腿骨

長の成長速度が遅かった被験者の割合は、PPC が認められたパロバロテン投与被験者の方が未投与被験者及び PPC が認められなかった投与被験者よりも高かった。投与被験者と未投与被験者との間、PPC が認められた又は認められなかった投与被験者と未投与被験者との間に、脛骨長及び成長速度の明らかな差は認められなかった。PPC が認められた群を含むいずれの群においても、明らかな脚長差は認められなかった。

身長、膝高、並びに大腿骨長及び脛骨長の結果から、パロバロテンの影響が最も認められたのは、全体的な身長及び大腿骨長であったことが明らかになった。PPC 症例では、ほぼ例外なく罹患部位が大腿骨遠位骨端であり、この部位で上腿における長管骨の成長の大部分が生じることから、最初の好発部位が上腿であることがさらに裏付けられた。全脚長に対する上腿の成長（大腿骨長）の関与度を識別することは困難であるが、これらのデータから、認められた身長の減少に対する関与度は、上腿の成長（大腿骨長）の方が下腿の成長（脛骨長及び膝高）よりも高いことが示唆された。

パロバロテン投与被験者では、PPC 発現状況を問わず、概ね骨年齢の進行度が暦年齢と一貫していた。しかし、一部の被験者では、追跡調査期間中に骨年齢が進まなかった。FOP 被験者の骨格成熟度の進行には、病態、副腎皮質ステロイドの使用、栄養状態などの多くの因子が影響を及ぼす。PPC が認められた被験者では、手及び手関節の閉鎖（通常は膝関節の骨端線の閉鎖前に生じる）を示す可能性のある、骨年齢の急速な進行が維持されるパターンは認められなかった。1 件を除く全ての PPC 事象が最初に膝関節に発現したこと、さらに骨年齢を手／手関節で評価したことを踏まえ、これは予想の範囲内である。このように、骨年齢は、パロバロテンにより誘発された PPC の感度の高いマーカーではなかった。

全試験及びパロバロテン群全体の小児集団（最初の試験登録時 18 歳未満）で、ベースライン時の X 線画像及び WBCT スキャンにより認められた特に頻度の高い骨端異常は、高吸収の骨端線（いわゆる成長線）であった。高吸収の骨端線は、成長骨が疾患などのストレス要因に晒されたときに多い所見である。ストレス要因が軽減すると、その後骨幹端に新たな骨が急速に沈着し、密な筋が形成される（そのため成長線と呼ばれる）。WBCT は骨端異常の評価にも用いられ、一貫した所見を示したが、単純 X 線画像よりも頻度が低く、この方法の骨端異常の検出感度が低いことが示唆された。ベースライン時及びベースライン後のいずれにおいても、所見の大半は FOP の後遺症及び慢性疾患としての特徴を示した。

現時点では、FOP の小児集団の中でどの患者が PPC を発現する可能性があるかを予測することはできない。したがって、比較的短期間での PPC の発現割合が高いことを踏まえ、パロバロテンの投与開始時に成長途上にあった全小児に PPC のリスクがあるとみなすことを前提とする。さらに、PPC の長期的後遺症には成長停止、脚長差、不均衡な成長（骨端の成長板閉鎖は下肢に好発する）、罹患関節の角状変形、歩行障害などの可能性がある（Matsuoka 2019、Noyes 2016、Hoemberg 2017、Meyers 2019）。

得られたデータに基づき、パロバロテン投与開始前には、対象集団の成長途上の全小児に対し、手／手関節及び膝関節の X 線画像による骨格成熟度の評価、標準成長曲線（身長を含む）及び思春期分類などの、ベースライン時の臨床評価及び放射線学的評価を実施することが推奨される。患者の骨格が成熟するか、身長が最終的な成人値に達するまで、6～12 ヵ月ごとの継続的

なモニタリングが推奨される。患者の骨端線が全て閉鎖して骨格の成熟を示すか、患者の身長が最終的な成人値に達したら、それ以上のモニタリングは不要となる。成長に対する有害作用及び／又は PPC を示す所見が認められた場合、さらなる評価及びモニタリング頻度の増加が必要となる可能性がある。評価期間中にパロバロテンを一時的に中断するか、投与を永続的に中止するかは、個々のベネフィット-リスクの判断に基づいて決定する必要がある。

MO の試験では、パロバロテンによる身長の成長障害を示す所見は認められず、投与被験者での PPC 症例も確認されなかった。ベースライン後の骨端線の閉鎖は全て生理的なものと評価された。

2.5.1.4.2　　AVN／骨壊死

FOP の試験での低線量 WBCT 評価では、投与被験者と未投与被験者のいずれにおいても、股関節の AVN は確認されなかった。ベースライン後の新たな所見は、投与被験者と未投与被験者のいずれも、ベースライン時に確認された異常と一貫していた。FOP での所見と同様に、MRI 評価で骨壊死が確認された MO の被験者はいなかった。

2.5.1.4.3　　骨密度

レチノイドを全身投与した患者で、骨粗鬆症及び骨折の症例が報告されている（Module 5.4 Literature Summary Report Section 7.4）。幼若ラットでは高用量パロバロテンで骨のサイズの減少が認められた。DXA で得られた結果には影響が認められたが、末梢骨定量的 CT で評価した骨密度には影響が認められなかったことから、骨の質量及び形状の変化は骨格の成長及び発達に対する影響と関連しており、骨密度に対する影響とは直接関連していないと考えられた。高用量のパロバロテン投与で一部の幼若ラット及び成熟ラットに胸骨骨折が認められたが、Shimono ら（Shimono 2011）によると、アクチビン受容体様キナーゼ 2（ALK2）（Q207D）変異マウスモデルにレチノイン酸受容体γ（RARγ）アゴニストを投与したところ、海綿骨の密度に明らかな変化はなかった。

ほとんどの FOP 被験者で骨格全体にかなりの HO が認められることに伴い、骨密度の標準的な評価の解釈には限界があることから、骨密度は、当初、FOP の臨床開発プログラムで評価しなかった。骨代謝マーカーの CTX は、12 週間にわたって投与する FOP の試験と、1～2 年間にわたって投与する COPD の試験の両方で評価した。これにより、骨代謝が高いことを示すものは得られなかった。CTX はパロバロテンの試験で検討されたが、この臨床検査値単独では、骨密度の変化量を測定して骨粗鬆症リスクを評価するのに十分ではない。NHS 又は PVO-1A-301 試験の FOP 被験者の WBCT スキャンを用いた後向き解析を実施したところ、パロバロテン投与被験者の方が未投与被験者よりも脊椎骨強度、骨塩量及び骨密度の低下が大きく、脊椎骨折のリスクが高いことが明らかになった。この解析の要約は SUR に添付した（Module 5.3.5.3, Safety Update Report Section 6.5.5 を参照）。

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

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

2.6　器官別又は症候群別の有害事象の解析

非臨床試験、市販の経口レチノイド全身投与薬の安全性プロファイルの概要を示した文献、及びパロバロテンの臨床開発プログラムによる安全性モニタリングで特定された潜在的リスクについて、COPD-FAS、FOP-FAS、及び MO-FAS を対象に MedDRA 標準検索式（SMQ）、高位グループ用語（HLGT）などの検索を実施した。

2.6.1　皮膚粘膜の事象

パロバロテン臨床開発プログラムの解析群全体で特に頻度の高い有害事象は皮膚粘膜の事象であった。頻度が低く、臨床的に意味のある皮膚粘膜の事象を対象とするため、重度の皮膚粘膜の有害事象に関する SMQ トピックの広域検索を実施した。

2.6.1.1　皮膚粘膜の事象（FOP-FAS）

FOP-FAS を対象とした SMQ の結果を表 2.7.4-43 に示す。

表 2.7.4-43　重度の皮膚粘膜の有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS）

		PVO Treatment Period					
Preferred Term		Placebo/ Untreated (N=20)	Chronic 5 mg (N=130)	Flare-up 5/2.5 mg (N=7)	Flare-up 10/5 mg (N=25)	Flare-up 20/10 mg (N=100)	PVO Total (N=139)
Any TEAE		1 (5.0)	36 (27.7)	0	2 (8.0)	44 (44.0)	69 (49.6)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	20 (15.4)	0	2 (8.0)	29 (29.0)	43 (30.9)
Drug eruption	薬疹	0	12 (9.2)	0	0	15 (15.0)	23 (16.5)
Blister	水疱	1 (5.0)	5 (3.8)	0	0	6 (6.0)	11 (7.9)
Conjunctivitis	結膜炎	0	3 (2.3)	0	0	3 (3.0)	6 (4.3)
Stomatitis	口内炎	0	4 (3.1)	0	0	2 (2.0)	5 (3.6)
Skin erosion	皮膚びらん	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)

Preferred Term		Placebo/ Untreated (N=20)	PVO Treatment Period: Chronic 5 mg (N=130)	Flare-up 5/2.5 mg (N=7)	Flare-up 10/5 mg (N=25)	Flare-up 20/10 mg (N=100)	PVO Total (N=139)
Bullous impetigo	水疱性膿痂疹	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.2 FOP
Mucocutaneous events were obtained from a broad (inclusive of narrow) SMQ for severe cutaneous adverse reactions.
The FOP-FAS includes all subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies.
TEAEs have onset dates on or after the first dose date of study drug and on or before the last dose date of study drug + 7 days.
The age at first entry of 8/10 years indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
The placebo/untreated group includes subjects from Studies PVO-1A-201 and PVO-1A-202/Part A.
FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; SMQ=standardized MedDRA query; TEAE=treatment-emergent adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PVO=palovarotene.

重度の皮膚の ADR に関する SMQ で確認された有害事象が認められた被験者の割合は、FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群が 49.6%（139 例中 69 例）であったのに対して、プラセボ／未投与被験者が 5.0%（20 例中 1 例）であった。発現割合が特に高かったのは、パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与期間中［44.0%（100 例中 44 例）］及び連続投与期間中［27.7%（130 例中 36 例）］であった。8/10 歳以上のパロバロテン群で特に頻度の高い（被験者の 5%以上に報告された）重度の皮膚粘膜の有害事象は、皮膚剥脱［30.9%（43 例）］、薬疹［レチノイド皮膚炎、16.5%（23 例）］、及び水疱［7.9%（11 例）］であった。最終投与後 7 日を超えて認められた重度の皮膚粘膜の有害事象が、パロバロテン群の 8/10 歳以上のパロバロテン群に 1 件（0.7%）報告された。この事象は、パロバロテン 10/5 mg フレアアップ時投与後に認められた重度の水疱であった。プラセボ／未投与被験者で最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象は報告されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.2.2 FOP）。

2.6.1.2 皮膚粘膜の事象（MO-FAS）

MO-FAS を対象とする重度の皮膚の有害事象に関する SMQ の結果を表 2.7.4-44 に示す。

表 2.7.4-44 重度の皮膚粘膜の有害事象（全被験者、MO-FAS）

Preferred Term		Placebo (N=62)	PVO 2.5 mg (N=66)	PVO 5 mg (N=65)	PVO Total (N=131)
Any TEAE		3 (4.8)	5 (7.6)	3 (4.6)	8 (6.1)
Conjunctivitis	結膜炎	2 (3.2)	3 (4.5)	0	3 (2.3)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	1 (1.5)	2 (3.1)	3 (2.3)
Blister	水疱	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
Stomatitis	口内炎	1 (1.6)	1 (1.5)	0	1 (0.8)

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table S11G.2 MO
Mucocutaneous events were obtained from a broad (inclusive of narrow) SMQ for severe cutaneous adverse reactions.
The MO-FAS includes all subjects receiving at least one dose of palovarotene or placebo in Study PVO-2A-201.
TEAEs have onset dates on or after the first dose date of study drug and on or before the last dose date of study drug + 7 days.

FAS=Full Analysis Set; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; MO=multiple osteochondromas; PVO=palovarotene SMQ=standardized MedDRA query; TEAE=treatment-emergent adverse event.

MO-FAS で重度の皮膚の ADR に関する SMQ で有害事象が認められた被験者の割合は、パロバロテン群（被験者数 131 例）が 6.1%であったのに対して、プラセボ群（被験者数 62 例）が 4.8%であった。また、パロバロテン群とプラセボ群との間の発現割合の差が最も大きかったのは重度の皮膚剥脱であり、パロバロテン群の被験者の 2.3%に発現したが、プラセボ投与被験者では認められなかった。

2.6.1.3　皮膚粘膜の事象（COPD-FAS）

COPD-FAS を対象とする重度の皮膚の有害事象に関する SMQ の結果の要約を表 2.7.4-45 に示す。

表 2.7.4-45　重度の皮膚粘膜の有害事象（全被験者、COPD-FAS）

		PVO Dose Group					
		Placebo	0.2 mg	0.5 mg	1.0 mg	2.5 mg	5.0 mg	PVO Total
Preferred Term, n (%)		(N=367)	(N=38)	(N=10)	(N=57)	(N=24)	(N=482)	(N=611)
Any TEAE		21 (5.7)	0	0	1 (1.8)	5 (20.8)	79 (16.4)	85 (13.9)
Conjunctivitis	結膜炎	13 (3.5)	0	0	0	5 (20.8)	41 (8.5)	46 (7.5)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	8 (2.2)	0	0	1 (1.8)	0	32 (6.6)	33 (5.4)
Blister	水疱	0	0	0	0	0	5 (1.0)	5 (0.8)
Dermatitis exfoliative	剥脱性皮膚炎	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)
Drug eruption	薬疹	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Lip exfoliation	口唇上皮剥脱	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.24.2 COPD
Mucocutaneous events were obtained from a broad (inclusive of narrow) SMQ for severe cutaneous adverse reactions.
The COPD-FAS included all subjects with COPD treated with at least one dose of palovarotene or placebo in the COPD clinical studies.
TEAEs have onset dates on or after the first dose date of study drug and on or before the last dose date of study drug + 7 days.
COPD=chronic obstructive pulmonary disease; FAS=Full Analysis Set; SMQ=standardized MedDRA query; TEAE=treatment-emergent adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PVO=palovarotene.

COPD-FAS で重度の皮膚粘膜の有害事象が認められた被験者の割合は、パロバロテン群（被験者数 611 例）が 13.9%であったのに対して、プラセボ群（被験者数 367 例）が 5.7%であった。重度の皮膚粘膜の事象のほとんどが 5.0 mg 群で発現した。パロバロテン群で特に頻度の高い（被験者の 5%以上に発現した）ものは、結膜炎（7.5%）及び皮膚剥脱（5.4%）であった。皮膚粘膜の最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象が確認された被験者は、パロバロテン群が 2 例（0.3%）、プラセボ群が 2 例（0.5%）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.25.2 COPD）。事象には、結膜炎及び皮膚剥脱があり、いずれもパロバロテン 5.0 mg 群及びプラセボ群の各 1 例に

認められた。最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象として敗血症は確認されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.25.19 COPD）。

2.6.1.4　　皮膚粘膜の事象の要約

皮膚感染及び軟部組織感染を含む皮膚粘膜に対する作用は、パロバロテンの臨床開発プログラムで特定されたリスクである。

パロバロテンの臨床試験で報告された治験薬と関連がある有害事象のうち、特に頻度の高いものは、皮膚粘膜の事象であった。FOP の 8/10 歳以上のパロバロテン群における「皮膚および皮下組織障害」に属する有害事象の発現割合は 98%（139 例中 136 例）であった。特に頻度の高い（被験者の 30%超）有害事象（8/10 歳以上のパロバロテン群の方がプラセボ／未投与被験者よりも頻度の高いもの）には、皮膚乾燥［78%（109 例)］、口唇乾燥［55%（77 例)］、脱毛症［41%（57 例)］、そう痒症［40%（56 例)］、紅斑［32%（44 例)］、全身性そう痒症及び皮膚剥脱［各 31%（43 例)］並びに発疹［30%（42 例)］があった。有害事象の重症度は概ね軽度から中等度であり、特に頻度の高い重度の有害事象は皮膚乾燥［パロバロテン群：2.2%（3 例)］であった。

データカットオフの時点で、SMQ 解析において多形紅斑、水疱性皮膚炎、及び重度の皮膚反応（スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、急性全身性発疹性膿疱症など）は確認されなかった。蕁麻疹などのアレルギー性皮膚反応がまれに認められたが、投与中止には至ることはなかった（2.2.1.5 項)。

用量調整（減量）の理由として特に頻度が高かったのは皮膚粘膜の事象であり、フレアアップ時投与期間中の方が頻度が高かったことから（2.2.1.5 項)、フレアアップ発現時の高用量投与（パロバロテン 20/10 mg）による用量の影響が示唆された。皮膚組織及び軟部組織感染（皮膚乾燥、蜂巣炎のほか、爪囲炎、褥瘡性潰瘍などの限局性感染など）を含む皮膚粘膜の有害事象により、パロバロテンが中止に至った（2.2.1.5 項)。

FOP-FAS では、直腸出血（PT：直腸出血）が治験薬と関連がある有害事象として認められた。この所見は、胃腸出血ではなく、レチノイドに伴う肛門周囲の皮膚の皮膚炎などの、皮膚粘膜に対する作用に伴うものである可能性が高かった。皮膚粘膜に対する作用は、用量調整（減量)、予防的スキンケアによって一般に治療可能である。

パロバロテンは、皮膚の乾燥や剥離など、レチノイドの皮膚粘膜に対する作用による皮膚バリアの低下により、皮膚及び軟部組織の感染リスク増加の一因となる可能性がある。褥瘡性皮膚潰瘍が FOP-FAS で報告されたが、FOP 被験者は可動性が低下し、座ることの多い生活を送っていることを考慮すると、これはパロバロテン曝露とは無関係に生じたものである可能性がある。皮膚の異常は、正常骨又は異所性骨にかかる圧力の増加により生じることがあり、褥瘡は FOP 患者で頻度の高い問題である。また、FOP 患者の標準治療である全身性副腎皮質ステロイドの併用により皮膚が脆弱化し、感染や皮膚の異常が起きやすくなる可能性もある（ICFOP 2011)。

レチノイドの使用には、日光曝露部位に認められる過度の日焼け反応（例えば、灼熱感、紅斑、水疱形成）などの光線過敏性反応が伴う。パロバロテンは *in vitro* 光毒性試験で陰性であったが、それでも光毒性に対する予防措置が推奨される。日光又は人工紫外線への過剰な曝露は避

け、日光が避けられない場合には、日光を遮るための措置（日焼け止め剤の使用、肌が露出しない衣服の着用及びサングラスの使用など）をとる必要がある。

2.6.2　筋骨格系の事象

筋骨格系の有害事象は、骨壊死、骨粗鬆症／骨減少症、及び関節炎に関する狭域 SMQ を用いて確認した。また、骨折、骨及び関節損傷、筋障害、並びに骨障害（先天性／骨折を除く）の HLGT 検索も行った。この検索の目的は、骨端障害（PPC を含む）、骨折、骨密度の低下と関連する状態、AVN、過骨症など、あらゆる骨格系の有害事象を収集することであった。

2.6.2.1　筋骨格系の事象（FOP-FAS）

FOP-FAS の 8/10 歳以上の集団で特に頻度の高い（パロバロテン群の 2 例以上）筋骨格系の有害事象の要約を表 2.7.4-46 に示す。

表 2.7.4-46　特に頻度の高い（パロバロテン群全体で 2 例以上）筋骨格系の有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS）

		PVO Treatment Period					
Preferred Term		**Placebo/ Untreated (N=20)**	**Chronic 5 mg (N=130)**	**Flare-up 5/2.5 mg (N=7)**	**Flare-up 10/5 mg (N=25)**	**Flare-up 20/10 mg (N=100)**	**PVO Total (N=139)**
Any TEAE		12 (60.0)	70 (53.8)	3 (42.9)	13 (52.0)	50 (50.0)	93 (66.9)
Arthralgia	関節痛	10 (50.0)	40 (30.8)	1 (14.3)	11 (44.0)	30 (30.0)	61 (43.9)
Joint swelling	関節腫脹	0	9 (6.9)	1 (14.3)	2 (8.0)	14 (14.0)	23 (16.5)
Neck pain	頚部痛	0	11 (8.5)	1 (14.3)	1 (4.0)	7 (7.0)	17 (12.2)
Joint ROM decreased	関節可動域低下	0	9 (6.9)	0	1 (4.0)	4 (4.0)	13 (9.4)
Myalgia	筋肉痛	2 (10.0)	6 (4.6)	0	1 (4.0)	8 (8.0)	12 (8.6)
Pain in jaw	顎痛	0	7 (5.4)	0	0	4 (4.0)	10 (7.2)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (5.0)	4 (3.1)	0	1 (4.0)	6 (6.0)	9 (6.5)
Joint stiffness	関節硬直	0	3 (2.3)	0	2 (8.0)	4 (4.0)	8 (5.8)
Epiphyses premature fusion	骨端早期閉鎖	0	5 (3.8)	0	0	2 (2.0)	7 (5.0)
Joint injury	関節損傷	0	5 (3.8)	0	1 (4.0)	1 (1.0)	7 (5.0)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	4 (3.1)	0	1 (4.0)	1 (1.0)	6 (4.3)
Extraskeletal ossification	骨外性骨化	0	3 (2.3)	0	1 (4.0)	1 (1.0)	5 (3.6)
Muscle tightness	筋緊張	0	2 (1.5)	0	0	3 (3.0)	4 (2.9)
Bone pain	骨痛	0	0	0	0	3 (3.0)	3 (2.2)
Bone swelling	骨腫脹	0	3 (2.3)	0	0	0	3 (2.2)
Joint noise	関節雑音	0	2 (1.5)	0	0	1 (1.0)	3 (2.2)
Muscle fatigue	筋肉疲労	0	2 (1.5)	0	0	1 (1.0)	3 (2.2)

Preferred Term		Placebo/ Untreated (N=20)	PVO Treatment Period: Chronic 5 mg (N=130)	Flare-up 5/2.5 mg (N=7)	Flare-up 10/5 mg (N=25)	Flare-up 20/10 mg (N=100)	PVO Total (N=139)
Trismus	開口障害	0	1 (0.8)	0	0	2 (2.0)	3 (2.2)
Chills	悪寒	0	0	0	0	3 (3.0)	3 (2.2)
Facial bones fracture	顔面骨骨折	1 (5.0)	2 (1.5)	0	0	1 (1.0)	3 (2.2)
Fracture	骨折	0	1 (0.8)	0	0	2 (2.0)	3 (2.2)
Arthritis	関節炎	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Muscle twitching	筋攣縮	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Muscular weakness	筋力低下	0	0	0	2 (8.0)	0	2 (1.4)
Ankle fracture	足関節部骨折	0	0	0	1 (4.0)	1 (1.0)	2 (1.4)
Extraskeletal ossification	骨外性骨化	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Radius fracture	橈骨骨折	0	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.4)

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.9 FOP
Musculoskeletal TEAEs were identified from a narrow SMQ for osteonecrosis and osteoporosis/osteopenia; and searches under HLGTs of fracture, muscle disorders, myopathy, myalgia/arthralgia, bone disorders excluding congenital/fractures, and epiphyseal disorders/hyperostosis.
The FOP-FAS includes all subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies.
TEAEs have onset dates on or after the first dose date of study drug and on or before the last dose date of study drug + 7 days.
The age at first entry of 8/10 years indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
The placebo/untreated group includes subjects from Studies PVO-1A-201 and PVO-1A-202/Part A.
FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; HLGT=high level group term; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PVO=palovarotene; ROM=range of motion; SMQ=standardized MedDRA query; TEAE=treatment-emergent adverse event.

FOP-FAS で筋骨格系の有害事象が認められた被験者の割合は、8/10 歳以上のパロバロテン群が 66.9%（139 例中 93 例）、プラセボ／未投与群が 60.0%（20 例中 12 例）であり、発現割合が特に高かったのはパロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与期間及び連続投与期間であった。パロバロテン群で特に頻度の高い筋骨格系の有害事象は関節痛［43.9%（61 例）］であり、発現割合はプラセボ被験者［50%（10 例）］と同程度であった。その他、パロバロテン群の被験者の 5%以上に発現し、パロバロテン群の方が頻度が高かった筋骨格系の有害事象には、関節腫脹［16.5%（23 例）］、頚部痛［12.2%（17 例）］、顎痛［7.2%（10 例）］、関節硬直［5.8%（8 例）］／関節損傷［5.0%（7 例）］及び骨端早期閉鎖［5.0%（7 例）］があった。20/10 mg フレアアップ時投与レジメンでは関節腫脹の頻度が高かったが、それを除くと、筋骨格系の有害事象に対する用量の明らかな影響は認められなかった。

最終投与後 7 日を超えて認められた筋骨格系の有害事象が、8/10 歳以上のパロバロテン群の 15 例（10.8%）、及びプラセボ／未投与被験者 2 例（10.0%）に報告された。パロバロテン群で特に頻度の高い有害事象は、関節痛［7.2%（10 例）］であり、8/10 歳以上のパロバロテン群の 1 例（0.7%）には最終投与後 7 日を超えて認められた骨端早期閉鎖が見られた（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.2.9 FOP）。また、8歳以上*の女児被験者 1 例に、軽度の重篤な有害事象として大腿骨遠位の骨幹端の摩耗が認められ、パロバロテンと関連があると評価されたが、PPC を伴うものではなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Listing 16.3.1 及び Listing 16.9.1.3.1）。

＊新薬承認情報提供時に置換

FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群の 1 例に有害事象として骨粗鬆症が認められ、パロバロテンと関連なしと評価された（Module 5.3.5.3, ISS, Listing 16.9.1.1.1）。NHS の未投与被験者 114 例中 3 例（2.6%）に骨粗鬆症の既往歴があり（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.2.1 FOP）、3 年間で新たに骨粗鬆症を報告した被験者は 0.9%（1 例）であった。

FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群に股関節の AVN（骨壊死）が認められた被験者はいなかった。

FOP-FAS で発現した全ての骨折（正常骨及び異所性骨）の要約を表 2.7.4-47 に示す。

表 2.7.4-47　　骨折の要約（全被験者、FOP-FAS）

Subject	Age[a] (y)	Study	Preferred Term		Study Day of Onset	Severity	Serious	PVO Action Taken	Related	Outcome
[redacted]	3[redacted]	PVO-1A-202	Ankle fracture	足関節部骨折	100	Moderate	Yes	Interrupted	Possible	Resolved
		PVO-1A-202	Foot fracture	足骨折	104	Moderate	No	None	Not related	Resolved
		PVO-1A-202	Humerus fracture	上腕骨骨折	422	Moderate	Yes	Interrupted	Not related	Resolved
[redacted]	2[redacted]	PVO-1A-202	Skull fracture	頭蓋骨骨折	177	Mild	No	None	Not related	Resolved
[redacted]	5[redacted]	PVO-1A-202	Foot fracture	足骨折	119	Mild	No	None	Not related	Resolved
		PVO-1A-202	Hip fracture	股関節部骨折	119	Severe	Yes	None	Not related	Resolved
[redacted]	2[redacted]	PVO-1A-202	Ankle fracture	足関節部骨折	177	Moderate	No	None	Not related	Resolved
		PVO-1A-202	Fracture[b]	骨折	276	Moderate	Yes	None	Not related	Ongoing
[redacted]	2[redacted]	PVO-1A-202	Facial bones fracture	顔面骨骨折	277	Severe	No	None	Not related	Resolved
		PVO-1A-202	Femur fracture (right)	大腿骨骨折（右）	277	Severe	Yes	None	Not related	Resolved
		PVO-1A-202	Skull fracture	頭蓋骨骨折	277	Severe	Yes	None	Not related	Resolved
		PVO-1A-202	Femur fracture (left)	大腿骨骨折（左）	506	Severe	Yes	Interrupted	Not related	Ongoing
[redacted]	2[redacted]	PVO-1A-202	Spinal fracture[b]	脊椎骨折	200	Moderate	No	None	Possible	Resolved
[redacted]	[redacted]	PVO-1A-202	Radius fracture	橈骨骨折	691	Mild	No	None	Not related	Resolved
[redacted]	[redacted]	PVO-1A-202	Femur fracture	大腿骨骨折	520	Mild	No	Interrupted	Not related	Resolved
[redacted]	1[redacted]	PVO-1A-202	Fracture[b]	骨折	107	Mild	No	None	Not related	Resolved w/sequelae
[redacted]	1[redacted]	PVO-1A-301	Fracture[b]	骨折	502	Mild	No	None	Not related	Resolved w/sequelae
[redacted]	6[redacted]	PVO-1A-301	Traumatic fracture[b]	外傷性骨折	549	Severe	Yes	None	Not related	Ongoing
[redacted]	[redacted]	PVO-1A-301	Facial bones fracture	顔面骨骨折	493	Moderate	No	None	Not related	Resolved
[redacted]	5[redacted]	PVO-1A-301	Radius fracture	橈骨骨折	483	Moderate	No	None	Not related	Ongoing
		PVO-1A-301	Scapula fracture	肩甲骨骨折	483	Moderate	No	None	Not related	Ongoing
[redacted]	1[redacted]	PVO-1A-301	Foot fracture	足骨折	203	Mild	Yes	None	Not related	Resolved
[redacted]	1[redacted]	PVO-1A-301	Radius fracture	橈骨骨折	439	Severe	Yes	Dose modified	Not related	Resolved
[redacted]	[redacted]	PVO-1A-301	Upper limb fracture[b]	上肢骨折	20	Moderate	No	None	Not related	Resolved w/sequelae

Subject	Age[a] (y)	Study	Preferred Term		Study Day of Onset	Severity	Serious	PVO Action Taken	Related	Outcome
[redacted]	[redacted]	PVO-1A-301	Humerus fracture	上腕骨骨折	299	Mild	No	Modified	Not related	Resolved w/sequelae
[redacted]	[redacted]	PVO-1A-301	Humerus fracture	上腕骨骨折	126	Moderate	No	None	Not related	Resolved
[redacted]	2[redacted]	PVO-1A-301	Facial bones fracture	顔面骨骨折	236	Mild	No	Modified	Not related	Resolved

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Listing 16.3.1 and Listing 16.9.1.1.1.
[a] Age at first study entry
[b] Fracture of heterotopic bone.
The FOP-FAS includes all subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies.
FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; PVO=palovarotene.

FOP-FAS の被験者の計 11.5%（164 例中 19 例）に正常骨及び／又は異所性骨の骨折が認められた。FOP-FAS の 8/10 歳以上の集団における正常骨の骨折（異所性骨と関連のない骨折）には、顔面骨骨折［3 例（2.2%）］、橈骨及び足関節部骨折［各 2 例（1.4%）］、並びに大腿骨、股関節、足部、上腕骨、肩甲骨、及び頭蓋骨の骨折［各 1 例（0.7%）］があった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.9 FOP）。複数の骨折が認められた被験者もいた。重篤な有害事象として収集された骨折は全て、自動車事故や転倒などの外傷状況下で生じたものであった。さらに、3 例（2.2%）に異所性骨の骨折が認められたが、PT は骨折で収集された（Module 5.3.5.3, ISS, Listing 16.9.1.1.1）。

FOP-FAS 全体では、パロバロテン群の被験者の 6.7%（164 例中 11 例）に正常骨の骨折（足関節、大腿骨、足部、橈骨、上腕骨）が認められた。プラセボ／未投与群では、23 例中 2 例（8.7%）に正常骨の骨折が認められた。異所性骨の骨折はパロバロテン群の 6 例（3.7%）に発現した（Module 5.3.5.3, ISS, Section 9.4.2.3.1）。

2.6.2.2　筋骨格系の事象（MO-FAS）

MO-FAS での筋骨格系の有害事象の要約を表 2.7.4-48 に示す。

表 2.7.4-48　筋骨格系の有害事象（全被験者、MO-FAS）

System Organ Class Preferred Term		Placebo (N=62)	PVO 2.5 mg (N=66)	PVO 5 mg (N=65)	PVO Total (N=131)
Any TEAE		11 (17.7)	9 (13.6)	7 (10.8)	16 (12.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	9 (14.5)	5 (7.6)	6 (9.2)	11 (8.4)
Arthralgia	関節痛	7 (11.3)	3 (4.5)	1 (1.5)	4 (3.1)
Bone pain	骨痛	1 (1.6)	0	1 (1.5)	1 (0.8)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	2 (3.1)	2 (1.5)
Exostosis	外骨腫	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
Joint hyperextension	関節過伸展	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
Joint stiffness	関節硬直	1 (1.6)	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
Muscle twitching	筋攣縮	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
Muscular weakness	筋力低下	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
Neck pain	頚部痛	1 (1.6)	0	0	0
Spinal pain	脊椎痛	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.6)	3 (4.5)	0	3 (2.3)
Hand fracture	手骨折	1 (1.6)	1 (1.5)	0	1 (0.8)
Joint injury	関節損傷	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
Radius fracture	橈骨骨折	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
Rib fracture	肋骨骨折	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
Ulna fracture	尺骨骨折	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)

System Organ Class Preferred Term		Placebo (N=62)	PVO 2.5 mg (N=66)	PVO 5 mg (N=65)	PVO Total (N=131)
Upper limb fracture	上肢骨折	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
Investigations	臨床検査	2 (3.2)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
Bone density decreased	骨密度減少	2 (3.2)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table S11G.10 MO
Musculoskeletal TEAEs were identified from a narrow SMQ for osteonecrosis and osteoporosis/osteopenia; and searches under HLGTs of fracture, muscle disorders, myopathy, myalgia/arthralgia, bone disorders excluding congenital/fractures, and epiphyseal disorders/hyperostosis.
The MO-FAS includes all subjects receiving at least one dose of palovarotene or placebo in Study PVO-2A-201.
HLGT=high level group term; SMQ=standardized MedDRA query; TEAE=treatment-emergent adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PVO=palovarotene.

MO-FAS のうち、SMQ で確認した筋骨格系の有害事象が認められた被験者の割合は、パロバロテン群（被験者数 131 例）が 12.2%、プラセボ群（被験者数 62 例）が 17.7%であった。パロバロテン群で特に頻度の高いものは関節痛（被験者の 3.1%）であったが、プラセボ群（11.3%）の方が発現割合が高かった。明らかな投与の影響は認められなかった。

MO-FAS での筋骨格系の有害事象には、手、橈骨、肋骨、尺骨、及び上肢の骨折があり、いずれもパロバロテン群で各 1 例（0.8%）に報告された。骨密度減少の有害事象が発現した被験者の割合は、パロバロテン群が 1.5%及びプラセボ群が 3.2%であった。PPC の発現はなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Listing S22 MO）。MRI でベースライン時又はベースライン後に股関節、肩関節、又は膝関節の骨壊死（血管性壊死）が認められた被験者はいなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S29A MO）。

2.6.2.3　筋骨格系の事象（COPD-FAS）

COPD-FAS で特に頻度の高い（パロバロテン群の 2 例以上）筋骨格系の有害事象の要約を表 2.7.4-49 に示す。

表 2.7.4-49　特に頻度の高い（パロバロテン群全体で 2 例以上）筋骨格系の有害事象（COPD-FAS）

			PVO Dose Group					
Preferred Term, n (%)		Placebo (N=367)	0.2 mg (N=38)	0.5 mg (N=10)	1.0 mg (N=57)	2.5 mg (N=24)	5.0 mg (N=482)	PVO Total (N=611)
Any TEAE		52 (14.2)	0	1 (10.0)	6 (10.5)	4 (16.7)	96 (19.9)	107 (17.5)
Arthralgia	関節痛	15 (4.1)	0	1 (10.0)	2 (3.5)	0	21 (4.4)	24 (3.9)
Muscle spasms	筋痙縮	3 (0.8)	0	0	0	1 (4.2)	18 (3.7)	19 (3.1)
Osteoarthritis	変形性関節症	2 (0.5)	0	0	0	0	7 (1.5)	7 (1.1)
Joint swelling	関節腫脹	5 (1.4)	0	0	0	0	6 (1.2)	6 (1.0)
Myalgia	筋肉痛	9 (2.5)	0	0	2 (3.5)	0	4 (0.8)	6 (1.0)
Bursitis	滑液包炎	1 (0.3)	0	0	1 (1.8)	0	4 (0.8)	5 (0.8)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1 (0.3)	0	0	0	0	5 (1.0)	5 (0.8)

		PVO Dose Group					
		Placebo	0.2 mg	0.5 mg	1.0 mg	2.5 mg	5.0 mg	PVO Total
Preferred Term, n (%)		**(N=367)**	**(N=38)**	**(N=10)**	**(N=57)**	**(N=24)**	**(N=482)**	**(N=611)**
Arthritis	関節炎	2 (0.5)	0	0	0	0	4 (0.8)	4 (0.7)
Muscle strain	肉離れ	1 (0.3)	0	0	0	0	4 (0.8)	4 (0.7)
Neck pain	頚部痛	1 (0.3)	0	0	0	0	3 (0.6)	3 (0.5)
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (0.3)	0	0	0	0	3 (0.6)	3 (0.5)
Polyarthritis	多発性関節炎	0	0	0	0	0	3 (0.6)	3 (0.5)
Gout	痛風	3 (0.8)	0	0	0	0	3 (0.6)	3 (0.5)
Joint noise	関節雑音	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.2)	2 (0.3)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (0.3)	0	0	0	1 (4.2)	1 (0.2)	2 (0.3)
Osteopenia	骨減少症	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)
Periarthritis	関節周囲炎	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)
Spinal pain	脊椎痛	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)
Torticollis	斜頚	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)
Femur fracture	大腿骨骨折	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)
Joint injury	関節損傷	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)
Rib fracture	肋骨骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)
Traumatic fracture	外傷性骨折	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.24.9 COPD
Musculoskeletal TEAEs were identified from a narrow SMQ for osteonecrosis and osteoporosis/osteopenia; and searches under HLGTs of fracture, muscle disorders, myopathy, myalgia/arthralgia, bone disorders excluding congenital/fractures, and epiphyseal disorders/hyperostosis.
The COPD-FAS included all subjects with COPD treated with at least one dose of palovarotene or placebo in the COPD clinical studies.
TEAEs have onset dates on or after the first dose date of study drug and on or before the last dose date of study drug + 7 days.
COPD=chronic obstructive pulmonary disease; FAS=Full Analysis Set; TEAE=treatment-emergent adverse event; PVO=palovarotene.

