ソホノスカプセル 1 mg、同 1.5 mg、同 2.5 mg、同 5 mg、及び同 10 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は IPSEN 株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

IPSEN 株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

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

本剤は、FOP 患者の新規 HO の軽減を目的として開発されている経口投与が可能なレチノイン酸受容体（RAR）アゴニストであり、特に RARγ に選択的である。骨形成タンパク質（BMP）シグナル伝達を抑制し、下流のエフェクター（Smad1/5/8）のリン酸化を全面的に減少させ、間葉系幹細胞（MSC）を正常な分化の方向に修正することにより、異所性軟骨内骨化を強力に抑制する。

本剤は、Roche Pharmaceuticals（Roche）が慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者に対する治療薬として評価していたものの、効果不十分のために開発を中止した薬物である。その後、Clementia Pharmaceuticals Inc.（Clementia）が Roche から本剤を導入し、2014 年 4 月に FOP に対する臨床開発プログラムを開始した。2019 年に Ipsen が Clementia を買収して以降、Ipsen が本剤の開発を進めている。

本邦では、国際共同第 3 相臨床試験（PVO-1A-301 試験）[redacted]を確認するため、20[redacted] 年に最初の PMDA 相談として、[redacted]相談を実施した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に日本で開始された本試験には、日本人被験者 4 例（14 歳未満：3 例、14 歳以上：1 例）が登録された。臨床試験の結果を受けて、[redacted]ために、PMDA 相談を複数回実施した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]相談にて、PMDA は申請者による以下 4 点の説明を踏まえ、製造販売承認申請を行うことに同意した。

- [redacted]
- [redacted]（[redacted]）
- [redacted]
- [redacted]

本剤は、これまでにカナダ、米国、アラブ首長国連邦、オーストラリア及びロシアで製造販売承認されており、FOP に対して承認されている唯一の治療薬である。日本では 2024 年 11 月 27 日に希少疾病用医薬品に指定され［指定番号（R6 薬）第 633 号］、米国及びオーストラリアで希少疾病用医薬品指定を受けている。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯の詳細については「2.5　臨床に関する概括評価」を参照すること。以下に開発の経緯図を示す（図 1.5- 1）。本申請効能に対する臨床開発は完了しており、その他の効能の開発は現在行っていない。

図 1.5-1　開発の経緯図

試験項目			実施時期
品質	物理化学的性質規格	原薬	20■年■月～20■年■月
		製剤	20■年■月～20■年■月
	安定性試験	原薬	20■年■月～20■年■月
		製剤	20■年■月～継続中
薬理	効力を裏付ける試験		20■年■月～20■年■月
	副次的薬理試験		20■年■月～20■年■月
	安全性薬理試験		20■年■月～20■年■月
動態	薬物動態試験		20■年■月～20■年■月
	薬物動態学的薬物相互作用試験		20■年■月～20■年■月
毒性	単回投与毒性試験		20■年■月～20■年■月
	反復投与毒性試験		20■年■月～20■年■月
	遺伝毒性試験		20■年■月～20■年■月
	生殖発生毒性試験		20■年■月～20■年■月
	幼若動物を用いた試験		20■年■月～20■年■月
	その他の毒性試験		20■年■月～20■年■月

図 1.5-1　開発の経緯図（続き）

試験項目		実施時期	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
臨床	第 1 相単回投与 PVO-1A-101 試験	2015 年 9 月～ 2015 年 10 月		■										
	第 1 相食事の影響、薬物相互作用 PVO-1A-102 試験	2019 年 1 月～ 2019 年 3 月						■						
	第 1 相 Thorough QT PVO-1A-103 試験	2019 年 5 月～ 2019 年 6 月						■						
	第 1 相反復投与、精液中への移行 PVO-1A-104 試験	2019 年 11 月～ 2020 年 1 月						■	■					
	第 1 相生物学的同等性 CLIN-60120-455 試験	2024 年 6 月～ 2024 年 11 月											■	
	自然経過 PVO-1A-001 試験	2014 年 12 月～ 2020 年 4 月		■	■	■	■	■	■					
	第 2 相 PVO-1A-201 試験	2014 年 7 月～ 2016 年 5 月		■	■									
	第 2 相継続投与 PVO-1A-202 試験	2014 年 10 月～ 2022 年 9 月		■	■	■	■	■	■	■	■			
	第 3 相 PVO-1A-301 試験	2017 年 11 月～ 2022 年 9 月				■	■	■	■	■	■			

1.5.2　　本剤の特徴及び有用性

本剤の有効性は、主に、国際共同第 3 相試験で連続投与及びフレアアップ時投与を行った本剤群において、自然経過試験に参加した未投与群と比較して、年換算新規 HO 容積が低値であったという結果により裏付けられている。年換算新規 HO 容積の平均値は、本剤群は未投与群より全集団で 60%、予定される治療対象集団で 56%低く、臨床的に意味のある減少が認められた。

本剤の安全性プロファイルは、他の既知のレチノイドの全身投与と一致しており、主に粘膜皮膚及び筋骨格系の有害事象（放射線撮影により観察される椎体骨折を含む）と、骨端線早期閉鎖（PPC）を含む成長期の小児の身長成長及び骨成熟に対する悪影響が認められた。国際共同第 3 相試験に参加した日本人被験者 4 例でみられた本剤の安全性プロファイルは、被験者全体の安全性プロファイルと一致していた。本剤の臨床試験において死亡例は報告されなかった。

HO は累積的かつ不可逆的であるため、年換算新規 HO 容積を最小化することで、FOP 患者の機能を長期的に維持し、障害の進行を遅らせることができると考えられる。機能障害は小児期に始まるため、最も本剤の効果があるのは年少の年齢区分となるが、成長期の小児の治療では、上記の PPC のリスクを勘案した上で、個々の患者ごとにベネフィット／リスクが最適化されるように、本剤の使用を検討する必要がある。HO 形成を最小化する承認された治療法はないことから、危機的な疾患状態にある FOP 患者に対し、強く求められている治療選択肢を提供することができる本剤は、臨床的に優れた価値を有すると考えられる。

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　　外国における使用状況等

本剤は、2022 年 1 月 21 日にカナダで初めて承認され、2025 年 4 月現在、5 ヵ国で承認されている。海外における承認状況を表 1.6- 1 に示す。なお、欧州では 2021 年 4 月 15 日に販売承認申請後、2023 年 1 月 26 日にヒト用医薬品委員会（CHMP）は FOP 患者の治療に対し本剤の販売を承認しないと勧告した。その後、2023 年 3 月に提出した資料の再審査により、2023 年 5 月 25 日に CHMP は改めて否定的な勧告を採択した。

表 1.6- 1　外国における承認状況

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

1.6.2　　外国の添付文書等の概要

米国における販売名、剤型・含量、効能・効果及び用法・用量を表 1.6- 2 に示す。また、最新の米国添付文書の写しと和訳、及び企業中核データシート（CCDS）を添付する。

表 1.6- 2　米国の販売名、効能・効果及び用法・用量

販売名	SOHONOS
剤形	カプセル剤
含量	1、1.5、2.5、5 及び 10 mg
効能・効果	成人及び 8 歳以上の女児及び 10 歳以上の男児の進行性骨化性線維異形成症（FOP）患者における新規異所性骨化容積の低減
用法・用量	用量の概要 本剤はできるだけ毎回一定の時刻に食事中又は食直後に服用すること。本剤の推奨用量には、連続投与と、フレアアップ症状が発現した場合に変更・増量することができるフレアアップ時投与が含まれる。 フレアアップ時投与はフレアアップを示す最初の徴候又はフレアアップを引き起こすリスクの高い外傷性事象（手術、筋肉内予防接種、歯科処置のための下顎ブロック、筋肉疲労、打撲、転倒又はインフルエンザ様ウイルス疾患による筋損傷等）が生じた時点で開始する。フレアアップの徴候には通常、限局性疼痛、軟部組織腫脹・炎症、発赤、熱感、関節可動域低下、こわばりなどがあるが、これらに限定されない。

成人及び 14 歳以上の小児患者に対する推奨用量

・連続投与：成人及び 14 歳以上の小児患者に対する本剤の連続投与の推奨用量は 1 日 5 mg である。フレアアップ時投与が開始されたら、連続投与を中断する。

・フレアアップ時投与：

- 成人患者及び 14 歳以上の小児患者に対する本剤のフレアアップ時投与の推奨用量は、20 mg/日を 4 週間、10 mg/日を 8 週間投与する（合計 12 週間のフレアアップ時投与)。症状が早期に回復した場合にもフレアアップ時投与を継続する。その後、5 mg/日の連続投与に戻す。
- フレアアップ時投与中に、元の部位のフレアアップの顕著な悪化又は新たな部位のフレアアップが認められた場合は、12 週間のフレアアップ時投与を 20 mg/日から再開する。
- 12 週間のフレアアップ時投与終了時にフレアアップ症状が消失していない場合は、10 mg/日を 4 週単位で延長し、症状が消失するまで継続することができる。5 mg/日の連続投与再開後に新たなフレアアップが発現した場合は、フレアアップ時投与を再開できる。

8～13 歳の女児患者及び 10～13 歳の男児患者に対する推奨用量

・連続投与：14 歳未満の患者に対する本剤の連続投与の推奨用量は、体重に応じて 2.5～5 mg の範囲である（表参照)。フレアアップ時投与が開始されたら、連続投与を中断する。

・フレアアップ時投与：

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

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

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

* 1 日 1 回

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

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use SOHONOS® safely and effectively. See full prescribing information for SOHONOS.

SOHONOS (palovarotene) capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 2023

WARNING: EMBRYO-FETAL TOXICITY and PREMATURE EPIPHYSEAL CLOSURE IN GROWING PEDIATRIC PATIENTS
See full prescribing information for complete boxed warning.

- **SOHONOS is contraindicated in pregnancy (5.1, 8.1) Because of the risk of teratogenicity and to minimize fetal exposure, SOHONOS is to be administered only if conditions for pregnancy prevention are met (5.1, 8.1)**
- **SOHONOS causes premature epiphyseal closure in growing pediatric patients with FOP, close monitoring is recommended (5.2, 8.4)**

----------INDICATIONS AND USAGE----------
SOHONOS is a retinoid indicated for reduction in the volume of new heterotopic ossification in adults and children aged 8 years and older for females and 10 years and older for males with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) (1).

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Obtain a negative pregnancy test in females of reproductive potential before initiation of SOHONOS (2.1)
- Recommended dosage includes a chronic daily dose, which can be increased for flare-up symptoms (2.2)
- For adults and pediatric patients 14 years and older: Recommended dosage is 5 mg once daily, with an increase in dose at the time of a flare-up to 20 mg once daily for 4 weeks, followed by 10 mg once daily for 8 weeks for a total of 12 weeks (20/10 mg flare-up treatment) (2.2)
- For pediatric patients under 14 years: Weight-adjusted for daily and flare-up dosing. Recommended daily dosage range from 2.5 to 5 mg. Refer to Table 1 in Full Prescribing Information for complete pediatric dosing (2.2)
- Take SOHONOS with food preferably at same time each day (2.3).
- Reduce the dose in the event of adverse reactions as appropriate (2.4)
- See Full Prescribing Information for complete dosing instructions (2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Capsules: 1, 1.5, 2.5, 5, 10 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
- Pregnancy (4, 5.1, 8.1)
- Hypersensitivity to retinoids or any component of SOHONOS (4, 11)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- *Premature Epiphyseal Closure:* Premature epiphyseal closure occurred with SOHONOS. Assess baseline skeletal maturity before SOHONOS therapy and monitor linear growth in growing pediatric patients (5.2)
- *Mucocutaneous Adverse Reactions:* Dry skin, lip dry, pruritus, rash, alopecia, erythema, skin exfoliation, and dry eye occurred with SOHONOS. Prevent or treat with skin emollients, sunscreen, artificial tears. Dosage reduction may be required in some patients (2.4, 5.3)
- *Metabolic Bone Disorders:* Decreased vertebral bone mineral content and bone density may occur. Assess for spinal fracture periodically using radiologic method (5.4)
- *Psychiatric Disorders:* Depression, anxiety, mood alterations and suicidal thoughts and behaviors occurred with SOHONOS. Contact healthcare provider if new or worsening symptoms develop in patients treated with SOHONOS (5.5)
- *Night Blindness:* May occur and make driving at night hazardous (5.6)

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most common adverse reactions (incidence ≥10%) are dry skin, lip dry, arthralgia, pruritus, pain in extremity, rash, alopecia, erythema, headache, back pain, skin exfoliation, nausea, musculoskeletal pain, myalgia, dry eye, hypersensitivity, peripheral edema, and fatigue (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact IPSEN Biopharmaceuticals, Inc at 1-855-463-5127 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------
- CYP3A4 Inhibitors: May increase SOHONOS exposure. Avoid concomitant use of strong/moderate CYP3A4 inhibitors. If concomitant use of moderate CYP3A4 inhibitors is unavoidable, reduce the dose of SOHONOS by half (2.5, 7.1)
- CYP3A4 Inducers: May decrease SOHONOS exposure. Avoid concomitant use of strong/moderate CYP3A4 inducers (7.1)
- Vitamin A: May cause additive effects (7.2)
- Tetracyclines: Avoid concomitant use with SOHONOS (7.3)
- Systemic Corticosteroids: No clinically significant drug interaction is expected with concomitant use of SOHONOS (7.4)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
- Pregnancy: May cause fetal harm (2.1, 4, 8.1)
- Growing pediatric patients are recommended to undergo baseline assessment of growth and skeletal maturity before starting treatment and continued clinical and radiographic monitoring every 6 to 12 months until patients reach skeletal maturity or final adult height (5.2, 8.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 3/2025

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: EMBRYO-FETAL TOXICITY – CONTRAINDICATED IN PREGNANCY and PREMATURE EPIPHYSEAL CLOSURE IN GROWING PEDIATRIC PATIENTS
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Pregnancy Testing Prior to Treatment with SOHONOS
2.2 Recommended Dosage and Duration
2.3 Administration Instructions
2.4 Dosage Reduction for Adverse Reactions
2.5 Dosage Modifications for Drug Interactions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Embryo-Fetal Toxicity
5.2 Premature Epiphyseal Closure in Growing Pediatric Patients
5.3 Mucocutaneous Adverse Reactions
5.4 Metabolic Bone Disorders
5.5 Psychiatric Disorders
5.6 Night Blindness
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Other Drugs on SOHONOS
7.2 Vitamin A
7.3 Tetracyclines
7.4 Systemic Corticosteroids
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Chronic/Flare-up Regimen
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: EMBRYO-FETAL TOXICITY and PREMATURE EPIPHYSEAL CLOSURE IN GROWING PEDIATRIC PATIENTS

Embryo-Fetal Toxicity

SOHONOS is contraindicated in pregnancy. SOHONOS may cause fetal harm. Because of the risk of teratogenicity and to minimize fetal exposure, SOHONOS is to be administered only if conditions for pregnancy prevention are met *[see Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.1)].*

Premature Epiphyseal Closure

Premature epiphyseal closure occurs in growing pediatric patients treated with SOHONOS, close monitoring is recommended *[see Warnings and Precautions (5.2) and Use in Specific Populations (8.4)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

SOHONOS is indicated for the reduction in volume of new heterotopic ossification in adults and pediatric patients aged 8 years and older for females and 10 years and older for males with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Pregnancy Testing Prior to Treatment with SOHONOS

For females of reproductive potential, obtain a negative pregnancy test within one week prior to initiating and periodically during SOHONOS therapy. If pregnancy occurs, stop SOHONOS treatment immediately and refer patient to an obstetrician/gynecologist experienced in reproductive toxicity. *[see Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)].*

2.2 Recommended Dosage and Duration

Dosage Overview

Take SOHONOS with food preferably at the same time each day *[see Dosage and Administration (2.3)]*. The recommended dosing for SOHONOS includes a chronic daily dosage (daily dose) which can then be modified/increased in the event of FOP flare-up symptoms (flare-up dose).

Initiate flare-up treatment at the onset of the first symptom indicative of a FOP flare-up or substantial high-risk traumatic event likely to lead to a flare-up (e.g., surgery, intramuscular immunization, mandibular blocks for dental procedures, muscle fatigue, blunt muscle trauma from bumps, bruises, falls, or influenza-like viral illnesses). Symptoms of a FOP flare-up typically include but are not limited to localized pain, soft tissue swelling/inflammation, redness, warmth, decreased joint range of motion, and stiffness.

Recommended Dosage for Adults and Pediatric Patients 14 Years and Older

- Daily Dose: The recommended SOHONOS daily dosage for adults and pediatric patients 14 years and older is 5 mg daily. Stop daily dosing when flare-up dosing begins.
- Flare-up Dose:
  - The recommended SOHONOS flare-up dosage for adults and pediatric patients 14 years and older is 20 mg daily for 4 weeks, followed by 10 mg daily for 8 weeks (for a total of 12 weeks of flare-up treatment), even if symptoms resolve earlier, then return to daily dosing of 5 mg.

- If during the course of flare-up treatment, the patient experiences marked worsening of the original flare-up site or another flare-up at a new location, restart the 12-week flare-up dosing at 20 mg daily.
- For flare-up symptoms that have not resolved at the end of the 12-week period, the 10 mg daily dosage may be extended in 4-week intervals and continued until the flare-up symptoms resolve. If new flare-up symptoms occur after the 5 mg daily dosing is resumed, flare-up dosing may be restarted.

Recommended Dosage for Pediatric Patients Aged 8 to 13 Years for Females and Aged 10 to 13 Years for Males

- Daily Dose: The recommended SOHONOS daily dosage for patients under 14 years of age is weight-based ranging from 2.5 mg to 5 mg daily (see Table 1). Stop daily dosing when flare-up dosing begins.
- Flare-up Dose:
  - The recommended flare-up SOHONOS dosage for patients under 14 years of age is weight-based (see Table 1). Administer the initial flare-up dosage once daily for 4 weeks, then administer the lower flare-up dosage once daily for 8 weeks (for a total of 12 weeks of flare-up treatment), even if symptoms resolve earlier, then return to daily dosing (see Table 1).
  - If during the course of flare-up treatment, the patient experiences marked worsening of the original flare-up site or another flare-up at a new location, restart the 12-week flare-up dosing with the Week 1 to 4 dose.
  - For flare-up symptoms that have not resolved at the end of the 12-week period, the Week 5 to 12 flare-up dose may be extended in 4-week intervals and continued until the flare-up symptoms resolve. If new flare-up symptoms occur after daily dosing is resumed, flare-up dosing may be restarted.

Table 1. Recommended SOHONOS Weight-Based Dosage for Pediatric Patients Aged 8 to 13 Years for Females and 10 to 13 Years for Males *

Weight	Daily Dosage	Week 1 to 4 Flare-up Dosage	Week 5 to 12 Flare-up Dosage
10 kg to 19.9 kg	2.5 mg	10 mg	5 mg
20 kg to 39.9 kg	3 mg	12.5 mg	6 mg
40 kg to 59.9 kg	4 mg	15 mg	7.5 mg
≥ 60 kg	5 mg	20 mg	10 mg

* once daily

Missed Dose

If a dose of SOHONOS is missed, take the missed dose as soon as possible. If the dose has been missed by more than 6 hours, skip the missed dose, and continue with the next scheduled dose. Do not take two doses at the same time or in the same day.

2.3 Administration Instructions

Take SOHONOS with food preferably at the same time each day. SOHONOS may be swallowed whole, or capsules may be opened and the contents emptied onto one teaspoon (5 mL) of soft food (such as apple sauce, low-fat yogurt, or warm oatmeal) and taken within 1 hour of opening provided it wasmaintained at room temperature and not exposed to direct sunlight *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Do not administer with grapefruit, pomelo, or juices containing these fruits.

2.4 Dosage Reduction for Adverse Reactions

If patients experience adverse reactions that require dosage reduction during either the SOHONOS daily dosing or flare-up dosing, reduce the daily dosage to the next lower dose as shown in Table 2 at the discretion of the healthcare provider; reduce the dosage further if adverse reactions do not improve. If the patient is already receiving the lowest possible tolerated dose, then consider discontinuing SOHONOS temporarily or permanently. Initiate subsequent flare-up dosing at the same reduced dose that was tolerated previously.

Table 2. Dose Reduction of SOHONOS for Flare-Up and Chronic Treatment

Dose Prescribed	Reduced Dose
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

2.5 Dosage Modifications for Drug Interactions

Moderate CYP3A Inhibitors:

Avoid concomitant use of a moderate CYP3A inhibitor, if possible. If concomitant use will occur, reduce the dose of SOHONOS by half as shown in Table 3 when co-administered with moderate CYP3A inhibitors *[see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Table 3. Dose Reduction of SOHONOS for Use with Moderate CYP3A Inhibitors

Weight	Daily Dosage	Week 1 to 4 Flare-up Dosage	Week 5 to 12 Flare-up Dosage
10 kg to 19.9 kg	1 mg	5 mg	2.5 mg
20 kg to 39.9 kg	1.5 mg	6 mg	3 mg
40 kg to 59.9 kg	2 mg	7.5 mg	4 mg
≥ 60 kg*	2.5 mg	10 mg	5 mg

*All pediatric patients ≥14 years of age and adults should receive the dose in the ≥60 kg weight category.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

SOHONOS is available in 5 strengths as an opaque white elongated size “0” hard-gelatin capsule, containing white to off-white powder. Table 4 shows capsules’ strengths and imprints.

Table 4. SOHONOS Capsules' Strengths and Imprints

Strength (mg)	Imprint
1	PVO 1
1.5	PVO 1.5
2.5	PVO 2.5
5	PVO 5
10	PVO 10

4 CONTRAINDICATIONS

SOHONOS is contraindicated in the following patients:

- During Pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.1)]*.
- A history of allergy or hypersensitivity to retinoids, or to any component of SOHONOS. Anaphylaxis and other allergic reactions have occurred with other retinoids. *[see Description (11)].*

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Embryo-Fetal Toxicity

SOHONOS can cause fetal harm and is contraindicated during pregnancy. SOHONOS is a member of the retinoid class of drugs which is associated with birth defects in humans. In animal reproduction studies, palovarotene administered orally to pregnant rats during organogenesis was teratogenic and caused fetal malformations typical of retinoids including cleft palate, misshapen skull bones, and shortening of the long bones at clinically relevant exposures.

For females of reproductive potential, verify that the patient is not pregnant prior to initiating treatment, periodically during the course of therapy and one month after treatment discontinuation. Advise females of reproductive potential to use an effective method of contraception at least one month prior to treatment, during treatment with SOHONOS and for 1 month after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3) and Clinical Pharmacology (12.3)].* If a pregnancy occurs during SOHONOS treatment, discontinue treatment immediately and refer the patient to an obstetrician/gynecologist experienced in reproductive toxicity for further evaluation and counseling.

Patients should be informed not to donate blood during SOHONOS therapy and for 1 week following discontinuation because the blood might be given to a pregnant patient whose fetus must not be exposed to palovarotene.

5.2 Premature Epiphyseal Closure in Growing Pediatric Patients

SOHONOS can cause irreversible premature epiphyseal closure and potential adverse effects on growth. In clinical studies, premature epiphyseal closure occurred with SOHONOS treatment in growing pediatric patients with FOP *[see Adverse Reactions (6.1) and Use in Specific Populations (8.4)]*.

Monitoring of linear growth is recommended in growing pediatric patients *[see Use in Specific Populations (8.4)]*. Prior to starting treatment with SOHONOS, all growing pediatric patients should undergo baseline assessment of skeletal maturity via hand/wrist and knee x-rays, standard growth curves and pubertal staging. Continued monitoring is recommended every 6 to 12 months until patients reach skeletal maturity or final adult height.

If a patient exhibits signs of premature epiphyseal closure or adverse effects on growth based on clinical or radiologic evaluations, further evaluation may be required, including an assessment of the

benefits and risks of continued treatment, or temporary or permanent discontinuation of SOHONOS until the patient achieves epiphyseal closure and skeletal maturity.

5.3 Mucocutaneous Adverse Reactions

Mucocutaneous adverse reactions including dry skin, lip dry, pruritus, rash, alopecia, erythema, skin exfoliation [skin peeling], and dry eye occurred in most (98%) patients treated with SOHONOS. SOHONOS may contribute to an increased risk of skin and soft tissue infections, particularly paronychia and decubitus ulcer, due to a decreased skin barrier from adverse reactions such as dry and peeling skin *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Some of these mucocutaneous adverse reactions led to dose reductions which occurred more frequently during flare-up dosing suggesting a dose response relationship.

Prophylactic measures to minimize risk and/or treat the mucocutaneous adverse reactions are recommended (e.g., skin emollients, sunscreen, lip moisturizers, or artificial tears). Some patients may require dose reduction or drug discontinuation *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Photosensitivity

Photosensitivity reactions, such as exaggerated sunburn reactions (e.g., burning, erythema, blistering) involving areas exposed to the sun have been associated with the use of retinoids and may occur with SOHONOS. Precautionary measures for phototoxicity are recommended. Excessive exposure to sun or artificial ultraviolet light should be avoided, and protection from sunlight should be used when exposure cannot be avoided (use of sunscreens, protective clothing, and use of sunglasses).

5.4 Metabolic Bone Disorders

Bone mineral density and fracture

Retinoids are associated with bone toxicity, including reductions in bone mass and spontaneous reports of osteoporosis and fracture. In FOP clinical trials, SOHONOS resulted in decreased vertebral bone mineral content and bone density, and an increased risk of radiologically observed vertebral (T4 to L4) fractures in treated adult and pediatric patients compared to untreated patients. Periodic radiological assessment of the spine is recommended. *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Hyperostosis

Retinoids have been associated with hyperostotic changes (bone spurs) and calcification of tendons or ligaments and may occur with SOHONOS. These effects generally occur with long-term use, especially at high doses.

5.5 Psychiatric Disorders

New or worsening psychiatric events were reported with SOHONOS use. These include depression, anxiety, mood alterations and suicidal thoughts and behaviors. There is a relatively high background prevalence of psychiatric disorders in untreated patients with FOP. Monitor for development of new or worsening psychiatric symptoms during treatment with SOHONOS *[see Adverse Reactions (6.1)].* Individuals with a history of psychiatric illness may be more susceptible to these adverse effects.

Patients and/or caregivers should contact their healthcare provider if new or worsening psychiatric symptoms develop during treatment with SOHONOS.

5.6 Night Blindness
Night blindness has been associated with systemic retinoids, including SOHONOS. This may be dose-dependent, making driving a vehicle at night potentially hazardous during treatment. Night blindness is generally reversible after cessation of treatment but can also persist in some cases. Advise patients to be cautious when driving or operating any vehicle at night and to seek medical attention in the event of vision impairment.

6 ADVERSE REACTIONS
The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Premature Epiphyseal Closure in Growing Pediatric Patients *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Mucocutaneous Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Metabolic Bone Disorders *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Psychiatric Disorders *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Night Blindness *[see Warnings and Precautions (5.6)]*

6.1 Clinical Trials Experience
Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of SOHONOS was evaluated in clinical studies that enrolled a total of 164 subjects with FOP, including 139 subjects in the indicated population of ages 8 years and above for females and 10 years and above for males (8/10 years and older). Most of these subjects received open label treatment with the chronic daily/flare-up regimen, consisting of 5 mg daily dosage of oral SOHONOS with a 20/10 mg dosage as needed for 12 weeks at the time of flare-up (4 weeks of 20 mg once daily followed by 10 mg once daily for 8 weeks), with all doses reduced by weight in subjects who were less than 90% skeletally mature. The mean duration of exposure was 79 weeks for chronic dosing (N=131 subjects) and 35 weeks for flare-up dosing (N=105 subjects). The mean age of these subjects was 19 years (range 8 to 61 years); 51% were male.

Serious adverse reactions occurred in 21 (15%) SOHONOS treated subjects in the 8/10 years or older population with the most common serious adverse reaction being premature epiphyseal closure. Adverse reactions leading to permanent discontinuation occurred in 11 (8%) SOHONOS treated subjects with dry skin being the most common in 2 (1%) subjects. Mucocutaneous adverse reactions leading to dose reductions were more common during SOHONOS 20/10 mg flare-up treatment (37%) than during chronic treatment (4%).

Table 5 below presents adverse reactions which occurred in at least 10% of FOP subjects 8/10 years and older during treatment with chronic or flare-up dosing.

Table 5. Summary of Adverse Reactions Reported at greater than 10% Frequency in FOP Subjects 8/10 years and older in Clinical Trials

Adverse Reaction	Chronic 5 mg N=131 n (%)	Flare-up dosing 20/10 mg N=105 n (%)
Dry skin	80 (61)	60 (57)
Lip dry [a]	62 (47)	40 (38)
Arthralgia	47 (36)	32 (31)
Pruritus [b]	45 (34)	50 (48)
Pain in extremity	38 (29)	29 (28)

Adverse Reaction	Chronic 5 mg N=131 n (%)	Flare-up dosing 20/10 mg N=105 n (%)
Rash [c]	36 (28)	31 (30)
Alopecia	32 (24)	31 (30)
Erythema [d]	25 (19)	34 (32)
Headache [e]	25 (19)	20 (19)
Back pain [f]	22 (17)	12 (11)
Skin exfoliation [skin peeling]	20 (15)	30 (29)
Nausea	20 (15)	14 (13)
Musculoskeletal pain	18 (14)	14 (13)
Myalgia [g]	15 (12)	9 (9)
Dry eye	13 (10)	23 (22)
Hypersensitivity [h]	13 (10)	21 (20)
Peripheral edema [i]	12 (9)	20 (19)
Fatigue [j]	7 (5)	12 (11)

Doses were reduced according to body weight in subjects who were less than 90% skeletally mature
a includes lip dry, chapped lips, cheilitis
b includes pruritus, pruritus generalized, and rash pruritic
c includes rash, rash generalized, rash maculo-papular
d includes erythema, generalized erythema, flushing, rash erythematous
e includes headache and migraine
f includes back pain, flank pain, sciatica
g includes myalgia, musculoskeletal discomfort
h includes drug eruption, hypersensitivity, pruritus allergic, drug hypersensitivity
i includes peripheral swelling, edema peripheral
j includes fatigue, lethargy, asthenia, malaise

Premature epiphyseal closure

Subjects under 18 years with open epiphyses were assessed for growth during the clinical studies. Premature epiphyseal closure was identified by scheduled imaging in 27% of subjects who were less than 18 years of age at enrollment and was more common in younger compared with older subjects (31% in subjects between 8/10 years to 14 years and no subjects 14 years or older). Many of the affected subjects exhibited slowing of growth in height. *[see Use in Specific Populations (8.4) and Clinical Studies (14)]*.

Mucocutaneous Adverse Reactions

Mucocutaneous adverse reactions observed in over 10% of subjects (N=134) were dry skin (78%), lip dry (66%), pruritus (55%), alopecia (44%), rash (42%), erythema (37%), skin exfoliation [skin peeling] (31%), and skin irritation (11%). In addition, dry eye occurred in 25% of subjects.

Bone Mineral Density and Fractures

Loss of bone mineral density and radiological vertebral fractures (PT: Spinal fracture) were identified as a risk associated with SOHONOS based on novel analyses performed on whole body CT data in FOP subjects in the Phase 3 study *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Hepatotoxicity

Retinoids have been associated with dose dependent elevations of liver enzymes and isolated cases of severe hepatitis. In SOHONOS studies of FOP, elevated ALT was observed in 7.0% of subjects during 20/10 mg flare-up dosing and 1% of subjects during 5 mg chronic dosing. There were no subjects who required dose reduction or treatment discontinuation due to liver enzyme elevations.

Hypertriglyceridemia
Systemic retinoids may cause marked elevations of serum triglycerides. In FOP studies, hypertriglyceridemia was reported in 2 subjects during chronic SOHONOS treatment (2%) and in 4 subjects during flare-up dosing (4%).

Pancreatitis
Pancreatitis has been reported with other systemic retinoids, both with and without elevated triglycerides, including fatal cases. In palovarotene studies, one healthy subject developed acute pancreatitis, possibly related to concomitant use of ketoconazole in a drug-drug interaction study. There were no reports of pancreatitis in the FOP clinical studies.

Night Blindness
One reaction of night blindness was observed in SOHONOS treated subjects.

Intracranial Hypertension (Pseudotumor Cerebri)
Systemic retinoid use has been associated with cases of benign intracranial hypertension (also called pseudotumor cerebri), some of which involved the concomitant use of tetracyclines. There were no reports of benign intracranial hypertension in the FOP clinical studies *[see Drug Interactions (7.3)].*

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on SOHONOS

Clinically significant drug interactions affecting the exposure of SOHONOS are listed in Table 6.

Table 6. Drugs that affect exposure of SOHONOS.

Strong CYP3A Inhibitors	
Clinical Impact	Co-administration of SOHONOS with strong CYP3A4 inhibitors increased the exposures of palovarotene *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of SOHONOS adverse reactions.
Prevention or Management	Avoid concomitant use of a strong CYP3A4 inhibitor during SOHONOS treatment *[see Dosage and Administration (2.5)]*.
Moderate CYP3A Inhibitors	
Clinical Impact	Co-administration of SOHONOS with moderate CYP3A4 inhibitors may increase the exposure of palovarotene *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of SOHONOS adverse reactions.
Prevention or Management	Avoid concomitant use of a moderate CYP3A4 inhibitor with SOHONOS, if possible. If co-administration will occur, reduce the SOHONOS dose by half when co-administered with moderate CYP3A inhibitors *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

Strong CYP3A Inducers	
Clinical Impact	Co-administration of SOHONOS with strong CYP3A4 inducers decreased the exposure of palovarotene *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may reduce the effectiveness of SOHONOS.
Prevention or Management	Avoid concomitant use of strong CYP3A4 inducers with SOHONOS. *[see Dosage and Administration (2.5)]*.
Moderate CYP3A Inducers	
Clinical Impact	Co-administration of moderate CYP3A4 inducers with palovarotene may decrease palovarotene exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)],* which may reduce the effectiveness of SOHONOS.
Prevention or Management	Avoid concomitant use of moderate CYP3A4 inducers with SOHONOS.

