

# 適正使用ガイド

ソホノス<sup>®</sup>を適正にご使用いただくために

レチノイン酸受容体 $\gamma$ 作動薬 薬価基準収載

 **ソホノス<sup>®</sup> カプセル**  
1mg/1.5mg/  
2.5mg/5mg/10mg

sohonos<sup>®</sup> capsules パロバロテンカプセル

劇薬 処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)

新発売

## 1. 警告

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

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[1.1、9.4、9.5参照]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 ビタミンA製剤を投与中の患者[10.1参照]
- 2.4 強いCYP3A4阻害剤(イトラコナゾール、リトナビル含有製剤、クラリスロマイシン含有製剤、ボサコナゾール、ポリコナゾール、エンシトレルビル フマル酸、コ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、ツカチニブ エタノール付加物)を投与中の患者[10.1、16.7.1参照]
- 2.5 重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類C)を有する患者[9.3.1参照]
- 2.6 ビタミンA過剰症の患者[ビタミンA過剰症が増悪するおそれがある。]

# 目次

|                            |    |
|----------------------------|----|
| 適正使用に関するお願い                | 3  |
| 製品特性                       | 4  |
| 作用機序                       | 4  |
| 効能又は効果                     | 4  |
| 用法及び用量                     | 4  |
| 治療スケジュール（フローチャート）          | 5  |
| 投与対象患者の選択                  | 6  |
| 効能又は効果                     | 6  |
| 効能又は効果に関連する注意              | 6  |
| 投与禁忌の患者                    | 7  |
| 特に注意が必要な背景を有する患者           | 8  |
| 患者又は家族への説明                 | 12 |
| 投与開始前の検査                   | 13 |
| ソホノス <sup>®</sup> カプセル投与開始 | 14 |
| 用法及び用量                     | 14 |
| 薬剤投与時の注意                   | 15 |
| 食事の影響                      | 15 |
| 薬物相互作用                     | 16 |
| 主な副作用とその対処法                | 19 |
| 臨床試験における副作用の発現状況           | 22 |
| 投与期間中の注意                   | 34 |
| 副作用による休薬、減量及び中止            | 34 |
| 投与期間中の必要な検査・注意事項           | 35 |

# 適正使用に関するお願い

適正使用に  
関するお願い

ソホノス<sup>®</sup>（一般名：パロバロテン）は、経口投与可能なレチノイン酸受容体 $\gamma$ （RAR $\gamma$ ）作動薬です。パロバロテンは、RAR $\gamma$ を介して骨化性筋炎や進行性骨化性線維異形成症（以下、FOP）の発症形成に深く関与するシグナル伝達を抑制します。

本剤は、IPSENが2022年1月にカナダで「成人及び8歳以上の女兒及び10歳以上の男児のFOP患者における新規異所性骨化容積の低減」を効能として承認を取得しました。本邦では、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指定を受け、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ました。

本資材は、ソホノス<sup>®</sup>をより安全にご使用いただくために作成いたしました。

本剤の使用に際しては、最新の電子添文及び本資材を熟読の上、適正なご使用をお願いいたします。

最新の電子添文は、以下のいずれかの方法によりご確認ください。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページにて検索して、ご覧ください。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

専用アプリ「添文ナビ<sup>®</sup>」にて以下のGS1バーコードを読み取り、ご覧ください。



こちらのGS1バーコードから、全用量に共通の電子添文を閲覧できます。

# 製品特性



## 作用機序

パロバロテンは、経口投与可能なレチノイン酸受容体 $\gamma$  (RAR $\gamma$ ) 作動薬です。RAR $\gamma$ を介してSuppressor of Mothers against Decapentaplegic (Smad) 1/5/8のリン酸化を阻害し、骨形成タンパク質 (BMP) シグナル伝達を抑制します。BMPシグナル伝達経路は、骨化性筋炎やFOPの発症形成に深く関与しており、本剤はこの経路を阻害することで、軟骨形成及び異所性骨化 (HO) を抑制します。

## 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します。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します。なお、患者の状態により適宜減量してください。

|                   | 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瘍

# 治療スケジュール（フローチャート）

投  
与  
前

投与対象患者の選択

投与対象患者の選択→P.6

患者又は家族への説明

患者又は家族への説明→P.12

投与開始前の検査

投与開始前の検査→P.13

投  
与  
開  
始

ソホノス<sup>®</sup>カプセル投与開始

用法及び用量→P.14

食事の影響→P.15

薬物相互作用→P.16

主な副作用とその対処法→P.19

投  
与  
期  
間  
中

投与期間中の注意

副作用による休薬、減量及び  
中止→P.34

投与期間中の必要な検査・  
注意事項→P.35

製  
品  
特  
性

治  
療  
ス  
ケ  
ジ  
ュ  
ー  
ル

# 投与対象患者の選択

## 効能又は効果

---

進行性骨化性線維異形成症

## 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ため、骨端線が閉鎖していない患者への投与は慎重に検討してください。投与を検討する場合は、投与開始前に、X線検査で骨格成熟度を確認し、標準成長曲線を踏まえて成長段階、思春期の成長段階を評価してください。その上で、成長への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、有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。

## 投与禁忌の患者

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、本剤の投与は行わないでください。

特に注意が必要な背景を有する患者 **4** (P.8)、患者又は家族への説明 (P.12) 参照

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、さらに重度の過敏症状を発現するおそれがあるため、本剤の投与は行わないでください。

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との併用は相加作用をもたらすリスクがあるため、ビタミンA製剤を投与中の患者、ビタミンA過剰症の患者には本剤の投与は行わないでください。

薬物相互作用 (P.16) 参照

4. 本剤の代謝には、主にCYP3Aが関与しています。強いCYP3A阻害剤との併用により本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し、副作用のリスクが増大する可能性があるため、強いCYP3A阻害剤<sup>※</sup>との併用は行わないでください。

薬物相互作用 (P.16) 参照

※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、ツカチニブ エタノール付加物

5. 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類C) を有する患者では、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、本剤の投与は行わないでください。

特に注意が必要な背景を有する患者 **3** (P.8) 参照

## 本剤の催奇形性について

- 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ました。
- 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等) が認められました。
- 国内及び海外臨床試験においては、妊娠している女性は除外基準となっており、これまでに使用経験がありません。

# 投与対象患者の選択

## 特に注意が必要な背景を有する患者

### 1 うつ病、自殺企図等の精神障害のある患者

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してください。

### 2 糖尿病、肥満患者等の脂質異常症の素因がある患者

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してください。

### 3 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類B）を有する患者

本剤は主に肝臓で代謝された後、排泄されるため、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ります。中等度の肝機能障害患者へは治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与してください。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してください。

中等度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験を実施していません。

投与開始前の検査（P.13）、投与期間中の必要な検査・注意事項（P.35）参照

### 4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性への使用に際しては、避妊する必要性及び妊娠検査等について、よく説明し理解いただいた後、使用してください。

投与禁忌の患者1.（P.7）、患者又は家族への説明（P.12）、投与開始前の検査（P.13）、投与期間中の必要な検査・注意事項（P.35）参照

### 5 授乳婦

他のレチノイド（タミバロテン、エトレチナート）の動物実験で、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ります。投与中及び投与終了後、一定期間は授乳を避けさせてください。

## 6 小児等

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ません。

本剤の投与中は、患者の骨格が成熟するまで、骨端線の評価に精通した医師の下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してください。

成長の鈍化、骨端線の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してください。

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ました。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ました。

次ページに、「国際共同第Ⅲ相試験及び自然経過試験における身長のZスコアのベースラインからの変化量の推移及び12ヵ月時点の成長速度の実測値（初回登録時の年齢18歳未満）」を示しました。

患者又は家族への説明（P.12）、投与開始前の検査（P.13）、主な副作用とその対処法 2（P.20）参照

# 投与対象患者の選択

## 国際共同第Ⅲ相試験及び自然経過試験における身長Zスコアのベースラインからの変化量の推移 (初回登録時の年齢18歳未満)<sup>※1</sup>

|                              |          | 国際共同第Ⅲ相試験 (PVO-1A-301) [初回登録時の年齢 (歳)] |                     |                   |
|------------------------------|----------|---------------------------------------|---------------------|-------------------|
|                              |          | <8/10<br>(N=21)                       | ≥8/10-<14<br>(N=36) | ≥14-<18<br>(N=23) |
| Zスコア<br>ベースライン <sup>※2</sup> | n        | 19                                    | 16                  | 1                 |
|                              | 平均値 (SD) | -0.17 (1.765)                         | -0.08 (1.381)       | -3.98 (-)         |
|                              | 中央値      | 0.0675                                | -0.0175             | -3.9762           |
|                              | 最小値, 最大値 | -3.53, 3.15                           | -2.54, 2.15         | -3.98, -3.98      |
| ベースラインからの<br>変化量 6ヵ月         | n        | 6                                     | 6                   |                   |
|                              | 平均値 (SD) | 0.08 (0.164)                          | -0.15 (0.242)       |                   |
|                              | 中央値      | 0.1214                                | -0.0990             |                   |
|                              | 最小値, 最大値 | -0.19, 0.25                           | -0.49, 0.12         |                   |
| ベースラインからの<br>変化量 12ヵ月        | n        | 8                                     | 4                   |                   |
|                              | 平均値 (SD) | -0.02 (0.246)                         | -0.34 (0.187)       |                   |
|                              | 中央値      | 0.0603                                | -0.3068             |                   |
|                              | 最小値, 最大値 | -0.38, 0.31                           | -0.58, -0.16        |                   |
| ベースラインからの<br>変化量 24ヵ月        | n        | 1                                     | 2                   |                   |
|                              | 平均値 (SD) | 0.09 (-)                              | -1.24 (0.370)       |                   |
|                              | 中央値      | 0.0935                                | -1.2391             |                   |
|                              | 最小値, 最大値 | 0.09, 0.09                            | -1.50, -0.98        |                   |

