

日本標準商品分類番号 873999

医薬品リスク管理計画対象製品

市販直後調査

販売開始後6ヵ月間

This illustration was
co-created with people
living with FOP.



進行性骨化性線維異形成症
(FOP)における

ソホノス®の 有効性と安全性



レチノイン酸受容体 γ 作動薬 薬価基準未収載

ソホノス® カプセル
1mg/1.5mg/
2.5mg/5mg/10mg

sohonos® capsules パロバロテンカプセル

劇薬 処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)

発売
準備中

1. 警告

- 1.1 本剤には催奇形性があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性に投与する場合には使用上の注意を厳守すること。[2.1、9.4、9.5 参照]
- 1.2 本剤は骨端線早期閉鎖及び成長鈍化を引き起こす可能性があることから、骨端線が閉鎖していない患者への投与にあたっては、投与の適否を慎重に検討した上で、投与する場合は定期的に骨端線の状態を評価するなど十分に患者の状態を観察すること。[5.、9.7.1、9.7.2、11.1.2、17.1.1 参照]

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [1.1、9.4、9.5 参照]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 ビタミンA製剤を投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.4 強いCYP3A阻害剤 (イトラコナゾール、リトナビル含有製剤、クラリスロマイシン含有製剤、ポサコナゾール、ボリコナゾール、エンシトレルビル、フマル酸、コビススタット含有製剤、セリチニブ、ダルナビル、エタノール付加物含有製剤、ロナファルニブ) を投与中の患者 [10.1、16.7.1 参照]
- 2.5 重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類C) を有する患者 [9.3.1 参照]
- 2.6 ビタミンA過剰症の患者 [ビタミンA過剰症が増悪するおそれがある。]

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) とは？

FOP : fibrodysplasia ossificans progressiva

[海外データ]

生涯を通じて異所性骨化が全身に蓄積します

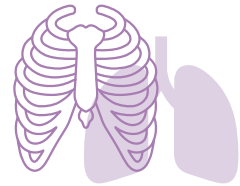
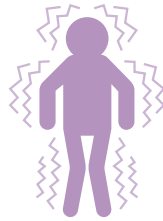
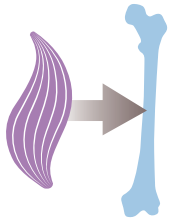
- ・痛みを伴う軟部組織の腫脹(フレアアップ)が反復的に生じます^{1,2)}
- ・軟部組織(腱膜、筋膜、靭帯、腱、骨格筋など)で異常な骨形成が生じます¹⁾

病態の進行により全身の可動性が制限されます

- ・全身の関節で強直が発生する可能性があります^{1,2)}
- ・進行に伴い、多くの患者で30代頃までに歩行能力が低下し、車椅子や日常生活動作における介助を必要とする場合があります¹⁾
- ・運動性の低下による転倒が外傷の原因となり、恒久的な機能不全や症状のさらなる増悪を引き起こす原因となりえます^{1,3)}

合併症が致命的な結果につながります

- ・肋椎関節の硬直は胸郭不全症候群の原因となります⁴⁾
- ・主要な死因は心肺不全および肺炎です^{1,5)}
- ・生存期間の中央値は56歳と報告されています⁵⁾

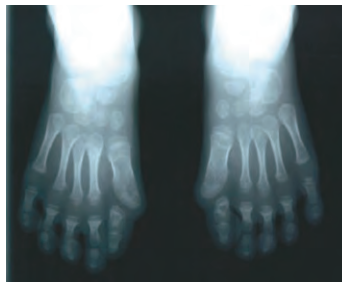


FOPの特徴的症状

先天性の母趾(足の親指)の奇形



特徴的な変形した母趾および外反母趾⁶⁾

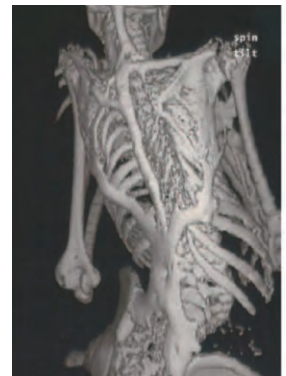


3歳児の足部の前後方向X線写真
両側の母趾に形態異常が認められる⁷⁾

進行性の異所性骨化



背部における広範な異所性骨化⁶⁾



12歳児の背部の三次元再構成CT画像

広範な異所性骨化が認められる⁷⁾

フレアアップは、その部位に異所性骨化を誘導すると考えられています⁶⁾

1) Kaplan FS, et al. Dis Model Mech. 2012;5 (6) :756-762.

2) Pignolo RJ, et al. J Bone Miner Res. 2016;31 (3) :650-656.

3) Glaser DL, et al. Clin Orthop Relat Res. 1998 Jan; (346) :110-106.

4) Kaplan FS, et al. JBJS Rev. 2025;13 (5) :e25. 00042. [著者にIPSEN Pharmaより助成金を受領している者、または契約がある者が含まれる。]

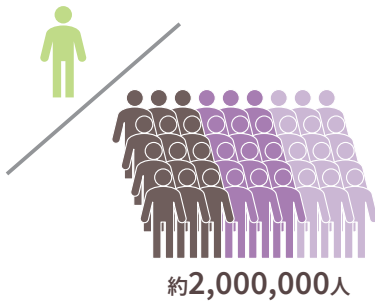
5) Kaplan FS, et al. J Bone Joint Surg Am. 2010;92 (3) :686-691.

6) Pignolo RJ, et al. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:80.

7) Shore EM, Kaplan FS. Bone. 2008;43 (3) :427-433.

疫学

有病率は約200万人に1人と推定されています¹⁾
[海外データ]



特定の民族、人種、地域、性別による有病率の偏りは報告されていません¹⁾

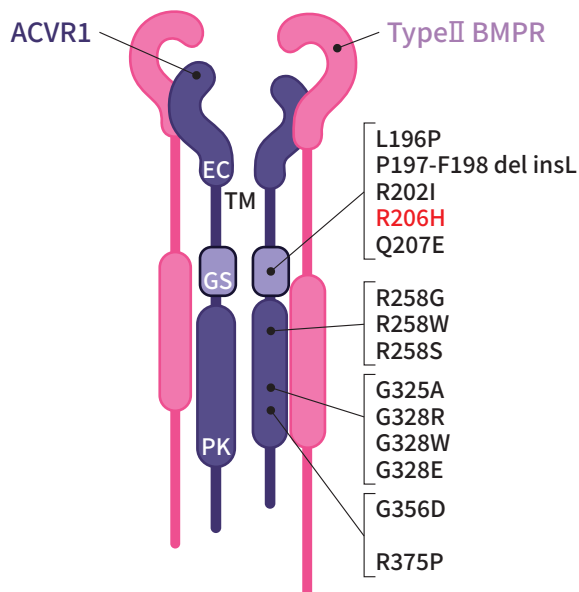


国内の患者数は60~84人と推定されています
(2007年~2008年のアンケート調査による)²⁾



ACVR1の変異がFOPの原因と考えられています³⁾

- FOPの原因である変異アクチビン受容体IA (ACVR1) は、I型セリン/スレオニンキナーゼ受容体の活性化変異です^{3,4)}



I型セリン/スレオニンキナーゼ受容体 (BMPシグナル) の活性化

ACVR1: アクチビン受容体IA
BMPR: 骨形成タンパク質受容体
EC: 細胞外 (extracellular) ドメイン
TM: 膜貫通 (transmembrane) ドメイン
GS: グリシン-セリンドメイン
PK: プロテインキナーゼドメイン

R206H変異*は古典的なFOPの原因として知られていますが、それ以外に複数の変異が病態形成に関与することが報告されています⁴⁾

*206番目のアミノ酸がアルギニンからヒスチジンに変異

1) Kaplan FS, et al. Dis Model Mech. 2012;5 (6) :756-762.

2) Haga N, et al. Pediatr Int. 2020;62 (1) :3-13.

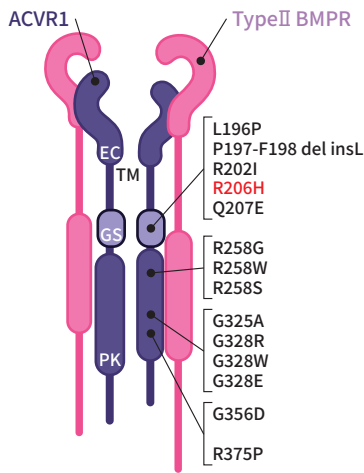
3) Shore EM, et al. Nat Genet. 2006;38 (5) :525-527.

4) Rivera LM, et al. Biomedicine. 2024;12 (4) :779-795.

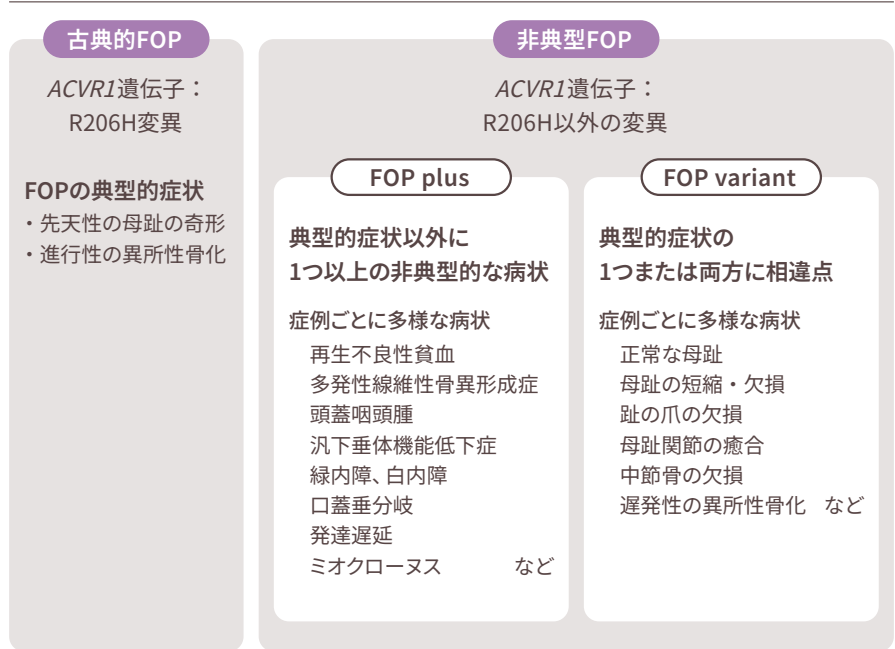
代表的な症状以外に、多様な(非典型)症状を示す例があります¹⁾

- ACVR1変異の多様性が、症状の多様性の原因と考えられています¹⁾

ACVR1変異の多様性²⁾



症状の多様性¹⁾



FOPのフレアアップ

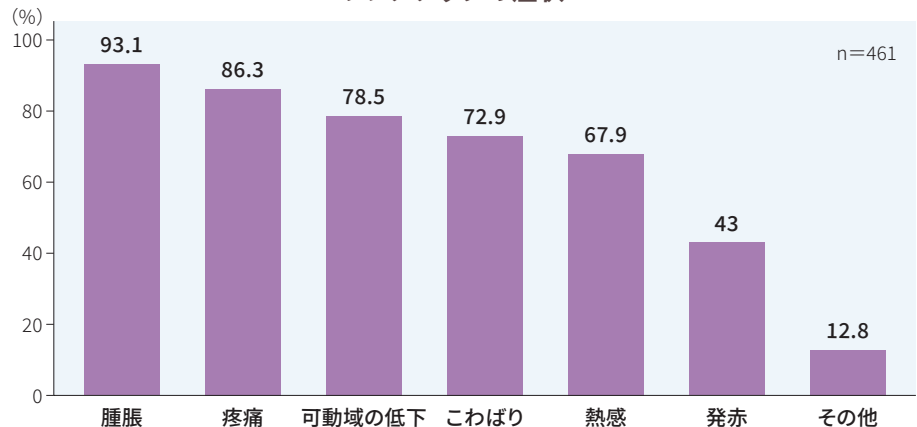
[日本人を含む国際研究]

- 生後10年以内に、軟部組織に疼痛を伴う炎症性の腫脹(フレアアップ)を発現することが報告されています³⁾

FOPの初期のフレアアップを呈する背中の中核部の腫瘍様の腫脹⁴⁾



フレアアップの症状⁵⁾



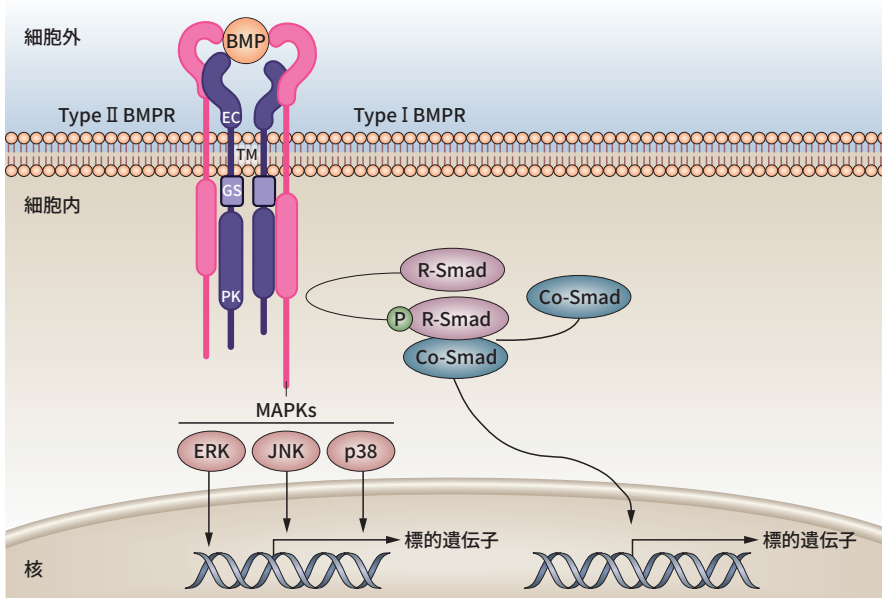
[対象・方法] 78項目の調査票を作成し、2012年12月17日から45カ国の古典的FOP患者および家族を対象にインタビュー調査を行った。2013年7月1日までに得られた500名の患者に関する回答を解析した。

[リミテーション] 回答を得られなかった患者がいることが、調査の代表性を損なう原因となった可能性がある。

1) Kaplan FS, et al. Hum Mutat. 2009;30 (3) :379-390.
2) Rivera LM, et al. Biomedicine. 2024;12 (4) :779-795.
3) Kaplan FS, et al. Dis Model Mech. 2012;5 (6) :756-762.
4) Pignolo RJ, et al. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:80.
5) Pignolo RJ, et al. J Bone Miner Res. 2016;31 (3) :650-656.