7.2 Vitamin A

Palovarotene belongs to the same pharmacological class as vitamin A. Therefore, the use of both vitamin A and SOHONOS at the same time may lead to additive effects. Concomitant administration of vitamin A in doses higher than the recommended daily allowance (RDA) and/or other oral retinoids with SOHONOS must be avoided because of the risk of hypervitaminosis A.

7.3 Tetracyclines

Systemic retinoid use has been associated with cases of benign intracranial hypertension (also called pseudotumor cerebri), some of which involved the concomitant use of tetracyclines. Avoid coadministration of SOHONOS with tetracycline derivatives *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

7.4 Systemic Corticosteroids

No clinically significant drug-drug interaction is expected when SOHONOS is co-administered with prednisone *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

SOHONOS is contraindicated during pregnancy. Based on the findings in animal studies and class effects of retinoids, SOHONOS can cause fetal harm when administered during pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.3)]*. In animal reproduction studies, oral administration of palovarotene to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in multiple fetal malformations typical of retinoids (e.g., cleft palate, malformed skull bone, shortening of the long bones) at doses ≥0.25 mg/kg/day (less than the clinical exposure) *(see Data)*. There are no available human data on SOHONOS use in pregnant women. If pregnancy occurs during treatment with SOHONOS, discontinue treatment immediately and refer the patient to an obstetrician/gynecologist or other specialist experienced in reproductive toxicity for further evaluation and counseling.

Data

Animal Data

Palovarotene oral administration to pregnant rats during the period of organogenesis (gestation day 6 to 17) at doses of 0.01, 0.25 and 1.25 mg/kg/day resulted in fetal malformations consistent with retinoid-mediated embryopathy. Palovarotene exposure resulted in fetal external, visceral and skeletal malformations typical of retinoids, including defects in the mouth (cleft palate, protruding tongue), eye (anophthalmia, microphthalmia), skull (dilated cerebral ventricle, misshapen brain), skeleton (shortening of the long bones), blood vessels, kidney, and ureters at doses ≥ 0.25 mg/kg/day (less than the clinical exposure). The fetal toxicity was observed at maternal rat exposures well below the range of clinically relevant exposures.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data available on the presence of palovarotene or its main metabolites in either animal or human milk, the effects on the breastfed infant, or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants exposed to palovarotene through breastmilk, advise females that breastfeeding is not recommended during treatment with SOHONOS, and for at least 1 month after the final dose of SOHONOS.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

SOHONOS can cause fetal harm when administered during pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*

Pregnancy Testing

Obtain a negative serum pregnancy test within one week prior to SOHONOS therapy. Verify that patient is not pregnant periodically, as needed, over the course of treatment with SOHONOS and one month after treatment discontinuation unless they are not at risk of pregnancy.

Contraception

Females

SOHONOS can cause embryo-fetal harm when administered during pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.1), Use in Specific Populations (8.1)].* Advise females of reproductive potential to use effective contraception at least one month prior to treatment, during treatment with SOHONOS and for 1 month after the last dose, unless continuous abstinence is chosen.

Males

Palovarotene is present in semen (0.7 ng/mL) in amounts 100-fold lower than the maternal plasma exposure at the no observed adverse effect level (NOAEL) for fetal toxicity observed in animal studies. Administration of SOHONOS to a male patient is considered unlikely to affect development of an embryo or fetus carried by a pregnant female sexual partner exposed to SOHONOS via the patient's semen.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of SOHONOS for the treatment of FOP have been established in pediatric patients aged 8 years and older for females and 10 years and older for males. Use of SOHONOS for this indication is supported by evidence from clinical studies in adults and pediatric subjects *[see Clinical Studies (14)]*. The safety and effectiveness of SOHONOS for the treatment of FOP have not been established in pediatric patients less than 8 years of age in females and less than 10 years of age for males. SOHONOS is not recommended for use in patients younger than 8 years of age for females and 10 years of age for males because of the potential for premature epiphyseal

closure. Clinical studies have shown that growing patients with open epiphyses are at risk of developing premature epiphyseal closure when treated with SOHONOS *[see Warnings and Precautions (5.2), Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14.1)]*.

Bone Safety

In clinical studies with SOHONOS, assessments of growth and bone safety in growing children included linear and knee height, femur and tibia length measured by Whole-Body Computed Tomography (WBCT), and hand/wrist and knee radiographs. Premature epiphyseal closure has been identified as an irreversible serious risk associated with SOHONOS treatment. Premature epiphyseal closure was observed as early as 6 months after initiating therapy with the majority occurring at or after 12 months. In SOHONOS treated subjects there was a trend of declining height Z-scores in adolescent subjects, potentially due to a loss of linear height and/or increasing spinal deformity. The long-term effects on final height in subjects with FOP treated with SOHONOS have not been established. *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Monitoring Recommendation

Prior to starting treatment with SOHONOS, all growing children should undergo baseline clinical and radiological assessments including but not limited to an assessment of skeletal maturity via hand/wrist and knee x-rays, standard growth curves and pubertal staging. Continued monitoring is recommended every 6-12 months until patients reach skeletal maturity (e.g., epiphyseal closure) or final adult height *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Juvenile Animal Data

A juvenile animal study was conducted in juvenile rats given daily oral doses of palovarotene at 0.1, 0.5 or 1.2 mg/kg/day from Week 3 to Week 9 of age (prior to epiphyseal fusion). Palovarotene adversely affected skeletal growth and development including, reduction in bone size, abnormal bone shape and/or geometry, diffuse bone loss, and growth in general were affected at ≥ 0.5 mg/kg/day (less than the clinical exposure). As expected, physes were either widened due to an expanded zone of cartilage hypertrophy/maturation (sometimes accompanied by chondrodysplasia), narrowed, or partially/completely closed. In the proximal femur, avascular necrosis of the femoral head was observed accompanied with malformations and microfractures of trabeculae in a few rats at 1.2 mg/kg/day (less than the clinical exposure). In vertebrae, palovarotene completely inhibited the endochondral ossification that normally occurs in the hyaline cartilage at the end of the vertebral body There also were tibial fractures in two high-dose females. The skeletal effects showed evidence of reversing after dosing discontinuation at 0.5 mg/kg/day, but not at highest dose of 1.2 mg/kg/day.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of SOHONOS did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

8.6 Renal Impairment

The effect of renal impairment on the pharmacokinetics of palovarotene has not been evaluated. Given that palovarotene is hepatically eliminated, no dose adjustment of SOHONOS is recommended in patients with mild (CL_{cr} 60 to 89 mL/min) or moderate (CL_{cr} 30 to 59 mL/min) renal impairment. Use of SOHONOS in patients with severe (CL_{cr} 15 to 29 mL/min) renal impairment is not recommended.

8.7 Hepatic Impairment

The effect of moderate or severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of palovarotene has not been evaluated. SOHONOS undergoes extensive hepatic metabolism. No dose adjustment is recommended in patients with mild (Child-Pugh A) hepatic impairment. Use of SOHONOS in patients with moderate (Child-Pugh B) or severe (Child-Pugh C) hepatic impairment is not recommended.

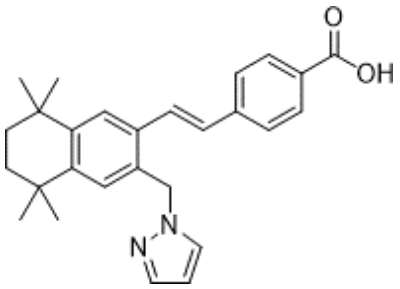
10 OVERDOSAGE

No clinical experience with an overdose of SOHONOS has been reported. SOHONOS is a derivative of vitamin A. In case of accidental overdose, signs of hypervitaminosis A could appear, including severe headache, nausea or vomiting, drowsiness, irritability and pruritus. Any overdose should be treated with supportive care according to the signs and symptoms exhibited by the patient.

11 DESCRIPTION

Palovarotene is an orally bioavailable retinoid that acts as a retinoic acid receptor (RAR) agonist with particular selectivity at the gamma subtype of RAR. Palovarotene is chemically described as 4-[(*E*)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-vinyl]-benzoic acid with an empirical formula of $C_{27}H_{30}N_2O_2$ and has a molecular weight of 414.54 g/mol.

The structural formula is represented below:



SOHONOS capsules are supplied in 1 mg, 1.5 mg, 2.5 mg, 5 mg and 10 mg strengths. Each capsule contains palovarotene as the active ingredient and the following inactive ingredients: croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, povidone, and sodium lauryl sulfate. The capsule consists of gelatin and titanium dioxide. The black printing ink consists of black iron oxide, potassium hydroxide, propylene glycol and Shellac.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

In patients with FOP, abnormal bone formation, including heterotopic ossification (HO), is driven by a gain-of-function mutation in the bone morphogenetic protein (BMP) type I receptor ALK2 (ACVR1). Palovarotene is an orally bioavailable retinoic acid receptor agonist, with particular selectivity at the gamma subtype of RAR. Through binding to RARγ, palovarotene decreases the BMP/ALK2 downstream signaling pathway by inhibiting the phosphorylation of SMAD1/5/8, which reduces ALK2/SMAD-dependent chondrogenesis and osteocyte differentiation resulting in reduced endochondral bone formation.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

At doses up to 2.5 times the maximum recommended dose, palovarotene does not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

Palovarotene exposure (AUC) increases proportionally from 0.02 to 50 mg (0.001 to 2.5 times the maximum recommended dosage). Steady-state is achieved by Day 3 following once daily dosing. Palovarotene exposure in patients with FOP are listed in Table 7.

Table 7. Palovarotene Exposures in Patients with FOP

Palovarotene Dosage	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng*h/mL)	Accumulation Ratio
Chronic dose 5 mg or weight-based equivalent	40.6 (± 16.2)	264 (± 98.4)	1.16
Flare-up dose 10 mg or weight-based equivalent	78.4 (± 33.3)	540 (± 226)	1.14
Flare-up dose 20 mg or weight-based equivalent	165 (± 72.7)	1060 (± 449)	1.04

Pharmacokinetics parameters are presented as mean (± SD).

Absorption

The median time to achieve peak concentration (T_{max}) of palovarotene was 3.0 to 4.0 hours across the chronic dose of 5 mg to flare-up dose of 10 and 20 mg.

Effect of Food

Palovarotene mean AUC and mean C_{max} increased by approximately 40% and 16%, respectively; T_{max} was delayed by approximately 2 hours with a high-fat, high-calorie meal (800 to 1000 calories, 15% protein, 25% carbohydrate, and 50 to 60% fat).

No clinically significant differences in the AUC and C_{max} of palovarotene were observed when palovarotene was administered whole compared to the contents sprinkled onto one teaspoon of applesauce following a high-fat, high-caloric breakfast.

Distribution

The mean (SD) apparent volume of distribution (Vd/F) is 237 (± 90.1) L following administration of a single 20 mg dose with food. Protein binding of palovarotene is 97.9% to 99.6% in vitro.

The mean blood-to-plasma ratio of palovarotene in humans is 0.62.

Elimination

The mean elimination half-life is 8.7 hours following administration of a 20 mg once daily dosage for 14 days with a standard breakfast (800 to 1000 calories, 15% protein, 25% carbohydrate, and 50 to 60% fat). The apparent total body clearance (CL/F) of palovarotene is estimated at 19.9 L/h.

Metabolism

Palovarotene is extensively metabolized by CYP3A4 and to a minor extent by CYP2C8 and CYP2C19.

Following administration of [^{14}-C]-radiolabeled palovarotene, the contribution of palovarotene and its four known major metabolites (M2, M3, M4a, and M4b) represented collectively 40% of the total exposure in plasma. The pharmacological activity of M3 and M4b is approximately 1.7% and 4.2% of the activity of the parent drug.

Excretion

Following administration of a 1 mg dose of [^{14}C]-radiolabeled palovarotene in healthy subjects, 97.1% of the dose was recovered in the feces and 3.2% in the urine.

Specific Populations

There were no clinically significant differences in the pharmacokinetics of palovarotene based on age (2 to 85 years old), sex, race (Asian, black, white and others), smoking status, mild to moderate renal impairment, or mild hepatic impairment. The effect of severe renal impairment, or moderate to severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of palovarotene is unknown.

Body Weight

Body weight (13 to 130 kg) was found to have a significant effect on the pharmacokinetics of palovarotene resulting in increasing exposure with decreasing weight at the same dose.

Pediatric Patients

The estimated steady-state $AUC_{0-\tau}$ and $C_{max,ss}$ following weight-based dosing for 5, 10, and 20 mg (or dose equivalent) in pediatric patients <14 years old are comparable for the equivalent doses across the different weight groups.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies and Model-Informed Approaches

Strong CYP3A Inhibitor: Co-administration of palovarotene with ketoconazole (strong CYP3A4 inhibitor) increased the C_{max} and AUC of palovarotene by 2 and 3-fold, respectively.

Moderate CYP3A Inhibitor: Co-administration of palovarotene with erythromycin (moderate CYP3A4 inhibitor) increased the C_{max} and AUC of palovarotene by 1.6 and 2.5-fold, respectively.

Strong CYP3A Inducer: Co-administration of palovarotene with rifampicin (strong CYP3A4 inducer) decrease the C_{max} and AUC_{0-t} of palovarotene by 19% and 11%, respectively.

Other Drugs: No clinically significant differences in the pharmacokinetics of palovarotene were observed when co-administered with prednisone 40 mg. No clinically significant differences in the pharmacokinetics of midazolam (CYP3A4 substrate) were observed when co-administered with palovarotene.

In Vitro Studies

Cytochrome P450 (CYP) Enzymes: Palovarotene is an inducer of CYP3A4 and CYP2B6, but not CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19. Palovarotene is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4.

Uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyl transferase (UGT) Enzymes: Palovarotene is not an inhibitor or a substrate of UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 or UGT2B7.

Transporter Systems: Palovarotene is not an inhibitor of P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2 K, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, and BSEP. Palovarotene is not a substrate of P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, or OCT1.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis and Mutagenesis
Long term studies to assess the carcinogenic potential of palovarotene have not been conducted.

Palovarotene and its metabolites were negative in the vitro bacterial reverse mutation (Ames) assay and an in vitro micronucleus assay in primary human lymphocyte. Palovarotene did not have any clastogenic effect in the in vivo mouse micronucleus study.

Impairment of Fertility
Palovarotene effects on fertility and reproductive function were assessed in male and female rats. In a female rat fertility study, palovarotene was orally administered to females for 14 days prior to mating with drug naïve males and up to GD 7 at the dose levels of 0.3, 1 and 3 mg/kg/day. Palovarotene caused prolonged periods of diestrous and reduced ovulation rate, resulting in lower numbers of implantation sites and live embryos at 3 mg/kg/day, a dose associated with maternal toxicity.

In a male rat fertility study, palovarotene was orally administered prior to mating, during mating, and up to scheduled euthanasia (approximately 11 weeks in total) at 0.3, 1 and 3 mg/kg/day. Palovarotene did not cause adverse effects on mating, fertility indices, conception rate, reproductive organ weights or sperm parameters up to 1 mg/kg/day (less than the clinical exposure). Males did not tolerate 3 mg/kg/day, as it produced severe systemic toxicity including deaths, adverse skin and hair coat clinical signs, and substantially reduced body weight.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Chronic/Flare-up Regimen

Study PVO-1A-301 (NCT03312634, Study 301) was a single arm study in 97 subjects with FOP with R206H mutation aged 4 years and older utilizing the Natural History Study (NHS, PVO-1A-001) as an external control (n=101). The primary efficacy endpoint was annualized volume of new heterotopic ossification (HO) as assessed by low-dose, whole body CT (WBCT) imaging (excluding head). All WBCT images from treated subjects in the 301 study and untreated subjects in the NHS were read in a manner blinded to study origination.

Study 301 subjects received SOHONOS 5 mg daily with increased dosing at the time of a flare-up defined as at least one symptom (e.g. pain, swelling, redness) consistent with a previous flare-up or a substantial high-risk traumatic event likely to lead to a flare-up, to 20 mg once daily for 4 weeks followed by 10 mg once daily for 8 weeks (denoted as the chronic/flare-up regimen), with flare-up treatment extension in 4-week increments for persistent symptoms. Anytime during flare-up treatment, the 12-week treatment restarted if the subject had another flare-up or substantial high-risk traumatic event. The dosing was adjusted according to body weight in skeletally immature children (children who had not reached at least 90% skeletal maturity defined as a bone age of ≥12 years 0 months for girls and ≥14 years 0 months for boys).

The mean age of subjects in the SOHONOS group (N=97) was 15.1 years; and 17.8 years in the untreated group (N=101). There were more male than female subjects in both the SOHONOS (53% and 47%, respectively) and untreated (55% and 45%, respectively) groups.

The mean annualized new HO was 9.4 cm^3/year in subjects receiving the chronic/flare-up SOHONOS treatment and 20.3 cm^3/year in untreated subjects in the NHS based on a linear mixed effect model. The treatment effect was about 10.9 cm^3/year with 95% confidence interval (-21.2 cm^3/year, -0.6 cm^3/year).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

SOHONOS is an opaque white elongated hard-gelatin capsule. SOHONOS is available in size “0” capsule and supplied as a blister strip containing 14 capsules in a child resistant carton. Capsule contains white to off-white powder. **Table 8** shows capsules’ strengths, imprints, and NDC numbers.

Table 8. Capsules’ Strengths, Imprints, and NDC numbers

Strength (mg)	Imprint	NDC
1	PVO 1	15054-0010-1
1.5	PVO 1.5	15054-0015-1
2.5	PVO 2.5	15054-0025-1
5	PVO 5	15054-0050-1
10	PVO 10	15054-0100-1

Storage and Handling

This package is child-resistant. **Keep out of reach of children.** Store at 20° to 25°C (68° to 77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F) [See USP Controlled Room temperature]. SOHONOS must be kept in the original carton to protect from light.

SOHONOS capsules may be opened and the contents emptied on a teaspoon of soft food and taken immediately. If not taken immediately, it can be taken after a maximum of one hour after the sprinkling, provided it was maintained at room temperature and not exposed to direct sunlight.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient and/or caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Embryo-Fetal Toxicity:
Advise patients that SOHONOS can cause fetal harm and is contraindicated during pregnancy. Advise patients to verify that they are not pregnant prior to initiating and periodically during SOHONOS treatment as well as one month after treatment discontinuation *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1), and Use in Specific Populations (8.3)]*.

- Advise females of reproductive potential that they must avoid pregnancy while taking SOHONOS and for at least one month following discontinuation of therapy.
- Advise females of childbearing potential to use at least one highly effective method of contraception (i.e. IUD) or two effective methods (i.e. combined hormonal contraception in combination with another method of contraception such as a barrier method) during treatment with SOHONOS *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.
- Instruct patients to immediately stop taking SOHONOS if she becomes pregnant while taking SOHONOS and to rapidly consult her healthcare provider if there is a risk of pregnancy or if she might be pregnant.
- Instruct patients to not donate blood during SOHONOS treatment and for 1 week following discontinuation to avoid blood donation to a pregnant patient and fetus.

Lactation
Because of the potential for serious adverse reactions from SOHONOS in a breastfed child, advise females not to breastfeed during treatment with SOHONOS, and for at least 1 month after the last dose of SOHONOS.

Premature Epiphyseal Closure:
Inform patients that SOHONOS has been shown to cause premature epiphyseal closure in growing pediatric patients with FOP and discuss the proposed monitoring plan with the patient and caregiver *[see Warnings and Precautions (5.2)].*

Mucocutaneous Adverse Reactions:
Advise patients that they may experience dry skin, lip dry, pruritus, rash, alopecia, erythema, skin exfoliation, and dry eye. Discuss the plan to assess their symptoms and adjust the dose if needed *[see Dosage and Administration (2.4) and Warning and Precautions (5.3)]*. Recommend prophylactic measures to minimize risk and/or treat the mucocutaneous adverse reactions are recommended (e.g. skin emollients, sunscreen, lip moisturizers, artificial tears) *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Photosensitivity:
Advise patients of potential increased skin sensitivity to sunlight while taking SOHONOS and to minimize exposure to sunlight and artificial ultraviolet light *[see Warnings and Precautions (5.3)].*

Radiological Vertebral Fractures:
Inform patients that SOHONOS resulted in decreased vertebral bone mineral content, bone density and bone strength as well as an increased risk of radiologically observed vertebral fractures and that periodic radiological assessment of the spine is recommended *[see Warnings and Precautions (5.4)].*

Psychiatric Disorders:
Advise patients of the possibility of experiencing new or worsening psychiatric effects, including suicidal thoughts and behaviors, depression, depression aggravated, anxiety, and mood alterations. Particular care should be taken in patients with a history of psychiatric illness. Patients should be monitored for signs of depression and referred for appropriate treatment if necessary *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Night Blindness:
Advise patients of the risk of experiencing night blindness *[see Warnings and Precautions (5.6)].*

Drug Interactions:
Advise patients to inform their healthcare providers of all concomitant medications, including prescription medicines, over-the-counter drugs, and herbal products *[see Dosage and Administration (2.5) and Drug Interactions (7)]*.

Dosing Instructions:
Advise the patient to take SOHONOS capsules with food. If the patient is unable to swallow the capsule, the capsule contents may be emptied onto soft food *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Missed dose:
If a dose is missed, it should be taken as soon as the patient remembers. If the dose has been missed by more than 6 hours, advise the patient to skip the missed dose and continue with the next scheduled dose. Advise the patient to not take two doses at the same time or in the same day.

Distributed by: Ipsen Biopharmaceuticals, Inc. Cambridge, MA; 02142.

SOHONOS is a Registered trademark of Clementia Pharmaceuticals Inc.
©2025. Ipsen Biopharmaceuticals, Inc. All rights reserved.

MEDICATION GUIDE

SOHONOS [so-ho-nos]

(palovarotene)

capsules, for oral use

What is the most important information I should know about SOHONOS?

- **SOHONOS can cause birth defects (deformed babies) if taken during pregnancy. Females who are pregnant or who plan to become pregnant must not take SOHONOS.**

Females who can become pregnant:

- Your healthcare provider will ask you to take a pregnancy test 1 week before starting treatment with SOHONOS, periodically during treatment, and 1 month after you stop treatment with SOHONOS.
- You must use effective birth control (contraception) starting at least 1 month before starting treatment with SOHONOS, during treatment and for 1 month after the last dose. Talk to your healthcare provider about birth control methods that may be right for you.
- If you become pregnant or think you may be pregnant during treatment with SOHONOS, stop taking SOHONOS and call your healthcare provider right away.

Because SOHONOS can cause birth defects, SOHONOS is only for people who can understand and agree to carry out all instructions for pregnancy prevention.

- **SOHONOS can cause bone growth changes.** Children may stop growing while taking SOHONOS. Bone growth changes such as permanent early closure of the growth plate in growing children have happened with SOHONOS. Your healthcare provider will closely monitor your child's bone growth and height during treatment with SOHONOS.

What is SOHONOS?

- SOHONOS is a prescription medicine used to reduce the amount of new heterotopic ossification in adults and children 8 years of age and older for females and 10 years of age and older for males with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).
- SOHONOS is not recommended for females younger than 8 years of age or males younger than 10 years of age.

Do not take SOHONOS if you:

- are pregnant. (See **"What is the most important information I should know about SOHONOS?"**)
- are allergic to medicines known as retinoids or any of the ingredients in SOHONOS. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in SOHONOS.

Before taking SOHONOS, tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:

- have bone loss (osteoporosis), weak bones or any other bone problems.
- have or had mental health problems.
- have or have had kidney problems.
- have or have had liver problems.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if SOHONOS passes into your breastmilk. Breastfeeding is not recommended during treatment with SOHONOS and for at least 1 month after the last dose of SOHONOS. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you take SOHONOS.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. SOHONOS and certain other medicines can interact with each other, sometimes causing serious side effects.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take SOHONOS?

- Take SOHONOS exactly as your healthcare provider tells you.
- Take SOHONOS capsules whole with food. If you are unable to swallow the capsule, the capsule contents may be emptied onto a teaspoon (5 mL) of soft food (such as apple sauce, low-fat yogurt, or warm oatmeal) and taken within 1 hour of opening.
- Take SOHONOS at about the same time each day.
- Do not eat grapefruit or drink grapefruit juice during treatment with SOHONOS. Grapefruit may increase the levels of SOHONOS in your blood.
- If you miss a dose of SOHONOS, take it as soon as you remember. If the dose has been missed by more than 6 hours, the missed dose should be skipped, and next dose should be taken at the regular time. **Do not** take two doses at the same time or in the same day.
- Your healthcare provider may change your dose of SOHONOS as needed if you get certain side effects.
- If you take more SOHONOS than prescribed you may have symptoms such as severe headache, nausea or vomiting, drowsiness, irritability, and itching.

What should I avoid while taking SOHONOS?

- Do not get pregnant while taking SOHONOS. See "**What is the most important Information I should know about SOHONOS?**"
- Avoid excessive exposure to sunlight and ultraviolet lights (e.g., tanning machines). SOHONOS may make your skin more sensitive to sunlight and ultraviolet light and you may burn more easily. You should use sunscreen and wear sunglasses and protective clothing that covers your skin to help protect against sunburn if you must be in the sunlight during treatment with SOHONOS.
- Avoid driving at night until you know if SOHONOS has affected your vision. SOHONOS may decrease your ability to see in the dark.
- Do not donate blood while taking SOHONOS and for 1 week after stopping SOHONOS.

What are possible side effects of SOHONOS?

SOHONOS can cause serious side effects, including:

- See "**What is the most important Information I should know about SOHONOS?**"
- **skin-related problems.** SOHONOS may cause skin-related problems including dry skin, lips and eyes, hair loss, itching, redness, rash, and skin peeling. You may be at increased risk of developing skin and soft tissue infections while taking SOHONOS. If you develop these symptoms, your healthcare provider may tell you to use a moisturizer, sunscreen, or artificial tears.
- **bone mineral density problems.** SOHONOS can cause a reduction in bone mineral density (bone thinning) which can increase the risk of fractures in adults and children. Your healthcare provider should check you for this during treatment with SOHONOS.
- **new or worsening mental health problems.** SOHONOS may cause new or worsening mental health problems that include depression, anxiety, mood changes, and suicidal thoughts and behaviors. If you have a history of mental health problems, you may be at a higher risk of developing these side effects. Call your healthcare provider if you develop new or worsening mental health symptoms during treatment with SOHONOS. Your healthcare provider should monitor you for signs of depression and refer you for appropriate treatment, if necessary.
- **vision problems. Decreased vision in the dark (night blindness).** You may have difficulty seeing at night or in low lit areas. Your healthcare provider should send you to see an eye specialist if you experience vision problems.

The most common side effects of SOHONOS include:

- dry skin
- dry lips
- hair loss
- itching
- redness
- rash
- skin peeling
- drug eruption
- skin irritation
- swelling and small cracks in corner of the mouth
- nausea
- muscle and joint pain
- dry eyes
- headache
- fatigue

These are not all the possible side effects of SOHONOS. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store SOHONOS?

- Store SOHONOS at room temperature between 68° to 77°F (20° to 25°C) in the original carton to protect from light.
- **Keep SOHONOS and all medicines out of the reach of children.**

General information about the safe and effective use of SOHONOS

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use SOHONOS for a condition for which it was not prescribed. Do not give SOHONOS to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about SOHONOS that is written for healthcare professionals.

What are the ingredients in SOHONOS?

Active ingredient: palovarotene

Inactive ingredients: croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, povidone, and sodium lauryl sulfate. The capsule consists of gelatin and titanium dioxide. The black printing ink consists of black iron oxide, potassium hydroxide, propylene glycol, and Shellac.

Distributed by:

Ipsen Biopharmaceuticals, Inc. Cambridge, MA; 02142.

For more information about SOHONOS, call 855-463-5127 or go to www.SOHONOS.com or drugsafety.USA@ipsen.com

SOHONOS is a Registered trademark of Clementia Pharmaceuticals Inc.