SD : 標準偏差

※1 Off-Treatment Population : 登録時に18歳未満で、治療を終了しており、治療を再開したことがなく、治療終了時のベースライン診察と治療終了後のベースライン診察を受けた被験者

※2 Off-Treatment Baseline : 治療終了時の最初の評価/訪問又は最後の投与の1ヵ月以内のいずれか早い方

|                       |          | 自然経過試験 (未投与被験者) [初回登録時の年齢 (歳)] |                     |                   |
|-----------------------|----------|--------------------------------|---------------------|-------------------|
|                       |          | <8/10<br>(N=23)                | ≥8/10-<14<br>(N=21) | ≥14-<18<br>(N=22) |
| Zスコア<br>ベースライン値       | n        | 23                             | 21                  | 20                |
|                       | 平均値 (SD) | 0.44 (1.463)                   | 0.09 (1.122)        | 0.18 (1.241)      |
|                       | 中央値      | 0.7613                         | 0.2093              | 0.1998            |
|                       | 最小値, 最大値 | -3.98, 2.44                    | -1.86, 2.07         | -2.95, 2.45       |
| ベースラインからの<br>変化量 6ヵ月  | n        | 1                              | 3                   | 2                 |
|                       | 平均値 (SD) | -0.52 (-)                      | -0.27 (0.561)       | -0.12 (0.007)     |
|                       | 中央値      | -0.5209                        | 0.0028              | -0.1160           |
|                       | 最小値, 最大値 | -0.52, -0.52                   | -0.91, 0.11         | -0.12, -0.11      |
| ベースラインからの<br>変化量 12ヵ月 | n        | 22                             | 17                  | 18                |
|                       | 平均値 (SD) | -0.18 (0.490)                  | -0.30 (0.344)       | -0.55 (1.161)     |
|                       | 中央値      | -0.0509                        | -0.2028             | -0.2105           |
|                       | 最小値, 最大値 | -1.54, 0.57                    | -1.23, 0.13         | -4.86, 0.46       |
| ベースラインからの<br>変化量 24ヵ月 | n        | 19                             | 12                  | 11                |
|                       | 平均値 (SD) | -0.31 (0.625)                  | -0.55 (0.425)       | -0.60 (0.519)     |
|                       | 中央値      | -0.1274                        | -0.5846             | -0.5335           |
|                       | 最小値, 最大値 | -2.23, 0.59                    | -1.14, 0.12         | -1.63, -0.07      |
| ベースラインからの<br>変化量 36ヵ月 | n        | 10                             | 4                   | 9                 |
|                       | 平均値 (SD) | -0.08 (0.643)                  | -0.54 (0.371)       | -1.01 (0.667)     |
|                       | 中央値      | -0.0515                        | -0.4968             | -0.9044           |
|                       | 最小値, 最大値 | -1.22, 0.85                    | -1.03, -0.13        | -2.38, -0.23      |

SD : 標準偏差

■ 国際共同第Ⅲ相試験及び自然経過試験における12ヵ月時点の成長速度  
(初回登録時の年齢18歳未満)

|                         |           | 国際共同第Ⅲ相試験 (PVO-1A-301) [初回登録時の年齢 (歳)] |                     |                   |
|-------------------------|-----------|---------------------------------------|---------------------|-------------------|
|                         |           | <8/10<br>(N=21)                       | ≥8/10-<14<br>(N=36) | ≥14-<18<br>(N=23) |
| 12ヵ月における<br>成長速度, cm/年  | n         | 15                                    | 31                  | 13                |
|                         | 平均値 (SD)  | 3.4 (3.4)                             | 3.0 (3.2)           | 2.6 (13.1)        |
|                         | 中央値       | 3.3                                   | 3.6                 | 0                 |
|                         | 最小値, 最大値  | -2.6, 9.9                             | -4.0, 8.2           | -6.2, 45.5        |
| 12ヵ月における<br>成長速度, n (%) | <4 cm/年   | 8 (53.3)                              | 19 (61.3)           | 12 (92.3)         |
|                         | ≥4-5 cm/年 | 1 (6.7)                               | 2 (6.5)             | 0                 |
|                         | >5 cm/年   | 6 (40.0)                              | 10 (32.3)           | 1 (7.7)           |
|                         | 欠測        | 6                                     | 5                   | 10                |

SD：標準偏差

|                         |           | 自然経過試験 (未投与被験者) [初回登録時の年齢 (歳)] |                     |                   |
|-------------------------|-----------|--------------------------------|---------------------|-------------------|
|                         |           | <8/10<br>(N=23)                | ≥8/10-<14<br>(N=21) | ≥14-<18<br>(N=22) |
| 12ヵ月における<br>成長速度, cm/年  | n         | 22                             | 17                  | 18                |
|                         | 平均値 (SD)  | 5.2 (2.6)                      | 4.2 (3.2)           | -1.5 (7.8)        |
|                         | 中央値       | 5.8                            | 4.5                 | 0.3               |
|                         | 最小値, 最大値  | -1.9, 9.5                      | -4.9, 8.6           | -30.0, 4.6        |
| 12ヵ月における<br>成長速度, n (%) | <4 cm/年   | 6 (27.3)                       | 7 (41.2)            | 16 (88.9)         |
|                         | ≥4-5 cm/年 | 1 (4.5)                        | 4 (23.5)            | 2 (11.1)          |
|                         | >5 cm/年   | 15 (68.2)                      | 6 (35.3)            | 0                 |
|                         | 欠測        | 1                              | 4                   | 4                 |

SD：標準偏差

選択  
投与対象患者の

# 患者又は家族への説明

## 妊娠する可能性のある女性への説明について

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してください。

- (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。

投与禁忌の患者1. (P.7)、特に注意が必要な背景を有する患者 **4** (P.8) 参照

## 骨端線が閉鎖していない患者及びその保護者への説明について

骨端線が閉鎖していない患者に使用する場合は、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し理解いただいた後に、使用してください。

特に注意が必要な背景を有する患者 **6** (P.9)、主な副作用とその対処法 **2** (P.20) 参照

# 投与開始前の検査

- 本剤は、骨端線早期閉鎖及び成長鈍化のリスクがあるため、骨端線が閉鎖していない患者への投与は慎重に検討してください。投与を検討する場合は、投与開始前に、X線検査で骨格成熟度を確認し、標準成長曲線を踏まえて成長段階、思春期の成長段階を評価してください。その上で、成長への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、有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。

特に注意が必要な背景を有する患者 **6** (P.9)、主な副作用とその対処法 **2** (P.20) 参照

- 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してください。

特に注意が必要な背景を有する患者 **3** (P.8) 参照

- 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ってください。

特に注意が必要な背景を有する患者 **2** (P.8) 参照

- 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してください。

投与禁忌の患者 **1**. (P.7)、特に注意が必要な背景を有する患者 **4** (P.8) 参照

# ソホノス<sup>®</sup>カプセル投与開始

## 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します。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します。なお、患者の状態により適宜減量してください。

|                   | 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. 用法及び用量に関連する注意（電子添文記載内容を抜粋、一部追記）

- 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<sup>\*</sup>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で投与すること。[16.1.4参照]

参考 10～20 mgの投与で処方可能な組み合わせ

| 用量      | 処方可能な組み合わせ                          |
|---------|-------------------------------------|
| 20 mg   | 10 mgカプセル+10 mgカプセル                 |
| 15 mg   | ・ 10 mgカプセル+5 mgカプセル                |
|         | ・ 10 mgカプセル+2×2.5 mgカプセル            |
|         | ・ 10 mgカプセル+2×1.5 mgカプセル+2×1 mgカプセル |
|         | ・ 10 mgカプセル+5×1 mgカプセル              |
| 12.5 mg | ・ 10 mgカプセル+2.5 mgカプセル              |
|         | ・ 10 mgカプセル+1.5 mgカプセル+1 mgカプセル     |
| 10 mg   | 10 mgカプセル 1カプセル                     |

※骨格の成熟度の評価方法

手・手首のX線画像において、骨成熟度が90%未満の場合、骨格が未成熟とみなしてください。

## 薬剤投与時の注意

カプセル剤の中身を食物にまぶして投与することも可能ですが、脱カプセルした場合は直射日光を避け、室温で1時間以内に服用してください。

## 食事の影響

パロバロテン20 mgを食後（高脂肪高カロリー食）に単回経口投与したとき、絶食時投与に比べてパロバロテンのAUC<sub>0-inf</sub>及びC<sub>max</sub>の幾何平均値は、それぞれ約40%及び約16%上昇したことから、本剤は食事中又は食直後に経口投与してください。

また、食後にカプセル剤をそのまま又はカプセル剤の中身を食物にまぶして投与した場合、パロバロテンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-inf</sub>は同等でした。

## 薬物相互作用

### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）（電子添文記載内容）

| 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）<br>[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<br>イトラコナゾール（イトリゾール）<br>リトナビル含有製剤<br>（ノービア、カレトラ、パキロビッド）<br>クラリスロマイシン含有製剤<br>（クラリシッド、クラリス、ボノサップ、ラベキュア）<br>ボサコナゾール（ノクサフィル）<br>ポリコナゾール（ブイフェンド）<br>エンシトレルビル フマル酸（ゾコーバ）<br>コビススタット含有製剤<br>（ゲンボイヤ、シムツーザ、プレジコビックス）<br>セリチニブ（ジカディア）<br>ダルナビル エタノール付加物含有製剤<br>（プリジスタ、シムツーザ、プレジコビックス）<br>ロナファルニブ（ゾキンヴィ）<br>ツカチニブ エタノール付加物（ツカイザ）<br>[2.4、16.7.1参照] | 本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。 | 本剤の代謝には主にCYP3Aが関与しているため、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する。      |

#### ● 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、ビタミンAの併用は相加作用をもたらすリスクがあります。相加的な毒性作用の回避を目的として、ビタミンA補充を制限するよう患者に説明してください。

