

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

レチノイン酸受容体 γ 作動薬 薬価基準収載



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)

発売
準備中

総合製品情報概要

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、ポリコナゾール、エンシトレルビル フマル酸、コビシタット含有製剤、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。]

目次

開発の経緯	3
ソホノスの特性	4
製品情報(ドラッグインフォメーション)	5
臨床成績	12
1. 臨床開発プログラム	12
2. 国際共同第Ⅲ相臨床試験(PVO-1A-301試験)	13
3. 海外第Ⅱ相臨床試験(PVO-1A-201試験)(海外データ)	26
4. 海外第Ⅱ相非盲検継続投与試験(PVO-1A-202試験)(海外データ)	37
薬物動態	54
1. 血中濃度	54
2. 吸収	56
3. 分布(外国人データ、 <i>in vitro</i>)	57
4. 代謝	58
5. 排泄(外国人データ)	59
6. 薬物相互作用	60
薬効薬理	62
1. 作用機序	62
2. 非臨床試験	63
安全性薬理試験及び毒性試験	68
1. 安全性薬理試験	68
2. 毒性試験	69
有効成分に関する理化学的知見	74
製剤学的事項	74
取扱い上の注意	75
包装	75
関連情報	75
主要文献	76
製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	77

開発の経緯

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) は、母趾の先天性奇形や、筋肉、腱、靭帯の進行性の異所性骨化 (HO) を特徴とする疾患であり、これに先だって熱感や痛みを伴う軟部組織の腫脹 (フレアアップ) が生じます。本邦における有病率は200万人に1人とされ¹⁾、指定難病となっています。

現在、日本では、FOPにおけるフレアアップ、HO、疾患進行を抑制する有効な治療法はありません。異所性骨の外科的切除はフレアアップを悪化させ、さらなるHO形成に至る可能性があるため推奨されていません。FOPに対する薬理的介入は緩和的処置に限られており、疾患修飾作用薬はありません。したがって、FOPの進行を抑制する治療薬が切実に求められていました。

そこで2017年よりソホノスの国際共同第Ⅲ相臨床試験 (PVO-1A-301試験) が実施され、本試験には日本人FOP患者4例 (14歳未満：3例、14歳以上：1例) が登録されました。本試験により成人及び小児のFOP患者に対するソホノスの有効性・安全性が確認され、2026年2月19日に「進行性骨化性線維異形成症」を効能又は効果として承認を取得しました。

なお、ソホノスは本邦において2024年11月27日に希少疾病用医薬品に指定 [指定番号 (R6薬) 第633号] されています。

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.62)

3

ソホノスは、複数の損傷誘発性マウス異所性骨化 (HO) /FOPモデルにおいて、HO形成阻害作用を示しました。
(p.65~67)

4

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.21)

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。

5

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。

FOP : fibrodysplasia ossificans progressiva
HO : heterotopic ossification

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

製品情報(ドラッグインフォメーション)

2026年2月作成(第1版)の電子添文に基づき作成

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、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、ポビドン、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、パロバ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

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瘤）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、休薬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ヵ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ヵ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、パキロビッド) クラリスロマイシン含有製剤(クラリシッド、クラリス、ポノサップ、ラベキュア) ポサコナゾール(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、シムツォザ、プレジコビックス) セリチニブ(ジカディア) ダルナビル エタノール付加物含有製剤(ブリジスタ、シムツォザ、プレジコビックス) 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、併用を避け、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、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 カルバマゼピン、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(偽性脳腫瘍)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 (嚢胞およびポリープを含む)		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		痔炎
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、爪破損、皮膚亀裂、皮膚炎、嵌入爪、水疱、褥瘡性潰瘍、睫毛眉毛脱落症、蕁麻疹、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	リパーゼ増加、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。

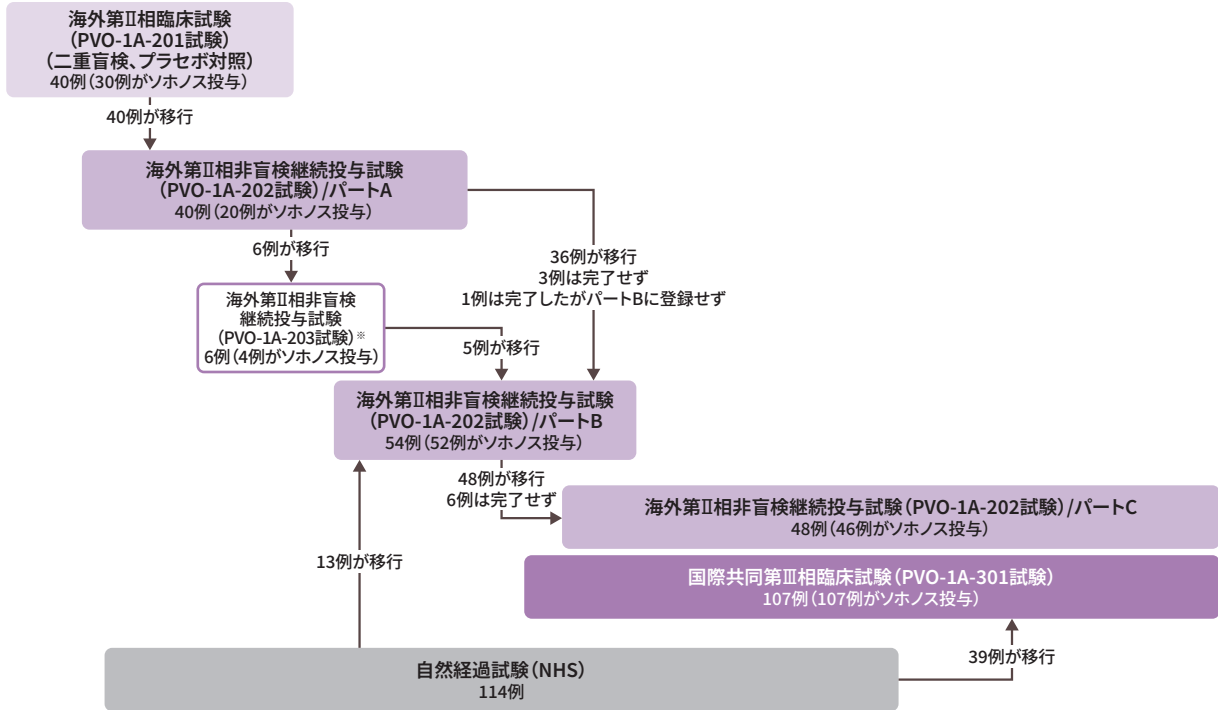
15.1.2 類似化合物(エトレチナート)の長期投与を受けた患者で過骨症を起こすとの報告がある。

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。

1. 臨床開発プログラム

ソホノスは、下記の臨床開発プログラムに則り試験が行われました。



2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023

※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。

国際共同第III相臨床試験(PVO-1A-301試験)及び海外第II相非盲検継続投与試験(PVO-1A-202試験)で骨端線早期閉鎖が報告されたことを受け、2019年12月4日、米国食品医薬品局(FDA)が部分的クリニカルホールド(治験の一時停止措置)を発出し、14歳未満のすべての患者で直ちに投与が中断されました。2020年1月、国際共同第III相臨床試験(PVO-1A-301試験)において、事前に規定された主要解析計画に従い行った2回目の中間解析で統計学的に無益性が示され、14歳以上の患者への投与も中断されました。追加の統計解析とFDA及びその他の規制当局との協議の結果、14歳以上の患者は、施設が規制及び運用上の要件を満たすことを条件に、2020年3月から投与再開が可能となりました。その時点においても14歳未満の患者は全例、投与を中断したままでした。

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]

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

2. 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (PVO-1A-301試験)²⁻⁴⁾

2) 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)

3) 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

4) 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。]

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) により評価された進行性異所性骨化 (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
- ・ACVRI^{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

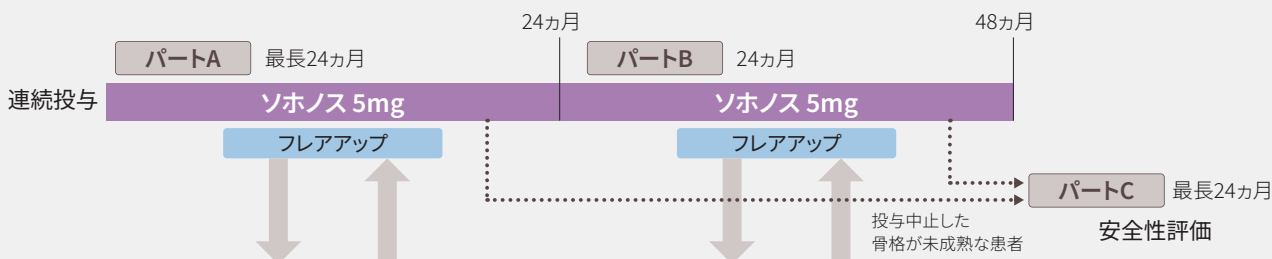
パートA：ソホノス5mg (骨格が未成熟な患者は体重で調整した用量) を1日1回、最長24ヵ月間経口投与した。

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。

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]

<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

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、ベ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歳以上の女兒及び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容積のベイズ法及び重み付き線形混合効果解析を共に含めた。

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]

補足 自然経過試験 (PVO-1A-001試験) (海外データ) の概要⁵⁾

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カ月間
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 (頸、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] など <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カ月後までの変化 ・ 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カ月後までの変化 ・ 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カ月後まで、並びに電話による6、18及び30カ月後までの変化 ・ 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カ月後、並びに電話による6、18及び30カ月後までの変化 ・ 患者が報告した年間フレアアップ件数 ・ 12、24及び36カ月時点で低線量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) など <p>安全性評価項目</p>

CAJIS : Cumulative Analogue Joint Involvement Scale, FOP-PFQ : FOP-Physical Function Questionnaire, PROMIS : Patient Reported Outcomes Measurement Information System

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瘍

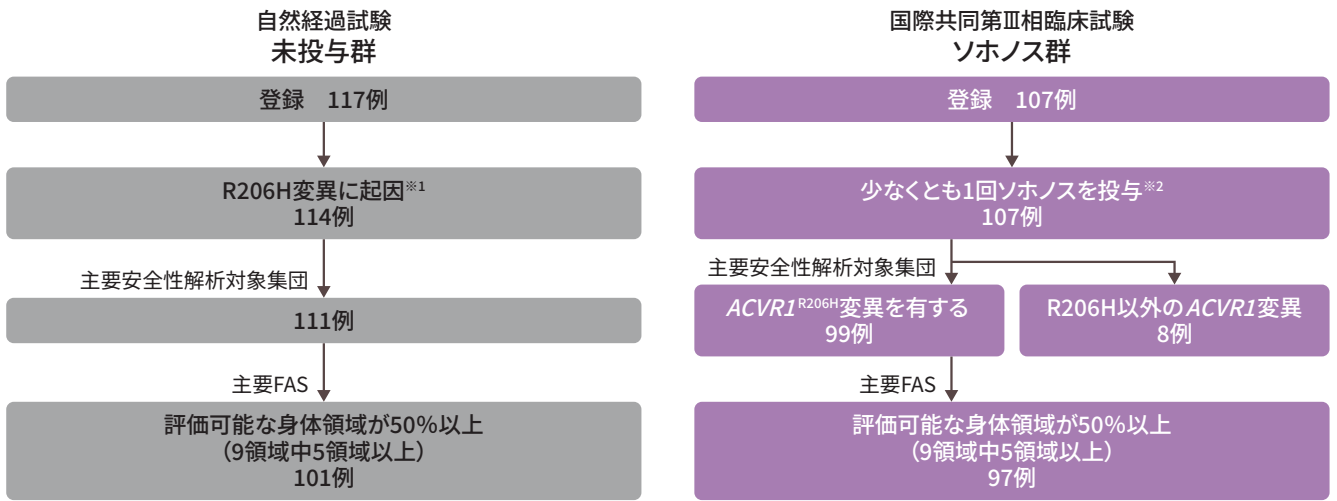
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

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]

患者の内訳

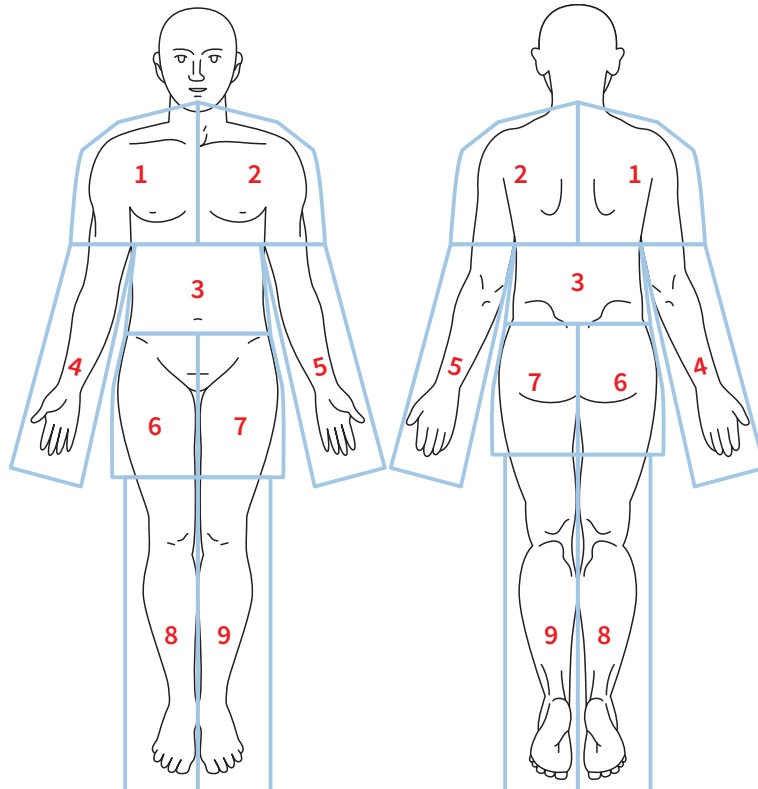


※1 試験中止例 81例
 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (PVO-1A-301試験)へ登録 52例
 フレアアップ時に国際共同第Ⅲ相臨床試験 (PVO-1A-301試験)へ登録 9例
 患者の同意撤回 9例
 不遵守 2例
 死亡 1例
 追跡不能 1例
 その他 7例

※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]

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(%)	75(75.8)
		≥18歳、n(%)	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)
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)

※1 n=98

※2 n=110

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]

臨床成績

		未投与群 (n=111)	ソホノス群 (n=99)
外科的修復術、n (%)	あり なし	20 (18.0) 91 (82.0)	19 (19.2) 79 (79.8)
その他の関連臨床所見、n (%)	頸椎奇形 難聴 母指奇形 大腿骨頸部短縮	55 (49.5) 39 (35.1) 57 (51.4) 16 (14.4)	44 (44.4) 44 (44.4) 46 (46.5) 13 (13.1)
骨軟骨腫、n (%)	脛骨 大腿骨 上腕骨 その他、歩行異常 その他、両足の骨棘	40 (36.0) 9 (8.1) 2 (1.8) 0 0	38 (38.4) 8 (8.1) 2 (2.0) 1 (1.0) 1 (1.0)
FOPの家族歴、n (%)	あり なし	5 (4.5) 106 (95.5)	1 (1.0) 98 (99.0)
フレアアップ歴、n (%)	あり なし	108 (97.3) 3 (2.7)	99 (100.0) 0
試験前12カ月以内のフレアアップ回数 (回)	平均値 (SD) 中央値 (最小値、最大値)	2.5 (6.0) 1.0 (0、40)	1.4 (1.9) 1.0 (0、8)
直近のフレアアップからの期間 (カ月)	平均値 (SD) 中央値 (最小値、最大値)	18.9 (31.1) 6.3 (0、181)	24.5 (37.0) 10.3 (1、199)
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]

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せん。

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瘍

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

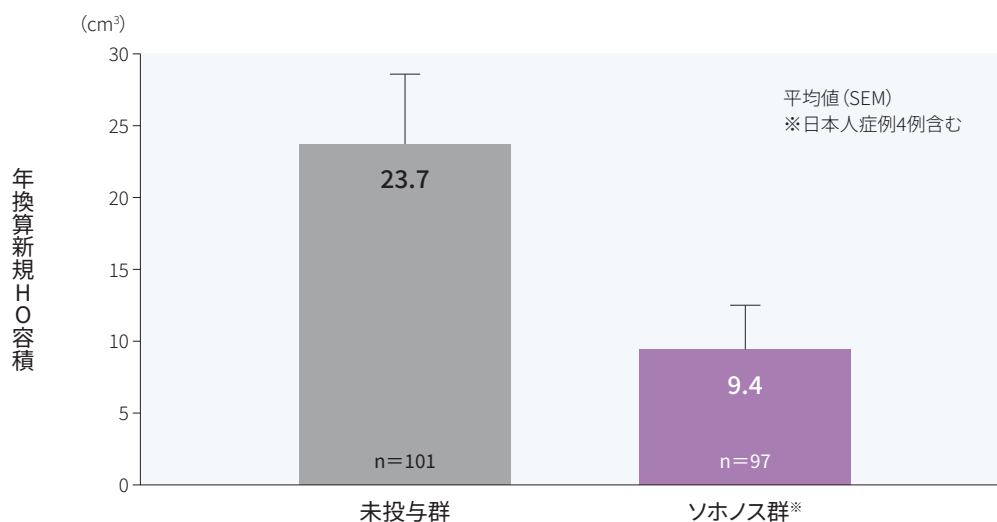
9.7.1 骨端線早期閉鎖及び成長鈍化のリスクがあることから、8歳未満の女児及び10歳未満の男児に対する投与は推奨されない。[1.2、5、9.7.2、11.1.2参照]

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]

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。

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

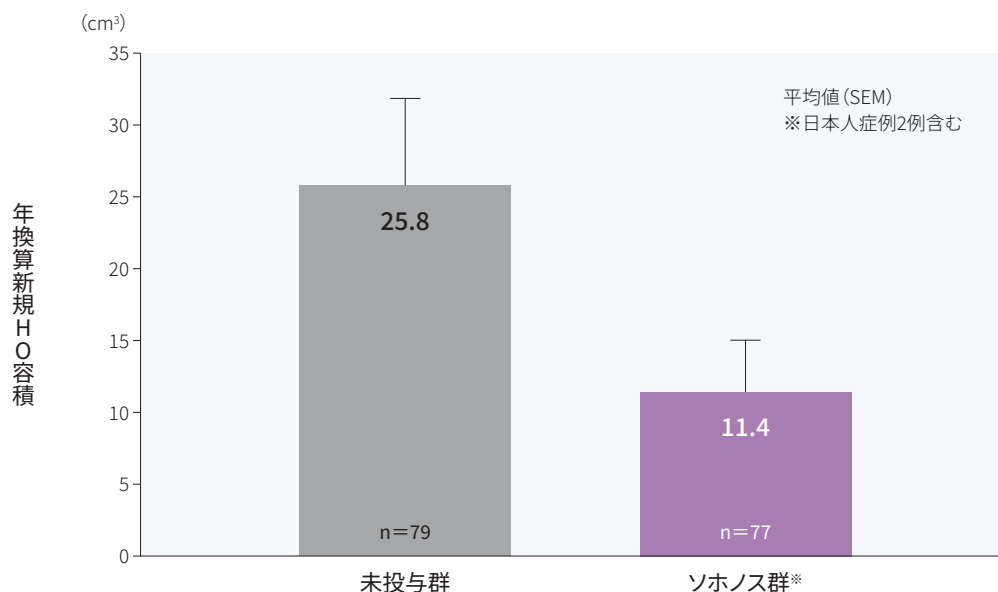
フレアアップ：異所性骨化の原因となる皮下軟部組織に生じる腫脹や腫痛

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歳以上の女兒及び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歳以上の女兒及び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歳以上の女兒及び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。

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

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歳以上の女児及び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)
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歳以上の女兒及び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)
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)

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。

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瘤

3. 海外第Ⅱ相臨床試験 (PVO-1A-201試験) (海外データ)⁶⁾

6) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験 (PVO-1A-201試験) (承認時評価資料)

目的 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) 患者を対象に、フレアアップ部位の異所性骨化 (HO) に対する種々の用量のソホノスの有効性を単純X線画像により評価する。またソホノスの安全性を評価する。

デザイン 第Ⅱ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

対象 古典的FOPと臨床的に診断された患者40例 (プラセボ群10例、ソホノス5/2.5mg群9例、ソホノス10/5mg群21例)

【主な選択基準】

- ・ 6歳以上の男女
- ・ 治験薬初回投与日の前7日以内に四肢領域 (上肢又は下肢)、腹部、又は胸部の明らかなフレアアップの症状が認められる

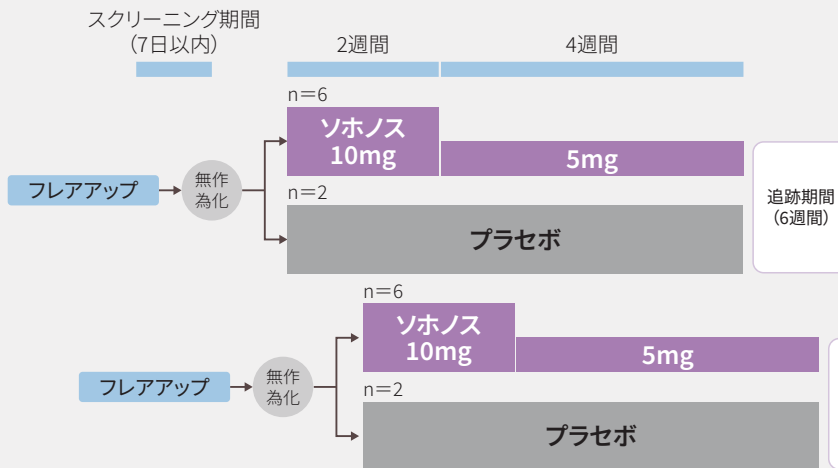
投与方法 明らかなフレアアップから7日以内のスクリーニング期間、6週間の二重盲検投与期間、6週間の追跡調査期間を設けた。