© 2025 Ipsen Biopharmaceuticals, Inc. All rights reserved.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration Revised: 3/2025

処方情報のハイライト

これらのハイライトには、SOHONOS®を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。SOHONOS の処方情報全文を参照のこと。

SOHONOS（パロバロテン）カプセル、内服用
米国における初回承認：2023 年

警告：胚・胎児毒性及び成長期の小児患者における骨端線早期閉鎖

枠組み警告の全文については、処方情報全文を参照のこと。

- 本剤は妊娠中は禁忌である（5.1、8.1）。催奇形性のリスクがあるため、また、胎児への曝露を最小限に抑えるため、妊娠予防の条件を満たす場合にのみ投与すること（5.1、8.1）。
- 本剤は成長期の FOP 小児患者の骨端線早期閉鎖を引き起こすため、綿密なモニタリングが推奨される（5.2、8.4）

----------効能又は効果 ----------

本剤は、成人及び 8 歳以上の女児及び 10 歳以上の男児の進行性骨化性線維異形成症（FOP）患者における新規異所性骨化容積の低減を適応とするレチノイドである（1）。

----------用法及び用量 ----------

- 妊娠可能な女性では、本剤の投与開始前に妊娠検査が陰性であることを確認すること（2.1）
- 推奨用量には、連続投与が含まれ、フレアアップの徴候がみられた場合は増量できる（2.2）
- 成人及び 14 歳以上の小児：推奨用量は 1 日 1 回 5 mg であり、フレアアップ時には 1 日 1 回 20 mg を 4 週間投与後、1 日 1 回 10 mg を 8 週間の合計 12 週間増量投与する（20/10 mg フレアアップ時投与）（2.2）
- 14 歳未満の小児患者：連続投与及びフレアアップ時投与を体重で調整する。1 日の推奨用量は 2.5～5 mg である。小児への投与に関する詳細は、処方情報全文の表 1 を参照のこと（2.2）
- 本剤は毎日なるべく同じ時間に、食事中又は食直後に服用すること（2.3）
- 副作用が発現した場合には、投与量を適宜減量すること（2.4）
- 投与に関する詳細な指示については、処方情報全文を参照のこと（2）

----------剤形及び含量 ----------

カプセル剤：1、1.5、2.5、5、10 mg（3）

----------禁忌 ----------

- 妊婦（4、5.1、8.1）
- レチノイド又は本剤の成分に対する過敏症（4、11）

---------- 警告及び使用上の注意----------

- *骨端線早期閉鎖：*本剤により骨端線早期閉鎖が発現した。成長期の小児患者において、本剤投与前のベースライン時の骨格成熟について評価し、成長をモニタリングすること（5.2）
- *皮膚粘膜の副作用：*本剤により皮膚乾燥、口唇乾燥、そう痒症、発疹、脱毛症、紅斑、皮膚剥脱及びドライアイが発現した。皮膚軟化剤、日焼け止め、人工涙液で予防又は治療する。一部の患者では用量減量が必要となる場合がある（2.4、5.3）
- *代謝性骨障害：*脊椎の骨塩量及び骨密度の減少が生じることがある。放射線学的方法を用いて脊椎骨折を定期的に評価すること（5.4）
- *精神障害：*本剤によりうつ病、不安、気分変化、自殺念慮及び自殺行為が発現した。本剤の投与を受けた患者に症状の新規発現又は悪化が認められた場合は、医療提供者に連絡すること（5.5）
- *夜盲：*発現し、夜間に車を運転することは危険となる可能性がある（5.6）

----------副作用 ----------

主な副作用（発現割合 10%以上）は、皮膚乾燥、口唇乾燥、関節痛、そう痒症、四肢痛、発疹、脱毛症、紅斑、頭痛、背部痛、皮膚剥脱、悪心、筋骨格痛、筋肉痛、ドライアイ、過敏症、末梢性浮腫及び疲労である（6.1）

副作用が疑われる場合は、IPSEN Biopharmaceuticals, Inc（1-855-463-5127） 又 は FDA（1-800-FDA-1088 又 は www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

---------- 薬物相互作用----------

- CYP3A4 阻害剤：本剤の曝露量を増加させる可能性がある。強い又は中程度の CYP3A4 阻害剤との併用は避けること。中程度の CYP3A4 阻害剤との併用が避けられない場合は、本剤を半量に減量すること（2.5、7.1）
- CYP3A4 誘導剤：本剤の曝露量を減少させる可能性がある。強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤との併用は避けること（7.1）
- ビタミン A：相加作用をもたらすリスクがある（7.2）
- テトラサイクリン：本剤との併用を避けること（7.3）
- 全身性副腎皮質ステロイド：本剤との併用で臨床的に意味のある薬物相互作用は生じないと考えられる（7.4）

----------特別な集団への投与 ----------

- 妊婦：胎児に害を及ぼす可能性がある（2.1、4、8.1）
- 成長期の小児患者には、治療開始前に成長及び骨成熟度のベースライン評価を行い、患者の骨が成熟するまで又は最終的な成人身長に達するまで、6～12 ヵ月ごとに臨床状態及び X 線画像によるモニタリングを継続することが推奨される（5.2、8.4）

患者カウンセリング情報及び投薬ガイドについては 17 項を参照のこと。

改訂日：2025 年 3 月

処方情報全文：目次*

警告：胚・胎児毒性－妊娠中には禁忌、成長期の小児患者における骨端線早期閉鎖
1 効能又は効果
2 用法及び用量
2.1 本剤投与前の妊娠検査
2.2 推奨用量及び投与期間
2.3 投与に関する指示
2.4 副作用による減量
2.5 薬物相互作用による用量調節
3 剤形及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 胚・胎児毒性
5.2 成長期の小児患者における骨端線早期閉鎖
5.3 皮膚粘膜の副作用
5.4 代謝性骨障害
5.5 精神障害
5.6 夜盲
6 副作用
6.1 臨床試験における経験
7 薬物相互作用
7.1 他の薬剤が本剤に及ぼす影響
7.2 ビタミン A
7.3 テトラサイクリン
7.4 全身性副腎皮質ステロイド
8 特別な集団への投与
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.3 生殖能を有する男女
8.4 小児等への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 腎機能障害

8.7 肝機能障害
10 過量投与
11 性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性試験
13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害
14 臨床成績
14.1 連続投与/フレアアップ時のレジメン
16 供給/保存及び取扱い方法
17 患者カウンセリング情報
* 処方情報全文から省略された項又は小項目は記載していない。

処方情報全文

警告：胚・胎児毒性及び成長期の小児患者における骨端線早期閉鎖

胚・胎児毒性

本剤は妊娠中は禁忌である。本剤は胎児に害を及ぼす可能性がある。催奇形性のリスクがあるため、また、胎児への曝露を最小限に抑えるため、妊娠防止の条件を満たす場合にのみ投与する*［警告及び使用上の注意（5.1）及び特別な集団への投与（8.1）参照］*。

骨端線早期閉鎖

本剤の投与を受けた成長期の小児患者では骨端線早期閉鎖が認められているため、綿密なモニタリングが推奨される*［警告及び使用上の注意（5.2）及び特別な集団への投与（8.4）参照］*。

1 効能又は効果

本剤は、成人及び 8 歳以上の女児及び 10 歳以上の男児の進行性骨化性線維異形成症（FOP）患者における新規異所性骨化容積の低減を適応とする。

2 用法及び用量

2.1 本剤投与前の妊娠検査

妊娠可能な女性の場合、本剤の投与開始前 1 週間以内及び投与期間中は定期的に妊娠検査を行い、陰性であることを確認すること。妊娠した場合は直ちに投与を中止し、生殖毒性に精通した産婦人科医に患者を紹介すること*［警告及び使用上の注意（5.1）及び特別な集団への投与（8.1、8.3）参照］*。

2.2 推奨用量及び投与期間

用量の概要

本剤はできるだけ毎回一定の時刻に食事中又は食直後に服用すること*［用法及び用量（2.3）参照］*。本剤の推奨用量には、連続投与と、フレアアップ症状が発現した場合に変更・増量することができるフレアアップ時投与が含まれる。

フレアアップ時投与はフレアアップを示す最初の徴候又はフレアアップを引き起こすリスクの高い外傷性事象（手術、筋肉内予防接種、歯科処置のための下顎ブロック、筋肉疲労、打撲、転倒又はインフルエンザ様ウイルス疾患による筋損傷等）が生じた時点で開始する。フレアアップの徴候には通常、限局性疼痛、軟部組織腫脹・炎症、発赤、熱感、関節可動域低下、こわばりなどがあるが、これらに限定されない。

成人及び 14 歳以上の小児患者に対する推奨用量

- 連続投与：成人及び 14 歳以上の小児患者に対する本剤の連続投与の推奨用量は 1 日 5 mg である。フレアアップ時投与が開始されたら、連続投与を中断する。
- フレアアップ時投与：
  - 成人患者及び 14 歳以上の小児患者に対する本剤のフレアアップ時投与の推奨用量は、20 mg/日を 4 週間、10 mg/日を 8 週間投与する（合計 12 週間のフレアアップ時投与）。症状が早期に回復した場合にもフレアアップ時投与を継続する。その後、5 mg/日の連続投与に戻す。
  - フレアアップ時投与中に元の部位のフレアアップの顕著な悪化又は新たな部位のフレアアップが認められた場合は、12 週間のフレアアップ時投与を 20 mg/日から再開する。
  - 12 週間のフレアアップ時投与終了時にフレアアップ症状が消失していない場合は、10 mg/日の用量を 4 週単位で延長し、症状が消失するまで継続することができる。5 mg/日の連続投与再開後に新たなフレアアップが発現した場合は、フレアアップ時投与を再開できる。

8～13 歳の女児患者及び 10～13 歳の男児患者に対する推奨用量

- 連続投与：14 歳未満の患者に対する本剤の連続投与の推奨用量は、体重に応じて 2.5～5 mg の範囲である（表 1 参照）。フレアアップ時投与が開始されたら、連続投与を中断する。
- フレアアップ時投与：
  - 14 歳未満の患者に対する本剤のフレアアップ時投与の推奨用量は体重に基づく（表 1 参照）。フレアアップ時投与の開始用量を 1 日 1 回、4 週間投与後、フレアアップ時投与の低用量を 1 日 1 回、8 週間投与する（合計 12 週間のフレアアップ時投与）。症状が早期に回復した場合にもフレアアップ時投与を継続する。その後、連続投与に戻す（表 1 参照）。
  - フレアアップ時投与中に元の部位のフレアアップの顕著な悪化又は新たな部位のフレアアップが認められた場合は、12 週間のフレアアップ時投与を 1～4 週目の用量から再開する。
  - 12 週間のフレアアップ時投与終了時にフレアアップ症状が消失していない場合は、5～12 週目までのフレアアップ用量を 4 週単位で延長し、症状が消失するまで継続することができる。連続投与再開後に新たなフレアアップが発現した場合は、フレアアップ時投与を再開できる。

表 1.　8～13 歳の女児患者及び 10～13 歳の男児患者に対する本剤の体重に基づく推奨用量*

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

* 1 日 1 回

飲み忘れ

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

2.3　投与に関する指示

本剤はできるだけ毎回一定の時刻に食事中又は食直後に服用すること。本剤はそのまま飲み込んでもよいし、カプセルを開封し内容物を小さじ 1 杯（5 mL）の軟らかい食物（アップルソース、低脂肪ヨーグルト、温かいオートミールなど）にまぶし、脱カプセル後 1 時間以内に服用してもよい。ただし、室温に保ち、直射日光にさらさないこと*［臨床薬理（12.3）参照］*。グレープフルーツ、ザボン及びこれらの果物を含むジュースと共に服用しないこと。

2.4　副作用による減量

本剤の連続投与中又はフレアアップ時投与中に、減量を要する副作用が発現した場合は、医療提供者の判断により表 2 のとおり、減量すること。副作用が改善しない場合はさらなる減量を行うこと。患者が既に忍容可能な最低用量の投与を受けている場合は、本剤の投与中断又は投与中止を検討する。その後のフレアアップ時投与では、それ以前に忍容性が確認された用量から開始する。

表 2.　フレアアップ時及び連続投与のための本剤の減量

処方された用量	減量時の用量
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

2.5　薬物相互作用による用量調節

中程度の CYP3A 阻害剤：

可能であれば中程度の CYP3A 阻害剤との併用を避けること。併用する場合、中程度の CYP3A 阻害剤との併用時に、表 3 のとおり本剤を半量に減量すること*［薬物相互作用（7.1）及び臨床薬理（12.3）参照］*。

表 3.　中程度の CYP3A 阻害剤と併用する場合の本剤の減量

体重	連続投与	フレアアップ時投与	
		1～4 週目	5～12 週目
10～19.9 kg	1 mg	5 mg	2.5 mg
20～39.9 kg	1.5 mg	6 mg	3 mg
40～59.9 kg	2 mg	7.5 mg	4 mg
60 kg 以上*	2.5 mg	10 mg	5 mg

*14 歳以上の小児患者及び成人患者はすべて、体重 60 kg 以上の区分で投与する。

3 剤形及び含量

本剤には白色～オフホワイトの粉末を含む白色不透明の細長い 0 号硬ゼラチンカプセル剤として 5 種類の含量がある。カプセルの含量及び印字を表 4 に示す。

表 4. 本剤のカプセルの含量及び印字

含量（mg）	印字
1	PVO 1
1.5	PVO 1.5
2.5	PVO 2.5
5	PVO 5
10	PVO 10

4 禁忌

次の患者には投与しないこと。

- 妊娠中の患者*［警告及び使用上の注意（5.1）及び特別な集団への投与（8.1）参照］*。
- レチノイド又は本剤の成分に対するアレルギー又は過敏症の既往歴を有する患者。他のレチノイドでアナフィラキシー及びその他のアレルギー反応が発現している患者*［性状（11）参照］*。

5 警告及び使用上の注意

5.1 胚・胎児毒性

本剤は胎児に害を及ぼす可能性があるため、妊娠中は禁忌である。本剤はレチノイドに属する薬剤であり、ヒトにおいて先天性欠損との関連性が認められる。生殖発生毒性試験において、器官形成期の妊娠ラットにパロバロテンを経口投与したところ、催奇形性が認められ、臨床で必要な曝露量でレチノイドに典型的な複数の胎児奇形（口蓋裂、頭蓋骨の形態異常、長骨の短縮など）が認められた。

妊娠可能な女性については、投与開始前、投与期間中及び投与中止後 1 ヵ月間は定期的に妊娠していないことを確認すること。妊娠可能な女性には、本剤投与の少なくとも 1 ヵ月前から、本剤投与中及び最終投与後 1 ヵ月間は有効な避妊法を用いるよう指導すること*［特別な集団への投与（8.1、8.3）及び臨床薬理（12.3）参照］*。本剤の投与中に妊娠した場合は、直ちに投与を中止し、詳しい診察及びカウンセリングのために生殖毒性に精通した産婦人科医に患者を紹介すること。

胎児がパロバロテンに曝露されてはならない妊娠中の患者にその血液を提供することになる可能性があるため、本剤投与中及び投与中止後 1 週間は献血を行わないよう患者に説明すること。

5.2 成長期の小児患者における骨端線早期閉鎖

本剤は不可逆的な骨端線早期閉鎖を引き起こし、成長に悪影響を及ぼす可能性がある。臨床試験では、成長期の小児 FOP 患者に本剤を投与した際に骨端線早期閉鎖が生じた*［副作用（6.1）及び特別な集団への投与（8.4）参照］*。

成長期の小児患者では、成長のモニタリングが推奨される*［特別な集団への投与（8.4）参照］*。本剤の投与を開始する前に、成長期の小児患者すべてに対し、手・手首及び膝の X 線検査による骨格成熟の評価、標準成長曲線、思春期ステージ分類についてのベースライン評価を実施

する必要がある。患者が骨格成熟又は成人の最終身長に達するまで、6～12 ヵ月ごとの継続的なモニタリングが推奨される。

臨床的又は放射線学的評価に基づき、骨端線早期閉鎖の徴候又は成長に対する悪影響が認められた場合は、骨端線閉鎖及び骨格成熟が認められるまで、さらなる評価（投与継続のベネフィット及びリスクの評価、あるいは本剤の一時的又は永続的な投与中止を含む検討）が必要となることがある。

5.3 皮膚粘膜の副作用

本剤により皮膚乾燥、口唇乾燥、そう痒症、発疹、脱毛症、紅斑、皮膚剥脱［皮膚剥離］、ドライアイ等の皮膚粘膜の副作用が多くの患者（98%）に認められた。本剤は、皮膚の乾燥や剥離などの副作用による皮膚バリアの低下により、皮膚及び軟部組織感染、特に爪囲炎と褥瘡性潰瘍のリスクを増大する可能性がある*［副作用（6.1）参照］*。これらの皮膚粘膜の副作用の一部はフレアアップ時投与中に頻度が高くなり減量に至ったことから、用量反応関係が示唆される。

皮膚粘膜の副作用のリスクを最小限に抑えるため、又は治療のための予防法が推奨される（皮膚軟化剤、日焼け止め、口唇保湿剤、人工涙液など）。一部の患者では、減量又は投与中止が必要となることがある*［用法及び用量（2.4）参照］*。

光線過敏症

日光に曝露した部位における過度の日焼け反応（例：灼熱感、紅斑、水疱形成）などの光線過敏性反応は、レチノイドの使用に関連しており、本剤により発現する可能性がある。光毒性に対する予防措置が推奨される。過剰な日光又は人工紫外線への曝露は避け、日光への曝露が避けられない場合は保護すること（日焼け止めの使用、防護服及びサングラスの着用）。

5.4 代謝性骨障害

骨密度及び骨折

レチノイドは、骨量減少や骨粗鬆症及び骨折の自発報告など、骨毒性との関連性が認められる。FOP の臨床試験では、本剤の投与を受けた成人患者及び小児患者に、未投与患者と比較して、脊椎の骨塩量及び骨密度の減少がみられ、放射線学的に観察された脊椎（T4～L4）骨折のリスクが増大した。脊椎の定期的な放射線学的評価が推奨される*［副作用（6.1）参照］*。

過骨症

レチノイドは、過骨症性変化（骨棘）及び腱や靭帯の石灰化と関連していることが報告されており、本剤により発現する可能性がある。これらの作用は一般に、長期使用、特に高用量で発現する。

5.5 精神障害

本剤の使用により、精神医学的事象の新規発現又は悪化が報告された。精神医学的事象には、うつ病、不安、気分変化、自殺念慮及び自殺行動が含まれる。未治療の FOP 患者では精神障害の有病率が比較的高い。本剤の投与中は精神症状の発現又は悪化についてモニタリングすること*［副作用（6.1）参照］*。精神疾患の既往歴を有する患者は、これらの副作用を発現しやすい可能性がある。患者及び／又は介護者は、本剤の投与中に精神症状の新規発現又は悪化が認められた場合、医療提供者に連絡すること。

5.6 夜盲

夜盲は、本剤を含む全身性レチノイドとの関連性が認められている。これは用量依存的である可能性があり、治療中の夜間の自動車運転は危険を及ぼす可能性がある。夜盲は一般に治療中止後に回復するが、一部の症例では持続することもある。夜間は自動車の運転又は車両の操作に注意し、視力障害がある場合は医師の診察を受けるよう患者に指導すること。

6 副作用

以下の臨床的に重要な副作用は、添付文書の別の箇所に記載されている。

- 成長期の小児患者における骨端線早期閉鎖*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*
- 皮膚粘膜の副作用*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*
- 代謝性骨障害*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*
- 精神障害*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*
- 夜盲*［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*

6.1 臨床試験における経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現割合を別の薬剤の臨床試験での発現割合と直接比較することはできず、また臨床現場で認められる発現割合を反映していない可能性がある。

本剤の安全性は、治療対象集団である女性 8 歳以上、男性 10 歳以上（8/10 歳以上）の 139 例を含む計 164 例の FOP 被験者を対象とした臨床試験で評価した。これらの被験者のほとんどは、非盲検下で連続投与／フレアアップ時投与を受けた。連続投与／フレアアップ時投与では、本剤を 1 日 1 回 5 mg 経口投与（連続投与）し、フレアアップ時には必要に応じて 20/10 mg を 12 週間（1 日 1 回 20 mg を 4 週間、その後 1 日 1 回 10 mg を 8 週間）（フレアアップ時投与）した。骨格成熟度が 90%未満の被験者では、すべての用量を体重に基づいて調整（減量）した。曝露期間の平均値は、連続投与が 79 週間（131 例）、フレアアップ時投与が 35 週間（105 例）であった。被験者の年齢の平均値は 19 歳（範囲：8～61 歳）で、51%が男性であった。

重篤な副作用は、8/10 歳以上の本剤投与群の 21 例（15%）に認められ、特に頻度の高い重篤な副作用は早期骨端閉鎖であった。投与中止に至った副作用は、本剤投与群の 11 例（8%）に認められ、特に頻度の高い事象は皮膚乾燥［2 例（1%）］であった。用量調整（減量）に至った皮膚粘膜の副作用は、連続投与期間中（4%）よりも本剤 20/10 mg フレアアップ時投与期間中（37%）に多く認められた。

連続投与期間又はフレアアップ時投与期間中に 8/10 歳以上の FOP 被験者の 10%以上に発現した副作用を表 5 に示す。

表 5. 臨床試験において 8/10 歳以上の FOP 被験者の 10%以上で報告された副作用の要約

副作用	5 mg 連続投与 131 例 例数（%）	20/10 mg フレアアップ時投与 105 例 例数（%）
皮膚乾燥	80 (61)	60 (57)
口唇乾燥 [a]	62 (47)	40 (38)
関節痛	47 (36)	32 (31)
そう痒症 [b]	45 (34)	50 (48)
四肢痛	38 (29)	29 (28)
発疹 [c]	36 (28)	31 (30)
脱毛症	32 (24)	31 (30)
紅斑 [d]	25 (19)	34 (32)
頭痛 [e]	25 (19)	20 (19)
背部痛 [f]	22 (17)	12 (11)
皮膚剥脱［皮膚剥離］	20 (15)	30 (29)
悪心	20 (15)	14 (13)
筋骨格痛	18 (14)	14 (13)
筋肉痛 [g]	15 (12)	9 (9)
ドライアイ	13 (10)	23 (22)
過敏症 [h]	13 (10)	21 (20)
末梢性浮腫 [i]	12 (9)	20 (19)
疲労 [j]	7 (5)	12 (11)

骨格成熟度が 90%未満の被験者では、体重に応じて用量を調整（減量）した。
a 口唇乾燥、口唇のひび割れ、口唇炎を含む。
b そう痒症、全身性そう痒症及びそう痒性皮疹を含む。
c 発疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹を含む。
d 紅斑、全身紅斑、潮紅、紅斑性皮疹を含む。
e 頭痛及び片頭痛を含む。
f 背部痛、側腹部痛、坐骨神経痛を含む。
g 筋肉痛、筋骨格不快感を含む。
h 薬疹、過敏症、アレルギー性そう痒症、薬物過敏症を含む。
i 末梢腫脹、末梢性浮腫を含む。
j 疲労、嗜眠、無力症、倦怠感を含む。

早期骨端閉鎖

骨端線の開いている 18 歳未満の被験者の成長を、臨床試験中に評価した。早期骨端閉鎖は、登録時 18 歳未満であった被験者の 27%に規定の画像検査で確認され、低年齢の被験者では高年齢の被験者よりも多く認められた（8/10 歳以上 14 歳未満の被験者では 31%、14 歳以上の被験者

では認められなかった)。早期骨端閉鎖が認められた被験者の多くは身長の伸びが鈍化していた。*[特別な集団への投与（8.4）及び臨床試験（14）参照]*。

皮膚粘膜の副作用

被験者（134 例）の 10%超に認められた皮膚粘膜の副作用は、皮膚乾燥（78%）、口唇乾燥（66%）、そう痒症（55%）、脱毛症（44%）、発疹（42%）、紅斑（37%）、皮膚剥脱［皮膚剥離］（31%）及び皮膚刺激（11%）であった。また、被験者の 25%にドライアイが発現した。

骨密度及び骨折

骨密度の減少及び放射線画像で認められた脊椎骨折（PT：脊椎骨折）は、第 3 相試験の FOP 被験者の全身 CT データを対象に実施した新たな解析に基づき、本剤に関連するリスクとして特定された*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*。

肝毒性

レチノイドは、用量依存性の肝酵素上昇及び重度の肝炎との関連性が認められている。本剤を用いた FOP の試験では、20/10 mg フレアアップ時投与した被験者の 7.0%に、5 mg 連続投与した被験者の 1%に ALT 上昇が認められた。肝酵素上昇により本剤の用量調整（減量）又は投与中止に至った被験者は認められなかった。

高トリグリセリド血症

レチノイドの全身投与は、血清トリグリセリドの著しい上昇を引き起こす可能性がある。FOP の試験では、本剤の連続投与期間中の 2 例（2%）及びフレアアップ時投与期間中の 4 例（4%）に高トリグリセリド血症が報告された。

膵炎

膵炎は、トリグリセリド上昇の有無にかかわらず他のレチノイドの全身投与で報告されており、死亡例もある。パロバロテンの試験では、健康成人 1 例に急性膵炎が発現したが、薬物間相互作用試験でのケトコナゾールの併用投与と関連があるかもしれないと考えられた。FOP の臨床試験では膵炎の報告はなかった。

夜盲

本剤を投与した被験者に夜盲が 1 件認められた。

頭蓋内圧亢進症（偽性脳腫瘍）

レチノイドの全身投与の使用は、良性頭蓋内圧亢進（偽性脳腫瘍とも呼ばれる）との関連が認められており、その一部はテトラサイクリンの併用との関連が認められている。FOP の臨床試験では良性頭蓋内圧亢進の報告はなかった*［薬物相互作用（7.3）参照］*。

7 薬物相互作用

7.1 他の薬剤が本剤に及ぼす影響

本剤の曝露量に影響を及ぼす臨床的に意味のある薬物相互作用を表 6 に示す。

表 6. 本剤の曝露量に影響を及ぼす薬剤

強い CYP3A 阻害薬	
臨床的影響	本剤を強いな CYP3A4 阻害薬と併用することによりパロバロテンの曝露量が増加し*［臨床薬理（12.3）参照］*、本剤の副作用のリスクが増大する可能性がある。
予防又は管理	本剤の投与中は強い CYP3A4 阻害薬との併用を避けること*［用法及び用量（2.5）参照］*。
中程度の CYP3A 阻害薬	
臨床的影響	本剤を中程度の CYP3A4 阻害薬と併用することによりパロバロテンの曝露量が増加し*［臨床薬理（12.3）参照］*、本剤の副作用のリスクが増大する可能性がある。
予防又は管理	可能であれば本剤と中程度の CYP3A4 阻害薬との併用を避けること。中程度の CYP3A 阻害薬と併用する場合、本剤の用量を半分に減量すること*［用法及び用量（2.5）参照］*。
強い CYP3A 誘導薬	
臨床的影響	本剤を強い CYP3A4 誘導薬と併用することによりパロバロテンの曝露量が減少し*［臨床薬理（12.3）参照］*、本剤の有効性が低下する可能性がある。
予防又は管理	本剤と強い CYP3A 誘導薬との併用は避けること*［用法及び用量（2.5）参照］*。
中程度の CYP3A 誘導薬	
臨床的影響	本剤を中程度の CYP3A4 誘導薬と併用することによりパロバロテンの曝露量が減少し*［臨床薬理（12.3）参照］*、本剤の有効性が低下する可能性がある。
予防又は管理	本剤と中程度の CYP3A4 誘導薬との併用は避けること。

7.2 ビタミン A

パロバロテンはビタミン A と同じ薬理学的分類に属するため、ビタミン A と本剤を同時に使用すると相加作用につながる可能性がある。推奨 1 日許容量（RDA）を超える用量のビタミン A 及び／又は他の経口レチノイドと本剤を併用すると、ビタミン A 過剰症のリスクがあるため、避けること。

7.3 テトラサイクリン

レチノイドの全身投与の使用は、良性頭蓋内圧亢進症（偽性脳腫瘍とも呼ばれる）との関連が認められており、その一部はテトラサイクリンの併用との関連が認められている。本剤とテトラサイクリン誘導体との併用は避けること*［副作用（6.1）参照］*。

7.4　全身性副腎皮質ステロイド

本剤をプレドニゾンと併用した場合、臨床的に意味のある薬物間相互作用は生じないと予想される*［臨床薬理（12.3）参照］*。

8 特別な集団への投与

8.1　妊婦

リスクの概要

本剤は妊娠中には禁忌である。動物試験での所見及びレチノイドのクラス効果から、本剤を妊娠中に投与した場合、胎児に有害作用を及ぼす可能性がある*［警告及び使用上の注意（5.1）及び特別な集団への投与（8.3）参照］*。生殖発生毒性試験において、器官形成期の妊娠ラットにパロバロテンを経口投与したところ、0.25 mg/kg/日以上（臨床曝露量未満）の用量でレチノイドに典型的な複数の胎児奇形（口蓋裂、頭蓋骨の形態異常、長骨の短縮など）が認められた*（「データ」参照）*。妊婦への本剤の投与に関する利用可能なヒトのデータはない。本剤の投与中に妊娠した場合は、直ちに投与を中止し、詳しい診察及びカウンセリングのために生殖毒性に精通した産婦人科医又は他の専門医に患者を紹介すること。

データ

動物データ

器官形成期（妊娠 6～17 日）の妊娠ラットに 0.01、0.25 及び 1.25 mg/kg/日の用量でパロバロテンを経口投与したところ、レチノイドの胎児毒性を示唆する胎児奇形が認められた。パロバロテンへの曝露により、0.25 mg/kg/日以上（臨床曝露量未満）で、口腔（口蓋裂、舌突出）、眼（無眼球、小眼球）、頭蓋骨（脳室拡張、脳形態異常）、骨格（長骨の短縮）、血管、腎臓及び尿管の異常など、レチノイドに典型的な胎児の外表、内臓及び骨格の奇形が生じた。胎児毒性が認められた母動物の曝露量は、臨床的に意義のある曝露量を下回っていた。

8.2　授乳婦

リスクの概要

パロバロテン又はその主要代謝物の動物又はヒトの乳汁中への移行並びに乳児又は乳汁分泌に対する影響に関するデータは得られていない。授乳によりパロバロテンに曝露された乳児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、授乳婦に投与する場合には本剤投与中及び本剤の最終投与後少なくとも 1 ヵ月間は授乳を避けさせること。

8.3　生殖能を有する男女

本剤は妊娠中に投与した場合、胎児に有害な影響を及ぼすおそれがある*［特別な集団への投与（8.1）参照］*。

妊娠検査

本剤の投与前 1 週間以内に血清妊娠検査が陰性であるとの結果を確認すること。患者が妊娠のリスクがない場合を除き、本剤の投与期間中及び投与中止後 1 ヵ月間にわたり、必要に応じて定期的に妊娠していないことを確認すること。

避妊

女性

本剤は妊娠中に投与した場合、胚・胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある*［警告及び使用上の注意（5.1）、特別な集団への投与（8.1）参照］*。妊娠可能な女性には、継続的な禁欲生活を選択した場合を除き、本剤投与の少なくとも 1 ヵ月前から、本剤投与中及び最終投与後 1 ヵ月間は有効な避妊法を用いるよう指導すること。

男性

パロバロテンは、動物試験における胎児の発育に影響を及ぼす NOAEL（無毒性量）での母動物血中曝露量の 100 分の 1 以下（0.7 ng/mL）で精液中に移行する。男性患者に本剤を投与した場合、妊娠中の女性（性的パートナー）への精液を介した本剤の曝露によって胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

8.4 小児等への投与

FOP 治療に対する本剤の安全性及び有効性は、8 歳以上の女児患者、10 歳以上の男児患者において確立されている。この適応症に対する本剤の使用は、成人及び小児被験者を対象とした臨床試験結果によって裏付けられている*［臨床試験（14）参照］*。FOP 治療に対する本剤の安全性及び有効性は、8 歳未満の女児患者、10 歳未満の男児患者においては確立されていない。骨端線早期閉鎖の可能性があるため、8 歳未満の女児患者及び 10 歳未満の男児患者に対する使用は推奨されていない。臨床試験では、骨端線閉鎖前の成長期の患者の場合、本剤投与時に骨端線早期閉鎖が生じるリスクのあることが示されている*［警告及び使用上の注意（5.2）、副作用（6.1）及び臨床試験（14.1）参照］*。

骨に関する安全性

本剤を用いた臨床試験では、成長期の小児における成長及び骨に関する安全性の評価として、身長及び膝高、全身コンピュータ断層撮影（WBCT）で測定した大腿骨長及び脛骨長、並びに手・手首及び膝の X 線画像を含めた。骨端線早期閉鎖は、本剤の投与に伴う不可逆的で重篤なリスクとして特定されている。骨端線早期閉鎖は早ければ投与開始後 6 ヵ月目に認められ、多くは 12 ヵ月目以降に認められた。本剤の投与を受けた被験者のうち、青年被験者で身長 Z スコアが低下する傾向が認められ、これは身長の低下及び／又は脊柱変形の増加によるものと考えられた。本剤の投与を受けた FOP 被験者の最終身長に対する長期的な影響については確立されていない*［副作用（6.1）参照］*。

モニタリングに関する推奨事項

本剤の投与を開始する前に、成長期の小児患者すべてに対し、手・手首及び膝の X 線検査による骨格成熟の評価、標準成長曲線、思春期ステージ分類を含む（ただし、これらに限定されない）ベースライン臨床評価及び放射線学的評価を実施する必要がある。患者が骨格成熟（骨端線閉鎖など）又は成人の最終身長に達するまで、6～12 ヵ月ごとの継続的なモニタリングが推奨される*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

幼若動物データ

幼若ラットに 0.1、0.5 及び 1.2 mg/kg/日の用量でパロバロテンを 3 週齢から 9 週齢（骨端線融合前）まで連日経口投与した結果、0.5 mg/kg/日以上（臨床曝露量未満）の投与で骨サイズの減少、骨の形状及び／又は密度の異常並びにびまん性の骨量減少を含む骨の成長及び発達に対する有害影響が認められ、全般的な成長への影響が観察された。薬理作用から予想された通り、骨端軟骨（成長版）では軟骨の肥大／成熟帯の拡大（ときに軟骨形成不全を伴う）による肥厚、あるいは菲薄化又は部分／完全閉鎖が認められた。大腿骨近位部では、1.2 mg/kg/日（臨床曝露量未満）の投与で大腿骨頭の虚血性骨壊死が、数匹のラットにおいて大腿骨頭の変形及び骨梁の微小骨折を伴って認められた。椎骨では、パロバロテン投与により、椎体終板の硝子軟骨で通常認められる軟骨内骨化の完全な抑制が認められた。高用量群の雌 2 匹では脛骨骨折も認められた。骨格への影響は、0.5 mg/kg/日では投与終了後に回復傾向を示したが、最高用量の 1.2 mg/kg/日では回復しなかった。

8.5 高齢者への投与

本剤の臨床試験には、65 歳以上の被験者が若年被験者と異なる反応を示すかどうかを判断するのに十分な数の被験者が含まれていなかった。報告されたその他の臨床経験では、高齢患者と若年患者との間で反応に差は認められていない。一般に、高齢患者に対する用量選択は慎重に行う必要があり、肝機能、腎機能又は心機能の低下、並びに併存疾患又は他の薬物療法の頻度が高いことを反映して、通常は用量範囲の下限から開始する。

8.6 腎機能障害

腎機能障害がパロバロテンの薬物動態に及ぼす影響は検討されていない。パロバロテンが肝臓を介して排出されることを考慮すると、軽度（CL_{cr} 60～89 mL/分）又は中等度（CL_{cr} 30～59 mL/分）の腎機能障害患者に対しては、本剤の用量調節は推奨されない。重度（CL_{cr} 15～29 mL/分）の腎機能障害患者に対する本剤の投与は推奨されない。

8.7 肝機能障害

中等度及び重度の肝機能障害がパロバロテンの薬物動態に及ぼす影響は検討されていない。本剤は広範な肝代謝を受ける。軽度（Child-Pugh 分類 A）の肝機能障害患者に対する用量調節は推奨されない。中等度（Child-Pugh B）又は重度（Child-Pugh C）の肝機能障害患者に対する本剤の投与は推奨されない。

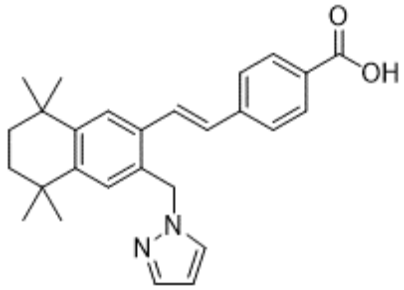
10 過量投与

本剤の過量投与の臨床経験は報告されていない。本剤はビタミン A の誘導体である。偶発的な過量投与の場合、重度の頭痛、悪心又は嘔吐、傾眠、易刺激性及びそう痒症などビタミン A 過剰症の徴候が現れることがある。過量投与が認められた場合は、患者でみられた徴候及び症状に応じて支持療法を行うこと。

11 性状

パロバロテンは経口投与可能なレチノイドであり、レチノイン酸受容体（RAR）のγサブタイプに選択性を有する RAR 作動薬として作用する。パロバロテンの化学名は、4-[(*E*)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-vinyl]-benzoic acid で、化学式は $C_{27}H_{30}N_2O_2$、分子量は 414.54 g/mol である。

構造式を以下に示す。



本剤は、含量 1 mg、1.5 mg、2.5 mg、5 mg 及び 10 mg のカプセルとして提供される。1 カプセル中に、有効成分としてパロバロテン、添加剤としてクロスカルメロースナトリウム、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、ポビドン及びラウリル硫酸ナトリウムを含有する。カプセルはゼラチンと二酸化チタンから成る。黒色の印刷インクは、黒酸化鉄、水酸化カリウム、プロピレングリコール及びセラックから成る。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

FOP 患者において、異所性骨化（HO）を含む骨形成異常は、骨形成タンパク質（BMP）I 型受容体である ALK2（ACVR1）遺伝子の機能獲得型変異により生じる。パロバロテンは経口投与可能なレチノイン酸受容体（RAR）アゴニストであり、RARγ サブタイプに選択的である。パロバロテンは RARγ を介して Smad1/5/8 のリン酸化を阻害し、BMP/ALK2 下流シグナル伝達を低下させる。その結果、ALK2/Smad 依存性の軟骨形成及び骨細胞分化が抑制され、軟骨内骨形成が阻害される。