投与禁忌の患者3. (P.7) 参照

#### ● 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<sup>※</sup>（強いCYP3A阻害剤）との併用で本剤の血中濃度が約3倍上昇しました。

本剤の血中濃度が上昇し、副作用のリスクが増大する可能性があるため、強いCYP3A阻害剤との併用はできません。

投与禁忌の患者4. (P.7) 参照

※注意：ケトコナゾールの経口剤は国内未承認

## 10.2 併用注意（併用に注意すること）（電子添文記載内容）

| 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<br>フルコナゾール、エリスロマイシン、<br>アプレピタント、ジルチアゼム<br>塩酸塩等<br>[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。<br>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<br>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<br>カルバマゼピン、フェニトイン、<br>リファンピシン、リファブチン、<br>ボセンタン等<br>セイヨウオトギリソウ含有食品<br>[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CYP3A4誘導剤<br>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。      |

# ソホノス<sup>®</sup>カプセル投与開始

## ● 中程度のCYP3A阻害剤

生理学的薬物速度論モデルによるエリスロマイシン（中程度のCYP3A阻害剤）併用時のシミュレーションにおいて、中程度の阻害（ $2 \leq \text{AUCの幾何平均比} < 5$ ）が生じる可能性が示唆されました。

中程度のCYP3A阻害剤との併用は、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してください。併用が避けられない場合は、「中程度のCYP3A阻害剤との併用時の調整用量」を参考に本剤の投与量を減量してください。

## ■ 中程度のCYP3A4阻害剤との併用時の調整用量

|                   | 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   |

## ● 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（強いCYP3A誘導剤）との併用で本剤の血中濃度が約1/10に低下しました。

本剤との併用により、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、強い又は中程度CYP3A誘導剤との併用は避け、代替薬への変更を考慮してください。弱いCYP3A4誘導剤と併用する場合は、患者の状態を慎重に観察してください。

## 主な副作用とその対処法

### 1 皮膚障害

皮膚粘膜への作用はレチノイド全身投与薬でよく見られる副作用です。

皮膚粘膜に対する作用は、臨床試験中に本剤を投与されたほとんどの患者で認められました。

海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験で本剤を投与された患者（8歳未満の女児及び10歳未満の男児を除く）139例において、特に頻度の高い有害事象を以下に示しました。

|         | 有害事象<br>(N=139)<br>n (%) | 治験薬と関連がある有害事象（副作用）<br>(N=139)<br>n (%) |
|---------|--------------------------|----------------------------------------|
| 皮膚乾燥    | 109 (78.4)               | 109 (78.4)                             |
| 口唇乾燥    | 78 (56.1)                | 77 (55.4)                              |
| 脱毛症     | 58 (41.7)                | 57 (41.0)                              |
| そう痒症    | 56 (40.3)                | 56 (40.3)                              |
| 紅斑      | 47 (33.8)                | 44 (31.7)                              |
| 発疹      | 44 (31.7)                | 42 (30.2)                              |
| 全身性そう痒症 | 43 (30.9)                | 43 (30.9)                              |
| 皮膚剥脱    | 43 (30.9)                | 43 (30.9)                              |
| ドライアイ   | 36 (25.9)                | 36 (25.9)                              |

有害事象の重症度は軽度から中等度であり、重度の有害事象（2例以上）は、皮膚乾燥 [2.2%（3例）]、紅斑 [1.4%（2例）] でした。

本剤は、皮膚の乾燥や剥離等、レチノイドの皮膚粘膜に対する作用による皮膚バリアの低下により、皮膚及び軟部組織の感染リスク上昇の一因となる可能性があります。また、FOP患者の標準治療である全身性副腎皮質ステロイドの併用により皮膚が脆弱化し、感染や皮膚の異常が起きやすくなる可能性もあります。

**対処法** ▶ 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してください。

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等適切な処置を行ってください。

# ソホノス®カプセル投与開始

## 2 骨端線早期閉鎖

海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験で、本剤を投与された8歳未満の女児及び10歳未満の男児を含む18歳未満のFOP患者102例中27例（26.5%）で骨端線早期閉鎖（以下、PPC、有害事象）が認められました。PPCの発現頻度は年齢区分により異なり、14歳以上では報告はなく、8/10歳以上14歳未満では42例中13例（31.0%）、8/10歳未満では25例中14例（56.0%）でした。PPCの発現は、早くて投与開始後6ヵ月からみられ、ほとんどが12ヵ月以降に発現しました。

骨端線が閉鎖又は部分的に閉鎖した被験者の割合は、膝関節〔大腿骨27例中20例（74.1%）及び脛骨16例（59.3%）〕の方が手関節〔尺骨2例（7.4%）、橈骨4例（14.8%）〕よりも高頻度で認められました。いずれの部位でも、大部分の骨端線の部分的閉鎖が確認されました。

治療対象集団ではPPCに伴い、成長停止、脚長差、不均衡な成長（骨端の成長板閉鎖は下肢に好発する）、罹患関節の角状変形、歩行障害等、長期的な影響が生じる可能性があります。また、PPCを発現し、かつ他の複数のリスク因子を有する患者では、身長への影響がみられました。現時点では、FOPの小児集団のうち、どの患者がPPCを発現する可能性があるか予測できません。したがって、比較的短期間でPPCの発現割合が高いことを踏まえると、投与開始時に成長途上にある小児ではPPCのリスクがあると考えられます。

### 参考 国際共同第Ⅲ相試験及び未投与被験者におけるPPC発現状況（有害事象）別の12ヵ月時点の身長ベースラインからの変化量及び成長速度

|                        |           | PPC発現あり         |                    | PPC発現なし         |                     | NHS（未投与被験者）     |                     |
|------------------------|-----------|-----------------|--------------------|-----------------|---------------------|-----------------|---------------------|
|                        |           | 初回登録時の年齢（歳）     |                    | 初回登録時の年齢（歳）     |                     | 初回登録時の年齢（歳）     |                     |
|                        |           | <8/10<br>(N=12) | ≥8/10-<14<br>(N=8) | <8/10<br>(N=10) | ≥8/10-<14<br>(N=28) | <8/10<br>(N=23) | ≥8/10-<14<br>(N=21) |
| ベースラインからの<br>変化量<br>cm | n         | 11              | 7                  | 4               | 24                  | 22              | 17                  |
|                        | 平均値 (SD)  | 3.4 (3.7)       | 1.2 (2.8)          | 3.6 (2.7)       | 3.5 (3.2)           | 5.2 (2.6)       | 4.2 (3.2)           |
|                        | 中央値       | 3.3             | 0.5                | 3.4             | 3.8                 | 5.8             | 4.5                 |
|                        | 最小値, 最大値  | -2.6, 9.9       | -1.6, 5.9          | 0.8, 6.7        | -4.0, 8.2           | -1.9, 9.5       | -4.9, 8.6           |
| 成長速度<br>n (%)          | <4 cm/年   | 6 (54.5)        | 6 (85.7)           | 2 (50.0)        | 13 (54.2)           | 6 (27.3)        | 7 (41.2)            |
|                        | ≥4-5 cm/年 | 0               | 0                  | 1 (25.0)        | 2 (8.3)             | 1 (4.5)         | 4 (23.5)            |
|                        | >5 cm/年   | 5 (45.5)        | 1 (14.3)           | 1 (25.0)        | 9 (37.5)            | 15 (68.2)       | 6 (35.3)            |
|                        | 欠測        | 1               | 1                  | 5               | 4                   | 1               | 4                   |

SD：標準偏差、NHS：自然経過試験

**対処法** ▶ 骨端線が閉鎖していない患者に投与する場合、本剤の投与中は、患者の骨格が成熟するまで、骨端線の評価に精通した医師の下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してください。成長の鈍化、骨端線の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してください。

投与期間中の必要な検査・注意事項（P.35）参照

### 3 脊椎骨折

PPC、骨粗鬆症、骨折リスクの増加、腱や靱帯の骨異形成性変化や石灰化等の筋骨格系に対する様々な影響はレチノイド全身投与薬で知られています。

国際共同第Ⅲ相試験において、全身コンピュータ断層撮影スキャンにより実施した脊椎骨折解析では、自然経過試験の未投与被験者では86例中10例（11.6%）に12ヵ月時点で脊椎骨折が認められたのに対し、本剤を投与された被験者では81例中23例（28.4%）に認められました。12ヵ月時点の新規発現した中等度/重度の脊椎骨折が報告された被験者の割合は、未投与被験者が4.7%（86例中4例）、本剤を投与された被験者が8.6%（81例中7例）でした。

**対処法** ▶ 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、投与継続の可否を検討してください。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です。