BMPシグナルは、軟骨内骨化の制御に重要な機能をはたします¹⁾

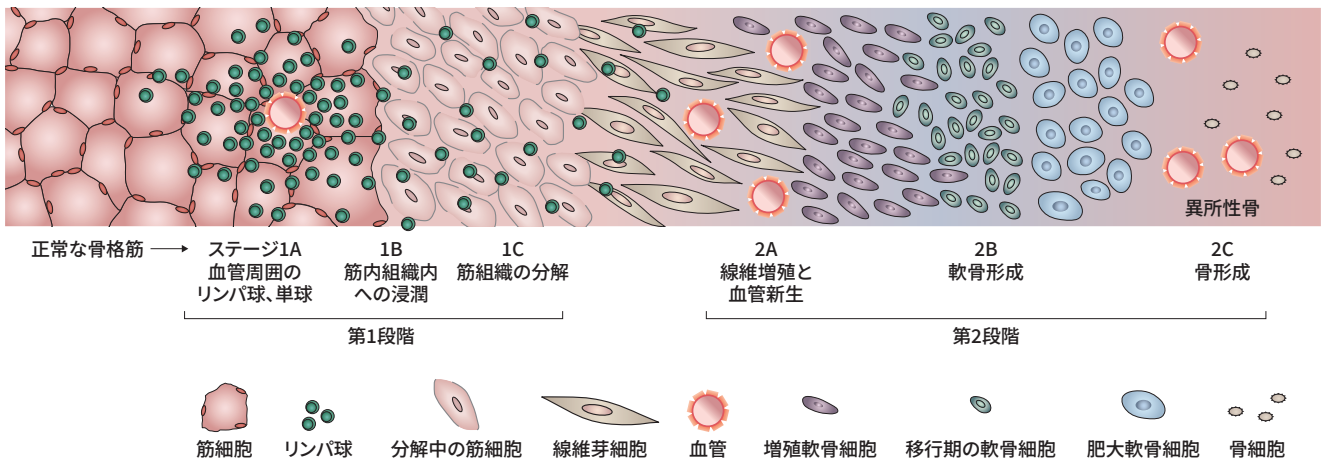
- 骨形成タンパク質 (BMP) シグナルは、出生前および出生後における骨形成を制御します¹⁾
- BMPシグナルは、I型およびII型セリン/スレオニンキナーゼ受容体からなるヘテロ四量体の受容体複合体を介して伝達されます¹⁾



BMP：骨形成タンパク質
 BMPR：骨形成タンパク質受容体
 Co-Smad：共通メディエーターSmad
 EC：細胞外 (extracellular) ドメイン
 ERK：細胞外シグナル調節キナーゼ
 GS：グリシン-セリンドメイン
 JNK：c-Jun N 末端キナーゼ
 MAPK：分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ
 PK：プロテインキナーゼドメイン
 R-Smad：受容体調節Smad
 TM：膜貫通 (transmembrane) ドメイン

フレアアップは軟性結合組織の異所性骨化を誘導します²⁾

- FOPの異所性骨化は2つの段階を経て進行すると考えられています²⁾
 - 第1段階：筋組織にリンパ球が浸潤し、炎症と組織の破壊が発生する
 - 第2段階：破壊された筋組織が線維芽細胞に置換され、血管新生を経て軟骨形成・骨形成に至る



※フレアアップを伴わない機能障害の発生も報告されています³⁾

1) Shore EM, Kaplan FS. Nat Rev Rheumatol. 2010;6 (9) :518-527.より改変

2) Shore EM, Kaplan FS. Nat Rev Rheumatol. 2010;6 (9) :518-527.

3) Pignolo RJ, et al. J Bone Miner Res. 2016;31 (3) :650-656.

外傷はフレアアップ発生の原因になると考えられています¹⁻³⁾

- FOP管理において外傷予防の重要性が指摘されています¹⁾

フレアアップの誘導が報告された事象の例

- ・ 外傷^{2,3)}
- ・ 筋肉内免疫接種^{2,3)}
- ・ 歯科治療のための下顎神経ブロック²⁾
- ・ 消耗、筋肉疲労^{2,3)}
- ・ 打撲・挫傷・転倒による鈍的な筋損傷²⁾
- ・ インフルエンザ様疾患²⁾
- ・ ウイルス感染³⁾
- ・ 異所性骨の外科的除去による外傷²⁾

FOPの臨床病期の進行⁴⁾

[海外データ]



		臨床病期				
		早期/軽度	中期	後期/重度	高度	終末期
症状*	フレアアップ	フレアアップの病歴なし、または頭皮、頸部、背部のみ	主に体軸部と上肢に限局されたフレアアップの病歴	あらゆる領域でのフレアアップの病歴	あらゆる領域でのフレアアップの病歴	あらゆる領域でのフレアアップの病歴
	障害される身体領域	頸部、背部、上肢	頸部、背部、胸部、上肢、下肢	頸部、背部、胸部、上肢、下肢；顎	頸部、背部、胸部、上肢、下肢、顎、四肢遠位部(手首、足首)	ほぼ全関節の強直
	胸郭不全		胸郭の拡張が制限される	胸壁の硬直；胸郭拡張の消失；横隔膜呼吸	症候性の胸郭不全症候群(肺高血圧症および右心不全)**	症候性の胸郭不全症候群(肺高血圧症および右心不全)**
	その他の合併症				肺炎；褥瘡	再発性の呼吸器感染症
	ADL	軽度の関節可動域制限または発達段階における身体的遅延。支援は不要または最小限の補助が必要	ある程度の補助が必要	ほぼすべての活動に補助が必要	すべての日常生活動作が依存的	すべての日常生活動作が依存的
	歩行能力	障害されていない。または非常に若年であるため評価不可能	歩行可能；特別な場合(例：長距離)に車椅子を使用	補助具を使用して歩行可能および/または、車椅子を使用	車椅子	ほぼ寝たきり
CAJIS	≤4	5~18	19~24	≥24	≥28	

*症状はどの段階でもみられる可能性があるが、典型的な順序を提示する。いずれの病期の症状も、それ以前の症状を含むものとする。
 **症候性の胸郭不全症候群が若年者に認められる場合(例：著しい脊柱側弯症や何らかの原因による胸郭拡張不良)、ADL、歩行能力、およびCAJISスコアの基準は適当でない場合がある。

1) Kaplan FS, et al. JBMR Plus. 2025;9 (11):z1af150.
 [著者にIPSEN Pharmaより研究助成金等を受領している者、Clementia Pharmaceuticals (現IPSEN Pharma)より臨床試験の支援を受けている者、データ安全性モニタリング委員が含まれる。]
 2) Kaplan FS, et al. Dis Model Mech. 2012;5 (6):756-762.
 3) Pignolo RJ, et al. J Bone Miner Res. 2016;31 (3):650-656.
 4) Pignolo RJ, Kaplan FS. Bone. 2018;109:111-114.

FOP患者は多様な病態を呈する場合があります¹⁾

- 母趾の奇形、フレアアップ、進行性の異所性骨化以外にも、非典型的な表現型が報告されています¹⁾

非典型FOP患者*の臨床的特徴の例¹⁾



左耳の耳介に非対称性、下顎骨の発育不全、全身性脱毛症が認められる



背部に段階の異なる複数のフレアアップが認められる

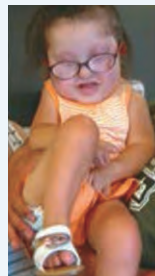
手の全指に高度な形成欠損が認められ、爪は欠如している



足の親指の変形、全趾の著しい短縮または欠損、爪の欠如が認められる



釘状の歯



右股関節に重度の屈曲拘縮による固定を示す小児



*ACVRI遺伝子にR206H以外にも変異を有するFOP患者¹⁾

[対象・方法] 2例のFOPを有する小児の病態、遺伝子型を評価した。

FOPは進行性の疾患であり、FOPの異所性骨化は不可逆であるため、早期の発見と早期の治療開始が重要です

全般的な推奨事項²⁾

- 1 FOPの診断は臨床的(変形した母趾および進行性異所性骨化[HO])であるが、病原性のACVRI遺伝子変異の遺伝学的確認を必要とする。
- 2 FOPが疑われる場合は、確定診断が得られるまで、手術、生検、筋肉内予防接種などのすべての選択的処置を延期する必要がある。
- 3 各患者には、FOPの専門家に相談し、地域ケアチームの調整を支援する意欲のある主治医が必要である。
- 4 患者とその家族には、診断時に国際FOP臨床評議会 (ICC、www.iccfop.org)、国際FOP協会 (IFOPA、www.ifopa.org)、および国別のサポートグループについて知らせる必要がある。
- 5 緊急医療を提供する必要がある(この報告書の「Emergency Guidelines for First Responders, Physicians & Dentists (<https://www.iccfop.org/guidelines/8-emergency>)」を参照)。

1) Kaplan FS, et al. Am J Med Genet A. 2015;167(10):2265-2271.

2) Kaplan FS, et al. JBMR Plus. 2025;9(11):z1af150.

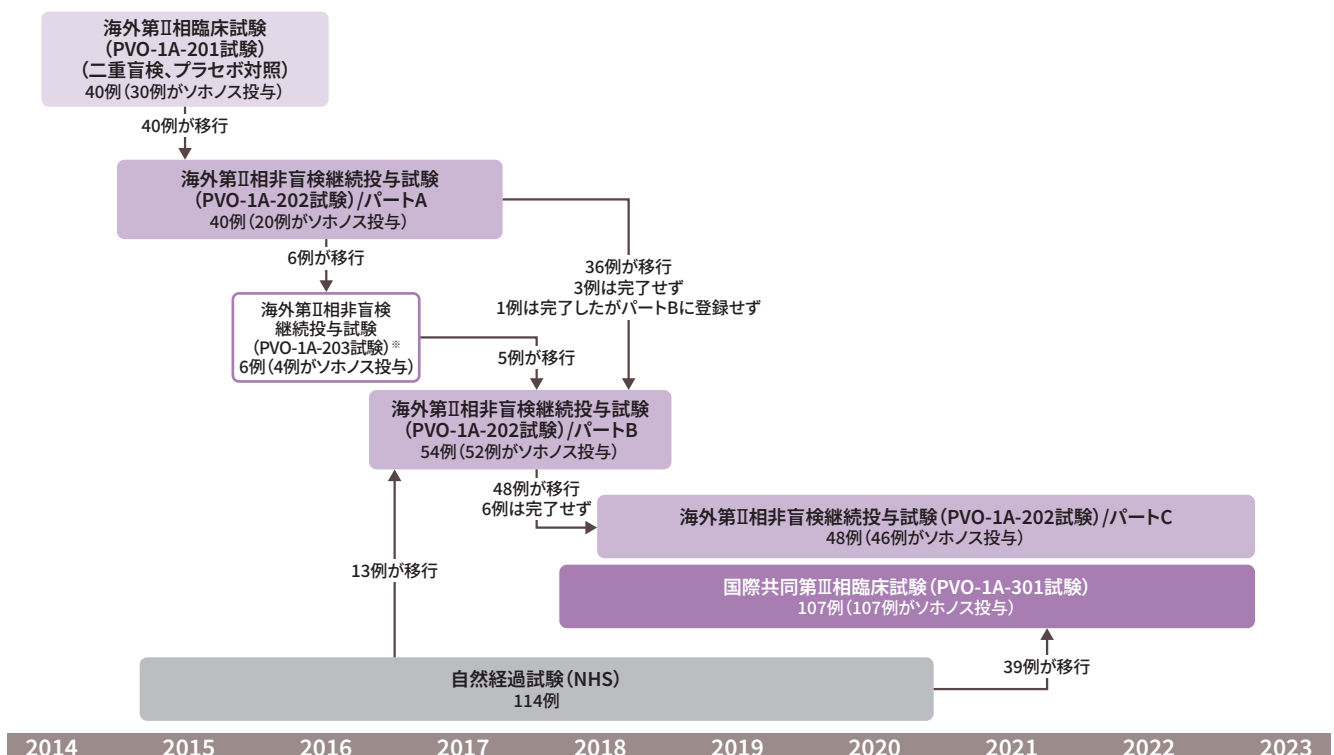
[著者にIPSEN Pharmaより研究助成金等を受領している者、Clementia Pharmaceuticals(現IPSEN Pharma)より臨床試験の支援を受けている者、データ安全性モニタリング委員が含まれる。]