COPD-FAS のうち、筋骨格系の有害事象が認められた被験者の割合は、パロバロテン群（被験者数 611 例）が 17.5%、プラセボ群（被験者数 367 例）が 14.2%であった。事象の発現割合は、パロバロテン 2.5 mg 群（被験者数 24 例のうち 16.7%）及び 5.0 mg 群（被験者数 482 例のうち 19.9%）の方が、0.5 mg 群（被験者数 10 例のうち 10.0%）及び 1.0 mg 群（被験者数 57 例のうち 10.5%）よりも高かった。有害事象の発現について最も一貫性が高かったのは、パロバロテン 5.0 mg 群内であったが、プラセボ投与被験者との発現割合の顕著な差は認められなかった。

COPD-FAS では、有害事象として骨粗鬆症及び骨減少症が認められることはまれであったが、パロバロテン 5.0 mg 群で最も一貫して報告された（それぞれ 0.6%及び 0.4%）。しかし、骨粗鬆症の発現割合はパロバロテン群（0.5%）とプラセボ群（0.3%）とで同程度であった。

COPD-FAS のパロバロテン群では有害事象として骨折（大腿骨、肋骨、外傷性骨折など）が各 2 例（0.3%）に発現した。これらの骨折はパロバロテン 5.0 mg 群のみで認められた。パロバロテン 5.0 mg 群の別の 1 例に顎の骨折が認められた。プラセボ群の別の 1 例には肋骨骨折が認めら

れた。特に、足部、手、及び橈骨の骨折、並びにストレス骨折は、それぞれプラセボ群のみで各1例に報告された（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.24.9 COPD）。

COPD-FAS での最終投与後 7 日を超えて認められた筋骨格系の有害事象は、パロバロテン群の4例（0.7%）及びプラセボ投与被験者 4 例（1.1%）で確認された。パロバロテン投与被験者での最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象は、主に 5.0 mg 群で認められ、このような有害事象には、関節痛、筋痙縮、筋肉痛、及び骨粗鬆症があった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.25.9 COPD）。

2.6.2.4　　筋骨格系の事象の要約

全ての解析対象集団のパロバロテン群全体で特に頻度の高い筋骨格系の有害事象は、関節痛であった。SMQ で確認した筋骨格系の有害事象の発現割合は、解析対象集団全体を通じて、パロバロテン群及びプラセボ群全体で同程度であった。例外として、FOP-FAS での PPC などの骨格系に対する作用及び MO-FAS での骨密度の低下があった（2.5.1 項）。さらに、パロバロテン曝露と X 線画像で認められる脊椎骨折の発現、並びに脊椎骨強度、骨塩量及び骨密度の低下に対する影響との間に、因果関係を示す合理的な根拠がある。

連続投与期間中及び 20/10 mg フレアアップ時投与期間中の有害事象の発現割合に基づき、FOP-FAS においてパロバロテンの用量の著しい影響は認められなかった。

FOP-FAS 全体では、正常骨又は異所性骨の骨折がパロバロテン投与被験者の 11.5%（19 例）で確認された。8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者の 9.4%（13 例）に正常骨及び／又は異所性骨の骨折が認められ、複数の外傷性骨折が認められた被験者もいた。重篤な有害事象として収集された骨折は全て、自動車事故や転倒などの外傷状況下で生じたものであった。パロバロテンと関連があると評価された骨折は、足関節部骨折のみであった。パロバロテン群の骨折の発現割合は、NHS の未投与被験者での 3 年間の観察期間における新たな骨折の発現割合［8%（114 例中 9 例）］と同程度であった。FOP の未投与被験者（NHS）は骨折の背景有病率が高かったが［36%（114 例中 41 例）］、これには正常骨及び／又は異所性骨の両方の骨折が含まれていた可能性がある（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.2.1 FOP）。

FOP 患者は、転倒リスク、可動性が失われるリスク、プレドニゾン使用に関連するリスクが高いことから、正常骨と異所性骨の両方の骨折リスクが高い（Kaplan 2024）。FOP 集団では、HO による強直から歩行が困難になったり、関節が動かなくなることで、転倒や骨折のリスクが増大することが予想される。MO-FAS 及び COPD-FAS での骨折の発現割合は、パロバロテン群とプラセボ群で同程度であった。

AVN や骨壊死の事象はいずれの解析群でも認められなかった。

2.6.3　　催奇形性、妊娠転帰、及び妊孕性

催奇形性は、パロバロテンの臨床試験での重要な特定されたリスクであり、レチノイド全身投与でよく知られたクラスエフェクトである（Brecher 2003）。レチノイド全身投与には、胎児への

リスクに加え、自然流産、選択的中絶、死産、子宮外妊娠などの有害な妊娠転帰が伴う。レチノイド全身投与に関する文献によると、薬剤の全量が精液中に移行しても女性パートナーの血漿中濃度の上昇は無視できる程度であると考えられることから、胚形成のリスクがあるとしても、わずかであることが示唆された。パロバロテンの全臨床試験から妊娠中及び授乳中の女性を除外した。

正常妊娠の状態及び転帰に関する SMQ トピックの狭域検索で催奇形性の有害事象が得られた。FOP-FAS（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.1 FOP 及び Table 14.1.8.14.2.1 FOP）、MO-FAS（Module 5.3.5.3, ISS, Table S11G.1 MO）、及び COPD-FAS（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.24.1 COPD 及び Table 14.9.25.1 COPD）では、この SMQ による催奇形性、妊娠転帰不良の有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象は確認されなかった。パロバロテンの全臨床試験から妊娠中及び授乳中の女性が除外され、FOP-FAS 及び MO-FAS では妊娠可能な女性の妊娠は見られなかった。また、FOP は疾病負荷が大きいため、生殖適応度が低下し、世界中で判明している複数世代家系は 10 未満である（Shore 2006）。

第 1 相試験（PVO-1A-104 試験）では、5 日間にわたり 20 mg を投与したときの、定常状態での血漿中のパロバロテンの PK 及び精液中のパロバロテン濃度が明らかにされた。この試験では、精液中のパロバロテン濃度が測定可能であったのは投与 3 時間後の検体採取時のみであり、投与終了 24 時間後の精液中では検出不能であった。3 時間時点の検体採取時の、精液中のパロバロテンの量の平均値は 8.84 ng（用量の 0.001%未満）と推定された。精液／血漿中濃度比は 0.027 であり、精液への分布はわずかであることが示された。1 回の射精液中に存在するパロバロテンが 20 mg 1 日 1 回投与の用量に占める割合は、極めて小さかった（0.000044%）。これらの所見に基づき、女性パートナーとその後の胚／胎児でのパロバロテンの曝露量は、胚／胎児発生に対する影響の無毒性量（NOAEL）を投与された妊娠ラットの血漿中の最高曝露量の 100 分の 1 未満であり、かつ男性投与被験者の血漿中曝露量より 4 桁超低いと考えられた。

2.6.4　精神障害及び自殺傾向

うつ病、自殺及び自傷行為に関する広域 SMQ 及び狭域 SMQ で精神障害の有害事象を確認した。また、8 歳以上の被験者を対象とする FOP 及び MO の試験では、FDA Guidance for Industry: Suicidal Ideation and Behavior（FDA 2012）に従い、C-SSRS に基づく自殺念慮及び自殺行動の評価を実施した。

2.6.4.1　精神障害及び自殺傾向（FOP-FAS）

FOP-FAS の 8/10 歳以上の集団を対象とする SMQ で収集した精神障害の有害事象の要約を表 2.7.4-50 に示す。

表 2.7.4-50　　精神障害の有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS）

Preferred Term		Placebo/ Untreated (N=20)	PVO Treatment Period: Chronic 5 mg (N=130)	Flare-up 5/2.5 mg (N=7)	Flare-up 10/5 mg (N=25)	Flare-up 20/10 mg (N=100)	PVO Total (N=139)
Any TEAE		0	10 (7.7)	0	2 (8.0)	15 (15.0)	23 (16.5)
Depressed mood	抑うつ気分	0	7 (5.4)	0	0	5 (5.0)	12 (8.6)
Suicidal ideation	自殺念慮	0	2 (1.5)	0	1 (4.0)	3 (3.0)	5 (3.6)
Depression	うつ病	0	0	0	0	3 (3.0)	3 (2.2)
Mood altered	気分変化	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Mood swings	気分動揺	0	0	0	1 (4.0)	1 (1.0)	2 (1.4)
Memory impairment	記憶障害	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
Drug dependence	薬物依存	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (0.7)
Intentional self-injury	故意の自傷行為	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Disturbance in attention	注意力障害	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.3 FOP.
Psychiatric disorder TEAEs were obtained from a broad and narrow SMQ for active depression and suicide/self-injury.
The FOP-FAS includes all subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies.
TEAEs have onset dates on or after the first dose date of study drug and on or before the last dose date of study drug + 7 days.
The age at first entry of 8/10 years indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
The placebo/untreated group includes subjects from Studies PVO-1A-201 and PVO-1A-202/Part A.
FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PVO=palovarotene; SMQ=standardized MedDRA query; TEAE=treatment-emergent adverse event.

精神障害に関する SMQ により、FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者の 16.5%（139 例中 23 例）に精神障害に関する有害事象が認められた。プラセボ／未投与被験者で事象は確認されなかった。パロバロテン群で認められた精神障害の有害事象には、抑うつ気分［8.6%（12 例）］、自殺念慮［3.6%（5 例）］、及びうつ病［2.2%（3 例）］があった。これらの事象の多くは治験薬と関連があると判断され（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.5.1 FOP）、ほとんどの重症度が軽度から中等度と判断された（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.4.1 FOP）。1 例（0.7%）が故意の自傷行為によりパロバロテンを永続的に中止した（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.11.1 FOP）。1 例（0.7%）では、有害事象としてのうつ病によりパロバロテンが中断された（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.10.2 FOP）。薬物依存の有害事象は重篤と判断され、依存薬物はジフェンヒドラミンであった。

注目すべきは、8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者の 9.4%（139 例中 13 例）にうつ病の既往歴があったことである。また、うつ病の既往歴があった NHS の未投与被験者の割合［24.2%（91 例中 22 例）］も高く、さらに被験者の 4.4%（114 例中 5 例）が 3 年間の観察期間中にうつ病を新規発現した（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.2.1 FOP 及び Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 14.1.7.2）。

FOP-FAS の 8/10 歳以上の集団（NHS の未投与被験者を含む）を対象とする C-SSRS に基づく自殺念慮及び自殺行動の評価の要約を表 2.7.4-51 に示す。

表 2.7.4-51　　自殺念慮又は自殺行動（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS）

Ideation/Behaviour Parameter Category, n (%)	Placebo/ Untreated	PVO Treatment Period: Chronic 5 mg	Flare-up 5/2.5 mg	Flare-up 10/5 mg	Flare-up 20/10 mg[a]	PVO Total
C-SSRS ideation, baseline, N'	87	63	0	10	3	69
Type 1	4 (4.6)	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.4)
Type 2	4 (4.6)	3 (4.8)	0	0	0	3 (4.3)
Type 3	3 (3.4)	0	0	0	0	0
Type 4	2 (2.3)	0	0	0	0	0
Type 5	2 (2.3)	0	0	0	0	0
Suicidal behaviour, baseline, N′	87	63	0	10	3	69
Nonsuicidal self-injurious behaviour	2 (2.3)	0	0	0	0	0
Any self-injurious behaviour	0	0	0	0	0	0
Preparatory acts/behaviour	2 (2.3)	0	0	0	0	0
Aborted attempt	0	0	0	0	0	0
Interrupted attempt	1 (1.1)	0	0	0	0	0
Actual attempt	2 (2.3)	0	0	0	0	0
C-SSRS ideation, post-baseline, N′	74	123	0	10	2	126
Type 1	4 (5.4)	3 (2.4)	0	0	0	3 (2.4)
Type 2	4 (5.4)	2 (1.6)	0	0	0	2 (1.6)
Type 3	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Type 4	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
Type 5	0	0	0	0	0	0
Suicidal behaviour, post-baseline, N′	74	123	0	10	3	126
Nonsuicidal self-injurious behaviour	0	0	0	0	0	0
Any self-injurious behaviour	0	0	0	0	0	0
Preparatory acts/behaviour	0	0	0	0	0	0
Aborted attempt	0	0	0	0	0	0
Interrupted attempt	0	0	0	0	0	0
Actual attempt	0	0	0	0	0	0

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.18.1 FOP.
[a] Excludes PVO-1A-301.
The FOP-FAS includes all subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies.
The age at first entry of 8/10 years indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
C-SSRS ideation categories include Type 1, wish to be dead; Type 2, nonspecific suicidal thought; Type 3, active suicidal ideation without plan or intent to act; Type 4, active suicidal ideation without some intent to act; Type 5, active suicidal ideation with specific plan and intent.
The placebo/untreated group includes subjects from Studies PVO-1A-201, PVO-1A-202/Part A, and the NHS.
C-SSRS=Columbia-Suicide Severity Rating Scale; FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; PVO=palovarotene.

FOP-FAS では、ベースライン時に C-SSRS に基づくタイプ 1 及び 2 の自殺念慮が認められたのは、8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者［それぞれ 1.4%（69 例中 1 例）及び 4.3%（3 例）］のみであった。これに対し、プラセボ／未投与被験者にはベースライン時にタイプ 1 及び 2 の観念的な自殺念慮が、被験者の各 4.6%（87 例中 4 例）で認められた。また、タイプ 3 の具体的自殺念慮が 3.4%（3 例）、タイプ 4 及び 5 の具体的自殺念慮が各 2.3%（2 例）に認められた。また、ベースライン時にプラセボ／未投与被験者 2 例（2.3%）に非自殺的な自傷行動、さらにプラ

セボ／未投与被験者 5 例（5.7%）に自殺行動が認められ、その内訳は、準備行動が 2 例（2.3%）、企図中断が 1 例（1.1%）、企図実行が 2 例（2.3%）であった。

8/10 歳以上のパロバロテン群でのベースライン後の自殺念慮には、タイプ 1 の自殺念慮［2.4%（126 例中 3 例）］及びタイプ 2 の自殺念慮［1.6%（2 例）］があった。PVO-1A-202 試験パート C の EOS 時に、成人男性被験者 1 例（0.8%）がタイプ 4 の自殺念慮を訴えた（Listing 16.17.1.2）。ベースライン後には、タイプ 1 及び 2 の自殺念慮がプラセボ／未投与被験者の各 5.4%（74 例中 4 例）で報告された。タイプ 3 の自殺念慮が報告された被験者の割合は、プラセボ／未投与被験者では 1.4%（1 例）であったが、8/10 歳以上のパロバロテン群にはいなかった。パロバロテン又はプラセボ／未投与被験者では、ベースライン後にタイプ 4 又は 5 の自殺念慮又は自殺行動は発現しなかったが、8/10 歳以上のパロバロテン群では 1 例（0.8%）にタイプ 4 の自殺念慮が認められた。

2.6.4.2　　精神障害及び自殺傾向（MO-FAS）

MO-FAS では、精神障害に関する SMQ により確認された関連する有害事象が認められた被験者は、パロバロテン群が 131 例中 11 例（8.4%）及びプラセボ群が 62 例中 4 例（6.5%）であった。パロバロテン群で特に頻度の高い有害事象は、気分変化が被験者の 3.1%（プラセボ群：1.6%）、抑うつ気分が被験者の 1.5%（プラセボ群：3.2%）、気分動揺が被験者の 1.5%（プラセボ群：1.6%）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S11G.4 MO）。

MO-FAS でベースライン時にタイプ 1 の自殺念慮が認められた被験者は、パロバロテン群の 1.4%であったが、プラセボ群では認められなかった。自殺行動はパロバロテン群とプラセボ群のいずれにおいても報告されなかったが、ベースライン時に自傷行動がパロバロテン群の被験者の 2.8%に報告された（プラセボ群：2.9%）（Module 5.3.5.3, ISS, Table S31A MO）。

MO-FAS ではベースライン後来院全体を通じて、プラセボ群で自殺念慮又は自殺行動が認められた被験者はいなかった。一方、パロバロテン群では、ベースライン後来院全体を通じて観念的な自殺念慮（C-SSRS に基づくタイプ 1 又は 2）が報告された。また、パロバロテン群ではタイプ 3 の自殺念慮（具体的）及び自傷行動も報告された。Month 3 時点でパロバロテン群の 1 例（1.4%）に自殺準備行動又は自殺行動が認められた。MO-FAS にはタイプ 4/5 の自殺念慮が認められた被験者はいなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S31A MO）。

2.6.4.3　　精神障害及び自殺傾向（COPD-FAS）

COPD-FAS では、精神障害の有害事象がパロバロテン群の被験者（611 例）の 2.9%（主に 5.0 mg 群）、プラセボ群の被験者（367 例）の 3.5%で確認された。特に頻度の高いものはうつ病であり、パロバロテン群の被験者の 1.8%、プラセボ群の被験者の 1.6%に認められた。パロバロテン群でのその他の精神障害の有害事象は全て 2 例（0.3%）以下に認められた（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.24.3 COPD）。また、パロバロテン群の 1 例（0.2%）ではパロバロテンの最終投与から 5 日後の Day 19 に自殺既遂が生じた（Module 5.3.5.4 Report 1042217）ほか、プラセボ群の 1

例（0.3%）に自殺企図が生じた。プラセボ群の 1 例（0.3%）で最終投与後 7 日を超えて認められたうつ病が確認された（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.25.3 COPD）。

2.6.4.4　　精神障害及び自殺傾向のまとめ

レチノイドを全身投与した患者に、うつ病、うつ病の増悪、不安、気分の変化、自殺念慮及び自殺行動が報告されている。精神疾患の既往歴がある者は、易罹患状態となる可能性がある（Module 5.4 Literature Summary Report Section 7.5）。

8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者の約 9.4%（139 例中 13 例）にうつ病の既往歴があった。NHS の未投与被験者では、うつ病の既往歴のある被験者の割合も高かった［24.2%（91 例中 22 例）］。投与期間中には、8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者の 9%（139 例中 12 例）に抑うつ気分が認められ、2%（3 例）にうつ病が認められたのに対し、NHS では 3 年間の観察期間中に未投与被験者の 4%（114 例中 5 例）がうつ病を新規発現した。

FOP-FAS では、C-SSRS による評価で自殺念慮又は自殺行動に治験薬と関連がある増加は認められなかった。さらに、ベースライン時には、プラセボ／未投与被験者の方が重症度の高い（タイプ 3～5）自殺念慮の発現割合がわずかに高かった。

全体的に、FOP-FAS での精神系の既往歴（NHS の未投与被験者との比較を含む）の評価、精神障害に関する SMQ（うつ病など）、及び C-SSRS の結果から、自殺念慮や自殺行動などの精神障害に対するパロバロテンの影響はないことが示唆された。精神障害の所見は慢性原疾患の FOP によるものである可能性がある。なお、8/10 歳以上のパロバロテン群で頻度の高い併用薬はモンテルカストであり、うつ病及び自殺念慮のリスクの一因であった可能性がある。

FOP の投与被験者と未投与被験者の自殺念慮の発現割合は、2001～2007 年に実施された WHO の世界精神保健調査で報告された自殺念慮の 12 ヵ月間の推定平均値 2.0%よりも高かった（Borges 2010）。

2.6.5　　肝胆道系及び膵臓の事象

膵炎及び肝毒性の有害事象は、急性膵炎に関する広域 SMQ 並びに重度の薬剤性肝障害及び肝臓関連検査による徴候及び症状に関する広域及び狭域 SMQ で確認した。肝酵素増加及びビリルビン増加の有害事象も、肝及び肝胆道系障害の HLGT 検索で確認した。膵酵素増加、リパーゼ増加及びアミラーゼ増加の有害事象は、急性膵炎の SMQ で収集した。

2.6.5.1　　肝胆道系及び膵臓に対する作用（FOP-FAS）

FOP-FAS の 8/10 歳以上の集団での肝毒性の有害事象の要約を表 2.7.4-52 に示す。

表 2.7.4-52　　肝毒性の有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS）

			PVO Treatment Period				
Preferred Term		Placebo/ Untreated (N=20)	Chronic 5 mg (N=130)	Flare-up 5/2.5 mg (N=7)	Flare-up 10/5 mg (N=25)	Flare-up 20/10 mg (N=100)	PVO Total (N=139)
Any TEAE		3 (15.0)	8 (6.2)	1 (14.3)	4 (16.0)	10 (10.0)	17 (12.2)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	2 (10.0)	4 (3.1)	0	0	6 (6.0)	9 (6.5)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.5)	0	0	5 (5.0)	6 (4.3)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.8)	1 (14.3)	0	5 (5.0)	6 (4.3)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	4 (4.0)	4 (2.9)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (5.0)	1 (0.8)	0	2 (8.0)	1 (1.0)	3 (2.2)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	1 (0.8)	0	1 (4.0)	0	2 (1.4)
Urobilinogen urine increased	尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	0	1 (4.0)	1 (1.0)	2 (1.4)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.15 FOP.
Hepatotoxicity TEAEs were captured from broad SMQs for drug-related hepatic disorders (severe events only) and liver-related investigations signs and symptoms.
The FOP-FAS includes all subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies.
TEAEs have onset dates on or after the first dose date of study drug and on or before the last dose date of study drug + 7 days.
The age at first entry of 8/10 years indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
The placebo/untreated group includes subjects from Studies PVO-1A-201 and PVO-1A-202/Part A.
FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; SMQ=standardized MedDRA query; TEAE=treatment-emergent adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PVO=palovarotene.

FOP-FAS で肝毒性の SMQ で有害事象が認められた被験者の割合は、8/10 歳以上のパロバロテン群が 12.2%（139 例中 17 例）、プラセボ／未投与被験者が 15.0%（20 例中 3 例）であった。特に頻度の高いものは、血中 ALP 増加で、8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者の 6.5%（9 例）、プラセボ／未投与被験者の 10.0%（2 例）に報告された。血中ビリルビン増加の有害事象は、8/10 歳以上のパロバロテン群の 3 例（2.2%）、プラセボ／未投与被験者 1 例（5.0%）に発現した。

パロバロテン 20/10 mg 投与期間中には肝酵素増加［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：5.0%（100 例中 5 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）：4.0%（4 例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）：5.0%（5 例）］が連続投与期間中［ALT：1.5%（130 例中 2 例）、AST：0、GGT：0.8%（1 例）］及びプラセボ／未投与被験者（発現なし）よりも多く認められた。その他の有害事象の発現割合は全て、パロバロテン群の被験者の 2%未満で

あった。肝酵素増加及びビリルビン増加の有害事象に関して HLGT 検索をしたところ、脂肪肝及び高ビリルビン血症のみが確認された。

最終投与後 7 日を超えて認められた事象の検索で最終投与後 7 日を超えて認められた肝毒性の有害事象が確認された被験者は、8/10 歳以上のパロバロテン群が 4 例（2.9%）、プラセボ／未投与被験者が 1 例（5.0%）であった。また、パロバロテン群で特に頻度の高いものは、血中骨特異的 ALP 増加及び GGT 増加が各 2 例（1.4%）であった。プラセボ／未投与被験者ではビリルビン増加が 1 例（5.0%）で確認された（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.2.15 FOP）。8/10 歳以上のパロバロテン群では、最終投与後 7 日を超えて認められたビリルビン増加の有害事象は確認されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.2.5 FOP）。

FOP-FAS の 8/10 歳以上の集団で急性膵炎に関する SMQ で確認された有害事象の要約を表 2.7.4-53 に示す。

表 2.7.4-53　膵炎及びリパーゼ／アミラーゼ増加の有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS）

			PVO Treatment Period				
Preferred Term		**Placebo/ Untreated (N=20)**	**Chronic 5 mg (N=130)**	**Flare-up 5/2.5 mg (N=7)**	**Flare-up 10/5 mg (N=25)**	**Flare-up 20/10 mg (N=100)**	**PVO Total (N=139)**
Any TEAE		10 (50.0)	43 (33.1)	0	10 (40.0)	28 (28.0)	61 (43.9)
Nausea	悪心	3 (15.0)	19 (14.6)	0	6 (24.0)	14 (14.0)	33 (23.7)
Vomiting	嘔吐	4 (20.0)	19 (14.6)	0	3 (12.0)	13 (13.0)	32 (23.0)
Abdominal pain	腹痛	2 (10.0)	12 (9.2)	0	4 (16.0)	7 (7.0)	22 (15.8)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (10.0)	6 (4.6)	0	0	6 (6.0)	10 (7.2)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (5.0)	4 (3.1)	0	4 (16.0)	4 (4.0)	10 (7.2)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (5.0)	2 (1.5)	0	0	4 (4.0)	6 (4.3)
Abdominal distension	腹部膨満	0	2 (1.5)	0	1 (4.0)	2 (2.0)	5 (3.6)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (5.0)	1 (0.8)	0	2 (8.0)	1 (1.0)	3 (2.2)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.6 FOP.
Acute pancreatitis and lipase/amylase elevation TEAEs were captured from broad and narrow SMQs for acute pancreatitis.
The FOP-FAS includes all subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies.
TEAEs have onset dates on or after the first dose date of study drug and on or before the last dose date of study drug + 7 days.
The age at first entry of 8/10 years indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
The placebo/untreated group includes subjects from Studies PVO-1A-201 and PVO-1A-202/Part A.
FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; SMQ=standardized MedDRA query; TEAE=treatment-emergent adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PVO=palovarotene.

急性膵炎に関する SMQ により、FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者の 43.9%（139 例中 61 例）に有害事象が認められたことが確認された。パロバロテン群で特に頻度の高いものには、悪心［23.7%（33 例）］、嘔吐［23.0%（32 例）］、腹痛［15.8%（22 例）］／上腹部痛［7.2%（10 例）］、及びリパーゼ増加［7.2%（10 例）］があった。膵炎の有害事象は確認されなかった。また、パロバロテン群とプラセボ／未投与被験者との間に注目に値する発現割合の差は認

められなかったが、最も大きな差が認められたのは悪心であった［それぞれ、23.7%（33 例）及び 15.0%（20 例中 3 例）］。全体的に、用量の明らかな影響は認められなかった。

2.6.5.2　　肝胆道系及び膵臓に対する作用（MO-FAS）

MO-FAS では、データカットオフの 2020 年 2 月 28 日の時点で、肝毒性の検索方法による有害事象は確認されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S11G.16 MO）。急性膵炎に関する SMQ で有害事象が確認された被験者は、パロバロテン群が 131 例中 15 例（11.5%）、プラセボ群が 62 例中 5 例（8.1%）であった。特に頻度の高い有害事象は嘔吐であり、パロバロテン群の被験者の 7.6%、プラセボ／未投与群の被験者の 3.2%に認められた。有害事象として膵酵素増加（リパーゼ又はアミラーゼ）も膵炎も確認されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S11G.7 MO）。

2.6.5.3　　肝胆道系及び膵臓に対する作用（COPD-FAS）

COPD-FAS を対象とする SMQ 検索及び HLGT 検索で肝毒性の有害事象が確認された被験者の割合は、パロバロテン群（被験者数 611 例）が 1.8%、プラセボ群（被験者数 367 例）が 0.5%であった。パロバロテン群では、肝毒性の有害事象は全て 5.0 mg 群（被験者数 482 例）の被験者に発現し、発現割合はいずれも被験者の 1%未満であった。特に頻度の高いものは GGT 増加であり、パロバロテン群の被験者の 0.5%、プラセボ群の被験者の 0.3%に認められた。脂肪肝はまれであり、パロバロテン群及びプラセボ群の各 1 例（それぞれ 0.2%及び 0.3%）に報告された。また、パロバロテン 5.0 mg 群の 1 例に中毒性肝炎が認められた（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.24.15 COPD）。COPD-FAS で、最終投与後 7 日を超えて認められた肝毒性の有害事象は確認されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.25.15 COPD）。

COPD-FAS で急性膵炎に関する SMQ で確認された有害事象が発現した被験者の割合は、パロバロテン群（被験者数 611 例）が 4.6%、プラセボ群（被験者数 367 例）が 7.9%であった。事象の発現割合は、パロバロテン 1.0 mg 群（被験者数 57 例のうち 7.0%）、2.5 mg 群（被験者数 24 例のうち 8.3%）、及び 5.0 mg 群（被験者数 482 例のうち 4.6%）の間に顕著な差はなく、明らかな用量の影響は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.24.6 COPD）。最終投与後 7 日を超えて認められた膵炎及び酵素に関連する有害事象が確認された被験者は、パロバロテン群が 2 例（0.3%）、プラセボ群が 3 例（0.8%）であった。パロバロテン群ではいずれの有害事象も 5.0 mg 群で認められ、特に頻度の高いものは、腹部圧痛及び嘔吐で、各 1 例（0.2%、プラセボ群：0%）に発現した（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.25.6 COPD）。

2.6.5.4　　肝胆道系及び膵臓に対する作用のまとめ

解析対象集団全体でパロバロテン群を対象に肝毒性の検索方法で収集された、特に頻度の高い有害事象は、非重篤な肝酵素増加（ALT/AST、GGT など）であった。肝酵素増加の有害事象は、パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与期間中の方が連続投与期間及びプラセボよりも高い頻度で認められ、用量の影響の可能性が示された。しかし、解析全体を通じて、Hy’s law の

基準である肝トランスアミナーゼ（AST、ALT）又は AST/ALT 値が基準値上限（ULN）の 3 倍超かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍超に該当する被験者はいなかった。脂肪肝は FOP-FAS 及び COPD-FAS で確認されたが、その発現割合はパロバロテン群とプラセボ／未投与群で同程度であった。以上の結果から、パロバロテンにより肝毒性のリスク増加や、ビリルビンの増加が生じる可能性は低いことが示唆された。

急性膵炎の SMQ で収集された、特に頻度の高い有害事象は、悪心、嘔吐、及びリパーゼ増加であった。解析対象集団全体で、上腹部痛／腹痛及びリパーゼ増加の発現割合は、パロバロテン群とプラセボ群で同程度であった。また、PCS リパーゼ増加の新規発現割合は、COPD-FAS ではパロバロテン群とプラセボ群で同程度であり、FOP-FAS では 8/10 歳以上のパロバロテン群とプラセボ／未投与被験者で同程度であった。FOP-FAS でのリパーゼ増加は一過性であり、概してパロバロテン投与継続中に消失した。これらの事象の一部は副腎皮質ステロイド投与に伴うものであった可能性がある。

データカットオフの 2020 年 2 月 28 日の時点で、FOP-FAS、MO-FAS 又は COPD-FAS の集団で膵炎の有害事象は確認されなかった。しかし、パロバロテンとケトコナゾールの薬物間相互作用試験期間中の HV-FAS の 2[redacted] 歳白人男性に重篤な有害事象として膵炎が認められた。Day 2 に無症候性の軽度のリパーゼ増加が被験者に認められ、Day 15 にケトコナゾールを開始した。リパーゼが 1084 U/L まで増加し、軽度の腹痛により被験者を入院させた。トリグリセリドは正常であった。パロバロテン及びケトコナゾールを中止した。治験責任医師は、本事象の膵炎がパロバロテン及びパラセタモールと関連があると判断した。さらに、ケトコナゾールによるパロバロテン血漿中濃度上昇が本事象に影響した可能性は否定できない（Module 5.3.3.4 Report 1010705/NP17041B）。

2.6.6　炎症性の胃腸の事象

炎症性の胃腸の有害事象を、HLGT の消化管炎症性疾患を検索して確認した。

FOP-FAS を対象とする炎症性の胃腸の有害事象の HLGT 検索で胃炎が確認された被験者は、8/10 歳以上のパロバロテン群が 139 例中 3 例（2.2%）、プラセボ／未投与被験者 20 例中 1 例（5.0%）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.8 FOP）。パロバロテン群の事象は全て連続投与期間中に発現したものであった。潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患の有害事象が認められた被験者はいなかった。最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象は検索で確認されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.2.8 FOP）。

MO-FAS（被験者数 193 例）を対象とする炎症性の胃腸の有害事象の HLGT 検索で確認された事象はなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S11G.9 MO）。COPD-FAS で炎症性の胃腸の有害事象が認められた被験者の割合は、パロバロテン群（611 例）では 0.8%、プラセボ群（367 例）では 1.9%であり、事象の発現が認められたのはパロバロテンの 1.0 mg（被験者数 57 例）及び 5.0 mg（被験者数 482 例）の用量群であった。特に頻度の高い有害事象は胃炎であり、その発現割合はパロバロテン群（0.5%）とプラセボ群（1.1%）で同程度であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table

14.9.24.8 COPD)。最終投与後 7 日を超えて認められた炎症性の胃腸の有害事象は確認されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.25.8 COPD)。

以上より、FOP-FAS では、炎症性の胃腸の有害事象を検索した結果、特に頻度の高い有害事象として胃炎が確認されたが、発現割合は低く、プラセボ／未投与被験者との間に発現割合の顕著な差は認められなかった。COPD-FAS でも同様の結果が認められた。MO-FAS では、炎症性の胃腸の有害事象は確認されなかった。FOP 集団での胃炎の要因には、NSAID 及び副腎皮質ステロイドの長期使用がある可能性がある。FOP-FAS で、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患の有害事象が認められた被験者はいなかった。

2.6.7　脂質代謝障害

HLGT の脂質代謝障害で検索したところ、血清脂質の有害事象が確認された。

FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群では HLGT 検索で脂質代謝の有害事象が 139 例中 8 例（5.8%）で確認され、その内訳は、高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症が各 4 例（2.9%)、及び体脂肪障害が 1 例（0.7%）であった。事象の分布は連続投与／フレアアップ時投与を通じて幅広かった。しかし、パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与期間中に特に頻度の高いものは高トリグリセリド血症であり、100 例中 4 例（4.0%）に報告されたのに対し、連続投与期間中では 130 例中 2 例（1.5%）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.4 FOP)。プラセボ／未投与被験者では脂質代謝障害は確認されず、最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象も確認されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.2.4 FOP)。3 年間の追跡調査期間での NHS の未投与被験者の高脂血症の発現割合は同程度であった。NHS の未投与被験者では、高脂血症がスクリーニング時に 114 例中 7 例（6.1%）に報告され（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 14.1.7.1)、3 年間でさらに 3 例（2.6%）が高脂血症を新規発現した（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 14.1.7.2)。

MO-FAS（被験者数 193 例）を対象とする HLGT 検索で脂質代謝障害の有害事象は確認されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S11G.5 MO)。COPD-FAS を対象とする HLGT 検索で脂質代謝障害の有害事象が確認された被験者はパロバロテン群が 611 例中 2 例（0.3%)、プラセボ群が 367 例中 4 例（1.1%）であった。パロバロテン群では、高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症が各 1 例（0.2%）で確認された。プラセボ群では、高コレステロール血症が 3 例（0.8%)、高トリグリセリド血症が 1 例（0.3%）で確認された。高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症の発現は、パロバロテン 5.0 mg 群（被験者数 482 例）内が最も一貫性が高かったが、プラセボ群との間に発現割合の顕著な差は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.24.4 COPD)。最終投与後 7 日を超えて認められた事象の検索で高コレステロール血症が確認された被験者は、プラセボ被験者 1 例（0.3%）のみであった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.25.4 COPD)。

以上より、脂質代謝の有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象の検索結果並びに新規発現した PCS 脂質異常の追加的な評価から、未投与被験者との比較における血清脂質障害の発現割合の意味のある増加について、パロバロテンはその一因ではないことが示唆され

た。検討した解析対象集団全体で、総コレステロール及びトリグリセリドの増加がパロバロテン群で認められることはまれであった。

2.6.8　アレルギー反応

アレルギー反応の有害事象が、血管浮腫に関する狭域 SMQ で確認された。

FOP-FAS の 8/10 歳以上の集団を対象とする血管浮腫に関する SMQ で確認された有害事象の要約を表 2.7.4-54 に示す。

表 2.7.4-54　アレルギー反応の有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS）

			PVO Treatment Period				
Preferred Term		Placebo/ Untreated (N=20)	Chronic 5 mg (N=130)	Flare-up 5/2.5 mg (N=7)	Flare-up 10/5 mg (N=25)	Flare-up 20/10 mg (N=100)	PVO Total (N=139)
Any TEAE		0	7 (5.4)	0	2 (8.0)	8 (8.0)	16 (11.5)
Swelling face	顔面腫脹	0	2 (1.5)	0	0	4 (4.0)	6 (4.3)
Urticaria	蕁麻疹	0	2 (1.5)	0	1 (4.0)	1 (1.0)	4 (2.9)
Eye swelling	眼部腫脹	0	0	0	1 (4.0)	2 (2.0)	3 (2.2)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Face oedema	顔面浮腫	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Lip swelling	口唇腫脹	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Swollen tongue	舌腫脹	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.14 FOP.
Allergic reaction TEAEs were obtained from a narrow SMQ topic search for angioedema.
The FOP-FAS includes all subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies.
TEAEs have onset dates on or after the first dose date of study drug and on or before the last dose date of study drug + 7 days.
The age at first entry of 8/10 years indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
The placebo/untreated group includes subjects from Studies PVO-1A-201 and PVO-1A-202/Part A.
FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; SMQ=standardized MedDRA query; TEAE=treatment-emergent adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PVO=palovarotene.