投与期間中の必要な検査・注意事項（P.35）参照

副作用による休薬、減量及び中止（P.34）参照

## 臨床試験における副作用の発現状況

■ 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<br>基本語     | プラセボ<br>(N=10)<br>n (%) | 本剤5 mg/2.5 mg<br>(N=9)<br>n (%) | 本剤10 mg/5 mg<br>(N=21)<br>n (%) | 本剤合計<br>(N=30)<br>n (%) |
|-------------------|-------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| 全副作用              | 10 (100.0)              | 9 (100.0)                       | 21 (100.0)                      | 30 (100.0)              |
| 皮膚および皮下組織障害       | 4 (40.0)                | 6 (66.7)                        | 19 (90.5)                       | 25 (83.3)               |
| 皮膚乾燥              | 3 (30.0)                | 5 (55.6)                        | 17 (81.0)                       | 22 (73.3)               |
| 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)                 | 2 (22.2)                        | 3 (14.3)                        | 5 (16.7)                |
| 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              | 6 (60.0)                | 6 (66.7)                        | 16 (76.2)                       | 22 (73.3)               |
| 口唇乾燥              | 1 (10.0)                | 5 (55.6)                        | 7 (33.3)                        | 12 (40.0)               |
| 口唇のひび割れ           | 2 (20.0)                | 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)                |
| 腹痛                | 1 (10.0)                | 1 (11.1)                        | 1 (4.8)                         | 2 (6.7)                 |
| 嘔吐                | 2 (20.0)                | 1 (11.1)                        | 1 (4.8)                         | 2 (6.7)                 |
| 悪心                | 2 (20.0)                | 1 (11.1)                        | 6 (28.6)                        | 7 (23.3)                |
| 下痢                | 1 (10.0)                | 0 (0.0)                         | 4 (19.0)                        | 4 (13.3)                |
| 神経系障害             | 5 (50.0)                | 4 (44.4)                        | 10 (47.6)                       | 14 (46.7)               |
| 頭痛                | 3 (30.0)                | 1 (11.1)                        | 8 (38.1)                        | 9 (30.0)                |
| 浮動性めまい            | 0 (0.0)                 | 1 (11.1)                        | 1 (4.8)                         | 2 (6.7)                 |
| 感覚鈍麻              | 2 (20.0)                | 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)                 |
| 関節腫脹              | 0 (0.0)                 | 1 (11.1)                        | 2 (9.5)                         | 3 (10.0)                |
| 関節硬直              | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                         | 2 (9.5)                         | 2 (6.7)                 |
| 筋骨格硬直             | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                         | 2 (9.5)                         | 2 (6.7)                 |
| 頸部痛               | 0 (0.0)                 | 1 (11.1)                        | 1 (4.8)                         | 2 (6.7)                 |
| 背部痛               | 2 (20.0)                | 0 (0.0)                         | 1 (4.8)                         | 1 (3.3)                 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (30.0)                | 4 (44.4)                        | 14 (66.7)                       | 18 (60.0)               |
| 状態悪化              | 3 (30.0)                | 2 (22.2)                        | 13 (61.9)                       | 15 (50.0)               |
| 発熱                | 1 (10.0)                | 3 (33.3)                        | 1 (4.8)                         | 4 (13.3)                |
| 臨床検査              | 4 (40.0)                | 1 (11.1)                        | 4 (19.0)                        | 5 (16.7)                |
| ヘモグロビン減少          | 0 (0.0)                 | 1 (11.1)                        | 1 (4.8)                         | 2 (6.7)                 |
| リパーゼ増加            | 1 (10.0)                | 0 (0.0)                         | 2 (9.5)                         | 2 (6.7)                 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加   | 1 (10.0)                | 0 (0.0)                         | 1 (4.8)                         | 1 (3.3)                 |

| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N=10)<br>n (%) | 本剤5 mg/2.5 mg<br>(N=9)<br>n (%) | 本剤10 mg/5 mg<br>(N=21)<br>n (%) | 本剤合計<br>(N=30)<br>n (%) |
|---------------|-------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| 血中ビリルビン増加     | 1 (10.0)                | 0 (0.0)                         | 1 (4.8)                         | 1 (3.3)                 |
| 腎および尿路障害      | 1 (10.0)                | 4 (44.4)                        | 2 (9.5)                         | 6 (20.0)                |
| 頻尿            | 0 (0.0)                 | 2 (22.2)                        | 2 (9.5)                         | 4 (13.3)                |
| 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)                |
| 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)                 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 (0.0)                 | 1 (11.1)                        | 5 (23.8)                        | 6 (20.0)                |
| 挫傷            | 0 (0.0)                 | 1 (11.1)                        | 1 (4.8)                         | 2 (6.7)                 |
| 擦過傷           | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                         | 2 (9.5)                         | 2 (6.7)                 |
| 外傷後疼痛         | 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)                         | 6 (28.6)                        | 6 (20.0)                |
| 不眠症           | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                         | 2 (9.5)                         | 2 (6.7)                 |
| 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    | 2 (20.0)                | 3 (33.3)                        | 5 (23.8)                        | 8 (26.7)                |
| 上気道感染         | 0 (0.0)                 | 2 (22.2)                        | 1 (4.8)                         | 3 (10.0)                |
| インフルエンザ       | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                         | 2 (9.5)                         | 2 (6.7)                 |
| 咽頭炎           | 0 (0.0)                 | 1 (11.1)                        | 1 (4.8)                         | 2 (6.7)                 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (20.0)                | 3 (33.3)                        | 4 (19.0)                        | 7 (23.3)                |
| 咳嗽            | 0 (0.0)                 | 1 (11.1)                        | 1 (4.8)                         | 2 (6.7)                 |
| 鼻閉            | 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、おそらく関連あり、関連ありと評価した有害事象。

# ソホノス®カプセル投与開始

## ■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<br>基本語 | 未投与<br>(N=20)<br>n (%) | 本剤10 mg/5 mg<br>(N=20)<br>n (%) |            |            |
|---------------|------------------------|---------------------------------|------------|------------|
|               |                        | 投与期間外                           | 投与期間       | 合計         |
| 全副作用          | 16 (80.0)              | 16 (80.0)                       | 20 (100.0) | 20 (100.0) |
| 皮膚および皮下組織障害   | 5 (25.0)               | 6 (30.0)                        | 18 (90.0)  | 119 (95.0) |
| 皮膚乾燥          | 0 (0.0)                | 0 (0.0)                         | 15 (75.0)  | 15 (75.0)  |
| そう痒症          | 1 (5.0)                | 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)                | 2 (10.0)                        | 3 (15.0)   | 4 (20.0)   |
| 発疹            | 0 (0.0)                | 0 (0.0)                         | 2 (10.0)   | 3 (115.0)  |
| ざ瘡            | 0 (0.0)                | 1 (5.0)                         | 1 (5.0)    | 2 (10.0)   |
| 皮膚疼痛          | 2 (10.0)               | 0 (0.0)                         | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    |
| 胃腸障害          | 4 (20.0)               | 2 (10.0)                        | 116 (80.0) | 15 (75.0)  |
| 口唇乾燥          | 0 (0.0)                | 0 (0.0)                         | 13 (65.0)  | 13 (65.0)  |
| 腹痛            | 1 (5.0)                | 1 (5.0)                         | 3 (115.0)  | 4 (20.0)   |
| 嘔吐            | 2 (10.0)               | 0 (0.0)                         | 3 (15.0)   | 3 (15.0)   |
| 悪心            | 1 (5.0)                | 0 (0.0)                         | 2 (10.0)   | 2 (10.0)   |
| 便秘            | 1 (5.0)                | 1 (5.0)                         | 1 (5.0)    | 2 (10.0)   |
| 口唇のひび割れ       | 1 (5.0)                | 0 (0.0)                         | 2 (10.0)   | 2 (10.0)   |
| 臨床検査          | 4 (20.0)               | 2 (10.0)                        | 7 (335.0)  | 9 (45.0)   |
| リパーゼ増加        | 2 (10.0)               | 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)   |
| 尿中ウロビリノーゲン増加  | 0 (0.0)                | 0 (0.0)                         | 2 (10.0)   | 2 (10.0)   |
| アミラーゼ増加       | 0 (0.0)                | 1 (5.0)                         | 1 (5.0)    | 2 (10.0)   |
| 代謝および栄養障害     | 2 (10.0)               | 3 (15.0)                        | 8 (40.0)   | 9 (45.0)   |
| 食欲減退          | 0 (0.0)                | 0 (0.0)                         | 2 (10.0)   | 2 (10.0)   |
| 高コレステロール血症    | 0 (0.0)                | 1 (5.0)                         | 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)   |
| 高血糖           | 1 (5.0)                | 2 (10.0)                        | 1 (5.0)    | 2 (10.0)   |
| 精神障害          | 0 (0.0)                | 2 (10.0)                        | 6 (30.0)   | 7 (335.0)  |
| 易刺激性          | 0 (0.0)                | 0 (0.0)                         | 3 (15.0)   | 3 (15.0)   |
| 抑うつ気分         | 0 (0.0)                | 2 (10.0)                        | 0 (0.0)    | 2 (10.0)   |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 5 (25.0)               | 2 (10.0)                        | 5 (25.0)   | 6 (30.0)   |
| 転倒            | 2 (10.0)               | 2 (10.0)                        | 3 (15.0)   | 4 (20.0)   |
| 裂傷            | 2 (10.0)               | 0 (0.0)                         | 0 (0.0)    | 0 (0.0)    |
| 腎および尿路障害      | 2 (10.0)               | 1 (5.0)                         | 10 (50.0)  | 10 (50.0)  |
| 蛋白尿           | 1 (5.0)                | 0 (0.0)                         | 8 (40.0)   | 8 (40.0)   |
| 血尿            | 1 (5.0)                | 0 (0.0)                         | 4 (20.0)   | 4 (20.0)   |
| 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 | 9 (45.0)               | 10 (50.0)                       | 10 (50.0)  | 15 (75.0)  |

