市販直後調査
2026年7月～2027年1月

2026年7月改訂（第3版）

日本標準商品分類番号　873999

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

レチノイン酸受容体γ作動薬
パロバロテンカプセル

ソホノス®カプセル 1mg
ソホノス®カプセル 1.5mg
ソホノス®カプセル 2.5mg
ソホノス®カプセル 5mg
ソホノス®カプセル 10mg

sohonos® capsules

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	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
規格・含量	ソホノスカプセル1 mg：1カプセル中パロバロテン 1 mg ソホノスカプセル1.5 mg：1カプセル中パロバロテン 1.5 mg ソホノスカプセル2.5 mg：1カプセル中パロバロテン 2.5 mg ソホノスカプセル5 mg：1カプセル中パロバロテン 5 mg ソホノスカプセル10 mg：1カプセル中パロバロテン 10 mg
一般名	和名：パロバロテン（JAN） 洋名：Palovarotene（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日 ：2026年2月19日 薬価基準収載年月日 ：2026年5月20日 販売開始年月日 ：2026年7月 7日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：IPSEN株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	IPSEN株式会社　製品情報担当 TEL 03-6205-3483 医療関係者向けホームページ https://www.sohonoshcp.jp

本IFは2026年7月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

ＩＦ利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、ＩＦ記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

I. 概要に関する項目 ･･････････････････････････････ 1
　１．開発の経緯･････････････････････････････････ 1
　２．製品の治療学的特性･････････････････････････ 1
　３．製品の製剤学的特性･････････････････････････ 2
　４．適正使用に関して周知すべき特性･････････････ 3
　５．承認条件及び流通・使用上の制限事項･････････ 3
　６．ＲＭＰの概要････････････････････････････････ 3

II. 名称に関する項目 ････････････････････････････ 4
　１．販売名･････････････････････････････････････ 4
　２．一般名･････････････････････････････････････ 4
　３．構造式又は示性式･･･････････････････････････ 4
　４．分子式及び分子量･･･････････････････････････ 4
　５．化学名（命名法）又は本質･･･････････････････ 5
　６．慣用名、別名、略号、記号番号･･･････････････ 5

III. 有効成分に関する項目･･･････････････････････ 6
　１．物理化学的性質････････････････････････････ 6
　２．有効成分の各種条件下における安定性･････････ 7
　３．有効成分の確認試験法、定量法･･･････････････ 7

IV. 製剤に関する項目････････････････････････････ 8
　１．剤形･･･････････････････････････････････････ 8
　２．製剤の組成･････････････････････････････････ 8
　３．添付溶解液の組成及び容量･･･････････････････ 8
　４．力価･･･････････････････････････････････････ 9
　５．混入する可能性のある夾雑物･････････････････ 9
　６．製剤の各種条件下における安定性･････････････ 9
　７．調製法及び溶解後の安定性･･･････････････････ 9
　８．他剤との配合変化（物理化学的変化）･････････ 9
　９．溶出性･････････････････････････････････････ 9
　10．容器・包装･････････････････････････････････ 10
　11．別途提供される資材類･･･････････････････････ 10
　12．その他･････････････････････････････････････ 10

V. 治療に関する項目 ････････････････････････････ 11
　１．効能又は効果･･･････････････････････････････ 11
　２．効能又は効果に関連する注意･････････････････ 11
　３．用法及び用量･･･････････････････････････････ 11
　４．用法及び用量に関連する注意･････････････････ 12
　５．臨床成績･･･････････････････････････････････ 14

VI. 薬効薬理に関する項目････････････････････････ 44
　１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群････ 44
　２．薬理作用･･･････････････････････････････････ 44

VII. 薬物動態に関する項目････････････････････････ 50
　１．血中濃度の推移･････････････････････････････ 50
　２．薬物速度論的パラメータ･････････････････････ 53
　３．母集団（ポピュレーション）解析･････････････ 54
　４．吸収･･･････････････････････････････････････ 54
　５．分布･･･････････････････････････････････････ 54
　６．代謝･･･････････････････････････････････････ 55
　７．排泄･･･････････････････････････････････････ 56
　８．トランスポーターに関する情報･･･････････････ 56
　９．透析等による除去率･････････････････････････ 56
　10．特定の背景を有する患者･････････････････････ 57
　11．その他･････････････････････････････････････ 57

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目･････ 58
　１．警告内容とその理由････････････････････････ 58
　２．禁忌内容とその理由････････････････････････ 58
　３．効能又は効果に関連する注意とその理由････ 58
　４．用法及び用量に関連する注意とその理由････ 58
　５．重要な基本的注意とその理由････････････････ 59
　６．特定の背景を有する患者に関する注意･･･････ 59
　７．相互作用･･･････････････････････････････････ 61
　８．副作用･････････････････････････････････････ 63
　９．臨床検査結果に及ぼす影響･･･････････････････ 74
　10．過量投与･･･････････････････････････････････ 74
　11．適用上の注意･･･････････････････････････････ 74
　12．その他の注意･･･････････････････････････････ 74

IX. 非臨床試験に関する項目･･････････････････････ 75
　１．薬理試験･･･････････････････････････････････ 75
　２．毒性試験･･･････････････････････････････････ 76

X. 管理的事項に関する項目 ･･････････････････････ 79
　１．規制区分･･･････････････････････････････････ 79
　２．有効期間･･･････････････････････････････････ 79
　３．包装状態での貯法･･･････････････････････････ 79
　４．取扱い上の注意･････････････････････････････ 79
　５．患者向け資材･･･････････････････････････････ 79
　６．同一成分・同効薬･･･････････････････････････ 79
　７．国際誕生年月日･････････････････････････････ 79
　８．製造販売承認年月日及び承認番号、
　　薬価基準収載年月日、販売開始年月日･･････ 79
　９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等
　　の年月日及びその内容････････････････････ 79
　10．再審査結果、再評価結果公表年月日及び
　　その内容･････････････････････････････････ 79
　11．再審査期間･････････････････････････････････ 79
　12．投薬期間制限に関する情報･･･････････････････ 80
　13．各種コード･････････････････････････････････ 80
　14．保険給付上の注意･･･････････････････････････ 80

XI. 文献･･ 81
　１．引用文献･･･････････････････････････････････ 81
　２．その他の参考文献･･･････････････････････････ 81

XII. 参考資料 ･･････････････････････････････････ 82
　１．主な外国での発売状況･･･････････････････････ 82
　２．海外における臨床支援情報･･･････････････････ 84

XIII. 備考･･････････････････････････････････････ 87
　１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
　　あたっての参考情報･･･････････････････････ 87
　２．その他の関連資料･･･････････････････････････ 87

略語表

略語	略語内容
AE	adverse event, 有害事象
ALT	alanine aminotransferase, アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	analysis of variance, 分散分析
AP	anterior/posterior, 前後
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity, 投与 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the concentration versus time curve up to the last measurable concentration, 投与 0 時間から測定可能濃度までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0}\text{-}\tau$	area under the concentration versus time curve over a dosing interval at steady state, 定常状態での投与間隔における濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration versus time curve from time zero to the last measurable concentration, 0 時間から最終測定可能時点までの濃度－時間曲線下面積
BHA	butylated hydroxyanisole, ブチルヒドロキシアニソール
BHT	butylated hydroxytoluene, ブチルヒドロキシトルエン
BMP	bone morphogenetic protein, 骨形成タンパク質
CAJIS	cumulative analogue joint involvement scale
CCDS	company core data sheet, 企業中核データシート
CHO	chinese hamster ovary, チャイニーズハムスター卵巣
CL/F	apparent systemic clearance, みかけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration, 最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	maximum plasma concentration at steady-state, 定常状態での最高血漿中濃度
$C_{min,ss}$	trough concentration at steady-state, 定常状態でのトラフ濃度
COPD	chronic obstructive pulmonary disease, 慢性閉塞性肺疾患
CT	computed tomography, コンピュータ断層撮影
CTCAE	common terminology criteria for adverse , events 有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation, 変動係数
CYP	cytochrome P450, シトクロム P450
DMC	Data Monitoring Committee, データモニタリング委員会
DMSO	dimethyl sulfoxide, ジメチルスルホキシド
EC_{50}	concentration at half-maximum response, 50%有効濃度
ESC	embryonic stem cell, 胚性幹細胞
FOP	fibrodysplasia ossificans progressiva, 進行性骨化性線維異形成症
GAPDH	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ
HED	human equivalent dose, ヒト等価用量
HEK	human embryonic kidney, ヒト胎児腎
hERG	human ether-à-go-go-related gene, ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HNSTD	highest non-severely toxic dose, 重篤な毒性が発現しない最大投与量
HO	heterotopic ossification, 異所性骨化
IC_{50}	half-maximal inhibitory concentration, 50%阻害濃度
IF-FAS	imaged flare-up full analysis set, フレアアップ評価での最大の解析対象集団
ITT	intent-to-treat

略語	略語内容
Ki	inhibition constant, 阻害定数
KO	knockout, ノックアウト
LLOQ	lower limit of quantitation, 定量下限
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities, 国際医薬用語集
MO	multiple osteochondromas、多発性骨軟骨腫
MRI	magnetic resonance imaging, 磁気共鳴画像法
N/A	not applicable, 適用外
NHS	natural history study, 自然経過試験
NOAEL	no-observed-adverse-effect level, 無毒性量
NRS	numeric rating scale
PA	posterior/ anterior, 後前
PBPK	physiologically based pharmacokinetic(s), 生理学的薬物動態
PCTFE	polychlorotrifluoroethylene, ポリクロロトリフルオロエチレン
PFQ	Physical Function Questionnaire
PP	per protocol, 治験実施計画書に適合した集団
PPC	premature physeal closure, 骨端線早期閉鎖
PROMIS	Patient Reported Outcomes Measurement Information System, 患者報告アウトカム測定法情報システム
P-Smad	phosphorylated Smad, リン酸化 Smad
PT	preferred term, 基本語
PVC	polyvinyl chloride, ポリ塩化ビニル
QD	once daily, 1 日 1 回
Q/F	apparent intercompartmental clearance, コンパートメント間のみかけのクリアランス
QTcF	the corrected QT interval with Fridericia's formula, Fridericia の式で補正した QT 間隔
RAR	retinoic acid receptor, レチノイン酸受容体
RARγ	retinoic acid receptor gamma, レチノイン酸受容体 γ
Rc	accumulation ratio, 蓄積比
SD	standard deviation, 標準偏差
SEAP	secreted alkaline phosphatase, 分泌型アルカリホスファターゼ
SEM	standard error of the mean, 標準誤差
Smad	suppressor of mothers against decapentaplegic
SOC	system organ class, 器官別大分類
SS	safety set, 安全性解析対象集団
$T_{1/2}$	terminal elimination half-life, 消失半減期
TEAE	treatment emergent adverse event, 試験治療下で発現した有害事象
T_{max}	time of maximum observed concentration, 最高血漿中濃度到達時間
TQT	through QT, 綿密な QT/QTc
UV	Ultraviolet, 紫外線
UVA	Ultraviolet A, 紫外線 A
Vc/F	apparent volume of the central compartment, 中心コンパートメントのみかけの分布容積
Vd/F	apparent volume of distribution, みかけの分布容積
Vp/F	apparent volume of the peripheral compartment, 末梢コンパートメントのみかけの分布容積

略語	略語内容
Vz/F	apparent volume of distribution, みかけの分布容積
WBCT	whole body computed tomography, 全身コンピュータ断層撮影
wLME	weighted linear mixed effects, 重み付き線形混合効果
WoE	weight-of-evidence, 科学的証拠の重み付け
WT	wild-type, 野生型
ΔΔQTcF	mean placebo-corrected ΔQTcF, プラセボ補正後のΔQTcF
λz	apparent terminal elimination rate constant, みかけの消失速度定数

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

進行性骨化性線維異形成症（FOP）は重度の障害をもたらす極めて稀な疾患であり、しばしば有痛性かつ反復性の軟部組織腫脹（フレアアップ）を伴う筋肉、腱及び靭帯の異所性骨化（HO）を特徴としている。本邦における有病率は 200 万人に 1 人とされ、指定難病となっている。小児早期に病変が観察され始め、大関節強直の進行に伴って、関節の可動性が喪失する。予後は不良であり、余命は短い。FOP 患者の大半は、20 代前半までに車椅子生活を余儀なくされ、日常生活を送るために介護者の支援を必要とする。

FOP は、骨形成タンパク質（BMP）Ⅰ型受容体であるアクチビン A 受容体 1 型（ACVR1）/アクチビン受容体様キナーゼ 2（ALK2）をコードする *ACVR1/ALK2* 遺伝子の単一の機能獲得型変異による遺伝子疾患である。*ACVR1/ALK2* 遺伝子の機能獲得型変異により、BMP-Suppressor of Mothers against Decapentaplegic（Smad）1/5/8 シグナル伝達経路が異常に活性化し、軟骨形成及び異所性骨形成が促進されることで、正常な損傷修復機序による軟部組織（筋肉、腱及び靭帯）の再生が妨げられる。

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

ソホノス（以下、本剤）の有効成分であるパロバロテンは、経口投与可能なレチノイン酸受容体（RAR）γ（RARγ）の選択的アゴニストである。パロバロテンは RARγ を介して Smad1/5/8 のリン酸化を阻害し、BMP シグナル伝達を阻害することで軟骨形成及び HO を抑制し筋組織損傷を軽減する。損傷誘発性 HO 及び FOP モデル動物を用いた *in vivo* 試験で、パロバロテンは軟骨形成及び HO を阻害した。

Clementia Pharmaceuticals Inc.（Clementia）は Roche から本剤を導入し、2014 年 4 月に FOP に対する臨床開発プログラムを開始した。2019 年に IPSEN が Clementia を買収して以降、IPSEN が本剤の開発を進め 2022 年 1 月にカナダで「SOHONOS」の販売名で、「成人及び 8 歳以上の女児及び 10 歳以上の男児の進行性骨化性線維異形成症（FOP）患者における新規異所性骨化容積の低減」を効能・効果として初めて承認された。2025 年 4 月現在、米国他 5 ヵ国で承認されている。
本邦においては、2024 年 11 月に進行性骨化性線維異形成症に対し、厚生労働省より希少疾病用医薬品の指定を受けた。IPSEN 株式会社は 2025 年 6 月国内外の臨床試験に基づき承認申請を行い、2026 年 2 月に「進行性骨化性線維異形成症」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

２．製品の治療学的特性

（1）パロバロテンは、レチノイン酸受容体 γ（RARγ）作動薬であり、RARγ を介して Smad1/5/8 のリン酸化を阻害することで、軟骨細胞の分化を阻害する。損傷誘発性 HO 及び FOP モデル動物を用いた *in vivo* 試験で、パロバロテンは軟骨形成及び HO を阻害した[注 1)]。

（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の項参照）

（2）自然経過試験を外部対照とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性 FOP 患者における本剤群の年換算新規 HO 容積の平均値（最小二乗平均値［95%信頼区間］）※は 11.0 cm^3［0.72, 21.35］であり、未投与群 21.5 cm^3［13.04, 29.91］より 48.6%低い値を示した。

※ 新規 HO 容積の負の値を 0 に置換せず、平方根変換しない重み付き線形混合効果モデル

（「Ⅴ．5.（4）、1）有効性検証試験」の項参照）

(3) 6 歳以上の FOP 患者[注 2)] を対象とし、フレアアップ時投与のみを評価した第Ⅱ相二重盲検プラセボ対照試験及びその非盲検継続投与試験において、有効性の評価項目であるフレアアップにおける 12 週時点の新規 HO 容積の平均値は、第Ⅱ相試験の全体集団では、20/10 mg フレアアップ時投与群（15 件、3,045 mm^3）でプラセボ/未投与群（47 件、10,780 mm^3）と比較して 72%低かった（p=0.02、名目上の p 値）。

8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性では、フレアアップにおける 12 週時点の新規 HO 容積の平均値は、20/10 mg フレアアップ時投与群（14 件、3,262 mm^3）でプラセボ/未投与群（43 件、11,712 mm^3）と比較して 72%低かった（p =0.04、名目上の p 値）。同様の結果が、10/5 mg フレアアップ時投与群[注 3)]（全体集団：3,010 mm^3、72%低下、p=0.11、名目上の p 値、8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性：2,807 mm^3、76%低下、p=0.10、名目上の p 値）からも得られた。

（「Ⅴ．5.（3）用量反応探索試験」の項参照）

(4) 海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験における主な副作用は、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、皮膚擦過傷であり、FOP の最大の解析対象集団の 8/10 歳以上の集団において特に頻度の高い重篤な副作用は骨端線早期閉鎖[注 4)] であった。

重大な副作用として、重度の皮膚障害、骨端線早期閉鎖、脊椎骨折が報告されている。

（「Ⅷ．8．副作用」の項参照）

注 1）薬理作用と臨床試験での効果について、既存 HO 病変の容積が減少することの薬理作用は特定できていない。

注 2）本剤の用法・用量は、成人並びに 8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性に対してのみ承認されている。

注 3）国内承認用法及び用量は以下のとおりである。

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

注 4）本 IF では、添付文書との整合性を考慮し、「骨端線早期閉鎖」の用語を使用している。なお、臨床試験成績および有害事象一覧表では、MedDRA/J に基づく用語である「骨端早期閉鎖」を使用しているが、両者は同一の事象（成長板〔骨端線〕の早期閉鎖）を指す。

３．製品の製剤学的特性

特になし

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ．6．RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材：適正使用ガイド （「ⅩⅢ．備考」の項参照） 患者向け資材：ソホノスを服用される患者さん及びご家族の方へ （「ⅩⅢ．備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は「進行性骨化性線維異形成症」を予定効能又は効果として 2024 年 11 月 27 日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定（指定番号：(R6 薬）第 633 号）を受けている。

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・催奇形性 ・骨端線早期閉鎖、成長鈍化 ・骨折、骨代謝異常 ・皮膚粘膜障害	・肝機能障害 ・精神障害 ・光線過敏症 ・脂質異常及びそれに伴う膵炎	・長期投与時の安全性 ・肝機能障害を有する患者における使用
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者向け資材（ソホノスを服用される患者さん及びご家族の方へ）の作成と提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

ソホノスカプセル 1 mg
ソホノスカプセル 1.5 mg
ソホノスカプセル 2.5 mg
ソホノスカプセル 5 mg
ソホノスカプセル 10 mg

(2) 洋名

SOHONOS Capsules 1 mg
SOHONOS Capsules 1.5 mg
SOHONOS Capsules 2.5 mg
SOHONOS Capsules 5 mg
SOHONOS Capsules 10 mg

(3) 名称の由来

ローマ神話の「名誉」や「尊厳」を擬人化した神、Honos から、患者さんへ真摯な治療を提供するという理念を込めて「ソホノス」とした。

２．一般名

(1) 和名（命名法）

パロバロテン（JAN）

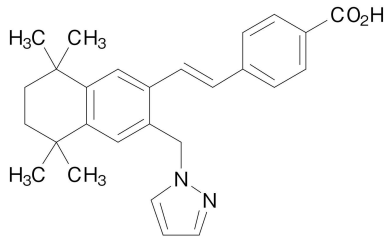
(2) 洋名（命名法）

Palovarotene（JAN）
palovarotene（rINN）

(3) ステム

-arotene：
arotinoid 誘導体

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{27}H_{30}N_2O_2$
分子量：414.54

５．化学名（命名法）又は本質

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（IUPAC）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：PVO-1A

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末

(2) 溶解性

	pH	溶解度（μg/mL）
緩衝液	2.0（0.01 M HCl）	ほとんど溶けない
	4.0（0.01 M 酢酸カリウム）	ほとんど溶けない
	5.0（0.01 M 酢酸カリウム）	0.006
	6.0（0.01 M 酢酸カリウム）	0.04
	7.0（0.01 M リン酸二水素カリウム）	0.2
	8.0（0.01 M リン酸二水素カリウム）	1.8
	溶媒	溶解度（mg/mL）
有機溶媒	エタノール（99.5）	1.26
	イソプロパノール	0.73
	メタノール	0.34
	アセトニトリル	0.32
	アセトニトリル：水（1：1）	0.12
	水	0.00004

(3) 吸湿性

なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：252.0～252.4°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa：4.31

(6) 分配係数

Log P（オクタノール/水）：6.80

(7) その他の主な示性値

紫外部吸収スペクトル：波長 320 nm［methanol（0.01 mg/mL）］に吸収極大を示す。

２．有効成分の各種条件下における安定性

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	低密度ポリエチレン製袋（二重）/高密度ポリエチレン製ドラム	36 ヵ月	いずれの試験項目においても判定基準に適合
加速試験	40°C/75%RH		6 ヵ月	
光安定性試験	総照度 120 万 lx･h、総近紫外放射エネルギー 200W･h/m^2 以上	シャーレ開放 シャーレ開放＋アルミ箔（遮光対照）	—	いずれの条件においても含量は遮光対照より 20%以上低下、総類縁物質は 20%以上増加した。

試験項目：性状、含量、純度試験、水分、結晶多形、粒子径分布
※ 光安定性試験は含量、純度試験

溶液中の安定性：
pH 2～9 の溶液（アセトニトリル－緩衝液）を 60°C 及び 80°C で 7 箇月間保存した結果、パロバロテンの含量は 99.2%以上であり、安定であった。
強制分解：
熱（固体状態、90°C、7 日）及び塩基条件（1N NaOH、7 日）下では含量及び類縁物質の結果に顕著な変化は見られなかった。
酸（1N HCl、3 日）及び酸化条件（2% H_2O_2、7 日）下においては含量が低下した（酸条件：コントロールから 7.5%低下、酸化条件：コントロールから 3.9%低下）。

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：
(1) 赤外吸収スペクトル測定法（本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。）
(2) 液体クロマトグラフィー（試料溶液及び標準溶液のパロバロテンのピークの保持時間は等しい。）

定量法：液体クロマトグラフィー

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

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

(3) 識別コード

販売名	識別コード	識別コード記載場所
ソホノスカプセル 1 mg	PVO 1	カプセルボディ
ソホノスカプセル 1.5 mg	PVO 1.5	
ソホノスカプセル 2.5 mg	PVO 2.5	
ソホノスカプセル 5 mg	PVO 5	
ソホノスカプセル 10 mg	PVO 10	

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
ソホノスカプセル 1 mg	1 カプセル中パロバロテン 1 mg	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 1.5 mg	1 カプセル中パロバロテン 1.5 mg	
ソホノスカプセル 2.5 mg	1 カプセル中パロバロテン 2.5 mg	
ソホノスカプセル 5 mg	1 カプセル中パロバロテン 5 mg	
ソホノスカプセル 10 mg	1 カプセル中パロバロテン 10 mg	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

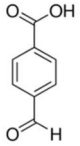
３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

パロバロテン二量体	—	原薬及び製剤における曝光条件による強制分解物 （原薬の出荷規格において管理）
4-ホルミル安息香酸		酸化分解物（製剤の出荷規格において管理）

６．製剤の各種条件下における安定性

ソホノスカプセル 1 mg・1.5 mg・2.5 mg・5 mg・10 mg

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	・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）	—	・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 回繰り返し	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 10 mg カプセルのみを使用、微生物限度は実施せず。
※2 1, 10 mg カプセルのみを使用、微生物限度は実施せず。

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

ソホノスカプセル 1 mg・1.5 mg・2.5 mg・5 mg・10 mg

方法：日局溶出試験法のパドル法（シンカーを使用）により試験を行う（遮光した容器を使用）。

条件：回転数 50rpm

試験液：0.5%ラウリル硫酸ナトリウム含有 5 mmol/L リン酸塩緩衝液（pH 8.0）900 mL

結果：本品の 45 分間の Q 値は 80%である。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

＜ソホノスカプセル 1 mg＞

14 カプセル［14 カプセル（PTP）×1］

＜ソホノスカプセル 1.5 mg＞

14 カプセル［14 カプセル（PTP）×1］

＜ソホノスカプセル 2.5 mg＞

14 カプセル［14 カプセル（PTP）×1］

＜ソホノスカプセル 5 mg＞

14 カプセル［14 カプセル（PTP）×1］

＜ソホノスカプセル 10 mg＞

14 カプセル［14 カプセル（PTP）×1］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP シート：PVC/PCTFE フィルム、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

進行性骨化性線維異形成症

２．効能又は効果に関連する注意

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］

（解説）

臨床試験で成長期の小児患者において骨端線早期閉鎖や成長への影響がみられたことから、設定した。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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	5 mg	20 mg	10 mg
骨格が未成熟の小児			
体重 10 kg以上20 kg未満	2.5 mg	10 mg	5 mg
体重 20 kg以上40 kg未満	3 mg	12.5 mg	6 mg
体重 40 kg以上60 kg未満	4 mg	15 mg	7.5 mg
体重 60 kg以上	5 mg	20 mg	10 mg

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1）治療対象集団の設定根拠

治療対象集団の選定にあたっては、パロバロテンによる治療の対象となる個々の FOP 患者に対してベネフィット/リスクが最適化されるように、成長期の小児の治療に伴うリスクと比較して、疾病の負荷を含む様々な症状を考慮する必要があると考えた。若年患者におけるリスクには骨端線早期閉鎖（PPC）及びそれに伴う潜在的な長期的影響等があり、個々の患者、介護者、医療提供者は、新規 HO 減少の潜在的ベネフィットとリスクを比較検討する必要がある。パロバロテンは全ての小児サブグループで有効性を示しているが、最も低年齢の患者で PPC 発症リスクが最も高く、全ての成長中の小児に PPC 発症リスクがあることが理解されている。成人身長（平均）の 80%に達するまでパロバロテンの投与開始を遅らせることで PPC 発症リスクを最小限に抑えること、FOP 患者の身体機能を維持するために早期に治療を開始することのバランスを考慮して、8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性を投与対象とした。

2）用法の設定根拠

食事の影響を検討した PVO-1A-102 試験の結果に基づき、FOP 患者を対象とした介入試験では、食事中又は食直後での

投与とした。本剤の有効性及び安全性はこれらの条件下で示されたものであることから、本剤の用法は、食事中又は食直後とした。

3）用量の設定根拠

主に PVO-1A-301 試験の結果に基づき、連続投与/フレアアップ時投与を設定した。

PVO-1A-301 試験では、PVO-1A-201 試験及び PVO-1A-202 試験の結果から、用法及び用量を連続投与/フレアアップ時投与［5 mg1 日 1 回の連続投与、1 日 1 回 20 mg を 4 週間、その後 1 日 1 回 10 mg を 8 週間のフレアアップ時投与（20/10 mg フレアアップ時投与)］とした。PVO-1A-301 試験では、試験対象集団全体において、連続投与/フレアアップ時投与により、本剤群で自然経過試験（NHS）の未投与群より年換算新規 HO 容積が減少した。年換算新規 HO 容積の平均値は、本剤群（9,427 mm^3）で未投与群（23,720 mm^3）より 60%低かった。

3）体重による用量調整の設定根拠

母集団 PK 解析の結果、体重は本剤の PK に有意な影響を及ぼすことが示された。

FOP 患者の臨床試験では、成長中の骨格に対する成長阻害とそれに続く骨端線早期閉鎖（PPC）発現の可能性があるため、骨格の成熟度が 90%に達していない小児において本剤の用量を体重で調整した。

4．用法及び用量に関連する注意

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 10 mg 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、20 mg を投与する際は 10 mg カプセル剤 2 カプセルを使用すること。また、10 mg、12.5 mg 及び 15 mg を投与する際は 10 mg 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て投与すること。［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
20 mg	15 mg
15 mg	12.5 mg
12.5 mg	10 mg
10 mg	7.5 mg
7.5 mg	5 mg
6 mg	4 mg
5 mg	2.5 mg
4 mg	2 mg
3 mg	1.5 mg
2.5 mg	1 mg

