

審議結果報告書

令和 8 年 1 月 27 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ソホノスカプセル 1 mg、同カプセル1.5mg、同カプセル2.5mg、
同カプセル 5 mg、同カプセル10mg
[一 般 名] パロバロテン
[申 請 者 名] IPSEN株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 6 月 16 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 1 月 23 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書の修正表

[販 売 名] ソホノスカプセル 1 mg、同カプセル 1.5 mg、同カプセル 2.5 mg、同カプセル 5 mg、
同カプセル 10 mg
[一 般 名] パロバロテン
[申 請 者] IPSEN 株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 6 月 16 日

令和 8 年 1 月 14 日付の上記品目の審査報告書について、令和 8 年 1 月 23 日に開催された医薬品第一部会の審議の結果、下記のとおり修正を行う。

この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
別紙 49	25	「年換算新規 HO 容積」 ⁴⁶⁾	「年換算新規 HO 容積」
別紙 49	脚注 46) *	<u>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し、直前の測定時点と比較して新規 HO があると判断された領域（新たな HO 病変の出現又は既存の HO 病変の増大が認められた領域）ごとに算出された測定時点間の HO 容積（新規の病変及び既存の病変の合計）の変化量を「新規 HO 容積」と定義し、各領域の「新規 HO 容積」の総和を年換算した値が「年換算新規 HO 容積」と定義された。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 容積が測定された。また、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</u>	—

		<u>一とみなすこととされた。</u>	
別紙 50	脚注 48) *	①一定期間あたりの新規 HO イベントが <u>発現した領域(新規 HO 容積が正の値を示した領域) 数から推定する「年換算新規 HO 発現率」、及び②新規 HO イベントが<u>発現した領域あたりの HO 容積から推定する「新規 HO あたりの容積」の積から年換算新規 HO 容積を推定するモデル。解析においては、全ての測定時点における新規 HO 容積に係るデータを用いることとされた。</u></u>	①一定期間あたりの新規 HO イベント発現数及び②新規 HO イベントあたりの HO 容積の積から年換算新規 HO 容積を推定するモデル
別紙 51	15	wLME モデル ⁵²⁾	wLME モデル
別紙 51	脚注 52) *	<u>ベースラインと解析対象とされた最後の測定時点との間の HO 容積の差を年換算した「年換算新規 HO 容積」が解析に用いられた。</u>	—
別紙 57	18	また、壊滅的な新規 HO の影響を検討することを目的として、100 cm ³ 以上の <u>年換算新規 HO 容積</u> を一律に 100 cm ³ に換算し、	また、壊滅的な新規 HO の影響を検討することを目的として、100 cm ³ 以上の新規 HO を一律に 100 cm ³ に換算し、
別紙 61	2	各時点における本剤群及び未投与群の前評価時点からの HO 容積の変化量 ⁵³⁾ の推移は図 5 のとおりであり、いずれの時点においても本剤群で未投与群よりも前評価時点からの HO 容積 <u>の変化量</u> が低値であり、経時的に HO 容積が増加する傾向も認められないことから、長期投与時の有効性に関する懸念は認められなかった。	各時点における本剤群及び未投与群の前評価時点からの <u>新規 HO 容積</u> の変化量 ⁵⁴⁾ の推移は図 5 のとおりであり、いずれの時点においても本剤群で未投与群よりも前評価時点からの <u>新規 HO 容積</u> が低値であり、経時的に <u>新規 HO 容積</u> が増加する傾向も認められないことから、長期投与時の有効性に関する懸念は認められなかった。
別紙 61	図 5 縦軸の 表記	前評価時点からの HO 容積の変化量 (cm ³)	前評価時点からの <u>新規 HO 容積</u> の変化量 (cm ³)
別紙 61	図 5 題名	図 5 本剤群及び未投与群における来院別の前評価時点からの HO 容積 <u>の変化量</u> (主要 FAS) (平均値±標準誤差)	図 5 本剤群及び未投与群における来院別の前評価時点からの <u>新規 HO 容積</u> (主要 FAS) (平均値±標準誤差)
別紙 79	10	FOP 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (301 試験) の結果、本剤投与	FOP 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (301 試験) の結果、本剤投与

	例で NHS の参加者と比較して年換算 新規 HO 容積が減少したことから、	例で NHS の参加者と比較して新規 HO 容積が減少したことから、
--	---	---------------------------------------

*修正後の脚注番号、脚注番号は順次繰り下げ

(下線部変更)

以上

審査報告書

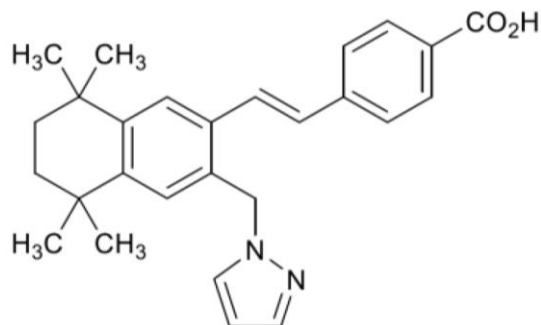
令和8年1月14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ソホノスカプセル 1 mg、同カプセル 1.5 mg、同カプセル 2.5 mg、同カプセル 5 mg、同カプセル 10 mg
- [一般名] パロバロテン
- [申請者] IPSEN 株式会社
- [申請年月日] 令和7年6月16日
- [剤形・含量] 1カプセル中にパロバロテン 1 mg、1.5 mg、2.5 mg、5 mg 又は 10 mg を含有するカプセル剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式： C₂₇H₃₀N₂O₂

分子量： 414.54

化学名：

(日本名) 4-[(1E)-2-{5,5,8,8-テトラメチル-3-[(1H-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

(英名) 4-[(1E)-2-{5,5,8,8-Tetramethyl-3-[(1H-pyrazol-1-yl)methyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl}ethenyl]benzoic acid

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号： (R6 薬) 第 633 号、令和 6 年 11 月 27 日付け医薬薬審発 1127 第 4 号)

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の進行性骨化性線維異形成症に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[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

[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。

審査報告 (1)

令和 7 年 12 月 15 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ソホノスカプセル 1 mg、同カプセル 1.5 mg、同カプセル 2.5 mg、同カプセル 5 mg、同カプセル 10 mg
- [一般名] パロバロテン
- [申請者] IPSEN 株式会社
- [申請年月日] 令和 7 年 6 月 16 日
- [剤形・含量] 1 カプセル中にパロバロテン 1 mg、1.5 mg、2.5 mg、5 mg 又は 10 mg を含有するカプセル剤

[申請時の効能・効果]

8 歳以上の女性又は 10 歳以上の男性の進行性骨化性線維異形成症における異所性骨化の軽減

[申請時の用法・用量]

通常、成人及び 14 歳以上の小児には、パロバロテンとして 1 日 1 回 5 mg を食事中又は食直後に経口投与する（連続投与）。フレアアップ時には 1 日 1 回 20 mg を 4 週間、その後 1 日 1 回 10 mg を 8 週間の計 12 週間食事中又は食直後に経口投与する（フレアアップ時投与）。症状が早期に消失した場合にもフレアアップ時投与を継続する。持続的な症状がある場合は 1 日 1 回 10 mg の投与を 4 週単位で延長し症状が消失するまで継続する。

8 歳以上 14 歳未満の女性及び 10 歳以上 14 歳未満の男性には、下表を参考に、患者の体重を考慮して調整した用量を食事中又は食直後に経口投与する。

14 歳未満の小児における体重による調整用量

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

※成人及び 14 歳以上の小児には 60 kg 以上に対する用量を投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 25	
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	42
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	84
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	84

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) は、BMP I 型受容体の一つである ACVR1 をコードする ACVR1 遺伝子の単一の機能獲得型変異に起因する常染色体顕性遺伝性疾患であり (Nat Genet 2006; 38: 525-7、Hum Mutat 2009; 30: 379-90)、筋肉、腱及び靭帯の進行性の異所性骨化 (HO) による関節の可動域・可動性の低下、強直、体幹の変形等を特徴とする。異所性骨の形成は、有痛性かつ反復性の軟部組織腫脹 (フレアアップ) を伴い、フレアアップは、外傷、手術、インフルエンザウイルス感染等によって誘発されるが、特定の誘因がなくても生じうる (Clin Orthop Relat Res 2004; 275-9)。FOP と診断される年齢の中央値は 5 歳であるが (J Bone Miner Res 2016; 31: 650-6、J Bone Joint Surg Am 1993; 75: 215-9、QJM 1996; 89: 445-6)、フレアアップ及び異所性骨の形成は、典型的には 2~4 歳頃から認められ (Bone 2020; 134: 115274)、10 歳頃までに首や肩の可動域の制限及び脊椎不動、18 歳頃までに股関節不動、24 歳頃までに移動に車椅子が必要な状態に至るとされる (Clin Rev Bone Miner Metab 2005; 3: 183-8、Orphanet J Rare Dis 2017; 12: 110 他)。

現在、本邦において FOP を効能・効果として承認された薬剤はない。国際的な FOP 治療ガイドラインにおいて、フレアアップの管理に対して、高用量の副腎皮質ステロイドの投与 (パルス療法) が推奨されているが (Proc Intl Clin Council FOP 2019; 1: 1-111)、その効果は限定的であるとされている (Br J Clin Pharmacol 2019; 85: 1180-7)。また、異所性骨の外科的除去は、新たな HO を誘発する可能性があることから推奨されていない。

本薬は、Roche 社により創製されたレチノイン酸受容体 (RAR) γ に対するアゴニストである。FOP では、ACVR1 下流の Smad シグナル伝達経路の異常な活性化を介して軟骨形成及び異所性骨が形成されるが (Dis Model Mech 2012; 5: 756-62)、本薬は Smad シグナル伝達を抑制し、軟骨細胞の分化を阻害することで FOP の HO を軽減することが期待される。

申請者は、今般、臨床試験成績等により FOP における異所性骨化の軽減に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

海外において本剤は、2022 年 1 月にカナダで承認されて以降、2025 年 12 月現在、米国を含む 5 カ国で承認されている。

なお、本剤は、進行性骨化性線維異形成症を予定する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定 (指定番号: (R6 薬) 第 633 号、令和 6 年 11 月 27 日付け医薬薬審発 1127 第 4 号) されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解度、吸湿性、融点、酸解離定数、分配係数及び粒子径について検討されている。

原薬の化学構造は、UV-VIS、IR、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR)、質量分析、粉末 X 線回折及び元素分析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]

[REDACTED] を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 1)。

- ・ CQA の特定
- ・ 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
██████████	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
██████████ 類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
██████████ 及び ██████████	製造方法、規格及び試験方法
水分	規格及び試験方法
粒子径	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、██████████工程が設定されている。また、重要中間体として、██████████ 及び ██████████ ██████████ が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 [IR 及び HPLC (保持時間)]、純度試験 [██████████ (HPLC)、類縁物質 (HPLC)、██████████ 類縁物質 (HPLC)、残留溶媒 (GC)、██████████ 及び ██████████ ██████████ (GC)]、水分 (電量滴定法)、粒子径分布及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	██████████ 袋 (██████████) + ██████████ 製ドラム	36 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、██████████ 袋に入れ、これを ██████████ 製ドラムで遮光し ██████████ するとき、██████████ カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カプセル中に原薬 1 mg、1.5 mg、2.5 mg、5 mg 又は 10 mg を含有する即放性の硬カプセル剤である。製剤には、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム及びラウリル硫酸ナトリウムが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は秤量、██████████ の調製、██████████、██████████、██████████、██████████、混合、カプセル充填、包装、表示からなる工程により製造される。██████████、██████████、██████████ 及び ██████████ 工程が重要工程とされ、██████████、██████████ 及び ██████████ 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 RAR に対する結合親和性及び RAR を介した転写活性化作用 (CTD4.2.1.1.1、参考資料)

本薬又は本薬の主要代謝物 (M2、M3、M4a、M4b)²⁾ の RAR α 、RAR β 及び RAR γ に対する結合親和性を、各受容体のリガンド結合ドメインに対する本薬と放射性標識した全トランス型レチノイン酸 (5 nmol/L) との競合的結合反応を測定することにより評価した。その結果、RAR α 、RAR β 及び RAR γ に対する本薬の IC₅₀ 値 (平均値) はそれぞれ 4700、2900 及び 450 nmol/L であった。また、M2、M3、M4a 及び M4b について、RAR α 、RAR β 及び RAR γ に対する IC₅₀ 値 (平均値、M4b については個別値) が算出可能であったものは、RAR α に対する M4a (5380 nmol/L) 並びに RAR γ に対する M4a (2730 nmol/L) 及び M4b (6700 nmol/L) であった。

また、RAR α 、RAR β 又は RAR γ 遺伝子、及びレポーター遺伝子を導入した COS-7 細胞に本薬又は本薬の主要代謝物 (M2、M3、M4a、M4b)²⁾ を処置し、RAR α 、RAR β 及び RAR γ を介した転写活性化作用をレポーター遺伝子アッセイにより評価した。その結果、RAR α 、RAR β 及び RAR γ に対する本薬の EC₅₀ 値 (平均値) は、それぞれ 94.2、25.0 及び 8.1 nmol/L であった。また、RAR α 、RAR β 及び RAR γ に対する本薬の主要な代謝物の EC₅₀ 値 (平均値) は、M2 では 6846、7919 及び 659 nmol/L、M3 では 6760、2453 及び 469 nmol/L、M4a では 492、277 及び 56 nmol/L 並びに M4b では 1121、391 及び 191 nmol/L であった。

3.1.1.2 Smad1/5 のリン酸化に対する作用 (CTD4.2.1.1.2、参考資料)

ACVR1 遺伝子変異 (R206H 変異)³⁾ を有する FOP 患者由来線維芽細胞を、未処置若しくは本薬 (0.1、1.0 μ mol/L) 又は対照⁴⁾ で 10 分間前処置後、BMP4 (100 ng/mL) 存在下又は非存在下で更に 30 分間処置し、ウエスタンブロット法により pSmad1/5 の量を評価した結果は、表 5 のとおりであった。

表 5 pSmad1/5 の量

処置	BMP4 (添加)	BMP4 非存在下での未処置の pSmad1/5 量に対する比
未処置	-	1.000
対照		0.998
本薬 0.1 μ mol/L		0.918
本薬 1.0 μ mol/L		0.975
未処置	+	1.426
対照		1.498
本薬 0.1 μ mol/L		1.526
本薬 1.0 μ mol/L		0.879

平均値

2) 被験物質 10000 nmol/L を含む薬液を 2.5 倍ずつ希釈し、12 段階の濃度で検討した。

3) FOP において、ACVR1 遺伝子の R206H 変異は最も一般的であり (Mol Syndromol 2014; 5: 201-11)、PVO-1A-301 試験では全体の約 90% に認められた。

4) DMSO

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 損傷誘発性マウス FOP モデルにおける HO 阻害作用 (CTD4.2.1.1.3 及び 4.2.1.1.4、参考資料)

ACVRI 遺伝子変異 (Q207D 変異) を有する FOP モデルマウス⁵⁾ (19 日齢、8~16 例/群) に本薬 (1.47、2.94 mg/kg) 又は対照⁶⁾を 1 日 1 回 19 日間経口投与し、また、投与開始後 4 日目に大腿筋後部に損傷を与えることにより HO を惹起した。投与終了時に損傷部位の HO 容積をマイクロ CT 解析により測定するとともに、ワイヤーを掴む行動を観察⁷⁾することにより関節可動性を評価した。その結果、本薬 1.47 mg/kg 群及び 2.94 mg/kg 群の投与終了時の HO 容積はそれぞれ対照群の約 25% 及び約 0% であった。また、投与終了時に関節の可動性を維持したマウスの割合は、対照群では 37.5% であった一方、本薬 1.47 mg/kg 群及び 2.94 mg/kg 群ではいずれも 100% であった。

同 FOP モデルマウス (16 日齢、9~10 例/群) に大腿筋後部に損傷を与えることにより HO を惹起し、筋損傷 3 又は 7 日後から本薬 2.94 mg/kg 又は対照⁶⁾を 1 日 1 回 2 週間経口投与した。投与終了時に損傷部位の HO 容積をマイクロ CT 解析により測定した結果、HO 容積 (平均値±標準偏差) は、筋損傷 3 日後から投与を開始した場合、対照群で 8.47±11.7 mm³、本薬群で 0.552±0.875 mm³、筋損傷 7 日後から投与を開始した場合、溶媒群で 7.58±7.92 mm³、本薬群で 2.20±1.46 mm³ であった。

同 FOP モデルマウス (19 日齢、7~8 例/群) に、筋損傷を与えた日から本薬 (0.294、1.47、2.94、4.41 mg/kg) 又は対照⁸⁾を 1 日 1 回 15 日間経口投与し、投与終了時に損傷部位の HO 容積をマイクロ CT 解析により測定した結果は、表 6 のとおりであった。

表 6 FOP モデルマウスにおける損傷部位の HO 容積

投与群	HO 容積 (mm ³)		
	1 回目 ^{a)}	2 回目 ^{a)}	3 回目 ^{a)}
対照群	60.2±23.8 ^{b)}	73.4±19.1	80.8±28.1
本薬 0.294 mg/kg 群	48.8±15.1	52.7±26.7	72.0±34.2
本薬 1.47 mg/kg 群	40.5±22.8	36.5±21.2	39.5±13.4
本薬 2.94 mg/kg 群	20.0±13.0	13.3±7.65	20.3±12.4
本薬 4.41 mg/kg 群	7.20±4.11	6.15±4.51	10.2±11.2

平均値±標準偏差、各 8 例

a) 3 回の独立した実験の結果を併記

b) 7 例

3.2 副次的薬理試験 (CTD4.2.1.2.1)

75 種類の各種受容体に対する本薬 (10 µmol/L) の結合親和性を、各受容体とそのリガンドの結合に対する本薬による阻害作用を検討することで評価した結果、アデノシン A3 受容体、末梢型ベンゾジアゼピン受容体及びオピオイド δ 受容体に対してリガンド結合が 50% 以上阻害され、IC₅₀ はそれぞれ 3.94 µmol/L、2.12 µmol/L 及び 1.85 µmol/L であった。これらの IC₅₀ 値は、ヒトにおける臨床最大用量投与時の本薬の C_{max}⁹⁾ 及び血漿タンパク結合率 (99.0%) を考慮したときの、タンパク非結合型の本薬の C_{max} の約 390 倍以上であった。

5) Cre 誘発性の Q207D 変異を有する ACVRI 対立遺伝子を導入したトランスジェニックマウスに、大腿筋後部へカルディオトキシンを投与し筋損傷を起こすと同時に Cre リコンビナーゼ発現アデノウイルス投与することで、筋損傷部位で局所的に変異遺伝子を活性化させた。FOP では Q207D 変異は認められないものの、導入遺伝子活性化後は病変部位における Smad シグナル伝達が増強され、異所性軟骨内骨を形成し、FOP に典型的な HO の病理組織像が再現される。

6) 2.94% DMSO を含むコーン油

7) マウスをワイヤーに掴ませ、四肢でワイヤーを掴んだ場合は関節の可動性を維持したと評価した。

8) 4.41% DMSO を含むコーン油

9) PPK 解析の結果、FOP 患者に本剤 20 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における C_{max} は、202 ng/mL (0.49 µmol/L) であった。

24 種類の各種酵素の活性に対する本薬 (10 μmol/L) の阻害作用を検討した結果、いずれの酵素の活性に対しても明確な阻害作用は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

本薬の中樞神経系、心血管系、腎/泌尿器系、胃腸管系に及ぼす影響は、安全性薬理試験において表 7 のとおり評価された。

表 7 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	Wistar ラット (雄 6 例/群)	Irwin 法	0 ^{a)} 、0.2、1、5 mg/kg	経口	1 及び 5 mg/kg 投与時に軽度の下痢が認められたが、発現頻度及びスコアに用量反応性はみられなかった。	4.2.1.3.1
心血管系	CHO 細胞 (3 標本/群)	hERG 電流	1、4、10 μmol/L	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ 値：約 7.2 μmol/L	4.2.1.3.2 ^{b)} 参考
	HEK293 細胞 (5 標本/群)	hERG 電流	0.3、1、3、10、30 μmol/L	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ 値：30 μmol/L 超	4.2.1.3.3 ^{b)} 参考
	イヌプレキニン線維 (6 標本/群)	活動電位パラメータ	0.01、0.1、1、10 μmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3.4
	ビーグルイヌ (雄 4 例 ^{c)})	心拍数、血圧及び ECG パラメータ (テレメトリー法)	0 ^{a)} 、0.04、0.2 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3.5
	ビーグルイヌ (雄 4 例 ^{d)})	心拍数、血圧及び ECG パラメータ (テレメトリー法)	0 ^{a)} 、1、10 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3.6
腎/泌尿器系	Wistar ラット (雄 10 例/群)	尿量、電解質排泄量	0 ^{a)} 、0.2、1、5 mg/kg	経口	1 mg/kg 以上の投与時に投与 24 時間後の塩化物イオンの尿中排泄量の低値、並びに 5 mg/kg 投与時に投与 24 時間後のナトリウムイオン及びカリウムイオンの尿中排泄量の低値が認められたが、認められた個々の値は概ね対照群で観察された範囲内であった。	4.2.1.3.7
胃腸管系	Wistar ラット (雄 10 例/群)	胃排出能、腸管輸送能	0 ^{a)} 、0.2、1、5 mg/kg	経口	胃排出能：0.2 及び 1 mg/kg 投与時に胃排出の遅延が認められたが、その程度はわずかであり、5 mg/kg 投与時には対照群と比較して明らかな差異は認められなかった。腸管輸送能：影響なし	4.2.1.3.8

a) 0.01%BHA 及び 0.01%BHT を含むミグリオール 812

b) 安全性薬理試験ガイドライン (平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 902 号) の適用期日 (平成 15 年 7 月 1 日) 以前に実施され、GLP 非適用である。

c) 各例に 1、2 及び 6 日目に本薬 0、0.04 及び 0.2 mg/kg をそれぞれ単回投与した。

d) 各例に 1、2 及び 6 日目に本薬 0、1 及び 10 mg/kg をそれぞれ単回投与した。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、本薬の作用機序について、以下のように説明している。

FOP は、BMPI 型受容体である ACVR1 をコードする *ACVR1* 遺伝子の単一の機能獲得型変異に起因する疾患である (Hum Mutat 2009; 30: 379-90)。ACVR1 遺伝子の変異により、下流の Smad1/5/8 シグナル伝達経路が異常に活性化されることで、間葉系幹細胞の軟骨分化が促進され、その結果、異所性骨が形成される (Dis Model Mech 2012; 5:756-62)。FOP において認められる HO は、組織の炎症や破壊に伴い生じるが、これは正常な損傷応答及び修復機序が、筋再生ではなく骨形成へと転換されるためと考えら

れている (Nat Rev Rheumatol 2010; 6: 518-27、J Bone Miner Res.2012; 27: 1746-56 等)。FOP で認められる異所性骨は、正常な骨の形成過程と同様に、間葉系幹細胞の動員、増殖、軟骨細胞への分化、軟骨の成熟・肥大及び軟骨内骨化を経て形成される (J Bone Joint Surg Am 1993; 75: 220-30)。

RAR γ は軟骨形成細胞及び軟骨細胞に選択的に発現しており (J Cell Biol 2003; 161: 223-8、Dev Biol 1999; 208: 375-91)、RAR γ を介したレチノイドシグナル伝達が軟骨形成を阻害すること (Exp Cell Res 1980; 129: 469-74)、リガンド非存在下では RAR を介した転写抑制作用が軟骨細胞分化を促進することが知られている (J Cell Biol 2003; 161: 223-8、J Cell Biol 2002; 158: 39-51)。

以上に加え、以下の点を踏まえると、本薬の RAR γ に対するアゴニスト活性により、Smad のリン酸化の抑制及び Smad タンパク質分解の促進を介して、ACVRI 変異により過剰に活性化した Smad シグナル伝達を阻害することで、FOP における HO を阻害し、その結果として関節可動性の維持に寄与すると考えられる。

- 効力を裏付ける試験として実施された *in vitro* 試験で以下の結果が得られたこと。
 - 本薬は RAR α 及び RAR β と比較し、RAR γ に対して強い結合親和性及び RAR を介した転写活性化能を示した (CTD4.2.1.1.1)。
 - ACVRI 遺伝子変異 (R206H 変異) を有する FOP 患者由来線維芽細胞株において、本薬 1.0 μ mol/L により、BMP4 添加による pSmad1/5 の量が減少した (CTD4.2.1.1.2)。
- 軟骨形成細胞株において、RAR γ アゴニストの添加により、Smad リン酸化の抑制及び Smad タンパク質のプロテアソーム分解によると考えられる pSmad1/5/8 の量の減少が認められたとの報告があること (Nat Med 2011; 17: 454-60)。
- 効力を裏付ける試験として実施された *in vivo* 試験で以下の結果が得られたこと。
 - ACVRI 遺伝子変異 (Q207D 変異) を有する損傷誘発性マウス FOP モデルにおいて、本薬による用量依存的な HO 阻害作用が示され、関節可動性は維持された一方、対照群では HO 部位での関節可動域の制限が認められた (CTD4.2.1.1.3 及び CTD4.2.1.1.4)。
- ACVRI 遺伝子変異 (R206H 変異) を有する損傷誘発性マウス FOP モデル及び自然発症マウス FOP モデルにおいても、本薬による HO 阻害作用が認められたとの報告があること (J Bone Miner Res 2016; 31: 1666-75)。

また、HO の過程における本薬が作用するタイミングに関しては、以下の点を踏まえると、本薬は、間葉系幹細胞の軟骨細胞への分化を阻害することにより、主に異所性骨の軟骨が形成される時期に作用すると考えられる。

- 損傷誘発性マウス FOP モデルにおいて、筋損傷後に本薬を投与開始するまでの期間が短いほど HO は強く阻害されたこと (CTD4.2.1.1.4)。
- 公表文献において、以下の内容が報告されていること。
 - BMP 移植マウス HO モデルにおいて、HO の軟骨が形成される時期に RAR γ アゴニストの投与を開始した場合には HO 阻害作用が認められた一方で、異所性骨が形成される時期に投与開始した場合には HO 阻害が認められなかったこと (Nat Med 2011; 17: 454-60)。
 - RAR γ アゴニストの添加により、軟骨形成細胞株及び骨髄由来間葉系幹細胞において、軟骨細胞への分化が阻害されたこと (Nat Med 2011; 17: 454-60)。

機構は、以下のように考える。提出された資料から、本薬は RAR γ を活性化し、Smad のリン酸化を抑制することが示されている。また、提示された公表文献も踏まえると、本薬は FOP における ACVRI 遺

伝子の機能獲得型変異により異常に活性化した Smad1/5/8 シグナル伝達経路の異常な活性化を抑制することで、HO の軟骨を形成する時期に間葉系幹細胞の軟骨細胞への分化を阻害すると本薬の作用機序に関する申請者の説明は妥当と考える。*in vivo* 試験では、疾患モデル動物において本薬は HO 阻害作用を示し、関節可動性の維持が認められていることも考慮すると、薬理学的な観点からは本薬の FOP に対する効果は期待できるものと考え。ヒトにおける本薬の有効性については、「7.R.1 有効性について」の項で引き続き検討する。

3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、安全性薬理試験で認められた所見等について、以下のように説明している。

中枢神経系 (CTD4.2.1.3.1)、腎/泌尿器系 (CTD4.2.1.3.7) 及び胃腸管系 (CTD4.2.1.3.8) について、本薬投与により意義のある所見は認められておらず、本薬がこれらの組織に対して影響を及ぼす可能性は低いと考える。

心血管系について、CHO 細胞及び HEK293 細胞を用いた hERG 試験において、本薬処置により hERG カリウム電流の阻害作用が認められ、 IC_{50} 値はそれぞれ約 7.2 $\mu\text{mol/L}$ 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ 超であった (CTD4.2.1.3.2 及び CTD4.2.1.3.3)。hERG 試験における IC_{50} 値は、ヒトにおける臨床最大用量投与時の血漿タンパク結合率 (99.0%) を考慮したときの本薬の C_{max} (タンパク非結合型の本薬の C_{max}) の約 1400 倍超である。また、イヌプルキンエ線維を用いた試験 (CTD4.2.1.3.4) 及びイヌを用いた試験 (CTD4.2.1.3.5 及び CTD4.2.1.3.6) において本薬投与による影響は認められず、イヌを用いた試験における最高用量投与時の本薬の C_{max} (2175 ng/mL) は、本薬の臨床最大用量投与時の C_{max} の約 10 倍である。したがって、十分な安全域が担保されており、本薬が心血管系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

呼吸系について、本薬の呼吸機能のパラメータに対する影響を評価する試験は実施しなかったものの、成熟動物及び幼若動物を用いた反復投与毒性試験において、肺重量への影響は認めず、呼吸器に関連した一般状態所見及び肺又は気管の病理組織所見に特筆すべき点は認められなかった (「5.2 反復投与毒性試験」及び「5.6.1 幼若動物を用いた毒性試験」参照)。また、本薬を用いた臨床試験において、本薬の呼吸器に関連するリスクは示唆されず、また、バイタルサインの評価において、FOP 患者の呼吸数に臨床的に意味のあるベースラインからの経時的変化は認められなかったことを踏まえると、本薬が呼吸系に重大な影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。安全性薬理試験の結果から、本薬は中枢神経系、心血管系、腎/泌尿器系及び胃腸管系に対して影響を及ぼす可能性は低いとする申請者の説明は妥当である。呼吸系に関するパラメータの評価を目的とした非臨床試験は実施されておらず、本薬の呼吸系に対する影響の評価には限界があるものの、反復投与毒性試験において呼吸器に関連した所見は認められておらず、臨床試験において呼吸数に臨床的に意味のある変化が認められていないことも踏まえると、本薬が呼吸系に重大な影響を及ぼす可能性は低いとする申請者の説明は妥当と考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬をマウス、ラット、イヌ及びサルに単回静脈内又は経口投与したときの薬物動態が検討された。また、ラット、ウサギ及びイヌを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復経口投与したときの薬物動態が検討された。血漿中の本薬及び代謝物の濃度の測定には、LC-MS/MS 法が用いられ、本薬の定量下限はマウス及びサルで 0.5 ng/mL、ラットで 0.02~0.5 ng/mL、ウサギで

0.05 ng/mL、イヌで 0.01~0.5 ng/mL であり、主要代謝物 (M2、M3、M4a 及び M4b) の定量下限はラット及びウサギで 0.05 ng/mL、イヌで 0.01 ng/mL であった。生体試料中の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター又は蛍光イメージング法が用いられた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD4.2.2.1~4)

マウス、ラット、イヌ又はサルに本薬を単回静脈内又は経口投与したときの血漿中の本薬の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。

表 8 本薬を単回静脈内又は経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	摂餌条件	投与量 (mg/kg)	性別	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL 又は CL/F (L/h/kg)	BA (%)
マウス	静脈内	非絶食	1	雄	3/時点	1030	0.083	502	—	1.99	—
	経口	非絶食	1	雄	3/時点	37.1	0.25	222	2.86	3.80	44.2
	経口	非絶食	4	雄	3/時点	227	0.25	1010	3.15	3.92	50.3
	経口	絶食	1	雄	3/時点	64.2	0.5	281	—	3.56	56.0
ラット	静脈内	非絶食	1	雄	3/時点	1190	0.083	1120	—	0.893	—
	経口	非絶食	1	雄	3/時点	65.2	0.25	308	—	3.25	27.5
	経口	非絶食	5	雄	3/時点	310	3	1450	3.65	3.42	25.9
	経口	絶食	1	雄	3/時点	90.4	2	362	—	2.76	32.4
イヌ	静脈内	非絶食	1	雌	3	5150±982	0.083	15400±3540	3.88±0.27	0.067±0.015	—
	経口	非絶食	0.2	雌	3	285±115	2.33	2450±1040	4.66±1.28	0.091±0.036	77.7±14.7
	経口	非絶食	0.2	雄	4	157±21.0	5.50	2010±180	—	0.100±0.010	—
	経口	非絶食	1	雌	3	990±499	3.00	10400±2200	4.34, 4.54	0.077, 0.112	70.3±22.2
	経口	絶食	1	雌	4	1030±538	2.25	9530±3960	4.35±1.21	0.118±0.050	62.9±31.4
サル	静脈内	非絶食	1	雄	3	2020±437	0.083	1550±242	7.49±2.90	0.651±0.109	—
	経口	非絶食	1	雄	3	21.6±17.2	12.7	200±64.6	—	5.30±1.45	13.0±3.82
	経口	非絶食	5	雄	3	41.6±24.9	5.67	416±147	—	13.2±5.15	5.10±1.90
	経口	絶食	1	雄	3	16.5±4.76	5.00	138±8.00	4.43±0.69	7.04±0.411	8.43±0.0424

マウス及びラット：平均値 (各測定時点の平均値から算出)、イヌ及びサル：平均値±標準偏差 (2 例以下の場合には個別値)、t_{max} は平均値、—：該当なし

4.1.2 反復投与 (CTD4.2.3.2.4、4.2.3.2.6、4.2.3.2.11)

雌雄ラット、ウサギ又はイヌに本薬を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは、それぞれ表 9 のとおりであった。また、雌雄ラット又はイヌに本薬を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中本薬曝露量 (AUC_{0-24h}) と比較したときの血漿中主要代謝物 (M2、M3、M4a 及び M4b) の曝露量 (AUC_{0-24h}) の平均比は表 10 のとおりであった。

表9 本薬を反復投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	測定時点	例数	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	
				雄	雌	雄	雌
ラット	0.3	1日目	雌雄各3/時点	22.7	33.8	85.9	133
		177日目	雌雄各3/時点	16.5	29.7	129	207
	0.6	1日目	雌雄各3/時点	47.2	48.7	191	292
		177日目	雌雄各3/時点	33.1	60.7	242	445
	1.0	1日目	雌雄各3/時点	64.0	79.5	301	501
		177日目	雌雄各3/時点	82.6	96.6	421	716
ウサギ	0.5	1日目	雌雄各7	24.5±12.1	21.1±18.7	223±91.7	208±123
		29日目	雌雄各6	28.7±17.2	26.5±9.87	353±193	277±80.7
	1.0	1日目	雌雄各7	41.4±17.4	38.7±10.7	518±170	392±94.4
		29日目	雌雄各7	44.2±15.6	43.1±15.3	582±172	454±151
	2.5	1日目	雌雄各7	142±103	123±43.1	1190±484	911±272
		29日目 ^{a)}	雌雄各6	209±79.3	113±48.7	399±208	1080±335
イヌ	0.012	1日目	雌雄各10	9.68±3.34	9.87±2.23	102±47.7	103±33.9
		268日目	雌雄各7	10.3±3.31	8.07±1.87	117±70.9	88.2±26.6
	0.025/0.120 ^{b)}	1日目	雌雄各10	15.3±3.86	16.2±7.21	137±38.3	188±97.6
		89日目	雌雄各10	18.0±4.18	21.7±7.21	189±56.1	237±87.9
		99日目	雌雄各7	96.5±28.0	121±36.7	1020±294	1450±485
		365日目	雄5雌2	86.9±15.1	58.4, 55.0	752±193	587, 849
	0.040	1日目	雌雄各10	38.4±11.4	31.2±6.17	443±203	335±184
		268日目	雌雄各7	35.1±13.6	40.3±15.1	384±206	401±226

平均値又は平均値±標準偏差 (2例以下の場合には個別値)

a) 雄のみ早期解剖のため投与12日目に血漿サンプルが採取された。

b) 0.025 mg/kg/日群のうち雌雄各7例は99日目に0.120 mg/kg/日へ増量し、その後39週間反復経口投与された。

表10 本薬を反復投与したときの本薬(未変化体)に対する主要代謝物(M2、M3、M4a又はM4b)の血漿中曝露量(AUC_{0-24h})の平均比(%)

動物種	用量 (mg/kg)	測定時点	例数	M2		M3		M4a		M4b	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	1.0	1日目	雌雄各3/時点	3.82	2.63	3.69	4.07	10.6	2.71	2.53	1.77
		177日目	雌雄各3/時点	3.71	4.22	3.40	7.14	11.6	7.58	2.61	5.95
イヌ	0.040	1日目	雌雄各10	4.36	7.97	2.82	4.12	6.46	13.4	0.932	1.44
		268日目	雌雄各7	8.18	15.9	5.42	6.73	15.0	26.7	2.35	2.87

4.2 分布

4.2.1 組織内分布 (CTD4.2.2.3.1、4.2.2.3.2)

雄性白色ラット(3例/時点)及び雄性有色ラット(1例/時点)に本薬の¹⁴C標識体2mg/kgを1日1回5日間反復経口投与し、白色ラットでは最終投与1、2、4、8、24及び48時間後、有色ラットでは最終投与4、8、24、48、72及び96時間後における放射能の組織分布が検討された。放射能の分布は両系統で同様であり、中枢神経系の組織も含め、評価したすべての組織への分布が認められた。有色ラットの副腎¹⁰⁾及び骨組織では最終投与24時間後、有色ラット及び白色ラットのその他の組織では、最終投与1～8時間後に放射能濃度は最大値を示し、最高放射能濃度は、特に、消化管に関連する組織¹¹⁾(318～44000 ng·Eq/g)、副腎¹⁰⁾(1300～3530 ng·Eq/g)及び肝臓(2340又は3300 ng·Eq/g)で高値を示した。また、血液、脳及び脊髄の最高放射能濃度は、有色ラット又は白色ラットでそれぞれ49.4又は96.0、50.6又は150、及び49.4又は150 ng·Eq/gであった。その後、すべての組織で経時的に放射能濃度は低下し、最終投与96時間後(有色ラットのみで測定)では、副腎¹⁰⁾において放射能濃度の残存(533～1179 ng·Eq/g)が認められたものの、その他の組織中の放射能濃度は定量下限付近又は未満であった。また、メラニンを含む皮膚、眼の組織における放射能濃度の推移は、有色ラットと白色ラットで明らかな違いは認められなかった。

10) 副腎皮質及び副腎髄質

11) 大腸内容物、盲腸内容物、小腸内容物、胃内容物、盲腸壁、胃壁

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD4.2.2.3.3、4.2.2.3.4)

マウス、ラット、イヌ及びサルに本薬の ^{14}C 標識体 (6~1000 ng/mL) を添加し、37°Cで30分間インキュベーションし、Dextran-coated charcoal adsorption method により本薬の血漿タンパク結合率を測定した結果、マウスで96.7~98.5%、ラットで96.3~99.8%、イヌで96.8~98.3%、サルで97.1~100%であった (ヒトのデータについては「6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照)。

雌雄のマウス、ラット、イヌ及びサルに本薬 (100 又は 1000 ng/mL) ¹²⁾ を添加し、37°Cで30分間インキュベーションしたときの血液/血漿中濃度比 (平均値) は、マウスの雄で0.46、雌で0.57、ラットの雄で0.69、雌で0.56、イヌの雄で0.59、雌で0.53、サルの雄で0.54、雌で0.49であった (ヒトのデータについては「6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照)。