FOP-FAS でアレルギー反応の有害事象が確認された被験者は、8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者の 11.5%（139 例中 16 例）であったが、プラセボ／未投与被験者（被験者数 20 例）にはいなかった。非投与期間中の 1 例（1.9%）に蕁麻疹が認められた。パロバロテン群で確認された事象の発現割合は、いずれも 5%未満であった。パロバロテン群で特に頻度の高いアレルギー反応は、顔面腫脹［4.3%（6 例）］、蕁麻疹［2.9%（4 例）］、眼部腫脹［2.2%（3 例）］、及び眼瞼浮腫［1.4%（2 例）］であった。全体的に、パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与期間［8.0%（100 例中 8 例）］で、連続投与期間［5.4%（130 例中 7 例）］よりも著明に発現割合が高い有害事象はなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.2.1.1 FOP）。8/10 歳以上のパロバロテン群では、蕁麻疹などのアレルギー性皮膚反応が被験者の 3%未満に発現したが、治験薬の投与中

止に至ったものはなかった（2.2.1.5 項）。この SMQ の結果に、最終投与後 7 日を超えて認められた血管浮腫の有害事象はなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.2.14 FOP）。

MO-FAS で SMQ でアレルギー反応の有害事象が確認された被験者は、パロバロテン群が 131 例中 2 例（1.5%）、プラセボ群が 62 例中 3 例（4.8%）であった。パロバロテン群で確認された血管浮腫の有害事象は蕁麻疹のみであり、全て 2.5 mg の用量で報告された。蕁麻疹の発現割合は、パロバロテン群（3.0%）とプラセボ群（3.2%）で同程度であった。プラセボ群の 1 例（1.6%）に顔面腫脹が認められた（Module 5.3.5.3, ISS, Table S11G.15 MO）。

COPD-FAS でアレルギー反応の有害事象が確認された被験者は、パロバロテン群が 611 例中 3 例（0.5%）、プラセボ群が 367 例中 2 例（0.5%）であった。パロバロテン群での有害事象は全て 5.0 mg 群で発現し、その内訳は、蕁麻疹が 482 例中 3 例（0.6%）、血管浮腫が 1 例（0.2%）であり、プラセボ群の 2 例（0.5%）に蕁麻疹が認められた（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.24.14 COPD）。最終投与後 7 日を超えて認められたアレルギー反応の有害事象は確認されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.25.14 COPD）。

以上より、解析群全体において特に頻度の高いアレルギー反応の有害事象は、顔面腫脹及び皮膚過敏症（蕁麻疹など）であった。アナフィラキシーや全身性アレルギー反応などの重大な過敏症反応は確認されなかった。アレルギー反応の有害事象のうち、重度、重篤又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった。さらに、COPD-FAS 及び MO-FAS でのアレルギー反応の有害事象の発現割合は、パロバロテン投与被験者とプラセボ群の間に差はなかった。

2.6.9　中枢神経系障害

痙攣に関する狭域 SMQ で有害事象が確認された。失神の有害事象が、トルサード・ド・ポアント/QT 間隔延長に関する広域 SMQ 及び狭域 SMQ で確認された。

FOP-FAS を対象とする痙攣に関する SMQ 及び PT 検索（痙攣発作／てんかん）で、8/10 歳以上のパロバロテン群の 139 例中 3 例（2.2%）にこれらの有害事象（連続投与期間及び 20/10 mg フレアアップ時投与期間の双方で発現）が確認された。パロバロテン群での有害事象には、てんかん及び痙攣発作［各 2 例（1.4%）］、及び全身性強直性間代性発作［1 例（0.7%）］があった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.12 FOP）。プラセボ／未投与被験者に発現した事象はなかった。

20/10 mg 投与期間中の 100 例中 1 例（1.0%）に重篤な有害事象として全身性強直性間代性発作が 2 件発現した。重症度は軽度及び中等度で、パロバロテンとの関連なしと評価された。
20/10 mg 投与期間中の別の 1 例（1.0%）に有害事象として痙攣発作が認められ、約 1 週間後の追跡脳波検査によりてんかんが懸念されたため、パロバロテンの投与中断に至った。これらの事象は重篤な有害事象として報告され、いずれも重症度は中等度と判断された（Module 5.3.5.3, ISS, Listing 16.9.1.3.1）。痙攣発作の事象はパロバロテンと関連がある、てんかんの事象は関連なしと評価された。これらの重篤な有害事象の症例概要は Module 5.3.5.1 pvo1a202 csr final 14.3.3 narratives.docx に示した。

FOP-FAS の別の 1 例が連続投与期間中に有害事象としてのミオクローヌスによりパロバロテンを中止した（Module 5.3.5.3, ISS, Listing 16.9.1.1.3）。この被験者には、パロバロテンの試験登録前に入院を必要とする固有脊髄性ミオクローヌス再発事象の既往歴が確認されていた（Module 5.3.5.3, ISS, Listing 16.4）。最終投与後 7 日を超えて認められた痙攣／痙攣発作の有害事象は確認されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.2.12 FOP 及び Table 14.1.8.14.2.13 FOP）。

トルサード・ド・ポアント/QT 間隔延長に関する SMQ で失神が確認された被験者は、8/10 歳以上のパロバロテン群が 4 例（2.9%）であったが、プラセボ／未投与被験者にはいなかった。連続投与期間中の 130 例中 3 例（2.3%）、20/10 mg 投与期間の 1 例（1.0%）に失神が発現した（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.13 FOP）。2 件の失神が重篤と判断された。いずれの重篤な有害事象も、治験責任医師によりパロバロテンと関連なしと評価された。なお、PVO-1A-301 試験で失神の重篤な有害事象が認められた 1 例が非重篤な失神性痙攣及びてんかんと診断され、パロバロテンと関連があると評価された（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 final Section 12.6.3）。最終投与後 7 日を超えて認められた痙攣／痙攣発作及び失神の有害事象は確認されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.2.12 FOP and Table 14.1.8.14.2.13 FOP）。

8/10 歳以上のパロバロテン群では、33 例（23.7%）に神経系障害の既往歴があり、その内訳は、頭痛が 9 例（6.5%）、痙攣発作が 6 例（4.3%）、てんかん又は失神が 2 例（1.4%）、熱性痙攣が 1 例（0.7%）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.2.1 FOP）。

NHS では、FOP 被験者 91 例中 35 例（38.5%）に神経系障害の既往歴があり、その内訳は、失神が 14 例（15.4%）、痙攣発作が 12 例（13.2%）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.2.1 FOP）。36 ヵ月間にわたる観察期間中、NHS の未投与被験者の 1.8%（114 例中 2 例）に失神が認められた（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 14.1.7.2）。また、8/10 歳未満の被験者では有害事象としての失神は確認されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.3.8.2.1.1 FOP）。

MO-FAS を対象とする痙攣／痙攣発作に関する SMQ で中等度のてんかん重積状態が確認された被験者は、パロバロテン群が 131 例中 1 例（0.8%）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S11G.13 MO）。当該事象は重篤な有害事象であり、遷延性熱性発作の既往歴のあるパロバロテン 5.0 mg 群の 65 例中 1 例に発現した。当該事象はパロバロテンと関連があると判断されたが、治験薬に対する措置はとられなかった。

MO-FAS を対象とするトルサード・ド・ポアント/QT 間隔延長に関する SMQ で失神が確認された被験者はパロバロテン群の 131 例中 1 例（0.8%）であり、パロバロテン 2.5 mg を投与していた。この失神はパロバロテンと関連があると評価された（Module 5.3.5.3, ISS, Table S11G.14、Table S7.1 MO）。

MO-FAS のプラセボ群では、有害事象として痙攣／痙攣発作も失神も確認されなかった。プラセボ投与被験者 62 例中 1 例に最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象として痙攣発作が認められ、その後前頭葉てんかんと診断された（Module 5.3.5.3, ISS, Table S3D MO）。

COPD-FAS を対象とする痙攣／痙攣発作に関する SMQ で有害事象としてのてんかんが確認された被験者は、パロバロテン群の 611 例中 1 例（0.2%）であり、パロバロテン 5.0 mg を投与していた。このてんかんによりパロバロテンの投与中止に至った（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.24.12 COPD、Table 14.9.18.3 COPD）。しかし、当該事象は治験責任医師によりパロバロテン

との関連なしと評価された（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.14.3 COPD）。プラセボ群には、痙攣／痙攣発作の有害事象が認められた被験者はいなかった。最終投与後 7 日を超えて認められた痙攣／痙攣発作の有害事象は確認されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.25.12 COPD）。

COPD-FAS を対象とするトルサード・ド・ポアント/QT 間隔延長に関する SMQ で関連する有害事象が確認された被験者は、パロバロテン群が 4 例（0.7%）、プラセボ群が 367 例中 1 例（0.3%）であった。特に頻度の高いものは失神であり、その内訳は、パロバロテン群が 3 例（0.5%）、プラセボ群が 1 例（0.3%）であった。その他、パロバロテン群の 1 例（0.2%）に有害事象として心室性不整脈が 1 件発現した（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.24.13 COPD）。これらの有害事象のうち、パロバロテンと関連があると評価されたもの及びパロバロテンの投与中止に至ったものもなかった（2.2.1.5 項）。トルサード・ド・ポアント/QT 間隔延長に関する SMQ で最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象が確認された被験者は、パロバロテン群が 4 例（0.7%）であったが、プラセボ投与被験者にはいなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.25.13 COPD）。これらの事象のうち、パロバロテンと関連があると判断されたもの及びパロバロテンの投与中止に至ったものもなかった。

以上、これらの結果から、痙攣、痙攣発作又は失神のリスクに対し、明らかなパロバロテンの影響は認められないことが示唆された。FOP-FAS では頭痛が頻度の高い有害事象であったが、重篤な有害事象としての頭痛は報告されなかった。さらに、FOP-FAS 及び MO-FAS では、有害事象として良性頭蓋内圧亢進も偽性脳腫瘍も報告されなかった。

2.6.10　聴力障害

聴力障害に関する狭域 SMQ で難聴に関連する有害事象が得られた。

FOP-FAS の 8/10 歳以上の集団での聴力障害の有害事象の要約を表 2.7.4-55 に示す。

表 2.7.4-55　聴力障害の有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS）

		PVO Treatment Period					
Preferred Term		**Placebo/ Untreated (N=20)**	**Chronic 5 mg (N=130)**	**Flare-up 5/2.5 mg (N=7)**	**Flare-up 10/5 mg (N=25)**	**Flare-up 20/10 mg (N=100)**	**PVO Total (N=139)**
Any TEAE		0	9 (6.9)	0	0	8 (8.0)	16 (11.5)
Hypoacusis	聴力低下	0	5 (3.8)	0	0	4 (4.0)	9 (6.5)
Conductive deafness	伝音難聴	0	1 (0.8)	0	0	2 (2.0)	3 (2.2)
Deafness unilateral	片耳難聴	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
Tinnitus	耳鳴	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Tympanic membrane perforation	鼓膜穿孔	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
Auditory disorder	聴覚障害	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Deafness bilateral	両耳難聴	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Deafness neurosensory	感音性難聴	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)

Eustachian tube dysfunction	耳管機能障害	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Eustachian tube obstruction	耳管閉塞	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)
Mixed deafness	混合性難聴	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.7 FOP.
Hearing loss TEAEs were obtained from a narrow SMQ for hearing impairment.
The FOP-FAS includes all subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies.
TEAEs have onset dates on or after the first dose date of study drug and on or before the last dose date of study drug + 7 days.
The age at first entry of 8/10 years indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PVO=palovarotene; SMQ=standardized MedDRA query; TEAE=treatment-emergent adverse event.

FOP-FAS では、8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者の 11.5%（139 例中 16 例）に聴力障害に関連した有害事象が認められた。プラセボ／未投与被験者に認められた事象はなかった。発現割合は連続投与期間中［6.9%（130 例中 9 例）］とパロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与期間中［8.0%（100 例中 8 例）］で同程度であり、用量の影響はないことが示唆された。パロバロテン群で特に頻度の高い聴力障害の有害事象は、聴力低下［6.5%（9 例）］であった。その他の有害事象は頻度が低く、3 例（2.2%）以下の発現であった。8/10 歳以上のパロバロテン群での聴力障害の有害事象の重症度は全て軽度であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.4.1 FOP）。聴力低下が治験薬と関連があると評価されたのは 4 例であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.6.2 FOP）。最終投与後 7 日を超えて認められた難聴の有害事象が報告された被験者は、8/10 歳以上のパロバロテン群が 3 例（2.2%）であったが、プラセボ／未投与被験者にはいなかった。最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象（感音性難聴、混合型難聴、耳鳴）は全て各 1 例（0.7%）に認められた（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.2.7 FOP）。

重要なこととして、FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群の 22 例（15.8%）に「耳および迷路障害」の既往歴があり、そのうち特に頻度の高いものは難聴［7.2%（10 例）］、両耳難聴［3.6%（5 例）］、及び伝音難聴［2.9%（4 例）］であった。プラセボ／未投与被験者では、「耳および迷路障害」の既往歴のある被験者の割合は 41.0%（100 例中 41 例）であり、そのうち難聴の既往歴のある被験者の割合は 40.0%（40 例）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.2.1 FOP）。NHS の未投与被験者のうち、3 年間の観察期間中に新規発現した難聴が報告された被験者は 5.3%（114 例中 6 例）であった（2.2.1.2 項）。

MO-FAS で聴力障害に関する SMQ で聴力障害の有害事象が確認された被験者は、パロバロテン群が 131 例中 2 例（1.5%）、プラセボ群が 62 例中 1 例（1.6%）であった。パロバロテン群での聴力障害には、感音性難聴、中耳障害、及び中耳滲出液があった。プラセボ群で報告された有害事象は聴力低下のみであった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S11G.8 MO）。有害事象としての聴力障害は全て重症度が軽度から中等度であり、治験薬と関連があると評価されたもの及び試験の永続的な中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S2A.1 MO, Table S4A.1 MO, Table S7.1 MO, Table S11D.2 MO）。

COPD-FAS で SMQ で聴力障害の有害事象が確認された被験者の割合は、パロバロテン群が 611 例中 5 例（0.8%）、プラセボ群が 367 例中 2 例（0.5%）であった。また、パロバロテン群で特に頻度の高い事象は耳鳴であり、被験者の 0.7%に認められた。難聴（片耳難聴及び突発性難

聴）が認められた被験者は、パロバロテン群が 2 例であったが、プラセボ群にはいなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.24.7 COPD）。突発難聴が認められた被験者はパロバロテン 5.0 mg 投与を永続的に中止した（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.17.3 COPD）。最終投与後 7 日を超えて認められた難聴の有害事象は確認されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.25.7 COPD）。

以上より、MO-FAS 及び COPD-FAS では、難聴の発現割合について、パロバロテン投与被験者とプラセボ投与被験者との間に明らかな差は認められなかった。FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群で聴力障害に関する SMQ により特に頻度の高い有害事象は、聴力低下［被験者の 7%（9 例）］であった。難聴の既往歴があった NHS の未投与被験者の割合［43%（91 例中 39 例）］は高く、さらに 5%の被験者（6 例）で 3 年間の観察期間中に難聴が認められた。聴力障害は FOP に多い特徴であり、患者の約 50%に発現する（Kaplan 2024）。通常は小児期に発現し、緩徐に進行することがある。したがって、FOP-FAS の方が MO-FAS 及び COPD‐FAS よりも難聴の発現割合が高かった原因は、FOP 被験者での既存の聴覚障害の進行である可能性がある。

2.6.11　眼障害

SOC の「眼障害」の検索で眼に関連する有害事象が得られた。

FOP-FAS で「眼障害」に属する有害事象が認められた被験者は、8/10 歳以上のパロバロテン群が 139 例中 49 例（35.3%）、プラセボ／未投与被験者の 20 例中 2 例（10.0%）であった。発現割合は、パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与期間中［32.0%（100 例中 32 例）］の方が連続投与期間中［18.5%（130 例中 24 例）］よりも高かった。パロバロテン群で特に頻度の高い事象は、ドライアイ［25.9%（36 例）］及び眼充血［6.5%（9 例）］であった。プラセボ／未投与被験者にドライアイ及び眼充血の事象は報告されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.2.1.1）。

FOP-FAS では「眼障害」の有害事象は全て重症度が軽度から中等度であり（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.4.1 FOP）、重篤な有害事象は報告されなかった。8/10 歳以上のパロバロテン群で投与中断に至った有害事象には、結膜充血、霰粒腫、及び眼瞼炎［各 1 例（0.7%）］があった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.10.2 FOP）。用量調整（減量）に至った事象はドライアイ、結膜充血、及び眼充血［各 1 例（0.7%）］であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.10.1 FOP）。

MO-FAS で「眼障害」に属する有害事象が認められた被験者は、パロバロテン群が 131 例中 8 例（6.1%）、プラセボ群が 62 例中 2 例（3.2%）であった。パロバロテン群で特に頻度の高いものは、ドライアイが被験者の 2.3%（プラセボ群：3.2%）及び眼そう痒症が被験者の 1.5%（プラセボ群：0%）であった。パロバロテン群でのその他の有害事象（結膜出血、遠視、流涙増加、霧視）は各 1 例（0.5%）に認められた。有害事象の総発現割合については、パロバロテン 2.5 mg 群（被験者数 66 例）が 7.6%であったのに対して 5.0 mg 群（被験者数 65 例）が 4.6%であり、用量の影響は示されなかった。有害事象は全て重症度が軽度であり、重篤な有害事象は報告されなかった。パロバロテン 5.0 mg 群の 1 例では霧視により用量調整（減量）に至った。「眼障害」の有害事象により、パロバロテンを中断又は中止した被験者はいなかった（Module 5.3.5.3, ISS,

Table S2A.1 MO, Table S3A.1 MO, Table S4A.1 MO, Table S9A MO, Table S9B MO, Table S11D.3 MO）。

COPD-FAS で「眼障害」の有害事象が発現した被験者は、パロバロテン群が 611 例中 52 例（8.5%）、プラセボ群が 367 例中 29 例（7.9%）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.6.1 COPD）。パロバロテン群で特に頻度の高い「眼障害」はドライアイであり、その発現割合はパロバロテン群（2.8%）とプラセボ群（1.9%）で同程度であった。パロバロテン群でのその他の有害事象は全て発現割合が低かった（1.5%以下）。有害事象としての白内障、霧視、及び緑内障の発現割合は、パロバロテン群（それぞれ 1.5%、0.7%、及び 0.2%）とプラセボ投与被験者（それぞれ 1.6%、1.1%、及び 0.5%）で同程度であった。ほとんどの有害事象で重症度は軽度又は中等度であった。パロバロテン 2.5 mg 群（被験者数 24 例）の 1 例に重度の網膜動脈閉塞が認められた（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.8.4 COPD）。しかし、パロバロテン群では、「眼障害」の重篤な有害事象（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.13.2 COPD）、及び試験／治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.18.3 COPD）。

以上より、「眼障害」の有害事象は FOP-FAS の方が MO-FAS 及び COPD-FAS よりも高い頻度で認められた。解析対象集団全体で特に頻度の高い「眼障害」はドライアイであった。FOP-FAS の 8/10 歳以上の集団での「眼障害」の有害事象の発現割合は 20/10 mg フレアアップ時投与期間中の方が連続投与期間中よりも高く、パロバロテンの用量の潜在的影響が示唆された。MO-FAS 及び COPD-FAS では用量の影響は認められなかった。「眼障害」の有害事象は重症度が主に軽度から中等度であり、いずれの解析対象集団でも重篤な有害事象は報告されなかった。COPD-FAS の 1 例に重度の網膜動脈閉塞が認められた。「眼障害」により用量調整（減量）を実施したが、治験薬の投与中止に至ったものはなかった。

2.6.12　がん原性

SOC の「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に属する PT の検索でがん原性の有害事象が得られた。

FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者の 10.8%（139 例中 15 例）にがん原性の有害事象が認められた。事象の発現割合は、連続投与期間中［6.2%（130 例中 8 例）］とパロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与期間中［7.0%（100 例中 7 例）］で同程度であった。プラセボ／未投与被験者では、がん原性の有害事象が確認されなかった。パロバロテン群で特に頻度の高い事象は、化膿性肉芽腫（爪囲）［被験者の 2.2%（3 例）］、並びに子宮平滑筋腫及び皮膚嚢腫［被験者の各 1.4%（2 例）］であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.17 FOP）。爪周囲の化膿性肉芽腫の事象は全て軽度であり、2 例で治験薬と関連があると評価された。部位が爪周囲であることから、爪囲炎との関連が示唆された。その他、治験責任医師によりパロバロテンと関連があると評価されたがん原性の有害事象はなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.8.6.1 FOP）。8/10 歳以上のパロバロテン群の 1 例（0.7%）に重篤な有害事象として子宮平滑筋腫が認められた（Module 5.3.5.3, ISS, Listing 16.9.1.3.1）。この被験者には、非重篤かつ軽度の虫垂の神経内分泌腫瘍（悪性か否かは不明）も認められた（Module 5.3.5.3, ISS, Listing 16.9.1.1.1）。

FOP-FAS で最終投与後 7 日を超えて認められたがん原性の有害事象が認められた被験者は、8/10 歳以上のパロバロテン群が 3 例（2.2%）であった。プラセボ／未投与被験者では最終投与後 7 日を超えて認められたがん原性の有害事象は確認されなかった。最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象は全て各 1 例（0.7%）に発現し、このような有害事象には、感染性嚢腫、神経内分泌腫瘍、及び出血性卵巣嚢胞があった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.2.17 FOP）。

MO-FAS のパロバロテン群の 131 例中 1 例（0.8%）で有害事象として化膿性肉芽腫が確認された。被験者はパロバロテン 5 mg を投与していた。プラセボ群では 62 例中 1 例（1.6%）に皮膚乳頭腫が認められた（Module 5.3.5.3, ISS, Table S11G.18 MO）。

COPD-FAS でがん原性の有害事象が確認された被験者の割合は、パロバロテン群（被験者数 611 例）が 6.2%、プラセボ群（被験者数 367 例）が 4.9%であった。ほとんどの事象が 5.0 mg 群（被験者数 482 例）で認められた。パロテン群で特に頻度の高いものには、前立腺癌（0.7%）、並びに非小細胞肺癌及び皮膚乳頭腫（各 0.3%）があった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.24.18 COPD）。最終投与後 7 日を超えて認められたがん原性の有害事象が確認された被験者の割合は、パロバロテン群が 0.7%、プラセボ群が 0.3%であった。パロバロテン群における最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象（胃腸管腺腫、肺の悪性新生物、小細胞肺癌、移行上皮癌、皮膚嚢腫）は全て、5.0 mg 群の各 1 例に報告された（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.25.18 COPD）。

以上より、FOP-FAS 及び MO-FAS では、がん及び悪性新生物の事象は認められなかった。これらの群で確認されたがん原性の有害事象は頻度が低く、概ね良性であった。COPD-FAS で確認されたがん原性の有害事象のうち、パロバロテンと関連があると判断された事象はなく、この集団の被験者の加齢及びタバコ曝露と関連している可能性の方が高かった。

2.6.13　ホルモンに対する作用

ホルモンに対する作用の確認には 2 種類の方法を用いた。最初の検索では、甲状腺機能低下症に関する広域 SMQ 及び狭域 SMQ を用いて甲状腺機能低下の事象のみを対象とした。この検索の実施対象は、FOP-FAS、MO-FAS、及び COPD-FAS とした。

2 つ目の検索は、より包括的な方法を用い、以下の表に示すいくつかの HLGT での検索を用いて FOP-FAS 及び COPD-FAS のみを対象に実施した。

ホルモンに対する作用-HLGT 検索

副腎障害	甲状腺障害
内分泌および内分泌腺障害 NEC	生殖器系および乳房障害先天性
性腺機能の内分泌性障害	ゴナドトロピンおよび性ホルモン異常
糖代謝障害（糖尿病を含む）	前立腺障害（感染および炎症を除く）
視床下部および下垂体障害	性機能および生殖能障害
腫瘍性および異所性内分泌障害	精巣および精巣上体障害
副甲状腺障害	卵巣および卵管障害

HLGT=高位グループ用語、NEC=他に分類されない

FOP-FAS では、甲状腺機能低下症に関する SMQ で甲状腺機能低下と甲状腺機能亢進の両方の有害事象が確認された。8/10 歳以上のパロバロテン群での甲状腺機能低下の有害事象には、甲状腺刺激ホルモン（TSH）増加［被験者の 2.9%（139 例中 4 例）］があり、甲状腺機能亢進性の有害事象には、TSH 減少［被験者の 1.4%（2 例）］、並びにサイロキシン及び遊離サイロキシン増加［被験者の各 0.7%（1 例）］があった。プラセボ／未投与被験者では、サイロキシン増加及び遊離サイロキシン増加の有害事象のみが 20 例中各 1 例（5.0%）に報告された。8/10 歳以上の FOP-FAS で最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象は確認されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.11 FOP）。

上述の 2 番目の検索方法で確認された、FOP-FAS の 8/10 歳以上の集団でのその他のホルモンに対する作用の有害事象の要約を表 2.7.4-56 に示す。

表 2.7.4-56　ホルモンに対する作用の有害事象（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-FAS）

			PVO Treatment Period				
Preferred Term		**Placebo/ Untreated (N=20)**	**Chronic 5 mg (N=130)**	**Flare-up 5/2.5 mg (N=7)**	**Flare-up 10/5 mg (N=25)**	**Flare-up 20/10 mg (N=100)**	**PVO Total (N=139)**
Any TEAE		1 (5.0)	7 (5.4)	0	2 (8.0)	9 (9.0)	16 (11.5)
Epiphyses premature fusion	骨端早期閉鎖	0	5 (3.8)	0	0	2 (2.0)	7 (5.0)
Hyperglycaemia	高血糖	1 (5.0)	0	0	1 (4.0)	2 (2.0)	3 (2.2)
Polydipsia	多飲症	0	0	0	1 (4.0)	1 (1.0)	2 (1.4)
Menstruation irregular	不規則月経	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.4)
Dysfunctional uterine bleeding	機能不全性子宮出血	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Hypomenorrhoea	過少月経	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)
Hypercalciuria	高カルシウム尿症	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (1.4)
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.16.1 FOP.
Hormonal effects were identified from TEAEs under the HLGTs of Adrenal gland disorders, Endocrine and glandular disorders NEC, Endocrine disorders of gonadal function, Glucose metabolism disorders (incl diabetes mellitus), Hypothalamus and pituitary gland disorders, Neoplastic and ectopic endocrinopathies, Parathyroid gland disorders, Thyroid gland disorders, Congenital reproductive tract and breast disorders, Gonadotropin and sex hormone changes, Prostatic disorders (excl infections and inflammations), Sexual function and fertility disorders, Testicular and epididymal disorders, and Ovarian and fallopian tube disorders.
The FOP-FAS includes all subjects enrolled or dosed in FOP clinical studies.
TEAEs have onset dates on or after the first dose date of study drug and on or before the last dose date of study drug + 7 days.
The age at first entry of 8/10 years indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
The placebo/untreated group includes subjects from Studies PVO-1A-201 and PVO-1A-202/Part A.
FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; HLGT=high level group term; TEAE=treatment-emergent adverse event; PVO=palovarotene.

FOP-FAS でホルモンに対する作用の有害事象が認められた被験者の割合は、8/10 歳以上のパロバロテン群が 11.5%（139 例中 16 例）、プラセボ／未投与被験者が 5.0%（20 例中 1 例）であっ

た。有害事象の発現割合について、連続投与期間とフレアアップ時投与期間との間に顕著な差は認められなかった。パロバロテン群で特に頻度の高いホルモンに対する作用の有害事象は、骨端早期閉鎖［5.0%（7 例）］及び高血糖［2.2%（3 例）］であった（PPC の詳細な要約は 2.5.1.1.10 項を参照）。有害事象としての高血糖は全て軽度であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.4.1 FOP）。8/10 歳以上のパロバロテン群で、10/5 mg フレアアップ時投与期間中の 25 例中 1 例（4.0%）で、高血糖がパロバロテンと関連があると評価された（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.6.3 FOP）。副腎皮質ステロイド中止状況下の 1 例で、パロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与期間中に重篤な有害事象として副腎機能不全が認められたが、治験責任医師により治験薬との関連なしと評価された（Module 5.3.5.3, ISS, Listing 16.9.1.3.1）。

8/10 歳以上のパロバロテン群の 3 例（2.2%）に最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象が見られたが、プラセボ／未投与被験者では最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象は確認されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.2.16.1 FOP）。パロバロテン群での最終投与後 7 日を超えて認められたホルモンに対する作用の有害事象には、高血糖、骨端早期閉鎖、神経内分泌腫瘍、及び出血性卵巣嚢胞［各 1 例（0.7%）］があった。

8/10 歳以上のプラセボ／未投与被験者で、登録時に低い頻度で糖尿病及び甲状腺機能障害が認められた［100 例中各 1 例（1.0%）、Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.2.1 FOP］。また、3 年間の観察期間中に新規発現した甲状腺機能障害又は糖尿病を示す事象はなかった（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 14.1.7.2）。

MO-FAS を対象とする甲状腺機能低下症に関する SMQ で確認された TSH 増加が認められた被験者は、8/10 歳以上のパロバロテン群が 39 例中 2 例（5.1%）であったが、プラセボ群にはいなかった。MO-FAS に有害事象として糖尿病又は高血糖が認められた被験者はいなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S2A.3 MO, Table S11G.12 MO）。

COPD-FAS では、パロバロテン群の 611 例中 3 例（0.5%）に甲状腺機能低下症の有害事象が認められ、その内訳は、甲状腺腫が 3 件、甲状腺機能低下症が 1 件であり（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.24.11 COPD）、全て 5.0 mg 群（被験者数 482 例）での発現であった。プラセボ群では、甲状腺機能低下症の有害事象も最終投与後 7 日を超えて認められた甲状腺機能低下症の有害事象も確認されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.25.11 COPD）。

COPD-FAS でホルモンに関する有害事象が確認された被験者の割合は、パロバロテン群が 4.1%、プラセボ群（被験者数 367 例）が 3.8%であった。パロバロテン投与被験者での有害事象は全て 5.0 mg 群で認められ、特に頻度の高いものは、良性前立腺肥大症、甲状腺腫、及び前立腺障害であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.24.16 COPD）。最終投与後 7 日を超えて認められたホルモンに関する有害事象は確認されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.25.16 COPD）。

以上より、2.5.1.1.10 項で詳細に考察した PPC を除き、ホルモンに対する作用はまれであり、いずれの解析群でも、パロバロテン投与被験者とプラセボ／未投与被験者との間に発現割合の明らかな差は認められなかった。

2.6.14　免疫抑制

以下に要約するように、無顆粒球症に関する広域 SMQ 及び狭域 SMQ、並びに HLGT 検索及び高位語検索により、免疫抑制の有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象が確認された。

免疫抑制-HLGT 検索	免疫抑制-HLT 検索
血液学的検査（血液型検査を含む）	免疫反応蛋白検査 NEC
非溶血性貧血と骨髄抑制	免疫グロブリン検査
造血系新生物（白血病およびリンパ腫を除く）	免疫学的検査 NEC
白血病	
ホジキン病	
リンパ腫 NEC	
非ホジキン B 細胞性リンパ腫	
非ホジキン T 細胞性リンパ腫	
組織型不明の非ホジキンリンパ腫	
形質細胞新生物	
白血球障害	
免疫不全症候群	

HLGT=高位グループ用語、HLT=高位語、NEC=他に分類されない

FOP-FAS で免疫抑制の有害事象が認められた被験者の割合は、8/10 歳以上のパロバロテン群が 19.4%（139 例中 27 例）、プラセボ／未投与被験者が 15.0%（20 例中 3 例）であった。これらの有害事象の発現割合は、連続投与期間中［10.8%（130 例中 14 例）］とパロバロテン 20/10 mg フレアアップ時投与期間中［9.0%（100 例中 9 例）］で同程度であった。検索により咽頭炎などの感染に関連する有害事象の大部分が確認され、咽頭炎が特に頻度の高い事象であり、8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者の 7.2%（10 例）で確認された（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.16.2 FOP）。パロバロテン群では、1 例（0.7%）に認められたリンパ球数減少を除き、広範な免疫抑制を示す有害事象は検索で確認されなかった。

FOP-FAS で最終投与後 7 日を超えて認められた免疫抑制の有害事象が確認された被験者は、8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者の 4.3%（139 例中 6 例）であったが、プラセボ／未投与群にはいなかった。最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象は、咽頭炎［被験者の 1.4%（2 例）］を除き、全て各 1 例（0.7%）に認められ、このような有害事象には、尿路性敗血症があった。有害事象と同様に、1 例（0.7%）に認められた白血球減少症を除き、免疫抑制の有害事象は検索で確認されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.2.16.2 FOP）。

MO-FAS での免疫抑制の有害事象の発現割合はパロバロテン群（131 例のうち 6.1%）とプラセボ群（62 例のうち 4.8%）で同程度であった。特に頻度の高い有害事象は、咽頭炎（パロバロテン群：3.1%、プラセボ群：1.6%）及びレンサ球菌性咽頭炎（パロバロテン群：0.8%、プラセボ群：3.2%）であった。パロバロテン群での免疫抑制の有害事象はまれであり、各 1 例（0.8%）で

確認され、このような有害事象には、リンパ球数減少、好中球数減少、及び白血球減少症があった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S11G.17 MO）。重篤な感染は報告されなかった。

COPD-FAS での免疫抑制の有害事象の発現割合はパロバロテン群（611 例のうち 3.6%）とプラセボ群（367 例のうち 3.8%）で同程度であった。パロバロテン群で特に頻度の高い有害事象は、貧血（0.8%）、咽頭炎（0.7%）、及びレンサ球菌性咽頭炎（0.5%）であり、発現割合について、プラセボ群（それぞれ 1.1%、1.4%、及び 0.3%）との間に顕著な差は認められなかった。パロバロテン群でのその他の有害事象は全て各 1 例に認められた（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.24.17 COPD）。重篤な感染が、パロバロテン群の各 1 例に報告され、このような感染には、敗血症、尿路性敗血症、及び慢性白血病があった。これらの事象のうち、パロバロテンと関連があると評価されたものはなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.9.4 COPD）。パロバロテン群では、この検索により免疫抑制の有害事象は確認されなかった。COPD-FAS のパロバロテン群で最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象は確認されなかった。プラセボ群の 1 例（0.3%）に、最終投与後 7 日を超えて認められた白血球増加症が見られた（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.25.17 COPD）。

以上より、パロバロテン臨床開発プログラム期間中に感染が発現し、重篤な場合もあったが、いずれの解析対象集団でもこれらの事象が免疫抑制の結果であることを示すものは認められなかった。免疫抑制の有害事象がまれであることは、PCS 血液障害がまれであることによって裏付けられ、このことは解析対象集団全体での免疫抑制状況と矛盾しないと考えられた。

2.6.15　心臓の安全性

パロバロテンの心臓の安全性を、健康成人を対象とする thorough QT（TQT）試験（PVO-1A-103 試験）により評価した。この試験では、パロバロテンを治療用量及び治療用量を上回る用量で使用した場合の、Fridericia の式で補正した QT 間隔（QTcF）に及ぼす影響を評価した。また、FOP-FAS、MO-FAS、及び COPD-FAS を対象にしたトルサード・ド・ポアント及び QT 間隔延長に関する SMQ（痙攣発作を含む）並びに心伝導障害の PT 検索を実施した。

2.6.15.1　TQT 試験

TQT 試験（PVO-1A-103 試験）では、パロバロテンを治療用量及び治療用量を上回る用量で使用した場合の ECG パラメータに及ぼす影響を評価した。PVO-1A-103 試験は、無作為化、部分的二重盲検、プラセボ及び陽性対照、4-way クロスオーバー試験であった。計 32 例の男女の健康成人被験者（年齢範囲：18～55 歳）を考え得る 12 の試験治療の順序のいずれかに無作為に割り付け、投与の合間に 5 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。被験者に 4 つの治療［パロバロテン 50 mg（治療用量を上回る用量）、パロバロテン 20 mg（治療用量）、パロバロテンに対応するプラセボ、及びモキシフロキサシン 400 mg］のそれぞれを食後に経口投与した。

この TQT 試験では、心拍数、QTcF、及び心伝導（PR 及び QRS）のベースラインからの変化量の平均値について、パロバロテンとプラセボとの間に有意差は認められなかった。濃度-QTc 関係におけるパロバロテンの血漿中濃度の傾きの推定値は小さく、統計学的に有意ではなかっ

た。この濃度-QTc 解析の結果に基づくと、観察されたパロバロテンの血漿中濃度（最大約 500 ng/mL）の範囲内では、QTcF に対する 10 ms を超える延長作用はないと考えられる。

TQT 試験では、QTcF が 450 ms を超えた被験者も、QTcF の変化量が 30 ms を超えた被験者もいなかった。治療下で発現した T 波の波形の変化も U 波も認められなかった。また、死亡、重篤な有害事象のほか、反復性の心室性頻脈、細動、失神及び痙攣発作、並びに試験中止に至った有害事象は認められていない。痙攣発作の PT 検索及びトルサード・ド・ポアント/QT 間隔延長に関する SMQ で事象は確認されなかった。

2.6.15.2　心臓の安全性パラメータの臨床試験

パロバロテンの臨床試験では、全ての ECG パラメータ（ECG の測定値及びベースラインからの変化量）の要約統計量を来院別に算出した。平均心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、Bazett の式で補正した QT 間隔（QTcB）及び QTcF を連続変数として来院別に要約した。また、QTcB 間隔及び QTcF 間隔が得られた被験者数をベースライン及びベースライン後の基準に従って以下のように要約した。

- QTc 間隔 450 ms 超
- QTc 間隔 480 ms 超
- QTc 間隔 500 ms 超
- ベースラインからの QTc 間隔の延長 30 ms 超
- ベースラインからの QTc 間隔の延長 60 ms 超

事前に規定した PCS ECG 所見の基準を表 2.7.4-57 に示す。

表 2.7.4-57　ECG パラメータに関する PCS の基準

Parameter	PCS Low	PCS High
PR interval	None	1) >200 ms only OR 2) Increase from baseline ≥20 ms only OR 3) >200 ms and increase from baseline ≥20 ms
QRS interval	None	1) >100 ms only OR 2) Increase from baseline ≥10 ms only OR 3) >100 ms and increase from baseline ≥10 ms
QT interval	None	1) >500 ms only OR 2) Increase from baseline ≥60 ms only OR 3) >500 ms and increase from baseline ≥60 ms
QTcF and QTcB intervals	None	1) >500 ms only OR 2) Increase from baseline ≥60 ms only OR 3) >500 ms and increase from baseline ≥60 ms

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.13.4.1 FOP.
ECG=electrocardiogram; PCS=potentially clinically significant; QTcB=Bazett's QT correction; QTcF=Fridericia's QT correction.