12.2 薬力学

心臓電気生理学

最大臨床推奨用量の 2.5 倍までの用量では、パロバロテンにより臨床的に重要な程度まで QT 間隔が延長することはない。

12.3 薬物動態

パロバロテンの曝露量（AUC）は、0.02～50 mg の範囲で用量に比例して増加する（最大臨床推奨用量の 0.001～2.5 倍）。1 日 1 回投与後 3 日目までに定常状態に達する。FOP 患者におけるパロバロテン曝露量を表 7 に示す。

表 7. FOP 患者におけるパロバロテン曝露量

パロバロテンの用量	$C_{max, ss}$（ng/mL）	AUC_{0-t}（ng*h/mL）	蓄積比
反復投与量 5 mg 又は体重換算量	40.6 (±16.2)	264 (±98.4)	1.16
フレアアップ用量 10 mg 又は体重換算量	78.4 (±33.3)	540 (±226)	1.14
フレアアップ用量 20 mg 又は体重換算量	165 (±72.7)	1060 (±449)	1.04

薬物動態パラメータは平均値（±SD）として示す。

吸収

パロバロテンの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は、5 mg の反復投与から 10 mg 及び 20 mg のフレアアップ用量で 3.0～4.0 時間であった。

食事の影響

高脂肪・高カロリーの食事を摂取後に投与したとき（800～1000 カロリー、タンパク質 15%、炭水化物 25%、脂肪 50%～60%）、パロバロテンの AUC 及び C_{max} の平均値はそれぞれ約 40%及び 16%上昇し、T_{max} は約 2 時間遅延した。

本剤をそのまま投与した場合と比較して、高脂肪・高カロリーの朝食後に小さじ 1 杯のアップルソースにまぶした場合のパロバロテンの AUC 及び C_{max} に臨床的に意味のある差は認められなかった。

分布

食後に 20 mg を単回投与した後のみかけの分布容積（Vd/F）の平均値（SD）は 237（± 90.1）L であった。パロバロテンのタンパク結合率は in vitro で 97.9%～99.6%であった。ヒトでのパロバロテンの血液／血漿濃度比の平均値は 0.62 であった。

消失

標準的な朝食（800～1000 カロリー、タンパク質 15%、炭水化物 25%、脂肪 50%～60%）後に 20 mg を 1 日 1 回 14 日間投与した後の消失半減期の平均値は 8.7 時間である。パロバロテンのみかけの全身クリアランス（CL/F）は 19.9 L/h と推定される。

代謝

パロバロテンはCYP3A4によって主に代謝され、CYP2C8及びCYP2C19によってわずかに代謝される。

［^{14}-C］パロバロテン投与後のパロバロテン及び4つの既知の主要代謝物（M2、M3、M4a及びM4b）の割合は、合計で血漿中総曝露量の40%であった。M3及びM4bの薬理活性は、未変化体の活性の約1.7%及び4.2%であった。

排泄

健康被験者に［^{14}-C］パロバロテン1 mgを投与後、投与量の97.1%が糞中に、3.2%が尿中に回収された。

特別な集団

年齢（2～85歳）、性別、人種（アジア人、黒人、白人及びその他）、喫煙状況、軽度から中等度の腎機能障害又は軽度の肝機能障害のいずれにおいても、パロバロテンの薬物動態に臨床的に意味のある差は認められなかった。重度の腎機能障害又は中等度から重度の肝機能障害がパロバロテンの薬物動態に及ぼす影響は不明である。

体重

体重（13～130 kg）はパロバロテンの薬物動態に有意な影響を及ぼし、同一用量では体重減少に伴って曝露量が増加することが判明した。

小児患者

14歳未満の小児患者に体重換算用量5、10及び20 mg（又はその等価用量）を投与したときの定常状態における$AUC_{0-\tau}$及び$C_{max,ss}$の推定値は、各体重群の等価用量で同程度であった。

薬物相互作用試験

臨床試験及びモデルに基づくアプローチ

強いCYP3A阻害薬：パロバロテンとケトコナゾール（強いCYP3A4阻害薬）との併用投与により、パロバロテンのC_{max}及びAUCがそれぞれ2倍及び3倍に上昇した。

中程度のCYP3A阻害薬：パロバロテンとエリスロマイシン（中程度のCYP3A4阻害薬）との併用投与により、パロバロテンのC_{max}及びAUCがそれぞれ1.6倍及び2.5倍に上昇すると予想された。

強いCYP3A誘導薬：パロバロテンとリファンピシン（強いCYP3A4誘導薬）との併用投与により、パロバロテンのC_{max}及びAUC_{0-t}はそれぞれ19%及び11%まで低下した。

*その他の薬剤：*パロバロテンとプレドニゾン 40 mg との併用投与により、パロバロテンの薬物動態に臨床的に意味のある差は認められなかった。ミダゾラム（CYP3A4 基質）をパロバロテンと併用投与したとき、ミダゾラムの薬物動態に臨床的に意味のある差は認められなかった。

In vitro 試験

*シトクロム P450（CYP）酵素：*パロバロテンは CYP3A4 及び CYP2B6 の誘導薬であるが、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 の誘導薬ではなかった。パロバロテンは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の阻害薬ではなかった。

*ウリジン二リン酸（UDP）-グルクロン酸転移酵素（UGT）：*パロバロテンは UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7 の阻害薬でも基質でもなかった。

トランスポーター系：パロバロテンは P-gp、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び BSEP の阻害薬ではなかった。パロバロテンは P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質ではなかった。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

がん原性及び変異原性

パロバロテンのがん原性評価のための長期試験は実施されていない。

パロバロテン及びその代謝物は、in vitro 細菌復帰突然変異試験（Ames 試験）及び初代培養ヒトリンパ球を用いた in vitro 小核試験において陰性であった。パロバロテンは、in vivo マウス小核試験において染色体異常誘発作用を示さなかった。

受胎能障害

パロバロテンの受胎能に対する影響を雌雄ラットで評価した。雌ラットを用いた受胎能試験では、パロバロテンを 0.3、1 及び 3 mg/kg/日の用量で、薬物未投与の雄ラットとの交配前 14 日間及び妊娠 7 日まで経口投与した。パロバロテン投与により、3 mg/kg/日群で母動物毒性が認められ、発情休止期の延長、排卵率の低下並びに着床数及び生存胎児数の減少が観察された。

雄ラットを用いた受胎能試験では、交配前から交配期間中及び計画屠殺時まで約 11 週間、0.3、1 及び 3 mg/kg/日の用量でパロバロテンを経口投与した。パロバロテンは、1 mg/kg/日（臨床曝露量未満）までの投与で、交配、受胎率、生殖器重量及び精子検査に有害な影響を及ぼさな

かった。3 mg/kg/日群では、死亡、一般状態観察における皮膚及び被毛の有害所見並びに顕著な体重減少を含む重篤な全身毒性が認められ、忍容性が示されなかった。

14 臨床成績

14.1 連続投与／フレアアップ時投与の用法・用量

PVO-1A-301 試験（NCT03312634、301 試験）は、4 歳以上の R206H 変異を有する FOP 被験者 97 例を対象に、外部対照（101 例）として自然経過試験（NHS、PVO-1A-001 試験）を用いた単群試験であった。有効性の主要評価項目は、低用量全身 CT（WBCT）画像検査（頭部を除く）により評価した、年換算新規異所性骨化（HO）容積とした。301 試験で本剤の投与を受けた被験者及び NHS の未投与被験者から得られたすべての WBCT 画像は、いずれの試験から得られた画像であるかが分からないように盲検化し、読影した。

301 試験では、本剤 5 mg 1 日 1 回を連続投与し、フレアアップ時には増量して投与した（連続投与／フレアアップ時投与）。フレアアップは、過去のフレアアップと一致する症状（疼痛、腫脹、発赤など）が少なくとも 1 つあること、又はフレアアップに至る可能性が高い極めてハイリスクの外傷性イベントがあることと定義し、フレアアップ時には 20 mg を 1 日 1 回 4 週間投与した後、10 mg を 1 日 1 回 8 週間投与し、症状が持続する場合には、10 mg 1 日 1 回投与を 4 週間ずつ延長した。フレアアップ時投与中のいずれかの時点で、被験者が別のフレアアップ又は極めてハイリスクの外傷性イベントを発現した場合、12 週間のフレアップ時投与を 1 週目から再開した。骨格が未成熟な小児（骨格成熟度が 90%以上に達していない小児。骨格成熟度が 90%以上は、骨年齢が女児では 12 歳 0 ヵ月以上、男児では 14 歳 0 ヵ月以上と定義）では、体重に応じて用量を調整した。

被験者の年齢の平均値は、本剤投与群（97 例）で 15.1 歳、未投与群（101 例）で 17.8 歳であった。本剤投与群（男性 53%及び女性 47%）及び未投与群（男性 55%及び女性 45%）のいずれにおいても、男性被験者が女性被験者より多かった。

線形混合効果モデルに基づく年換算新規 HO 容積の平均値は、本剤の連続投与／フレアアップ時投与を受けた被験者では 9.4 cm^3/年、NHS の未投与被験者では 20.3 cm^3/年であり、治療効果は約 10.9 cm^3/年であった（95%CI：−21.2～−0.6 cm^3/年）。

16 供給／保存及び取扱い方法

供給方法

本剤は白色不透明の細長い硬ゼラチンカプセルである。また、本剤は 0 号カプセルであり、チャイルドレジスタンス包装の紙箱に入れた 14 カプセル入りのブリスターとして提供される。カプセル中には白色～オフホワイトの粉末を含む。カプセルの含量、印字及び NDC 番号を**表 8** に示す。

表 8. カプセルの含量、印字及び NDC 番号

含量（mg）	印字	NDC
1	PVO 1	15054-0010-1
1.5	PVO 1.5	15054-0015-1
2.5	PVO 2.5	15054-0025-1
5	PVO 5	15054-0050-1
10	PVO 10	15054-0100-1

保存及び取扱い

本剤の包装は、チャイルドレジスタンスである。**小児の手の届かないところに保管すること。**20～25°C（68～77°F）で保存すること。15～30°C（59～86°F）への逸脱は許容される［USP Controlled Room temperature の項参照］。遮光のため、本剤は提供した紙箱に入れて保管しなければならない。

本剤のカプセルから内容物を小さじ 1 杯の軟らかい食物に移し、直ちに服用してもよい。直ちに服用しない場合は、室温で直射日光を避けて保存する場合に限り、開封後 1 時間までは服用することができる。

17 患者カウンセリング情報

患者及び／又は介護者に FDA 承認患者向け添付文書（投薬ガイド）を読むように指導すること。

胚・胎児毒性：

本剤は胎児に害を及ぼす可能性があり、妊娠中は禁忌であることを患者に指導すること。本剤の投与開始前、投与期間中及び投与中止後 1 ヵ月間は定期的に妊娠していないことを確認するよう患者に指導すること*［禁忌（4）、警告及び使用上の注意（5.1）、特別な集団への投与（8.3）参照］*。

- 妊娠可能な女性には、本剤の投与中及び投与中止後少なくとも 1 ヵ月間は妊娠を避けるよう指導すること。
- 妊娠可能な女性には、本剤の投与中は 1 種類以上の効果の高い避妊法（すなわち IUD）又は 2 種類の効果的な避妊法（すなわち、バリア法などの別の避妊法とホルモン製剤による避妊の併用）を使用するよう指導すること*［特別な集団への投与（8.3）参照］*。
- 患者には、本剤服用中に妊娠した場合は直ちに服用を中止し、妊娠のリスクがある場合や妊娠している可能性がある場合は速やかに担当医に相談するよう指導すること。
- 妊娠中の患者及び胎児への献血を避けるため、本剤の投与中及び中止後 1 週間は献血を行わないよう患者に指導すること。

授乳

授乳中の乳児に本剤による重篤な副作用が発現する可能性があるため、本剤投与中及び本剤の最終投与後少なくとも 1 ヵ月間は授乳しないよう女性に指導すること。

骨端線早期閉鎖：

成長期の FOP 小児患者において本剤が骨端線早期閉鎖を引き起こすことが知られていることを患者に伝え、モニタリング計画案について患者及び介護者と話し合うこと*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

皮膚粘膜の副作用：

皮膚乾燥、口唇乾燥、そう痒症、発疹、脱毛症、紅斑、皮膚剥脱及びドライアイが発現する可能性があることを患者に指導すること。症状を評価し、必要に応じて用量を調節する計画について話し合うこと*［用法及び用量（2.4）並びに警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。皮膚粘膜の副作用のリスクを最小限に抑えるため、又は治療のための予防法が推奨される（皮膚軟化薬、日焼け止め、口唇保湿剤、人工涙液など）*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。

光線過敏症：

本剤投与中は日光に対する皮膚の感受性が高まる可能性があることを患者に伝え、日光及び人工紫外線への曝露を最小限に抑えるよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。

放射線学的脊椎骨折：

本剤により、脊椎の骨塩量、骨密度、骨強度が減少し、放射線学的に観察された脊椎骨折のリスクが増大すること、また、脊椎の定期的な放射線学的評価が推奨されることを患者に説明すること*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*。

精神障害：

自殺念慮や自殺行動、うつ病、うつ病の増悪、不安、気分変化などの精神医学的影響が新たに発現したり、悪化したりする可能性があることを患者に説明すること。精神疾患の既往歴がある患者では特に注意すること。うつ病の徴候について患者をモニタリングし、必要に応じて適切な治療を紹介すること*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*。

夜盲：

夜盲が発現するリスクについて患者に説明すること*［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*。

薬物相互作用：

医療提供者には、処方薬、市販薬、漢方薬を含むすべての併用薬を知らせるよう患者に指導すること*［用法及び用量（2.5）並びに薬物相互作用（7）参照］*。

投与に関する指示：

食後に本剤カプセルを服用するよう患者に指導すること。患者がカプセルを飲み込めない場合は、カプセルの内容物を軟らかい食物にまぶして服用してもよい*［用法及び用量（2.3）参照］*。

飲み忘れ：

前回の飲み忘れに気付いた場合、直ちに前回飲み忘れた分を服用すること。ただし、服用予定時刻から 6 時間以上経過している場合は飲み忘れた分は服用せず、次の服用予定時刻から再開するよう患者に指導すること。同時又は同日に 2 回分服用しないよう患者に指導すること。

販売元：Ipsen Biopharmaceuticals, Inc. Cambridge, MA; 02142.

SOHONOS は Clementia Pharmaceuticals Inc.の登録商標である。
©2025.Ipsen Biopharmaceuticals, Inc. All rights reserved.

Company Core Data Sheet

[redacted]

Palovarotene

Version No.: CCDS Palovarotene_V[redacted]
Date of signature: [redacted] 20[redacted]

Replaces previous version: CCDS Palovarotene_V[redacted]

Page 2～37は非公表のため削除した

1.7　同種同効品一覧表

本剤の申請時の効能又は効果は「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」である。国内には、進行性骨化性線維異形成症の治療薬として承認を受けた医薬品はないため、同種同効品はないと判断した。

最新の添付文書を参照すること

20XX 年 XX 月作成(第1版)

レチノイン酸受容体γ作動薬

パロバロテンカプセル

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

SOHONOS Capsules

貯法：室温保存

有効期間：60 箇月

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	
販売開始	

処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤には催奇形性があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性に投与する場合には使用上の注意を厳守すること。［2.1、9.4、9.5 参照］

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.3 ビタミン A 製剤を投与中の患者［10.1 参照］

2.4 強い CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール、リトナビル含有製剤、クラリスロマイシン含有製剤、ポサコナゾール、ボリコナゾール、エンシトレルビル フマル酸、コビシスタット含有製剤、セリチニブ、ダルナビル エタノール付加物含有製剤、ロナファルニブ）を投与中の患者［10.1、16.7.1 参照］

2.5 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者［9.3.1 参照］

2.6 ビタミン A 過剰症の患者［ビタミン A 過剰症が増悪するおそれがある。］

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

進行性骨化性線維異形成症

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

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

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

フレアアップ：異所性骨化の原因となる皮下軟部組織に生じる腫脹や腫瘤

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 手、手関節等の X 線検査に基づく骨年齢が 12 歳未満（女性）又は 14 歳未満（男性）の場合に、骨格が未成熟とみなし、投与量を決定すること。

7.2 フレアアップ（異所性骨化の原因となる皮下軟部組織に生じる腫脹や腫瘤）の発現時の投与は、フレアアップを示す徴候又はフレアアップを引き起こすリスクの高い外傷等が生じた時点で開始すること。

7.3 フレアアップの発現時の投与中に、新たなフレアアップが発現した場合は、フレアアップの発現時の 1 週目の投与から再度投与すること。

7.4 10mg カプセルとその他の含量のカプセルとの間で生物学的同等性は示されていないため、20mg を投与する際は 10mg カプセル剤 2 カプセルを使用すること。また、10mg、12.5mg 及び 15mg を投与する際は 10mg カプセル剤 1 カプセルとその他の含量のカプセルを組み

合わせて投与すること。［16.1.4 参照］

7.5 忍容性が認められない場合は、本剤の減量、休薬又は投与中止を検討すること。減量を行う場合は、下表を参考にすること。減量を行っても忍容性が認められない場合は、再度減量することができるが、3 段階を超える減量を要する場合には、投与継続の適否を慎重に検討すること。［17.1.1 参照］

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

7.6 減量を行った場合でも連続投与に対する忍容性が認められない場合には、フレアアップの発現時の用法・用量に従い、フレアアップ時にのみ投与することができる。［17.1.2 参照］

7.7 中程度の CYP3A 阻害剤と本剤との併用は避け、代替薬への変更を考慮すること。併用が避けられない場合は、下表を参考に本剤の投与量を減量すること。［10.2、16.7.3 参照］

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

8. 重要な基本的注意

8.1 皮膚の乾燥や剥離等の皮膚又は粘膜の障害があらわれることがあるので、本剤投与中は、保湿剤等により皮膚を保護することを検討するとともに、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.1 参照］

8.2 骨量の減少、骨粗鬆症及び臨床症状を伴わない脊椎骨折があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は骨密度等の骨状態を定期的に観察し、投与継続の適否を検討すること。特に脊椎については定期的に X 線検査で評価することが望ましい。［11.1.3 参照］

8.3 光線過敏症があらわれることがあるので、本剤投与中は、外出時には帽子や衣類等による遮光や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により、日光や UV 光線の照射を避けるよう患者を指導すること。

8.4 うつ病、うつ病の増悪、自殺念慮及び自殺行動があらわれることがあるので、本剤投与中は、患者にうつ病の徴候がないか、患者の状態を十分に観察すること。［9.1.1 参照］

8.5 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

8.6 脂質異常及びそれに伴う膵炎があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に脂質及び膵酵素に関する血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［9.1.2 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 うつ病、自殺企図等の精神障害のある患者

症状を増悪させるおそれがある。［8.4 参照］

9.1.2 糖尿病、肥満患者等の脂質異常症の素因がある患者［8.6 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者

投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。重度の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。［2.5 参照］

9.3.2 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する患者

治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。中等度の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、次の注意事項、本剤投与中及び最終投与後 1 ヵ月間において避妊する必要性並びに適切な避妊法について説明すること。［1.1、2.1、9.5 参照］

(1) 本剤の投与は次の正常な生理周期の 2 日又は 3 日目まで開始しないこと。

(2) 本剤の投与開始前 1 週間以内の妊娠検査が陰性であるとの結果を確認すること。

(3) 本剤の投与期間中は 1 ヵ月ごとに妊娠検査を実施することが望ましい。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）でレチノイドに典型的な胎児奇形（口蓋裂、頭蓋骨の形態異常、長骨の短縮等）が認められている[1),2)]。［1.1、2.1、9.4 参照］

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

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

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

10. 相互作用

本剤は、主に CYP3A により代謝される。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビタミン A 製剤 （チョコラ A 等） ［2.3 参照］	ビタミン A 過剰症の危険性がある。	本剤はビタミン A と同じレチノイドであるため、ビタミン A と併用すると相加作用をもたらすリスクがある。
強い CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強く	本剤の代謝には主に CYP3A が関与してい

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の皮膚障害（頻度不明）［8.1 参照］

11.1.2 骨端線早期閉鎖（7.2%）［1.2、5.、9.7.1、9.7.2 参照］

11.1.3 脊椎骨折（22.1%）

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

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 症状

本剤はビタミン A の誘導体であるため、過量投与をした場合、激しい頭痛、悪心・嘔吐、傾眠、易刺激性、そう痒症等のビタミン A 過剰症の徴候があらわれる可能性がある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導する

こと。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤 5mg 及び 10mg を食後に単回経口投与したときのパロバロテンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3]。

表 1　健康成人に本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)
5	10	41.2±17.4	223±63.5	4［3, 6］	10.9±3.3
10	10	77.2±21.9	442±103	4［2, 8］	9.7±4.6

平均値±標準偏差、T_{max} は中央値［範囲］

16.1.2 反復投与

健康成人 15 例に本剤 5mg 又は 10mg を食後に 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したとき、初回投与及び最終投与後の血漿中パロバロテン濃度に差はみられず、蓄積は認められなかった[4]（外国人データ）。

16.1.3 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態モデルを用いて、国際共同第Ⅲ相臨床試験（17.1.1）の成績に基づき、成人又は小児進行性骨化性線維異形成症（FOP）患者に本剤 5mg 相当量又は 20mg 相当量を体重区分別の用量で食後に反復経口投与したときの定常状態におけるパロバロテンの薬物動態パラメータを推定した結果は、以下のとおりであった[5]。

表 2　FOP 患者に本剤を反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ（推定値）

用法・用量	投与量 (mg)	体重区分	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
5mg 相当量連続投与	2.5～5	全体	88[a]	42.5±9.95	272±117
	2.5	20kg 未満	8[b]	44.5±2.46	297±238
	3	20kg 以上 40kg 未満	26[c]	42.4±9.92	238±76.8
	4	40kg 以上 60kg 未満	9	42.6±8.41	288±94.4
	5	60kg 以上[d]	45[c]	42.2±11.2	285±110
20mg 相当量フレアアップ時投与	10～20	全体	88[a]	171±40.4	1094±465
	10	20kg 未満	8[b]	178±9.82	1189±951
	12.5	20kg 以上 40kg 未満	26[c]	177±41.3	993±320
	15	40kg 以上 60kg 未満	9	160±31.5	1080±354
	20	60kg 以上[d]	45[c]	169±44.8	1139±439

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

16.1.4 生物学的同等性試験

健康成人に本剤 2.5mg 4 カプセル又は 10mg 1 カプセルを絶食時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[6]。［7.4 参照］

表 3　健康成人にパロバロテン 10mg（2.5mg×4 カプセル又は 10 mg×1 カプセル）を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

製剤	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)
2.5mg×4 カプセル	66[a]	58.0	330.9
10mg×1 カプセル	66[a]	44.2	302.1
最小二乗幾何平均値の比［95%信頼区間］		0.762［0.71-0.82］	0.913［0.88-0.95］

最小二乗幾何平均値
a) 日本人 2 例を含む

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人 23 例に本剤 20mg を高脂肪食の摂取後に単回経口投与したとき、絶食下投与に対するパロバロテンの C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均比は、それぞれ 1.17 及び 1.40 であった。また、高脂肪食の摂取後に本剤 20mg のカプセル内容物をアップルソースに混合して単回経口投与したとき、本剤の高脂肪食摂取後投与に対するパロバロテンの C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均比はそれぞれ 0.94 及び 0.98 であった[7]（外国人データ）。

16.3 分布

パロバロテンのヒト血漿タンパク結合率は、97.9%～99.6%であり、ヒトでの血液／血漿中濃度比は 0.62 であった[8]（*in vitro*）。健康成人 23 例に本剤 20mg を食後に単回投与したとき、みかけの分布容積は、237L であった[7]（外国人データ）。

16.4 代謝

パロバロテンは主に CYP3A で代謝され、CYP2C8 と CYP2C19 でもわずかに代謝される[9]（*in vitro*）。

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

16.5 排泄

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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人 17 例にケトコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）400mg と本剤 1mg を 1 日 1 回反復経口併用投与したとき、本剤単独投与時に対する併用投与時のパロバロテンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の調整済み最小二乗平均比は、それぞれ 2.20 及び 3.11 であった[11]（外国人データ）。［2.4、10.1 参照］

16.7.2 リファンピシン

健康成人 18 例にリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）600mg と本剤 1mg を 1 日 1 回反復経口併用投与したとき、本剤単独投与時に対する併用投与時のパロバロテンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の調整済み最小二乗平均比は、それぞれ 0.19 及び 0.11 であった[12]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.3 フルコナゾール、エリスロマイシン

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

ぞれ 1.47 及び 1.89、エリスロマイシン併用時でそれぞれ 1.64 及び 2.54 と推定された[13]。［7.7、10.2 参照］

16.7.4 ミダゾラム

健康成人 23 例に本剤 20mg を 1 日 1 回反復経口投与し、ミダゾラム（CYP3A 基質）2mg を単回経口併用投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対する併用投与時のミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の最小二乗幾何平均比は、それぞれ 0.90 及び 0.87 であった[14]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験（301 試験）

4 歳以上[注1)]の FOP 患者を対象[注2)]とした単群試験を実施した。用法・用量[注3)]は、下表の用量（連続投与）を 1 日 1 回投与し、フレアアップ発現時[注4)]には下表の用量（フレアアップ時投与 1～4 週目）を 1 日 1 回 4 週間、その後下表の用量（フレアアップ時投与 5 週目以降）を 1 日 1 回 8 週間（8 週間経過時点でフレアアップが持続している場合は、フレアアップが消失するまで 4 週間単位で延長）投与した。

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

*：手及び手関節の X 線検査に基づく骨年齢が 12 歳未満（女性）又は 14 歳未満（男性）の場合に、骨格が未成熟とみなすこととされた

外部対照として自然経過試験を用いた。

試験実施中に 14 歳未満の患者において骨端線早期閉鎖が認められたことから、14 歳未満の患者に対する投与は中止された。

また、有効性の主要評価項目とされた年換算新規異所性骨化（HO）容積に関して、中間解析において、無益性の基準を満たし、14 歳以上の患者に対する本剤投与は一時中断されたものの、その後再開された。

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

		経過観察試験（101 例）	本剤群（97 例）
年換算新規 HO 発現率（/年）	平均値±標準誤差（例数）	1.52±0.170（101）	2.01±0.244（97）
	比（本剤群/未投与群）の事後中央値［95%信用区間］[a)]	1.33［1.07，1.64］	
新規 HO あたりの容積の平方根変換値（$mm^{3/2}$/1000）	平均値±標準誤差（例数）	0.09±0.007（101）	0.06±0.004（97）
	比（本剤群/未投与群）の事後中央値［95%信用区間］[a)]	0.72［0.63，0.82］	
年換算新規 HO 容積の平方根変換値（$mm^{3/2}$/1000/年）	平均値±標準誤差（例数）	0.15±0.019（101）	0.14±0.024（97）
	比（本剤群/未投与群）の事後中央値［95%信用区間］[a)]	0.95［0.74，1.22］	
	比が 0.7 未満である確率[a)]	0.0088	
	比が 1.0 未満である確率[a)]	0.6543	

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

a) 性別及び測定時の年齢（18 歳未満、18 歳以上）を調整因子として、新規 HO が認められた身体領域数がポアソン分布に従うとして年換算新規 HO 発現率を推定し、正規分布を仮定して身体領域で調整した新規 HO あたりの容積（mm^3）の平方根変換値/1000 を推定し、年換算新規 HO 発現率と新規 HO あたりの容積の平方根変換値/1000 の複合分布により年換算新規 HO 容積を推定するベイズ複合ポアソンモデルに無情報事前分布を仮定することにより算出

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

	経過観察試験（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、欠測値は補完せずに除外された。本剤群では、14 歳未満の治験参加者は骨端線早期閉鎖に伴う本剤投与中止、14 歳以上の治験参加者は中間解析の無益性評価の結果に基づく本剤投与中断までに得られたデータが対象とされた。

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

本剤を投与した 8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性患者 86 例中 85 例（98.8%）が副作用を発現した。主な副作用は、皮膚乾燥 60 例（69.8%）、口唇乾燥 42 例（48.8%）、脱毛症 30 例（34.9%）、薬疹 27 例（31.4%）、そう痒症 26 例（30.2%）、発疹 19 例（22.1%）、全身性そう痒症 19 例（22.1%）、皮膚剥脱 19 例（22.1%）、紅斑 18 例（20.9%）、ドライアイ 18 例（20.9%）、爪囲炎 14 例（16.3%）、口唇のひび割れ 13 例（15.1%）、皮膚擦過傷 12 例（14.0%）、関節痛 11 例（12.8%）、骨密度減少 11 例（12.8%）、骨端早期閉鎖 10 例（11.6%）、皮膚刺激 10 例（11.6%）、四肢痛 10 例（11.6%）、皮膚炎 9 例（10.5%）、口唇炎 9 例（10.5%）であった[15]。［1.2、5.、7.5 参照］

注 1）本剤の用法・用量は、成人並びに 8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性に対してのみ承認されている。

注 2）主要な有効性解析対象集団は *ACVR1* 遺伝子の R206H 変異を有する患者（日本人症例 4 例を含む 97 例）とされた。

注 3）忍容性が認められない場合、順次減量することが可能とされた。38 例が有害事象により減量され、参加者ごとの減量回数は最大で 3 段階であった。

注 4）フレアアップの可能性がある症状（疼痛、腫脹、発赤、関節可動域の減少、こわばり、熱感等の 1 つ以上の症状）が認められ、治験担当医師が当該症状についてフレアアップと関連する判断した場合、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。

17.1.2 海外第Ⅱ相臨床試験（202 試験パート B）

FOP 患者を対象とした海外第 II 相試験において骨格が未成熟[注1)]な患者に対して、フレアアップ発現時にのみ下表の用量（フレアアップ時投与 1～4 週目）を 1 日 1 回 4 週間、その後下表の用量（フレアアップ時投与 5 週目以降）を 1 日 1 回 8 週間（8 週間経過時点でフレアアップが持続している場合は、フレアアップが消失するまで 4 週間単位で延長）投与した。[注2)]

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

有効性の評価項目であるフレアアップ発現後 12 週時点の新規 HO 容積の平均値を事後的に自然経過試験の結果と比較とした結果、本剤フレアアップ時投与群（12 例）で 3.04cm^3、未投与群（自然経過試

験、32 例）で 9.08cm^3 であった。

8 歳以上の女性及び 10 歳以上の男性で、本剤フレアアップ時投与を受けた患者 32 例中 31 例（96.9%）が副作用を発現した。主な副作用は、皮膚乾燥 23 例（71.9%）、そう痒症 17 例（53.1%）、皮膚剥脱 16 例（50.0%）、紅斑 15 例（46.9%）、発疹 14 例（43.8%）、口唇乾燥 14 例（43.8%）、全身性そう痒症 13 例（40.6%）、脱毛症 12 例（37.5%）、擦過傷 12 例（37.5%）、眼乾燥 7 例（21.9%）、四肢痛 6 例（18.8%）、潮紅 6 例（18.8%）、湿疹 5 例（15.6%）、鼻出血 5 例（15.6%）、状態悪化 5 例（15.6%）、水疱 4 例（12.5%）、口唇のひび割れ 4 例（12.5%）であった[16]。［7.6 参照］

注 1）手／手関節の X 線検査に基づく骨年齢が 12 歳未満（女性）又は 14 歳未満（男性）の場合に、骨格が未成熟とみなすこととされた。

注 2）本剤の承認された用法・用量では、骨格が未成熟な小児に対してフレアアップ発現時以外は、下表の用量で連続投与を 1 日 1 回経口投与する。

	連続投与
体重 10kg 以上 20kg 未満	2.5mg
体重 20kg 以上 40kg 未満	3mg
体重 40kg 以上 60kg 未満	4mg
体重 60kg 以上	5mg

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

FOP は骨形成タンパク質（BMP）I 型受容体である ACVR1 の遺伝子変異に起因する疾患であり、FOP における HO 等の症状の発現には BMP シグナル伝達経路が関与していると考えられている。BMP シグナルは ACVR1 の下流のシグナル伝達分子である Smad1/5/8 のリン酸化を介して伝達されるが、パロバロテンは、レチノイン酸受容体γ（RARγ）作動薬であり、RARγを介して Smad1/5/8 のリン酸化を阻害することで、軟骨細胞の分化を阻害する[17]。

18.2 HO 形成阻害作用

損傷誘発性 HO 及び FOP モデル動物を用いた *in vivo* 試験で、パロバロテンは軟骨形成及び HO を阻害した[18]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