4.3 代謝

4.3.1 推定代謝経路

4.3.2 項、4.3.3 項及び 6.2.1 項における検討を踏まえ、本薬の代謝経路は図1のとおり推定された。

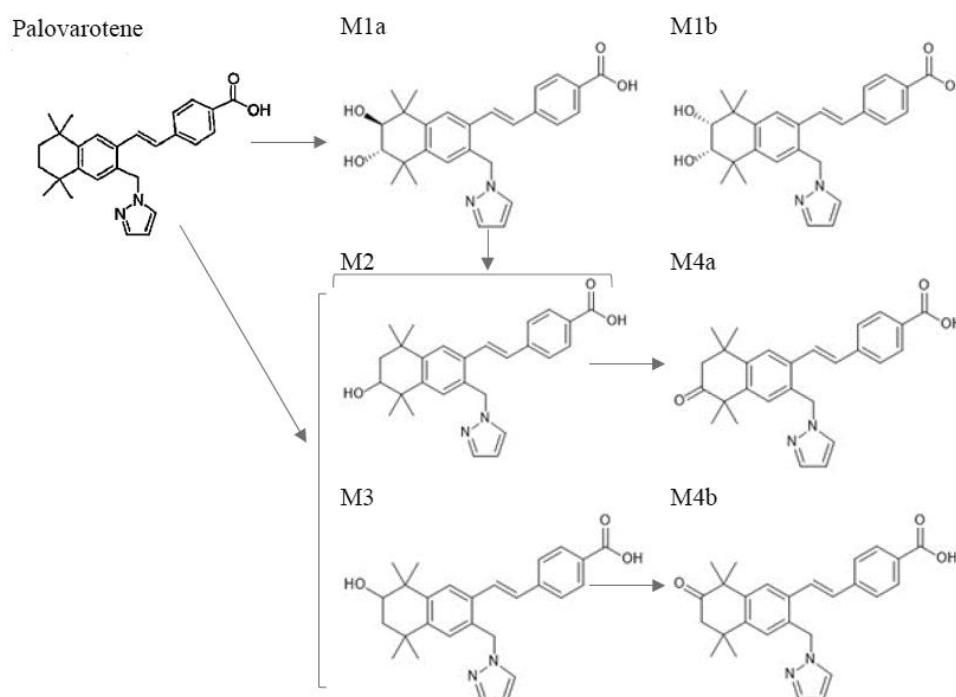


図1 本薬の推定代謝経路

4.3.2 *in vitro* 代謝

4.3.2.1 肝ミクロソーム又は肝細胞における本薬の代謝 (CTD4.2.2.4.1)

マウス (Balb/c マウス、CD-1 マウス)、ラット、イヌ及びサルに肝ミクロソームに、NADPH 存在下で本薬 20 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°Cで60分間インキュベーションしたとき、本薬が代謝された割合は、それぞれ68.5%、25.3%、40.6%、25.5%及び50.4%であった (ヒトのデータについては「6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照)。

12) 雄性ラットの血液には本薬の ^{14}C 標識体 (100 又は 1000 ng/mL) を添加した。

マウス (Balb/c マウス、CD-1 マウス)、ラット、イヌ及びサル、の肝ミクロソームに、UDPGA 存在下で本薬 20 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 5 時間インキュベーションしたときの β -グルクロン酸抱合体生成の割合は、それぞれ 47.5%、60.7%、82.4%、11.4% 及び 15.9% であった (ヒトのデータについては「6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照)。

ラット、イヌ及びサル、の肝細胞に本薬 20 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 6 時間インキュベーションしたとき、本薬が代謝された割合は、それぞれ 12.8%、22.7% 及び 60.3% であった (ヒトのデータについては「6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照)。

4.3.3 *in vivo* 代謝 (CTD4.2.2.5.1、CTD4.2.2.5.2)

胆管カニューレを挿入又は未挿入の雄性ラット及び雌性イヌに、本薬の ^{14}C 標識体 (雄性ラット : 2 mg/kg、雌性イヌ : 0.2 mg/kg) を単回経口投与したときの血漿及び胆汁中における主な代謝物 (いずれかの動物種で血漿中総放射能又は投与放射能に対して 3% を超える代謝物) は表 11 のとおりであった。

表 11 本薬の ^{14}C 標識体を単回経口投与したときの血漿中総放射能又は投与放射能に対する放射標識体の血漿及び胆汁中排泄率

動物種	性別	投与量 (mg/kg)	胆管カニューレ挿入	例数	測定対象	測定期間 (h) ^{a)}	回収率 (%) ^{b)}	本薬及び代謝物の割合 (%) ^{c)}						
								本薬	M2/3	M4	M5	M8	M11	その他酸化代謝物及び抱合体 ^{d)}
ラット	雄	2	なし	5	血漿	7	—	66.1	7.56	5.62	8.12	—	1.12	0.0686
			あり	5	胆汁	48	57.0	0.803	—	3.48	7.51	5.52	3.56	17.0
イヌ	雌	0.2	なし	4	血漿	30	—	88.6	—	8.74	—	—	—	0.337
			あり	3	胆汁	72	46.2	1.22	—	1.22	2.01	2.99	10.6	16.2

平均値、— : 未検討

a) 投与後の検体収集期間

b) 投与した総放射能に対する回収した放射能の割合

c) 血漿では血漿中総放射能 (AUC) に対する割合、胆汁では投与放射能に対する割合

d) M6D、M6R、M7D、M7R、M9、M12、M13 及び M17

4.4 排泄 (CTD4.2.2.5.1、CTD4.2.2.5.2)

胆管カニューレを挿入又は未挿入の雄性ラット及び雌性イヌに、本薬の ^{14}C 標識体 (雄性ラット : 2 mg/kg、雌性イヌ : 0.2 mg/kg) を非絶食下で単回経口投与したときの投与放射能に対する放射標識体の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 12 のとおりであった。

表 12 本薬の ^{14}C 標識体を単回経口投与したときの投与放射能に対する放射標識体の尿、糞及び胆汁中排泄率

動物種	摂餌	性別	投与量 (mg/kg)	胆管カニューレ挿入	例数	測定期間 (h) ^{a)}	投与放射能に対する回収率 (%)		
							尿	糞	胆汁
ラット	非絶食	雄	2	なし	5	168	0.234	101	—
				あり	5	48	0.736	26.1	57.0
イヌ	非絶食	雌	0.2	なし	4	168	0.554	101	—
				あり	3	168	2.34	46.7	47.8

平均値、— : 未検討

a) 投与後の検体収集期間

4.R 機構における審査の概略

機構は、提示された非臨床薬物動態試験成績を踏まえると、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されているものと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（幼若動物を用いた毒性試験、光安全性試験、代謝物の毒性試験、不純物の毒性試験）が実施された。以下に、主な試験成績を記述する。

5.1 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌを用いた単回経口投与毒性試験が実施された（表 13）。また、マウスを用いた *in vivo* 小核試験における初回投与後の所見からも、本薬の急性毒性が評価され、12.5 mg/kg 以上で自発運動低下が認められた。本薬の経口投与における概略の致死量は、マウスで 25 mg/kg 超、ラットで 25 mg/kg 超、イヌで 10 mg/kg 超と判断された。

表 13 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (CD-1)	経口	0 ^{a)} 、0.5、2.5、12.5	≥0.5：努力性呼吸、被毛粗剛、泌尿生殖器周囲・尾根部汚れ、腹部硬化、便色・大きさ・量変化、粘液便 12.5：眼瞼下垂、円背位、自発運動低下、不活発	>12.5	4.2.3.1.1
雌雄 ラット (Wistar)	経口	0 ^{a)} 、1、5、25	特記すべき所見なし	>25	4.2.3.1.2
雄 イヌ (ビーグル)	経口	0 ^{a)} 、1、5、10	10：陰囊・耳皮膚紅斑	>10	4.2.3.1.3 (参考)

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

5.2 反復投与毒性試験

ラット（最長 26 週間）、ウサギ（最長 4 週間）及びイヌ（最長 39 週間）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表 14）。主な所見として、脱毛、皮膚の顆粒層肥厚、表皮又は上皮過形成、角化亢進及び炎症等を含む皮膚への影響（ラット、ウサギ及びイヌ）、非腺胃（ラット）、食道（ウサギ）、眼結膜（イヌ）及び外耳（イヌ）の扁平上皮への影響、並びに骨脆弱化、骨折及び軟骨形成不全等の骨格への影響（ラット）が認められた。ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験における無毒性量（0.15 mg/kg/日）での曝露量（AUC：91 ng・h/mL）は、臨床最大用量投与時の曝露量¹³⁾と比較して 0.09 倍であった。イヌを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験における無毒性量（0.04 mg/kg/日）での曝露量（AUC：393 ng・h/mL）は、臨床最大用量投与時の曝露量と比較して 0.37 倍であった。

表 14 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Wistar)	経口	4 週間 (1 回/日) + 休薬 4 週間	0 ^{a)} 、0.04、0.2、 1、5	早期安楽死例 5：雄 1/15 例（右後肢の骨折による状態悪化） 生存例 ≥0.2：表皮肥厚、皮膚顆粒層肥厚・表皮滲出液、膝関節軟骨形成不全、胃非腺部上皮過形成 ≥1：脱毛、皮膚発赤、皮膚弛緩、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、骨脆弱化、皮膚角化亢進・亜急性炎症、胃非腺部角化亢進・急性炎症、脾臓髓外造血亢進 5：自発運動低下、後肢障害、後肢又は前肢伸展を伴う座位、皮膚腫脹、泌尿生殖器周囲黄色物質付着、削	0.2 ^{d)}	4.2.3.2.2

13) FOP 患者に 1 日 1 回 20 mg 反復投与したときの定常状態において PPK 解析に基づき予測される AUC_{0-24h} は、1054 ng・h/mL であった。

				<p>瘦、糞便減少、粘液便^{b)}、体重・体重増加量・摂餌量低値、血中アルブミン・総タンパク・A/G比・クレアチニン低値、血中尿素窒素高値、尿比重高値、尿量低値、精巢上体重量低値、骨折、皮脂腺萎縮、大腿骨軟骨形成不全・出血^{b)}、精巢精細管上皮変性、精巢上体細胞残屑・精液過少、精巢上体精子数・運動精子数・正常精子数低値、胸腺リンパ球枯渇^{c)}・壊死</p> <p>回復期間終了後： ≥ 1：膝関節軟骨形成不全</p>		
雌雄 ラット (Wistar)	経口	26週間 (1回/日) +休薬8週間	0 ^{a)} 、0.005、 0.015、0.05、 0.15	特記すべき所見なし	0.15	4.2.3.2.3
雌雄 ラット (Wistar)	経口	26週間 ^{e)} (1回/日) +休薬8週間	0 ^{a)} 、0.3、0.6、 1.0	<p>早期安楽死例 1：雄1/28例、雌1/28例（皮膚所見による状態悪化）</p> <p>生存例 ≥ 0.3：潰瘍・痂皮 ≥ 0.6：皮膚発赤、体重・体重増加量低値 1.0：被毛赤色^{c)}、被毛粗剛、摂餌量低値^{b)}</p> <p><13週間後病理組織学的検査> ≥ 0.3：後膝関節成長板軟骨形成不全、非腺胃上皮変性及び異常角化増加 ≥ 0.6：皮膚顆粒層肥厚、非腺胃角化層急性炎症 1.0：皮膚表皮過形成・慢性活動性炎症、胸骨成長板軟骨形成不全</p> <p><26週間後病理組織学的検査> ≥ 0.3：皮膚顆粒層肥厚・表皮過形成、後膝関節成長板軟骨形成不全、非腺胃上皮変性及び異常角化増加・角化層急性炎症 ≥ 0.6：皮膚潰瘍 1.0：皮膚慢性活動性炎症、胸骨成長板軟骨形成不全</p> <p>回復期間終了後： 回復性あり</p>	<0.3	4.2.3.2.4
雌雄 ウサギ (New Zealand White)	経口	4週間 (1回/日) +休薬4週間	0 ^{f)} 、0.5、1.0、 2.5	<p>早期安楽死例 2.5：雄7/7例、雌1/7例（体重・摂餌量低値及び全身状態悪化） 体重・摂餌量低値、体温低下、自発運動低下</p> <p>生存例 ≥ 0.5：食道顆粒層肥厚 ≥ 1.0：糞便減少、無便、無尿、全身表皮剥離、脱毛、痂皮形成、食道顆粒層伸展 2.5：白血球数^{c)}・好中球数^{c)}高値、足皮膚炎^{c)}、皮膚鼻部炎症・顎部炎症・上皮過形成・角化亢進・混合炎症細胞浸潤・顆粒層肥厚・漿液細胞痂皮・膿胞・びらん・潰瘍・毛包萎縮^{b)}・皮下浮腫^{b)}・皮脂腺肥大^{b)}、骨髓過形成、脾臓偽好酸球増加、胸腺皮質リンパ球減少</p> <p>回復期間終了後： 回復性あり</p>	1.0 ^{g)}	4.2.3.2.6
雌雄 イヌ (ビーグ ル)	経口	4週間 (1回/日) +休薬4週間	0 ^{a)} 、0.008、 0.04、0.2	<p>早期安楽死例 0.2：雄2/5例、雌2/5例（重度の皮膚所見） 結膜充血・硬結、眼瞼腫脹</p> <p>生存例 ≥ 0.008：皮膚紅斑 ≥ 0.04：皮膚腫脹、皮膚上皮過形成・二次性炎症 0.2：結膜充血^{c)}、眼瞼腫脹^{c)}、体重低値、白血球数^{b)}・分葉核好中球数^{b)}・単球数^{b)}・好酸球数^{b)}高値</p> <p>回復期間終了後： 回復性あり</p>	0.008	4.2.3.2.9
雌雄 イヌ (ビーグ ル)	経口	39週間 ^{h)} (1回/日) +休薬13週間	0 ^{a)} 、0.0002、 0.0006、0.002、 0.006	特記すべき所見なし	0.006	4.2.3.2.1 0

雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	39 週間 ^{e)} (1 回/日) + 休薬 13 週間	0 ^{a)} 、0.012、 0.025/0.12 ⁱ⁾ 、 0.04	<p><u>早期安楽死例</u> 0.025/0.12：雄 2/10 例、雌 5/10 例 (外耳炎、結膜炎及び重度の皮膚所見) 外耳炎、白血球数高値、血中グロブリン高値、耳介びらん・出血・顆粒層肥厚・上皮過形成・リンパ組織球浸潤・好中球浸潤・炎症性滲出液・錯角化症、皮膚びらん・上皮過形成・炎症性滲出液</p> <p><u>生存例</u> ≧0.012：脱毛、皮膚発赤、痂皮、眼脂 ≧0.025/0.12：耳漏、結膜赤色 0.025/0.12：皮膚黒色化、眼腫脹、皮膚損傷、結膜炎^{b)}</p> <p><13 週間後病理組織学的検査> 0.012：皮膚炎症性滲出液^{c)} ≧0.012：皮膚リンパ組織球浸潤・好中球浸潤 ≧0.025/0.12：皮膚顆粒層肥厚 0.04：皮膚線維化・上皮過形成^{b)} <39 週間後病理組織学的検査> 0.012：皮膚びらん^{b)}・上皮過形成^{b)}・炎症性滲出液^{b)} ≧0.012：皮膚顆粒層肥厚 0.04：皮膚リンパ組織球浸潤^{b)}</p> <p>回復期間終了後： 0.012：皮膚リンパ組織球浸潤^{b)} 0.04：皮膚炎症性滲出液^{b)}</p>	0.04 ^{j)}	4.2.3.2.1 1
--------------------	----	--	---	--	--------------------	----------------

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

b) 雄のみで認められた

c) 雌のみで認められた

d) 0.2 mg/kg/日群で認められた所見の程度は軽微であったことに基づいて判断された

e) 13 週間投与の中間評価を含む

f) 0.01% BHA を含むミグリオール 812

g) 1 mg/kg/日以下の群で認められた所見について、動物の健康状態に影響しなかったこと、皮膚の病理組織学的検査所見が認められなかったこと等から、毒性学的意義は低いと判断された

h) 26 週間投与の中間評価を含む

i) 13 週間の中間屠殺後に 39 週間投与群で増量された

j) 皮膚への影響は動物の健康状態に影響しなかったことに基づいて判断された

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた骨髄小核試験が実施された (表 15)。

申請者は、以下の理由から、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと考える旨を説明している。

- Ames 試験及び *in vivo* 小核試験において、陰性の結果が得られたこと
- *in vitro* 染色体異常試験において染色体異常が認められたものの、当該所見が認められた濃度では細胞毒性 (分裂指数が 50% 以上低下) が認められており、また、染色体異常が認められなかった最高濃度 (42 µg/mL) は臨床最大用量投与時の曝露量 (C_{max})¹⁴⁾ の 100 倍超であること

14) PPK 解析の結果、FOP 患者に本剤 20 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における C_{max} は、202 ng/mL であった。

表 15 遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	S9 (処置)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD	
in vitro	Ames 試験 (プレート法)	ネズミチフス菌： TA1535、TA97、 TA98、TA100、TA102	-/+	0 ^{a)} 、50、158、500、1580、5000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1
		ネズミチフス菌：	-/+	0 ^{a)} 、20、63.2、200、632 ^{b)} 、2000 ^{b)} µg/plate	陰性	
	Ames 試験 (プレインキュ ベーション法)	ネズミチフス菌： TA100	-	0 ^{a)} 、5、15.8、50、158、500 µg/plate	陰性	
		ネズミチフス菌： TA102	+	0 ^{a)} 、20、63.2、200、632、2000 µg/plate	陰性	
		ネズミチフス菌： TA100	-	0 ^{a)} 、0.158、0.5、1.58、5、15.8、50、158、500 µg/plate	陰性	
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	- (3 時間)	0 ^{a)} 、36、42、50、60 µg/mL	陽性 (≥50)	4.2.3.3.1.2
			- (24 時間)	0 ^{a)} 、10、18、30 µg/mL	陰性	
+ (3 時間)			0 ^{a)} 、36、42、50、60 µg/mL	陽性 (≥60)		
in vivo	小核試験	マウス (Moro Albino) 骨髄	/	0 ^{a)} 、5、12.5、25 mg/kg (1 回/日、2 日間経口投与)	陰性	4.2.3.3.2.1

a) DMSO

b) TA102 について S9 非存在下では被験物質の析出等により評価しなかった

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

5.4 がん原性試験

本申請にあたり、がん原性試験結果は提出されていない。申請者は、Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験及びラットを用いた 2 年間がん原性試験を実施中である（「5.R.2 がん原性について」の項参照）。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験並びにマウス胚性幹細胞を用いた *in vitro* 胚毒性試験が実施された（表 16）。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されていない。

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験の結果、受胎能及び初期胚発生への影響は認められなかった。胚・胎児発生に関する試験の結果、外表、内臓及び骨格奇形が認められ、*in vitro* 胚毒性試験の結果、本薬は胚・胎児毒性陽性とされた。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験における胚・胎児に対する無毒性量（0.01 mg/kg/日）における曝露量（AUC_{0-24h}：8.65 ng・h/mL）は、臨床最大用量投与時の曝露量¹³⁾と比較して 0.008 倍であった。

表 16 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間又は試験方法	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄ラット (Sprague Dawley)	経口	雄：交配 9 週間前、交配期間中及び交配後 2 週間(1 回/日)	0 ^{a)} 、0.3、1、3	早期安楽死例 ³⁾ 生存例 ≥0.3：被毛菲薄化、皮膚褪色化・痂皮形成 ≥1：体重増加量・摂餌量低値 精巣・精巣上体の病理組織学的所見なし、生殖器重量・精子パラメータ・交尾率・受胎率・交配した雌の受胎能に影響なし	親動物 (一般毒性) : 1 親動物 (受胎能 初期胚発生) : 1	4.2.3.5.1.1
	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	雌：交配 2 週間前、交配期間中及び妊娠 7 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、0.3、1、3	3：体重・体重増加量・摂餌量低値、脱水、皮膚乾燥・褪色化、発情休止期延長、黄体数・着床数・生存胚数低値 ^{o)} 交尾率・受胎率・妊娠率に影響なし	親動物 (一般毒性) : 1 親動物 (受胎能 初期胚発生) : 1	4.2.3.5.1.2
胚・胎児発生試験	雌ラット (Wistar)	経口	妊娠 6～17 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 21 日	0 ^{a)} 、0.01、0.25、1.25	母動物 ≥0.25：口周囲痂皮形成、体重増加量低値 1.25：摂餌量低値 胚・胎児 ≥0.25：骨格異常 (短小過剰肋骨)、内臓変異 (腎乳頭小型化、尿管蛇行等)、骨格変異 (上後頭骨・胸骨骨化不全) 1.25：外表異常 (外脳、頭部形態異常、舌突出、肢異常回転、乏指、合指等)、内臓異常 (口蓋裂、無眼球等)、骨格異常 (下顎骨小型化、頭蓋骨形態異常・癒合、胸椎過剰・半椎・椎弓癒合、椎体神経弓成熟前癒合、肩甲骨形態異常・烏口突起成熟前骨化、肋骨癒合、上腕骨・尺骨・橈骨・大腿骨・脛骨・腓骨短小等)、内臓変異 (尿管水腫)、骨格変異 (頸部肋骨等)	母動物 (一般毒性) : 0.01 胚・胎児発生 : 0.01	4.2.3.5.2.3
<i>in vitro</i>	マウス胚性肝細胞	—	心筋細胞への分化に対する影響	0.000125～125 µg/mL	50%分化阻害濃度：0.001、0.008 µg/mL (2 回の試験) 胚・胎児毒性陽性とされた	—	4.2.3.5.2.1 (参考)

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

b) 忍容性が認められず Day 39 までに全例が早期安楽死処分されたため、受胎能及び初期胚発生への影響は評価されなかった

c) 母動物毒性に起因する変化であると判断された

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 幼若動物を用いた毒性試験

幼若ラットを用いた毒性試験が実施され (表 17)、成熟ラットと同様に (5.2 参照) 骨格への影響が認められた。幼若ラットを用いた毒性試験における無毒性量 (0.1 mg/kg/日) での曝露量 (AUC : 72 ng・h/mL) は、臨床最大用量投与時の曝露量¹³⁾と比較して 0.07 倍であった。

表 17 幼若動物を用いた毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Wistar)	経口	生後 21 日から 6 週間 (1 回/日) + 休薬 6 週間	0 ^{a)} 、0.1、0.5、 1.2	<p>≥0.1^{b)}: オステオカルシン・PINP・CTx 低値、尺骨骨端軟骨肥大・骨量減少</p> <p>0.1 及び 0.5: 関節軟骨軟骨形成不全 (胸骨)</p> <p>0.5: 大腿骨・後肢骨骨端軟骨肥大</p> <p>≥0.5: 体重・体重増加量低値、大腿骨・脛骨の長さ・幅低値、血中 ALP 低値、尿量低値、尿比重高値、骨端軟骨肥大 (上腕骨・橈骨・脛骨・腰椎)、骨量減少 (上腕骨・橈骨・脛骨・腰椎・大腿骨・後肢骨・胸骨)、骨端軟骨菲薄化・閉鎖 (橈骨・大腿骨・後肢骨)、骨端軟骨軟骨形成不全 (腰椎・大腿骨)、関節軟骨軟骨形成不全 (大腿骨)</p> <p>1.2: 骨端軟骨菲薄化・閉鎖 (上腕骨・尺骨・脛骨・腰椎)、骨端軟骨軟骨形成不全 (上腕骨・尺骨・脛骨・橈骨^{c)})、大腿骨関節軟骨変性・骨壊死・骨折^{c)}、胸骨関節軟骨肥大、関節軟骨軟骨形成不全 (脛骨)</p> <p>組織形態計測: ≥0.5: 脛骨近位骨端成長板肥厚</p> <p>X 線検査: ≥0.5: 骨量減少、椎間・胸骨間空間増加、骨端成長板菲薄化 1.2: 骨形状異常、骨端成長板肥厚</p> <p>DXA 検査: ≥0.5: 大腿骨骨塩量・骨塩密度低値</p> <p>回復期間終了後: 部分的な回復性が認められたものの、骨格への影響の多くが認められた</p>	0.1	4.2.3.5.4.2

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

b) 当該用量で認められた所見は重症度が低かったことから、毒性ではないと判断された

c) 雌のみで認められた

5.6.2 光安全性試験

マウス線維芽細胞を用いた光毒性試験が実施され (表 18)、本薬の光毒性は示唆されなかった。

表 18 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	本薬 0.098、0.246、0.614、1.536、3.840、9.600、24.00、60.00 µg/mL で 1 時間処理の後、UV-A (5 J/cm ²) を照射	PIF: 1.03 光毒性なし	4.2.3.7.7.1 (参考)

5.6.3 代謝物の毒性試験

代謝物 M2 及び M3 について、ラット及びイヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験が実施され (表 19)、代謝物に特有の毒性所見は認められなかった。

表 19 代謝物の一般毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	経口	13週間 (1回/日) + 休薬4週間	M2/M3 : 0 ^{a)} 、0.3/0.3、1.0/1.0、3.0/3.0	$\geq 0.3/0.3$: 皮膚顆粒層肥厚、膝関節軟骨形成不全 $\geq 1.0/1.0$: 体重増加量低値、被毛菲薄化、皮膚上皮過形成 $3.0/3.0$: 大腿骨軟骨形成不全 回復期間終了後 : 回復性あり	< 0.3/0.3	4.2.3.7.5.2
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	13週間 (1回/日) + 休薬4週間	M2/M3 : 0 ^{a)} 、0.05/0.05、0.15/0.15、0.5/0.5	$\geq 0.05/0.05$: 被毛菲薄化、脱毛、創傷、紅斑、浮腫、皮膚顆粒層肥厚・上皮過形成・慢性炎症 $\geq 0.15/0.15$: 痂皮形成、粗毛、皮膚過角化 $0.5/0.5$: 体重・体重増加量低値、耳黒色付着物 回復期間終了後 : 回復性あり	0.15/0.15 ^{b)}	4.2.3.7.5.4

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

b) 0.05/0.05 及び 0.15/0.15 mg/kg/日群で認められた皮膚の所見は動物の健康状態に影響を及ぼさなかったことから毒性ではないと判断され、0.5/0.5 mg/kg/日群で認められた体重低値及び皮膚の所見に基づき、無毒性量が判断された

代謝物 M2、M3、M4a 及び M4b について、細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験が実施された (表 20)。

申請者は、以下の結果から本薬の代謝物が遺伝毒性を示す可能性は低いと考える旨を説明している。

- 復帰突然変異試験において陰性の結果が得られたこと。
- *in vitro* 染色体異常試験において染色体異常誘発性が認められたものの、当該所見が認められた濃度では細胞毒性 (分裂指数が 50% 以上低下) が認められたこと、及び当該濃度は臨床最大用量投与時の曝露量 (C_{max})¹⁴⁾ と比較して 1000 倍以上であったこと。

表 20 代謝物の遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	S9 (処置)	濃度又は用量 ^{a)}	試験成績	添付資料 CTD	
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌 : TA1535、TA97、TA98、TA100、TA102	—	0 ^{b)} 、50、158、500、1582、5000 µg/plate	陰性	4.2.3.7.5.5
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	— (3時間)	0 ^{b)} 、160、200、250 µg/mL	陽性 (250 µg/mL)	4.2.3.7.5.6
			— (24時間)	0 ^{b)} 、10、20、32 µg/mL	陰性	

a) M2、M3、M4a 及び M4b を 1.83 : 4 : 1 : 1.34 の比で含む混合物

b) DMSO

代謝物 M2、M3、M4a 及び M4b について、マウス線維芽細胞を用いた光毒性試験が実施され (表 21)、本薬の光毒性は示唆されなかった。

表 21 代謝物の光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	M2 : 0.49、1.23、3.07、7.68、19.2、48.0、120、300 µg/mL で 1 時間処理の後、UV-A (5 J/cm ²) を照射	PIF : 1.06 光毒性なし	4.2.3.7.5.7 (参考)
<i>in vitro</i>	マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	M3 : 0.49、1.23、3.07、7.68、19.2、48.0、120、300 µg/mL で 1 時間処理の後、UV-A (5 J/cm ²) を照射	PIF : 0.88 光毒性なし	4.2.3.7.5.8 (参考)
<i>in vitro</i>	マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	M4a : 0.30、0.74、1.84、4.61、11.52、28.8、72.0、180 µg/mL で 1 時間処理の後、UV-A (5 J/cm ²) を照射	PIF : 1.45 光毒性なし	4.2.3.7.5.9 (参考)
<i>in vitro</i>	マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	M4b : 0.30、0.74、1.84、4.61、11.52、28.8、72.0、180 µg/mL で 1 時間処理の後、UV-A (5 J/cm ²) を照射	PIF : > 1.3 光毒性なし ^{a)}	4.2.3.7.5.10 (参考)

a) M4b の化学構造は本薬及び他の代謝物と類似していること、代謝により未変化体と大幅に異なるクロモフォアが生じる可能性は低いこと等に基づいて判断された

5.6.4 不純物の毒性試験

ICH Q3A ガイドラインに基づき安全性確認の必要な原薬の不純物である 不純物A* の一般毒性について、ラットを用いた4週間反復投与毒性試験が実施され（表22）、毒性所見は認められなかった。

表22 不純物の一般毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	経口	4週間 (1回/日)	0 ^{a)} 、0.025、0.25	特記すべき所見なし	0.25	4.2.3.7.6.3

a) 注射用水

不純物A* の細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、並びに本薬の潜在的な不純物である 不純物B*、不純物C* 及び 不純物D* の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された（表23）。不純物A* の細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験のいずれの試験においても、陰性の結果が得られた。不純物B*、不純物C* 及び 不純物D* の細菌を用いた復帰突然変異において陽性の結果が得られ、申請者は、これらの不純物を ICH M7 ガイドラインに基づく変異原性不純物として取り扱う旨を説明している。

表23 不純物の遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	S9 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD	
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	—	不純物A*：0 ^{a)} 、5、15、50、150、500、1500、 5000 µg/plate	陰性	4.2.3.7.6.4
			+	不純物A*：0 ^{a)} 、5、15、50、150、500、1500、 5000 µg/plate	陰性	
		ネズミチフス菌： TA1535、TA97、 TA98、TA100、TA102	—	不純物B*：0 ^{a)} 、50、158、500、1580、5000 µg/plate	陽性	4.2.3.7.6.6
			+	不純物B*：0 ^{a)} 、50、158、500、1580、5000 µg/plate	陽性	
		ネズミチフス菌： TA1535、TA97、 TA98、TA100、TA102	—	不純物C*：0 ^{a)} 、20、63.3、200、633、2000 µg/plate	陽性	4.2.3.7.6.7
			+	不純物C*：0 ^{a)} 、20、63.3、200、633、2000 µg/plate	陽性	
	ネズミチフス菌： TA1535、TA97、 TA98、TA100、TA102	—	不純物D*：0 ^{a)} 、50、158、500、1580、 5000 µg/plate	陽性	4.2.3.7.6.8	
		+	不純物D*：0 ^{a)} 、50、158、500、1580、 5000 µg/plate	陽性		
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	— (3時間)	不純物A*：0 ^{a)} 、125、250、500 µg/mL	陰性	4.2.3.7.6.5
			— (21時間)	不純物A*：0 ^{a)} 、125、250、500 µg/mL	陰性	
			— (3時間)	不純物A*：0 ^{a)} 、125、250、500 µg/mL	陰性	

a) DMSO

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、がん原性（「5.R.2 がん原性について」の項を参照）を除く本薬の毒性プロファイルは概ね特徴付けられていると判断した。

5.R.1 本薬の一般毒性について

申請者は、本薬の反復投与毒性試験において認められた所見について、以下のように説明している。

- 皮膚への影響：

レチノイドは、皮膚疾患の治療に広く用いられ（Dermatol Ther 2013; 26: 26-38）、扁平上皮分化関連遺伝子の発現抑制により、非角化上皮細胞の扁平上皮への異常分化を抑制し、上皮組織の正常な分化を維持する作用を有しており、皮膚粘膜に影響を及ぼすことが知られている（J Cell Biochem Suppl

1993; 17F: 167-74)。この薬理学的作用は、レチノイド投与時の皮膚粘膜における所見の発現にも関与している可能性が高く、皮膚への影響はレチノイドの毒性として特徴付けられているリスクである。

- 扁平上皮への影響：

ラットで認められた非腺胃への影響は、腺胃及び腸管粘膜に影響が認められなかったことも踏まえると、ヒトにおける本薬の消化管毒性を示唆するものではないと考える。また、ウサギで認められた食道への影響は、食道粘膜の機能又は動物の健康状態に影響を及ぼすものではなく、毒性学的意義は低いと考える。一方、結膜への影響は、他のレチノイドでも報告されており、本薬の臨床試験においても発現が認められることから、当該所見は本薬に関連するリスクである。

- 骨格への影響：

他の RAR アゴニストでも骨格への影響が報告されており (Endocrinology 2000; 141: 346-53)、本薬の薬理作用である骨端軟骨の成熟及び分化の阻害に起因した所見と考える。当該所見は、生涯を通じて骨端成長板の活性が維持されているラットにおいて認められた一方で、幼若期以降に骨端成長板の活性が失われるウサギ及びイヌでは認められなかったことから、ヒトにおいては、骨端成長板が閉鎖している成人には外挿されないと考える。一方で、本薬の臨床試験において、小児で骨端成長板の早期閉鎖が認められていることから、骨格成長期の小児患者に対してリスクはある。

機構は、本薬の毒性プロファイルに関する申請者の説明を了承した。本薬の反復投与毒性試験において認められている所見に関連する、ヒトにおける安全性については、臨床試験成績を踏まえ、「7.R.2 安全性について」の項で検討する。

5.R.2 がん原性について

申請者は、本薬のがん原性について、以下のように説明している。

以下の証拠の重み付け評価に基づくと、本薬のがん原性に関して大きな懸念はないと考えたことから、本薬の承認申請に際してがん原性試験結果は提出しなかった。

- 本薬と同様に RAR γ 選択的アゴニスト作用を有する *trifarotene* を含む他のレチノイドのげっ歯類を用いたがん原性試験において、ヒトへの外挿性のある腫瘍性変化は認められていないこと (AKLIEF Cream、FDA Center for Drug Evaluation and Research、Multidisciplinary Review and Evaluation 等)。
- レチノイドである、トレチノイン及びイソトレチノインの非臨床試験においてプロモーター作用を示すことが報告されている (Carcinogenesis 1990; 11: 1605-9 等) もの、トレチノイン及びイソトレチノインの承認後、これらの薬剤に起因する発がん性に関連するリスクは報告されていないこと。
- ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験において、炎症を伴う皮膚上皮過形成等が認められており、炎症及び上皮過形成を引き起こす慢性的な皮膚への影響は、プロモーター作用に関する既知の危険因子である (Nat Rev Cancer 2013; 13: 759-71) もの、本薬を長期反復投与したラットで前癌病変又は腫瘍性病変は認められなかったことを踏まえると、当該所見は本薬のがん原性を示唆するものではないと考えること。
- *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験において本薬の遺伝毒性は認められなかったこと。
- 副次的薬理試験において、各種受容体及び酵素に対する作用は示されなかったこと (「3.2 副次的薬理試験」の項を参照)。

- 本薬のホルモン作用及び免疫調節作用を示唆する所見は認められなかったこと（「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照）。

なお、ラットを用いた2年間がん原性試験及びTg rasH2マウスを用いた26週間がん原性試験を実施中であり、それぞれ2027年10月及び2027年3月に最終報告書を機構に提出する予定である。

機構は、以下のように考える。本薬の投与対象となるFOPは生命の予後に影響を及ぼす重度の障害を引き起こす疾患であり、現時点において、当該疾患に対する治療選択肢が極めて限られていること等を考慮すると、本申請に際してがん原性試験結果を提出しなかったことはやむを得ない。しかしながら、ラットを用いた26週間反復投与毒性試験において炎症を伴う皮膚上皮過形成等が認められており、本薬による皮膚への影響及びプロモーター作用により腫瘍性変化が生じる可能性等を踏まえると、現時点では本薬のがん原性の懸念が低いと明確に結論付けることはできないことから、現在実施中のTg rasH2マウスを用いた26週間がん原性試験及びラットを用いた2年間がん原性試験（「5.4 がん原性試験」の項を参照）の結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要がある。また、当該試験成績が得られるまでの間、本剤のがん原性試験が実施されていない旨を添付文書を用いて情報提供することが適切と考える。

5.R.3 妊婦及び授乳婦への投与について

申請者は、以下のように説明している。

妊娠する可能性のある女性及び妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について、本薬の胚・胎児発生に関する試験において、レチノイドに典型的な胎児の奇形が認められ（「5.5 生殖発生毒性試験」の項を参照）、これらの影響が認められた用量（0.25 mg/kg/日）での曝露量は、臨床最大用量投与時の曝露量と同程度であった。以上より、妊娠する可能性のある女性には本薬の投与中及び投与終了後1カ月間¹⁵⁾は適切な避妊を行う旨、及び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旨を添付文書において注意喚起する。なお、健康成人男性を対象に本薬を5日間反復投与した際の精液中の薬物濃度を検討する臨床薬理試験（PVO-1A-104試験）において、精液中に含まれる本薬の最大量（33 ng）に基づき算出した女性パートナーへの曝露量（0.0066 ng/mL）は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験における無毒性量でのC_{max}（0.721 ng/mL）の1/100未満であることを踏まえ、男性に関する避妊は規定しない。

授乳婦に対する投与については、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（「5.5 生殖発生毒性試験」の項を参照）及び幼若ラットを用いた毒性試験（「5.6.1 幼若動物を用いた毒性試験」の項を参照）において妊娠動物、胚・胎児及び出生児の発育への影響が認められていることを踏まえ、授乳を避ける旨を添付文書において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本薬を用いた生殖発生毒性試験において、胎児に奇形が認められていることを考慮すると、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本薬の投与は禁忌とすること、及び妊娠する可能性のある女性に対しては避妊を規定することは適切と考える。避妊期間について、申請者が提示する期間は、本薬の半減期から算出される、本薬が体内からほぼ消失すると考えられる期間

15) 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和5年2月16日付け薬生薬審発0216第1号）を踏まえ、本薬を経口投与したときの消失半減期（8.7時間）の5倍に相当する期間を考慮し、より慎重に設定された。

に比較すると長期間であるが、レチノイドによる催奇形性は確立したリスクと考えられること、本薬について十分な安全域が確保されていないこと等を考慮すると、避妊期間として1カ月を規定することは可能と判断した。また、男性患者の避妊については、精液を介した曝露の程度を考慮すると、添付文書上で規定しないとの申請者の説明も受入れ可能と考える。授乳婦に対する投与については、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験及び幼若ラットを用いた毒性試験の結果で得られた結果等を踏まえると、授乳を避ける旨を添付文書において注意喚起することは適切と考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生物薬剤学に関する評価資料として、市販予定製剤の食事の影響試験 (PVO-1A-102 試験) 及び含量違い製剤間の生物学的同等性試験 (Clin-60120-455 試験) の成績が提出された。参考資料として、開発初期の製剤の食事の影響試験 (RB16327 試験) 及び相対的 BA 試験 (NP17584 試験) が提出された。なお、以降においては、特記するものを除き、例えば PVO-1A-001 試験を 001 試験と記載するように、試験番号「PVO-1A-」を省略して記載する。

