【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和2年7月16日(2020.7.16)

【公表番号】特表2019-517528(P2019-517528A)
【公表日】令和1年6月24日(2019.6.24)
【年通号数】公開・登録公報2019-024
【出願番号】特願2018-563519(P2018-563519)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　31/415　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/519　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/44　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　19/04　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　31/415
Ａ６１Ｋ　31/519
Ａ６１Ｋ　31/44
Ａ６１Ｐ　43/00　１０５
Ａ６１Ｐ　19/04

【手続補正書】
【提出日】令和2年6月5日(2020.6.5)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法において使用するための、パロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を含む組成物であって、前記方法は（ｉ）対象が再発症状を経験していない期間の間に、前記対象へ、前記組成物を３±２．０ｍｇの量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩の１日用量で経口投与することと、（ｉｉ）対象が少なくとも１つの再発症状を経験していている期間の間に、前記対象へ、前記対象が再発症状を経験していない期間の間に投与される１日用量の２倍～６倍を毎日経口投与することと、を含み、前記対象が少なくとも１つの再発症状を経験していている期間の間に、前記組成物が、前記対象が再発症状を経験していない期間の間に投与される前記１日用量の３．５倍～６倍の１日用量で、２０～４０日間の期間にわたって最初に投与され、前記２０～４０日間の期間の後、前記対象が再発症状を経験していない期間の間に投与される前記１日用量の２倍～３倍の１日用量が１４～１１２日間の期間にわたって投与される、組成物。
【請求項２】
前記対象が再発症状を経験していない期間の間に投与される前記１日用量は５±０．５ｍｇであり、前記対象が少なくとも１つの再発症状を経験していている期間の間に投与される前記量は、前記２０～４０日間の期間について２０±１．０ｍｇの量を含み、前記２０～４０日間の期間の後、前記１４～１１２日間の期間について、１０±１．０ｍｇの量を含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記対象の体重が６０ｋｇ超である、請求項２に記載の組成物。

【請求項４】
前記対象が再発症状を経験していない期間の間に投与される前記１日用量が３±０．５ｍｇであり、前記対象が少なくとも１つの再発症状を経験していている期間の間に投与される前記量が、前記２０～４０日間の期間について１日当たり１２．５±１．０ｍｇの量と前記２０～４０日間の期間の後、前記１４～１１２日間の期間について１日当たり６．０±１．０ｍｇの量とを含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項５】
前記対象の体重が２０～４０ｋｇである、請求項４に記載の組成物。
【請求項６】
前記対象が再発症状を経験していない期間の間に投与される前記１日用量が４±０．５ｍｇであり、前記対象が少なくとも１つの再発症状を経験していている期間の間に投与される前記量が、前記２０～４０間日の期間について１日当たり１５±１．０ｍｇの量と前記２０～４０日間の期間の後、前記１４～１１２日間の期間について１日当たり７．５±１．０ｍｇの量とを含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項７】
前記対象の体重が４０～６０ｋｇである、請求項６に記載の組成物。
【請求項８】
前記対象が再発症状を経験していない期間の間に投与される前記１日用量が２±０．５ｍｇであり、前記対象が少なくとも１つの再発症状を経験していている期間の間に投与される前記量が、前記２０～４０日間の期間について１日当たり１０±１．０ｍｇの量と前記２０～４０日間の期間の後、前記１４～１１２日間の期間について１日当たり５±１．０ｍｇの量とを含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項９】
前記対象の体重が２０ｋｇ未満である、請求項８に記載の組成物。
【請求項１０】
前記１４～１１２日間の期間にわたって投与されるパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩の前記量が、少なくとも１４～８４日間の期間投与される、請求項１～９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１１】
前記対象が少なくとも１つの再発症状を経験し続けている場合、８４日間の終わりに、前記８４日間の期間投与されたパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩の前記量がさらに２８日間毎日投与される、請求項１０に記載の組成物。
【請求項１２】
前記対象が少なくとも１つの再発症状を経験していている期間の間、２０ｍｇの量が２８日間の期間毎日投与され、前記２８日の期間後、１０ｍｇの量が５６日間毎日投与され、前記対象が再発症状を経験していない期間の間に投与される前記１日用量が５ｍｇ／日である、請求項１０に記載の組成物。
【請求項１３】
進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における再発の重症度を減退させる方法において使用するための、パロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を含む組成物であって、前記方法が（ｉ）対象が再発症状を経験していない期間の間に、前記対象へ前記組成物を３±２ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で経口投与することと、（ｉｉ）対象が少なくとも１つの再発症状を経験していている期間の間に、前記対象へ、前記対象が再発症状を経験していない期間の間に毎日投与される前記１日用量の２倍～６倍を毎日経口投与することと、を含み、前記対象が少なくとも１つの再発症状を経験していている期間の間に、前記組成物が、前記対象が再発症状を経験していない期間の間に投与される前記１日用量の３．５倍～６倍の１日用量で、２０～４０日間の期間にわたって最初に投与され、前記２０～４０日間の期間の後、前記対象が再発症状を経験していない期間の間に投与される前記１日用量の２倍～３倍の１日用量が１４～１１２日間の期間にわたって投与される、組成物。