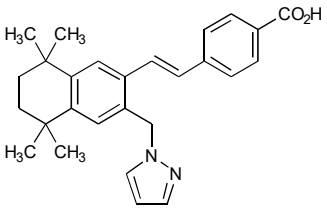
一般名：パロバロテン（Palovarotene）

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

分子式：$C_{27}H_{30}N_2O_2$

分子量：414.54

構造式：



性状：白色の粉末

22. 包装

＜ソホノスカプセル 1mg＞

14 カプセル［14 カプセル（PTP）×1］

＜ソホノスカプセル 1.5mg＞

14 カプセル［14 カプセル（PTP）×1］

＜ソホノスカプセル 2.5mg＞

14 カプセル［14 カプセル（PTP）×1］

＜ソホノスカプセル 5mg＞

14 カプセル［14 カプセル（PTP）×1］

＜ソホノスカプセル 10mg＞

14 カプセル［14 カプセル（PTP）×1］

23. 主要文献

1）社内資料：非臨床毒性試験（20xx 年 x 月 xx 日承認、CTD2.6.6.6.2.2）

2）社内資料：非臨床毒性試験（20xx 年 x 月 xx 日承認、CTD2.6.6.6.2.3）

3）社内資料：健康成人における単回投与試験（PVO-1A-101）（20xx 年 x 月 xx 日承認、CTD2.7.2.2.1.4）

4）社内資料：健康成人における反復投与試験（RB16328）（20xx 年 x 月 xx 日承認、CTD2.7.2.2.2.1）

5）社内資料：母集団薬物動態解析（20xx 年 x 月 xx 日承認、CTD2.7.2.3.8）

6）社内資料：パロバロテンの生物学的同等性試験（CLIN-60120-455）（20xx 年 x 月 xx 日承認、CTD2.7.1.2.4）

7）社内資料：食事の影響／投与方法の確認試験（PVO-1A-102）（2025 年 x 月 xx 日承認、CTD2.7.1.2.2）

8）社内資料：ヒト生体試料を用いた *In vitro* 薬物動態試験（20xx 年 x 月 xx 日承認、CTD2.7.2.3.3.3）

9）社内資料：非臨床薬物動態試験（20xx 年 x 月 xx 日承認、CTD2.6.4.5.2）

10）社内資料：ヒトマスバランス試験（NP17056）（20xx 年 x 月 xx 日承認、CTD2.7.2.2.1.2）

11）社内資料：パロバロテンとケトコナゾールの薬物相互作用試験（NP17041B）（20xx 年 x 月 xx 日承認、CTD2.7.2.2.2.1.3）

12）社内資料：パロバロテンとリファンピシンの薬物相互作用試験（NP17040）（20xx 年 x 月 xx 日承認、CTD2.7.2.2.2.1.2）

13）社内資料：生理学的薬物動態解析（20xx 年 x 月 xx 日承認、CTD2.7.2.3.4）

14）社内資料：パロバロテンとミダゾラムの薬物相互作用試験（NP17055）（20xx 年 x 月 xx 日承認、CTD2.7.2.2.2.1.4）

15）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（20xx 年 x 月 xx 日承認、CTD2.7.6.17）

16）社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験（20xx 年 x 月 xx 日承認、CTD2.7.6.15）

17）社内資料：非臨床薬理試験（20xx 年 x 月 xx 日承認、CTD2.6.2.2.1）

18）社内資料：非臨床薬理試験（20xx 年 x 月 xx 日承認、CTD2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

IPSEN 株式会社　製品情報担当

〒100-6103　東京都千代田区永田町 2-11-1

山王パークタワー3 階

フリーダイヤル 0120-xxx-xxx

TEL 03-xxxx-xxxx

FAX 03-xxxx-xxxx

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

IPSEN 株式会社

〒100-6103　東京都千代田区永田町 2-11-1

山王パークタワー3 階

目次

1.8.2　効能・効果（案）及びその設定根拠.....2
1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠.....3
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....6

1.8.2　効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　効能・効果（案）

進行性骨化性線維異形成症

1.8.2.2　効能・効果の設定根拠

進行性骨化性線維異形成症（FOP）は、骨形成タンパク質（BMP）I 型受容体であるアクチビン IA 型受容体（ACVR1）／アクチビン受容体様キナーゼ 2（ALK2）をコードする ACVR1/ALK2 遺伝子の単一の機能獲得型変異により生じる非常に稀な遺伝子疾患である。この ALK2 変異により、下流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形成が促進されることで、正常な損傷修復機序による結合組織（筋肉、腱及び靭帯）の再生が妨げられる。

パロバロテンは、経口投与可能なレチノイン酸受容体（RAR）γ（RARγ）選択的アゴニストであり、FOP 患者における新規異所性骨化（HO）の軽減を目的として開発された。非臨床試験において、パロバロテンは ALK2 活性化変異により過活性化されたシグナル伝達を抑制して軟骨形成及び HO 形成を強力に阻害し、複数のマウス FOP モデルで HO 形成阻害作用を示した。

FOP の治療におけるパロバロテンの有効性は、主に自然経過試験（NHS）を外部対照として用いた第 3 相試験である PVO-1A-301 試験結果に基づいており、さらに、PVO-1A-301 試験と用法・用量及びフレアップ時投与開始基準が同じである PVO-1A-202 試験パート C の結果からも補足される。いずれの試験においてもパロバロテン投与被験者では NHS の未投与被験者と比較して新規 HO 容積が減少した。PVO-1A-301 試験では、試験対象集団全体において、年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群（9,427 mm^3）で未投与群（23,720 mm^3）より 60%低かった。重み付け線形混合効果（wLME）モデルにおいてモデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値（最小二乗平均値）は、パロバロテン群で 9,367 mm^3 及び未投与群で 20,273 mm^3 であった（54%減少、名目上の p 値 = 0.0392）。予定される治療対象集団（8/10 歳以上）のデータは全体集団と同様であり、年換算新規 HO 容積の平均値はパロバロテン群（11,419 mm^3）で未投与群（25,796 mm^3）より 56%低かった。wLME モデルにおいてモデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値（最小二乗平均値）はパロバロテン群で 11,033 mm^3 及び未投与群で 21,476 mm^3 であった（49%減少、名目上の p 値 = 0.1124）。

パロバロテンの有効性の持続については、前評価時点からの新規 HO 容積（絶対変化量）を PVO-1A-301 試験のパロバロテン群の被験者と NHS の未投与群の被験者とで比較することで評価した。パロバロテン群では 6 ヵ月間隔で 3 回（Month 6、12 及び 18）を通して前評価時点からの新規 HO 容積の増加は認められず、未投与群よりも前評価時点からの新規 HO 容積が低値であったことから、パロバロテンの治療効果が Month 18 を通して持続することが示唆された。なお、PVO-1A-301 試験でパロバロテンの投与を中止した被験者で HO 容積が増加しており、このことからも投与を継続することでパロバロテンの効果が持続することが示唆されている。

以上のことから、1.8.2.1 に示す効能・効果とした。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

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

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

フレアアップ：異所性骨化の原因となる皮下軟部組織に生じる腫脹や腫瘤

1.8.3.2 用法・用量の設定根拠

（1） 治療対象集団の設定根拠

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

パロバロテンの使用に伴うリスクはあるものの、添付文書で必要な注意喚起を行うこと、包括的なリスク管理計画を行うこと、及び製造販売後調査で引き続き評価を行うことで、使用に伴うリスクを管理することが可能である。

（2） 用法の設定根拠

パロバロテンは食事中又は食直後に経口投与することと設定した。これは、以下に述べるとおり食事の影響を検討した PVO-1A-102 試験の結果に基づいている。

PVO-1A-102 試験において、パロバロテン 20 mg を摂食条件下で投与した場合、絶食条件下で投与した場合と比較して、$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値は 40%上昇し、C_{max} の幾何平均値は 16%上昇した。PPK モデルによる検討結果では、絶食条件下でパロバロテンを投与した場合、摂食条件下と比べて、平均通過時間（MTT）は 64%短く、相対的バイオアベイラビリティは 23%低かった。$AUC_{0\text{-}\tau}$ 及び $C_{max,ss}$ は、70 kg の標準的な成人の場合で、絶食条件下では摂食条件下に比べてそれぞれ 27%及び 24%低かった。

これらのことから、FOP 患者を対象とした介入試験では、食事中又は食直後での投与とした。パロバロテンの有効性及び安全性はこれらの条件下で示されたものであることから、パロバロテンの用法は、食事中又は食直後とした。

（3）　用量の設定根拠

①連続投与／フレアアップ時投与の設定根拠

主に PVO-1A-301 試験の結果に基づき、連続投与／フレアアップ時投与を設定した。PVO-1A-301 試験では、用法・用量を連続投与／フレアアップ時投与［5 mg 1 日 1 回の連続投与、1 日 1 回 20 mg を 4 週間、その後 1 日 1 回 10 mg を 8 週間のフレアアップ時投与（20/10 mg フレアアップ時投与）］とした。PVO-1A-301 試験では、試験対象集団全体において、連続投与／フレアアップ時投与により、パロバロテン群で NHS の未投与群より年換算新規 HO 容積が減少した。年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群（9,427 mm^3）で未投与群（23,720 mm^3）より 60%低かった。

連続投与／フレアアップ時投与における 5 mg 連続投与の設定根拠

- 自然発生 HO 等の FOP 患者で認められる臨床表現型の多くを再現したマウス FOP モデル（Prrx 1～R206H）にパロバロテン［ヒト等価用量（HED）換算で約 10 mg］を 1 日 1 回連続投与すると、HO が顕著に減少して可動性が改善された。この結果から、パロバロテンのヒトにおける用法に 1 日 1 回連続投与を含めることが適切であると判断とした。
- PVO-1A-201 試験及び PVO-1A-202 試験パート A に登録された被験者の臨床データから、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では、強い軟部組織浮腫、筋壊死及び未成熟 HO があることが明らかとなった。このことから、フレアアップ症状が報告される前に新規 HO 形成が始まることが示唆された。以上のことから、臨床症状が観察されない、疾患が相対的に静止期（すなわち、フレアアップ症状がない）の時にもパロバロテンの 1 日 1 回連続投与を行うと、静止期に起こりうる HO 形成に効果があり、フレアアッププロセスの開始時にパロバロテンの十分な曝露が得られるという仮説を立てた。
- PVO-1A-301 試験の試験対象集団全体でフレアアップがないと報告した被験者における、年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群（連続投与のみを受けた被験者、N=33、3,183 mm^3）で未投与群（N=44、6,150 mm^3）より 48%低かった。wLME 解析で共変量を検討したところ、パロバロテン投与群では、未投与群と比較して、wLME モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値が 45%減少した。これらのデータは、新たな HO

を抑制／最小化する上で、パロバロテン 5 mg の 1 日 1 回連続投与は臨床的に有用であることを裏付けている。

連続投与／フレアアップ時投与における 20/10 mg フレアアップ時投与の設定根拠

- 独立した 3 つの非臨床試験のデータから、Q207D 変異 FOP マウスモデルでの損傷誘発性 HO に対して、高用量のパロバロテンはより強い HO 形成阻害作用を示し、明らかな用量反応関係が示された。またこれらのデータを用いて用量反応モデル［約 2 mg/kg/日（HED 換算で 7 mg/日）での推定 50%有効用量（ED_{50}）を用いた dual site 最大効果（E_{max}）モデル］を作成した結果、パロバロテン約 6 mg/kg（HED 換算で 20 mg）を 1 日 1 回投与した場合、同マウスモデルでさらに強い HO 形成阻害作用が得られる可能性が示唆された。
- PVO-1A-201 試験及び PVO-1A-202 試験パート A では、パロバロテン 10 mg を 2 週間投与し、その後、5 mg を 4 週間投与し、その後 6 週間の追跡調査期間にはパロバロテンを追加投与しなかった。PVO-1A-201 試験及び PVO-1A-202 試験パート A から得られた予備的な第 2 相フレアアップデータから、6 週間のフレアアップ時投与後、パロバロテン群ではプラセボ／未投与群に比べて、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。しかし、一部のフレアアップの重症度及び 6 週間を超えて症状が持続していることを考慮すると、この用法・用量は、最大の治療効果を得るのに最適でない可能性があった。したがって、PVO-1A-201 試験及び PVO-1A-202 試験パート A で評価した用法・用量よりも高いフレアアップ用量で長期間投与することで、新規 HO の抑制／最小化に対してより有効であると仮定した。これらの予備的な結果から、PVO-1A-202 試験パート B では、フレアアップ時投与の期間を 6 週間から 12 週間に延長すること（持続性症状に対する治療延長の選択肢あり）、フレアアップ時投与の高用量を 10 mg から 20 mg に増量すること、低用量を 5 mg から 10 mg に増量することとした。
- PVO-1A-202 試験パート B における予備的なアウトカムデータから、連続投与／フレアアップ時投与群でプラセボ／未投与群と比較して、新規 HO 容積が約 90%減少することが示された。PVO-1A-202 試験パート B で新たに得られた臨床データに基づき、PVO-1A-301 試験では連続投与／フレアアップ時投与を設定することとした。
- PVO-1A-301 試験の試験対象集団全体及び予定される治療対象集団（8/10 歳以上）において、NHS の未投与群と比較してパロバロテン群で年換算新規 HO 容積の減少が認められた。試験対象集団全体で Month 12 までに 1 回以上フレアアップが認められた被験者において、パロバロテン群（N=64）と未投与群（N=46）を比較した解析からもさらなる裏付けが得られている。本集団において、年換算新規 HO 容積の平均値は、パロバロテン群（11,661 mm^3）で未投与群（38,101 mm^3）より 69%低かった。wLME 解析において、本集団において、パロバロテン群では未投与群と比較して、モデルに当てはめた年換算新規 HO 容積の平均値が 72%減少した。

②フレアアップ時投与の設定根拠

フレアアップ時のみの投与は、連続投与に忍容性のない患者に対してのみ検討すべきであり、患者がフレアアップを報告した時点又はフレアアップに至る可能性の高い重大な外傷性事象の後に開始すべきであると考える。推奨するフレアアップ時投与の用法・用量は、第 2 相試験で収集したデータに裏付けられた、20/10 mg フレアアップ時投与である。当該用量の設定根拠は「連続投与／フレアアップ時投与における 20/10 mg フレアアップ時投与の設定根拠」で前述したとおりである。

③体重による用量調整の設定根拠

母集団 PK 解析の結果、体重はパロバロテンの PK に有意な影響を及ぼすことが示された。FOP 患者の臨床試験では、成長中の骨格に対する成長阻害とそれに続く PPC 発現の可能性があるため、骨格の成熟度が 90%に達していない小児においてパロバロテンの用量を体重で調整した。

骨格が未成熟な小児に対して、体重（カテゴリ：10 kg 以上 20 kg 未満、20 kg 以上 40 kg 未満、40 kg 以上 60 kg 未満及び 60 kg 以上）に基づき調整した用量を投与することの適切性については、母集団 PK モデルを用いて小児集団における薬物動態のシミュレーションにより評価した。その結果、小児集団に体重で調整した用量を投与した場合に、いずれの体重カテゴリにおいても同等の曝露量が得られることが示された。

上記を踏まえ、PVO-1A-301 試験では、18 歳以上の被験者にはパロバロテンを 5 mg 連続投与、20/10 mg フレアアップ時投与し、18 歳未満の骨格が未成熟な被験者には体重で調整した用量を投与した。

以上のことから、骨格が未成熟な小児には体重に基づき用量を調整することとした。

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 1.1 本剤には催奇形性があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性に投与する場合には使用上の注意を厳守すること。［2.1、9.4、9.5 参照］	他のレチノイド及び本剤の非臨床試験で催奇形性が示されていることから、企業中核データシート（CCDS）に基づき設定した。
1.2 本剤は骨端線早期閉鎖及び成長鈍化を引き起こす可能性があることから、骨端線が閉鎖していない患者への投与にあたっては、投与の適否を慎重に検討した上で、投与する場合は定期的に骨端線の状態を評価するなど十分に患者の状態を観察すること。［5.、9.7.1、9.7.2、11.1.2、17.1.1 参照］	臨床試験で成長期の小児患者に本剤を投与したとき骨端線早期閉鎖を発現するリスクがあることが示されたことから、CCDS に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［1.1、9.4、9.5 参照］	妊婦又は妊娠している可能性のある女性は、本剤に催奇形性のリスクがあることから、CCDS に基づき設定した。
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、更に重度の過敏症状を発現するおそれがあるため、CCDS に基づき設定した。
2.3 ビタミン A 製剤を投与中の患者［10.1 参照］	本剤はビタミン A と同じレチノイドであり、ビタミン A と併用すると相加作用をもたらすリスクがあるため、他のレチノイド製剤の添付文書を参考に設定した。
2.4 強い CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール、リトナビル含有製剤、クラリスロマイシン含有製剤、ポサコナゾール、ボリコナゾール、エンシトレルビル フマル酸、コビシスタット含有製剤、セリチニブ、ダルナビル エタノール付加物含有製剤、ロナファルニブ）を投与中の患者［10.1、16.7.1 参照］	本剤の代謝には主に CYP3A が関与しているため、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇することから、設定した。
2.5 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者［9.3.1 参照］	本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあることから、設定した。
2.6 ビタミン A 過剰症の患者［ビタミン A 過剰症が増悪するおそれがある。］	本剤はビタミン A と同じレチノイドであるため、他のレチノイド製剤の添付文書を参考に設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 本剤は、骨端線早期閉鎖及び成長鈍化のリスクがあることから、骨端線が閉鎖していない患者に対して本剤の投与を検討する場合は、投与開始前に、X 線検査による骨格成熟度や、標準成長曲線を踏まえた成長段階、思春期の成長段階の評価を行い、成長に対する影響や骨端線部分閉鎖に伴う関節変形の可能性を考慮した上で、本剤の投与による有益性が危険性を上回ると判断される場合のみに投与すること。［1.2、9.7.1、9.7.2、11.1.2、17.1.1 参照］	臨床試験で成長期の小児患者において骨端線早期閉鎖や成長への影響がみられたことから、設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 手、手関節等の X 線検査に基づく骨年齢が 12 歳未満（女性）又は 14 歳未満（男性）の場合に、骨格が未成熟とみなし、投与量を決定すること。	国際共同第 3 相試験及び海外第 2 相試験の治験実施計画書に基づき、設定した。
7.2 フレアアップ（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。	フレアアップ時投与の開始のタイミングを明確化するため、CCDS に基づき設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>7.3 フレアアップの発現時の投与中に、新たなフレアアップが発現した場合は、フレアアップの発現時の 1 週目の投与から再度投与すること。</td><td>フレアアップ時投与中に新たなフレアアップが発現した際の対応について明確化するため、CCDS に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>7.4 10mg カプセルとその他の含量のカプセルとの間で生物学的同等性は示されていないため、20mg を投与する際は 10mg カプセル剤 2 カプセルを使用すること。また、10mg、12.5mg 及び 15mg を投与する際は 10mg カプセル剤 1 カプセルとその他の含量のカプセルを組み合わせて投与すること。［16.1.4 参照］</td><td>生物学的同等性試験の結果、10 mg カプセルと他の含量カプセルの生物学的同等性が示されなかったことから、CCDS に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>7.5 忍容性が認められない場合は、本剤の減量、休薬又は投与中止を検討すること。減量を行う場合は、下表を参考にすること。減量を行っても忍容性が認められない場合は、再度減量することができるが、3 段階を超える減量を要する場合には、投与継続の適否を慎重に検討すること。［17.1.1 参照］
表 2　減量時の用量
<table>
<tr><th>投与中の用量</th><th>減量後の用量</th></tr>
<tr><td>20mg</td><td>15mg</td></tr>
<tr><td>15mg</td><td>12.5mg</td></tr>
<tr><td>12.5mg</td><td>10mg</td></tr>
<tr><td>10mg</td><td>7.5mg</td></tr>
<tr><td>7.5mg</td><td>5mg</td></tr>
<tr><td>6mg</td><td>4mg</td></tr>
<tr><td>5mg</td><td>2.5mg</td></tr>
<tr><td>4mg</td><td>2mg</td></tr>
<tr><td>3mg</td><td>1.5mg</td></tr>
<tr><td>2.5mg</td><td>1mg</td></tr>
</table></td><td>国際共同第 3 相試験の結果、本用量調整により患者の安全性が管理可能であると評価できたことから、CCDS に基づき設定した。3 段階を超える減量を要する場合はリスク・ベネフィットを踏まえ投与継続の適否を検討することとした。</td></tr>
<tr><td>7.6 減量を行った場合でも連続投与に対する忍容性が認められない場合には、フレアアップの発現時の用法・用量に従い、フレアアップ時にのみ投与することができる。［17.1.2 参照］</td><td>海外第 2 相試験（PVO-1A-202 試験）で評価したフレアアップ時投与のみの結果から、CCDS に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>7.7 中程度の CYP3A 阻害剤と本剤との併用は避け、代替薬への変更を考慮すること。併用が避けられない場合は、下表を参考に本剤の投与量を減量すること。［10.2、16.7.3 参照］
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th rowspan="2">連続投与</th><th colspan="2">フレアアップ時投与</th></tr>
<tr><th>1～4 週目</th><th>5 週目以降</th></tr>
<tr><td>成人及び骨格が成熟した小児</td><td>2.5mg</td><td>10mg</td><td>5mg</td></tr>
<tr><td>骨格が未成熟の小児</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>体重 10kg 以上 20kg 未満</td><td>1mg</td><td>5mg</td><td>2.5mg</td></tr>
<tr><td>体重 20kg 以上 40kg 未満</td><td>1.5mg</td><td>6mg</td><td>3mg</td></tr>
<tr><td>体重 40kg 以上 60kg 未満</td><td>2mg</td><td>7.5mg</td><td>4mg</td></tr>
<tr><td>体重 60kg 以上</td><td>2.5mg</td><td>10mg</td><td>5mg</td></tr>
</table></td><td>生理学的薬物動態（PBPK）モデルにおけるシミュレーションの結果から、CCDS に基づき設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
8. 重要な基本的注意 8.1 皮膚の乾燥や剥離等の皮膚又は粘膜の障害があらわれることがあるので、本剤投与中は、保湿剤等により皮膚を保護することを検討するとともに、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.1 参照］	臨床試験で皮膚又は粘膜の障害が高頻度に認められたことから、CCDS に基づき設定した。
8.2 骨量の減少、骨粗鬆症及び臨床症状を伴わない脊椎骨折があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は骨密度等の骨状態を定期的に観察し、投与継続の適否を検討すること。特に脊椎については定期的に X 線検査で評価することが望ましい。［11.1.3 参照］	本剤により脊椎骨折のリスクが上昇するおそれがあるため、CCDS に基づき設定した。
8.3 光線過敏症があらわれることがあるので、本剤投与中は、外出時には帽子や衣類等による遮光や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により、日光や UV 光線の照射を避けるよう患者を指導すること。	他のレチノイドで光線過敏症が報告されており、本剤でも光線過敏症性の副作用が報告されていることから、CCDS に基づき設定した。
8.4 うつ病、うつ病の増悪、自殺念慮及び自殺行動があらわれることがあるので、本剤投与中は、患者にうつ病の徴候がないか、患者の状態を十分に観察すること。［9.1.1 参照］	臨床試験でうつ病、気分変化、自殺念慮がみられており、重要な潜在的リスクと考えられることから、CCDS に基づき設定した。
8.5 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。	他のレチノイドで肝機能障害が報告されており、本剤でも肝酵素上昇のリスクがあることから、他のレチノイド製剤の添付文書を参考に設定した。
8.6 脂質異常及びそれに伴う膵炎があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に脂質及び膵酵素に関する血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［9.1.2 参照］	他のレチノイドで膵炎が報告されていること、本剤でも薬物相互作用試験で膵炎が報告されていることから、他のレチノイド製剤の添付文書を参考に設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 うつ病、自殺企図等の精神障害のある患者 症状を増悪させるおそれがある。［8.4 参照］	精神疾患の既往の患者では症状の増悪のリスクがあることから、CCDS に基づき設定した。
9.1.2 糖尿病、肥満患者等の脂質異常症の素因がある患者［8.6 参照］	脂質異常及びそれに伴う膵炎があらわれるリスクがあることから、他のレチノイド製剤の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者 投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。重度の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。［2.5 参照］	重度の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していないが、本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するリスクがあることから、設定した。
9.3.2 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する患者 治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。中等度の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。	中等度肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していないことに加え、本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するリスクがあることから、設定した。
9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、次の注意事項、本剤投与中及び最終投与後 1 ヵ月間において避妊する必要性並びに適切な避妊法について説明すること。［1.1、2.1、9.5 参照］ (1) 本剤の投与は次の正常な生理周期の 2 日又は 3 日目まで開始しないこと。 (2) 本剤の投与開始前 1 週間以内の妊娠検査が陰性であるとの結果を確認すること。 (3) 本剤の投与期間中は 1 ヵ月ごとに妊娠検査を実施することが望ましい。	他のレチノイド及び本剤の非臨床試験で催奇形性が示されていることから、CCDS に基づき設定した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）でレチノイドに典型的な胎児奇形（口蓋裂、頭蓋骨の形態異常、長骨の短縮等）が認められている。［1.1、2.1、9.4 参照］	
9.6 授乳婦 投与中及び投与終了後一定期間は授乳を避けさせること。類似化合物（タミバロテン、エトレチナート）の動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が報告されている。	他のレチノイドで乳汁中への移行が報告されており、哺乳児に重篤な副作用を引き起こすおそれがあるため、CCDS に基づき設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9.7 小児等
9.7.1 4 骨端線早期閉鎖及び成長鈍化のリスクがあることから、8 歳未満の女児及び 10 歳未満の男児に対する投与は推奨されない。［1.2、5.、9.7.2、11.1.2 参照］</td><td>成長期の患者では骨端線早期閉鎖のリスクがあることから、CCDS に基づき設定した。骨成熟度のデータによると、予定される適応年齢である 8 歳（女性）～10 歳（男性）で身長が成人の約 80%に達する。8 歳以上の女性、10 歳以上の男性に投与対象を限定することで、成長への潜在的なリスクを抑えつつ疾患の負担を軽減するのに十分早い段階で患者に治療を提供できると考える。</td></tr>
<tr><td>9.7.2 骨端線が閉鎖していない患者に投与する場合は、本剤の投与を開始する前に、患者及びその保護者に骨端線早期閉鎖及び成長鈍化のリスクを説明すること。また、本剤を投与中は、患者の骨格が成熟するまで、定期的に骨端線の状態、身長及び関節変形の有無を評価すること。成長の鈍化、骨端線早期閉鎖又はその徴候、関節変形が認められた場合は、本剤投与継続の可否を慎重に判断すること。4 歳以上の患者を対象として実施した臨床試験で、8 歳未満の女児及び 10 歳未満の男児 25 例中 14 例（56.0%）、8 歳以上 14 歳未満の女児及び 10 歳以上 14 歳未満の男児 42 例中 13 例（31.0%）に骨端線早期閉鎖が認められた。また、骨端線閉鎖を伴わない場合でも、成長の鈍化傾向が認められている。［1.2、5.、9.7.1、11.1.2 参照］</td><td>臨床試験で成長期の小児患者において骨端線早期閉鎖及び成長の鈍化傾向が報告されたことから、その注意喚起及び適切なモニタリングによる当該事象の早期発見のため、CCDS に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
本剤は、主に CYP3A により代謝される。</td><td>相互作用に関連する代謝酵素に関する情報を記載した。</td></tr>
<tr><td>10.1 併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ビタミン A 製剤（チョコラ A 等）［2.3 参照］</td><td>ビタミン A 過剰症の危険性がある。</td><td>本剤はビタミン A と同じレチノイドであるため、ビタミン A と併用すると相加作用をもたらすリスクがある。</td></tr><tr><td>強い CYP3A 阻害剤
イトラコナゾール（イトリゾール）
リトナビル含有製剤（ノービア、カレトラ、パキロビッド）
クラリスロマイシン含有製剤（クラ</td><td>本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。</td><td>本剤の代謝には主に CYP3A が関与しているため、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する。</td></tr></table></td><td>ビタミン A 製剤：本剤はビタミン A と同じレチノイドであるため、他のレチノイド製剤の添付文書を参考に設定した。
強い CYP3A 阻害剤：臨床薬物相互作用試験において、ケトコナゾールとの併用で本剤の血中濃度が約 3 倍上昇したことから、設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="3">使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td colspan="3">リシッド、クラリス、ボノサップ、ラベキュア）
ポサコナゾール（ノクサフィル）
ボリコナゾール（ブイフェンド）
エンシトレルビルフマル酸（ゾコーバ）
コビシスタット含有製剤（ゲンボイヤ、シムツーザ、プレジコビックス）
セリチニブ（ジカディア）
ダルナビル エタノール付加物含有製剤(プリジスタ、シムツーザ、プレジコビックス）
ロナファルニブ（ゾキンヴィ）
［2.4、16.7.1 参照］</td><td rowspan="2">グレープフルーツ含有食品：本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性があることから、CCDS に基づき設定した。
中程度の CYP3A 阻害剤：PBPK モデルによるエリスロマイシン併用時のシミュレーション結果を踏まえ、CCDS に基づき設定した。
弱い CYP3A 阻害剤：本剤の代謝には主に CYP3A が関与していることから、設定した。
強い CYP3A 誘導剤：臨床薬物相互作用試験において、リファンピシンとの併用で本剤の血中濃度が約 1/10 に低下したことから、CCDS に基づき設定した。
中程度の CYP3A 誘導剤：PBPK モデルによるエファビレンツ併用時のシミュレーション結果を踏まえ、CCDS に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td colspan="3">10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>グレープフルーツ含有食品</td><td>本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。本剤投与中は摂取を避けること。</td><td>本剤の代謝には主に CYP3A が関与しているため、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr><tr><td>中程度の CYP3A 阻害剤
フルコナゾール、エリスロマイシン、アプレピタント、ジルチアゼム塩酸塩等
［7.7、16.7.3 参照］</td><td>本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあるため、併用を避け、代替薬への変更を考慮すること。併用が避けられない場合は、本剤の用量を減量すること。</td><td>本剤の代謝には主に CYP3A が関与しているため、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する。</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="4">使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td colspan="3">弱い CYP3A 阻害剤
アトルバスタチン、シメチジン等</td><td>本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察すること。</td><td rowspan="5">弱い CYP3A 誘導剤：本剤の代謝には主に CYP3A が関与していることから、設定した。
テトラサイクリン系抗生物質：他のレチノイドとテトラサイクリン系抗生物質との併用において良性頭蓋内圧亢進との関連が報告されているため、CCDS に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td colspan="3">強い又は中程度の CYP3A 誘導剤
カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、リファブチン、ボセンタン等
セイヨウオトギリソウ含有食品
［16.7.2 参照］</td><td>本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性があるため、併用は避け、代替薬への変更を考慮すること。</td></tr>
<tr><td colspan="3">弱い CYP3A 誘導剤
モダフィニル等</td><td>本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察すること。</td></tr>
<tr><td colspan="3">テトラサイクリン系抗生物質</td><td>良性頭蓋内圧亢進が生じるおそれがある。</td></tr>
<tr><td colspan="4">11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</td><td>副作用に対する一般的な注意喚起として設定した。</td></tr>
<tr><td colspan="4">11.1 重大な副作用
11.1.1 重度の皮膚障害（頻度不明）［8.1 参照］
11.1.2 骨端線早期閉鎖（7.2%）
［1.2、5.、9.7.1、9.7.2 参照］
11.1.3 脊椎骨折（22.1%）
臨床試験において、CT により診断された臨床症状を伴わない脊椎骨折が認められている。［8.2 参照］
11.2 その他の副作用</td><td>海外第 2 相試験及び国際共同第 3 相試験で認められた副作用の発現状況及び発現頻度に基づき設定した。
その他の副作用では、発現頻度が 20%以上の副作用は具体的な数値を示した。夜盲及び膵炎に関しては、これらがそれぞれ「光線過敏症」及び「脂質異常及びそれに伴う膵炎」という重要な潜在的リスクに関連する可能性があることから記載した。</td></tr>
<tr><td colspan="5"><table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>1%以上
10%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>感染症および寄生虫症</td><td>爪囲炎</td><td>蜂巣炎、結膜炎、皮膚感染</td><td></td><td></td></tr>
</table></td></tr>
</table>

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

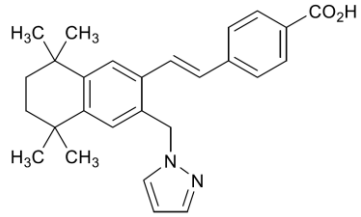
使用上の注意（案）	設定根拠
13. 過量投与 13.1 症状 本剤はビタミン A の誘導体であるため、過量投与をした場合、激しい頭痛、悪心・嘔吐、傾眠、易刺激性、そう痒症等のビタミン A 過剰症の徴候があらわれる可能性がある。	過量投与の臨床経験はないが、過量投与の際にはビタミン A 過剰症の症状があらわれる可能性があるため、CCDS に基づき設定した。
14. 適用上の注意	
14.1 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。	本剤は PTP 包装であるため、平成 31 年 1 月 17 日付け日薬連発第 54 号 Q&A No.44 に基づき設定した。
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 類似化合物（ベキサロテン）の投与後に皮膚癌（有棘細胞癌及び基底細胞癌）の発現がみられたとの報告がある。	令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した[redacted]相談（#[redacted]）における機構の助言に基づき、他のレチノイドで皮膚癌の報告があることを踏まえて設定した。
15.1.2 類似化合物（エトレチナート）の長期投与を受けた患者で過骨症を起こすとの報告がある。	他のレチノイドで過骨症のリスクが報告されていることから、CCDS に基づき設定した。
15.2 非臨床試験に基づく情報 他のレチノイドを用いた非臨床試験においてプロモーター作用が認められたとの報告がある。本剤のがん原性試験は実施されていない。	他のレチノイドの情報に基づき、本剤のがん原性に関する情報提供として記載した。