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	2.5 mg	10 mg	5 mg
骨格が未成熟の小児			
体重10 kg以上20 kg未満	1 mg	5 mg	2.5 mg
体重20 kg以上40 kg未満	1.5 mg	6 mg	3 mg
体重40 kg以上60 kg未満	2 mg	7.5 mg	4 mg
体重60 kg以上	2.5 mg	10 mg	5 mg

（解説）

7.1 国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅱ相試験の治験実施計画書に基づき、設定した。

7.2 フレアアップ時投与の開始のタイミングを明確化するため、CCDS に基づき設定した。

7.3 フレアアップ時投与中に新たなフレアアップが発現した際の対応について明確化するため、CCDS に基づき設定した。

7.4 生物学的同等性試験の結果、10 mg カプセルと他の含量カプセルの生物学的同等性が示されなかったことから、CCDS に基づき設定した。

7.5 国際共同第Ⅲ相試験の結果、本用量調整により患者の安全性が管理可能であると評価できたことから、CCDS に基づき設定した。3 段階を超える減量を要する場合はリスク・ベネフィットを踏まえ投与継続の適否を検討することとした。

7.6 海外第Ⅱ相試験（PVO-1A-202 試験）で評価したフレアアップ時投与のみの結果から、CCDS に基づき設定した。

7.7 生理学的薬物動態（PBPK）モデルにおけるシミュレーションの結果から、CCDS に基づき設定した。

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験番号 試験の相 実施国 （資料区分）	対象 （年齢）	患者数	試験の主な目的	試験デザイン
PVO-1A-102 第Ⅰ相 米国 （評価資料）	健康成人 （18～55 歳）	48 例 コホート 1：24 例 コホート 2：24 例	食事の影響 薬物相互作用	単施設、非盲検
PVO-1A-104 第Ⅰ相 米国 （評価資料）	健康男性 （18 歳～55 歳）	24 例	PK	単施設、無作為化、非盲検
PVO-1A-101 第Ⅰ相 米国 （評価資料）	健康日本人及び非アジア人（18 歳～55 歳）	18 例 （日本人 10 例）	PK	単施設、無作為化、二重盲検、クロスオーバー
PVO-1A-103 第Ⅰ相 米国 （評価資料）	概ね健康な成人 （18～55 歳）	32 例	QTcF に及ぼす影響	単施設、無作為化、プラセボ及び陽性対照、部分的二重盲検、4-way クロスオーバー
PVO-1A-201 第Ⅱ相 （米国、フランス、英国） （評価資料）	FOP 患者 （6 歳以上）	40 例 本剤 5/2.5 mg 群： 9 例 本剤 10/5 mg 群： 21 例 プラセボ群：10 例	有効性、安全性	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検
PVO-1A-202 PVO-1A-204※ 第Ⅱ相 海外 （評価資料）	FOP 患者 （6 歳以上）	パート A：40 例 パート B：54 例 パート C/D：48 例	有効性、安全性	多施設共同、非盲検、継続投与
PVO-1A-001 NHS 海外 （評価資料）	FOP 患者（アクチビン A 受容体 I 型遺伝子（*ACVR1*）の R206H 変異に起因する） （パート A:18 歳以上 パート B：65 歳以下）	パート A：10 例 パート B：114 例	自然経過試験	多施設共同、自然経過、非介入、縦断的、2 パート
PVO-1A-301 第Ⅲ相 海外（日本を含む） （評価資料）	FOP 患者（R206H^{ACVR1} 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） （4 歳以上）	107 例 （日本人 4 例）	有効性、安全性	多施設共同、非盲検、国際共同
CLIN-60120-455 第Ⅰ相 米国 （評価資料）	健康成人 （18～55 歳）	72 例	生物学的同等性	単施設、非盲検、無作為化、3 用法、3 期クロスオーバー

※ フランスはフランス用の治験実施計画書で実施

(2) 臨床薬理試験

QTcF に及ぼす影響 [1)]

概ね健康な成人 32 例に対して本剤 20 mg 又は 50 mg を食後に経口投与した部分的二重盲検、プラセボ及び陽性対照、4-way クロスオーバー試験において、検討した用量では評価した ECG パラメータに臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。濃度-QTc 解析の結果に基づくと、観察されたパロバロテンの血漿中濃度（最大約 500 ng/mL）の範囲内では本剤はΔΔQTcF に影響を及ぼさないと考えられた。これらの結果から、TQT 試験は陰性とみなされた。

注）国内承認用法及び用量は以下のとおりである。
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	5 mg	20 mg	10 mg
骨格が未成熟の小児			
体重10 kg以上20 kg未満	2.5 mg	10 mg	5 mg
体重20 kg以上40 kg未満	3 mg	12.5 mg	6 mg
体重40 kg以上60 kg未満	4 mg	15 mg	7.5 mg
体重60 kg以上	5 mg	20 mg	10 mg

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) 用量反応探索試験

① 海外第Ⅱ相試験（PVO-1A-201 試験）[2)]

目　　的	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本剤の予防作用の評価を主要目的とし、その他の有効性、安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験
対　　象	FOP 患者
主な選択基準	1. 古典的 FOP と臨床的に診断された 6 歳以上の男女患者。 2. Study Day1 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患者。 3. 同意文書で患者/親の同意が得られているか年齢に応じたアセント文書で同意が得られている患者（各実施国の規則に従う）。 4. 本試験の要件を遵守する意思及び能力がある患者。
試験方法	最初のコホート（コホート 1）は 8 例の患者を 3：1 の割合で本剤の 10/5 mg フレアアップ時投与（10 mg を 2 週間、その後 5 mg を 4 週間）群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付け、1 日 1 回 6 週間投与した。治験薬の初回投与は患者から報告されたフレアアップ発現から 7 日以内に行われた。コホート 1 で無作為化された 8 番目の患者が Week 6 を完了した時点で、盲検解除された安全性及び有効性データをデータモニタリング委員会（DMC）が評価した。その結果、DMC チャーターに規定されたガイドラインに基づき、コホート 2 で評価すべき適切な用法・用量が勧告された。DMC による評価中、適格な患者が参加できるように、コホート 1 の最後の患者の無作為化からコホート 2 の開始までの間も患者の登録を継続し、適格なフレアアップが認められた 8 例を、3：1 の割合で本剤の 10/5 mg フレアアップ時投与群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けた。 DMC はコホート 1 で安全性の懸念を認めなかったことから、本試験を計画通りに進行させ、コホート 2 で評価する本剤の用法・用量を選択するよう勧告した。その結果、コホート 2 で評価する本剤の用法・用量として、10/5 mg フレアアップ時投与及び 5/2.5 mg フレアアップ時投与（5 mg を 2 週間、その後 2.5 mg を 4 週間）が選択された。 コホート 2 では、上記以外に全ての選択/除外基準に適合した 6 歳以上の FOP 患者 24 例を、10/5 mg

	フレアアップ時投与群、5/2.5 mg フレアアップ時投与群又はプラセボ群に 3：3：2 の割合で無作為割付けした。患者を体重に基づき 3 つのカテゴリ（20kg 以上 40kg 未満、40kg 以上 60kg 未満、60kg 以上）のいずれかに分類し、割り付けられた投与群に応じて上記の曝露量に相当する本剤の用量又はプラセボを 6 週間投与した。
主な評価項目	**有効性** 主要評価項目 Week 6 の単純 X 線画像又は Week 12 の CT スキャン又は単純 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 ・Week 12 時点の CT スキャンによる新規 HO の容積 ・浮腫の状態別の新規 HO 形成の割合 ・84 日間でのフレアアップ状態 ・Numeric Rating Scale（NRS）により評価したフレアアップに伴う疼痛及び腫脹のベースラインからの変化量 ・FOP-Physical Function Questionnaire（FOP-PFQ） 及び PROMIS Global Health Scale **安全性** 安全性の評価項目には、有害事象及び重篤な有害事象の報告などを評価した。
統計及び解析手法	原則として、コホート全体のデータを、投与群別（プラセボ群、本剤 5/2.5 mg 群、本剤 10/5 mg 群）に要約した。一部の結果は、本剤投与群を統合して示した。推測的評価は探索的に行った。連続データは記述的に要約した（数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）。カテゴリカルデータは数及び割合を用いて要約した。奏効の主要有効性評価項目は、傾向検定（割合の傾向に関する Cochran-Armitage 検定、片側 α=0.05）を用いて解析した。特定の有効性の転帰について、治療効果の他の推測的評価を実施した。連続尺度化したパラメータについては、混合モデルを用いた経時的評価法を適用した。総合的な治療効果（投与期間全体）を、各時点での効果の対比較と同様に推定した。 主要評価項目である治療奏効例と確認された患者の割合について、全患者のデータを用いて、用量の増加に伴って割合が増加するか否かを Cochran-Armitage 検定により投与群間で比較した。奏効例は、単純 X 線画像でベースライン時と比較して、フレアアップ部位に新規 HO が認められないか、ほとんど認められない（AP 像及び側面像の両方で HO スコアが 3 以下）と定義した。画像を検討したところ、単純 X 線画像は新規 HO 形成を測定する感度が CT ほど高くなかったため、さらに解析を行った。低線量 CT スキャンにより、ベースライン時と比較してフレアアップ部位に新規 HO が認められないと定義した治療奏効例の割合を評価した。CT が入手できない場合は、X 線画像を使用した。CT で奏効が認められた奏効例を、有効性の主要評価と同様に要約して解析した。 有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表を示した。初回投与から Day84 来院時までに報告された全ての有害事象を治療下で発現した有害事象（TEAE、以下有害事象）とみなした。有害事象の発現割合を、全体、SOC 別及び PT 別に要約した。

結　　果	

有効性

Week 6 の単純 X 線画像又は Week 12 の CT スキャン又は単純 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）

Week 6 に奏効例（単純 X 線画像の評価でフレアアップ部位に比較して新規の HO が認められない又はほとんど認められない患者）に分類された患者の割合は、プラセボ群で 88.9%、本剤 5/2.5 mg 群で 88.9%、本剤 10/5 mg 群で 100%であった（p=0.1664）

Week 6 時点の単純 X 線画像を用いた HO 評価に基づく奏効例（PP）

	プラセボ群 （N=10）	5/2.5 mg群 （N=9）	10/5 mg群 （N=20）	Trend p値[2]
	n（%） （N[1]=9）	n（%） （N[1]=9）	n（%） （N[1]=20）	0.1664
奏効[1]	8（88.9）	8（88.9）	20	
Non-Responder	1（11.1）	1（11.1）	0	
評価不能	1	0	0	
プラセボに対するp値[3]		0.7647	0.3103	

1. 奏効は、新規 HO が認められないか、ほとんど認められない患者と定義された。ほとんど認められないとは、前方/後方（AP）像と側面像の両方で HO スコアが 3 以下と定義された（一方の像が解釈不能または評価不能な場合は、残りの評価可能な像を使用した）。2 つの像から最も高い HO スコアを使用した。
2. 主要解析：傾向検定（割合の傾向に関する Cochran-Armitage 検定）（片側）
3. 補助解析：Fisher's 正確確率検定（片側）

追加解析

Week 6 の単純 X 線画像の評価結果を CT スキャンの結果と比較したところ、新規 HO 形成を測定する感度は、単純 X 線画像では CT スキャンほど高くなかった。そのため、Week 12 の CT 検査（CT 検査を実施していない患者では単純 X 線検査）による追加解析を実施した。
Week 12 でグローバル読影プロセスを通じて特定されたフレアアップ部位に新規 HO が認められた患者の割合は、10/5 mg 群（15%）の方がプラセボ群（40%）より低かった。この結果は、新規 HO 形成の割合が 63%低下したことを示している。5/2.5 mg 群の新規 HO 形成の割合は 44%であった。

Week 12時点の CTスキャン又は単純X線画像に基づく新規HO（PP）

	プラセボ群 N=10 n（%）	本剤5/2.5 mg群 N=9 n（%）	本剤10/5 mg群 N=20 n（%）	Trend p値[1]
一次読影	4（40.0）	2（22.2）	4（20.0）	0.1868
プラセボに対するp値[2]		0.3700	0.2302	
グローバル読影	4（40.0）	4（44.4）	3（15.0）	0.0837
プラセボに対するp値[2]		0.7451	0.1432	

1. 主要解析：傾向検定（割合の傾向に関するCochran-Armitage検定）（片側）
2. 補助解析：ペアワイズ比較p値、Fisher's正確確率検定（片側）

Week 12 時点の CT スキャンによる新規 HO の容積（副次評価項目）

新規 HO を伴うフレアアップについて、新規 HO の容積を以下に示す。
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 容積は、プラセボ群と比較して本剤群で数値的に低かった。本剤 10/5 mg 群（16,396 mm^3）では、プラセボ群（53,939 mm^3）と比較して HO 容積が 70%減少した。

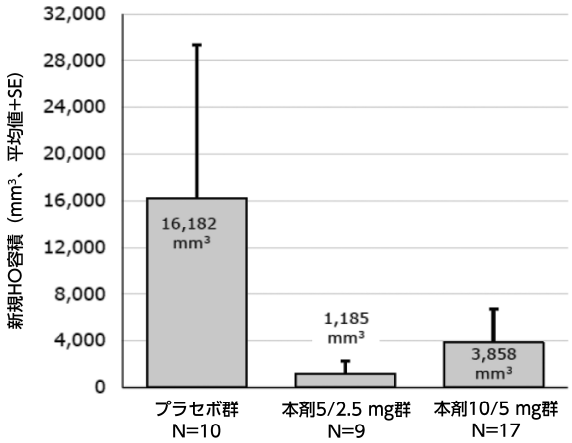
Week 12 時点の CT スキャンによる新規 HO 容積（PP 集団-スクリーニング/ベースライン時の新規 HO 容積が 0 mm^3 超であった患者、一次読影）

	プラセボ群	本剤5/2.5 mg群	本剤10/5 mg群
n	3	2	4
平均値±SD	53939±68914	5332±6089	16396±21822
中央値	29512	5332	8551
最小値, 最大値	565, 131739	1027, 9638	62, 48422
フレアアップ部位	2×臀部、膝	肩/肘、膝	3×臀部、膝

HO 容積は、一次読影プロセス中に CT スキャンから算出された。したがって、この値には、プラセボ群の患者 1 例と、グローバル読影プロセスで新規 HO と判定された本剤 5/2.5 mg 群の患者 2 名は含まれていない。また、一次読影で観察された、グローバル読影では新規 HO と判定されなかった本剤 10/5 mg 群の患者 1 名の体積（61.5 mm^3）も値に含まれる。

新規 HO が認められなかった患者を含め、全身のフレアアップ部位を統合した新規 HO 容積は本剤群でプラセボ群よりも数値的に低かった。本剤 10/5 mg 群（3,858 mm^3）では、プラセボ群（16,182 mm^3）と比較して HO 容積が 76%減少した。

Week 12 時点の CT スキャンによる評価可能な全てのフレアアップの新規 HO 容積（mm^3）
（PP、一次読影）



浮腫の状態別の新規 HO 形成の割合

ベースライン時の MRI 又は超音波検査による評価で浮腫が認められた患者は、プラセボ群で 6 例（75.0%）、本剤 5/2.5 mg 群で 6 例（85.7%）、本剤 10/5 mg 群 8 例（61.5%）であった。
浮腫の状態別の新規 HO 形成の割合を下表に示す。
ベースライン時に浮腫が認められた患者のうち 12 週時に新規 HO を形成した患者は、本剤 10/5 mg 群 2/8 例、プラセボ群 3/6 例、及び本剤 5/2.5 mg 群 4/6 例であった。
ベースライン時に浮腫が認められなかった患者では、12 週時に新規 HO を形成した患者はいなかった。

Week 12 時点でのベースライン時と比較した新規 HO 形成
（浮腫の状態別）（PP-グローバル読影）

ベースライン時の浮腫の状態	プラセボ群	本剤 5/2.5 mg群	本剤 10/5 mg群
浮腫が認められなかった患者			
12週時	N'=2	N'=1	N'=5
新規HO形成	0	0	0
新規HO形成なし	2	1	5
浮腫（軽度、中等度又は重度）が認められた患者			
12週時	N'=6	N'=6	N'=8
新規HO形成	3	4	2
新規HO形成なし	3	2	6

N'：解釈可能な結果を持つ患者の数。

84 日間でのフレアアップ状態

患者は本試験の 84 日間、フレアアップ症状の有無を「あり」又は「なし」のいずれかで日誌に報告することとした。
フレアアップの発現日数（平均値）は本剤 5/2.5 mg 群 44.1 日、本剤 10/5 mg 群 22 日及びプラセボ群 34.4 日であった。
フレアアップ症状が回復するまでの日数は、本剤 5/2.5 mg 群 45.9 日、本剤 10/5 mg 群 35.9 日及びプラセボ群 63.6 日であった。

フレアアップの状態（PP）

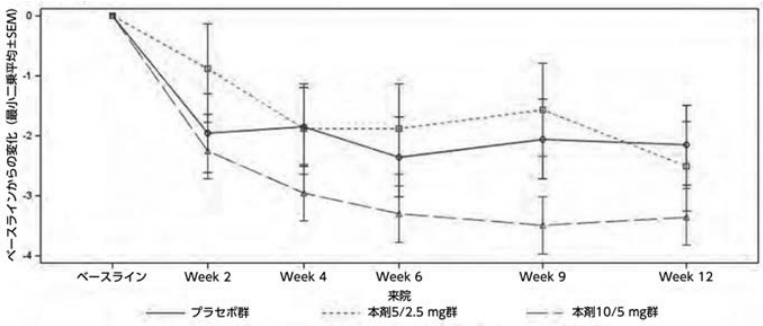
	プラセボ群 （N=10）	本剤5/2.5 mg群（N=9）	本剤10/5 mg群（N=20）
フレアアップの発現日数[1,2]			
n	8	9	17
平均値±SD	34.4±34.2	44.1±38.4	22.1±20.5
中央値	21.5	25	13.0
最小値, 最大値	2, 84	5, 84	0, 66
フレアアップ症状の回復[1,3], n （%）			
n	8	9	17
6週時までに回復	2（25.0）	5（55.6）	9（52.9）
12週時までに回復	5（62.5）	5（55.6）	14（82.4）
フレアアップ症状が回復するまでの日数[1,4]			
n	8	9	17
平均値±SD	63.6±30.1	45.9±36.7	35.9±32.0
中央値	78.5	28.0	22.0
最小値, 最大値	14, 84	5, 84	0, 84

1. n：評価可能な日誌データを持つ患者の数（日誌データの少なくとも 80%が欠損していない）。
2. フレアアップの発現の日数とは、84 日間の期間中に患者が日誌の中でフレアアップを報告した日数。
3. 日誌にフレアアップの発現した日が記録されていない場合、フレアアップは治験薬の初回投与前に回復したとみなした。日記に記録された最後のフレアアップ発現日が指定された来院日以前であり、その後少なくとも 1 日無症状の日が続いた場合、フレアアップは回復したとみなした。最後のフレアアップ発現日が日誌の最後に記載された場合、フレアアップは回復していないとみなした。
4. 治験薬の初回投与前にフレアアップが回復したと判断された場合、フレアアップ回復までの日数は 0 日。フレアアップが回復したと判断された場合、フレアアップ回復までの日数は、フレアアップ回復日-初回投与日+1 日。フレアアップ回復日は、日誌に記録された最後の発現日。フレアアップが回復していないと判断された場合、フレアアップ回復までの日数は、日誌に最後に記録された日-初回投与日+1 日。

Numeric Rating Scale（NRS）により評価したフレアアップに伴う疼痛及び腫脹のベースラインからの変化量

NRS により評価したフレアアップに伴う疼痛の Week 12 時点でのベースラインからの平均変化量（±SD）は、プラセボ群で−2.2（±2.5）、本剤 5/2.5 mg 群で−1.9（±2.4）、本剤 10/5 mg 群で−3.6（±2.7）であった。
フレアアップに伴う腫脹の Week 12 時点でのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で−2.3（±3.2）、本剤 5/2.5 mg 群で−2.5（±2.2）、本剤 10/5 mg 群で−2.1（±3.7）であった。
疼痛のベースラインからの平均変化量の経時変化を下図に示す。

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）



痛みは 0 から 10 までの尺度で評価した。0 は痛みなし、10 は今まで経験した中で最悪の痛み。
8 歳未満の子供の痛みは、Faces Pain Scale（改訂版）を使用して評価した。この尺度は 0 から 10 まで 2 点刻みで、0 は痛みなし、10 は非常に強い痛み。

FOP- PFQ 及び PROMIS Global Health Scale

Week12 時点での FOP-PFQ 及び PROMIS Global Health Scale によるスコアを以下に示す。プラセボ群と本剤群との有意差は認められなかった。

Week12 時点での FOP-PFQ（最悪総合スコア）（FAS）

	プラセボ群	本剤5/2.5 mg群	本剤10/5 mg群
ベースラインからの変化（最小二乗平均）（SE）	2.95（2.420） （N=10）	1.05（2.550） （N=9）	4.10（1.695） （N=21）
プラセボに対するp値※		0.5889	0.6989

※ ペアワイズ検定（名目上の p 値）

Week12 時点での PROMIS Global Health Scale（FAS）

	プラセボ群	本剤5/2.5 mg群	本剤10/5 mg群
Global Physical Health T-Score（15歳以上）			
ベースラインからの変化（最小二乗平均）（SE）	3.02（2.344） （N=5）	5.61（2.336） （N=5）	4.39（1.277） （N=17）
プラセボに対するp値※		0.4401	0.6080
Global Mental Health T-Score（15歳以上）			
ベースラインからの変化（最小二乗平均）（SE）	0.59（2.716） （N=5）	3.19（2.631） （N=5）	4.55（1.452） （N=17）
プラセボに対するp値※		0.4965	0.2074
Global （Total）Health T-Score（15歳未満）			
ベースラインからの変化（最小二乗平均）（SE）	-6.57（2.608） （N=5）	-2.50（2.312） （N=4）	0.67（2.693） （N=4）
プラセボに対するp値※		0.2521	0.0635

※ ペアワイズ検定（名目上の p 値）

注 1）本剤の用法・用量は、成人並びに 8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性に対してのみ承認されている。
注 2）国内承認用法及び用量は以下のとおりである。
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	5 mg	20 mg	10 mg
骨格が未成熟の小児			
体重10 kg以上20 kg未満	2.5 mg	10 mg	5 mg
体重20 kg以上40 kg未満	3 mg	12.5 mg	6 mg
体重40 kg以上60 kg未満	4 mg	15 mg	7.5 mg
体重60 kg以上	5 mg	20 mg	10 mg

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

安全性

本剤を投与した患者 30 例中 27 例（90.0%）が副作用※を発現した。副作用の発現割合はいずれの投与群でも同程度であった（本剤 5/2.5 mg 群 88.9%、本剤 10/5 mg 群 90.5%）。主な副作用は、皮膚乾燥 21 例（70.0%）、口唇乾燥 11 例（36.7%）、頭痛 6 例（20.0%）、全身性そう痒症 5 例（16.7%）、口唇のひび割れ 5 例（16.7%）、ざ瘡様皮膚炎 4 例（13.3%）、紅斑 4 例（13.3%）、そう痒症 4 例（13.3%）、口内乾燥 4 例（13.3%）、悪心 4 例（13.3%）、関節痛 4 例（13.3%）、状態悪化 4 例（13.3%）、湿疹 3 例（10.0%）、頻尿 3 例（10.0%）、眼乾燥 3 例（10.0%）であった。

死亡は認められず、重篤な副作用は本剤 10/5 mg 群の 2 例に発現した（状態悪化、ミオクローヌス）。投与を中止した患者はいなかった。

※ 治験担当医師が関連あるかもしれない（possibly related）、おそらく関連あり（probably related）、関連あり（definitely related）と評価した有害事象

② 海外第Ⅱ相試験（PVO-1A-202 試験）[3)]

<table>
<tr><td>目　　的</td><td>FOP 患者を対象に、本剤による前投与の長期的安全性及び有効性を評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、非盲検、継続投与試験</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>FOP 患者</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>パート A
PVO-1A-201 試験を完了した患者（古典的 FOP と臨床的に診断された 6 歳以上の男性又は女性）
パート B
パート A に参加した患者（PVO-1A-203 試験に一時的に登録された患者を含む）、又は新規に登録された成人コホートの患者のうち、FOP と一致する R206H 遺伝子変異が確認され、連続投与が可能な患者。成人コホートの 18 歳未満の患者では、骨格成熟度が 90%以上であることを確認できる膝関節及び手/手関節の X 線画像が必要であった。
パート C/D
パート B への参加歴がある患者。低線量 WBCT 画像検査を受けることができる患者。理由にかかわらず治験薬投与を早期に中止した骨格が未成熟な患者に対し、パート D の追跡調査への参加を依頼した。
全パート
・患者全員から、患者/親の同意又は年齢に応じたアセント（地域の規制に従う）を取得した。
・患者全員が本試験の要件を遵守する意思及び能力を有している。
・患者は、本剤投与及び追跡調査を受けることが可能でなければならない。
・標準治療に基づく投与を受けた、投与中である、又は投与を受ける意思がある患者。標準治療は 4 日間のプレドニゾン投与［2 mg/kg（経口投与、1 日最大投与量 100 mg）］の実施を問わない。</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>パート A
パート A では、PVO-1A-201 試験を問題なく完了した小児及び成人患者を組み入れ、追跡調査した。パート A の追跡調査コンポーネントでは、PVO-1A-201 試験で投与することとなった元のフレアアップを評価した。パート A のフレアアップコンポーネントでは、最大 2 つの新規の明らかなフレアアップを評価した。新たな明らかなフレアアップが当初のフレアアップ（又は事前の新たなフレアアップ）と同じ部位であった場合、少なくともある程度の可動性が認められたうえで、当初のフレアアップは消失していることとした。本剤の投与に適格なフレアアップは、疼痛、軟部組織腫脹、関節可動域減少、こわばり感、発赤、熱感の 6 つの症状のうち 2 つ以上が認められることと定義した。フレアアップ症状発現から 7 日以内に本剤の投与を開始した。患者は、2 件目のフレアアップに対する本剤投与を受ける前に、フレアアップコンポーネント（投与期間及び追跡調査期間を合わせて合計 12 週間のフレアアップ評価期間中）を完了していることとし、この期間に発現した新たなフレアアップ（併発性フレアアップ）にはフレアアップ時投与の対象としないこととした。患者には、本剤 10 mg を 1 日 1 回 2 週間（14 日間）投与した後、5 mg1 日 1 回を 4 週間（28 日間）（骨格が未熟な患者については下表に示す体重で調整した相当量）投与した。
10 及び 5 mg に相当する本剤の体重別の用量
<table><tr><td></td><td>1～2 週目（10 mg 相当量）</td><td>3～6 週目（5 mg 相当量）</td></tr><tr><td>体重20 kg以上40 kg未満</td><td>6 mg</td><td>3 mg</td></tr><tr><td>体重40 kg以上60 kg未満</td><td>8 mg</td><td>4 mg</td></tr><tr><td>体重60 kg以上</td><td>10 mg</td><td>5 mg</td></tr></table>フレアアップ期（12 週間のフレアアップ評価期間）は、以下の 3 つの期間で構成されている：
新たな明らかなフレアアップから 7 日以内のスクリーニング期間、6 週間の投与期間及び 6 週間の追跡調査期間
パート B
パート B では、PVO-1A-201 試験を問題なく完了した患者（PVO-1A-202 試験のパート A 又は PVO-</td></tr>
</table>