【請求項１４】
前記対象が再発症状を経験していない期間の間に投与される前記１日用量は５±０．５ｍｇであり、前記対象が少なくとも１つの再発症状を経験していている期間の間に投与される前記量は、前記２０～４０日間の期間について２０±１．０ｍｇの量を含み、前記２０～４０日間の期間の後、前記１４～１１２日間の期間について、１０±１．０ｍｇの量を含む、請求項１３に記載の組成物。
【請求項１５】
前記対象の体重が６０ｋｇ超である、請求項１４に記載の組成物。
【請求項１６】
前記対象が再発症状を経験していない期間の間に投与される前記１日用量が３±０．５ｍｇであり、前記対象が少なくとも１つの再発症状を経験していている期間の間に投与される前記量が、前記２０～４０日間の期間について１日当たり１２．５±１．０ｍｇの量と前記２０～４０日間の期間の後、前記１４～１１２日間の期間について１日当たり６．０±１．０ｍｇの量とを含む、請求項１３に記載の組成物。
【請求項１７】
前記対象の体重が２０～４０ｋｇである、請求項１６に記載の組成物。
【請求項１８】
前記対象が再発症状を経験していない期間の間に投与される前記１日用量が４±０．５ｍｇであり、前記対象が少なくとも１つの再発症状を経験していている期間の間に投与される前記量が前記２０～４０日間の期間について１日当たり１５±１．０ｍｇの量と前記２０～４０日間の期間の後、前記１４～１１２日間の期間について１日当たり７．５±１．０ｍｇの量とを含む、請求項１３に記載の組成物。
【請求項１９】
前記対象の体重が４０～６０ｋｇである、請求項１８に記載の組成物。
【請求項２０】
前記対象が再発症状を経験していない期間の間に投与される前記１日用量が２±０．５ｍｇであり、前記対象が少なくとも１つの再発症状を経験していている期間の間に投与される前記量が、前記２０～４０日間の期間について１日当たり１０±１．０ｍｇの量と前記２０～４０日間の期間の後、前記１４～１１２日間の期間について１日当たり５±１．０ｍｇの１量とを含む、請求項１３に記載の組成物。
【請求項２１】
前記対象の体重が２０ｋｇ未満である、請求項２０に記載の組成物。
【請求項２２】
前記１４～１１２日間の期間にわたって投与されるパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩の前記量が、少なくとも１４～８４日間の期間投与される、請求項１３～２１のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２３】
前記対象が少なくとも１つの再発症状を経験し続けている場合、８４日間の終わりに、前記８４日間の期間投与されたパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩の前記量がさらに２８日間毎日投与される、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法において使用するための、パロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を含む組成物であって、前記方法は、対象が少なくとも１つの再発症状を経験していている期間の間に、（ｉ）前記対象へ２０～４０日間の期間にわたって９～２１ｍｇの１日用量で前記組成物を経口投与することと、（ｉｉ）前記２０～４０日間の期間に続いて、前記対象へ、１４～１１２日間の期間にわたって、前記２０～４０日間の期間投与される前記１日用量の４０～６０％の量を毎日経口投与することと、を含む、組成物。
【請求項２５】
前記２０～４０日間の期間２０±１．０ｍｇの１日用量が投与され、前記１４～１１２