コホート1では、ソホノス10mgを1日1回2週間、その後5mgを1日1回4週間経口投与 (10/5mg群)、又はプラセボを1日1回6週間経口投与に8例の患者を3：1の割合で無作為に割り付けた。その後、別のフレアアップが認められた8例に対しても、同様の方法で投与を行った。

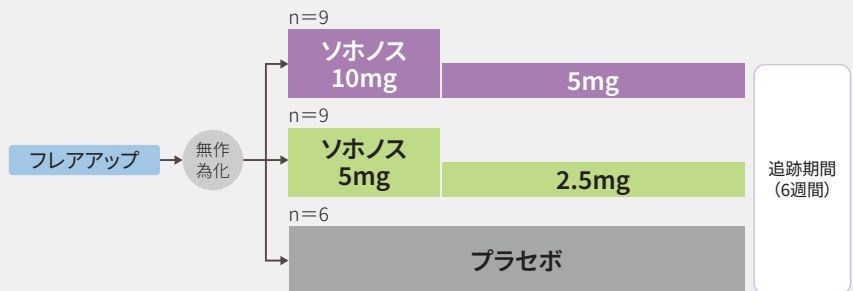
コホート2では、24例の患者に体重に基づく投与を行い、ソホノス10mgを1日1回2週間、その後5mgを1日1回4週間経口投与 (10/5mg群)、ソホノス5mgを1日1回2週間、その後2.5mgを1日1回4週間経口投与 (5/2.5mg群)、又はプラセボを1日1回6週間経口投与に3：3：2の割合で無作為に割り付けた。ソホノスの投与量は、3つの体重区分に分類し決定した。

忍容性が認められない場合、順次減量可能とした。

コホート1



コホート2



<ソホノス10mg、5mg、2.5mgに相当する体重別の用量>

体重	10mg相当	5mg相当	2.5mg相当
20kg以上40kg未満	6mg	3mg	1.5mg
40kg以上60kg未満	8mg	4mg	2mg
60kg以上	10mg	5mg	2.5mg

評価項目 主要評価項目

- ・6週時点の単純X線画像の評価でフレアアップ部位にベースライン時と比較して新規のHOが認められない又はほとんど認められない場合と定義した奏効例の割合(%)

副次評価項目

- ・6週及び12週時点で低線量CT画像により評価した骨形成量(容積)のベースラインからの変化量
- ・2週、4週、6週、9週及び12週時点でNRS(8歳未満の患者ではFPS-R)を用いて評価したフレアアップに伴う疼痛及び腫脹の各症状のベースラインからの変化量
- ・患者及び治験責任医師が評価した活動性、症候性フレアアップの持続期間(発現日及び消失日)など

安全性

薬物動態

バイオマーカー

遺伝子検査

解析計画

主要評価項目の奏効例の割合は、全患者のデータを用いて、用量増加に伴って割合が増加するか否かをCochran-Armitage検定(片側 $\alpha=0.05$)により投与群間で比較した。単純X線画像は新規HO形成を測定する感度がCT画像ほど高くなかったため、低線量CT画像による奏効例の割合を追加解析した。CT画像が入手できない場合は、単純X線画像を使用し、主要評価と同様に要約して解析した。

特定の有効性評価項目について、治療効果の他の推測的評価を実施した。連続データのパラメータについては、混合モデルを用いて経時的な評価を行った。また、サブグループ解析として、新規HOを伴うフレアアップにおいても解析を行った。

NRS : Numeric Rating Scale, FPS-R : Faces Pain Scale-Revised

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

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

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。

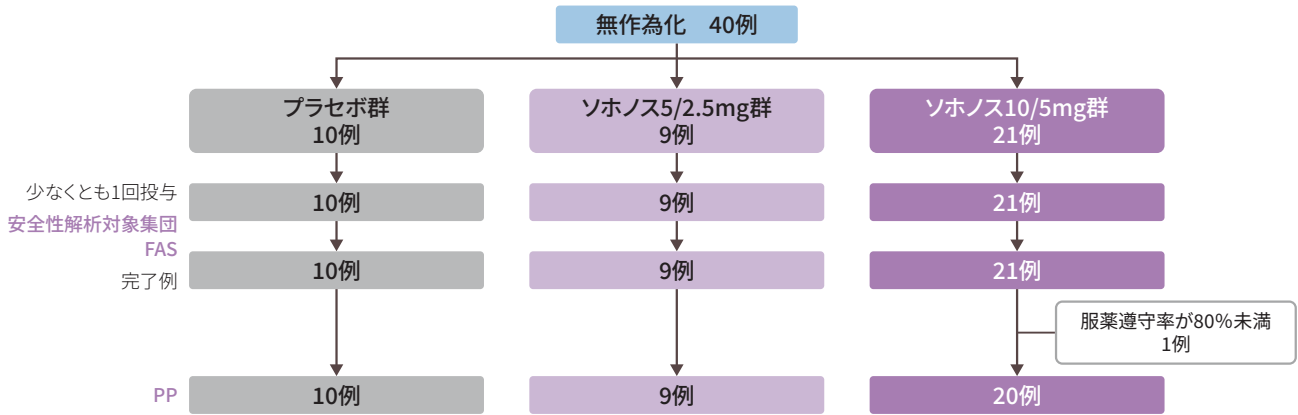
9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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]

患者の内訳



すべての患者が試験を完了し、海外第Ⅱ相非盲検継続投与試験(PVO-1A-202試験)に登録された。

PP：per protocol (治験実施計画書に適合した集団)

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

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

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。

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]

患者背景

人口統計学的特性、ベースライン特性及び身体所見 (安全性解析対象集団)

		プラセボ群 (n=10)	ソホノス5/2.5mg群 (n=9)	ソホノス10/5mg群 (n=21)
年齢(歳)	平均値(SD)	21.2(13.7)	17.9(8.6)	22.8(10.3)
	中央値(最小値、最大値)	15.5(9、53)	21.0(7、29)	21.0(9、44)
	6~<15歳、n(%)	5(50.0)	4(44.4)	4(19.0)
	≥15歳、n(%)	5(50.0)	5(55.6)	17(81.0)
性別、n(%)	男性	3(30.0)	3(33.3)	12(57.1)
	女性	7(70.0)	6(66.7)	9(42.9)
人種、n(%)	白人	6(85.7)	7(77.8)	12(80.0)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	1(11.1)	1(6.7)
	アジア人	1(14.3)	0	0
	混血	0	1(11.1)	2(13.3)
	不明	3	0	6
民族、n(%)	ヒスパニック系又はラテン系	1(14.3)	1(11.1)	2(13.3)
	ヒスパニック系及びラテン系でない	6(85.7)	8(88.9)	13(86.7)
	不明	3	0	6
身長(cm) ^{※1}	平均値(SD)	153.4(19.7)	144.4(19.2)	160.9(18.4)
	中央値(最小値、最大値)	161.0(127.3、175.3)	144.8(121.0、166.3)	160.6(129.9、190.7)
体重(kg) ^{※2}	平均値(SD)	48.2(18.7)	42.8(16.1)	58.1(20.1)
	中央値(最小値、最大値)	50.8(21.5、72.5)	47.6(19.6、64.3)	54.4(27.5、107.9)
明らかなHOの部位数	平均値(SD)	12.3(2.9)	10.8(4.4)	11.4(4.5)
	中央値(最小値、最大値)	12.0(8、19)	12.0(1、16)	11.0(3、19)
HOが多くみられた 主な部位、n(%)	頸椎	10(100.0)	8(88.9)	20(95.2)
	肩部	10(100.0)	8(88.9)	19(90.5)
	上背部	10(100.0)	8(88.9)	18(85.7)
	腰部	10(100.0)	5(55.6)	18(85.7)
	胸椎	10(100.0)	7(77.8)	16(76.2)
	股関節	7(70.0)	7(77.8)	18(85.7)

※1 プラセボ群：n=8、ソホノス5/2.5mg群：n=9、ソホノス10/5mg群：n=19

※2 プラセボ群：n=9、ソホノス5/2.5mg群：n=9、ソホノス10/5mg群：n=21

6週時点の単純X線画像の評価でフレアアップ部位にベースライン時と比較して新規のHOが認められない又はほとんど認められない場合と定義した奏効例の割合 [主要評価項目]

6週時点で奏効とされた患者は、プラセボ群8/9例^{※1}、ソホノス5/2.5mg群8/9例、ソホノス10/5mg群100%でした (p=0.1664、名目上のp値)。

6週時点の単純X線画像を用いたHO評価に基づく奏効率 (PP)

	プラセボ群 (n=10)	ソホノス5/2.5mg群 (n=9)	ソホノス10/5mg群 (n=20)	傾向 名目上のp値 ^{※3}
奏効例 ^{※2}	8	8	20 (100.0%)	0.1664
非奏効例	1	1	0	
不明	1	0	0	
名目上のp値vs プラセボ群 ^{※4}		0.7647	0.3103	

n (%)

※1 不明を除く9例

※2 単純X線画像の評価でフレアアップ部位と比較して新規のHOが認められない、又はほとんど認められない (AP像及び側面像の両方でHOスコアが3以下：片方が解釈不能又は評価不能場合は、もう一方の評価可能な像を使用) 患者と定義。2つの像から最も高いHOスコアが使用される。

※3 主要解析：Cochran-Armitage検定 (片側) ※4 Fisherの正確検定 (片側)

低線量CT画像により評価した12週時点の奏効率 [追加解析]

12週時点でグローバル読影において新規HOが認められた患者は、ソホノス10/5mg群15.0%であり、プラセボ群40.0%と比較して新規HO形成の割合が63%低下しました (p=0.1432、名目上のp値)。ソホノス5/2.5mg群では4例に認められました。

12週時点の低線量CT画像又は単純X線画像に基づく新規HO形成が認められた患者の割合^{※1} (PP)

	プラセボ群 (n=10)	ソホノス5/2.5mg群 (n=9)	ソホノス10/5mg群 (n=20)	傾向 名目上のp値 ^{※2}
一次読影 名目上のp値vs プラセボ群 ^{※3}	4 (40.0%)	2 0.3700	4 (20.0%) 0.2302	0.1868
グローバル読影 名目上のp値vs プラセボ群 ^{※3}	4 (40.0%)	4 0.7451	3 (15.0%) 0.1432	0.0837

n (%)

※1 低線量CT画像により、フレアアップ部位に新規HOが認められた患者と定義 (新規HOの量を問わない)。CT検査を実施していない患者では単純X線画像。

※2 主要解析：Cochran-Armitage検定 (片側) ※3 Fisherの正確検定 (片側)

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

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

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。

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歳未満の女兒及び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歳未満の女兒及び10歳未満の男児25例中14例 (56.0%)、8歳以上14歳未満の女兒及び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]

12週時点で低線量CT画像により評価した骨形成量(容積)のベースラインからの変化量# [副次評価項目]

#新規HOの容積を示す

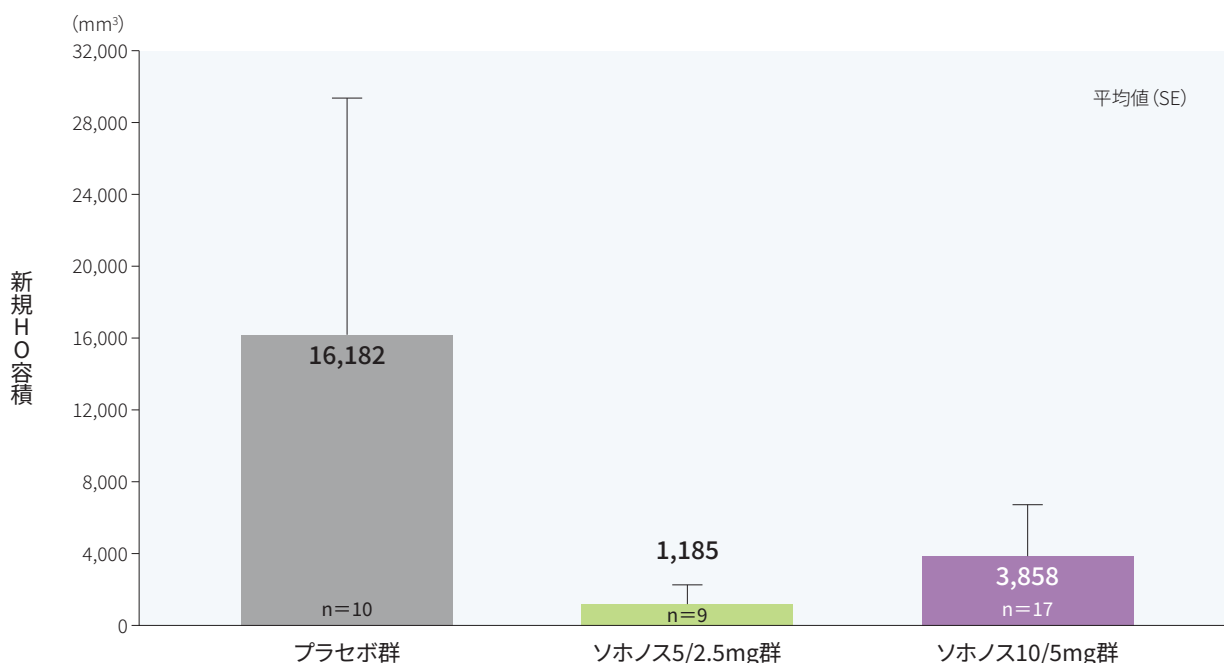
新規HOを伴うフレアアップが認められた患者における新規HO容積の平均値(サブグループ解析)は、12週時点でプラセボ群53,939mm³、ソホノス5/2.5mg群5,332mm³、ソホノス10/5mg群16,396mm³でした。

また、新規HOを伴わない患者も含め、全身のフレアアップ部位を統合した新規HO容積の平均値(サブグループ解析)は、12週時点でソホノス10/5mg群3,858mm³でした。

12週時点の低線量CT画像による新規HO容積(PP)：新規HOが認められた患者(一次読影)

新規HO容積(mm ³)	プラセボ群	ソホノス5/2.5mg群	ソホノス10/5mg群
n	3	2	4
平均値(SD)	53,939(68,914)	5,332(6,089)	16,396(21,822)
中央値(最小値、最大値)	29,512(565、131,739)	5,332(1,027、9,638)	8,551(62、48,422)
フレアアップ部位	股関節 2例 膝 1例	肩/肘 1例 膝 1例	股関節 3例 膝 1例

12週時点の低線量CT画像による新規HO容積(PP)：新規HOが認められなかった患者を含む



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

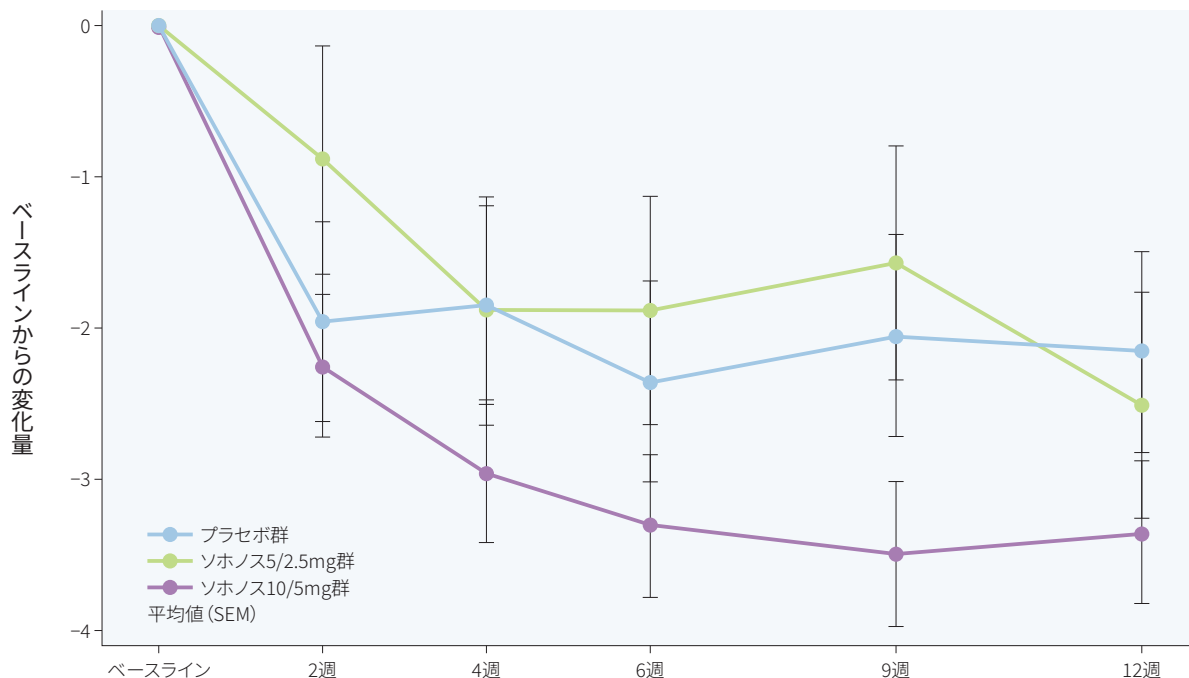
本剤は、骨端線早期閉鎖及び成長鈍化のリスクがあることから、骨端線が閉鎖していない患者に対して本剤の投与を検討する場合は、投与開始前に、X線検査による骨格成熟度や、標準成長曲線を踏まえた成長段階、思春期の成長段階の評価を行い、成長に対する影響や骨端線部分閉鎖に伴う関節変形の可能性を考慮した上で、本剤の投与による有益性が危険性を上回ると判断される場合のみに投与すること。[1.2、9.7.1、9.7.2、11.1.2、17.1.1参照]

臨床成績

2週、4週、6週、9週及び12週時点でNRS (8歳未満の患者ではFPS-R) を用いて評価したフレアアップに伴う疼痛及び腫脹の各症状のベースラインからの変化量 [副次評価項目]

NRSにより評価したフレアアップに伴う疼痛のベースラインからの平均変化量 (SEM) は、以下のとおりでした。

NRSにより評価したフレアアップに伴う疼痛のベースラインからの変化量の経時変化 (PP)



疼痛は0～10のスケールで評価 (0：痛みなし、10：これまで経験した中で最大の痛み)
8歳未満の患者にはFPS-Rを用い、0～10の2ポイント刻みで評価 (0：痛みなし、10：非常に痛い)

NRS：Numeric Rating Scale、FPS-R：Faces Pain Scale-Revised

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瘤

患者及び治験責任医師が評価した活動性、症候性フレアアップの持続期間 (発現日及び消失日) [副次評価項目]

フレアアップの発現日数(平均値)は、プラセボ群34.4日、ソホノス5/2.5mg群44.1日であったのに対し、ソホノス10/5mg群は22.1日でした。また、フレアアップが消失するまでの日数(平均値)は、プラセボ群が63.6日であったのに対し、ソホノス5/2.5mg群45.9日、ソホノス10/5mg群35.9日でした。

フレアアップの状態(PP)

	プラセボ群 (n=10)	ソホノス5/2.5mg群 (n=9)	ソホノス10/5mg群 (n=20)
評価可能な日誌データを有する患者数	8	9	17
症候性の活動性フレアアップ症状発現日数(日) ^{※1}			
平均値(SD)	34.4(34.2)	44.1(38.4)	22.1(20.5)
中央値(最小値、最大値)	21.5(2、84)	25(5、84)	13.0(0、66)
フレアアップ持続期間、n(%) ^{※2}			
6週間で消失	2(25.0)	5(55.6)	9(52.9)
12週間で消失	5(62.5)	5(55.6)	14(82.4)
フレアアップ消失までの日数(日) ^{※3}			
平均値(SD)	63.6(30.1)	45.9(36.7)	35.9(32.0)
中央値(最小値、最大値)	78.5(14、84)	28.0(5、84)	22.0(0、84)

※1 12週間の試験期間中に患者が日誌に症状の存在を報告した日数

※2 日誌に症状の記録がない場合は、初回投与前に消失したとみなした。日誌に記録された最後の症状のある日が来院日以前であり、その後1日以上無症状の日が続く場合は消失とみなした。最後の症状のある日が最後の日誌の記入日である場合は消失していないとみなした。

※3 初回投与前に消失した場合は0日とした。フレアアップの消失日は日誌に記載された最後の症状発現日とし、フレアアップが消失した場合は「フレアアップ消失日ー初回投与前日+1日」とした。フレアアップが消失していない場合は「日誌に最後に記録された日ー初回投与前日+1日」とした。

安全性

プラセボ群10例中10例(100%)、ソホノス5/2.5mg群9例中9例(100%)、ソホノス10/5mg群21例中21例(100%)に有害事象が認められました。治験薬と関連がある有害事象はプラセボ群8例(80.0%)、ソホノス5/2.5mg群8例(88.9%)、ソホノス10/5mg群19例(90.5%)に認められました。主なものは、プラセボ群で皮膚乾燥3例(30.0%)、悪心、頭痛、関節痛各2例(20.0%)、ソホノス5/2.5mg群で皮膚乾燥、口唇乾燥各5例(55.6%)、感覚鈍麻、発熱、頻尿、眼乾燥各2例(22.2%)、ソホノス10/5mg群で皮膚乾燥16例(76.2%)、口唇乾燥、頭痛各6例(28.6%)などでした。重篤な有害事象は、プラセボ群1例(喘息クリーゼ)、ソホノス5/2.5mg群1例(出血性卵巣嚢胞)、ソホノス10/5mg群2例[状態悪化1例、状態悪化(1件)+ミオクローヌス(4件)1例]に認められ、状態悪化2件、ミオクローヌス1件が「治験薬と関連あるかもしれない」と判断されました。投与中止に至った有害事象、死亡例は認められませんでした。