2.6.15.3　心臓の安全性（FOP-FAS 及び FOP-F-FAS）

2.6.15.3.1　ECG のベースラインからの変化

FOP-FAS（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.13.5.1 FOP）及び FOP-F-FAS（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.13.5.2 FOP）では、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、RR 間隔、及び QT/QTcB/QTcF 間隔のベースラインから Month 12、24、及び 36 までの変化量の平均値に、8/10 歳以上のパロバロテン群とプラセボ／未投与群の間で大きな差は認められなかった。

FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群では、新規発現した PCS QTcB 又は QTcF の変化は認められなかった。連続投与期間の PCS QT 間隔延長及び QRS 間隔延長の新規発現割合は、パロバロテン 5 mg 群［それぞれ 2.4%（123 例中 3 例）及び 28.5%（125 例中 35 例)］とプラセボ／未投与群［それぞれ 1.4%（72 例中 1 例）及び 22.4%（76 例中 17 例)］で同程度であった。PCS PR 間隔延長の中央値の新規発現割合は、プラセボ／未投与被験者が 3.9%（76 例中 3 例)、8/10 歳以上のパロバロテン群が 9.8%（123 例中 12 例）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.13.6.1.1 FOP)。8/10 歳以上のパロバロテン群の 2 例及びプラセボ／未投与群の 1 例で、第一度房室（AV）ブロックの新規発現の閾値（PR 間隔＞200 ms）を超えていた（Module 5.3.5.3, ISS, Listing 16.14.2.3)。

FOP-F-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群での PCS QRS 間隔延長の新規発現割合は、パロバロテン群が 32.5%（40 例中 13 例)、プラセボ／未投与群が 10.3%（39 例中 4 例）であり、フレアアップ時投与の明らかな影響は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.13.6.2.1 FOP)。しかし、連続投与／フレアアップ発現時の投与の両期間中に QRS 値が 120 ms を超えることはまれであった（Module 5.3.5.3, ISS, Listing 16.14.2.3)。FOP-F-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群での PCS PR 間隔延長の新規発現割合は、パロバロテン群が 15.0%（40 例中 6 例)、プラセボ／未投与群が 5.1%（39 例中 2 例）であった。パロバロテン群で新規発現した PR 間隔延長は、いずれも第一度 AV ブロックの基準に該当しなかった。

FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者では、プラセボ/NHS の未投与被験者との間に顕著な差が認められた、ECG 間隔（PR、RR、QRS、QT、QTcF、及び QTcB)、PCS 値の発現割合、又は ECG 異常に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。ECG の判読で心筋梗塞又は臨床的に意味のある心室調律異常を示すものは認められなかった。以上の結果から、パロバロテンの連続投与／フレアアップ時投与により、臨床的に意味のある心臓の安全性所見は生じないことが示された。

FOP-FAS 及び FOP-F-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群で新規発現した PCS ECG 所見について、連続投与期間中（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.13.6.1.2 FOP）及びフレアアップ時投与期間中（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.13.6.2.2 FOP）のいずれにおいても、男女で大きな差は認められなかった。

8/10 歳以上の FOP-FAS のパロバロテン群では、連続投与期間中の PCS ECG 異常の新規発現割合について、人種間で顕著な差は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.13.6.1.3 FOP)。しかし、フレアアップ時投与期間中に新規発現した PCS QRS 間隔延長及び PR 間隔延長が認められた被験者の割合は、白人がそれぞれ 35.7%（28 例中 10 例）及び 7.1%（28 例中 2 例）

であったのに対して、他の人種がそれぞれ 25.0%（12 例中 3 例）及び 33.3%（12 例中 4 例）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.13.6.2.3 FOP）。PR 間隔延長を新規発現したプラセボ／未投与被験者 3 例は全て白人であった。

連続投与期間中に PCS QRS 間隔延長を新規発現した被験者の割合は、8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群が 23.3%（73 例中 17 例）であったのに対して、プラセボ／未投与群が 36.8%（38 例中 14 例）であり、このうち 11.0%（73 例中 8 例）が PR 間隔延長を新規発現した（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.4.13.6.1.1 FOP）。フレアアップ時投与期間中に QRS 間隔延長を新規発現した被験者の割合は、8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群が 30.8%（13 例中 4 例）であったのに対して、プラセボ／未投与被験者が 12.0%（25 例中 3 例）であり、PR 間隔延長を新規発現した被験者の割合はそれぞれ 15.4%（13 例中 2 例）及び 4.0%（25 例中 1 例）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.4.13.6.2.1 FOP）。

2.6.15.3.2　QTc 間隔延長

FOP-FAS で連続投与中に QTcB が 450 ms を超えた被験者の割合は、8/10 歳以上のパロバロテン群が 6.5%（123 例中 8 例）、プラセボ／未投与群が 8.3%（72 例中 6 例）であった。また、QTcB のベースラインからの延長時間が 30 ms であった被験者の割合は、パロバロテン群及びプラセボ／未投与群でそれぞれ 4.1%（5 例）及び 4.2%（3 例）であったが、ベースラインからの延長時間が 60 ms であった被験者はいなかった。ベースライン後の QTcB 間隔が 450 ms を超えた被験者も、QTcF 間隔が 480 ms を超えた被験者もいなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.13.7.1.1 FOP）。

フレアアップ時投与期間中に QTcB 間隔が 450 ms を超えた被験者の割合は、8/10 歳以上のパロバロテン群が 12.5%（40 例中 5 例）であったのに対して、プラセボ／未投与被験者が 5.4%（37 例中 2 例）であった。また、パロバロテン群で QTcB 間隔が 450 ms を超えた 5 例のうち、ベースライン時の間隔が 450 ms を超えていたのは 3 例、QTcB 間隔の延長時間が 30 ms を超えていたのは 1 例のみであった（この被験者は QTcF 間隔の延長時間も 30 ms を超えていた）。また、QTcB 間隔のベースラインからの延長時間が 30 ms を超えていた被験者の割合は、パロバロテン群が 17.5%（7 例）であったのに対して、プラセボ／未投与被験者が 2.7%（1 例）であった。発現割合がパロバロテン 10/5 mg 群での 12.0%（25 例中 3 例）から 20/10 mg 群での 6.1%（33 例中 2 例）に低下したことから、フレアアップ時投与レジメンによる影響は認められなかった。フレアアップ時投与期間中には、QTcB 間隔が 480 ms を超えた被験者も、ベースラインからの延長時間が 60 ms を超えていた被験者もいなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.13.7.2.1 FOP）。

2.6.15.3.3　ECG の判読で認められた異常

ECG 検査の判読は、標準手順を用いて中央検査機関が実施した。連続投与期間中及びフレアアップ時投与期間中の中央検査機関の判読による ECG の正常及び異常の発現割合を要約・集計

した。ECG 所見は調律、伝導、波形／心室の拡大、軸偏位、心筋梗塞、並びに ST 部分及び T 波/U 波の異常で分類した。

連続投与期間中の ECG 異常の新規発現割合は、FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群では Month 12 が 25.0%（120 例中 30 例）、Month 36 が 26.3%（19 例中 5 例）であったのに対して、プラセボ／未投与被験者ではいずれも 9.1%（77 例中 7 例及び 33 例中 3 例）であった。Month 24 時点の発現割合は同程度であった［パロバロテン群：13.3%（30 例中 4 例）、プラセボ／未投与：18.9%（53 例中 10 例）］（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.13.2.1 FOP）。8/10 歳以上のパロバロテン群に ECG で心筋梗塞が明らかとなった被験者はいなかった。NHS のプラセボ／未投与被験者 1 例に、Month 24 時点で前壁中隔梗塞の可能性が認められた（Module 5.3.5.3, ISS, Listing 16.14.2.2）。パロバロテン群とプラセボ／未投与群との間に、新規発現した ECG 異常の種類の実質的な差は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.13.2.2.1 FOP）。FOP-F-FAS（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.13.3.1 FOP）及び 8/10 歳以上 18 歳未満の被験者でも同様の結果が認められた（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.4.13.2.2.1 FOP）。

連続投与期間及びフレアアップ時投与期間中に、8/10 歳以上のパロバロテン群で新規発現した ECG 異常について、男女で顕著な差は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.13.2.2.2 FOP、Table 14.1.13.3.2.2 FOP）。全体的に、8/10 歳以上のパロバロテン群で新規発現した ECG 異常は、白人被験者の方が、特にフレアアップ時投与期間中に高い頻度で発現した（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.13.2.2.3 FOP、Table 14.1.13.3.2.3 FOP）。

2.6.15.3.4　　トルサード・ド・ポアント/QT 間隔延長及び伝導障害に関する SMQ

8/10 歳以上のパロバロテン群でトルサード・ド・ポアント/QT 間隔延長に関する SMQ で失神が確認された被験者は、連続投与期間中が 130 例中 3 例（2.3%）、20/10 mg フレアアップ時投与期間中が 100 例中 1 例（1.0%）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.13 FOP）。最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象は確認されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.2.13 FOP）。FOP-FAS でトルサード・ド・ポアント、突然死、心室性頻脈、心室細動、心室粗動などの催不整脈性の有害事象は報告されなかった。

8/10 歳以上のパロバロテン群で伝導障害に関する SMQ で確認された、心伝導の有害事象はなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.14.10 FOP）。20/10 mg フレアアップ時投与期間中の被験者 1 例に、最終投与後 7 日を超えて認められた軽度の伝導障害（詳細不明）が見られた（Module 5.3.5.3, ISS, Listing 16.9.1.1.1）。

2.6.15.4　　心臓の安全性（MO-FAS）

MO-FAS では、ECG 間隔のベースラインからの変化量の平均値又は中央値に臨床的に意味のあるものは認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S21 MO）。

MO-FAS では、PCS QRS 間隔延長の新規発現割合は、パロバロテン群［14.7%（34 例中 5 例）］とプラセボ群［12.5%（16 例中 2 例）］で同程度であった。パロバロテン群の 34 例中 1 例

（2.9%）に PCS QT 間隔延長が認められたが、プラセボ群では発現しなかった。新規発現した PCS PR 間隔延長、QTcB 間隔延長、又は QTcF 間隔延長は報告されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S22B.1 MO）。

MO-FAS での伝導異常の新規発現割合は、パロバロテン群［40.0%（35 例中 14 例）］とプラセボ群［43.8%（16 例中 7 例）］で同程度であった。調律異常を新規発現した被験者は、パロバロテン群が 1 例（2.9%）であったのに対して、プラセボ群にはいなかった。MO-FAS では、軸偏位、心筋梗塞、及び T 波異常の新規発現は報告されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S22D MO）。

MO-FAS を対象にトルサード・ド・ポアント/QT 間隔延長に関する SMQ トピックの検索を実施したところ、パロバロテン 2.5 mg 群で 66 例中 1 例（1.5%）に失神が確認された。伝導障害に関する SMQ では、MO-FAS で該当する事象は確認されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S11F MO 及び Table S11G.11 MO）。

2.6.15.5　心臓の安全性（HV-FAS）

HV-FAS では、投与 Week 4 時点の ECG パラメータの実測値及びベースラインからの変化量について、プラセボ群とパロバロテン群との間に顕著な差は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.14.3.1 HV）。

HV-FAS での PCS QRS 間隔延長の新規発現割合は、パロバロテン群［10.7%（272 例中 29 例）］とプラセボ群［10.3%（58 例中 6 例）］で同程度であった。PCS PR 間隔延長の新規発現割合は、パロバロテン群［6.3%（272 例中 17 例）］の方がプラセボ［1.7%（58 例中 1 例）］よりも高かった。パロバロテン群での PR 間隔延長のほとんどの事象が 20 mg の用量で発現した。パロバロテン 20 mg 群の 125 例中 1 例（0.8%）が PCS QT 間隔延長を新規発現し、パロバロテン 50 mg 群の 31 例中 1 例（3.2%）が PCS QTcB 間隔延長を発現した。QTcF 間隔延長の基準に該当した被験者はいなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.14.3.2 HV）。

450 ms を超える QTcB 間隔が、パロバロテン群の 424 例中 5 例（1.2%）に認められ、10 mg、20 mg、及び 50 mg の投与群で広く認められた。プラセボ群では 450 ms を超える QTcB 間隔は認められなかった。ベースラインからの延長時間が 30 ms を超える QTcB 間隔の発現割合は、パロバロテン投与被験者［1.9%（424 例中 8 例）］とプラセボ投与被験者［3.3%（61 例中 2 例）］で同程度であった。ベースライン後の QTcB 間隔が 480 ms を超えた被験者はいなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.14.5.2 HV）。

投与 Week 4 時点の ECG 異常の発現割合について、HV-FAS のパロバロテン群［13.2%（68 例中 9 例）］とプラセボ群［15.4%（13 例中 2 例）］との間の顕著な差は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.14.1.4 HV）。

HV-FAS のパロバロテン群では心伝導障害は認められなかった。パロバロテン 1.0 mg 群の 126 例中 1 例に失神が報告された（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.5.1 HV）。

2.6.15.6　心臓の安全性（COPD-FAS）

COPD-FAS では、最長 104 週間のパロバロテン 5.0 mg 投与での ECG 異常の発現割合は、いずれの時点でもプラセボ群との認識可能な程度の差は認められなかった。ECG の中央判読が実施されなかったため、ECG パラメータの心拍数、並びに PR 間隔、QRS 間隔、RR 間隔及び QT/QTcB/QTcF 間隔のベースラインからの変化量、及び PCS 異常に関する安全性データは得られていない（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.14.4.1 COPD、Table 14.14.4.2 COPD）。

COPD-FAS でトルサード・ド・ポアント/QT 間隔延長に関する SMQ で関連する有害事象が確認された被験者は、パロバロテン群が 611 例中 4 例（0.7%）、プラセボ群が 367 例中 1 例（0.3%）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.24.13 COPD）。パロバロテン群での有害事象は全て 5.0 mg 群（被験者数 482 例）で認められ、その内訳は、失神が 3 例（0.6%）、心室性不整脈が 1 例（0.2%）であった。プラセボ群での 1 件は失神であった。この SMQ で確認された最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象が、パロバロテン群の 4 例（0.7%）に認められた。最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象は全てパロバロテン 5.0 mg 群で認められ、その内訳は、心肺停止が 2 例、多臓器機能不全症候群及び失神が各 1 例であった。この SMQ で最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象が認められた被験者は、プラセボ群にはいなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.25.13 COPD）。

COPD-FAS を対象とする伝導障害に関する SMQ で心伝導の有害事象が確認された被験者は、パロバロテン群（5.0 mg の用量で発現）が 2 例（0.3%）、プラセボ群が 1 例（0.3%）であった（いずれも AV ブロック）（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.24.10 COPD）。最終投与後 7 日を超えて認められた伝導の有害事象は確認されなかった。COPD-FAS で治験責任医師によりパロバロテンと関連があると評価された心臓の事象はなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.9.4 COPD）。

2.6.16　心臓の安全性のまとめ

TQT 試験（PVO-1A-103 試験）では、パロバロテンを治療用量及び治療用量を上回る用量（50 mg）で投与した後の QTcF のベースラインからの変化量の平均値に、プラセボとの顕著な差は認められなかった。50 mg の投与中でベースライン後に QTcB が 480 ms を超えた被験者も、QTcF が 450 ms を超えた被験者もいなかった。

いずれの解析対象集団でも、ほとんどの ECG のベースラインからの変化、QTc 値、ECG 異常又は SMQ 所見について、パロバロテン投与被験者とプラセボ／未投与被験者の間に実質的な差は認められなかった。

PCS QRS 間隔の中央値の延長は、8/10 歳以上のパロバロテン群及びプラセボ／未投与被験者で、連続投与とフレアアップ時投与の両期間で新規発現し、特に頻度の高い ECG 異常であった。ベースライン時の QRS 間隔延長と新規発現した QRS 間隔延長の合計発現割合は、8/10 歳以上のパロバロテン群の連続投与期間中の被験者では 59%、プラセボ／未投与被験者では 63%であった。この合計発現割合は、8/10 歳以上のパロバロテン群のフレアアップ時投与期間中の被験者が 94%、プラセボ／未投与被験者が 55%であり、用量の明らかな影響は認められなかった。

FOP-FAS の被験者で QRS 値が 120 ms を超えることはまれであった。QRS 間隔延長は、ベースライン時の ECG で認められた心室内伝導遅延及び右脚ブロックの伝導異常と一貫していた。

FOP-FAS で新規発現した PR に関する PCS 値は、概してベースラインから 20 ms の延長であった。しかし、被験者に第一度 AV ブロックを示す PR 間隔が認められることはまれであり、パロバロテンの用量の明らかな影響は認められなかった。8/10 歳以上のパロバロテン群で認められた、ベースライン後に新規発現した PCS PR 間隔延長は、心拍数減少（主に正常域内）が一因である可能性があった。また、副腎皮質ステロイドの使用が心拍数減少の一因となった可能性もある。

以上より、解析対象集団全体で、パロバロテン群で ECG 間隔（PR、RR、QRS、QT、QTcF、及び QTcB）、PCS 値の発現割合、ECG の判読で認められた異常、QTc 解析、及び SMQ 所見に臨床的に意味のある変化は認められず、パロバロテンの心臓への影響はなく、ECG の安全性評価項目に関して安全性の懸念はないことが示唆された。

2.6.17　呼吸器に対する作用

パロバロテンが呼吸器に及ぼす潜在的影響の評価では、SOC の「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「感染症および寄生虫症」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、並びに「臨床検査」に属する、関連する有害事象を検索した。

2.6.17.1　呼吸器に対する作用（FOP-FAS）

FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群で特に頻度の高い（被験者の 10%以上に報告された）呼吸器の有害事象の内訳は、上気道感染が 23.7%（139 例中 33 例）［プラセボ／未投与群：5.0%（20 例中 1 例）］、上咽頭炎が 22.3%（31 例）（プラセボ／未投与群：0）、咳嗽が 16.5%（23 例）［プラセボ／未投与群：10.0%（2 例）］、鼻出血が 14.4%（20 例）（プラセボ／未投与群：0）、口腔咽頭痛が 11.5%（16 例）（プラセボ／未投与群：0）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.2.1.1 FOP）。重度の呼吸器の有害事象はまれであり、1 例（0.7%）のみの発現であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.8.2.3 FOP）。

特に頻度の高い最終投与後 7 日を超えて認められた呼吸器の有害事象は、8/10 歳以上のパロバロテンの被験者の上気道感染［5.0%（7 例）］であった（プラセボ／未投与群：0）（2.2.1 項）。8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者 3 例（2.2%）に重篤な有害事象として肺炎が認められた。パロバロテンと関連があると評価されたものはなかった（2.4 項）。また、1 例（0.7%）に非重篤な肺炎が発現し、治験薬と関連があると評価された。

FOP-FAS の小児被験者を対象に、呼吸器に対する作用のさらなる評価を実施した。特に頻度の高い呼吸器の有害事象である上気道感染の発現割合は、8/10 歳未満のパロバロテン群［25 例中 8 例（32.0%）］の方が 8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群［77 例中 13 例（16.9%）］よりも高かった。インフルエンザも、8/10 歳未満のパロバロテン群［4 例（16.0%）］の方が 8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群［7 例（9.1%）］よりも頻度が高かった。その他、頻度の高い呼吸器

系の有害事象には、上咽頭炎［8/10 歳未満：4 例（16.0%）、8/10 歳以上 18 歳未満：13 例（16.9%）］及び咳嗽［8/10 歳未満：3 例（12.0%）、8/10 歳以上 18 歳未満：9 例（11.7%）］があり、小児の低年齢と高年齢のパロバロテン群との間に顕著な差は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.3.8.2.1.1 FOP 及び Table 14.4.8.2.1.1 FOP）。8/10 歳未満のパロバロテン群では、1 例（4.0%）に下気道感染が認められたが（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.3.8.2.1.1 FOP）、肺炎又は呼吸器で見られた重篤な有害事象が認められた被験者はいなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.3.8.8.1.1 FOP）。

8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群であまり高くない頻度で認められた呼吸器の有害事象には、呼吸困難［4 例（5.2%）］があり、気管支炎及び喘息［各 3 例（3.9%）］、肺炎及び呼吸窮迫［各 2 例（2.6%）］と続いた（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.4.8.2.1.1 FOP）。8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群でのその他の呼吸器の有害事象は各 1 例（1.3%）に認められ、このような有害事象には、下気道感染、細菌性肺炎、酸素飽和度異常、及び低酸素症があった。その他、非投与期間中には、有害事象として細菌性肺炎及び呼吸不全が各 1 例（5.6%）に報告された。8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群で呼吸器で見られた重篤な有害事象には、呼吸窮迫［2 例（2.6%）］、並びに喘息、低酸素症、インフルエンザ、パラインフルエンザウイルス（肺）感染、及び肺炎［各 1 例（1.3%）］があった。パロバロテンと関連があると評価されたものはなかったが（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.4.8.9.1 FOP）、非投与期間中には関連があると評価された細菌性肺炎が 1 例（5.6%）に認められた（Module 5.3.5.3, ISS, Listing 16.9.1.3.1）。重篤な有害事象として喘息クリーゼ及び肺臓炎がプラセボ／未投与被験者各 10 例中 1 例（10.0%）に報告された。

注目すべきは、NHS の未投与被験者で胸郭拡張性低下［42.1%（114 例中 48 例）］、肺活量減少［32.5%（37 例）］、呼吸困難、肺炎［各 15.8%（18 例）］、喘息［8.8%（10 例）］などの呼吸器の事象の既往歴が認められる頻度が高かったことである（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.2.1 FOP）。これらの医学的状態は、8/10 歳以上の NHS 被験者で頻度が高かった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.2.1 FOP）。8/10 歳以上のパロバロテン群で、登録前に特に頻度の高かった医学的状態は、呼吸困難［7.2%（10 例）］、喘息［6.5%（9 例）］、及び肺炎［5.0%（7 例）］であった。3 年間の観察期間中の NHS の未投与被験者に新規発現した呼吸器の事象として、肺活量低下［6.1%（114 例中 7 例）］、呼吸困難［2.6%（3 例）］、胸郭拡張性低下［1.8%（2 例）］、及び胸郭不全［0.9%（1 例）］が認められた（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Table 14.1.7.2）。

NHS では、年齢カテゴリ全体の肺機能検査［予測 1 秒量（FEV_1）に対する割合など］から、低年齢カテゴリ（年齢：2 歳以上 8 歳未満、8 歳以上 15 歳未満）では中等度の拘束が示唆された一方で、高年齢カテゴリ（15 歳以上 25 歳未満及び 25 歳以上 65 歳以下）の被験者では重度の肺拘束を示唆する所見が認められた。これは、FOP 被験者の加齢に伴い拘束性肺疾患が悪化することと一貫していた（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001 Section 12.4.2）。

2.6.17.2　呼吸器に対する作用（MO-FAS）

MO-FAS で特に頻度の高い（パロバロテン群の被験者の 5%以上）呼吸器の有害事象には、上咽頭炎［パロバロテン群 6.1%（131 例中 8 例）、プラセボ群 4.8%（62 例中 3 例）、以下同順］及

びインフルエンザ［6.1%（131 例中 8 例）、1.6%（62 例中 1 例）があった。パロバロテン群で特に頻度の高い最終投与後 7 日を超えて認められた呼吸器の有害事象の内訳は、咳嗽及び上咽頭炎が各 1 例（0.8%）［プラセボ群：各 2 例（3.2%）］、副鼻腔炎が 1 例（0.8%）［プラセボ群：1 例（1.6%）］であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S2D1 MO, Table S2A.1 MO, Table S3D MO）。

重篤な有害事象として肺炎がパロバロテン群の 1 例（0.8%）に報告され、パロバロテンとの関連なしと評価された（2.4.2 項）。

2.6.17.3　呼吸器に対する作用（COPD-FAS）

COPD-FAS で特に頻度の高い［パロバロテン群の被験者（被験者数 611 例）の 5%以上］呼吸器の有害事象の内訳は、COPD が 24.9%［プラセボ群（被験者数 367 例）：28.9%］、上咽頭炎が 10.1%（プラセボ群：14.7%）、上気道感染が 10.1%（プラセボ群：9.8%）、結膜炎が 7.5%（プラセボ群：3.5%）、気管支炎が 7.2%（プラセボ群：7.9%）、肺炎が 7.0%（プラセボ群：7.4%）、呼吸困難が 5.2%（プラセボ群：4.4%）であった。パロバロテン群で特に頻度の高い最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象の内訳は、COPD が 2.5%（プラセボ群：1.6%）、下気道感染及び上気道感染が 1.0%（プラセボ群：それぞれ 0.8%及び 1.6%）であった（2.2.4 項）。

パロバロテン群で特に頻度の高い呼吸器で見られた重篤な有害事象の内訳は、肺炎が 2.8%（プラセボ群：2.7%）であった。その他の頻度の高い（パロバロテン群の 3 例以上）呼吸器で見られた重篤な有害事象には、COPD、肺腫瘤、下気道感染、呼吸不全、及び慢性閉塞性気道疾患の感染性増悪があった（2.4.4 項）。

2.6.17.4　呼吸器に対する作用の全体的なまとめ

FOP 患者では肋椎関節の強直による胸郭拡張性低下の進行、胸壁筋の骨化、脊椎後側弯症及び胸椎前弯症の進行が生じ、その結果、肺活量低下を伴う拘束性肺疾患に至る（Kaplan 2024）。そのため、患者は肺を拡張させられないことにより、無気肺、分泌物貯留、低酸素血症、高炭酸ガス血症及び肺炎のリスクにさらされる。呼吸不全は肺炎、右心不全などの合併症を来たして心肺不全に至り、生存期間が顕著に短くなることが多い。

NHS の未投与被験者では、胸郭拡張性低下［42%（114 例中 48 例）］、肺活量減少［33%（37 例）］、呼吸困難、肺炎［各 16%（18 例）］、及び喘息［9%（10 例）］の既往歴が認められる頻度が高かった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.2.1 及び Table 14.1.2.1 FOP）。登録前に 8/10 歳以上のパロバロテン群で特に頻度の高い既往歴には、呼吸困難［7%（139 例中 10 例）］、喘息［7%（9 例）］、及び肺炎［5%（7 例）］があった。NHS の未投与被験者には新規発現した呼吸器の事象として肺活量低下［6%（114 例中 7 例）］、呼吸困難［3%（3 例）］、胸郭拡張性低下［2%（2 例）］、及び胸郭不全［1%（1 例）］も認められた。これらの結果から、FOP 患者は原疾患による呼吸器合併症の発症リスクがあることが示唆された。

投与被験者及び未投与（NHS）被験者の既往歴によって裏付けられるように、FOP には呼吸器合併症が伴うことが知られているため、FOP-FAS では呼吸器の有害事象が予想されるが、安全性

データは、医学的に重大な呼吸器合併症のリスクに対するパロバロテンの影響を示唆するものではない。8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群の所見は、FOP 患者の加齢に伴う拘束性肺疾患の悪化及び拘束性肺疾患の肺合併症と一貫していた。

COPD-FAS では、被験者の原疾患から呼吸器の有害事象が予想された。特に頻度の高い重篤な有害事象の種類は、肺炎、下気道感染、気管支炎、COPD の感染性増悪などの感染に関連したものであり、パロバロテン群とプラセボの間に発現割合の意味のある差は認められなかった。呼吸器の有害事象の発現割合について、発現割合が 5%以上の有害事象は、パロバロテン 5 mg 群とプラセボ群で同程度であった。

HV-FAS では、有害事象又は重篤な有害事象として肺炎、肺臓炎、喘息のいずれも報告されなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.8.3 HV）。MO-FAS 及び COPD-FAS 全体で確認された呼吸器の有害事象の発現割合は、パロバロテン投与被験者とプラセボ投与被験者で同程度であった。投与被験者及び未投与（NHS）被験者の既往歴によって裏付けられるように、FOP には呼吸器合併症が伴うことが知られているため、FOP-FAS では呼吸器の有害事象が予想されるが、安全性データは、医学的に重大な呼吸器合併症のリスクに対するパロバロテンの影響を示唆するものではない。8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群の所見は、FOP 患者の加齢に伴う拘束性肺疾患の悪化及び拘束性肺疾患の肺合併症と一貫する。

2.7　有害事象プロファイルの全般的結論

パロバロテンの有害事象プロファイルは、主に皮膚粘膜及び筋骨格系の有害事象並びに成長途上の小児の成長及び骨成熟に対する悪影響が認められる、他のレチノイド全身投与薬の既知の有害事象プロファイルと一貫している。しかし、パロバロテンの試験で確認された PPC のリスクは、パロバロテン投与被験者において、予想されるクラスエフェクトよりも早くかつ頻度が高かった。

2.8　個別有害事象の文章による説明

パロバロテンの臨床開発プログラム期間中のデータカットオフの 2020 年 2 月 28 日までの全重篤な有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた重篤な有害事象の症例の叙述（PPC の全事象を含む）は各試験の CSR に示す。

Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-201

Module 5.3.5.1 pvo1a202 csr final 14.3.3 narratives.docx

Module 5.3.5.4 Report PVO-1A-203

Module 5.3.5.1 pvo1a301 final csr 14.3.3 narratives.docx

Module 5.3.5.4 Report PVO-2A-201

Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-001

Module 5.3.5.4 Report 1017812

Module 5.3.5.4 Report 1016299

Module 5.3.5.4 Report 1017947

Module 5.3.5.4 Report 1028424

Module 5.3.5.4 Report 1028893

Module 5.3.5.4 Report 1042217

Module 5.3.3.4 Report 1010704

Module 5.3.3.4 Report 1010705

2.4.1.3 項で述べた、データロック後に入手した重篤な有害事象に関する国際医学団体協議会（CIOMS）による報告書を Module 5.3.5.3, ISS, Appendix 15.5 に示した。

3　臨床検査値の評価

臨床検査データには、血液学的検査、生化学検査、脂質検査、及び尿検査を含めた。表、図、及び一覧表の全てで、慣用単位及び／又は ULN に対する割合への変換値を用いた。

要約統計量に加え、パロバロテン投与により正常域からの重大な逸脱が生じたかを判断するため、表 2.7.4-58 に要約する事前に規定した閾値に基づく PCS 基準を用い、主な臨床検査値のさらなる解析を行った。新規発現した PCS 所見は、スクリーニング／ベースライン時には PCS ではなく、スクリーニング／ベースライン後に PCS となった値と定義した。

表 2.7.4-58　　臨床検査パラメータに関する PCS 基準

Parameter	Normal Ranges	PCS Low	PCS High
AST	Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.9.3.1 FOP	N/A	>3×ULN
ALT		N/A	3×ULN
Total bilirubin		N/A	>2 mg/dL
AST or ALT and total bilirubin		N/A	AST, ALT >3×ULN & total bilirubin >2×ULN
Amylase		N/A	3×ULN
Lipase		N/A	3×ULN
Total thyroxine (T4)		<4.0 µg/dL	>13.0 µg/dL
WBC count	Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.10.3.1 FOP	$<2.8\times10^3/mm^3$	$>16\times10^9/L$
Haemoglobin		<9.5 g/dL	>19.0 g/dL
Haematocrit		<34%	>54%
Platelet count		$<75\times10^3/mm^3$	$>700\times10^3/mm^3$
Total cholesterol	Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.11.3.1 FOP	N/A	>300 mg/dL
Triglycerides		N/A	>400 mg/dL

ALT=alanine transaminase; AST=aspartate aminotransferase; N/A=not applicable; PCS=potentially clinically significant; ULN=upper limit of normal; WBC=white blood cell.