日間の期間１日当たり１０±１．０ｍｇが投与される、請求項２４に記載の組成物。
【請求項２６】
前記対象の体重が６０ｋｇ超である、請求項２５に記載の組成物。
【請求項２７】
１２．５±１．０ｍｇの１日用量が前記２０～４０日間の期間投与され、１日当たり６．０±１．０ｍｇの前記量が前記１４～１１２日間の期間投与される、請求項２４に記載の組成物。
【請求項２８】
前記対象の体重が２０～４０ｋｇである、請求項２７に記載の組成物。
【請求項２９】
１５±１．０ｍｇの１日用量が前記２０～４０日間の期間投与され、１日当たり７．５±１．０ｍｇが前記１４～１１２日間の期間投与される、請求項２４に記載の組成物。
【請求項３０】
前記対象の体重が４０～６０ｋｇである、請求項２９に記載の組成物。
【請求項３１】
１０±１．０ｍｇの１日用量が前記２０～４０日間の期間投与され、１日当たり５±１．０ｍｇが前記１４～１１２日間の期間投与される、請求項２４に記載の組成物。
【請求項３２】
前記対象の体重が２０ｋｇ未満である、請求項３１に記載の組成物。
【請求項３３】
前記１４～１１２日間の期間にわたって投与されるパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩の前記量が少なくとも１４～８４日間の期間投与される、請求項２４～３２のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項３４】
前記対象が少なくとも１つの再発症状を経験し続けている場合、８４日間の終わりに、前記８４日間の期間投与されたパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩の前記量がさらに２８日間毎日投与される、請求項３３に記載の組成物。
【請求項３５】
前記対象が９０％の骨格成熟に達していない、請求項１～３４のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項３６】
前記方法が抗ヒスタミン薬を前記対象へ投与することをさらに含む、請求項１～３５のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項３７】
前記抗ヒスタミン薬が局所的に投与される、請求項３６に記載の組成物。
【請求項３８】
前記抗ヒスタミン薬が全身投与される、請求項３６に記載の組成物。
【請求項３９】
前記方法が皮膚軟化薬を前記対象の皮膚へ投与することをさらに含む、請求項１～３５のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項４０】
進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法において使用するための、パロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を含む組成物であって、前記方法は、（ｉ）対象が再発症状を経験していない期間の間に、前記対象へ前記組成物を５ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩の１日用量で経口投与することと、（ｉｉ）対象が少なくとも１つの再発症状を経験していている期間の間に、前記対象へ前記組成物を２０ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩の１日用量で２８日間経口投与し、前記２８日間の後、前記対象へ前記組成物を１０ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩の１日用量で少なくとも５６日間経口投与することと、を含む、組成物。