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　JAN

令和 2 年 11 月 9 日付薬生薬審発 1109 第 7 号により登録番号 302-2-B1 として、以下のとおり通知された。

（日本名）パロバロテン
（英　名）Palovarotene
（化学名）
［日本名］
4-[(1*E*)-2-{5,5,8,8-テトラメチル-3-[(1*H*-ピラゾール-1-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}エテニル]安息香酸
［英名］
4-[(1*E*)-2-{5,5,8,8-Tetramethyl-3-[(1*H*-pyrazol-1-yl)methyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl}ethenyl]benzoic acid
（構造式）



$C_{27}H_{30}N_2O_2$

1.9.2　INN

WHO Drug Information, Vol.23, No.1, 2009: Recommended INN List 61 により、palovarotene として掲載されている。

薬生薬審発 1109 第 7 号
令 和 2 年 11 月 9 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　301-5-B2

JAN（日本名）：ベストロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Vestronidase Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列

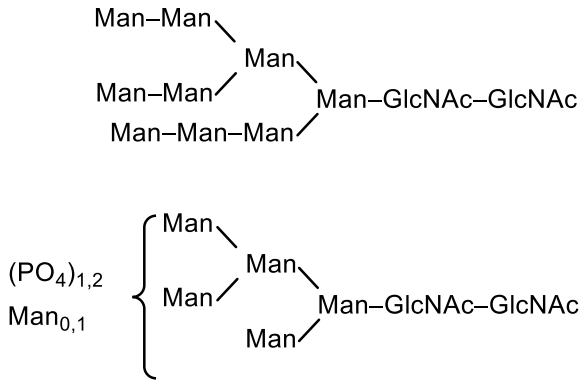
LQGGMLYPQE	SPSRECKELD	GLWSFRADFS	DNRRRGFEEQ	WYRRPLWESG
PTVDMPVPSS	FNDISQDWRL	RHFVGWVWYE	REVILPERWT	QDLRTRVVLR
IGSAHSYAIV	WVNGVDTLEH	EGGYLPFEAD	ISNLVQVGPL	PSRLRITIAI
NNTLTPTTLP	PGTIQYLTDT	SKYPKGYFVQ	NTYFDFFNYA	GLQRSVLLYT
TPTTYIDDIT	VTTSVEQDSG	LVNYQISVKG	SNLFKLEVRL	LDAENKVVAN
GTGTQGQLKV	PGVSLWWPYL	MHERPAYLYS	LEVQLTAQTS	LGPVSDFYTL
PVGIRTVAVT	KSQFLINGKP	FYFHGVNKHE	DADIRGKGFD	WPLLVKDFNL
LRWLGANAFR	TSHYPYAEEV	MQMCDRYGIV	VIDECPGVGL	ALPQFFNNVS
LHHHMQVMEE	VVRRDKNHPA	VVMWSVANEP	ASHLESAGYY	LKMVIAHTKS
LDPSRPVTFV	SNSNYAADKG	APYVDVICLN	SYYSWYHDYG	HLELIQLQLA
TQFENWYKKY	QKPIIQSEYG	AETIAGFHQD	PPLMFTEEYQ	KSLLEQYHLG
LDQKRRKYVV	GELIWNFADF	MTEQSPTRVL	GNKKGIFTRQ	RQPKSAAFLL
RERYWKIANE	TRYPHSVAKS	QCLENSPFT		

4

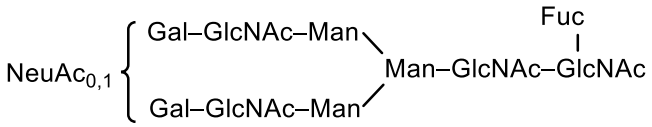
N151，N250，N398，N609：糖鎖結合；T629：部分的プロセシング

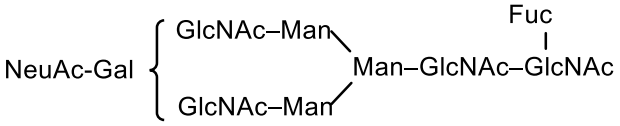
主な糖鎖の推定構造

N151

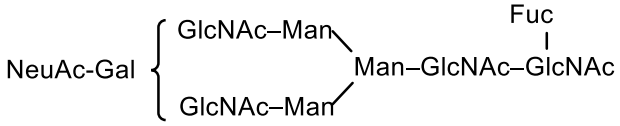


N250

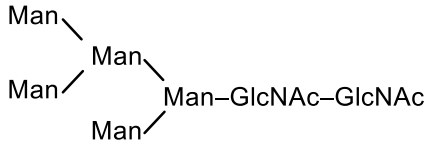


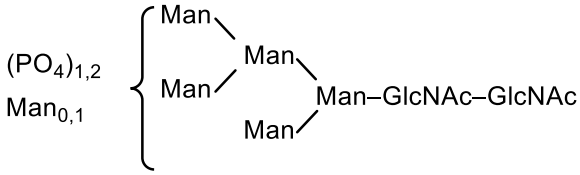


N398



N609





$C_{13232}H_{19984}N_{3496}O_{3760}S_{64}$（タンパク質部分，4 量体）
単量体　$C_{3308}H_{4996}N_{874}O_{940}S_{16}$
ジスルフィド結合を含めない

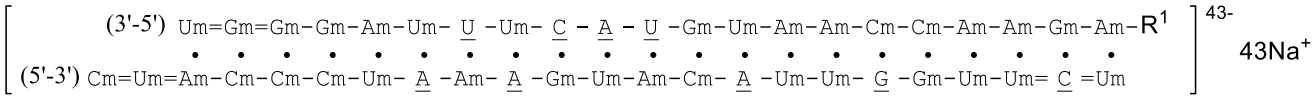
ベストロニダーゼ　アルファは，遺伝子組換えヒト β-グルクロニダーゼであり，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ベストロニダーゼ　アルファは，629 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 4 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 317,000）である．

Vestronidase Alfa is a recombinant human β-glucuronidase, which is produced in Chinese hamster ovary cells. Vestronidase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 317,000) composed of 4 subunits consisting of 629 amino acid residues each.

登録番号　301-5-B9

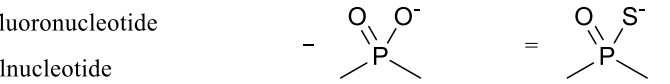
JAN（日本名）：ブトリシランナトリウム

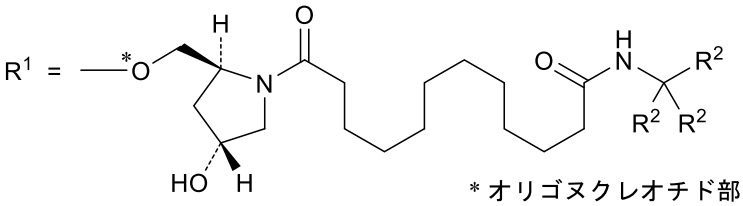
JAN（英　名）：Vutrisiran Sodium



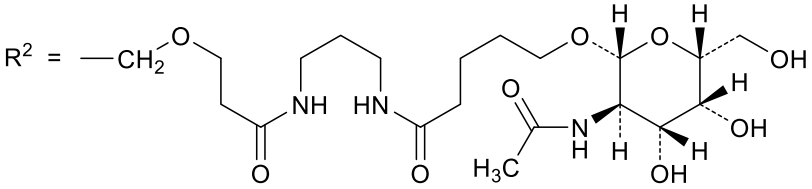
X: 2'-deoxy-2'-fluoronucleotide

Xm: 2'-*O*-methylnucleotide





＊オリゴヌクレオチド部分のリン酸基の酸素原子



$C_{530}H_{672}F_9N_{171}Na_{43}O_{323}P_{43}S_6$

ブトリシランナトリウムは，トランスサイレチン（TTR）に対する siRNA 誘導体のナトリウム塩であり，センス鎖の 3’末端に GalNAc の 3 本鎖複合体が結合している．siRNA 部分は，化学修飾された 21 個のヌクレオチド残基からなるセンス鎖及び化学修飾された 23 個のヌクレオチド残基からなるアンチセンス鎖から構成される 2 本鎖オリゴヌクレオチドである．

Vutrisiran Sodium is a sodium salt of an siRNA derivative targeting transthyretin (TTR) covalently linked to a triantennary GalNAc3 complex at the 3’ end of the sense strand. The siRNA moiety is composed of a duplex oligonucleotide of sense strand consisting of chemically modified 21 nucleotide residues and antisense strand consisting of chemically modified 23 nucleotide residues each.

登録番号　301-6-B5

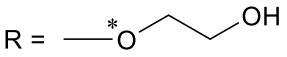
JAN（日本名）：レナジルセンナトリウム

JAN（英　名）：Renadirsen Sodium

$\left[\text{(3'-5')(}P\text{-thio)(}\underline{\text{C}}\text{-Gm-}\underline{\text{C}}\text{-}\underline{\text{U}}\text{-Gm-Cm-}\underline{\text{C}}\text{-}\underline{\text{C}}\text{-Am-Am-}\underline{\text{U}}\text{-Gm-}\underline{\text{C}}\text{-}\underline{\text{C}}\text{-Am-Um-}\underline{\text{C}}\text{-}\underline{\text{C}}\text{-R)}\right]^{18-}\ 18Na^{+}$

$\underline{\text{X}}$: 2'-*O*,4'-*C*-(ethane-1,2-diyl)-5-methylnucleotide

Xm: 2'-*O*-methylnucleotide

R = 

＊オリゴヌクレオチド部分のリン酸基の酸素原子

$C_{208}H_{257}N_{63}Na_{18}O_{110}P_{18}S_{18}$

レナジルセンナトリウムは，ジストロフィン mRNA 前駆体のエクソン 45 の一部に相補的な配列を有するスプライシング制御型アンチセンスオリゴヌクレオチドのナトリウム塩であり，化学修飾された 18 個のヌクレオチド残基からなる．

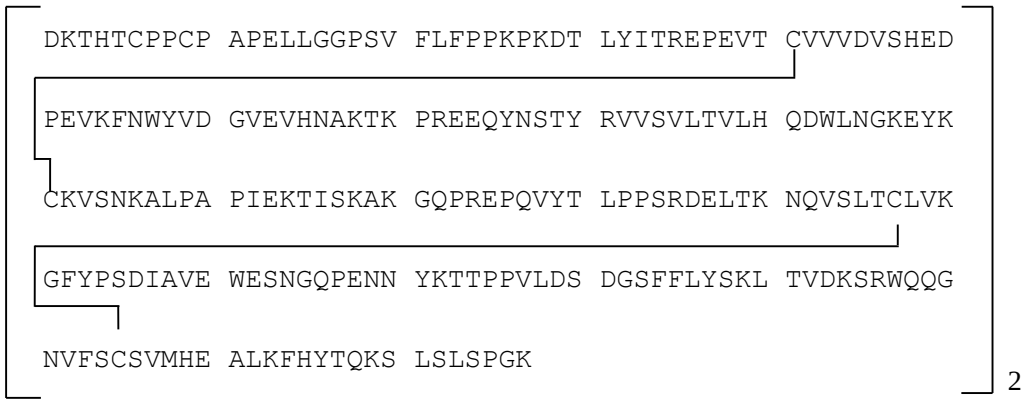
Renadirsen Sodium is a sodium salt of a splice-switching antisense oligonucleotide, whose sequence is complementary to a part of exon 45 of dystrophin pre-mRNA. Renadirsen Sodium consists of chemically modified 18 nucleotide residues.

登録番号　302-1-B1

JAN（日本名）：エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)

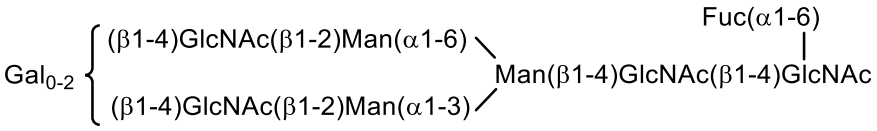
アミノ酸配列及びジスルフィド結合



C6–C6，C9–C9：サブユニット間ジスルフィド結合

N77：糖鎖結合；K227：部分的プロセシング

主な糖鎖の推定構造



$C_{2310}H_{3554}N_{602}O_{692}S_{14}$（タンパク質部分，2 量体）

単量体　$C_{1155}H_{1779}N_{301}O_{346}S_{7}$

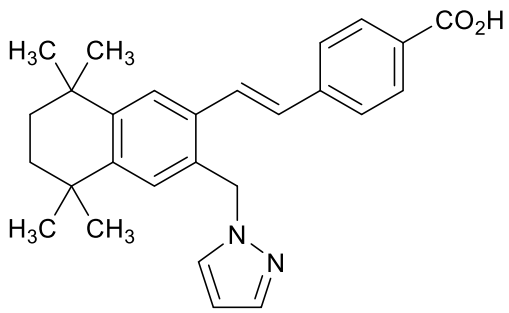
エフガルチギモド　アルファは，遺伝子組換えヒト IgG1 Fc ドメイン類縁体であり，ヒト IgG1 の 221～447 番目（Eu 番号）のアミノ酸残基に相当する．エフガルチギモド　アルファの 32，34，36，213 及び 214 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Tyr，Thr，Glu，Lys 及び Phe に置換されている．エフガルチギモド　アルファは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．エフガルチギモド　アルファは，227 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 54,000）である．

Efgartigimod Alfa is a recombinant human IgG1 Fc domain analog corresponding to amino acid residues at positions 221–447 (Eu numbering) of human IgG1, and the amino acid residues of Efgartigimod Alfa at positions 32, 34, 36, 213 and 214 are substituted by Tyr, Thr, Glu, Lys and Phe, respectively. Efgartigimod Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Efgartigimod Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 54,000) composed of 2 subunits consisting of 227 amino acid residues each.

登録番号　302-2-B1

JAN（日本名）：パロバロテン

JAN（英　名）：Palovarotene



$C_{27}H_{30}N_2O_2$

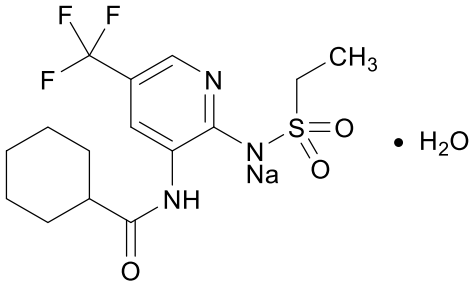
4-[(1*E*)-2-{5,5,8,8-テトラメチル-3-[(1*H*-ピラゾール-1-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}エテニル]安息香酸

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

登録番号　302-2-B2

JAN（日本名）：フザプラジブナトリウム水和物

JAN（英　名）：Fuzapladib Sodium Hydrate



$C_{15}H_{19}F_3N_3NaO_3S \cdot H_2O$

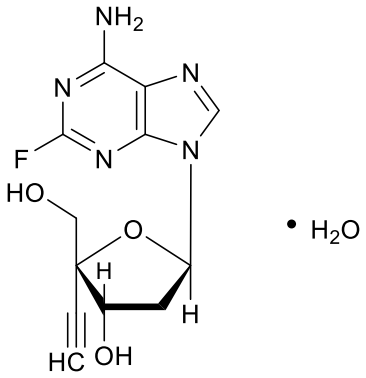
N-[2-(エタンスルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]シクロヘキサンカルボキシアミドナトリウム　一水和物

N-[2-(Sodioethanesulfonamido)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]cyclohexanecarboxamide monohydrate

登録番号　302-3-B1

JAN（日本名）：イスラトラビル水和物

JAN（英　名）：Islatravir Hydrate



$C_{12}H_{12}FN_5O_3 \cdot H_2O$

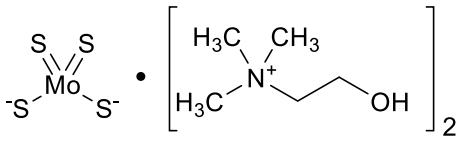
2'-デオキシ-4'-*C*-エチニル-2-フルオロアデノシン　一水和物

2'-Deoxy-4'-*C*-ethynyl-2-fluoroadenosine monohydrate

登録番号　302-3-B2

JAN（日本名）：チオモリブデン酸コリン

JAN（英　名）：Tiomolibdate Choline



$MoS_4 \cdot 2C_5H_{14}NO$

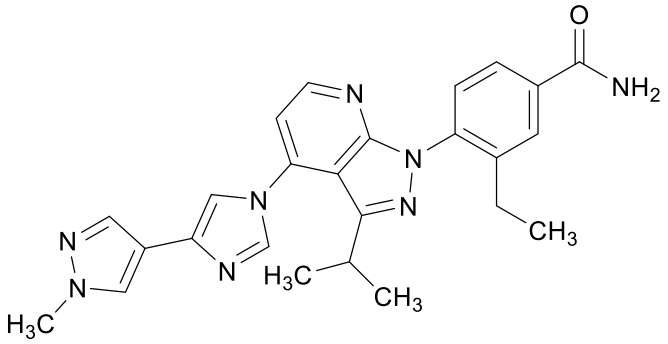
テトラスルフィドモリブデン酸ビス(2-ヒドロキシ-*N*,*N*,*N*-トリメチルエチルアミニウム)

Bis(2-hydroxy-*N*,*N*,*N*-trimethylethylaminium) tetrasulfidomolybdate

登録番号　302-3-B4

JAN（日本名）：ピミテスピブ

JAN（英　名）：Pimitespib



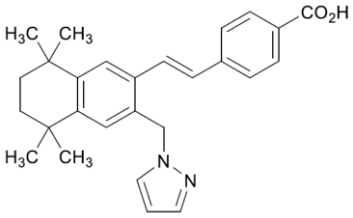
$C_{25}H_{26}N_8O$

3-エチル-4-{4-[4-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-1*H*-イミダゾール-1-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ[3,4-*b*]ピリジン-1-イル}ベンズアミド

3-Ethyl-4-{4-[4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-imidazol-1-yl]-3-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-1-yl}benzamide

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>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
（別名：パロバロテン）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>進行性骨化性線維異形成症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th rowspan="2">連続投与</th><th colspan="2">フレアアップ時投与</th></tr>
<tr><th>1～4 週目</th><th>5 週目以降</th></tr>
<tr><td>成人及び骨格が成熟した小児</td><td>5mg</td><td>20mg</td><td>10mg</td></tr>
<tr><td>骨格が未成熟の小児</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>体重 10kg 以上 20kg 未満</td><td>2.5mg</td><td>10mg</td><td>5mg</td></tr>
<tr><td>体重 20kg 以上 40kg 未満</td><td>3mg</td><td>12.5mg</td><td>6mg</td></tr>
<tr><td>体重 40kg 以上 60kg 未満</td><td>4mg</td><td>15mg</td><td>7.5mg</td></tr>
<tr><td>体重 60kg 以上</td><td>5mg</td><td>20mg</td><td>10mg</td></tr>
</table>
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</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：パロバロテン
製剤：
ソホノスカプセル 1mg（1 カプセル中パロバロテンとして 1 mg 含有）
ソホノスカプセル 1.5mg（1 カプセル中パロバロテンとして 1.5 mg 含有）
ソホノスカプセル 2.5mg（1 カプセル中パロバロテンとして 2.5 mg 含有）
ソホノスカプセル 5mg（1 カプセル中パロバロテンとして 5 mg 含有）
ソホノスカプセル 10mg（1 カプセル中パロバロテンとして 10 mg 含有）</td></tr>
</table>

毒性

単回投与毒性

動物種	投与経路	概略の致死量
マウス（雌雄）	経口	25 mg/kg 超 [1]
ラット（雌雄）	経口	25 mg/kg 超
イヌ（雄）	経口	10 mg/kg 超

1　マウス骨髄小核試験においてパロバロテンを初回投与した結果に基づく

反復投与毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
ラット	26週間	経口	0.005、0.015、0.05、0.15	0.15[1]	なし
ラット	26週間	経口	0.3、0.6、1.0	0.3 未満	死亡（早期屠殺：1 mg/kg/日）、一般状態所見（被毛の赤色、被毛粗剛、発赤、潰瘍、痂皮形成：全用量）、体重増加抑制（≧0.6 mg/kg/日）、摂餌量低下（1 mg/kg/日）、皮膚所見（顆粒層肥厚、表皮過形成、慢性活動性炎症、潰瘍：全用量）、後膝関節又は胸骨所見（成長板軟骨形成不全：全用量）、非腺胃所見（上皮変性／異常角化：1 mg/kg/日、角質層急性炎症：全用量）
ラット[2]	6週間	経口	0.1、0.5、1.2	0.1	X 線検査所見（骨形状異常、骨小型化、骨量減少、骨間空間増加、骨端成長板菲薄化／肥厚、皮質骨菲薄化又は骨折：≧0.5 mg/kg/日）、骨・軟骨所見（骨量減少、軟骨形成不全、骨端成長板菲薄化／肥厚又は骨端成長板閉鎖：≧0.5 mg/kg/日）
ウサギ	4週間	経口	0.5、1、2.5	1	死亡［体重減少、摂餌量減少、体温低下並びに自発運動低下、脱毛、粗毛及び痂皮形成（口唇、後肢）を呈する全身状態悪化に基づく早期屠殺：2.5 mg/kg/日］、皮膚所見（足皮膚炎、鼻部／顎部炎症、上皮過形成、角化亢進、炎症細胞浸潤、顆粒層肥厚、漿液細胞痂皮、膿胞、びらん／潰瘍）

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>イヌ</td><td>39
週間</td><td>経口</td><td>0.0002、
0.0006、
0.002、0.006</td><td>0.006</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>39
週間</td><td>経口</td><td>0.012、
0.025/0.12[3]、
0.040</td><td>0.040</td><td>死亡（外耳炎、結膜炎及び皮膚所見に基づく早期屠殺：0.12 mg/kg/日）、一般状態所見（耳の腫脹、耳漏、眼脂、結膜赤色、脱毛、皮膚黒色化・発赤、皮膚損傷、痂皮形成）、皮膚所見（顆粒層肥厚）</td></tr>
</table>
1　無影響量
2　投与開始時 3 週齢の幼若ラット
3　0.025/0.12 mg/kg/日群の動物には 0.025 mg/kg/日を 13 週間投与後、用量を 0.12 mg/kg/日に増量して 39 週間投与した。
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>
海外第 2 相試験（PVO-1A-201、PVO-1A-202 及び PVO-1A-203 試験）並びに国際共同第 3 相試験（PVO-1A-301 試験）の併合解析
副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率：138/139 例＝99.3%

主な副作用（30%以上）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数 (%)</th></tr>
<tr><td>皮膚乾燥</td><td>111（79.9）</td></tr>
<tr><td>口唇乾燥</td><td>82（59.0）</td></tr>
<tr><td>そう痒症 [1]</td><td>78（56.1）</td></tr>
<tr><td>脱毛症</td><td>58（41.7）</td></tr>
<tr><td>発疹 [2]</td><td>57（41.0）</td></tr>
<tr><td>紅斑</td><td>48（34.5）</td></tr>
<tr><td>皮膚剥脱</td><td>44（31.7）</td></tr>
</table>
1　そう痒症、全身性そう痒症及びそう痒性皮疹を含む。
2　発疹、全身性皮疹及び斑状丘疹状皮疹を含む。
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>IPSEN 株式会社　　製剤：輸入</td></tr>
</table>

目次

第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書　添付資料一覧 2

第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧 5

第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書　添付資料一覧 18

第３部（モジュール３）：品質に関する文書　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
3.2	データ又は報告書	-	-	-	-
3.2.S	原薬	-	-	-	-
3.2.S.1	一般情報	-	-	-	-
3.2.S.1.1	Nomenclature	-	-	-	評価
3.2.S.1.2	Structure	-	-	-	評価
3.2.S.1.3	General Properties	-	-	-	評価
3.2.S.2	製造	-	-	-	-
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	-	-	-	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	-	-	-	評価
3.2.S.2.3	Control of Materials	-	-	-	評価
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	-	-	-	評価
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	-	-	-	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	-	-	-	評価
3.2.S.3	特性	-	-	-	-
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	-	-	-	評価
3.2.S.3.2	Impurities	-	-	-	評価
3.2.S.4	原薬の管理	-	-	-	-
3.2.S.4.1	Specifications	-	-	-	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	-	-	-	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses	-	-	-	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specification	-	-	-	評価
3.2.S.5	標準品又は標準物質	-	-	-	-
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	-	-	-	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系	-	-	-	-
3.2.S.6	Container Closure System	-	-	-	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
3.2.S.7	安定性	-	-	-	-
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	-	-	-	評価
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	-	-	-	評価
3.2.S.7.3	Stability Data	-	-	-	評価
3.2.P	製剤	-	-	-	-
3.2.P.1	製剤及び処方	-	-	-	-
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	-	-	-	評価
3.2.P.2	製造開発の経緯	-	-	-	-
3.2.P.2	製剤開発の経緯	-	-	-	評価
3.2.P.3	製造	-	-	-	-
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	-	-	-	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula	-	-	-	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	-	-	-	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	-	-	-	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	-	-	-	評価
3.2.P.4	添加剤の管理	-	-	-	-
3.2.P.4.1	Specifications	-	-	-	評価
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	-	-	-	評価
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	-	-	-	評価
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	-	-	-	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	-	-	-	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients	-	-	-	評価
3.2.P.5	製剤の管理	-	-	-	-
3.2.P.5.1	Specifications	-	-	-	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	-	-	-	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses	-	-	-	評価
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	-	-	-	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specifications	-	-	-	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
3.2.P.6	標準品又は標準物質	-	-	-	-
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	-	-	-	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系	-	-	-	-
3.2.P.7	Container Closure System	-	-	-	評価
3.2.P.8	安定性	-	-	-	-
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	-	-	-	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	-	-	-	評価
3.2.P.8.3	Stability Data	-	-	-	評価
3.2.A	その他	-	-	-	-
3.2.A.1	Facilities and Equipment	-	-	-	評価
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	-	-	-	評価
3.2.A.3	Excipients	-	-	-	評価
3.2.R	各極の要求資料	-	-	-	-
3.2.R	Regional Information	-	-	-	評価
3.3	参考文献	-	-	-	−
3.3	Literature Reference	-	-	-	参考