ソホノスの特性

- 1 ソホノスは、進行性骨化性線維異形成症 (FOP) に対して効能又は効果を有する薬剤です。
- 2 ソホノスは、経口投与可能なレチノイン酸受容体 γ (RAR γ) 選択的アゴニストです。 (p.9)
- 3 成人並びに8歳以上の女兒及び10歳以上の男児におけるサブグループ解析において、ソホノスは、未投与群と比較して年換算新規HO容積を低下させました。 (p.19)
 成人並びに8歳以上の女兒及び10歳以上の男児のFOP患者において、ソホノス群の年換算新規HO容積の最小二乗平均値は11.0cm³であり、未投与群に対する減少率(95%信頼区間)は48.6%(0.01~97.24)^{*}でした(探索的結果)。
※ベースラインのHO容積を年齢で除した値、治療を固定効果とし、共分散構造を分散成分のみとして治験参加者を変量効果とし、治験参加者ごとに自然経過試験と本試験で最も長い観察期間で重み付けした線形混合効果モデルにより算出した。
- 4 重大な副作用として、重度の皮膚障害、骨端線早期閉鎖、脊椎骨折があらわれることがあります。主な副作用として、爪囲炎、頭痛、ドライアイ、鼻出血、口唇乾燥、悪心、口唇のひび割れ、口内乾燥、口唇炎、皮膚乾燥、そう痒症、脱毛症、発疹、紅斑、皮膚剥脱、薬疹、湿疹、皮膚刺激、四肢痛、関節痛、骨密度減少、皮膚擦過傷などが報告されています。詳細は電子添文の副作用及び臨床試験の安全性の結果をご参照ください。

HO : heterotopic ossification

臨床開発プログラム

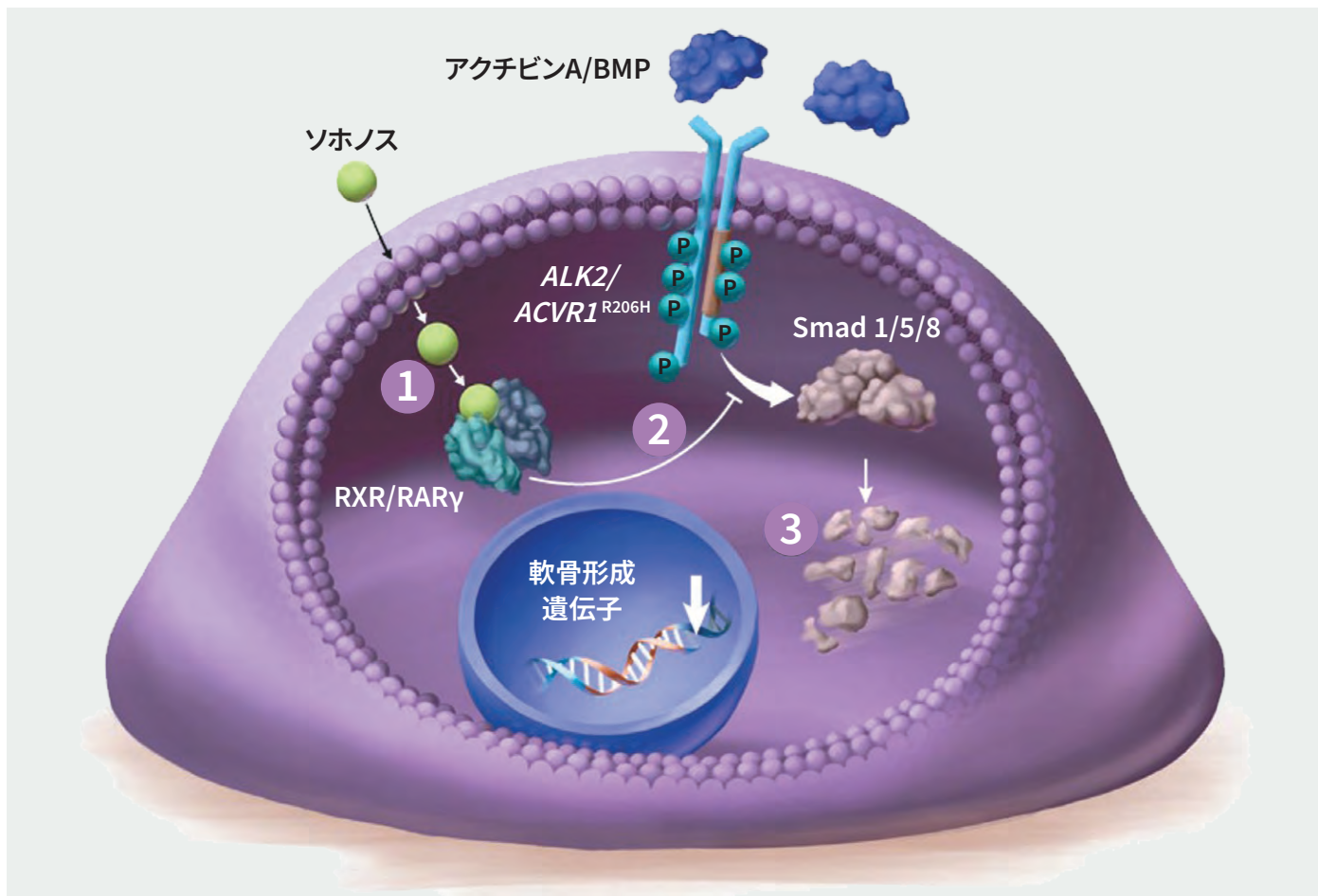


^{*}海外第II相非盲検継続投与試験 (PVO-1A-202試験) パートBの実施に伴い試験終了

注：国際共同第III相臨床試験 (PVO-1A-301試験) 又は海外第II相非盲検継続投与試験 (PVO-1A-202試験) パートCを完了し、登録基準を満たした14歳以上の患者は、さらなる継続試験の対象となった。

ソホノスの作用機序

ソホノスは、経口投与可能なRAR γ 選択的アゴニストです。ソホノスはRAR γ を介してSmad1/5/8のリン酸化を阻害し、BMPシグナル伝達を抑制します。BMPシグナル伝達経路は、骨化性筋炎やFOPの発症形成に深く関与しています¹⁾。



- 1) ソホノスはRAR γ に選択的に結合するアゴニストである¹⁻³⁾。
- 2) ソホノスとRAR γ が結合するとレチノイドシグナル伝達が活性化され、活性化しているACVRとBMP-Smad1/5/8経路のシグナル伝達が阻害される^{3,4)}。
- 3) ALK2/Smad依存性の軟骨形成と骨細胞の分化が抑制される。

1) Sanchez-Duffhues G, et al. Ann Transl Med. 2016;4 (Suppl 1) 28.

2) Anwar S, et al. Genes (Basel). 2023;14 (12) :2162.

3) Pignolo RJ, Pacifici M. Cells. 2021;10 (11) :3245. [著者にClementia Pharmaceuticals (現IPSEN Pharma) のコンサルタントが含まれる。]

4) Shimono K, et al. Nat Med. 2011;17 (4) :454-460.

5) SOHONOS Full Prescribing Information. Cambridge, MA:ipSen Biopharmaceuticals, Inc;March 2023.

4. 効能又は効果 進行性骨化性線維異形成症

6. 用法及び用量

通常、成人並びに8歳以上の女児及び10歳以上の男児には、パロパロテンとして下表の用量(連続投与)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。フレアアップ発現時には、下表の用量(フレアアップ時投与1~4週目)を1日1回4週間、その後、下表の用量(フレアアップ時投与5週目以降)を1日1回8週間(8週間経過時点でフレアアップが持続している場合は、フレアアップが消失するまで4週間単位で延長)食事中又は食直後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

	連続投与	フレアアップ時投与	
		1~4週目	5週目以降
成人及び骨格が成熟した小児	5mg	20mg	10mg
骨格が未成熟の小児			
体重10kg以上20kg未満	2.5mg	10mg	5mg
体重20kg以上40kg未満	3mg	12.5mg	6mg
体重40kg以上60kg未満	4mg	15mg	7.5mg
体重60kg以上	5mg	20mg	10mg

フレアアップ：異所性骨化の原因となる皮下軟部組織に生じる腫脹や腫瘤

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (PVO-1A-301試験：MOVE試験)

1) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験 (PVO-1A-301試験) (承認時評価資料) 2) 社内資料：予定される治療対象集団における年換算新規HO容積
3) Pignolo RJ, et al. J Bone Miner Res. 2023; 38 (3): 381-394.
[本試験はClementia Pharmaceuticals (現IPSEN Pharma) の資金提供により実施された。著者にIPSEN Pharmaの社員が含まれる。]

試験概要

目的 成人及び小児の進行性骨化性線維異形成症 (FOP) 患者を対象に、低線量全身コンピュータ断層撮影 (WBCT、頭部を除く) により評価された異所性骨化 (HO) の軽減におけるソホノスの有効性を自然経過試験の未投与群と比較し評価する。またソホノスの安全性を評価する。

デザイン 第Ⅲ相、多施設共同、非盲検試験

対象 成人及び小児のFOP患者107例

【主な選択基準】

- ・4歳以上
- ・ACVRL^{R206H}変異又は進行性HOとの関連が報告されている他のFOP変異を有し、FOPと臨床的に診断されている
- ・登録時点を含め、過去4週間以内にフレアアップ症状が認められていない男性又は女性

投与方法

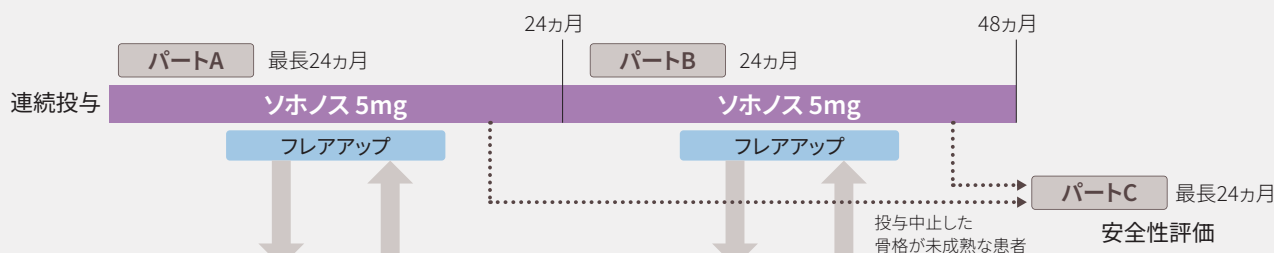
パートA：ソホノス5mg (骨格が未成熟な患者は体重で調整した用量) を1日1回、最長24ヵ月間経口投与した。

パートB：パートAと同量を24ヵ月間継続経口投与した。

フレアアップ時 (パートA/パートB)：ソホノス20mgを1日1回4週間経口投与し、その後10mgを1日1回8週間経口投与した。10mg投与期間中は、4週間単位で投与を延長することができ、フレアアップが消失し、4週間の延長投与期間が完了するまで継続した。

フレアアップ時投与期間中に追加のフレアアップ (新たなフレアアップ又は当初のフレアアップの著明な悪化) が認められた場合は、12週間のフレアアップ時投与を1週目から再開した。

パートC：パートA、パートBの完了前に投与を中止した骨格が未成熟な患者を対象に、追跡調査を行った。ソホノスは投与しなかった。



フレアアップ※1時

4週間

8週間

ソホノス20mg

10mg

治験責任医師等が必要と判断した場合

ソホノス10mg投与期間中は、4週間単位で延長可。フレアアップが消失し、4週間の延長投与期間が完了するまで継続投与。

フレアアップ時投与期間中に追加のフレアアップが認められた場合 (新たなフレアアップ又は当初のフレアアップの著明な悪化)

12週間のフレアアップ時投与を1週目から再開。

※1 フレアアップと判断するために必要な症状は1症状とした (主な症状は、疼痛、腫脹、発赤、関節可動域の減少、こわばり、熱感であるが、これらに限定されるものではない)。過去に発現したフレアアップと類似しており、患者が報告した発現日がわかっており、治験責任医師等によりフレアアップと関連することが確認された場合、又は治験責任医師がフレアアップに至る可能性が高い重大な高リスクの外傷性事象の存在を確認した場合。

<骨格が未成熟な患者 (手首の単純X線検査で90%以上の骨格成熟※2を達成するまで) >

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

※2 90%以上の骨格成熟とは、骨年齢が女性は12歳以上、男性は14歳以上と定義した。

評価項目 主要評価項目

- ・低線量WBCT画像(頭部を除く)により評価された年換算新規HO容積

重要な副次評価項目

- ・12ヵ月時点の新規HOを発現した患者の割合

その他の副次評価項目

- ・12ヵ月時点の新規HOが認められた身体領域の数
- ・12ヵ月時点のフレアアップを報告した患者の割合
- ・24ヵ月までの曝露期間(人・月)当たりのフレアアップの発現割合

探索的評価項目

- ・国際共同第Ⅲ相臨床試験(PVO-1A-301試験)及び自然経過試験におけるCAJISにより評価された関節可動域のベースラインからの24ヵ月時点までの変化量
- ・12ヵ月時点及び最終評価時点の壊滅的な新規HO形成(年換算新規HO容積が50,000mm³超、30,000mm³超及び100,000mm³超)の割合及び容積など