【請求項４１】
進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法において使用するための、パロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を含む組成物であって、前記対象の体重が１０～２０ｋｇであり、前記方法は、（ｉ）対象が再発症状を経験していない期間の間に、前記対象へ前記組成物を２．５ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩の１日用量で経口投与することと、（ｉｉ）対象が少なくとも１つの再発症状を経験していている期間の間に、前記対象へ前記組成物を１０ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩の１日用量で２８日間経口投与し、前記２８日間の後、前記対象へ前記組成物を５ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩の１日用量で少なくとも５６日間経口投与することと、を含む、組成物。
【請求項４２】
進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法において使用するための、パロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を含む組成物であって、前記対象の体重が２０～４０ｋｇであり、前記方法は、（ｉ）対象が再発症状を経験していない期間の間に、前記対象へ前記組成物を３ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で経口投与することと、（ｉｉ）対象が少なくとも１つの再発症状を経験していている期間の間に、前記対象へ前記組成物を１２．５ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で２８日間経口投与し、前記２８日間の後、前記対象へ前記組成物を６ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で少なくとも５６日間経口投与することと、を含む、組成物。
【請求項４３】
進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法において使用するための、パロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を含む組成物であって、前記対象の体重が４０～６０ｋｇであり、前記方法は、（ｉ）対象が再発症状を経験していない期間の間に、前記対象へ前記組成物を４ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で経口投与することと、（ｉｉ）対象が少なくとも１つの再発症状を経験していている期間の間に、前記対象へ前記組成物を１５ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で２８日間経口投与し、前記２８日間の後、前記対象へ前記組成物を７．５ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で少なくとも５６日間経口投与することと、を含む、組成物。
【請求項４４】
進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法において使用するための、パロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を含む組成物であって、前記対象の体重が６０ｋｇ以上であり、前記方法は、（ｉ）対象が再発症状を経験していない期間の間に、前記対象へ前記組成物を５ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で経口投与することと、（ｉｉ）対象が少なくとも１つの再発症状を経験していている期間の間に、前記対象へ前記組成物を２０ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で２８日間経口投与し、前記２８日間の後、前記対象へ前記組成物を１０ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で少なくとも５６日間経口投与することと、を含む、組成物。
【請求項４５】
進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法において使用するための、パロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を含む組成物であって、（ｉ）対象が再発症状を経験していない期間の間に、前記対象へ前記組成物を４ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で経口投与することと、（ｉｉ）対象が少なくとも１つの再発症状を経験していている期間の間に、前記対象へ前記組成物を１５ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で２８日間経口投与し、前記２８日間の後、前記対象へ前記組成物を７．５ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で少なくとも５６日間経口投与することと、を含む、組成物。

【請求項４６】
進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法において使用するための、パロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を含む組成物であって、前記対象の体重が１０～２０ｋｇであり、前記方法は、（ｉ）対象が再発症状を経験していない期間の間に、前記対象へ前記組成物を１ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で経口投与することと、（ｉｉ）対象が少なくとも１つの再発症状を経験していている期間の間に、前記対象へ前記組成物を７．５ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で２８日間経口投与し、前記２８日間の後、前記対象へ前記組成物を３ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で少なくとも５６日間経口投与することと、を含む、組成物。
【請求項４７】
進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法において使用するための、パロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を含む組成物であって、前記対象の体重が２０～４０ｋｇであり、前記方法は、（ｉ）前記休止期の間に、前記対象へ前記組成物を２．５ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で経口投与することと、（ｉｉ）対象が少なくとも１つの再発症状を経験していている期間の間に、前記対象へ前記組成物を１０ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で２８日間経口投与し、前記２８日間の後、前記対象へ前記組成物を５ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で少なくとも５６日間経口投与することと、を含む、組成物。
【請求項４８】
進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法において使用するための、パロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を含む組成物であって、前記対象の体重が４０～６０ｋｇであり、前記方法は、（ｉ）対象が再発症状を経験していない期間の間に、前記対象へ前記組成物を３ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で経口投与することと、（ｉｉ）対象が少なくとも１つの再発症状を経験していている期間の間に、前記対象へ前記組成物を１２．５ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で２８日間経口投与し、前記２８日間の後、前記対象へ前記組成物を６ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で少なくとも５６日間経口投与することと、を含む、組成物。
【請求項４９】
進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法において使用するための、パロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を含む組成物であって、前記対象の体重が６０ｋｇ以上であり、前記方法は、（ｉ）対象が再発症状を経験していない期間の間に、前記対象へ前記組成物を４ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で経口投与することと、（ｉｉ）対象が少なくとも１つの再発症状を経験していている期間の間に、前記対象へ前記組成物を１５ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で２８日間経口投与し、前記２８日間の後、前記対象へ前記組成物を７．５ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で少なくとも５６日間経口投与することと、を含む、組成物。
【請求項５０】
進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法において使用するための、パロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を含む組成物であって、（ｉ）対象が再発症状を経験していない期間の間に、前記対象へ前記組成物を５ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で経口投与することと、（ｉｉ）対象が少なくとも１つの再発症状を経験していている期間の間に、前記対象へ前記組成物を１０ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で少なくとも５６日間経口投与することと、を含む、組成物。
【請求項５１】
進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法に