第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
4.2	試験報告書	-	-	-	-
4.2.1	薬理試験	-	-	-	-
4.2.1.1	効力を裏付ける試験	-	-	-	-
4.2.1.1.1	BINDING AND TRANSACTIVATION ASSAYS SPECIFIC FOR RETINOIC ACID RECEPTORS RARα, RARβ, and RARy IN VITRO ASSESSMENT OF RO3300074 AND METABOLITES (At 7801)	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], USA	海外	参考
4.2.1.1.2	Palovarotene Inhibition of Smad Phosphorylation in Human FOP Fibroblast Cell Line Carrying the R206H ALK2 Mutation (CLM001-PD-001)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], USA	海外	参考
4.2.1.1.3	Palovarotene Inhibition of Heterotopic Ossification in the ALK2 (Q207D) Mouse Model (001)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], USA	海外	参考
4.2.1.1.4	Evaluation of palovarotene inhibition of heterotopic ossification in Q207D mice (CLM001-PD-002)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], Canada	海外	参考
4.2.1.2	副次的薬理試験	-	-	-	-
4.2.1.2.1	Study of RO3300074-000 in Various Receptor Binding and Enzyme Assays (CL 7276) (1008424)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], France	海外	評価
4.2.1.3	安全性薬理試験	-	-	-	-
4.2.1.3.1	Effects of Ro330-0074/000 in the Irwin Test in Rats (1004719)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], UK	海外	評価
4.2.1.3.2	RO3300074-000: Evaluation of actions on K+ currents through recombinant herg channels expressed in CHO cells (1006456)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.1.3.3	RO3300074-000, RO3304974-000, RO3305659-000, RO3304835-000, RO3305210-000: In Vitro Effect on hERG current (IKr) expressed in Human Embryonic Kidney (HEK) cells (Study No. 07860) (1005681)	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], USA	海外	参考
4.2.1.3.4	Effect of Ro330-0074/000 on Action Potential Parameters in Dog Isolated Cardiac Purkinje Fibres (1006565)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], UK	海外	評価
4.2.1.3.5	Cardiovascular Effects of Ro 330-0074/000 in Conscious, Telemetered Beagle Dogs (1007995)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], UK	海外	評価
4.2.1.3.6	Cardiovascular Effects of Ro 330-0074/000 in Conscious, Telemetered Beagle Dogs (1006978)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], UK	海外	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
4.2.1.3.7	Effects of RO3300074-000 on Urine Volume and Urine Electrolyte Concentrations in Rats (1008099)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.1.3.8	Effects of RO3300074-000 on Gastric Emptying and Intestinal Progression of a Charcoal Test Meal in Rats (1007751)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.2	薬物動態試験	-	-	-	-
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書	-	-	-	-
4.2.2.1.1	An LC/MS/MS Method for the Determination of Ro330-0074/000 in Mouse Lithium Heparin Plasma Samples (1007334)	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.2.1.2	Validation of a Method for the Determination of Palovarotene in Rat Plasma (Lithium Heparin) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) (1000462)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], Canada	海外	評価
4.2.2.1.3	An LC/MS/MS Method for the Determination of Ro330-0074/000 in Rat Lithium Heparin Plasma Samples (1007335)	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.2.1.4	An LC/MS/MS Method for the Determination of Ro330-0074/000 in Hanover Wistar Rat Lithium Heparin Plasma Samples (1007336)	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.2.1.5	Partial Validation Report for Analysis of RO3300074-000 and Metabolites in Rat Plasma ([redacted]) (1013104)	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.2.1.6	Partial Validation Report for Analysis of RO3300074 and Metabolites in Rabbit Plasma (Study 09137) (1019321)	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.2.1.7	An LC/MS/MS Method for the Determination of Ro330-0074/000 in Dog Lithium Heparin Plasma Samples (1007340)	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.2.1.8	An LC/MS/MS Method for the Determination of Ro330-0074/000 in Beagle Dog Lithium Heparin Plasma Samples (1007339)	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.2.1.9	Partial Validation Report for Analysis of RO3300074-000 and Metabolites in Dog Plasma ([redacted]) (1013105)	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.2.1.10	Determination of RO3300074 Metabolites in dog plasma by LC/MS/MS (BA Method MS-93). (1012575)	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.2.1.11	Long Term Storage Stability of RO3300074 and Metabolites in Stock Solutions (-20°C) and in Lithium Heparin Human, Rat and Dog Plasma (-70°C) (Study 09285) Amended version of the original report dated [redacted], 20[redacted] (1018562)	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.2.2	吸収	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
4.2.2.2.1	Pharmacokinetics of RO3300074-000 in Male Mice Following Single Doses of RO3300074-000 (AT 7766) (1008704)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], USA	海外	評価
4.2.2.2.2	Pharmacokinetics of RO3300074-000 in Rats Following Administration of Single and Multiple Doses of RO3300074-000 (AT 7763) (1008700)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], USA	海外	評価
4.2.2.2.3	Pharmacokinetics of RO3300074-000 in Dogs Following Administration of Single and Multiple Doses of RO3300074-000 (AT 7764) (1008701)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], USA	海外	評価
4.2.2.2.4	Pharmacokinetics of RO3300074-000 in Male Monkeys Following Administration of Single Doses of RO3300074-000. Bioavailability and Dose Proportionality (AT 7780) (1009007)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], USA	海外	評価
4.2.2.3	分布	-	-	-	-
4.2.2.3.1	Whole Body Phosphor Imaging in Male Albino and Pigmented Rat Following Multiple Oral Administration of [14C] Ro330-0074/000 (1007312)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], UK	海外	評価
4.2.2.3.2	Whole Body Phosphor Imaging in the Male Albino and Pigmented Rat Following Multiple Oral Administration of [^{14}C] Ro330-0074/000 (CLEM-NCA-PALOVAROTENE-1270)	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], UK	海外	評価
4.2.2.3.3	In Vitro Plasma Protein Binding of [14C]-RO3300074-000 in Human, Dog, Monkey, Rat, and Mouse (CL 7277) (1008422)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], USA	海外	評価
4.2.2.3.4	In Vitro Determination of Blood-to-Plasma Concentration Ratios in Human, Dog, Monkey, Rat, and Mouse (CL 7278) (1008425)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], USA	海外	評価
4.2.2.4	代謝	-	-	-	-
4.2.2.4.1	In Vitro Metabolism of RO3300074-000 with Rat, Mouse, Dog, Monkey, and Human Hepatic Microsomal Protein, and with Rat, Dog, Monkey, and Human Cryopreserved Hepatocytes (CL 7280) (1008691)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], USA	海外	評価
4.2.2.4.2	In Vitro Biotransformation of RO3300074-000 in Humans: Identification of Isoforms of Cytochrome P-450 Responsible for Metabolism and Inhibition Kinetics of Ketoconazole, Midazolam, and Erythromycin in Human Hepatic Microsomes (CL 7279) (1008690)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], USA	海外	評価
4.2.2.4.3	Study to Investigate the in vitro Metabolic Stability of CLM-001 in a Cytochrome P450 Reaction Phenotyping Assay (CYP1933_04)	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], USA	海外	参考
4.2.2.4.4	UGT Reaction Phenotyping of IPN60120 (CYP1558 R2A)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], USA	海外	参考
4.2.2.5	排泄	-	-	-	-
4.2.2.5.1	Metabolic Disposition of [14C]-RO3300074-000 after Administration of Single Oral Doses to Intact or Bile Duct-Cannulated Male Rats (AT 7767) (1008705)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], USA	海外	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
4.2.2.5.2	Metabolic Disposition of [14C]-RO3300074-000 after Administration of Single Oral Doses to Intact or Bile Duct-Cannulated Female Beagle Dogs (AT 7771) (1008692)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], USA	海外	評価
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）	-	-	-	-
4.2.2.6.1	In Vitro Inhibition of the Major Human Hepatic Cytochrome P-450s by RO3300074-000 and its Metabolites (CL 7275) (1008423)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], USA	海外	評価
4.2.2.6.2	Study to Investigate the Potential of the Test Article CLM-001 to Inhibit CYP2B6 in a Direct Inhibition Assay (CYP1933_05)	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], USA	海外	参考
4.2.2.6.3	Inhibition of UGT Enzymes by IPN60120 (CYP1558 R2B)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], USA	海外	参考
4.2.2.6.4	Study to Investigate the Cytochrome P450 Induction Potential of Compound CLM-001 (CYP1933_03)	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], USA	海外	参考
4.2.2.6.5	Study to Investigate Whether Compound CLM-001 is a Substrate of the Human Transporters P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 and OCT1 in Various In Vitro Cell Test Systems (CYP1933_01)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], UK	海外	参考
4.2.2.6.6	Study to Investigate Whether Compound CLM-001 is an Inhibitor of the Human Transporters P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, OCT1, MATE1, MATE2-K and BSEP in Various In Vitro Test Systems (CYP1933_02)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], UK	海外	参考
4.2.2.6.7	Palovarotene In vitro Metabolism- and Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction Risk Assessment (CLM001-PK-001)	～20[redacted]年[redacted]月	IPSEN INNOVATION S.A.S, Les Ulis, France	海外	参考
4.2.2.7	その他の薬物動態試験	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3	毒性試験	-	-	-	-
4.2.3.1	単回投与毒性試験（動物種、投与経路順に）	-	-	-	-
4.2.3.1.1	Acute Oral Toxicity Study of RO3300074-000 in Mice (1007778)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], USA	海外	評価
4.2.3.1.2	Acute Oral Toxicity Study of RO3300074-000 in Rats (1007936)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], USA	海外	評価
4.2.3.1.3	Acute Oral Range-Finding Toxicity Study of RO3300074-000 in Beagle Dogs (AT 7760) (1008421)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], USA	海外	参考
4.2.3.2	反復投与毒性試験（動物種、投与経路、投与期間順に；トキシコキネティクスの評価を含む）	-	-	-	-
4.2.3.2.1	Seventeen-Day Oral Range-Finding Toxicity Study of RO3300074-000 in Rats (1008287)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], USA	海外	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
4.2.3.2.2	A 28-Day Oral (Gavage) Toxicity Study of Ro330-0074/000 in Rats with a 29-Day Recovery Period (1007062)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.3.2.3	A 6-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of RO3300074-000 in Rats with a 2-Month Recovery Period (AT 7793) – supersedes AT 7755 (1009627)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.3.2.4	RO3300074-003 (RARγ Agonist): A 26-Week Oral Gavage Chronic Toxicity and Toxicokinetics Study with RO3300074-003 in Rats with a 13-Week Interim Sacrifice and an 8-Week Recovery Period ([redacted] Study No. 6131-420, [redacted] Study No. 08076) (1013603)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.3.2.5	RO3300074-000 (RAR Gamma): A Four-Week Oral Dose Range Finding and Toxicokinetic Study in Female Rabbits (Study No. 09051) (1018190)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	参考
4.2.3.2.6	RO3300074-003 (RAR Gamma): A Four-Week Oral (Intubation) Toxicity and Toxicokinetic Study in Rabbits Followed by a Four-Week Recovery Period (Study 09246) (1020320)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.3.2.7	Two-Week Oral Range-Finding Toxicity Study of RO3300074-000 in Beagle Dogs (723-D-00) (1008208)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	参考
4.2.3.2.8	Two-Week Oral Range-Finding Toxicity Study of RO3300074-000 in Beagle Dogs (725-D-00) (1008209)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	参考
4.2.3.2.9	One-Month Oral Toxicity Study of Ro330-0074/000 in Beagle Dogs (AT 7790) - Supersedes AT 7747 (1009512)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.3.2.10	A 6/9-Month Oral (Capsule) Toxicity Study of RO3300074-000 with a 3-Month Recovery Period in Dogs (AT 7794) - supersedes AT 7756 (1009654)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.3.2.11	RO3300074-003 (RARγ Agonist): A 39-Week Oral Gavage Chronic Toxicity and Toxicokinetic Study in Dogs with a 13-Week Interim Sacrifice and a 13-Week Recovery Period ([redacted] Study No. 07995, [redacted] Study No. 6131-408) (1013980)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.3.3	遺伝毒性試験	-	-	-	-
4.2.3.3.1	In Vitro 試験	-	-	-	-
4.2.3.3.1.1	Evaluation of Ro 330-0074/000 for mutagenic activity in the Ames test (Study No. 466M00).*(Amended Report)* (1003192)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], Switzerland	海外	評価
4.2.3.3.1.2	Ro 330-0074/000: Chromosome aberration test with human peripheral blood lymphocytes - Study No.: 453 M 00 (1002681)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], Switzerland	海外	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
4.2.3.3.2	In Vivo 試験（トキシコキネティクスの評価を含む）	-	-	-	-
4.2.3.3.2.1	Ro 330-0074/000: Micronucleus test in mouse bone marrow and toxicokinetics monitoring – Oral administration (gavage) – Study No 454M00 ([redacted] Study identification No. 925-M-00-330-0074/000-MU-MN). Amended report of the version with print date [redacted], 20[redacted]. (1002682)	20[redacted] 年 [redacted] 月～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted], Switzerland	海外	評価
4.2.3.4	がん原性試験（トキシコキネティクスの評価を含む）	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3.5	生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクスの評価を含む）（変更した試験デザインを用いた場合には、それに伴って試験表題も変更すること）	-	-	-	-
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	-	-	-	-
4.2.3.5.1.1	An Oral Gavage Fertility and Early Embryonic Development Study of Palovarotene in Male Rats (9001429)	20[redacted] 年 [redacted] 月～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted], Canada	海外	評価
4.2.3.5.1.2	An Oral Gavage Fertility and Early Embryonic Development Study of Palovarotene in Female Rats (9001478)	20[redacted] 年 [redacted] 月～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted], Canada	海外	評価
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験	-	-	-	-
4.2.3.5.2.1	Results of the Embryonic Stem Cell (EST) test, a non-GLP in vitro test for embryotoxicity, with RO3308876 and RO3300074 (1027474)	20[redacted] 年 [redacted] 月～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.3.5.2.2	Ro330-0074/000: Pilot Segment II: Oral Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the Rat (Study No. 374R00, non-GLP; Sponsor's Reference NO. 726-R-00-330-0074/000-PO-TR) (1002872)	20[redacted] 年 [redacted] 月～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.3.5.2.3	RO3300074-000: Segment II: Oral Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the Rat (Study No. 005R01, Sponsor's Reference No. 02-R-01-3300074-000-PO-TT) (1003177)	20[redacted] 年 [redacted] 月～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted], Switzerland	海外	評価
4.2.3.5.3	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	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験（実施された場合）	-	-	-	-
4.2.3.5.4.1	A 3 Week Range-Finding Study of Palovarotene by Oral Gavage in Juvenile Rats (9000317)	20[redacted] 年 [redacted] 月～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted], Canada	海外	参考
4.2.3.5.4.2	A 6-Week Oral Gavage Toxicity Study of Palovarotene in 3- to 9-week-old Rats, Followed by a 6-Week Recovery Period (6700132)	20[redacted] 年 [redacted] 月～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted], Canada	海外	評価
4.2.3.6	局所刺激性試験	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3.7	その他の毒性試験（実施されている場合）	-	-	-	-
4.2.3.7.1	抗原性試験	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3.7.2	免疫毒性試験	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験（他項に含まれていない場合）	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3.7.4	依存性試験	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験	-	-	-	-
4.2.3.7.5.1	RO3304835/RO3304974 and RO3305210/RO3305659 (Metabolites of the RARγ Agonist, RO3300074): A Four-Week Oral (Intubation) Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats (Study No. 07977) (1010116)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] USA	海外	参考
4.2.3.7.5.2	RO3304835-002, RO3304974, RO3305210-002 and RO3305659 (Metabolites of RO3300074): A Thirteen-Week Oral (Intubation) Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats with a Four-Week Recovery Period. (Study 08077) (1013099)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] USA	海外	評価
4.2.3.7.5.3	RO3304835/RO3304974 and RO3305210/RO3305659 (Metabolites of RO3300074-000): A Four-Week Oral (Capsule) Toxicity and Toxicokinetic Study in Dogs (Study No. 07978) (1009640)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] USA	海外	参考
4.2.3.7.5.4	RO3304835-002, RO3304974, RO3305210-002, and RO3305659 (Metabolites of RO3300074-000): A Thirteen-Week Oral (Capsule) Toxicity and Toxicokinetic Study in Dogs Followed by A Four-Week Recovery Period. (Study No. 08075). Amended Version of the Original Report Dated [redacted] [redacted], 20[redacted]. (1011046)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] USA	海外	評価
4.2.3.7.5.5	METABOLITES OF RO3300074: Bacterial reverse mutation test (Ames test)-Study No.: 2108M04 (1016894)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] Switzerland	海外	評価
4.2.3.7.5.6	Metabolites of RO3300074: Chromosome aberration test with cultured human peripheral blood lymphocytes - Study No.: 2106M04. (1014341)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] Switzerland	海外	評価
4.2.3.7.5.7	RO3304835-000: Phototoxicity Study (in vitro) Study No. 222 D 02 (1008050)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] Switzerland	海外	参考
4.2.3.7.5.8	RO3305210-000: Phototoxicity Study (in vitro) Study No. 218 D 02 (1008048)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] Switzerland	海外	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
4.2.3.7.5.9	RO3304974-000: Phototoxicity Study (in vitro) Study No. 220 D 02 (1008049)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.3.7.5.10	RO3305659-000: Phototoxicity Study (in vitro) Study No. 216 D 02 (1008047)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験	-	-	-	-
4.2.3.7.6.1	In Silico Toxicity Assessment of　不純物A*　using DEREK and SARAH (20264821B)	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], Netherlands	海外	参考
4.2.3.7.6.2	不純物A*　: Preliminary Toxicity Study by Oral Gavage Administration to Wistar Han Rats for 7 Days (8462659)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], UK	海外	参考
4.2.3.7.6.3	不純物A*　: 4-Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat (8462660)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], UK	海外	評価
4.2.3.7.6.4	不純物A*: Bacterial Reverse Mutation Test (8462655)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], UK	海外	評価
4.2.3.7.6.5	不純物A*: *In Vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes (8462656)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], UK	海外	評価
4.2.3.7.6.6	RO5250838-000: Bacterial reverse mutation test (Ames test) (1027922)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.3.7.6.7	RO5250845-000: Bacterial reverse mutation test (Ames test) (1027923)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.3.7.6.8	RO5286533-000: Bacterial reverse mutation test (Ames test) (1027924)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], Switzerland	海外	参考
4.2.3.7.7	その他の試験	-	-	-	-
4.2.3.7.7.1	Ro 330-0074/000: Phototoxicity Study (in vitro) - Study No. 295 D 00. (1002309)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], Switzerland	海外	参考
4.3	参考文献	-	-	-	-
4.3.1	Absorica (isotretinoin) Capsules, FDA. 米国製品ラベル. 2019 年 10 月改訂版.	-	-	-	-
4.3.2	Accutane (isotretinoin) Capsules, FDA. 米国製品ラベル. 2002 年 6 月改訂版.	-	-	-	-
4.3.3	Ahdout J, Mandel H, Chiu M. Erythroderma in a patient taking acitretin for plaque psoriasis. J Drugs Dermatol. 2008;7(4):391-4.	-	-	-	-
4.3.4	AKLIEF (trifarotene) Cream, FDA. Center for Drug Evaluation and Research, Multidisciplinary Review and Evaluation: NDA 211527. 2018.	-	-	-	-

＊新薬承認情報提供時に置換

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
4.3.5	Apfel C, Bauer F, Crettaz M, Forni L, Kamber M, Kaufmann F, et al. A retinoic acid receptor alpha antagonist selectively counteracts retinoic acid effects. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992;89(15):7129-33.	-	-	-	-
4.3.6	Armstrong R, Ashenfelter K, Eckhoff C, Levin A, Shapiro S. General and Reproductive Toxicology of Retinoids. The Retinoid. 1994:545-72.	-	-	-	-
4.3.7	Aryal A, Upreti S. A Brief Review on Systemic Retinoids. Int J Pharm Sci Res. 2017;8(9):3630-9.	-	-	-	-
4.3.8	Balkan W, Rodríguez-Gonzalez M, Pang M, Fernandez I, Troen BR. Retinoic acid inhibits NFATc1 expression and osteoclast differentiation. J Bone Miner Metab. 2011;29(6):652-61.	-	-	-	-
4.3.9	Bentzinger CF, Wang YX, Dumont NA, Rudnicki MA. Cellular dynamics in the muscle satellite cell niche. EMBO Rep. 2013;14(12):1062-72.	-	-	-	-
4.3.10	Bolotin HH. DXA in vivo BMD methodology: an erroneous and misleading research and clinical gauge of bone mineral status, bone fragility, and bone remodelling. Bone. 2007;41(1):138-54.	-	-	-	-
4.3.11	Bosakowski T, Levin AA, Edgcomb JH. Studies on the testicular effects of vitamin A palmitate in the Sprague-Dawley rat. Food Chem Toxicol. 1988;26(9):767-73.	-	-	-	-
4.3.12	Chakkalakal SA, Zhang D, Culbert AL, Convente MR, Caron RJ, Wright AC, et al. An Acvr1 R206H knock-in mouse has fibrodysplasia ossificans progressiva. J Bone Miner Res. 2012;27(8):1746-56.	-	-	-	-
4.3.13	Convente MR, Chakkalakal SA, Yang E, Caron RJ, Zhang D, Kambayashi T, et al. Depletion of Mast Cells and Macrophages Impairs Heterotopic Ossification in an Acvr1(R206H) Mouse Model of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. J Bone Miner Res. 2018;33(2):269-82.	-	-	-	-
4.3.14	De Luca F, Uyeda JA, Mericq V, Mancilla EE, Yanovski JA, Barnes KM, et al. Retinoic acid is a potent regulator of growth plate chondrogenesis. Endocrinology. 2000;141(1):346-53.	-	-	-	-
4.3.15	Di Rocco A, Uchibe K, Larmour C, Berger R, Liu M, Barton ER, et al. Selective Retinoic Acid Receptor γ Agonists Promote Repair of Injured Skeletal Muscle in Mouse. Am J Pathol. 2015;185(9):2495-504.	-	-	-	-
4.3.16	DiGiovanna JJ, Mauro T, Milstone LM, Schmuth M, Toro JR. Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types. Dermatol Ther. 2013;26(1):26-38.	-	-	-	-
4.3.17	European Medicines Agency (EMA), Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Guideline on the Investigation of Drug Interactions. June 21, 2012.	-	-	-	-
4.3.18	Everds NE, Snyder PW, Bailey KL, Bolon B, Creasy DM, Foley GL, et al. Interpreting stress responses during routine toxicity studies: a review of the biology, impact, and assessment. Toxicol Pathol. 2013;41(4):560-614.	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
4.3.19	Everts HB, Akuailou EN. Retinoids in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. Nutrients. 2021;13(1):153.	-	-	-	-
4.3.20	Fahmi OA, Shebley M, Palamanda J, Sinz MW, Ramsden D, Einolf HJ, et al. Evaluation of CYP2B6 Induction and Prediction of Clinical Drug-Drug Interactions: Considerations from the IQ Consortium Induction Working Group-An Industry Perspective. Drug Metab Dispos. 2016;44(10):1720-30.	-	-	-	-
4.3.21	Foitzik K, Spexard T, Nakamura M, Halsner U, Paus R. Towards dissecting the pathogenesis of retinoid-induced hair loss: all-trans retinoic acid induces premature hair follicle regression (catagen) by upregulation of transforming growth factor-beta2 in the dermal papilla. J Invest Dermatol. 2005;124(6):1119-26.	-	-	-	-
4.3.22	Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation Research (CDER). Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. July 2005.	-	-	-	-
4.3.23	Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation Research (CDER). Guidance for Industry: In Vitro Drug Interaction Studies - Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions. January, 2020.	-	-	-	-
4.3.24	Fukuda T, Scott G, Komatsu Y, Araya R, Kawano M, Ray MK, et al. Generation of a Mouse With Conditionally Activated Signaling Through the BMP Receptor, ALK2. Genesis. 2006;44(4):159-67.	-	-	-	-
4.3.25	Gannon FH, Valentine BA, Shore EM, Zasloff MA, Kaplan FS. Acute lymphocytic infiltration in an extremely early lesion of fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Orthop Relat Res. 1998(346):19-25.	-	-	-	-
4.3.26	Gannon FH, Glaser D, Caron R, Thompson LD, Shore EM, Kaplan FS. Mast cell involvement in fibrodysplasia ossificans progressiva. Hum Pathol. 2001;32(8):842-8.	-	-	-	-
4.3.27	Haas AR, Tuan RS. Chondrogenic differentiation of murine C3H10T1/2 multipotential mesenchymal cells: II. Stimulation by bone morphogenetic protein-2 requires modulation of N-cadherin expression and function. Differentiation. 1999;64(2):77-89.	-	-	-	-
4.3.28	Harwood CA, Leedham-Green M, Leigh IM, Proby CM. Low-dose retinoids in the prevention of cutaneous squamous cell carcinomas in organ transplant recipients: a 16-year retrospective study. Arch Dermatol. 2005;141(4):456-64.	-	-	-	-
4.3.29	Inubushi T, Lemire I, Irie F, Yamaguchi Y. Palovarotene Inhibits Osteochondroma Formation in a Mouse Model of Multiple Hereditary Exostoses. J Bone Miner Res. 2018;33(4):658-66.	-	-	-	-
4.3.30	Kaplan FS, Tabas JA, Gannon FH, Finkel G, Hahn GV, Zasloff MA. The histopathology of fibrodysplasia ossificans progressiva. An endochondral process. J Bone Joint Surg Am. 1993;75(2):220-30.	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
4.3.31	Kaplan FS, Xu M, Seemann P, Connor JM, Glaser DL, Carroll L, et al. Classic and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) phenotypes are caused by mutations in the bone morphogenetic protein (BMP) type I receptor ACVR1. Hum Mutat. 2009;30(3):379-90.	-	-	-	-
4.3.32	Kaplan FS, Chakkalakal SA, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva: mechanisms and models of skeletal metamorphosis. Dis Model Mech. 2012;5(6):756-62.	-	-	-	-
4.3.33	Kaplan FS, Pignolo RJ, Al Mukaddam M, Shore EM. Genetic Disorders of Heterotopic Ossification: Fibrodysplasia Ossificans Progressiva and Progressive Osseous Heteroplasia. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 9th edition. 2018.865-70.	-	-	-	-
4.3.34	Kaplan FS, Al Mukaddam M, Baujat G, Brown M, Cali A, Cho T-J, et al. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. Proc Intl Clin Council FOP. 2019;1:1-111.	-	-	-	-
4.3.35	Kilborn SH, Trudel G, Uhthoff H. Review of growth plate closure compared with age at sexual maturity and lifespan in laboratory animals. Contemp Top Lab Anim Sci. 2002;41(5):21-6.	-	-	-	-
4.3.36	Koyama E, Golden EB, Kirsch T, Adams SL, Chandraratna RA, Michaille JJ, et al. Retinoid signaling is required for chondrocyte maturation and endochondral bone formation during limb skeletogenesis. Dev Biol. 1999;208(2):375-91.	-	-	-	-
4.3.37	Lees-Shepard JB, Nicholas SE, Stoessel SJ, Devarakonda PM, Schneider MJ, Yamamoto M, et al. Palovarotene reduces heterotopic ossification in juvenile FOP mice but exhibits pronounced skeletal toxicity. Elife. 2018;7:e40814.	-	-	-	-
4.3.38	Lin H, Shi F, Gao J, Hua P. The role of Activin A in fibrodysplasia ossificans progressiva: a prominent mediator. Biosci Rep. 2019;39(8):BSR20190377.	-	-	-	-
4.3.39	Lindborg CM, Brennan TA, Wang H, Kaplan FS, Pignolo RJ. Cartilage-derived retinoic acid-sensitive protein (CD-RAP): A stage-specific biomarker of heterotopic endochondral ossification (HEO) in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). Bone. 2018;109:153-7.	-	-	-	-
4.3.40	Lotan R. Squamous cell differentiation markers in normal, premalignant, and malignant epithelium: effects of retinoids. J Cell Biochem Suppl. 1993;17F:167-74.	-	-	-	-
4.3.41	Massagué J. TGF-beta signal transduction. Annu Rev Biochem. 1998;67:753-91.	-	-	-	-
4.3.42	McCormick DL, Bagg BJ, Hultin TA. Comparative activity of dietary or topical exposure to three retinoids in the promotion of skin tumor induction in mice. Cancer Res. 1987;47(22):5989-93.	-	-	-	-
4.3.43	McCormick DL, Hollister JL, Bagg BJ, Long RE. Enhancement of murine hepatocarcinogenesis by all-trans-retinoic acid and two synthetic retinamides. Carcinogenesis. 1990;11(9):1605-9.	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
4.3.44	Newton PT, Staines KA, Spevak L, Boskey AL, Teixeira CC, Macrae VE, et al. Chondrogenic ATDC5 cells: an optimised model for rapid and physiological matrix mineralisation. Int J Mol Med. 2012;30(5):1187-93.	-	-	-	-
4.3.45	Pacifici M, Cossu G, Molinaro M, Tato F. Vitamin A inhibits chondrogenesis but not myogenesis. Exp Cell Res. 1980;129(2):469-74.	-	-	-	-
4.3.46	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Guideline on Drug Interaction for Drug Development and Appropriate Provision of Information. February, 2019.	-	-	-	-
4.3.47	Roach HI, Mehta G, Oreffo RO, Clarke NM, Cooper C. Temporal analysis of rat growth plates: cessation of growth with age despite presence of a physis. J Histochem Cytochem. 2003;51(3):373-83.	-	-	-	-
4.3.48	Shore EM, Kaplan FS. Inherited human diseases of heterotopic bone formation. Nat Rev Rheumatol. 2010;6(9):518-27.	-	-	-	-
4.3.49	Sinha S, Uchibe K, Usami Y, Pacifici M, Iwamoto M. Effectiveness and mode of action of a combination therapy for heterotopic ossification with a retinoid agonist and an anti-inflammatory agent. Bone. 2016;90:59-68.	-	-	-	-
4.3.50	Song B, Estrada KD, Lyons KM. Smad signaling in skeletal development and regeneration. Cytokine Growth Factor Rev. 2009;20(5-6):379-88.	-	-	-	-
4.3.51	Soriatane (acitretin) Capsules, FDA. 米国製品ラベル. 2004 年 7 月改訂版.	-	-	-	-
4.3.52	Tazorac (tazarotene) Cream, FDA. Center for Drug Evaluation and Research, Pharmacology Review(s): NDA 21-184/S-001. 2001.	-	-	-	-
4.3.53	Tazorac (Tazarotene topical gel), FDA. Center for Drug Evaluation and Research, Pharmacology Review(s): NDA 20-600. 1997.	-	-	-	-
4.3.54	Tegison (etretinate) Capsules. United States Approval Package: NDA 19-369. 1986.	-	-	-	-
4.3.55	Trueta J. The normal vascular anatomy of the human femoral head during growth. J Bone Joint Surg Br. 1957;39-B(2):358-94.	-	-	-	-
4.3.56	Vesanoid (tretinoin) Capsules, FDA. 米国製品ラベル. 2008 年 7 月改訂版.	-	-	-	-
4.3.57	Weston AD, Chandraratna RA, Torchia J, Underhill TM. Requirement for RAR-mediated gene repression in skeletal progenitor differentiation. J Cell Biol. 2002;158(1):39-51.	-	-	-	-
4.3.58	Weston AD, Blumberg B, Underhill TM. Active repression by unliganded retinoid receptors in development: less is sometimes more. J Cell Biol. 2003;161(2):223-8.	-	-	-	-
4.3.59	Wheatley BM, Cilwa KE, Dey D, Qureshi AT, Seavey JG, Tomasino AM, et al. Palovarotene inhibits connective tissue progenitor cell proliferation in a rat model of combat-related heterotopic ossification. J Orthop Res. 2018;36(4):1135-44.	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
4.3.60	Williams JA, Kondo N, Okabe T, Takeshita N, Pilchak DM, Koyama E, et al. Retinoic acid receptors are required for skeletal growth, matrix homeostasis and growth plate function in postnatal mouse. Dev Biol. 2009;328(2):315-27.	-	-	-	-
4.3.61	Yin S, Luo J, Qian A, Du J, Yang Q, Zhou S, et al. Retinoids activate the irritant receptor TRPV1 and produce sensory hypersensitivity. J Clin Invest. 2013;123(9):3941-51.	-	-	-	-
4.3.62	Yoon BS, Ovchinnikov DA, Yoshii I, Mishina Y, Behringer RR, Lyons KM. Bmpr1a and Bmpr1b have overlapping functions and are essential for chondrogenesis in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(14):5062-7.	-	-	-	-
4.3.63	Yu PB, Deng DY, Lai CS, Hong CC, Cuny GD, Bouxsein ML, et al. BMP type I receptor inhibition reduces heterotopic [corrected] ossification. Nat Med. 2008;14(12):1363-9.	-	-	-	-
4.3.64	Zoetis T, Tassinari MS, Bagi C, Walthall K, Hurtt ME. Species Comparison of Postnatal Bone Growth and Development. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003;68(2):86-110.	-	-	-	-
4.3.65	Shimono K, Tung WE, Macolino C, Chi AH, Didizian JH, Mundy C, et al. Potent inhibition of heterotopic ossification by nuclear retinoic acid receptor-gamma agonists. Nat Med. 2011;17(4):454-60.	-	-	-	-
4.3.66	Chakkalakal SA, Uchibe K, Convente MR, Zhang D, Economides AN, Kaplan FS, et al. Palovarotene inhibits heterotopic ossification and maintains limb mobility and growth in mice with the human ACVR1R206H fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) mutation. J Bone Miner Res. 2016;31(9):1666-75.	-	-	-	-

第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-
5.3	臨床試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.1	生物薬剤学試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.1.1.1	PVO-1A-102: An Open-Label Study Evaluating the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Palovarotene and the Effect of Palovarotene on the Pharmacokinetics of the CYP3A4 Substrate Midazolam in Two Cohorts of Healthy Adult Subjects	2019 年 1 月～2019 年 3 月	米国 1 施設	海外	評価	有
5.3.1.2	比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.1.2.1	NP17584: Study to Investigate the Relative Bioavailability of RO3300074 following Administration of The Soft Gelatin Capsules and the New Tablet Formulation in the Fasted State in Healthy Male Subjects	2003 年 11 月	フランス 1 施設	海外	参考	無
5.3.1.2.2	Clin-60120-455: A Phase I, Open-Label, Randomized, Three-Treatment, Three-Way Crossover, Single-Dose Study to Assess the Bioequivalence of Palovarotene Capsule Formulation Administered at Three Dosage Strengths (2.5 mg, 5 mg, and 10 mg) Manufactured from Three Different Blends in Healthy Adult Participants	2024 年 6 月～2024 年 11 月	米国 1 施設	海外	評価	有
5.3.1.3	In Vitro - In Vivo の関連を検討した試験報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書	-	-	-	-	-
5.3.1.4.1	An LC/MS/MS Method for the Determination of Ro330-0074/000 in Human Lithium Heparin Plasma Samples	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted], [redacted], USA	海外	参考	無
5.3.1.4.2	An LC/MS/MS Method for the Determination of Ro330-0074/000 in Human Lithium Heparin Plasma Samples	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted], [redacted], USA	海外	参考	無
5.3.1.4.3	Concentrations of RO3300074 and Metabolites of RO3300074 in Human Plasma Collected after Administration of 5-, 25-, and 50-mg Single Oral Doses of RO3300074-000 to Male Nonsmokers Study RB16327	～20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted], [redacted], USA	海外	参考	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.1.4.4	An LC/MS/MS Method for the Determination of RO3300074-000 and its Total Combined Metabolites RO3304974-000 (Met 4a) and RO3305659-000 (Met 4b) in Human Lithium Heparin Plasma Samples	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], USA	海外	参考	無
5.3.1.4.5	Bioanalytical Report for Analysis of RO3300074-000 and Metabolites in Human Plasma from Study No. NP17040	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted] USA	海外	参考	無
5.3.1.4.6	Bioanalytical Report for Analysis of RO3300074-000 and Metabolites in Human Plasma from Study No. NP17041	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted] USA	海外	参考	無
5.3.1.4.7	Validation Report for Analysis of RO3300074-000 and Metabolites in Human Plasma ([redacted]Study 02349)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted] USA	海外	参考	無
5.3.1.4.8	Bioanalytical Report for Analysis of Midazolam and 1-Hydroxy Midazolam in Human Plasma from Study No. NP17055	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted], USA	海外	参考	無
5.3.1.4.9	Report for Partial Validation of Analysis of RO3300074-000 and Metabolites in EDTA Human Plasma	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted] USA	海外	参考	無
5.3.1.4.10	Bioanalytical Report for Analysis of RO3300074 in Human Plasma from Study No. NP17584	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted] USA	海外	参考	無
5.3.1.4.11	Bioanalytical Report for Analysis of RO3300074-000 and Metabolites in Human Plasma from Study No. NA17098	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted] USA	海外	参考	無
5.3.1.4.12	Bioanalytical Report for Analysis of RO3300074 and Metabolites in Human Plasma from Study No. NP17055	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted] USA	海外	参考	無
5.3.1.4.13	Long Term Storage Stability of RO3300074 and Metabolites in Stock Solutions (-20°C) and in Lithium Heparin Human, Rat and Dog Plasma (-70°C) (Study 09285) Amended version of the original report dated [redacted], 20[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted] USA	海外	参考	無
5.3.1.4.14	Bioanalytical Report for Analysis of RO3300074 and Metabolites in Human Plasma from Study NB18332	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted] USA	海外	参考	無
5.3.1.4.15	Bioanalytical Report for Analysis of RO3300074 and Metabolites in Human Plasma from Study NA17598	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted] USA	海外	参考	無
5.3.1.4.16	Bioanalytical Report for Analysis of RO3300074 and Metabolites in Human Plasma from Study NA17598 Tier 2 Amended version of the original report dated [redacted], 20[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted] USA	海外	参考	無
5.3.1.4.17	Bioanalytical Validation Report for the Determination of Midazolam and 1-Hydroxy Midazolam in K_2 EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], [redacted] USA	海外	参考	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.1.4.18	Method Validation for the Quantitation of Palovarotene in Human Semen by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	参考	無
5.3.1.4.19	Method Validation for the Quantitation of Palovarotene in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	参考	無
5.3.1.4.20	Quantitative Determination of Palovarotene in Human Plasma from Study CLIN-60120-455 Using Turbo Ion Spray LC/MS/MS	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	参考	無
5.3.1.4.21	Partial Method Validation for the Quantitation of Palovarotene in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	参考	無
5.3.1.4.22	Partial Method Validation for the Quantitation of Palovarotene in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	参考	無
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.3.1	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.3.1.1	RB16328 : A Single-Center, Ascending, Multiple-Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of a Retinoic Acid Receptor-Gamma Selective Agonist, RO3300074, versus Placebo in Healthy Men and Women and in Elderly Subjects with a Smoking History	2001 年 6 月～2001 年 10 月	ニュージーランド 1 施設	海外	参考	無
5.3.3.1.2	NP17056 : A radiolabeled RO3300074 Disposition Study in Healthy Male Volunteers	2003 年 6 月～2003 年 7 月	ベルギー1 施設	海外	参考	無
5.3.3.1.3	PVO-1A-104 :Evaluation of Palovarotene Concentration in Semen of Healthy Men after Multiple Oral Doses	2019 年 11 月～2020 年 1 月	米国 1 施設	海外	評価	無
5.3.3.2	患者における PK 及び初期忍容性試験報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.3.3.1	NP17726: Study to Investigate the Effect of Age, And Gender on the Pharmacokinetics of RO3300074 in Healthy Young Male and Healthy Elderly Male and Female Subjects	2003 年 12 月～2004 年 8 月	フランス 1 施設	海外	参考	有