いずれかの群で10%以上発現した治験薬と関連がある有害事象

	プラセボ群 (n=10)	ソホノス5/2.5mg群 (n=9)	ソホノス10/5mg群 (n=21)
治験薬と関連がある有害事象発現例	8(80.0)	8(88.9)	19(90.5)
皮膚および皮下組織障害	4(40.0)	6(66.7)	18(85.7)
皮膚乾燥	3(30.0)	5(55.6)	16(76.2)
全身性そう痒症	0	1(11.1)	4(19.0)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	4(19.0)
紅斑	0	1(11.1)	3(14.3)
そう痒症	0	0	4(19.0)
湿疹	0	1(11.1)	2(9.5)
頭部靴糠疹	0	1(11.1)	0
接触性皮膚炎	0	1(11.1)	0
斑状出血	0	1(11.1)	0
発疹	0	1(11.1)	0
斑	1(10.0)	0	0
皮膚疼痛	1(10.0)	0	0
胃腸障害	4(40.0)	5(55.6)	14(66.7)
口唇乾燥	1(10.0)	5(55.6)	6(28.6)
口唇のひび割れ	1(10.0)	0	5(23.8)

発現例数(%)

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

	プラセボ群 (n=10)	ソホノス5/2.5mg群 (n=9)	ソホノス10/5mg群 (n=21)
口内乾燥	0	1 (11.1)	3 (14.3)
悪心	2 (20.0)	0	4 (19.0)
放屁	0	1 (11.1)	0
排便回数増加	0	1 (11.1)	0
上腹部痛	1 (10.0)	0	0
神経系障害	2 (20.0)	3 (33.3)	6 (28.6)
頭痛	2 (20.0)	0	6 (28.6)
感覚鈍麻	0	2 (22.2)	0
片頭痛	0	1 (11.1)	1 (4.8)
浮動性めまい	0	1 (11.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (40.0)	2 (22.2)	5 (23.8)
関節痛	2 (20.0)	1 (11.1)	3 (14.3)
四肢痛	0	1 (11.1)	1 (4.8)
肩径部痛	0	1 (11.1)	0
関節腫脹	0	1 (11.1)	0
筋痙縮	1 (10.0)	0	1 (4.8)
骨痛	1 (10.0)	0	0
筋肉痛	1 (10.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (10.0)	3 (33.3)	3 (14.3)
状態悪化	0	1 (11.1)	3 (14.3)
発熱	1 (10.0)	2 (22.2)	0
疲労	0	1 (11.1)	0
冷感	0	1 (11.1)	0
胸痛	1 (10.0)	0	0
臨床検査	3 (30.0)	1 (11.1)	4 (19.0)
リパーゼ増加	1 (10.0)	0	2 (9.5)
血中ビリルビン増加	1 (10.0)	0	1 (4.8)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	1 (11.1)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (11.1)	0
アミラーゼ増加	1 (10.0)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (10.0)	0	0
遊離サイロキシン増加	1 (10.0)	0	0
サイロキシン増加	1 (10.0)	0	0
腎および尿路障害	1 (10.0)	4 (44.4)	1 (4.8)
頻尿	0	2 (22.2)	1 (4.8)
血尿	0	1 (11.1)	0
多尿	0	1 (11.1)	0
糖尿	1 (10.0)	0	0

発現例数 (%)

臨床成績

	プラセボ群 (n=10)	ソホノス5/2.5mg群 (n=9)	ソホノス10/5mg群 (n=21)
眼障害	2 (20.0)	2 (22.2)	2 (9.5)
眼乾燥	0	2 (22.2)	1 (4.8)
眼そう痒症	1 (10.0)	0	0
霧視	1 (10.0)	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (11.1)	2 (9.5)
高コレステロール血症	0	1 (11.1)	1 (4.8)
食欲亢進	0	1 (11.1)	1 (4.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (11.1)	2 (9.5)
鼻出血	0	1 (11.1)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (11.1)	1 (4.8)
咽頭炎	0	1 (11.1)	1 (4.8)
血液およびリンパ系障害	1 (10.0)	0	0
白血球増加症	1 (10.0)	0	0

発現例数 (%)

MedDRA version 17.0

「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「治療薬と関連がある」とした。

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

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

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。

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]

4. 海外第Ⅱ相非盲検継続投与試験 (PVO-1A-202試験) (海外データ)⁷⁾

7) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験 (PVO-1A-202試験) (承認時評価資料)

目的 パートA：海外第Ⅱ相臨床試験 (PVO-1A-201試験) を完了した進行性骨化性線維異形成症 (FOP) 患者のうち、新規の明らかなフレアアップを経験したFOP患者を対象に、ソホノスの安全性及び有効性を評価する。
パートB/C：様々な投与レジメンの安全性及び有効性を評価する。

デザイン 第Ⅱ相、多施設共同、非盲検、継続投与試験

対象

- **パートA**：海外第Ⅱ相臨床試験 (PVO-1A-201試験) を完了した患者40例
- **パートB**：パートAに参加した患者、又は新規に登録された成人患者54例 (パートAからの患者36例、新規登録成人患者18例)

【新規に登録された成人患者の主な選択基準】

- ・ FOPと一致するR206H遺伝子変異を確認
- ・ 継続投与が可能
- ・ 18歳未満では膝関節及び手/手関節の単純X線画像で骨格成熟度が90%以上^{*}であることを確認

^{*}1 骨格成熟度が90%以上とは、骨年齢が女性は12歳以上、男性は14歳以上と定義した。

- **パートC/D**：パートBへの参加歴がある患者48例

【主な選択基準】

- ・ 低線量WBCT検査を受けることができる

【診断基準】

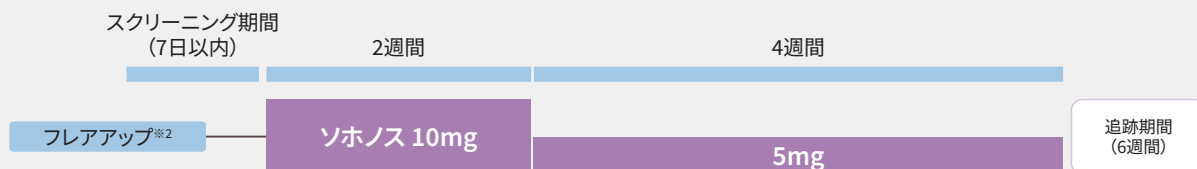
- **パートA及びB**：患者には四肢領域 (上肢又は下肢)、腹部、胸部、頸部、又は腰部における新規の明らかなフレアアップの症状発現があった。また、フレアアップは、疼痛、軟部組織の腫脹、関節可動域の減少、こわばり感、発赤、及び熱感の6つの症状のうち2つ以上が認められることと定義
- **パートC/D**：患者にはいずれかの領域における新規の明らかなフレアアップの症状発現があり、フレアアップは、疼痛、軟部組織の腫脹、関節可動域の減少、こわばり感、発赤、及び熱感の6つの症状のうち1つ以上が認められることと定義。パートDの追跡調査中のフレアアップは投与に不適格とした。

投与方法

いずれのパートも忍容性が認められない場合、順次減量可能とした。

パートA：新規の明らかなフレアアップから7日以内のスクリーニング期間、6週間の投与期間、6週間の追跡調査期間を設けた。ソホノス10mg又は体重で調整した相当量を1日1回2週間経口投与、その後5mg又は体重で調整した相当量を1日1回4週間経口投与した。体重で調整した相当量は、治験実施計画書改訂第2版以降に導入され、体重60kg未満の患者に適応された (20kg以上40kg未満、40kg以上60kg未満、60kg以上)。最長36ヵ月間追跡した。

パートA 最長36ヵ月



^{*}2 2件までの新規の明らかなフレアアップを評価。

新規の明らかなフレアアップが前回の新規フレアアップと同部位の場合は、当初のフレアアップが消失し可動性が少なくともある程度残っていることとした。

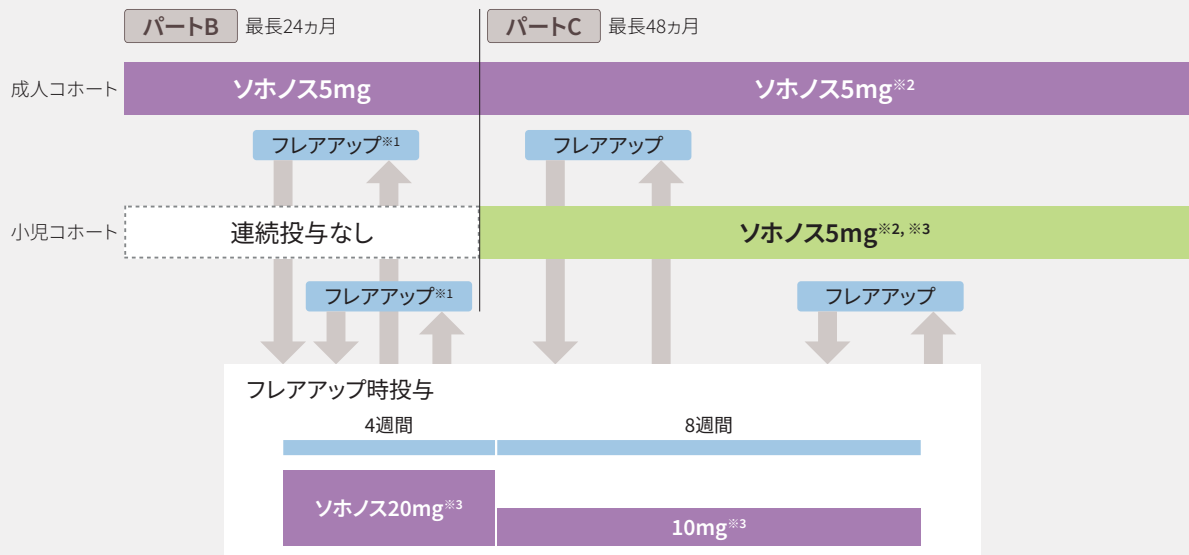
2件目のフレアアップに対する投与を行う際は、1件目のフレアアップの評価期間 (12週間) を完了していることとした。評価期間中に発現した新たなフレアアップは、治療下で発現した有害事象として収集した。

<体重別の用量>

	1~2週目 (10mg相当量)	3~6週目 (5mg相当量)
体重20kg以上40kg未満	6mg	3mg
体重40kg以上60kg未満	8mg	4mg
体重60kg以上	10mg	5mg

パートB: 年齢にかかわらず、手/手関節の単純X線画像により評価された骨格成熟度が90%以上のすべての患者を成人コホート、90%未満のすべての患者を小児コホートに登録した。骨格成熟度が90%以上に達した小児コホートの患者は、治験責任医師の判断で成人コホートへの登録が検討された。フレアアップが確認されたら可及的速やかにフレアアップ時投与を開始した。成人コホートの患者には、ソホノス20mgを1日1回4週間経口投与、その後10mgを1日1回8週間経口投与した。フレアアップ消失後、ソホノス5mg1日1回経口投与を再開した。小児コホートの患者には、ソホノス20mg及び10mgを体重で調整した用量で成人コホートと同様に投与した。小児コホートではソホノス5mgの連続投与は行わなかった。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、治験責任医師が4週間間隔で投与を延長した。

パートC/D: すべての患者にソホノス5mg1日1回経口投与（連続投与）を行った。骨格が未成熟な患者は体重で用量を調整した。フレアアップ時には、直ちにソホノス20mgを1日1回4週間投与、その後10mg1日1回8週間経口投与した（骨格が未成熟な患者は体重で用量を調整）。フレアアップが持続している場合は、10mg投与の延長が可能であり、フレアアップが消失するまで治験責任医師により4週間間隔で投与を延長した。フレアアップに至る可能性が高い高リスクの重大な外傷性事象が確認された場合も、フレアアップ時投与を開始した。治験責任医師が、フレアアップ時投与中の患者で、併発性フレアアップ又はフレアアップに至る可能性が高い他の重大な外傷性事象を確認した場合、12週間のフレアアップ時投与を再度開始した。パートDでは治験薬を投与せず、骨格が未成熟な患者に対して、最終投与後2年間観察を行った。骨格が成熟した時点で終了した。



※1 フレアアップが前回のフレアアップと同部位の場合は、当初のフレアアップが消失し可動性が少なくともある程度残っていることとした。
新規のフレアアップに対する投与を行う際は、前のフレアアップの12週間のソホノス投与（投与延長を含む）が完了し、フレアアップ消失後であればいつでも可能であった。評価期間中に発現した新たなフレアアップに対しては、投与ができず、有害事象として収集した。
※2 連続投与を受けられない患者には、年1回の評価のみを行い、フレアアップ時に投与と評価を行った。
※3 手/手関節の単純X線画像で評価された骨格成熟度が90%未満の18歳未満の患者：体重で調整した用量

＜パートB：小児コホート、フレアアップ時＞

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

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]

評価項目

パートA：

主要評価項目

- ・フレアアップ6週時点に、ベースライン(フレアアップスクリーニング/1日目)と比較して、低線量CT画像(CT検査を受けることができない患者は単純X線画像)による評価で、最大2箇所の新規の明らかなフレアアップ部位に新規異所性骨化(HO)が認められないか、ほとんど認められないと定義する奏効例の割合など

副次評価項目

- ・低線量CT画像により評価された骨形成量(体積)(CT検査を受けることができない患者は単純X線画像による面積)のベースラインからフレアアップ6週時点及び12週時点までの変化量
- ・各症状についてNRS又はFPS-R(8歳未満の患者)を用いた新規の明らかなフレアアップ時の疼痛及び腫脹のベースラインからフレアアップ6週時点及び12週時点までの変化量
- ・患者及び治験責任医師により評価された症候性の活動性フレアアップの持続期間(発現日及び消失日)など

パートB：

主要評価項目

- ・12週時点の新規HOを伴わないフレアアップの割合(「奏効例」)

副次評価項目

- ・低線量CT画像により評価された骨形成量(体積)(CT検査を受けることができない患者は単純X線画像による面積)のベースラインからフレアアップ12週時点/投与終了までの変化量
- ・各症状についてNRS又はFPS-R(8歳未満の患者)を用いた新規の明らかなフレアアップ時の疼痛及び腫脹のベースラインからフレアアップ6週時点及び12週時点までの変化量
- ・患者及び治験責任医師により評価された症候性の活動性フレアアップの持続期間(発現日及び消失日)など

パートC/D

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。パートB及びCの年換算新規HO容積を、自然経過試験で収集したデータと比較など

解析計画

パートA：主要有効性解析項目は、フレアアップ12週時点の新規HOを伴わないフレアアップの割合とした。治験実施計画書初版、改訂第1版及び改訂第2版(パートA)では、主要評価項目(新規HOが認められないか、ほとんど認められないと定義する奏効例の割合)を6週時点で評価することとした。しかし、パートB開始時点では、最新のデータから、12週時点の方がフレアアップ開始後のHO評価に適した時点であることが示唆されたことから、12週時

NRS：Numeric Rating Scale、FPS-R：Faces Pain Scale-Revised

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

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

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。

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。

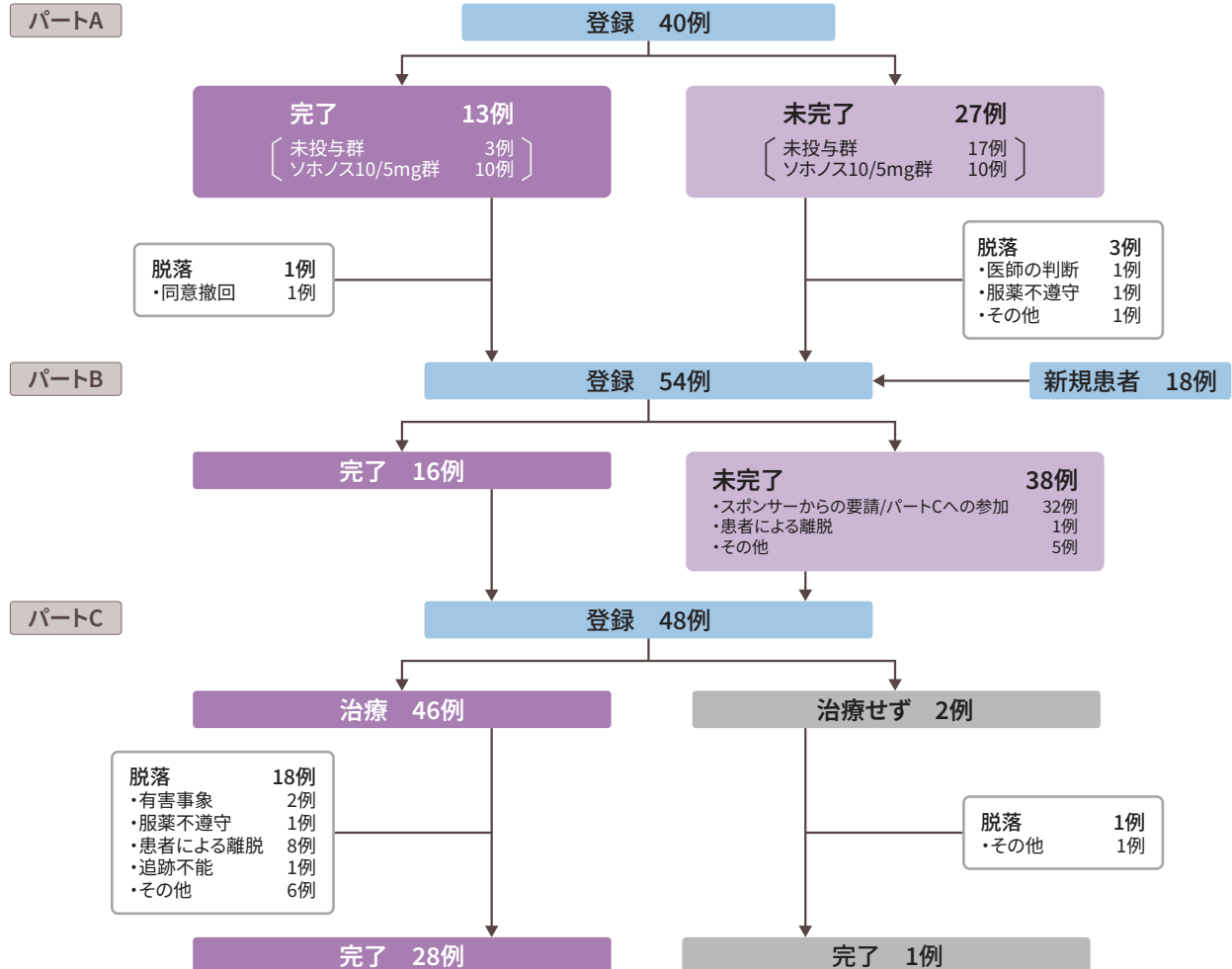
また、本剤を投与中は、患者の骨格が成熟するまで、定期的に骨端線の状態、身長及び関節変形の有無を評価すること。成長の鈍化、骨端線早期閉鎖又はその徴候、関節変形が認められた場合は、本剤投与継続の可否を慎重に判断すること。4歳以上の患者を対象として実施した臨床試験で、8歳未満の女児及び10歳未満の男児25例中14例(56.0%)、8歳以上14歳未満の女児及び10歳以上14歳未満の男児42例中13例(31.0%)に骨端線早期閉鎖が認められた。また、骨端線閉鎖を伴わない場合でも、成長の鈍化傾向が認められている。[1.2、5、9.7.1、11.1.2参照]

臨床成績

点の新規HOを伴わないフレアアップの割合とした。患者が最大3件の投与対象となったフレアアップを経験した可能性があったため、解析はフレアアップ単位で行った。有効性の解析対象集団は有効性解析対象集団とした。有効性解析対象集団は、フレアアップ部位の低線量CT画像 (CT検査を受けることができない患者は単純X線画像) が撮像され、フレアアップ時投与がされた患者とした。

- パートB：** 成人コホート及び小児コホートにおいて新たな投与レジメンで得られたデータを含めた。主要有効性解析項目は、12週時点の新規HOを伴わないフレアアップの割合とした。治験実施計画書には、主要解析で自然経過試験及び第II相試験で収集したデータから得られる結果を比較する旨が記載されているが、このような比較は実施せず、代わりにフレアアップに基づく解析として、パートBにおけるソホノス20/10mgフレアアップ時投与群とソホノス5mg連続投与20/10mgフレアアップ時投与群との比較のみを実施した。副次解析で、すべてのフレアアップに関する新規HO形成の解析を、主要解析と同様の方法で実施した。また、追加解析として、フレアアップ発現後12週時点の新規HO容積について、自然経過試験の結果と比較した。有効性の解析対象集団はフレアアップ解析対象集団とした。フレアアップ解析対象集団では、フレアアップ部位の低線量CT画像 (CT検査を受けることができない患者は単純X線画像) 又は低線量WBCT画像を使用した。承認された効能又は効果に合致する集団 (成人並びに8歳以上の女児及び10歳以上の男児) における安全性を検討するため、追加解析を行った。
- パートC：** 主要有効性評価項目は、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容積であった。重み付き線形混合効果モデルを用い、パートB及びCの年換算新規HO容積を、自然経過試験で収集したデータと比較した。パートB及びCと自然経過試験、並びにパートC単独と自然経過試験の傾向スコアに基づく比較を実施した。フレアアップのカウントには、患者/治験責任医師が報告したフレアアップ (併発性フレアアップを含む) 件数を用いた。パートB及びCのデータを統合し、曝露期間 (人・月) 当たりのフレアアップの発現割合を求めた。また、主要評価項目及び副次評価項目の両方について、ソホノスの投与中断前及び投与再開後で要約した。