本薬の開発において、使用された製剤の内訳は表 24 のとおりであり、このうち本薬粉末を含有する硬カプセル剤 1 mg、1.5 mg、2.5 mg、5 mg 及び 10 mg の 5 規格が市販予定製剤とされた。なお、市販予定製剤における含量違い製剤間のうち、2.5 mg 製剤と 1 mg 製剤、1.5 mg 製剤又は 5 mg 製剤間については溶出試験又はヒト生物学的同等性試験により、各製剤間の生物学的同等性が確認された。一方で、2.5 mg 製剤と 10 mg 製剤間については、生物学的同等性は示されなかった (「6.1.2 含量違いの硬カプセル剤 (市販予定製剤) 間の生物学的同等性」の項を参照)。

表 24 臨床試験等で使用された製剤

製剤の種類	開発の相 (試験名)
軟カプセル剤	第 I 相 (NP17040 試験、NP17041B 試験、NP17726 試験、NP21025 試験等)
本薬溶液又は懸濁剤を含有する硬カプセル剤	第 I 相 (RB16327 試験、RB16328 試験)
本薬粉末を含有する硬カプセル剤	第 I 相 (101 試験、102 試験、103 試験、104 試験、CLIN-60120-455 試験) 第 II 相 (201 試験、202 試験等) 第 III 相 (301 試験)

ヒト血漿中の本薬及び代謝物 (M2、M3、M4a、M4b 及び M4 (M4a 及び M4b の合算)) は LC-MS/MS 法で測定され、定量下限は本薬では 0.005~0.25 ng/mL、代謝物 (M2、M3、M4a 及び M4b) ではいずれも 0.01 ng/mL、M4 (M4a 及び M4b の合算) では 0.02 ng/mL であった。また、一部の検討では M4a 及び M4b は HPLC/UV 法で測定され、定量下限は 3.33 ng-Eq/mL であった。ヒト精液中の本薬は LC-MS/MS 法で測定され、定量下限は 1.00 ng/mL であった。生体試料中の放射能の測定には液体シンチレーションカウンターが用いられた。

以下に主な生物薬剤学試験の成績を示す。

6.1.1 食事の影響・投与方法コンポーネント (CTD5.3.1.1.1 : 102 試験<2019年1月~2019年3月>)

外国人健康成人 (目標例数 24 例) を対象に、市販予定製剤投与時の本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響等を検討するため、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各期に市販予定製剤である本薬 10 mg 硬カプセル剤 2 剤を、空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与、若しくは高脂肪食摂取後に本薬¹⁶⁾をアップルソースに混合して単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 5 日間とされた。

無作為化された 24 例のうち尿中薬物スクリーニング陽性により早期中止した 1 例を除く 23 例が薬物動態解析対象集団とされた。

本剤の空腹時投与に対する高脂肪食摂取後投与における血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均比 [90%信頼区間] は、1.17 [1.01, 1.34] 及び 1.40 [1.30, 1.51] であった。また、本剤の高脂肪食摂取後投与に対する本薬¹⁶⁾のアップルソースとの混合投与における血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均比 [90%信頼区間] は、0.94 [0.81, 1.08] 及び 0.98 [0.91, 1.05] であった。

6.1.2 含量違いの硬カプセル剤（市販予定製剤）間の生物学的同等性（CTD5.3.1.2.2：Clin-60120-455 試験<2024年6月～2024年11月>）

外国人健康成人（目標例数：72 例）を対象に、市販予定製剤である本薬 2.5 mg、5 mg 及び 10 mg 硬カプセル剤における各含量製剤間の生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各期に市販予定製剤である本薬 2.5 mg 硬カプセル剤 4 剤、本薬 5 mg 硬カプセル剤 2 剤又は本薬 10 mg 硬カプセル剤 1 剤を空腹時に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 5 日間とされた。

無作為化された 72 例のうち、投与期を完了しなかった 2 例、重大なプロトコルの逸脱が認められた 1 例、及び統計解析計画書で設定していた血漿中本薬濃度の外れ値の基準¹⁷⁾を満たした 1 例を除く 68 例が生物学的同等性評価に係る解析対象集団とされた。

本薬 2.5 mg 硬カプセル剤投与時に対する 5 mg 硬カプセル剤投与時における血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均比 [95%信頼区間] は、0.89 [0.84, 0.94] 及び 0.95 [0.92, 0.99] であり、いずれのパラメータの 95%信頼区間も事前に規定された生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった。一方、2.5 mg 硬カプセル剤投与時に対する 10 mg 硬カプセル剤投与時における血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均比 [95%信頼区間] は、0.76 [0.71, 0.82] 及び 0.91 [0.88, 0.95] であり、 C_{max} の 95%信頼区間は事前に規定された生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲外であった。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、第 I 相試験（101 試験、102 試験、103 試験及び 104 試験）、第 II 相試験（201 試験及び 202 試験）及び第 III 相試験（301 試験）の成績並びに PPK 解析及び PBPK の結果が提出された。参考資料として、第 I 相試験（NP17056 試験、NP17726 試験、RB16327 試験、RB16328 試験、NP17040 試験、NP17041B 試験、NP21025 試験、NP17124 試験及び NB18332 試験）等の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験成績が提出された。以下に主な試験の成績を示す。

16) 硬カプセル剤の内容物

17) AUC_{last} が治験参加者全体の AUC_{last} の幾何平均値の 5% 未満

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

6.2.1.1 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD4.2.2.3.3、4.2.2.3.4)

ヒトの血漿に本薬の ^{14}C 標識体 (6~1000 ng/mL) を添加し、37°Cで 30 分間インキュベーションし、Dextran-coated charcoal adsorption method により本薬の血漿タンパク結合率を測定した結果、97.9~99.6%であった。

ヒトの血液に本薬 (100 又は 1000 ng/mL) を添加し、37°Cで 30 分間インキュベーションしたときの血液/血漿中濃度比 (平均値) は 0.62 であった。

6.2.1.2 *in vitro* 代謝

6.2.1.2.1 肝ミクロソーム又は肝細胞における本薬の代謝 (CTD4.2.2.4.1)

ヒト肝ミクロソームに、NADPH 存在下で本薬 20 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°Cで 60 分間インキュベーションしたとき、本薬が代謝された割合は 89.1%であった。

ヒト肝ミクロソームに、UDPGA 存在下で本薬 20 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°Cで 5 時間インキュベーションしたとき、 β -グルクロン酸抱合体に代謝された割合は 30.1%であった。

ヒト肝細胞に本薬 20 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°Cで 6 時間インキュベーションしたとき、本薬が代謝された割合は 43.4%であった。

6.2.1.2.2 本薬の代謝に関与する CYP 分子種の同定 (CTD4.2.2.4.2、4.2.2.4.3 (参考資料))

ヒト CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 又は 3A4) 発現系に、NADPH 存在下で本薬 20 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°Cで 60 分間インキュベーションしたとき、本薬は主に CYP3A4 により代謝され (本薬が代謝された割合: 98.1%)、主な代謝物として M1 (本薬の 4.8%)、M2 及び M3 (本薬の 30.2%)、並びに M4a 及び M4b (本薬の 64.6%) が生成された。その他、本薬は CYP2C8 及び 2C19 にも代謝された (本薬が代謝された割合: それぞれ 4.0% 及び 14.0%)。

6.2.1.2.3 本薬の代謝に関与する UGT 分子種の同定 (CTD4.2.2.4.4 (参考資料))

ヒト UGT 分子種 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7 又は 2B15) 発現系に、UDPGA 存在下で本薬 20 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°Cで 0、10、20、40 又は 60 分間インキュベーションしたとき、本薬は UGT1A4、1A6 及び 2B7 により代謝され、本薬の $t_{1/2}$ はそれぞれ 183 分、142 分及び 241 分であった。

6.2.1.3 薬物動態学的相互作用

6.2.1.3.1 薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD4.2.2.6.1、4.2.2.6.2 (参考資料)、4.2.2.6.3 (参考資料))

ヒト CYP 分子種 (CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 又は 3A4) 発現系を用いて、各 CYP 分子種の基質¹⁸⁾の代謝に対する本薬 (1~100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、本薬は CYP2C8、2C9 及び 2C19 の基質の代謝を阻害した (IC_{50} : それぞれ 4.7、8.1 及び 7.9 $\mu\text{mol/L}$)。

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP2B6 の基質 (bupropion) の代謝に対する本薬 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、本薬は CYP2B6 の基質の代謝を阻害した (IC_{50} : 55.9 $\mu\text{mol/L}$)。

18) 各 CYP 分子種の基質として以下が用いられた。

CYP1A2 及び CYP2C19: 3-cyano-7-ethoxycoumarin、CYP2C8: dibenzylfluorescein、CYP2C9: 7-methoxy-4-trifluoromethylcoumarin、CYP2D6: (3-[2-(N,N-diethyl-N-methylammonium)ethyl]-7-methoxy-4-methyl-coumarin、CYP3A4: 7-benzyloxy-4-(trifluoromethyl)-coumarin

ヒト UGT 分子種 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9 又は 2B7) 発現系を用いて、各 UGT 分子種の基質¹⁹⁾の代謝に対する本薬 (0.05~50 µmol/L) の阻害作用を検討した結果、本薬は検討されたすべての UGT 分子種の基質の代謝を阻害した (IC₅₀: それぞれ 3.90、21.3、1.98、21.8、4.76 及び 20.1 µmol/L)。

ヒト CYP 分子種 (CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 又は 3A4) 発現系を用いて、CYP3A4 の基質 (7-benzyloxy-4-(trifluoromethyl)-coumarin) の代謝に対する本薬の主要代謝物 (M1a、M1b、M2、M3、M4a 又は M4b) (1~100 µmol/L) の阻害作用を検討した結果、いずれの代謝物も CYP3A4 の基質の代謝を阻害しなかった。

6.2.1.3.2 薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD4.2.2.6.4 (参考資料))

ヒト肝細胞 (3 ドナー) を用いて、各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 又は 3A4) に対する本薬 (0.003~1.0 µmol/L) の誘導作用を検討した結果、CYP2B6 では 2 ドナー、CYP3A4 では 3 ドナーの肝細胞において、mRNA 発現量は本薬の濃度依存的に増加し、誘導作用が認められた (EC₅₀: それぞれ 0.04~1.4 µmol/L 及び 0.184~0.36 µmol/L)。

6.2.1.3.3 薬物トランスポーターの基質性 (CTD4.2.2.6.5 (参考資料))

ヒト P-gp の発現系を用いて本薬 (1 及び 10 µmol/L) の輸送を検討した結果、本薬の efflux 比は 1.1~1.9 であった。また、P-gp 阻害剤 (シクロスポリン A) 存在下においても本薬の efflux 比は同程度であった (1.4~3.5)。

ヒト BCRP が発現している Caco-2 細胞を用いて本薬 (1 及び 10 µmol/L) の輸送を検討した結果、本薬の efflux 比は 1.4~1.9 であった。また、BCRP 阻害剤 (fumitremorgin C) 存在下においても本薬の efflux 比は同程度であった (0.9~1.9)。

OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 の発現系を用いて本薬 (1 及び 10 µmol/L) の取込みを検討した結果、非発現細胞と比較したときの本薬の取込み比は、OATP1B1 で 0.8~0.9、OATP1B3 で 1.1~1.7、OCT1 で 0.9~1.6 であった。また、これらのトランスポーターの阻害剤²⁰⁾存在下においても本薬の取込み比は同程度であった (OATP1B1 : 0.4~1.1、OATP1B3 : 1.2~1.7、OCT1 : 1.0~1.2)。

6.2.1.3.4 薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD4.2.2.6.6 (参考資料))

ヒトの P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 又は MATE2-K の発現系、ヒト BCRP が発現している Caco-2 細胞、若しくはヒト BSEP が発現している膜小胞を用いて、本薬²¹⁾の各トランスポーターの基質²²⁾の輸送に対する阻害作用を検討した結果、P-gp、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K では阻害作用が認められず、BCRP、OATP1B1 及び BSEP に対する IC₅₀ は、それ

19) 各 UGT 分子種の基質として以下が用いられた。

UGT1A1 : エストラジオール、UGT1A3 : sulindac sulfone、UGT1A4 : trifluoperazine、UGT1A6 : naphthol、UGT1A9 : プロポフォール、UGT2B7 : ナロキソン

20) 各トランスポーターの阻害剤として以下が用いられた。

OATP1B1 : Rifamycin SV、OATP1B3 : リファンピシリン、OCT1 : ベラパミル

21) 検討に用いられた本薬の濃度は以下のとおり。

P-gp 及び BCRP : 0.1~100 µmol/L、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K : 0.01~3 µmol/L、BSEP : 0.3~100 µmol/L

22) 各トランスポーターの基質として以下が用いられた。

P-gp : ジゴキシンの ³H 標識体、BCRP 及び OAT3 : Estrone 3-sulfate の ³H 標識体、OATP1B1 及び OATP1B3 : Estradiol 17β-D-glucuronide の ³H 標識体、OAT1 : p-アミノ馬尿酸の ³H 標識体、OCT1 及び MATE2-K : Tetraethylammonium の ¹⁴C 標識体、OCT2 及び MATE1 : メトホルミンの ¹⁴C 標識体

ぞれ 9.69、1.83 及び 14.7 $\mu\text{mol/L}$ であり、また、OATP1B3 及び OCT1 に対しては検討された本薬の最大濃度 (3 $\mu\text{mol/L}$) で各基質の輸送をそれぞれ 41.4% 及び 25.7% 阻害した。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 外国人健康成人を対象とした第 I 相試験

6.2.2.1.1 単回投与試験 (CTD5.3.3.4.1 : RB16327 試験 <2000 年 12 月~2001 年 4 月> 参考資料)

外国人健康成人男性 (目標治験参加者数 : 48 例) を対象に、本薬単回投与時の薬物動態及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 0.1、0.5、5、10、25 又は 50 mg を食後に単回経口投与、若しくは本薬 5 mg を空腹時に単回経口投与とされた。

無作為化された 48 例のうち本薬が投与された 36 例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬 0.1~50 mg を食後又は空腹時に単回経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 25 のとおりであった。

表 25 健康成人男性に本薬を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (mg) ^{a)}	食事条件	喫煙の有無 ^{b)}	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)
0.1	食後	非喫煙	3	0.99±0.22	2.0 [1.0, 2.0]	2.1±0.3	4.00±0.80	25.6±4.8	75.7±13.6
0.5	食後	非喫煙	3	3.46±0.72	3.0 [2.0, 4.0]	4.1±0.6	17.3±4.98	30.5±8.6	177±25.6
5	食後	非喫煙	6	30.1±8.21	4.0 [3.0, 6.0]	14.0±7.8	222±29.0	22.9±3.3	472±278
5	空腹時	非喫煙	6	18.6±5.42	3.0 [1.5, 4.0]	21.3±7.2	168±63	35.9±21.0	1028±476
5	食後	喫煙	6	39.7±9.83	3.0 [2.0, 4.0]	7.3±2.5	271±75	44.4±59.6	348±319
25	食後	非喫煙	6	176±32.6	4.0 [3.0, 4.0]	9.3±4.7	1135±328	23.5±6.3	321±191
50	食後	非喫煙	6	309±127	3.5 [3.0, 4.0]	13.5±8.9	1802±652	28.8±19.0	617±726

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) 10 mg 投与時の薬物動態は、検体の輸送条件により本薬の分解が生じた可能性が高いため評価されなかった。

b) 本薬の開発初期は慢性閉塞性肺疾患に対して開発が行われていたことを踏まえ、喫煙の有無による本薬の薬物動態等に対する影響が評価された。

6.2.2.1.2 反復投与試験 (CTD5.3.3.1.1 : RB16328 試験 <2001 年 6 月~2001 年 10 月> 参考資料)

外国人健康成人 (目標治験参加者数 : 64 例) を対象に、本薬反復投与時の薬物動態及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 0.02、0.2、0.4、1、5 又は 10 mg を食後に 1 日 1 回 28 日間反復経口投与とされた。

無作為化された 64 例のうち、本薬が投与された 48 例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬 0.02~10 mg を食後に反復経口投与したときの血漿中本薬及び主要代謝物 (M2、M3 及び M4 (M4a 及び M4b)) の薬物動態パラメータはそれぞれ表 26 及び表 27 のとおりであった。なお、血漿中 M1 濃度の測定が行われたものの、本薬 5 mg 群 1 例及び本薬 10 mg 群 2 例を除くすべての治験参加者で定量下限未満であった。

表 26 健康成人に本薬を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	測定時点	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
0.02	1 日目	9	0.13±0.05	3.0 [2.0, 10.0]	—	0.75±0.26
	28 日目	9	0.11±0.04	4.0 [2.0, 8.0]	3.7±1.4	0.68±0.22
0.2	1 日目	9	1.7±0.6	4.0 [2.0, 8.0]	—	6.75±2.23
	28 日目	9	1.5±0.5	3.0 [2.0, 8.0]	2.9±1.2 ^{a)}	6.4±2.0
0.4	1 日目	9	2.1±1.0	6.0 [3.0, 10.0]	—	14.9±4.0
	28 日目	9	2.8±1.4	3.0 [2.0, 3.0]	3.2±0.9	14.1±4.9
1	1 日目	6	7.1±2.4	5.0 [3.0, 8.0]	—	44.3±16.0
	28 日目	6	7.1±1.8	3.0 [3.0, 4.0]	7.0±2.7	46.3±11.9
5	1 日目	6	24.0±11.7	5.0 [2.0, 16.0]	—	182±83.5
	28 日目	6	27.8±11.1	6.0 [3.0, 8.1]	11.1±3.6	212±84.9
10	1 日目	9	49.1±13.9	4.0 [1.9, 10.0]	—	336±69.4
	28 日目	8	52.2±12.7	3.5 [1.0, 8.1]	21.2±19.3	385±73.3

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]、—：未検討

a) 8 例

表 27 健康成人に本薬を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中代謝物 (M2、M3 及び M4 (M4a 及び M4b)) の薬物動態パラメータ

測定対象	用量 (mg)	測定時点	例数	C _{max} (ng/mL) ^{a)}	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL) ^{b)}	AUC _{0-24h} 比 (代謝物/未変化体) (%)
M2 ^{c)}	10	1 日目	9	7.75±4.90	3.0 [2.0, 4.1] ^{d)}	35.2±37.4	—
		28 日目	8	12.0±4.77	3.5 [2.0, 10.0]	104±48.1	23.7±12.9
M3 ^{e)}	5	1 日目	6	5.72±5.22	10.0 [6.0, 16.0] ^{f)}	56.0±56.7	—
		28 日目	6	8.57±5.43	4.0 [3.0, 10.0] ^{g)}	64.4±55.8	29.3±25.4
	10	1 日目	9	19.7±5.57	3.0 [1.9, 10.0]	145±30.9	—
		28 日目	8	24.3±6.93	3.5 [2.0, 6.0]	237±56.3	53.5±18.0
M4	0.02	1 日目	—	ND	ND	ND	—
		28 日目	8	0.03±0.02	10.0 [4.0, 10.0] ^{d)}	0.39±0.48	61.1±67.0
	0.2	1 日目	9	0.23±0.07	6.0 [2.0, 10.0]	2.40±1.42	—
		28 日目	8	0.43±0.22	4.0 [2.0, 10.0]	5.83±3.72	59.8±34.3
	1	1 日目	6	1.03±0.68	6.0 [4.0, 10.0]	11.4±6.05	—
		28 日目	6	3.62±2.02	5.0 [3.0, 16.0]	60.4±39.5	118±76.2
	5	1 日目	6	2.49±2.79	10.0 [6.0, 23.9] ^{h)}	23.6±30.1	—
		28 日目	6	10.1±8.4	10.0 [3.0, 10.0] ^{g)}	135±124	65.2±53.4
	10	1 日目	9	11.4±1.4	6.0 [4.0, 16.0]	107±35.1	—
		28 日目	8	34.3±9.10	6.0 [2.0, 10.1]	457±123	104±41.3

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]、—：未算出、ND：定量下限未満であり、薬物動態パラメータが検討できなかった。

a) M4 の本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の C_{max} の単位は ng-Eq/mL

b) M4 の本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の AUC_{0-24h} の単位は ng-Eq·h/mL

c) 本薬 5.0 mg 以下の用量群ではすべての治験参加者におけるすべての測定点で血漿中 M2 濃度は定量下限未満であった。

d) 7 例、e) 本薬 1.0 mg 以下の用量群ではすべての治験参加者におけるすべての測定点で血漿中 M3 濃度は定量下限未満であった。

f) 4 例、g) 5 例、h) 3 例

6.2.2.2 日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD5.3.3.3.2 : 101 試験<2015 年 9 月～10 月>)

日本人及び外国人健康成人 (目標治験参加者数 : 20 例) を対象に、本薬単回投与時の薬物動態及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期では本薬 5 又は 10 mg を食後に単回経口投与とし、第 2 期では第 1 期とは異なる本薬の用量 (5 又は 10 mg) を食後に単回経口投与とされた。各期の休薬期間は 5 日間とされた。

本薬が投与された 18 例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬 5 又は 10 mg を食後に単回経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 28 のとおりであった。

表 28 日本人及び外国人健康成人に本薬を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (mg)	対象集団	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
5	日本人	10	41.2±17.4	4.0 [3, 6]	10.9±3.3	223±63.5
	外国人	8	41.9±14.1	4.0 [2, 6]	11.4±1.7	260±101
10	日本人	10	77.2±21.9	4.0 [2, 8]	9.7±4.6	442±103
	外国人	8	81.0±23.5	4.0 [2, 6]	13.0±6.3	485±189

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

6.2.2.3 マスバランス試験 (CTD5.3.3.1.2 : NP17056 試験<2003年6月~7月>参考資料)

外国人健康成人 (目標治験参加者数 : 6 例) を対象に、本薬単回投与時のマスバランスを検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 ¹⁴C 標識体 1.0 mg を食後に単回経口投与とされた。

本薬が投与された 6 例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬 ¹⁴C 標識体 1.0 mg を食後に単回経口投与したとき、投与放射能に対する投与 10 日後までの累積尿中放射能排泄率及び投与 13 日後までの累積糞中放射能排泄率は、それぞれ 3.2% 及び 97.1% であった。血漿中には主に未変化体、M2、M3、M4a 及び M4b が認められ (血漿中総放射能のそれぞれ 14%、5%、10%、4% 及び 7%²³⁾)、その他、血漿中総放射能の 10% を超える代謝物は認められなかった。投与 13 日後までの糞中では、主に M2、M3、M4a 及び M4b (投与放射能のそれぞれ 20.2%、12.4% 及び 32.2% (M4a 及び M4b の合算値)) が検出され、未変化体はほとんど検出されなかった (投与放射能の 2.38%) 。

6.2.2.4 精液移行性評価試験 (CTD5.3.3.1.3 : 104 試験<2019年11月~2020年1月>)

外国人健康成人男性 (目標治験参加者数 : 24 例) を対象に、本薬反復投与時の本薬の血漿及び精液中の薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 20 mg を食後に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与とされた。

本試験に組み入れられ、本薬が投与された 24 例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬 20 mg を食後に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの投与 5 日目における血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} (平均値±標準偏差) は、それぞれ 125.6±38.5 ng/mL 及び 930.8±359.2 ng·h/mL であった。また、5 日目の投与 3、24 又は 72 時間後における精液中本薬濃度 (各 8 例/時点) が検討された結果、投与 3 時間後時点における精液中本薬濃度 (平均値±標準偏差) は 3.1±1.75 ng/mL であり、投与 3 時間後時点における血漿中本薬濃度に対する比 (平均値±標準偏差) は 0.0273±0.012 であった。投与 24 及び 72 時間後の精液中本薬濃度はすべて定量下限未満であった。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 海外第 II 相試験 (CTD5.3.5.1.1 : 201 試験<2014年7月~2016年5月>)

外国人の成人又は小児 FOP 患者 (目標治験参加者数 : 40 例) を対象に、本薬反復経口投与時の薬物動態、有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (用法・用量を含む試験のデザインの詳細、有効性及び安全性の結果は「7.1.1 海外第 II 相試験」の項を参照) 。

23) 血漿中総放射能濃度に基づいた AUC_{inf} に対する各成分 (未変化体、M2、M3、M4a 及び M4b) の放射能濃度に基づいた AUC_{inf} の割合

本薬の薬物動態について、①本薬 5 mg 相当量²⁴⁾を食後に 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した後、本薬 2.5 mg 相当量²⁴⁾を食後に 1 日 1 回 28 日間反復経口投与 (5/2.5 mg)、又は②本薬 10 mg 相当量²⁴⁾を食後に 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した後、本薬 5 mg 相当量²⁴⁾を食後に 1 日 1 回 28 日間反復経口投与 (10/5 mg) したときの本薬の薬物動態パラメータは表 29 のとおりであった。

表 29 外国人の成人又は小児 FOP 患者に本薬を食後に反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	測定日	例数	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
5/2.5	14 日目	5	35.6±19.9	1.74±0.96	350±182 ^{a)}
	28 又は 42 日目	7	19.0±9.24	0.614±0.290	143±84.8
10/5	14 日目	15	95.6±30.3	3.13±2.36	686±247 ^{b)}
	28 又は 42 日目	17	45.5±17.1	3.88±7.04	311±129

平均値±標準偏差

a) 4 例、b) 13 例

6.2.3.2 国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.1.4 : 301 試験<2017 年 11 月~2022 年 9 月>)

日本人及び外国人の成人又は小児 FOP 患者 (目標治験参加者数 : 最大 110 例) を対象に、本薬反復経口投与時の薬物動態、有効性及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された (用法・用量を含む試験のデザインの詳細、有効性及び安全性の結果は「7.2.1 国際共同第 III 相試験」の項を参照)。

本薬の薬物動態について、70 例の患者から得られた血漿中本薬濃度データに基づいて本薬の連続投与 (5 mg 相当量²⁵⁾を食後に 1 日 1 回反復経口投与) 又はフレアアップ時投与 (本薬 20 mg 相当量²⁵⁾を食後に 1 日 1 回 4 週間反復経口投与した後、10 mg 相当量²⁵⁾を食後に 1 日 1 回 8 週間反復経口投与) したときの定常状態における血漿中本薬の薬物動態パラメータは、表 30 のとおりであった。

表 30 日本人及び外国人の成人又は小児 FOP 患者に本薬を食後に反復経口投与したときの定常状態時の本薬の薬物動態パラメータ

用法・用量	例数	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
5 mg 相当量連続投与	70	40.6±16.2	1.03±0.71	264±98.4 ^{a)}
フレアアップ時 10 mg 相当量投与	48	78.4±33.3	1.86±1.59	540±226 ^{b)}
フレアアップ時 20 mg 相当量投与	53	165±72.7	3.11±2.47	1060±449 ^{c)}

平均値±標準偏差

a) 64 例、b) 41 例、c) 47 例

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 年齢及び性別の影響試験 (CTD5.3.3.3.1 : NP17726 試験<2003 年 12 月~2004 年 8 月>参考資料)

外国人健康成人 (目標治験参加者数 : 36 例、非高齢男性 (18 歳以上 45 歳以下) 12 例、高齢男性 (65 歳以上) 12 例、高齢女性 12 例) を対象に、年齢及び性別の薬物動態への影響を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 1.0 mg を食後に単回経口投与とされた。

24) 体重 60 kg 未満の治験参加者には、体重 60 kg 以上の治験参加者に本薬 2.5 mg、5 mg 又は 10 mg を投与したときの本薬の曝露量と同程度となるように、2.5 mg、5 mg 及び 10 mg に相当する投与量として、以下の体重区分に基づいて用量調節された投与量がそれぞれ投与された。

- ・ 20 kg 以上 40 kg 未満 : 1.5 mg、3 mg 及び 6 mg
- ・ 40 kg 以上 60 kg 未満 : 2 mg、4 mg 及び 8 mg

25) 18 歳未満で骨格が未成熟 (90%未満) の治験参加者には、成人に本薬 2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、15 mg 又は 20 mg を投与したときの本薬の曝露量と同程度となるように、2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、15 mg 及び 20 mg に相当する投与量として、以下の体重区分に基づいて用量調節された投与量がそれぞれ投与された。

- ・ 20 kg 未満 : 1 mg、2.5 mg、3 mg、5 mg、7.5 mg 及び 10 mg
- ・ 20 kg 以上 40 kg 未満 : 1.5 mg、3 mg、4 mg、6 mg、10 mg 及び 12.5 mg
- ・ 40 kg 以上 60 kg 未満 : 2mg、4 mg、5 mg、7.5 mg、12.5 mg 及び 15 mg
- ・ 60 kg 以上 : 成人と同じ投与量

本試験に組み入れられ、本薬が投与された 36 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬 1.0 mg を食後に単回経口投与したとき、非高齢男性に対する高齢男性の血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.98 [0.84, 1.16] 及び 1.08 [0.94, 1.23] であり、高齢男性に対する高齢女性の血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.36 [1.16, 1.59] 及び 1.20 [1.05, 1.37] であった。

6.2.5 薬物相互作用の検討

6.2.5.1 薬物相互作用試験(CTD5.3.3.4.2:NP17041B 試験<2003年1月~12月>参考資料、CTD5.3.3.4.3:NP17040 試験<2003年1月~3月>参考資料、CTD5.3.1.1.1:102 試験<2019年1月~3月>、CTD5.3.3.4.5:NP21025 試験<2007年3月~5月>参考資料)

外国人健康成人を対象に、本薬と強い CYP3A 阻害薬 (ケトコナゾール)、強い CYP3A 誘導薬 (リファンピシン)、プレドニゾン²⁶⁾又は CYP3A 基質薬 (ミダゾラム) との併用に係る臨床薬物相互作用試験が実施された結果は、表 31 のとおりであった。

表 31 薬物相互作用試験の結果

試験番号	本薬の用法・用量	併用薬及びその用法・用量	例数 (併用時/非併用時)	測定対象	調整済み最小二乗平均比 [90%信頼区間] (併用時/非併用時)	
					C_{max}	AUC_{0-24h}
NP17041B 試験 ^{a)}	1 mg 反復	ケトコナゾール 400 mg 反復	17/17	本薬	2.20 [1.98, 2.44]	3.11 [2.96, 3.27]
NP17040 試験 ^{b)}	1 mg 反復	リファンピシン 600 mg 反復	17/18	本薬	0.19 [0.16, 0.23]	0.11 [0.10, 0.13]
102 試験 ^{c)}	20 mg 反復	ミダゾラム 2 mg 単回	23/23	ミダゾラム	0.90 [0.84, 0.98] ^{d)}	0.87 [0.80, 0.94] ^{d)}
NP21025 試験 ^{e)}	5 mg 反復	プレドニゾン 40 mg 単回	22/22	本薬	0.87 [0.72, 1.05] ^{d)}	0.87 [0.76, 0.99] ^{d)}
				プレドニゾン	0.99 [0.93, 1.05] ^{d)}	1.01 [0.97, 1.05] ^{d)}
				プレドニゾン	1.02 [0.97, 1.07] ^{d)}	1.01 [0.98, 1.05] ^{d)}

a) 投与 1~14 日目は本薬 1 mg を 1 日 1 回反復経口投与、投与 15~21 日目は本薬 1 mg 及びケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回反復経口投与された。

b) 投与 1~14 日目は本薬 1 mg を 1 日 1 回反復経口投与、投与 15~24 日目は本薬 1 mg 及びリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回反復経口投与された。

c) 投与 1 日目はミダゾラム 2 mg を単回経口投与、投与 2~14 日目は本薬 20 mg を 1 日 1 回反復経口投与、投与 15 日目は本薬 20 mg 及びミダゾラム 2 mg を単回経口投与された。

d) 最小二乗幾何平均比 [90%信頼区間] (併用時/非併用時)

e) 投与 1 日目はプレドニゾン 40 mg を単回経口投与、投与 2~8 日目は本薬 5 mg を 1 日 1 回反復経口投与、投与 9 日目は本薬 5 mg 及びプレドニゾン 40 mg を単回経口投与された。

6.2.5.2 PBPK モデルを用いた解析 (CTD5.3.3.5.4:IPN-3B 解析)

本薬の薬物動態に及ぼす CYP3A 阻害薬又は誘導薬の影響を検討するため、PBPK モデルを用いた解析が実施された (Simcyp version 19)。吸収モデルには 1 次吸収モデル、分布モデルには minimal PBPK モデルが選択された。臨床薬理試験²⁷⁾、*in vitro* 試験等から得られたデータに基づき PBPK モデルが構築された。本薬の代謝における CYP3A4 の寄与率 (f_m) は本薬と強い CYP3A 阻害薬 (ケトコナゾール) との臨床薬物相互作用試験 (NP17041B 試験) 成績に基づき 70%と設定された。CYP3A を介した本薬の薬物相互作用の推定に使用した PBPK モデルの適切性の検討に際しては、以下の検討が行われた。

- 本薬 0.1~50 mg を単回経口投与、又は本薬 1~10 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中本薬濃度推移及び薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC) について、第 I 相試験 (RB16327 試験、RB16328

26) 弱い CYP3A 阻害薬として試験では用いられたが、その根拠は確認されていない。

27) NP17056 試験、NP17726 試験、NP17041B 試験、102 試験

試験等) で得られた実測値と上記の PBPK モデルで得られた推定値は同程度であることが確認された。

- リファンピシン非併用時又は併用時における本薬の薬物動態について、臨床薬物相互作用試験 (NP17040 試験) で得られた実測値と、上記の本薬の PBPK モデルと別途構築されたリファンピシンの PBPK モデル²⁸⁾に基づく推定値は表 32 のとおりであり、概ね一致した。

表 32 リファンピシン非併用時又は併用時における血漿中本薬の薬物動態パラメータの実測値と推定値

	例数	C _{max} (ng/mL) (非併用時)	C _{max} (ng/mL) (併用時)	C _{max} 平均比 (併用時/ 非併用時)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL) (非併用時)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL) (併用時)	AUC _{0-24h} 平均比 (併用時/ 非併用時)
NP17040 試験 (実測値)	17	8.32 (30.7)	1.72 (45.4)	0.207	41.2 (29.4)	4.82 (35.4)	0.117
PBPK 解析 (推定値)	17	8.41 (62.7)	1.79 (101)	0.212	49.2 (58.7)	6.48 (93.1)	0.132

平均値 (CV%)

上記の本薬の PBPK モデルを用いて、健康成人において中程度の CYP3A 阻害薬 (フルコナゾール、エリスロマイシン) と本薬 20 mg、及び中程度の CYP3A 誘導薬 (エファビレンツ) と本薬 5 mg とを併用したときの血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} を推定し、当該推定値について、本薬単独投与時の推定値に対する幾何平均比を検討した結果は、表 33 のとおりであった。

表 33 本薬と中程度の CYP3A4 阻害薬又は誘導薬との薬物相互作用の推定結果

本薬の 用法・用量	併用薬及び その用法・用量	例数 (併用時/非 併用時)	幾何平均比 [90%信頼区間] (併用時/非併用時)	
			C _{max}	AUC _{inf}
20 mg 単回	フルコナゾール ^{a)} 200 mg 1 日 1 回 反復	10/10	1.47 [1.44, 1.51]	1.89 [1.83, 1.96]
20 mg 単回	エリスロマイシン 500 mg 1 日 4 回 反復	10/10	1.64 [1.59, 1.69]	2.54 [2.39, 2.69]
5 mg 単回	エファビレンツ 600 mg 1 日 1 回 反復	10/10	0.519 [0.496, 0.543]	0.399 [0.376, 0.422]

a) CYP2C19 の阻害作用も有する

6.2.6 薬力学試験

6.2.6.1 QT/QTc 評価試験 (CTD5.3.4.1.1 : 103 試験<2019年5月~6月>)

外国人健康成人 (目標試験参加者数 : 32 例) を対象に、本薬単回投与時の QT/QTc 間隔に対する影響を検討するため、無作為化部分的二重盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各期でプラセボ、本薬 20 mg、本薬 50 mg 又はモキシフロキサシン 400 mg を食後に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 5 日以上とされた。

無作為化された 32 例のうち各投与期のベースライン時のデータが得られた 31 例が PK/QTc 解析対象集団及び QT/QTc 解析対象集団とされた。

本薬 20 mg 又は 50 mg を食後に単回経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは、表 34 のとおりであった。

28) リファンピシンの SimCYP のデフォルトの PBPK モデルにおける CYP3A4 の最大誘導作用 (Ind_{max}) は 16 と設定されているが、リファンピシンと様々な CYP3A4 基質 (f_{m,CYP3A4} : 0.18~1) との 17 の臨床薬物相互作用試験の成績に基づいた検討では、リファンピシンの PBPK モデルの最適な CYP3A4 の Ind_{max} は 37.1 であることが報告されており (PLoS One 8: e70330)、独立した他の研究 (Drug Metab Dispos 44: 1720-30) でも同様の報告が認められたことを踏まえ、本検討では、リファンピシンの SimCYP のデフォルトの PBPK モデルの Ind_{max} を 16 から 37 に変更した PBPK モデルが用いられた。なお、リファンピシンの SimCYP のデフォルトの PBPK モデル (Ind_{max} = 16) を用いて、表 32 と同様の推定を行った場合の血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} 平均比 (併用時/非併用時) はそれぞれ 0.362 及び 0.248 であり、実測値 (0.207 及び 0.117) と比べて、リファンピシンの CYP 誘導能を過少評価する傾向が認められた。

表 34 本薬の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
20	31	145±60.2	943±302	4.1 [1.1, 12.1]	3.70±0.84 ^{a)}
50	31	328±92.2	2320±665	4.1 [2.1, 10.1]	3.33±0.55 ^{b)}

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]

a) 30 例、b) 29 例

心電図について、本薬 20 mg 又は 50 mg 単回投与時とプラセボ投与時の QTcF のベースラインからの変化量の差 ($\Delta\Delta$ QTcF) の最小二乗平均値 [90%信頼区間] の最大値は、本薬 20 mg 投与時では 2.4 [-0.38, 5.15] ms (投与 1 時間後)、本薬 50 mg 投与時では 1.7 [-1.02, 4.47] ms (投与 2 時間後) であり、90%信頼区間の上限は 10 ms 未満であった。なお、陽性対照であるモキシフロキサシン投与時の $\Delta\Delta$ QTcF の最大値は 10.9 [8.41, 13.3] ms (投与 8 時間後) であり、90%信頼区間の下限値は 5 ms を上回った。

6.2.7 PPK 解析 (CTD5.3.3.5.1、5.3.3.5.2)

本薬を用いた第 I 相～第 III 相試験²⁹⁾の 701 例から得られた 9088 点の血漿中本薬濃度データを用いて PPK 解析³⁰⁾が実施された (使用したソフトウェア: NONMEM (ver.7.4.3))。

最終モデルとして、血漿中本薬の薬物動態は、トランジットコンパートメントを含む 1 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述され、各薬物動態パラメータに対して以下の因子が共変量として選択された³¹⁾。

- 見かけのクリアランス (CL/F)、見かけの中心コンパートメントの分布容積 (V_c/F)、見かけのコンパートメント間クリアランス (Q/F) 及び見かけの末梢コンパートメントの分布容積 (V_p/F) に対し、体重
- 平均トランジット時間に対し、食事規定 (空腹時投与、食後投与) 及び投与方法 (脱カプセルした内容物を食物にまぶして服用、製剤をそのまま服用)
- バイオアベイラビリティ (F) に対し、食事規定 (空腹時投与、食後投与)