おいて使用するための、パロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を含む組成物であって、（ｉ）対象が再発症状を経験していない期間の間に、前記対象へ前記組成物を５ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で経口投与することと、（ｉｉ）対象が少なくとも１つの再発症状を経験していている期間の間に、前記対象へ前記組成物を１５ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で２８日経口投与し、前記２８日間の後、前記対象へ前記組成物を１０ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で少なくとも５６日間経口投与することと、を含む、組成物。

【請求項５２】

進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法において使用するための、パロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を含む組成物であって、（ｉ）対象が再発症状を経験していない期間の間に、前記対象へ前記組成物を５ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で経口投与することと、（ｉｉ）対象が少なくとも１つの再発症状を経験していている期間の間に、前記対象へ前記組成物を１０ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で２８日間経口投与し、前記２８日間の後、前記対象へ前記組成物を１０ｍｇの１日用量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩で少なくとも５６日間経口投与することと、を含む、組成物。

【請求項５３】

前記１４～１１２日間の期間に投与される前記量が、８４日間の期間にわたって毎日投与される、請求項１～１０、１３～２２および２４～３３のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項５４】

前記１４～１１２日間の期間に投与される前記量が、５６日間の期間にわたって毎日投与される、請求項１～１０、１３～２２および２４～３３のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項５５】

前記対象が少なくとも１つの再発症状を経験し続けている場合、前記１４～１１２日間の期間に投与される前記量が、５６日間の期間にわたって毎日投与され、さらに２８日間毎日投与される、請求項１～１０、１３～２２および２４～３３のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項５６】

前記１４～１１２日間の期間に投与される前記量が、１１２日間の期間にわたって毎日投与される、請求項１～１０、１３～２２および２４～３３のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項５７】

前記２０～４０日間の期間に投与される前記量が、２８±４日間の期間にわたって毎日投与される、請求項１～１１および１３～３９のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項５８】

前記２０～４０日間の期間に投与される前記量が、２８日間の期間にわたって毎日投与される、請求項１～３７のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項５９】

前記少なくとも１つの再発症状が、腫脹、疼痛、紅斑、温感、剛性および運動範囲の低下から選択される、請求項１～５８のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項６０】

前記１日用量はパロバロテンの１日用量である、請求項１～５９のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項６１】