| 器官別大分類<br>基本語     | 未投与<br>(N=20)<br>n (%) | 本剤10 mg/5 mg<br>(N=20)<br>n (%) |          |           |
|-------------------|------------------------|---------------------------------|----------|-----------|
|                   |                        | 投与期間外                           | 投与期間     | 合計        |
| 四肢痛               | 3 (15.0)               | 4 (20.0)                        | 6 (30.0) | 9 (45.0)  |
| 関節痛               | 8 (40.0)               | 8 (40.0)                        | 5 (25.0) | 10 (50.0) |
| 関節腫脹              | 0 (0.0)                | 0 (0.0)                         | 2 (10.0) | 2 (10.0)  |
| 筋力低下              | 0 (0.0)                | 0 (0.0)                         | 2 (10.0) | 2 (10.0)  |
| 筋骨格系胸痛            | 0 (0.0)                | 0 (0.0)                         | 2 (10.0) | 2 (10.0)  |
| 筋骨格痛              | 1 (5.0)                | 2 (10.0)                        | 2 (10.0) | 4 (20.0)  |
| 筋肉痛               | 1 (5.0)                | 0 (0.0)                         | 2 (10.0) | 2 (10.0)  |
| 背部痛               | 0 (0.0)                | 2 (10.0)                        | 0 (0.0)  | 2 (10.0)  |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害     | 5 (25.0)               | 2 (10.0)                        | 5 (25.0) | 7 (35.0)  |
| 鼻出血               | 0 (0.0)                | 0 (0.0)                         | 2 (10.0) | 2 (10.0)  |
| 咳嗽                | 2 (10.0)               | 0 (0.0)                         | 1 (5.0)  | 1 (5.0)   |
| 口腔咽頭痛             | 0 (0.0)                | 1 (5.0)                         | 1 (5.0)  | 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)  |
| 血液およびリンパ系障害       | 0 (0.0)                | 1 (5.0)                         | 1 (5.0)  | 2 (10.0)  |
| 血小板減少症            | 0 (0.0)                | 1 (5.0)                         | 1 (5.0)  | 2 (10.0)  |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 9 (45.0)               | 8 (40.0)                        | 9 (45.0) | 13 (65.0) |
| 状態悪化              | 8 (40.0)               | 8 (40.0)                        | 5 (25.0) | 9 (45.0)  |
| 局所腫脹              | 1 (5.0)                | 2 (10.0)                        | 2 (10.0) | 3 (15.0)  |
| 発熱                | 2 (10.0)               | 1 (5.0)                         | 2 (10.0) | 2 (10.0)  |
| 感染症および寄生虫症        | 7 (35.0)               | 6 (30.0)                        | 8 (40.0) | 12 (60.0) |
| 上気道感染             | 1 (5.0)                | 2 (10.0)                        | 5 (25.0) | 7 (35.0)  |
| 肺炎                | 2 (10.0)               | 1 (5.0)                         | 0 (0.0)  | 1 (5.0)   |
| 尿路感染              | 2 (10.0)               | 1 (5.0)                         | 0 (0.0)  | 1 (5.0)   |
| 咽頭炎               | 0 (0.0)                | 1 (5.0)                         | 3 (15.0) | 4 (20.0)  |
| 神経系障害             | 4 (20.0)               | 3 (15.0)                        | 5 (25.0) | 7 (35.0)  |
| 頭痛                | 1 (5.0)                | 1 (5.0)                         | 4 (20.0) | 5 (25.0)  |
| 感覚鈍麻              | 3 (15.0)               | 1 (5.0)                         | 2 (10.0) | 2 (10.0)  |
| 錯感覚               | 0 (0.0)                | 1 (5.0)                         | 2 (10.0) | 2 (10.0)  |

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、おそらく関連あり、関連ありと評価した有害事象。

# ソホノス®カプセル投与開始

## ■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<br>基本語 | 非治療期<br>(N=54)<br>n (%) | 非フレアアップ期<br>(N=44)<br>n (%) | フレアアップ期<br>(N=35)<br>n (%) | 投与期間合計<br>(N=52)<br>n (%) |
|---------------|-------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| 全副作用          | 22 (40.7)               | 44 (100.0)                  | 335 (100.0)                | 552 (100.01)              |
| 皮膚および皮下組織障害   | 9 (116.7)               | 441 (993.2)                 | 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)                   | 119 (554.3)                | 28 (53.8)                 |
| 脱毛症           | 1 (1.9)                 | 15 (34.1)                   | 12 (34.3)                  | 25 (48.1)                 |
| 発疹            | 1 (1.9)                 | 11 (25.0)                   | 15 (42.9)                  | 23 (44.2)                 |
| 紅斑            | 0 (0.0)                 | 9 (20.52)                   | 119 (554.3)                | 223 (444.2)               |
| 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          | 1 (1.9)                 | 1 (2.3)                     | 5 (14.3)                   | 6 (11.5)                  |
| 皮膚亀裂          | 0 (0.0)                 | 2 (4.5)                     | 2 (5.7)                    | 4 (7.7)                   |
| 皮膚刺激          | 1 (1.9)                 | 1 (2.3)                     | 3 (8.6)                    | 4 (7.7)                   |
| 顔面腫脹          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                     | 4 (11.4)                   | 4 (7.7)                   |
| 冷汗            | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                     | 3 (8.6)                    | 3 (5.8)                   |
| 多汗症           | 0 (0.0)                 | 1 (2.3)                     | 2 (5.7)                    | 3 (5.8)                   |
| ざ瘡            | 1 (1.9)                 | 1 (2.3)                     | 3 (8.6)                    | 4 (7.7)                   |
| 褥瘡性潰瘍         | 1 (1.9)                 | 3 (6.8)                     | 1 (2.9)                    | 4 (7.7)                   |
| 嵌入爪           | 0 (0.0)                 | 2 (4.5)                     | 3 (8.6)                    | 4 (7.7)                   |
| 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)                   |
| 皮膚疼痛          | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                     | 3 (8.6)                    | 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)                 | 3 (6.8)                     | 1 (2.9)                    | 4 (7.7)                   |
| 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          | 7 (13.0)                | 37 (84.1)                   | 227 (77.1)                 | 48 (92.3)                 |
| 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)                  |
| 腹痛            | 1 (1.9)                 | 3 (6.8)                     | 2 (5.7)                    | 5 (9.6)                   |
| 上腹部痛          | 0 (0.0)                 | 3 (6.8)                     | 3 (8.6)                    | 5 (9.6)                   |
| 嚥下障害          | 0 (0.0)                 | 3 (6.8)                     | 1 (2.9)                    | 4 (7.7)                   |
| 血便排泄          | 0 (0.0)                 | 2 (4.5)                     | 2 (5.7)                    | 4 (7.7)                   |
| 歯痛            | 0 (0.0)                 | 1 (2.3)                     | 3 (8.6)                    | 4 (7.7)                   |
| 齲齒            | 0 (0.0)                 | 3 (6.8)                     | 0 (0.0)                    | 3 (5.8)                   |
| 消化不良          | 0 (0.0)                 | 1 (2.3)                     | 2 (5.7)                    | 3 (5.8)                   |
| 下痢            | 2 (3.7)                 | 12 (27.3)                   | 3 (8.6)                    | 14 (26.9)                 |
| 嘔吐            | 2 (3.7)                 | 10 (22.7)                   | 7 (20.0)                   | 17 (32.7)                 |
| 血便排泄          | 0 (0.0)                 | 1 (2.3)                     | 2 (5.7)                    | 3 (5.8)                   |
| 悪心            | 0 (0.0)                 | 8 (18.2)                    | 8 (22.9)                   | 15 (28.8)                 |
| 感染症および寄生虫症    | 10 (18.5)               | 33 (75.0)                   | 20 (57.1)                  | 41 (78.8)                 |
| 鼻咽頭炎          | 2 (3.7)                 | 10 (22.7)                   | 4 (11.4)                   | 13 (25.0)                 |

| 器官別大分類<br>基本語     | 非治療期<br>(N=54)<br>n (%) | 非フレアアップ期<br>(N=44)<br>n (%) | フレアアップ期<br>(N=35)<br>n (%) | 投与期間合計<br>(N=52)<br>n (%) |
|-------------------|-------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| 上気道感染             | 4 (7.4)                 | 8 (18.2)                    | 2 (5.7)                    | 10 (19.2)                 |
| 耳感染               | 0 (0.0)                 | 6 (13.6)                    | 1 (2.9)                    | 6 (11.5)                  |
| 爪真菌症              | 0 (0.0)                 | 2 (4.5)                     | 2 (5.7)                    | 4 (7.7)                   |
| 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)                   |
| 皮膚真菌感染            | 0 (0.0)                 | 3 (6.8)                     | 0 (0.0)                    | 3 (5.8)                   |
| 膿痂疹               | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                     | 3 (8.6)                    | 3 (5.8)                   |
| インフルエンザ           | 1 (1.9)                 | 2 (4.5)                     | 1 (2.9)                    | 3 (5.8)                   |
| 副鼻腔炎              | 0 (0.0)                 | 2 (4.5)                     | 1 (2.9)                    | 3 (5.8)                   |
| 皮膚感染              | 0 (0.0)                 | 2 (4.5)                     | 1 (2.9)                    | 3 (5.8)                   |
| 尿路感染              | 1 (1.9)                 | 2 (4.5)                     | 1 (2.9)                    | 3 (5.8)                   |
| 外陰腔真菌感染           | 0 (0.0)                 | 2 (4.5)                     | 2 (5.7)                    | 3 (5.8)                   |
| 爪囲炎               | 0 (0.0)                 | 3 (6.8)                     | 2 (5.7)                    | 4 (7.7)                   |
| 眼障害               | 0 (0.0)                 | 10 (22.7)                   | 14 (40.0)                  | 223 (44.2)                |
| 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     | 4 (7.4)                 | 22 (50.0)                   | 18 (51.4)                  | 32 (61.5)                 |
| 擦過傷               | 1 (1.9)                 | 7 (15.9)                    | 12 (34.3)                  | 16 (30.8)                 |
| 外傷後疼痛             | 1 (1.9)                 | 8 (18.2)                    | 3 (8.6)                    | 10 (19.2)                 |
| サンバーン             | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                     | 5 (14.3)                   | 5 (9.6)                   |
| 節足動物咬傷            | 0 (0.0)                 | 1 (2.3)                     | 3 (8.6)                    | 3 (5.8)                   |
| 関節損傷              | 0 (0.0)                 | 1 (2.3)                     | 2 (5.7)                    | 3 (5.8)                   |
| 裂傷                | 0 (0.0)                 | 5 (11.4)                    | 3 (8.6)                    | 8 (15.4)                  |
| 挫傷                | 0 (0.0)                 | 6 (13.6)                    | 2 (5.7)                    | 7 (13.5)                  |
| 転倒                | 2 (3.7)                 | 3 (6.8)                     | 2 (5.7)                    | 5 (9.6)                   |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 10 (18.5)               | 23 (52.3)                   | 26 (74.3)                  | 37 (71.2)                 |
| 状態悪化              | 8 (14.8)                | 13 (29.5)                   | 20 (57.1)                  | 27 (51.9)                 |
| 局所腫脹              | 3 (5.6)                 | 6 (13.6)                    | 9 (25.7)                   | 13 (25.0)                 |
| 発熱                | 1 (1.9)                 | 6 (13.6)                    | 8 (22.9)                   | 11 (21.2)                 |
| 疲労                | 0 (0.0)                 | 2 (4.5)                     | 6 (17.1)                   | 7 (13.5)                  |
| 血管穿刺部位内出血         | 1 (1.9)                 | 3 (6.8)                     | 3 (8.6)                    | 5 (9.6)                   |
| インフルエンザ様疾患        | 0 (0.0)                 | 3 (6.8)                     | 1 (2.9)                    | 4 (7.7)                   |
| 悪寒                | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                     | 3 (8.6)                    | 3 (5.8)                   |
| 冷感                | 0 (0.0)                 | 1 (2.3)                     | 2 (5.7)                    | 3 (5.8)                   |
| 末梢性浮腫             | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                     | 3 (8.6)                    | 3 (5.8)                   |
| 筋骨格系および結合組織障害     | 11 (20.4)               | 34 (77.3)                   | 27 (77.1)                  | 46 (88.5)                 |
| 四肢痛               | 4 (7.4)                 | 11 (25.0)                   | 15 (42.9)                  | 23 (44.2)                 |
| 関節痛               | 6 (11.1)                | 17 (38.6)                   | 10 (28.6)                  | 22 (42.3)                 |
| 背部痛               | 1 (1.9)                 | 10 (22.7)                   | 6 (17.1)                   | 16 (30.8)                 |
| 関節腫脹              | 3 (5.6)                 | 6 (13.6)                    | 7 (20.0)                   | 12 (23.1)                 |
| 関節可動域低下           | 0 (0.0)                 | 7 (15.9)                    | 3 (8.6)                    | 10 (19.2)                 |
| 筋骨格痛              | 1 (1.9)                 | 7 (15.9)                    | 6 (17.1)                   | 10 (19.2)                 |
| 頸部痛               | 0 (0.0)                 | 8 (18.2)                    | 1 (2.9)                    | 8 (15.4)                  |
| 関節硬直              | 0 (0.0)                 | 3 (6.8)                     | 3 (8.6)                    | 5 (9.6)                   |
| 筋骨格系胸痛            | 1 (1.9)                 | 5 (11.4)                    | 2 (5.7)                    | 5 (9.6)                   |
| 筋肉痛               | 0 (0.0)                 | 3 (6.8)                     | 3 (8.6)                    | 5 (9.6)                   |