患者の内訳



患者背景

パートA：人口統計学的特性及びベースライン特性(組み入れられた集団)

		未投与群 (n=20)	ソホノス10/5mg群 (n=20)
年齢(歳)	平均値(SD)	19.1(12.1)	24.1(8.9)
	中央値(最小値、最大値)	15.0(7、53)	24.0(9、44)
6~<15歳、n(%)		10(50.0)	2(10.0)
≥15歳、n(%)		10(50.0)	18(90.0)
性別、n(%)	男性	9(45.0)	9(45.0)
	女性	11(55.0)	11(55.0)
人種、n(%)	白人	12(75.0)	13(86.7)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	1(6.3)	1(6.7)
	アジア人	1(6.3)	0
	混血	2(12.5)	1(6.7)
	不明	4	5
民族、n(%)	ヒスパニック系又はラテン系	3(18.8)	1(6.7)
	ヒスパニック系及びラテン系でない	13(81.3)	14(93.3)
	不明	4	5
身長(cm) ^{*1}	平均値(SD)	149.4(21.2)	160.7(16.6)
	中央値(最小値、最大値)	149.1(118、189)	163.8(121、181)
体重(kg) ^{*2}	平均値(SD)	46.0(20.1)	59.4(17.9)
	中央値(最小値、最大値)	45.2(21、79)	57.4(27、108)

*1 未投与群：n=18、ソホノス10/5mg群：n=18

*2 未投与群：n=19、ソホノス10/5mg群：n=20

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

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

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。

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]

臨床成績

パートB：人口統計学的特性及びベースライン特性(組み入れられた集団)

		ソホノス 20/10mg群 (n=12)	ソホノス 5mg連続投与 20/10mg群 (n=25)	ソホノス 5mg連続投与群 (n=44)	未投与群 (n=2)
年齢(歳)	平均値(SD) 中央値(最小値、最大値)	13.6(7.3) 10.5(7、34)	24.7(8.2) 25.0(12、46)	22.0(7.5) 20.0(12、46)	39.0(21.2) 39.0(24、54)
	6~<15歳、n(%)	9(75.0)	2(8.0)	5(11.4)	0
	≥15歳、n(%)	3(25.0)	23(92.0)	39(88.6)	2(100.0)
	6~<18歳、n(%)	9(75.0)	5(20.0)	12(27.3)	0
	≥18歳、n(%)	3(25.0)	20(80.0)	32(72.7)	2(100.0)
性別、n(%)	男性	4(33.3)	10(40.0)	20(45.5)	0
	女性	8(66.7)	15(60.0)	24(54.5)	2(100.0)
人種、n(%)	白人	6(50.0)	22(88.0)	35(79.5)	1(50.0)
	アジア人	1(8.3)	0	0	0
	混血	1(8.3)	0	1(2.3)	1(50.0)
	不明	4(33.3)	3(12.0)	8(18.2)	0
民族、n(%)	ヒスパニック系又はラテン系	2(16.7)	0	3(6.8)	0
	ヒスパニック系及びラテン系でない	6(50.0)	22(88.0)	33(75.0)	2(100.0)
	不明	4(33.3)	3(12.0)	8(18.2)	0
身長(cm)	平均値(SD) 中央値(最小値、最大値)	141.0(20.0) 133.1(118、180)	165.1(14.4) 166.3(121、186)	165.0(14.1) 165.9(121、189)	— ^{※1} —
体重(kg)	平均値(SD) 中央値(最小値、最大値)	36.7(24.6) 27.2(21、108)	62.9(18.2) 59.2(40、108)	60.2(17.9) 61.1(21、108)	47.2 ^{※2} 47.2(47、47)

※1 n=0

※2 n=1

患者は連続投与と開始時期に応じて、ソホノス20/10mg群とソホノス5mg連続投与20/10mg群の両方に含まれる場合がある。

成人コホートの患者は、ソホノス5mgの連続投与を行っており、ソホノス5mg連続投与20/10mg群とソホノス5mg連続投与群の両方に含まれる。

パートC：人口統計学的特性及びベースライン特性(治験薬投与集団)

		ソホノス20/10mg群 (n=41)	ソホノス5mg連続投与群 (n=44)
年齢(歳)	平均値(SD) 中央値(最小値、最大値)	20.7(7.8) 19.0(9、48)	21.3(7.7) 20.0(9、48)
性別、n(%)	男性	18(43.9)	23(52.3)
	女性	23(56.1)	20(47.7)
人種、n(%)	白人	30(73.2)	34(77.3)
	アジア人	1(2.4)	0
	混血	1(2.4)	1(2.3)
	不明	9(22.0)	9(20.5)
民族、n(%)	ヒスパニック系又はラテン系	3(7.3)	4(9.1)
	ヒスパニック系及びラテン系でない	29(70.7)	31(70.5)
	不明	9(22.0)	9(20.5)
身長(cm)	平均値(SD) 中央値(最小値、最大値)	161.0(17.6) 165.0(124.0、190.2)	162.6(16.6) 165.2(124.0、190.2)
体重(kg)	平均値(SD) 中央値(最小値、最大値)	56.4(18.4) 59.7(23.3、89.0)	58.3(19.2) 60.1(23.3、100.2)

ソホノス20/10mg群に含まれる患者が連続投与を受けた場合は、ソホノス5mg連続投与群にも含まれる場合がある。

1. 警告(抜粋)

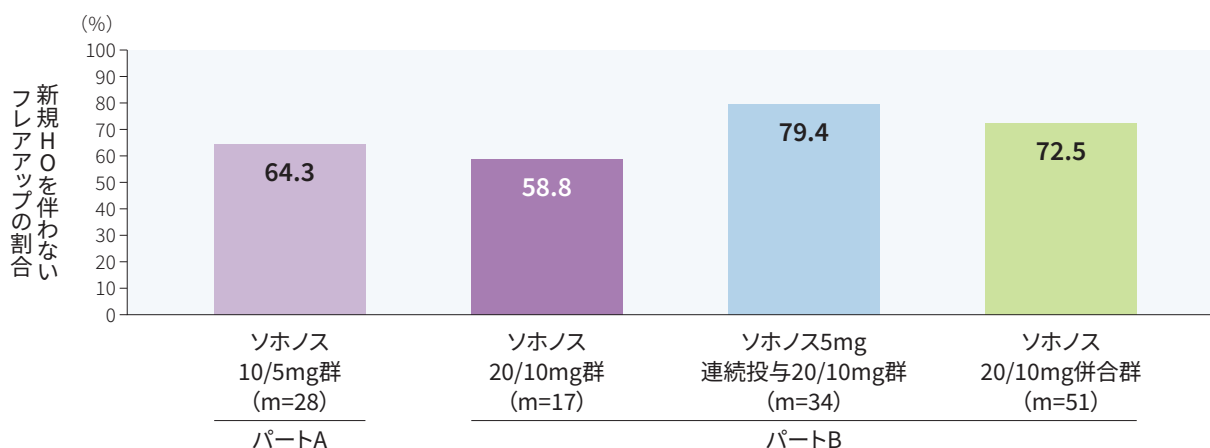
1.2 本剤は骨端線早期閉鎖及び成長鈍化を引き起こす可能性があることから、骨端線が閉鎖していない患者への投与にあたっては、投与の適否を慎重に検討した上で、投与する場合は定期的に骨端線の状態を評価するなど十分に患者の状態を観察すること。[5.、9.7.1、9.7.2、11.1.2、17.1.1 参照]

フレアアップ6週時点で、ベースライン(フレアアップスクリーニング/1日目)と比較して、低線量CT画像(CT検査を受けることができない患者は単純X線画像)による評価で、最大2箇所の新規の明らかなフレアアップ部位に新規HOが認められないか、ほとんど認められないと定義する奏効例の割合[#] [主要評価項目]

パートBの評価項目は「12週時点の新規HOを伴わないフレアアップの割合(「奏効例」)」。
 パートAではデータベースロック前に統計解析計画書を変更し、12週時点の解析に変更した。

12週時点において低線量CT画像でHO画像診断結果が得られたフレアアップは、パートA及びBで計79件でした。パートAのソホノス10/5mgフレアアップ時投与群の64.3% (18/28件)、パートBのソホノス20/10mgフレアアップ時投与群の58.8% (10/17件)、ソホノス5mg連続投与20/10mgフレアアップ時投与群の79.4% (27/34件)、ソホノス20/10mgフレアアップ時投与併合群の72.5% (37/51件)で、フレアアップ部位別の低線量CT画像による評価で新規HOの形成が確認できませんでした。

12週時点の新規HOを伴わないフレアアップの割合 (パートA：有効性解析対象集団、パートB：フレアアップ解析対象集団)



mはフレアアップの数を示す。

CT検査が受けられない患者は、単純X線画像を用いた。

患者は、治療群内及び治療群間で複数のフレアアップに関与する可能性があるため、連続投与開始時期に応じて、ソホノス20/10mg群とソホノス5mg連続投与20/10mg群の両方に含まれる場合がある。

併合群には、患者が連続投与を受けたかどうかにかかわらず、ソホノス20/10mgの投与を受けたフレアアップが含まれる。

成人コホートの患者は、ソホノス5mgの連続投与を行っており、ソホノス5mg連続投与20/10mg群とソホノス20/10mg併合群の両方に含まれる。

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瘍

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

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。

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]

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]

低線量WBCT画像により評価された年換算新規HO容積は、各投与群内のばらつきが大きかったため、統計学的な差は認められませんでした(重み付き線形混合効果モデル又は一般化推定方程式モデル)。

低線量WBCT画像で評価したベースライン時の総HO容積及び最終来院時の年換算新規HO容積

パート/試験 期間	パートB+C		パートC		自然経過試験
	ITT ^{*1} (n=49)	中断前 ^{*2} (n=48)	ITT ^{*3} (n=29)	中断前 ^{*4} (n=21)	未治療 (n=101)
ベースライン時の総HO容積(mm ³) ^{*5}					
平均値(SD)	403,455.9 (338,415.7)	405,008.1 (341,820.6)	407,273.3 (296,979.5)	432,668.1 (318,228.2)	312,453.3 (373,609.7)
中央値 (最小値、最大値)	322,630 (53,480、1,727,760)	309,885 (53,480、1,727,760)	314,560 (90,710、1,396,120)	375,140 (90,710、1,396,120)	195,420 (0、1,906,210)
追跡調査期間(月) ^{*6}					
平均値(SD)	42.9(19.8)	28.2(10.2)	31.4(13.0)	11.7(1.6)	26.2(9.9)
中央値 (最小値、最大値)	37.7 (9.7、71.4)	35.4 (9.7、37.7)	35.9 (6.7、45.2)	12.1 (5.8、12.9)	24.9 (3.9、44.1)
最終来院時の年換算新規HO容積(mm ³) ^{*7}					
平均値(SEM)	25,587.6(6,815.3)	24,922.1(7,996.7)	19,598.4(6,824.6)	21,177.0(12,885.6)	23,656.4(4,837.7)
中央値 (最小値、最大値)	3,821.9 (-19,522、209,409)	2,033.9 (-54,433、236,244)	1,553.9 (-6,253、138,436)	661.5 (-47,921、223,083)	6,080.2 (-37,944、339,328)
最終来院時に新規HOが認められた患者					
n(%)	40(81.6)	34(70.8)	25(86.2)	13(61.9)	76(75.2)

※1 パートB+CのITT投与期間：試験終了時まで収集したパートB+Cの併合データ

※2 パートB+Cの中断前投与期間：投与を一時的に中断するまで収集したパートB+Cの併合データ

※3 パートCのITT投与期間：試験終了時まで収集したパートCのデータ

※4 パートCの中断前投与期間：投与を一時的に中断するまで収集したパートCのデータ

※5 パートB+Cのベースラインはソホノス連続投与開始前の最後のWBCT画像とした。パートCのベースラインは、パートBで連続投与を開始した場合は、パートCの最初のWBCT画像、パートCで連続投与を開始した場合は、連続投与開始前の最後のWBCT画像とした

※6 ベースラインWBCT検査から最後の来院時WBCT検査までの期間とした

※7 ベースラインからの総HO容積の変化量として算出し、追跡調査期間(年)で割って計算した

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

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CT画像により評価された骨形成量(体積)(CT検査を受けることができない患者は単純X線画像による面積)のベースラインからフレアアップ6週時点及び12週時点まで(パートBは12週時点/投与終了まで)の変化量[#] [副次評価項目]

#新規HOの容積を示す

6週時点及び12週時点のフレアアップ部位の新規HO容積の平均値は以下のとおりでした。

また、12週時点の新規HO容積の平均値を事後的に自然経過試験の結果と比較した結果、ソホノス20/10mg群で3,045mm³、未投与群(n=32)で9,078mm³でした。

低線量CT画像で評価したフレアアップ部位の新規HO容積 [新規HOを伴うフレアアップ及び新規HOを伴わないフレアアップ(新規HO容積0mm³)を含む] (パートA：有効性解析対象集団、パートB：フレアアップ解析対象集団)

新規HO容積(mm ³)	パートA	パートB		
	ソホノス 10/5mg群 (m=28)	ソホノス 20/10mg群 (m=18)	ソホノス5mg 連続投与20/10mg群 (m=34)	ソホノス 20/10mg併合群 (m=52)
6週 ^{*1} 平均値(SD) 中央値(最小値、最大値)	m=27 1,735(4,036) 0(0, 11,979)			
12週 平均値(SD) 中央値(最小値、最大値)	m=26 2,310(4,739) 0(0, 15,121)	m=15 3,045(5,453) 0(0, 17,351)	m=33 5,624(20,663) 0(-7.0, 92,042)	m=48 4,818(17,349) 0(-7.0, 92,042)
投与終了時 ^{*2} 平均値(SD) 中央値(最小値、最大値)		m=0	m=6 23,215(52,072) 817(0, 129,306)	m=6 23,215(52,072) 817(0, 129,306)

*1 パートAのみ

*2 パートBのみ。投与終了時に得られた画像をベースラインと比較した値。症状が持続している場合は症状が治まるまで治療を4週間間隔で延長した

mはフレアアップの数を示す。

患者は、治療群内及び治療群間で複数のフレアアップに関与する可能性があるため、連続投与開始時期に応じて、ソホノス20/10mg群とソホノス5mg連続投与20/10mg群の両方に含まれる場合がある。

併合群には、患者が連続投与を受けたかどうかにかかわらず、ソホノス20/10mgの投与を受けたフレアアップが含まれる。

成人コホートの患者は、ソホノス5mgの連続投与を行っており、ソホノス5mg連続投与20/10mg群とソホノス20/10mg併合群の両方に含まれる。

低線量CT画像で評価した新規HOを伴うフレアアップの新規HO容積 (パートA：有効性解析対象集団、パートB：フレアアップ解析対象集団)

新規HO容積(mm ³)	パートA	パートB		
	ソホノス 10/5mg群 (m=28)	ソホノス 20/10mg群 (m=18)	ソホノス5mg 連続投与20/10mg群 (m=34)	ソホノス 20/10mg併合群 (m=52)
6週 ^{*1} 平均値(SD) 中央値(最小値、最大値)	m=9 5,204(5,712) 1,712(0, 11,979)			
12週 平均値(SD) 中央値(最小値、最大値)	m=8 7,506(5,970) 6,643(1,172, 15,121)	m=5 9,134(5,878) 8,921(1,179, 17,351)	m=6 30,934(42,343) 7,189(-7.0, 92,042)	m=11 21,025(32,247) 7,917(-7.0, 92,042)
投与終了時 ^{*2} 平均値(SD) 中央値(最小値、最大値)		m=0	m=4 34,823(63,089) 4,628(729, 129,306)	m=4 34,823(63,089) 4,628(729, 129,306)

*1 パートAのみ

*2 パートBのみ。投与終了時に得られた画像をベースラインと比較した値。症状が持続している場合は症状が治まるまで治療を4週間間隔で延長した

mはフレアアップの数を示す。

患者は、治療群内及び治療群間で複数のフレアアップに関与する可能性があるため、連続投与開始時期に応じて、ソホノス20/10mg群とソホノス5mg連続投与20/10mg群の両方に含まれる場合がある。

併合群には、患者が連続投与を受けたかどうかにかかわらず、ソホノス20/10mgの投与を受けたフレアアップが含まれる。一部のフレアアップは評価できないことに注意。

成人コホートの患者は、ソホノス5mgの連続投与を行っており、ソホノス5mg連続投与20/10mg群とソホノス20/10mg併合群の両方に含まれる。

患者及び治験責任医師により評価された症候性の活動性フレアアップの持続期間(発現日及び消失日) [副次評価項目]

12週時点までにフレアアップが消失した患者の割合は、ソホノス10/5mgフレアアップ時投与群70.8%、ソホノス20/10mgフレアアップ時投与群77.8%、ソホノス5mg連続投与20/10mgフレアアップ時投与群70.6%、ソホノス20/10mgフレアアップ時投与併合群73.1%でした。

フレアアップ状態(パートA：有効性解析対象集団、パートB：フレアアップ解析対象集団)

	パートA		パートB	
	ソホノス 10/5mg群 (m=28)	ソホノス 20/10mg群 (m=18)	ソホノス5mg 連続投与20/10mg群 (m=34)	ソホノス 20/10mg併合群 (m=52)
症候性の活動性フレアアップ症状発現日数(日)※1				
フレアアップ数	m=24	m=16	m=32	m=48
平均値(SD)	27.1(29.9)	36.0(24.0)	41.3(41.0)	39.5(36.1)
中央値(最小値、最大値)	14.5(0、84)	30.0(2、78)	22.5(4、186)	28.0(2、186)
フレアアップ消失※2、n(%)				
6週※3				
初回投与前に消失	m=24 3(12.5)			
6週時点までに消失	14(58.3)			
消失していない	7(29.2)			
評価不能	4			
12週				
初回投与前に消失	m=24 3(12.5)	m=18 0	m=34 0	m=52 0
12週時点までに消失	17(70.8)	14(77.8)	24(70.6)	38(73.1)
消失していない	4(16.7)	2(11.1)	8(23.5)	10(19.2)
評価不能	4	2(11.1)	2(5.9)	4(7.7)
投与終了時※4				
初回投与前に消失		m=0	m=6 0	m=6 0
投与終了時まで消失			4(66.7)	4(66.7)
消失していない			0	0
評価不能			2(33.3)	2(33.3)
フレアアップ消失までの日数(日)※5				
フレアアップ数	m=24	m=16	m=32	m=48
平均値(SD)	33.1(32.2)	47.3(28.1)	48.8(44.5)	48.3(39.5)
中央値(最小値、最大値)	20.0(0、84)	45.0(2、84)	28.5(7、193)	35.0(2、193)

※1 患者が日誌に症状の存在を報告した日数

※2 日誌に記載された最後の症状のある日が来院日以前であり、その後1日以上無症状の日が続く場合は消失とみなした。

※3 パートAのみ

※4 パートBのみ。症状が持続している場合は症状が治まるまで治療を4週間間隔で延長した

※5 フレアアップの消失日は日誌に記載された最後の症状発現日とし、フレアアップが消失した場合は「フレアアップ消失日-初回投与前日+1日」とした。フレアアップが消失していない場合は「日誌に最後に記録された日-初回投与前日+1日」とした。

mはフレアアップの数を示す。

患者は、治療群内及び治療群間で複数のフレアアップに関与する可能性があるため、連続投与開始時期に応じて、ソホノス20/10mg群とソホノス5mg連続投与20/10mg群の両方に含まれる場合がある。

併合群には、患者が連続投与を受けたかどうかにかかわらず、ソホノス20/10mgの投与を受けたフレアアップが含まれる。

成人コホートの患者は、ソホノス5mgの連続投与を行っており、ソホノス5mg連続投与20/10mg群とソホノス20/10mg併合群の両方に含まれる。

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	10mg	5mg
	体重20kg以上40kg未満	3mg	12.5mg
	体重40kg以上60kg未満	4mg	15mg
	体重60kg以上	5mg	20mg

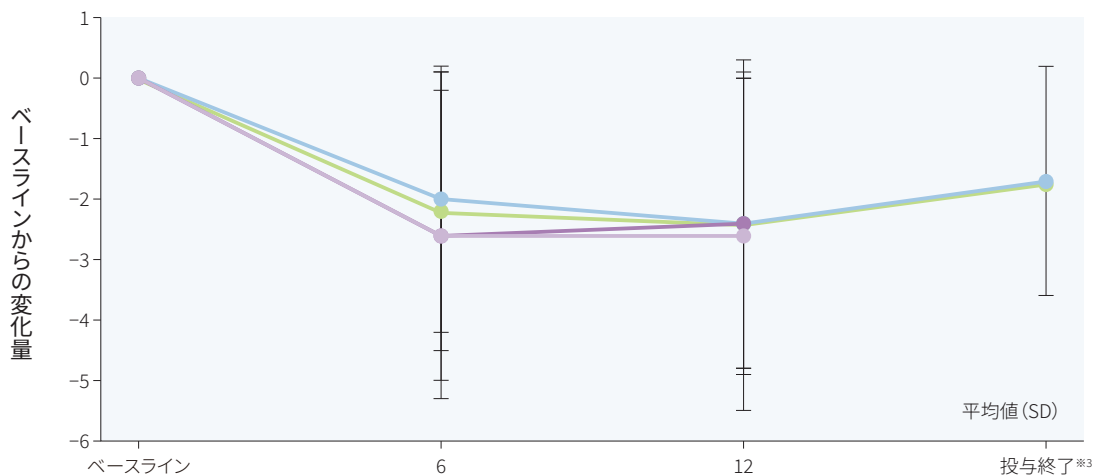
フレアアップ：異所性骨化の原因となる皮下軟部組織に生じる腫脹や腫痛

各症状についてNRS又はFPS-R(8歳未満の患者)を用いた新規の明らかな
フレアアップ時の疼痛及び腫脹のベースラインからフレアアップ6週時点
及び12週時点までの変化量[副次評価項目]