1A-203 試験に参加した患者を含む）及び新たな成人コホートの患者最大 20 例を 24 ヵ月間追跡した。成人コホートには、年齢を問わず、骨格成熟度が 90%以上の全ての患者を組み入れた。小児コホートには手首のX線画像評価で骨格成熟度が90%未満の全ての患者を組み入れた。パートBに参加している途中で骨格成熟度が 90%以上に達した小児コホートの患者は、治験責任医師の判断で成人コホートへの登録が考慮された。パート B では、新たに追加した成人コホートの患者には、フレアアップとフレアアップの間に本剤 5 mg/日を最長 24 ヵ月間投与した。パートBでは、フレアアップ時の用量を20 mgに増量して4週間投与した後、10 mgを8週間投与した（小児コホートでは下表に示す体重で調整した相当量)。治験責任医師の評価による臨床徴候及び症状に基づき、4 週間単位で投与を延長することができた。

20 及び 10 mg に相当する本剤の体重別の用量

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

患者がフレアアップの発現を報告し、治験責任医師がフレアアップを確認した後、可能な限り速やかにフレアアップに対する投与を開始した。フレアアップが前回のフレアアップと同じ部位であった場合、少なくともある程度の可動性が認められたうえで元のフレアアップは消失していることとした。

投与に適格なフレアアップは、疼痛、軟部組織腫脹、関節可動域減少、こわばり感、発赤、熱感の6つの症状のうち2つ以上が認められることと定義した。

フレアアップが回復した後、成人コホートの患者は本剤の 5 mg1 日 1 回の連続投与を再開した。新たなフレアアップに対するフレアアップ時投与の開始は、以前のフレアアップ時の投与が完了し、以前のフレアアップが回復した後であればいつでも可能とした。12 週間のフレアアップ評価期間（投与延長期間を含む）中に発現した新たなフレアアップ（併発性フレアアップ）は、いずれも新たなフレアアップ時投与の対象とせず、有害事象として記録した。小児コホートの患者は、適格なフレアアップが認められた場合のみ投与を行い、成人コホートと同様の用法で体重で調整した 20/10 mg 相当量の本剤を投与した。小児コホートでは、本剤の 5 mg 連続投与は行わなかった。

パートC

パート C では、パート B に参加した患者を対象に最長 36 ヵ月間の追跡調査を実施した。新たな患者はパートCに登録しなかった。

パート C では、1 つ以上のフレアアップ症状が存在するフレアアップを投与対象とし、フレアアップ症状発現から投与開始までの期間に規定を設けなかった。フレアアップサイクルは、同一投与期間中の最初のフレアアップ又は重大な外傷性事象及びその後の併発性フレアアップ又は重大な外傷性事象と定義した。フレアアップ時投与中のいずれかの時点で患者に新たな併発性フレアアップ（新たなフレアアップ又は当初のフレアアップの著明な悪化）が生じた場合、又はフレアアップに至る可能性の高い、重大な高リスクの重大な外傷性事象を治験責任医師が確認した場合は、治験責任医師による新たな併発性フレアアップに対する 12 週間の投与を 1 週目から再開した。適格と判断された全ての患者に、本剤 5 mg を 1 日 1 回（骨格が未熟な患者については体重で調整した相当量）連続投与した。

・連続投与を継続するパートBの患者がパートCに移行：
パート B で連続投与を開始した患者は、同じ来院スケジュールを継続してパート C に移行し、さらに最長 36 ヵ月間連続投与を受けた。

・パートCで連続投与を開始したパートBの患者：
パートCで連続投与を開始した患者（小児コホート）は、最長36ヵ月間連続投与を受けた。

	・フレアアップ時投与： 1 つ以上のフレアアップ症状が存在するフレアアップを投与対象とし、フレアアップ症状発現から投与開始までの期間に規定を設けなかった。患者がフレアアップ症状の発現日を報告し、その症状が過去のフレアアップと一致し、治験責任医師がその症状がフレアアップと関連すると確認した場合、患者は直ちに非盲検で本剤の 20/10 mg フレアアップ時投与を開始した。治験責任医師が評価した臨床徴候及び症状に基づき、投与は 4 週間単位で延長した。 1 サイクル中の全てのフレアアップ又は重大な外傷性事象が回復し、フレアアップ時投与が完了した後、患者は本剤 5 mg1 日 1 回の連続投与を再開した。 **パート D** パート A/B/C の完了前に何らかの理由で治験薬の服用を中止した骨格が未熟な患者に対してパート D を追加した。パート D には、最終投与後最長 2 年間の追跡調査期間を設け、年 1 回来院することとした。パート D では投与を行わなかった。パート D では新たな患者を登録しないこととした。パート C とパート D の合計期間は最大 48 ヵ月であった。
主な評価項目	**有効性** 主要評価項目 ・新規 HO を伴わないフレアアップの割合 ・年換算新規 HO 容積 副次評価項目 ・CT スキャンで評価したフレアアップ部位の新規 HO 容積 ・浮腫の有無別の新規 HO 形成の割合 ・フレアアップ状態 ・フレアアップ時の疼痛及び腫脹の NRS（numeric rating scale） ・自動関節可動域の評価 ・FOP- PFQ ・PROMIS Global Health Scale ・CAJIS ・可動性の全般的評価 **安全性** 安全性の評価には、有害事象及び重篤な有害事象の報告などを含めた。
統計及び解析手法	**パート A** 有効性の主要解析は、CT スキャン（又は CT スキャンを受けることができない患者については単純 X 線検査）による評価で、Week 12（ベースラインとの比較）での新規 HO を伴わないフレアアップの発現割合とした。ベースライン時の HO 保有状況及びベースライン後来院時の新規 HO 形成の割合を、HO 形成の件数とともに要約した。MRI 又は超音波検査で評価したベースライン時の浮腫の重症度［浮腫なし、浮腫あり、軽度浮腫、中等度浮腫、重度浮腫、及び中等度又は重度浮腫（高強度フレアアップ）］によって定義したサブグループについても同様の解析を実施した。 **パート B** 有効性の主要解析は、CT スキャン（又は CT スキャンを受けることができない患者については単純 X 線検査による）による評価で、Week 12 での新規 HO（ベースラインとの比較）を伴わないフレアアップの発現割合とした。継続投与例についても同様の解析を行った。継続投与例では最終評価時のデータを用いた。 フレアアップ集団を対象に、有効性の主要評価項目を本剤の 20/10 mg フレアアップ時投与群、連続投与/20/10 mg フレアアップ時投与群、20/10 mg フレアアップ時投与併合群（20/10 mg フレアアップ時投与群と連続投与/20/10 mg フレアアップ時投与群を併合）ごとに示した。本剤 5 mg 連続投与の有無にかかわらず、本剤 20/10 mg フレアアップ時投与を受けた全ての患者のデータを得るため、

	20/10 mg フレアアップ時投与併合群のデータも含めた。 ベースライン時の HO 形成の割合、並びに Week12 時点の新規 HO 形成及び最終評価時の新規 HO 形成の割合について、HO 形成の件数とともに要約した。形成割合の漸近 95%CI を示した。 副次解析には、各規定来院時の CT スキャンで測定した HO の容積も含めた。ベースライン時の HO の容積及びベースライン後来院時の新規 HO 容積を記述統計量を用いて要約した。連続投与を評価した副次解析は、WBCT 集団に対して実施し、来院別の新規 HO の有無及び容積を含めた。 **パート C 及び D** 有効性の主要評価項目は、頭部を除く低線量 WBCT スキャンで評価した年換算新規 HO 容積であった。全身の新規 HO 容積は、連続投与開始前に測定した場合のベースライン（パート B 又はパート C）と比較して算出した。WBCT 評価による総 HO 容積は、各部位での WBCT 評価の HO 容積の合計として算出した。HO がない場合は 0 として解析した。 パート D の副次目的は、DMC の勧告に基づき、安全性対策として、骨格が未熟な患者について治験薬の最終投与後最長 2 年間の安全性を評価することであった。 パート D の対象集団として、理由を問わず試験完了前に治験薬の服用を中止し、最終投与後に 1 回以上の追跡調査来院を実施した、骨格が未熟な全ての患者と定義したが、パート D で収集したデータが非常に限られていたため、パート C の投与終了後の期間のデータに併合した。
結　　果	**有効性** 新規 HO を伴わないフレアアップの割合（主要評価項目） 全てのフレアアップ時投与群において、Week 12 のフレアアップ部位別の CT スキャンで HO の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 件であった［10/5 mg フレアアップ時投与群 28 件、20/10 mg フレアアップ時投与群 17 件、連続投与/20/10 mg フレアアップ時投与群 34 件、20/10 mg フレアアップ時投与併合群 51 件（併合群には、患者が連続投与を受けたか否かにかかわらず、20/10 mg の投与を受けたフレアアップが含まれる）］。 フレアアップの部位及び特性は、10/5 mg フレアアップ時投与群で他の群よりもベースライン時の浮腫の発現割合が低かったことを除き、投与群間で同様であった。フレアアップが最も多く認められた部位は股関節及び膝関節であり、大部分のフレアアップは副腎皮質ステロイドによる対症療法を受け、フレアアップ症状の平均数は 4.0～4.5 であった。 パート A 及び B を通じて、大部分のフレアアップは、フレアアップ部位別の CT スキャンによる評価では新規 HO の形成が確認できなかった。Week 12 の新規 HO 形成の割合は、全ての投与群の中で連続投与/20/10 mg フレアアップ時投与群のフレアアップで最も低く（7 件、20.6%）、次いで 20/10 mg フレアアップ時投与併合群のフレアアップ（14 件、27.5%）、10/5 mg フレアアップ時投与群のフレアアップ（10 件、35.7%）、20/10 mg フレアアップ時投与群のフレアアップ（7 件、41.2%）であった。

新規 HO 形成の割合

（パート A は有効性解析対象集団、パート B はフレアアップ解析対象集団-画像上のフレアアップ）

	パートA	パートB	パートB	パートB
	10/5 mg[2] フレアアップ時投与群	20/10 mg[2,3] フレアアップ時投与群	連続投与/20/10 mgフレアアップ時投与群[2,3,4]	20/10 mgフレアアップ時投与群[2,3,4] 合計
CT scan[1]	m（%）	m（%）	m（%）	m（%）
スクリーニング/ベースライン時	M=28	M=18	M=33	M=51
ベースラインHOなし	10（35.7）	4（22.2）	6（18.2）	10（19.6）
ベースラインHO	18（64.3）	14（77.8）	27（81.8）	41（80.4）
評価不能[5]	0	0	1	1
6週時[6]	M=28			
新規HO形成なし	21（75.0）			
新規HO形成	7（25.0）			
評価不能[5]	0			
12週時	M=28	M=17	M=34	M=51
新規HO形成なし	18（64.3）	10（58.8）	27（79.4）	37（72.5）
新規HO形成	10（35.7）	7（41.2）	7（20.6）	14（27.5）
評価不能[5]	0	1	0	1
最終投与時[7]		M=0	M=6	M=6
新規HO形成なし		0	2（33.3）	2（33.3）
新規HO形成		0	4（66.7）	4（66.7）
評価不能[5]		0	0	0

1. CT スキャンが受けられない患者には単純 X 線撮影を実施した。
2. M：フレアアップの総数、m：欠損値のないカテゴリごとのフレアアップ数
3. 患者は、治療群内およ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、20/10 mg 群の列と連続投与/20/10 mg 群の列の両方に含まれる場合がある。20/10 mg 群の合計には、患者が連続投与を受けたかどうかにかかわらず、20/10 mg を投与されたすべてのフレアアップが含まれる。
4. 成人コホートの患者は、連続投与期間中、本剤 5mg を毎日投与された。これらの患者は、連続投与 20/10mg 群および 20/10mg 群合計に含まれる。
5. 評価不能：画像に適切な視野が十分に含まれていないため、新規 HO が決定されていない可能性があると定義される。
6. パート A のみ
7. パート B のみ、投与延長期間終了時に得られた画像結果をベースラインと比較したデータとして表示。投与終了時の来院には、12 週目を超えて治療を延長した患者のみを含む（フレアアップが継続している場合、フレアアップが回復するまで、4 週間間隔で投与が延長される可能性がある）。

年換算新規 HO 容積（主要評価項目）

ベースライン時の総 HO 容積、追跡調査期間、最終来院時の年換算新規 HO 容積［ベースラインからの総 HO 容積の変化量として算出し、追跡調査期間（年）で割る］及び最終来院時に新規 HO が認められた患者を下表に示す。

全体として、WBCT で評価したベースライン時の総 HO 容積はパート B+C の患者間で大きなばらつきが認められ、パート B+C の全てのデータについて、ベースライン値は 53,480～1,727,760 mm^3、中央値は 322,630 mm^3 であった。ベースライン時の HO 容積は未投与群で少ない傾向にあり、その範囲は 0（HO なし）～1,906,210 mm^3、中央値は 195,420 mm^3 であった。パート C では投与を中断したため、パート C で新規 HO が認められた患者の割合は、中断前の最終来院時で 61.9%であったのに対し、投与期間と投与中断中の両方の期間を含む最終来院時では 86.2%であった。一方、NHS の未

投与群で最終来院時に新規 HO を形成した患者の割合は 75.2%であった。
本剤投与群における最終来院時の年換算新規 HO 容積は、パート B+C の ITT 投与期間で-19,522 mm^3（HO 形成容積の減少に相当）～209,409 mm^3 の範囲であり、平均値は 25,587.6 mm^3（中央値：3,821.9）、パート B+C の中断前投与期間で 24,922.1 mm^3（中央値：2,033.9）、パート C の ITT 投与期間で 19,598.4 mm^3（中央値：1,553.9）、パート C の中断前投与期間で 21,177.0 mm^3（中央値：661.5）であった。未投与群における年換算新規 HO 容積は-37,944～339,328 mm^3 で、平均 23,656.4 mm^3 であった（中央値：6,080.2）。各投与群内の新規 HO 容積のばらつきが大きかったため、wLME 解析又は一般化推定方程式モデルを用いて統計学的に比較したとき、治療効果は統計学的に有意ではなかった。

低線量 WBCT スキャン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 容積の要約統計量

パート / Study	パートB+C		パートC		NHS
期間	ITT N=49	中断前投与期間 N=48	ITT N=29	中断前投与期間 N=21	未投与群 N=101
ベースライン時の総HO容積[1]（mm^3）	n=49	n=48	n=29	n=21	n=101
平均値（SD）	403455.9 （338415.71）	405008.1 （341820.61）	407273.3 （296979.46）	432668.1 （318228.16）	312453.3 （373609.73）
中央値［範囲］	322630 ［53480, 1727760］	309885 ［53480, 1727760］	314560 ［90710, 1396120］	375140 ［90710, 1396120］	195420 ［0, 1906210］
追跡調査期間[2]（月）	n=49	n=48	n=29	n=21	n=101
平均値（SD）	42.89 （19.803）	28.16 （10.220）	31.39 （13.021）	11.66 （1.613）	26.21 （9.925）
中央値［範囲］	37.72 ［9.66, 71.43］	35.37 ［9.66, 37.72］	35.88 ［6.70, 45.17］	12.12 ［5.75, 12.88］	24.94 ［3.88, 44.12］
最終来院時の年換算新規HO容積（mm^3）	n=49	n=48	n=29	n=21	n=101
平均値（SEM）	25587.6 （6815.27）	24922.1 （7996.74）	19598.4 （6824.60）	21177.0 （12885.58）	23656.4 （4837.73）
中央値［範囲］	3821.9 ［-19522, 209409］	2033.9 ［-54433, 236244］	1553.9 ［-6253, 138436］	661.5 ［-47921, 223083］	6080.2 ［-37944, 339328］
最終来院時に新規HOを形成した患者	n=49	n=48	n=29	n=21	n=101
n（%）	40 （81.6）	34 （70.8）	25 （86.2）	13 （61.9）	76 （75.2）

1. パート B+C：ベースラインは本剤連続投与を開始する前の最後の WBCT スキャン。
   パート C のみ：ベースラインは、パート C の最初のスキャン（パート B で連続投与を開始した場合）または本剤連続投与開始前の最後の WBCT スキャン（パート C で開始した場合）。
2. 追跡調査期間は、ベースライン WBCT スキャンと最後の来院での WBCT スキャン間の期間として計算した。

CT スキャンで評価したフレアアップ部位の新規 HO 容積（副次評価項目）

新規 HO が認められた患者及び新規 HO が認められなかった患者（新規 HO 容積は 0 mm^3 とした）を含む全ての画像上のフレアアップについて、CT スキャンにより評価した新規 HO 容積を下表に示す。

全ての投与群における Week 12 の新規 HO（新規 HO を伴うフレアアップ及び新規 HO を伴わないフレアアップを含む）の平均容積（SD）は、10/5 mg フレアアップ時投与群（2,310 mm^3、4,739）及び 20/10 mg フレアアップ時投与群（3,045 mm^3、5,453）に比べ、連続投与/20/10 mg フレアアップ時投与群（5,624 mm^3、20,663）で数値的に高かった。

なお、Week 12 時点の新規 HO 容積の平均値を事後的に NHS の未投与群の結果と比較としたところ 20/10 mg フレアアップ時投与群（パート B の 12 例）で 3,045 mm^3、未投与群（32 例）で 9,078 mm^3 であった。

CT 画像で評価したフレアアップ部位の新規 HO 容積（パート A は有効性解析対象集団、パート B はフレアアップ解析対象集団）

	パートA	パートB	パートB	パートB
新規HOを伴うフレアアップ	10/5 mg群（M=28）	20/10 mg群[1,2]（M=18）	連続投与 P20/10 mg群[1,2,3]（M=34）	20/10 mg群 合計[1,2,3]（M=52）
6週時の新規HO容積（mm^3）[4]	m=27			
平均値（SD）	1735（4036）			
中央値	0			
最小値, 最大値	0, 11979			
12週時の新規HO容積（mm^3）	m=26	m=15	m=33	m=48
平均値（SD）	2310（4739）	3045（5453）	5624（20663）	4818（17349）
中央値	0	0	0	0
最小値, 最大値	0, 15121	0, 17351	-7.0, 92042	-7.0, 92042
投与最終時の新規HO容積（mm^3）[5]		m=0	m=6	m=6
平均値（SD）			23215（52072）	23215（52072）
中央値			817	817
最小値, 最大値			0, 129306	0, 129306

1. M：フレアアップの総数、m：欠測値のないフレアアップ数
2. 患者は投与群内および投与群間で複数のフレアアップを発現する可能性があり、そのため連続投与の開始時期に応じて 20/10 mg 群の列と連続投与 20/10 mg 群の列の両方に含まれる場合がある。
3. 成人コホートの患者は、連続投与期間中、本剤 5 mg を毎日投与された。これらの患者は、連続投与 20/10 mg 群および 20/10 mg 群合計に含まれる。
4. パート A のみ
5. パート B のみ、投与延長期間終了時の画像結果をベースラインと比較した画像結果。フレアアップが継続中の場合は、投与を（4 週間間隔で）延長し、フレアアップが消失するまで継続した。

浮腫の有無別の新規 HO 形成の割合（副次評価項目）

パート A 及び B における浮腫の有無別の新規 HO 形成の割合を下表に示す。

ベースライン時の浮腫の有無別のベースライン時の HO 及び新規 HO 形成の割合
（パート A は有効性解析対象集団、パート B はフレアアップ解析対象集団）

浮腫	パートA 10/5mg群[1] （M=28） m（%）	パートB 20/10mg群[1,2] （M=18） m（%）	パートB 連続投与 20/10mg群[1,2,3] （M=34） m（%）	パートB 20/10mg群 合計[1,2,3] （M=52） m（%）
ベースライン浮腫なし				
スクリーニング/ベースライン	m=9	m=4	m=10	m=14
ベースラインHOなし	5（55.6）	2（50.0）	4（40.0）	6（42.9）
ベースラインHO形成	4（44.4）	2（50.0）	6（60.0）	8（57.1）
評価不能/利用不可[4]	0	0	0	0
6週時[5]	m=9			
新規HOなし	8（88.9）			
新規HO形成	1（11.1）			
評価不能/利用不可[4]	0			
12週時	m=9	m=3	m=10	m=13
新規HOなし	7（77.8）	3（100.0）	9（90.0）	12（92.3）
新規HO形成	2（22.2）	0	1（10.0）	1（7.7）
評価不能/利用不可[4]	0	1	0	1
投与最終時[6]		m=0	m=3	m=3
新規HOなし			2（66.7）	2（66.7）
新規HO形成			1（33.3）	1（33.3）
評価不能/利用不可[4]			0	0
ベースライン浮腫あり				
スクリーニング/ベースライン	m=10	m=11[7]	m=22	m=33
ベースラインHOなし	3（30.0）	2（18.2）	2（9.1）	4（12.1）
ベースラインHO形成	7（70.0）	9（81.8）	20（90.9）	29（87.9）
評価不能/利用不可[4]	0	0	1	1
6週時[5]	m=10			
新規HOなし	6（60.0）			
新規HO形成	4（40.0）			
評価不能/利用不可[4]	0			
12週時	m=10	m=11	m=23	m=34
新規HOなし	4（40.0）	6（54.5）	17（73.9）	23（67.6）
新規HO形成	6（60.0）	5（45.5）	6（26.1）	11（32.4）
評価不能/利用不可[4]	0	0	0	0
投与最終時[6]		m=0	m=3	m=3
新規HOなし			0	0
新規HO形成			3（100.0）	3（100.0）
評価不能/利用不可[4]			0	0

1. M はフレアアップの総数、m は欠損データのないカテゴリごとのフレアアップ数。
2. 患者は、同一治療群内および複数治療群において、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、20/10 mg 群の列と連続投与 20/10 mg 群の列の両方に含まれる場合がある。20/10 mg 群合計の群には、患者が連続投与を受けたかどうかにかかわらず、20/10 mg を投与されたすべてのフレアアップが含まれる。
3. 成人コホートの患者は、連続投与期間中、毎日 5 mg の本剤を投与された。
4. 評価不能：画像結果に適切な視野が十分に含まれていないため、新規 HO を決定できなかった。
   利用不可：画像評価がされなかった。
5. パート A のみ
6. パート B のみ、投与延長期間終了時に得られた画像結果。フレアアップが継続していた場合、フレアアップが回復するまで、投与を延長（4 週間間隔）した可能性がある。
7. 1 件のフレアアップは浮腫が存在していたが、重症度を判定できなかったため含めていない。

フレアアップ状態（副次時評価項目）

フレアアップ症状が持続した日数は、全ての投与群の中で 10/5 mg フレアアップ時投与群が最も少なかった（27.1 日）。また、フレアアップ回復までの日数も 10/5 mg フレアアップ時投与群（33.1 日）で最も短かった。

フレアアップ状態（パート A は有効性解析対象集団、パート B はフレアアップ解析対象集団 -画像上のフレアアップ）

	パートA 10/5 mg群[1] （M=28）	パートB 20/10 mg群[1,2] （M=18）	パートB 連続投与/20/10 mg群[1,2,3] （M=34）	パートB 20/10 mg群合計[1,2] （M=52）
患者がフレアアップ症状を報告した日数[4]				
M	24	16	32	48
平均値（SD）	27.1（29.9）	36.0（24.0）	41.3（41.0）	39.5（36.1）
中央値	14.5	30.0	22.5	28.0
最小値, 最大値	0, 84	2, 78	4, 186	2, 186
フレアアップの消失[5]				
6週時[6]（m）	24			
初回投与までに消失	3（12.5）			
6週時までに消失	14（58.3）			
未回復	7（29.2）			
評価不能[7]	4			
12週時（m）	24	18	34	52
初回投与までに消失	3（12.5）	0	0	0
12週時までに消失	17（70.8）	14（77.8）	24（70.6）	38（73.1）
未回復	4 （16.7）	2 （11.1）	8 （23.5）	10 （19.2）
評価不能[7]	4	2 （11.1）	2 （5.9）	4 （7.7）
最終投与時[8]（m）		0	6	6
初回投与までに消失			0	0
最終投与時までに消失			4（66.7）	4（66.7）
未回復			0	0
評価不能[7]			2（33.3）	2（33.3）
フレアアップ回復までの日数[9]				
m	24	16	32	48
平均値（SD）	33.1（32.2）	47.3（28.1）	48.8（44.5）	48.3（39.5）
中央値	20.0	45.0	28.5	35.0
最小値, 最大値	0, 84	2, 84	7, 193	2, 193

1. M：フレアアップの総数、m：欠損データのないカテゴリごとのフレアアップの数。
2. 患者は、同一群内および複数群間で複数のフレアアップを発現する可能性があるため、連続投与開始時期に応じて、20/10 mg 群の列と連続投与 20/10 mg 群の列の両方に含まれる場合がある。20/10 mg の合計群には、患者が連続投与を受けたかどうかにかかわらず、20/10 mg を投与されたすべてのフレアアップが含まれる。
3. 成人コホートの患者は、連続投与期間中、本剤 5 mg を毎日投与された。これらの患者は、連続投与 20/10 mg 群および 20/10 mg 合計群に含まれる。
4. フレアアップ症状の日数は、患者が日誌で症状を報告した日数。
5. 日誌に記録された最後の症状の日が指定された来院日またはその前であり、その後に少なくとも 1 日の無症状の日が続いた場合、フレアアップは消失したとみなした。
6. パート A のみ
7. 評価不能：回復を判断できない
8. パート B のみ、投与延長期間終了時に得られた結果。フレアアップが継続していた場合、フレアアップが回復するまで、投与を延長（4 週間間隔）した可能性がある。
9. フレアアップが消失したとみなされた場合、フレアアップ消失までの日数=フレアアップ消失日-初回投与日+1。フレアアップ消失日は、日誌に記録された最後の症状の日の日付（「今日、フレアアップは続いていますか?」=はい）。

フレアアップ時の疼痛及び腫脹の NRS

Week 12 時点で、全ての群で疼痛（平均値の範囲−2.4～2.6）及び腫脹（平均値の範囲−1.9～−2.9）の NRS スコアについて、ベースラインからの減少が認められた。

フレアアップ時の疼痛及び腫脹の NRS
（パート A は有効性解析対象集団、パート B はフレアアップ解析対象集団-画像上のフレアアップ）

	パートA 10/5 mg群[1] （M=28）	パートB 20/10 mg群[1,2] （M=18）	パートB 連続投与/20/10 mg群[1,2,3] （M=34）	パートB 20/10 mg群 合計[1,2,3] （M=52）
フレアアップ時の疼痛[4]				
スクリーニング/ベースライン				
m	28	17	34	51
平均値（SD）	4.0（2.8）	3.6（2.8）	3.2（2.4）	3.4（2.5）
中央値	4.0	5.0	3.0	4.0
最小値, 最大値	0, 10	0, 7	0, 8	0, 8
6週時–ベースラインからの変化量				
m	28	15	33	48
平均値（SD）	-2.6（2.7）	-2.6（2.4）	-2.0（2.2）	-2.2（2.3）
中央値	-2.0	-3.0	-1.0	-2.0
最小値, 最大値	-9, 2	-6, 1	-7, 2	-7, 2
12週時–ベースラインからの変化量				
m	28	17	34	51
平均値（SD）	-2.6（2.9）	-2.4（2.5）	-2.4（2.4）	-2.4（2.4）
中央値	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0
最小値, 最大値	-9, 2	-7, 1	-7, 2	-7, 2
最終投与時[5]–ベースラインからの変化量				
m		0	6	6
平均値（SD）			-1.7（1.9）	-1.7（1.9）
中央値			-1.5	-1.5
最小値, 最大値			-5, 0	-5, 0
フレアアップ時の腫脹[6]				
スクリーニング/ベースライン				
m	28	17	34	51
平均値（SD）	3.5（2.7）	2.9（2.5）	3.2（2.9）	3.1（2.7）
中央値	3.0	4.0	3.0	3.0
最小値, 最大値	0, 8	0, 7	0, 10	0, 10
6週時–ベースラインからの変化量				
m	28	15	32	47
平均値（SD）	-2.4（2.4）	-1.7（2.3）	-2.2（2.9）	-2.0（2.7）
中央値	-2.0	-2.0	-1.5	-2.0
最小値, 最大値	-7, 1	-5, 2	-10, 4	-10, 4
12週時–ベースラインからの変化量				
m	28	17	34	51
平均値（SD）	-2.9（2.5）	-1.9（2.3）	-2.6（2.8）	-2.4（2.6）
中央値	-3.0	-1.0	-2.0	-2.0
最小値, 最大値	-7, 0	-6, 2	-10, 2	-10, 2
最終投与時[5]–ベースラインからの変化量				
m		0	6	6
平均値（SD）			-0.7（2.1）	-0.7（2.1）
中央値			-0.5	-0.5
最小値, 最大値			-3, 2	-3, 2