最終モデルから得られた共変量の検討の結果、血漿中本薬曝露量 (C_{max}、AUC_{0-24h}) に影響を及ぼす因子は体重及び食事規定 (空腹時投与、食後投与) であり、成人集団を対象としたシミュレーションでは、定常状態における血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、体重が 70 kg (解析対象集団の体重の中央値: 68.2 kg) の患者と比較して、体重 51 kg (成人の解析対象集団の 5 パーセンタイル値) の患者でそれぞれ 12% 及び 8% 高く、体重 98 kg (成人の解析対象集団の 95 パーセンタイル) の患者でそれぞれ 26% 及び 18% 低かった。また、体重が 70 kg の患者では、空腹時投与と比較して食後投与では定常状態における血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、それぞれ 32% 及び 37% 高値を示した。

29) 第 I 相試験 (RB16327 試験、NP17584 試験、NP17726 試験、101 試験、RB16328 試験、NP17055 試験、NP21025 試験、NP17124 試験、NB18332 試験、102 試験及び 103 試験)、第 II 相試験 (NA17598 試験、201 試験、202 試験及び PVO-2A-201 試験)、第 III 相試験 (301 試験)

30) PPK 解析対象の患者の各背景項目 (中央値 [範囲] 又は例数 (%)) は、以下のとおりであった。

年齢 42 [2, 85] 歳、体重 68.2 [12.5, 149] kg、性別 (男性: 450 例 (64%)、女性: 251 例 (36%))、健康状態 (COPD: 198 例 (28%)、FOP: 133 例 (19%)、健康: 269 例 (38%)、MO: 101 例 (14%))、投与方法 (①脱カプセルした内容物を食物にまぶして服用: 125 例 (18%)、②製剤をそのまま服用: 597 例 (85%)、上記①及び②の服用方法をいずれも経験: 2 例 (0.3%)、不明: 6 例 (1%))、プレドニゾンの併用の有無 (無: 693 例 (99%)、有: 62 例 (9%) (特定の PK 測定点でプレドニゾンを併用していた時期と併用していない時期の両方がある場合は、「有」及び「無」の両方でカウントされた))、ALP 77.0 [22.0, 878] U/L、ALT 17.0 [5.00, 90.0] U/L、AST 21.0 [6.00, 76.0] U/L、ビリルビン 0.468 [0.0994, 2.07] mg/dL

31) 検討された共変量の因子は以下のとおりであり、変数減少法を用いて共変量が選択された。

年齢、体重、アルブミン値、ALT 値、ALP 値、AST 値、クレアチニン値、総ビリルビン値、プレドニゾンの投与量、性別、人種、喫煙状況 (喫煙者、非喫煙者、不明)、健康状態 (健康、COPD、FOP、MO)、食事規定 (空腹時投与、食後投与)、製剤の種類 (軟カプセル、本薬粉末が充填された硬カプセル、本薬溶液又は懸濁液が充填された硬カプセル、錠剤)、投与方法 (脱カプセルした内容物を食物にまぶして服用、製剤をそのまま服用)、プレドニゾンの併用の有無

また、構築した最終モデルを用いて、小児 FOP 患者に体重区分別で調整した本薬の用量（表 35）で 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態での血漿中本薬の薬物動態パラメータ（ C_{max} 、 C_{min} 及び AUC_{0-24h} ）を予測³²⁾した結果は、表 36 のとおりであった。

表 35 小児 FOP 患者における体重区分別の本薬の 1 日あたりの本薬の投与量の調整用量

体重区分	連続投与 (1 日あたりの本薬の 投与量)	フレアアップ時投与 (1 日あたりの本薬の投与量)	
		1~4 週目	5~12 週目
10 kg 以上 20 kg 未満	2.5 mg	10 mg	5 mg
20 kg 以上 40 kg 未満	3 mg	12.5 mg	6 mg
40 kg 以上 60 kg 未満	4 mg	15 mg	7.5 mg
60 kg 以上	5 mg	20 mg	10 mg

表 36 小児 FOP 患者に体重区分別の本薬投与量を反復経口投与したときの定常状態の薬物動態パラメータの推定値

投与量の カテゴリー	本薬投与量 (mg/day)	体重区分	統計量 (percentile)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
成人 5 mg 相当量 1 日 1 回 (連続投与)	2.5	10 kg 以上 20 kg 未満	5	28.0 [24.2, 31.5]	0.22 [0.17, 0.29]	151 [136, 168]
			50	50.6 [47.1, 54.0]	0.77 [0.65, 0.87]	263 [243, 282]
			95	85.5 [76.7, 95.0]	2.48 [1.95, 3.14]	458 [409, 522]
	3	20 kg 以上 40 kg 未満	5	21.2 [18.5, 23.1]	0.28 [0.23, 0.33]	133 [122, 144]
			50	40.0 [38.2, 42.2]	0.93 [0.83, 1.05]	237 [225, 248]
			95	70.9 [66.1, 77.3]	3.04 [2.56, 3.62]	421 [387, 464]
	4	40 kg 以上 60 kg 未満	5	19.7 [17.9, 22.1]	0.38 [0.31, 0.47]	139 [125, 151]
			50	36.7 [34.3, 39.0]	1.27 [1.11, 1.45]	242 [228, 254]
			95	62.5 [57.8, 68.0]	3.98 [3.29, 4.89]	421 [381, 466]
	5	60 kg 以上	5	19.9 [17.1, 23.0]	0.49 [0.37, 0.65]	147 [125, 167]
			50	35.9 [32.8, 39.6]	1.58 [1.30, 1.91]	252 [232, 277]
			95	61.0 [54.6, 69.3]	4.62 [3.70, 6.07]	435 [377, 509]
成人 20 mg 相当量 1 日 1 回 (フレアアップ時 1~4 週目投与) に相当	10	10 kg 以上 20 kg 未満	5	112 [96.8, 126]	0.89 [0.67, 1.16]	605 [544, 672]
			50	202 [188, 216]	3.07 [2.58, 3.46]	1054 [971, 1126]
			95	342 [307, 380]	9.92 [7.81, 12.6]	1830 [1635, 2088]
	12.5	20 kg 以上 40 kg 未満	5	88.3 [77.2, 96.4]	1.15 [0.95, 1.36]	555 [508, 601]
			50	167 [159, 176]	3.88 [3.46, 4.37]	988 [938, 1032]
			95	295 [275, 322]	12.6 [10.6, 15.1]	1753 [1614, 1932]
	15	40 kg 以上 60 kg 未満	5	73.9 [67.0, 82.8]	1.43 [1.16, 1.75]	520 [468, 568]
			50	138 [129, 146]	4.76 [4.17, 5.44]	909 [856, 952]
			95	234 [217, 255]	14.9 [12.3, 18.3]	1578 [1430, 1748]
	20	60 kg 以上	5	79.7 [68.3, 92.1]	1.97 [1.46, 2.59]	589 [499, 670]
			50	144 [131, 158]	6.32 [5.22, 7.65]	1008 [928, 1107]
			95	244 [218, 277]	18.5 [14.8, 24.3]	1741 [1506, 2035]

中央値 [90% 予測区間]

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態の国内外差について

申請者は、以下のように説明している。

健康成人について、日本人及び外国人を対象とした第 I 相試験（101 試験）の結果、本薬 5 又は 10 mg を食後に単回経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ（ C_{max} 、 AUC_{inf} 等）は表 28 のとおりであり、日本人健康成人と外国人健康成人において明らかな差異は認められなかった。

FOP 患者について、構築した PPK 最終モデル（「6.2.7 PPK 解析」の項を参照）を用いて、国際共同

32) シミュレーションの条件は、以下のとおりであり、当該シミュレーションを 200 回行うことで、血漿中本薬の薬物動態パラメータの 5 パーセンタイル値、中央値及び 95 パーセンタイル値の 90% 予測区間が推定された。

CDC が公表している男女別の小児における体重の成長チャート (http://www.cdc.gov/growthcharts/percentile_data_files.htm) に基づいて、2~17 歳の 500 例分（男女各 250 例）の体重の情報が lambda-mu-sigma (LMS) 法により抽出された。また、本薬の投与方法として、脱カプセルした内容物を食物にまぶして服用する方法が選択される割合は、2 歳以上 6 歳未満では 100%、6 歳以上 12 歳未満では 49%、12 歳以上 18 歳未満では 21%と設定された。

第 III 相試験 (301 試験) の成績に基づき、日本人及び外国人の成人又は小児 FOP 患者に本薬 5 mg 相当量又は 20 mg 相当量を食後に反復経口投与したときの定常状態における血漿中本薬の薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-24h}) を推定した結果、表 37 のとおりであり、日本人例数が 4 例と限られているものの、日本人と外国人の FOP 患者において明らかな差異は認められなかった。

表 37 日本人及び外国人の成人又は小児 FOP 患者に本薬を食後に反復経口投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータ (推定値)

用法・用量	本薬投与量 (mg/day)	体重区分	日本人			外国人		
			例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
5 mg 相当量 連続投与	2.5~5 mg	全体	4	47.8±3.47	223±38.1	84	42.2±10.1	275±119
	2.5	20 kg 未満	2	44.6, 45.5	184, 207	6	44.3±2.86	331±271
	3	20 kg 以上 40 kg 未満	1	52.2	228	25	42.0±9.91	239±78.4
	4	40 kg 以上 60 kg 未満	0	—	—	9	42.6±8.41	288±94.4
	5	60 kg 以上	1	48.9	274	44	42.0±11.3	285±111
20 mg 相当量 フレアアップ 時	10~20	全体	4	193±17.7	902±155	84	170±40.9	1103±473
	10	20 kg 未満	2	179, 182	736, 829	6	177±11.4	1324±1086
	12.5	20 kg 以上 40 kg 未満	1	218	950	25	175±41.3	995±327
	15	40 kg 以上 60 kg 未満	0	—	—	9	160±31.5	1080±354
	20	60 kg 以上	1	196	1094	44	168±45.1	1140±444

平均値±標準偏差、2 例以下の場合には個別値、—：該当なし

また、本薬の代謝経路の観点からも、本薬は主に CYP3A4 により代謝を受けることが、*in vitro* 代謝試験 (「6.2.1.2.2 本薬の代謝に関与する CYP 分子種の同定」の項を参照) 及び本薬と強い CYP3A 阻害剤 (ケトコナゾール) を併用したときの本薬の薬物動態への影響を評価した臨床薬物相互作用試験 (NP17041B 試験、「6.2.5.1 薬物相互作用試験」の項を参照) から示されているが、日本人、白人等の各集団における CYP 活性と遺伝子多型との関連を評価した報告では、CYP3A4 で代謝される薬物は民族及び遺伝子多型の影響を受けにくいとされている (Clin Pharmacol Ther 2008; 84: 347-61)。

以上より、日本人と外国人で本薬の薬物動態に臨床上問題となる国内外差は認められていないと考える。

機構は、提示された試験成績及び申請者の説明を踏まえると、日本人と外国人で本薬の薬物動態に臨床上問題となる国内外差はないと推定できるものとする。

6.R.2 薬物相互作用について

申請者は、*in vitro* 代謝試験の検討から、本薬は主に CYP3A4 による代謝を受けることが示されたこと (「6.2.1.2.2 本薬の代謝に関与する CYP 分子種の同定」の項を参照) を踏まえ、CYP3A の阻害薬や誘導薬との併用が本薬の薬物動態に及ぼす影響について、以下のように説明している。

6.R.2.1 CYP3A 阻害薬との併用について

本薬と強い CYP3A 阻害薬 (ケトコナゾール) を併用した臨床薬物相互作用試験 (NP17041B 試験) の結果、血漿中本薬曝露量 (C_{max} 及び AUC) は非併用時と比較してそれぞれ 2.20 倍及び 3.11 倍上昇することが確認されている (「6.2.5.1 薬物相互作用試験」の項を参照)。①強い CYP3A 阻害薬との併用下で本薬フレアアップ時の最大用量 (20 mg 相当量) を投与したときの血漿中本薬曝露域での安全性は確認されておらず、本薬の副作用のリスクが増大する可能性があること、及び②強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤によって典型的な CYP3A 基質の薬物動態に及ぼす影響の程度にはばらつきがあることが知られており、本薬と強い CYP3A 阻害薬との併用時にあたって推奨できる本薬の用量調節法を提示する

ことは困難であることから、強い CYP3A 阻害薬（イトラコナゾール、リトナビル含有製剤等）との併用については禁忌と設定する。

中程度の CYP3A 阻害薬との併用について、PBPK モデルを用いた検討により、中程度の CYP3A 阻害薬であるフルコナゾール又はエリスロマイシンと本薬を併用したとき、本薬の AUC_{inf} はそれぞれ 1.89 倍及び 2.54 倍に上昇すると推定されたことから（「6.2.5.2 PBPK モデルを用いた解析」の項を参照）、中程度の CYP3A 阻害薬（フルコナゾール、エリスロマイシン等）との併用は可能な限り避けるべきであり、やむを得ず併用する場合は本薬の用量を半量に減量するよう注意喚起する。

弱い CYP3A 阻害薬との併用について、FOP 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験において、本薬フレアアップ投与時での弱い CYP3A 阻害剤との併用例と非併用例で有害事象の発現状況に大きな差異は認められていないことから（表 38 参照）、特段の注意喚起は不要と考える。

表 38 FOP 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験^{a)}における本薬フレアアップ投与時での CYP3A 阻害薬^{b)}の併用例又は非併用例における安全性^{c)}の概要（FOP-FAS 女性：8 歳以上、男性 10 歳以上）

	中程度 CYP3A 阻害薬併用例 (3 例)	弱い CYP3A 阻害薬併用例 (16 例)	CYP3A 阻害薬非併用例 (139 例)	全体集団 (139 例)
すべての有害事象	66.7 (2)	100 (16)	97.1 (135)	100 (139)
すべての副作用	33.3 (1)	100 (16)	96.4 (134)	99.3 (138)
軽度の有害事象	33.3 (1)	25.0 (4)	15.8 (22)	15.8 (22)
中等度の有害事象	0 (0)	43.8 (7)	57.6 (80)	56.1 (78)
重度の有害事象	33.3 (1)	31.3 (5)	23.7 (33)	28.1 (39)
重篤な有害事象	33.3 (1)	37.5 (6)	43.9 (61)	46.8 (65)
重篤な副作用	33.3 (1)	6.3 (1)	14.4 (20)	15.8 (22)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	2.9 (4)	2.9 (4)
死亡に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

a) 201 試験、202 試験、203 試験、301 試験、NHS の併合

b) 臨床試験では強い CYP3A4 阻害薬の併用は治験実施計画書において禁止されており、実際に強い CYP3A4 阻害薬との併用例はなかった。

c) 各 CYP3A 阻害薬併用例は、各 CYP3A 阻害薬を併用しているフレアアップ投与期間の集計結果、CYP3A 阻害薬非併用例は CYP3A 阻害薬併用例における CYP3A を使用していないフレアアップ投与期間及び CYP3A 非併用例の全フレアアップ投与期間の集計結果、全体集団は全症例の全フレアアップ投与期間の集計結果

6.R.2.2 CYP3A 誘導薬との併用について

本薬と強い CYP3A 誘導薬（リファンピシン）を併用したときの臨床薬物相互作用試験（NP17040 試験）の結果、血漿中本薬曝露量（ C_{max} 及び AUC ）は非併用時と比較してそれぞれ 0.19 倍及び 0.11 倍に低下することが確認されている（「6.2.5.1 薬物相互作用試験」の項を参照）。したがって、強い CYP3A 誘導薬（リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等）と併用する場合は本薬の有効性が減弱する可能性があるため、可能な限り併用を避けるよう注意喚起する。

中程度の CYP3A 誘導薬との併用について、PBPK モデルを用いた検討により、中程度の CYP3A 誘導薬であるエファビレンツと本薬を併用したとき、本薬の AUC_{inf} はそれぞれ 0.399 倍に低下すると推定されたことから（「6.2.5.2 PBPK モデルを用いた解析」の項を参照）、強い CYP3A 誘導薬との併用時と同様に、中程度の CYP3A 誘導薬（エファビレンツ、ボセンタン等）と併用する場合においても、本薬の有効性が減弱する可能性があるため、可能な限り併用を避けるよう注意喚起する。

弱い CYP3A 誘導薬との併用について、本薬の PPK 解析において、弱い CYP3A 誘導剤（プレドニゾン）の併用の有無は本薬の薬物動態に影響を及ぼす共変量として検出されなかったこと（「6.2.7 PPK 解析」の項を参照）を踏まえると、本薬と弱い CYP3A 誘導剤との併用時に臨床的に問題となる有効性の減弱が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。以上の申請者の説明を踏まえると、①強い CYP3A 阻害薬との併用は禁忌とすること、②中程度の CYP3A 阻害薬との併用は、可能な限り避け、やむを得ず併用する場合は本薬の用量を半量に減量する旨を添付文書で注意喚起すること、並びに③強い及び中程度の CYP3A 誘導薬との併用については可能な限り併用を避ける旨を添付文書で注意喚起することは、いずれも適切と考える。

一方で、弱い CYP3A 阻害薬又は誘導薬については、本薬との併用時における本薬の薬物動態への影響は検討されておらず、FOP 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験における弱い CYP3A 阻害薬又は誘導薬と本薬との併用時の情報も限られている。また、PPK 解析の共変量因子として定義される「プレドニゾン併用例」には、本薬とプレドニゾンを短期間（1 日～7 日等）のみ併用している治験参加者（NP21025 試験の治験参加者等）が一定の割合で含まれることを踏まえると、当該共変量解析に基づき本薬と弱い CYP3A 誘導薬（プレドニゾン）との併用時における本薬の薬物動態への影響を考察することには限界がある。弱い CYP3A 阻害薬との併用時には本薬の曝露量が上昇し、副作用のリスクが増大する可能性があること、及び弱い CYP3A 誘導薬との併用時には本薬の曝露量が低下し、有効性が減弱する可能性は否定できないと考えることから、これらの薬剤と本薬とを併用する場合は患者の状態を慎重に観察する旨を本薬の添付文書上で注意喚起することが適切と考える。

6.R.3 肝機能障害を有する患者における薬物動態について

申請者は、以下のように説明している。*in vitro* 代謝試験の検討から、本薬は主に CYP3A4 で代謝されること（「6.2.1.2.2 本薬の代謝に関与する CYP 分子種の同定」の項を参照）及び本薬に関連する総放射能の主排泄経路は胆汁排泄であること（「4.4 排泄」の項を参照）を踏まえ、肝機能障害を有する者を対象とした臨床薬理試験の実施要否が検討されたが、肝機能障害は FOP の合併症として知られておらず、FOP 患者における肝機能障害の症例報告も確認できなかったため、本薬の承認申請に際して肝機能障害を有する者を対象とした臨床薬理試験は実施しなかった。

肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響については、現時点で得られている情報を踏まえ、以下のとおり検討した。

- PPK 解析に使用された本薬の第 I 相から第 III 相試験に組み入れられたに計 701 例のデータに基づいて、ベースラインのビリルビン、AST、ALT 及び ALP を潜在的な共変量として、肝機能状態による本薬の薬物動態への影響を評価した結果、いずれも本薬の薬物動態に影響を及ぼす共変量ではなかった（「6.2.7 PPK 解析」の項を参照）。また、探索的解析として、NCI-ODWG 基準（表 39）に基づいて、肝機能障害の程度を分類したところ、解析対象である計 701 例のうち 93%（652 例）が肝機能正常、7%（47 例）が軽度肝機能障害、2 例が中等度肝機能障害と分類されたが、正常な肝機能障害の集団と軽度及び中等度の肝機能障害を有する集団とで本薬の薬物動態に明確な差異は認められなかった（図 2）。

表 39 ベースラインのビリルビン及び AST に基づく肝機能分類 (NCI-ODWG 基準)

肝機能障害の程度	基準値
正常	ビリルビン及び AST のいずれも正常値上限以下
軽度	ビリルビンが正常値上限以下かつ AST が正常値上限超 又は ビリルビンが正常値上限超から 1.5 倍以下
中等度	ビリルビンが正常値上限の 1.5 倍超から 3 倍以下
重度	ビリルビンが正常値上限の 3 倍超

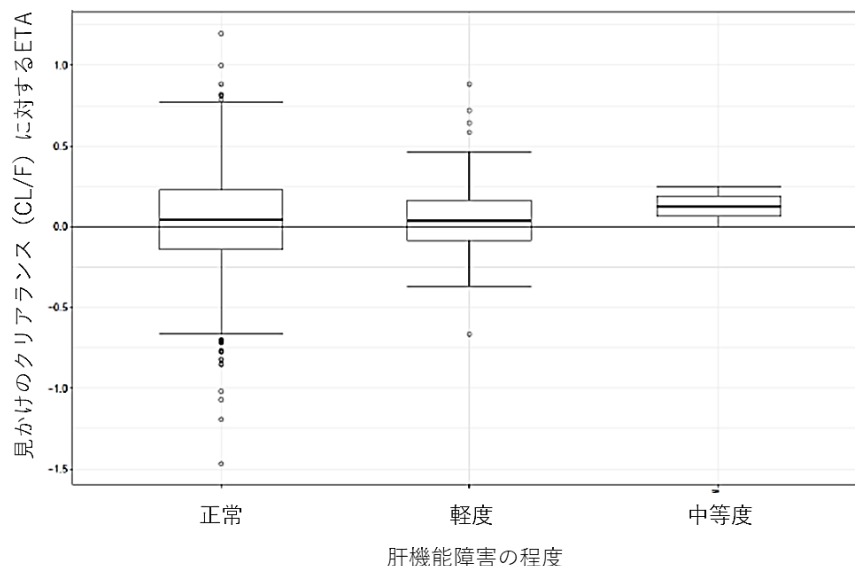


図 2 肝機能障害の程度 (正常、軽度及び中等度) に対する見かけのクリアランス (CL/F) の ETA

- 構築した本薬の PBPK モデル (「6.2.5.2 PBPK モデルを用いた解析」の項を参照) を利用し、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する者 (Child-Pugh クラス A、B 及び C) における肝臓容量、代謝酵素 (CYP3A4 等) の発現量及び活性、血漿中タンパク濃度等の集団情報を活用して、健康成人、並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する者に本薬 20 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータを、PBPK モデル (SimCYP version 21) を用いて推定³³⁾したところ、表 40 のとおりであった。

表 40 健康成人又は肝機能障害を有する者に本薬 20 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ (推定値)

	C _{max} (ng/mL)	C _{max} 幾何平均比 (肝機能障害/健康成人)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	AUC _{0-24h} 幾何平均比 (肝機能障害/健康成人)
健康成人	134 [123, 146]	—	848 [778, 924]	—
軽度	143 [130, 156]	1.07	934 [846, 1031]	1.10
中等度	190 [176, 207]	1.42	1365 [1252, 1487]	1.61
重度	205 [189, 223]	1.53	1565 [1426, 1716]	1.85

幾何平均値 [90%信頼区間]

以上の検討の結果、軽度の肝機能障害を有する患者では本薬の薬物動態に大きな影響は認められないと考える。また、中等度の肝機能障害を有する患者について、PPK 解析に基づく検討では肝機能障害が本薬の薬物動態に影響を及ぼす傾向は認められなかったものの、PBPK 解析に基づく検討では本薬の曝

33) シミュレーションの条件は、以下のとおりであり、当該シミュレーションを 10 回行うことで、血漿中本薬の薬物動態パラメータの 90%信頼区間が推定された。

20~50 歳の健康成人並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する者 (Child-Pugh クラス A、B 及び C) をそれぞれ 10 例分発生させて、本薬 20 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータを推定した。

露量が上昇することが示唆されていることから、本薬の使用にあたっては注意が必要である。また、重度の肝機能障害を有する患者への本薬の投与経験は得られていないことから、重度の肝機能障害を有する患者には本薬の使用は推奨しない。

なお、米国においては、本薬の承認後に、中等度（Child-Pugh 分類：クラス B）及び重度（Child-Pugh 分類：クラス C）の肝機能障害を有する者及び肝機能が正常な健康成人を対象に本剤の薬物動態を評価することを目的とした臨床試験（CLIN-60120-458 試験、NCT06908954）が実施されており、当該試験は 2026 年 9 月に完了予定である。

機構は、以下のように考える。

軽度の肝機能障害を有する患者への投与について、肝機能障害の本薬の薬物動態への影響を評価した臨床薬理試験は実施していないものの、第 II 相及び第 III 相試験では NCI-ODWG 基準に基づく軽度の肝機能障害を有する患者における本薬投与例が一定程度認められている。これらの患者では、PPK 解析に基づく軽度の肝機能障害は本薬投与時の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられ、また、軽度の肝機能障害を有する患者において安全性上特段の懸念は認められていないことを踏まえると、軽度の肝機能障害を有する患者に対して特段注意喚起を設定しないとする申請者の方針は受入れ可能である。

中等度以上の肝機能障害を有する患者への投与については、以下のように考える。重度の肝機能障害を有する患者への投与については、以下の点を踏まえると、現時点では禁忌と設定することが適切と考える。

- 肝機能障害の本薬の薬物動態への影響を評価した臨床薬理試験は実施しておらず、重度の肝機能障害を有する患者に本薬を投与した成績は得られていないこと。
- PBPK モデルに基づく重度の肝機能障害を有する者に本薬を投与した場合であっても、健康成人と比較して本薬の薬物動態パラメータ（ C_{max} 及び AUC）の曝露量の上昇は 2 倍を超えないことが予測されているものの、当該 PBPK モデルに基づいた肝機能障害を有する者における本薬の薬物動態パラメータの推定値は、外挿的な予測であり、不確実性が伴うと考えられること。

一方で、中等度の肝機能障害を有する患者に対しては、少数例ではあるものの、NCI-ODWG 基準に基づく中等度の肝機能障害を有する患者に対する投与経験があり、当該患者に本薬を投与した時に認められた曝露量の上昇の程度や安全性の情報等を踏まえると、禁忌に設定する必要まではないと考える。ただし、本薬の曝露量の上昇に伴い副作用のリスクが増大するおそれがあることから、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨、及び投与中は患者の状態を慎重に観察する旨を注意喚起することが適切と考える。

その上で、実施中の中等度及び重度の肝機能障害を有する者を対象とした臨床試験（CLIN-60120-458 試験）での薬物動態に関する結果や製造販売後における肝機能障害を有する患者での本薬投与時の安全性に関する情報等に基づき、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場へ情報提供するとともに、注意喚起の妥当性について再検討を行うことが適切と考える。

6.R.4 含量違いの市販予定製剤間の生物学的同等性について

申請者は、以下のように説明している。市販予定製剤における含量違いの製剤について、2.5 mg 製剤と 1 mg 製剤、1.5 mg 製剤又は 5 mg 製剤の間では溶出試験又はヒト生物学的同等性試験により、各製剤間の生物学的同等性が確認されている。一方で、2.5 mg 製剤と 10 mg 製剤間については、生物学的同等性は示されなかった（「6.1.2 含量違いの硬カプセル剤（市販予定製剤）間の生物学的同等性」の項を参

照)。したがって、製造販売後において 10 mg 以上の投与が必要な場合には、第 III 相試験において実際に本薬 10~20 mg の用量が投与された治験参加者でのカプセル剤の含量規格の組合せと同様となるよう、添付文書において、以下の点について注意喚起を行う。

- 10 mg カプセルと他の含量カプセルとの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 を投与する際は少なくとも 10 mg カプセル剤 1 カプセルを使用して投与すること。

機構は、以上の申請者の対応は適切と考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 41 に示す海外第 II 相試験及び国際共同第 III 相試験の成績が提出された。また、国際共同第 III 相試験の外部対照とした自然経過試験 (NHS) の結果も提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

表 41 有効性及び安全性に関する評価資料の一覧

実施地域	相	試験名	対象患者	群、例数	用法・用量、投与期間	主な評価項目
海外	II	201	FOP 患者	本剤群：30 例 プラセボ群：10 例	フレアアップ時 ・プラセボ ・本剤 5 mg 相当量 QD 経口 (2 週間) 後、本剤 2.5 mg 相当量 QD 経口 (4 週間) ・本剤 10 mg 相当量 QD 経口 (2 週間) 後、本剤 5 mg 相当量 QD 経口 (4 週間)	有効性 安全性 薬物動態
海外	II	202	FOP 患者	パート A： 本剤群：40 例 パート B： 本剤群：54 例 パート C： 本剤群：48 例 パート D： 本剤群：2 例	・本剤 10 mg 相当量 QD 経口 (2 週間) 後、本剤 5 mg QD 相当量経口 (4 週間) 成人コホート： ・本剤 5 mg QD 経口 (24 カ月) ・フレアアップ時 本剤 20 mg QD 経口 (4 週間) 後、本剤 10mg QD 経口 (最大 8 週間) 小児コホート： ・フレアアップ時 本剤 20 mg 相当量 QD 経口 (4 週間) 後、本剤 10 mg 相当量 QD 経口 (最大 8 週間) パート B の成人コホートの参加者： パート B と同一の用法・用量を継続 (48 カ月) パート B の小児コホートの参加者： ・本剤 5 mg 相当量 QD 経口 (48 カ月) ・フレアアップ時 本剤 20 mg 相当量 QD 経口 (4 週間) 後、本剤 10 mg 相当量 QD 経口 (最大 8 週間) 本剤投与なし (パート A~C の中止例が対象とされた)	有効性 安全性 薬物動態
国際共同	III	301	FOP 患者	本剤群：107 例 (日本人 4 例)	・本剤 5 mg QD 経口 (48 カ月) ・フレアアップ時 本剤 20 mg QD 経口 (4 週間) 後、本剤 10mg QD 経口 (8 週間) フレアアップが回復するまで。 ただし 4 週間の延長可。 ・4 カテゴリー (20 kg 未満、20 kg 以上 40 kg 未満、40 kg 以上 60 kg 未満、60 kg 以上) 別に体重換算	有効性 安全性 薬物動態
海外	—	001	FOP 患者	自然経過観察： 114 例	介入なし (最長 3 年)	—

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.1.1 : 201 試験<2014年7月~2016年5月>)

6歳以上かつ体重20kg以上のFOP患者(目標治験参加者数:40例)を対象に、本剤の薬物動態、有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された(薬物動態については、「6.2.3.1 海外第Ⅱ相試験」の項を参照)。

主な選択基準は、以下のとおりであった。

- 臨床的に古典的FOPと診断された患者
- 試験開始前7日以内に明らかなフレアアップ³⁴⁾の症状が認められた患者

本試験は、スクリーニング期間³⁵⁾、二重盲検投与期間(6週間)、追跡調査期間(6週間)から構成された。

用法・用量は以下のとおりとされ、体重区分に応じた相当量(表42)を投与することとされた。

- 本剤10/5mg群:本剤10mg又は10mg相当量を1日1回14日間経口投与後、本剤5mg又は本剤5mg相当量を1日1回28日間経口投与。
- 本剤5/2.5mg群:本剤5mg又は本剤5mg相当量を1日1回14日間経口投与後、本剤2.5mg又は本剤2.5mg相当量を1日1回28日間経口投与。
- プラセボ群:プラセボを1日1回42日間経口投与。

表42 本剤の体重区分別用量(201試験)

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

無作為化³⁶⁾された40例(プラセボ群10例、本剤5/2.5mg群9例、本剤10/5mg群21例)全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。また、安全性解析対象集団のうち、ベースライン後にフレアアップ部位のHOに関して、中央読影により、少なくとも1つの評価可能な単純X線画像又はCTのデータを有している参加者集団がFASと定義され、安全性解析対象集団全例がFASに該当した。FASが主たる有効性解析対象集団とされた。試験中止例は認められなかった。

有効性について、主要評価項目である投与6週時の奏効割合(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(中央読影)参加者の割合)は、表43のとおりであった。

表43 投与6週時の奏効割合(201試験、FAS)

プラセボ群 (10例)	本剤5/2.5mg群 (9例)	本剤10/5mg群 (21例)
88.9(8/9例)	88.9(8/9例)	100.0(21/21例)

割合%(奏効例数/評価可能例数)、欠測例は除外された。

安全性について、いずれかの投与群で3例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表44のとおりであった。

34) 四肢領域(上肢又は下肢)、腹部又は胸部において、疼痛、軟部組織の腫脹、発赤、関節可動域の減少、こわばり及び熱感のうち、2つ以上の症状が認められ、当該症状について過去に発現したフレアアップと類似し、被験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

35) 明らかなフレアアップの症状が認められてから7日以内に実施され、治験薬の初回投与はフレアアップ発現(被験者の報告に基づく)から7日以内となるよう設定された。

36) 当初は本剤10/5mg群及びプラセボ群に3:1の割付比で無作為化されたが、DMCの勧告ののち、本剤10/5mg群、本剤5/2.5mg群及びプラセボ群に3:3:2の割付比で無作為化された。

表 44 いずれかの投与群で3例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況 (201 試験、安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (10 例)		本剤 5/2.5mg 群 (9 例)		本剤 10/5mg 群 (21 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100 (10)	80.0 (8)	100 (9)	88.9 (8)	100 (21)	90.5 (19)
皮膚乾燥	30.0 (3)	30.0 (3)	55.6 (5)	55.6 (5)	81.0 (17)	76.2 (16)
状態悪化	30.0 (3)	0 (0)	22.2 (2)	11.1 (1)	61.9 (13)	14.3 (3)
関節痛	60.0 (6)	20.0 (2)	11.1 (1)	11.1 (1)	47.6 (10)	14.3 (3)
頭痛	30.0 (3)	20.0 (2)	11.1 (1)	0 (0)	38.1 (8)	28.6 (6)
口唇乾燥	10.0 (1)	10.0 (1)	55.6 (5)	55.6 (5)	33.3 (7)	28.6 (6)
悪心	20.0 (2)	20.0 (2)	11.1 (1)	0 (0)	28.6 (6)	19.0 (4)
口唇のひび割れ	20.0 (2)	10.0 (1)	0 (0)	0 (0)	23.8 (5)	23.8 (5)
下痢	10.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	19.0 (4)	9.5 (2)
全身性そう痒症	0 (0)	0 (0)	11.1 (1)	11.1 (1)	19.0 (4)	19.0 (4)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	19.0 (4)	19.0 (4)
そう痒症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	19.0 (4)	19.0 (4)
紅斑	0 (0)	0 (0)	22.2 (2)	11.1 (1)	14.3 (3)	14.3 (3)
口内乾燥	0 (0)	0 (0)	11.1 (1)	11.1 (1)	14.3 (3)	14.3 (3)
四肢痛	20.0 (2)	0 (0)	33.3 (3)	11.1 (1)	9.5 (2)	4.8 (1)
発熱	10.0 (1)	10.0 (1)	33.3 (3)	22.2 (2)	4.8 (1)	0 (0)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver. 21.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 10.0% (1/10 例、喘息クリーゼ)、本剤 5/2.5 mg 群で 11.1% (1/9 例：出血性卵巣嚢胞) 及び本剤 10/5 mg 群で 9.5% (2/21 例、状態悪化、状態悪化/ミオクローヌス、各 1 例) に認められ、このうち本剤 10/5 mg 群の状態悪化及び状態悪化/ミオクローヌスは副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.2 海外第 II 相試験 (CTD5.3.5.1.2 : 202 試験<2014 年 10 月~2022 年 9 月>)

FOP 患者 (目標治験参加者数 : (パート A) 約 40 例、(パート B) 最大 60 例) を対象に、本剤の薬物動態、有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が実施された。

本試験は、パート A~D から構成され、主な選択基準は以下のとおりであった。

- パート A : 201 試験を完了した患者
- パート B : パート A の参加者又は *ACVRI* 遺伝子の R206H 変異を有することが確認された成人 (18 歳以上又は膝関節及び手/手関節の X 線画像上、骨格成熟度³⁷⁾ が 90% 以上であることが確認された 18 歳未満) の参加者
- パート C : パート B の参加者
- パート D : パート A~C で本剤投与を早期に中止した、骨格が未成熟³⁸⁾ な参加者

各パートの用法・用量は以下のとおりとされた。

パート A は、①本剤を投与しない 201 試験の追跡調査期間 (最長 12 カ月) 及び②新規のフレアアップ³⁹⁾ (2 件まで) に対して本剤を投与する期間 (スクリーニング期間³⁵⁾、42 日間の投与期間及び 42 日間の追跡調査期間からなる最長 36 カ月) で構成され、フレアアップ時の用法・用量は、本剤 10 mg 相当量⁴⁰⁾ を 1 日 1 回 14 日間経口投与し、その後 5 mg 相当量を 1 日 1 回 28 日間経口投与するとされた (体重区分に応じた相当量については表 42 参照)。

37) 手/手関節の骨年齢が 14 歳以上 (男性) 又は 12 歳以上 (女性) の場合 90% 以上と評価された。

38) 手/手関節の評価対象とされた骨端線のいずれかが閉鎖していない場合未成熟と評価された。

39) 四肢領域 (上肢又は下肢)、腹部、胸部、頸部、又は腰部において、疼痛、軟部組織の腫脹、関節可動域の減少、こわばり、発赤及び熱感のうち、2 つ以上の症状が認められ、当該症状について過去に発現したフレアアップと類似し、被験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

40) 治験実施計画書改訂第 2 版以降に導入された。

パート B (最長 24 カ月) の用法・用量は、18 歳以上又は膝関節及び手／手関節の X 線画像上、骨格成熟度が 90%以上であることが確認された 18 歳未満の参加者 (成人コホート) では、以下に示す「連続投与」により本剤投与が開始され、フレアアップ³⁹⁾ 発現後は、「フレアアップ時投与」を開始し、「フレアアップ時投与」終了後には「連続投与」を再開することとされた。

- 「連続投与」：本剤 5 mg を 1 日 1 回経口投与
- 「フレアアップ時投与」：フレアアップ発生から 7 日以内に本剤 20 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与し、その後、本剤 10 mg 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 週間ずつ延長) 経口投与

また、膝関節及び手／手関節の X 線画像上、骨格成熟度が 90%未満の参加者 (小児コホート) においては、上記の「フレアアップ時投与」のみとされ、体重区分に応じた相当量を投与することとされた (表 45)。

表 45 本剤の体重区分別用量 (202 試験)

体重区分	本剤 20 mg 相当量	本剤 15 mg 相当量	本剤 10 mg 相当量	本剤 7.5 mg 相当量	本剤 5 mg 相当量	本剤 2.5 mg 相当量 ^{a)}
20 kg 以上 40 kg 未満	12.5 mg	10 mg	6 mg	4 mg	3 mg	1.5 mg
40 kg 以上 60 kg 未満	15 mg	12.5 mg	7.5 mg	5 mg	4 mg	2 mg
60 kg 以上	20 mg	15 mg	10 mg	7.5 mg	5 mg	2.5 mg

a) パート C のみで設定された。

パート C (最長 48 カ月) の用法・用量は、すべての参加者でパート B の成人コホートと同様に連続投与及びフレアアップ⁴¹⁾ 時投与をすることとされ、パート B の成人コホートの参加者はパート B と同一の用法・用量、パート B の小児コホートの参加者では、表 45 に対応した体重で調整した相当量で投与することとされた。