安全性

薬物動態

遺伝子型判定

CAJIS : Cumulative Analogue Joint Involvement Scale

1. 警告(抜粋)

1.2 本剤は骨端線早期閉鎖及び成長鈍化を引き起こす可能性があることから、骨端線が閉鎖していない患者への投与にあたっては、投与の適否を慎重に検討した上で、投与する場合は定期的に骨端線の状態を評価するなど十分に患者の状態を観察すること。[5.、9.7.1.、9.7.2.、11.1.2.、17.1.1 参照]

4. 効能又は効果

進行性骨化性線維異形成症

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は、骨端線早期閉鎖及び成長鈍化のリスクがあることから、骨端線が閉鎖していない患者に対して本剤の投与を検討する場合は、投与開始前に、X線検査による骨格成熟度や、標準成長曲線を踏まえた成長段階、思春期の成長段階の評価を行い、成長に対する影響や骨端線部分閉鎖に伴う関節変形の可能性を考慮した上で、本剤の投与による有益性が危険性を上回ると判断される場合のみに投与すること。[1.2.、9.7.1.、9.7.2.、11.1.2.、17.1.1参照]

6. 用法及び用量

通常、成人並びに8歳以上の女児及び10歳以上の男児には、パロパロテンとして下表の用量(連続投与)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。フレアアップ発現時には、下表の用量(フレアアップ時投与1~4週目)を1日1回4週間、その後、下表の用量(フレアアップ時投与5週目以降)を1日1回8週間(8週間経過時点でフレアアップが持続している場合は、フレアアップが消失するまで4週間単位で延長)食事中又は食直後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

	連続投与	フレアアップ時投与	
		1~4週目	5週目以降
成人及び骨格が成熟した小児	5mg	20mg	10mg
骨格が未成熟の小児			
体重10kg以上20kg未満	2.5mg	10mg	5mg
体重20kg以上40kg未満	3mg	12.5mg	6mg
体重40kg以上60kg未満	4mg	15mg	7.5mg
体重60kg以上	5mg	20mg	10mg

フレアアップ：異所性骨化の原因となる皮下軟部組織に生じる腫脹や腫痛

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.7 小児等

9.7.1 骨端線早期閉鎖及び成長鈍化のリスクがあることから、8歳未満の女児及び10歳未満の男児に対する投与は推奨されない。[1.2.、5.、9.7.2.、11.1.2参照]

9.7.2 骨端線が閉鎖していない患者に投与する場合は、本剤の投与を開始する前に、患者及びその保護者に骨端線早期閉鎖及び成長鈍化のリスクを説明すること。また、本剤を投与中は、患者の骨格が成熟するまで、定期的に骨端線の状態、身長及び関節変形の有無を評価すること。成長の鈍化、骨端線早期閉鎖又はその徴候、関節変形が認められた場合は、本剤投与と継続の可否を慎重に判断すること。4歳以上の患者を対象として実施した臨床試験で、8歳未満の女児及び10歳未満の男児25例中14例(56.0%)、8歳以上14歳未満の女児及び10歳以上14歳未満の男児42例中13例(31.0%)に骨端線早期閉鎖が認められた。また、骨端線閉鎖を伴わない場合でも、成長の鈍化傾向が認められている。[1.2.、5.、9.7.1.、11.1.2参照]

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (PVO-1A-301試験：MOVE試験)

試験概要

解析計画

パートAでは、群逐次法を用いて有効性の中間解析を3回、最終解析を1回計画した。1回目の中間解析は約35例が12ヵ月間の追跡調査を完了した時点、2回目及び3回目は主要登録集団全員がそれぞれ12ヵ月間の追跡調査及びその後の18ヵ月間の追跡調査を完了した時点で実施した。2回目の中間解析で実施した無益性解析において2020年1月15日に無益性が宣言されたことから、投与を中断し、すべての試験データに対して盲検解除を行った。その後、有効性の追加解析により、臨床的に意義のあるソホノスのベネフィットが確認されたため、データモニタリング委員会は「骨格が成熟している14歳以上の小児に対しては、ソホノスの投与を継続する」ことを勧告した。

主要有効性評価項目である年換算新規HO容積は、各領域の「新規HO容積」の総和を年換算した値とした。各領域の「新規HO容積」とは、低線量WBCTにより全身（頭部を除く）を9つの身体領域（P.16補足参照）に分けて撮像し、直前の測定時点と比較して新規HOがあると判断された領域（新たなHO病変の出現又は既存のHO病変の増大が認められた領域）ごとに算出された測定時点間のHO容積（新規の病変及び既存の病変の合計）の変化量と定義した。主要FASを用いて実施した3回目の中間解析の結果として、14歳未満の患者は2019年12月4日の投与中断時又は中断前に収集した評価、14歳以上の患者は2020年1月24日の投与中断時又は中断前に収集した評価を含めた。

有効性の主要解析では、バイズ複合ポアソンモデルを用いた。このモデルでは、新規HO容積を新規HOが認められた身体領域数と新規HOが認められた身体領域の新規HO容積の複合分布としてモデル化が可能であると仮定した。主要解析に用いたモデルは、領域ごとの新規HO容積の平方根変換をすることとし、新規HO容積を負の値としない必要がある（負の値は0として扱う）。患者の性別及び画像検査時の年齢区分（18歳未満、18歳以上）に基づく新規HOの発現割合の差を調整するため、新規HOが認められた身体領域の数の解析には、主要解析に用いた共変量を組み入れた。また、追加解析として、平方根変換を適用せず、負の値も含む重み付き線形混合効果解析も行った。一部の有効性評価項目について患者全体でサブグループ解析を実施し、投与対象とする年齢（成人並びに8歳以上の女児及び10歳以上の男児）での年齢別及び男女別の推定治療効果の一貫性を検討した。サブグループ解析に用いた推測的解析法には、年齢別及び男女年齢別の年換算新規HO容積のバイズ法及び重み付き線形混合効果解析を共に含めた。

1. 警告 (抜粋)

1.2 本剤は骨端線早期閉鎖及び成長鈍化を引き起こす可能性があることから、骨端線が閉鎖していない患者への投与にあたっては、投与の適否を慎重に検討した上で、投与する場合は定期的に骨端線の状態を評価するなど十分に患者の状態を観察すること。[5.、9.7.1.、9.7.2.、11.1.2.、17.1.1参照]

4. 効能又は効果

進行性骨化性線維異形成症

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は、骨端線早期閉鎖及び成長鈍化のリスクがあることから、骨端線が閉鎖していない患者に対して本剤の投与を検討する場合は、投与開始前に、X線検査による骨格成熟度や、標準成長曲線を踏まえた成長段階、思春期の成長段階の評価を行い、成長に対する影響や骨端線部分閉鎖に伴う関節変形の可能性を考慮した上で、本剤の投与による有益性が危険性を上回ると判断される場合のみに投与すること。[1.2.、9.7.1.、9.7.2.、11.1.2.、17.1.1参照]

6. 用法及び用量

通常、成人並びに8歳以上の女児及び10歳以上の男児には、パロパロテンとして下表の用量（連続投与）を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。フレアアップ発現時には、下表の用量（フレアアップ時投与1～4週目）を1日1回4週間、その後、下表の用量（フレアアップ時投与5週目以降）を1日1回8週間（8週間経過時点でフレアアップが持続している場合は、フレアアップが消失するまで4週間単位で延長）食事中又は食直後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

	連続投与	フレアアップ時投与	
		1～4週目	5週目以降
成人及び骨格が成熟した小児	5mg	20mg	10mg
骨格が未成熟の小児			
体重10kg以上20kg未満	2.5mg	10mg	5mg
体重20kg以上40kg未満	3mg	12.5mg	6mg
体重40kg以上60kg未満	4mg	15mg	7.5mg
体重60kg以上	5mg	20mg	10mg

フレアアップ：異所性骨化の原因となる皮下軟部組織に生じる腫脹や腫痛

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.7 小児等

9.7.1 骨端線早期閉鎖及び成長鈍化のリスクがあることから、8歳未満の女児及び10歳未満の男児に対する投与は推奨されない。[1.2.、5.、9.7.2.、11.1.2参照]

9.7.2 骨端線が閉鎖していない患者に投与する場合は、本剤の投与を開始する前に、患者及びその保護者に骨端線早期閉鎖及び成長鈍化のリスクを説明すること。また、本剤を投与中は、患者の骨格が成熟するまで、定期的に骨端線の状態、身長及び関節変形の有無を評価すること。成長の鈍化、骨端線早期閉鎖又はその徴候、関節変形が認められた場合は、本剤投与継続の可否を慎重に判断すること。4歳以上の患者を対象として実施した臨床試験で、8歳未満の女児及び10歳未満の男児25例中14例（56.0%）、8歳以上14歳未満の女児及び10歳以上14歳未満の男児42例中13例（31.0%）に骨端線早期閉鎖が認められた。また、骨端線閉鎖を伴わない場合でも、成長の鈍化傾向が認められている。[1.2.、5.、9.7.1.、11.1.2参照]

補足 自然経過試験(PVO-1A-001試験) (海外データ)の概要⁴⁾

目的	FOP患者の疾患進行、身体機能への影響、並びにその後の介入試験において疾患の診断、患者の疾患進行のモニタリング及び潜在的治療効果の評価に有用と考えられる臨床的特徴を評価する。
デザイン	多施設共同、自然経過、非介入、縦断的、2パート試験
対象	ACVR1 ^{R206H} 変異に起因するFOP患者 117例 【主な選択基準】 ・パートA：18歳以上の男性又は女性 ・パートB：65歳以下の男性又は女性 ・臨床的にFOPと診断され、R206H変異が確認されているか、R206H変異を有すると考えられる
調査期間	最長36ヵ月間
主な評価項目	<p>疾患特性の評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CAJISを用いた関節可動域 ・ 自動関節可動域 [12箇所の関節 (左右の肩、肘、手首、股関節、膝関節、足首) 及び4つの身体領域 (顎、頸椎、胸腰椎、胸壁の拡張) をゴニオメーター (関節可動域測定器) で測定] ・ 身体機能 [15歳以上の患者にはFOP-PFQ、14歳以下の患者には小児FOP-PFQ (FOP-PFQ-P) (代理記入及び/又は自己記入式フォーム) を使用] ・ 身体的及び精神的健康 [15歳以上の患者にはPROMIS Global Health Scale、14歳以下の患者にはPROMIS Pediatric Global Health Scale (代理記入及び/又は自己記入式フォーム) を使用] ・ HOの程度 [患者全員を対象に低線量WBCT画像 (頭部を除く) (パートAの患者のみDEXAスキャン) で確認] <p>など</p> <p>フレアアップの評価項目 (フレアアップが持続する場合は、治験責任医師の判断により後に追加で1回の評価が可能)</p> <p>疾患進行の評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 12箇所の関節 (すべて)、上半身及び下半身の全体におけるCAJISにより評価された関節可動域のベースラインから12、24及び36ヵ月後までの変化 ・ 12箇所の関節、上半身及び下半身のゴニオメーターにより評価された自動関節可動域のベースラインから12、24及び36ヵ月後までの変化 ・ FOP-PFQ又はFOP-PFQ-P (代理記入及び/又は自己記入式フォーム) のベースラインから12、24及び36ヵ月後まで、並びに電話による6、18及び30ヵ月後までの変化 ・ PROMIS Global Health Scale又はPROMIS Pediatric Global Health Scale (代理記入及び/又は自己記入式フォーム) のベースラインから12、24及び36ヵ月後、並びに電話による6、18及び30ヵ月後までの変化 ・ 患者が報告した年間フレアアップ件数 ・ 12、24及び36ヵ月時点で低線量WBCT画像により新規HOが認められた患者の割合 ・ 低線量WBCT画像による年換算新規HO容積 (新規HOの累積容積を試験参加期間で除した値) <p>など</p> <p>安全性評価項目</p>

4) 社内資料：自然経過試験 (PVO-1A-001試験) (承認時評価資料)

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (PVO-1A-301試験：MOVE試験)

患者背景

人口統計学的特性及びベースライン特性、FOP既往歴、フレアアップ歴(主要安全性解析対象集団)