12週時点のすべての群で疼痛及び腫脹のNRSスコアは以下のとおりでした。

フレアアップ時の疼痛及び腫脹のNRS(パートA：有効性解析対象集団、パートB：フレアアップ解析対象集団)

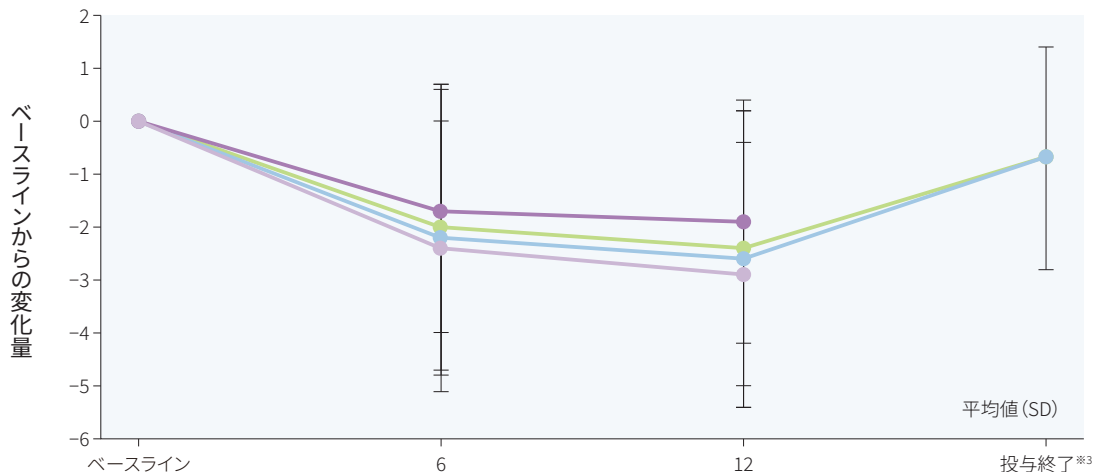
疼痛^{※1}



フレアアップ数

ソホノス10/5mg群(パートA)	28	28	28	—
ソホノス20/10mg群(パートB)	17	15	17	0
ソホノス5mg連続投与/20/10mg群(パートB)	34	33	34	6
ソホノス20/10mg併合群(パートB)	51	48	51	6

腫脹^{※2}



フレアアップ数

ソホノス10/5mg群(パートA)	28	28	28	—
ソホノス20/10mg群(パートB)	17	15	17	0
ソホノス5mg連続投与/20/10mg群(パートB)	34	32	34	6
ソホノス20/10mg併合群(パートB)	51	47	51	6

※1 疼痛は0~10のスケールで評価(0：痛みなし、10：これまで経験した中で最大の痛み)
8歳未満の患者にはFPS-Rを用い、0~10の2ポイント刻みで評価(0：痛みなし、10：非常に痛い)
※2 腫脹は0~10のスケールで評価(0：腫脹なし、10：これまで経験した中で最悪の腫脹)
※3 パートBのみ。症状が持続している場合は症状が治まるまで治療を4週間間隔で延長した

NRS：Numeric Rating Scale、FPS-R：Faces Pain Scale-Revised

患者は、治療群内及び治療群間で複数のフレアアップに関与する可能性があるため、連続投与開始時期に応じて、ソホノス20/10mg群とソホノス5mg連続投与/20/10mg群の両方に含まれる場合がある。

併合群には、患者が連続投与を受けたかどうかにかかわらず、ソホノス20/10mgの投与を受けたフレアアップが含まれる。

成人コホートの患者は、ソホノス5mgの連続投与を行っており、ソホノス5mg連続投与/20/10mg群とソホノス20/10mg併合群の両方に含まれる。

臨床成績

安全性

パートAにおいて、未治療/未投与時40例中32例(80.0%)、フレアアップ治療/追跡期間中20例中20例(100%)に有害事象が認められました。治験薬と関連がある有害事象は、未治療/未投与時6例(15.0%)、フレアアップ治療/追跡期間中18例(90.0%)に認められ、主なものは、未治療/未投与時でリパーゼ増加、血中ビリルビン増加、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、高血糖、背部痛、感覚鈍麻各1例(2.5%)、フレアアップ治療/追跡期間中で皮膚乾燥15例(75.0%)、口唇乾燥13例(65.0%)、そう痒症7例(35.0%)などでした。

パートA：いずれかの群で10%以上発現した治験薬と関連がある有害事象

	未治療/未投与時 (n=40)	フレアアップ治療 (ソホノス10/5mg)/追跡期間中 (n=20)
治験薬と関連がある有害事象発現例	6 (15.0)	18 (90.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	17 (85.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	15 (75.0)
そう痒症	0 (0.0)	7 (35.0)
湿疹	0 (0.0)	5 (25.0)
全身性そう痒症	0 (0.0)	4 (20.0)
紅斑	0 (0.0)	3 (15.0)
発疹	0 (0.0)	2 (10.0)
胃腸障害	0 (0.0)	15 (75.0)
口唇乾燥	0 (0.0)	13 (65.0)
腹痛	0 (0.0)	2 (10.0)
口唇のひび割れ	0 (0.0)	2 (10.0)
臨床検査	3 (7.5)	6 (30.0)
リパーゼ増加	1 (2.5)	3 (15.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0 (0.0)	2 (10.0)
代謝および栄養障害	1 (2.5)	6 (30.0)
食欲減退	0 (0.0)	2 (10.0)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	2 (10.0)
精神障害	0 (0.0)	6 (30.0)
易刺激性	0 (0.0)	3 (15.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	6 (30.0)
蛋白尿	0 (0.0)	4 (20.0)
血尿	0 (0.0)	2 (10.0)
頻尿	0 (0.0)	2 (10.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.5)	5 (25.0)
四肢痛	0 (0.0)	3 (15.0)
関節痛	0 (0.0)	2 (10.0)

発現例数 (%)

	未治療/未投与時 (n=40)	フレアアップ治療 (ソホノス10/5mg)/追跡期間中 (n=20)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	5 (25.0)
鼻出血	0 (0.0)	2 (10.0)
眼障害	0 (0.0)	4 (20.0)
眼乾燥	0 (0.0)	4 (20.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	4 (20.0)
状態悪化	0 (0.0)	2 (10.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	4 (20.0)
咽頭炎	0 (0.0)	3 (15.0)
神経系障害	1 (2.5)	3 (15.0)
頭痛	0 (0.0)	3 (15.0)

発現例数 (%)

MedDRA version 17.0

「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「治験薬と関連がある」とした。

パートBにおいて、未治療時54例中22例 (40.7%)、ソホノス5mg連続投与時44例中44例 (100%)、ソホノス20/10mgフレアアップ投与時35例中35例 (100%)、ソホノス投与時合計52例中52例 (100%) に有害事象が認められました。治験薬と関連がある有害事象は、未治療時9例 (16.7%)、ソホノス5mg連続投与時42例 (95.5%)、ソホノス20/10mgフレアアップ投与時34例 (97.1%)、ソホノス投与時合計51例 (98.1%) に認められました。主なものは、未治療時で関節腫脹2例 (3.7%)、皮膚乾燥、脱毛症、皮膚剥脱、湿疹、ざ瘡、褥瘡性潰瘍、下痢、便秘、肺炎、尿路感染、関節痛、筋骨格硬直、国際標準比増加、両耳難聴各1例 (1.9%)、ソホノス5mg連続投与時で皮膚乾燥26例 (59.1%)、口唇乾燥18例 (40.9%)、脱毛症15例 (34.1%) など、ソホノス20/10mgフレアアップ投与時で皮膚乾燥26例 (74.3%)、そう痒症、紅斑各18例 (51.4%) など、ソホノス投与時合計で皮膚乾燥43例 (82.7%)、口唇乾燥32例 (61.5%)、そう痒症28例 (53.8%) などでした。

なお、承認された効能又は効果に合致する対象集団 (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、治験薬と関連がある有害事象は、ソホノス20/10mgフレアアップ投与時32例中31例 (96.9%) に認められました。主なものは、皮膚乾燥23例 (71.9%)、そう痒症17例 (53.1%)、皮膚剥脱16例 (50.0%)、紅斑15例 (46.9%)、発疹14例 (43.8%)、口唇乾燥14例 (43.8%)、全身性そう痒症13例 (40.6%)、脱毛症12例 (37.5%)、擦過傷12例 (37.5%)、眼乾燥7例 (21.9%)、四肢痛6例 (18.8%)、潮紅6例 (18.8%)、湿疹5例 (15.6%)、鼻出血5例 (15.6%)、状態悪化5例 (15.6%)、水疱4例 (12.5%)、口唇のひび割れ4例 (12.5%) でした。

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瘍

臨床成績

パートB：いずれかの群で10%以上発現した治験薬と関連がある有害事象

	未治療時 (n=54)	ソホノス5mg 連続投与時 (n=44)	ソホノス20/10mg フレアアップ投与時 (n=35)	ソホノス投与時 合計 (n=52)
治験薬と関連がある有害事象発現例	9 (16.7)	42 (95.5)	34 (97.1)	51 (98.1)
皮膚および皮下組織障害	6 (11.1)	40 (90.9)	33 (94.3)	51 (98.1)
皮膚乾燥	1 (1.9)	26 (59.1)	26 (74.3)	43 (82.7)
そう痒症	0 (0.0)	12 (27.3)	18 (51.4)	28 (53.8)
脱毛症	1 (1.9)	15 (34.1)	12 (34.3)	25 (48.1)
発疹	0 (0.0)	11 (25.0)	15 (42.9)	23 (44.2)
紅斑	0 (0.0)	8 (18.2)	18 (51.4)	22 (42.3)
皮膚剥脱	1 (1.9)	8 (18.2)	16 (45.7)	22 (42.3)
全身性そう痒症	0 (0.0)	9 (20.5)	14 (40.0)	21 (40.4)
湿疹	1 (1.9)	8 (18.2)	5 (14.3)	11 (21.2)
薬疹	0 (0.0)	2 (4.5)	5 (14.3)	6 (11.5)
水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.4)	4 (7.7)
胃腸障害	2 (3.7)	27 (61.4)	23 (65.7)	42 (80.8)
口唇乾燥	0 (0.0)	18 (40.9)	16 (45.7)	32 (61.5)
口唇のひび割れ	0 (0.0)	5 (11.4)	4 (11.4)	7 (13.5)
口唇炎	0 (0.0)	2 (4.5)	4 (11.4)	6 (11.5)
口内乾燥	0 (0.0)	5 (11.4)	2 (5.7)	6 (11.5)
眼障害	0 (0.0)	9 (20.5)	13 (37.1)	21 (40.4)
眼乾燥	0 (0.0)	5 (11.4)	7 (20.0)	11 (21.2)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	7 (15.9)	15 (42.9)	19 (36.5)
擦過傷	0 (0.0)	4 (9.1)	12 (34.3)	14 (26.9)
サンバーン	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (14.3)	5 (9.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	5 (11.4)	14 (40.0)	16 (30.8)
状態悪化	0 (0.0)	1 (2.3)	8 (22.9)	8 (15.4)
筋骨格系および結合組織障害	3 (5.6)	7 (15.9)	10 (28.6)	16 (30.8)
四肢痛	0 (0.0)	1 (2.3)	7 (20.0)	8 (15.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	9 (20.5)	6 (17.1)	14 (26.9)
鼻出血	0 (0.0)	5 (11.4)	5 (14.3)	9 (17.3)
神経系障害	0 (0.0)	6 (13.6)	7 (20.0)	11 (21.2)
頭痛	0 (0.0)	4 (9.1)	3 (8.6)	6 (11.5)
血管障害	0 (0.0)	1 (2.3)	7 (20.0)	7 (13.5)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (17.1)	6 (11.5)

発現例数 (%)

MedDRA version 17.0

「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「治験薬と関連がある」とした。

パートC/Dにおいて、未治療時（パートDの追跡期間を含む）46例中28例（60.9%）、ソホノス5mg連続投与時44例中41例（93.2%）、ソホノス20/10mgフレアアップ投与時41例中37例（90.2%）、ソホノス投与時合計46例中45例（97.8%）、治療後（最終投与日+7日以降）46例中15例（32.6%）に有害事象が認められました。治験薬と関連がある有害事象は、未治療時13例（28.3%）、ソホノス5mg連続投与時31例（70.5%）、ソホノス20/10mgフレアアップ投与時35例（85.4%）、ソホノス投与時合計43例（93.5%）、治療後2例（4.3%）に認められました。パートCにおける主なものは、未治療時で皮膚乾燥3例（6.5%）、発疹2例（4.3%）、皮膚変色、温熱蕁麻疹、口唇乾燥、口内乾燥、細菌性肺炎、ブドウ球菌性敗血症、サンバーン、四肢痛、骨減少症、側弯症、疲労、不安、小球性貧血各1例（2.2%）、ソホノス5mg連続投与時で皮膚乾燥19例（43.2%）、皮膚剥脱、紅斑、発疹各5例（11.4%）など、ソホノス20/10mgフレアアップ投与時で皮膚乾燥15例（36.6%）、皮膚剥脱13例（31.7%）、紅斑11例（26.8%）など、ソホノス投与時合計で皮膚乾燥29例（63.0%）、皮膚剥脱15例（32.6%）、紅斑14例（30.4%）などでした。

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

臨床成績

パートC：いずれかの群で10%以上発現した治験薬と関連がある有害事象

	未治療時 (n=46)	ソホノス5mg 連続投与時 (n=44)	ソホノス20/10mg フレアアップ投与時 (n=41)	ソホノス投与時 合計 (n=46)
治験薬と関連がある有害事象発現例	13 (28.3)	31 (70.5)	35 (85.4)	43 (93.5)
皮膚および皮下組織障害	6 (13.0)	28 (63.6)	33 (80.5)	43 (93.5)
皮膚乾燥	3 (6.5)	19 (43.2)	15 (36.6)	29 (63.0)
皮膚剥脱	0 (0.0)	5 (11.4)	13 (31.7)	15 (32.6)
紅斑	0 (0.0)	5 (11.4)	11 (26.8)	14 (30.4)
そう痒症	0 (0.0)	4 (9.1)	10 (24.4)	13 (28.3)
発疹	2 (4.3)	5 (11.4)	9 (22.0)	12 (26.1)
脱毛症	0 (0.0)	2 (4.5)	9 (22.0)	11 (23.9)
皮膚反応	0 (0.0)	3 (6.8)	7 (17.1)	9 (19.6)
皮膚亀裂	0 (0.0)	1 (2.3)	5 (12.2)	5 (10.9)
胃腸障害	1 (2.2)	9 (20.5)	19 (46.3)	26 (56.5)
口唇乾燥	1 (2.2)	4 (9.1)	9 (22.0)	13 (28.3)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	2 (4.5)	3 (7.3)	5 (10.9)
嘔吐	0 (0.0)	1 (2.3)	4 (9.8)	5 (10.9)
筋骨格系および結合組織障害	3 (6.5)	5 (11.4)	11 (26.8)	13 (28.3)
関節痛	0 (0.0)	2 (4.5)	8 (19.5)	9 (19.6)
四肢痛	1 (2.2)	1 (2.3)	8 (19.5)	9 (19.6)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (26.8)	11 (23.9)
ドライアイ	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (17.1)	7 (15.2)
神経系障害	0 (0.0)	2 (4.5)	10 (24.4)	11 (23.9)
頭痛	0 (0.0)	1 (2.3)	5 (12.2)	5 (10.9)

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「治験薬と関連がある」とした。

重篤な有害事象は、パートAでは未治療/未投与時7例、フレアアップ治療/追跡期間中1例、パートBでは未治療時5例、ソホノス5mg連続投与時5例、ソホノス20/10mgフレアアップ投与時3例、ソホノス投与時合計7例、パートCでは未治療時(パートDの追跡期間を含む)7例、ソホノス5mg連続投与時14例、ソホノス20/10mgフレアアップ投与時13例、ソホノス投与時合計20例、治療後(最終投与日+7日以降)5例に認められました。

治験薬と関連がある重篤な有害事象は8例19件(主なものはFOPのフレアアップに伴う状態悪化4例、下肢の疼痛及び腫脹3例であり、その他に蜂巣炎2例、足関節部骨折、胃腸炎、下痢、嘔吐、骨端線早期閉鎖、痙攣発作、末梢性浮腫、紅斑などが各1例)に認められました。投与中止に至った有害事象は4例(パートBで2例、パートCで2例)であり、感染症が3例(パラインフルエンザウイルス感染、限局性感染、重度の蜂巣炎)にみられ、別の1例に重度の嵌入爪、中等度及び重度の紅斑及び重度の皮膚乾燥がみられました。死亡例は認められませんでした。

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]

薬物動態

1. 血中濃度

単回投与(健康成人)⁸⁾

パロパロテン5mg又は10mgを食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりでした。

単回経口投与後のパロパロテンのPKパラメータ

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
5mg (n=10)	41.2 (17.4)	223 (63.5)	4.1 (1.1)	10.9 (3.3)
10mg (n=10)	77.2 (21.9)	442 (103)	4.5 (1.7)	9.7 (4.6)

平均値 (SD)

[試験方法] 18~55歳の日本人健康成人10例にパロパロテン5mg又は10mgの硬カプセル剤をクロスオーバー法で標準的な朝食30分後に単回経口投与した。各投与間には5日間のウォッシュアウト期間を設けた。血漿中パロパロテン濃度は、バリデーション済みのLC-MS/MS法を用いて測定した。定量下限は0.005ng/mLであった。

反復投与(健康成人、外国人データ)⁹⁾

パロパロテン0.02mg~10mgを食後に28日間反復投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりでした。

反復経口投与後のパロパロテンのPKパラメータ (Day28)

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

※1 n=8

平均値 (SD)

※2 Day28 AUC₀₋₂₄/Day1 AUC₀₋₂₄として算出

[試験方法] 40~65歳の非喫煙健康成人40例にパロパロテン0.4mg、1mg、5mg又は10mg、60歳以上の喫煙健康成人24例にパロパロテン0.02mg又は0.2mg、もしくはプラセボを1日1回28日間食後に反復経口投与した。血漿中パロパロテン濃度は、バリデーション済みのLC-MS/MS法を用いて測定した。定量下限は3.33ng-Eq/mLであった。

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

反復投与（進行性骨化性線維異形成症患者、外国人データ含む）¹⁰⁾

FOP患者にパロバロテン5mgを反復経口投与、又はフレアアップ時に10mg、20mgを反復経口投与したときの定常状態での薬物動態パラメータは以下のとおりでした。

反復経口投与後の定常状態でのパロバロテンのPKパラメータ

投与量	C _{max} (ng/mL)		AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	
	n	平均値 (SD)	n	平均値 (SD)
5mg ^{※1}	70	40.6 (16.2)	64	264 (98.4)
10mg(フレアアップ時投与) ^{※2}	48	78.4 (33.3)	41	540 (226)
20mg(フレアアップ時投与) ^{※1}	53	165 (72.7)	47	1,060 (449)

※1 29例が体重に応じて用量調整

※2 22例が体重に応じて用量調整

[試験方法] 4歳以上のFOP患者107例にパロバロテン5mgを1日1回、最長24か月間反復投与した（骨格が未成熟な小児では体重に応じて用量調整）。フレアアップ時又はフレアアップに至る可能性が高い重大な高リスクの外傷性事象が発生した場合は増量し、20mg1日1回4週間投与した後、10mgを1日1回8週間投与した。症状が持続する場合には10mg1日1回投与を4週間単位で延長した。連続投与時の最初の3か月目にPKパラメータを評価した。最初のフレアアップ時投与中にも、20mgレジメン中の4～28日目に1回、10mgレジメン中の32～84日目に1回評価した。最初のフレアアップで評価できなかった場合には、その後のフレアアップ時投与中に評価した。

母集団薬物動態解析¹¹⁾

母集団薬物動態解析において、国際共同第Ⅲ相臨床試験の成績に基づき、成人又は小児FOP患者にパロバロテン5 mg相当量又は20mg相当量を体重区別の用量で食後に反復経口投与したときの定常状態におけるパロバロテンの薬物動態パラメータを推定した結果は、以下のとおりでした。

FOP患者にパロバロテンを反復経口投与したときの定常状態でのPKパラメータ(推定値)

用法・用量	投与量 (mg)	体重区分	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
5mg相当量 連続投与	2.5～5	全体	88 ^{※1}	42.5 (9.95)	272 (117)
	2.5	20kg未満	8 ^{※2}	44.5 (2.46)	297 (238)
	3	20kg以上40kg未満	26 ^{※3}	42.4 (9.92)	238 (76.8)
	4	40kg以上60kg未満	9	42.6 (8.41)	288 (94.4)
	5	60kg以上 ^{※4}	45 ^{※3}	42.2 (11.2)	285 (110)
20mg相当量 フレアアップ時投与	10～20	全体	88 ^{※1}	171 (40.4)	1,094 (465)
	10	20kg未満	8 ^{※2}	178 (9.82)	1,189 (951)
	12.5	20kg以上40kg未満	26 ^{※3}	177 (41.3)	993 (320)
	15	40kg以上60kg未満	9	160 (31.5)	1,080 (354)
	20	60kg以上 ^{※4}	45 ^{※3}	169 (44.8)	1,139 (439)

平均値 (SD)