パート D (C 及び D の合計で最長 48 カ月、参加者の骨格が成熟した時点で終了) では、治験薬の投与はされなかった。

パート A には、201 試験を完了した 40 例全例が組み入れられ、追跡調査期間中にフレアアップが認められた 20 例に治験薬が投与された。試験中止例は 3 例であり、中止理由は「医師の判断」、「同意撤回」、「その他」各 1 例であった。パート B には、パート A を完了後移行しなかった 1 例 (同意撤回) を除く継続例 36 例及び新規の成人コホートの参加者 18 例の合計 54 例 (小児コホート 8 例、成人コホート 46 例) が組み入れられ、8 例がフレアアップ時投与のみを、27 例が連続投与及びフレアアップ時投与の両方を、17 例が連続投与のみを受け、2 例は本剤の投与を受けなかった。試験中止例は 6 例 (小児コホート 1 例、成人コホート 5 例) であり、中止理由は「同意撤回」1 例及び「その他」5 例であった。パート C には、パート B からの継続例 48 例が組み入れられ、2 例⁴²⁾ がフレアアップ時投与のみを、39 例が連続投与及びフレアアップ時投与の両方を、5 例が連続投与のみを受け、2 例は本剤の投与を受けなかった。試験中止例は 19 例であり、中止理由は「同意撤回」8 例、「有害事象」2 例、「服薬不遵守」及び「追跡不能」各 1 例、並びに「その他」7 例であった。パート D には 1 例が組み入れられた。

パート A に組み入れられたすべての参加者が安全性解析対象集団とされ、そのうちフレアアップ部位の CT スキャン (又は CT を受けることができない被験者については単純 X 線画像) が撮像され、かつフレアアップ時投与を含む治験薬の投与を受けた 20 例が有効性解析対象集団とされた。パート B に組

41) 四肢領域 (上肢又は下肢)、腹部、胸部、頸部、又は腰部において、疼痛、軟部組織の腫脹、関節可動域の減少、こわばり、発赤及び熱感のうち、1 つ以上の症状が認められ、当該症状について過去に発現したフレアアップと類似し、被験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

42) 連続投与開始の基準を満たさなかった。

み入れられ、治験薬の投与を受けた 52 例が安全性解析対象集団とされ、そのうちフレアアップ時投与を含む治験薬の投与を受けた 35 例がフレアアップ解析対象集団とされた。パート C に組み入れられ、治験薬の投与を受けた 46 例が安全性解析対象集団とされた。

有効性について、パート A 及び B の有効性の主な評価項目は、フレアアップ時投与開始後 6 週時又は 12 週時におけるベースライン時からの新規 HO 形成を伴わないフレアアップの割合(CT 画像又は CT 画像検査を受けることができない被験者は単純 X 線画像による評価) とされ、結果は表 46 のとおりであった。

表 46 新規 HO 形成を伴わないフレアアップの割合
(202 試験、有効性解析対象集団 (パート A) 及びフレアアップ解析対象集団 (パート B))

	パート A	パート B	
	フレアアップ時投与のみ (20 例)	フレアアップ時投与のみ (8 例)	連続投与+フレアアップ時投与 (27 例)
総フレアアップ件数	28	18	34
フレアアップ時投与開始 6 週時	75.0 (21/28 件)		
フレアアップ時投与開始 12 週時	64.3 (18/28 件)	58.8 (10/17 件 ^{a)})	79.4 (27/34 件)

割合% (新規 HO を伴わない件数/評価可能件数)

a) 1 件は新規 HO 形成を評価するための CT 又は単純 X 線画像が取得されず解析から除外された

安全性について、パート A の有害事象及び副作用の発現割合は、本剤投与集団で 100% (20/20 例) 及び 90.0% (18/20 例) であり、本剤投与集団で 20% 以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表 47 のとおりであった。パート B の有害事象及び副作用の発現割合は、連続投与期で 100% (44/44 例) 及び 95.5% (42/44 例)、並びにフレアアップ投与期で 100% (35/35 例) 及び 97.1% (34/35 例) であり、連続投与期又はフレアアップ時投与期のいずれかにおいて 20% 以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表 48 のとおりであった。パート C の有害事象及び副作用の発現割合は、連続投与期で 93.2% (41/44 例) 及び 70.5% (31/44 例)、並びに本剤 20/10 mg 投与期で 90.2% (37/41 例) 及び 85.4% (35/41 例) であり、連続投与中期又はフレアアップ時投与期のいずれかにおいて 20% 以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表 49 のとおりであった。

表 47 20% 以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況
(202 試験パート A、安全性解析対象集団)

事象名	本剤投与集団 (20 例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	100.0 (20)	90.0 (18)
皮膚乾燥	75.0 (15)	75.0 (15)
口唇乾燥	65.0 (13)	65.0 (13)
関節痛	50.0 (10)	10.0 (2)
状態悪化	45.0 (9)	10.0 (2)
四肢痛	45.0 (9)	15.0 (3)
蛋白尿	40.0 (8)	20.0 (4)
そう痒症	35.0 (7)	35.0 (7)
上気道感染	35.0 (7)	5.0 (1)
湿疹	25.0 (5)	25.0 (5)
頭痛	25.0 (5)	15.0 (3)
全身性そう痒症	20.0 (4)	20.0 (4)
眼乾燥	20.0 (4)	20.0 (4)
紅斑	20.0 (4)	15.0 (3)
咽頭炎	20.0 (4)	15.0 (3)
腹痛	20.0 (4)	10.0 (2)
血尿	20.0 (4)	10.0 (2)
転倒	20.0 (4)	5.0 (1)
筋骨格痛	20.0 (4)	0 (0)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver. 17.0

表 48 20%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況 (202 試験パート B、安全性解析対象集団)

事象名	連続投与期 (44 例)		フレアアップ時投与期 (35 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100 (44)	95.5 (42)	100 (35)	97.1 (34)
皮膚乾燥	59.1 (26)	59.1 (26)	74.3 (26)	74.3 (26)
状態悪化	29.5 (13)	2.3 (1)	57.1 (20)	22.9 (8)
そう痒症	27.3 (12)	27.3 (12)	54.3 (19)	51.4 (18)
紅斑	20.5 (9)	18.2 (8)	54.3 (19)	51.4 (18)
口唇乾燥	40.9 (18)	40.9 (18)	45.7 (16)	45.7 (16)
皮膚剥脱	18.2 (8)	18.2 (8)	45.7 (16)	45.7 (16)
発疹	25.0 (11)	25.0 (11)	42.9 (15)	42.9 (15)
四肢痛	25.0 (11)	2.3 (1)	42.9 (15)	20.0 (7)
全身性そう痒症	20.5 (9)	20.5 (9)	40.0 (14)	40.0 (14)
脱毛症	34.1 (15)	34.1 (15)	34.3 (12)	34.3 (12)
擦過傷	15.9 (7)	9.1 (4)	34.3 (12)	34.3 (12)
関節痛	38.6 (17)	4.5 (2)	28.6 (10)	5.7 (2)
局所腫脹	13.6 (6)	2.3 (1)	25.7 (9)	2.9 (1)
頭痛	18.2 (8)	9.1 (4)	22.9 (8)	8.6 (3)
悪心	18.2 (8)	4.5 (2)	22.9 (8)	5.7 (2)
発熱	13.6 (6)	0 (0)	22.9 (8)	0 (0)
嘔吐	22.7 (10)	6.8 (3)	20.0 (7)	5.7 (2)
関節腫脹	13.6 (6)	2.3 (1)	20.0 (7)	5.7 (2)
眼乾燥	11.4 (5)	11.4 (5)	20.0 (7)	20.0 (7)
背部痛	22.7 (10)	2.3 (1)	17.1 (6)	2.9 (1)
鼻咽頭炎	22.7 (10)	0 (0)	11.4 (4)	0 (0)
下痢	27.3 (12)	9.1 (4)	8.6 (3)	2.9 (1)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver. 17.0

表 49 20%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況 (202 試験パート C、安全性解析対象集団)

事象名	連続投与期 (44 例)		フレアアップ時投与期 (41 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	93.2 (41)	70.5 (31)	90.2 (37)	85.4 (35)
皮膚乾燥	43.2 (19)	43.2 (19)	39.0 (16)	36.6 (15)
関節痛	27.3 (12)	4.5 (2)	34.1 (14)	19.5 (8)
皮膚剥脱	11.4 (5)	11.4 (5)	34.1 (14)	31.7 (13)
紅斑	13.6 (6)	11.4 (5)	26.8 (11)	26.8 (11)
四肢痛	22.7 (10)	2.3 (1)	24.4 (10)	19.5 (8)
そう痒症	9.1 (4)	9.1 (4)	24.4 (10)	24.4 (10)
転倒	13.6 (6)	0 (0)	22.0 (9)	2.4 (1)
発疹	11.4 (5)	11.4 (5)	22.0 (9)	22.0 (9)
口唇乾燥	9.1 (4)	9.1 (4)	22.0 (9)	22.0 (9)
脱毛症	4.5 (2)	4.5 (2)	22.0 (9)	22.0 (9)
上咽頭炎	20.5 (9)	2.3 (1)	14.6 (6)	0 (0)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver. 17.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況は表 50 のとおりであった。なお、パート A における投与中止に至った有害事象、並びにパート D における重篤な有害事象は認められなかった。

表 50 重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況 (202 試験、安全性解析対象集団)

事象	パート	発現割合	事象名
重篤な有害事象	パート A	5.0 (1/20 例)	ミオクローヌス、状態悪化、薬物依存及び外傷後疼痛各 1 例 (重複あり)
	パート B	13.5 (7/52 例)	状態悪化 ^{a)} 、筋緊張、ミオクローヌス、大発作痙攣、上腕骨骨折、嚥下障害、骨折、大腿骨骨折、血尿、腹痛、パラインフルエンザウイルス感染、インフルエンザ、骨外性骨化及び足関節部骨折 ^{a)} 各 1 例 (重複あり)
	パート C	43.5 (20/46)	コロナウイルス感染 8 例、状態悪化 ^{a)3} 例、伝染病曝露、四肢痛 ^{a)} 、肺炎、蜂巣炎 ^{a)} 、埋伏歯及び末梢腫脹 ^{a)} 各 2 例、コロナウイルス検査陽性、小腸閉塞、大腿骨骨折、硬膜下出血、頭蓋骨骨折、転倒、股関節部骨折、褥瘡性潰瘍、胃腸炎 ^{a)} 、嘔吐 ^{a)} 、下痢 ^{a)} 、副腎機能不全、ブドウ球菌性敗血症、骨端早期閉鎖 ^{a)} 、痙攣発作 ^{a)} 、てんかん、末梢性浮腫 ^{a)} 、紅斑 ^{a)} 、失神、喘息、気管支炎、疼痛、歯の障害、尿閉、マロリー・ワイス症候群、呼吸窮迫及び低酸素症各 1 例 (重複あり)
投与中止に至った有害事象	パート B	3.8 (2/52 例)	限局性感感染、パラインフルエンザウイルス感染各 1 例
	パート C	4.3 (2/46 例)	蜂巣炎 ^{a)} 、嵌入爪 ^{a)} 、紅斑 ^{a)} 、皮膚乾燥 ^{a)} 各 1 例 (重複あり)

発現割合は発現割合 (%) (発現例数/評価例数) を示す。MedDRA/J ver. 22.0

a) 副作用と判断された事象。ただし、パート C における重篤な有害事象のうち、「状態悪化」の 3 例中 1 例は副作用とは判断されなかった。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.1.4 : 301 試験<2017 年 11 月~2022 年 9 月>)

日本人を含む 4 歳以上の FOP 患者 (目標症例数 : 最大 110 例⁴³⁾) を対象に、本剤の薬物動態、有効性及び安全性を外部対照である NHS⁴⁴⁾ の結果と比較する目的で、非盲検試験が実施された (薬物動態については、「6.2.3.2 国際共同第 III 相試験」の項を参照)。

主な選択基準は、ACVRI 遺伝子の R206H 変異又は進行性 HO との関連が報告されている他の FOP に関連する変異を有し、FOP と臨床的に診断されている 4 歳以上の男女とされ、登録時点から過去 4 週間以内にフレアアップ症状が認められていないこととされた。また、NHS に登録された患者も本試験に登録可能とされた。

本試験は、開始当初はパート A (24 カ月間) が設定されていたが、その後パート B (最長 24 カ月間の延長期間) が追加された。しかしながら、本試験等において、本剤による骨端線早期閉鎖 (PPC) を発現した症例が複数認められたこと (「7.R.2.2.1 PPC 及び身長への影響について」の項を参照) を踏まえ、2019 年 12 月 4 日に 14 歳未満の患者に対して本剤の投与を中止する措置がなされ、本剤投与終了後の骨格が未熟な患者における安全性を調査するパート C (24 カ月、ただしパート A、B 及び C の合計で 48 カ月を超えない) が追加された (2020 年 10 月 30 日付け治験実施計画書改訂第 5 版)。

パート A 及び B の用法・用量は、以下の「連続投与」により本剤投与を開始し、フレアアップ発現後には「フレアアップ時投与」を、「フレアアップ時投与」終了後には、再度「連続投与」を行うこととされた。なお、骨格が未熟な参加者 (18 歳未満で膝関節及び手/手関節の X 線画像上、骨格成熟度が 90% 未満の参加者) の用量は、体重で調整した相当量 (表 51) とされた。また、フレアアップ時投与期間中に新規フレアアップの出現又は既知フレアアップの著明な悪化が認められた場合、その時点からフレアアップ時投与を 1 週目から再度実施することとされた。

- 「連続投与」 : 本剤 5 mg を 1 日 1 回経口投与

43) 治験実施計画書初版 (2017 年 7 月 10 日付け) では計画時点で得られていた NHS の結果に基づいて、本剤投与により未治療に対して年換算新規 HO 発現率 30% 減少、1 発現あたりの新規 HO 容積 50% 減少を仮定し、症例数 80 例の場合に試験全体の有意水準片側 2.5% のもとで検出力 84.9% とシミュレーションにより算出された。その後、治験実施計画書改訂第 2 版 (2019 年 2 月 19 日付け) において、スクリーニングが計画されている患者に登録する機会を提供することを目的とし、主要及び副次的な統計解析に大きな影響を及ぼさないと、目標症例数が最大 110 例に変更された。

44) FOP 患者を対象とした多施設共同非介入試験 (NHS、001 試験)。主な選択基準は臨床的に FOP と診断され ACVRI 遺伝子の R206H 変異が確認された男女とされた。試験期間は、2014 年 12 月~2020 年 4 月であった。

- 「フレアアップ時投与」：フレアアップの確認⁴⁵⁾後、直ちに、本剤 20 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与し、その後、本剤 10 mg 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 週間ずつ延長）経口投与

表 51 本剤の体重区分別用量（301 試験）

体重区分	本剤 20 mg 相当量	本剤 15 mg 相当量	本剤 10 mg 相当量	本剤 7.5 mg 相当量	本剤 5 mg 相当量	本剤 2.5 mg 相当量
20 kg 未満	10 mg	7.5 mg	5 mg	3 mg	2.5 mg	1 mg
20 kg 以上 40 kg 未満	12.5 mg	10 mg	6 mg	4 mg	3 mg	1.5 mg
40 kg 以上 60 kg 未満	15 mg	12.5 mg	7.5 mg	5 mg	4 mg	2 mg
60 kg 以上	20 mg	15 mg	10 mg	7.5 mg	5 mg	2.5 mg

組み入れられた 107 例（日本人 4 例）全例に治験薬が投与された。このうち、*ACVRI* 遺伝子の R206H 変異を有することが確認された 99 例が主要 EP とされ、主要安全性解析対象集団とされた。また、主要 EP のうち、ベースライン時及びベースライン後に少なくとも 1 回の WBCT による中央読影に基づく HO 容積の測定結果を有する参加者 97 例（日本人 4 例）が主要 FAS とされ、主な有効性解析対象集団とされた。試験中止例は 19 例（日本人 1 例）であり、その理由は、「同意撤回」11 例、「有害事象」6 例（日本人 1 例）及び「治験依頼者の要請」2 例であった。

外部対照群（未投与群）として NHS から未治療の患者 117 例（日本人は参加せず）が登録され、登録後に *ACVRI* 遺伝子の R206H 変異を有さないことが判明した 2 例及び FOP ではないと判明した 1 例を除く 114 例が主要 EP とされた。このうち、301 試験との比較を目的とした、ベースライン後のフォローアップ時の情報が利用可能であった 111 例が主要安全性解析対象集団とされた。また、主要 EP のうち、WBCT による測定が実施されなかった患者 1 例、WBCT による測定が 1 回のみであった患者 12 例を除外した 101 例が主要 FAS とされ、主な有効性解析対象集団とされた。本剤群及び外部対照群のいずれの主要 FAS にも含まれた患者は 39 例であった。

本試験のパート A では、以下の中間解析（計 3 回）及び最終解析を実施することとされた。

- 第 1 回中間解析：約 35 例が 1 年間の投与を完了した時点で有効性中止を判断
- 第 2 回中間解析：主要 EP の全例が 12 カ月間の投与を完了した時点で有効性又は無益性中止を判断
- 第 3 回中間解析：主要 EP の全例が 18 カ月間の投与を完了した時点で有効性又は無益性中止を判断
- 最終解析：主要 EP の全例が 24 カ月間の投与を完了した時点

有効性について、主要評価項目は、「年換算新規 HO 容積」⁴⁶⁾とされ、試験開始時点（2017 年 7 月 10 日）で得られていた NHS 等の結果を踏まえて、新規 HO 容積を wLME モデルにより解析することとされていた。しかしながら、本試験の開始後、第 1 回中間解析前の時点で得られた NHS の結果では、HO 容積に想定より大きなばらつきが認められたことを踏まえ、新規 HO 容積を身体領域ごとに平方根変換

45) フレアアップの可能性のある症状（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

46) 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し、直前の測定時点と比較して新規 HO があると判断された領域（新たな HO 病変の出現又は既存の HO 病変の増大が認められた領域）ごとに算出された測定時点間の HO 容積（新規の病変及び既存の病変の合計）の変化量を「新規 HO 容積」と定義し、各領域の「新規 HO 容積」の総和を年換算した値が「年換算新規 HO 容積」と定義された。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 容積が測定された。また、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こととされた。

47) した上で、BCPモデル⁴⁸⁾により解析することとされた(2018年3月8日付け治験実施計画書改訂第1版)。

第1回中間解析の結果(2019年9月27日付け中間解析報告書)、年換算新規HO容積の平方根変換値に対する比(本剤群/未投与群)の事後中央値[95%信用区間]は0.90[0.64, 1.26]であり、比が1.0未満である確率(0.7202)は有効中止の基準⁴⁹⁾を満たさず、試験が継続された。その後、本試験、202試験等で複数のPPCが報告されたことを踏まえ、14歳未満の治験参加者に対する本剤投与は中止された(2019年12月4日)。

第2回中間解析の結果(2020年1月9日付け中間解析報告書)、無益性の基準⁵⁰⁾を満たしたことから(表52)、DMCにより本試験の中止が勧告され、申請者は、2020年1月24日に本試験における14歳以上の治験参加者への本剤投与を中断した。

表52 年換算新規HO容積:HO容積(負の値を0に置換)の平方根変換を行うBCPモデル(第2回中間解析)(主要FAS)

		未投与群(97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)	1.42±0.146(97)	2.05±0.283(97)
	比(本剤群/未投与群)の事後中央値 [95%信用区間] ^{a)}	1.27[1.00, 1.60]	
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±0.008(97)	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)}	0.70[0.60, 0.81]	
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)	0.14±0.008(97)	0.14±0.025(97)
	比(本剤群/未投与群)の事後中央値 [95%信用区間] ^{a)}	0.89[0.67, 1.17]	
	比が0.7未満である確率 ^{a)b)}	0.0488	
	比が1.0未満である確率 ^{a)c)}	0.8019	

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PPCに伴う本剤投与中止、14歳以上の治験参加者は本剤投与の全治験参加者が12カ月の追跡調査完了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(mm³)の平方根変換値/1000を推定し、年換算新規HO発現率と新規HOあたりの容積の平方根変換値/1000の複合分布により年換算新規HO容積を推定するBCPモデルに無情報事前分布を仮定することにより算出

b) 無益性の判定基準0.05未満

c) 有効性の判定基準0.9932超

申請者は、本試験の中止の勧告を受け、本試験全体の盲検を解除した上で、第2回中間解析に用いられたデータの事後解析を行った。新規HO容積を平方根変換しない解析結果では、本剤の有効性が示唆されたことをDMCに報告した結果、DMCは、当該報告を踏まえ、無益性の評価結果の頑健性は不十分であると判断し、本試験の再開を勧告した(2020年3月26日以降に14歳以上の治験参加者に対して本剤の投与再開が許容された)。

第3回中間解析は上記のとおり、主要EPの全例が18カ月間の投与を完了した時点で実施され、第3回中間解析に係るデータカットオフ後に有効性に関する最終解析とみなすこととされた(2022年12月13日付け統計解析計画書第1.3.1版)。計画された最終解析は実施されなかった。なお、有効性の主要解析等におけるデータカットオフ日は、14歳未満の治験参加者はPPCに伴う本剤投与の中止時点(2019年12月4日)、14歳以上の治験参加者は第2回中間解析で無益性中止に伴う投与中断時点(2020年1月24日)とされた。

47) 新規HO容積が負の値を示した場合、0に置き換えて解析することとされた。

48) ①一定期間あたりの新規HOイベントが発現した領域(新規HO容積が正の値を示した領域)数から推定する「年換算新規HO発現率」、及び②新規HOイベントが発現した領域あたりのHO容積から推定する「新規HOあたりの容積」の積から年換算新規HO容積を推定するモデル。解析においては、全ての測定時点における新規HO容積に係るデータを用いることとされた。

49) 年換算新規HO容積の比(本剤群/未投与群)が1.0未満である確率が0.9958超

50) 年換算新規HO容積の比(本剤群/未投与群)が0.7未満である確率が0.05未満

最終解析（第3回中間解析（2020年5月14日付け中間解析報告書）のデータを再解析した2022年2月14日付け中間解析報告書⁵¹⁾）における、HO容積の平方根変換を行うBCPモデルによる解析の結果は表53のとおりであった。

表53 年換算新規HO容積：HO容積（負の値を0に置換）の平方根変換を行うBCPモデル（最終解析）（主要FAS）

		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PPCに伴う本剤投与中止、14歳以上の治験参加者は第2回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 (mm³) の平方根変換値/1000を推定し、年換算新規HO発現率と新規HOあたりの容積の平方根変換値/1000の複合分布により年換算新規HO容積を推定するBCP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、追加解析とされたHO容積の平方根変換を行わないBCPモデルによる解析及び測定値を負の値を0に置換せず、平方根変換しないwLMEモデル⁵²⁾による解析を実施した結果は、表54及び表55のとおりであった。

表54 年換算新規HO容積：HO容積（負の値を0に置換）の平方根変換を行わないBCPモデル（主要FAS）

		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, 1.65]	
新規HOあたりの容積 (cm ³)	平均値±標準誤差 (例数)	15.61±2.795 (101)	5.84±0.900 (97)
	比 (本剤群/未投与群) の事後中央値 [95%信用区間] ^{a)}	0.48 [0.37, 0.63]	
年換算新規HO容積 (cm ³ /年)	平均値±標準誤差 (例数)	25.45±4.909 (101)	14.89±3.228 (97)
	比 (本剤群/未投与群) の事後中央値 [95%信用区間] ^{a)}	0.64 [0.45, 0.90]	
	比が0.7未満である確率 ^{a)}	0.7073	
	比が1.0未満である確率 ^{a)}	0.9935	

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PPCに伴う本剤投与中止、14歳以上の治験参加者は第2回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 (mm³) /1000を推定し、年換算新規HO発現率と新規HOあたりの容積/1000の複合分布により年換算新規HO容積を推定するBCPモデルに無情報事前分布を仮定することにより算出

51) 投与再開後のデータを更新するために再解析が実施された。

52) ベースラインと解析対象とされた最後の測定時点との間のHO容積の差を年換算した「年換算新規HO容積」が解析に用いられた。

表 55 年換算新規 HO 容積 : HO 容積 (負の値を 0 に置換しない) の平方根変換を行わない wLME モデル (主要 FAS)

	未投与群 (101 例)	本剤群 (97 例)
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]	

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、欠測値は補完せず除外された。本剤群では、14 歳未満の治験参加者は PPC に伴う本剤投与中止、14 歳以上の治験参加者は第 2 回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 NHS と本試験で最も長い観察期間で重み付けした wLME モデルにより算出

なお、日本人部分集団における有効性は、表 63 に記載する。

安全性について、有害事象及び副作用の発現状況、並びに全体集団で 15%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表 56 のとおりであった。日本人集団について、100% (4/4 例) に有害事象及び副作用が認められた。2 例以上に認められた有害事象は、全身性そう痒症 4 例、骨密度減少 3 例、脱毛症、関節痛、上気道感染及び聴力低下各 2 例 (重複あり) であり、関節痛及び上気道感染以外は副作用と判断された。

表 56 全体集団の 15%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況 (301 試験、全体集団)

事象名	本剤 5 mg 投与時 (107 例)		本剤 20/10 mg 投与時 (81 例)		全体集団 (107 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	98.1 (105)	91.6 (98)	95.1 (77)	92.6 (75)	100 (107)	99.1 (106)
皮膚乾燥	56.1 (60)	55.1 (59)	45.7 (37)	45.7 (37)	71.0 (76)	70.1 (75)
口唇乾燥	34.6 (37)	34.6 (37)	21.0 (17)	21.0 (17)	48.6 (52)	48.6 (52)
関節痛	29.9 (32)	9.3 (10)	18.5 (15)	8.6 (7)	38.3 (41)	13.1 (14)
脱毛症	17.8 (19)	17.8 (19)	25.9 (21)	24.7 (20)	35.5 (38)	34.6 (37)
薬疹	14.0 (15)	13.1 (14)	32.1 (26)	32.1 (26)	31.8 (34)	30.8 (33)
そう痒症	17.8 (19)	17.8 (19)	17.3 (14)	17.3 (14)	29.0 (31)	29.0 (31)
発疹	23.4 (25)	21.5 (23)	13.6 (11)	13.6 (11)	27.1 (29)	26.2 (28)
四肢痛	20.6 (22)	5.6 (6)	11.1 (9)	6.2 (5)	26.2 (28)	9.3 (10)
上気道感染	21.5 (23)	2.8 (3)	7.4 (6)	1.2 (1)	24.3 (26)	3.7 (4)
紅斑	10.3 (11)	8.4 (9)	19.8 (16)	17.3 (14)	24.3 (26)	20.6 (22)
全身そう痒症	15.0 (16)	15.0 (16)	13.6 (11)	13.6 (11)	22.4 (24)	22.4 (24)
皮膚剥脱	10.3 (11)	10.3 (11)	13.6 (11)	13.6 (11)	19.6 (21)	19.6 (21)
骨端早期閉鎖	10.3 (11)	10.3 (11)	12.3 (10)	12.3 (10)	19.6 (21)	19.6 (21)
上咽頭炎	13.1 (14)	0.9 (1)	11.1 (9)	0 (0)	17.8 (19)	0.9 (1)
ドライアイ	7.5 (8)	7.5 (8)	13.6 (11)	13.6 (11)	16.8 (18)	16.8 (18)
爪囲炎	8.4 (9)	7.5 (8)	12.3 (10)	11.1 (9)	15.9 (17)	14.0 (15)
転倒	9.3 (10)	0 (0)	8.6 (7)	0 (0)	15.0 (16)	0 (0)
頭痛	9.3 (10)	3.7 (4)	8.6 (7)	4.9 (4)	15.0 (16)	7.5 (8)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver. 22.0

死亡例は認められず、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況は表 57 のとおりであった。

表 57 重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況 (301 試験、全体集団)

事象	発現状況	事象名
重篤な有害事象	44.9 (48/107)	骨端早期閉鎖 21 例 ^{a), b)} 、コロナウイルス感染 12 例、状態悪化 4 例、伝染病曝露 3 例、肺炎 2 例、処置後血腫、四肢痛、貧血 ^{a)} 、蜂巣炎、尿路性敗血症、外傷性骨折、虫垂炎、失神、大腸菌性敗血症、マイコプラズマ感染、クレブシエラ性菌血症 ^{a)} 、細菌性敗血症 ^{a)} 、子宮平滑筋腫、呼吸困難、リンパ浮腫、背部痛、動脈瘤様骨嚢腫、骨端障害 ^{a)} 、腹痛、橈骨骨折、栄養障害 ^{a)} 、運動性低下 ^{a)} 及び呼吸窮迫各 1 例、重複あり
投与中止に至った有害事象	10.3 (11/107)	骨端早期閉鎖 4 例 ^{a)} 、運動性低下 ^{a)} 、うつ病、故意の自傷行為 ^{a)} 、皮膚乾燥 ^{a)} 、そう痒症 ^{a)} 、せつ ^{a)} 、アミラーゼ増加 ^{a)} 、リパーゼ増加 ^{a)} 及び栄養障害 ^{a)} 各 1 例、重複あり

発現状況は発現割合 (%) (発現例数/評価例数) を示す。MedDRA/J ver. 22.0

a) 副作用と判断された事象。骨端早期閉鎖は全例が副作用と判断された。

b) うち日本人 1 例

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 試験デザインの妥当性

申請者は、301 試験のデザインについて、以下のように説明している。

主要評価項目について、HO の形成は FOP の主たる病理学的特徴であり、NHS における以下の結果を踏まえると、FOP 患者の HO の増大を抑制することには臨床的意義があると考えられることから、年換算新規 HO 容積を 301 試験の主要評価項目として用いた。

- 総 HO 容積は、医師及び患者により評価された身体機能（Cumulative Analogue Joint Involvement Scale（以下、「CAJIS」）⁵³（図 3）等）との間で相関する傾向が認められたこと。

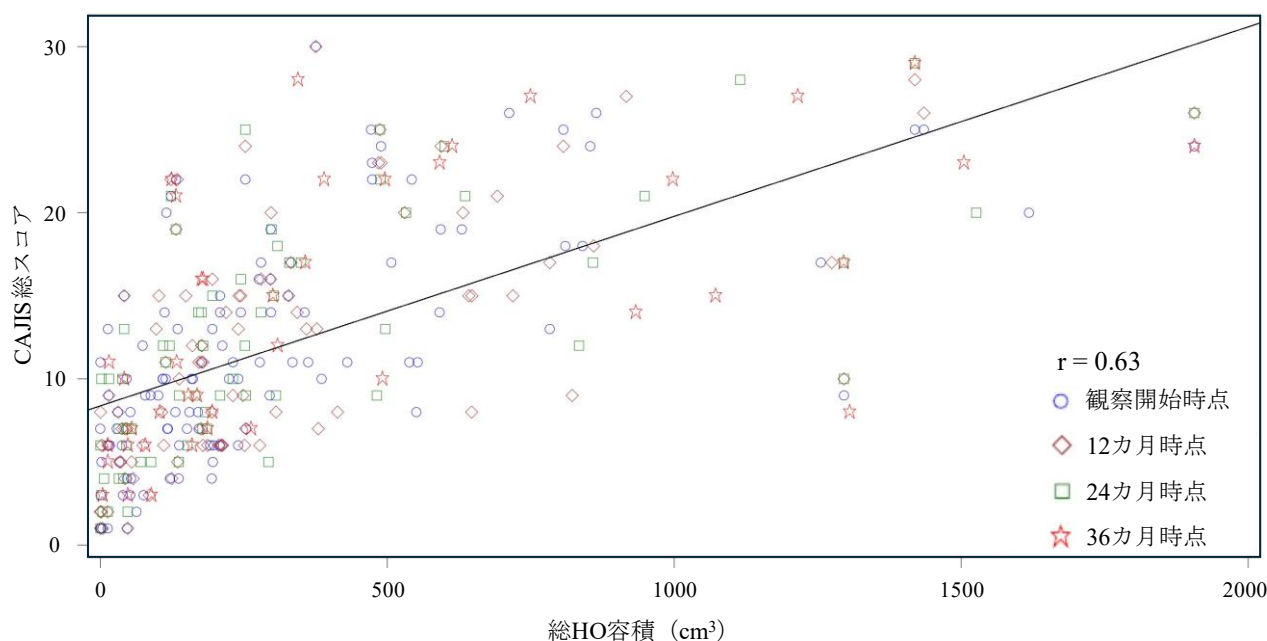


図 3 総 HO 容積と CAJIS 総スコアの関係

対照群について、FOP の患者数は極めて限られていること及び FOP の疾患進行は不可逆的かつ重篤であることからプラセボ群の設定が困難であったことに加え、以下の点を踏まえ、301 試験における本剤の有効性は、外部対照である NHS の参加者（未投与群）における自然歴の結果と比較する計画とした。

- 主要評価項目である年換算新規 HO 容積は、NHS 及び 301 試験において評価に用いる画像の取得手順は同一とされていたこと。
- 301 試験及び NHS における HO 容積評価は、独立した中央画像検査機関により、同一の FOP 画像撮影及び読影に関する事前に規定した手順に従い、盲検化下で HO 容積を定量的に評価されること。
- NHS の開始時から 301 試験の実施期間中にわたって、FOP に対して承認された新規の治療法はなく、NHS と 301 試験に組み入れられる患者の間で基礎療法の内容に差異は生じないと考えられること。
- NHS と 301 試験とで同様の選択除外基準を設定したこと。

53) 患者の体の動きを 15 の身体領域で評価し、各身体領域を正常（10%未満の障害、スコア 0）、部分的な障害（10%～90%の障害、スコア 1）、又は機能的な強直（スコア 2）と評価する。CAJIS 総スコアの範囲は 0（正常機能）から 30（全部位で機能的な強直）である。

また、301 試験を国際共同試験として実施したことについては、①FOP の有病率は日本人と外国人で同程度であること (Orphanet J Rare Dis 2017; 12: 123、Pediatr Int 2020; 62: 3-13 等)、②FOP は遺伝性疾患であり、主な臨床症状、鑑別診断及び治療方針に明確な国内外差はないこと、並びに③本剤の薬物動態に明確な国内外差は認められていないこと (「6.R.1 薬物動態の国内外差について」の項を参照) を踏まえると、本剤投与時の有効性及び安全性に及ぼす外因性及び内因性民族的要因の影響は限定的と考えられることから、妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。301 試験の主要評価項目として HO 容積を設定したことは、申請者の説明を踏まえると妥当と考える。301 試験の対照群について、対象疾患の希少性や重篤性に加え、301 試験と NHS との間で類似した組入れ基準が設定され、かつ有効性の評価方法は同様であったこと、両試験の実施期間中に大きな医療環境の変化がなかったこと等を考慮すると、NHS を外部対照として設定したことはやむを得ないものとする。ただし、参加者の背景因子の群間の偏りが評価に影響を及ぼす可能性があることから、背景因子の分布や、背景因子の差異を調整した解析結果も確認した上で、外部対照を用いた妥当性を判断する必要がある (「7.R.1.3 有効性の結果の解釈について」の項を参照)。また、301 試験を国際共同試験として実施したことに関する申請者の説明を了承した。本剤の有効性については、次項以降で議論する。

7.R.1.2 主要評価項目の解析手法について

申請者は、301 試験の主要評価項目とされた年換算新規 HO 容積の解析手法について、以下のように説明している。

301 試験の当初の計画では、301 試験における本剤投与集団と NHS における本剤未投与の集団の間で全身の年換算新規 HO 容積を比較することとし、その解析手法として wLME モデルを用いた解析を主要な有効性の解析として設定したものの、301 試験の開始後に得られた NHS のデータでは、新規 HO 容積に 301 試験計画時点の想定よりも大きなばらつきが認められた。そのため、wLME モデルの検出力が低下することが懸念されたことから、第 1 回中間解析実施の前に、解析方法を wLME モデルから BCP モデルに変更するとともに、壊滅的な新規 HO が想定よりも高頻度で生じた場合の有効性の評価への影響を軽減するために、新規 HO 容積を平方根変換することとした (2018 年 3 月 8 日治験実施計画書改訂時)。この平方根変換に伴い、新規 HO 容積が負の値である場合には、0 に置換して解析することとした。なお、301 試験開始時点では、FOP の小児患者において骨化前線維性病変が自然退縮 (異所性骨のリモデリング) することは報告されていたものの (Clin Orthop Relat Res 1994: 238-47)、本試験では HO 容積が減少する可能性及びその影響は限定的で、負の新規 HO が観察されることはほとんどないと予想していた。また、解析を変更した時点で、201 試験、202 試験 (パート A 及びパート B) 並びに NHS においてフレアアップと関連する HO 容積を CT 評価により経時的に観察した結果、新規 HO 容積 (Week 12 とベースラインの HO 容積の差) が負の値を示したフレアアップは、151 件中 1 件 (-7 mm³) のみであったことから、負の HO 容積を 0 に置換することの影響は軽微であると考えていた。

301 試験の第 2 回中間解析において、負の値を 0 に置換し、平方根変換する BCP モデルによる解析の結果、無益性の基準を満たした (表 52)。また、新規 HO 容積が負の値を示す領域が一定数観察されたことを踏まえ (本剤群で 106 件、未投与群で 66 件、盲検解除後のデータ)、試験全体の盲検を解除し、第 2 回中間解析の追加解析として、平方根変換しない BCP モデルや負の値を 0 に置換せずに平方根変換しない wLME モデルによる事後解析を実施した。その結果、本剤の有効性を示唆する結果が得られた。

以上のとおり、主要解析として設定した負の値を 0 に置換し、平方根変換を行う BCP モデルを用いた解析結果の頑健性に疑義があり、主要解析に用いた解析手法は適切な解析方法ではない可能性が考えられたことに加え、以下の点を考慮すると、追加解析であるものの、負の新規 HO 容積を変換することなく解析に用いることができる wLME モデルが最も適切な解析方法であると考えた。したがって、最終解析時点である第 3 回中間解析における wLWE モデルを用いた解析結果に基づき、本剤の有効性を評価することが適切と判断した。

- 異所性骨のリモデリングは、FOP の小児患者において一般的な所見である旨の報告 (Clin Orthop Relat Res 1994: 238-47) があり、詳細な機序は不明であるが本剤投与により HO のリモデリングが促進された可能性があると考えられること。
- FOP 患者において HO 容積を抑制することに臨床的意義があることを踏まえると、負の新規 HO 容積を 0 に置換して解析する手法は、有効性を不必要に過小評価することとなると考えること。
- wLME モデルは、時間経過に伴う HO 容積の減少を考慮した年換算新規 HO 容積を示すことができる解析方法であること。

なお、第 2 回中間解析において無益性の基準を満たしたことから、最終解析とみなした第 3 回中間解析では仮説検定や事後分布に対する有効性の判定基準に基づく統計学的な評価は行わないこととした。