		未投与群 (n=111)	ソホノス群 (n=99)
年齢(歳)	平均値(SD)	17.5(9.8)	15.1(9.6)
	中央値(最小値、最大値)	15.0(4、56)	13.0(4、61)
-----		-----	
	<18歳、n(%)	66(59.5)	75(75.8)
	≥18歳、n(%)	45(40.5)	24(24.2)
性別、n(%)	男性	60(54.1)	53(53.5)
	女性	51(45.9)	46(46.5)
人種、n(%)	白人	81(73.0)	70(70.7)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	1(1.0)
	アジア人	9(8.1)	9(9.1)
	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	1(0.9)	0
	ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系	1(0.9)	1(1.0)
	混血	1(0.9)	6(6.1)
	その他	2(1.8)	1(1.0)
	不明	16(14.4)	11(11.1)
民族、n(%)	ヒスパニック系又はラテン系	23(20.7)	19(19.2)
	ヒスパニック系及びラテン系でない	72(64.9)	69(69.7)
	不明	16(14.4)	11(11.1)
FOP診断時の年齢(歳)	平均値(SD)	6.6(5.1)	5.8(4.7) ^{※1}
	中央値(最小値、最大値)	5.1(0、23)	4.1(0、20) ^{※1}
FOP診断から登録までの期間(年)	平均値(SD)	11.4(9.5) ^{※2}	9.8(9.3)
	中央値(最小値、最大値)	8.2(0、43) ^{※2}	7.8(0、56)
FOPの臨床的/表現型的特徴： 母趾奇形、n(%)	あり	111(100)	98(99.0)
	なし	0	1(1.0)
-----		-----	
発現時期、n(%)	出生時	95(85.6)	93(93.9)
	その他	16(14.4)	5(5.1)
外科的修復術、n(%)	あり	20(18.0)	19(19.2)
	なし	91(82.0)	79(79.8)
その他の関連臨床所見、n(%)	頸椎奇形	55(49.5)	44(44.4)
	難聴	39(35.1)	44(44.4)
	母指奇形	57(51.4)	46(46.5)
	大腿骨頸部短縮	16(14.4)	13(13.1)
骨軟骨腫、n(%)	脛骨	40(36.0)	38(38.4)
	大腿骨	9(8.1)	8(8.1)
	上腕骨	2(1.8)	2(2.0)
	その他、歩行異常	0	1(1.0)
	その他、両足の骨棘	0	1(1.0)
FOPの家族歴、n(%)	あり	5(4.5)	1(1.0)
	なし	106(95.5)	98(99.0)
フレアアップ歴、n(%)	あり	108(97.3)	99(100.0)
	なし	3(2.7)	0
試験前12ヵ月以内のフレアアップ回数(回)	平均値(SD)	2.5(6.0)	1.4(1.9)
	中央値(最小値、最大値)	1.0(0、40)	1.0(0、8)
直近のフレアアップからの期間(ヵ月)	平均値(SD)	18.9(31.1)	24.5(37.0)
	中央値(最小値、最大値)	6.3(0、181)	10.3(1、199)

※1 n=98

※2 n=110

		未投与群 (n=111)	ソホノス群 (n=99)
直近のフレアアップの部位、n (%)	頸椎 下肢遠位部 上肢遠位部 肘 頭頸部 股関節 顎 膝 脊椎下部/腹部 欠損 肩 上背部 脊椎上部/胸部	8 (7.2) 4 (3.6) 2 (1.8) 13 (11.7) 9 (8.1) 13 (11.7) 9 (8.1) 5 (4.5) 8 (7.2) 0 12 (10.8) 18 (16.2) 9 (8.1)	4 (4.0) 4 (4.0) 1 (1.0) 3 (3.0) 14 (14.1) 13 (13.1) 8 (8.1) 8 (8.1) 12 (12.1) 5 (5.1) 11 (11.1) 14 (14.1) 2 (2.0)
直近のフレアアップの症状、n (%)	疼痛 腫脹 こわばり 発赤 熱感 発熱 食欲不振 可動域減少 気分や行動の変化 嗜眠 その他	88 (79.3) 89 (80.2) 48 (43.2) 35 (31.5) 50 (45.0) 11 (9.9) 17 (15.3) 49 (44.1) 39 (35.1) 25 (22.5) 6 (5.4)	68 (68.7) 80 (80.8) 47 (47.5) 36 (36.4) 40 (40.4) 5 (5.1) 6 (6.1) 50 (50.5) 12 (12.1) 8 (8.1) 4 (4.0)
直近のフレアアップの原因、n (%)	生検 鈍的筋外傷 歯科治療 インフルエンザ様ウイルス感染症 筋疲労 外科手術 不明 その他	1 (0.9) 16 (14.4) 1 (0.9) 2 (1.8) 7 (6.3) 1 (0.9) 53 (47.7) 27 (24.3)	0 10 (10.1) 0 1 (1.0) 2 (2.0) 3 (3.0) 74 (74.7) 9 (9.1)

1. 警告 (抜粋)

1.2 本剤は骨端線早期閉鎖及び成長鈍化を引き起こす可能性があることから、骨端線が閉鎖していない患者への投与にあたっては、投与の適否を慎重に検討した上で、投与する場合は定期的に骨端線の状態を評価するなど十分に患者の状態を観察すること。[5.、9.7.1、9.7.2、11.1.2、17.1.1 参照]

4. 効能又は効果

進行性骨化性線維異形成症

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は、骨端線早期閉鎖及び成長鈍化のリスクがあることから、骨端線が閉鎖していない患者に対して本剤の投与を検討する場合は、投与開始前に、X線検査による骨格成熟度や、標準成長曲線を踏まえた成長段階、思春期の成長段階の評価を行い、成長に対する影響や骨端線部分閉鎖に伴う関節変形の可能性を考慮した上で、本剤の投与による有益性が危険性を上回ると判断される場合のみに投与すること。[1.2、9.7.1、9.7.2、11.1.2、17.1.1参照]

6. 用法及び用量

通常、成人並びに8歳以上の女児及び10歳以上の男児には、パロパロテンとして下表の用量(連続投与)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。フレアアップ発現時には、下表の用量(フレアアップ時投与1~4週目)を1日1回4週間、その後、下表の用量(フレアアップ時投与5週目以降)を1日1回8週間(8週間経過時点でフレアアップが持続している場合は、フレアアップが消失するまで4週間単位で延長)食事中又は食直後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

	連続投与	フレアアップ時投与	
		1~4週目	5週目以降
成人及び骨格が成熟した小児	5mg	20mg	10mg
骨格が未成熟の小児			
体重10kg以上20kg未満	2.5mg	10mg	5mg
体重20kg以上40kg未満	3mg	12.5mg	6mg
体重40kg以上60kg未満	4mg	15mg	7.5mg
体重60kg以上	5mg	20mg	10mg

フレアアップ：異所性骨化の原因となる皮下軟部組織に生じる腫脹や腫痛

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

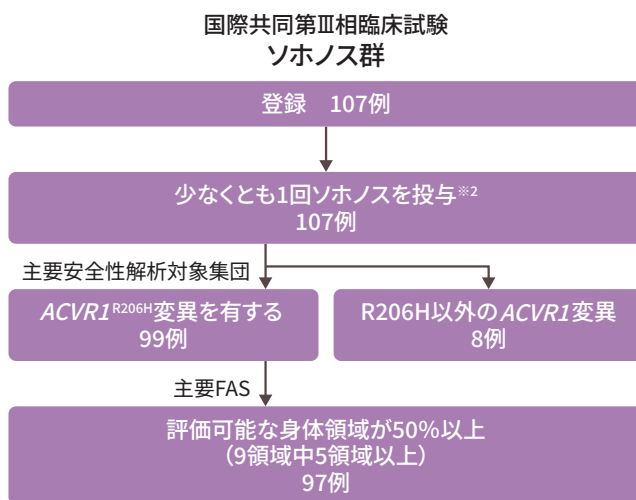
9.7 小児等

9.7.1 骨端線早期閉鎖及び成長鈍化のリスクがあることから、8歳未満の女児及び10歳未満の男児に対する投与は推奨されない。[1.2、5.、9.7.2、11.1.2参照]

9.7.2 骨端線が閉鎖していない患者に投与する場合は、本剤の投与を開始する前に、患者及びその保護者に骨端線早期閉鎖及び成長鈍化のリスクを説明すること。また、本剤を投与中は、患者の骨格が成熟するまで、定期的に骨端線の状態、身長及び関節変形の有無を評価すること。成長の鈍化、骨端線早期閉鎖又はその徴候、関節変形が認められた場合は、本剤投与と継続の可否を慎重に判断すること。4歳以上の患者を対象として実施した臨床試験で、8歳未満の女児及び10歳未満の男児25例中14例(56.0%)、8歳以上14歳未満の女児及び10歳以上14歳未満の男児42例中13例(31.0%)に骨端線早期閉鎖が認められた。また、骨端線閉鎖を伴わない場合でも、成長の鈍化傾向が認められている。[1.2、5.、9.7.1、11.1.2参照]

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (PVO-1A-301試験：MOVE試験)

● 患者の内訳

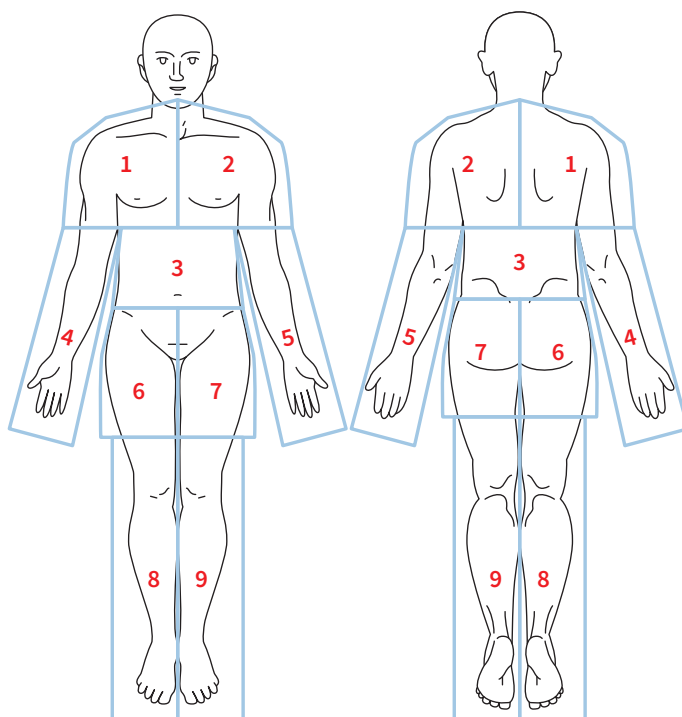


※1 試験中止例 81例
 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (PVO-1A-301試験) へ登録 52例
 フレアアップ時に国際共同第Ⅲ相臨床試験 (PVO-1A-301試験) へ登録 9例
 患者の同意撤回 9例
 不遵守 2例
 死亡 1例
 追跡不能 1例
 その他 7例

※2 試験中止例 19例
 患者の同意撤回 11例
 有害事象 6例
 スポンサーの要請 2例

FAS：Full Analysis Set (最大の解析対象集団)

補足 9つのWBCT領域



1. 警告 (抜粋)

1.2 本剤は骨端線早期閉鎖及び成長鈍化を引き起こす可能性があることから、骨端線が閉鎖していない患者への投与にあたっては、投与の適否を慎重に検討した上で、投与する場合は定期的に骨端線の状態を評価するなど十分に患者の状態を観察すること。[5.、9.7.1、9.7.2、11.1.2、17.1.1 参照]

● 臨床成績 有効性

14歳未満の患者については2019年12月4日、14歳以上の患者については2020年1月24日、自然経過試験については2020年2月28日までに収集したデータで評価を行いました。

追加解析データを含みますが、承認時評価資料のため掲載しています。

■ 低線量WBCT画像(頭部を除く)により評価された年換算新規HO容積[主要評価項目]

■ 平方根変換し、負の値は身体領域ごとにゼロに置換した場合[主要解析]

平方根変換した値を用いた主要解析について、年換算新規HO容積の未投与群に対するソホノス群の比の中央値は0.95でした。

年換算新規HO容積(ベイズ複合ポアソンモデル)(主要FAS)

		未投与群 (n=101)	ソホノス群 (n=97)
年換算新規HO発現率(/年)	平均値(SEM)	1.52(0.170)	2.01(0.244)
	比(ソホノス群/未投与群)の事後中央値(95%信用区間) [※]	1.33(1.07~1.64)	
新規HOあたりの容積の平方根変換値(mm ^{3/2} /1000)	平均値(SEM)	0.09(0.007)	0.06(0.004)
	比(ソホノス群/未投与群)の事後中央値(95%信用区間) [※]	0.72(0.63~0.82)	
年換算新規HO容積の平方根変換値(mm ^{3/2} /1000/年)	平均値(SEM)	0.15(0.019)	0.14(0.024)
	比(ソホノス群/未投与群)の事後中央値(95%信用区間) [※]	0.95(0.74~1.22)	
	比が0.7未満である確率 [※]	0.0088	
	比が1.0未満である確率 [※]	0.6543	

※ 性別及び測定時の年齢(18歳未満、18歳以上)を調整因子として、新規HOが認められた身体領域数がポアソン分布に従うとして年換算新規HO発現率を推定し、正規分布を仮定して身体領域で調整した新規HOあたりの容積(mm³)の平方根変換値/1000を推定し、年換算新規HO発現率と新規HOあたりの容積の平方根変換値/1000の複合分布により年換算新規HO容積を推定するベイズ複合ポアソンモデルに無情報事前分布を仮定することにより算出した。

HO測定が未実施であった評価時点、50%以上の身体領域においてHO容積が評価不能又は欠測の評価時点は解析から除外された上で、HO容積が評価不能な身体領域はHO容積を0としてHOなしとされた。ソホノス群では、14歳未満の治験参加者は骨端線早期閉鎖に伴うソホノス投与中止、14歳以上の治験参加者は中間解析の無益性評価の結果に基づくソホノス投与中断までに得られたデータが対象とされた。

4. 効能又は効果

進行性骨化性線維異形成症

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は、骨端線早期閉鎖及び成長鈍化のリスクがあることから、骨端線が閉鎖していない患者に対して本剤の投与を検討する場合は、投与開始前に、X線検査による骨格成熟度や、標準成長曲線を踏まえた成長段階、思春期の成長段階の評価を行い、成長に対する影響や骨端線部分閉鎖に伴う関節変形の可能性を考慮した上で、本剤の投与による有益性が危険性を上回ると判断される場合のみに投与すること。[1.2、9.7.1、9.7.2、11.1.2、17.1.1参照]