3.1　臨床検査（FOP-FAS 及び FOP-F-FAS）

3.1.1　　臨床検査（FOP-FAS 及び FOP-F-FAS、8/10 歳以上）

全体的に、8/10 歳以上の FOP-FAS 又は FOP-F-FAS では、パロバロテンの連続投与期間中及びフレアアップ時投与期間中の生化学検査、血液学的検査、脂質検査、及び尿検査のパラメータの平均値及び中央値に、臨床的に意味のある傾向はなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.9.2.1 FOP, Table 14.1.9.2.2 FOP, Table 14.1.10.2.1 FOP, Table 14.1.10.2.2 FOP, Table 14.1.11.2.1 FOP, Table 14.1.11.2.2 FOP, Table 14.1.12.1 FOP, Table 14.1.12.2 FOP）。

FOP-FAS では、8/10 歳以上の群で連続投与期間中に PCS 生化学検査値高値が新規発現することはまれであり、リパーゼでパロバロテン群の 127 例中 3 例（2.3%）及びプラセボ／未投与群の 73 例中 1 例（1.4%）に報告された。サイロキシンについてはパロバロテン群の 129 例中 1 例（0.8%）に PCS 生化学検査値低値が報告され、プラセボ／未投与群に報告された被験者はいなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.9.3.2.1 FOP）。新規発現した PCS トリグリセリド高値がパ

ロバロテン群の 129 例中 1 例（0.8%）で報告された（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.11.3.2.1 FOP）。しかし、この被験者にはベースライン時にトリグリセリド増加が認められ、試験期間を通じて増加が維持された（Module 5.3.5.3, ISS, Listing 16.12.1.2）。全症例で、新規発現した PCS 異常は一過性であり、連続投与期間又はフレアアップ時投与期間中に、長期にわたって増加／低下が維持されることはなかった。

8/10 歳以上のパロバロテン群では、フレアアップ時投与期間中に、トリグリセリド又はコレステロールの新規発現した PCS 値がみられた被験者はいなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.11.3.3.1 FOP）。

8/10 歳以上の群で連続投与期間中に PCS 血液学的検査値高値の新規発現が報告された被験者は、パロバロテン群では白血球数が 128 例中 3 例（2.3%）に、血小板数が 128 例中 1 例（0.8%）に認められたが、プラセボ／未投与群にはいなかった。PCS 血液学的検査値低値の新規発現が報告された被験者は、パロバロテン群ではヘモグロビンが 128 例中 2 例（1.6%）、血小板数が 128 例中 1 例（0.8%）であったが、プラセボ／未投与群にはいなかった。PCS ヘマトクリット低値の新規発現が報告された被験者は、パロバロテン群で 128 例中 1 例（0.8%）、プラセボ／未投与群で 73 例中 1 例（1.4%）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.10.3.2.1 FOP）。PCS 基準に該当したヘマトクリット値及びヘモグロビン値に、臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった。

FOP-F-FAS の 8/10 歳以上の集団での生化学検査及び血液学的検査のベースライン時の PCS 値の発現割合及びフレアアップ時投与期間中の PCS 値の新規発現割合を表 2.7.4-59 に示す。

表 2.7.4-59　臨床検査の生化学検査値及び血液学的検査値のベースライン時の PCS 値の発現割合及びフレアアップ時投与期間中の PCS 値の新規発現割合（初回登録時の年齢 8/10 歳以上、FOP-F-FAS）

		PVO Treatment Period			
Parameter, n (%)	**Placebo/ Untreated (N=71) (M=52)**	**Flare-up 5/2.5 mg (N=7) (M=7)**	**Flare-up 10/5 mg (N=25) (M=46)**	**Flare-up 20/10 mg (N=99) (M=217)**	**PVO Total (N=106) (M=270)**
Bilirubin					
N′	35	7	22	95	102
Baseline PCS high	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.0)
N′	36	7	25	97	104
New-onset PCS high[a]	0	0	1 (4.0)	2 (2.1)	2 (1.9)
Lipase					
N′	35	7	22	97	104
Baseline PCS high	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
N′	36	7	25	97	104
New-onset PCS high[a]	1 (2.8)	0	2 (8.0)	5 (5.2)	7 (6.7)
Haemoglobin					
N′	36	6	21	93	100
Baseline PCS high	0	0	0	0	0

Parameter, n (%)	Placebo/ Untreated (N=71) (M=52)	PVO Treatment Period: Flare-up 5/2.5 mg (N=7) (M=7)	PVO Treatment Period: Flare-up 10/5 mg (N=25) (M=46)	PVO Treatment Period: Flare-up 20/10 mg (N=99) (M=217)	PVO Total (N=106) (M=270)
Baseline PCS low	1 (2.8)	0	0	0	0
N′	37	7	25	96	103
New-onset PCS high[a]	0	0	0	0	0
New-onset PCS low[a]	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Haematocrit					
N′	36	6	21	93	100
Baseline PCS high	0	0	0	0	0
Baseline PCS low	1 (2.8)	0	0	3 (3.2)	3 (3.0)
N′	37	7	25	96	103
New-onset PCS high[a]	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
New-onset PCS low[a]	1 (2.7)	0	0	5 (5.2)	5 (4.9)
Platelets					
N′	36	6	21	93	100
Baseline PCS high	0	0	0	0	0
Baseline PCS low	0	0	0	0	0
N′	37	7	25	96	103
New-onset PCS high[b]	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
New-onset PCS low[b]	0	0	0	0	0
Leukocytes					
N′	36	6	21	93	100
Baseline PCS high	1 (2.8)	0	3 (14.3)	0	3 (3.0)
Baseline PCS low	0	0	0	0	0
N′	37	7	25	96	103
New-onset PCS high[a]	1 (2.7)	1 (14.3)	0	8 (8.3)	9 (8.7)
New-onset PCS low[a]	0	0	0	0	0

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.9.2.2 FOP, Table 14.1.9.3.3.1 FOP, Table 14.1.10.3.3.1 FOP.
[a] Across all post-baseline flare-up visits.
The FOP-F-FAS includes all subjects with at least one flare-up (from teleconferencing and imaged flare-ups) from the NHS and from treated flare-ups in the interventional studies.
The placebo/untreated group includes subjects from Study PVO-1A-201 and the NHS. The N for NHS includes all subjects with at least one flare-up (whether reported by teleconference call or by in-clinic evaluation)
M is the total number of treated flare-ups in Studies PVO-1A-201 or PVO-1A-202/Parts A and B, or flare-up cycles in Studies PVO-1A-202/Part C and PVO-1A-301.
The age at first entry of 8/10 years indicates 8 years of age for female subjects and 10 years of age for male subjects.
F=flare-up; FAS=Full Analysis Set; FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; PCS=potentially clinically significant; PVO=palovarotene.

FOP-F-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群では、270 回のフレアアップ時投与又はフレアアップサイクルで、新規発現した PCS 生化学検査値高値の所見が、リパーゼで 104 例中 7 例（6.7%）、ビリルビンで 104 例中 2 例（1.9%）に報告された。プラセボ／未投与群では、計 52 回のフレアアップ時投与又はフレアアップサイクルで、新規発現した PCS リパーゼ高値が 36 例中 1 例（2.8%）で報告されたを。AST 及び ALT については、いずれの投与期間中にも PCS 異常の新規発現はなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.9.3.3.1 FOP）。

なお、被験者 2 例がベースライン後のビリルビン上昇の PCS 基準（2 mg/dL 超）に該当し、このうち 1 例にはジルベール症候群の既往歴があった（Module 5.3.5.3, ISS, Listing 16.4）。別の 1 例には軽度のビリルビン増加（2.5 mg/dL）が認められたが、一過性であり、治験薬の継続中（4 週間以内）に消失した（Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 final）。

FOP-F-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群では、フレアアップ時投与期間中に新規発現した PCS 血液学的検査値高値が、白血球数で特に頻度が高かった［被験者の 8.7%（103 例中 9 例）］（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.10.3.3.1 FOP）。あまり高くない頻度で新規発現した PCS 高値所見が、ヘマトクリット及び血小板数で各 103 例中 1 例（1.0%）に認められた。新規発現した PCS 低値が、ヘマトクリット［4.9%（103 例中 5 例）］及びヘモグロビン［1.0%（103 例中 1 例）］で報告された。パロバロテン群では、これらの結果のうち 1 件を除く全てが 20/10 mg フレアアップ時投与期間中に認められた。プラセボ／未投与群で新規発現した PCS 白血球数高値及び新規発現した PCS ヘマトクリット低値が認められた被験者は各 37 例中 1 例（各 2.7%）であった。白血球数及び血小板数の増加の異常は、概ね被験者への治験薬投与の継続中に消失した。PCS 基準に該当したヘマトクリット値及びヘモグロビン値に、臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった。ヘモグロビン低値（1.42 g/dL）が認められた被験者 1 例では、臨床検査値の変換誤りがあったことが確認された（実際のヘモグロビンは 14.2 g/dL であった）（Module 5.3.5.3, ISS, Listing 16.11.1.2）。

FOP-F-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群で脂質の異常が認められた被験者は、連続投与期間中は 129 例中 1 例（0.8%）（成人男性 1 例に新規発現した PCS トリグリセリド高値）であったが、フレアアップ時投与期間中にはいなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.11.3.2.1 FOP, Table 14.1.11.3.3.1 FOP, Listing 16.1.1 FOP 及び Listing 16.12.1.2 FOP）。

FOP-FAS 又は FOP-F-FAS の被験者で、尿検査値に臨床的に意味のある変動は生じなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.12.1, Table 14.1.12.2, Listing 16.13.1.1 及び Listing 16.13.2.1）。

PCS 臨床検査所見の数が少なかったため、性差（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.9.3.2.2 及び Table 14.1.9.3.3.2 FOP）及び人種差（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.9.3.2.3 及び Table 14.1.9.3.3.3 FOP）は明らかではなかった。ただし、リパーゼ増加の 1 件を除く全てが白人被験者に発現した（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.9.3.2.3）。

3.1.2　臨床検査（FOP-FAS 及び FOP-F-FAS—他の年齢群）

8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群で連続投与期間中に新規発現した PCS リパーゼ高値を被験者は 73 例中 3 例（4.1%）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.4.9.3.2.1 FOP）。フレアアップ時投与期間中に新規発現した PCS 高値が、リパーゼ［56 例中 3 例（5.4%）］及びビリルビン［56 例中 1 例（1.8%）］で報告された（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.4.9.3.3.1 FOP）。

8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群では、連続投与期間中に新規発現した PCS 血液学的検査高値は報告されなかった。連続投与期間中にパロバロテン群で新規発現した PCS 低値が、ヘモグロビン及び血小板数［各 73 例中 1 例（1.4%）］で報告された（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.4.10.3.2.1 FOP）。

フレアアップ時投与期間中に、8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群で新規発現した PCS ヘマトクリット低値が認められた被験者は 56 例中 3 例（5.4%）であった。また、この群で新規発現した PCS 白血球数高値が報告された被験者は 56 例中 3 例（5.4%）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.4.10.3.3.1 FOP）。新規発現した PCS 異常は全て、20/10 mg フレアアップ時投与で認められた。

3.2　臨床検査値の評価（MO-FAS）

MO-FAS では、臨床検査の生化学検査、血液学的検査、脂質検査及び尿検査のパラメータの平均値に、臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S13 MO, Table S14 MO, Table S14.2 MO）。

MO-FAS のパロバロテン群で新規発現した PCS トリグリセリド高値が認められたのは 127 例中 2 例（1.6%）、新規発現した PCS サイロキシン低値が報告されたのは 126 例中 1 例であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S15A.1 MO）。また、パロバロテン群で新規発現した PCS ヘマトクリット低値が認められた被験者は 127 例中 3 例（2.4%）、新規発現した PCS 白血球数及び血小板数の高値が認められた被験者は各 127 例中 1 例（0.8%）であった。プラセボ群で認められた PCS 臨床検査値異常は、新規発現した PCS 白血球数高値［60 例中 2 例（3.3%）］のみであった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S15B.1 MO）。

3.3　臨床検査値の評価（HV-FAS）

HV-FAS のパロバロテン群及びプラセボ群では、臨床検査の生化学検査値、血液学的検査値、及び脂質検査値の平均値及び中央値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.10.2.1 HV, Table 14.11.2.1 HV, Table 14.12.2.1 HV）。

HV-FAS の被験者のうち、アミラーゼ、AST、ALT、又はサイロキシンについて PCS 基準に該当した被験者はいなかった。Week 2 に、新規発現した PCS ビリルビン増加が、パロバロテン 1.0 mg 群の 42 例中 1 例（白人男性被験者）に報告された。Day 2 には、新規発現した PCS リパーゼ増加が、パロバロテン 20 mg 群の 101 例中 1 例（白人男性被験者）に報告された（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.10.2.2 HV, Table 14.10.2.4 HV）。

HV-FAS のパロバロテン群で新規発現した PCS 血液学的検査値異常のうち、特に頻度の高いものはヘマトクリット低値［309 例中 8 例（2.6%）］であり、その内訳は、20 mg 群が 7 例、10 mg 群が 1 例であった。これらの低値は全て女性に認められ、8 例中 7 例が白人被験者であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.11.2.2 HV, Table 14.11.2.3 HV 及び Table 14.11.2.4 HV）。新規発現した PCS 白血球数低値が 309 例中 1 例（0.3%、女性）に報告された一方で、新規発現した PCS 白血球数高値が 309 例中 2 例（0.6%、女性 1 例、男性 1 例）に報告された。

HV-FAS では、パロバロテン群の 309 例中 4 例（1.3%）（女性 1 例、男性 3 例、全て白人）に新規発現した PCS トリグリセリド高値が報告された。これらの事象は用量群間（0.02、0.4、

1.0、10 mg）で一様に分布していた（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.12.2.2 HV, Table 14.12.2.3 HV, Table 14.12.2.4 HV）。

プラセボ群で新規発現した PCS 臨床検査値異常は報告されなかった。

3.4　臨床検査値の評価（COPD-FAS）

COPD-FAS のパロバロテンの用量群全体で、生化学検査、血液学的検査及び脂質検査の平均値及び中央値に臨床的に意味のある変動は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.10.3.1 COPD, Table 14.11.3.1 COPD, Table 14.12.3.1 COPD）。

COPD-FAS のパロバロテン群で新規発現した PCS 臨床検査の生化学検査値上昇の異常が、ALT、AST 及び総ビリルビン（それぞれ 600 例中 0.7%、0.8%、及び 1.5%）並びにリパーゼ及びアミラーゼ（それぞれ 581 例中 1.9%及び 600 例中 0.3%）で報告された（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.10.3.2 COPD）。総じて発現割合は低く、用量の明らかな影響は認められなかったが、新規発現した PCS リパーゼ増加のほとんどが 5.0 mg 群で発現し、おそらくこの用量群の投与期間が他の用量よりも長かったことによるものと考えられた。プラセボ群での PCS 各パラメータ上昇の新規発現割合は同程度であった。新規発現した PCS 異常は、PCS リパーゼ増加がプラセボ群の白人女性被験者 1 例及び 1 mg 群の白人女性被験者 1 例、PCS アミラーゼ増加がプラセボ群のその他の人種の男性被験者 1 例に認められたことを除き、全て白人男性被験者で認められた（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.10.3.3 COPD 及び Table 14.10.3.4 COPD）。

COPD-FAS で新規発現した PCS 血液学的検査値異常が報告され、その発現割合はパロバロテン群とプラセボ群全体で同程度であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.11.3.2 COPD）。パロバロテン投与被験者でのほとんどの異常はパロバロテン 5.0 mg 群で認められた。特に頻度の高いものはヘマトクリット異常であり、新規発現した PCS 高値及び低値が認められた被験者の割合は、パロバロテン群がそれぞれ 601 例中 2.8%及び 4.3%、プラセボ群がそれぞれ 362 例中 3.0%及び 2.2%であった。

PCS 異常の発現割合に顕著な性差は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.11.3.3 COPD）。新規発現した PCS 異常はほとんどが白人被験者に発現し、パロバロテン群のその他の人種の被験者には、PCS ヘマトクリット高値が 2 件、PCS ヘマトクリット低値が 2 件報告された（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.11.3.4 COPD）。

COPD-FAS で新規発現した PCS トリグリセリド増加及び総コレステロール増加の発現割合は、パロバロテン群及びプラセボ群全体で同程度であった。パロバロテン群での PCS 上昇のほとんどが 5.0 mg 群で認められ（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.12.3.2 COPD）、男性被験者の方が女性被験者よりも発現割合が高い傾向にあった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.12.3.3 COPD）。

3.5　主な臨床検査値の評価のまとめ

いずれの解析対象集団（FOP-FAS、FOP-F-FAS、MO-FAS、HV-FAS、及び COPD-FAS）でも、生化学検査、血液学的検査、脂質検査及び尿検査のパラメータの平均値及び中央値に臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった。

FOP-FAS で連続投与期間中に新規発現した PCS リパーゼ増加を報告した被験者の割合は、8/10 歳以上のパロバロテン群が 2.4%（127 例中 3 例）、プラセボ／未投与被験者が 1.4%（73 例中 1 例）であった。新規発現した PCS リパーゼ増加が認められた被験者の割合は、フレアアップ時投与期間中の方が高く、そのほとんどがパロバロテン 20/10 mg 投与期間中に発現した。その一因として、フレアアップ期間中の方がそれ以外の期間中よりも頻繁に臨床検査での評価を行ったことが考えられる。FOP-FAS の 8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群でも同様の結果が認められた。他の解析対象集団では PCS リパーゼ増加の発現割合の顕著な差は認められなかった。

FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群で、連続投与期間及びフレアアップ時投与期間中に新規発現した PCS 血液学的検査値異常には、白血球数及び血小板数の散発的な増加、並びにヘモグロビン及びヘマトクリットの低下があった。PCS ヘマトクリット低値の新規発現割合は、プラセボ／未投与被験者と同程度であった。新規発現した PCS 血液学的検査値異常は、予定される治療対象集団の小児（8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群）では頻度が低く、20/10 mg フレアアップ時投与期間中の方が多く認められる傾向にあったことから、一部はフレアアップ期間中の炎症状態と関連している可能性が示唆された。連続投与期間中に新規発現した PCS 血液学的検査値異常はほとんどなく、発現割合はプラセボ／未投与群で認められたものと同程度であった。

FOP-FAS では、PCS 生化学検査値及び血液学的検査値の異常のほとんどが一過性であり、被験者へのパロバロテン投与の継続中に消失した。

なお、FOP-FAS のパロバロテン群の被験者の方が NHS の未投与被験者よりも頻繁に臨床検査での評価が実施され、このことが、8/10 歳以上のパロバロテン群とプラセボ／未投与群との間に見られた、PCS 所見の発現割合の差を説明するものである可能性がある。白血球数及び血小板数の増加の異常は、概ねパロバロテンの投与継続中に消失した。PCS 基準に該当したヘマトクリット値及びヘモグロビン値は、臨床的に意味のあるベースラインからの変動ではなかった。

HV-FAS、MO-FAS 及び COPD-FAS では、散発的な PCS 異常が認められたが、これらは臨床的に意味のあるものではないと判断された。

以上より、臨床検査の安全性パラメータ（血液学的検査、生化学検査、脂質検査、尿検査）のベースラインからの変動量及び PCS 値の発現割合から、臨床検査の安全性評価項目に関連する臨床的に意味のある安全性の懸念は確認されず、総コレステロール、AST 又は ALT の PCS 基準に該当した被験者はおらず、Hy’s Law 症例を示唆する所見もなかった。HV-FAS、MO-FAS、及び COPD-FAS での臨床検査結果から、これらの所見が裏付けられた。

4　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1　バイタルサイン

全ての解析対象集団でのバイタルサイン評価項目に、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数、及び体温を含め、来院別に評価項目を要約した。体重及び BMI を年齢群別に要約し、年齢及び性別に基づき小児被験者の Z スコアを用いてさらなる解析を行った。Z スコアは、FOP-FAS 及び MO-FAS のみを対象に、米国疾病管理予防センター（CDC）の Statistical Analysis System（SAS）ソースコードから CDC Growth Charts（CDC 2019）に基づいて算出し、来院別に要約した。体重及び BMI の Z スコアに関する PCS 基準は設けなかった。

事前に規定した年齢別のバイタルサインに関する PCS 基準を表 2.7.4-60 に示す。

表 2.7.4-60　　バイタルサインに関する PCS 基準

Vital Sign	PCS Low	PCS High
Sitting SBP		
Ages 0-12 years	<60 mm Hg OR a decrease of 20 mm Hg or more from baseline	>150 mm Hg OR an increase of 20 mm Hg or more from baseline
Ages >12 years	<86 mm Hg OR a decrease of 25 mm Hg or more from baseline	>180 mm Hg OR an increase of 25 mm Hg or more from baseline
Sitting DBP		
Ages 0-12 years	<30 mm Hg OR a decrease of 15 mm Hg or more from baseline	>90 mm Hg OR an increase of 15 mm Hg or more from baseline
Ages >12 years	<48 mm Hg OR a decrease of 20 mm Hg or more from baseline	>110 mm Hg OR an increase of 20 mm Hg or more from baseline
Heart rate	1) <55 bpm OR 2) Decrease of ≥20 bpm from baseline OR 3) <55 bpm AND decrease from baseline of ≥20 bpm	1) >120 bpm AND increase from baseline ≥20 bpm OR 2) >140 bpm

Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.14.1 FOP.
DBP=diastolic blood pressure; PCS=potentially clinically significant; SBP=systolic blood pressure.

4.1.1　バイタルサイン（FOP-FAS 及び FOP-F-FAS）

4.1.1.1　バイタルサイン（FOP-FAS 及び FOP-F-FAS、8/10 歳以上の集団）

FOP-FAS 及び FOP-F-FAS の 8/10 歳以上の集団では、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数、及び体温）の平均値に、臨床的に意味のある経時的な変化は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.14.2.1 FOP 及び Table 14.9.14.2.2 FOP）。

FOP-FAS の 8/10 歳以上の集団での連続投与期間中の PCS 拡張期血圧の高値及び低値の新規発現割合は、パロバロテン群がそれぞれ 16.3%（123 例中 20 例）及び 17.1%（21 例）、プラセボ／未投与群がそれぞれ 11.8%（76 例中 9 例）及び 7.9%（6 例）であった。新規発現した PCS 収縮期血圧の高値及び低値が、パロバロテン群でそれぞれ 6.5%（126 例中 8 例）及び 16.7%（21 例）、プラセボ／未投与群でそれぞれ 7.9%（76 例中 6 例）及び 2.6%（2 例）に認められた。PCS

バイタルサイン異常の新規発現割合が特に高かったのは心拍数減少であり、パロバロテン群が33.6%（128 例中 43 例）、プラセボ／未投与群が 10.0%（80 例中 8 例）であった。PCS 心拍数高値の新規発現割合は、パロバロテン群［4.7%（128 例中 6 例）］とプラセボ／未投与群［2.5%（80 例中 2 例）］との間に明らかな差は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.14.3.1.1 FOP）。

FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群でフレアアップ時投与期間中の PCS バイタルサイン異常の新規発現割合が特に高かったのは、心拍数減少［46.2%（106 例中 49 例）］、並びに拡張期血圧の低値及び高値［それぞれ 26.9%（104 例中 28 例）及び 39.4%（41 例）］であった。新規発現した PCS 収縮期血圧の高値及び低値が、パロバロテン群の被験者のそれぞれ 24.0%（104 例中 25 例）及び 16.3%（104 例中 17 例）に報告された。全症例での PCS 血圧異常の新規発現割合は、パロバロテン群の方がプラセボ／未投与群よりも高かった。しかし、フレアアップ時投与レジメン全体で、発現割合の明らかな増加及び経時的な明らかな増加は認められず、血圧の上昇又は低下の一貫したパターンも認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.14.3.2.1 FOP）。

8/10 歳以上のパロバロテン群では、連続投与期間中の PCS 拡張期血圧及び心拍数の異常の新規発現割合に、顕著な性差は認められなかった。しかし、PCS 収縮期血圧低値の新規発現割合は女性被験者の方が高かった［女性：21.9%（64 例中 14 例）、男性：11.3%（62 例中 7 例）］。収縮期血圧高値の発現割合も女性被験者の方が高かったが、その差はそれほど顕著ではなかった［女性：7.8%（5 例）、男性：4.8%（3 例）］（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.14.3.1.2 FOP）。ベースライン後のフレアアップ来院全体で、8/10 歳以上のパロバロテン群での PCS 心拍数及び収縮期血圧の異常の新規発現割合に顕著な性差は認められなかった。しかし、PCS 拡張期血圧低値の新規発現割合は、女性被験者［32.7%（49 例中 16 例）］の方が男性被験者［21.8%（55 例中 12 例）］よりも高かった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.14.3.2.2 FOP）。

PCS 心拍数減少はほぼ全てが、連続投与期間中及びフレアアップ時投与期間中に認められ、心拍数の低値の PCS 基準である「ベースラインから毎分 20 拍（20 bpm）以上の減少」によるものであり、「55 bpm を下回る値」によるものではなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Listing 16.15.1.1）。

8/10 歳以上のパロバロテン群での連続投与期間中の PCS 心拍数低値の新規発現割合は、白人被験者［28.1%（96 例中 27 例）］よりもその他の人種の被験者［50.0%（32 例中 16 例）］の方が高く、また PCS 収縮期血圧低値の新規発現割合も白人被験者［13.2%（91 例中 12 例）］よりもその他の人種の被験者［28.1%（32 例中 9 例）］の方が高かった。新規発現した PCS 心拍数高値は全て白人被験者で認められた（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.14.3.1.3 FOP）。8/10 歳以上のパロバロテン群でフレアアップ時投与期間中の人種差が最も大きかったのは、PCS 収縮期血圧低値の新規発現割合であり、その他の人種の被験者の方が高かった［25.9%（27 例中 7 例）に対して白人は 13.0%（77 例中 10 例）］（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.14.3.2.3 FOP）。

4.1.1.2　　バイタルサイン—その他の年齢群

FOP-FAS では、PCS バイタルサイン異常の新規発現割合について、8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群と 8/10 歳以上のパロバロテン群との間に大きな差は認められなかった。連続投与

期間中に新規発現した PCS 拡張期血圧の高値及び低値を報告した被験者の割合は、それぞれ 20.3%（69 例中 14 例）及び 13.0%（9 例）であった。8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群で新規発現した PCS 収縮期血圧の高値及び低値を報告した被験者の割合は、それぞれ 5.8%（69 例中 4 例）及び 11.6%（8 例）であった。新規発現した PCS 心拍数の増加及び減少を報告した被験者の割合は、それぞれ 4.1%（73 例中 3 例）及び 41.1%（30 例）であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.4.14.3.1.1 FOP）。

8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群でフレアアップ時投与期間中に新規発現した PCS 拡張期血圧の高値及び低値を報告した被験者の割合は、それぞれ 37.5%（56 例中 21 例）及び 25.0%（14 例）であった。8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群で新規発現した PCS 収縮期血圧の高値及び低値を報告した被験者の割合は、それぞれ 25.0%（56 例中 14 例）及び 16.1%（9 例）であった。8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群で新規発現した PCS 心拍数の増加及び減少を報告した被験者の割合は、それぞれ 1.8%（57 例中 1 例）及び 49.1%（28 例）であった。フレアアップ時投与レジメン又はフレアアップ時投与期間の明らかな影響は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.4.14.3.2.1 FOP）。

4.1.1.3　　体重（FOP-FAS）

試験全体（非介入的な NHS を含む）で被験者の体重の Z スコアは徐々に減少傾向を示し、年齢及び性別をマッチさせた標準対照に対して負の値を示した（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.16.4.1 FOP, Table 14.1.16.4.2 FOP, Table 14.1.16.4.3 FOP, Table 14.12.16.4.1 FOP, Table 14.12.16.4.2 FOP, Table 14.12.16.4.3 FOP, Figure 14.6.7.1, Figure 14.6.7.2, Figure 14.6.7.3）。体重の Z スコアが大きな負の値をとることは、1 つの可能性として、FOP 被験者に顎の強直が存在することを示しており、このことは、特に NHS の被験者の既往歴から明らかであった。FOP の生命を脅かすいくつかの合併症の 1 つに、重度の体重減少があり、これには顎の強直に伴う重度の体重減少も含まれる（Pignolo 2011）。小児集団では BMI の Z スコアも同様に徐々に低下した（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.1.16.5.1 FOP, Table 14.1.16.5.2 FOP, Table 14.1.16.5.3 FOP）。

4.1.2　　バイタルサイン（MO-FAS）

MO-FAS では収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数、体温、体重、及び BMI の臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S19 MO）。PCS バイタルサイン異常に関し、収縮期血圧及び拡張期血圧の高値／低値の新規発現割合について、パロバロテン群とプラセボ群との間に特記すべき差は認められなかった。新規発現した PCS 心拍数低値を報告した被験者の割合は、パロバロテン群が 129 例のうち 20.9%、プラセボ群が 62 例のうち 9.7%であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table S20B MO）。PCS 心拍数減少のほぼ全てが、心拍数の低値の PCS 基準である「ベースラインから毎分 20 拍（20 bpm）以上の減少」によるものであり、「55 bpm を下回る値」によるものではなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Listing S10 MO）。

4.1.3　バイタルサイン（HV-FAS）

HV-FAS では、バイタルサイン（収縮期／拡張期血圧及び心拍数）の平均値に臨床的に意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.15.2.1 HV）。

パロバロテン群及びプラセボ群で、ほとんどの時点で新規発現した PCS バイタルサイン異常が報告された。しかし、パロバロテン群とプラセボ群との間に発現割合の顕著な差は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.15.2.2 HV）。

4.1.4　バイタルサイン（COPD-FAS）

COPD-FAS での最長 24 ヵ月間のパロバロテン 5.0 mg 1 日 1 回投与で、バイタルサインの平均値及び中央値に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.15.3.1 COPD）。

パロバロテン群及びプラセボ群では、全時点で新規発現した PCS バイタルサイン異常が報告された。収縮期血圧の異常低値及び異常高値の発現割合は、パロバロテン群（それぞれ 605 例のうち 21.5%及び 18.8%）とプラセボ（それぞれ 366 例のうち 23.8%及び 25.1%）との間に顕著な差は認められず、用量群間にも意義のある差は認められなかった。拡張期血圧及び心拍数でも同様の傾向であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.15.3.2 COPD）。

4.1.5　バイタルサインの総合的なまとめ

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

FOP-FAS の 8/10 歳以上群では、連続投与期間中の PCS 拡張期血圧の高値及び低値、収縮期血圧低値、並びに心拍数減少の新規発現割合は、パロバロテン群の方がプラセボ／未投与被験者よりも高かった。新規発現した PCS 低値の基準に該当した心拍数は、ほぼ全ての症例で、心拍数の低値の PCS 基準である「ベースラインから毎分 20 拍（20 bpm）以上の減少」によるものであり、「55 bpm を下回る値」によるものではなかった。心拍数減少に関する PCS 基準に該当した被験者の心拍数は概して正常であり、この所見は臨床的に意味のあるものではないことが示唆された。8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群の被験者の 41%（73 例中 30 例）で心拍数が減少したことから、小児被験者の年齢が低年齢から青年期へと上がるにつれて、心拍数の正常な生理的減少が生じることが変化の一因である可能性が示唆された。8/10 歳以上 18 歳未満のパロバロテン群では、連続投与期間中に PCS 異常の新規発現割合の明らかな経時的増加又は減少は認められなかった。新規発現した PCS バイタルサインに関する同様の所見が、8/10 歳以上のパロバロテン群でフレアアップ時投与期間中に認められたが、収縮期／拡張期血圧の上昇又は低下のパターンに一貫性は認められなかった。

FOP-FAS の 8/10 歳以上 18 歳未満の集団と 8/10 歳以上の集団との間に、PCS バイタルサイン異常の新規発現割合の大きな差は認められなかった。8/10 歳以上のパロバロテン群での連続投与

期間中の PCS 収縮期血圧の高値又は低値の新規発現割合は、女性被験者では男性被験者の約 2 倍であった。フレアアップ来院全体での、PCS 拡張期血圧の低値及び高値の新規発現割合も女性被験者の方が高かった。8/10 歳以上のパロバロテン群では、連続投与期間中の PCS 心拍数低値の新規発現割合は、白人被験者よりもその他の人種の被験者の方が高かった。なお、8/10 歳以上のパロバロテン群の方が、NHS の未投与被験者よりもかなり多くのバイタルサインの評価が行われ、このことが、FOP の投与集団と未投与集団の間に見られた、PCS 所見の発現割合の差を説明するものである可能性がある。

FOP-FAS と同様に MO-FAS でも、データカットオフの 2020 年 2 月 28 日の時点で、PCS 心拍数減少の新規発現割合は、統合したパロバロテン群（129 例のうち 20.9%）の方がプラセボ群（62 例のうち 9.7%）よりも高かった。これらのほとんどが、心拍数の低値の PCS 基準である「ベースラインから毎分 20 拍（20 bpm）以上の減少」によるものであり、「55 bpm を下回る値」によるものではなく、心拍数は正常域内で維持された。血圧の PCS 値の発現割合はパロバロテン群とプラセボ群とで同程度であった。

FOP の試験及び MO の試験の年齢群全体で、被験者の体重及び BMI の Z スコアは徐々に減少する傾向を示し、年齢及び性別をマッチさせた対照に対して負の値をとることは、FOP 被験者での顎の強直の存在を示す可能性があり、このことは、特に NHS の被験者の既往歴から明らかであった。

HV-FAS 及び COPD-FAS では、ほとんどの時点で、パロバロテン群及びプラセボ群で新規発現した PCS バイタルサイン異常が報告された。しかし、パロバロテン群とプラセボとの間に発現割合の顕著な差は認められなかった。

以上より、パロバロテン投与被験者とプラセボ／未投与被験者の間に PCS バイタルサインの差があったものの、いずれも、予期できないもの及び臨床的に意味のあるものではなかった。

5　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1　内因性要因

パロバロテンの PK に対する年齢、体重、性別、人種、アルブミン、ALT、AST、ALP、クレアチニン、ビリルビンなどの内因性要因の影響を検討するため、母集団薬物動態（PPK）解析を実施した。第 1 相試験、第 2 相試験、及び第 3 相試験のデータを全て併合し、内因性要因が PK に及ぼす影響の包括的評価を実施した（Module 5.3.3.5 Report PVO-PopPK-001、Report PVO-PopPK-002 Addendum Final version 1 及び PVO-PopPK-002 Addendum Final version 2 並びに Module 2.7.2 Section 3.8 を参照）。

検討した共変量のうち、体重がパロバロテンの 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）では、被験者の代表値（70 kg）と比較して、みかけの全身クリアランス（CL/F）は 57%低値～46%高値、コンパートメント間のみかけのクリアランス（Q/F）は 83%低値～124%高値、中心コンパートメントのみかけの分布容積（Vc/F）は 78%低値～97%高値、末梢コンパートメントのみかけの分布容積（Vp/F）は 75%低値～85%高値であった。得られた定常状態での投与間隔における濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\tau}$）及び定常状態での最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）は、被験者の代表値（70 kg）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、体重による用量調整は推奨しない。FOP 患者にパロバロテンを投与する目的は、忍容性が認められる最高用量で HO 形成を限りなく抑えることであるが、減量を要する副作用が認められた場合は、用量の調整が可能としている。これらの解析及びパロバロテンの安全性プロファイルに基づき、14 歳未満の小児被験者には体重による用量調整を推奨する。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（20 kg 未満、20 kg 以上 40 kg 未満、40 kg 以上 60 kg 未満、60 kg 以上）においても同程度の曝露量が得られることが示唆された。