※1 日本人4例を含む

※2 日本人2例を含む

※3 日本人1例を含む

※4 体重60kg未満の成人及び骨格が成熟した小児も含む

生物学的同等性試験 (健康成人、外国人データ含む)¹²⁾

パロバロテン2.5mgを4カプセル、10mgを1カプセル投与したときの最小二乗幾何平均値の比の95%信頼区間は、 C_{max} で0.71~0.82、 AUC_{last} で0.88~0.95であり、 C_{max} が0.80~1.25の範囲外であったため、パロバロテン2.5mg4カプセルと10mg1カプセルを投与したときの生物学的同等性は示されませんでした。

2.5mg 4カプセルに対する10mg 1カプセルのパロバロテンのPKパラメータ

	C_{max} (ng/mL) 最小二乗幾何平均値	AUC_{last} (ng・h/mL) 最小二乗幾何平均値
2.5mg 4カプセル (n=66 [*])	58.0	330.9
10mg 1カプセル (n=66 [*])	44.2	302.1
最小二乗幾何平均値の比 (95%信頼区間)	0.762 (0.71~0.82)	0.913 (0.88~0.95)

^{*}日本人2例を含む

[試験方法] 18~55歳の健康成人72例にパロバロテンの硬カプセル剤2.5mg 4カプセル、5mg 2カプセル、10mg 1カプセルをクロスオーバー法で10時間以上夜間絶食後に単回経口投与した。各投与間には5日間のウォッシュアウト期間を設けた。血漿中パロバロテン濃度は、バリテーション済みのLC-MS/MS法を用いて測定した。2.5mg 4カプセル投与に対する幾何平均値の比の95%信頼区間を2つの片側検定に基づいて評価し、0.80~1.25の範囲内である場合に、生物学的同等性が示されると判断した。

2. 吸収

食事の影響 (健康成人、外国人データ)¹³⁾

高脂肪高カロリーの朝食後にパロバロテンを単回経口投与したとき、絶食下投与に対する最小二乗幾何平均値の比は C_{max} で116.5%、 AUC_{0-inf} で139.7%でした。

また、高脂肪高カロリーの朝食後、パロバロテンをそのまま投与又は内容物を食物にまぶして投与したときの C_{max} と AUC_{0-inf} は、両パラメータの90%信頼区間が80~125%の範囲内であったため、同等と考えられました。

食後及び絶食後にパロバロテンを投与したときのPKパラメータ (食事の影響)

	C_{max} (ng/mL)		AUC_{0-inf} (ng・h/mL)	
	n	最小二乗幾何平均値 (90%信頼区間)	n	最小二乗幾何平均値 (90%信頼区間)
食後	23	142.5 (124.3~163.3)	19	1,086.3 (961.9~1,226.9)
絶食下	23	122.3 (106.7~140.2)	17	777.8 (687.2~880.5)
比 (%)		116.5 (101.2~134.1)		139.7 (129.6~150.5)

食後にカプセル剤をそのまま投与又はアップルソースにまぶして投与したときのPKパラメータ(食事の影響)

	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	
	n	最小二乗幾何平均値 (90%信頼区間)	n	最小二乗幾何平均値 (90%信頼区間)
そのまま投与	23	143 (124~163)	19	1,086 (962~1,227)
アップルソースにまぶして投与	23	133 (116~153)	19	1,063 (941~1,201)
比 (%)		93.7 (81.4~108)		97.9 (91.2~105)

[試験方法] 18~55歳の健康成人24例に3つの投与スケジュールをクロスオーバー法で行った。

- ・ 10時間以上夜間絶食後にパロバロテン10mg硬カプセル剤2個を単回経口投与
 - ・ 高脂肪高カロリーの朝食摂取開始30分後に10mg硬カプセル剤2個を単回経口投与
 - ・ 高脂肪高カロリーの朝食摂取開始30分後に10mg硬カプセル剤2個の内容物を取り出して小さじ1杯のアップルソースにまぶして単回経口投与
- 各投与間には5日間のウォッシュアウト期間を設けた。血漿中パロバロテン濃度は、バリデーション済みのLC-MS/MS法を用いて測定した。定量下限は0.005ng/mLであった。

3. 分布(外国人データ、*in vitro*)^{13,14)}

健康成人23例に高脂肪高カロリーの朝食後にパロバロテン20mgを単回経口投与したときのみかけの分布容積は、237Lでした¹³⁾。

[¹⁴C]-パロバロテンを用いた*in vitro*試験において、パロバロテン(6~1,000ng/mL)のヒト血漿中タンパク結合率は97.9~99.6%でした。また、パロバロテン(100ng/mL及び1,000ng/mL)のヒトでの血液/血漿中濃度比の平均値は0.62であり、パロバロテンは赤血球には分配されないことが示されました¹⁴⁾。

【補足(ラット)】

乳汁移行に関する試験は行っていませんが、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ます。

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、パロバ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)

9.6 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。

4. 代謝

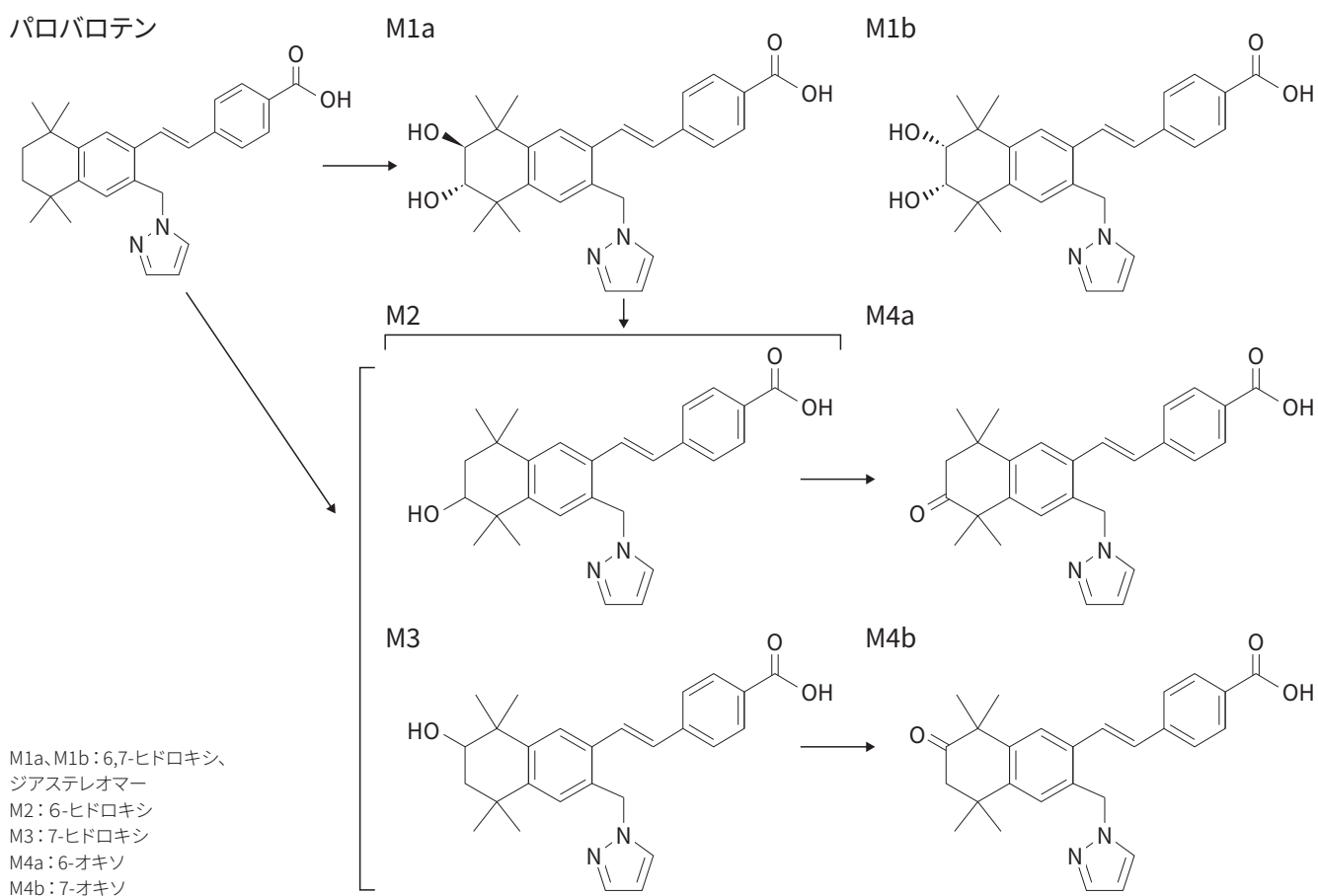
CYP分子種 (*in vitro*)¹⁵⁾

パロパロテン20 μ mol/Lを各ヒトCYPアイソフォーム2mg/mLと60分間インキュベートしたところ、CYP3A4で98.1%、CYP2C8で4.00%、CYP2C19で14.0%が代謝されました。

代謝経路¹⁶⁾

パロパロテンはヒトでNADPH依存的酸化代謝を受けることが示唆され、以下の代謝経路が推定されます。また、UDPGA依存的グルクロン酸抱合を受けることが示唆され、パロパロテン及び代謝物の β -グルクロン酸抱合体が生成されることが考えられます。

推定代謝経路



主要代謝物(外国人データ)¹⁷⁾

健康成人男性6例に標準的な朝食後5分以内に¹⁴C]-パロバロテン1mgを単回経口投与した試験において、血漿中には主に未変化体と4種類の主要代謝物(M2、M3、M4a及びM4b)が確認されました。未変化体、M2、M3、M4a及びM4bのAUC_{0-inf}は、血漿中総放射能のそれぞれ約14%、5%、10%、4%及び7%であり、未変化体及び4種類の主要代謝物の合計で、血漿中総放射能の41%を占めていました。

5. 排泄(外国人データ)^{11,18)}

健康成人男性6例に標準的な朝食後5分以内に¹⁴C]-パロバロテン1mgを単回経口投与した試験において、主な排泄経路は糞中であり、投与13日後までに投与放射能の97.1%が糞中に排泄されました。尿中には投与10日後までに3.2%が排泄されました¹⁸⁾。

また、母集団薬物動態解析から、みかけの全身クリアランス(CL/F)は19.9L/hと推定されました¹¹⁾。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

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、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]

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、パロバ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

10. 相互作用(抜粋)

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)(抜粋)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、パキロビッド) クラリスロマイシン含有製剤(クラリシッド、クラリス、ポノサップ、ラベキュア) ポサコナゾール(ノクサフィル) ポリコナゾール(ピフエンド) エンシトレルビル フマル酸(ゾコーバ) コピシスタット含有製剤(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) ダルナビル エタノール付加物含有製剤(ブリジスタ、シムツァ、プレジコピックス) ロナファルニブ(ソキンヴィ) [2.4、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くなるおそれがある。	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。

6. 薬物相互作用

ケトコナゾール(外国人データ)¹⁹⁾

パロバロテンとケトコナゾール(強いCYP3A4阻害剤)を併用投与したところ、パロバロテンの C_{max} 及び $AUC_{0-τ}$ の調整済み最小二乗平均値の比は220%及び311%でした。

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

	$C_{max,ss}$ (ng/mL)		$AUC_{0-τ}$ (ng・h/mL)	
	平均値(SD)	幾何平均値	平均値(SD)	幾何平均値
パロバロテン単独 (n=17)	10.5 (2.96)	10.0	52.7 (15.5)	50.6
パロバロテン+ケトコナゾール (n=17)	22.8 (5.66)	22.1	164 (46.1)	158

パロバロテン単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時のパロバロテンの調整済み最小二乗平均値の比(90%信頼区間): $C_{max,ss}$ 220% (198~244%)、 $AUC_{0-τ}$ 311% (296~327%)

[試験方法] 18~64歳の健康成人男性18例に、標準的な朝食後30分以内にパロバロテン1mgを1日1回21日間反復経口投与した。15~21日目にケトコナゾール400mgを1日1回^{*}、パロバロテンと併用投与した。血漿中パロバロテン及び代謝物濃度は、バリデーション済みのLC-MS/MS法を用いて測定した。定量下限は0.01ng/mLであった。ケトコナゾール併用時のパロバロテンのPKの結果(21日目)をケトコナゾール投与前(14日目)の結果と比較した。

※ 経口剤は国内未承認

リファンピシン(外国人データ)²⁰⁾

パロバロテンとリファンピシン(強いCYP3A誘導剤)を併用投与したところ、パロバロテンの C_{max} 及び $AUC_{0-τ}$ の調整済み最小二乗平均値の比は19%及び11%でした。

定常状態でのパロバロテンのPKパラメータ(リファンピシンの非併用時及び併用時)

	$C_{max,ss}$ (ng/mL)		$AUC_{0-τ}$ (ng・h/mL)	
	平均値(SD)	幾何平均値	平均値(SD)	幾何平均値
パロバロテン単独 (n=18)	8.32 (2.55)	7.97	41.2 (12.1)	39.9
パロバロテン+リファンピシン (n=17)	1.72 (0.783)	1.55	4.82 (1.71)	4.52

パロバロテン単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のパロバロテンの調整済み最小二乗平均値の比(90%信頼区間): $C_{max,ss}$ 19% (16~23%)、 $AUC_{0-τ}$ 11% (10~13%)

[試験方法] 18~64歳の健康成人男性18例に、朝食後30分以内にパロバロテン1mgを1日1回24日間反復経口投与した。15~24日目にリファンピシン600mgをパロバロテンと併用投与した。血漿中パロバロテン及び代謝物濃度は、バリデーション済みのLC-MS/MS法を用いて測定した。定量下限は0.01ng/mLであった。リファンピシン併用時のパロバロテンのPKの結果(24日目)をリファンピシン投与前(14日目)の結果と比較した。

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、パロバ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

エリスロマイシン、フルコナゾール²¹⁾

パロパロテンとエリスロマイシン(中程度のCYP3A4阻害剤)を併用投与したシミュレーションを行ったところ、パロパロテンのC_{max}及びAUC_{0-inf}の幾何平均値の比はそれぞれ1.64及び2.54でした。

なお、パロパロテンとフルコナゾール(中程度のCYP3A阻害剤かつCYP2C19阻害剤)200mg1日1回を併用投与したシミュレーションを行ったところ、パロパロテンのC_{max}及びAUC_{0-inf}の幾何平均値の比はそれぞれ1.47及び1.89でした。

パロパロテンのPKパラメータ(エリスロマイシン併用のシミュレーション値)

	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	
	幾何平均値 (90%信頼区間)	比 (90%信頼区間)	幾何平均値 (90%信頼区間)	比 (90%信頼区間)
パロパロテン単独	139 (127~153)	1.64 (1.59~1.69)	839 (767~917)	2.54 (2.39~2.69)
パロパロテン+エリスロマイシン	215 (194~238)		2,133 (1,904~2,390)	

[試験方法] *In vitro*試験結果及び臨床試験結果に基づき構築したパロパロテンの生理学的薬物動態モデルを用いてシミュレーションを行った。健康成人10例にエリスロマイシン500mgを1日4回反復経口投与し、15日目にパロパロテン20mgを単回経口投与したときのPKを、パロパロテン単独投与時の結果と比較した。

ミダゾラム(外国人データ)²²⁾

パロパロテンとミダゾラム(CYP3A4の基質)を併用投与したところ、ミダゾラムのC_{max}及びAUC_{0-inf}の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ90.3%及び86.7%でした。

ミダゾラムのPKパラメータ(パロパロテン併用の統計解析)

	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	
	最小二乗幾何平均値 (90%信頼区間)	比 (90%信頼区間)、%	最小二乗幾何平均値 (90%信頼区間)	比 (90%信頼区間)、%
ミダゾラム単独 (n=23)	5.58 (5.05~6.17)	90.3 (83.7~97.5)	32.4 (28.4~37.0)	86.7 (79.8~94.1)
ミダゾラム+パロパロテン (n=23)	5.04 (4.56~5.58)		28.1 (24.7~32.0)	

[試験方法] 18~55歳の健康成人23例に、1日目に標準的な朝食開始30分後にミダゾラム2mg(シロップ)を経口投与し、2~15日目に標準的な朝食開始30分後にパロパロテン20mgを1日1回反復経口投与した。15日目にはパロパロテン投与直後にミダゾラム2mgも経口投与した。血漿中ミダゾラム濃度は、バリデーション済みのLS-MS/MS法を用いて測定した。定量下限は0.05ng/mLであった。ミダゾラム単独投与時のPKの結果(1日目)とパロパロテン併用時(15日目)の結果と比較した。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

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

10. 相互作用(抜粋)

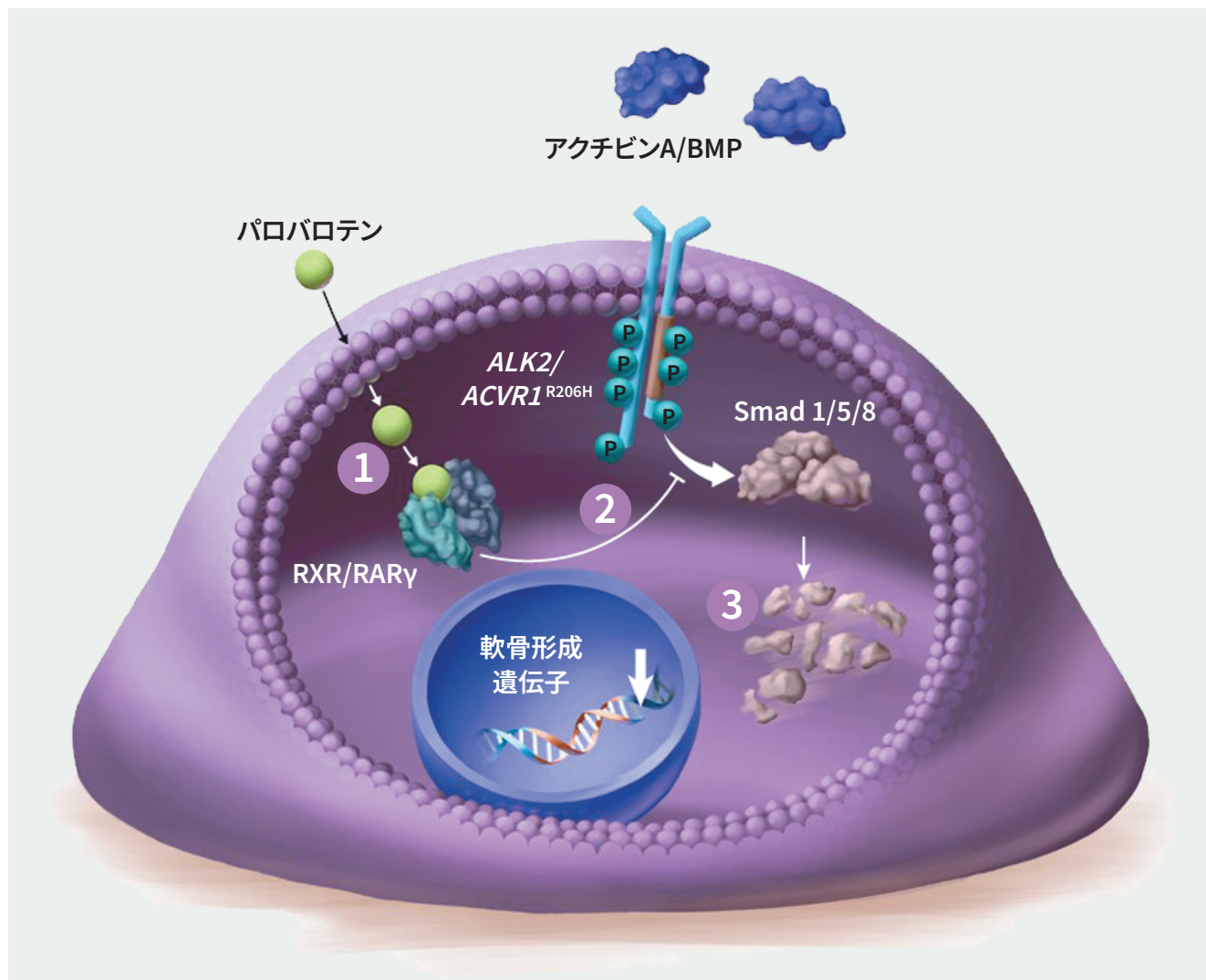
10.2 併用注意(併用に注意すること)(抜粋)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、併用を避け、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、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。
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 カルバマゼピン、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。

1. 作用機序²³⁾

パロパロテンは、経口投与可能なRAR γ 選択的アゴニストです。パロパロテンは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。

パロパロテンの作用機序



- 1 パロパロテンはRAR γ に選択的に結合するアゴニストである²⁴⁻²⁶⁾。
- 2 パロパロテンと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^{26,27)}。
- 3 ALK2/Smad依存性の軟骨形成と骨細胞の分化が抑制される²⁸⁾。

24) Sanchez-Duffhues G, et al. Ann Transl Med. 2016;4 (Suppl 1):S28.

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

26) 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。]

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

28) SOHONOS Full Prescribing Information. Cambridge, MA: Ipsen Biopharmaceuticals, Inc; March 2023.