6. 用法及び用量

通常、成人並びに8歳以上の女児及び10歳以上の男児には、パロパロテンとして下表の用量(連続投与)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。フレアアップ発現時には、下表の用量(フレアアップ時投与1~4週目)を1日1回4週間、その後、下表の用量(フレアアップ時投与5週目以降)を1日1回8週間(8週間経過時点でフレアアップが持続している場合は、フレアアップが消失するまで4週間単位で延長)食事中又は食直後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

	連続投与	フレアアップ時投与	
		1~4週目	5週目以降
成人及び骨格が成熟した小児	5mg	20mg	10mg
骨格が未成熟の小児			
体重10kg以上20kg未満	2.5mg	10mg	5mg
体重20kg以上40kg未満	3mg	12.5mg	6mg
体重40kg以上60kg未満	4mg	15mg	7.5mg
体重60kg以上	5mg	20mg	10mg

フレアアップ：異所性骨化の原因となる皮下軟部組織に生じる腫脹や腫痛

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.7 小児等

9.7.1 骨端線早期閉鎖及び成長鈍化のリスクがあることから、8歳未満の女児及び10歳未満の男児に対する投与は推奨されない。[1.2、5、9.7.2、11.1.2参照]

9.7.2 骨端線が閉鎖していない患者に投与する場合は、本剤の投与を開始する前に、患者及びその保護者に骨端線早期閉鎖及び成長鈍化のリスクを説明すること。また、本剤を投与中は、患者の骨格が成熟するまで、定期的に骨端線の状態、身長及び関節変形の有無を評価すること。成長の鈍化、骨端線早期閉鎖又はその徴候、関節変形が認められた場合は、本剤投与と継続の可否を慎重に判断すること。4歳以上の患者を対象として実施した臨床試験で、8歳未満の女児及び10歳未満の男児25例中14例(56.0%)、8歳以上14歳未満の女児及び10歳以上14歳未満の男児42例中13例(31.0%)に骨端線早期閉鎖が認められた。また、骨端線閉鎖を伴わない場合でも、成長の鈍化傾向が認められている。[1.2、5、9.7.1、11.1.2参照]

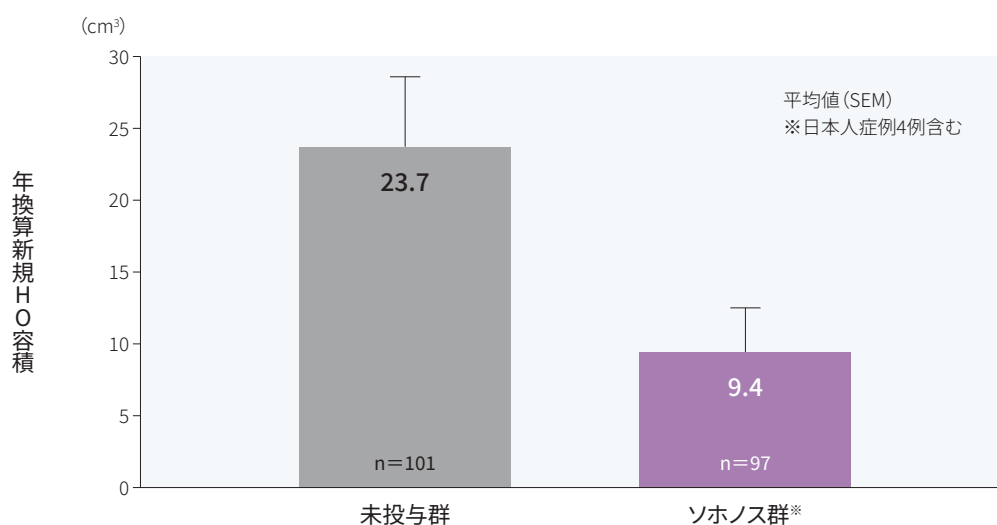
国際共同第Ⅲ相臨床試験 (PVO-1A-301試験：MOVE試験)

● 臨床成績 有効性

平方根変換を適用せず、負の値を含む場合 [追加解析]

年換算新規HO容積の平均値はソホノス群9.4cm³、未投与群23.7cm³でした。また、重み付き線形混合効果モデルにおいて、ソホノス群の年換算新規HO容積の最小二乗平均値は9.4cm³であり、未投与群に対する減少率(95%信頼区間)は53.8%(12.30~95.29)でした(探索的結果)。

年換算新規HO容積(主要FAS)



年換算新規HO容積の重み付き線形混合効果解析(主要FAS)

	未投与群 (n=101)	ソホノス群 (n=97)
平均値(SEM) (cm ³)	23.7 (4.9)	9.4 (3.1)
最小二乗平均値(95%信頼区間)* (cm ³)	20.3 (13.65~26.89)	9.4 (1.06~17.68)
未投与群に対する減少率(95%信頼区間)* (%)	53.8 (12.30~95.29)	

※ ベースラインのHO容積を年齢で除した値、治療を固定効果とし、共分散構造を分散成分のみとして治験参加者を変量効果とし、治験参加者ごとに自然経過試験と本試験で最も長い観察期間で重み付けた線形混合効果モデルにより算出した。

HO測定が未実施であった評価時点、50%以上の身体領域においてHO容積が評価不能又は欠測の評価時点は解析から除外され、欠測値は補完せずに除外された。ソホノス群では、14歳未満の治験参加者は骨端線早期閉鎖に伴うソホノス投与中止、14歳以上の治験参加者は中間解析の無益性評価の結果に基づくソホノス投与中断までに得られたデータが対象とされた。

4. 効能又は効果 進行性骨化性線維異形成症

6. 用法及び用量

通常、成人並びに8歳以上の女兒及び10歳以上の男児には、パロパロテンとして下表の用量(連続投与)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。フレアアップ発現時には、下表の用量(フレアアップ時投与1~4週目)を1日1回4週間、その後、下表の用量(フレアアップ時投与5週目以降)を1日1回8週間(8週間経過時点でフレアアップが持続している場合は、フレアアップが消失するまで4週間単位で延長)食事中又は食直後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

	連続投与	フレアアップ時投与	
		1~4週目	5週目以降
成人及び骨格が成熟した小児	5mg	20mg	10mg
骨格が未成熟の小児			
体重10kg以上20kg未満	2.5mg	10mg	5mg
体重20kg以上40kg未満	3mg	12.5mg	6mg
体重40kg以上60kg未満	4mg	15mg	7.5mg
体重60kg以上	5mg	20mg	10mg

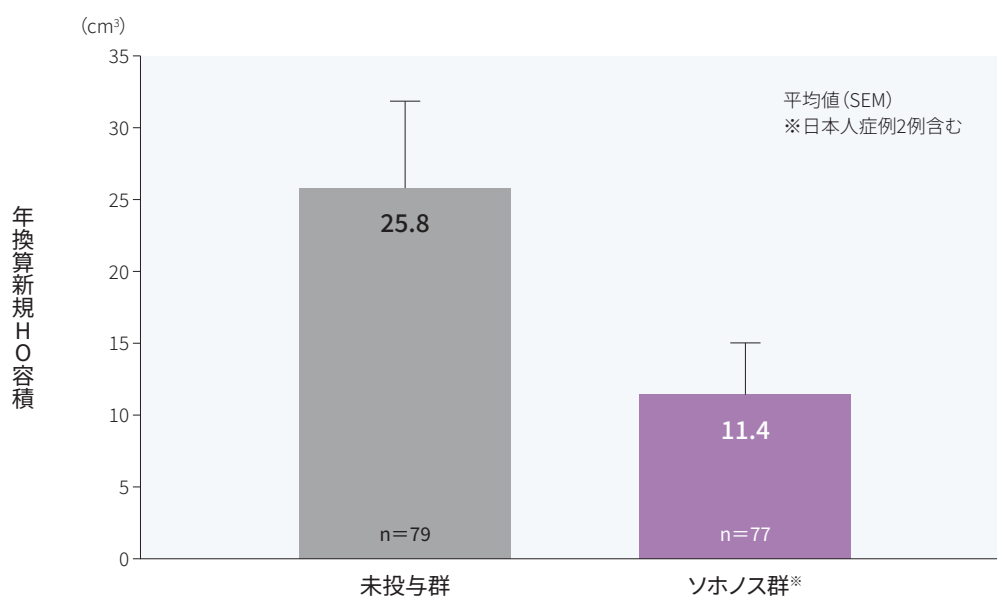
フレアアップ：異所性骨化の原因となる皮下軟部組織に生じる腫脹や腫痛

成人並びに8歳以上の女児及び10歳以上の男児における低線量WBCT画像(頭部を除く)により評価された年換算新規HO容積[サブグループ解析]

平方根変換を適用せず、負の値を含む場合

承認された用法及び用量に合致する集団(成人並びに8歳以上の女児及び10歳以上の男児)において、年換算新規HO容積の平均値はソホノス群11.4cm³、未投与群25.8cm³でした。また、重み付き線形混合効果モデルにおいて、ソホノス群の年換算新規HO容積の最小二乗平均値は11.0cm³であり、未投与群に対する減少率(95%信頼区間)は48.6%(0.01~97.24)でした(探索的結果)。

成人並びに8歳以上の女児及び10歳以上の男児における年換算新規HO容積(主要FAS)



成人並びに8歳以上の女児及び10歳以上の男児における年換算新規HO容積の重み付き線形混合効果解析(主要FAS)

	未投与群 (n=79)	ソホノス群 (n=77)
平均値(SEM) (cm ³)	25.8 (6.1)	11.4 (3.8)
最小二乗平均値(95%信頼区間) [※] (cm ³)	21.5 (13.04~29.91)	11.0 (0.72~21.35)
未投与群に対する減少率(95%信頼区間) [※] (%)	48.6 (0.01~97.24)	

※ ベースラインのHO容積を年齢で除した値、治療を固定効果とし、共分散構造を分散成分のみとして治験参加者を変量効果とし、治験参加者ごとに自然経過試験と本試験で最も長い観察期間で重み付けした線形混合効果モデルにより算出した。

HO測定が未実施であった評価時点、50%以上の身体領域においてHO容積が評価不能又は欠測の評価時点は解析から除外され、欠測値は補完せずに除外された。ソホノス群では、14歳未満の治験参加者は骨端線早期閉鎖に伴うソホノス投与中止、14歳以上の治験参加者は中間解析の無益性評価の結果に基づくソホノス投与中断までに得られたデータが対象とされた。

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (PVO-1A-301試験：MOVE試験)

● 臨床成績 有効性

■ 12ヵ月時点の新規HOを発現した患者の割合 [重要な副次評価項目]

12ヵ月時点において、新規HO (容積が0mm³超) を発現した患者の割合は、未投与群62%、ソホノス群64%でした。

■ 12ヵ月時点の新規HOが認められた身体領域の数 [その他の副次評価項目]

12ヵ月時点において、新規HO (容積が0mm³超) が認められた身体領域の数の患者当たりの平均値 (SD) は、未投与群1.5 (1.6)、ソホノス群1.3 (1.4) でした。

■ 12ヵ月時点のフレアアップを報告した患者の割合 [その他の副次評価項目]

12ヵ月時点において、1回以上のフレアアップ (2つ以上の症状が認められることと定義) が認められた患者の割合は、未投与群54.1%、ソホノス群64.6%でした。

■ 24ヵ月までの曝露期間 (人・月) 当たりのフレアアップの発現割合 [その他の副次評価項目]

24ヵ月までの曝露期間 (人・月) 当たりのフレアアップ (2つ以上の症状が認められることと定義) の発現割合 (95%信頼区間) は、未投与群0.07 (0.05、0.08)、ソホノス群0.13 (0.09、0.17) でした。

12ヵ月時点及び最終評価時点の壊滅的な新規HO形成(年換算新規HO容積が50,000mm³超、30,000mm³超及び100,000mm³超)の割合及び容積[探索的評価項目]

12ヵ月時点及び最終評価時点(データが得られた最終時点)において壊滅的な新規HO(100,000mm³超、50,000mm³超、30,000mm³超)を形成した患者の割合は、以下のとおりでした。

12ヵ月時点及び最終評価時点での壊滅的な新規HO形成の割合及び容積(主要FAS)

	未投与群(n=92)		ソホノス群(n=97)	
	患者数(%)	容積の平均値(mm ³)	患者数(%)	容積の平均値(mm ³)
12ヵ月時点				
100,000mm ³ 超の新規HO	4(4.3)	271,235.0	1(1.0)	155,600.0
50,000mm ³ 超の新規HO	12(13.0)	138,381.3	8(8.2)	81,475.6
30,000mm ³ 超の新規HO	15(16.3)	119,305.0	10(10.3)	73,824.5
最終評価時点				
100,000mm ³ 超の新規HO	5(5.4)	191,419.9	1(1.0)	236,803.8
50,000mm ³ 超の新規HO	14(15.2)	118,882.7	6(6.2)	95,973.7
30,000mm ³ 超の新規HO	22(23.9)	89,992.8	14(14.4)	62,881.2

4. 効能又は効果

進行性骨化性線維異形成症

6. 用法及び用量

通常、成人並びに8歳以上の女児及び10歳以上の男児には、パロパロテンとして下表の用量(連続投与)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。フレアアップ発現時には、下表の用量(フレアアップ時投与1~4週目)を1日1回4週間、その後、下表の用量(フレアアップ時投与5週目以降)を1日1回8週間(8週間経過時点でフレアアップが持続している場合は、フレアアップが消失するまで4週間単位で延長)食事中又は食直後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