若年健康成人男性（18 歳以上 45 歳以下）と高齢健康成人男性（65 歳超）との間にパロバロテンの PK の差は認められなかった。パロバロテンの PK は、高齢健康成人女性が高齢健康成人男性よりも高かったが、CL/F を体表面積（BSA）で補正し、みかけの分布容積（Vd/F）を体重で補正することで、高齢健康成人女性と高齢健康成人男性との間にパロバロテンの PK の差は認められなかった（Module 5.3.3.3 Report 1016632）。PPK 解析より、年齢及び性別はパロバロテンの PK に影響を与える共変量ではなかった。

特別な集団を対象に、パロバロテンの PK に対する腎機能障害又は肝機能障害の影響を評価する試験は実施されていない。PPK 解析より、アルブミン、ALT、AST、ALP、ビリルビン及びクレアチニ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。

FOP 被験者でのパロバロテンの安全性プロファイルは、男女間及び人種／民族間で一貫しており、また、PPC を除き、成人（18 歳以上）及び小児（8/10 歳以上 18 歳未満）の年齢サブグループ間でも一貫していた。PPC は、予測されたとおり、低年齢の小児被験者［8/10 歳未満：56.0%（25 例中 14 例）］の方が高年齢の小児被験者［8/10 歳以上 18 歳未満：13.0%（77 例中 10 例）］

よりも頻度が高かった。褥瘡性潰瘍などの皮膚粘膜に対する作用の一部は、成人被験者で発現割合が高く、これは疾病負荷、障害の増強、及び副腎皮質ステロイドの長期曝露と一貫していた。

5.2　外因性要因

パロバロテンの PK に対する食事の影響を評価するため、臨床試験を実施し、PPK 解析でも評価した。

PVO-1A-102 試験では、パロバロテン硬カプセル剤の PK に対する食事の影響を、臨床最高用量である 20 mg でクロスオーバー法により評価した（Module 2.7.1 Section 2.2）。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投与した場合の血漿中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（$AUC_{0\text{-}inf}$）及び最高血漿中濃度（C_{max}）の実測値は、絶食後投与と比較して、それぞれ約 40%及び約 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、パロバロテンの食後投与を支持する結果が得られた。また、PVO-1A-102 試験の結果から、パロバロテンカプセルはそのまま投与（嚥下）するか、カプセルの中身を出して食物にまぶして服用することができ、PK に有意差はないことが示された。

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。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（Module 2.7.2 Section 3.8）。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。

5.3　薬物相互作用

パロバロテンはビタミン A と同じ薬理学上の分類に属する。したがって、ビタミン A とパロバロテンの併用は相加的な作用をもたらす可能性がある。ビタミン A 過剰症のリスクがあるため、ビタミン A 及び／又は他の経口レチノイドとパロバロテンとの併用投与は避ける必要がある。

テトラサイクリン誘導体との併用でのレチノイド全身投与では、偽性脳腫瘍、頭痛、膵炎及び高トリグリセリド血症が発現する。偽性脳腫瘍では、悪心、嘔吐、乳頭浮腫、視力障害を伴う頭蓋内圧亢進が見られ、テトラサイクリン誘導体との併用療法によって悪化することがある。テトラサイクリン系薬剤により、光線過敏症のリスクが高まる可能性がある（Module 5.4 Literature Summary Report Section 8.8）。

パロバロテンの薬物相互作用試験結果は以下の通りであった（試験の詳細については Module 2.7.2 を参照）。

- パロバロテン併用時のミダゾラムの $AUC_{0\text{-}inf}$ は、ミダゾラム単独投与時と比較して 13%低下したが、弱いシトクロム P450（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。したがって、パロバロテンは CYP3A4 の誘導薬ではないと考えられた。

- ケトコナゾールの併用時のパロバロテンの C_{max} 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 2～3 倍増加した。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。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及び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 $AUC_{0-\tau}$ 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。PPK 解析においてプレドニゾンの併用によるパロバロテンの PK に及ぼす影響を検討したが、プレドニゾンの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。
- リファンピシン併用時のパロバロテンの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ は、パロバロテン単独投与時と比較してそれぞれ 19%及び 11%まで低下した。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。

5.4　妊娠及び授乳時の使用

5.4.1　　妊娠及び妊娠予防

パロバロテンの全臨床試験から妊娠中及び授乳中の女性を除外した。

公表文献の報告によると、レチノイン酸による胎芽病に特徴的なパターンには、顔面異形症を伴う奇形、口蓋裂、心血管奇形（大動脈弓異常及び心房又は心室の中隔欠損症）、中枢神経系（CNS）奇形、及び神経発達遅延がある（Module 5.4 Literature Summary Report Section 7.1）。レチノイド全身投与薬の使用に関するほとんどの推奨事項で、最終投与から妊娠まで 1 ヵ月以上空けることが提言されている。

レチノイド全身投与期間中は、効果の高い避妊法が推奨される。

妊娠ラットを用いた 2 つの非臨床試験では、器官形成期にパロバロテンを 0.25 mg/kg/日以上の用量で経口投与したところ、レチノイドに典型的な胎児奇形（口蓋裂、頭蓋骨の形態異常、骨の短縮／延長など）が認められた。母動物及び胚・胎児毒性の NOAEL は、いずれも臨床的に意味のある曝露量の範囲内であった。これらの影響に関連して、高用量群では胎児の生存率が低下した（Module 2.6.6）。

あらゆるレチノイド全身投与薬と同様に、パロバロテンは強い催奇形物質であると考えられ、妊娠中の女性患者に投与した場合、胚又は胎児の発生に有害作用をもたらす可能性がある。妊娠可能な女性には、レチノイドの催奇形性及び自然流産、選択的中絶、死産、子宮外妊娠などの有害な妊娠転帰について十分な警告と教育を与える必要がある。

妊娠する可能性のある女性にパロバロテンを投与する場合には、投与開始前の少なくとも 1 ヵ月間、投与中及び投与終了後 1 ヵ月間は、中断することなく、必ず確実な避妊法を用いる。

妊娠可能な女性は避妊開始から 1 ヵ月以降かつパロバロテンの投与開始前（可能であれば数日前）に妊娠検査を行い、結果が陰性であることを確認する必要がある。パロバロテンの投与期間中及び最終投与から 1 ヵ月後までは、妊娠可能な女性の妊娠の有無を月 1 回モニタリングする必要がある。パロバロテンの連続投与を継続する場合は、月 1 回の検査も継続する必要がある。パロバロテンのフレアアップ時投与のみを受ける患者は、フレアアップの発現時期を予測できないことがあるため、パロバロテンを投与していない期間中も効果的な避妊法の使用を継続する必要がある。女性は、最終投与から 1 ヵ月後に最後の妊娠検査を受ける必要がある。

PVO-1A-104 試験で 5 日間にわたりパロバロテン 20 mg を 1 日 1 回投与した後の精液中に検出されたパロバロテンについて、その 1 日投与量に対する割合は極めて小さく、最終投与から 24 時間後には検出不能であった。測定された 1 回分の精液中のパロバロテンの最大量は 33 ng（1 日投与量の約 0.00017%）であった。精液を介した胎児へのパロバロテンの予測最大曝露量は 0.0066 ng/mL と推定されたが、これは胚・胎児の発生に対する影響の NOAEL の 1/100 未満である（Module 5.3.3.1 Report PVO-1A-104）。薬剤の全量が精液中に移行しても女性パートナーの血漿中濃度の上昇は無視できる程度であると考えられることから、胚形成のリスクがあるとしても、わずかであることが示唆された。これらの所見は、薬剤の全量が精液中に移行しても女性パートナーの血漿中濃度の上昇はごくわずかであることを示唆する文献と一貫している。父親の曝露後の催奇形性を示した試験はない。しかし、市販後調査期間中に、父親がレチノイドに曝露した後の胎児異常症例が 4 例記録されている。著者らは、この胎児異常はレチノイド全身投与によく見られる胚胎児毒性と一貫せず、その有病率は一般集団と同程度であると述べている（Zakhem 2019）。

5.4.2　授乳

発育に対する影響を評価するため、幼若ラットにパロバロテンを連日経口投与する複数の試験を実施した。これらの試験では、投与開始時に 1 週齢の幼若ラットにパロバロテンを投与した。発育の点からみると、これは正期産児又はその直前のヒトの胎児に相当する（Buelke-Sam 2003）。したがって、幼若ラットを用いた試験は、パロバロテンを投与した女性の母乳を与えた乳児の発育に及ぼす影響のリスク評価において使用可能と考えられる。当該試験では、胸腔並びに大腿骨及び脛骨／腓骨における骨格に対する有害作用として、骨の長さ及び幅の減少、形状異常並びに大腿骨遠位及び脛骨近位の骨端の骨量減少が認められた。これらの骨格に対する作用に関連する変化として、血清 ALP 活性の低下、成長抑制（体重又は頭殿長の増加抑制）、並びに大腿骨及び脛骨の骨長及び幅の減少も認められた（Module 2.6.6）。

一部のレチノイド全身投与薬は、微量がヒト母乳中に移行するが、アシトレチンでは、乳児への推定移行量が母体投与量の 1.5%に相当したことが文献で指摘されている。海外では、ほとんどのレチノイド全身投与薬で、薬剤投与期間中及び最終投与から少なくとも 1 ヵ月後まで授乳禁忌であるとの注意書きがある。

パロバロテン又はその主要代謝物がヒト乳汁中に認められるかどうかに関するデータはない。しかし、一部のレチノイド全身投与薬は乳汁中に移行するため、乳児の曝露リスクがある。授乳

中の女性は、パロバロテンを使用してはならず、パロバロテンの最終投与から少なくとも 1 ヵ月後まで授乳してはならない。

5.5　過量投与

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

5.6　薬物乱用

レチノイドの全身投与に関する文献の系統的検索を行ったが、「物質関連障害」、「薬物乱用」及び「薬物依存」に関する論文は確認されなかった（Module 5.4 Literature Summary Report Section 8.7）。パロバロテンに依存性があることを示すエビデンスはない。パロバロテンの薬物乱用は認められておらず、その薬理作用及び受容体結合に基づき、パロバロテンの薬物乱用はないと予想される。

5.7　離脱症状及び反跳現象

パロバロテンの投与中止による影響は認められておらず、パロバロテンの投与を突然中止した患者でも有害作用は認められていない。臨床試験におけるパロバロテンの最高用量の単回投与量は、健康成人に対する 50 mg であった。この用量に伴い特に頻度の高い有害事象は、皮膚乾燥及び頭痛であった。この用量において重篤な有害事象は報告されなかった。

5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

5.9　日本人集団

5.9.1　全般的な曝露状況

日本人被験者での用量調整については、Module 2.7.3 表 2.7.3-57 を参照する。

PVO-1A-301 試験に、4 例の日本人 FOP 患者を登録した。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となる Day 494 まで連続投与を受けた。被験者番号[redacted]（[redacted] 歳）は、重篤な有害事象である PPC により投与が中止された Day 455 まで連続投与を受けた。被験者番号[redacted]（2[redacted] 歳）は、2 回目の中間解析（IA2）における初回無益性評価により投与が中止された Day 546 まで連続投与を受けた。

5.9.2　安全性の結果

PVO-1A-301 試験に登録した日本人被験者 4 例（14 歳未満が 3 例、14 歳以上が 1 例）の有害事象の一覧を表 2.7.4-61 に示す。計 31 件の有害事象（1 例あたり 6～9 件）が認められた。

有害事象の多くは、SOC「皮膚および皮下組織障害」（7 件）、「感染症および寄生虫症」（6 件）、「臨床検査」（5 件）、「筋骨格系および結合組織障害」（4 件）及び「耳および迷路障害」（3 件）に分類される事象であった。

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

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

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

31 件の有害事象のうち、2 例で 2 件の投与中断に至った事象（上述の骨端早期閉鎖及び悪心）が認められた。

日本人集団におけるその他の臨床検査値、バイタルサイン、並びに身体所見及び安全性に関連する他の観察項目については、Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 interim Section 16.2.4 Listing 30A、Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 final Section 16.2.8、及び Section 16.2.9 Listing 16.19.15.1.2a に示した。

＊新薬承認情報提供時に置換

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

表 2.7.4-61　　PVO-1A-301 試験に登録した日本人被験者の有害事象の一覧

Subject ID (Age at Enrollment)	**AE Start Date (Study day)/ AE End Date (Study Day)**	**Duration (Days)**	**System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term**	**Serious (Yes/No)**	**Severity**	**Causality**	**Action Taken With the Study Drug/ Other Action**	**Outcome**
[redacted] (1[redacted] years)	20[redacted] (32)/ 20[redacted] (623)	592	Skin and Subcutaneous Tissue Disorders/ Pruritus Generalised/ Generalized Pruritus 皮膚および皮下組織障害／ 全身性そう痒症／ 全身性そう痒症	No	Mild	Possible	Dose Not Changed/ Medication Required	Recovered/ Resolved
	20[redacted] (80)/ 20[redacted] (112)	33	Investigations/ Amylase Increased/ Serum Amylase Increased 臨床検査／ アミラーゼ増加／ 血清アミラーゼ増加	No	Mild	Probable	Dose Not Changed/ None	Recovered/ Resolved
	20[redacted] (80)/ 20[redacted] (112)	33	Investigations/ Lipase Increased/ Lipase Increased 臨床検査／ リパーゼ増加／ リパーゼ増加	No	Mild	Probable	Dose Not Changed/ None	Recovered/ Resolved
	20[redacted] (108)/ 20[redacted] (623)	516	Skin and Subcutaneous Tissue Disorders/ Alopecia/ Alopecia 皮膚および皮下組織障害／ 脱毛症／ 脱毛症	No	Mild	Possible	Dose Not Changed/ None	Recovered/ Resolved

Subject ID (Age at Enrollment)	AE Start Date (Study day)/ AE End Date (Study Day)	Duration (Days)	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Serious (Yes/No)	Severity	Causality	Action Taken With the Study Drug/ Other Action	Outcome
	20[redacted] (245)/ 20[redacted] (366)	122	Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders/ Arthralgia/ Right Hip Arthralgia 筋骨格系および結合組織障害／ 関節痛／ 右股関節痛	No	Mild	Possible	Dose Not Changed/ Medication Required	Recovered/ Resolved
	20[redacted] (336)/ Ongoing	Ongoing	Investigations/ Bone density decreased/ Decrease in Bone Mineral Density 臨床検査／ 骨密度減少／ 骨密度減少	No	Mild	Probable	Dose Not Changed/ None	Ongoing
	20[redacted] (573)/ 20[redacted] (610)	38	Immune System Disorders/ Seasonal Allergy/ Pollinosis 免疫系障害／ 季節性アレルギー／ 花粉症	No	Mild	Not Related	Dose Not Changed/ Medication Required	Recovered/ Resolved
	20[redacted] (594)/ Ongoing	Ongoing	Musculoskeletal and connective tissue disorders/ Arthralgia/ Left Hip Arthralgia 筋骨格系および結合組織障害／ 関節痛／ 左股関節痛	No	Mild	Not Related	Dose Not Changed/ Medication Required	Ongoing

Subject ID (Age at Enrollment)	AE Start Date (Study day)/ AE End Date (Study Day)	Duration (Days)	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Serious (Yes/No)	Severity	Causality	Action Taken With the Study Drug/ Other Action	Outcome
[redacted] ([redacted] years)	20[redacted] (28)/ 20[redacted] (502)	475	Skin and Subcutaneous Tissue Disorders/ Pruritus Generalised/ Generalized Pruritus 皮膚および皮下組織障害／ 全身性そう痒症／ 全身性そう痒症	No	Mild	Possible	Dose Not Changed/ Medication Required	Recovered/ Resolved
	20[redacted] (186)/ 20[redacted] (231)	46	Infections and Infestations/ Upper Respiratory Tract Infection/ Upper Respiratory Infection 感染症および寄生虫症／ 上気道感染／ 上気道感染	No	Mild	Not Related	Dose Not Changed/ Medication Required	Recovered/ Resolved
	20[redacted] (203)/ 20[redacted] (231)	29	Infections and Infestations/ Otitis Media/ Otitis Media 感染症および寄生虫症／ 中耳炎／ 中耳炎	No	Mild	Not Related	Dose Not Changed/ Medication Required	Recovered/ Resolved
	20[redacted] (245)/ 20[redacted] (253)	9	Infections and Infestations/ Upper Respiratory Tract Infection/ Upper Respiratory Infection 感染症および寄生虫症／ 上気道感染／ 上気道感染	No	Mild	Not Related	Dose Not Changed/ Medication Required	Recovered/ Resolved

Subject ID (Age at Enrollment)	AE Start Date (Study day)/ AE End Date (Study Day)	Duration (Days)	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Serious (Yes/No)	Severity	Causality	Action Taken With the Study Drug/ Other Action	Outcome
	20[redacted] (336)/ 20[redacted] (627)	292	Reproductive System and Breast Disorders/ Scrotal Swelling/ Scrotal Swelling 生殖系および乳房障害／ 陰嚢腫脹／ 陰嚢腫脹	No	Mild	Possible	Dose Not Changed/ None	Recovered/ Resolved
	20[redacted] (338)/ Ongoing	Ongoing	Investigations/ Bone density decreased/ Decrease in Bone Mineral Density 臨床検査／ 骨密度減少／ 骨密度減少	No	Mild	Probable	Dose Not Changed/ None	Ongoing
	20[redacted] (338)/ 20[redacted] (812)	475	Injury, poisoning and procedural complications/ Thoracic vertebral fracture/ Vertebral Fracture (TH12) 傷害、中毒および処置合併症／ 胸椎骨折／ 脊椎骨折（TH12）	No	Mild	Possible	Dose Not Changed/ None	Recovered/ Resolved
	20[redacted] (460)/ 20[redacted] (464)	5	Infections and Infestations/ Influenza/ Influenza 感染症および寄生虫症／ インフルエンザ／ インフルエンザ	No	Mild	Not Related	Dose Not Changed/ Medication Required	Recovered/ Resolved

Subject ID (Age at Enrollment)	AE Start Date (Study day)/ AE End Date (Study Day)	Duration (Days)	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Serious (Yes/No)	Severity	Causality	Action Taken With the Study Drug/ Other Action	Outcome
[redacted] ([redacted] years)	20[redacted] (56)/ 20[redacted] (262)	207	Skin and Subcutaneous Tissue Disorders/ Pruritus Generalised/ Generalized Pruritus 皮膚および皮下組織障害／ 全身性そう痒症／ 全身性そう痒症	No	Mild	Probable	Dose Not Changed/ Medication Required	Recovered/ Resolved With Sequelae
	20[redacted] (72)/ 20[redacted] (89)	18	Infections and Infestations/ Upper Respiratory Tract Infection/ Upper Respiratory Infection 感染症および寄生虫症／ 上気道感染／ 上気道感染	No	Mild	Not Related	Dose Not Changed/ Medication Required	Recovered/ Resolved
	20[redacted] (263)/ 20[redacted] (543)	281	Skin and Subcutaneous Tissue Disorders/ Pruritus Generalised/ Generalized Pruritus 皮膚および皮下組織障害／ 全身性そう痒症／ 全身性そう痒症	No	Mild	Probable	Dose Not Changed/ Medication Required	Recovered/ Resolved
	20[redacted] (285)/ 20[redacted] (295)	11	Ear and Labyrinth Disorders/ Middle Ear Inflammation/ Middle Ear Inflammation 耳および迷路障害／ 中耳の炎症／ 中耳の炎症	No	Mild	Not Related	Dose Not Changed/ Medication Required	Recovered/ Resolved

Subject ID (Age at Enrollment)	AE Start Date (Study day)/ AE End Date (Study Day)	Duration (Days)	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Serious (Yes/No)	Severity	Causality	Action Taken With the Study Drug/ Other Action	Outcome
	20[redacted] (334)/ Ongoing	Ongoing	Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders/ Epiphyses Premature Fusion/ Partial Premature Epiphyseal Closure in Left Distal Radius, Distal Femur and Proximal Tibia 筋骨格系および結合組織障害／ 骨端早期閉鎖／ 左橈骨遠位、大腿骨遠位および脛骨近位における部分的早期骨端閉鎖	Yes	Mild	Definitely Related	Drug Interrupted/ None	Ongoing
	20[redacted] (335)/ Ongoing	Ongoing	Ear and Labyrinth Disorders/ Hypoacusis/ Hearing Impaired 耳および迷路障害／ 聴力低下／ 聴力障害	No	Mild	Possible	Dose Not Changed/ None	Ongoing
[redacted] (2[redacted] years)	20[redacted] (5)/ 20[redacted] (60)	56	Renal and Urinary Disorders/ Pollakiuria/ Urinary Frequency 腎および尿路障害／ 頻尿／ 頻尿	No	Mild	Possible	Dose Not Changed/ None	Recovered/ Resolved

Subject ID (Age at Enrollment)	AE Start Date (Study day)/ AE End Date (Study Day)	Duration (Days)	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Serious (Yes/No)	Severity	Causality	Action Taken With the Study Drug/ Other Action	Outcome
	20[redacted] (5)/ 20[redacted] (263)	259	Skin and Subcutaneous Tissue Disorders/ Alopecia/ Alopecia 皮膚および皮下組織障害／ 脱毛症／ 脱毛症	No	Mild	Possible	Dose Not Changed/ None	Recovered/ Resolved
	20[redacted] (41)/ 20[redacted] (619)	579	Skin and Subcutaneous Tissue Disorders/ Pruritus Generalised/ Generalized Pruritus 皮膚および皮下組織障害／ 全身性そう痒症／ 全身性そう痒症	No	Mild	Possible	Dose Not Changed/ Medication Required	Recovered/ Resolved
	20[redacted] (96)/ Ongoing	Ongoing	Ear And Labyrinth Disorders/ Hypoacusis/ Hearing Impaired 耳および迷路障害／ 聴力低下／ 聴力障害	No	Mild	Possible	Dose Not Changed/ None	Ongoing
	20[redacted] (114)/ 20[redacted] (114)	1	Gastrointestinal Disorders/ Nausea/ Nausea 胃腸障害／ 悪心／ 悪心	No	Mild	Possible	Drug Interrupted/ None	Recovered/ Resolved

Subject ID (Age at Enrollment)	AE Start Date (Study day)/ AE End Date (Study Day)	Duration (Days)	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Serious (Yes/No)	Severity	Causality	Action Taken With the Study Drug/ Other Action	Outcome
	20 - - (236)/ 20[redacted] (263)	28	Injury, Poisoning and Procedural Complications/ Facial Bones Fracture/ Fracture of Nasal Bone and Cheek Bone 傷害、中毒および処置合併症／ 顔面骨骨折／ 鼻骨および頬骨の骨折	No	Mild	Not Related	Dose Modified/ None	Recovered/ Resolved
	20[redacted] (325)/ Ongoing	Ongoing	Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders/ Arthralgia/ Arthralgia(Rt. Hip) 筋骨格系および結合組織障害／ 関節痛／ 関節痛（右股関節）	No	Mild	Not Related	Dose Not Changed/ Medication Required	Ongoing
	20[redacted] (505)/ 20[redacted] (510)	6	Infections and Infestations/ Gastroenteritis Viral/ Viral Gastroenteritis 感染症および寄生虫症／ ウイルス性胃腸炎／ ウイルス性胃腸炎	No	Mild	Not Related	Dose Not Changed/ Medication Required	Recovered/ Resolved

Subject ID (Age at Enrollment)	AE Start Date (Study day)/ AE End Date (Study Day)	Duration (Days)	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Serious (Yes/No)	Severity	Causality	Action Taken With the Study Drug/ Other Action	Outcome
	20 - - (731)/ Ongoing	Ongoing	Investigations/ Bone density decreased/ Decrease in Bone Mineral Density 臨床検査／ 骨密度減少／ 骨密度減少	No	Mild	Probable	Dose Not Changed/ None	Ongoing

Source: Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301, Listing 4.8.1
Ongoing means the AE was ongoing at the time of the data base lock date of [redacted].
AE=adverse event.

6　市販後データ

6.1　序論

パロバロテンは「Sohonos®」の商品名で販売されており、経口投与用の硬カプセルで、1、1.5、2.5、5、10 mg の用量で入手可能である。パロバロテンは、2022 年 1 月 21 日にカナダで初めて製造販売承認を取得し、アラブ首長国連邦でも 2022 年 9 月 8 日に製造販売承認を取得した。その後、パロバロテンは米国で 2023 年 8 月 16 日に、オーストラリアでは 2023 年 11 月 28 日に、ロシアでは 2024 年 9 月 23 日に、成人及び小児（8 歳以上の女児及び 10 歳以上の男児）の FOP における HO の軽減を目的に承認された。なお、カナダでは 2022 年 6 月より、米国では 2023 年 8 月より販売されている。

2024 年 1 月 21 日［パロバロテンに関する定期的安全性最新報告（PSUR）のデータロック日］までの累計で、世界中で販売又は無償で提供された総ミリグラム数は、[redacted]患者/年に相当する[redacted]mg と推定された。

製品供給量に基づく患者の累積曝露量を、総投与量（mg）と国別に表 2.7.4-62 に示す。

表 2.7.4-62　　国別の患者の累積曝露量

Country	Total milligrams (mg)	Patient-years
France*	[redacted]	[redacted]
Russia*	[redacted]	[redacted]
United States	[redacted]	[redacted]
Canada	[redacted]	[redacted]
Total	[redacted]	[redacted]**

* Sales data in France and Russia are associated with the ongoing Named Patient Unsolicited Requests

** Calculations of patient exposure are based on the assumption that a patient will receive 5 mg of palovarotene daily (chronic treatment regimen). Therefore, the total milligrams sold are divided by 5 mg, then divided by 365.25 days to obtain the number of patient-years (with 1 patient-year corresponding to a patient exposure of 1 year's duration). The limitations of this method are that the dose may vary from patient to patient (dosing is weight-adjusted for children under 14 years; flare-up dosing is between 10 mg and 20 mg).

以下の項目で示すデータは、パロバロテンの最新の PSUR による 2024 年 1 月 21 日のデータロック日による。

6.2　市販後データの要約

発売以来、11 件の重篤な ADR を含む 25 件の ADR が様々な情報源から報告された。3 件の重篤な ADR 及び 14 件の非重篤な ADR が自発的な情報源から報告され、8 件の重篤な ADR が非介入の市販後試験及びその他の情報源から報告された。

ADR は次の SOC で報告された：「皮膚および皮下組織障害」（14 件）、「筋骨格系および結合組織障害」（3 件）、「感染症および寄生虫症」（2 件）、「先天性、家族性および遺伝性障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「傷害、中毒および処置合併症」、「臨床検査」、「社会環

境」、及び「血管障害」（各 1 件）。重篤な ADR は、そう痒症、皮膚剥脱（各 2 件）、寝たきり、水疱、骨密度減少、状態悪化、進行性骨化性線維異形成症のフレアアップ、成長遅延、丘疹性皮疹（各 1 件）であった。重篤な ADR である進行性骨化性線維異形成症のフレアアップ（1 例）、状態悪化（フレアアップの悪化により運動能力が低下したとの報告）及び寝たきり（別の患者 1 例）は、患者の原疾患である FOP の進行により説明できる。

6.3　安全性シグナル及び安全性検討事項

海外での市販後に、パロバロテンの新たな安全性シグナルは認められていない。

パロバロテンの安全性検討事項を以下に要約する。

重要な特定されたリスク	- 催奇形性 - 骨端線早期閉鎖、成長鈍化 - 骨折、骨代謝異常 - 皮膚粘膜障害
重要な潜在的リスク	- 肝機能障害 - 精神障害 - 光線過敏症 - 脂質異常及びそれに伴う膵炎
重要な不足情報	- 長期投与時の安全性 - 肝機能障害を有する患者における使用

なお、市販後のデータから死亡例は認められなかった。

6.4　結論

パロバロテンの最新の PSUR に基づくと、パロバロテンの市販での使用から得られた新規の安全性データを評価した結果、新たな重大な安全性上の懸念は認められなかった。パロバロテンの安全性プロファイルは、臨床試験で確認されたプロファイルと同様である。

海外での市販後及び FOP 臨床試験でのパロバロテンの安全性プロファイルを引き続き監視する。

全体として、PSUR の報告期間中（2023 年 1 月 22 日から 2024 年 1 月 21 日まで）に受領した安全性データのレビューでは、パロバロテンのベネフィットとリスクのバランスが依然として良好であることが確認されている。

7　参考文献

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

Borges G, Nock MK, Haro Abad JM, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, et al. Twelve-month prevalence of and risk factors for suicide attempts in the World Health Organization World Mental Health Surveys. J Clin Psychiatry. 2010;71(12):1617-28.

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

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

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The SAS Program for CDC Growth Charts (Ages 0 to <20 years) that Includes the Extended BMI Calculations. 2019 [cited 12 July 2019]. Available from: https://www.cdc.gov/nccdphp/dnpao/growthcharts/resources/sas.htm

Duerbeck NB, Dowling DD. Vitamin A: too much of a good thing? Obstet Gynecol Surv. 2012;67(2):122-8.

Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Suicidal Ideation and Behavior: Prospective Assessment of Occurrence in Clinical Trials. 2012 [cited 07 June 2017]. Available from: https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm315156.htm

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

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

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

Kaplan FS, 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.

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

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

Mostoufi-Moab S, Ward LM. Skeletal Morbidity in Children and Adolescents during and following Cancer Therapy. Horm Res Paediatr. 2019;91(2):137-51.

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

Paley D. Correction of Limb Deformities in the 21st Century. Journal of Pediatric Orthopaedics. 2000;20(3):279-81.

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

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

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

Raabe EH, Cohen K. What is DIPG? What is diffuse intrinsic pontine glioma? : DIPG.org; 2020 [cited 28 Nov 2023]. Available from: https://dipg.org/dipg-facts/what-is-dipg

Ruiz-Brunner MM, Cuestas E, Cieri ME, Cuestas E. Reference ranges for knee height in Argentine children and adolescents aged 2 to 18 years. Am J Hum Biol. 2020;32(3):e23366.

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.

Steineck A, MacKenzie JD, Twist CJ. Premature physeal closure following 13-cis-retinoic acid and prolonged fenretinide administration in neuroblastoma. Pediatr Blood Cancer. 2016;63(11):2050-3.

The International Consortium on Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (ICFOP), Kaplan FS, Shore EM, Pignolo RJ. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. Clin Proc Intl Clin Consort FOP. 2011;4:1-100.

The International Society for Clinical Densitometry (ISCD). ISCD Official Positions - Adult & Pediatric. 2013.

Torok L, Budai S, Kasa M, Kadar L. Bone X-ray examinations in patients treated with isotretinoin: a prospective study. Br J Dermatol. 1988;118(1):134-5.

Zakhem GA, Motosko CC, Mu EW, Ho RS. Infertility and teratogenicity after paternal exposure to systemic dermatologic medications: A systematic review. J Am Acad Dermatol. 2019;80(4):957-69.

8　付録

8.1　付録 1：安全性最新情報（CSR のデータベースロック）

本項には、CSR のデータベースロック［PVO-1A-301 試験：20■ 年 ■ 月 ■ 日、PVO-1A-202 試験：20■ 年 ■ 月 ■ 日、両試験の最後の被験者の最終来院を含む］までの予定される効能・効果をサポートするための安全性の結果の要約を示す。この最新情報には、最初の ISS のカットオフから CSR のデータベースロックまでの、139 例を対象とする平均で 39 週間延長された投与で得られた安全性データを含めている。

また、MO の被験者を対象とする PVO-2A-201 試験の CSR の最終版も得られている。この試験は、部分的クリニカルホールドを受け、長期の薬剤中断後に早期に中止された。被験者への投与は終わっていたものの、治験実施計画書に従い、EOS 時の追跡調査来院を完了する必要があった。そのため、CSR の最終版にはこれらの被験者の追跡調査の最終データが記載されている。安全性の結論は、CSR の暫定版で報告されたものと同様である。

8.1.1　全体的な最新の安全性措置計画

8.1.1.1　解析対象集団

FAS

FOP を対象とする試験を統合した統合解析対象集団（FOP-FAS 及び FOP-F-FAS）の定義については、1.1.2.3 項を参照する。FOP-FAS 及び FOP-F-FAS は最初の ISS のカットオフまでの当初の安全性解析の基礎とし、CSR のデータベースロックまでを最新の安全性情報として更新した。

最初の ISS では、プラセボ、未投与被験者（NHS）、及びパロバロテン投与別にデータを統合した。最新の安全性措置のためのデータは、非盲検試験である PVO-1A-202 試験パート C、PVO-1A-301 試験、及び NHS のみに関連するものである。そのため、ここに示す結果については、これらの、パロバロテンの連続投与（5 mg 1 日 1 回）及び 20/10 mg フレアアップ時投与の試験で用いた投与用法に焦点を当てる。

中断期間中の解析対象集団

PVO-1A-202 試験パート C 及び PVO-1A-301 試験では、2 件の事象により投与中断期間が延長された。最初の中断は、PPC のリスクが確認されたことにより、パロバロテンの臨床試験の 14 歳未満の被験者に対し、2019 年 12 月 4 日に FDA が部分的クリニカルホールドを課したことを受けて行われた（FOP：IND 120181）。

2 回目の中断は PVO-1A-301 試験の 2020 年 1 月 24 日の IA2 の結果を受けて行われた。この中間解析では無益性の閾値を超えたため、治験実施計画書に規定された 14 歳以上の被験者への投与中止に至った。無益性解析は PVO-1A-301 試験の IA2 時に行い、事前に定めた平方根変換を適用したデータに基づき、パロバロテンがベネフィットの十分な根拠を示す可能性が低いことが示された。しかし、追加の事後解析に基づき、平方根変換を適用したことで、統計学的に治療効果が有意であるという結論から、無益であるという結論に変わったことを独立 DMC が指摘した。

DMC は、これらの矛盾する結果から生じるジレンマにより、無益性に関する結論の信頼性が否定されることを認め、3 回目の中間解析（IA3）での DMC による検討に向けた追加解析の実施を勧告した。その結果、治験実施計画書 PVO-1A-301 が統計解析に関する記載の調整のために改訂され、解析の更新を行った治験実施計画書［改訂第 4 版（2020 年 2 月 4 日付）］の承認後に投与が再開された。

中断期間の終了は、被験者が試験を中止した場合は EOT/EOS 来院時、試験を完了した場合は EOS 来院時、被験者がパロバロテンの投与を再開した場合は新たなベースライン時とした。

中断期間中の安全性データは、以下の 2 つの解析対象集団を用いて評価した。

- FOP-FAS：投与再開の有無を問わず、全被験者。
- FOP の中断期間中の解析対象集団（FOP-OT）：FOP-FAS の最初の試験登録時に 18 歳未満で、クリニカルホールド日より後にパロバロテンを中断し、投与を再開しなかった被験者で、かつ、中断期間中の評価のためのベースライン来院及び中断期間中のベースライン後来院を実施した被験者。この解析対象集団の被験者は、中止日又は試験の最後の被験者の最終来院まで観察された。

既報では、中断期間中の評価のためのベースラインは、中断期間中の最初の評価又はパロバロテンの最終投与前 1 ヵ月以内の評価のいずれか早い方と定義した。この期間中に収集された評価の数が限られており、全被験者で中断期間中における比較のためのベースライン値を確保するため、改めて、中断期間中の評価のためのベースラインを投与中断前の最終来院と定義した。中断期間中のベースライン後の来院は、Month 6（30 週間）、Month 12（30 週間超 56 週間以下）、及び Month 18（56 週間超 82 週間以下）とした。

新たなベースライン解析対象集団

中断期間後のパロバロテン投与再開により定めた新たなベースラインに基づき、2 つの解析対象集団を設定した。

FOP の新たなベースライン解析対象集団（FOP-NBAS）には、PVO-1A-202 試験パート C 又は PVO-1A-301 試験の全被験者のうち、新たなベースライン来院及び新たなベースライン後来院を実施し、新たなベースライン来院日より後にパロバロテンを 1 回以上投与した被験者を含めた。新たなベースライン来院日は、中断期間後のパロバロテンの投与再開前の最終来院日と定義した。解析対象集団の被験者は全て 14 歳以上であった。

FOP のフレアアップが認められた新たなベースライン解析対象集団（FOP-F-NBAS）には、FOP-NBAS の被験者のうち、新たなベースライン後にパロバロテンを投与したフレアアップが 1 回以上認められた被験者を含めた。