2. 非臨床試験

受容体結合親和性及び転写活性化能 (*in vitro*)²⁹⁾

RAR γ 、RAR α 及びRAR β に対するパロパロテンの50%阻害濃度 (IC₅₀) 値は、それぞれ450、4,700及び2,900nmol/Lであり、パロパロテンはRAR γ に選択的なレチノイドアゴニストであることが示されました。

また、パロパロテンのRAR γ 、RAR α 及びRAR β を介する転写活性化能の50%有効濃度 (EC₅₀) 値はそれぞれ8.1、94.2及び25.0nmol/Lであり、RAR γ に対する選択的な転写活性化能を有することが示されました。

なお、パロパロテンの6つの主要代謝物のうちM2、M3、M4a及びM4bは、RAR γ に選択的な部分アゴニスト活性を示しましたが、パロパロテンのそれぞれ1.2%、1.7%、14%及び4.2%でした。

パロパロテン及び主要代謝物のRARに対する結合親和性及び転写活性化能

	結合親和性：IC ₅₀ (nmol/L)			転写活性化能：EC ₅₀ (nmol/L)			
	RAR α	RAR β	RAR γ	RAR α	RAR β	RAR γ	パロパロテンに対する比 (%)
パロパロテン	4,700	2,900	450	94.2	25.0	8.1	N/A
M1a	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	<0.1
M1b	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	7,498	0.1
M2	>10,000	>10,000	>10,000	6,846	7,919	659	1.2
M3	>10,000	10,000	>10,000	6,760	2,453	469	1.7
M4a	5,380	>10,000	2,730	492	277	56	14
M4b	>10,000	>10,000	6,700	1,121	391	191	4.2

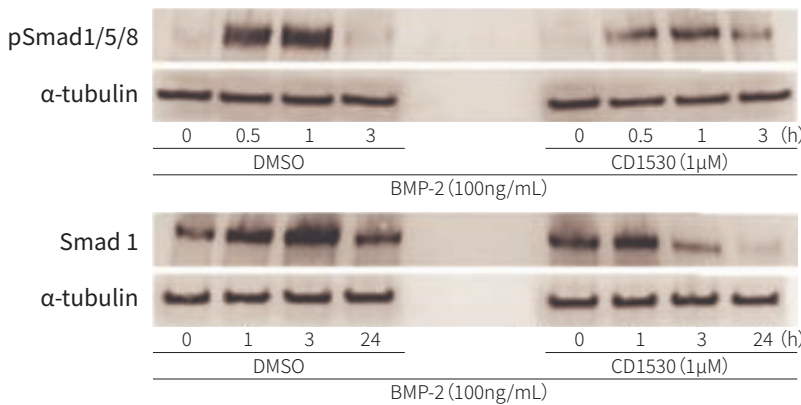
[方法] パロパロテンの各RARのリガンド結合ドメインに対する結合親和性を、放射性標識した全トランス型レチノイン酸を用いた競合アッセイにより評価した。また、パロパロテンの各RARを介した転写活性化能を、細胞を用いた分泌型アルカリホスファターゼレポーター遺伝子アッセイにより評価した。

RAR γ アゴニストによるSmadシグナル伝達阻害作用 (*in vitro*)³⁰⁾

Smadリン酸化抑制作用

RAR γ アゴニストであるCD1530で処理した細胞において、リン酸化Smad (pSmad) タンパク質発現量が80%以上減少し、これに伴いSmad1タンパク質発現量は経時的に減少しました。

BMP2処理ATDC5細胞に対するRAR γ アゴニストのSmadリン酸化抑制作用



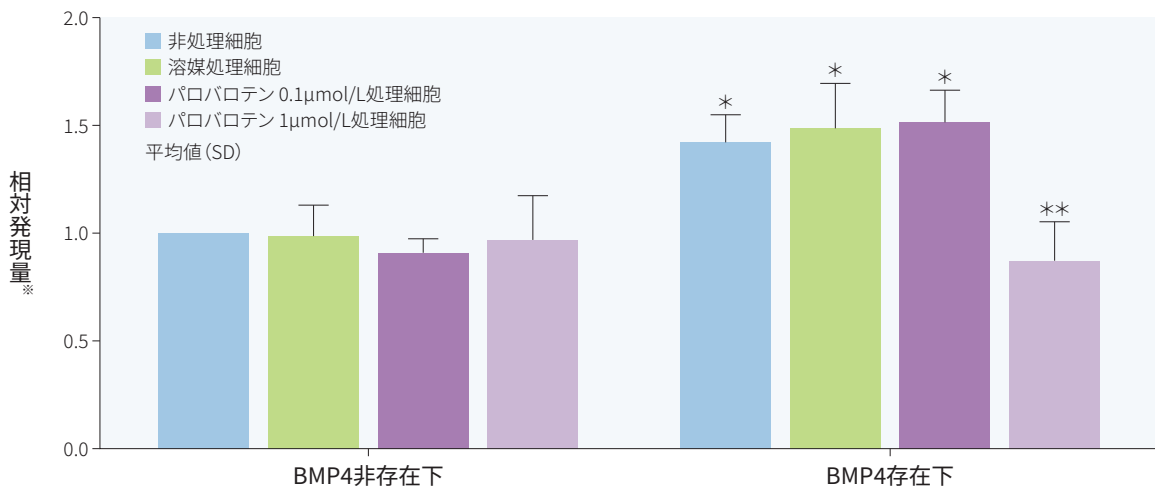
[方法] ATDC5培養細胞を用いて、CD1530 (RAR γ アゴニスト) 1 μ Mの存在/非存在下で、組換えBMP2 (100ng/mL) で処理し、pSmad1/5/8タンパク質発現量、Smad1タンパク質発現量をウェスタンブロット法により半定量的解析を行った。

また、データは図示しませんが、Smad5及び調節性のSmad4タンパク質発現量も同様に減少しました。なお、プロテアソーム阻害剤の存在下での検討ではSmad1タンパク質発現量の減少が抑制されました。

pSmad1/5タンパク質発現量に対する作用

パロバロテン1 μ mol/Lで処理した細胞では、溶媒処理細胞と比較してBMP4誘導pSmad1/5タンパク質発現量が41%低下し、統計学的有意差が認められました (p<0.05、Two-way ANOVA後にTukeyの多重比較検定)。BMP4の非存在下での溶媒処理細胞、パロバロテン1 μ mol/L処理細胞 (BMP4存在/非存在下) の結果より、パロバロテン1 μ mol/L処理は、pSmad1/5タンパク質の基礎発現量には影響を与えませんでした。

R206H変異ヒトFOP線維芽細胞株におけるpSmad1/5タンパク質発現量に対するパロバロテンの作用



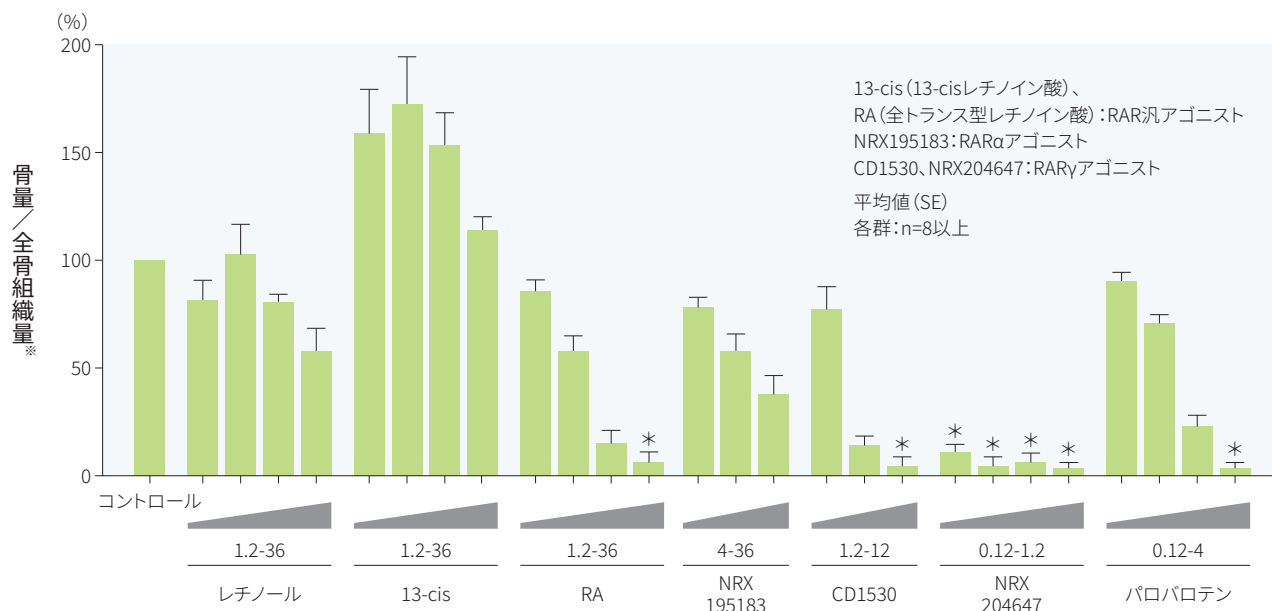
※BMP4非存在下の非処理細胞との比較
*p<0.05、vs BMP4非存在下の溶媒処理細胞 (Two-way ANOVA後にTukeyの多重比較検定)
**p<0.05、vs BMP4存在下の溶媒処理細胞 (Two-way ANOVA後にTukeyの多重比較検定)

[方法] R206H変異ヒトFOP線維芽細胞株を用いて、溶媒又はパロバロテン0.1及び1 μ mol/Lで10分間処理後、組換えBMP4 (100ng/mL) の存在/非存在下で30分間処理した。その後ウェスタンブロット法により半定量的解析を行った。

BMP移植マウスHOモデルにおけるRAR γ アゴニストのHO形成阻害作用(マウス)³¹⁾

BMP移植マウスHOモデルにおいて、パロパロテンは用量依存的なHO形成阻害作用を示しました。

BMP移植マウスモデルにおける各種レチノイドのHO形成阻害作用



※溶媒投与(コントロール)の値を100%とした相対値

*p<0.01、vs コントロール (one-way ANOVA後にBonferroni/Dunnの多重比較検定)

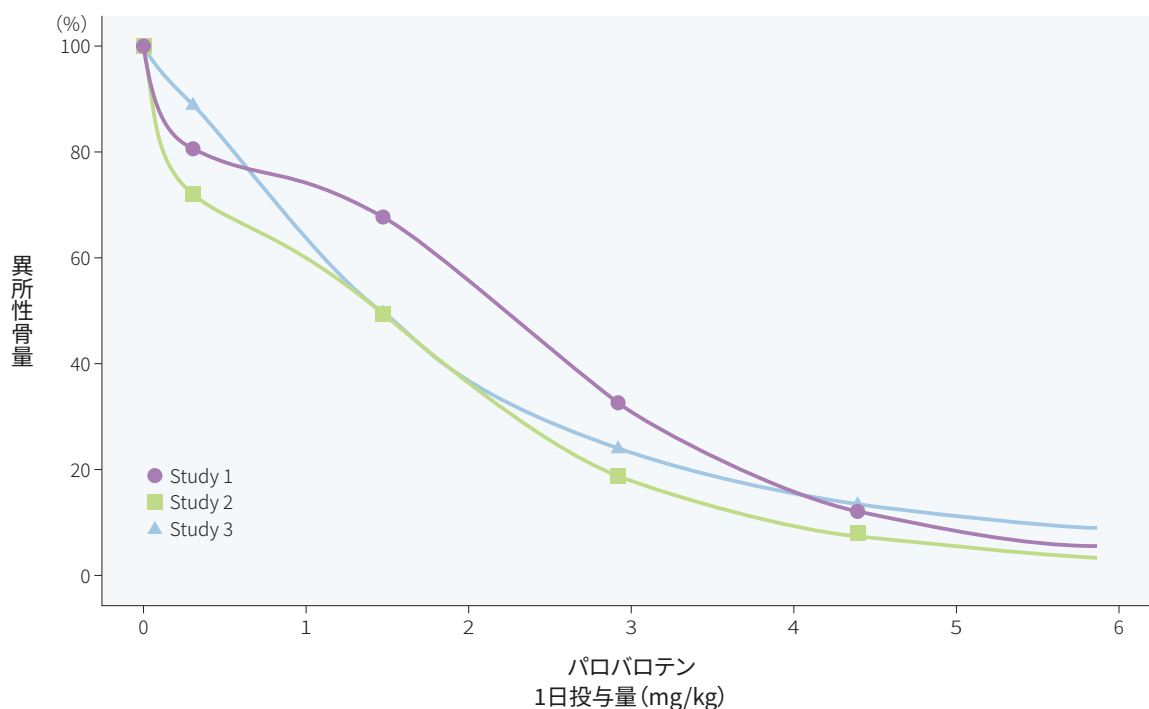
[方法] マトリゲルと組換えBMP2の混合物を2カ月齢の野生型マウスに皮下投与してBMP移植マウスHOモデルを作製した。移植直後、各用量 (mg/kg) のレチノイドをマウスに1日1回経口投与し、投与開始12日後にマイクロコンピュータ断層撮影法 (microCT) により溶媒投与群とレチノイド投与群の異所性骨における骨量 (骨量/全骨組織量) を測定した。

また、データは図示しませんが、BMP移植マウスモデルでHO誘発後、RAR γ アゴニストであるCD1530の有効性を評価したところ、投与開始を移植6日後まで遅らせた場合でも、投与開始8日後にHO形成阻害作用を示しました。一方、投与開始を移植後12日後まで遅らせた場合は、HO形成阻害作用は認められませんでした。移植後6日間はHOの軟骨形成期、移植後12日間はHOの骨形成期に相当することから、RAR γ アゴニストは軟骨形成細胞の分化及び軟骨形成 (軟骨細胞分化前の線維増殖期) の阻害によりHO形成阻害作用を示しますが、HOの骨形成期 (骨化期) は阻害しないことが示唆されました。

Q207D変異マウスFOPモデルにおけるパロバロテンのHO形成阻害作用(マウス)³²⁾

損傷誘発性のQ207D変異マウスFOPモデルにおいて、パロバロテンは用量依存的なHO形成阻害作用を示しました。

Q207D変異マウスでのHO形成阻害作用に対するパロバロテンの用量反応関係



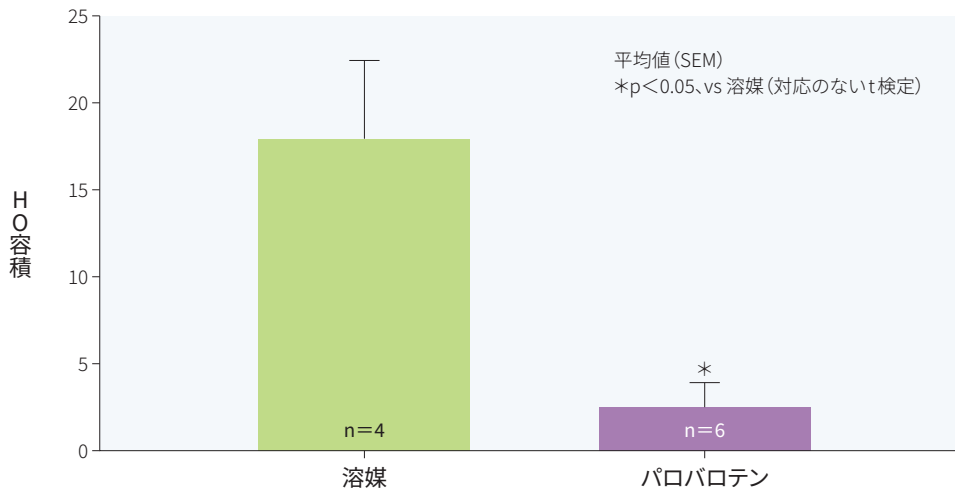
[方法] 19日齢のホモ接合Q207D変異マウスの大腿筋後部にAdeno-Cre及びカルディオトキシンを筋肉内投与し、HOを惹起した。筋肉損傷日からパロバロテン(0.294、1.47、2.94及び4.41mg/kg/日)又は溶媒を1日1回15日間経口投与し(各群n=8)、15日後にmicroCT解析により損傷部位のHO容積を評価した。3つの試験を行い、これらのデータを用いて用量反応モデル(約2mg/kg/日での推定50%有効用量(ED₅₀)を用いたdual site最大効果モデル)を作製した。

R206H変異マウスFOPモデルにおけるパロバロテンのHO形成阻害作用(マウス)³³⁾

損傷誘発性のR206H変異マウスFOPモデルは、導入遺伝子の活性化及び筋損傷後、14日以内に異所性軟骨内骨が形成され、これがフレアアップ期間(筋損傷からHO形成)に相当します。

R206H変異マウスFOPモデルにおいて、溶媒投与群では筋損傷部に大きなHO組織塊が認められ、HOを惹起した後肢の運動障害が認められました。筋損傷後(フレアアップ開始時)にパロバロテンの高用量を投与し、その後低用量を投与したパロバロテン投与群は、骨量/全骨組織量を指標としたHO形成を溶媒投与群と比較して有意に抑制(p<0.05、対応のない検定)し、HOを惹起した後肢の関節可動域も維持しました。

R206H変異マウスFOPモデルにおける筋損傷後2週時点でのmicroCT解析



[方法] 1か月齢のR206Hマウスにドキシサイクリンを投与し、全体的なCreリコンビナーゼの発現及びACVR1が正常に発現する組織にACVR1^{R206H}を発現させる変異対立遺伝子の発現を誘導した。次にマウスの大腿四頭筋にカルディオトキシンを投与し、局所炎症、筋損傷及びHOを惹起した。損傷1〜3日後に4mg/kg、損傷4〜14日後に0.6mg/kgのパロパロテン又は溶媒を、1日1回14日間経口投与した。損傷14日後にmicroCT及び3次元画像再構成法による解析を行った。

溶媒投与群では新たに形成された異所性軟骨組織及び軟骨内骨が存在しましたが、パロパロテン群では存在しませんでした。また、パロパロテンは筋損傷誘発性の肥満細胞浸潤及び線維増殖性反応を抑制できることが示されました。

Prrx1-R206HマウスFOPモデル(自然発症マウスHOモデル)におけるパロパロテンのHO形成阻害作用(マウス)³⁴⁾

Prrx1-R206Hマウスモデルは、発生中の胚での変異型対立遺伝子(ACVR1/ALK2^{R206H})の発現が骨格前駆細胞(Prrx1+)集団に限定され、損傷がなくてもHOが形成されます。Prrx1-R206Hマウスでは、母趾奇形をはじめ、FOP患者で認められるFOPに特徴的な表現型の多くが再現されています。

Prrx1-R206Hマウスモデルにおいて、溶媒投与群では、後肢の可動域制限及び歩行困難を伴うHOの自然発症が広範に認められましたが、パロパロテン投与群ではHOが軽減し、可動域が改善しました。また、異所性骨は前肢ではほとんど認められず、後肢では減少しました。

また、パロパロテンは成長板の組織学的な異常増殖及び長管骨の伸長抑制を改善しました。組織学的解析の結果、同マウスモデルでは成長板の肥大軟骨細胞層(長骨の伸長に最も関与する部位)の厚さが減少していました。パロパロテンは、Prrx1-R206HマウスFOPモデルの長管骨の成長抑制を改善し、成長板組織構造及び軟骨基質の産生をほぼ正常化しました。

[方法] 雄Prrx1-Creと交配した授乳期の雌ACVR1^{[R206H]FIE/+}マウスに、溶媒又はパロパロテン2mg/kgを1日1回、分娩日から15日間連続経口投与した。その後、Prrx1-R206H出生児に溶媒又はパロパロテン2mg/kgを生後16日から30日まで隔日経口投与した。生後14日に運動性を評価し、生後14及び30日にmicroCTを用いてHO容積を評価した。

安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験³⁵⁾

試験項目	試験系	投与経路	被験物質/投与量	試験結果
中枢神経系 (Irwin法)	ラット/Wistar (雄6匹/群)	経口	パロパロテン 0、0.2、1、5mg/kg	影響なし
心血管系 (hERG試験)	CHO細胞	<i>In vitro</i>	パロパロテン 1~10μmol/L	IC ₅₀ ：約7.2μmol/L
	HEK293細胞	<i>In vitro</i>	パロパロテン並びにM2、 M3、M4a及びM4b 0.3、1、3、10、30μmol/L	hERGカリウム電流の弱い阻害作用の 可能性が示唆
心血管系 (活動電位試験)	イヌプルキンエ線維/ ビーグル	<i>In vitro</i>	パロパロテン 0.01、0.1、1、10μmol/L	影響なし
心血管系 (血行動態及びECG)	テレメトリー装着 イヌ/ビーグル (雄4匹/群)	経口 (カプセル)	パロパロテン 0、0.04、0.2mg/kg	影響なし
			パロパロテン 0、1、10mg/kg	影響なし
腎・泌尿器系 (尿量及び電解質)	ラット/Wistar (雄10匹/群)	経口	パロパロテン 0、0.2、1、5mg/kg	1mg/kg以上で塩化物の尿中排泄量が 低下、5mg/kgでナトリウム及びカリウム の尿中排泄量が低下したが、臨床的に 意義はない
胃腸管系 (胃腸管運動性)	ラット/Wistar (雄10匹/群)	経口	パロパロテン 0、0.2、1、5mg/kg	すべての用量でわずかに胃排出を遅延 させたが、腸管運動には影響なし

2. 毒性試験

単回投与毒性試験(マウス、ラット、イヌ)³⁶⁾

試験系	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験結果
マウス/CD-1 (雌雄各5匹/群)	経口	0、0.5、2.5、12.5	概略致死量：12.5mg/kg超
ラット/Wistar (雌雄各5匹/群)	経口	0、1、5、25	概略致死量：25mg/kg超
イヌ/ビーグル (雄3匹/群)	経口 (カプセル)	0、1、5、10	概略致死量：10mg/kg超