	連続投与	フレアアップ時投与	
		1~4週目	5週目以降
成人及び骨格が成熟した小児	5mg	20mg	10mg
骨格が未成熟の小児			
体重10kg以上20kg未満	2.5mg	10mg	5mg
体重20kg以上40kg未満	3mg	12.5mg	6mg
体重40kg以上60kg未満	4mg	15mg	7.5mg
体重60kg以上	5mg	20mg	10mg

フレアアップ：異所性骨化の原因となる皮下軟部組織に生じる腫脹や腫瘍

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (PVO-1A-301試験：MOVE試験)

● 臨床成績 安全性

ソホノス群において、107例中107例 (100%) に有害事象が認められました。ソホノスと関連がある有害事象は106例 (99.1%) に認められ、主なものは、皮膚乾燥75例 (70.1%)、口唇乾燥52例 (48.6%)、脱毛症37例 (34.6%) などでした。重篤な有害事象は48例に認められ、そのうちソホノスと関連がある重篤な有害事象は25例であり、主なものは骨端線早期閉鎖21例などでした。中止に至った有害事象は11例 (骨端線早期閉鎖4例など) に認められました。38例が有害事象により減量しました。死亡例は認められませんでした。

なお、承認された用法及び用量に合致する集団 (成人並びに8歳以上の女兒及び10歳以上の男児) において、86例中86例 (100%) に有害事象が認められました。ソホノスと関連がある有害事象は85例 (98.8%) に認められ、主なものは、皮膚乾燥60例 (69.8%)、口唇乾燥42例 (48.8%)、脱毛症30例 (34.9%) などでした。

10%以上発現したソホノスと関連がある有害事象 (全患者)

	ソホノス群 (n=107)
ソホノスと関連がある有害事象発現例	106 (99.1)
皮膚および皮下組織障害	104 (97.2)
皮膚乾燥	75 (70.1)
脱毛症	37 (34.6)
薬疹	33 (30.8)
そう痒症	31 (29.0)
発疹	28 (26.2)
全身性そう痒症	24 (22.4)
紅斑	22 (20.6)
皮膚剥脱	21 (19.6)
胃腸障害	72 (67.3)
口唇乾燥	52 (48.6)

	ソホノス群 (n=107)
口唇のひび割れ	15 (14.0)
筋骨格系および結合組織障害	47 (43.9)
骨端線早期閉鎖	21 (19.6)
関節痛	14 (13.1)
感染症および寄生虫症	43 (40.2)
爪囲炎	15 (14.0)
臨床検査	29 (27.1)
骨密度減少	13 (12.1)
眼障害	25 (23.4)
ドライアイ	18 (16.8)
傷害、中毒および処置合併症	25 (23.4)
皮膚擦過傷	12 (11.2)

発現例数 (%)

MedDRA version 22.0

「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」「関連なし」で評価し、「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」を「ソホノスと関連がある」とした。

10%以上発現したソホノスと関連がある有害事象(成人並びに8歳以上の女児及び10歳以上の男児)

	ソホノス群 (n=86)
ソホノスと関連がある有害事象発現例	85 (98.8)
皮膚および皮下組織障害	83 (96.5)
皮膚乾燥	60 (69.8)
脱毛症	30 (34.9)
そう痒症	26 (30.2)
紅斑	18 (20.9)
全身性そう痒症	19 (22.1)
発疹	19 (22.1)
皮膚剥脱	19 (22.1)
薬疹	27 (31.4)
皮膚刺激	10 (11.6)
皮膚炎	9 (10.5)
胃腸障害	60 (69.8)
口唇乾燥	42 (48.8)

発現例数 (%)

	ソホノス群 (n=86)
口唇のひび割れ	13 (15.1)
口唇炎	9 (10.5)
感染症および寄生虫症	39 (45.3)
爪囲炎	14 (16.3)
筋骨格系および結合組織障害	33 (38.4)
四肢痛	10 (11.6)
関節痛	11 (12.8)
骨端線早期閉鎖	10 (11.6)
傷害、中毒および処置合併症	21 (24.4)
皮膚擦過傷	12 (14.0)
眼障害	22 (25.6)
ドライアイ	18 (20.9)
臨床検査	26 (30.2)
骨密度減少	11 (12.8)

MedDRA version 22.0

「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」「関連なし」で評価し、「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」を「ソホノスと関連がある」とした。

4. 効能又は効果

進行性骨化性線維異形成症

6. 用法及び用量

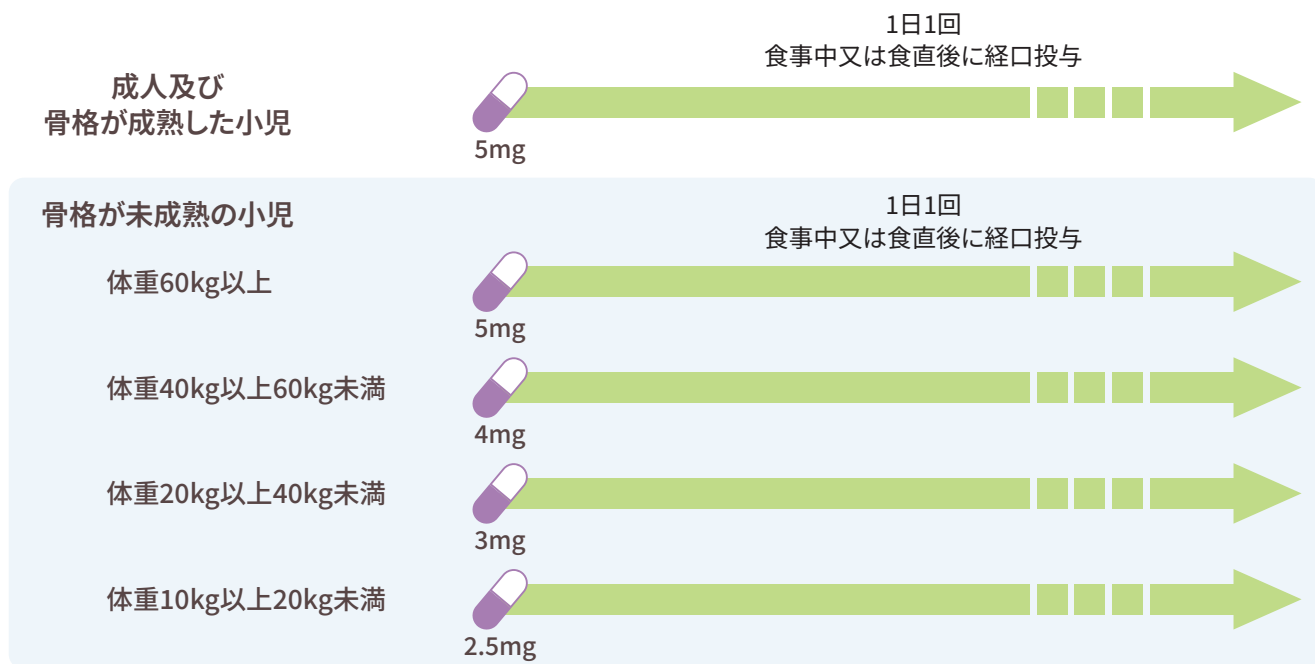
通常、成人並びに8歳以上の女児及び10歳以上の男児には、パロパロテンとして下表の用量(連続投与)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。フレアアップ発現時には、下表の用量(フレアアップ時投与1~4週目)を1日1回4週間、その後、下表の用量(フレアアップ時投与5週目以降)を1日1回8週間(8週間経過時点でフレアアップが持続している場合は、フレアアップが消失するまで4週間単位で延長)食事中又は食直後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

	連続投与	フレアアップ時投与	
		1~4週目	5週目以降
成人及び骨格が成熟した小児	5mg	20mg	10mg
骨格が未成熟の小児			
体重10kg以上20kg未満	2.5mg	10mg	5mg
体重20kg以上40kg未満	3mg	12.5mg	6mg
体重40kg以上60kg未満	4mg	15mg	7.5mg
体重60kg以上	5mg	20mg	10mg

フレアアップ：異所性骨化の原因となる皮下軟部組織に生じる腫脹や腫瘍

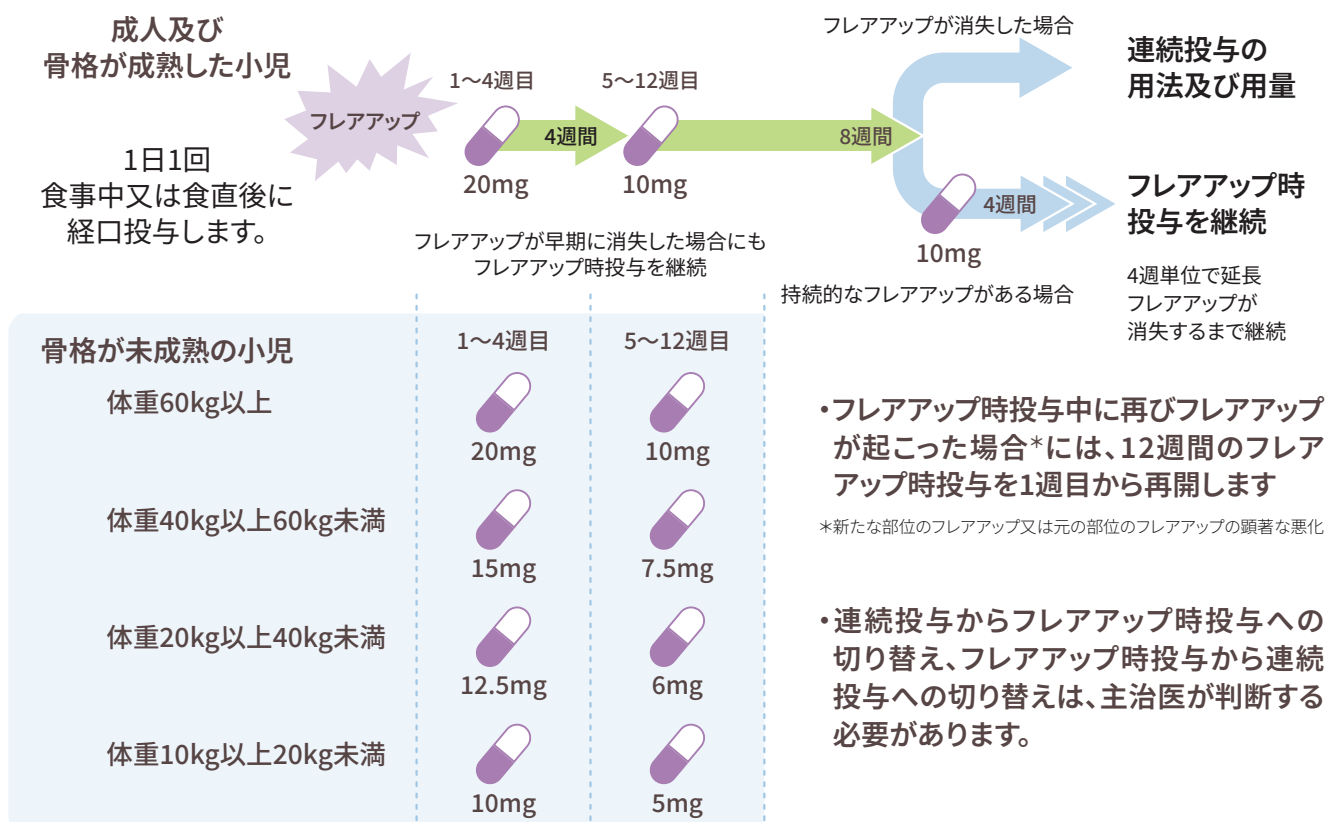
[連続投与]

通常、成人並びに8歳以上の女児及び10歳以上の男児には、1日1回食事中又は食直後に経口投与します。骨年齢及び体重に基づいて投与量を調整します。



[フレアアップ時投与]

フレアアップ時には下記のように、連続投与とは異なる用法及び用量で経口投与します。



レチノイン酸受容体 γ 作動薬 薬価基準未収載



ソホノス[®] カプセル

1mg/1.5mg/
2.5mg/5mg/10mg

sohonos[®] capsules パロパロテンカプセル

劇薬 処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)

日本標準商品分類番号	873999			
承認番号	カプセル1mg	30800AMX00076000	承認年月	2026年2月
	カプセル1.5mg	30800AMX00077000	薬局基準収載年月	-
	カプセル2.5mg	30800AMX00078000	販売開始年月	-
	カプセル5mg	30800AMX00079000	貯法: 室温保存 有効期間: 60箇月	
	カプセル10mg	30800AMX00080000		

1. 警告

- 1.1 本剤には催奇形性があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性に投与する場合には使用上の注意を厳守すること。[2.1、9.4、9.5参照]**
- 1.2 本剤は骨端線早期閉鎖及び成長鈍化を引き起こす可能性があることから、骨端線が閉鎖していない患者への投与にあたっては、投与の適否を慎重に検討した上で、投与する場合は定期的に骨端線の状態を評価するなど十分に患者の状態を観察すること。[5.、9.7.1、9.7.2、11.1.2、17.1.1参照]**

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [1.1、9.4、9.5参照]**
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者**
- 2.3 ビタミンA製剤を投与中の患者 [10.1参照]**
- 2.4 強いCYP3A阻害剤 (イトラコナゾール、リトナビル含有製剤、クラリスロマイシン含有製剤、ボサコナゾール、ポリコナゾール、エンシトレルビル、フマル酸、コピシスタット含有製剤、セリチニブ、ダルナビル、エタノール付加物含有製剤、ロナファルニブ) を投与中の患者 [10.1、16.7.1参照]**
- 2.5 重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類C) を有する患者 [9.3.1参照]**
- 2.6 ビタミンA過剰症の患者 [ビタミンA過剰症が増悪するおそれがある。]**