前記１日用量はパロバロテンの医薬的に許容され得る塩の１日用量である、請求項１～５９のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００３５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００３５】
本明細書で使用する場合、「再発」という用語は、ＨＯが発症した解剖学的部位における局所的な炎症に関連する症状をいう。ＦＯＰ対象において、局所的な再発は、腫脹、疼痛、紅斑、温感、剛性および明白な骨形成に先立つ運動範囲の低下を特徴とする。このような局所炎症および初期病変は、ＨＯ形成プロセスを誘導および開始する上で重要な役割を持っていると考えられている肥満細胞を含む生得的免疫細胞の存在および蓄積と関係づけることができる。結果として、ＦＯＰ患者のためのケアの現行の基準は、炎症および疼痛を軽減するために治療を数日間継続しながら、再発の発症の２４時間以内にコルチコステロイドによる全身治療を含む。しかしながら、コルチコステロイドはＨＯを確実に予防することは示されていない。再発は、しばしば損傷によって誘発され、例えば、ＦＯＰ対象の軟組織から骨を摘出する手術後の再発を含み得る。本明細書に説明する方法は、手術後のＦＯＰの治療に有用であり得る。
本発明は、例えば、以下の項目を提供する。
(項目１)
休止期および非休止期を特徴とする進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法であって、（ｉ）前記休止期の間に、前記対象へ３±２．０ｍｇの量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を毎日投与することと、（ｉｉ）前記非休止期の間に、前記対象へ、前記休止期の間に毎日投与される前記量の２倍～６倍を毎日投与することと、を含む、方法。
(項目２)
前記非休止期の間に、前記パロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩が、前記休止期の間に毎日投与される前記量の３．５倍～６倍の１日負荷用量で最初に投与され、続いて、前記休止期の間に毎日投与される前記量の２～３倍の１日維持用量を投与される、項目１に記載の方法。
(項目３)
前記休止期の間に投与される前記量が１日当たり３±０．５ｍｇであり、非休止期の間に投与される前記量が１日当たり１２．５±１．０ｍｇの１日負荷用量と１日当たり６．０±１．０ｍｇの１日維持用量とを含む、項目２に記載の方法。
(項目４)
前記対象の体重が２０～４０ｋｇである、項目３に記載の方法。
(項目５)
前記休止期の間に投与される前記量が１日当たり４±０．５ｍｇであり、前記非休止期の間に投与される前記量が１日当たり１５±１．０ｍｇの１日負荷用量と１日当たり７．５±１．０ｍｇの１日維持用量とを含む、項目２に記載の方法。
(項目６)
前記対象の体重が４０～６０ｋｇである、項目５に記載の方法。
(項目７)
前記休止期の間に投与される前記量が１日当たり５±０．５ｍｇであり、前記非休止期の間に投与される前記量が１日当たり２０±１．０ｍｇの１日負荷用量と１日当たり１０±１．０ｍｇの１日維持用量とを含む、項目１に記載の方法。
(項目８)
前記対象の体重が６０ｋｇ超である、項目７に記載の方法。
(項目９)
前記休止期の間に投与される前記量が１日当たり２±０．５ｍｇであり、前記非休止期

の間に投与される前記量が、１日当たり１０±１．０ｍｇの１日負荷用量と１日当たり５±１．０ｍｇの１日維持用量とを含む、項目１に記載の方法。
(項目１０)
前記対象の体重が２０ｋｇ未満である、項目９に記載の方法。
(項目１１)
前記１日負荷用量が２０～４０日間の期間投与される、項目２～１０のいずれか１項に記載の方法。
(項目１２)
前記１日維持用量が、少なくとも１４～８４日間の期間投与される、項目２～１１のいずれか１項に記載の方法。
(項目１３)
前記対象が再発を経験し続けている場合、８４日間の終わりに、前記１日維持用量をさらに２８日間継続する、項目１２に記載の方法。
(項目１４)
２０ｍｇの１日負荷用量が２８日間投与され、１０ｍｇの１日維持用量が５６日間投与され、前記休止期の間に投与される前記量が５ｍｇ／日である、項目１２に記載の方法。
(項目１５)
１５ｍｇの１日負荷用量が２８日間投与され、１０ｍｇの１日維持用量が５６日間投与され、前記休止期の間に投与される前記量が５ｍｇ／日である、項目１２に記載の方法。
(項目１６)
休止期および非休止期を特徴とする進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における再発の重症度を減退させる方法であって、（ｉ）前記休止期の間に、前記対象へ３±２ｍｇの量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を毎日投与することと、（ｉｉ）前記非休止期の間に、前記対象へ、前記休止期の間に毎日投与される前記量の２倍～６倍を毎日投与することと、を含む、方法。
(項目１７)
前記非休止期の間に、前記パロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩が、前記休止期の間に毎日投与される前記量の３．５倍～６倍の１日負荷用量で最初に投与され、続いて、前記休止期の間に毎日投与される前記量の２～３倍の１日維持用量で投与される、項目１６に記載の方法。
(項目１８)
前記休止期の間に投与される前記量が１日当たり３±０．５ｍｇであり、前記非休止期の間に投与される前記量が、１日当たり１２．５±１．０ｍｇの１日負荷用量と１日当たり６．０±１．０ｍｇの１日維持用量とを含む、項目１７に記載の方法。
(項目１９)
前記対象の体重が２０～４０ｋｇである、項目１８に記載の方法。
(項目２０)
前記休止期の間に投与される前記量が１日当たり４±０．５ｍｇであり、非休止期の間に投与される前記量が１日当たり１５±１．０ｍｇの１日負荷用量と１日当たり７．５±１．０ｍｇの１日維持用量とを含む、項目１７に記載の方法。
(項目２１)
前記対象の体重が４０～６０ｋｇである、項目２０に記載の方法。
(項目２２)
前記休止期の間に投与される前記量が１日当たり５±０．５ｍｇであり、非休止期の間に投与される前記量が、１日当たり２０±１．０ｍｇの１日負荷用量と１日当たり１０±１．０ｍｇの１日維持用量とを含む、項目１６に記載の方法。
(項目２３)
前記対象の体重が６０ｋｇ超である、項目２２に記載の方法。
(項目２４)
前記休止期の間に投与される前記量が１日当たり２±０．５ｍｇであり、非休止期の間