反復投与毒性試験(ラット、ウサギ、イヌ)³⁷⁾

(1) 成熟ラットにおける4週間反復投与毒性試験及び4週間回復性試験

8週齢のWistarラット(雌雄各15匹/群)に溶媒又はパロバロテン0.04、0.2、1、5mg/kg/日を4週間経口投与し、4週間の回復期間を設けました。5mg/kg/日の雄1匹を軟骨形成不全に関連した右後肢の骨折に起因する状態悪化により4週目に早期屠殺しました。一般状態観察において、1mg/kg/日以上で、自発運動低下、体温低下、後肢障害、後肢及び/又は前肢の伸展を伴う座位、脱毛、皮膚の腫脹又は発赤、体表の黄色物質付着、削瘦、皮膚弛緩並びに排便減少及び/又は粘液便が認められましたが、これらの所見は回復性を示し、7週以降には認められませんでした。血液学的検査において、5mg/kg/日の雄及び1mg/kg/日以上雌で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下、1mg/kg/日以上で脾臓の髄外造血の増加が認められました。血液生化学的検査において、5mg/kg/日で血清アルブミン濃度の低値、血清尿素窒素濃度の高値、尿比重の高値、尿量の低値、血清総タンパク質濃度、アルブミン/グロブリン比及びクレアチニン濃度の低値が認められました。病理組織学的検査では、0.2mg/kg/日以上で軽微から軽度の皮膚の表皮肥厚、角化亢進、顆粒層肥厚、脂腺萎縮、亜急性炎症及び表皮滲出液、1mg/kg/日以上で主に大腿骨遠位部及び脛骨近位部に軟骨形成不全が認められました。0.2mg/kg/日の雌1匹で軽微な軟骨形成不全、1mg/kg/日以上で胃の非腺粘膜の上皮過形成及び角化亢進及び/又は急性炎症、0.2mg/kg/日の雄1匹で上皮過形成が認められました。投与期間終了時、5mg/kg/日の雄4/7匹で精巣上体の細胞残屑が認められ、各1匹で精巣上体の精液過少及び精巣の精細管上皮変性を伴っていました。4週間の回復期間終了後には精巣及び精巣上体に影響は認められませんでした。さらに、5mg/kg/日で精巣上体絶対重量の低値並びに運動精子数及び形態学的正常精子数の低値が認められました。精子の形態異常は、主に鞭毛を欠損した正常な形態の頭部及び頭部を欠損した正常鞭毛が認められました。精巣上体の精子数の低値が認められました。軟骨形成不全を除き、4週間の回復期間終了時にはパロバロテンに関連する所見は認められませんでした。本試験における無毒性量は0.2mg/kg/日でした。

(2) 成熟ラットにおける26週間反復投与毒性試験及び8週間回復性試験

56日齢のWistarラット(雌雄各30匹/群)に溶媒又はパロバロテン0.005、0.015、0.05、0.15mg/kg/日を26週間経口投与し、8週間の回復期間を設けました。毒性所見は認められませんでした。本試験における無毒性量は0.15mg/kg/日でした。

(3) 成熟ラットにおける投与13週の間評価を含む26週間反復投与毒性試験及び8週間回復性試験

7週齢のWistarラット(雌雄各28匹/群)に溶媒又はパロバロテン0.3、0.6、1.0mg/kg/日を13週間又は26週間経口投与し、8週間の回復期間を設けました。1.0mg/kg/日の雌雄各1匹を皮膚所見による状態悪化により58日目、148日目に、及び雄1匹を前肢の傷害により94日目に早期屠殺しました。一般状態観察において、全投与量の雄及び0.6mg/kg/日以上の雌で被毛の赤色、被毛粗剛、発赤及び潰瘍/痂皮形成が認められましたが、回復期間中に回復しました。0.6mg/kg/日以上で体重増加抑制が認められましたが、回復期間中に回復しました。投与期間終了時、1.0mg/kg/日の雄及び0.6mg/kg/日以上の雌で体重の低値が観察され、回復期間終了後も1.0mg/kg/日で認められ、完全には回復しませんでした。1.0mg/kg/日の雄で摂餌量低下が投与開始後13週間に認められましたが、残りの投与期間及び回復期間中に回復しました。中間及び投与期間終了時の病理組織学的検査において、顆粒層肥厚(13週間投与後：0.6mg/kg/日以上、26週間投与後：全投与量)、表皮過形成(表皮肥厚)(13週間投与後：1.0mg/kg/日、26週間投与後：全投与量の雄及び0.6mg/kg/日以上の雌)、慢性活動性炎症(13週間投与後：1.0mg/kg/日、26週間投与後：1.0mg/kg/日の雄及び全投与量の雌)及び潰瘍(26週間投与後：1.0mg/kg/日の雄及び0.6mg/kg/日以上の雌)が認められましたが、いずれも回復性を示しました。後膝関節又は胸骨において軽微～やや重度の成長板軟骨形成不全(13週間投与後の全投与量の雌及び0.6mg/kg/日以上の雄並びに26週間投与後の全投与量)が認められ、回復期間終了後にも全投与量の雄及び1.0mg/kg/日の雌で完全には回復しませんでした。1.0mg/kg/日で高い非腺胃上皮の変性/異常角化の発生頻度及び重症度を示しましたが、回復期間中に回復しました。13週間投与後の0.6mg/kg/日以上及び26週間投与後の全投与量で非腺胃角質層の急性炎症の発生頻度が高く、回復期間終了時にも1.0mg/kg/日の雌で認められました。本試験における無毒性量は0.3mg/kg/日未満、重篤な毒性が発現しない最大投与量は0.6mg/kg/日でした。

(4) 幼若ラット(3週齢)における6週間反復投与毒性試験及び6週間回復性試験

3週齢の幼若Wistarラット(雌雄各22匹/群)に溶媒又はパロバロテン0.1、0.5、1.2mg/kg/日を6週間経口投与し、6週間の回復期間を設けました。0.5mg/kg/日以上で骨端成長板では軟骨の肥大/成熟帯の拡大(ときに軟骨形成不全を伴う)による肥厚、菲薄化又は部分/完全閉鎖のいずれかが認められました。大腿骨近位部では、成長板の菲薄化/閉鎖により、大腿骨頭の変形が認められました。高用量では大腿骨頭の虚血性骨壊死が観察され、この領域に特有の解剖学的な血管形態との関連性が高いと考えられました。少数のラットでは骨梁の微小骨折を伴いました。高用量では腓骨で骨折治癒も認められました。0.5mg/kg/日では投与終了後に部分的な回復を示しましたが、1.2mg/kg/日では回復しませんでした。本試験における無毒性量は0.1mg/kg/日でした。

(5) ウサギにおける4週間反復投与毒性試験及び4週間回復性試験

9ヵ月齢のNZWウサギ(雌雄各7匹/群)に溶媒又はパロバロテン0.5、1.0、2.5mg/kg/日を4週間経口投与し、4週間の回復期間を設けました。2.5mg/kg/日で体重減少、摂餌量の減少及び/又は全身状態の悪化により12日目としてすべての雄を、17日目に雌1匹を早期屠殺しました。これらでは体温低下、自発運動低下、脱毛の頻度及び期間の増加、粗毛並びに眼瞼、口唇及び/又は後肢の痂皮形成が認められました。後肢の病変に対応する病理組織学的所見として足皮膚炎が認められました。2.5mg/kgの雌で全身、後肢又は鼻口部の脱毛、並びに眼瞼、後肢及び口唇の痂皮形成が認められました。病理組織学的検査において、2.5mg/kg/日で皮膚所見(足皮膚炎、鼻部/顎部炎症、上皮過形成、角化亢進、炎症細胞浸潤、顆粒層肥厚、漿液細胞痂皮、膿胞、びらん及び/又は潰瘍)、2.5mg/kg/日の雄で毛包の萎縮、皮膚の皮下浮腫及び皮脂腺の肥大が認められました。また、2.5mg/kg/日の雄及び/又は雌で軽微な骨髓過形成、軽微の脾臓の偽好酸球増生及び軽微～重度の胸腺の皮質リンパ球の減少が認められました。雌で投与期間終了時の血液学的検査における好中球及び白血球数の軽微な上昇が認められました。認められた所見はいずれも投与終了後4週間以内に回復しました。本試験における無毒性量は1mg/kg/日でした。

(6) イヌにおける4週間反復投与毒性試験及び4週間回復性試験

20～21ヵ月齢のビーグル犬(雌雄各5匹/群)に溶媒又はパロパロテン0.008、0.04、0.2mg/kg/日のカプセルを4週間経口投与し、4週間の回復期間を設けました。0.2mg/kg/日で顔面、頸部、胴体、足及び/又は耳に重度の皮膚所見により、15日目及び20日目に各雄1匹、22日目に雌2匹を早期屠殺しました。また、数匹では眼科学的検査で結膜充血及び/又は硬結を伴う眼瞼の腫脹が認められました。投与期間中、0.2mg/kg/日で体重減少(9～10%)が認められました。全投与量で皮膚の紅斑、0.04mg/kg/日以上では皮膚の腫脹及び滲出性所見が認められました。血液学的検査において、投与期間終了時に0.2mg/kg/日の雄で白血球数、分葉核好中球数、単球数及び好酸球数の高値が、回復期間終了時に0.2mg/kg/日の雄で好酸球の高値が認められました。病理組織学的検査において、投与期間終了時に0.04mg/kg/日以上で認められた二次的炎症を伴う皮膚の上皮過形成は、回復期間終了後には0.008mg/kg/日の雄及び0.2mg/kg/日の雌雄で認められました。皮膚への影響は回復期間終了時まで部分的に回復しました。本試験における無毒性量は0.008mg/kg/日でした。

(7) イヌにおける投与26週の間評価を含む39週間反復投与毒性試験及び13週間回復性試験

19～24ヵ月齢のビーグル犬(雌雄各9匹/群)に溶媒又はパロパロテン0.0002、0.0006、0.002、0.006mg/kg/日のカプセルを39週間経口投与し、13週間の回復期間を設けました。毒性所見は認められませんでした。本試験における無毒性量は0.006mg/kg/日でした。

(8) イヌにおける投与13週の間評価を含む39週間反復投与毒性試験及び13週間回復性試験

12ヵ月齢以上のビーグル犬(雌雄各10匹/群)に溶媒又はパロパロテン0.012、0.025/0.12、0.04mg/kg/日を39週間経口投与し、13週間の回復期間を設けました。0.025/0.12mg/kg/日では投与量増量後、外耳炎、結膜炎並びに重度の皮膚所見により、雄2匹(26及び33週目)及び雌5匹(19、20、22、51及び52週目)を早期屠殺しました。これらの動物では白血球数及び血清中グロブリンの上昇を含む全身性の炎症反応並びに皮膚の顆粒層肥厚、びらん、上皮過形成、リンパ組織球浸潤、好中球浸潤、炎症性浸出液及び/又は皸角化症が認められました。一般状態所見において、全投与量で耳の腫脹、耳漏、眼脂、結膜赤色、脱毛、皮膚の黒色化及び発赤、皮膚損傷並びに痂皮形成が認められ、耳漏、眼脂、脱毛、痂皮形成及び皮膚の発赤は回復期間中にも認められました。眼科学的検査において、0.025/0.12mg/kg/日の雄1匹で結膜炎が認められました。病理組織学的検査において、全投与量で皮膚所見が認められ、13週間投与後、0.012mg/kg/日の雌雄各1匹でリンパ組織球性浸潤、雌1匹で炎症性滲出液及び好中球浸潤が認められました。0.025mg/kg/日以上ではリンパ組織球浸潤及び顆粒層肥厚、0.04mg/kg/日では線維化、上皮過形成及び好中球浸潤が認められました。投与期間終了時では、0.012mg/kg/日の雄1匹でびらん、顆粒層肥厚、炎症性滲出液及び上皮過形成、0.04mg/kg/日でリンパ組織球浸潤と顆粒層肥厚、0.025/0.12mg/kg/日で顆粒層肥厚が認められました。回復期間終了時には、0.012mg/kg/日の雄でリンパ組織球性浸潤、0.04mg/kg/日の雄で炎症性滲出液が認められました。本試験における無毒性量/重篤な毒性が発現しない最大投与量は0.04mg/kg/日でした。

安全性薬理試験及び毒性試験

遺伝毒性試験 (*in vitro*、マウス)³⁸⁾

(1) 細菌を用いる復帰突然変異試験

5種類のネズミチフス菌株を用いて、ラット由来外因性代謝活性化系 (S9) の存在下及び非存在下で、プレート法 (パロバロテン濃度50~5,000µg/plate) 及び改変プレインキュベーション法 (パロバロテン濃度20~2,000µg/plate) を行ったところ、S9の有無にかかわらず、復帰変異コロニー数の増加は認められませんでした。

(2) 哺乳類細胞(ヒトリンパ球)を用いる染色体異常試験

ヒト末梢血リンパ球を用いて、S9の存在下又は非存在下でパロバロテン10~88µg/mLで処理したところ、遺伝毒性の懸念を示唆する変化はありませんでした。

(3) マウス骨髄小核試験

Moro Albinoマウス(雌雄各5匹/群)に溶媒又はパロバロテン5、12.5、25mg/kg/日を2日間経口投与し骨髄標本作製したところ、遺伝毒性は認められませんでした。

がん原性試験

がん原性試験は実施していません。

生殖発生毒性試験(ラット、*in vitro*)³⁹⁾

(1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

- ・雄のSprague-Dawleyラット(32匹又は22匹/群)に溶媒又はパロバロテン0.3、1、3mg/kg/日を11週間(交配前9週間、交配後2週間)経口投与しました。3mg/kg/日は忍容性を示さなかったため、交配前(30日目、39日目)に早期屠殺しました。1mg/kg/日までは生殖機能、受胎能及び初期胚発生に影響はありませんでした。
- ・雌のSprague-Dawleyラット(22匹/群)に溶媒又はパロバロテン0.3、1、3mg/kg/日を交配前2週間～妊娠7日まで経口投与しました。3mg/kg/日で交配前及び交配後の投与期間中に摂餌量の減少、一過性の体重減少及び続発する体重増加抑制並びに性周期(発情休止期)の延長傾向が認められました。交配前及び交配期間中に毒性所見はなく、交尾までの日数、交尾率、受胎率及び妊娠率に影響はありませんでした。本試験における母動物毒性並びに雌の受胎能及び初期胚発生への影響に関する無毒性量は1mg/kg/日でした。

(2) 胚・胎児発生に関する試験

- ・胚盤胞由来多機能性ESCを用いて、パロバロテン0.000125～125µg/mLで処置しました(2回実施)。胚・胎児毒性陽性でした。本試験における心筋細胞分化に対する50%分化阻害濃度(ID₅₀)は0.001及び0.008µg/mL、ESCの増殖に対するIC₅₀は0.03及び0.008µg/mL、3T3細胞の増殖に対するIC₅₀は2及び15µg/mLでした。
- ・妊娠Wistarラット(10匹/群)に溶媒又はパロバロテン0.04、0.5、5mg/kg/日を妊娠6～17日に経口投与しました。5mg/kg/日で母動物の膣からの出血が認められ、胚吸収の増加が示唆されたことから、妊娠14日の投与後に休養しました。0.5mg/kg/日以上で生存胎児数の減少及び吸収胚数が増加し、その影響の程度は用量依存的に増加しました。5mg/kg/日では胎児体重の低値が認められました。0.5mg/kg/日以上では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、長骨の短縮など)、5mg/kg/日では、すべての胎児に奇形が認められました。本試験における母動物毒性の無毒性量は0.5mg/kg/日、胚・胎児毒性の無毒性量は0.04mg/kg/日でした。
- ・妊娠Wistarラット(24匹/群)に溶媒又はパロバロテン0.01、0.25、1.25mg/kg/日を妊娠6～17日に経口投与しました。胎児検査では0.25mg/kg/日以上で群で様々な内臓変異(主として血管変異、蛇行尿管及び水尿管、腎乳頭小型化)及び骨格変異の発生率が増加しました。1.25mg/kg/日ではレチノイドによる胚毒性として典型的に認められる多数の奇形(外表検査における外脳症、頭部形態異常、舌突出及び/又は前肢の欠損、主として口蓋裂及び無眼球を含む内臓奇形並びに骨格奇形)及び胎児体重のわずかな減少が認められました。0.25mg/kg/日では1匹に骨格奇形(肋骨の不接合)が認められました。本試験における母動物及び胚・胎児毒性の無毒性量は0.01mg/kg/日でした。

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施していません。

光毒性試験⁴⁰⁾

パロバロテンは、UVA領域である300～350nmで最大のUV吸収を示しますが、*in vitro*光毒性試験では3T3線維芽細胞に対して光毒性を示しませんでした。

有効成分に関する理化学的知見

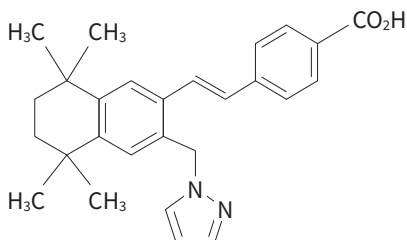
一般名：パロバロテン (Palovarotene)

化学名：4-[(1*E*)-2-{5,5,8,8-テトラメチル-3-[(1*H*-ピラゾール-1-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}エテニル]安息香酸

分子式：C₂₇H₃₀N₂O₂

分子量：414.54

構造式：



性状：白色の粉末

製剤学的事項

製剤の各種条件下における安定性

ソホノスカプセル1mg・1.5mg・2.5mg・5mg・10mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP包装	60箇月	いずれの試験項目においても規格に適合	
中間的試験	30°C/75%RH		60箇月		
加速試験 ^{*1}	40°C/75%RH		6箇月		
光安定性試験 ^{*1}	総照度120万lx・h以上、 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	<ul style="list-style-type: none"> 一次包装なし PTP包装 PTP包装、紙箱 一次包装なし、アルミ箔 (遮光対照) PTP包装、紙箱、アルミ箔 (遮光対照) 	—	<ul style="list-style-type: none"> 一次包装なし： 含量、純度試験、溶出性において規格外 PTP包装： 純度試験において規格外 PTP包装、紙箱： いずれの試験項目も規格に適合 	
苛酷試験	熱サイクル試験 ^{*1}	-20°C 2日間及び 25°C/60%RH 2日間、 3回繰り返す	PTP包装、紙箱	12日	いずれの試験項目においても規格に適合
	凍結・融解試験 ^{*2}	-20°C、室温融解	PTP包装	4、8、12週	いずれの試験項目においても規格に適合

試験項目：性状、含量、純度試験、溶出性、水分、微生物限度

※1 10mgカプセルのみを使用、微生物限度は実施せず。

※2 1、10mgカプセルのみを使用、微生物限度は実施せず。

取扱い上の注意

規制区分：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

貯 法：室温保存

有効期間：60箇月

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]

関連情報

承認番号：カプセル1 mg 30800AMX00076000
カプセル1.5mg 30800AMX00077000
カプセル2.5mg 30800AMX00078000
カプセル5 mg 30800AMX00079000
カプセル10mg 30800AMX00080000

承認年月：2026年2月

国際誕生年月：2022年1月(カナダ)

薬価基準収載年月：2026年5月

販売年月：

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。

再審査期間満了年月：2036年2月(10年間)

主要文献

- 1) Haga N, et al. *Pediatr Int.*2020;62 (1) :3-13.
- 2) 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)
- 3) 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
- 4) Pignolo RJ, et al. *J Bone Miner Res.* 2023;38 (3) :381-394.
- 5) 社内資料：自然経過試験(PVO-1A-001試験) (承認時評価資料)
- 6) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験(PVO-1A-201試験) (承認時評価資料)
- 7) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験(PVO-1A-202試験) (承認時評価資料)
- 8) 社内資料：健康成人における単回投与試験(PVO-1A-101)
- 9) 社内資料：健康成人における反復投与試験(RB16328)
- 10) 社内資料：FOP被験者における薬物動態(PVO-1A-301)
- 11) 社内資料：母集団薬物動態解析
- 12) 社内資料：パロパロテンの生物学的同等性試験(CLIN-60120-455)
- 13) 社内資料：食事の影響／投与方法の確認試験(PVO-1A-102)
- 14) 社内資料：分布
- 15) 社内資料：ヒト生体試料を用いた*In vitro*薬物動態試験
- 16) 社内資料：非臨床薬物動態試験
- 17) 社内資料：*In vitro*代謝
- 18) 社内資料：ヒトマスバランス試験(NP17056)
- 19) 社内資料：パロパロテンとケトコナゾールの薬物相互作用試験(NP17041B)
- 20) 社内資料：パロパロテンとリファンピシンの薬物相互作用試験(NP17040)
- 21) 社内資料：生理学的薬物動態解析
- 22) 社内資料：パロパロテンとミダゾラムの薬物相互作用試験(NP17055)
- 23) 社内資料：非臨床薬理試験
- 24) Sanchez-Duffhues G, et al. *Ann Transl Med.* 2016;4:S28.
- 25) Anwar S, et al. *Genes (Basel)* . 2023;14 (2) :2162.
- 26) Pignolo RJ, Pacifici M. *Cells.* 2021;10 (11) :3245.
- 27) Shimono K, et al. *Nat Med.* 2011;17 (4) :454-460.
- 28) SOHONOS Full Prescribing Information. Cambridge, MA: Ipsen Biopharmaceuticals, Inc; March 2023.
- 29) 社内資料：受容体結合親和性及び転写活性化能
- 30) 社内資料：RAR γ アゴニストによるSmadシグナル伝達阻害作用
- 31) 社内資料：BMP移植マウスHOモデルにおけるパロパロテンを含むRAR γ アゴニストのHO形成阻害作用
- 32) 社内資料：損傷誘発性Q207D変異マウスFOPモデルにおけるパロパロテンのHO形成阻害作用
- 33) 社内資料：損傷誘発性R206H変異マウスFOPモデルにおけるパロパロテンの形成阻害作用
- 34) 社内資料：Prrx1-R206HマウスFOPモデルにおけるパロパロテンのHO形成阻害作用
- 35) 社内資料：安全性薬理試験
- 36) 社内資料：単回投与毒性試験
- 37) 社内資料：反復投与毒性試験
- 38) 社内資料：遺伝毒性試験
- 39) 社内資料：生殖発生毒性試験
- 40) 社内資料：光毒性試験

製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

IPSEN株式会社

〒100-6103 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

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

電話番号：03-6205-3483

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