# ソホノス®カプセル投与開始

| 器官別大分類<br>基本語   | 非治療期<br>(N=54)<br>n (%) | 非フレアアップ期<br>(N=44)<br>n (%) | フレアアップ期<br>(N=35)<br>n (%) | 投与期間合計<br>(N=52)<br>n (%) |
|-----------------|-------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| 骨外性骨化           | 1 (1.9)                 | 2 (4.5)                     | 2 (5.7)                    | 4 (7.7)                   |
| 峠径部痛            | 0 (0.0)                 | 2 (4.5)                     | 2 (5.7)                    | 4 (7.7)                   |
| 筋痙縮             | 1 (1.9)                 | 3 (6.8)                     | 2 (5.7)                    | 4 (7.7)                   |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害   | 3 (5.6)                 | 21 (47.7)                   | 12 (34.3)                  | 27 (51.9)                 |
| 咳嗽              | 1 (1.9)                 | 8 (18.2)                    | 5 (14.3)                   | 13 (25.0)                 |
| 鼻出血             | 0 (0.0)                 | 6 (13.6)                    | 6 (17.1)                   | 10 (19.2)                 |
| 口腔咽頭痛           | 0 (0.0)                 | 6 (13.6)                    | 5 (14.3)                   | 9 (17.3)                  |
| 鼻閉              | 0 (0.0)                 | 6 (13.6)                    | 2 (5.7)                    | 7 (13.5)                  |
| 鼻漏              | 0 (0.0)                 | 3 (6.8)                     | 3 (8.6)                    | 6 (11.5)                  |
| 呼吸困難            | 1 (1.9)                 | 2 (4.5)                     | 2 (5.7)                    | 3 (5.8)                   |
| 臨床検査            | 4 (7.4)                 | 8 (18.2)                    | 11 (31.4)                  | 14 (26.9)                 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 (0.0)                 | 4 (9.1)                     | 3 (8.6)                    | 7 (13.5)                  |
| 尿検査異常           | 0 (0.0)                 | 2 (4.5)                     | 6 (17.1)                   | 6 (11.5)                  |
| リパーゼ増加          | 0 (0.0)                 | 2 (4.5)                     | 3 (8.6)                    | 5 (9.6)                   |
| 神経系障害           | 1 (1.9)                 | 20 (45.5)                   | 16 (45.7)                  | 30 (57.7)                 |
| 頭痛              | 0 (0.0)                 | 8 (18.2)                    | 8 (22.9)                   | 13 (25.0)                 |
| 浮動性めまい          | 0 (0.0)                 | 3 (6.8)                     | 5 (14.3)                   | 7 (13.5)                  |
| 片頭痛             | 0 (0.0)                 | 4 (9.1)                     | 2 (5.7)                    | 6 (11.5)                  |
| 感覚鈍麻            | 0 (0.0)                 | 1 (2.3)                     | 3 (8.6)                    | 4 (7.7)                   |
| 錯感覚             | 0 (0.0)                 | 1 (2.3)                     | 2 (5.7)                    | 3 (5.8)                   |
| 失神寸前の状態         | 0 (0.0)                 | 3 (6.8)                     | 0 (0.0)                    | 3 (5.8)                   |
| 精神障害            | 1 (1.9)                 | 9 (20.5)                    | 10 (28.6)                  | 16 (30.8)                 |
| 易刺激性            | 0 (0.0)                 | 2 (4.5)                     | 3 (8.6)                    | 5 (9.6)                   |
| 不安              | 0 (0.0)                 | 3 (6.8)                     | 1 (2.9)                    | 4 (7.7)                   |
| 抑うつ気分           | 0 (0.0)                 | 3 (6.8)                     | 3 (8.6)                    | 6 (11.5)                  |
| 不眠症             | 0 (0.0)                 | 1 (2.3)                     | 4 (11.4)                   | 5 (9.6)                   |
| 代謝および栄養障害       | 1 (1.9)                 | 7 (15.9)                    | 8 (22.9)                   | 13 (25.0)                 |
| 食欲減退            | 1 (1.9)                 | 2 (4.5)                     | 3 (8.6)                    | 5 (9.6)                   |
| 高トリグリセリド血症      | 0 (0.0)                 | 1 (2.3)                     | 3 (8.6)                    | 3 (5.8)                   |
| 腎および尿路障害        | 1 (1.9)                 | 6 (13.6)                    | 7 (20.0)                   | 12 (23.1)                 |
| 血尿              | 1 (1.9)                 | 2 (4.5)                     | 3 (8.6)                    | 5 (9.6)                   |
| 糖尿              | 0 (0.0)                 | 1 (2.3)                     | 2 (5.7)                    | 3 (5.8)                   |
| 蛋白尿             | 0 (0.0)                 | 1 (2.3)                     | 2 (5.7)                    | 3 (5.8)                   |
| 耳および迷路障害        | 1 (1.9)                 | 5 (11.4)                    | 5 (14.3)                   | 9 (17.3)                  |
| 耳痛              | 0 (0.0)                 | 2 (4.5)                     | 3 (8.6)                    | 4 (7.7)                   |
| 耳閉              | 0 (0.0)                 | 2 (4.5)                     | 1 (2.9)                    | 3 (5.8)                   |
| 血管障害            | 0 (0.0)                 | 2 (4.5)                     | 8 (22.9)                   | 9 (17.3)                  |
| 潮紅              | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                     | 6 (17.1)                   | 6 (11.5)                  |
| 心臓障害            | 0 (0.0)                 | 4 (9.1)                     | 4 (11.4)                   | 6 (11.5)                  |
| 頻脈              | 0 (0.0)                 | 3 (6.8)                     | 3 (8.6)                    | 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、フレアアップ期又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、被験者が複数の列に含まれる場合がある。