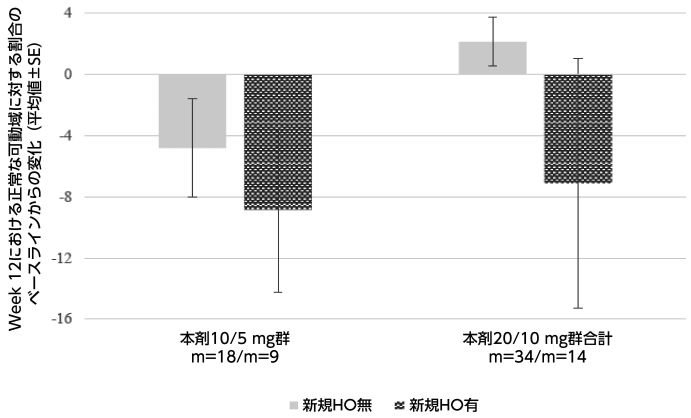
1. M：フレアアップの総数、m：欠損データのないカテゴリごとのフレアアップの数。
2. 患者は、同一群内および複数群間で複数のフレアアップを発現する可能性があるため、連続投与開始時期に応じて、20/10 mg 群の列と連続投与 20/10 mg 群の列の両方に含まれる場合がある。20/10 mg の合計群には、患

者が連続投与を受けたかどうかにかかわらず、20/10 mg を投与されたすべてのフレアアップが含まれる。
3. 成人コホートの患者は、連続投与期間中、本剤 5 mg を毎日投与された。これらの患者は、連続投与 20/10 mg 群および 20/10 mg 合計群に含まれる。
4. フレアアップ時の疼痛は 0 から 10 までの尺度で評価した。0 は痛みなし、10 は今まで経験した中で最悪の痛み。8 歳未満の小児の場合、Faces Pain Scale-Revised を用いて 0 から 10 までの 2 点刻みで評価した。0 は痛みなし、10 は非常に強い痛み。
5. パート B のみ、投与延長期間終了時に得られた結果。フレアアップが継続していた場合、フレアアップが回復するまで、投与を延長（4 週間間隔）した可能性がある。
6. フレアアップ時の腫脹は 0 から 10 までのスケールで評価した。0 は腫脹なし、10 は今まで経験した中で最悪の腫脹。

自動関節可動域の評価

パート A では、フレアアップ部位の関節可動域（正常な可動域に対する割合で示す）のベースラインから Week 12 までの平均（SD）変化量は、10/5 mg フレアアップ時投与群で−6%（14%）であった。
パート B では、画像上のフレアアップについて、フレアアップ部位の関節可動域（正常な可動域に対する割合で示す）のベースラインから Week 12 までの平均（SD）変化量は、20/10 mg フレアアップ時投与併合群で−0.5%（18%）であった。
追加解析では、画像上のフレアアップにおける主要関節の関節可動域が新規 HO 有無別に示された。新規 HO を伴うフレアアップでは、新規 HO を伴わないフレアアップに比べて、投与群にかかわらず Week 12 での主要関節の関節可動域（正常な可動域に対する割合で示す。可動域が正常であれば 100%となる。）は低下した。Week 12 での関節可動域の平均変化量が比較的小さかったことから、フレアアップが認められた患者の関節可動域に、新規 HO の有無及び投与群にかかわらず、臨床的に重要な違いはなかった。関節可動域では 12 週間の投与期間中の疾患進行を予測できない可能性がある。

新規 HO の有無別に示した主要関節における関節可動のベースラインから Week 12 までの平均変化率（画像上のフレアアップ）



FOP- PFQ（フレアアップの結果）

フレアアップが認められた患者について、FOP-PFQ を要約した。パート A では、本剤 10/5 mg フレアアップ時投与群における Week 12 の FOP-PFQ スコアの最悪スコアに対する割合のベースラインからの変化の平均値（SD）は 0.7（6.6）であった。
パート B では、本剤 20/10 mg フレアアップ時投与併合群における Week 12 の FOP-PFQ スコアの最悪スコアの割合のベースラインからの変化の平均値（SD）は 0.2（6.9）であった。

	追加解析では、ベースラインと比較して、新たに HO が認められた部位と新たに HO が認められなかった部位でフレアアップが認められた患者の運動性サブスコア（下肢）及び上肢サブスコアの最悪スコアに対する割合を評価した。下肢のフレアアップについては、HO 形成の有無にかかわらず、投与群間で同様の FOP-PFQ 結果が示された［Week 12 のフレアアップ時投与群のスコアのベースラインからの変化の平均値（SD）：10/5 mg 群それぞれ 1.68（6.696）（M=8）、-3.16（4.034）（M=14）、20/10 mg 併合群それぞれ 0.35（18.893）（M=9）、0.22（8.686）（M=22）］。 Week 12 での上肢のフレアアップに関する FOP-PFQ スコアは、ベースラインと比較して新規 HO が認められた場合と認められなかった場合で一貫性がなかった。新規 HO を伴う場合では伴わない場合と比較して、10/5 mg フレアアップ時投与群で FOP-PFQ スコアが上昇（すなわち、機能的に悪化）したものの［ベースラインからの変化の平均値（SD）：それぞれ 19.17（17.678）（M=2）、5.00（10.801）（M=4）］、20/10 mg フレアアップ時投与併合群では、顕著な差はみられなかった［ベースラインからの変化の平均値（SD）：それぞれ 2.22（4.907）（M=4）、2.05（5.126）（M=11）］。これは、各カテゴリにおけるフレアアップ件数が少ないこと、または FOP-PFQ に短期間で差を検出できる感度がないことに関連している可能性がある。 <u>FOP- PFQ（定期評価）</u> パート B において連続投与を受けた患者について、FOP-PFQ を年 1 回評価した。本剤 5 mg 群のベースラインから Month12 までの総スコアの最悪スコアに対する割合の変化の平均値（SD）は 2.5（10.4）であった。 パート C では、FOP-PFQ を年 2 回評価した。なお、パート C における FOP-PFQ の結果は、パート B で実施したように、HO の状態別（新規 HO のある患者又はない患者）に出されなかった。ベースラインから最終来院までの追跡調査期間の範囲は 1.15～48.10 ヵ月で、追跡調査期間の平均値は 32.14 ヵ月であった。パート C 開始時（患者 45 例）における総スコアの最悪スコアに対する割合の平均値（SD）は 58.4%（22.65）であり、範囲は 7.1%～93.8%であった。経時的な変化は限定的であり、総スコアの最悪スコアに対する割合のベースラインからの変化の平均値（SD）は、Month6（36 例）で+4.6%（15.58）、Month12（36 例）で+3.7%（22.35）、Month18（31 例）で+12.3%（30.33）、Month24（31 例）で+21.4%（50.11）、Month36（24 例）で+26.0%（50.34）、Month42（22 例）で+31.0%（82.25）、Month48（7 例）で+22.0%（18.78）であった。全体的にみると、総スコアの最悪スコアに対する割合のベースラインから最終来院時（患者 45 例）までの変化の平均値（SD）は+20.6%（35.21）であり、範囲は−33.8%～+169.2%であった。患者の FOP-PFQ スコアは全般的に増加した（機能が悪化した）。しかし、Month12、24、及び 36 のばらつきはそれぞれ−46.2～69.0、−23.5～246.2 及び−19.0～230.8 であった。 <u>PROMIS Global Health Scale</u> HO の形成にかかわらず、PROMIS Global Health Scale に臨床的に重要な群間差は認められなかった。 <u>CAJIS</u> パート A では CAJIS データの分析は行わなかった。 パート B では、フレアアップ評価による CAJIS 総スコアにごくわずかな変化があった。パート B の追加解析では、ベースラインと比較して新規 HO を伴うフレアアップスコア及び新規 HO を伴わないフレアアップスコアを評価した。新規 HO を伴う上下肢のフレアアップと新規 HO を伴わない上下肢のフレアアップでデータの分布がかなり重なっているが、Week12 での CAJIS で評価した可動性の低下の程度は、新規 HO を伴うフレアアップで新規 HO を伴わないフレアアップよりもわずかに大きかった。

パートBでは、連続投与を受けている患者についてCAJISを毎年評価した。本剤5mgを投与された患者の総スコアのベースラインからMonth12までの平均変化量はごくわずかであった。
パートCでは、CAJISスコアを年2回評価した。ベースラインから最終来院までのCAJISスコアの追跡調査期間の範囲は6.93から47.64ヵ月、平均値は35.52ヵ月であった。ベースライン時のCAJISスコアの平均（SD）は、13.6（4.73）（40例）であった。経時的な変化は限定的であり、ベースラインからの平均（SD）変化量は、Month6（31例）で+0.2（1.58）、Month12（34例）で+0.6（1.76）、Month18（26例）で+0.9（1.73）、Month24（31例）で+1.3（2.74）、Month30（26例）で+1.5（2.79）、Month36（25例）で+1.6（3.38）、Month42（23例）で+1.6（3.03）、Month48（5例）で+3.0（2.55）であった。全体として、ベースラインから最終来院までの平均（SD）変化量は+2.2（3.19）（40例）であり、変化量の範囲は−6〜+9ポイントであった。

可動性の全般的評価
パートAでは可動性の全般的評価は解析しなかった。
パートBでは、患者及び治験責任医師がそれぞれWeek 12時点で可動性を評価し、Day1と比較してWeek12で可動性が「中等度悪化」又は「重度悪化」と評価したのは、20/10 mgフレアアップ時投与併合群では5回（10%）のフレアアップであった。
パートBの追加解析では、ベースラインと比較して新規HOを伴うフレアアップにおける可動性及び新規HOを伴わないフレアアップにおける可動性を評価した。患者及び治験責任医師のいずれも、新規HOを伴うフレアアップの約29%を、Week12時点で可動性が「中等度悪化」又は「重度悪化」と評価したが、新規HOを伴わないフレアアップについては、ほとんどの場合、「改善」、「同一」又は「やや悪化」と評価した（97%）。

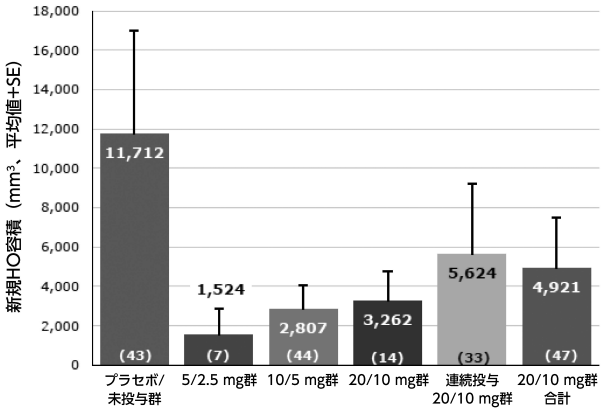
Week 12のフレアアップにおける新規HO（第Ⅱ相試験併合解析）
第II相試験の全体集団では、20/10 mgフレアアップ時投与群で（15件、3,045 mm^3）でプラセボ/未投与群（47件、10,780 mm^3）と比較して72%低かった（p値=0.02）。
同様の結果が、10/5 mgフレアアップ時投与群（3,010 mm^3、72%低下、p値=0.11）からも得られた。
8歳以上の女性及び10歳以上の男性でのフレアアップにおける12週時点の新規HO容積の平均値を以下に示した。
8歳以上の女性及び10歳以上の男性では、フレアアップにおける12週時点の新規HO容積の平均値は、20/10 mgフレアアップ時投与群（14件、3,262 mm^3）でプラセボ/未投与群（43件、11,712 mm^3）と比較して72%低かった（p値=0.04）。
10/5 mgフレアアップ時投与群では（7件、2,807 mm^3）でプラセボ/未投与群と比較して76%低かった（p値=0.10）。

予定される治療対象集団（8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性）におけるプラセボ/未投与群、及び本剤群の Week 12 時点でのフレアアップにおける新規 HO 容積（IF-FAS）

	プラセボ/未投与群（M=46）	5/2.5 mg群（M=7）	10/5 mg群（M=46）	20/10 mg群（M=17）	連続投与 20/10 mg群（M=34）	20/10 mg群 合計（M=51）
新規HO, M	46	7	46	16	34	50
あり, m（%）	14（30.4）	2（28.6）	13（28.3）	7（43.8）	7（20.6）	14 （28.0）
新規HO容積（0 mm³を含む）[1]						
m	43	7	44	14	33	47
平均値	11712	1524	2807	3262	5624	4921
（SD）	（34581）	（3599）	（8254）	（5591）	（20663）	（17522）
SE	5274	1360	1244	1494	3597	2556
中央値	0	0	0	0	0	0
（最小値, 最大値）	（0, 137009）	（0, 9638）	（0, 48422）	（0, 17351）	（-7, 92042）	（-7, 92042）

注：フレアアップに基づく要約。割合は、対応する列のフレアアップ数 M に基づく。M は、フレアアップの総数。
1. フレアアップにベースライン HO がない場合、0 として解析した。
IF-FAS=Imaged Flare-up Full Analysis Set（フレアアップ評価での最大の解析対象集団）

予定される治療対象集団（8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性）におけるプラセボ/未投与群、及び本剤群の Week 12 時点でのフレアアップにおける新規 HO 容積（IF-FAS）



（ ）内の数値はフレアアップの数

注 1）本剤の用法・用量は、成人並びに 8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性に対してのみ承認されている。
注 2）国内承認用法及び用量は以下のとおりである。
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

	安全性 パート A で本剤を投与した患者 20 例中 18 例（90.0%）が副作用※を発現した。主な副作用※は、皮膚乾燥 15 例（75.0%）、口唇乾燥 13 例（65.0%）、そう痒症 7 例（35.0%）、湿疹 5 例（25.0%）、全身性そう痒症 4 例（20.0%）、蛋白尿 4 例（20.0%）、眼乾燥 4 例（20.0%）、紅斑 3 例（15.0%）、リパーゼ増加 3 例（15.0%）、易刺激性 3 例（15.0%）、四肢痛 3 例（15.0%）、咽頭炎 3 例（15.0%）、頭痛 3 例（15.0%）、発疹 2 例（10.0%）、腹痛 2 例（10.0%）、口唇のひび割れ 2 例（10.0%）、血中甲状腺刺激ホルモン増加 2 例（10.0%）、食欲減退 2 例（10.0%）、高トリグリセリド血症 2 例（10.0%）、血尿 2 例（10.0%）、頻尿 2 例（10.0%）、関節痛 2 例（10.0%）、鼻出血 2 例（10.0%）、状態悪化 2 例（10.0%）であった。 パート B で本剤を投与した患者 52 例中 51 例（98.1%）が副作用※を発現した。主な副作用※は、皮膚乾燥 43 例（82.7%）、口唇乾燥 32 例（61.5%）、そう痒症 28 例（53.8%）、脱毛症 25 例（48.1%）、発疹 23 例（44.2%）、紅斑 22 例（42.3%）、皮膚剥脱 22 例（42.3%）、全身性そう痒症 21 例（40.4%）、擦過傷 14 例（26.9%）、湿疹 11 例（21.2%）、眼乾燥 11 例（21.2%）、鼻出血 9 例（17.3%）、状態悪化 8 例（15.4%）、四肢痛 8 例（15.4%）、口唇のひび割れ 7 例（13.5%）、薬疹 6 例（11.5%）、口唇炎 6 例（11.5%）、口内乾燥 6 例（11.5%）、頭痛 6 例（11.5%）、潮紅 6 例（11.5%）であった。 8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性で、本剤フレアアップ時投与を受けた患者 32 例中 31 例（96.9%）が副作用※を発現した。主な副作用※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%）であった。 パート C で本剤を投与した患者 46 例中 43 例（93.5%）が副作用※を発現した。主な副作用※は、皮膚乾燥 29 例（63.0%）、皮膚剥脱 15 例（32.6%）、紅斑 14 例（30.4%）、そう痒症 13 例（28.3%）、口唇乾燥 13 例（28.3%）、発疹 12 例（26.1%）、脱毛症 11 例（23.9%）、皮膚反応 9 例（19.6%）、関節痛 9 例（19.6%）、四肢痛 9 例（19.6%）、ドライアイ 7 例（15.2%）、皮膚亀裂 5 例（10.9%）、胃食道逆流性疾患 5 例（10.9%）、嘔吐 5 例（10.9%）、頭痛 5 例（10.9%）であった。 投与期間中に重篤な副作用※は、8 例で 19 件報告され、FOP のフレアアップに伴う状態悪化、下肢の疼痛及び腫脹、蜂巣炎、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、紅斑等であった。 本治験では死亡は報告されなかった。 本剤投与中に投与の中止に至った有害事象を発現したのは 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）に発現し、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発現した。 ※ 治験担当医師が関連あるかもしれない（possibly related）、おそらく関連あり（probably related）、関連あり（definitely related）と評価した有害事象

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第Ⅲ相試験（PVO-1A-301）[4, 5, 6]

<table>
<tr><td>目　　的</td><td>FOP に対する経口本剤投与の有効性及び安全性を評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、非盲検試験</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>成人及び小児の FOP 患者</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>1. 4 歳以上の男女。
2. R206H[ACVR1] 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患者。
3. 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。
4. NHS、PVO-1A-202 試験又は PVO-1A-204 試験に参加した患者、若しくは現時点で居住国に関する都合（第II相試験への参加に必要な移動距離が長いこと）により本剤の連続/フレアアップ時投与を受けることができない患者は、PVO-1A-301 試験への参加が認められた。</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>本試験は、パート A（本試験の主要部分、最長 24 ヵ月間）、パート B（24 ヵ月間の継続投与）及びパート C（骨格が未成熟な被験者を対象とした治験薬最終投与後最長 2 年間の追跡調査）の 3 つのパートで実施した。
パート A では、適格な被験者が既定のフレアアップに該当する徴候※1 又は外傷性イベント（手術、筋肉内予防接種、歯科処置のための下顎ブロック、筋肉疲労、衝突・挫傷・転倒による鈍的筋外傷、インフルエンザ様ウイルス疾患など）を経験し、治験責任医師によって確認された場合には、最長 24 ヵ月間にわたってパロバロテンの連続投与及びフレアアップ時投与を行った。
パート B は、本剤が市販化されるまで被験者全員に本剤の連続/フレアアップ時投与を実施し、安全性の長期データを得ることを目的とした 24 ヵ月間の継続投与試験であった。
パート A/B の完了前に何らかの理由で治験薬の服用を中止した骨格が未成熟な被験者についてはパート C が追加された。パート C では、最終投与後最長 2 年間の追跡調査期間において年 1 回の来院を実施した。パート C では投与を行わなかった。被験者の骨格が未成熟である限りはパート C への参加が継続された。最長 2 年間のパート C の開始は、パート A 又はパート B において被験者が治験薬投与を中止した最後の日とした。ただし、本試験への最長参加期間はパート A、B 及び C の合計で 48 ヵ月を超えないものとした。骨格が未成熟な被験者の投与中断における長期的安全性をモニタリングするため、パート C の副次目的を追加した。
自然経過試験（NHS）に参加した本剤未投与の被験者を PVO-1A-301 試験の比較対照とした。
用法・用量※2 は、下表の用量（連続投与）を 1 日 1 回投与し、フレアアップ発現時※1 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）投与した。
<table>
<tr><td rowspan="2"></td><td rowspan="2">連続投与</td><td colspan="2">フレアアップ時投与</td></tr>
<tr><td>1～4週目</td><td>5週目以降</td></tr>
<tr><td>成人及び骨格が成熟*した小児</td><td>5 mg</td><td>20 mg</td><td>10 mg</td></tr>
<tr><td>骨格が未成熟*の小児
体重10 kg以上20 kg未満
体重20 kg以上40 kg未満
体重40 kg以上60 kg未満
体重60 kg以上</td><td>
2.5 mg
3 mg
4 mg
5 mg</td><td>
10 mg
12.5 mg
15 mg
20 mg</td><td>
5 mg
6 mg
7.5 mg
10 mg</td></tr>
</table>
* 手及び手関節の 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すこととされた。</td></tr>
</table>

	試験実施中に 14 歳未満の患者において骨端線早期閉鎖が認められたことから、14 歳未満の患者に対する投与は中止された。 また、有効性の主要評価項目とされた年換算新規異所性骨化（HO）容積に関して、中間解析において、無益性の基準を満たし、14 歳以上の患者に対する本剤投与は一時中断されたものの、その後再開された。 ※1 フレアアップの可能性がある症状（疼痛、腫脹、発赤、関節可動域の減少、こわばり、熱感等の 1 つ以上の症状）が認められ、治験担当医師が当該症状についてフレアアップと関連すると判断した場合、又はフレアアップに至る可能性が高い重大な外傷が確認された場合。 ※2 忍容性が認められない場合、順次減量することが可能とされた。38 例が有害事象により減量され、参加者ごとの減量回数は最大で 3 段階であった。
主な評価項目	**有効性** 1. 主要評価項目 低線量 WBCT（頭部を除く）により評価された年換算新規 HO 容積 2. 副次評価項目 ・Month 12 の新規 HO が認められた患者の割合（重要な副次評価項目） ・Month 12 の新規 HO が認められた身体領域の数 ・Month 12 のフレアアップを報告した患者の割合 ・Month 24 までの曝露期間（人・月）当たりのフレアアップの発現割合 **安全性** ・有害事象及び重篤な有害事象
統計及び解析手法	**有効性** 主要有効性評価項目は、年換算新規 HO 容積[注 1)]（WBCT による評価）とした。年換算新規 HO 容積は、新規 HO が発現した全ての身体領域で HO 容積の増加量を合計することで算出される。 新規 HO 容積の増加量について、主要 FAS を用い平方根変換を適用しない重み付き線形混合効果（wLME）により解析した。 有効性の副次評価項目は、WBCT で評価する項目では主要 FAS、WBCT で評価しない項目では主要安全性解析対象集団（主要 SS）を用いて解析した。 新規 HO が認められた患者の割合及び新規 HO が認められた身体領域の数は、有効性の主要解析に用いたベイズ分布を用いて解析した。これら 2 つの有効性の副次評価項目について、このモデルの変数を用いて仮説検定を実施した。さらに、12 ヵ月時点で新規 HO が認められた患者の割合を正確検定と比較し、12 ヵ月時点で新規 HO が認められた身体領域の数を負の二項回帰を用いて比較する解析も実施した。 フレアアップが認められた患者の割合及び患者・月あたりのフレアアップ率は、それぞれ割合の差の正確検定及び負の二項回帰を用いて解析した。NHS では、2 つ以上のフレアアップ症状が報告され、フレアアップ発現から 14 日以内の事象をフレアアップとみなした。対照的に、PVO-1A-301 試験では、フレアアップを 1 つ以上のフレアアップ症状を伴う事象と定義し、フレアアップ症状の発現の時期は問わなかった。フレアアップを報告した患者の割合の解析では、PVO-1A-301 試験のフレアアップを、NHS 試験の定義に合致する事象に限定して解析した。したがって、PVO-1A-301 試験のフレアアップを報告した患者の割合の解析では、2 つ以上のフレアアップ症状を伴うフレアアップのみを含めた。 **安全性** 安全性解析は、連続投与、フレアアップ時投与及び全体で実施した。主要 SS 及び補足安全性解析対象集団（補足 SS）について解析を実施した。 有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。治験薬の初回投与から最終投与 7 日後までに報告された全ての有害事象を有害事象とみなし

た。有害事象の結果の表示には標準的な方法を用いた。

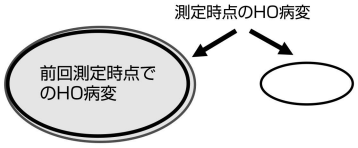
注 1）
「年換算新規 HO 容積」の計算方法は以下の通りである。

1）WBCT により全身（頭部を除く）を 9 つの身体領域に分けて撮像する。
2）各測定時点において、新規 HO の容積は、読影者によって新規 HO があると判断された領域（すなわち、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）が確認された測定時点と直前の測定時点との間の HO 容積の変化として算出する。読影者が新規 HO を認めない場合、その領域の新規 HO の容積は 0 とする。
3）各身体領域における新規 HO の容積は、測定時点間でその身体領域に存在する新規および既存病変の容積の合計の差として定義する。「新規 HO 容積」は、全身のすべての領域から得られる新規 HO の容積の値を合算して算出する。
4）複数の測定時点が存在する場合、各測定時点で得られた新規 HO の容積の値を、時点間で加算して「新規 HO 容積」とする。
5）年換算新規 HO 容積は、測定時点間の間隔の違いを補正するために、「新規 HO 容積」を経過年数で割って算出する。

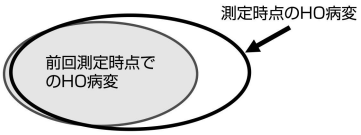
なお、ベースライン時点ではいずれの患者においても 9 つの身体領域すべてで HO 容積が測定され、新規 HO があると判断されなかった領域の HO 容積は、前測定時点と同一とみなす。

すなわち、「新規 HO 容積」の算出は以下のように行った。

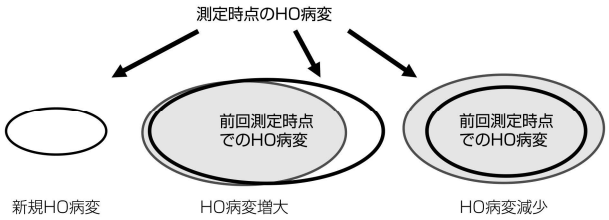
（A） 前回測定時には存在しなかった HO 病変が現れた場合、その HO 病変の容積。



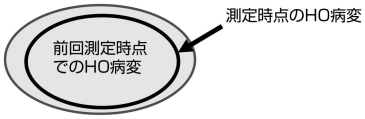
（B） 前回測定時に存在していた HO 病変が増大した場合、その HO 病変の回からの差分の容積。



（C） 新規の HO 病変の出現又は前回測定時に存在していた HO 病変の増大が認められた領域で前回測定時に存在していた HO 病変が縮小した場合、その HO 病変の前回からの差分の容積。なお、同一測定領域内において新規の HO 病変の出現又は前回測定時に存在していた HO 病変の増大が認められなかった領域では、前回測定時に存在していた HO 病変が縮小した場合でも「新規 HO 容積」の算出には含めなかった。