8.1.1.2　評価期間

- Intent-to-treat（ITT）期間：スクリーニングから CSR のデータベースロックまでのデータを含めた総合的な解析。

- 最初のベースライン期間：最初のベースライン期間には最初のベースラインから中間データベースロック（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までのデータを含める。
- 中断期間：中断期間には、中断期間中の解析対象集団の被験者の、投与中断（部分的クリニカルホールド及び／又は無益性の境界を超えたことによる）から CSR のデータベースロックまでのデータを含める。
- 新たなベースライン期間：新たなベースラインは中断期間後のパロバロテン投与再開により定めた。

最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象とは、発現日が最終投与日から 7 日後より後の非重篤又は重篤な有害事象とした。脊椎の評価では、ITT 期間及び中断前期間［試験開始から投与中断（部分的クリニカルホールド及び／又は無益性境界を超えたことによる）までの期間］を解析した。

8.1.1.3　主な安全性モニタリングの手順及び評価の概要

有害事象及び最終投与後 7 日を超えて認められた有害事象、併用薬、バイタルサイン、ECG、身体所見及び臨床検査値の安全性評価を、パロバロテンの全ての臨床試験で実施した。1.1.2 項での記載と同様の FOP 被験者を対象とした安全性評価を適用した。

COVID-19 パンデミックの影響により、PVO-1A-202 試験パート C 及び PVO-1A-301 試験では、暫定的な安全性手順を実施した。

データモニタリング委員会

FOP を対象とするパロバロテンの第 2 相試験及び第 3 相試験の期間中に、追加の安全性モニタリングを実施した。詳細は 1.1.2.1 項の記載と同様であった。

骨の安全性管理計画

パロバロテンの作用機序及び幼若ラット及び成熟ラットでの骨格系に対する有害作用の所見を踏まえ、治験実施計画書に基づく安全性モニタリングを補うため、BSMP を策定した。最初の ISS カットオフから CSR のデータベースロックまで、1.1.2.2 項での記載と同様の BSMP を適用した。

年齢カテゴリ

安全性評価では全て、8/10 歳以上の予定される治療対象集団に応じて、FOP-FAS を試験登録時の年齢で層別化した。年齢群への割り当ては変更しないこととし、有害事象発現時の年齢は試験登録時の最初の年齢とした。

FOP-FAS おける骨の安全性を評価するため、2.5.1 項で記載した年齢カテゴリを用いた。

なお、FOP を対象とするパロバロテンの臨床試験のいずれにおいても、思春期段階（Tanner の段階分類）は評価しなかった。正確には、年齢カテゴリを用い、連続する思春期全体における同等の段階での成長度を比較した。

新型コロナウイルス感染症に関連する暫定的手順

治験実施計画書 PVO-1A-202 改訂第 8 版（2020 年 11 月 30 日）及び PVO-1A-301 改訂第 5 版（2020 年 10 月 30 日）には、COVID-19 パンデミック期間中に必要な暫定的手順を含めた。改訂の焦点は、中断期間後のパロバロテンの投与再開前の最小限の安全性手順の一環として、最後の評価時に骨格が未成熟であった被験者には放射線画像評価が必要であることを明確にすることであった。

暫定的安全対策の一環として、治験責任医師は、実施医療機関の要件に従い、安全性モニタリングの実施可能性及び被験者への十分な治験薬の提供可能性に応じ、被験者ごとに投与の実施可否を判断した。COVID-19 パンデミックの警告が PVO-1A-202 試験及び PVO-1A-301 試験の参加地域で有効である限り、これらの勧告を引き続き有効とした。パンデミックの宣言時期は国によって異なっており、同じ国内の医療機関間でも異なっていた可能性がある。そのため、暫定措置が引き続き有効であるとされた期間は、国／医療機関ごとに異なっていた可能性がある。

医療機関で被験者ごとにリスク軽減評価を実施し、被験者の参加がどのような影響を受けたかを判断することとした。各医療機関は、COVID-19 パンデミックの進行状況を鑑み、各実施医療機関の治験審査委員会（IRB）又は倫理委員会（EC）及び所轄官庁のガイダンス、並びに各治験責任医師及び医療機関による被験者の安全性の適切なモニタリングが可能であるかを考慮して、FOP 被験者の安全性を確保するための適切な措置が講じられることを保証した。

治験責任医師は、医療機関の IRB/EC と協議の上、被験者及び試験参加を継続する被験者の意思に影響を及ぼす可能性のある試験実施並びにモニタリング計画の暫定的変更（全世界的な COVID-19 パンデミック期間中の変更）を被験者に知らせることが求められた。被験者への連絡方法（電子メール、電話、インフォメーションレターなど）及び被験者／介護者の書面による受取通知が、現地の規制/EC の要請及びガイダンスに従って実施・記録された。被験者との連絡については全て原資料に保管した。

8.1.2　安全性の全体的な結果

8.1.2.1　有害事象

最初のベースライン

最初の ISS のカットオフ及び CSR のデータベースロックのいずれの時点においても、8/10 歳以上のパロバロテン群の全被験者に 1 件以上の有害事象が認められ、連続投与期間及び 20/10 mg フレアアップ時投与期間全体で発現割合は同程度であった（Module 5.3.5.3, ISS, Table 61, Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.22.8.1.1, Table 14.22.8.1.2）。重度の有害事象及び治験薬の用量調整、中断、投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合に顕著な変化は認められなかった。最初の ISS のカットオフから CSR のデータベースロックまでに、8/10 歳以上のパロバロテン群の別の 25 例に重篤な有害事象が認められた［それぞれ 26.6%（139 例中 37 例）及び 44.6%（62 例）］。重篤な有害事象発現割合の増加は、追跡調査期間が長かったことに起因する可

能性が高い。しかし、治験薬と関連がある重篤な有害事象の発現割合は同程度であった［それぞれ 13.7%（19 例）及び 15.8%（22 例）］。死亡は報告されなかった。

特に頻度の高い有害事象の発現割合について、骨密度減少を除き、最初のベースラインから最初の ISS のカットオフまでの間と CSR のデータベースロックまでの間に顕著な変化は認められなかった。最初の ISS のカットオフでは骨密度減少は報告されなかったが、最新の骨の安全性評価において CSR のデータベースロック時点でこの有害事象が確認された被験者は 14 例（10.1%）であった。

8/10 歳以上の被験者のパロバロテン群全体で特に頻度の高い（被験者の 30%以上）有害事象は、皮膚粘膜の事象であり、皮膚乾燥、口唇乾燥、脱毛症、そう痒症／全身性そう痒症、紅斑、発疹、及び皮膚剥脱が認められた。その他の頻度の高い（30%超）有害事象には、関節痛及び四肢痛があった。連続投与期間と 20/10 mg フレアアップ時投与期間全体で、概して特に頻度の高い有害事象の発現割合に顕著な差は認められなかった。しかし、紅斑、皮膚剥脱、薬疹、そう痒症／全身性そう痒症などの一部の皮膚粘膜の事象は、20/10 mg フレアアップ時投与期間中の方が発現割合が高かった。

8/10 歳以上のパロバロテン群での最終投与後 7 日を超えて認められた重篤な有害事象の発現割合は、最初の ISS のカットオフ時点で被験者の 5.0%（7 例）であったが、CSR のデータベースロック時点では 9.4%（13 例）に増加し、6 例の増加であった。しかし、治験薬と関連がある最終投与後 7 日を超えて認められた重篤な有害事象が認められた被験者は、別の 1 例のみであった。

中断期間及び新たなベースライン

中断期間中、8/10 歳以上のパロバロテン群の被験者の 70.4%（115 例中 81 例）に 1 件以上の有害事象が認められた（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.17.8.1.1, Table 14.17.8.1.2, Table 14.23.8.1.1）。有害事象の件数は PVO-1A-202 試験パート C［76.9%（39 例中 30 例）］の方が PVO-1A-301 試験［67.1%（76 例中 51 例）］よりもわずかに多かった。8/10 歳以上のパロバロテン群では、事象がパロバロテンと関連があると評価された被験者は 21.7%（25 例）、重度と評価された被験者は 7.8%（9 例）であった。重篤な有害事象が被験者の 21.7%（25 例）に報告され、その内訳は、試験中止に至った有害事象が 1 例（0.9%）であった。

投与再開後、FOP-NBAS のパロバロテン群の被験者の 93.3%（75 例中 70 例）に 1 件以上の有害事象が認められ、発現割合は連続投与期間［83.8%（74 例中 62 例）］及びフレアアップ時投与期間［78.7%（47 例中 37 例）］全体で同程度であった。治験責任医師により治験薬と関連があると評価された有害事象は、パロバロテン群の被験者の 78.7%（59 例）に認められた。パロバロテン群では、ほとんどの有害事象の重症度が軽度又は中等度であり、重度の有害事象は被験者の 10.7%（8 例）に認められた。パロバロテン群の 34.7%（26 例）に重篤な有害事象が認められた。試験中止に至った有害事象が認められた被験者は、パロバロテン群にはいなかった。

FOP-NBAS では、治験薬と関連がある有害事象が認められ、用量の影響が明らかであった［連続投与：58.1%（43 例）、20/10 mg フレアアップ時投与：66.0%（31 例）］。用量調整による用量の影響も明らかであった［連続投与：5.4%（4 例）、20/10 mg フレアアップ時投与：19.1%（9 例）］。予想されたとおり、有害事象及び治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、パロバロテ

ンを被験者に投与した FOP-NBAS の方が中断期間中の FOP-FAS の 8/10 歳以上のパロバロテン群よりも高かった。

8.1.2.2　　臨床検査値の評価

8/10 歳以上のパロバロテン群での連続投与期間中（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Figure 14.22.6.9.1.1）及び 20/10 mg フレアアップ時投与期間中（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Figure 14.22.6.9.1.2）の臨床検査の生化学検査値の平均値又は中央値について、最初のベースラインから CSR のデータベースロックまでに、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

8/10 歳以上のパロバロテン群での連続投与期間中（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Figure 14.22.6.10.1.1）及び 20/10 mg フレアアップ時投与期間中（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Figure 14.22.6.10.1.2）の臨床検査の血液学的検査値の平均値又は中央値について、最初のベースラインから CSR のデータベースロックまでに、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

8/10 歳以上のパロバロテン群での連続投与期間中（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Figure 14.22.6.10.3.1）及び 20/10 mg フレアアップ時投与期間中（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Figure 14.22.6.10.3.2）の臨床検査の脂質検査値の平均値又は中央値について、最初のベースラインから CSR のデータベースロックまでに、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

8.1.3　　骨の安全性の結果

FOP の臨床試験全体で骨の安全性モニタリングプログラムを実施した（1.1.2.2 項、2.5.1 項及び 8.1.1.3 項）。MO の試験では、骨塩量の増加量の減少傾向が認められたため、FOP の DMC からの勧告（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に基づき、脊椎のバイオメカニカル CT（BCT）解析及び FOP の試験で撮影した WBCT スキャン画像に適用した脊椎骨折評価を用いた脊椎構造の完全性の評価を実施した。本項では、PVO-1A-202 試験パート C 及び PVO-1A-301 試験の CSR のデータベースロック時点の主な骨の安全性パラメータの最新情報を示す。

8.1.3.1　　成長評価

8.1.3.1.1　　身長及び成長速度

最初のベースライン

最初のベースライン時の身長及び成長速度の結果は、2.5.1.1.1 項、Module 5.3.5.3, ISS, Table 125、及び Module 5.3.5.3, ISS, Section 9.3.1.1.1 を参照すること。

中断期間

登録時に 18 歳未満であった全被験者のうち、FOP-OT の PVO-1A-202 試験パート C の 4 例で、中断期間中の評価のためのベースライン時の身長の Z スコアが得られた（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.15.16.1.1.1, Table 14.15.16.1.1.2 及び Table 14.15.16.1.1.3）。

登録時に 18 歳未満であった全被験者のうち、FOP-OT の PVO-1A-301 試験の 36 例で、中断期間中の評価のためベースライン時の身長の Z スコアが得られた（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.15.16.1.3.4）。中断期間中の Month 12 及び Month 18 の評価は、それぞれ 12 例及び 7 例で得られた。このときの中断期間中の評価のためのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Month 12 が−0.13（0.27）で範囲は−0.58～0.31、Month 18 が−0.83（0.59）で範囲は−1.38～0.04 であった。

PVO-1A-202 試験パート C 及び PVO-1A-301 試験の FOP-OT の小児被験者での、評価時の暦年齢別の身長の Z スコアのスパゲッティ・プロットを男女別にそれぞれ Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Figure 14.15.6.5.2.1 及び Figure 14.15.6.5.2.3 に示した。パロバロテンの投与中断後の身長の Z スコアの被験者ごとの比較では、概して中断期間前と中断期間中の評価のためのベースライン及び中断期間中のベースライン後の評価までとの間に、被験者の身長の Z スコアの成長軌跡の顕著な変化は認められなかった。Z スコアの増加又は減少について、被験者全体で一貫した傾向は認められなかった。

登録時に 18 歳未満であった全被験者のうち、8/10 歳未満の年齢カテゴリ全体で、Month 12 時点の成長速度が 4 cm/年未満であった被験者の割合は、PVO-1A-301 試験の投与被験者［8 例中 2 例（25.0%）］の方が NHS の被験者［22 例中 6 例（27.3%）］よりも低かったが、Month 12 時点の成長速度が 5 cm/年を超えた被験者の割合は、両試験で同程度であった［それぞれ 5 例（62.5%）及び 15 例（68.2%）］（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.15.16.2.4）。PVO-1A-301 試験で成長速度が 4 cm/年未満であった小児の割合は、概して 8/10 歳以上 14 歳未満の年齢カテゴリの方が 8/10 歳未満の年齢カテゴリよりも高く、最悪値が成長速度 4 cm/年未満であったのはそれぞれ 81.8%（11 例中 9 例）及び 41.7%（12 例中 5 例）、最終値であったのはそれぞれ 72.7%（8 例）及び 25.0%（3 例）であった（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.15.16.2.3）。この傾向は PVO-1A-001 試験で認められたもの［それぞれ 64.7%（17 例中 11 例）及び 40.9%（22 例中 9 例）、並びにそれぞれ 52.9%（9 例）及び 27.3%（6 例）］と同様であった（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.15.16.2.2）。PVO-1A-202 試験パート C 及び PVO-1A-301 試験の FOP-OT の小児被験者での男女別及び評価時の暦年齢別の年間成長速度のスパゲッティ・プロットをそれぞれ Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Figure 14.15.6.1.1 及び Figure 14.15.6.1.3 に示した。PVO-1A-301 試験では、男女の被験者で中断期間での評価にばらつきが見られ、中断期間での傾向は認められなかった。

新たなベースライン

PVO-1A-202 試験パート C 及び PVO-1A-301 試験の FOP-NBAS の小児被験者（14 歳以上 18 歳未満）での、評価時の暦年齢別の身長の Z スコアのスパゲッティ・プロットを男女別にそれぞれ Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Figure 14.16.6.5.2.1 及び Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Figure 14.16.6.5.2.3 に示した。新たなベースライン時の身長の Z スコアは、ベースライン前の傾向と一貫した低下を示した。PVO-1A-202 試験パート C のベースライン後の成長評価が、Month 6 時点は 3 例、Month 12 時点は 1 例で得られている（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.16.16.1.1）。PVO-1A-301 試験では、4 例が Month 6 の評価、2 例が Month 12 の評価を受け（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.16.16.1.3）、中断期間前の傾向と一貫した身長の Z

スコアの減少が示された。これは、対応する年間成長速度のスパゲッティ・プロット（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Figure 14.16.6.1.3）に反映されており、このプロットでベースライン後の最初の評価時の年間成長速度の低下が示された。

8.1.3.1.2　　膝高

最初のベースライン

最初のベースライン時の膝高の結果は、2.5.1.1.2 項、Module 5.3.5.3, ISS, Table 127 及び Module 5.3.5.3, ISS, Section 9.3.1.1.2 を参照すること。

中断期間

FOP-OT での中断期間中の評価のためのベースライン時の膝高が PVO-1A-202 試験パート C の 4 例及び PVO-1A-301 試験の 34 例で得られた（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.15.16.3.1, Table 14.15.16.3.3）。PVO-1A-202 試験パート C では、FOP-OT の 1 例が中断期間中に Month 6 のベースライン後評価を受けた（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.15.16.3.1, Figure 14.15.6.6.1）。Month 6、Month 12、Month 18 及び Month 24 時点でベースライン後の膝高の評価を受けた PVO-1A-301 試験の FOP-OT の被験者は、それぞれ 10、11、7、及び 3 例であった（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.15.16.3.3）。中断期間中の評価のためのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Month 6 までが 1.06 cm（1.49）、Month 12 までが 1.55 cm（0.78）、Month 18 までが 2.01 cm（1.42）、Month 24 までが 1.23 cm（0.38）であった（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.15.16.3.3）。被験者ごとの調査では、男女の被験者の膝高は大部分が年齢とともに中断期間中の評価のためのベースラインまで増加し、中断期間中のベースライン後の評価まで増加し続けることが示された（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Figure 14.15.6.6.3.1）。

新たなベースライン

PVO-1A-202 試験パート C 及び PVO-1A-301 試験の FOP-NBAS の小児被験者（14 歳以上 18 歳未満）での、評価時の暦年齢別の膝高のスパゲッティ・プロットを男女別にそれぞれ Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Figure 14.16.6.6.1 及び Figure 14.16.6.6.3.1 に示した。新たなベースラインから CSR のデータベースロックまでのデータについては、PVO-1A-202 試験パート C のベースライン後の評価が Month 6 時点は 3 例、Month 12 時点は 1 例で得られている（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.16.16.3.1）。PVO-1A-301 試験では、3 例が Month 6 の評価を、1 例が Month 12 の評価を受け（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.16.16.3.3）、中断期間前の傾向と一貫した膝高の減少が示された。膝高のばらつきは概して大きく、被験者全体での顕著な傾向は認められなかった。

8.1.3.1.3　　大腿骨長

最初のベースライン

最初のベースライン時の大腿骨長の結果は、2.5.1.1.3 項、Module 5.3.5.3, ISS, Table 128 及び Module 5.3.5.3, ISS, Section 9.3.1.1.3 を参照すること。

中断期間

PVO-1A-202 試験パート C で中断期間中の評価のためのベースライン時の大腿骨長が得られたのは 4 例のみであり、FOP-OT には、中断期間中にベースライン後の評価を受けた被験者はいなかった（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.15.15.2.6.1.1, Table 14.15.15.2.6.1.2, Table 14.15.15.2.6.1.3 及び Figure 14.15.6.3.1）。それまでの評価からの変化量の実測値はばらつきが大きく、加齢に伴う明らかな傾向は認められなかった。

PVO-1A-301 試験の中断期間中の評価のためのベースライン時（36 例）及び中断期間中のベースライン後の評価時（Month 6：6 例、Month 12：5 例、Month 18：7 例、Month 24：3 例、Month 36：1 例）の大腿骨長について、中断期間前の成長軌跡からのずれにばらつきが認められ、中断期間中の明らかな傾向は認められなかった（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.15.15.2.6.2.4）。中断期間中の評価のためのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Month 12 まで（6 例）が 1.31 cm（1.359）、Month 18 まで（7 例）が 1.53 cm（1.263）、Month 24 まで（3 例）が 1.88 cm（2.407）であった。

新たなベースライン

PVO-1A-202 試験パート C 及び PVO-1A-301 試験の FOP-NBAS の小児被験者（14 歳以上 18 歳未満）での、評価時の暦年齢別の大腿骨長のスパゲッティ・プロットを男女別にそれぞれ Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Figure 14.16.6.3.1 及び Figure 14.16.6.3.3 に示した。PVO-1A-202 試験パート C のベースライン時点に 4 例、Month 6 時点に 4 例、Month 18 時点に 2 例でデータが得られている（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.16.15.2.6.1）。PVO-1A-301 試験では、ベースライン時点に 8 例、Month 6 時点に 3 例、Month 12 時点に 3 例でデータが得られている（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.16.15.2.6.2）。第 2 相試験及び第 3 相試験全体での新たなベースラインから CSR のデータベースロックまでの大腿骨長について、過去の評価との比較で被験者内又は被験者間の年齢による顕著な傾向は示されなかった。

8.1.3.1.4　　脛骨長

最初のベースライン

最初のベースライン時の脛骨長の結果は、2.5.1.1.4 項、Module 5.3.5.3, ISS, Table 129 及び Module 5.3.5.3, ISS, Section 9.3.1.1.4 を参照すること。

中断期間

PVO-1A-202 試験パート C では、中断期間中の評価のためのベースライン時の脛骨長はほとんど得られず（4 例、Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.15.15.2.7.1.1, Table 14.15.15.2.7.1.2

及び Table 14.15.15.2.7.1.3）、過去の評価との比較で、明らかな経時的傾向は認められなかった（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Figure 14.15.6.4.1）。

PVO-1A-301 試験の中断期間中の評価のためのベースライン時（34 例）及び中断期間中のベースライン後（Month 6：6 例、Month 12：6 例、Month 18：7 例、Month 24：3 例）の脛骨長の成長は、中断期間前に観察された成長軌跡と概ね一貫していた（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.15.15.2.7.2.4 及び Figure 14.15.6.4.3）。FOP-OT での脛骨長のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Month 12 時点が 1.12 cm（0.76）、Month 18 時点が 1.13 cm（0.83）、Month 24 時点が 1.01 cm（1.41）であった（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.15.15.2.7.2.4）。

新たなベースライン

PVO-1A-202 試験パート C 及び PVO-1A-301 試験の FOP-NBAS の小児被験者（14 歳以上 18 歳未満）での、評価時の暦年齢別の脛骨長のスパゲッティ・プロットを男女別にそれぞれ Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Figure 14.16.6.4.1 及び Figure 14.16.6.4.3 に示した。PVO-1A-202 試験パート C の過去の来院と比較して、新たなベースライン（4 例）及びベースライン後の評価（Month 6：3 例、Month 18：2 例）までの脛骨長に一貫性が見られた（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.16.15.2.7.1）。PVO-1A-301 試験では、新たなベースライン時（9 例）及びベースライン後の評価時（Month 6：3 例、Month 12：2 例）の脛骨長はわずかな変化のみを示し、過去の来院と比較して被験者全体で一貫した傾向は認められなかった（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.16.15.2.7.2）。

8.1.3.1.5　脚長差

最初のベースライン

最初のベースライン時の脚長差の結果は、2.5.1.1.5 項、Module 5.3.5.3, ISS, Table 130 及び Module 5.3.5.3, ISS, Section 9.3.1.1.5 を参照すること。

中断期間

PVO-1A-301 試験の FOP-OT の 28 例で得られた脚長差の中断期間中の評価のためのベースライン値は、1.5 cm を超えていた（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.15.15.2.8.1）。FOP-OT で中断期間中のベースライン後の評価が得られた被験者は、Month 6 時点が 5 例、Month 12 時点が 5 例、Month 18 時点が 5 例、Month 24 時点が 3 例であったが、Month 36 時点にはいなかった。下肢の中断期間中の評価のためのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、8/10 歳未満及び 8/10 歳以上のカテゴリで、Month 12 がそれぞれ−0.37 cm（0.48）及び−0.29 cm［該当せず］、Month 18 がそれぞれ−0.09 cm（0.80）及び−0.40 cm（0.55）、Month 24 がそれぞれ−0.19 cm（0.27）及び該当せず（該当せず）であった。FOP-OT の小児被験者には、中断期間中の評価のためのベースラインから CSR のデータベースロック、Month 36 又は試験の最終来院までに、脚長差の臨床的に意味のある変化が認められた被験者はいなかった（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.15.15.2.8.1）。

新たなベースライン

FOP-NBAS では、PVO-1A-301 試験の新たなベースライン時に、脚長差が 1.5 cm を超えるデータが 1 例で得られた。FOP-NBAS の小児被験者では、新たなベースラインから、CSR のデータベースロック、Month 36 又は試験の最終来院までに、脚長差に臨床的に意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.16.15.2.8.1）。

8.1.3.1.6　骨年齢

最初のベースライン

最初のベースライン時の骨年齢の結果は、2.5.1.1.6 項、Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.9.15.1.3、Module 5.3.5.3, ISS, Table 131、Module 5.3.5.3, ISS, Table 132 及び Module 5.3.5.3, ISS, Section 9.3.1.1.6 を参照すること。

中断期間

PVO-1A-202 試験パート C の過去の評価と比較して、骨年齢は中断期間中の評価のためのベースライン（4 例）にかけて経時的に増加し、中断期間中のベースライン後の最初の評価まで増加を続けた（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Figure 14.15.6.2.1）。

PVO-1A-301 試験では、データが得られた全被験者で、中断期間中の評価のためのベースラインから中断期間中のベースライン後の評価までに骨年齢が増加した（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Figure 14.15.6.2.3）。Month 6（16 例）、Month 12（17 例）、Month 18（9 例）、及び Month 24（4 例）での比の平均値（SD）は、それぞれ 2.13（6.45）歳、1.30（0.89）歳、1.34（0.50）歳及び 1.73（0.38）歳であった（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.15.15.1.3.4）。

新たなベースライン

PVO-1A-301 試験では、骨年齢のデータが Month 6 時点で 3 例に得られた（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.16.15.1.3）。新たなベースラインから CSR のデータベースロックまでに評価した骨年齢は、過去の評価との一貫性をもって増加した（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Figure 14.16.6.2.3）。

8.1.3.2　骨の安全性評価

8.1.3.2.1　X 線画像による骨端異常の評価

最初のベースライン

最初のベースライン時の X 線画像による骨端異常の評価の結果は、2.5.1.1.7 項、Module 5.3.5.3, ISS, Table 133 及び Module 5.3.5.3, ISS, Section 9.3.1.2.1 を参照すること。

中断期間

PPC を骨端異常として評価しなかったことに留意する必要がある。つまり、まずは骨端線の状態を判断した後、治験責任医師が早期閉鎖か生理的閉鎖かを判断した。

PVO-1A-202 試験パート C の FOP-OT の小児被験者（18 歳未満）での中断期間中の手／手関節及び膝関節の X 線画像の骨端線に関する結果の要約を Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.15.15.2.1.1.1（8/10 歳未満）、Table 14.15.15.2.1.1.2（8/10 歳以上 14 歳未満）及び Table 14.15.15.2.1.1.3（14 歳以上 18 歳未満）に示した。X 線画像の読影結果が得られた小児被験者は 4 例（最初の試験登録時に 8/10 歳以上 14 歳未満）のみであった。中断期間中の評価のためのベースライン時に確認された異常の内訳は、手関節及び膝関節の高吸収の骨端線が 2 例、手関節のみ及び膝関節のみの高吸収の骨端線が各 1 例に認められた（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.15.15.2.1.1.2）。その他、中断期間の Month 6 までに異常は確認されなかった。

PVO-1A-301 試験の FOP-OT の小児被験者（18 歳未満）での中断期間中のベースライン時及び Month 12 時点の手／手関節及び膝関節の X 線画像の骨端線に関する結果の要約を表 2.7.4-63 に示す。

表 2.7.4-63　PVO-1A-301 試験における来院別の手／手関節及び膝関節の X 線画像結果（初回登録時の年齢 18 歳未満、FOP-OT）

	PVO Total								
Parameter, n (%)	**<8/10 Years (N=19)**	**≥8/10 to <14 Years (N=16)**	**≥14 to <18 Years (N=1)**	**<8/10 Years (N=19)**	**≥8/10 to <14 Years (N=16)**	**≥14 to <18 Years (N=1)**	**<8/10 Years (N=19)**	**≥8/10 to <14 Years (N=16)**	**≥14 to <18 Years (N=1)**
	Off-Treatment Baseline			**Month 12 Off Treatment**			**Month 18 Off Treatment**		
N′	19	16	1	10	6	0	4	5	-
Any abnormality	19 (100.0)	11 (68.8)	1 (100.0)	10 (100.0)	5 (83.3)	0	4 (100.0)	3 (60.0)	-
No abnormality	0	5 (31.3)	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (40.0)	-
Abnormality type [a]									
Cupping, N′	19	16	1	10	6	0	4	5	-
Wrist only	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (25.0)	0	-
Not applicable [b]	0	5 (31.3)	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (40.0)	-
No abnormality	19 (100.0)	11 (68.8)	1 (100.0)	9 (90.0)	5 (83.3)	0	3 (75.0)	3 (60.0)	-
Dense metaphyseal lines, N′	19	16	1	10	6	0	4	5	-
Wrist and knee	17 (89.5)	10 (62.5)	1 (100.0)	10 (100.0)	5 (83.3)	0	3 (75.0)	3 (60.0)	-
Knee only	2 (10.5)	1 (6.3)	0	0	0	0	1 (25.0)	0	-
Not applicable [b]	0	5 (31.3)	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (40.0)	-
No abnormality	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Frayed metaphyseal edge, N′	19	16	1	10	6	0	4	5	-
Wrist and kneek	1 (5.3)	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (25.0)	0	-
Wrist only	1 (5.3)	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (25.0)	0	-
Not applicable [b]	0	5 (31.3)	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (40.0)	-
No abnormality	17 (89.5)	11 (68.8)	1 (100.0)	8 (80.0)	5 (83.3)	0	2 (50.0)	3 (60.0)	-
Sclerosis of the adjacent growing bone, N′	19	16	1	10	6	0	4	5	-
Wrist only	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Knee only	5 (26.3)	0	0	2 (20.0)	0	0	1 (25.0)	0	-
Not applicable [b]	0	5 (31.3)	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (40.0)	-

	PVO Total								
Parameter, n (%)	**<8/10 Years (N=19)**	**≥8/10 to <14 Years (N=16)**	**≥14 to <18 Years (N=1)**	**<8/10 Years (N=19)**	**≥8/10 to <14 Years (N=16)**	**≥14 to <18 Years (N=1)**	**<8/10 Years (N=19)**	**≥8/10 to <14 Years (N=16)**	**≥14 to <18 Years (N=1)**
	Off-Treatment Baseline			**Month 12 Off Treatment**			**Month 18 Off Treatment**		
No abnormality	14 (73.7)	11 (68.8)	1 (100.0)	8 (80.0)	5 (83.3)	0	3 (75.0)	3 (60.0)	-
Widening of the epiphyses, N′	19	16	1	10	6	0	4	5	-
Wrist only	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (25.0)	0	-
Not applicable [b]	0	5 (31.3)	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (40.0)	-
No abnormality	19 (100)	11 (68.8)	1 (100.0)	9 (90.0)	5 (83.3)	0	3 (75.0)	3 (60.0)	-
Other, N′	19	16	1	10	6	0	4	5	-
Wrist only	1 (5.3)	1 (6.3)	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (20.0)	-
Not applicable [b]	0	5 (31.3)	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (40.0)	-
No abnormality	18 (94.7)	10 (62.5)	1 (100.0)	9 (90.0)	5 (83.3)	0	4 (100.0)	2 (40.0)	-

Source: Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.15.15.2.1.2.1, Table 14.15.15.2.1.2.2, Table 14.15.15.2.1.2.3.

[a] Growth plate abnormalities included calcinosis, cupping, dense metaphyseal lines, frayed metaphyseal edge, under mineralization or osteopenia of the adjacent growing bone, sclerosis of the adjacent growing bone, widening of the epiphyses, and other.

[b] Not applicable: The subject did not have any abnormalities; thus, each parameter was not assessed.

FOP=fibrodysplasia ossificans progressiva; OT=off-treatment; PVO=palovarotene.