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ソホノスカプセル1mg	1カプセル中 パロパロテン 1mg	内容物: 乳糖水和物、ホビドン、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム カプセル: ゼラチン、酸化チタン
ソホノスカプセル1.5mg	1カプセル中 パロパロテン 1.5mg	
ソホノスカプセル2.5mg	1カプセル中 パロパロテン 2.5mg	
ソホノスカプセル5mg	1カプセル中 パロパロテン 5mg	
ソホノスカプセル10mg	1カプセル中 パロパロテン 10mg	

3.2 製剤の性状

販売名	外観	内容物	識別コード
ソホノスカプセル1mg	白色不透明の0号硬カプセル	白色の粉末	PVO 1
ソホノスカプセル1.5mg			PVO 1.5
ソホノスカプセル2.5mg			PVO 2.5
ソホノスカプセル5mg			PVO 5
ソホノスカプセル10mg			PVO 10

4. 効能又は効果

進行性骨化性線維異形成症

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は、骨端線早期閉鎖及び成長鈍化のリスクがあることから、骨端線が閉鎖していない患者に対して本剤の投与を検討する場合は、投与開始前に、X線検査による骨格成熟度や、標準成長曲線を踏まえた成長段階、思春期の成長段階の評価を行い、成長に対する影響や骨端線部分閉鎖に伴う関節変形の可能性を考慮した上で、本剤の投与による有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[1.2、9.7.1、9.7.2、11.1.2、17.1.1参照]

6. 用法及び用量

通常、成人並びに8歳以上の女児及び10歳以上の男児には、パロパロテンとして下表の用量 (連続投与) を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。フレアアップ発現時には、下表の用量 (フレアアップ時投与1~4週目) を1日1回4週間、その後、下表の用量 (フレアアップ時投与5週目以降) を1日1回8週間 (8週間経過時点でフレアアップが持続している場合は、フレアアップが消失するまで4週間単位で延長) 食事中又は食直後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

	連続投与	フレアアップ時投与	
		1~4週目	5週目以降
成人及び骨格が成熟した小児	5mg	20mg	10mg
骨格が未成熟の小児	2.5mg	10mg	5mg
体重10kg以上20kg未満		12.5mg	6mg
体重20kg以上40kg未満		15mg	7.5mg
体重40kg以上60kg未満		20mg	10mg
体重60kg以上			

フレアアップ: 異所性骨化の原因となる皮下軟部組織に生じる腫脹や腫痛

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 手、手関節等のX線検査に基づく骨年齢が12歳未満 (女性) 又は14歳未満 (男性) の場合に、骨格が未成熟とみなし、投与量を決定すること。**
- 7.2 フレアアップ (異所性骨化の原因となる皮下軟部組織に生じる腫脹や腫痛) の発現時の投与は、フレアアップを示す徴候又はフレアアップを引き起こすリスクの高い外傷等が生じた時点で開始すること。**
- 7.3 フレアアップの発現時の投与中に、新たなフレアアップが発現した場合は、フレアアップの発現時の1週目の投与から再度投与すること。**
- 7.4 10mgカプセルとその他の含量のカプセルとの間で生物学的同等性は示されていないため、20mgを投与する際は10mgカプセル剤2カプセルを使用すること。また、10mg、12.5mg及び15mgを投与する際は10mgカプセル剤1カプセルとその他の含量のカプセルを組み合わせ投与すること。[16.1.4参照]**
- 7.5 忍容性が認められない場合は、本剤の減量、休業又は投与中止を検討すること。減量を行う場合は、下表を参考にすること。減量を行っても忍容性が認められない場合は、再度減量することができるが、3段階を超える減量を要する場合には、投与継続の適否を慎重に検討すること。[17.1.1参照]**

投与中の用量	減量後の用量
20mg	15mg
15mg	12.5mg
12.5mg	10mg
10mg	7.5mg
7.5mg	5mg
6mg	4mg
5mg	2.5mg
4mg	2mg
3mg	1.5mg
2.5mg	1mg

- 7.6 減量を行った場合でも連続投与に対する忍容性が認められない場合には、フレアアップの発現時の用法・用量に従い、フレアアップ時にのみ投与することができる。[17.1.2参照]**
- 7.7 中程度のCYP3A阻害剤と本剤との併用は避け、代替薬への変更を考慮すること。併用が避けられない場合は、下表を参考に本剤の投与量を減量すること。[10.2、16.7.3参照]**

	連続投与	フレアアップ時投与	
		1~4週目	5週目以降
成人及び骨格が成熟した小児	2.5mg	10mg	5mg
骨格が未成熟の小児			
体重10kg以上20kg未満	1mg	5mg	2.5mg
体重20kg以上40kg未満	1.5mg	6mg	3mg
体重40kg以上60kg未満	2mg	7.5mg	4mg
体重60kg以上	2.5mg	10mg	5mg

8. 重要な基本的注意

- 8.1 皮膚の乾燥や剥離等の皮膚又は粘膜の障害があらわれることがあるので、本剤投与中は、保湿剤等により皮膚を保護することを検討するとともに、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1参照]**
- 8.2 骨量の減少、骨粗鬆症及び臨床症状を伴わない脊椎骨折があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は骨密度等の骨状態を定期的に観察し、投与継続の適否を検討すること。特に脊椎については定期的にX線検査で評価することが望ましい。[11.1.3参照]**
- 8.3 光線過敏症があらわれることがあるので、本剤投与中は、外出時には帽子や衣類等による遮光や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により、日光やUV光線の照射を避けるよう患者を指導すること。**
- 8.4 うつ病、うつ病の増悪、自殺念慮及び自殺行動があらわれることがあるので、本剤投与中は、患者にうつ病の徴候がないか、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.1参照]**
- 8.5 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。**
- 8.6 脂質異常及びそれに伴う膵炎があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に脂質及び膵酵素に関する血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2参照]**

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者**
- 9.1.1 うつ病、自殺企図等の精神障害のある患者**
症状を増悪させるおそれがある。[8.4参照]
- 9.1.2 糖尿病、肥満患者等の脂質異常症の素因がある患者**
[8.6参照]
- 9.3 肝機能障害患者**
- 9.3.1 重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類C) を有する患者**
投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。重度の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。[2.5参照]
- 9.3.2 中等度の肝機能障害 (Child-Pugh分類B) を有する患者**
治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。中等度の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.4 生殖能を有する者**
妊娠する可能性のある女性には、次の注意事項、本剤投与中及び最終投与後1か月間において避妊する必要性並びに適切な避妊法について説明すること。[1.1、2.1、9.5参照]
- (1) 本剤の投与は次の正常な生理周期の2日又は3日目まで開始しないこと。
(2) 本剤の投与開始前1週間以内の妊娠検査が陰性であるとの結果を確認すること。
(3) 本剤の投与期間中は1か月ごとに妊娠検査を実施することが望ましい。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット)で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、長骨の短縮等)が認められている。[1.1、2.1、9.4参照]

9.6 授乳婦

投与中及び投与終了後一定期間は授乳を避けさせること。類似化合物(タミバロテン、エトレチナート)の動物実験(ラット)で、乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

9.7.1 骨端線早期閉鎖及び成長鈍化のリスクがあることから、8歳未満の女児及び10歳未満の男児に対する投与は推奨されない。[1.2、5、9.7.2、11.1.2参照]

9.7.2 骨端線が閉鎖していない患者に投与する場合は、本剤の投与を開始する前に、患者及びその保護者に骨端線早期閉鎖及び成長鈍化のリスクを説明すること。また、本剤を投与中は、患者の骨格が成熟するまで、定期的に骨端線の状態、身長及び関節変形の有無を評価すること。成長の鈍化、骨端線早期閉鎖又はその徴候、関節変形が認められた場合は、本剤投与継続の可否を慎重に判断すること。4歳以上の患者を対象として実施した臨床試験で、8歳未満の女児及び10歳未満の男児25例中14例(56.0%)、8歳以上14歳未満の女児及び10歳以上14歳未満の男児42例中13例(31.0%)に骨端線早期閉鎖が認められた。また、骨端線閉鎖を伴わない場合でも、成長の鈍化傾向が認められている。[1.2、5、9.7.1、11.1.2参照]

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3Aにより代謝される。

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビタミンA製剤(チョコラA等) [2.3参照]	ビタミンA過剰症の危険性がある。	本剤はビタミンAと同じレチノイドであるため、ビタミンAと併用すると相加作用をもたらすリスクがある。
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール(イトリゾール) リトナビル含有製剤(ノービア、カレトラ、パキロビット) クラリスロマイシン含有製剤(クラリシッド、クラリス、ボノサップ、ラベキア) ボサコナゾール(ノクサフィル) ポリコナゾール(ブイフェンド) エンシトレルビル フマル酸(ゾコーバ) コピシタット含有製剤(ゲンボイヤ、シムツァ、プレジコピックス) セリチニブ(ジカディア) タルナビル エタノール付加物含有製剤(プリジスタ、シムツァ、プレジコピックス) ロナファルニブ(ゾキンヴィ) [2.4、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。	本剤の代謝には主にCYP3Aが関与しているため、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレープフルーツ含有食品	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。本剤投与中は摂取を避けること。	本剤の代謝には主にCYP3Aが関与しているため、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。
中程度のCYP3A阻害剤 フルコナゾール、エリスロマイシン、アプレピタント、ジルチアゼム塩酸塩等 [7.7、16.7.3参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあるため、併用が避けられない場合は、本剤の用量を減量すること。	本剤の代謝には主にCYP3Aが関与しているため、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する。
弱いCYP3A阻害剤 アトルバスタチン、シメチジン等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤の代謝には主にCYP3Aが関与しているため、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 カルバマセピン、フェニトイン、リファンピシン、リファブチン、ボセンタン等 セイヨウオトギリソウ含有食品 [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性があるため、併用は避け、代替薬への変更を考慮すること。	本剤の代謝には主にCYP3Aが関与しているため、本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する。
弱いCYP3A誘導剤 モダフィニル等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤の代謝には主にCYP3Aが関与しているため、本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性がある。
テトラサイクリン系抗生物質	良性頭蓋内圧亢進が生じるおそれがある。	レチノイドの全身投与との併用で、良性頭蓋内圧亢進(急性脳腫瘍)との関連性が認められている。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の皮膚障害(頻度不明)
[8.1参照]

11.1.2 骨端線早期閉鎖(7.2%)

[1.2、5、9.7.1、9.7.2参照]

11.1.3 脊椎骨折(22.1%)

臨床試験において、CTにより診断された臨床症状を伴わない脊椎骨折が認められている。[8.2参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上10%未満	1%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症	爪囲炎	蜂巣炎、結膜炎、皮膚感染		
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリプを含む)		化膿性肉芽腫		
血液およびリンパ系障害		貧血		
代謝および栄養障害		食欲減退、高トリグリセリド血症		
精神障害		易刺激性、抑うつ気分、自殺念慮		
神経系障害	頭痛	痙攣発作		
眼障害	ドライアイ(26.6%)	眼充血	夜盲	
血管障害		潮紅		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血			
胃腸障害	口唇乾燥(59.0%)、悪心、口唇のひび割れ、口内乾燥、口唇炎	嘔吐、下痢、腹痛、胃食道逆流性疾患		膵炎
皮膚および皮下組織障害	皮膚乾燥(79.9%)、そう痒症(56.1%)、脱毛症(41.7%)、発疹(41.0%)、紅斑(34.5%)、皮膚剥脱(31.7%)、薬疹(20.1%)、湿疹、皮膚刺激	皮膚反応、爪破壊、皮膚亀裂、皮膚炎、嵌入爪、水疱、褥瘡性潰瘍、睫毛眉毛脱落症、尋麻疹、皮膚脆弱性、顔面腫脹		
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛、関節痛	背部痛、関節腫脹		
腎および尿路障害		蛋白尿		
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労、末梢腫脹		
臨床検査	骨密度減少	リバーゼ増加、ALT増加		
傷害、中毒および処置合併症	皮膚擦過傷(21.6%)	サンバーン、足関節部骨折		

13. 過量投与

13.1 症状

本剤はビタミン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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 類似化合物(ベキサロテン)の投与後に皮膚癌(有棘細胞癌及び基底細胞癌)の発現がみられたとの報告がある。

15.1.2 類似化合物(エトレチナート)の長期投与を受けた患者で過骨症を起こすとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

他のレチノイドを用いた非臨床試験においてプロモーター作用が認められたとの報告がある。本剤のがん原性試験は実施されていない。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ソホノスカプセル1mg〉14カプセル[14カプセル(PTP)×1]
〈ソホノスカプセル1.5mg〉14カプセル[14カプセル(PTP)×1]
〈ソホノスカプセル2.5mg〉14カプセル[14カプセル(PTP)×1]
〈ソホノスカプセル5mg〉14カプセル[14カプセル(PTP)×1]
〈ソホノスカプセル10mg〉14カプセル[14カプセル(PTP)×1]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

IPSEN株式会社 製品情報担当
〒100-6162
東京都千代田区永田町二丁目11番1号
山王パークタワー 3階
TEL 03-6205-3483

- 詳細は製品電子添文をご参照ください。
- 製品電子添文の改訂には十分ご留意ください。

製造販売元

IPSEN株式会社

東京都千代田区永田町二丁目11番1号
山王パークタワー3階

2026年2月作成(第1版)

SOH-0005(1)
2026年3月作成