■ 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）

| 器官別大分類<br>基本語 | 投与休止期間<br>(N=46)<br>n (%) | 本剤5 mg<br>(N=44)<br>n (%) | 本剤20/10 mg<br>(N=41)<br>n (%) | 本剤合計<br>(N=46)<br>n (%) |
|---------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 全副作用          | 28 (60.9)                 | 41 (93.2)                 | 37 (90.2)                     | 45 (97.8)               |
| 皮膚および皮下組織障害   | 12 (26.1)                 | 30 (68.2)                 | 34 (82.9)                     | 43 (93.5)               |
| 皮膚乾燥          | 3 (6.5)                   | 19 (43.2)                 | 16 (39.0)                     | 30 (65.2)               |
| 皮膚剥脱          | 0 (0.0)                   | 5 (11.4)                  | 14 (34.1)                     | 16 (34.8)               |
| 紅斑            | 0 (0.0)                   | 6 (13.6)                  | 11 (26.8)                     | 15 (32.6)               |
| そう痒症          | 1 (2.2)                   | 4 (9.1)                   | 10 (24.4)                     | 13 (28.3)               |
| 発疹            | 4 (8.7)                   | 5 (11.4)                  | 9 (22.0)                      | 12 (26.1)               |
| 脱毛症           | 1 (2.2)                   | 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)                   | 3 (6.8)                   | 1 (2.4)                       | 4 (8.7)                 |
| 冷汗            | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 3 (7.3)                       | 3 (6.5)                 |
| 嵌入爪           | 0 (0.0)                   | 1 (2.3)                   | 3 (7.3)                       | 4 (8.7)                 |
| 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)                 |
| 皮膚病変          | 1 (2.2)                   | 3 (6.8)                   | 1 (2.4)                       | 3 (6.5)                 |
| 胃腸障害          | 9 (19.6)                  | 25 (56.8)                 | 21 (51.2)                     | 36 (78.3)               |
| 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)                   | 3 (6.8)                   | 5 (12.2)                      | 8 (17.4)                |
| 嘔吐            | 4 (8.7)                   | 6 (13.6)                  | 6 (14.6)                      | 11 (23.9)               |
| 腹痛            | 1 (2.2)                   | 6 (13.6)                  | 3 (7.3)                       | 9 (19.6)                |
| 上腹部痛          | 0 (0.0)                   | 1 (2.3)                   | 4 (9.8)                       | 4 (8.7)                 |
| 口内乾燥          | 1 (2.2)                   | 1 (2.3)                   | 4 (9.8)                       | 4 (8.7)                 |
| 腹部不快感         | 1 (2.2)                   | 2 (4.5)                   | 1 (2.4)                       | 3 (6.5)                 |
| 腹部膨満          | 0 (0.0)                   | 2 (4.5)                   | 1 (2.4)                       | 3 (6.5)                 |
| 悪心            | 1 (2.2)                   | 6 (13.6)                  | 4 (9.8)                       | 9 (19.6)                |
| 便秘            | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 6 (14.6)                      | 6 (13.0)                |
| 下痢            | 3 (6.5)                   | 2 (4.5)                   | 5 (12.2)                      | 6 (13.0)                |
| 歯痛            | 1 (2.2)                   | 5 (11.4)                  | 2 (4.9)                       | 6 (13.0)                |
| 感染症および寄生虫症    | 9 (19.6)                  | 25 (56.8)                 | 27 (65.9)                     | 37 (80.4)               |
| 上咽頭炎          | 1 (2.2)                   | 9 (20.5)                  | 6 (14.6)                      | 13 (28.3)               |
| 上気道感染         | 1 (2.2)                   | 5 (11.4)                  | 5 (12.2)                      | 9 (19.6)                |
| 耳感染           | 0 (0.0)                   | 3 (6.8)                   | 5 (12.2)                      | 7 (15.2)                |
| コロナウイルス感染     | 4 (8.7)                   | 5 (11.4)                  | 2 (4.9)                       | 5 (10.9)                |
| 胃腸炎           | 0 (0.0)                   | 3 (6.8)                   | 2 (4.9)                       | 4 (8.7)                 |
| 爪囲炎           | 0 (0.0)                   | 1 (2.3)                   | 3 (7.3)                       | 4 (8.7)                 |
| 尿路感染          | 1 (2.2)                   | 3 (6.8)                   | 2 (4.9)                       | 4 (8.7)                 |
| 蜂巣炎           | 1 (2.2)                   | 0 (0.0)                   | 3 (7.3)                       | 3 (6.5)                 |

# ソホノス®カプセル投与開始

| 器官別大分類<br>基本語     | 投与休止期間<br>(N=46)<br>n (%) | 本剤5 mg<br>(N=44)<br>n (%) | 本剤20/10 mg<br>(N=41)<br>n (%) | 本剤合計<br>(N=46)<br>n (%) |
|-------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 麦粒腫               | 0 (0.0)                   | 1 (2.3)                   | 2 (4.9)                       | 3 (6.5)                 |
| インフルエンザ           | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 3 (7.3)                       | 3 (6.5)                 |
| 下気道感染             | 0 (0.0)                   | 2 (4.5)                   | 1 (2.4)                       | 3 (6.5)                 |
| 爪真菌症              | 0 (0.0)                   | 3 (6.8)                   | 0 (0.0)                       | 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     | 7 (15.2)                  | 22 (50.0)                 | 15 (36.6)                     | 28 (60.9)               |
| 転倒                | 1 (2.2)                   | 6 (13.6)                  | 9 (22.0)                      | 13 (28.3)               |
| 皮膚擦過傷             | 1 (2.2)                   | 3 (6.8)                   | 5 (12.2)                      | 7 (15.2)                |
| 挫傷                | 1 (2.2)                   | 3 (6.8)                   | 3 (7.3)                       | 4 (8.7)                 |
| 外傷後疼痛             | 0 (0.0)                   | 1 (2.3)                   | 3 (7.3)                       | 4 (8.7)                 |
| 皮膚裂傷              | 0 (0.0)                   | 3 (6.8)                   | 2 (4.9)                       | 4 (8.7)                 |
| 関節損傷              | 0 (0.0)                   | 3 (6.8)                   | 0 (0.0)                       | 3 (6.5)                 |
| 筋骨格系および結合組織障害     | 16 (34.8)                 | 28 (63.6)                 | 21 (51.2)                     | 36 (78.3)               |
| 関節痛               | 9 (19.6)                  | 12 (27.3)                 | 14 (34.1)                     | 24 (52.2)               |
| 四肢痛               | 7 (15.2)                  | 10 (22.7)                 | 10 (24.4)                     | 18 (39.1)               |
| 関節腫脹              | 4 (8.7)                   | 6 (13.6)                  | 7 (17.1)                      | 12 (26.1)               |
| 筋骨格痛              | 2 (4.3)                   | 5 (11.4)                  | 3 (7.3)                       | 8 (17.4)                |
| 背部痛               | 2 (4.3)                   | 2 (4.5)                   | 4 (9.8)                       | 6 (13.0)                |
| 筋肉痛               | 0 (0.0)                   | 2 (4.5)                   | 4 (9.8)                       | 6 (13.0)                |
| 筋骨格系胸痛            | 0 (0.0)                   | 2 (4.5)                   | 3 (7.3)                       | 5 (10.9)                |
| 筋痙縮               | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 3 (7.3)                       | 3 (6.5)                 |
| 筋骨格不快感            | 0 (0.0)                   | 1 (2.3)                   | 2 (4.9)                       | 3 (6.5)                 |
| 骨粗鬆症              | 0 (0.0)                   | 1 (2.3)                   | 2 (4.9)                       | 3 (6.5)                 |
| 顎痛                | 0 (0.0)                   | 1 (2.3)                   | 2 (4.9)                       | 3 (6.5)                 |
| 眼障害               | 1 (2.2)                   | 1 (2.3)                   | 12 (29.3)                     | 12 (26.1)               |
| 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)                 |
| 霧視                | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 3 (7.3)                       | 3 (6.5)                 |
| 腎および尿路障害          | 1 (2.2)                   | 6 (13.6)                  | 7 (17.1)                      | 10 (21.7)               |
| 腎結石症              | 0 (0.0)                   | 2 (4.5)                   | 1 (2.4)                       | 3 (6.5)                 |
| 耳および迷路障害          | 0 (0.0)                   | 4 (9.1)                   | 5 (12.2)                      | 9 (19.6)                |
| 耳痛                | 0 (0.0)                   | 1 (2.3)                   | 2 (4.9)                       | 3 (6.5)                 |
| 神経系障害             | 5 (10.9)                  | 14 (31.8)                 | 18 (43.9)                     | 29 (63.0)               |
| 頭痛                | 1 (2.2)                   | 7 (15.9)                  | 6 (14.6)                      | 12 (26.1)               |
| 片頭痛               | 1 (2.2)                   | 3 (6.8)                   | 4 (9.8)                       | 7 (15.2)                |
| 錯感覚               | 0 (0.0)                   | 2 (4.5)                   | 3 (7.3)                       | 5 (10.9)                |
| 浮動性めまい            | 1 (2.2)                   | 2 (4.5)                   | 3 (7.3)                       | 4 (8.7)                 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 7 (15.2)                  | 10 (22.7)                 | 15 (36.6)                     | 22 (47.8)               |
| 状態悪化              | 1 (2.2)                   | 1 (2.3)                   | 5 (12.2)                      | 6 (13.0)                |
| 疲労                | 1 (2.2)                   | 3 (6.8)                   | 1 (2.4)                       | 4 (8.7)                 |
| 末梢腫脹              | 4 (8.7)                   | 2 (4.5)                   | 5 (12.2)                      | 7 (15.2)                |

| 器官別大分類<br>基本語 | 投与休止期間<br>(N=46)<br>n (%) | 本剤5 mg<br>(N=44)<br>n (%) | 本剤20/10 mg<br>(N=41)<br>n (%) | 本剤合計<br>(N=46)<br>n (%) |
|---------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 発熱            | 1 (2.2)                   | 3 (6.8)                   | 4 (9.8)                       | 7 (15.2)                |
| 腫脹            | 0 (0.0)                   | 2 (4.5)                   | 2 (4.9)                       | 4 (8.7)                 |
| 精神障害          | 3 (6.5)                   | 8 (18.2)                  | 9 (22.0)                      | 14 (30.4)               |
| うつ病           | 0 (0.0)                   | 2 (4.5)                   | 2 (4.9)                       | 4 (8.7)                 |
| 睡眠障害          | 0 (0.0)                   | 1 (2.3)                   | 3 (7.3)                       | 4 (8.7)                 |
| 不安            | 1 (2.2)                   | 2 (4.5)                   | 2 (4.9)                       | 3 (6.5)                 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (8.7)                   | 13 (29.5)                 | 12 (29.3)                     | 21 (45.7)               |
| 咳嗽            | 2 (4.3)                   | 3 (6.8)                   | 4 (9.8)                       | 7 (15.2)                |
| 鼻出血           | 1 (2.2)                   | 5 (11.4)                  | 1 (2.4)                       | 5 (10.9)                |
| 呼吸困難          | 1 (2.2)                   | 1 (2.3)                   | 2 (4.9)                       | 3 (6.5)                 |
| 低酸素症          | 1 (2.2)                   | 1 (2.3)                   | 2 (4.9)                       | 3 (6.5)                 |
| 口腔咽頭痛         | 1 (2.2)                   | 2 (4.5)                   | 1 (2.4)                       | 3 (6.5)                 |
| 臨床検査          | 2 (4.3)                   | 7 (15.9)                  | 9 (22.0)                      | 15 (32.6)               |
| コロナウイルス検査陽性   | 0 (0.0)                   | 3 (6.8)                   | 1 (2.4)                       | 4 (8.7)                 |
| 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     | 1 (2.2)                   | 3 (6.8)                   | 5 (12.2)                      | 7 (15.2)                |
| 食欲減退          | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 4 (9.8)                       | 4 (8.7)                 |
| 生殖系および乳房障害    | 0 (0.0)                   | 2 (4.5)                   | 3 (7.3)                       | 5 (10.9)                |
| 月経困難症         | 0 (0.0)                   | 1 (2.3)                   | 2 (4.9)                       | 3 (6.5)                 |