＊ただし、HO 病変の減少のみが認められた場合は算出に含めない



ある時点での新規 HO 容積は（A）と（B）と（C）に該当する容積の和となる。ただし、新規 HO の有無により、時点毎に「新規 HO 容積」の和を取る領域が異なり、HO 容積減少のみが観察された場合にはこの和に含まれない（上記 C 参照）。

結　果	

有効性

低線量 WBCT（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）

最終解析における、治験実施計画書で主たる解析と規定された解析（新規 HO 容積の負の値を 0 に置換し、新規 HO 容積の平方根変換を行うベイズ複合ポアソンモデル）の結果、年換算新規 HO 容積は、下表のとおりであった。

年換算新規 HO 容積（ベイズ複合ポアソンモデル）（主要 FAS）

		経過観察試験（未投与群）（101例）	本剤群（97例）
年換算新規HO発現率（/年）	平均値±標準誤差（例数）	1.52±0.170（101）	2.01±0.244（97）
	比（本剤群/未投与群）の事後中央値［95%信用区間］a)	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±標準誤差（例数）	0.09±0.007（101）	0.06±0.004（97）
	比（本剤群/未投与群）の事後中央値［95%信用区間］a)	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±標準誤差（例数）	0.15±0.019（101）	0.14±0.024（97）
	比（本剤群/未投与群）の事後中央値［95%信用区間］a)	0.95［0.74, 1.22］	
	比が0.7未満である確率a)	0.0088	
	比が1.0未満である確率a)	0.6543	

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。本剤群では、14 歳未満の治験参加者は骨端線早期閉鎖に伴う本剤投与中止、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本剤投与中断までに得られたデータが対象とされた。

a）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（mm^3）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

また、事後的に実施した追加解析（新規 HO 容積の負の値を 0 に置換せず、平方根変換しない重み付き線形混合効果モデル）の結果は、下表のとおりであった。

年換算新規 HO 容積の重み付き線形混合効果解析（主要 FAS）

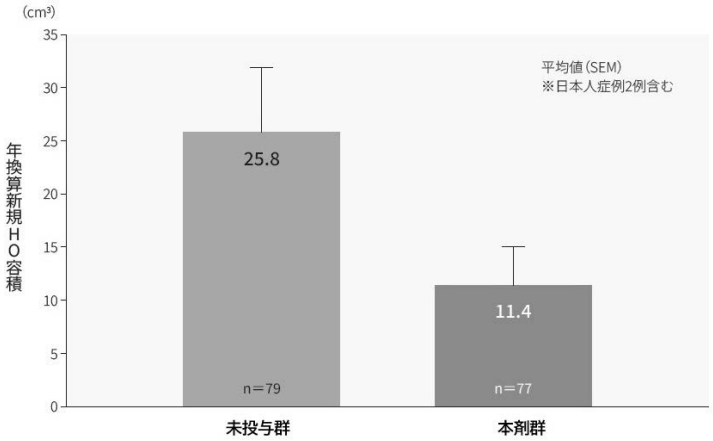
	経過観察試験（未投与群）	本剤群
全体集団		
例数	101	97
平均値±標準誤差（cm^3）（例数）	23.7±4.9（101）	9.4±3.1（97）
最小二乗平均値［95%信頼区間］a)（cm^3）	20.3［13.65, 26.89］	9.4［1.06, 17.68］
未投与群に対する減少率［95%信頼区間］a)（%）	53.8［12.30, 95.29］	
成人並びに8歳以上の女児及び10歳以上の男児		
例数	79	77
平均値±標準誤差（cm^3）（例数）	25.8±6.1（79）	11.4±3.8（77）
最小二乗平均値［95%信頼区間］a)（cm^3）	21.5［13.04, 29.91］	11.0［0.72, 21.35］
未投与群に対する減少率［95%信頼区間］a)（%）	48.6［0.01, 97.24］	

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。本剤群では、14 歳未満の治験参加者は骨端線早期閉鎖に伴う本剤投与中止、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本剤投与中断までに得られたデータが対象とされた。

a）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、治験参加者ごとに経過観察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

本剤群及び未投与群の年換算新規 HO 容積の平均値（8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性）



注）平方根変換を行わない解析、負の値を含む。

Mont h 12 の新規 HO が認められた患者の割合（重要な副次評価項目）

Month12 時に何らかの新規 HO が認められた患者の割合は、本剤群 64%、未投与群 62%であった。

Month 12 の新規 HO が認められた身体領域の数（副次評価項目）

ベースラインから Month 12 までに新規 HO が認められた身体領域の数の患者あたりの平均値（SD）は、本剤群で 1.3（1.4）、未投与群で 1.5（1.6）であった。

Month 12 時点で新規 HO（新規 HO が 0 mm^3 超）が認められた患者の割合を身体領域カテゴリごとに下表に示す。

負の二項回帰では、新規 HO 形成した身体領域の数に差があるというエビデンスは得られなかった（p=0.3871、名目上の p 値）。

新規 HO（新規 HO が 0 mm^3 超）が認められた身体領域（主要 FAS）

	本剤群 (N=97)	NHS 未投与群 (N=101)
Month 12 時点で新規 HO が認められた患者の割合（%）	92	90
0 身体領域	33（35.9）	34（37.8）
1 身体領域	28（30.4）	19（21.1）
2 身体領域	16（17.4）	20（22.2）
3 身体領域	9（9.8）	5（5.6）
4 身体領域	1（1.1）	6（6.7）
5 身体領域	5（5.4）	3（3.3）
6 身体領域		3（3.3）
p 値*	p=0.3871	

* 従属変数として新規 HO を有する身体部位の数、独立変数として投与群を用いた負の二項モデルによる。

Month 12 のフレアアップを報告した患者の割合（副次評価項目）

Month 12 に 1 回以上のフレアアップが認められた患者の割合は、本剤群で 64.6%、未投与群で 54.1%であった。これは、施設と治験参加者との接触が、NHS の未投与群の患者よりも PVO-1A-301 試験の患者で多かったためと考えられる。また、NHS の未投与群では、フレアアップを治療しないため、フレアアップを報告する意欲が低かった可能性もある。

Month 24 までの曝露期間（人・月）当たりのフレアアップの発現割合

Month 24 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）、本剤群 0.13（0.09、0.17）であった。

注 1）本剤の用法・用量は、成人並びに 8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性に対してのみ承認されている。
注 2）国内承認用法及び用量は以下のとおりである。
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	5 mg	20 mg	10 mg
骨格が未成熟の小児			
体重10 kg以上20 kg未満	2.5 mg	10 mg	5 mg
体重20 kg以上40 kg未満	3 mg	12.5 mg	6 mg
体重40 kg以上60 kg未満	4 mg	15 mg	7.5 mg
体重60 kg以上	5 mg	20 mg	10 mg

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

安全性

本剤を投与した患者 107 例中 106 例（99.1%）が副作用※を発現した。主な副作用※は、皮膚乾燥 75 例（70.1%）、口唇乾燥 52 例（48.6%）、脱毛症 37 例（34.6%）、薬疹 33 例（30.8%）、そう痒症 31 例（29.0%）、発疹 28 例（26.2%）、全身性そう痒症 24 例（22.4%）、紅斑 22 例（20.6%）、皮膚剥脱 21 例（19.6%）、骨端線早期閉鎖 21 例（19.6%）、ドライアイ 18 例（16.8%）、口唇のひび割れ 15 例（14.0%）、爪囲炎 15 例（14.0%）、関節痛 14 例（13.1%）、骨密度減少 13 例（12.1%）、皮膚擦過傷 12 例（11.2%）であった。

本試験で死亡例はなかった。

重篤な副作用※が 25 例（23.4%）に発現し、連続投与（13 例、12.1%）とレアアップ時投与（12 例、14.8%）で同程度であった。特に頻度の高い事象は骨端線早期閉鎖（21 例、患者の 19.6%）であった。

治験薬の永続的な投与中止に至った有害事象が 11 例（10.3%）に認められ、うち 4 件は骨端線早期閉鎖によるもので、その他の PT は全て 1 件のみの事象であった。試験中止に至った有害事象が 3 例（2.8%）に認められた。

本剤を投与した 8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性患者では 86 例中 85 例（98.8%）が副作用※を発現した。主な副作用※は、皮膚乾燥 60 例（69.8%）、口唇乾燥 42 例（48.8%）、脱毛症 30 例（34.9%）、薬疹 27 例（31.4%）、そう痒症 26 例（30.2%）、発疹 19 例（22.1%）、全身性そう痒症 19 例（22.1%）、皮膚剥脱 19 例（22.1%）、紅斑 18 例（20.9%）、ドライアイ 18 例（20.9%）、爪囲炎 14 例（16.3%）、口唇のひび割れ 13 例（15.1%）、皮膚擦過傷 12 例（14.0%）、関節痛 11 例（12.8%）、骨密度減少 11 例（12.8%）、骨端線早期閉鎖 10 例（11.6%）、皮膚刺激 10 例（11.6%）、四肢痛 10 例（11.6%）、皮膚炎 9 例（10.5%）、口唇炎 9 例（10.5%）であった。

※ 治験担当医師が関連あるかもしれない（possibly related）、おそらく関連あり（probably related）、関連あり（definitely related）と評価した有害事象

2)安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1)使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

【一般使用成績調査】

目的	本剤の使用実態下における長期投与時の安全性及び有用性を確認する。
安全性検討事項	骨端線早期閉鎖、成長鈍化、骨折、骨代謝異常、皮膚粘膜障害、肝機能障害、精神障害、光線過敏症、脂質異常及びそれに伴う膵炎、長期投与時の安全性、肝機能障害を有する患者における使用
実施方法	中央登録による全例調査方式
対象患者	登録期間中に日本国内で本剤による治療を受けた全ての患者
調査予定期間	販売開始日から8年間

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序 [7)]

FOP は骨形成タンパク質（BMP）I 型受容体である ACVR1 の遺伝子変異に起因する疾患であり、FOP における HO 等の症状の発現には BMP シグナル伝達経路が関与していると考えられている。BMP シグナルは ACVR1 の下流のシグナル伝達分子である Smad1/5/8 のリン酸化を介して伝達されるが、パロバロテンは、レチノイン酸受容体γ（RARγ）作動薬であり、RARγ を介して Smad1/5/8 のリン酸化を阻害することで、軟骨細胞の分化を阻害する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1）受容体結合親和性及び転写活性化能 [8)]

パロバロテン及び 6 つの主要代謝物について、RARα、RARβ 及び RARγ に対する受容体結合親和性及び転写活性化能を評価した。

パロバロテンの各 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（RA）を用いた競合アッセイにより評価した。RARγ、RARα 及び RARβ に対するパロバロテンの IC_{50} 値はそれぞれ 450、4700 及び 2900 nmol/L で、RARγ に対する結合選択性は RARα の 10 倍、RARβ の 6 倍であった。パロバロテンは RARγ に選択的なレチノイドアゴニストであることが示された。

レチノイド機能活性の指標として、パロバロテンの各 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（SEAP）レポーター遺伝子アッセイにより評価した。

パロバロテンの RARγ、RARα 及び RARβ を介する転写活性化能の 50%有効濃度（EC_{50}）値はそれぞれ 8.1、94.2 及び 25.0 nmol/L で、RARγ に対する選択性は RARα の 12 倍、RARβ の 3 倍以上であった。また、パロバロテンの 6 つの主要代謝物［6,7 位水酸化体（M1a 及び M1b）、M2、M3、M4a 及び M4b］についても、転写活性化能を評価した。M1a 及び M1b の転写活性化能は検出下限に近く、受容体に選択的ではなかった。一方、M2、M3、M4a 及び M4b は、RARγ に選択的な部分アゴニスト活性を示した。主要代謝物 M2、M3、M4a 及び M4b の RARγ を介した転写活性化能の程度は、パロバロテンのそれぞれ 1.2%、1.7%、14%及び 4.2%であった。

パロバ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）			
Compound	RARα	RARβ	RARγ	RARα	RARβ	RARγ	RARγ（%Parent）
パロバロテン	4700	2900	450	94.2	25.0	8.1	N/A
M1a	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	<0.1
M1b	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	7498	0.1
M2	>10000	>10000	>10000	6846	7919	659	1.2
M3	>10000	10000	>10000	6760	2453	469	1.7
M4a	5380	>10000	2730	492	277	56	14
M4b	>10000	>10000	6700	1121	391	191	4.2

M1a/b=6,7-dihydroxy metabolite; M2=6-hydroxy metabolite; M3=7-hydroxy metabolite; M4a= 6-oxo metabolite; M4b=7-oxo metabolite
N/A=not applicable、RAR=retinoic acid receptor.

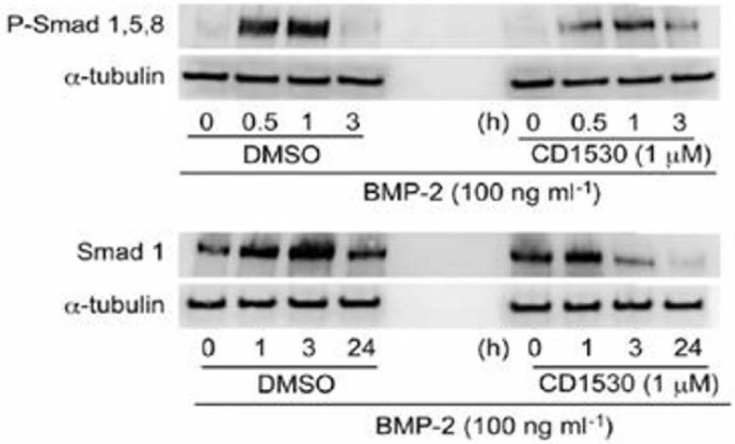
2）RARγ アゴニストによる Smad シグナル伝達阻害作用[9)]

RARγ アゴニストである CD1530 及びパロバロテンは、BMP 移植マウス HO モデルに対して同様の効果を示し、同クラス化合物の異所性骨形成抑制作用を評価する研究で使用されている。

BMP は Smad タンパク質（Smad1、Smad5 及び Smad8）と呼ばれる下流エフェクターの一過性のリン酸化により、ALK 受容体を介してシグナル伝達する。

RARγ アゴニストの HO 形成阻害作用機序を明らかにするため、RARγ アゴニストの存在/非存在下で、ATDC5 培養細胞を組換え BMP2 で処理した。図 1 に示すように、CD1530 で処理した細胞において、リン酸化 Smad（pSmad）タンパク質発現量は 80%以上減少した。これに伴い、Smad1 タンパク質発現量は経時的に著しく減少した。また、RARγ アゴニストで処理した細胞では Smad5 及び調節性の Smad4 タンパク質発現量も同様に減少した。Smad タンパク質発現量の減少は、タンパク質分解への切り替えによるものかを検討するため、プロテアソーム阻害剤の存在/非存在下で、ATDC5 細胞を RARγ アゴニストで処理した。RARγ アゴニストによる Smad1 タンパク質発現量の減少は、プロテアソーム阻害剤により抑制された。

図 1　BMP2 処理 ATDC5 細胞に対する RARγ アゴニストの Smad リン酸化抑制作用



等量の α-チューブリンに正規化した後の Smad1/5/8 リン酸化レベルと Smad1 の総量のウェスタンブロット半定量的解析
DMSO=dimethyl sulfoxide、P-Smad=phosphorylated Smad

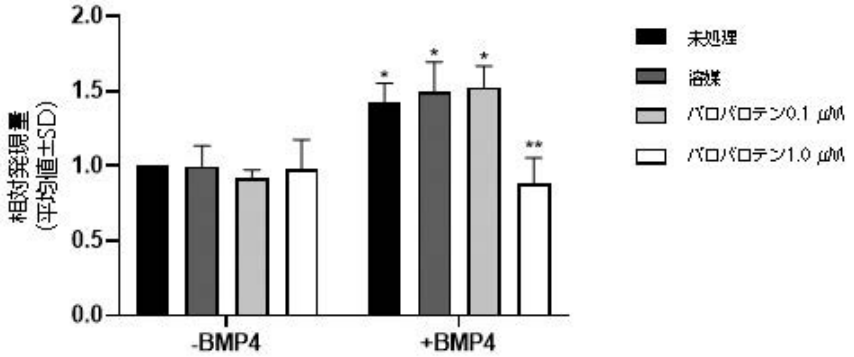
また、R206H 変異ヒト FOP 線維芽細胞株を用いて、pSmad タンパク質発現量に対するパロバロテンの影響を評価した。組換え BMP4（100 ng/mL）存在/非存在下で 30 分間処理する前に、溶媒又はパロバロテン（0.1 及び 1 μmol/L）で細胞を 10 分間前処理した。ウェスタンブロット法による半定量的解析結果から、パロバロテン（1 μmol/L）処理細胞では、溶媒処理細胞と比較して、BMP4 誘導 pSmad1/5 タンパク質発現量が統計学的に有意に低下（41%阻害）することが示された（表 1 及び図 2）。BMP4 による pSmad1/5 タンパク質発現量の増加はパロバロテン（1 μmol/L）の前処理で抑制されたが、pSmad1/5 タンパク質の基礎発現量は影響されず、パロバロテン 1 μmol/L 投与群（BMP4 存在/非存在下）及び溶媒投与群（BMP4 非存在下）で同様であった。パロバロテン 0.1 μmol/L では、pSmad1/5 タンパク質発現量に対する抑制作用は認められなかった。

表1　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
（ウェスタンブロット法による半定量的解析）

	pSmad1/5 protein expression level[a]					
	Study 1	Study 2	Study 3	Mean		
Treatment	Relative density	Relative density	Relative density	Relative density	%Diff[b]	% Diff[c]
BMP4非存在						
未処理	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	N/A	N/A
溶媒	1.0552	0.8436	1.0959	0.9982	0	N/A
パロバロテン 0.1 μmol/L	0.9747	0.8606	0.9180	0.9178	-8	N/A
パロバロテン 1.0 μmol/L	1.2022	0.8204	0.9024	0.9750	-2	N/A
BMP4存在						
未処理	1.4692	1.5260	1.2825	1.4259	43*	N/A
溶媒	1.5248	1.2867	1.6813	1.4976	50*	0
パロバロテン 0.1 μmol/L	1.6711	1.3854	1.5225	1.5263	53*	2
パロバロテン 1.0 μmol/L	1.0816	0.7635	0.7912	0.8788	-12	-41**

a. pSmad1/5 タンパク質発現レベルは GAPDHに対して正規化し、BMP4非存在群未処理と比較した。
b. % Diff=（パロバロテン-溶媒 BMP4非存在）/溶媒 BMP4非存在×100
c. % Diff=（パロバロテン-溶媒 BMP4存在）/溶媒 BMP4存在×100
*　統計学的に有意（p<0.05）BMP4非存在溶媒群と比較、二元配置ANOVA後にTukey's多重比較検定を実施
** 統計学的に有意（p<0.05）BMP4存在溶媒群と比較、二元配置ANOVA後にTukey's多重比較検定を実施
ANOVA=analysis of variance、GAPDH=glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase、N/A=not applicable

図2　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
（ウェスタンブロット法による半定量的解析）

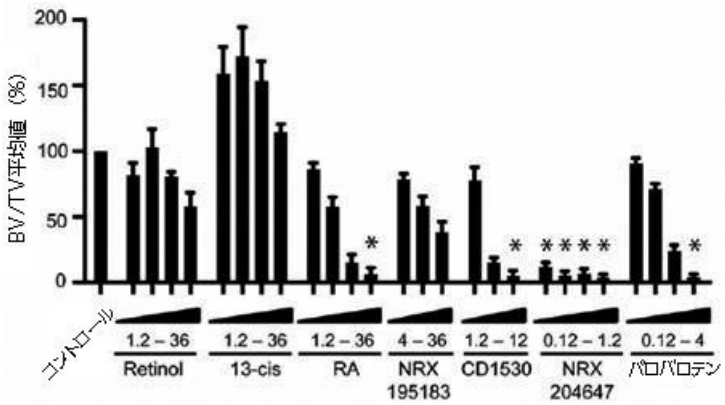


pSmad1/5 タンパク質発現レベルは GAPDHに対して正規化し、BMP4存在未処理群と比較した。
*　統計学的に有意（p<0.05）BMP4非存在溶媒群と比較、二元配置ANOVA後にTukey's多重比較検定を実施
** 統計学的に有意（p<0.05）BMP4存在溶媒群と比較、 二元配置ANOVA後にTukey's多重比較検定を実施

3）BMP 移植マウス HO モデルにおけるパロバロテンを含む RARγ アゴニストの HO 形成阻害作用[10)]

マトリゲルと組換え BMP2 の混合物を 2 ヵ月齢の野生型（WT）マウスに皮下投与して作製した BMP 移植マウス HO モデルを用いた初期の動物試験で、RARγ アゴニストの HO 形成阻害が薬剤のクラスエフェクトであることが示された。移植直後、各用量のレチノイドをマウスに 1 日 1 回経口投与した。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）を測定することで、HO 形成阻害作用を評価した。各試験における溶媒投与群の値を 100%とし、投薬群の相対値を算出した。各群の例数は少なくとも 8 例とした。結果（平均±標準誤差）を図 1 に示す。

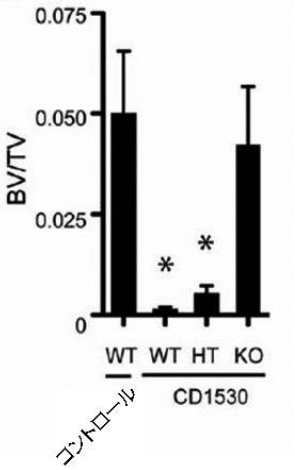
図 1　BMP 移植マウスモデルにおける各種レチノイドの HO 形成阻害作用



* p<0.01vs control, 一元配置 ANOVA 後 Bonferroni/Dunn's 多重比較検定を実施
13-cis=13-cis retinoic acid：RAR 汎アゴニスト、BV/TV=bone volume/total volume、CD1530=RAR γ アゴニスト、NRX204647=RAR γ アゴニスト、NRX195183=RAR α アゴニスト、R667=パロバロテン、RA=all-trans-retinoic acid：RAR 汎アゴニスト

HO 形成阻害は部分的で、その阻害に高用量を必要とした汎アゴニストである RA 及び RARα アゴニスト（NRX195183）と比較して、RARγ 選択的アゴニスト（CD1530、NRX204647、パロバロテン）の有効性は高かった。別の汎アゴニストである 13-cis レチノイン酸投与後の骨形成は、溶媒投与群より大きくなった。溶媒投与群と比較して、各用量［0.12～4 mg/kg（HED 換算で 0.6～19 mg/日）］のパロバロテン投与群では用量依存的な HO 形成阻害作用が認められた（図 1）。また、RARγ がないノックアウト（KO）マウスでは HO 形成阻害作用は完全になくなるが、ヘテロ接合型 RARγ 及び WT マウスではその作用が維持されることから、HO 形成阻害は RARγ サブタイプのみを介していることも明らかとなった（図 2）。

図 2　RARγ アゴニスト作用の特異性



* p<0.01 コントロールと比較
BV/TV=bone volume/total volume、CD1530=RAR γ アゴニスト、HT=RARγ heterozygous、KO=RARγ-null mice、WT=RARγ wild-type

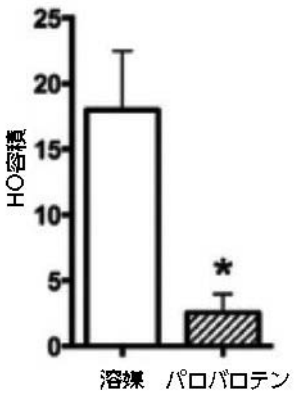
これらの結果から、HO 形成阻害作用は RARγ サブタイプのみを介することから、薬剤のクラスエフェクトであることが明らかとなった。また、適切な治療開始時期を検討するため、BMP 移植マウスモデルで HO を誘発後、各時点で RARγ アゴニストの有効性を評価した。RARγ アゴニストである CD1530 は投与開始を移植 6 日後まで遅らせた場合でも、投与開始 8 日後に HO 形成阻害作用を示した。移植後 6 日間は HO の軟骨形成期に相当し、既に軟骨が存在する。しかし、投薬開始を移植 12 日後まで遅らせた場合、HO 形成阻害作用は全く認められなかった。移植後 12 日間は HO の骨形成期に相当し、既に骨が存在する。これらの結果から、RARγ 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 形成阻害作用を示すが、HO の骨形成期（骨化期）は阻害しないことが示唆される。

4）損傷誘発性 R206H 変異マウス FOP モデルにおけるパロバロテンの形成阻害作用[11)]

損傷誘発性 R206H 変異マウス FOP モデルは、FOP 患者で最も典型的な変異である ACVR1/ALK2（R206H）変異を有し、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、これが本モデルのフレアアップ期間に相当する。軟骨形成は損傷 5～7 日後に認められる。また、R206H 変異マウス FOP モデルでは、早期 FOP 患者で認められるような初期 HO 及びその周囲の筋組織において、pSmad シグナル伝達の増大、強力かつ持続的な局所での線維増殖性反応の増大及び多数の肥満細胞が認められる。

1 ヵ月齢の Acvr1$^{[R206H]FlEx/+}$;Gt(ROSA)26Sor$^{tm1(rtTA*M2)Jae}$;Tg(tetO-Cre)1Jaw マウス（R206H と称される）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。206H 変異マウスに、パロバロテン［損傷 1～3 日後：4 mg/kg（HED 換算で 19 mg/日）、損傷 4～14 日後：0.6 mg/kg（HED 換算で 3 mg/日）又は溶媒を、筋損傷を与えた日から 14 日間、1 日 1 回経口投与した。損傷 14 日後に実施した microCT 及び 3 次元画像再構成法による解析の結果、溶媒投与群の筋損傷部に大きな HO 組織塊が認められた。また、溶媒投与群では HO を惹起した後肢の運動障害も認められた。パロバロテン投与群では、骨量（骨量/全骨組織量）を指標とした HO 形成が溶媒対照群と比較して有意に抑制され（図 1）、HO を惹起した後肢の関節可動域も維持された。

図 1　パロバロテンを投与した R206H 変異マウス FOP モデルにおける筋損傷後 2 週間時点での microCT 解析



平均値±SEM

異所性骨は総石灰化組織量として解析された。（溶媒：n=4、パロバロテン：n=6）

* $p<0.05$ 溶媒対照群と比較 対応のない t 検定

図 1 に示した結果から、高用量のパロバロテンを短期間投与後、低用量の投与により、HO 形成を阻害できることが示される。損傷誘発性 R206H 変異マウス FOP モデルでは、パロバロテンの高用量をフレアアップ開始時に投与し、14 日間のフレアアップ期間をカバーする残りの期間に低用量を投与した。

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たが、パロバロテン投与群では存在しないことが、組織化学的分析により確認された。また、パロバ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た。

5）Prrx1-R206H 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[12)]

パロバロテンは自然発症 HO モデルに対しても HO 阻害作用を示した。Acvr1$^{[R206H]FlEx/+}$:Prrx1-Cre（Prrx1-R206H と称される）マウスモデルでは、発生中の胚での変異型対立遺伝子（ACVR1/ALK2R206H）の発現が骨格前駆細胞（Prrx1+）集団に限定され、損傷が無くても HO が形成される。この Prrx1-R206H マウスでは、母趾奇形を始め、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る。

（雄 Prrx1-Cre と交配した）授乳期の雌 Acvr1$^{[R206H]FlEx/+}$マウスに、溶媒又はパロバロテン 2 mg/kg（HED 換算で 10 mg/日）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バロテン 2 mg/kg（HED 換算で 7 mg/日）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。