に投与される前記量が、１日当たり１０±１．０ｍｇの１日負荷用量と１日当たり５±１．０ｍｇの１日維持用量とを含む、項目１６に記載の方法。
(項目２５)
前記対象の体重が２０ｋｇ未満である、項目２４に記載の方法。
(項目２６)
前記１日負荷用量が２０～４０日間の期間投与される、項目１７～２５のいずれか１項に記載の方法。
(項目２７)
前記１日維持用量が、少なくとも１４～８４日間の期間投与される、項目１７～２６のいずれか１項に記載の方法。
(項目２８)
前記対象が再発を経験し続けている場合、８４日間の終わりに、１日維持用量がさらに２８日間継続される、項目２７に記載の方法。
(項目２９)
休止期および非休止期を特徴とする進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法であって、非休止期の間に、（ｉ）前記対象へ第１の期間の間に毎日９～２１ｍｇの量の負荷用量でパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を投与することと、（ｉｉ）前記第１の期間に続いて、前記対象へ、前記負荷用量で投与される前記量の４０～６０％の維持用量を毎日投与することと、を含む、方法。
(項目３０)
前記１日負荷用量が１日当たり１２．５±１．０ｍｇであり、前記維持用量が１日当たり６．０±１．０ｍｇである、項目２９に記載の方法。
(項目３１)
前記対象の体重が２０～４０ｋｇである、項目３０に記載の方法。
(項目３２)
前記負荷用量が１日当たり１５±１．０ｍｇであり、１日当たり７．５±１．０ｍｇの前記維持用量である、項目２９に記載の方法。
(項目３３)
前記対象の体重が４０～６０ｋｇである、項目３２に記載の方法。
(項目３４)
前記負荷用量が１日当たり２０±１．０ｍｇであり、１日当たり１０±１．０ｍｇの前記維持用量である、項目２９に記載の方法。
(項目３５)
前記対象の体重が６０ｋｇ超である、項目３４に記載の方法。
(項目３６)
前記負荷用量が１日当たり１０±１．０ｍｇであり、１日当たり５±１．０ｍｇの前記維持用量である、項目２９に記載の方法。
(項目３７)
前記対象の体重が２０ｋｇ未満である、項目３６に記載の方法。
(項目３８)
前記負荷用量が２０～４０日間の期間投与される、項目２９～３７のいずれか１項に記載の方法。
(項目３９)
前記維持用量が少なくとも１４～８４日間の期間投与される、項目２９～３８のいずれか１項に記載の方法。
(項目４０)
前記対象が再発を経験し続けている場合、８４日間の終わりに、前記維持用量をさらに２８日間継続する、項目３９に記載の方法。
(項目４１)
前記対象が９０％の骨格成熟に達していない、項目１～４０のいずれか１項に記載の方