PVO-1A-301 試験では、小児被験者で中断期間中の評価のためのベースライン時に認められた骨端異常は、ほとんどが高吸収の骨端線であった（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 40）。8/10 歳未満のパロバロテン群でのその他のベースライン時の異常の内訳は、骨幹端の摩耗が 2 例、隣接する成長骨の硬化症が 5 例であった。

中断期間中の Month 12 時点でも、8/10 歳未満及び 8/10 歳以上 14 歳未満の被験者で特に頻度の高い異常は、やはり高吸収の骨端線であった。8/10 歳未満のパロバロテン群でのその他の異常の内訳は、隣接する骨の硬化症及び骨幹端の摩耗が各 2 例、骨端の拡大及び陥凹の両方が 1 例であった。

新たなベースライン

骨端異常に関する手／手関節及び膝関節の X 線画像の結果が FOP-NBAS の 6 例で得られた。これらの被験者のうち、高吸収の骨端異常が認められた被験者は、Month 6 時点が 1 例（手関節）であったが、Month 12 時点にはいなかった（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.16.15.2.1.2.3）。

8.1.3.2.2　WBCT による骨端異常の評価

最初のベースライン時の WBCT による骨端異常の評価の結果は、2.5.1.1.8 項、Module 5.3.5.3, ISS, Table 134 及び Module 5.3.5.3, ISS, Section 9.3.1.2.2 を参照すること。

PVO-1A-202 試験では、ベースライン／過去の時点で存在していたものでも、ベースライン／過去の時点から悪化したものでもない骨端異常が、最初のベースラインから CSR のデータベースロックまでに WBCT スキャンで認められた被験者は 1 例のみであった。被験者番号 [redacted] では、パート B の Month 12 時点で高吸収の骨端線が確認された（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Listing 16.19.16.2.1.1）。

PVO-1A-301 試験の最初のベースラインから CSR のデータベースロックまでに、ベースライン時には存在していなかった骨端異常が WBCT スキャンで認められた被験者は 6 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）であり、いずれも高吸収の骨端線であることが確認された（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Listing 16.19.16.2.1.3）。

8.1.3.2.3　膝関節のアライメント

最初のベースライン時の膝関節のアライメントの結果は、2.5.1.1.9 項、Module 5.3.5.3, ISS, Table 135 及び Module 5.3.5.3, ISS, Section 9.3.1.2.3 を参照すること。

新規発現した PCS 膝関節の大腿骨遠位外側角（最初のベースライン）

X 線画像により最初のベースラインから最初の ISS のカットオフまでに評価した PCS 大腿骨遠位外側角（生理学的範囲外の角度）を、PVO-1A-202 試験パート C 及び PVO-1A-301 試験の FOP-FAS の小児被験者（最初の試験登録時 18 歳未満）について要約した。

PVO-1A-202 試験パート C の最初のベースライン時に、PCS 生理学的範囲を上回る及び下回る角度が認められたのは、22 例のうち各 1 例（4.5%）であった。ベースライン後のデータが得ら

れた 20 例のうち、新規発現した PCS 生理学的範囲を上回る及び下回る角度を報告した被験者は、それぞれ 3 例（15.0%）及び 7 例（35.0%）であった（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.19.15.2.3.7）。

PVO-1A-301 試験の小児被験者 80 例のうち、最初のベースライン時に PCS 生理学的範囲を上回る及び下回る角度が認められたのはそれぞれ 2 例（2.5%）及び 5 例（6.3%）であった。ベースライン後の来院全体で、PCS 生理学的範囲を上回る及び下回る角度が認められたのは、70 例のうちそれぞれ 3 例（4.3%）及び 17 例（24.3%）であった（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.19.15.2.3.8）。

PVO-1A-202 試験及び PVO-1A-301 試験の小児被験者での X 線画像による膝関節の大腿骨遠位外側角を投与別に Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Listing 16.19.16.9.1.1 に示した。PVO-1A-301 試験のみの小児被験者での膝関節の大腿骨遠位外側角は PPC 発現状況別に Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Listing 16.19.16.9.1.2 に示した。PVO-1A-301 試験の被験者ごとの膝関節の大腿骨遠位外側角の評価により、ベースライン時に PCS 角度が認められたのは 7 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）であることが示された。新規発現した PCS 角度（ベースライン時には PCS でなく、ベースライン後に PCS となった角度）が認められた 20 例（28.6%）での生理学的範囲外の逸脱は、PPC 発現状況を問わず、ほとんどが 1 回しか認められなかったもの又は連続する来院で続けて認められなかったものであった。この評価から、FOP-FAS での膝関節の大腿骨遠位外側角の PCS 変化は、長期のパロバロテン投与の影響及び疾患進行の影響ではなく、主に測定変動を反映しているものであると結論付けた。

新規発現した PCS 膝関節の大腿骨遠位外側角（中断期間）

中断期間中の評価のためのベースライン時に、PVO-1A-202 試験パート C の 4 例中 1 例及び PVO-1A-301 試験の 36 例中 7 例の FOP-OT の小児被験者に、PCS 膝関節の大腿骨遠位外側角低値が報告された（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.15.15.2.3.7, Table 14.15.15.2.3.8）。PVO-1A-202 試験パート C の FOP-OT でのフレアアップ以外の来院全体で、PCS 膝関節の大腿骨遠位外側角の異常は新規発現しなかったが、PVO-1A-301 試験では新規発現した PCS 膝関節の大腿骨遠位外側角が 4 例（角度高値：1 例、角度低値：3 例）に認められた。

新規発現した PCS 膝関節の大腿骨遠位外側角（新たなベースライン）

FOP-NBAS の小児被験者では、PVO-1A-202 試験パート C の Month 6 時点で、PCS ベースライン後の大腿骨遠位外側角低値が 1 件報告された（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.17.15.2.3.7）。PVO-1A-301 試験では、ベースライン時及びベースライン後の PCS 大腿骨遠位外側角低値が各 1 件報告された（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.17.15.2.3.8）。

8.1.4　FOP の臨床試験における PPC

PVO-1A-202/204 試験及び PVO-1A-301 試験に登録された 18 歳未満の全被験者を対象に、ベースライン時に手／手関節の X 線画像（前後像、望ましくは左側）及び膝関節の X 線画像（前後像）を撮影し、骨年齢（手／手関節のみ）及び骨格成熟度を測定した。骨格成熟度が 100%に達

していない被験者については、BSMP に記載されているとおり、安全性モニタリングを継続した。PPC が重要な特定されたリスクに分類されたことを受け、2019 年 11 月に、X 線画像評価の感度を高めるために BSMP の骨端線閉鎖の判断方法を改訂し、早期の段階での閉鎖の確認を最終目標とした。そのため、以下のように全 X 線画像がこの新たな基準に従って再評価され、X 線画像に関する最終結果には更新された基準が反映される。

開いている

- 骨端と骨幹の間に連続した X 線透過性のすじ／間隙が存在する。
- 骨端の骨化の中心の骨幹端側の皮質骨層が、X 線画像により存在を視認でき、完全である。

部分的閉鎖

- 隣接する骨端表面と骨幹端表面の間にある X 線透過性のすじ／間隙が、開存期に比べて狭まり、内側から外側に連続していない。
- 骨端線に隣接する骨端縁及び骨幹端縁の輪郭のいずれかの部分がぼんやりしている又は不明瞭にみえるといった、骨端線の明確な途絶がある。
- 骨端線の半透明の縁のいずれかの部分が不明瞭な場合は、部分的閉鎖と呼ぶ必要がある。

閉鎖

- 骨端と骨幹の間の X 線透過性のすじ／間隙はごくわずかに視認可能であるが、特に骨辺縁部に向かって、まだはっきりと確認できる場合もある。
- 密度の高い部分が残る細い融合線など、以前の骨端及び骨幹の位置がまだ識別可能である。
- 元の骨端と骨幹の間に骨梁の不連続部が認められる。
- 骨端線のいずれかの部分が明らかに融合している場合は、閉鎖と呼ぶ必要がある。

重要なのは、閉鎖の確認は必ずしも実際に 100%閉鎖していることを示すものではなく、最も早い段階での部分的な融合の徴候から骨端の完全な融合まで及ぶことに留意することである。また、治験責任医師は各被験者についてその時点で得られている臨床データ及び X 線画像全ての包括的な検討に基づき、骨端線閉鎖が早期であるかどうかを判断する責任を負う。

PPC の事象は全て、PT の「骨端早期閉鎖」を用いて重篤な有害事象又は最終投与後 7 日を超えて認められた重篤な有害事象に分類した。PVO-1A-202 試験パート C 及び PVO-1A-301 試験の FOP-OT の中断期間中及び新たなベースライン（FOP-NBAS）時での、パロバロテン投与被験者の PPC 発現状況ごとの安全性最新情報を以下の各項に示す。

8.1.4.1　PPC の全般的な所見

PPC の事象が認められた被験者の閉鎖部位の要約を表 2.7.4-64 に示す。

表 2.7.4-64　　PPC の事象が認められた被験者の閉鎖部位の要約

	Location of Event			
No. of subjects with a PPC event, n	27			
	Radius	**Ulna**	**Tibia**	**Femur**
No. of subjects (%) with status of location: Closed or Partially Closed, n (%)	4 (14.8)	2 (7.4)	16 (59.3)	20 (74.1)
No. of subjects with status of Closed, n (%)	1 (3.7)	0	5 (18.5)	8 (29.6)
No. of subjects with status of Partially Closed, n (%)	3 (11.1)	2 (7.4)	11 (40.7)	12 (44.4)

Source: Module 5.3.5.1, pvo1a301 final csr 14.3.3 narratives.docx and Module 5.3.5.1, pvo1a202 csr final 14.3.3 narratives.docx for PPC narratives
PPC = premature physeal closure

PPC の事象が 8/10 歳未満を含む 18 歳未満の FOP 患者 102 例中 27 例に認められた（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 21.1.2）。低年齢の被験者［8/10 歳未満：25 例中 14 例（56.0%）］の方が高年齢の被験者［8/10 歳以上 18 歳未満：77 例中 13 例（16.9%）、8/10 歳以上 14 歳未満：42 例中 13 例（31.0%）］よりも頻度が高かった。骨端が閉鎖又は部分的に閉鎖した被験者の割合は、膝関節［大腿骨（74.1%、27 例中 20 例）及び脛骨（59.3%、16 例）］の方が手関節［尺骨（7.4%、2 例）、橈骨（14.8%、4 例）］よりも高かった。いずれの部位でも、大部分の骨端線の部分的閉鎖が確認された。

PPC が確認されたときは、個々の被験者のさらなる安全性評価のため、臨床所見に基づき、実施医療機関での追加の評価の必要性を治験責任医師が判断した。実施医療機関での評価が提供されたときは、それを重篤な有害事象の個別有害事象の文章による説明にとり入れた。

PPC が認められた 27 例中 8 例（29.6%）が実施医療機関で他の関節の評価を受けた。これらの評価では、概して同時かつ両側の閉鎖が示されたが、X 線画像モダリティ全体を通じて直接比較することは困難となりうる。

8.1.4.2　PPC が認められた被験者及び PPC が認められなかった被験者における身長及び成長速度

最初のベースライン

最初のベースライン時の PPC が認められた被験者及び PPC が認められなかった被験者における身長及び成長速度の結果は、2.5.1.1.10.3 項、Module 5.3.5.3, ISS, Table 141、Module 5.3.5.3, ISS, Table 125）。及び Module 5.3.5.3, ISS, Section 9.3.2.5.1 を参照すること。

中断期間

身長の中断期間中の評価のためのベースラインから Month 12 までの変化量が得られた被験者は、PPC が認められた被験者が 4 例（8/10 歳未満群：3 例、8/10 歳以上 14 歳未満群：1 例）、PPC が認められなかった被験者が 8 例（8/10 歳未満群：5 例、8/10 歳以上 14 歳未満群：3 例）であった（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.15.16.2.5）。成長速度が最低のカテゴリ（4 cm/年未満）であった被験者は、PPC が認められた被験者が 4 例中 2 例であったのに対して、PPC が認められなかった被験者が 7 例中 2 例であった。4 cm 以上 5 cm 以下/年のカテゴリに

分類された被験者は、PPC が認められた被験者が 4 例中 1 例であったが、PPC が認められなかった被験者にはいなかった。5 cm/年超のカテゴリに分類された被験者は、PPC が認められた被験者が 4 例中 1 例であったのに対して、PPC が認められなかった被験者が 7 例中 5 例であった。

身長は、PPC 発現状況を問わず、全被験者で中断期間中の評価のためのベースライン時から中断期間中のベースライン後の評価まで増加した（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.15.16.2.5、Figure 14.15.6.5.1.3.2）。しかし、身長の Z スコアには一貫性が見られなかった。PPC が認められた被験者では中断期間中の評価のためのベースラインから中断期間中のベースライン後の評価までに Z スコアが減少を示したのに対し、PPC が認められなかった被験者では増加と減少が認められた（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.15.16.1.3.4 及び Figure 14.15.6.5.2.4）。

この中断期間の追跡調査データは限定的なものであるが、PPC が認められた被験者は、パロバロテンの最終投与後に成長回復を示さない可能性がある。PPC が不可逆的であることを踏まえ、これは予想の範囲内である。

新たなベースライン

FOP-NBAS では、PPC 発現状況別の身長に関する結果は得られなかった（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.16.16.2.5）。

8.1.4.3　PPC が認められた被験者と認められなかった被験者の膝高

最初のベースライン

最初のベースライン時の PPC が認められた被験者及び PPC が認められなかった被験者の膝高の結果は、2.5.1.1.10.4 項、Module 5.3.5.3, ISS, Table 142 及び Module 5.3.5.3, ISS, Section 9.3.2.5.2 を参照すること。

中断期間

膝高の中断期間中の評価のためのベースラインから Month 12 までの変化量が得られた被験者は、PPC が認められた被験者が 4 例（8/10 歳未満群：3 例、8/10 歳以上 14 歳未満群：1 例）、PPC が認められなかった被験者が 8 例（8/10 歳未満群：5 例、8/10 歳以上 14 歳未満群：3 例）であった（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.15.16.3.5）。膝高の成長速度が 2 cm/年超を示した被験者は、PPC が認められた被験者が 4 例中 2 例であったのに対して、PPC が認められなかった被験者が 8 例中 4 例であった。2 cm/年以上のカテゴリに分類された被験者は、PPC が認められた被験者が 4 例中 2 例であったのに対して、PPC が認められなかった被験者が 7 例中 4 例であった。

膝高は、PPC 発現状況を問わず、全被験者で中断期間中の評価のためのベースラインから中断期間中のベースライン後の評価まで増加したが、増加の程度は、PPC が認められた被験者の方が PPC が認められなかった被験者よりも小さかった（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Figure 14.15.6.6.3.2）。

新たなベースライン

FOP-NBAS では、PPC 発現状況別の膝高に関する結果は得られなかった（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.16.16.3.5）。

8.1.4.4　PPC 発現状況別の大腿骨長

最初のベースライン

最初のベースライン時の PPC 発現状況別の大腿骨長の結果は、2.5.1.1.10.5 項、Module 5.3.5.3, ISS, Table 143 及び Module 5.3.5.3, ISS, Section 9.3.2.5.3 を参照すること。

中断期間

PVO-1A-301 試験の FOP-OT の中断期間での PPC 発現状況別の大腿骨長の要約は Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 42 に示した。中断期間中のベースライン後の評価を受けた被験者はほとんどいなかった。PPC が認められた被験者 3 例では、Month 12 時点に大腿骨長の増加（範囲：0.20～2.94 cm）が認められたが、PPC が認められなかった被験者で見られた変化の範囲内であった（範囲：−0.39～2.70 cm）。成長速度カテゴリに PPC 発現状況による明らかな差は認められなかった。

新たなベースライン

新たなベースライン時に PPC が認められた被験者の大腿骨長に関する結果は得られなかった（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.16.15.2.6.3）。FOP-NBAS では、PPC が認められなかった被験者のうち、ベースライン時に 8 例及びベースライン後（Month 6 及び Month 12）に 3 例でデータが得られた。ベースライン及びベースライン後の評価を受け、PPC が認められなかった被験者 3 例で Month 12 時点に大腿骨長の平均値の減少（−0.61 cm）が認められたが、これは測定変動に起因する可能性が高かった。

8.1.4.5　PPC が認められた被験者と認められなかった被験者の脛骨長

最初のベースライン

最初のベースライン時の PPC 認められた被験者と認められなかった被験者の脛骨長の結果は、2.5.1.1.10.5 項、Module 5.3.5.3, ISS, Table 144 及び Module 5.3.5.3, ISS, Section 9.3.2.5.4 を参照すること。

中断期間

PVO-1A-301 試験の FOP-OT の中断期間での PPC 発現状況別の脛骨長の要約を Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 43 に示した。PPC が認められた被験者 3 例では、Month 12 時点に増加（範囲：0.73～2.44　cm）が認められたが、PPC が認められなかった被験者で見られた変化の範囲内であった（範囲：0.13～1.27 cm）。成長速度カテゴリに PPC 発現状況による明らかな差は認められなかった。

新たなベースライン

新たなベースライン時に PPC が認められた被験者の脛骨長に関する結果は得られなかった（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.16.15.2.7.3）。FOP-NBAS 集団では、PPC が認められなかった被験者のうち、ベースライン時に 9 例、ベースライン後の Month 6 及び Month 12 時点にそれぞれ 3 例及び 2 例でデータが得られた。ベースライン及びベースライン後の評価（Month 12）を受け、PPC が認められなかった被験者 2 例で脛骨高の平均値が減少（−0.13 cm）を示したが、これは測定変動に起因する可能性が高かった。

8.1.4.6　PPC が認められた被験者と認められなかった被験者における脚長差

最初のベースライン

最初のベースライン時の PPC 認められた被験者と認められなかった被験者における脚長差の結果は、2.5.1.1.10.7 項及び Module 5.3.5.3, ISS, Section 9.3.2.5.6 を参照すること。

中断期間

脚長差の中断期間中の評価のためのベースライン値が得られた被験者は、PPC が認められた被験者が 21 例（8/10 歳未満群：12 例、8/10 歳以上 14 歳未満群：9 例）、PPC が認められなかった被験者が 27 例（8/10 歳未満群：9 例、8/10 歳以上 14 歳未満群：11 例、14 歳以上 18 歳未満群：7 例）であった（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.15.15.2.8.2）。FOP-OT で中断期間中の評価のためのベースライン時の PPC が認められた被験者と認められなかった被験者の間及び年齢カテゴリ間に、脚長差の平均値（SD）の顕著な差は認められなかった［8/10 歳未満カテゴリ：それぞれ 0.74 cm（0.60）及び 0.55 cm（0.37）、8/10 歳以上 14 歳未満カテゴリ：それぞれ 0.56 cm（0.37）及び 0.88 cm（0.69）］。中断期間中のベースライン後のデータが得られた被験者は、PPC が認められた被験者及び PPC が認められなかった被験者にほとんどおらず、PPC が認められた被験者では Month 12 及び Month 18 で各 3 例、PPC が認められなかった被験者では Month 12 に 3 例、Month 18 に 2 例であった。Month 6、12、及び 18 並びに最終来院時点で、大腿骨＋脛骨の骨長差の絶対変化量が 1.5 cm を超える PCS 値が認められた被験者はいなかった。ただし、ベースライン後の所見はほとんど得られなかった。

新たなベースライン

新たなベースライン時に PPC が認められた被験者の脚長差に関する結果は得られなかった（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Table 14.16.15.2.8.2）。FOP-NBAS で PPC が認められなかった被験者のうち、データが得られた被験者は、ベースライン時が 6 例、ベースライン後（Month 6）が 3 例であった。大腿骨＋脛骨の骨長差の絶対変化量が 1.5 cm を超える PCS 値についての解析は実施できなかった。

8.1.4.7　　PPC が認められた被験者と認められなかった被験者の骨年齢

最初のベースライン

最初のベースライン時の PPC 認められた被験者と認められなかった被験者の骨年齢の結果は、2.5.1.1.10.6 項及び Module 5.3.5.3, ISS, Section 9.3.2.5.5 を参照すること。

中断期間

PVO-1A-301 試験の中断期間中の評価のためのベースライン時点で、FOP-OT の骨年齢は、PPC 発現状況を問わず、ほとんどが暦年齢に一貫して増加を続けた（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Figure 14.15.6.2.4）。骨年齢のプラトーは、PPC が認められた被験者及び PPC が認められなかった被験者の数例で認められたが、PPC が認められた被験者の方が早い年齢でプラトーに達した。

新たなベースライン

PVO-1A-301 試験の FOP-NBAS の PPC が認められた被験者では、骨年齢比の結果が得られなかった（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Figure 14.16.6.2.4, Table 14.16.15.1.3）.

8.1.5　　AVN に関する股関節の評価

最初のベースライン時の AVN に関する股関節の評価の結果は、2.5.1.3.1 項、Module 5.3.5.3, ISS, Table 159）及び Module 5.3.5.3, ISS, Section 9.3.6.1 を参照すること。最初のベースラインから CSR のデータベースロックまでに、AVN の症例は認められなかった（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Listing 16.19.16.3.1.1 及び Listing 16.19.16.3.1.3）。

8.1.6　　椎骨の評価

BCT 及び脊椎骨折解析の結果から、パロバロテンが脊椎骨強度、骨塩量、及び骨密度の低下並びに脊椎骨折の新規発現に影響を及ぼすことが裏付けられた。脊椎骨折は、WBCT スキャン（当初、HO に関する有効性及び安全性評価に用いたもの）を用いて確認した。これらのスキャン画像を BCT によるさらなる解析及び脊椎骨折解析のために O.N. Diagnostics（Berkeley, CA）に提供した。

8.1.6.1　　PVO-1A-301 試験

中断前期間

中断前期間における解析群の骨の安全性報告書（2023 年 8 月 2 日）の全文を Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 final, Appendix 16.2.7 に示した。

骨の安全性の転帰

主要なデータセットに対して有限要素解析のコンピュータアルゴリズムを用いたところ、全モデルを通じて、パロバロテンの投与に伴い一貫してベースラインよりも骨の安全性の転帰が悪化

する可能性が認められた。パロバロテンの投与に伴い、ベースラインから 1 年経過するごとに椎体の骨強度が 128 ニュートン低下した（モデル 1、p＝0.024）。ベースライン特性で調整したところ、パロバロテンの投与に伴う低下は 160 ニュートンであった（モデル 3、p＝0.005）。椎体全体の骨塩量は、パロバロテンの投与に伴い、ベースラインから 1 年経過するごとに 0.14 g 低下した（モデル 1、p＝0.011）。この減少は、ベースライン特性で調整した後も同様であった（モデル 3、0.16 g、p＝0.004）。パロバロテンの投与に伴い、ベースラインから 1 年経過するごとに脊椎内部（骨梁）の密度が 3.30 mg/cm^3 低下した（モデル 1、p＝0.006）。ベースライン時の潜在的交絡因子で調整したところ、パロバロテンの投与に伴う脊椎内部（骨梁）の密度の低下は 3.95 mg/cm^3 であった（モデル 3、p＝0.001）。いずれのモデルにおいても、18 歳以上の被験者では年齢指標と骨の転帰に有意な関連性は認められなかった。

新規発現した骨折

12 ヵ月時点で脊椎骨折を新規発現した被験者の割合は、パロバロテン群の方が未投与被験者よりも高かった。12 ヵ月時点の脊椎骨折を新規発現した被験者の割合は、未投与被験者が 10.94%（64 例中 7 例）であったのに対して、パロバロテン投与被験者が 22.06%（68 例中 15 例）であった。

12 ヵ月時点の新規発現した中等度／重度の脊椎骨折が報告された被験者の割合は、未投与被験者が 4.69%（64 例中 3 例）、パロバロテン投与被験者が 7.35%（68 例中 5 例）であった。12 ヵ月時点の新規発現した脊椎骨折件数のパロバロテン投与被験者と未投与被験者の差の平均値は 0.2±0.1 件であった。新規発現した中等度／重度の脊椎骨折件数では、パロバロテン投与被験者と未投与被験者の差の平均値は 0.0±0.0 件であった。12 ヵ月時点の新規発現した脊椎骨折に関して、ベースライン時に脊椎骨折が認められた被験者の方がベースライン時に脊椎骨折が認められなかった被験者よりも差の平均値が定量的に大きかった。

パロバロテンの投与に伴い、12 ヵ月時点の脊椎骨折の新規発現リスクが有意に増加した。12 ヵ月時点の脊椎骨折の新規発現リスクは、パロバロテン投与被験者の方が未投与被験者よりも 2.93 高かった（モデル 1、p＝0.019）。ベースライン時の脊椎骨折などのベースライン特性で調整したところ、12 ヵ月時点の脊椎骨折の新規発現リスク推定値は、パロバロテン投与被験者の方が未投与被験者よりも 3.46 高かった（モデル 3、p＝0.004）。12 ヵ月時点の中等度／重度の脊椎骨折の新規発現リスクを評価したモデルでは、パロバロテンの投与に伴う有意なリスクは認められなかった（モデル 1 及び 3）。

総じて、この結果は、パロバロテンが脊椎骨強度、骨塩量、及び骨密度の低下に影響を及ぼすことを裏付けるものであり、これが放射線学的脊椎骨折のリスク増加につながると考えられる。既知の交絡因子で推定値を調整したものの、このモデリングアプローチの限界として、両コホートにおける脊椎骨折の新規発現件数が少ないこと、及び症例数が少ないために統計的精度に限界があることが挙げられる。さらに、被験者への投与と未投与が、骨の転帰の連続モデルへの追跡調査データ量に差が生じる一因となったため、12 ヵ月より後の傾向の識別が困難となった。

ITT 期間

ITT 期間における集団全体及び対象集団の解析群の骨の安全性報告書（集団全体：20■ 年 ■ 月 ■ 日付、対象集団：2023 年 8 月 2 日付）の全文を Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 final, Appendix 16.2.7（20■ 年 ■ 月 ■ 日付）及び Appendix 16.2.7（2023 年 8 月 2 日付）に示した。

追跡調査期間の平均値は、パロバロテン投与コホートが 32.7 ヵ月、未投与コホートが 25.9 ヵ月であった。また、試験期間を通じ、パロバロテン投与コホートは投与期間が 87.60%、未投与期間が 12.40%、未投与コホートは未投与期間が 100%であった。

骨の安全性の転帰

ほとんどのモデルを通じ、パロバロテン投与被験者では、椎体の骨強度及び椎体全体の骨塩量の統計学的に有意ではない増加、並びに脊椎内部の骨密度の統計学的に有意ではない低下が認められた。パロバロテン投与被験者では、ベースラインから 1 年経過するごとに椎体の骨強度が平均して 23.22 ニュートン上昇したと推定された（モデル 1、p＝0.611）。ベースライン特性で調整したところ、パロバロテン投与被験者では平均して 1.23 ニュートン上昇したと推定された（モデル 2、p＝0.978）。パロバロテン投与被験者では、ベースラインから 1 年経過するごとに椎体全体の骨塩量が平均して 0.01 g 上昇したと推定された（モデル 1、p＝0.785）。しかし、ベースライン特性で調整したところ、椎体全体の骨塩量が平均して低下したと推定された（モデル 2、0.01 g、p＝0.812）。パロバロテン投与被験者では、ベースラインから 1 年経過するごとに脊椎内部（骨梁）の密度が平均して 0.15 mg/cm^3 低下したと推定された（モデル 1、p＝0.863）。この低下は、ベースライン特性で調整した後も同様であった（モデル 2、0.55 mg/cm^3、p＝0.538）。

予定される治療対象集団（8/10 歳以上）における骨に対する安全性の転帰に関する結果［Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-301 final, Appendix 16.2.7（2023 年 8 月 2 日付）］は、全体集団と同様であった。

新規発現した骨折

12 ヵ月時点の骨折を新規発現した被験者の割合は、パロバロテン群の方が未投与被験者よりも高かった。12 ヵ月時点の脊椎骨折を新規発現した被験者の割合は、未投与被験者が 11.63%（86 例中 10 例）であったのに対して、パロバロテン投与被験者が 28.40%（81 例中 23 例）であった。12 ヵ月時点に新規発現した中等度／重度の骨折が報告された被験者の割合は、未投与被験者が 4.65%（86 例中 4 例）、パロバロテン投与被験者が 8.64%（81 例中 7 例）であった。

12 ヵ月より後にも骨折を新規発現した被験者の割合は、パロバロテン群と未投与被験者で同程度であった。12 ヵ月時点から EOS までに骨折を新規発現した被験者の割合は、未投与被験者が 20.90%（67 例中 14 例）であったのに対して、パロバロテン投与被験者が 22.54%（71 例中 16 例）であった。12 ヵ月時点から EOS までに新規発現した中等度／重度の骨折が報告された被験者の割合は、未投与被験者が 5.97%（67 例中 4 例）、パロバロテン投与被験者が 12.68%（71 例中 9 例）であった。試験期間全体の骨折の年間新規発現件数について、パロバロテン群と未投与群の差の平均値は 0.2±0.1 件であった。新規発現した中等度／重度の骨折件数では、パロバロテン投与被験者と未投与被験者の差の平均値は 0.1±0.1 件であった。試験期間全体での新規発現した

骨折及び中等度／重度の骨折の新規発現に関して、ベースライン時に骨折が認められた被験者の方がベースライン時に骨折が認められなかった被験者よりも差の平均値が定量的に大きかった。

パロバロテンの投与に伴い、試験期間全体の骨折の年間新規発現リスクが有意に増加した。試験期間全体の骨折の新規発現リスクは、パロバロテン投与被験者の方が未投与被験者よりも 2.16 倍高かった（モデル 1、p＝0.008）。ベースライン特性で調整したところ、試験期間全体の骨折の新規発現リスクは、パロバロテン投与被験者の方が未投与被験者よりも 2.29 倍高かった（モデル 2、p＝0.009）。試験期間全体の中等度／重度の骨折の年間新規発現リスクを評価したモデルでは、パロバロテンの投与に伴う有意なリスクは認められなかった（モデル 1 及び 2）。

低用量 WBCT スキャンを用いた評価から、パロバロテンは中断前期間の 1 年間に脊椎骨強度度、骨塩量、及び骨密度の低下に影響を及ぼした可能性があることが示され、このことは、パロバロテンが脊椎骨強度、骨塩量、及び骨密度の低下に影響を及ぼした可能性を裏付けるものであり、これが放射線学的脊椎骨折のリスク増加につながると考えられる。既知の交絡因子で推定値を調整したものの、このモデリングアプローチの限界として、両コホートにおける脊椎骨折の新規発現件数が少ないこと、及び症例数が少ないために統計的精度に限界があることが挙げられる。ITT 期間の試験参加期間全体を踏まえ、骨パラメータの変化はパロバロテンの影響を示すものではなかった。また、12 ヵ月より後に骨折を新規発現した被験者の割合は、パロバロテン投与被験者と未投与被験者で同程度であった。これは、未投与期間により、こうした解析でこれらのパラメータの回復の可能性が示されたこと、又はより長い期間にわたる情報を示す、比較的大きなデータ量で、FOP の自然経過としての予想を上回るパロバロテンの影響が継続的に示されることがなかったことに起因する可能性がある。また、ITT 期間中の骨折リスクは、やはり統計学的に有意であるものの、中断前期間よりも小さかった。

8.1.6.2　PVO-1A-202 試験

[redacted]が作成した骨の安全性報告（2023 年 7 月 10 日付）の全文を Module 5.3.5.1 Report PVO-1A-202 final, Appendix 16.2.7 に示した。

PVO-1A-202 試験のパロバロテン投与被験者計 54 例及び NHS の未投与被験者計 114 例を解析対象とし、その内訳は、成人被験者（18 歳以上）が 48.8%（82 例）、女性被験者が 49.4%（83 例）であった。パロバロテン投与被験者に試験期間中に投与した期間は 90.55%、投与しなかった期間は 9.45%で、追跡調査期間の平均値は 42.7 ヵ月であった。NHS の未投与被験者の追跡調査期間の平均値は 25.9 ヵ月であった。

パロバロテン投与被験者の解析では試験全体（ITT 期間）又は中断前期間のみのデータを対象とした。

中断前期間

骨の安全性の転帰

両モデルにおいて、パロバロテンの投与に伴い、ベースラインと比較して椎体の骨強度及び椎体全体の骨塩量が低下した。

- パロバロテンの投与に伴い、ベースラインから 1 年経過するごとに椎体の骨強度が平均して 123.57 ニュートン低下した（モデル 1、p＝0.019）。ベースライン特性で調整したところ、パロバロテンの投与に伴う低下は平均 135.52 ニュートンであった（モデル 2、p＝0.021）。
- 椎体全体の骨塩量は、パロバロテンの投与に伴い、ベースラインから 1 年経過するごとに 0.16 g 低下した（モデル 1、p＜0.001）。調整後のモデルにおいても、パロバロテンと椎体全体の骨塩量との間に同様の関連性が認められた（モデル 2、0.15 g、p＝0.001）。

調整前のモデル及び調整後のモデルにおいて、パロバロテンの投与と脊椎内部（骨梁）の密度のベースラインからの変化量との間に有意な関連性は認められなかった［モデル 1：−1.65（p＝0.147）、モデル 2：−2.18（p=0.074）］。

新規発現した骨折

12 ヵ月時点の骨折を新規発現した被験者の割合は、投与被験者よりも未投与被験者の方が高かった［それぞれ 2.33%（43 例中 1 例）及び 11.63%（86 例中 10 例）］。12 ヵ月から EOS までに骨折を新規発現した被験者の割合は、投与被験者の方が未投与被験者よりも高かった［それぞれ 30.56%（36 例中 11 例）及び 20.90%（67 例中 14 例）］。

12 ヵ月時点の中等度又は重度の骨折を新規発現した被験者の割合は、投与被験者［43 例中 2 例（4.65%）］と未投与被験者［86 例中 4 例（4.65%）］で同じ（4.65%）であった。12 ヵ月から EOS までに中等度又は重度の骨折を新規発現した被験者の割合は、投与群［8.33%（36 例中 3 例）］の方が未投与群［5.97%（67 例中 4 例）］よりもわずかに高かった。

12 ヵ月時点の骨折の新規発現件数における未投与群と投与群の差（投与－未投与）の平均値（SD）は−0.1（0.1）であった。12 ヵ月時点の中等度／重度の骨折の新規発現件数における群間差の平均値は 0 であった。

投与群と未投与群の骨折件数の差の平均値をベースライン時の骨折の有無で層別化したところ、フルコホートの骨折件数の差の平均値の傾向と一貫していた。

調整前のモデル及び調整後のモデルにおいて、パロバロテンの投与はどの骨折の転帰（発現時の重症度を問わない骨折又は中等度／重度で発現した骨折）とも有意な関連性を示さなかった。中等度／重度の骨折の年間新規発現リスクを評価したモデルでも、統計学的に有意ではない、同じ傾向が認められた。

ITT 期間

骨の安全性の転帰

両モデルでの最大の解析でも、パロバロテンの投与に伴い、ベースラインと比較して椎体の骨強度及び椎体全体の骨塩量が低下した。

- パロバロテンの投与に伴い、ベースラインから 1 年経過するごとに椎体の骨強度が平均して 261.09 ニュートン低下した（モデル 1、p＝0.026）。ベースライン特性で調整したところ、パロバロテンの投与に伴う低下は平均 180.18 ニュートンであった（モデル 2、p＝0.056）。

- 椎体全体の骨塩量は、パロバロテンの投与に伴い、ベースラインから 1 年経過するごとに 0.17 g 低下した（モデル 1、p＜0.002）。調整後のモデルにおいても、パロバロテンと椎体全体の骨塩量との間に同様の関連性が認められた（モデル 2：平均低下量 0.15 g、p＝0.001）。

投与被験者の脊椎内部（骨梁）の密度は、調整前のモデルでは数値的に平均して増加すると推定され、調整後のモデルでは数値的に平均して低下すると推定されたが［モデル 1：0.61（p＝0.591）、モデル 2：0.04（p＝0.964）］、いずれも統計学的に有意ではなかった。

新規発現した骨折

12 ヵ月時点の骨折を新規発現した被験者の割合は、投与被験者よりも未投与被験者の方が高かった［それぞれ 2.33%（43 例中 1 例）及び 11.63%（86 例中 10 例）］。12 ヵ月から EOS までに骨折を新規発現した被験者の割合は、投与被験者の方が未投与被験者よりも高かった［それぞれ 33.33%（39 例中 13 例）及び 20.90%（67 例中 14 例）。

中断前期間と同様に、12 ヵ月時点の中等度又は重度の骨折を新規発現した被験者の割合は、投与被験者［43 例中 2 例（4.65%）］と未投与被験者［86 例中 4 例（4.65%）］で同じ（4.65%）であった。12 ヵ月から EOS までに中等度又は重度の骨折を新規発現した被験者の割合は、投与群［12.82%（39 例中 5 例）］の方が未投与群［5.97%（67 例中 4 例）］よりも高かった。

試験期間全体での骨折の年間新規発現件数における未投与群と投与群の差（投与－未投与）の平均値（SD）は 0.0（0.1）であった。試験期間全体での中等度／重度の骨折の年間新規発現件数の群間差の平均値は、中断前の解析と同様に 0 であった。投与群と未投与群の年間骨折件数の差の平均値をベースライン時の骨折の有無で層別化したところ、フルコホートの骨折件数の差の平均値の傾向と一貫していた。

調整前のモデル及び調整後のモデルにおいて、パロバロテンの投与はどの骨折の転帰（1 年間に発現した骨折又は中等度／重度で 1 年間に発現した骨折）とも有意な関連性を示さなかった。中等度／重度の骨折の年間新規発現リスクを評価したモデルでも、統計学的に有意ではない、同じ傾向が認められた。

8.1.6.3　　結論

FOP の臨床試験では、パロバロテン投与被験者において、パロバロテンにより未投与被験者と比較して椎骨の骨塩量及び骨密度が低下し、X 線画像で認められる脊椎（T4～L4）骨折のリスクが増加した。既知の交絡因子で推定値を調整したものの、このモデリングアプローチの限界として、両コホートにおける脊椎骨折の新規発現件数が少ないこと、及び症例数が少ないために統計的精度に限界があることが挙げられる。ITT 期間の試験参加期間全体を踏まえ、骨パラメータの変化はパロバロテンの影響を示すものではなかった。これは、未投与期間により、こうした解析でこれらのパラメータの回復の可能性が示されたこと、又はより長い期間にわたる情報を示す、比較的大きなデータ量で、FOP の自然経過を予想より上回るパロバロテンの影響が継続的に示されなかったことに起因する可能性がある。また、ITT 期間中の脊椎骨折リスクは、やはり統計学的に有意であるものの、中断前期間よりも小さかった。X 線画像で確認されたこれらの骨折

は無症候性であったことから、これらの所見の意味は確立されていない。これらの所見を除き、既往歴及び新規発現した医学的事象に関して報告された骨折の発現割合は、パロバロテン投与被験者と未投与被験者で同程度であった。Kaplan ら（Kaplan 2024）は、FOP 患者は、転倒リスク、可動性が失われるリスク、プレドニゾン使用に関連するリスクが高いことから、正常骨と異所性骨の両方の骨折リスクが高いことを指摘した。

8.1.7　安全性最新情報の結論（CSR のデータベースロック）

パロバロテンは、RARγ 選択的アゴニストである。安全性プロファイルは、広範なクラスエフェクトを有する他のレチノイド全身投与薬と一貫すると予想された。最初の ISS のカットオフ時点で実施した追加の安全性評価の統合解析から、パロバロテンと皮膚粘膜に対する作用及び筋骨格系に対する作用との因果関係が示唆された。最初の ISS のカットオフの 2020 年 2 月 28 日から CSR のデータベースロック（PVO-1A-301 試験：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、PVO-1A-202 試験：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに得られた安全性データは、ISS の安全性の記載と一貫している。

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

最初の ISS のカットオフ以降に PPC の新規症例が 4 例認められたが、これらの症例の種類及び重症度はパロバロテンの既知の安全性プロファイルと一貫していた。

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

世界的な COVID-19 パンデミックにより、中断期間の評価は、特に実施医療機関での評価を要する成長評価が限定的であった。その結果、現在得られているデータでは、中断期間の転帰を十分に把握することは困難である。しかしながら、PPC が認められた一部の被験者は、パロバロテンの最終投与後に成長回復を示さなかった可能性がある。PPC が不可逆的であることを踏まえ、この転帰は予想の範囲内である。PVO-1A-204 試験、PVO-1A-202 試験パート C 及び PVO-1A-301 試験では、非投与での成長状況をモニタリングした。

COVID-19 パンデミックが患者及びパロバロテンの安全性に及ぼす潜在的影響も評価した。パロバロテンの臨床試験に登録された FOP 被験者に COVID-19 の症例が報告されたが、COVID-19

の死亡例はなかった。重症例が 2 例認められたが、いずれの被験者も後遺症なく回復した（Module 5.3.5.3, Safety Update Report, Listing 16.19.9.1.1.1a）。

参考文献

2.7 臨床概要の参考文献を以下に示した。

Module 2.7.1 Section 4 参考文献

Module 2.7.2 Section 4 参考文献

Module 2.7.3 Section 6 参考文献

Module 2.7.4 Section 7 参考文献