溶媒を投与した Prxx1-R206H マウスでは、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た。パロバロテンを投与した Prrx1-R206H マウスでは、HO が軽減し、可動域が改善した。また、異所性骨は前肢でほとんど認められず、後肢では大幅に減少した。

パロバロテンは Prrx1-R206H マウス FOP モデルにおいて、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）の厚さが減少した。パロバロテンは、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正常化した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

１．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1）単回投与[13)]

健康成人に本剤 5 mg 及び 10 mg を食後に単回経口投与したときのパロバロテンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

健康成人に本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	5 mg（N=10）	10 mg（N=10）
$AUC_{0\text{-}inf}$（ng•h/mL）		
平均値（SD）	223（63.5）	442（103）
最小値, 最大値	135, 343	254, 547
$AUC_{0\text{-}t}$（ng•h/mL）		
平均値（SD）	222（62.5）	440（103）
最小値, 最大値	134, 338	254, 542
C_{max}（ng/mL）		
平均値（SD）	41.2（17.4）	77.2（21.9）
最小値, 最大値	18.5, 79.9	41.9, 126
T_{max}（h）		
平均値（SD）	4.1（1.1）	4.5（1.7）
中央値［最小値, 最大値］	4［3, 6］	4［2, 8］
$T_{½}$（h）		
平均値（SD）	10.9（3.3）	9.7（4.6）
最小値, 最大値	8.2, 18.4	6.9, 22.4
CL/F（L/h）		
平均値（SD）	24.2（7.1）	24.1（7.1）
最小値, 最大値	14.6, 37.2	18.3, 39.4
V/F（L）		
平均値（SD）	366（107）	324（123）
最小値, 最大値	245, 538	187, 591

$AUC_{0\text{-}t}$：投与 0 時間から測定可能濃度までの AUC

$AUC_{0\text{-}inf}$：投与 0 時間から無限大時間までの AUC

2）反復投与[14)]

健康成人 14 例に本剤を食後に 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した結果は、以下のとおりであった（外国人データ）。

反復投与時のパロバロテンのPKパラメータの平均値（SD）（Day 28）

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

1：$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$T_{½}$、CL/F、Vd/F、RcについてはN=8

$AUC_{0\text{-}24}$：投与0時間から24時間までのAUC、$C_{max,ss}$：定常状態のC_{max}、QD：1日1回

Rc：蓄積比（Day 28 $AUC_{0\text{-}24}$/Day1 $AUC_{0\text{-}24}$として算出）

3）FOP 患者

① FOP 患者に反復経口投与したときの定常状態でのパロバロテンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[15)]（外国人データ）。

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

	$C_{max,ss}$（ng/mL）	$C_{min,ss}$（ng/mL）	T_{max}（h）	$T_{1/2}$（h）	$AUC_{0\text{-}\tau}$（ng•h/mL）	CL/F（L/h）
連続投与5 mg（連続投与）						
N[a]	70[b]	70[b]	70[b]	55[b]	64[b]	64[b]
平均値（SD）	40.6（16.2）	1.03（0.71）	NC	4.87（1.42）	264（98.4）	17.8（8.64）
変動係数%	40.0	68.9	NC	29.1	37.3	48.6
中央値	39.0	0.80	3.00	4.53	262	15.6
最小値, 最大値	9.51, 102	0.28, 4.06	2.67, 6.07	3.41, 12.2	91.7, 565	6.71, 54.5
10 mg（フレアアップ時投与）						
N[c]	48[b]	48[b]	48[b]	35[d]	41[d]	41[d]
平均値（SD）	78.4（33.3）	1.86（1.59）	NC	4.25（0.73）	540（226）	17.0（7.80）
変動係数%	42.5	85.4	NC	17.2	41.9	46.0
中央値	73.7	1.41	3.00	4.15	459	15.3
最小値, 最大値	28.7, 214	0.37, 8.67	2.75, 10.0	2.90, 5.87	204, 1110	6.47, 49.0
20 mg（フレアアップ時投与）						
N[e]	53[d]	53[d]	53[d]	43[d]	47[d]	47[d]
平均値（SD）	165（72.7）	3.11（2.47）	NC	4.42（1.20）	1060（449）	16.5（7.43）
変動係数%	44.0	79.5	NC	27.1	42.3	44.9
中央値	151	2.37	3.00	3.98	992	15.0
最小値, 最大値	45.1, 400	0.00, 14.8	2.83, 10.0	3.17, 9.78	370, 2720	7.26, 47.2

a：体重による用量調整：29例

b：日本人患者：4例

c：体重による用量調整：22例

d：日本人患者：2例

e：体重による用量調整：29例

$AUC_{0\text{-}\tau}$：定常状態での投与間隔におけるAUC、$C_{max,ss}$：定常状態でのC_{max}、$C_{min,ss}$：定常状態でのC_{min}

② 母集団薬物動態モデルを用いて、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 患者に本剤 5mg 相当量又は 20mg 相当量を体重区分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、以下のとおりであった[16)]。

FOP 患者に本剤を反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ（推定値）

用法・用量	投与量（mg）	体重区分	例数	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng•h/mL）
5mg 相当量連続投与	2.5～5	全体	88[a)]	42.5±9.95	272±117
	2.5	20kg 未満	8[b)]	44.5±2.46	297±238
	3	20kg 以上 40kg 未満	26[c)]	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[d)]	45[c)]	42.2±11.2	285±110
20mg 相当量フレアアップ時投与	10～20	全体	88[a)]	171±40.4	1094±465
	10	20kg 未満	8[b)]	178±9.82	1189±951
	12.5	20kg 以上 40kg 未満	26[c)]	177±41.3	993±320
	15	40kg 以上 60kg 未満	9	160±31.5	1080±354
	20	60kg 以上[d)]	45[c)]	169±44.8	1139±439

平均値±標準偏差
a）日本人 4 例を含む
b）日本人 2 例を含む
c）日本人 1 例を含む
d）体重 60kg 未満の成人及び骨格が成熟した小児も含む

4）生物学的同等性試験[17)]

健康成人に本剤 2.5 mg 4 カプセル又は 10 mg 1 カプセルを絶食時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ及び最小二乗幾何平均値の比（10 mg×1 カプセル/2.5 mg×4 カプセル）は以下のとおりであった。

C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の最小二乗幾何平均値比の 95%CI は、10 mg×1 カプセルと 2.5 mg×4 カプセルの間で、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値比の 95%CI は 80%～125%の範囲内であったが、C_{max} は範囲外であった。したがって、パロバロテン 10 mg を 1 カプセル投与した場合とパロバロテン 2.5 mg を 4 カプセル投与した場合では生物学的に同等でないと考えられた（日本人を含む外国人データ）。

健康成人にパロバロテン10 mg（2.5 mg×4カプセル又は10 mg×1カプセル）を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	2.5 mg×4カプセル 最小二乗幾何平均値	10 mg×1カプセル 最小二乗幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比 ［95%信頼区間］[a]	治験参加者内変動（%）
C_{max}（ng/mL）	58.039[1]	44.226[1]	0.762［0.71; 0.82］	24.0
$AUC_{0\text{-}t}$（h*ng/mL）	330.916[1]	302.149[1]	0.913［0.88; 0.95］	14.5
AUC_{inf}（h*ng/mL）	342.485[2]	314.702[3]	0.919［0.88; 0.96］	14.2

a 2つの片側検定により生物学的同等性を評価
1：n=66、日本人2例を含む.
2：n=59、日本人2例を含む
3：n=56、日本人1例を含む

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1）食事の影響[18)]

健康成人 23 例に本剤 20mg を高脂肪食の摂取後に単回経口投与したとき、絶食下投与に対するパロバロテンの C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均比は、それぞれ 1.17 及び 1.40 であった。また、高脂肪食の摂取後に本剤 20mg のカプセル内容物をアップルソースに混合して単回経口投与したとき、本剤の高脂肪食摂取後投与に対するパロバロテンの

C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均比はそれぞれ 0.94 及び 0.98 であった（外国人データ）。

2）併用薬の影響

① ケトコナゾール※ [19]

健康成人 17 例にケトコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）400 mg と本剤 1 mg を 1 日 1 回反復経口併用投与したとき、本剤単独投与時に対する併用投与時のパロバロテンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の調整済み最小二乗平均比は、それぞれ 2.20 及び 3.11 であった（外国人データ）。

※：経口剤は国内未承認

② リファンピシン [20]

健康成人 18 例にリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）600 mg と本剤 1 mg を 1 日 1 回反復経口併用投与したとき、本剤単独投与時に対する併用投与時のパロバロテンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の調整済み最小二乗平均比は、それぞれ 0.19 及び 0.11 であった（外国人データ）。

③ フルコナゾール、エリスロマイシンン [21]

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションにおいて、健康成人 10 例にフルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤かつ CYP2C19 阻害剤）200 mg を 1 日 1 回又はエリスロマイシン（中程度の CYP3A 阻害剤）500 mg を 1 日 4 回反復経口投与後に本剤 20 mg を単回経口併用投与したとき、本剤単独投与時に対する併用投与時のパロバロテンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比は、フルコナゾール併用時でそれぞれ 1.47 及び 1.89、エリスロマイシン併用時でそれぞれ 1.64 及び 2.54 と推定された。

④ ミダゾラム [22]

健康成人 23 例に本剤 20 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、ミダゾラム（CYP3A 基質）2 mg を単回経口併用投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対する併用投与時のミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の最小二乗幾何平均比は、それぞれ 0.90 及び 0.87 であった（外国人データ）。

（「VIII．2．禁忌内容とその理由」、「VIII．7．相互作用」の項参照）

注）国内承認用法及び用量は以下のとおりである。

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	5 mg	20 mg	10 mg
骨格が未成熟の小児			
体重10 kg以上20 kg未満	2.5 mg	10 mg	5 mg
体重20 kg以上40 kg未満	3 mg	12.5 mg	6 mg
体重40 kg以上60 kg未満	4 mg	15 mg	7.5 mg
体重60 kg以上	5 mg	20 mg	10 mg

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

2．薬物速度論的パラメータ [16]

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析

(2) 吸収速度定数

K_a：0.396 h^{-1}

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

CL/F：19.9 L/h

(5) 分布容積

中心コンパートメントのみかけの分布容積（Vc/F）及び末梢コンパートメントのみかけの分布容積（Vp/F）は、それぞれ 36.2 及び 77.3 L と推定された。

（健康成人 23 例に本剤 20 mg を食後に単回投与したとき、みかけの分布容積は、237 L であった[18]（外国人データ）。）

(6) その他

該当しない

3．母集団（ポピュレーション）解析[16]

(1) 解析方法

一次吸収（吸収の遅延を説明するため 6 つの通過コンパートメントから成る）及び一次消失から成る 2-コンパートメントモデル

健康成人並びに COPD、FOP 及び MO 患者 701 例の合計 9,088 件のデータを使用して母集団薬物動態解析を行った。

(2) パラメータ変動要因

体重はパロバロテンの PK に有意な影響を及ぼすことが確認された。解析対象集団の体重範囲（13～149kg）で、70kg の被験者の代表値と比較して、CL/F の範囲は 57%低値～46%高値、Q/F の範囲は 83%低値～124%高値、Vc/F の範囲は 78%低値～97%高値、Vp/F の範囲は 75%低値～85%高値であった。成人被験者を対象としたシミュレーションでは $AUC_{0\text{-}\tau}$ 及び $C_{max,ss}$ は、70kg の被験者と比較して、51kg の被験者（解析集団の体重の 5 パーセンタイル）ではそれぞれ 8%及び 12%高く、98kg の被験者（解析集団の体重の 95 パーセンタイル）ではそれぞれ 18%及び 26%低かった。

4．吸収

バイオアベイラビリティ

（参考）[23]

絶食下でパロバロテン 1 mg/kg を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティは、イヌで 63%、マウス及びラットで 32%～56%、サルで 8.4%であった。

5．分布

(1) 血液－脳関門通過性

（参考）

白色及び有色ラットに［^{14}C］-パロバロテンを 2 mg/kg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの最終日の脳の C_{max} はそれぞれ 150、50.6（ng・Eq/g）、$AUC_{0\text{-}48}$ は 1050、327（ng•Eq・h/g）であった[24]。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

（参考）[24]

［^{14}C］-パロバロテンを 5 日間反復経口投与後の組織内分布を、雄性白色 Wistar ラット及び有色 Lister Hooded ラットを用いて検討した。白色ラットでは最終投与 1、2、4、8、24、48 時間後（各時点 3 匹）、有色ラットでは最終投与 4、8、24、48、72、96 時間後（各時点 1 匹）に、全身蛍光イメージングにより組織内放射能濃度を測定した。

ラットに［^{14}C］-パロバロテンを 2 mg/kg で 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの放射能は緩徐ではあるが広範な組織に分布し、消化管に関連する組織及び副腎で高い放射能が検出された。投与 0 から 48 時間後までの濃度―時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}48}$）として評価したとき、採取した 39 組織のうち 30 組織（白色ラット）又は 26 組織（有色ラット）で、組織/血液中放射能曝露比は 1 超であった。有色ラットの副腎及び骨組織以外では、すべての組織で放射能は最終投与後 4～8 時間で T_{max} に達した後、徐々に減少した。有色ラットの副腎と骨組織では放射能は最終投与後 24 時間で T_{max} に達した。有色ラットの組織内分布は白色ラットと類似していたが、血液中放射能濃度が低いため、被毛/皮膚及び眼の組織/血液中放射能曝露比（$AUC_{0\text{-}48}$）は 3.43 及び 0.6 と若干高かった。最終投与後 96 時間には、大部分の組織で放射能濃度は LLOQ 付近又は未満となった。メラニンへの選択的な結合はないと考えられた。

(6) 血漿蛋白結合率

In vitro 試験でのパロバロテンのヒト血漿タンパク結合率は、97.9%～99.6%であり、ヒトでの血液/血漿中濃度比は 0.62 であった[25]。

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

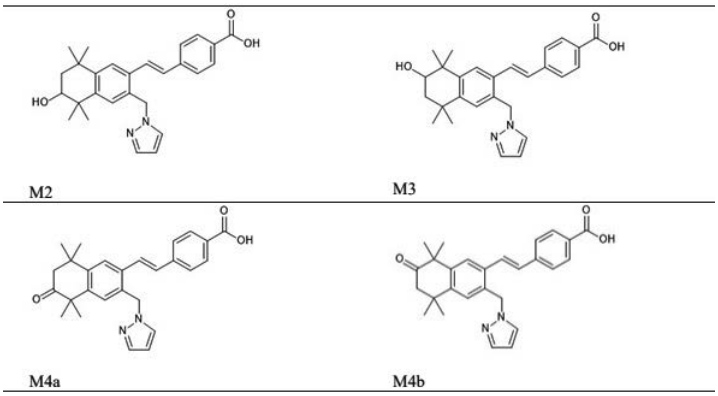
「Ⅶ．6．(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率」の項参照

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

パロバロテンは主に CYP3A で代謝され、CYP2C8 と CYP2C19 でもわずかに代謝される[26]（*in vitro*）。

［^{14}C］放射性標識したパロバロテン 1 mg を健康成人 6 例に食後に単回経口投与したとき、血漿中には主に未変化体、M2（6 位水酸化体）、M3（7 位水酸化体）、M4a（6 位オキソ体）及び M4b（7 位オキソ体）が認められ、血漿中総放射能のそれぞれ 14%、5%、10%、4%及び 7%を占めた[27]（外国人データ）。

主要代謝物の構造式



(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

M2、M3、M4a 及び M4b は、RARγ に選択的な部分アゴニスト活性を示した。M2、M3、M4a 及び M4b の RARγ を介した転写活性化能の程度は、パロバロテンのそれぞれ 1.2%、1.7%、14%及び 4.2%であった[8)]。

（「Ⅵ．2．(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

注）国内承認用法及び用量は以下のとおりである。
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	5 mg	20 mg	10 mg
骨格が未成熟の小児			
体重10 kg以上20 kg未満	2.5 mg	10 mg	5 mg
体重20 kg以上40 kg未満	3 mg	12.5 mg	6 mg
体重40 kg以上60 kg未満	4 mg	15 mg	7.5 mg
体重60 kg以上	5 mg	20 mg	10 mg

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．排泄

［^{14}C］放射性標識したパロバロテン 1 mg を健康成人 6 例に食後に単回経口投与したとき、投与 13 日後までに投与放射能の 97.1%が糞中に、投与 10 日後までに投与放射能の 3.2%が尿中に排泄された[27)]（外国人データ）。

注）国内承認用法及び用量は以下のとおりである。
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	5 mg	20 mg	10 mg
骨格が未成熟の小児			
体重10 kg以上20 kg未満	2.5 mg	10 mg	5 mg
体重20 kg以上40 kg未満	3 mg	12.5 mg	6 mg
体重40 kg以上60 kg未満	4 mg	15 mg	7.5 mg
体重60 kg以上	5 mg	20 mg	10 mg

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

8．トランスポーターに関する情報

パロバロテンは、P-gp、BCRP、OATP（1B1、1B3）及び OCT1 の基質ではなかった。また、P-gp、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害しなかった。

パロバロテンは、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び BSEP を阻害することが確認され、IC_{50} 値はそれぞれ 9.69、1.83 μmol/L、3 μmol/L 超、3 μmol/L 超及び 14.7 μmol/L であった。

BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び BSEP の基質薬に対するパロバロテンの薬物相互作用のリスク評価は、パロバロテン存在下又は非存在下での基質の推定 AUC 比（R 値）を推定することにより実施し、推定した R 値により、パロバロテンによるこれら全てのトランスポーターに対する阻害は臨床的に意味はないと考えられた[28)]。

9．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当しない

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

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]

（解説）

1.1 他のレチノイド及び本剤の非臨床試験で催奇形性が示されていることから、企業中核データシート（CCDS）に基づき設定した。

1.2 臨床試験で成長期の小児患者に本剤を投与したとき骨端線早期閉鎖を発現するリスクがあることが示されたことから、CCDS に基づき設定した。

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［1.1、9.4、9.5 参照］

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.3 ビタミン A 製剤を投与中の患者［10.1 参照］

2.4 強い CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール、リトナビル含有製剤、クラリスロマイシン含有製剤、ポサコナゾール、ボリコナゾール、エンシトレルビル フマル酸、コビ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。］

（解説）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性は、本剤に催奇形性のリスクがあることから、CCDS に基づき設定した。

2.2 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、更に重度の過敏症状を発現するおそれがあるため、CCDS に基づき設定した。

2.3、本剤はビタミン A と同じレチノイドであり、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ため、他のレチノイド製剤の電子添文を参考に設定した。

2.4 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ことから、設定した。

2.5 本剤は主に肝臓で代謝されるため、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ことから、設定した。

2.6 本剤はビタミン A と同じレチノイドであるため、他のレチノイド製剤の電子添文を参考に設定した。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

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]

（解説）

8.1 臨床試験で皮膚又は粘膜の障害が高頻度に認められたことから、CCDSに基づき設定した。

8.2 本剤により脊椎骨折のリスクが上昇するおそれがあるため、CCDSに基づき設定した。

8.3 他のレチノイドで光線過敏症が報告されており、本剤でも光線過敏症性の副作用が報告されていることから、CCDSに基づき設定した。

8.4 臨床試験でうつ病、気分変化、自殺念慮がみられており、重要な潜在的リスクと考えられることから、CCDSに基づき設定した。

8.5 他のレチノイドで肝機能障害が報告されており、本剤でも肝酵素上昇のリスクがあることから、他のレチノイド製剤の電子添文を参考に設定した。

8.6 他のレチノイドで膵炎が報告されていること、本剤でも薬物相互作用試験で膵炎が報告されていることから、他のレチノイド製剤の電子添文を参考に設定した。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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]

（解説）

9.1.1 精神疾患の既往の患者では症状の増悪のリスクがあることから、CCDSに基づき設定した。

9.1.2 脂質異常及びそれに伴う膵炎があらわれるリスクがあることから、他のレチノイド製剤の電子添文を参考に設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

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。

（解説）

9.3.1 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が、本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するリスクがあることから、設定した。

9.3.2 中等度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ことに加え、本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するリスクがあることから、設定した。

(4)生殖能を有する者

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。

（解説）

他のレチノイド及び本剤の非臨床試験で催奇形性が示されていることから、CCDS に基づき設定した。

(5)妊婦

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[29,30]。[1.1、2.1、9.4 参照]

（解説）

他のレチノイド及び本剤の非臨床試験で催奇形性が示されていることから、CCDS に基づき設定した。

(6)授乳婦

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。

（解説）

他のレチノイドで乳汁中への移行が報告されており、哺乳児に重篤な副作用を引き起こすおそれがあるため、CCDS に基づき設定した。

(7) 小児等

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］

（解説）

9.7.1 成長期の患者では骨端線早期閉鎖のリスクがあることから、CCDS に基づき設定した。骨成熟度のデータによると、予定される適応年齢である 8 歳（女性）～10 歳（男性）で身長が成人の約 80%に達する。8 歳以上の女性、10 歳以上の男性に投与対象を限定することで、成長への潜在的なリスクを抑えつつ疾患の負担を軽減するのに十分早い段階で患者に治療を提供できる。

9.7.2 臨床試験で成長期の小児患者において骨端線早期閉鎖及び成長の鈍化傾向が報告されたことから、その注意喚起及び適切なモニタリングによる当該事象の早期発見のため、CCDS に基づき設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7．相互作用

10. 相互作用

本剤は、主に CYP3A により代謝される。

（解説）

相互作用に関連する代謝酵素に関する情報を記載した。

(1) 併用禁忌とその理由

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、ボノサップ、ラベキュア） ポサコナゾール（ノクサフィル） ボリコナゾール（ブイフェンド）	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。

エンシトレルビル フマル酸（ゾコーバ） コビシスタット含有製剤（ゲンボイヤ、シムツーザ、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（プリジスタ、シムツーザ、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］		

（解説）

ビタミン A 製剤：本剤はビタミン A と同じレチノイドであるため、他のレチノイド製剤の電子添文を参考に設定した。

強い CYP3A 阻害剤：臨床薬物相互作用試験において、ケトコナゾールとの併用で本剤の血中濃度が約 3 倍上昇したことから、設定した。

（「Ⅶ. 1.（4）食事・併用薬の影響」の項参照）

(2) 併用注意とその理由

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。

（解説）

グレープフルーツ含有食品：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ことから、CCDS に基づき設定した。

中程度の CYP3A 阻害剤：PBPK モデルによるエリスロマイシン併用時のシミュレーション結果を踏まえ、CCDS

に基づき設定した。
弱い CYP3A 阻害剤：本剤の代謝には主に CYP3A が関与していることから、設定した。
強い CYP3A 誘導剤：臨床薬物相互作用試験において、リファンピシンとの併用で本剤の血中濃度が約 1/10 に低下したことから、CCDS に基づき設定した。
中程度の CYP3A 誘導剤：PBPK モデルによるエファビレンツ併用時のシミュレーション結果を踏まえ、CCDS に基づき設定した。
弱い CYP3A 誘導剤：本剤の代謝には主に CYP3A が関与していることから、設定した。
テトラサイクリン系抗生物質：他のレチノイドとテトラサイクリン系抗生物質との併用において良性頭蓋内圧亢進との関連が報告されているため、CCDS に基づき設定した。

（「VII. 1.（4）食事・併用薬の影響」の項参照）

8．副作用

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。

（解説）
副作用に対する一般的な注意喚起として設定した。

(1) 重大な副作用と初期症状

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］

（解説）
海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験で認められた副作用の発現状況及び発現頻度に基づき設定した。

(2) その他の副作用

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		膵炎
皮膚および皮下組織障害	皮膚乾燥（79.9%）、そう痒症（56.1%）、脱毛症（41.7%）、発疹（41.0%）、紅斑（34.5%）、皮膚剥脱（31.7%）、薬疹（20.1%）、湿疹、皮膚刺激	皮膚反応、爪破損、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		

（解説）

発現頻度が 20%以上の副作用は具体的な数値を示した。夜盲及び膵炎に関しては、これらがそれぞれ「光線過敏症」及び「脂質異常及びそれに伴う膵炎」という重要な潜在的リスクに関連する可能性があることから記載した。

◆〈副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧〉

承認時までの副作用発現頻度（PVO-1A-201 試験）（安全性解析対象集団、パロバロテン合計で 5%以上）

器官別大分類 基本語	プラセボ (N=10) n（%）	本剤 5 mg/2.5 mg (N=9) n（%）	本剤 10 mg/5 mg (N=21) n（%）	本剤 合計 (N=30) n（%）
全副作用	8（80.0）	8（88.9）	19（90.5）	27（90.0）
皮膚および皮下組織障害	4（40.0）	6（66.7）	18（85.7）	24（80.0）
皮膚乾燥	3（30.0）	5（55.6）	16（76.2）	21（70.0）
全身性そう痒症	0（0.0）	1（11.1）	4（19.0）	5（16.7）
ざ瘡様皮膚炎	0（0.0）	0（0.0）	4（19.0）	4（13.3）
紅斑	0（0.0）	1（11.1）	3（14.3）	4（13.3）
そう痒症	0（0.0）	0（0.0）	4（19.0）	4（13.3）
湿疹	0（0.0）	1（11.1）	2（9.5）	3（10.0）
斑状丘疹状皮疹	0（0.0）	0（0.0）	2（9.5）	2（6.7）
皮膚剥脱	0（0.0）	0（0.0）	2（9.5）	2（6.7）
胃腸障害	4（40.0）	5（55.6）	14（66.7）	19（63.3）
口唇乾燥	1（10.0）	5（55.6）	6（28.6）	11（36.7）
口唇のひび割れ	1（10.0）	0（0.0）	5（23.8）	5（16.7）
口内乾燥	0（0.0）	1（11.1）	3（14.3）	4（13.3）
悪心	2（20.0）	0（0.0）	4（19.0）	4（13.3）
下痢	0（0.0）	0（0.0）	2（9.5）	2（6.7）
神経系障害	2（20.0）	3（33.3）	6（28.6）	9（30.0）
頭痛	2（20.0）	0（0.0）	6（28.6）	6（20.0）
感覚鈍麻	0（0.0）	2（22.2）	0（0.0）	2（6.7）
片頭痛	0（0.0）	1（11.1）	1（4.8）	2（6.7）
筋骨格系および結合組織障害	4（40.0）	2（22.2）	5（23.8）	7（23.3）
関節痛	2（20.0）	1（11.1）	3（14.3）	4（13.3）
四肢痛	0（0.0）	1（11.1）	1（4.8）	2（6.7）
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）	6（20.0）
状態悪化	0（0.0）	1（11.1）	3（14.3）	4（13.3）
発熱	1（10.0）	2（22.2）	0（0.0）	2（6.7）
臨床検査	3（30.0）	1（11.1）	4（19.0）	5（16.7）
リパーゼ増加	1（10.0）	0（0.0）	2（9.5）	2（6.7）
腎および尿路障害	1（10.0）	4（44.4）	1（4.8）	5（16.7）
頻尿	0（0.0）	2（22.2）	1（4.8）	3（10.0）
眼障害	2（20.0）	2（22.2）	2（9.5）	4（13.3）
眼乾燥	0（0.0）	2（22.2）	1（4.8）	3（10.0）
傷害、中毒および処置合併症	0（0.0）	0（0.0）	3（14.3）	3（10.0）
擦過傷	0（0.0）	0（0.0）	2（9.5）	2（6.7）
代謝および栄養障害	0（0.0）	1（11.1）	2（9.5）	3（10.0）
高コレステロール血症	0（0.0）	1（11.1）	1（4.8）	2（6.7）
食欲亢進	0（0.0）	1（11.1）	1（4.8）	2（6.7）
精神障害	0（0.0）	0（0.0）	3（14.3）	3（10.0）
易刺激性	0（0.0）	0（0.0）	2（9.5）	2（6.7）
感染症および寄生虫症	0（0.0）	1（11.1）	1（4.8）	2（6.7）
咽頭炎	0（0.0）	1（11.1）	1（4.8）	2（6.7）