機構は、以下のように考える。本剤の試験計画の変更に関して、試験開始後に外部対照集団として用いる NHS の結果を解析し解析方法を変更したこと、及び第 2 回中間解析において無益性の基準が満たされ、盲検を解除した上で解析した結果に基づいて試験を再開し、その後に得られた結果を最終解析と位置付けたことは、試験の完全性に大きな影響を及ぼすと考えることから、適切な対応とは言い難い。また、申請者が最も適切な解析方法と主張している負の値を 0 に置換せずに平方根変換しない wLME モデルによる解析に関しては、主要解析と位置付けられた平方根変換を行う BCP モデルによる第 2 回中間解析において無益性の基準が満たされた後に、試験全体の盲検を解除し、事後解析として実施された結果であり、解析結果にバイアスが生じている可能性が否定できず、解釈には限界がある。したがって、本試験を検証的な試験と位置づけ、有効性について厳密な評価を行うことには限界がある。しかしながら、本疾患は生命予後に関わる疾患であり、治療薬は存在しないこと、本疾患の患者数は極めて限られ、改めて 301 試験と同様の規模の第 III 相試験を実施することは困難と考えられることを考慮し、本試験成績に基づき本剤の有効性を評価することはやむを得ないものとする。

本剤の有効性の評価にあたっては、まずは盲検解除前に主たる解析方法と位置付けられていた、負の値を 0 に置換し、平方根変換する BCP モデルによる解析結果を重要視する必要がある。その上で、HO 容積の減少は HO のリモデリングとして起こり得る現象であるとの報告があり、HO 容積の増大は身体機能の悪化と相関することが示されていることを考慮すると、負の HO 容積を 0 に置換せずに用いる wLME モデルを用いた解析を用いること自体については一定の理解は可能であることから、負の値を 0 に置換して平方根変換しない BCP モデルや負の値を 0 に置換せずに平方根変換しない wLME モデルの解析結果等も確認した上で、本剤の有効性を多角的に評価することとした。301 試験の結果の解釈は次項で行う。

7.R.1.3 有効性の結果の解釈について

申請者は、301 試験等に基づく本剤の有効性の結果の解釈について、以下のように説明している。

- ① 負の値を 0 に置換し、平方根変換を行う BCP モデルを用いた解析結果について

301 試験の主たる解析と位置付けられていた、負の値を 0 に置換し、平方根変換する BCP モデルを用いた解析の結果、未投与群と比較して本剤群で年換算新規 HO 容積が減少する傾向は認められなかったことは、新規 HO イベント発現率が未投与群に対して本剤群で高い傾向であったこと (1.33 (95%信用区間: [1.07, 1.64]) 倍、表 53) に起因する可能性が考えられた。しかしながら、以下の点を考慮すると、上記の傾向は 301 試験と NHS の間における WBCT の評価スケジュールの差異 (それぞれ 6 カ月及び 12 カ月ごと) に起因する⁵⁴⁾ ものであり、未投与群と比較して本剤群で新規 HO 発現率が高いことを示すものではないと考える。

- 301 試験の評価スケジュールを 12 カ月ごとに調整した解析を行った結果 (表 58)、新規 HO イベント発現率について未投与群と本剤群の間で明確な差異が認められなかったこと。

表 58 評価スケジュールを調整し、新規 HO 容積 (負の値を 0 に置換) を平方根変換する BCP モデル (主要 FAS)

		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)	1.60±0.208 (97)
	比 (本剤群/未投与群) の事後中央値 [95%信用区間] ^{a)}	1.08 [0.87, 1.36]	
新規 HO あたりの容積 (mm ³ /1000)	平均値±標準誤差 (例数)	0.09±0.007 (101)	0.06±0.005 (97)
	比 (本剤群/未投与群) の事後中央値 [95%信用区間] ^{a)}	0.77 [0.67, 0.89]	
年換算新規 HO 容積 (mm ³ /1000/年)	平均値±標準誤差 (例数)	0.15±0.019 (101)	0.12±0.022 (97)
	比 (本剤群/未投与群) の事後中央値 [95%信用区間] ^{a)}	0.84 [0.64, 1.09]	
	比が 0.7 未満である確率 ^{a)}	0.0941	
	比が 1.0 未満である確率 ^{a)}	0.9065	

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 PPC に伴う本剤投与中止、14 歳以上の治験参加者は第 2 回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 (mm³) の平方根変換値/1000 を推定し、年換算新規 HO 発現率と新規 HO あたりの容積の平方根変換値/1000 の複合分布により年換算新規 HO 容積を推定する BCP 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、負の値を 0 に置換することも、本剤群と未投与群の間で年換算新規 HO 容積に大きな差異は認められなかったとの評価に至った要因である可能性がある。BCP モデルは新規 HO 容積が負の値でないことを条件としているが、最終解析における年換算新規 HO 容積の分布は図 4 のとおりであり、負の値が特に本剤群で多く観察された。負の値を 0 に置換することで、HO 容積の減少はないことと見なされることから、バイアスが生じることが考えられた。なお、負の値を 0 に置換することは本剤群に対して保守的な評価となるにもかかわらず、新規 HO あたりの容積については未投与群と比較して本剤群で低い値であった。以上を考慮すると、負の値を 0 に置換し、平方根変換する BCP モデルを用いた解析結果は、本剤の有効性を否定する結果ではないと考える。

54) BCP モデルは一定期間あたりの新規 HO イベント発現数を推定するが、仮に 12 カ月で継続して HO 容積が増大するイベントが発現した場合、評価スケジュールを 12 カ月間隔とすると 12 カ月で 1 件のイベントと評価される一方で、評価スケジュールを 6 カ月間隔とすると 12 カ月で 2 件のイベントが発現したと評価されることになる。

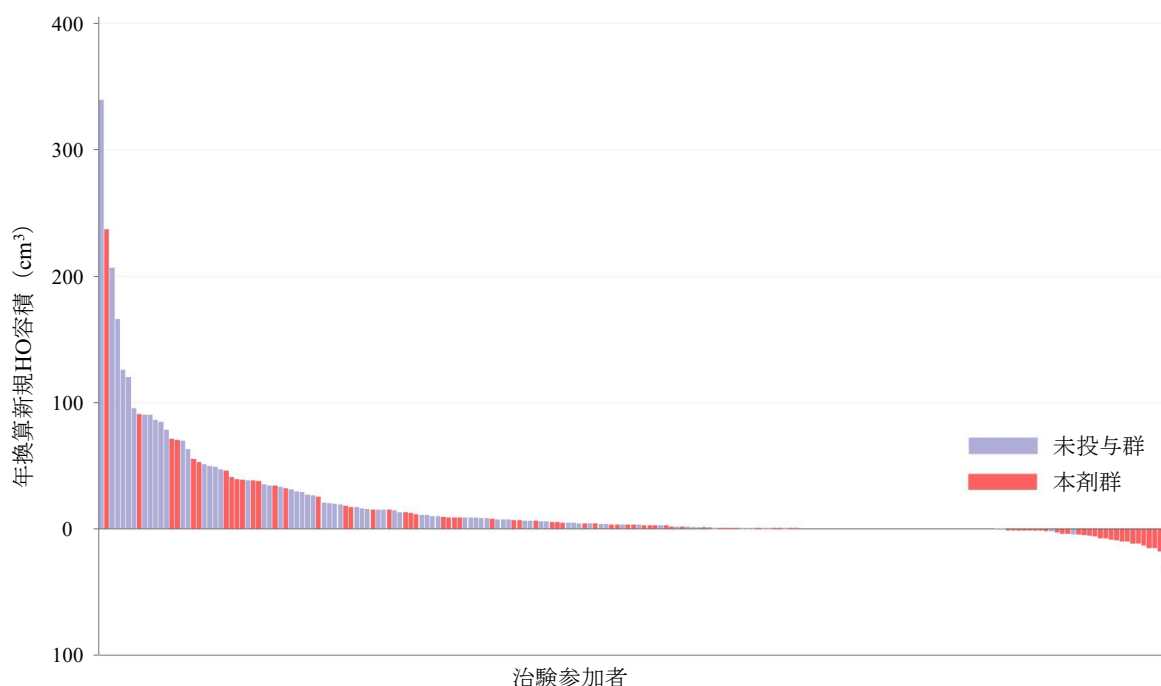


図4 本剤群及び未投与群の各治験参加者の年換算新規HO容積の waterfall plot

② 負の新規HO容積を0に置換せずに平方根変換を行わないwLMEモデルを用いた解析結果について
 301試験の最終解析において、負の新規HO容積を0に置換せずに平方根変換を行わないwLMEモデルによる事後解析により、主要評価項目である年換算新規HO容積について、未投与群に対して本剤群は53.8% (95%信頼区間: [12.30, 95.29]%) 減少する傾向が示された (表55)。本解析結果は、以下の感度分析の結果と一貫した結果であった。

- (i) 一般化推定方程式及び(ii) 共変量を追加したwLMEモデル⁵⁵⁾に基づく年換算新規HO容積は、未投与群に対して本剤群でそれぞれ(i) 53.8%及び(ii) 56.0%減少すると算出されたこと
- 負の新規HO容積を0に置換し、平方根変換を行わないwLMEモデルを用いた解析において、年換算新規HO容積は未投与群に対して本剤群で30.9%減少すると算出されたこと。

また、壊滅的な新規HOが有効性の評価に及ぼす影響について、以下のとおり検討した。壊滅的な新規HO⁵⁶⁾が生じた参加者は未投与群で多い傾向が認められたものの(図4)、BCPモデルに基づく新規HOイベントあたりのHO容積については、平方根変換を行う場合と平方根変換を行わない場合の間で同様の傾向であった(未投与群に対する本剤群の比はそれぞれ0.72及び0.48)。また、壊滅的な新規HOの影響を検討することを目的として、100cm³以上の年換算新規HO容積を一律に100cm³に換算し、かつ負の新規HO容積を0に置換せずに平方根変換しないwLMEモデルを用いた解析の結果、年換算新規HO容積の未投与群に対する本剤群の減少率は51.0%であり、本剤投与により新規HOが減少する傾向が認められた。以上を考慮すると、壊滅的な新規HOが有効性の結果解釈に及ぼす影響は大きくないと考える。

55) ベースラインのHO容積を年齢で除した値、治療に加えて、ベースライン年齢、性別、最終フレアアップからの期間、ベースラインCAJIS総スコアが固定効果に追加された

56) 年換算新規HO容積が100cm³超

③ 負の値を0に置換し、平方根変換を行わないBCPモデルを用いた解析結果について

平方根変換を行わないBCPモデルを用いた解析の結果でも、年換算新規HO容積の未投与群に対する本剤群の比〔95%信用区間〕は0.64〔0.45, 0.90〕であり（表54）、負の値を0に置換せずに平方根変換を行わないwLMEモデルによる結果と類似していた。

以上の①～③の検討の結果、負の新規HO容積を0に置換し、平方根変換するBCPモデルを用いた解析結果からは十分に本剤の有効性を示す結果は得られなかったものの、負の値を0に置換せずに平方根変換を行わないwLMEモデルの解析結果には一定の頑健性があり、平方根変換を行わないwLMEモデルと平方根変換を行わないBCPモデルの解析結果は類似していることから、本剤投与により新規HOの容積の増大を抑制することを支持する結果が得られたものとする。

④ 外部対照との比較の妥当性について

主要FASにおいて、本剤群と未投与群の背景情報は概ね類似していたものの、ベースライン時の年齢とベースラインHO容積を年齢で除した値について差が認められた（表59）。群間の背景因子がより類似した集団で比較するために、301試験の参加者のうち、NHSに参加した（39例）を除いた集団を対象に、傾向スコアによるマッチングを行った。傾向スコアマッチングにより抽出された集団において、群間で傾向スコアの算出に用いられた背景因子⁵⁷⁾の分布に大きな差は認められなかった（表60）。

表59 未投与群と本剤群の治験参加者の背景（主要FAS）

項目		未投与群（101例）	本剤群（97例）
性別	男性	55.4（56）	52.6（51）
	女性	44.6（45）	47.4（46）
ベースラインの年齢		17.8±9.73〔4.0, 56.8〕	15.1±8.75〔4.1, 61.3〕
FOP診断時の年齢		6.4±5.1〔0.0, 23.4〕	5.8±4.7〔0.3, 19.5〕
先天性母趾奇形		100（101）	99.0（96）
ベースラインHO容積を年齢で除した値（cm ³ /年）		15.7±14.0〔0.0, 55.3〕	13.4±13.1〔0.0, 67.4〕
年間フレアアップ回数 ^{a)} （回/年）		3.7±6.6〔1.0, 40.0〕	1.4±1.9〔0.0, 8.0〕
最終フレアアップからの期間（月）		19.4±32.32〔0.0, 180.8〕	22.7±32.77〔1.1, 160.8〕
CAJIS総スコア		11.7±7.26〔1.0, 30.0〕	9.8±5.94〔0.0, 25.0〕

性別及び先天性母趾奇形は割合%（該当例数）その他は平均値±標準偏差〔範囲〕

a) 組入れ前12カ月間のフレアアップ回数

57) 傾向スコアは、ベースラインHO容積を年齢で除した値、ベースラインの年齢、性別、最終フレアアップからの期間、ベースラインのCAJIS総スコアを説明変数とした多変量ロジスティック回帰モデルにより推定された。

表 60 未投与群と本剤群の治験参加者の背景 (傾向スコアマッチングされた集団)

項目	未投与群 (39 例)	本剤群 (39 例)
性別	男性	48.7 (19)
	女性	51.3 (20)
ベースラインの年齢	17.6±9.7 [5.0, 56.0]	16.7±10.4 [4.0, 61.0]
FOP 診断時の年齢	8.3±6.0 [0.0, 23.4]	6.2±5.1 [0.3, 19.5]
先天性母趾奇形	100 (39)	100 (39)
ベースライン HO 容積を 年齢で除した値 (cm ³ /年)	14.3±12.40 [0.1, 51.1]	15.6±14.29 [0.0, 67.4]
年間フレアアップ回数 ^{a)} (回/年)	2.6±2.4 [1.0, 10.0]	1.5±2.0 [0.0, 7.0]
最終フレアアップからの期間 (月)	24.7±36.1 [0.5, 180.9]	30.0±43.7 [1.5, 160.9]
CAJIS 総スコア	10.4±6.4 [1.0, 30.0]	11.1±6.3 [0, 25.0]

性別及び先天性母趾奇形は割合% (該当例数) その他は平均値±標準偏差 [範囲]。傾向スコアは、ベースライン HO 容積を年齢で除した値、ベースラインの年齢、性別、最終フレアアップからの期間、ベースラインの CAJIS 総スコアを説明変数とした多変量ロジスティック回帰モデルにより推定され、マッチングのキャリパーは標準偏差の 0.2 倍とされた。

a) 組入れ前 12 カ月間のフレアアップ回数

傾向スコアマッチングにより抽出された集団に対して、年換算新規 HO 容積を変換せずに解析した結果 (表 61)、主要 FAS における結果 (表 55) と同様の結果が得られた。なお、負の新規 HO 容積を 0 に置換せずに平方根変換を行わない wLME モデルは、マッチングされた集団の例数が限られることから推定不能であった。

表 61 年換算新規 HO 容積 (傾向スコアマッチングによる集団)

	未投与群 (39 例)	本剤群 (39 例)
平均値±標準偏差 (cm ³) (例数)	23.6±7.1 (39)	5.6±3.3 (39)
未投与群に対する減少率 [95%信頼区間] ^{a)} (%)	76.3 [9.66, 142.96]	

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。傾向スコアは、ベースライン HO 容積を年齢で除した値、ベースラインの年齢、性別、最終フレアアップからの期間、ベースラインの CAJIS 総スコアを説明変数とした多変量ロジスティック回帰モデルにより推定され、マッチングのキャリパーは標準偏差の 0.2 倍とされた。本剤群では、14 歳未満の患者は PPC に伴う本剤投与中止、14 歳以上の患者は第 2 回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) 平均値、t 分布に基づく信頼区間

傾向スコアマッチングにより抽出された集団に対して、評価スケジュールを調整し、平方根変換を行わない BCP モデルにより解析した結果、年換算新規 HO 容積の事後中央値 [95%信用区間] は 0.56 [0.29, 1.08] と類似した結果であった。

以上より、301 試験において外部対照と比較したことは妥当であったと考える。

⑤ 部分集団別の有効性について

NHS 及び 301 試験における主な治験参加者の部分集団別の主要評価項目である年換算新規 HO 容積の結果は表 62 のとおりであり、いずれの集団においても未投与群と比較して本剤投与群で低い傾向が認められた。

表 62 NHS と 301 試験における主な部分集団別の主要評価項目（年換算新規 HO 容積）の結果（主要 FAS）

項目		未投与群 (101 例)	本剤群 (97 例)
性別	男性	31.3±7.4 (56)	8.4±3.2 (51)
	女性	14.3±5.6 (45)	10.6±5.5 (46)
年齢 ^{a)}	8/10 歳未満	16.3±4.5 (22)	1.8±3.0 (20)
	8/10 歳以上 14 歳未満	18.0±5.7 (17)	11.0±7.1 (34)
	14 歳以上	27.9±7.6 (62)	11.8±3.9 (43)
	18 歳以上	10.7±3.5 (40)	8.6±4.1 (22)
組入れ前 12 カ月間の年間フレアアップ回数	2.0 回/年以下	22.6±5.7 (80)	10.5±3.6 (75)
	2.0 回/年超	28.1±8.9 (21)	5.9±5.6 (22)
組入れ前最終フレアアップからの期間	20 カ月以下	26.5±6.2 (77)	11.8±4.3 (66)
	20 カ月超	14.8±4.7 (24)	4.3±2.7 (31)
体重	10kg 以上 20kg 未満	16.4±9.8 (6)	-0.6±1.2 (11)
	20kg 以上 40kg 未満	17.2±4.5 (28)	10.6±6.7 (37)
	40kg 以上 60kg 未満	14.7±5.4 (33)	8.8±3.9 (28)
	60kg 以上	40.0±12.9 (33)	13.4±6.1 (21)
全身性の糖質コルチコステロイド併用	あり	26.2±5.5 (88)	11.0±4.0 (71)
	なし	6.7±2.4 (13)	5.2±3.6 (26)

単位：cm³、平均値±標準誤差（評価例数）、a) 8/10 歳：女性 8 歳及び男性 10 歳

また、日本人患者は 301 試験に 4 例登録され、患者背景及び有効性の結果は、全体集団の分布及び結果と大きく異なる傾向は認められなかった（表 63）。

表 63 301 試験における日本人集団の背景及び結果（主要 FAS）

	参加者 1	参加者 2	参加者 3	参加者 4
登録時の年齢（歳）	8歳以上*	10歳未満*	8歳未満*	10歳以上*
性別	女性	男性	女性	男性
FOP 診断時の年齢（歳）	5.7	1.5	1.6	0.3
組入れ前 12 カ月間のフレアアップ回数（回）	1	0	0	0
最終フレアアップから組入れまでの期間（月）	5.0	32.0	35.8	147.9
年換算新規 HO 容積（cm ³ /年）	2.88	3.19	0.16	0.00
CAJIS 総スコア	ベースライン	14	8	8
	12 カ月時点	11	7	8

さらに、301 試験においては、*ACVRI* 遺伝子の R206H 変異以外の変異を有する患者も組み入れられており、当該患者集団における新規 HO 容積の分布（表 64）は、*ACVRI* 遺伝子の R206H 変異を有する 301 試験の主要解析対象集団（図 4）の分布と大きく異なる傾向は認められなかったことから、本剤の有効性は FOP の原因となる遺伝子変異の種類によらず有効性が期待できると考える。

表 64 *ACVRI* 遺伝子の R206H 変異以外の変異を有する患者の年換算新規 HO 容積（主要 FAS）

参加者	変異	年換算新規 HO 容積（cm ³ /年）
1	R258S	0.0
2	L196P	-47.9
3	G328E	0.1
4	R375P	0.0
5	Q207E	0.0
6	R202I	78.2
7	未同定	0.0
8	未同定	18.8

以上より、日本人患者及び *ACVRI* 遺伝子の R206H 変異以外の変異を有する FOP 患者を含め、本剤の有効性について懸念される集団は特定されなかったものとする。

⑥ 長期投与時の有効性について

各時点における本剤群及び未投与群の前評価時点からの HO 容積の変化量⁵⁸⁾の推移は図 5 のとおりであり、いずれの時点においても本剤群で未投与群よりも前評価時点からの HO 容積の変化量が低値であり、経時的に HO 容積が増加する傾向も認められないことから、長期投与時の有効性に関する懸念は認められなかった。

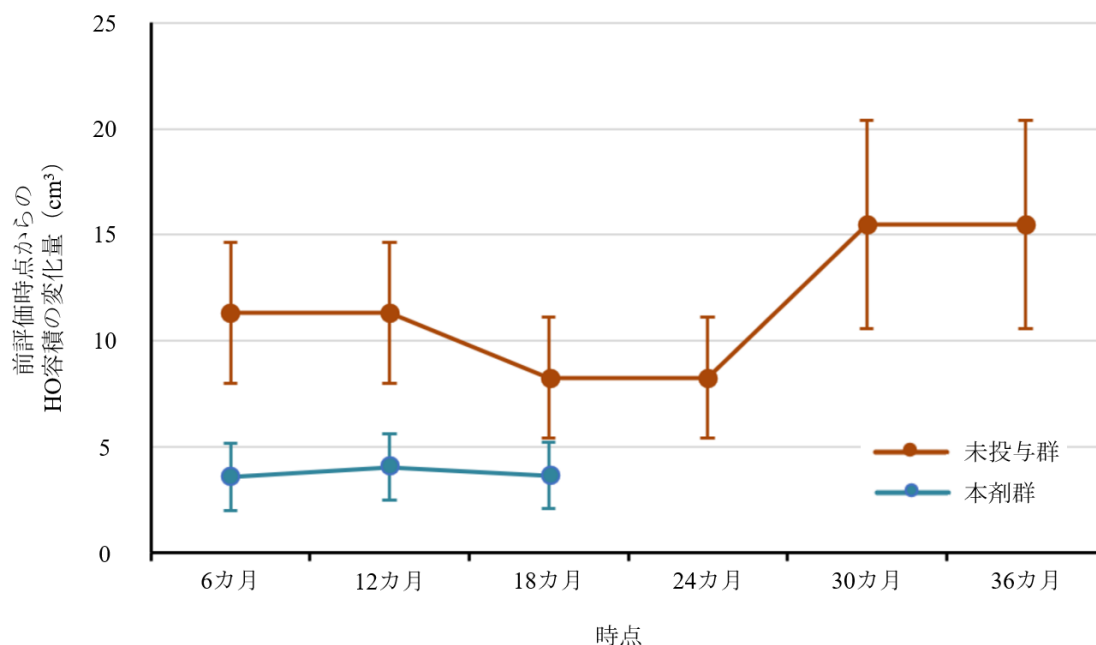


図 5 本剤群及び未投与群における来院別の前評価時点からの HO 容積の変化量 (主要 FAS) (平均値±標準誤差)

なお、第 2 回中間解析で本剤の無益性評価の結果に基づいて本剤の投与が中断された後に投与が再開されたことを踏まえ、301 試験で投与の中断前投与期間、中断期間、中断後投与期間及び再投与終了後期間の期間での年換算新規 HO 容積 (平均値±標準偏差 (評価例数)) を検討した結果、中断前投与期間で $9.4 \pm 30.4 \text{ cm}^3/\text{年}$ (97 例)、中断後投与期間で $7.7 \pm 20.5 \text{ cm}^3/\text{年}$ (17 例) であった。一方で、本剤の非投与期間においては、中断期間で $20.1 \pm 44.9 \text{ cm}^3/\text{年}$ (42 例)、再投与終了後期間で $15.6 \pm 37.7 \text{ cm}^3/\text{年}$ (16 例) であり、中断中又は投与終了後は、本剤の投与中と比較して年換算新規 HO 容積が増加する結果が認められている。

⑦ 副次評価項目について

副次評価項目について、12 カ月時点で新規 HO が認められた参加者の割合は、本剤群 (64.1%、59/92 例) と未投与群 (62.2%、56/90 例) で同程度であった。一方で、新規 HO 形成した参加者における HO 容積 (平均値±標準偏差) は、本剤群 ($17.7 \pm 25.3 \text{ cm}^3$) が未投与群 ($40.1 \pm 75.4 \text{ cm}^3$) より低い傾向であった。また、身体機能に関する CAJIS については主要安全性解析対象集団を用いて解析され、その結果は表 65 のとおりであった。

58) 未投与群は 12 カ月ごとに認められた変化を 2 で割り、6 カ月間隔で表すことで、2 群間の評価の間隔を標準化された。

表 65 NHS と 301 試験における CAJIS 総スコアの結果 (主要安全性解析対象集団)

項目		未投与群 (111 例)	本剤群 (99 例)
CAJIS 総スコア	ベースライン	11.8±7.0 (111)	10.0±6.1 (99)
	12 か月時点	12.4±7.3 (99)	10.5±6.3 (86)
	ベースラインから 12 か月時点の変化量	0.6±2.4 (99)	0.5±2.0 (86)

平均値±標準偏差 (評価例数)

以上より、本剤は新規 HO の発現を抑制する明確な傾向は認められなかったものの、未治療と比較して HO 容積の増大を抑制することが期待できると考える。また、身体機能に関する評価項目である CAJIS について、ばらつきを考慮すると結果解釈には限界があるが、本剤投与群において悪化する傾向は認められなかったと考える。

上記①～⑦から、FOP に対する本剤の有効性は期待できるものと判断した。

機構は、上記①～⑦の申請者の説明を踏まえ、以下のように考える。

301 試験において主たる解析と位置付けられていた、負の新規 HO 容積を 0 に置換し、平方根変換する BCP モデルを用いた解析の結果、第 2 回中間解析において無益性の基準を満たし、また、盲検解除後に実施された第 3 回中間解析での同じ解析手法を用いた結果でも本剤群と未投与群の間で年換算新規 HO 容積に大きな差異は認められなかったものの、上記①における申請者の説明を踏まえると、本剤の有効性を否定する結果とまでは判断できないものと考え。また、HO 容積の減少は HO のリモデリングとして起こり得る現象であるとの報告から、負の新規 HO 容積を 0 に置換せずに用いる wLME モデルを用いた解析を用いることは一定の理解は可能 (「7.R.1.2 主要評価項目の解析手法について」の項を参照) と考えるが、上記②における申請者の説明から、301 試験の新規 HO 容積について、負の値を 0 に置換せずに平方根変換を行わない wLME モデルによると未投与群に対して本剤群は減少傾向であることを確認した。また、負の新規 HO 容積を 0 に置換し、平方根変換する BCP モデルを用いる解析に変更した理由である、壊滅的な HO による有効性の評価への影響については限定的であったことを確認した。さらに、上記③における申請者の説明から、平方根変換を行わない wLME モデルと平方根変換を行わない BCP モデルの結果は類似していたことを確認した。

また、301 試験において本剤群と外部対照群との間で比較可能性は厳密には担保されておらず、群間比較におけるバイアスを完全に排除することは困難であり厳密な評価には限界があるものの、上記④における検討を踏まえ、以下の点から一定の評価は可能と判断した。

- 301 試験及び NHS における評価項目、選択除外基準、併存治療が類似していること。
- ベースラインの年齢及びベースラインの年齢で調整した HO 容積で背景因子の分布に群間で差が認められたが、傾向スコアマッチングを行った集団において群間で背景因子の分布に大きな差が認められず、当該集団における解析結果が全体集団の結果と同様の傾向であったこと。
- 傾向スコアマッチングによる集団において負の値を 0 に置換せずに平方根変換を行わない年換算新規 HO 容積 (平均値±標準誤差) は、未投与群で $23.6 \pm 7.1 \text{ cm}^3$ 、本剤群で $5.6 \pm 3.3 \text{ cm}^3$ であり (表 61)、未投与群と本剤群の間で一定の差が認められること。

さらに、解釈には限界があるものの、以下の点の部分集団解析及び副次評価項目の結果等に関して、有効性の評価に大きく影響を及ぼす問題は認められていないことを確認した。

- 301 試験のいずれの部分集団においても主要評価項目の点推定値は未投与群と比較して本剤群で低く、日本人集団及び ACVRI 遺伝子の R206H 変異以外の変異を有する FOP 患者集団の結果も全体集団と同様の傾向であったこと（上記⑤）。
- 本剤の長期投与時に有効性が減弱する傾向は認められなかったこと（上記⑥）。
- 本剤群における投与期間と非投与期間の比較から、本剤の投与を中止した場合に年換算新規 HO 容積は増加する傾向が認められたこと（上記⑥）。
- 副次評価項目について、本剤は新規 HO の発現を抑制する傾向は認められなかったものの、HO 容積の増大を抑制する傾向が認められたこと。また、身体機能について悪化する傾向は認められていないこと（上記⑦）。

以上のとおり、本試験では計画の変更による完全性への影響や、盲検解除後の事後解析によるバイアスにより、結果の解釈には限界があることから、本剤投与の意義については、対象疾患の特性や FOP の医療環境等も踏まえて最終的に判断する必要がある（「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項を参照）ものの、以上の検討に基づき、FOP 患者に対する本剤の一定の有効性は期待できるものと判断した。

本剤の有効性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断する。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 併合解析における安全性について

申請者は、以下のように説明している。安全性評価における対象集団として、201 試験、202 試験、301 試験及び NHS に登録された全参加者 219 例について、2020 年 2 月 28 日時点でデータカットオフし、併合した（以下、「併合解析」）。NHS は非介入試験であり、本剤の介入試験と同様の有害事象の評価は実施しなかったことから、NHS のみに参加した参加者を除く合計 187 例の結果に基づき、以下のとおり本剤の安全性を検討した（FOP-FAS）。なお、このうち、プラセボ投与又は未投与であった集団は、202 試験パート A で本剤 10/5 mg のフレアアップ時投与が一度もされなかった参加者、及び 201 試験でプラセボが投与された参加者で構成された。

併合解析における有害事象の発現状況は表 66 のとおりであり、プラセボ投与／未投与集団と比較して本剤投与集団で、重篤な有害事象の発現割合に大きな差は認められなかったものの、副作用、重篤な副作用及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。死亡に至った有害事象はいずれの集団でも認められなかった。

表 66 有害事象の発現状況（併合解析、FOP-FAS）

事象	プラセボ投与 ／未投与集団 (23 例)	本剤投与集団				
		5 mg (155 例)	5/2.5 mg (9 例)	10/5 mg (27 例)	20/10 mg (119 例)	本剤全体 (164 例)
すべての有害事象	82.6 (19)	97.4 (151)	88.9 (8)	100 (27)	95.8 (114)	100 (164)
すべての副作用	43.5 (10)	91.6 (142)	88.9 (8)	96.3 (26)	93.3 (111)	98.8 (162)
死亡に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	21.7 (5)	18.1 (28)	0 (0)	7.4 (2)	21.0 (25)	29.9 (49)
重篤な副作用	0 (0)	9.7 (15)	0 (0)	3.7 (1)	13.4 (16)	18.9 (31)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	4.5 (7)	0 (0)	0 (0)	5.9 (7)	8.5 (14)

発現割合%（発現例数）

併合解析において、本剤投与集団全体の 20%以上に認められた有害事象及び副作用はそれぞれ表 67 及び表 68 のとおりであり、「皮膚および皮下組織障害 (SOC)」並びに「筋骨格系および結合組織障害 (SOC)」の事象⁵⁹⁾が多く認められ、レチノイドの既知の安全性プロファイルと類似していた。

表 67 本剤投与集団全体の 20%以上に認められた有害事象の発現状況 (併合解析、FOP-FAS)

事象	プラセボ投与/ 未投与集団 (23 例)	本剤投与集団				
		5 mg (155 例)	5/2.5 mg (9 例)	10/5 mg (27 例)	20/10 mg (119 例)	本剤全体 (164 例)
すべての有害事象	82.6 (19)	97.4 (151)	88.9 (8)	100 (27)	95.8 (114)	100 (164)
皮膚乾燥	13.0 (3)	56.8 (88)	55.6 (5)	88.9 (24)	57.1 (68)	78.0 (128)
口唇乾燥	4.3 (1)	35.5 (55)	55.6 (5)	59.3 (16)	30.3 (36)	56.1 (92)
関節痛	43.5 (10)	31.0 (48)	11.1 (1)	44.4 (12)	28.6 (34)	44.5 (73)
脱毛症	0 (0)	21.3 (33)	0 (0)	3.7 (1)	30.3 (36)	40.2 (66)
そう痒症	4.3 (1)	20.6 (32)	0 (0)	29.6 (8)	29.4 (35)	38.4 (63)
四肢痛	21.7 (5)	23.2 (36)	33.3 (3)	25.9 (7)	21.8 (26)	34.8 (57)
紅斑	0 (0)	14.8 (23)	22.2 (2)	22.2 (6)	32.8 (39)	34.8 (57)
発疹	0 (0)	22.6 (35)	11.1 (1)	11.1 (3)	24.4 (29)	34.1 (56)
全身そう痒症	0 (0)	15.5 (24)	11.1 (1)	33.3 (9)	23.5 (28)	29.9 (49)
皮膚剥脱	0 (0)	12.9 (20)	0 (0)	7.4 (2)	27.7 (33)	28.7 (47)
上気道感染	4.3 (1)	19.4 (30)	22.2 (2)	18.5 (5)	10.1 (12)	25.0 (41)
頭痛	17.4 (4)	12.3 (19)	0 (0)	29.6 (8)	16.0 (19)	24.4 (40)
嘔吐	17.4 (4)	14.8 (23)	0 (0)	11.1 (3)	11.8 (14)	22.6 (37)
ドライアイ	0 (0)	8.4 (13)	11.1 (1)	18.5 (5)	17.6 (21)	22.0 (36)
状態悪化	34.8 (8)	9.7 (15)	22.2 (2)	40.7 (11)	18.5 (22)	21.3 (35)
上咽頭炎	0 (0)	16.1 (25)	11.1 (1)	0 (0)	12.6 (15)	21.3 (35)
皮膚擦過傷	0 (0)	9.0 (14)	0 (0)	7.4 (2)	19.3 (23)	20.7 (34)
悪心	13.0 (3)	12.3 (19)	0 (0)	22.2 (6)	11.8 (14)	20.1 (33)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 21.0

表 68 本剤投与集団全体の 20%以上に認められた副作用の発現状況 (併合解析、FOP-FAS)

事象	プラセボ投与/ 未投与集団 (23 例)	本剤投与集団				
		5 mg (155 例)	5/2.5 mg (9 例)	10/5 mg (27 例)	20/10 mg (119 例)	本剤全体 (164 例)
すべての副作用	43.5 (10)	91.6 (142)	88.9 (8)	96.3 (26)	93.3 (111)	98.8 (162)
皮膚乾燥	13.0 (3)	56.8 (88)	55.6 (5)	88.9 (24)	57.1 (68)	78.0 (128)
口唇乾燥	4.3 (1)	35.5 (55)	55.6 (5)	55.6 (15)	30.3 (36)	55.5 (91)
脱毛症	0 (0)	21.3 (33)	0 (0)	3.7 (1)	29.4 (35)	39.6 (65)
そう痒症	0 (0)	20.6 (32)	0 (0)	29.6 (8)	29.4 (35)	38.4 (63)
発疹	0 (0)	21.9 (34)	11.1 (1)	7.4 (2)	23.5 (28)	32.3 (53)
紅斑	0 (0)	12.9 (20)	11.1 (1)	22.2 (6)	30.3 (36)	31.7 (52)
全身そう痒症	0 (0)	15.5 (24)	11.1 (1)	33.3 (9)	23.5 (28)	29.9 (49)
皮膚剥脱	0 (0)	12.9 (20)	0 (0)	7.4 (2)	26.9 (32)	28.7 (47)
ドライアイ	0 (0)	8.4 (13)	11.1 (1)	18.5 (5)	17.6 (21)	22.0 (36)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 21.0

併合解析において、2例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤投与集団全体で骨端早期閉鎖 19 例、状態悪化 5 例、肺炎及び関節痛各 3 例、並びに四肢痛、腹痛、埋伏歯、蜂巣炎、末梢腫脹、失神、及び呼吸窮迫各 2 例であり、プラセボ投与/未投与集団で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。本剤投与集団全体における重篤な副作用は、骨端早期閉鎖 19 例、状態悪化、四肢痛、末梢腫脹及び蜂巣炎各 2 例、並びに関節痛、骨端障害、運動性低下、末梢性浮腫、細菌性敗血症、胃腸炎、貧血、下痢、嘔吐、足関節部骨折、栄養障害、クレブシエラ性菌血症及び痙攣発作各 1 例に認められ、プラセボ投与/未投与集団では重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本剤投与集団全体で骨端早期閉鎖 4 例、皮膚乾燥 2 例、故意の自傷行為、ミオクローヌス、運動性低下、せつ、蜂巣炎、

59) 皮膚および皮下組織障害 (SOC) の事象 (発現割合% (発現例数)) は、プラセボ投与/未投与集団で 39.1 (9)、本剤 5 mg 群で 86.5 (134)、5/2.5 mg 群で 66.7 (6)、10/5 mg 群で 96.3 (26)、20/10 mg 群で 89.1 (106)、本剤全体で 98.2 (161)、筋骨格系および結合組織障害 (SOC) の事象 (同上) は、プラセボ投与/未投与集団で 52.2 (12)、本剤 5 mg 群で 58.1 (90)、5/2.5 mg 群で 55.6 (5)、10/5 mg 群で 63.0 (17)、20/10 mg 群で 60.5 (72)、本剤全体で 74.4 (122) であった。

限局性感染、パラインフルエンザウイルス感染、紅斑、そう痒症及び栄養障害各 1 例であり、プラセボ投与／未投与集団では認められなかった。

日本人集団について、301 試験に登録された日本人参加者 4 例（8 歳未満 2 例、8 歳以上 2 例*）全例に有害事象及び副作用が認められた。2 例以上に認められた有害事象は、全身性そう痒症 4 例、骨密度減少 3 例、脱毛症、関節痛、上気道感染及び聴力低下各 2 例（重複あり）であり、関節痛及び上気道感染以外は副作用と判断された。重篤な有害事象は、^{8歳未満}の参加者 1 例（骨端早期閉鎖）に認められ、本事象は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。これらの結果から、日本人集団と全体集団との間で安全性プロファイルに明確な差異はないと考える。

併合解析における、本剤投与集団全体での発現時期別の有害事象の発現状況は表 69 のとおりであり、12 カ月以上で投与期間が長期化することに伴い有害事象及び副作用の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。なお、投与後 12 カ月以上では重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが、これは主に試験期間中にパンデミックが発生した新型コロナウイルス感染症及び PPC の発現によるものであると考えられた。

表 69 本剤投与集団全体における発現時期別の有害事象の発現状況（併合解析、FOP-FAS）

事象	発現時期					全期間 (164 例)
	3 カ月未満 (164 例)	3 カ月以上 6 カ月未満 (164 例)	6 カ月以上 9 カ月未満 (164 例)	9 カ月以上 12 カ月未満 (164 例)	12 カ月以上 (164 例)	
すべての有害事象	92.7 (152)	79.9 (131)	75.6 (124)	73.8 (121)	82.9 (136)	100 (164)
すべての副作用	89.6 (147)	68.3 (112)	53.7 (88)	57.3 (94)	69.5 (114)	99.4 (163)
死亡に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	3.7 (6)	8.5 (14)	4.9 (8)	10.4 (17)	40.2 (66)	53.0 (87)
重篤な副作用	1.2 (2)	4.3 (7)	2.4 (4)	4.9 (8)	13.4 (22)	22.6 (37)
投与中止に至った有害事象	1.2 (2)	0.6 (1)	0 (0)	1.2 (2)	0.6 (1)	3.7 (6)
投与中止に至った副作用	1.2 (2)	0.6 (1)	0 (0)	1.2 (2)	0.6 (1)	3.7 (6)

