目次

1　　緒言 3

略号一覧

記号	日本語	英語
ACVR1	アクチビン A 受容体 1 型	activin A receptor, type 1
ALK2	アクチビン受容体様キナーゼ 2	activin receptor-like kinase 2
BMP	骨形成タンパク質	bone morphogenetic protein
FOP	進行性骨化性線維異形成症	fibrodysplasia ossificans progressiva
HO	異所性骨化	heterotopic ossification
NHS	自然経過試験	natural history study
PPC	骨端線早期閉鎖	premature physeal closure

1　緒言

進行性骨化性線維異形成症（FOP）は、極めてまれで、幼少期から始まり、成人期まで進行する深刻な病状を呈し、患者の生命予後を著しく損なう疾患である。HO により身体の可動性が不可逆的に大きく損なわれ、患者の平均余命を短縮する。FOP の臨床経過は、明らかな異所性骨化（heterotopic ossification：HO）形成を伴う急性期（フレアアップ）とそれに続く様々な長さの、急性の臨床症状が見られないものの HO 形成を伴いうる、見かけ上の疾患休止期を特徴とする。現時点では、日本において FOP に対して有効な治療はない。

FOP は、骨形成タンパク質（BMP）I 型受容体であるアクチビン A 受容体 1 型（ACVR1）／アクチビン受容体様キナーゼ 2（ALK2）をコードする ACVR1/ALK2 遺伝子の単一の機能獲得型変異により生じる。ACVR1/ALK2 遺伝子の機能獲得型変異（最も典型的な変異は R206H）により、BMP-Suppressor of Mothers against Decapentaplegic（Smad）1/5/8 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γ（RARγ）選択的アゴニストであり、FOP 患者における HO の軽減を目的として開発された。ATC 分類コードは M09AX11 であり、その他の筋骨格系疾患用薬に分類される。現行のパロバロテン製剤は、キャップ及びボディが白色不透明で長楕円形の 0 号硬ゼラチンカプセルに内容物（白色～オフホワイトの粉末）が充填されており、有効成分の含量は 1 mg、1.5 mg、2.5 mg、5 mg 及び 10 mg の 5 種類である。非臨床薬理試験において、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。

現時点では、パロバロテンはカナダ、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。また、日本、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。

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。介入試験でパロバロテンを投与した被験者の有害事象プロファイルは、放射線学的椎体骨折及び骨端線早期閉鎖（PPC）を含む、主に皮膚粘膜及び筋骨格系の有害事象で構成される既知の全身性レチノイドの有害事象プロファイルと同様である。

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知られている。パロバロテンの投与対象については、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た。

以上のことから、効能・効果を 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として、パロバロテンの製造販売承認申請することとした。