MedDRA version 17.0

・本剤合計の基本語が 5%以上の副作用を記載（器官別大分類は 5%以上であっても各基本語が 5%に満たない場合は記載していない）

・治験薬の初回投与後から 84 日目の来院までに発生した副作用を記載

・副作用：治験担当医師が関連あるかもしれない（possibly related）、おそらく関連あり（probably related）、関連あり（definitely related）と評価した有害事象

承認時までの副作用発現頻度（PVO-1A-202 試験）（組み入れられた集団、パート A）

器官別大分類 基本語	未投与群 （N=20） n（%）	本剤10 mg/5 mg群（N=20） n（%）		
		投与期間外	投与期間	合計
全副作用	4（20.0）	2（10.0）	18（90.0）	18（90.0）
皮膚および皮下組織障害	0（0.0）	0（0.0）	17（85.0）	17（85.0）
皮膚乾燥	0（0.0）	0（0.0）	15（75.0）	15（75.0）
そう痒症	0（0.0）	0（0.0）	7（35.0）	7（35.0）
湿疹	0（0.0）	0（0.0）	5（25.0）	5（25.0）
全身性そう痒症	0（0.0）	0（0.0）	4（20.0）	4（20.0）
紅斑	0（0.0）	0（0.0）	3（15.0）	3（15.0）
発疹	0（0.0）	0（0.0）	2（10.0）	2（10.0）
胃腸障害	0（0.0）	0（0.0）	15（75.0）	15（75.0）
口唇乾燥	0（0.0）	0（0.0）	13（65.0）	13（65.0）
腹痛	0（0.0）	0（0.0）	2（10.0）	2（10.0）
口唇のひび割れ	0（0.0）	0（0.0）	2（10.0）	2（10.0）
臨床検査	3（15.0）	0（0.0）	6（30.0）	6（30.0）
リパーゼ増加	1（5.0）	0（0.0）	3（15.0）	3（15.0）
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0（0.0）	0（0.0）	2（10.0）	2（10.0）
代謝および栄養障害	0（0.0）	1（5.0）	6（30.0）	6（30.0）
食欲減退	0（0.0）	0（0.0）	2（10.0）	2（10.0）
高トリグリセリド血症	0（0.0）	0（0.0）	2（10.0）	2（10.0）
精神障害	0（0.0）	0（0.0）	6（30.0）	6（30.0）
易刺激性	0（0.0）	0（0.0）	3（15.0）	3（15.0）
腎および尿路障害	0（0.0）	0（0.0）	6（30.0）	6（30.0）
蛋白尿	0（0.0）	0（0.0）	4（20.0）	4（20.0）
血尿	0（0.0）	0（0.0）	2（10.0）	2（10.0）
頻尿	0（0.0）	0（0.0）	2（10.0）	2（10.0）
筋骨格系および結合組織障害	0（0.0）	1（5.0）	5（25.0）	5（25.0）
四肢痛	0（0.0）	0（0.0）	3（15.0）	3（15.0）
関節痛	0（0.0）	0（0.0）	2（10.0）	2（10.0）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0（0.0）	0（0.0）	5（25.0）	5（25.0）
鼻出血	0（0.0）	0（0.0）	2（10.0）	2（10.0）
眼障害	0（0.0）	0（0.0）	4（20.0）	4（20.0）
眼乾燥	0（0.0）	0（0.0）	4（20.0）	4（20.0）
一般・全身障害および投与部位の状態	0（0.0）	0（0.0）	4（20.0）	4（20.0）
状態悪化	0（0.0）	0（0.0）	2（10.0）	2（10.0）
感染症および寄生虫症	0（0.0）	0（0.0）	4（20.0）	4（20.0）
咽頭炎	0（0.0）	0（0.0）	3（15.0）	3（15.0）
神経系障害	1（5.0）	0（0.0）	3（15.0）	3（15.0）
頭痛	0（0.0）	0（0.0）	3（15.0）	3（15.0）

MedDRA Version 17.0.

・合計の基本語が10%以上の副作用を記載（器官別大分類は10%以上であっても各基本語が10%に満たない場合は記載していない）

・投与期間の副作用は、発現日がフレアアップ試験の1日目以降であり、かつフレアアップコンポーネントの完了日以前である副作用。投与期間外副作用は、発現日が試験の1日目以降であり、投与期間ではない副作用。

・副作用：治験担当医師が関連あるかもしれない（possibly related）、おそらく関連あり（probably related）、関連あり（definitely related）と評価した有害事象。

承認時までの副作用発現頻度（PVO-1A-202試験）（組み入れられた集団、パートB）

器官別大分類 基本語	非治療期 (N=54) n（%）	非フレアアップ期 (N=44) n（%）	フレアアップ期 (N=35) n（%）	投与期間合計 (N=52) n（%）
全副作用	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）
皮膚変色	0（0.0）	1（2.3）	3（8.6）	4（7.7）
皮膚亀裂	0（0.0）	2（4.5）	2（5.7）	4（7.7）
皮膚刺激	0（0.0）	1（2.3）	3（8.6）	4（7.7）
ざ瘡	1（1.9）	0（0.0）	3（8.6）	3（5.8）
褥瘡性潰瘍	1（1.9）	2（4.5）	1（2.9）	3（5.8）
睫毛眉毛脱落症	0（0.0）	0（0.0）	3（8.6）	3（5.8）
爪破損	0（0.0）	2（4.5）	1（2.9）	3（5.8）
紅斑性皮疹	0（0.0）	1（2.3）	2（5.7）	3（5.8）
脂漏	0（0.0）	2（4.5）	1（2.9）	3（5.8）
皮膚灼熱感	0（0.0）	0（0.0）	3（8.6）	3（5.8）
皮膚障害	0（0.0）	1（2.3）	2（5.7）	3（5.8）
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）
下痢	1（1.9）	4（9.1）	1（2.9）	5（9.6）
嘔吐	0（0.0）	3（6.8）	2（5.7）	5（9.6）
血便排泄	0（0.0）	1（2.3）	2（5.7）	3（5.8）
悪心	0（0.0）	2（4.5）	2（5.7）	3（5.8）
感染症および寄生虫症	2（3.7）	14（31.8）	13（37.1）	22（42.3）
蜂巣炎	0（0.0）	2（4.5）	2（5.7）	3（5.8）
結膜炎	0（0.0）	2（4.5）	1（2.9）	3（5.8）
膿痂疹	0（0.0）	0（0.0）	3（8.6）	3（5.8）
爪囲炎	0（0.0）	2（4.5）	2（5.7）	3（5.8）
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）
眼瞼皮膚乾燥	0（0.0）	2（4.5）	2（5.7）	4（7.7）
眼充血	0（0.0）	0（0.0）	3（8.6）	3（5.8）
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）
裂傷	0（0.0）	2（4.5）	1（2.9）	3（5.8）
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）
関節痛	1（1.9）	2（4.5）	2（5.7）	4（7.7）

器官別大分類 基本語	非治療期 (N=54) n（%）	非フレアアップ期 (N=44) n（%）	フレアアップ期 (N=35) n（%）	投与期間合計 (N=52) n（%）
関節腫脹	2（3.7）	1（2.3）	2（5.7）	3（5.8）
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）
臨床検査	1（1.9）	3（6.8）	8（22.9）	11（21.2）
リパーゼ増加	0（0.0）	2（4.5）	3（8.6）	5（9.6）
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）
浮動性めまい	0（0.0）	2（4.5）	2（5.7）	3（5.8）
精神障害	0（0.0）	4（9.1）	7（20.0）	10（19.2）
易刺激性	0（0.0）	1（2.3）	3（8.6）	4（7.7）
不安	0（0.0）	2（4.5）	1（2.9）	3（5.8）
抑うつ気分	0（0.0）	1（2.3）	2（5.7）	3（5.8）
代謝および栄養障害	0（0.0）	1（2.3）	7（20.0）	7（13.5）
高トリグリセリド血症	0（0.0）	1（2.3）	3（8.6）	3（5.8）
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）

MedDRA Version 17.0.

・投与期間合計の基本語が5%以上の副作用を記載（器官別大分類は5%以上であっても各基本語が5%に満たない場合は記載していない）

・フレアアップ期：フレアアップ試験1日目以降に発現し、かつフレアアップコンポーネントの完了日までに発現した副作用。

・非フレアアップ期：発現日が非フレアアップ1日目以降であり、かつ患者がフレアアップ期に入っていない時に発現した副作用。

・非治療期：治験1日目以降、フレアアップ期または非フレアアップ期以外の期間に発現した副作用。

・副作用の発現時期によっては、患者が複数の列に含まれる場合がある。

・副作用：治験担当医師が関連あるかもしれない（possibly related）、おそらく関連あり（probably related）、関連あり（definitely related）と評価した有害事象。

承認時までの副作用発現頻度（PVO-1A-202 試験）（組み入れられた集団、パート B）（8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性の集団）

器官別大分類 基本語	非治療期 (N=51) n（%）	非フレアアップ期 (N=44) n（%）	フレアアップ期 (N=32) n（%）	投与期間合計 (N=49) n（%）
全副作用	**8（15.7%）**	**42（95.5%）**	**31（96.9%）**	**48（98.0%）**
皮膚および皮下組織障害	**5（9.8%）**	**40（90.9%）**	**30（93.8%）**	**48（98.0%）**
皮膚乾燥	0	26（59.1%）	23（71.9%）	40（81.6%）
そう痒症	0	12（27.3%）	17（53.1%）	27（55.1%）
脱毛症	1（2.0%）	15（34.1%）	12（37.5%）	25（51.0%）
発疹	0	11（25.0%）	14（43.8%）	22（44.9%）
皮膚剥脱	1（2.0%）	8（18.2%）	16（50.0%）	22（44.9%）
全身性そう痒症	0	9（20.5%）	13（40.6%）	20（40.8%）
紅斑	0	8（18.2%）	15（46.9%）	19（38.8%）
湿疹	1（2.0%）	8（18.2%）	5（15.6%）	11（22.4%）
水疱	0	0	4（12.5%）	4（8.2%）
薬疹	0	2（4.5%）	3（9.4%）	4（8.2%）
皮膚亀裂	0	2（4.5%）	2（6.3%）	4（8.2%）
皮膚刺激	0	1（2.3%）	3（9.4%）	4（8.2%）
ざ瘡	1（2.0%）	0	3（9.4%）	3（6.1%）
褥瘡性潰瘍	1（2.0%）	2（4.5%）	1（3.1%）	3（6.1%）
睫毛眉毛脱落症	0	0	3（9.4%）	3（6.1%）
爪破損	0	2（4.5%）	1（3.1%）	3（6.1%）
紅斑性皮疹	0	1（2.3%）	2（6.3%）	3（6.1%）
脂漏	0	2（4.5%）	1（3.1%）	3（6.1%）
皮膚灼熱感	0	0	3（9.4%）	3（6.1%）
皮膚変色	0	1（2.3%）	2（6.3%）	3（6.1%）
皮膚障害	0	1（2.3%）	2（6.3%）	3（6.1%）
胃腸障害	**2（3.9%）**	**27（61.4%）**	**21（65.6%）**	**40（81.6%）**
口唇乾燥	0	18（40.9%）	14（43.8%）	30（61.2%）
口唇のひび割れ	0	5（11.4%）	4（12.5%）	7（14.3%）
口内乾燥	0	5（11.4%）	2（6.3%）	6（12.2%）
口唇炎	0	2（4.5%）	3（9.4%）	5（10.2%）
下痢	1（2.0%）	4（9.1%）	1（3.1%）	5（10.2%）
嘔吐	0	3（6.8%）	2（6.3%）	5（10.2%）
血便排泄	0	1（2.3%）	2（6.3%）	3（6.1%）
悪心	0	2（4.5%）	2（6.3%）	3（6.1%）
感染症および寄生虫症	**2（3.9%）**	**14（31.8%）**	**12（37.5%）**	**21（42.9%）**
蜂巣炎	0	2（4.5%）	2（6.3%）	3（6.1%）
膿痂疹	0	0	3（9.4%）	3（6.1%）
爪囲炎	0	2（4.5%）	2（6.3%）	3（6.1%）
眼障害	**0**	**9（20.5%）**	**12（37.5%）**	**20（40.8%）**
眼乾燥	0	5（11.4%）	7（21.9%）	11（22.4%）
眼瞼皮膚乾燥	0	2（4.5%）	2（6.3%）	4（8.2%）
眼充血	0	0	3（9.4%）	3（6.1%）
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**7（15.9%）**	**13（40.6%）**	**17（34.7%）**
擦過傷	0	4（9.1%）	12（37.5%）	14（28.6%）
裂傷	0	2（4.5%）	1（3.1%）	3（6.1%）
サンバーン	0	0	3（9.4%）	3（6.1%）
筋骨格系および結合組織障害	**3（5.9%）**	**7（15.9%）**	**9（28.1%）**	**15（30.6%）**
四肢痛	0	1（2.3%）	6（18.8%）	7（14.3%）
関節痛	1（2.0%）	2（4.5%）	1（3.1%）	3（6.1%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**9（20.5%）**	**6（18.8%）**	**14（28.6%）**
鼻出血	0	5（11.4%）	5（15.6%）	9（18.4%）

器官別大分類 基本語	非治療期 (N=51) n（%）	非フレアアップ期 (N=44) n（%）	フレアアップ期 (N=32) n（%）	投与期間合計 (N=49) n（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	0	5（11.4%）	11（34.4%）	13（26.5%）
状態悪化	0	1（2.3%）	5（15.6%）	5（10.2%）
臨床検査	1（2.0%）	3（6.8%）	8（25.0%）	11（22.4%）
リパーゼ増加	0	2（4.5%）	3（9.4%）	5（10.2%）
神経系障害	0	6（13.6%）	6（18.8%）	10（20.4%）
頭痛	0	4（9.1%）	3（9.4%）	6（12.2%）
浮動性めまい	0	2（4.5%）	2（6.3%）	3（6.1%）
精神障害	0	4（9.1%）	6（18.8%）	9（18.4%）
不安	0	2（4.5%）	1（3.1%）	3（6.1%）
抑うつ気分	0	1（2.3%）	2（6.3%）	3（6.1%）
易刺激性	0	1（2.3%）	2（6.3%）	3（6.1%）
血管障害	0	1（2.3%）	7（21.9%）	7（14.3%）
潮紅	0	0	6（18.8%）	6（12.2%）
代謝および栄養障害	0	1（2.3%）	5（15.6%）	5（10.2%）
高トリグリセリド血症	0	1（2.3%）	3（9.4%）	3（6.1%）

MedDRA Version 17.0.

・投与期間合計の基本語が 5%以上の副作用を記載（器官別大分類は 5%以上であっても各基本語が 5%に満たない場合は記載していない）

・フレアアップ期：フレアアップ試験 1 日目以降に発現し、かつフレアアップコンポーネントの完了日までに発現した副作用。

・非フレアアップ期：発現日が非フレアアップ 1 日目以降であり、かつ患者がフレアアップ期に入っていない時に発現した副作用。

・非治療期：治験 1 日目以降、フレアアップ期または非フレアアップ期以外の期間に発現した副作用。

・副作用の発現時期によっては、患者が複数の列に含まれる場合がある。

・副作用：治験担当医師が関連あるかもしれない（possibly related）、おそらく関連あり（probably related）、関連あり（definitely related）と評価した有害事象。

承認時までの副作用発現頻度（PVO-1A-202試験）（組み入れられた集団、パートC）

	投与休止期間 (N=46) n (%)	本剤 5 mg (N=44) n (%)	本剤 20/10 mg (N=41) n (%)	本剤合計 (N=46) n (%)
全副作用	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)
湿疹	0 (0.0)	3 (6.8)	1 (2.4)	4 (8.7)
全身性そう痒症	0 (0.0)	1 (2.3)	4 (9.8)	4 (8.7)
水疱	0 (0.0)	2 (4.5)	1 (2.4)	3 (6.5)
冷汗	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.3)	3 (6.5)
嵌入爪	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (4.9)	3 (6.5)
爪破損	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (4.9)	3 (6.5)
皮膚刺激	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (7.3)	3 (6.5)
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)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (7.3)	4 (8.7)
口内乾燥	1 (2.2)	1 (2.3)	3 (7.3)	4 (8.7)
悪心	0 (0.0)	2 (4.5)	3 (7.3)	4 (8.7)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.3)	3 (6.5)
感染症および寄生虫症	2 (4.3)	8 (18.2)	17 (41.5)	22 (47.8)
爪囲炎	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (7.3)	4 (8.7)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.3)	3 (6.5)
麦粒腫	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (4.9)	3 (6.5)
皮膚感染	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (7.3)	3 (6.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.2)	9 (20.5)	8 (19.5)	14 (30.4)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (7.3)	4 (8.7)
皮膚裂傷	0 (0.0)	2 (4.5)	1 (2.4)	3 (6.5)
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)
関節腫脹	0 (0.0)	1 (2.3)	4 (9.8)	4 (8.7)
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)
眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.3)	3 (6.5)
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)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.2)	1 (2.3)	9 (22.0)	9 (19.6)
状態悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.8)	4 (8.7)
末梢腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.8)	4 (8.7)
腫脹	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (4.9)	3 (6.5)
精神障害	1 (2.2)	5 (11.4)	6 (14.6)	9 (19.6)
うつ病	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (4.9)	3 (6.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	5 (11.4)	4 (9.8)	9 (19.6)
鼻出血	0 (0.0)	4 (9.1)	0 (0.0)	4 (8.7)
臨床検査	0 (0.0)	2 (4.5)	5 (12.2)	7 (15.2)
骨密度減少	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (4.9)	3 (6.5)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (2.3)	4 (9.8)	5 (10.9)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.8)	4 (8.7)

MedDRA version 22.0

・本剤合計の基本語が5%以上の副作用を記載（器官別大分類は5%以上であっても各基本語が5%に満たない場合は記載していない）。

・副作用：治験担当医師が関連あるかもしれない（possibly related）、おそらく関連あり（probably related）、関連あり（definitely related）と評価した治験薬の投与開始日から最終投与日7日以内に発現した有害事象。

・投与休止期間：フレアアップ時投与期間または連続投与期間を除く期間（患者が本剤の投与を受けていない期間）。

承認時までの副作用発現頻度（PVO-1A-301試験）（全患者、FOP-FAS）

器官別大分類 基本語	本剤5 mg（N=107） n（%）	本剤20/10 mg（N=81） n（%）	本剤合計（N=107） n（%）
全副作用	**98（91.6）**	**75（92.6）**	**106（99.1）**
皮膚および皮下組織障害	**90（84.1）**	**69（85.2）**	**104（97.2）**
皮膚乾燥	59（55.1）	37（45.7）	75（70.1）
脱毛症	19（17.8）	20（24.7）	37（34.6）
薬疹	14（13.1）	26（32.1）	33（30.8）
そう痒症	19（17.8）	14（17.3）	31（29.0）
発疹	23（21.5）	11（13.6）	28（26.2）
全身性そう痒症	16（15.0）	11（13.6）	24（22.4）
紅斑	9（8.4）	14（17.3）	22（20.6）
皮膚剥脱	11（10.3）	11（13.6）	21（19.6）
皮膚炎	3（2.8）	7（8.6）	10（9.3）
皮膚刺激	6（5.6）	4（4.9）	10（9.3）
全身性皮疹	6（5.6）	4（4.9）	9（8.4）
斑状丘疹状皮疹	2（1.9）	4（4.9）	6（5.6）
胃腸障害	**54（50.5）**	**33（40.7）**	**72（67.3）**
口唇乾燥	37（34.6）	17（21.0）	52（48.6）
口唇のひび割れ	6（5.6）	10（12.3）	15（14.0）
口唇炎	3（2.8）	8（9.9）	10（9.3）
悪心	4（3.7）	2（2.5）	6（5.6）
筋骨格系および結合組織障害	**33（30.8）**	**25（30.9）**	**47（43.9）**
骨端早期閉鎖	11（10.3）	10（12.3）	21（19.6）
関節痛	10（9.3）	7（8.6）	14（13.1）
四肢痛	6（5.6）	5（6.2）	10（9.3）
感染症および寄生虫症	**28（26.2）**	**24（29.6）**	**43（40.2）**
爪囲炎	8（7.5）	9（11.1）	15（14.0）
臨床検査	**19（17.8）**	**16（19.8）**	**29（27.1）**
骨密度減少	8（7.5）	5（6.2）	13（12.1）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（0.9）	5（6.2）	6（5.6）
眼障害	**14（13.1）**	**17（21.0）**	**25（23.4）**
ドライアイ	8（7.5）	11（13.6）	18（16.8）
傷害、中毒および処置合併症	**15（14.0）**	**11（13.6）**	**25（23.4）**
皮膚擦過傷	5（4.7）	8（9.9）	12（11.2）
代謝および栄養障害	**6（5.6）**	**5（6.2）**	**11（10.3）**
食欲減退	3（2.8）	3（3.7）	6（5.6）
神経系障害	**6（5.6）**	**6（7.4）**	**11（10.3）**
頭痛	4（3.7）	4（4.9）	8（7.5）

MedDRA version 22.0

・基本語は本剤合計で5%以上の副作用を記載（器官別大分類は5%以上であっても各基本語が5%に満たない場合は記載していない）

・副作用：治験担当医師が関連あるかもしれない（possibly related）、おそらく関連あり（probably related）、関連あり（definitely related）と評価した治験薬の投与開始日から最終投与日7日以内に発現した有害事象。

承認時までの副作用発現頻度（10%以上）（PVO-1A-301 試験）（8/10 歳の全患者）

器官別大分類 基本語	本剤 5mg（N=86） n（%）	本剤 20/10mg（N=66） n（%）	本剤合計（N=86） n（%）
全副作用	79（91.9）	61（92.4）	85（98.8）
皮膚および皮下組織障害	71（82.6）	58（87.9）	83（96.5）
皮膚乾燥	46（53.5）	31（47.0）	60（69.8）
脱毛症	17（19.8）	15（22.7）	30（34.9）
そう痒症	15（17.4）	12（18.2）	26（30.2）
紅斑	8（9.3）	10（15.2）	18（20.9）
全身性そう痒症	13（15.1）	9（13.6）	19（22.1）
発疹	15（17.4）	9（13.6）	19（22.1）
皮膚剥脱	11（12.8）	9（13.6）	19（22.1）
薬疹	12（14.0）	22（33.3）	27（31.4）
皮膚刺激	6（7.0）	4（6.1）	10（11.6）
皮膚炎	3（3.5）	6（9.1）	9（10.5）
胃腸障害	44（51.2）	29（43.9）	60（69.8）
口唇乾燥	30（34.9）	14（21.2）	42（48.8）
口唇のひび割れ	5（5.8）	9（13.6）	13（15.1）
口唇炎	3（3.5）	7（10.6）	9（10.5）
感染症および寄生虫症	27（31.4）	21（31.8）	39（45.3）
爪囲炎	8（9.3）	8（12.1）	14（16.3）
筋骨格系および結合組織障害	26（30.2）	17（25.8）	33（38.4）
四肢痛	6（7.0）	5（7.6）	10（11.6）
関節痛	8（9.3）	6（9.1）	11（12.8）
骨端早期閉鎖	5（5.8）	5（7.6）	10（11.6）
傷害、中毒および処置合併症	13（15.1）	9（13.6）	21（24.4）
皮膚擦過傷	5（5.8）	8（12.1）	12（14.0）
眼障害	13（15.1）	15（22.7）	22（25.6）
ドライアイ	8（9.3）	11（16.7）	18（20.9）
臨床検査	18（20.9）	14（21.2）	26（30.2）
骨密度減少	7（8.1）	4（6.1）	11（12.8）

MedDRA version 22.0

・副作用：治験担当医師が関連あるかもしれない（possibly related）、おそらく関連あり（probably related）、関連あり（definitely related）と評価した、治験薬の投与開始日から最終投与日 7 日以内に発現した（または、フレアアップがないため投与されなかった PVO-1A-202A の患者の場合は登録後）の有害事象。

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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。

（解説）

過量投与の臨床経験はないが、過量投与の際にはビタミン A 過剰症の症状があらわれる可能性があるため、CCDS に基づき設定した。

11. 適用上の注意

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。

（解説）

本剤は PTP 包装であるため、平成 31 年 1 月 17 日付け日薬連発第 54 号 Q&A No.44 に基づき設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

（解説）

15.1.1 他のレチノイドで皮膚癌の報告があることを踏まえて設定した。

15.1.2 他のレチノイドで過骨症のリスクが報告されていることから、CCDS に基づき設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

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。

（解説）

他のレチノイドの情報に基づき、本剤のがん原性に関する情報提供として記載した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験結果[31)]

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与方法	所見
心血管系	HEK細胞	hERG電流	0.3,1,3,10,30 μmol/L	*in vitro*	1 μmol/L以上で有意に阻害(p<0.05)。
	CHO細胞		1～10 μmol/L		IC_{50}：7.2 μmol/L
	イヌプルキンエ線維/ビーグル	活動電位	0.01,0.1,1,10 μmol/L	*in vitro*	影響なし
	テレメトリー装着イヌ/ビーグル（各群4例）	心拍数、血圧、ECG	0,0.04,0.2 mg/kg※ 0,1,10 mg/kg※	経口	影響なし
中枢神経系	ラット/Wistar（雄各群6例）	Irwin法	0,0.2,1,5 mg/kg	経口	影響なし
腎・泌尿器系	ラット/Wistar（雄各群10例）	尿量、電解質	0,0.2,1,5 mg/kg	経口	≧1 mg/kg： 塩化物の尿中排泄量の有意な低値（p<0.05） 5 mg/kg：ナトリウム（p<0.01）、カリウム（p<0.05）の尿中排泄量の有意な低値
胃腸管系	ラット/Wistar（雄各群10例）	胃腸管運動性	0,0.2,1,5 mg/kg	経口	全ての用量でわずかに胃排出が遅延 腸管運動には影響なし

※ 漸増投与

(3) その他の薬理試験

オフターゲット薬理活性（*in vitro*）[32)]「参考情報」

パロバロテンの 75 種類の受容体に対する結合親和性及び 24 種類の酵素活性に対する阻害作用を評価した。

受容体結合試験で意味のある結果は、アデノシン A3 受容体［IC_{50}=3.94 μmol/L、阻害定数（Ki）=2.71 μmol/L］、末梢型ベンゾジアゼピン受容体（IC_{50}=2.12 μmol/L、Ki=1.91 μmol/L）及びオピオイドδ受容体（IC_{50}=1.85 μmol/L、Ki=0.97 μmol/L）に対する親和性のみであった。

酵素阻害試験で意味のある結果（阻害率 10%超、10 μmol/L）は、ホスホジエステラーゼ I（24%）、ホスホジエステラーゼ IV（18%）、カテプシン G（23%）及びヒト免疫不全ウイルス 1 型プロテアーゼ（31%）及びグアニル酸シクラーゼ（14%）に対する阻害作用のみであった。

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [33)]