発現割合%（発現例数）

併合解析における主な参加者の背景別の有害事象及び重篤な有害事象の発現状況は表 70 のとおりであった。全身性糖質コルチコイドの併用の有無を除き、いずれの部分集団解析においても、集団間で臨床的に問題となる有害事象及び重篤な有害事象の発現傾向の差異は認められなかった。また、全身性糖質コルチコイドの併用集団で重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、全身性糖質コルチコイドはフレアアップ等の症状発現時に使用されることが考えられることを考慮すると、本剤との併用投与の安全性の懸念を示す結果ではないと考える。

表 70 主な参加者の背景別の有害事象の発現状況 (併合解析、FOP-FAS)

項目	プラセボ投与/未投与集団 (23 例)		本剤投与集団全体 (164 例)		
	有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象	
全体	95.7 (22/23)	21.7 (5/23)	100.0 (164/164)	53.0 (87/164)	
性別	男性	90.0 (9/10)	20.0 (2/10)	100.0 (84/84)	51.2 (43/84)
	女性	100 (13/13)	23.1 (3/13)	100.0 (80/80)	55.0 (44/80)
年齢	8/10 歳未満	66.7 (2/3)	0	100 (25/25)	60.0 (15/25)
	8/10 歳以上 18 歳未満	100.0 (10/10)	20.0 (2/10)	100.0 (77/77)	55.8 (43/77)
	18 歳以上	100.0 (10/10)	30.0 (3/10)	100.0 (62/62)	46.8 (29/62)
体重	10kg 以上 20kg 未満	0	0	100 (13/13)	53.8 (7/13)
	20kg 以上 40kg 未満	87.5 (7/8)	25.0 (2/8)	100 (49/49)	63.3 (31/49)
	40kg 以上 60kg 未満	100 (8/8)	12.5 (1/8)	100 (53/53)	45.3 (24/53)
	60kg 以上	100 (6/6)	16.7 (1/6)	100 (47/47)	53.2 (25/47)
全身性糖質コルチコイドの併用	あり	94.1 (16/17)	23.5 (4/17)	100 (126/126)	61.1 (77/126)
	なし	100 (6/6)	16.7 (1/6)	100 (38/38)	26.3 (10/38)
年間フレアアップ回数	2 回/年以上	100 (7/7)	28.6 (2/7)	100 (62/62)	62.9 (39/62)
	2 回/年未満	100 (3/3)	0	100 (91/91)	45.1 (41/91)
最終フレアアップからの期間	20 カ月以上	0	0	100 (43/43)	34.9 (15/43)
	20 カ月未満	100 (10/10)	20.0 (2/10)	100 (112/112)	59.8 (67/112)

発現割合% (発現例数/評価例数)

また、8/10 歳未満と申請効能・効果の対象である 8/10 歳以上の集団間で発現割合に差異があった主な有害事象、副作用及び重篤な副作用は、表 71 のとおりであった。

表 71 8/10 歳未満と 8/10 歳以上の集団間で発現割合に一定以上の差異があった有害事象、副作用及び重篤な副作用 (併合解析、FOP-FAS)

	本剤投与集団全体 (164 例)	
	8/10 歳未満 (25 例)	8/10 歳以上 (139 例)
20%以上差異のある有害事象		
悪心	0 (0)	23.7 (33)
骨端早期閉鎖	52.0 (13)	5.0 (7)
ドライアイ	0 (0)	25.9 (36)
20%以上差異のある副作用		
骨端早期閉鎖	52.0 (13)	5.0 (7)
ドライアイ	0 (0)	25.9 (36)
皮膚擦過傷	0 (0)	20.9 (29)
5%以上差異のある重篤な有害事象		
骨端早期閉鎖	48.0 (12)	5.0 (7)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 21.0

以上のとおり、本剤投与により認められた有害事象は、他のレチノイドにおいて報告されている副作用 (眼障害、骨への影響、脂質異常、胃腸障害、肝障害、精神障害等 (Int J Pharm Sci Res 2017; 8: 3630-9)) と類似していた。なお、一部の事象について 8/10 歳以上の集団で 8/10 歳未満の集団に比較して発現割合の高い事象が認められたものの、いずれも非重篤であった。一方で、8/10 歳未満の集団では 8/10 歳以上の集団に比較して骨端早期閉鎖の発現割合が高く、重篤な骨端早期閉鎖も認められた。

機構は、以下のように考える。併合解析における有害事象及び副作用の発現割合について、本剤投与集団でプラセボ投与/未投与集団と比較して高い傾向が認められたものの (表 67)、認められた主な事象は「皮膚および皮下組織障害 (SOC)」並びに「筋骨格系および結合組織障害 (SOC)」の事象であり、いずれもレチノイドで既知の事象であった。同併合解析において、本剤投与集団でプラセボ投与/未投与集団と比較して重篤な副作用の発現割合は高かったものの、投与中止に至った有害事象の発現割合は本剤投与集団とプラセボ投与/未投与集団との間で大きな差異は認められなかったことも考慮すると、本剤の忍容性について臨床的に許容できない問題は認められていないものと判断した。また、日本人の FOP 患者における有害事象の発現状況について、症例数は限られるものの、外国人の FOP 患者に

おける発現状況と比較して臨床上問題となる傾向は認められず、日本人に特有の安全性上の懸念は示唆されていない。参加者の背景別の有害事象について、一部の集団の例数は限られているものの、8/10歳未満の集団で骨端早期閉鎖が多く認められたことを除き、いずれの集団においても有害事象の発現状況に臨床上問題となる差は認められていない。

以上の検討等に加え、本剤投与時に注目すべき有害事象について「7.R.2.2 注目すべき有害事象」の項における検討の結果、適切な注意喚起がなされるのであれば、本剤の安全性は管理可能であると考えことから、得られる有効性を踏まえれば本剤の安全性は臨床的に許容可能と判断した。

7.R.2.2 注目すべき有害事象

併合解析で多く認められた副作用、他のレチノイドの既知のリスク等を考慮し、以下の項では、注目すべき有害事象として、PPC 及び身長への影響、筋骨格系の事象、皮膚粘膜の事象、眼障害及び夜盲、新生物、精神障害及び自殺傾向、肝障害、並びに膵炎及び脂質異常について、検討を行った。

7.R.2.2.1 PPC 及び身長への影響について

申請者は、本剤投与時の PPC 及び身長への影響のリスクについて、以下のように説明している。

① PPC の発現状況

PPC⁶⁰⁾は、FOP-FAS における本剤投与集団の 18 歳未満の参加者 23.5% (24/102 例) に認められ、いずれも重篤な副作用とされた (表 72)。年齢区分別の PPC の発現割合は、8/10 歳未満で 56.0% (14/25 例)、8/10 歳以上 14 歳未満で 23.8% (10/42 例)、14 歳以上 18 歳未満で 0% (0/35 例) であった。

60) 統合解析のための 2020 年 2 月 28 日時点でのデータカットオフ以降、2020 年 7 月 1 日までに収集された情報も含む

表 72 重篤な副作用として報告された PPC を発現した参加者の一覧 (FOP-FAS)

試験名	年齢	性別	発現時期 (日)	本剤の措置	発現前 フレアアップ時投与
301	8歳未満*	女	377	休薬	無
	8歳未満*	女	348	休薬	有
	8歳未満*	女	334	休薬	有
	8歳未満*	女	340	中止	有
	8歳未満*	女	516	休薬	無
	8歳未満*	女	375	休薬	有
	10歳未満*	男	567	中止	有
	10歳未満*	男	390	非該当 ^{a)}	有
	10歳未満*	男	356	不変	有
	10歳未満*	男	345	中止	有
	8歳未満*	女	372	休薬	有
	10歳未満*	男	581	不変	有
	8歳以上*	女	370	休薬	有
	10歳以上*	男	532	不変	有
	10歳以上*	男	376	中止	有
	8歳以上*	女	366	休薬	無
	8歳以上*	女	533 ^{b)}	不変	有
	10歳以上*	男	203	非該当 ^{a)}	無
	10歳以上*	男	372	不変	有
	8歳以上*	女	379	不変	無
8歳以上*	女	175	不変	有	
202	10歳未満*	男	253	不変	有
	10歳未満*	男	201	不変	有
	8歳以上*	女	82 ^{c)}	不変	有

a) 本剤の最終投与後に発現

b) 併合解析のデータベースロック後に発現した事象

c) 治療前に発現した PPC とされていたが、併合解析のデータベースロック後に治療中に発現したことが判明した

FOP-FAS の (i) 8/10 歳未満と (ii) 8/10 歳以上 14 歳未満の各集団における、PPC 発現症例及び PPC 非発現症例の本剤総投与量及び投与期間 (中央値 [範囲]) は、表 73 のとおりであり、本剤の投与量又は投与期間と PPC の発現との間に明確な関連は認められなかった。

表 73 PPC 発現状況別の本剤総投与量及び投与期間 (FOP-FAS)

	(i) 8/10 歳未満		(ii) 8/10 歳以上 14 歳未満	
	PPC 発現症例 (14 例)	PPC 非発現症例 (11 例)	PPC 発現症例 (9 例)	PPC 非発現症例 (32 例)
総投与量 (mg)	1877 [848, 5736]	1368 [133, 6153]	1562 [224, 3638]	2456 [1083, 6887]
投与期間 (日)	363.5 [85, 671]	307.0 [53, 1030]	366.0 [42, 532]	546.5 [114, 934]

中央値 [範囲]

② 身長及び成長速度

FOP-FAS における年齢区分別の身長 Z スコア及び成長速度は表 74 のとおりであった。また、301 試験及び NHS の参加者ごとの身長 Z スコアの推移は図 6 のとおりであった。

表 74 身長 Z スコア及び成長速度 (18 歳未満、FOP-FAS)

	NHS			301 試験		
	8/10 歳未満 (23 例)	8/10 歳以上 14 歳未満 (21 例)	14 歳以上 18 歳未満 (22 例)	8/10 歳未満 (21 例)	8/10 歳以上 14 歳未満 (36 例)	14 歳以上 18 歳未満 (23 例)
身長 Z スコア (ベースライン時)						
評価例数	23	21	20	21	36	19
平均値±標準偏差	0.44±1.46	0.09±1.12	0.18±1.24	0.34±1.73	-0.35±1.60	-0.50±1.69
中央値 [範囲]	0.76 [-4.0, 2.4]	0.12 [-1.9, 2.1]	0.20 [-2.95, 2.56]	0.57 [-3.53, 3.73]	-0.94 [-4.38, 1.88]	-0.03 [-4.64, 1.55]
身長 Z スコアのベースライン時からの変化量 (12 カ月時)						
評価例数	22	17	18	15	31	13
平均値±標準偏差	-0.18±0.49	-0.30±0.34	-0.55±1.16	-0.57±0.66	-0.36±0.43	-0.02±1.54
中央値 [範囲]	-0.05 [-1.5, 0.6]	-0.20 [-1.2, 0.1]	-0.21 [-4.9, 0.5]	-0.52 [-2.0, 1.0]	-0.24 [-1.2, 0.5]	-0.94 [-1.1, 4.9]
12 カ月時の成長速度 (cm/年)						
評価例数	22	17	18	15	31	13
平均値±標準偏差	5.2±2.6	4.2±3.2	-1.5±7.8	3.4±3.4	3.0±3.2	2.6±13.1
中央値 [範囲]	5.8 [-1.9, 9.5]	4.5 [-4.9, 8.6]	0.3 [-30.0, 4.6]	3.3 [-2.6, 9.9]	3.6 [-4.0, 8.2]	0.0 [-6.2, 45.5]
12 カ月時の成長速度別の割合% (例数)						
4 cm/年未満	27.3 (6/22)	41.2 (7/17)	88.9 (16/18)	53.3 (8/15)	61.3 (19/31)	92.3 (12/13)
4 cm/年以上	4.5 (1/22)	23.5 (4/17)	11.1 (2/18)	6.7 (1/15)	6.5 (2/31)	0 (0/13)
5 cm/年未満						
5 cm/年以上	68.2 (15/22)	35.3 (6/17)	0 (0/18)	40.0 (6/15)	32.3 (10/31)	7.7 (1/13)
追跡不能 (例数)	1	4	4	6	5	10

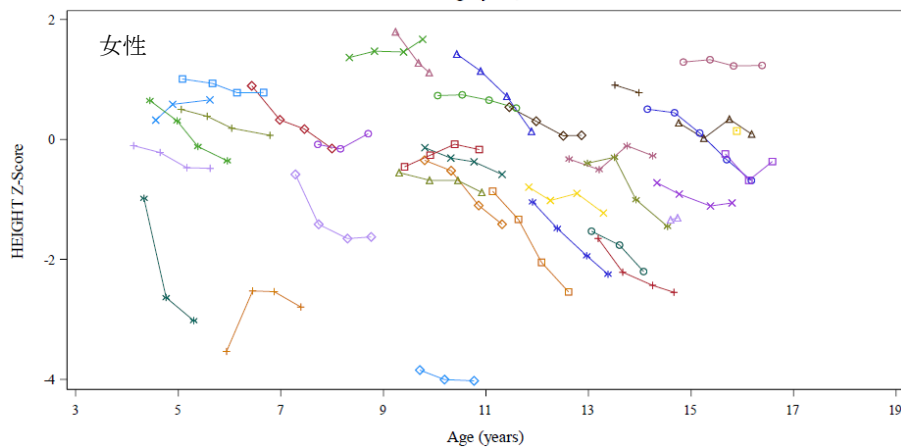
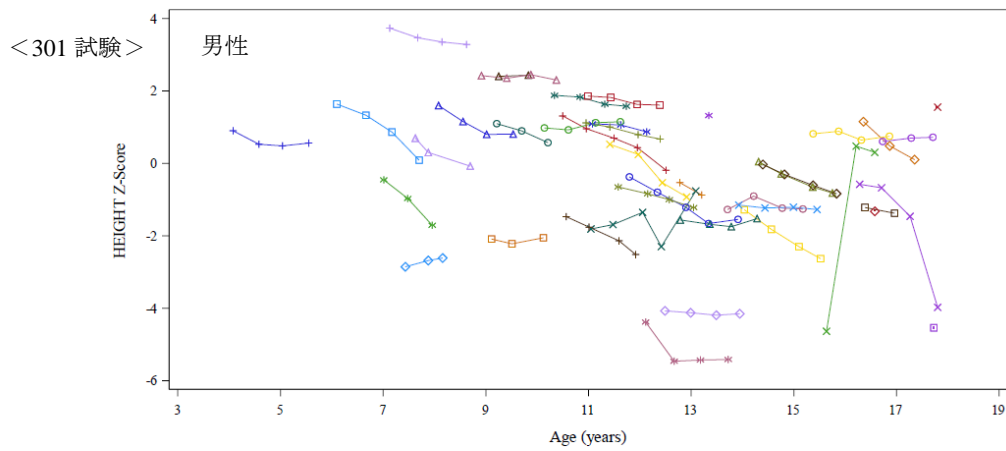
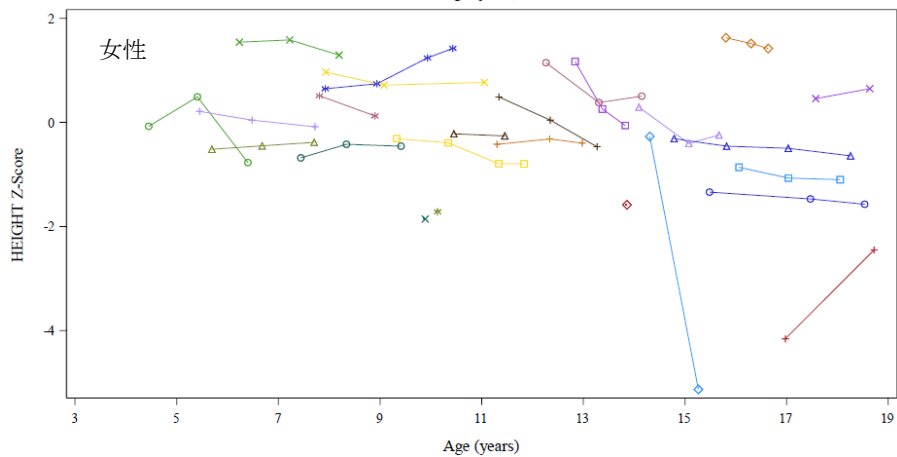
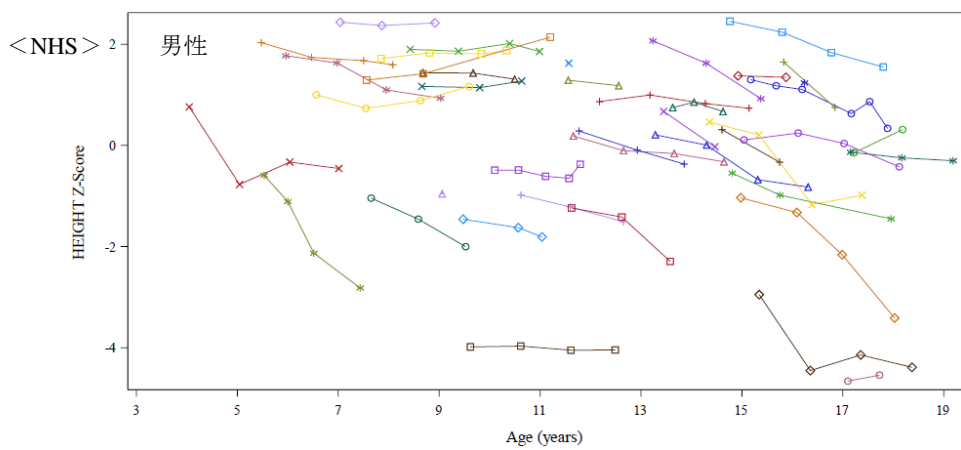


図6 NHS 及び 301 試験の参加者ごとの線形身長 Z スコア

以上より、FOP では脊柱変形を伴うこと等から、身長の結果解釈には限界があるが、NHS と比較して 301 試験の参加者において、成長の鈍化傾向が認められた。また、以下の点も踏まえると、8/10 歳以上 14 歳未満では成長の鈍化と PPC 発現の関連が示唆された一方で、8/10 歳未満では PPC の発現の有無にかかわらず本剤による成長に対する鈍化が示唆されたものと考ええる。

- FOP-FAS では、8/10 歳以上 14 歳未満の参加者において身長のベースラインからの 12 カ月時点までの変化量の平均値に PPC 発現の有無による差が認められたものの (PPC 発現症例 : 1.2 cm、PPC 非発現症例 : 3.5 cm)、8/10 歳未満の参加者においては PPC の発現の有無による差が認められなかったこと (PPC 発現症例 : 3.4 cm、PPC 非発現症例 : 3.6 cm)
- 8/10 歳以上 14 歳未満の参加者のうち、年間成長速度が 4 cm/年未満であった参加者の割合は、301 試験の PPC 発現症例で 85.7% (6/7 例)、PPC 非発現症例で 54.2% (13/24 例)、NHS の参加者で 41.2% (7/17 例) であったこと。
- 8/10 歳未満の参加のうち、成長速度が 4 cm/年未満であった参加者の割合は、301 試験の PPC 発現症例で 54.5% (6/11 例)、PPC 非発現症例で 50.0% (2/4 例)、NHS の参加者で 27.3% (6/22 例) であったこと。

③PPC 及び成長への影響に対する対応

301 試験においては、18 歳未満の参加者について、開始時点から以下の安全対策を実施していた。

- スクリーニング時に X 線画像評価 (膝及び手/手関節) による骨端線閉鎖の有無の確認
- 骨格が未成熟であることが確認された参加者では骨格成熟度が 100%に到達するまで 6 カ月ごとの膝及び手/手関節の X 線画像評価
- 身長及び膝高測定によるスクリーニング時及び 18 歳に到達するまで 6 カ月ごとの成長の評価

また、本剤による PPC 及び成長への影響をより詳細に評価するために、有効性評価を目的として実施される WBCT のスキャンデータを盲検下で放射線科医が骨端線の形態を評価することとした (2018 年 3 月 8 日付け治験実施計画書改訂第 1 版)。

2019 年 7 月までに 301 試験において 2 例 (^{8歳以上} 女児及び ^{8歳未満} 女児) の重篤な PPC の発現が認められたことを踏まえ、DMC は、成長に及ぼすリスクが高いと考えられる 10 歳以下の参加者の成長及び骨端線の状態に関して詳細に評価することとした。2019 年 9 月に開催された DMC において、フレアアップ時投与を受けた参加者において PPC のリスクが特に高い傾向が認められたことを踏まえ、申請者に対して、フレアアップ時投与を受けた参加者における X 線による骨端線の評価間隔を 3 カ月に短縮することを勧告した。当該勧告に従い、X 線検査の間隔を変更するとともに、部分的又は完全な PPC が認められた場合には、患者の状態に応じて本剤の減量、休薬又は投与中止を考慮する旨を治験実施計画書に明記した (2019 年 10 月 29 日付け治験実施計画書改訂第 3 版)。

2019 年 12 月には、301 試験及び 202 試験における PPC の発現状況を踏まえ、14 歳未満の患者に対する本剤の投与は中止した。

以上を踏まえ、現時点では、PPC のリスク因子は不明であること、長期的には成長停止、脚長差、不均衡な成長、罹患関節の角状変形、歩行障害等を引き起こす可能性があることから、本剤の添付文書において、以下の内容を注意喚起する。

- 臨床試験における PPC の発現状況。
- 投与開始時には、患者及びその保護者に対して成長に関するリスクを説明すること。
- 投与開始時にベースラインの放射線学的 (手/手関節及び膝関節) の X 線画像による骨格成熟度の評

価)及び臨床的評価(標準成長曲線(身長を含む)及び思春期分類等)を行うとともに、本剤投与開始後は、骨格の成熟(全ての骨端線の閉鎖)又は身長が成人値に達するまで、定期的に成長への影響をモニタリングすること。

なお、本剤の投与の PPC の発現状況及び本剤投与の臨床的意義を踏まえ、本剤の投与対象を 8/10 歳以上に限定する(「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項を参照)。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験における PPC の発現状況に加え、上記の申請者の説明を踏まえると、PPC の発現及び PPC を伴わない成長の抑制は本剤の投与によるリスクと考えられる。これらの事象は低身長となるのみならず、不均衡な成長や歩行障害を引き起こす可能性もあることから、本剤投与にあたって特に重要視すべき事象である。FOP の病態や重篤性、認められた本剤のベネフィットを考慮すると、本リスクは許容可能と判断するが、本剤の投与の適否の判断は慎重に判断する必要がある。また、本剤投与中は十分なモニタリングが必要である。添付文書における注意喚起について、申請者の提示する内容に加え、本剤の投与開始にあたっては、本剤による PPC のリスク及び成長への影響を十分に理解した上で、投与の適否を慎重に検討する旨を注意喚起する必要がある。更に、臨床試験における身長及び成長速度の Z スコアの推移等については情報提供資料等を用いて、医療現場に情報提供することが適切である。PPC 及び成長に及ぼす影響を踏まえた注意喚起の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断する。

なお、投与対象となる患者の年齢については、本剤の有効性及び本剤投与の臨床的意義も踏まえて判断する(「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項を参照)。

7.R.2.2.2 筋骨格系の事象

申請者は、本剤投与時の筋骨格系の事象のリスクについて以下のように説明している。

併合解析において、本剤投与集団全体の 5%以上に認められた「筋骨格系」⁶¹⁾の有害事象の発現状況は、表 75 のとおりであった。

表 75 本剤投与集団の 5%以上に認められた筋骨格系の有害事象の発現状況(併合解析、FOP-FAS)

事象	プラセボ投与 /未投与集団 (23 例)	本剤投与集団				
		5 mg (155 例)	5/2.5 mg (9 例)	10/5 mg (27 例)	20/10 mg (119 例)	本剤全体 (164 例)
すべての筋骨格系の有害事象	52.2 (12)	61.3 (95)	33.3 (3)	51.9 (14)	68.1 (81)	64.0 (105)
関節痛	43.5 (10)	40.6 (63)	11.1 (1)	44.4 (12)	46.2 (55)	44.5 (73)
関節腫脹	0 (0)	12.9 (20)	11.1 (1)	7.4 (2)	16.0 (19)	16.5 (27)
頸部痛	0 (0)	11.0 (17)	11.1 (1)	3.7 (1)	10.9 (13)	11.6 (19)
関節可動域低下	0 (0)	8.4 (13)	0 (0)	3.7 (1)	10.1 (12)	9.8 (16)
筋肉痛	8.7 (2)	7.7 (12)	0 (0)	3.7 (1)	9.2 (11)	7.3 (12)
顎痛	0 (0)	6.5 (10)	0 (0)	0 (0)	6.7 (8)	6.1 (10)
筋痙縮	4.3 (1)	5.2 (8)	0 (0)	3.7 (1)	5.9 (7)	5.5 (9)

発現割合%(発現例数)、MedDRA/J ver. 21.0

重篤な有害事象は、本剤投与集団全体の 5.5% (9/164 例(関節痛 4 例、足関節部骨折、骨端障害、骨外性骨化、大腿骨骨折、骨折、上腕骨骨折、筋緊張、筋肉痛、橈骨骨折及び頭蓋骨骨折各 1 例(重複あり)))に認められ、このうち関節痛、足関節部骨折及び骨端障害各 1 例が副作用とされた。投与中止に

61) SMQ「骨壊死」及び「骨粗鬆症/骨減少症」に関する事象(狭域)、「関節炎」に関する事象(広域及び狭域)、並びに HLGT「骨折、骨及び関節損傷、筋障害、並びに骨障害(先天性/骨折を除く)」に関する事象(骨端線早期閉鎖を除く)

至った事象は認められなかった。

併合解析において、本剤投与集団全体の 6.7% (11/164 例) に正常骨の骨折 (足関節、大腿骨、足部、橈骨及び上腕骨等) が認められ、プラセボ投与/未投与集団では、8.7% (2/23 例) に正常骨 (頭蓋骨、足/股関節) の骨折が認められた。異所性骨の骨折は本剤投与集団全体の 3.7% (6/164 例) に発現した。

本剤の小児多発性骨軟骨腫患者を対象とした臨床試験において骨塩量の増加量の減少傾向が認められたことを踏まえ、301 試験及び 202 試験において、脊椎のバイオメカニカル CT (BCT) 解析及び FOP の臨床試験で撮影した WBCT スキャン画像を用いて、脊椎骨強度、骨塩量、及び骨密度の低下並びに放射線学的脊椎骨折の新規発現を評価した。その結果、301 試験中断前期間 (試験開始から部分的クリニカルホールド及び/又は無益性境界を超えたことによる投与中断までの期間) において、1 年あたり椎体の骨強度が 23 ニュートン及び骨塩量が 0.01 g 増加し、脊椎内部 (骨梁) の密度が 0.15 mg/cm³ 低下した。202 試験の中断前期間において、1 年あたり椎体の骨強度及び骨塩量がそれぞれ 261 ニュートン及び 0.17 g 低下し、脊椎内部 (骨梁) の密度が 0.61 mg/cm³ 増加した。また、301 試験中断前期間において、12 カ月時点における放射線学的脊椎骨折の新規発現割合は、未投与例 10.9% (7/64 例) 及び本剤投与例 22.1% (15/68 例)、中等度/重度の放射線学的脊椎骨折の発現割合は、未投与例 4.7% (3/64 例) 及び本剤投与例 7.4% (5/68 例) であり、いずれも本剤投与例で未投与例よりも高かった。

過骨症 (骨棘) 及び腱又は靭帯の石灰化に関連する事象⁶²⁾について、併合解析における本剤投与集団全体及びプラセボ投与/未投与集団いずれにおいても当該事象は認められなかった。

一般に、脊椎内部 (骨梁) の密度は 90~350 mg/cm³ と報告されている (JOR Spine. 2021; 4: e1176.) 一方で、301 試験及び NHS の対象となった FOP 患者におけるベースラインの骨密度 (平均値) は 96.82 ± 35.45 mg/cm³ であったことを考慮すると、FOP 患者では潜在的に骨折リスクが高い可能性がある。しかしながら、本剤投与集団に認められた正常骨及び/又は異所性骨の骨折のうち、重篤な有害事象とされた骨折は、いずれも自動車事故や転倒等の外傷状況下で生じたものであった。また、本剤投与集団全体で一定数の重篤な筋骨格系の有害事象が認められたものの、副作用と判断された事象は限られていた。以上を考慮すると、本剤の PPC 及び成長に及ぼす影響を除く筋骨格系に対するリスクは、許容可能であると考えられる。ただし、脊椎骨評価では、本剤投与による脊椎骨強度、骨塩量及び骨密度が低下する傾向も認められ、脊椎骨折のリスク増加が示唆されたことを考慮すると、本剤の投与に際しては脊椎の骨折に注意が必要であると考えることから、添付文書において、本剤投与中は定期的に脊椎の放射線学的評価を行う旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験において、本剤投与により本剤未投与時と比較して脊椎骨強度、骨塩量及び骨密度が低下する傾向も認められており、また、放射線学的脊椎骨折の発現割合も本剤未投与時と比較して本剤投与時で高かったことから、本剤投与により骨折のリスクが上昇する可能性が否定できない。FOP の病態や予後、認められた本剤のベネフィットを考慮すると、骨折のリスクは許容可能と判断するが、FOP 患者が骨折リスクの背景因子を有していると考えられることから、添付文書においては、臨床試験での骨折、骨強度低下の発現状況について情報提供した上で、本剤投与中は定期的に脊椎の放射線学的評価を行い、投与継続の可否を慎重に判断する旨を注意喚起する必要があると考える。

62) MedDRA PT 「靭帯石灰化」、「腱石灰化」、「骨症」、「骨肥厚」及び「外骨腫」に該当する事象

7.R.2.2.3 皮膚粘膜の事象

申請者は、本剤投与時の「皮膚粘膜の事象」のリスクについて、以下のように説明している。
併合解析における「皮膚粘膜」⁶³⁾の有害事象の発現割合は表76のとおりであった。

表 76 皮膚粘膜に関する有害事象の発現状況（併合解析、FOP-FAS）

事象	プラセボ投与 ／未投与集団 (23 例)	本剤投与集団				
		5 mg (155 例)	5/2.5 mg (9 例)	10/5 mg (27 例)	20/10 mg (119 例)	本剤全体 (164 例)
すべての事象	4.3 (1)	25.2 (39)	0 (0)	7.4 (2)	43.7 (52)	48.8 (80)
皮膚剥脱	0 (0)	12.9 (20)	0 (0)	7.4 (2)	27.7 (33)	28.7 (47)
薬疹	0 (0)	9.0 (14)	0 (0)	0 (0)	16.0 (19)	17.7 (29)
水疱	4.3 (1)	3.2 (5)	0 (0)	0 (0)	5.9 (7)	7.3 (12)
結膜炎	0 (0)	1.9 (3)	0 (0)	0 (0)	4.2 (5)	4.9 (8)
口内炎	0 (0)	2.6 (4)	0 (0)	0 (0)	1.7 (2)	3.0 (5)
皮膚びらん	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	1.7 (2)	1.8 (3)
口腔内潰瘍形成	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	1.2 (2)
水疱性膿痂疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0.6 (1)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver. 21.0

重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。重症度が重度の事象は 0.6%（1/164 例：薬疹）に認められ、副作用とされたものの、転帰は回復であった。その他の事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。また、重度の皮膚反応（スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、急性全身性発疹性膿疱症等）、多形紅斑及び水疱性皮膚炎は認められなかった。

本剤の投与は、レチノイドの皮膚粘膜に対する作用による皮膚の乾燥や剥離等の皮膚バリア機能の低下を介して、皮膚及び軟部組織の感染リスク増加の一因となる可能性がある。また、皮膚の異常は、正常骨又は異所性骨にかかる圧力の増加により生じることがあること、FOP の治療として全身性副腎皮質ステロイドが使用された場合、皮膚が脆弱化し、感染や皮膚の異常が更に生じやすくなる可能性もあることを考慮すると、皮膚に対する予防的な措置が必要であり、皮膚粘膜に対する事象が発現した場合には、本剤の減量も検討する必要がある。

また、本剤は *in vitro* 光毒性試験で陰性であったものの（「5.6.2 光毒性試験」の項を参照）、レチノイドは日光曝露部位に灼熱感、紅斑、水疱形成等の光線過敏症をもたらす場合があることが知られていることから、301 試験において、日光への過剰な曝露を避ける旨及び日光が避けられない場合には、日光を遮るための措置（サンスクリーンの使用、衣類による遮光、サングラスの使用など）を行う旨を規定した。その上で、臨床試験において、最も多く認められた光線過敏症⁶⁴⁾の副作用はサンバーン（6.1%（10/164 例））であり、いずれも軽度又は中等度であった。重篤な事象は認められず、本剤の減量、休薬又は投与中止に至った光線過敏症は認められなかった。したがって、添付文書においては、301 試験における設定と同様に、光線過敏症に対する予防措置として、日光又は人工紫外線への過剰な曝露は避けるとともに、日光を遮るための措置を行う旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験において、重篤又は投与中止に至った皮膚粘膜の事象は認められなかったものの、皮膚粘膜の事象が多く認められており、レチノイドは皮膚粘膜に対する作用により皮膚バリア機能の低下を引き起こすことが知られていること、及び FOP 患者は皮膚の脆弱化のリスクを有していることを考慮すると、本剤の投与に際しては皮膚粘膜の異常に関する事象の発現に注

63) SMQ「重症皮膚副作用」に該当する事象

64) HLT「光過敏症および光線性皮膚症状態」に該当する事象

意が必要である。したがって、添付文書においては、本剤の投与中は皮膚に対する予防的な措置等を行い、患者の状態を十分に観察した上で、皮膚粘膜に関する事象が生じた場合には適切な措置を講じる旨を注意喚起すること、及び臨床試験における皮膚粘膜の事象の発現状況について医療現場に情報提供することが適切である。

7.R.2.2.4 眼障害及び夜盲

申請書は、本剤投与時の眼障害及び夜盲のリスクについて、以下のように説明している。

併合解析において、「眼障害」⁶⁵⁾の有害事象は、本剤投与集団全体 33.5% (55/164 例) 及びプラセボ投与／未投与集団 8.7% (2/23 例) で認められた。本剤投与集団全体で 2% 以上に認められた眼障害の有害事象は、眼乾燥 22.0% (36/164 例)、眼充血 5.5% (9/164 例)、眼刺激、眼瞼皮膚乾燥及び霧視各 3.0% (5/164 例) 並びに眼部腫脹 2.4% (4/164 例) であり、プラセボ投与／未投与集団では眼乾燥及び眼充血の事象はなかった。「眼障害」の有害事象は全て重症度が軽度又は中等度であり、重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

夜盲について、有害事象は本剤投与集団の 0.6% (1/164 例) に認められ、副作用とされた。認められた事象は非重篤及び軽度であったこと、本剤の非臨床試験でも網膜に関する所見は認められなかったことも踏まえると、本剤の投与による夜盲のリスクを示唆する結果は得られていないものとする。ただし、夜盲はレチノイドとの関連が指摘されていることから、添付文書において適切に注意喚起することが必要と考える。

機構は、本剤の臨床試験において、重度又は重篤な「眼障害」の発現は認められていないものの、レチノイドは眼表面の炎症を惹起する作用を有すること、及びプラセボ投与／未投与集団と比較して本剤投与集団で眼乾燥等の事象が多く認められたことから、添付文書を用いて臨床試験において眼障害の発現が認められた旨を情報提供する必要があると考える。また、夜盲について、本剤の非臨床試験において網膜への直接的な影響を示唆する結果は得られておらず、本剤の臨床試験で認められた夜盲は 1 例のみであり、非重篤な事象であったことから、本剤の臨床試験では夜盲の発現のリスクについて大きな懸念は認められないものの、夜盲はレチノイドのクラスエフェクトとされていることを考慮すると、他のレチノイドと同様の内容を添付文書において注意喚起することが適切と考える。

7.R.2.2.5 悪性腫瘍

申請者は、本剤投与時の悪性腫瘍のリスクについて、以下のように説明している。

併合解析において、「新生物」⁶⁶⁾の有害事象は、本剤投与集団全体では 9.1% (15/164 例) であり、プラセボ投与／未投与集団 (23 例) では認められなかった。本剤投与集団全体で 2 例以上に認められた有害事象は、化膿性肉芽腫 (爪囲) 1.8% (3/164 例)、並びに子宮平滑筋腫及び皮膚囊腫各 1.2% (2/164 例) であった。また、併合解析において、がん及び悪性新生物の事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。非臨床試験において、本剤のがん原性試験の結果は提出されていないことを踏まえ、本剤の臨床試験では、がん及び悪性新生物の発現状況を確認したが、これらの事象は認められていないことを確認した。ただし、本剤のがん原性試験成績は得られていないことから (「5.R.2

65) SOC 「眼障害」に該当する事象

66) SOC 「良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) に該当する事象

がん原性について」の項を参照)、当該試験結果が得られた段階で、製造販売後に得られた情報も含め、本剤のがん原性リスクについて再検討する必要があると考える。

7.R.2.3.6 精神障害及び自殺傾向

申請者は、本剤投与時のうつ病のリスクについて、以下のように説明している。

併合解析において、「精神障害及び自殺傾向」⁶⁷⁾の有害事象の発現割合は、表 77 のとおりであった。副作用は本剤投与集団全体で 10.4% (17/164 例) に認められ、このうち 2% 以上に認められた事象は、抑うつ気分 4.3% (7/164 例) であった。重篤な事象は 0.6% (1/164 例：薬物依存) に認められたものの、当該事象は副作用とは判断されなかった。投与中止に至った事象は、0.6% (1/164 例：故意の自傷行為) であり、当該事象は副作用と判断され、転帰は回復であった。

表 77 精神障害に関する有害事象の発現状況 (併合解析、FOP-FAS)

事象	プラセボ投与 /未投与集団 (23 例)	本剤投与集団全体				
		5 mg (155 例)	5/2.5 mg (9 例)	10/5 mg (27 例)	20/10 mg (119 例)	本剤全体 (164 例)
すべての事象	0 (0)	6.5 (10)	0 (0)	7.4 (2)	13.4 (16)	14.6 (24)
抑うつ気分	0 (0)	4.5 (7)	0 (0)	0 (0)	4.2 (5)	7.3 (12)
自殺念慮	0 (0)	1.3 (2)	0 (0)	3.7 (1)	2.5 (3)	3.0 (5)
うつ病	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.5 (3)	1.8 (3)
気分変化	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	1.2 (2)
気分動揺	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.7 (1)	0.8 (1)	1.2 (2)
記憶障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.7 (2)	1.2 (2)
薬物依存	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.7 (1)	0 (0)	0.6 (1)
故意の自傷行為	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.6 (1)
注意力障害	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.6 (1)
感情不安定	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0.6 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 21.0