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：治験薬の投与開始日から最終投与日7日以内に発現した治験薬との因果関係のある有害事象。
- ・副作用：治験担当医師が関連あるかもしれない、おそらく関連あり、関連ありと評価した有害事象。
- ・投与休止期間：フレアアップ時投与期間又は連続投与期間を除く期間（被験者が本剤の投与を受けていない期間）。

# ソホノス®カプセル投与開始

## ■承認時までの副作用発現頻度（PVO-1A-301試験）（全被験者、FOP-FAS）

| 器官別大分類<br>基本語 | 本剤5 mg<br>(N=107)<br>n (%) | 本剤20/10 mg<br>(N=81)<br>n (%) | 本剤合計<br>(N=107)<br>n (%) |
|---------------|----------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| 全副作用          | 105 (98.1)                 | 77 (95.1)                     | 107 (100.0)              |
| 皮膚および皮下組織障害   | 91 (85.0)                  | 69 (85.2)                     | 105 (98.1)               |
| 皮膚乾燥          | 60 (56.1)                  | 37 (45.7)                     | 76 (71.0)                |
| 脱毛症           | 19 (17.8)                  | 21 (25.9)                     | 38 (35.5)                |
| 薬疹            | 15 (14.0)                  | 26 (32.1)                     | 34 (31.8)                |
| そう痒症          | 19 (17.8)                  | 14 (17.3)                     | 31 (29.0)                |
| 発疹            | 25 (23.4)                  | 11 (13.6)                     | 29 (27.1)                |
| 全身性そう痒症       | 16 (15.0)                  | 11 (13.6)                     | 24 (22.4)                |
| 紅斑            | 11 (10.3)                  | 16 (19.8)                     | 26 (24.3)                |
| 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)                    | 5 (6.2)                       | 11 (10.3)                |
| 全身性皮疹         | 6 (5.6)                    | 4 (4.9)                       | 9 (8.4)                  |
| 嵌入爪           | 6 (5.6)                    | 4 (4.9)                       | 8 (7.5)                  |
| 湿疹            | 4 (3.7)                    | 3 (3.7)                       | 7 (6.5)                  |
| 斑状丘疹状皮疹       | 3 (2.8)                    | 4 (4.9)                       | 7 (6.5)                  |
| 胃腸障害          | 71 (66.4)                  | 40 (49.4)                     | 88 (82.2)                |
| 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)                |
| 嘔吐            | 11 (10.3)                  | 5 (6.2)                       | 15 (14.0)                |
| 口唇炎           | 3 (2.8)                    | 8 (9.9)                       | 10 (9.3)                 |
| 下痢            | 6 (5.6)                    | 2 (2.5)                       | 8 (7.5)                  |
| 悪心            | 9 (8.4)                    | 3 (3.7)                       | 12 (11.2)                |
| 腹痛            | 6 (5.6)                    | 4 (4.9)                       | 10 (9.3)                 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 65 (60.7)                  | 37 (45.7)                     | 80 (74.8)                |
| 骨端早期閉鎖        | 11 (10.3)                  | 10 (12.3)                     | 21 (19.6)                |
| 関節痛           | 32 (29.9)                  | 15 (18.5)                     | 41 (38.3)                |
| 四肢痛           | 22 (20.6)                  | 9 (11.1)                      | 28 (26.2)                |
| 筋骨格痛          | 7 (6.5)                    | 5 (6.2)                       | 12 (11.2)                |
| 背部痛           | 8 (7.5)                    | 4 (4.9)                       | 11 (10.3)                |
| 頸部痛           | 6 (5.6)                    | 6 (7.4)                       | 10 (9.3)                 |
| 関節腫脹          | 5 (4.7)                    | 3 (3.7)                       | 8 (7.5)                  |
| 関節可動域低下       | 6 (5.6)                    | 3 (3.7)                       | 7 (6.5)                  |
| 顎痛            | 6 (5.6)                    | 2 (2.5)                       | 7 (6.5)                  |
| 筋骨格系胸痛        | 4 (3.7)                    | 2 (2.5)                       | 6 (5.6)                  |
| 筋肉痛           | 6 (5.6)                    | 2 (2.5)                       | 6 (5.6)                  |
| 感染症および寄生虫症    | 70 (5.4)                   | 41 (0.6)                      | 85 (9.4)                 |
| 上気道感染         | 23 (1.5)                   | 6 (7.4)                       | 26 (4.3)                 |
| 上咽頭炎          | 14 (3.1)                   | 9 (1.1)                       | 19 (7.8)                 |
| 爪囲炎           | 9 (8.4)                    | 10 (2.3)                      | 17 (5.9)                 |

| 器官別大分類<br>基本語      | 本剤5 mg<br>(N=107)<br>n (%) | 本剤20/10 mg<br>(N=81)<br>n (%) | 本剤合計<br>(N=107)<br>n (%) |
|--------------------|----------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| コロナウイルス感染          | 12 (1.2)                   | 2 (2.5)                       | 14 (3.1)                 |
| インフルエンザ            | 7 (6.5)                    | 4 (4.9)                       | 11 (10.3)                |
| 耳感染                | 5 (4.7)                    | 6 (7.4)                       | 10 (9.3)                 |
| 中耳炎                | 6 (5.6)                    | 3 (3.7)                       | 9 (8.4)                  |
| 胃腸炎                | 6 (5.6)                    | 2 (2.5)                       | 8 (7.5)                  |
| 外耳炎                | 4 (3.7)                    | 3 (3.7)                       | 7 (6.5)                  |
| 尿路感染               | 6 (5.6)                    | 1 (1.2)                       | 6 (5.6)                  |
| 臨床検査               | 25 (23.4)                  | 17 (21.0)                     | 34 (31.8)                |
| 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)                  |
| 耳および迷路障害           | 18 (16.8)                  | 9 (11.1)                      | 26 (24.3)                |
| 聴力低下               | 5 (4.7)                    | 4 (4.9)                       | 9 (8.4)                  |
| 耳痛                 | 6 (5.6)                    | 1 (1.2)                       | 7 (6.5)                  |
| 眼障害                | 15 (14.0)                  | 17 (21.0)                     | 26 (24.3)                |
| ドライアイ              | 8 (7.5)                    | 11 (13.6)                     | 18 (16.8)                |
| 精神障害               | 17 (15.9)                  | 12 (14.8)                     | 26 (24.3)                |
| 不安                 | 4 (3.7)                    | 2 (2.5)                       | 6 (5.6)                  |
| 傷害、中毒および処置合併症      | 53 (49.5)                  | 28 (34.6)                     | 67 (62.6)                |
| 転倒                 | 10 (9.3)                   | 7 (8.6)                       | 16 (15.0)                |
| 皮膚擦過傷              | 8 (7.5)                    | 9 (11.1)                      | 15 (14.0)                |
| 挫傷                 | 9 (8.4)                    | 6 (7.4)                       | 14 (13.1)                |
| 一般・全身障害および投与部位の状態  | 24 (22.4)                  | 20 (24.7)                     | 37 (34.6)                |
| 末梢腫脹               | 3 (2.8)                    | 6 (7.4)                       | 9 (8.4)                  |
| 発熱                 | 4 (3.7)                    | 2 (2.5)                       | 6 (5.6)                  |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害      | 26 (24.3)                  | 13 (16.0)                     | 36 (33.6)                |
| 咳嗽                 | 7 (6.5)                    | 5 (6.2)                       | 11 (10.3)                |
| 鼻出血                | 6 (5.6)                    | 3 (3.7)                       | 9 (8.4)                  |
| 口腔咽頭痛              | 4 (3.7)                    | 3 (3.7)                       | 7 (6.5)                  |
| 代謝および栄養障害          | 14 (13.1)                  | 7 (8.6)                       | 20 (18.7)                |
| 食欲減退               | 5 (4.7)                    | 4 (4.9)                       | 9 (8.4)                  |
| 神経系障害              | 16 (15.0)                  | 10 (12.3)                     | 24 (22.4)                |
| 頭痛                 | 10 (9.3)                   | 7 (8.6)                       | 16 (15.0)                |
| 免疫系障害              | 9 (8.4)                    | 0 (0.0)                       | 9 (8.4)                  |
| 季節性アレルギー           | 7 (6.5)                    | 0 (0.0)                       | 7 (6.5)                  |

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：治験薬の投与開始日から最終投与日7日以内に発現した治験薬との因果関係のある有害事象。
- ・副作用：治験担当医師が関連あるかもしれない、おそらく関連あり、関連ありと評価した有害事象。

# 投与期間中の注意

## 副作用による休薬、減量及び中止

### 7. 用法及び用量に関連する注意（電子添文記載内容を抜粋）

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]

## 投与期間中の必要な検査・注意事項

- 本剤には催奇形性があるので、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してください。

- (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。

投与禁忌の患者1. (P.7)、特に注意が必要な背景を有する患者 **4** (P.8) 参照

- 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、投与継続の可否を検討してください。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です。

主な副作用とその対処法 **3** (P.21) 参照

- 骨端線が閉鎖していない患者に投与する場合、本剤の投与中は、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してください。成長の鈍化、骨端線の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してください。

主な副作用とその対処法 **2** (P.20) 参照

- 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してください。

主な副作用とその対処法 **1** (P.19) 参照

- 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してください。
- 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してください。
- 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してください。

投与禁忌の患者5. (P.7)、特に注意が必要な背景を有する患者 **3** (P.8) 参照

- 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してください。



**製造販売元：**

IPSEN株式会社

東京都千代田区永田町二丁目11番1号 山王パークタワー3階

**問い合わせ先：**

IPSEN株式会社 製品情報担当

〒100-6162

東京都千代田区永田町二丁目11番1号 山王パークタワー3階

電話番号：03-6205-3483