試験系	投与経路	投与量（mg/kg）	主な所見	概略の致死量（mg/kg）
マウス/CD-1 雌雄各 5	経口	0, 0.5, 2.5, 12.5	≥0.5 mg/kg： 一過性の努力性呼吸（投与日）、被毛粗剛、泌尿生殖器周囲又は尾根部の汚れ、腹部硬化並びに便の色、大きさ又は量の変化及び粘液便 眼瞼下垂、円背位、自発運動低下及び不活発（12.5 mg/kg）	>25[a]
ラット/Wistar 雌雄各 5	経口	0, 1, 5, 25	毒性所見なし	>25
イヌ/ビーグル 雄各 3	経口	0, 1, 5, 10	10 mg/kg：陰嚢及び耳の皮膚に紅斑	>10

a マウス骨髄小核試験においてパロバロテンを初回投与した結果に基づく

(2) 反復投与毒性試験 [34)]

試験系	投与経路	投与期間	投与量（mg/kg/日）	NOAEL（HNSTD）（mg/kg/日）
ラット/Wistar 雌雄各 15	経口	4 週＋回復 4 週	0[a], 0.04, 0.2, 1, 5	0.2
ラット/Wistar 雌雄各 30	経口	26 週＋回復 8 週	0[a], 0.005, 0.015, 0.05, 0.15	0.15
ラット/Wistar 雌雄各 28	経口	26 週＋回復 8 週	0[a], 0.3, 0.6, 1.0	< 0.3（0.6）
幼若ラット/Wistar 雌雄各 22	経口	6 週＋回復 6 週	0[a], 0.1, 0.5, 1.2	0.1（0.5）
ウサギ/NZW 雌雄各 7	経口	4 週＋回復 4 週	0[b], 0.5, 1, 2.5	1
イヌ/ビーグル 雌雄各 5	経口	4 週＋回復 4 週	0[a], 0.008, 0.04, 0.2	0.008
イヌ/ビーグル 雌雄各 9	経口	39 週＋回復 13 週	0[a], 0.0002, 0.0006, 0.002, 0.006	0.006
イヌ/ビーグル 雌雄各 10	経口	39 週＋回復 13 週	0[a], 0.012, 0.025/0.12[c], 0.04	0.04（0.04）

a 0.01％ BHA 及び 0.01％ BHT を含むミグリオール 812
b 0.01％ BHA を含むミグリオール 812
c 13 週間の中間屠殺後、用量を 0.12 mg/kg/日に増量して 39 週間投与
NOAEL：無毒性量
HNSTD：重篤な毒性が発現しない最大投与量

パロバロテンの毒性は主として皮膚粘膜毒性（全ての動物種）と骨格への影響（ラット）であった。ラットへの 26 週間投与時の NOAEL は 0.15 mg/kg/日、HNSTD は 0.6 mg/kg/日であった。イヌへの 39 週間投与時の NOAEL 及び HNSTD は共に 0.04 mg/kg/日であった。

成熟ラット、ウサギ及びイヌでは、皮膚粘膜毒性として、主に皮膚の紅斑、浮腫、上皮過形成、角化亢進及び/又は表皮の顆粒層肥厚が用量依存的に認められた。上皮過形成は異形成を伴わなかった。ラットの皮膚所見の重症度は投与 4 週まで投与期間依存的に増加した。加えて、胃の非腺粘膜（前胃：げっ歯類のみ）、食道（ウサギのみ）並びに眼の結膜及び外耳表面組織（イヌのみ）など、他の組織の扁平上皮にも影響が認められた。ウサギの食道における所見は、食道粘膜の機能構造や動物の健康状態に影響を及ぼすものではなく、毒性学的意義のある変化とは判断しなかった。ラット、イヌ及びウサギの腺胃及び腸管組織の粘膜に毒性影響は認められず、パロバロテン投与によるヒトの消化管毒性の可能性は低いことが示唆されている。

幼若ラットでは、皮膚所見として、皮膚の乾燥、被毛の菲薄化及び/又は痂皮形成など比較的軽度な所見が認められた。

骨格への影響として、成熟及び幼若ラットで軟骨形成阻害（軟骨形成不全）及びこれに起因する骨形成阻害が認められ、パロバロテンの薬理作用を反映していた。

幼若ラットでは、骨格成長期を通じて（3 週齢から 9 週齢まで）パロバロテンを 0.1、0.5 及び 1.2 mg/kg/日の用量で投与した

ところ、0.5 mg/kg/日以上の投与で骨のサイズ、形状、質量及び/又は密度、並びに成長全般に影響がみられた。骨端成長板では軟骨の肥大/成熟帯の拡大（ときに軟骨形成不全を伴う）による肥厚、菲薄化又は部分/完全閉鎖のいずれかが認められた。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た。高用量群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た。本所見は少数のラットでは骨梁の微小骨折を伴った。高用量群では、腓骨の骨折治癒も認められた。これらの骨格系に対する影響は、0.5 mg/kg/日では投与終了後に部分的な回復を示したが、1.2 mg/kg/日では回復しなかった。

成熟ラットでは、骨格系への影響は、生涯を通じて活性が維持されている骨端軟骨（成長板）の軟骨形成不全に限られた。軟骨形成不全は、最高用量（5 mg/kg/日）の投与では一部の動物で長骨の成長板付近の骨折を伴って認められた。軟骨形成不全の発現頻度及び重症度は、用量依存的に増加する傾向が認められたが、投与期間の長期化に伴う増悪傾向は認められなかった。軟骨形成不全は休薬により完全には回復しなかったが、発生頻度及び重症度は低下し、部分的な回復が示された。

幼若期以降に骨端成長板の活性が失われる種の成熟動物（ウサギ及びイヌ）では、骨格への影響は認められなかった。いずれの動物種でも骨芽細胞又は破骨細胞活性の変化を示す病理組織学的所見は認められず、骨ではなく軟骨がパロバロテンの薬理作用の標的であるという理解と一致していた。

ラット 4 週間投与試験では、精巣組織の変性が最高用量（5 mg/kg/日）群のみで認められた。5 mg/kg/日群では重篤な毒性及び死亡がみられたことから、精巣所見はパロバロテンの直接的な影響ではなく、当該ラットの全身状態悪化に関連する変化であった可能性がある。より低用量で実施した長期の試験並びにイヌ及びウサギを用いた試験では精巣に被験物質に関連した所見は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験 [35)]

試験の種類		試験系	S9（処置）	濃度又は用量	試験成績
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌株：TA1535、TA97、TA98、TAl00、TA102	－/＋	50～5000 μg/plate（プレート法） 20～2000 μg/plate（改変プレインキュベーション法）	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	－/＋	10～88 μg/mL	弱い染色体異常誘発作用（細胞毒性濃度）
in vivo	小核試験	マウス/Moro Albino（骨髄）		0[a], 5, 12.5, 25 mg/kg/日	陰性

a 0.01％ BHA 及び 0.01％ BHT を含むミグリオール 812

(4) がん原性試験

パロバロテンのがん原性試験は実施していない。パロバロテンは、遺伝毒性を示さず、ラット及びイヌを用いた長期投与毒性試験において前がん病変及び腫瘍性病変の発生率を増加させない。上記及び薬理学的標的である RARγ 及びレチノイドに関連するクラスエフェクトに基づく科学的証拠の重み付け（WoE）による評価（WoE アプローチ）によりパロバロテンにがん原性の懸念は示されていない。

(5) 生殖発生毒性試験[36)]

1）受胎能及び着床までの初期胚発生

受胎能試験では雄ラットにパロバロテンを交配開始前 9 週間、交配期間中及び交配後 2 週間投与したところ、1 mg/kg/日の用量まで生殖機能、受胎能及び初期胚発生に対する影響は認められなかった。雌ラットに交配開始 2 週間前から妊娠 7 日まで投与した結果、1 mg/kg/日の用量まで生殖機能、受胎能及び初期胚発生に対する影響は認められなかった。3 mg/kg/日では、交配前及び交配後の投与期間中に体重減少及び摂餌量の減少並びに性周期（発情休止期）の延長傾向が認められた。同群では黄体数の低下及びそれに続く着床痕数及び生存胚数の減少が認められたが、全身毒性に関連した変化であり、パロバロテンの直接的な影響ではないと考えられた。

2）胚・胎児発生

胚性幹細胞（ESC）を用いた *in vitro* 胚毒性試験では、パロバロテンは胚・胎児毒性陽性と分類された。

ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験では、器官形成期におけるパロバロテン投与により、レチノイドに典型的な胎児奇形（口蓋裂、頭蓋骨の形態異常及び長骨の短縮など）が認められた。高用量群（0.5 mg/kg/日以上）では、これらの影響に関連した胎児の生存率低下が認められた。母動物及び胚・胎児毒性の NOAEL はいずれも 0.01 mg/kg/日と判断した。

3）出生前及び出生後の発生並びに母体の機能

パロバロテンの乳汁移行に関するデータはなく、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ない。

(6) 局所刺激性試験

パロバロテンの経口投与による消化管における局所刺激性を評価する試験は実施していない。

ラット、イヌ及びウサギを用いた反復投与毒性試験の結果から、ヒトの消化管への刺激性の可能性は低いことが示唆されている。

(7) その他の特殊毒性

光毒性[37)]

パロバロテンは、UVA領域である300～350 nmで最大のUV吸収を示すが、*in vitro*光毒性試験では3T3線維芽細胞に対して光毒性を示さなかった。

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製剤：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

有効成分：パロバロテン：劇薬

２．有効期間

60 箇月

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

設定されていない

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

ソホノスを服用される患者さん及びご家族の方へ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）

「Ⅰ．4．適正使用に関して周知すべき特性」、「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照

６．同一成分・同効薬

該当しない

７．国際誕生年月日

2022 年 1 月 21 日（カナダ）

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ソホノスカプセル 1 mg	2026 年 2 月 19 日	30800AMX00076000	2026 年 5 月 20 日	2026 年 7 月 7 日
ソホノスカプセル 1.5 mg	2026 年 2 月 19 日	30800AMX00077000	2026 年 5 月 20 日	2026 年 7 月 7 日
ソホノスカプセル 2.5 mg	2026 年 2 月 19 日	30800AMX00078000	2026 年 5 月 20 日	2026 年 7 月 7 日
ソホノスカプセル 5 mg	2026 年 2 月 19 日	30800AMX00079000	2026 年 5 月 20 日	2026 年 7 月 7 日
ソホノスカプセル 10 mg	2026 年 2 月 19 日	30800AMX00080000	2026 年 5 月 20 日	2026 年 7 月 7 日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11．再審査期間

10 年：2026 年 2 月 19 日～2036 年 2 月 18 日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（13 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ソホノスカプセル 1 mg	3999069M1023	3999069M1023	1301816010101	623018101
ソホノスカプセル 1.5 mg	3999069M2020	3999069M2020	1301823010101	623018201
ソホノスカプセル 2.5 mg	3999069M3026	3999069M3026	1301830010101	623018301
ソホノスカプセル 5 mg	3999069M4022	3999069M4022	1301847010101	623018401
ソホノスカプセル 10 mg	3999069M5029	3999069M5029	1301854010101	623018501

14. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）に基づき、2027 年 5 月末日までは、投薬は 1 回 14 日分を限度とされている。

ＸＩ．文献

１．引用文献

1）社内資料：心電図パラメータに及ぼす影響を評価する Thorough QT 試験（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.7.6.13）
2）社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.7.6.14）
3）社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.7.6.15、CTD2.7.3.3.2.4）
4）Pignolo RJ, et al. : J Bone Miner Res. 2023 ; 38(3) : 381-394
5）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.7.6.17）
6）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（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.7.3.3.1.3.2）
7）社内資料：非臨床薬理試験（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.6.2.2.1）
8）社内資料：受容体結合親和性及び転写活性化能（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.6.2.2.1.1）
9）社内資料：RARγ アゴニストによる Smad シグナル伝達阻害作用（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.6.2.2.1.2）
10）社内資料：BMP 移植マウス HO モデルにおけるパロバロテンを含む RARγ アゴニストの HO 形成阻害作用（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.6.2.2.2.1.1）
11）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バロテンの形成阻害作用（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.6.2.2.2.1.3）
12）社内資料：Prrx1-R206H 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（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.6.2.2.2.2.1）
13）社内資料：健康成人における単回投与試験（PVO-1A-101）（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.7.2.2.1.4）
14）社内資料：健康成人における反復投与試験（RB16328）（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.7.2.2.2.1）
15）社内資料：FOP 被験者における薬物動態（PVO-1A-301）（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.7.2.2.2.3.3）
16）社内資料：母集団薬物動態解析（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.7.2.3.8）
17）社内資料：パロバロテンの生物学的同等性試験（CLIN-60120-455）（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.7.1.2.4）
18）社内資料：食事の影響/投与方法の確認試験（PVO-1A-102）（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.7.1.2.2）
19）社内資料：パロバロテンとケトコナゾールの薬物相互作用試験（NP17041B）（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.7.2.2.2.1.3）
20）社内資料：パロバロテンとリファンピシンの薬物相互作用試験（NP17040）（2026年2月19日承認、CTD2.7.2.2.2.1.2）
21）社内資料：生理学的薬物動態解析（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.7.2.3.4）
22）社内資料：パロバロテンとミダゾラムの薬物相互作用試験（NP17055）（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.7.2.2.2.1.4）
23）社内資料：バイオアベイラビリティ（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.6.4.3）
24）社内資料：組織内分布（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.6.4.4.1）
25）社内資料：ヒト生体試料を用いた *In vitro* 薬物動態試験（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.7.2.3.3.3）
26）社内資料：非臨床薬物動態試験（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.6.4.5.2）
27）社内資料：ヒトマスバランス試験（NP17056）（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.7.2.2.1.2）
28）社内資料：薬物相互作用（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.7.2.3.4）
29）社内資料：非臨床毒性試験（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.6.6.6.2.2）
30）社内資料：非臨床毒性試験（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.6.6.6.2.3）
31）社内資料：安全性薬理試験（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.6.2.4）
32）社内資料：副次的薬理試験（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.6.2.3）
33）社内資料：単回投与毒性（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.6.6.2）
34）社内資料：反復投与毒性（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.6.6.3）
35）社内資料：遺伝毒性試験（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.6.6.4）
36）社内資料：生殖発生毒性試験（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.6.6.6）
37）社内資料：光毒性（2026 年 2 月 19 日承認、CTD2.6.6.8.3）

２．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

本剤は、2022 年 1 月 21 日にカナダで初めて承認され、2025 年 4 月現在、5 ヵ国で承認されている。

主要国での承認状況

国又は地域	承認年月日
カナダ	2022年1月21日
アラブ首長国連邦	2022年9月8日
アメリカ合衆国	2023年8月16日
オーストラリア	2023年11月28日
ロシア	2024年9月23日

米国の販売名、効能・効果及び用法・用量

販売名	SOHONOS
剤形	カプセル剤
含量	1、1.5、2.5、5及び10 mg
効能・効果	成人及び 8 歳以上の女児及び 10 歳以上の男児の進行性骨化性線維異形成症（FOP）患者における新規異所性骨化容積の低減
用法・用量	<u>用量の概要</u> 本剤はできるだけ毎回一定の時刻に食事中又は食直後に服用すること。本剤の推奨用量には、連続投与と、フレアアップ症状が発現した場合に変更・増量することができるフレアアップ時投与が含まれる。 フレアアップ時投与はフレアアップを示す最初の徴候又はフレアアップを引き起こすリスクの高い外傷性事象（手術、筋肉内予防接種、歯科処置のための下顎ブロック、筋肉疲労、打撲、転倒又はインフルエンザ様ウイルス疾患による筋損傷等）が生じた時点で開始する。フレアアップの徴候には通常、限局性疼痛、軟部組織腫脹・炎症、発赤、熱感、関節可動域低下、こわばりなどがあるが、これらに限定されない。 <u>成人及び14歳以上の小児患者に対する推奨用量</u> ・連続投与：成人及び14歳以上の小児患者に対する本剤の連続投与の推奨用量は1日5 mgである。フレアアップ時投与が開始されたら、連続投与を中断する。 ・フレアアップ時投与： - 成人患者及び14歳以上の小児患者に対する本剤のフレアアップ時投与の推奨用量は、20 mg/日を4週間、10 mg/日を8週間投与する（合計12週間のフレアアップ時投与）。症状が早期に回復した場合にもフレアアップ時投与を継続する。その後、5 mg/日の連続投与に戻す。 - フレアアップ時投与中に、元の部位のフレアアップの顕著な悪化又は新たな部位のフレアアップが認められた場合は、12週間のフレアアップ時投与を20 mg/日から再開する。 - 12週間のフレアアップ時投与終了時にフレアアップ症状が消失していない場合は、10 mg/日を4週単位で延長し、症状が消失するまで継続することができる。5 mg/日の連続投与再開後に新たなフレアアップが発現した場合は、フレアアップ時投与を再開できる。 <u>8～13歳の女児患者及び10～13歳の男児患者に対する推奨用量</u> ・連続投与：14歳未満の患者に対する本剤の連続投与の推奨用量は、体重に応じて2.5～5 mgの範囲である（表参照）。フレアアップ時投与が開始されたら、連続投与を中断する。 ・フレアアップ時投与：

- 14歳未満の患者に対する本剤のフレアアップ時投与の推奨用量は体重に基づく（表参照）。フレアアップ時投与の開始用量を1日1回、4週間投与後、フレアアップ時投与の低用量を1日1回、8週間投与する（合計12週間のフレアアップ時投与）。症状が早期に回復した場合にもフレアアップ時投与を継続する。その後、連続投与に戻す（表参照）。
- フレアアップ時投与中に元の部位のフレアアップの顕著な悪化又は新たな部位での別のフレアアップが認められた場合は、12週間のフレアアップ時投与を1～4週目の用量から再開する。
- 12週間のフレアアップ時投与終了時にフレアアップ症状が消失していない場合は、5～12週目までのフレアアップ用量を4週単位で延長し、症状が消失するまで継続することができる。連続投与再開後に新たなフレアアップが発現した場合は、フレアアップ時投与を再開できる。

表. 8～13歳の女児患者及び10～13歳の男児患者に対する本剤の体重に基づく推奨用量*

体重	連続投与	フレアアップ時投与	
		1～4週目	5～12週目
10～19.9kg	2.5 mg	10 mg	5 mg
20～39.9kg	3 mg	12.5 mg	6 mg
40～59.9kg	4 mg	15 mg	7.5 mg
60kg以上	5 mg	20 mg	10 mg

*1日1回

飲み忘れ
前回の飲み忘れに気づいた場合、直ちに前回飲み忘れた分を服用すること。ただし、服用予定時刻から6時間以上経過している場合は飲み忘れた分は服用せず、次の服用予定時刻に1回分を服用し、同時又は同日に2回分服用しないこと。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果：
進行性骨化性線維異形成症

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	5 mg	20 mg	10 mg
骨格が未成熟の小児			
体重 10 kg以上20 kg未満	2.5 mg	10 mg	5 mg
体重 20 kg以上40 kg未満	3 mg	12.5 mg	6 mg
体重 40 kg以上60 kg未満	4 mg	15 mg	7.5 mg
体重 60 kg以上	5 mg	20 mg	10 mg

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

２．海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の使用上の注意における「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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[29, 30]。［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。

	分類
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	X（2025 年 9 月）

参考：分類の概要

Drugs which have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.

出典	記載内容
米国の添付文書 （2025 年 3 月）	**5 WARNINGS AND PRECAUTIONS** **5.1 Embryo-Fetal Toxicity** SOHONOS can cause fetal harm and is contraindicated during pregnancy. SOHONOS is a member of the retinoid class of drugs which is associated with birth defects in humans. In animal reproduction studies, palovarotene administered orally to pregnant rats during organogenesis was teratogenic and caused fetal malformations typical of retinoids including cleft palate, misshapen skull bones, and shortening of the long bones at clinically relevant exposures. For females of reproductive potential, verify that the patient is not pregnant prior to initiating treatment, periodically during the course of therapy and one month after treatment discontinuation. Advise females of reproductive potential to use an effective method of contraception at least one month prior to treatment, during treatment with SOHONOS and for 1 month after the last dose [see Use in Specific Populations (8.1, 8.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]. If a pregnancy occurs during SOHONOS treatment, discontinue treatment immediately and refer the patient to an obstetrician/gynecologist experienced in reproductive toxicity for further evaluation and counseling. Patients should be informed not to donate blood during SOHONOS therapy and for 1 week following discontinuation because the blood might be given to a pregnant patient whose fetus must not be exposed to palovarotene.

	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS **8.1 Pregnancy** Risk Summary SOHONOS is contraindicated during pregnancy. Based on the findings in animal studies and class effects of retinoids, SOHONOS can cause fetal harm when administered during pregnancy [see Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.3)]. In animal reproduction studies, oral administration of palovarotene to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in multiple fetal malformations typical of retinoids (e.g., cleft palate, malformed skull bone, shortening of the long bones) at doses ≥0.25 mg/kg/day (less than the clinical exposure) (see Data). There are no available human data on SOHONOS use in pregnant women. If pregnancy occurs during treatment with SOHONOS, discontinue treatment immediately and refer the patient to an obstetrician/gynecologist or other specialist experienced in reproductive toxicity for further evaluation and counseling. **8.2 Lactation** Risk Summary There are no data available on the presence of palovarotene or its main metabolites in either animal or human milk, the effects on the breastfed infant, or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants exposed to palovarotene through breastmilk, advise females that breastfeeding is not recommended during treatment with SOHONOS, and for at least 1 month after the final dose of SOHONOS. **8.3 Females and Males of Reproductive Potential** SOHONOS can cause fetal harm when administered during pregnancy [see Use in Specific Populations (8.1)] Pregnancy Testing Obtain a negative serum pregnancy test within one week prior to SOHONOS therapy. Verify that patient is not pregnant periodically, as needed, over the course of treatment with SOHONOS and one month after treatment discontinuation unless they are not at risk of pregnancy. Contraception *Females* SOHONOS can cause embryo-fetal harm when administered during pregnancy [see Warnings and Precautions (5.1), Use in Specific Populations (8.1)]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception at least one month prior to treatment, during treatment with SOHONOS and for 1 month after the last dose, unless continuous abstinence is chosen. *Males* Palovarotene is present in semen (0.7 ng/mL) in amounts 100-fold lower than the maternal plasma exposure at the no observed adverse effect level (NOAEL) for fetal toxicity observed in animal studies. Administration of SOHONOS to a male patient is considered unlikely to affect development of an embryo or fetus carried by a pregnant female sexual partner exposed to SOHONOS via the patient's semen.

(2) 小児等に関する記載

日本の使用上の注意における「9.7 小児等」の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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］

出典	記載内容
米国の添付文書（2025 年 3 月）	**5 WARNINGS AND PRECAUTIONS** **5.2 Premature Epiphyseal Closure in Growing Pediatric Patients** SOHONOS can cause irreversible premature epiphyseal closure and potential adverse effects on growth. In clinical studies, premature epiphyseal closure occurred with SOHONOS treatment in growing pediatric patients with FOP [see Adverse Reactions (6.1) and Use in Specific Populations (8.4)]. Monitoring of linear growth is recommended in growing pediatric patients [see Use in Specific Populations (8.4)]. Prior to starting treatment with SOHONOS, all growing pediatric patients should undergo baseline assessment of skeletal maturity via hand/wrist and knee x-rays, standard growth curves and pubertal staging. Continued monitoring is recommended every 6 to 12 months until patients reach skeletal maturity or final adult height. If a patient exhibits signs of premature epiphyseal closure or adverse effects on growth based on clinical or radiologic evaluations, further evaluation may be required, including an assessment of the benefits and risks of continued treatment, or temporary or permanent discontinuation of SOHONOS until the patient achieves epiphyseal closure and skeletal maturity. **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS** **8.4 Pediatric Use** The safety and effectiveness of SOHONOS for the treatment of FOP have been established in pediatric patients aged 8 years and older for females and 10 years and older for males. Use of SOHONOS for this indication is supported by evidence from clinical studies in adults and pediatric subjects [see Clinical Studies (14)]. The safety and effectiveness of SOHONOS for the treatment of FOP have not been established in pediatric patients less than 8 years of age in females and less than 10 years of age for males. SOHONOS is not recommended for use in patients younger than 8 years of age for females and 10 years of age for males because of the potential for premature epiphyseal closure. Clinical studies have shown that growing patients with open epiphyses are at risk of developing premature epiphyseal closure when treated with SOHONOS [see Warnings and Precautions (5.2), Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14.1)]. <u>Bone Safety</u> In clinical studies with SOHONOS, assessments of growth and bone safety in growing children included linear and knee height, femur and tibia length measured by Whole-Body Computed Tomography (WBCT), and hand/wrist and knee radiographs. Premature epiphyseal closure has been identified as an irreversible serious risk associated with SOHONOS treatment. Premature epiphyseal closure was observed as early as 6 months after initiating therapy with the majority occurring at or after 12 months. In SOHONOS treated subjects there was a trend of declining height Z-scores in adolescent subjects, potentially due to a loss of linear height and/or increasing spinal deformity. The long-term effects on final height in subjects with FOP treated with SOHONOS have not been established. [see Adverse Reactions (6.1)]. *Monitoring Recommendation* Prior to starting treatment with SOHONOS, all growing children should undergo baseline clinical and radiological assessments including but not limited to an assessment of skeletal maturity via hand/wrist and knee x-rays, standard growth curves and pubertal staging. Continued monitoring is recommended every 6-12 months until patients reach skeletal maturity (e.g., epiphyseal closure) or final adult height [see Warnings and Precautions (5.2)].

ⅩⅢ．備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

カプセルのままの服薬が困難で、脱カプセルでの服用を行う場合には、直射日光を避け室温で 1 時間以内に服用すること。

「Ⅶ．1．(4) 食事・併用薬の影響」の項参照

パロバロテンの薬物動態パラメータ（PK 解析対象集団）

Treatment A：高脂肪高カロリーの朝食の摂取開始から 30 分後に、10 mg の硬カプセル剤 2 個をそのまま投与

Treatment B：高脂肪高カロリーの朝食の摂取開始から 30 分後に、10 mg の硬カプセル剤 2 個の中身を取り出して小さじ一杯のアップルソースにまぶして投与

パラメータ		Treatment A (N=23)	Treatment B (N=23)
C_{max}（ng/mL）	n	23	23
	幾何平均（CV%）	143（38.9）	133（32.9）
T_{max}（h）	n	23	23
	中央値（最小値, 最大値）	4（2, 8）	4（1, 10）
$AUC_{0\text{-}t}$（ng•h/mL）	n	23	23
	幾何平均（CV%）	1068（25.1）	1049（28.2）
$AUC_{0\text{-}inf}$（ng•h/mL）	n	19	19
	幾何平均（CV%）	1056（27.8）	1063（29.0）
λz（/h）	n	19	19
	幾何平均（CV%）	0.09（26.0）	0.09（22.0）
$T_{1/2}$（h）	n	19	19
	平均値（SD）	8.51（2.8）	7.78（1.8）
CL/F（L/h）	n	19	19
	幾何平均（CV%）	18.9（34.2）	18.8（37.1）
Vz/F（L）	n	19	19
	幾何平均（CV%）	223（38.0）	206（42.3）

λz：みかけの消失速度定数、$AUC_{0\text{-}inf}$：投与 0 時間から無限大時間までの AUC、$AUC_{0\text{-}t}$：投与 0 時間から測定可能濃度までの AUC、CL/F：みかけの全身クリアランス、CV：変動係数、Vz/F：みかけの分布容積

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

２．その他の関連資料

医療従事者向け資材：適正使用ガイド

（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）「Ⅰ.4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

患者向け資材：ソホノスを服用される患者さん及びご家族の方へ

（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）「Ⅰ.4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

（最新情報は医療関係者向けホームページ https://www.sohonoshcp.jp 参照）