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.3.3.2	PVO-1A-101:A Double-Blind, Randomized, Cross-Over Single-Dose Study to Compare the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability Following Administration of Palovarotene in Healthy Japanese and Non-Asian Subjects	2015 年 9 月～2015 年 10 月	米国 1 施設	海外	評価	有
5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.3.4.1	RB16327: Single-Center, Ascending Single-Dose, Randomized, Double-Blind, Study of The Safety, Tolerability, and Fed Versus Fasting Pharmacokinetics of RO3300074-000 versus Placebo in Healthy Male Non-Smokers and Smokers, 40-65 Years of Age	2000 年 12 月～2001 年 4 月	英国 1 施設	海外	参考	無
5.3.3.4.2	NP17041B:Study to Investigate the Influence of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of RO3300074 in Healthy Male Subject	2003 年 1 月～2003 年 12 月	フランス 1 施設	海外	参考	有
5.3.3.4.3	NP17040: Study to Investigate the Influence of Rifampicin on The Pharmacokinetics of RO3300074 in Healthy Male Subject	2003 年 1 月～2003 年 3 月	フランス 1 施設	海外	参考	有
5.3.3.4.4	NP17055: Assessment of the Effects of RO3300074 on the Metabolism of Midazolam in Healthy Male Subjects	2003 年 8 月～2003 年 9 月	英国 1 施設	海外	参考	有
5.3.3.4.5	NP21025: Study to Investigate the Influence of Prednisone on the Pharmacokinetics of RO3300074 in Healthy Male Subjects	2007 年 3 月～2007 年 5 月	米国 1 施設	海外	参考	有
5.3.3.5	ポピュレーション PK 試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.3.5.1	PVO-PopPK-001:Population Pharmacokinetic Analysis for Palovarotene Final Version 1	2019 年 9 月	ICON plc, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Modeling and Simulation, Marlow, UK	海外	評価	有
5.3.3.5.2	PVO-PopPK-002:Population Pharmacokinetic Analysis for Palovarotene Final Version 2	2020 年 7 月	ICON plc, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Modeling and Simulation, Marlow, UK	海外	評価	有
5.3.3.5.2	PVO-PopPK-002:Population Pharmacokinetic Analysis for Palovarotene Final Version 1	2020 年 1 月	ICON plc, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Modeling and Simulation, Marlow, UK	海外	評価	有
5.3.3.5.3	PVO-PopPK-003:Population Pharmacokinetic Analysis for Palovarotene:Exploration of the Effect of Renal and Hepatic Status	20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted], [redacted], UK	海外	評価	有

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.3.5.4	IPN-3B: Development of a PBPK Model for Palovarotene with the Simcyp Population-Based Simulator and Subsequent Evaluation of DDI Liability as a Victim of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2C19 and PK in Renal and Hepatic Impairment Final Report	2021 年 10 月	CERTARA UK, SIMCYP DIVISION, LEVEL 2, ACERO 1 CONCOURSE WAY SHEFFIELD S1 2BJ UK	海外	評価	有
5.3.3.5.5	IPN-3B Ad-Hoc: Additional PBPK Simulations Associated with PBPK Report 'Development of a PBPK Model for Palovarotene with the Simcyp Population-Based Simulator and Subsequent Evaluation of DDI Liability as a Victim of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2C19 and PK in Renal and Hepatic Impairment	2022 年 7 月	CERTARA UK, SIMCYP DIVISION, LEVEL 2, ACERO 1 CONCOURSE WAY SHEFFIELD S1 2BJ UK	海外	評価	有
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.4.1	健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.4.1.1	PVO-1A-103: A thorough QT Study Evaluating the Effect of a Therapeutic and a Supratherapeutic Dose of Palovarotene on Electrocardiogram Parameters	2019 年 5 月～2019 年 6 月	米国 1 施設	海外	評価	有
5.3.4.2	患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.4.2.1	Exposure Response Exploration for Palovarotene Final Version.2.0	2020 年 2 月	ICON plc, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Modeling and Simulation, Marlow, UK	海外	参考	無
5.3.4.2.1	Exposure Response Exploration for Palovarotene Final Version.1.0	2019 年 9 月	ICON plc, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Modeling and Simulation, Marlow, UK	海外	参考	無
5.3.4.2.2	Exposure-Response Exploration for Palovarotene Additional Analyses	20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted], [redacted], UK	海外	参考	無
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.5.1.1	PVO-1A-201 : A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of a RARγ-Specific Agonist (Palovarotene) in the Treatment of Preosseous Flare-Ups in Subjects with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP)	2014 年 7 月～2016 年 5 月	米国、フランス、英国の 4 施設	海外	評価	有
5.3.5.1.2	PVO-1A-202: A Phase 2, Open-Label Extension, Efficacy and Safety Study of a RARγ-Specific Agonist (Palovarotene) in the Treatment of Preosseous Flare-Ups in Subjects with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP)	2014 年 10 月～2022 年 9 月	米国、フランス、英国、アルゼンチン、オーストラリアの 8 施設	海外	評価	有

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.1.3	PVO-1A-001: A Natural History, Non-Interventional, Two-Part Study in Subjects with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP)	2014 年 12 月～2020 年 4 月	米国、フランス、イタリア、アルゼンチン、英国、オーストラリアの 7 施設	海外	評価	有
5.3.5.1.4	PVO-1A-301: A Phase 3, Efficacy and Safety Study of Oral Palovarotene for the Treatment of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP)	2017 年 11 月～2022 年 9 月	アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、カナダ、フランス、イタリア、日本、スペイン、スウェーデン、英国、米国の 16 施設	海外	評価	有
5.3.5.2	非対照試験報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書	-	-	-	-	-
5.3.5.3.1	Integrated Summary of Efficacy	-	-	-	-	有
5.3.5.3.2	Integrated Summary of Safety	-	-	-	-	有
5.3.5.3.3	Safety Update Report	-	-	-	-	無
5.3.5.3.4	Data Monitoring Committee (FOP)	-	-	-	-	無
5.3.5.3.5	Data Monitoring Committee (MO)	-	-	-	-	無
5.3.5.3.6	Phase 2 and NHS-Subject-Summary	-	-	-	-	無
5.3.5.4	その他の試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.5.4.1	NP17124: Assessment of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of RO3300074 in Patients with Moderate to Severe Emphysema	2004 年 5 月～2005 年 1 月	米国 8 施設	海外	参考	無
5.3.5.4.2	NA17098: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIaDose-Response Study of the Safety and Tolerability of Two Doses of RO3300074 Given for 4 Weeks to Patients with Moderate to Severe Symptomatic Emphysema	2003 年 5 月～2004 年 5 月	米国 20 施設	海外	参考	無
5.3.5.4.3	NA17598 Tier1: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial of The Efficacy, Safety and Tolerability of 12 Months of Once Daily Treatment with 1 mg of RO3300074 in Patients with Symptomatic Emphysema Secondary to Alpha-1 Antitrypsin Deficiency	2003 年 10 月～2005 年 2 月	英国 1 施設	海外	参考	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.4.4	NA17598 Tier2: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial of The Efficacy, Safety and Tolerability of 12 Months of Once Daily Treatment with 5 mg of RO3300074 in Patients with Symptomatic Emphysema Secondary to Alpha-1 Antitrypsin Deficiency	2005 年 11 月～2008 年 5 月	英国、オランダ、スペイン、スイス、スウェーデン、ベルギー、デンマーク、ドイツ、カナダ、オーストラリア、ニュージーランドの 17 施設	海外	参考	無
5.3.5.4.5	NB18332: A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase Ia Dose-Response Study of the Safety and Tolerability of Two Doses (2.5 and 5.0 mg) of RO3300074 Given for 4 Weeks to Patients with Moderate to Severe Symptomatic COPD with Emphysema	2003 年 11 月～2005 年 4 月	オーストラリア、ニュージーランド、オランダの 8 施設	海外	参考	無
5.3.5.4.6	Study NB18332 Biomarker Report	2004 年 12 月～2005 年 5 月	オーストラリア、ニュージーランド、オランダの 8 施設	海外	参考	無
5.3.5.4.7	NB19751:A Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy (as Assessed by Postbronchodilator FEV1) and Safety Study of 5 mg RO3300074 Once Daily for 2 Years in Subjects with Smoking-Related, Moderate-to Severe COPD with Emphysema Receiving Concurrent Optimal COPD Drug Therapy	2007 年 1 月～2010 年 5 月	米国、ブルガリア、チェコ共和国、ハンガリー、アイスランド、イタリア、ラトビア、ポーランド、ウクライナ、英国、イスラエル、南アフリカの 61 施設	海外	参考	無
5.3.5.4.8	CLIN-60120-453: An International Observational Registry Study to Further Describe Long-term Safety and Effectiveness of Palovarotene in Patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP)	-	-	海外	参考	無
5.3.5.4.9	PVO-1A-203: A Phase 2, In-Home, Safety and Efficacy Evaluation of Episodic Administration of Open-Label Palovarotene in Subjects with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP)	2015 年 12 月～2016 年 8 月	米国 2 施設	海外	参考	無
5.3.5.4.10	PVO-2A-201: A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Palovarotene in Subjects with Multiple Osteochondromas	2018 年 3 月～2020 年 10 月	オーストラリア、ベルギー、カナダ、フランス、日本、オランダ、ポルトガル、スペイン、トルコ、英国、米国の 29 施設	海外	参考	無
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	-	-	-	-	-
5.3.7.1	該当なし	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.7.2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	-	-	-	-	-
5.3.7.3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	-	-	-	-	-
5.3.7.4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	-	-	-	-	-
5.3.7.5	該当なし	-	-	-	-	-
5.4	参考文献	-	-	-	-	-
5.4.1	Agarwal S, Cholok D, Loder S, Li J, Breuler C, Chung MT, et al. mTOR inhibition and BMP signaling act synergistically to reduce muscle fibrosis and improve myofiber regeneration. JCI Insight. 2016;1(20):e89805.	-	-	-	-	-
5.4.2	Al-Niaimi F, Cox N. Cellulitis and lymphoedema: a vicious cycle. J Lymphoedema. 2009;4(2):38-42.	-	-	-	-	-
5.4.3	Aryal A, Upreti S. A Brief Review on Systemic Retinoids. Int J Pharm Sci Res. 2017;8(9):3630-9.	-	-	-	-	-
5.4.4	Baujat G, Choquet R, Bouée S, Jeanbat V, Courouve L, Ruel A, et al. Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in France: an estimate based on a record linkage of two national databases. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):123.	-	-	-	-	-
5.4.5	Bentzinger CF, Wang YX, Dumont NA, Rudnicki MA. Cellular dynamics in the muscle satellite cell niche. EMBO Rep. 2013;14(12):1062-72.	-	-	-	-	-
5.4.6	Borges G, Nock MK, Haro Abad JM, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, et al. Twelve-month prevalence of and risk factors for suicide attempts in the World Health Organization World Mental Health Surveys. J Clin Psychiatry. 2010;71(12):1617-28.	-	-	-	-	-
5.4.7	Brantus JF, Meunier PJ. Effects of intravenous etidronate and oral corticosteroids in fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Orthop Relat Res. 1998;(346):117-20.	-	-	-	-	-
5.4.8	Brecher AR, Orlow SJ. Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. J Am Acad Dermatol. 2003;49(2):171-82; quiz 183-6.	-	-	-	-	-
5.4.9	Buelke-Sam J. Comparative schedules of development in rats and humans: implications for developmental neurotoxicity testing. Toxicologist. 2003;72(S91):169.	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.4.10	Chakkalakal SA, Uchibe K, Convente MR, Zhang D, Economides AN, Kaplan FS, et al. Palovarotene Inhibits Heterotopic Ossification and Maintains Limb Mobility and Growth in Mice With the Human ACVR1R206H Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Mutation. J Bone Miner Res. 2016;31(9):1666-75.	-	-	-	-	-
5.4.11	Chakkalakal SA, Zhang D, Culbert AL, Convente MR, Caron RJ, Wright AC, et al. An Acvr1 R206H knock-in mouse has fibrodysplasia ossificans progressiva. J Bone Miner Res. 2012;27(8):1746-56.	-	-	-	-	-
5.4.12	Cohen RB, Hahn GV, Tabas JA, Peeper J, Levitz CL, Sando A, et al. The natural history of heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. A study of forty-four patients. J Bone Joint Surg Am. 1993;75(2):215-9.	-	-	-	-	-
5.4.13	Connor JM, Evans DA. Fibrodysplasia ossificans progressiva. The clinical features and natural history of 34 patients. J Bone Joint Surg Br. 1982a;64(1):76-83.	-	-	-	-	-
5.4.14	Connor JM, Evans DA. Genetic aspects of fibrodysplasia ossificans progressiva. J Med Genet. 1982b;19(1):35-9.	-	-	-	-	-
5.4.15	Convente MR, Chakkalakal SA, Yang E, Caron RJ, Zhang D, Kambayashi T, et al. Depletion of Mast Cells and Macrophages Impairs Heterotopic Ossification in an Acvr1(R206H) Mouse Model of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. J Bone Miner Res. 2018;33(2):269-82.	-	-	-	-	-
5.4.16	De Luca F, Uyeda JA, Mericq V, Mancilla EE, Yanovski JA, Barnes KM, et al. Retinoic acid is a potent regulator of growth plate chondrogenesis. Endocrinology. 2000;141(1):346-53.	-	-	-	-	-
5.4.17	Di Rocco M, Baujat G, Bertamino M, Brown M, De Cunto CL, Delai PLR, et al. International physician survey on management of FOP: a modified Delphi study. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):110.	-	-	-	-	-
5.4.18	Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo RJ, Keen R, Orcel P, Funck-Brentano T, et al. Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Nat Med. 2023;29(10):2615-24.	-	-	-	-	-
5.4.19	Duerbeck NB, Dowling DD. Vitamin A: too much of a good thing? Obstet Gynecol Surv. 2012;67(2):122-8.	-	-	-	-	-
5.4.20	Forrest CB, Bevans KB, Pratiwadi R, Moon J, Teneralli RE, Minton JM, et al. Development of the PROMIS® pediatric global health (PGH-7) measure. Qual Life Res. 2014;23(4):1221-31.	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.4.21	Gannon FH, Glaser D, Caron R, Thompson LD, Shore EM, Kaplan FS. Mast Cell Involvement in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. Hum Pathol. 2001;32(8):842-8.	-	-	-	-	-
5.4.22	Gannon FH, Valentine BA, Shore EM, Zasloff MA, Kaplan FS. Acute Lymphocytic Infiltration in an Extremely Early Lesion of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. Clin Orthop Relat Res. 1998;(346):19-25.	-	-	-	-	-
5.4.23	García-Martín E, Martínez C, Ladero JM, Agúndez JA. Interethnic and intraethnic variability of CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms in healthy individuals. Mol Diagn Ther. 2006;10(1):29-40.	-	-	-	-	-
5.4.24	Gencer-Atalay K, Ozturk EC, Yagci I, Ata P, Delil K, Ozgen Z, et al. Challenges in the treatment of fibrodysplasia ossificans progressiva. Rheumatol Int. 2019;39(3):569-76.	-	-	-	-	-
5.4.25	Gonçalves AL, Masruha MR, de Campos CC, Delai PL, Vilanova LC. Fibrodysplasia ossificans progressiva: case report. Arq Neuropsiquiatr. 2005;63(4):1090-3.	-	-	-	-	-
5.4.26	Greulich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. 2. ed., [reprint]. Stanford Univ. Press;1959.	-	-	-	-	-
5.4.27	Guengerich FP. Cytochrome P-450 3A4: Regulation and role in drug metabolism. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1999;39:1-17.	-	-	-	-	-
5.4.28	Haga N, Nakashima Y, Kitoh H, Kamizono J, Katagiri T, Saijo H, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva: Review and research activities in Japan. Pediatr Int. 2020;62(1):3-13.	-	-	-	-	-
5.4.29	Hays RD, Bjorner JB, Revicki DA, Spritzer KL, Cella D. Development of physical and mental health summary scores from the patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS) global items. Qual Life Res. 2009;18(7):873-80.	-	-	-	-	-
5.4.30	Hino K, Horigome K, Nishio M, Komura S, Nagata S, Zhao C, et al. Activin-A enhances mTOR signaling to promote aberrant chondrogenesis in fibrodysplasia ossificans progressiva. J Clin Invest. 2017;127(9):3339-52.	-	-	-	-	-
5.4.31	Hoemberg S, Reinhard H. Growth Failure Caused by Premature Epiphyseal Closure in a Child Treated with Isotretinoin for Neuroblastoma. Klin Padiatr. 2017;229(3):175-6.	-	-	-	-	-
5.4.32	Hsiao EC, Al Mukaddam M, Baujat G, Cunto CD, Keen R, Pignolo R, et al. Medications used by individuals with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): Data from a global natural history study. BioScientifica. 2020:70 AEP1025.	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.4.33	Kaplan FS, Al Mukaddam M, Baujat G, Bravo AH, Brown M, Cali A, et al. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. Proc Intl Clin Council FOP. 2024;3: 1-159.	-	-	-	-	-
5.4.34	Kaplan FS, Al Mukaddam M, Baujat G, Brown M, Cali A, Cho T-J, et al. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. Proc Intl Clin Council FOP. 2019;1:1-111.	-	-	-	-	-
5.4.35	Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. A cumulative analogue joint involvement scale (CAJIS) for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). Bone. 2017a;101:123-8.	-	-	-	-	-
5.4.36	Kaplan FS, Andolina JR, Adamson PC, Teachey DT, Finklestein JZ, Ebb DH, et al. Early clinical observations on the use of imatinib mesylate in FOP: A report of seven cases. Bone. 2018b;109:276-80.	-	-	-	-	-
5.4.37	Kaplan FS, Chakkalakal SA, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva: mechanisms and models of skeletal metamorphosis. Dis Model Mech. 2012;5(6):756-62.	-	-	-	-	-
5.4.38	Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM, Deirmengian GK, Gupta R, Delai P, et al. The phenotype of fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Rev Bone Miner Metab. 2005a;3(3):183-8.	-	-	-	-	-
5.4.39	Kaplan FS, Glaser DL. Thoracic insufficiency syndrome in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Rev Bone Miner Metab. 2005b;3(3):213-6.	-	-	-	-	-
5.4.40	Kaplan FS, Hsiao EC, Baujat G, Brown MA, De Cunto C, Di Rocco M, et al. Assessment Tools of Physical and Functional Disability in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. 2017b:Denver Colorado (Presentation MO0699).	-	-	-	-	-
5.4.41	Kaplan FS, Pignolo RJ, Shore EM. Granting immunity to FOP and catching heterotopic ossification in the Act. Semin Cell Dev Biol. 2016;49:30-6.	-	-	-	-	-
5.4.42	Kaplan FS, Pignolo RJ, Shore EM. The FOP metamorphogene encodes a novel type I receptor that dysregulates BMP signaling. Cytokine Growth Factor Rev. 2009b;20(5-6):399-407.	-	-	-	-	-
5.4.43	Kaplan FS, Strear CM, Zasloff MA. Radiographic and scintigraphic features of modeling and remodeling in the heterotopic skeleton of patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Orthop Relat Res. 1994;(304):238-47.	-	-	-	-	-
5.4.44	Kaplan FS, Tabas JA, Gannon FH, Finkel G, Hahn GV, Zasloff MA. The Histopathology of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. An Endochondral Process. J Bone Joint Surg Am. 1993;75(2):220-30.	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.4.45	Kaplan FS, Xu M, Seemann P, Connor JM, Glaser DL, Carroll L, et al. Classic and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) phenotypes are caused by mutations in the bone morphogenetic protein (BMP) type I receptor ACVR1. Hum Mutat. 2009a;30(3):379-90.	-	-	-	-	-
5.4.46	Kaplan FS, Zasloff MA, Kitterman JA, Shore EM, Hong CC, Rocke DM. Early mortality and cardiorespiratory failure in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. J Bone Joint Surg Am. 2010;92(3):686-91.	-	-	-	-	-
5.4.47	Kaplan FS, Zeitlin L, Dunn SP, Benor S, Hagin D, Al Mukaddam M, et al. Acute and chronic rapamycin use in patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: A report of two cases. Bone. 2018a;109:281-4.	-	-	-	-	-
5.4.48	Kawao N, Yano M, Tamura Y, Okumoto K, Okada K, Kaji H. Role of osteoclasts in heterotopic ossification enhanced by fibrodysplasia ossificans progressiva-related activin-like kinase 2 mutation in mice. J Bone Miner Metab. 2016;34(5):517-25.	-	-	-	-	-
5.4.49	Kilborn SH, Trudel G, Uhthoff H. Review of Growth Plate Closure Compared with Age at Sexual Maturity and Lifespan in Laboratory Animals. Contemp Top Lab Anim Sci. 2002;41(5):21-6.	-	-	-	-	-
5.4.50	Kitoh H, Achiwa M, Kaneko H, Mishima K, Matsushita M, Kadono I, et al. Perhexiline maleate in the treatment of fibrodysplasia ossificans progressiva: an open-labeled clinical trial. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:163.	-	-	-	-	-
5.4.51	Kou S, De Cunto C, Baujat G, Wentworth KL, Grogan DR, Brown MA, et al. Patients with ACVR1R206H mutations have an increased prevalence of cardiac conduction abnormalities on electrocardiogram in a natural history study of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):193.	-	-	-	-	-
5.4.52	Koyama E, Golden EB, Kirsch T, Adams SL, Chandraratna RA, Michaille JJ, et al. Retinoid signaling is required for chondrocyte maturation and endochondral bone formation during limb skeletogenesis. Dev Biol. 1999;208(2):375-91.	-	-	-	-	-
5.4.53	Liljesthröm M, Bogard B. The global known FOP population. Poster presented at: IFOPA Drug Development Forum; October 24, 2016; Boston, MA. 2016.	-	-	-	-	-
5.4.54	Lin H, Shi F, Gao J, Hua P. The role of Activin A in fibrodysplasia ossificans progressiva: a prominent mediator. Biosci Rep. 2019;39(8):BSR20190377.	-	-	-	-	-
5.4.55	Matsuoka M, Onodera T, Majima T, Iwasaki K, Takahashi D, Kondo E, et al. Correction osteotomy for bilateral varus knee deformity caused by premature epiphyseal closure induced by hypervitaminosis A: a case report. BMC Musculoskelet Disord. 2019;20(1):287.	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.4.56	Meyers C, Lisiecki J, Miller S, Levin A, Fayad L, Ding C, et al. Heterotopic Ossification: A Comprehensive Review. JBMR Plus. 2019;3(4):e10172.	-	-	-	-	-
5.4.57	Morales-Piga A, Bachiller-Corral J, Trujillo-Tiebas MJ, Villaverde-Hueso A, Gamir-Gamir ML, Alonso-Ferreira V, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva in Spain: epidemiological, clinical, and genetic aspects. Bone. 2012;51(4):748-55.	-	-	-	-	-
5.4.58	Moriatis JM, Gannon FH, Shore EM, Bilker W, Zasloff MA, Kaplan FS. Limb swelling in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Orthop Relat Res. 1997;(336):247-53.	-	-	-	-	-
5.4.59	Mostoufi-Moab S, Ward LM. Skeletal Morbidity in Children and Adolescents during and following Cancer Therapy. Horm Res Paediatr. 2019;91(2):137-51.	-	-	-	-	-
5.4.60	Mundy C, Yao L, Shaughnessy KA, Saunders C, Shore EM, Koyama E, et al. Palovarotene Action Against Heterotopic Ossification Includes a Reduction of Local Participating Activin A-Expressing Cell Populations. JBMR Plus. 2023;7(12):e10821.	-	-	-	-	-
5.4.61	Myrand SP, Sekiguchi K, Man MZ, Lin X, Tzeng RY, Teng CH, et al. Pharmacokinetics/genotype associations for major cytochrome P450 enzymes in native and first- and third-generation Japanese populations: comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(3):347-61.	-	-	-	-	-
5.4.62	Nakajima M, Fujiki Y, Noda K, Ohtsuka H, Ohkuni H, Kyo S, et al. Genetic polymorphisms of CYP2C8 in Japanese population. Drug Metab Dispos. 2003;31(6):687-90.	-	-	-	-	-
5.4.63	Nishino M, Jackman DM, Hatabu H, Yeap BY, Cioffredi LA, Yap JT, et al. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) guidelines for advanced non-small cell lung cancer: comparison with original RECIST and impact on assessment of tumor response to targeted therapy. AJR Am J Roentgenol. 2010;195(3):W221-8.	-	-	-	-	-
5.4.64	Noyes JJ, Levine MA, Belasco JB, Mostoufi-Moab S. Premature Epiphyseal Closure of the Lower Extremities Contributing to Short Stature after cis-Retinoic Acid Therapy in Medulloblastoma: A Case Report. Horm Res Paediatr. 2016;85(1):69-73.	-	-	-	-	-
5.4.65	Pacifici M, Cossu G, Molinaro M, Tato F. Vitamin A inhibits chondrogenesis but not myogenesis. Exp Cell Res. 1980;129(2):469-74.	-	-	-	-	-
5.4.66	Paley D. Correction of Limb Deformities in the 21st Century. Journal of Pediatric Orthopaedics. 2000;20(3):279-81.	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.4.67	Palhares DB, Leme LM, Naka ÉN, Melnikov P. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Oral Ascorbate and Intravenous Bisphosphonate during Flare-Ups. J Musculoskelet Pain. 2010;18(3):270-6.	-	-	-	-	-
5.4.68	Palhares DB, Nascimento DR, Palhares MG, Lopes S, de L, Cristhina P, et al. Propranolol and ascorbic acid in control of fibrodysplasia ossificans progressiva flare-ups due to accidental falls. Intractable Rare Dis Res. 2019;8(1):24-8.	-	-	-	-	-
5.4.69	Pignolo RJ, Baujat G, Brown MA, De Cunto C, Di Rocco M, Hsiao EC, et al. Natural history of fibrodysplasia ossificans progressiva: cross-sectional analysis of annotated baseline phenotypes. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):98.	-	-	-	-	-
5.4.70	Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Liljesthröm M, Durbin-Johnson BP, Shore EM, Rocke DM, et al. The Natural History of Flare-Ups in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): A Comprehensive Global Assessment. J Bone Miner Res. 2016;31(3):650-6.	-	-	-	-	-
5.4.71	Pignolo RJ, Cheung K, Kile S, Fitzpatrick MA, De Cunto C, Al Mukaddam M, et al. Self-reported baseline phenotypes from the International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Association Global Registry. Bone. 2020a;134:115274.	-	-	-	-	-
5.4.72	Pignolo RJ, Kaplan FS. Clinical staging of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). Bone. 2018;109:111-4.	-	-	-	-	-
5.4.73	Pignolo RJ, Kaplan FS. Druggable targets, clinical trial design and proposed pharmacological management in fibrodysplasia ossificans progressiva. Expert Opinion on Orphan Drugs. 2020b;8(4):101-9.	-	-	-	-	-
5.4.74	Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical and genetic aspects. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:80.	-	-	-	-	-
5.4.75	Revicki D, Mattera MS, Kaplan FS, Pignolo RJ, Grogan D. Developing the fibrodysplasia ossificans progressiva-physical function questionnaire for adults: intelligent test design using a PROMIS item bank. Oral Presentation presented at the: PHO Inaugural Conference; Philadelphia, PA. May 15, 2015.	-	-	-	-	-
5.4.76	Roach HI, Mehta G, Oreffo RO, Clarke NM, Cooper C. Temporal analysis of rat growth plates: cessation of growth with age despite presence of a physis. J Histochem Cytochem. 2003;51(3):373-83.	-	-	-	-	-
5.4.77	Rohleder O, Mudry P, Neradil J, Noskova H, Slaby O, Sterba J. Letter to Editor: F.S. Kaplan, et al., Early clinical observations on the use of imatinibmesylate in FOP: A report of seven cases, Bone (2017). Bone. 2018;116:171.	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.4.78	Ruiz-Brunner MM, Cuestas E, Cieri ME, Cuestas E. Reference ranges for knee height in Argentine children and adolescents aged 2 to 18 years. Am J Hum Biol. 2020;32(3):e23366.	-	-	-	-	-
5.4.79	Scarlett RF, Rocke DM, Kantanie S, Patel JB, Shore EM, Kaplan FS. Influenza-like viral illnesses and flare-ups of fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Orthop Relat Res. 2004(423):275-9.	-	-	-	-	-
5.4.80	Schuetz P, Mueller B, Christ-Crain M, Dick W, Haas H. Amino-bisphosphonates in heterotopic ossification: first experience in five consecutive cases. Spinal Cord. 2005;43(10):604-10.	-	-	-	-	-
5.4.81	Shah PB, Zasloff MA, Drummond D, Kaplan FS. Spinal deformity in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. J Bone Joint Surg Am. 1994;76(10):1442-50.	-	-	-	-	-
5.4.82	Shimono K, Tung WE, Macolino C, Chi AH, Didizian JH, Mundy C, et al. Potent inhibition of heterotopic ossification by nuclear retinoic acid receptor-gamma agonists. Nat Med. 2011;17(4):454-60.	-	-	-	-	-
5.4.83	Shore EM, Kaplan FS. Inherited human diseases of heterotopic bone formation. Nat Rev Rheumatol. 2010;6(9):518-27.	-	-	-	-	-
5.4.84	Shore EM, Xu M, Feldman GJ, Fenstermacher DA, Cho TJ, Choi IH, et al. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. Nat Genet. 2006;38(5):525-7.	-	-	-	-	-
5.4.85	Smith R, Athanasou NA, Vipond SE. Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva: clinicopathological features and natural history. QJM. 1996;89(6):445-6.	-	-	-	-	-
5.4.86	Soldić Z, Murgić J, Radić J, Dabelić N, Jazvić M, Brozić JM, et al. Radiation therapy in treatment of fibrodysplasia ossificans progressiva: a case report and review of the literature. Coll Antropol. 2011;35(2):611-4.	-	-	-	-	-
5.4.87	Steineck A, MacKenzie JD, Twist CJ. Premature physeal closure following 13-cis-retinoic acid and prolonged fenretinide administration in neuroblastoma. Pediatr Blood Cancer. 2016;63(11):2050-3.	-	-	-	-	-
5.4.88	The International Consortium on Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (ICFOP), Kaplan FS, Shore EM, Pignolo RJ. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. Clin Proc Intl Clin Consort FOP. 2011;4:1-100.	-	-	-	-	-
5.4.89	The International Society for Clinical Densitometry (ISCD). ISCD Official Positions - Adult & Pediatric. 2013.	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.4.90	Torok L, Budai S, Kasa M, Kadar L. Bone X-ray examinations in patients treated with isotretinoin: a prospective study. Br J Dermatol. 1988;118(1):134-5.	-	-	-	-	-
5.4.91	Tumolo M, Moscatelli A, Silvestri G. Anaesthetic management of a child with fibrodysplasia ossificans progressiva. Br J Anaesth. 2006;97(5):701-3.	-	-	-	-	-
5.4.92	Upadhyay J, Xie L, Huang L, Das N, Stewart RC, Lyon MC, et al. The Expansion of Heterotopic Bone in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Is Activin A-Dependent. J Bone Miner Res. 2017;32(12):2489-99.	-	-	-	-	-
5.4.93	Veith H, Southall N, Huang R, James T, Fayne D, Artemenko N, et al. Comprehensive characterization of cytochrome P450 isozyme selectivity across chemical libraries. Nat Biotechnol. 2009;27(11):1050-5.	-	-	-	-	-
5.4.94	Wang H, Lindborg C, Lounev V, Kim JH, McCarrick-Walmsley R, Xu M, et al. Cellular Hypoxia Promotes Heterotopic Ossification by Amplifying BMP Signaling. J Bone Miner Res. 2016;31(9):1652-65.	-	-	-	-	-
5.4.95	Watts NB, Chesnut CH, 3rd, Genant HK, Harris ST, Jackson RD, Licata AA, et al. History of etidronate. Bone. 2020;134:115222.	-	-	-	-	-
5.4.96	Wentworth KL, Masharani U, Hsiao EC. Therapeutic advances for blocking heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva. Br J Clin Pharmacol. 2019;85(6):1180-7.	-	-	-	-	-
5.4.97	Weston AD, Blumberg B, Underhill TM. Active repression by unliganded retinoid receptors in development: less is sometimes more. J Cell Biol. 2003;161(2):223-8.	-	-	-	-	-
5.4.98	Weston AD, Chandraratna RA, Torchia J, Underhill TM. Requirement for RAR-mediated gene repression in skeletal progenitor differentiation. J Cell Biol. 2002;158(1):39-51.	-	-	-	-	-
5.4.99	Wheatley BM, Cilwa KE, Dey D, Qureshi AT, Seavey JG, Tomasino AM, et al. Palovarotene inhibits connective tissue progenitor cell proliferation in a rat model of combat-related heterotopic ossification. J Orthop Res. 2018;36(4):1135-44.	-	-	-	-	-
5.4.100	Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. N Engl J Med. 2005;352(21):2211-21.	-	-	-	-	-
5.4.101	Williams JA, Kondo N, Okabe T, Takeshita N, Pilchak DM, Koyama E, et al. Retinoic acid receptors are required for skeletal growth, matrix homeostasis and growth plate function in postnatal mouse. Dev Biol. 2009;328(2):315-27.	-	-	-	-	-
5.4.102	Yang J, He MM, Niu W, Wrighton SA, Li L, Liu Y, et al. Metabolic capabilities of cytochrome P450 enzymes in Chinese liver microsomes compared with those in Caucasian liver microsomes. Br J Clin Pharmacol. 2012;73(2):268-84.	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.4.103	Zakhem GA, Motosko CC, Mu EW, Ho RS. Infertility and teratogenicity after paternal exposure to systemic dermatologic medications: A systematic review. J Am Acad Dermatol. 2019;80(4):957-69.	-	-	-	-	-
5.4.104	Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacol Ther. 2013;138(1):103-41.	-	-	-	-	-
5.4.105	Zasloff MA, Rocke DM, Crofford LJ, Hahn GV, Kaplan FS. Treatment of patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva with isotretinoin. Clin Orthop Relat Res. 1998(346):121-9.	-	-	-	-	-
5.4.106	Literature summary: A summary report of literature review of published clinical and non-clinical data for palovarotene and systemic retinoids. Date: ■ ■■ 20■	-	-	-	-	-
5.4.107	Literature-summary-review-annex1; Literature evaluation protocol. Date: ■ ■■ 20■	-	-	-	-	-