レチノイドは、線条体や海馬におけるドーパミン等の神経伝達物質の調節異常や、海馬での神経新生抑制、前頭前野 (特に眼窩前頭皮質) の機能障害等を介してうつ病の発症に関与していると考えられている (Neurosci Biobehav Rev 2020; 112: 376-91、Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008; 32: 315-31)。したがって、うつ病はレチノイドの既知のリスクであることを踏まえ、本剤を投与中の患者に対して、うつ病の徴候がないかモニタリングし、必要に応じて適切な治療を行う旨を添付文書において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験において、精神障害及び自殺傾向の有害事象が一定の頻度で認められており、本剤との因果関係の否定できない、投与中止に至った事象も認められたことに加え、うつ病はレチノイドの既知のリスクであることを考慮すると、本剤の投与に際しては精神障害及び自殺傾向に関する事象の発現に注意する必要がある。したがって、添付文書においては、本剤投与中は、うつ病の徴候についてモニタリングし、必要に応じて適切な治療を行うこと、及び精神疾患の既往を有する患者に本剤を投与する場合には、症状が増悪するおそれがあることから、リスクとベネフィットを考慮して投与の適否を判断する旨を添付文書において注意喚起すること、及び臨床試験における精神障害及び自殺傾向に関する発現状況について情報提供することが適切である。

67) SMQ 「うつ病および自殺/自傷」 (狭域及び広域) に該当する事象

7.R.2.2.7 肝障害

申請者は、本剤投与時の肝障害のリスクについて、以下のように説明している。

併合解析において、「肝障害」⁶⁸⁾の有害事象の発現割合は、表 78 のとおりであった。副作用と判断された肝障害の事象は本剤投与集団全体で 6.7% (11/164 例) に認められ、2%以上に認められた事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3.7% (6/164 例) 及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 3.0% (5/164 例) であった。重症度が重度の事象、重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

表 78 肝障害に関する有害事象の発現状況 (併合解析、FOP-FAS)

事象	プラセボ投与 /未投与集団 (23 例)	本剤投与集団全体				
		5 mg (155 例)	5/2.5 mg (9 例)	10/5 mg (27 例)	20/10 mg (119 例)	本剤全体 (164 例)
すべての事象	13.0 (3)	5.2 (8)	11.1 (1)	14.8 (4)	8.4 (10)	10.4 (17)
血中アルカリホスファターゼ増加	8.7 (2)	2.6 (4)	0 (0)	0 (0)	5.0 (6)	5.5 (9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	1.3 (2)	0 (0)	0 (0)	4.2 (5)	3.7 (6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0)	0.6 (1)	11.1 (1)	0 (0)	4.2 (5)	3.7 (6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.4 (4)	2.4 (4)
血中ビリルビン増加	4.3 (1)	0.6 (1)	0 (0)	7.4 (2)	0.8 (1)	1.8 (3)
国際標準比増加	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	3.7 (1)	0 (0)	1.2 (2)
尿中ウロビリノーゲン増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.7 (1)	0.8 (1)	1.2 (2)
脂肪肝	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.6 (1)
高ビリルビン血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0.6 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 21.0

併合解析において、Hy's law の基準に該当する参加者は認められなかった。脂肪肝は 1 例確認された。以上の結果から、本剤により肝障害のリスク増加やビリルビンの増加が生じる可能性は低いことが示唆されたものの、肝障害はレチノイドの既知のクラスエフェクトであり、レチノイドは用量依存性の肝酵素上昇と関連し、稀に重篤な肝炎を引き起こす可能性があることを考慮し、本剤投与に伴う肝障害のリスクについて添付文書において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験において認められた「肝障害」に関する有害事象の発現頻度や、重篤又は投与中止に至った肝障害の事象の発現は認められていないことを踏まえると、本剤の臨床試験において本剤投与による肝障害の明確なリスクは示されていないものとする。しかしながら、個別の事象ではプラセボ投与/未投与集団と比較して本剤投与集団において発現頻度が高かった事象も認められており、肝障害はレチノイドのクラスエフェクトとされていることも考慮すると、他のレチノイドと同様の内容を添付文書において注意喚起することが適切と考える。

7.R.2.2.8 膵炎及び脂質異常

申請者は、本剤投与時の脂質異常及びそれに伴う膵炎のリスクについて、以下のように説明している。

併合解析において、「脂質異常」⁶⁹⁾の有害事象の発現割合は、表 79 のとおりであった。副作用は 3.0% (5/164 例) に認められ、全体で 2 例以上に認められた事象は、高トリグリセリド血症 1.8% (3/164 例) 及び高コレステロール血症 1.2% (2/164 例) であった。重症度が重度の事象、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

68) SMQ 「重度の薬剤性肝障害」及び「肝臓関連検査による徴候及び症状」(広域及び狭域)に該当する事象

69) HLGT 「脂質代謝障害」に該当する事象

表 79 脂質異常に関する有害事象の発現状況 (併合解析、FOP-FAS)

事象	プラセボ投与 /未投与集団 (23例)	本剤投与集団全体				
		5 mg (155例)	5/2.5 mg (9例)	10/5 mg (27例)	20/10 mg (119例)	本剤全体 (164例)
すべての事象	0 (0)	1.3 (2)	11.1 (1)	14.8 (4)	4.2 (5)	4.9 (8)
高コレステロール血症	0 (0)	0 (0)	11.1 (1)	7.4 (2)	0.8 (1)	2.4 (4)
高トリグリセリド血症	0 (0)	1.3 (2)	0 (0)	7.4 (2)	3.4 (4)	2.4 (4)
体脂肪異常	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0.6 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 21.0

併合解析において、「腭炎」⁷⁰⁾の有害事象の発現割合は、表 80 のとおりであった。「腭炎」の副作用は 23.8% (39/164 例) に認められ、全体で 2%以上認められた事象は、悪心 9.1% (15/164 例)、嘔吐 7.9% (13/164 例)、リパーゼ増加 6.7% (11/164 例)、腹痛 4.3% (7/164 例)、アミラーゼ増加 3.7% (6/164 例) 及び上腹部痛 3.0% (5/164 例) であった。重篤な事象は 1.8% (3/164 例：腹痛 2 例及び嘔吐 1 例) に認められ、このうち、嘔吐の 1 例は副作用と判断され、転帰は回復であった。投与中止に至った事象は認められなかった。

表 80 腭炎及びリパーゼ/アミラーゼ増加に関する有害事象の発現状況 (併合解析、FOP-FAS)

事象	プラセボ投与 /未投与集団 (23例)	本剤投与集団全体				
		5 mg (155例)	5/2.5 mg (9例)	10/5 mg (27例)	20/10 mg (119例)	本剤全体 (164例)
すべての事象	43.5 (10)	32.3 (50)	0 (0)	37.0 (10)	26.1 (31)	42.7 (70)
嘔吐	17.4 (4)	14.8 (23)	0 (0)	11.1 (3)	11.8 (14)	22.6 (37)
悪心	13.0 (3)	12.3 (19)	0 (0)	22.2 (6)	11.8 (14)	20.1 (33)
腹痛	8.7 (2)	9.7 (15)	0 (0)	14.8 (4)	6.7 (8)	15.9 (26)
上腹部痛	8.7 (2)	3.9 (6)	0 (0)	0 (0)	5.9 (7)	6.7 (11)
リパーゼ増加	4.3 (1)	2.6 (4)	0 (0)	14.8 (4)	4.2 (5)	6.7 (11)
アミラーゼ増加	4.3 (1)	1.3 (2)	0 (0)	0 (0)	3.4 (4)	3.7 (6)
腹部膨満	0 (0)	1.3 (2)	0 (0)	3.7 (1)	1.7 (2)	3.0 (5)
血中ビリルビン増加	4.3 (1)	0.6 (1)	0 (0)	7.4 (2)	0.8 (1)	1.8 (3)
高ビリルビン血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0.6 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 21.0

以上より、本剤投与により脂質異常、リパーゼ、アミラーゼ、総コレステロール及びトリグリセリドの増加を発現した参加者数は限られていることを踏まえると、本剤投与による腭炎及び脂質異常のリスクは示されていないものとする。ただし、他のレチノイドにおいて既知のリスクである旨を添付文書で情報提供する。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験において認められた「腭炎」及び「脂質異常」の有害事象の発現状況を踏まえると、本剤の臨床試験において本剤投与による腭炎及び脂質異常の明確なリスクは示されていないものとする。しかしながら、個別の事象ではプラセボ投与/未投与集団と比較して本剤投与集団において発現頻度が高かった事象も認められており、これらの事象はレチノイドのクラスエフェクトとされていることも考慮すると、他のレチノイドと同様の内容を添付文書において注意喚起することが適切と考える。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。本剤の臨床的な意義に関して、現在、本邦において、FOPに係る効能・効果を有している薬剤はなく、FOP に対する治療としては、フレアアップ及び組織浮腫の軽

70) SMQ 「急性腭炎」 (狭域及び広域) に該当する事象

減又は予防を目的とした、フレアアップ症状の発現から 24 時間以内に行う短期間の高用量副腎皮質ステロイド投与が一般的である (Proc Intl Clin Council FOP 2019; 1: 1-111)。しかしながら、副腎皮質ステロイドの投与は、HO 減少や FOP の疾患進行の抑制作用は示されていない (Br J Clin Pharmacol 2019; 85: 1180-7) ことに加え、感染症、副腎皮質機能低下、骨粗鬆症等の長期使用に伴うリスクが懸念される。また、異所性骨の外科的切除は、フレアアップを惹起させ、さらなる HO 形成に至る可能性があるため推奨されていない。その他、慢性疼痛管理等における対症療法は存在するものの、HO 又は FOP 疾患進行を抑制する治療法はない。一方で、本剤は、RAR γ アゴニストであり、ACVR1 下流の Smad シグナル伝達の抑制を介して異所性骨の形成を抑制することが期待されることから、FOP 患者の新たな治療選択肢になり得る。

FOP 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (301 試験) の結果、本剤投与例で NHS の参加者と比較して年換算新規 HO 容積が減少したことから、FOP に対する本剤の有効性が期待される一方で (「7.R.1 有効性について」の項を参照)、PPC 及び成長の抑制のリスクも示された (「7.R.2.2.1 PPC 及び身長への影響について」の項を参照)。本剤の臨床試験において、年齢によって PPC のリスクに差異が認められたこと (「7.R.2.2.1 PPC 及び身長への影響について」の項を参照)、及び FOP は遺伝性疾患であり、小児期から発症することを踏まえ、以下のとおり、年齢による PPC のリスクを考慮した上で、本剤のベネフィット・リスクバランスを検討した。

FOP の治療においては、関節の強直と関連する障害の進行を遅らせるために、可能な限り早期に治療を開始することが望ましいと考えられる。通常、フレアアップのエピソード及び HO 形成は 2~4 歳頃に始まり (Bone 2020; 134: 115274.)、FOP 診断時の年齢は中央値で 5 歳である。FOP 患者約 500 例を対象としたレトロスペクティブな調査の結果 (J Bone Miner Res 2016; 31: 650-6)、発症後 10 年以内に体軸/頭蓋領域において HO が初めて発現し [頸部及び上背部に 6 歳 (中央値) で発現]、加齢に伴い四肢領域 (近位から遠位) に進行した [肩及び胸部に 8 歳 (中央値)、股関節及び膝関節に 14 歳 (中央値)、顎及び四肢に 16 歳 (中央値) で発現] ことが報告されている (図 7)。

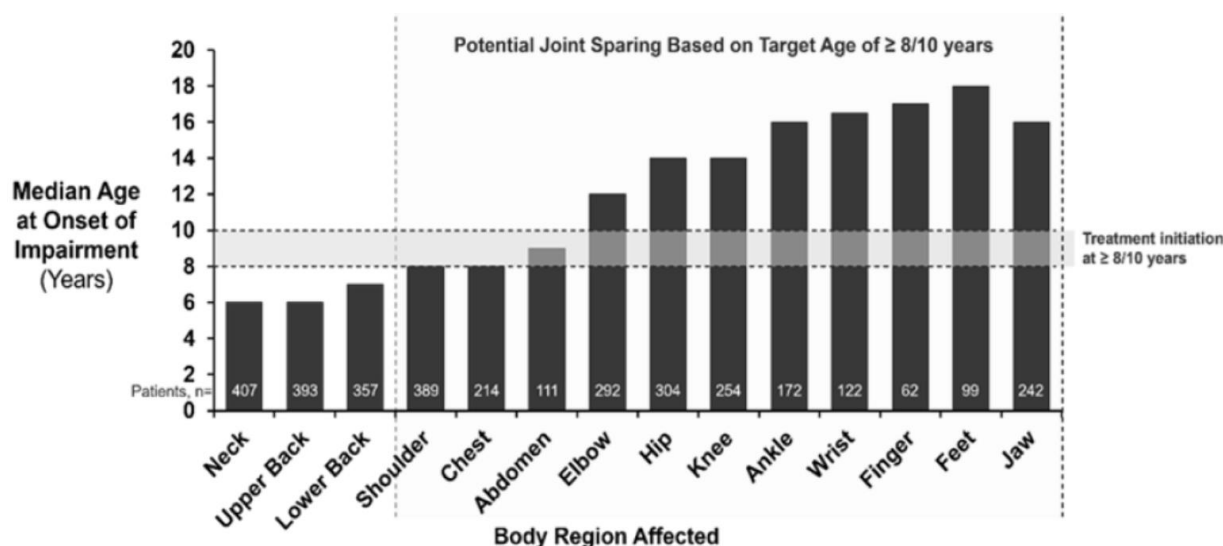


図 7 身体領域別の最初に HO による影響を受ける年齢の中央値

また、骨格成熟度データに基づくと、女性 8 歳と男性 10 歳（図 7 における、肩（Shoulder）、胸部（Chest）、腹部（Abdomen）の HO 病変発現年齢の中央値に相当）の身長は成人平均身長の約 80% に達している⁷¹⁾。

以上を考慮し、投与対象患者の年齢の下限を女性では 8 歳及び男性では 10 歳と設定することにより、成人身長（平均）の 80% 以上に達するまで本剤の投与開始を遅らせることで、PPC の影響を低減するとともに、かつ多くの身体領域で HO の影響が生じる前に治療を開始することが可能と考える。したがって、本剤の投与対象は、8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性における進行性骨化性線維異形成症とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。「7.R.1 有効性について」の項における検討を踏まえると、本剤の FOP に対する一定の有効性は期待できると考えられ、また、FOP の重篤性や、FOP に係る効能・効果で承認された薬剤はないこと、FOP に対する治療選択肢が極めて限られていること等を踏まえると、本剤投与に伴う PPC 等のリスクに係る安全対策（「7.R.2 安全性について」の項参照）を適切に実施した上であれば、本剤を FOP に対する新たな治療選択肢として医療現場に提供する意義はある。

また、投与対象とする年齢について、FOP の疾患経過においては、基本的に不可逆的かつ蓄積性に HO が形成され、四肢の関節の可動性に影響を及ぼすことから、HO が形成される年齢を考慮して可能な限り早期に治療を開始することが望ましいと考えられる。一方で、PPC 及び成長に及ぼす影響については本剤投与にあたり重要視する必要がある（「7.R.2.2.1 PPC 及び身長への影響について」の項参照）、一定以上成長した患者を投与対象とすべきとする申請者の説明は理解できる。ただし、以下の点を踏まえると、申請者の設定のとおり、8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性であれば一律に投与が推奨できるとは判断できないものとする。

- 個々の患者において、一概に成人身長の 80% 以上に達すれば PPC 等による成長の鈍化の影響を考慮する必要はないとまではいえないこと。
- 本剤の臨床試験の結果から、8/10 歳以上であっても、本剤投与による PPC のリスク及び成長に対する影響が懸念されること（「7.R.2.2.1 PPC 及び身長への影響について」の項参照）。
- 成人身長の 80% に到達する年齢には個人差があると考えられること。

したがって、本剤の投与対象については、女性では 8 歳以上及び男性では 10 歳以上と設定した上で、骨端線が閉鎖していない小児患者に対する本剤の投与を検討するにあたっては、患者ごとに、骨端線の評価及び成長への影響を考察し、本剤の投与によるベネフィットが PPC 及び潜在的な成長に関する長期的影響を上回ると判断される場合のみに投与を検討することが適切であり、当該内容を効能・効果に関連する注意の項に記載する必要があると考える。

また、本剤の効能・効果については、HO の形成は FOP の主要な症状であることから、「進行性骨化性線維異形成症」とした上で、投与が推奨される年齢については用法・用量の項に規定することが適切と考える。

本剤の投与対象並びに効能・効果及び効能・効果に関連する注意の具体的な記載内容については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断する。

71) 2000 年に CDC により公表された成長曲線に基づく

7.R.4 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

7.R.4.1 連続投与／フレアアップ時投与について

申請者は、以下のように説明している。301 試験においては、以下①～⑤の設定根拠に基づきフレアアップ発現の有無にかかわらず連続投与により HO 抑制効果が期待できると考えたこと、及びフレアアップ時にはそれに適した投与とすることが適切と考え、本剤 5 mg の連続投与及び本剤 20/10 mg のフレアアップ時投与を用法・用量として設定した。その結果、301 試験において、本剤の FOP に対する臨床的有用性が示されたことから（「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項を参照）、当該試験の規定を申請用法・用量として設定した。

- ① 自然発症マウス FOP モデルに本薬（ヒト等価用量換算で約 7 mg⁷²⁾）を隔日投与することにより HO 阻害作用を示し、関節可動性が維持されたこと（J Bone Miner Res 2016; 31: 1666-75）。
- ② 201 試験及び 202 試験パート A の結果、フレアアップ症状発現から 7 日以内に実施した画像検査において、既に強い軟部組織浮腫、筋壊死及び未成熟 HO が存在することが明らかとなったことから、フレアアップ症状が報告される前に新規 HO 形成が開始している可能性が考えられたこと。
- ③ 非臨床薬理試験の結果から、損傷誘発性 FOP マウスモデルにおいてフレアアップに相当すると考えられる損傷措置後から本薬を投与開始したとき、本薬は用量依存的に HO 阻害作用を示したこと（「3.1.2.1 損傷誘発性マウス FOP モデルにおける HO 阻害作用」の項を参照）。
- ④ 201 試験及び 202 試験のパート A において、以下の結果が得られたこと。
 - 6 週間の本剤 10/5 mg のフレアアップ時投与（「7.1.2 海外第 II 相試験」の項を参照）を行った結果、本剤投与例では未治療又はプラセボ投与例に比べて、フレアアップ部位に新規 HO を伴う割合が低く、新規 HO 容積が少ないことが示されたこと。
 - 一部のフレアアップはフレアアップ時投与期間を超えて症状が持続していたことから、当該用法・用量は最大の治療効果を得るためには十分ではない可能性が示唆されたこと。
- ⑤ 本剤 5 mg の連続投与及び 12 週間の本剤 20/10 mg のフレアアップ時投与を行った 202 試験のパート B の結果、未治療又はプラセボ投与例と比較して新規 HO 容積の減少が認められたこと。

7.R.4.2 フレアアップ時のみの投与について

申請者は、本剤の連続投与に忍容性のない患者に対しては、以下の理由から、フレアアップ時のみ本剤 20/10 mg を投与することでも有効性が期待できると考えることから、用法・用量に関連する注意の項において、当該内容を規定することが適切である旨を説明している。

- フレアアップ時のみの投与を行った際の、フレアアップ後 12 週間の転帰を解析した結果⁷³⁾、プラセボ投与／未投与例と比較して、本剤の 20/10 mg フレアアップ時投与例において 71.8%、10/5 mg フレアアップ時投与例において 72.1%新規 HO 容積が減少する傾向が認められたこと。
- 301 試験において 2 例が有害事象により連続投与を中止し、フレアアップ時投与のみを受けることを希望したことから、フレアアップ時のみの投与に移行した実績⁷⁴⁾があること。

72) 個体あたり本薬 20 µg が投与され、幼若マウスの体重を 10 g と仮定して本薬 2 mg/kg と推定してヒト等価用量を算出した。

73) フレアアップ転帰データは、NHS、201 試験、202 試験のパート A 及びパート B を投与集団ごとに併合した。

74) 2 例のうち、フレアアップ時投与のみに移行した後、1 例はフレアアップが発現しなかったことから、フレアアップ時投与を受けなかった。また、1 例は、フレアアップ時投与後に本剤の投与を中止した。

7.R.4.3 忍容性が認められない場合の用量調節について

申請者は、忍容性が認められない場合の用量調節について、以下のように説明している。

301 試験では、以下のとおり用量調節を行う旨を治験実施計画書に規定した。

- 減量の必要な副作用が認められた場合には、表 51 に示した用量のうち、1 段階低い用量に減量し、減量後も副作用が改善しない場合は、更なる減量を行うこと。
- 副作用発現時の用量が最低用量の時には、投与を中止すること。

上記の規定に基づいて実施された 301 試験の結果、38 例が有害事象により減量を行い、最大 3 段階の減量が行われた。その結果、本剤の有用性が示されたことから、治験実施計画書における規定と同様の内容を添付文書の用法・用量に関連する注意の項に記載する。

7.R.4.4 体重による用量補正について

申請者は、体重による用量補正の設定根拠について、以下のように説明している。

以下の理由から、301 試験に組入れられた小児について、骨格成熟度が 90%に達していない場合は、本剤の用量を体重に応じて補正した用量（相当量）（表 51）を投与することとした。

- PPK 解析の結果、体重は本剤の薬物動態に影響を及ぼすと考えられたこと（「6.2.7 PPK 解析」の項を参照）。
- FOP 患者を対象とした臨床試験の結果、本剤投与により PPC を含む小児の成長への影響が示されたこと（「7.R.2.2.1 PPC 及び身長への影響について」の項を参照）から、小児患者において本剤による過剰な曝露を避ける必要があると考えたこと。

その結果、以下の結果が得られたことから、骨格成熟度にかかわらず、14 歳未満の患者に対して、301 試験と同一の体重補正用量を、14 歳以上に対しては一律に補正しない用量を用法・用量として設定した。

- PPK 解析の結果、301 試験で規定した相当量を投与した際の曝露量は体重区分間で類似していたこと（表 37）。
- 301 試験において、体重区分別の有効性及び安全性の結果は表 62 及び表 70 のとおりであり、体重区分の間で明確に異なる傾向は認められなかったこと。
- 301 試験に組み入れられた参加者のうち、8/10 歳以上かつ 14 歳未満で骨格成熟度が 90%以上に該当した患者は 34 例⁷⁵⁾ 中 1 例のみであった一方で、14 歳以上の患者⁷⁵⁾はいずれも骨格成熟度が 90%以上であったこと。

7.R.4.5 食事の影響及び服用方法について

申請者は、食事の影響及び服用方法について以下のように説明している。

食事の影響試験（102試験、「6.1.1 食事の影響・投与方法コンポーネント」の項を参照）において、本剤を摂食条件下で投与した場合には、絶食条件下で投与した場合と比較して、曝露量が増加したことから、301試験では、本剤を食事中又は食直後に服用する旨を規定した。また、102試験では、本剤を含むカプセルをそのまま服用した場合とカプセル内容物を食事に混合して服用した場合の曝露量を比較した結果、明確な差異は認められなかったことも踏まえ、301試験では、カプセルをそのまま服用することが困難な場合には、カプセル内容物を食事に混合して服用することが可能である旨を規定し、少なくとも 27例はカプセル内容物を食事に混合して服用したことが確認されている。その結果、301試験から本剤

75) ベースライン時の骨年齢の情報が得られた参加者

の臨床的有用性が示されたことから、本剤は、食事中又は食直後に服用する旨を用法・用量に設定するとともに、カプセル内容物を食事に混合して服用する場合の投与方法やその際に注意すべき事項等について患者向けの資材を作成し、医療現場に情報提供する予定である。

機構は、7.R.5.1～7.R.5.5における申請者の説明について、それぞれ以下のように考える。

- 301 試験の結果等に基づき、本剤の基本的な用法・用量として、本剤 5 mg の連続投与及び本剤 20/10 mg フレアアップ時投与を設定する旨の申請者の説明は妥当である。
- 本剤の連続投与に忍容性のない患者に対して、フレアアップ時のみ投与が行われた実績は限られているが、フレアアップ時投与により新規 HO 容積の抑制効果が示唆されていることを踏まえると、患者の状態に応じて本剤 20/10 mg のフレアアップ時投与のみを行う選択肢を提供することは一定の意義はある。
- 301 試験において本剤投与に伴う副作用発現時には、患者の状態に応じて減量することが規定されており、実際に減量した症例も認められたことから、301 試験の用量調節基準を用法・用量に関連する注意の項に記載することは適切である。ただし、301 試験における減量の実績は限られ、投与実績のない用量での有効性については担保できないことから、301 試験における減量の実績に基づき、減量段階の目安を情報提供することが適切と考える。
- 以下の点を踏まえると、14 歳以上の患者であっても、小児に投与するにあたっては骨格成熟度を評価し、301 試験と同様に骨格成熟度が 90%未満である場合には、体重による用量補正を行うことが適切と考える。
 - 臨床試験で検討された症例数は限られており、実臨床において 14 歳以上かつ骨格成熟度が 90%未満に該当する患者が認められる可能性が否定できないこと。
 - 本剤には PPC のリスク及び身長への影響が認められていること。
 - 本剤の曝露量は体重の影響を受けること（「6.2.7 PPK 解析」の項を参照）。
- 食事の影響が認められたことを踏まえ、301 試験において食事中又は食直後に服用する旨が規定されていたことを踏まえると、本剤の用法として、食事中又は食直後に服用する旨を規定することは妥当である。また、FOP 患者のうち、低年齢の患者においては、カプセルをそのまま服用することが困難な場合も想定されることから、より服用が容易な剤形を開発することが望ましいと考えるが、カプセルをそのまま服用した場合とカプセル内容物を食事に混合して服用した場合とで曝露量に明確な差異が認められなかったこと、及び 301 試験においてカプセル内容物を食事に混合して服用した経験があることを踏まえると、301 試験の設定と同様に、カプセル内容物を食事に混合して服用することは許容されると考える。また、服用に際しての注意事項等を資材として医療現場に情報提供することは妥当である。

以上より、本剤の用法・用量について、(i) 成人及び骨格が成熟した小児の FOP 患者に対しては、1 日 1 回 5 mg を食事中又は食直後に経口投与し（連続投与）、フレアアップ時には 1 日 1 回 20 mg を 4 週間、その後 1 日 1 回 10 mg を 8 週間の計 12 週間食事中又は食直後に経口投与する（フレアアップ時投与）旨、(ii) 骨格未成熟の小児患者の用量は、体重を考慮して調整する旨、及び (iii) 忍容性が認められない場合は減量又はフレアアップ時のみの投与を検討する旨を設定することが適切である。

用法・用量、及び用法・用量に関連する注意の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断する。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。臨床試験における日本人患者に対する投与経験は極めて限られていること等から、使用実態下における本剤の安全性を検討することを目的として、使用成績調査を実施する計画である。本調査は、FOP が希少な疾患であることを考慮して全例調査とする予定である。また、予定症例数 10 例、登録期間 6 年、調査実施期間 8 年とし、安全性については、有害事象の発現状況を検討する予定である。

機構は、以下のように考える。本剤を長期に投与した際の、PPC 及び成長への影響等による長期的な影響については十分に特徴付けられているとは言い難いことから、使用実態下における安全性の検討を目的として調査を行うとする申請者の説明は妥当である。製造販売後の検討事項及び製造販売後調査の実施計画の適切性については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の進行性骨化性線維異形成症に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本品目は RAR γ 受容体に対するアゴニストであり、進行性骨化性線維異形成症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、有効性、PPC 及び成長への影響に関する安全性、効能・効果、用法・用量、並びに製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 1 月 13 日

申請品目

[販 売 名]	ソホノスカプセル 1 mg、同カプセル 1.5 mg、同カプセル 2.5 mg、同カプセル 5 mg、同カプセル 10 mg
[一 般 名]	パロバロテン
[申 請 者]	IPSEN 株式会社
[申請年月日]	令和 7 年 6 月 16 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

有効性について、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。他に以下の意見が出された。

- 301 試験の主たる解析とされた、負の値を 0 に置換し、平方根変換する BCP モデルを用いた主要評価項目である年換算新規 HO 容積の解析の結果 (表 53)、本剤の有効性を示す結果が得られなかったことについて、審査報告 (1) において 301 試験と NHS の評価スケジュールの差異の影響及び負の新規 HO 容積の影響が考察されているが、平方根変換の有無が有効性の結果解釈に及ぼす影響についても考察することが適切である。

以上の専門委員の意見を踏まえ、機構は、年換算新規 HO 容積に BCP モデルを用いた解析 (平方根変換の有無別並びに 301 試験及び NHS の HO 容積の評価スケジュールの差異の調整の有無別) の結果を踏まえて、平方根変換による有効性の評価への影響について考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

新規 HO 容積を平方根変換する解析の結果については、新規 HO あたりの容積の平方根変換値 ($\text{cm}^3/2$) の比 (本剤群/未投与群) を二乗し、新規 HO あたりの容積 (cm^3) の比に換算することにより、新規 HO 容積を平方根変換しない解析の結果と比較し、平方根変換の影響を検討することができる。301 試験の最終解析において、負の新規 HO 容積を 0 に置換した場合の、評価スケジュールの差異の調整を行った解析及び行わなかった解析のそれぞれにおける、①新規 HO 容積を平方根変換する解析における年換算新規 HO 容積 (新規 HO あたりの容積の平方根変換値の比の二乗と年換算新規 HO 発現率の比の積) と、②新規 HO 容積を平方根変換しない解析における年換算新規 HO 容積 (新規 HO あたりの容積の比と年

換算新規 HO 発現率の比の積) は表 81 のとおりであり、それぞれの間で明確な差異は認められなかった (評価スケジュールの調整なし: ①0.68 及び②0.64、評価スケジュールの調整あり: ①0.64 及び②0.61)。したがって、平方根変換は BCP モデルの結果解釈に対して大きな影響は及ぼしていないと考える。

表 81 平方根変換及び評価スケジュール調整の有無別の BCP モデルの解析結果 (最終解析) (主要 FAS)

負の HO 容積	0 に置換	0 に置換	0 に置換	0 に置換
平方根変換	あり	なし	あり	なし
評価スケジュールの調整	なし	なし	あり	あり
年換算新規 HO 発現率の比 (本剤群/未投与群) (A) の事後中央値 [95%信用区間]	1.33 [1.07, 1.64]	1.33 [1.07, 1.65]	1.08 [0.87, 1.36]	1.09 [0.87, 1.35]
新規 HO あたりの容積				
平方根変換値の比 (本剤群/未投与群) (B) の事後中央値 [95%信用区間]	0.72 [0.63, 0.82]	—	0.77 [0.67, 0.89]	—
平方根変換値の比 (本剤群/未投与群) の二乗 (B ²) の事後中央値 [95%信用区間]	0.51 [0.39, 0.67]	—	0.59 [0.45, 0.79]	—
比 (本剤群/未投与群) (C) の事後中央値 [95%信用区間]	—	0.48 [0.37, 0.63]	—	0.56 [0.42, 0.74]
年換算新規 HO 容積				
平方根変換値比 (本剤群/未投与群) (A×B) の事後中央値 [95%信用区間]	0.95 [0.74, 1.22]	—	0.84 [0.64, 1.09]	—
新規 HO あたりの容積の平方根変換値の比 (本剤群/未投与群) の二乗と年換算新規 HO 発現率の比の積 (A×B ²) の事後中央値 [95%信用区間]	0.68 [0.49, 0.96]	—	0.64 [0.45, 0.92]	—
比 (本剤群/未投与群) (A×C) の事後中央値 [95%信用区間]	—	0.64 [0.45, 0.90]	—	0.61 [0.42, 0.87]

機構は、以下のように考える。申請者の提示する結果から、評価スケジュールの差異の調整を行った場合と行わなかった場合のいずれにおいても、新規 HO 容積の平方根変換を行う BCP モデルと平方根変換を行わない BCP モデルの間で、解析結果に明確な差異が認められておらず、301 試験の結果解釈に対する平方根変換の影響は大きくないことを確認した。以上より、FOP 患者に対する本剤の一定の有効性は期待できるとした審査報告 (1) の結論を変更する必要はないと判断した。以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

安全性について、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。他に以下の意見が出された。

- 本剤投与との因果関係は明らかではないが、併合解析の結果、本剤投与集団においてのみ関節可動域低下が認められている (表 75)。一般に、骨端線の部分閉鎖が生じた場合には、関節変形により関節可動域の制限が発現する可能性があることから、当該事象の発現には注意する必要がある。

以上の専門委員の意見を踏まえ、機構は、骨端線早期閉鎖に関連して、骨端線の部分閉鎖が生じた場合の関節変形のリスクについても添付文書において注意喚起することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

1.3 臨床的位置づけ及び効能・効果について

臨床的位置づけ及び効能又は効果について、審査報告 (1) に記載した「7.R.3 臨床的位置づけ及び効能又は効果について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。以上に加え、「1.2 安全性に

ついて」の項における検討を踏まえ、本剤の効能又は効果、効能又は効果に関連する注意を以下のとおり設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[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。

1.4 用法・用量について

用法・用量について、審査報告(1)に記載した「7.R.4 用法・用量について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。以上を踏まえ、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のとおり設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[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

[用法及び用量に関連する注意]

- 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。
- 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。
- 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。

- 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投与すること。
- 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。

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

- 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。
- 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。

	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

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。他に以下の意見が出された。

- 小児患者に対して本剤を投与した場合の身長に対する影響及び骨強度の長期的な影響については、不明な点が残されており、製造販売後に可能な限り長期間情報収集を行うことが望ましい。

機構は、以上の専門委員からの意見も踏まえると、本調査においては申請者が提案するとおり、本剤が投与された全例を対象に情報収集することが適切と判断した。

以上の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の検討及び専門協議での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 82 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 83 及び表 84 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 82 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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		
該当なし		

表 83 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・一般使用成績調査（全例調査） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> ・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

表 84 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の安全性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	FOP 患者
観察期間	本剤投与開始から調査期間終了まで（少なくとも 2 年間（最長 8 年間））
予定症例数	本剤が投与された全症例
主な調査項目	患者背景、有害事象、臨床検査値、骨強度、身長（小児）、HO 発生状況、CAJIS 等

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
48	表 50 (重篤な有害事象、パート B、事象名)	状態悪化 ^{a)} 、筋緊張、ミオクローヌス及び大発作痙攣各 2 例、上腕骨骨折、嚥下障害、骨折、大腿骨骨折、血尿、腹痛、パラインフルエンザウイルス感染、インフルエンザ、骨外性骨化及び足関節部骨折 ^{a)} 各 1 例（重複あり）	状態悪化 ^{a)} 、筋緊張、ミオクローヌス、大発作痙攣、上腕骨骨折、嚥下障害、骨折、大腿骨骨折、血尿、腹痛、パラインフルエンザウイルス感染、インフルエンザ、骨外性骨化及び足関節部骨折 ^{a)} 各 1 例（重複あり）
60	表 63 (参加者 2、年換算新規 HO 容積)	2.95	3.19

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。また、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年と判断する。

[効能・効果]

進行性骨化性線維異形成症

[用法・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

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACVRI	Activin A receptor, type 1	アクチビン A 受容体 1 型
A/G 比	Albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
不純物B*		－ (該当なし)
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-24 h}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours post dose	投与 0 から 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration-time curve up to infinity	投与開始時から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the plasma concentration-time curve up to the time of last measurable drug concentration	投与開始時から定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCP モデル	Bayesian compound Poisson model	ベイズ複合ポアソンモデル
BCRP	Breast cancer resistance protein	－ (該当なし)
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
BSEP	Bile salt export pump	－ (該当なし)
CAJIS	Cumulative Analogue Joint Involvement Scale	－ (該当なし)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent systemic clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{min}	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CT	Microcomputed tomography	コンピュータ断層撮影法
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CTx	C-telopeptides of type I collagen	I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
不純物C*		
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
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry	二重エネルギー X 線吸収測定法

EC ₅₀	Concentration at half-maximum response	50%有効濃度
ECG	Electrocardiogram	心電図
efflux 比	－ (該当なし)	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数 (P _{app A→B}) に対する基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数 (P _{app B→A}) の比
EP	Enrolled Population	登録集団
ETA	Inter-individual random effect	個人間ランダム効果
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
f _m	－ (該当なし)	寄与率
FOP	Fibrodysplasia ossificans progressiva	進行性骨化性線維異形成症
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HEK293 細胞	Human embryonic kidney 293 cells	ヒト胎児腎由来細胞 293
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HLGT	High level group term	高位グループ用語
HO	Heterotopic ossification	異所性骨化
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC/UV	High-performance liquid chromatography with ultraviolet detection	高速液体クロマトグラフィー/紫外検出器
IC ₅₀	Half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH M7 ガイドライン	－ (該当なし)	「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドライン」 (平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査発 1110 第 3 号)
ICH Q3A ガイドライン	－ (該当なし)	「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」 (平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号)
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
Ind _{max}	－ (該当なし)	最大誘導作用
LC-MS/MS	Liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
M1	6,7-dihydroxy metabolite of palovarotene (mixture of diastereomers with 1:5 ratio)	本薬の 6,7 位水酸化体 (ジアステレオマー1:5)
M2	6-hydroxy metabolite of palovarotene	本薬の 6 位水酸化体
M3	7-hydroxy metabolite of palovarotene	本薬の 7 位水酸化体
M4a	6-oxo metabolite of palovarotene	本薬の 6 位オキソ体
M4b	7-oxo metabolite of palovarotene	本薬の 7 位オキソ体
MATE	Multidrug and toxin extrusion	－ (該当なし)
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MO	Multiple osteochondromas	多発性骨軟骨腫

NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリ ン酸
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	－（該当なし）
NHS	Natural history study	自然経過試験
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NONMEM	Nonlinear Mixed Effect Modeling software	非線形混合効果モデリングソフトウェア
OAT	Organic anion transporter	－（該当なし）
OATP	Organic anion transporting polypeptide	－（該当なし）
OCT	Organic cation transporter	－（該当なし）
P-gp	p-glycoprotein	P-糖蛋白質
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物動態
PIF	Photo irritation factor	光刺激係数
PINP	Type 1 procollagen N-terminal propeptide	I型プロコラーゲンN-プロペプチド
PPC	Premature physeal closure	骨端線早期閉鎖
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
pSmad	Phosphorylated Smad	リン酸化 Smad
PTP	Press through packaging	－
不純物A*		
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
QD	Quaque die	1日1回
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcF	The corrected QT interval with Fridericia's formula	Fridericia の式で補正した QT 間隔
$\Delta\Delta\text{QTcF}$	Mean placebo-corrected ΔQTcF	プラセボ補正後の ΔQTcF
RAR	Retinoic acid receptor	レチノイン酸受容体
RH	Relative humidity	相対湿度
Smad	Suppressor of Mothers against Decapentaplegic	－（該当なし）
SMQ	Standardized MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	消失半減期
t_{\max}	Time to maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
UDPGA	Uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases	ウリジン 5'-ジホスホ-グルクロノシルトランスフ ェラーゼ
UV-A	Ultraviolet-A	紫外線 A
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
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
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
WBCT	Whole body computed tomography	全身コンピュータ断層撮影

wLME モデル	Weighted linear mixed effect model	重み付き線形混合効果モデル
機構	－ (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	－ (該当なし)	ソホノスカプセル
本薬	－ (該当なし)	パロバロテン