法。
(項目４２)
抗ヒスタミン薬を前記対象へ投与することをさらに含む、項目１～４１のいずれか１項に記載の方法。
(項目４３)
前記抗ヒスタミン薬が局所的に投与される、項目４２に記載の方法。
(項目４４)
前記抗ヒスタミン薬が全身投与される、項目４２に記載の方法。
(項目４５)
皮膚軟化薬を前記対象の皮膚へ投与することをさらに含む、項目１～４１のいずれか１項に記載の方法。
(項目４６)
休止期および非休止期を特徴とする進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法であって、（ｉ）前記休止期の間に、前記対象へ第１の量のＢＭＰシグナル伝達阻害薬を毎日投与することと、（ｉｉ）前記非休止期の間に、前記対象へ、前記休止期の間に毎日投与される前記量の２倍～６倍を毎日投与することと、を含む、方法。
(項目４７)
前記非休止期の間に、前記ＢＭＰシグナル伝達阻害薬が、前記休止期の間に毎日投与される前記量の３．５倍～６倍の１日負荷用量で最初に投与され、続いて前記休止期の間に毎日投与される前記量の２～３倍の１日維持用量を投与される、項目４６に記載の方法。
(項目４８)
前記ＢＭＰシグナル伝達阻害薬がアクチビン受容体様２（ＡＬＫ２）キナーゼ阻害薬である、項目４６または４７に記載の方法。
(項目４９)
前記ＡＬＫ２キナーゼ阻害薬が、ＬＤＮ－１９３１８９（４－（６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）－キノロン）、ＬＤＮ－２１２８５４（５－［６－［４－（１－ピペラジニル）フェニル］ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル］－キノリン）、ドルソモルフィン（６－［４－［２－（１－ピペリジニル）エトキシ］フェニル］－３－（４－ピリジニル）－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン）、Ｋ０２２８８（３－［（６－アミノ－５－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－３－ピリジニル］フェノール）、ＤＭＨ－１（４－［６－（４－（１－メチルエトキシ）フェニル］ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル］－キノリン）、またはＭＬ－３４７（５－［６－（４－メトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル］－キノロン）である、項目４８に記載の方法。
(項目５０)
休止期および非休止期を特徴とする進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法であって、（ｉ）前記休止期の間に、前記対象へ５ｍｇの量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を毎日投与することと、（ｉｉ）前記非休止期の間に、前記対象へ２０ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を２８日間毎日投与し、続いて、前記対象へ１０ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を毎日少なくとも５６日間投与することと、を含む、方法。
(項目５１)
休止期および非休止期を特徴とする進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法であって、前記対象の体重が１０～２０ｋｇであり、前記方法は、（ｉ）前記休止期の間に、前記対象へ２．５ｍｇの量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を毎日投与することと、（ｉｉ）前記非休止期の間に、前記対象へ１０ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を２８日間毎日投与し、続いて、前記対象へ５ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を少なくとも５６日間毎日投与することと、を含む、方法。

(項目５２)
休止期および非休止期を特徴とする進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法であって、前記対象の体重が２０～４０ｋｇであり、前記方法は、（ｉ）前記休止期の間に、前記対象へ３ｍｇの量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を毎日投与することと、（ｉｉ）前記非休止期の間に、前記対象へ１２．５ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を２８日間毎日投与し、続いて、前記対象へ６ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を少なくとも５６日間毎日投与することと、を含む、方法。
(項目５３)
休止期および非休止期を特徴とする進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法であって、前記対象の体重が４０～６０ｋｇであり、前記方法は、（ｉ）前記休止期の間に、前記対象へ４ｍｇの量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を毎日投与することと、（ｉｉ）前記非休止期の間に、前記対象へ１５ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を２８日間毎日投与し、続いて、前記対象へ７．５ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を少なくとも５６日間毎日投与することと、を含む、方法。
(項目５４)
休止期および非休止期を特徴とする進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法であって、前記対象の体重が６０ｋｇ以上であり、前記方法は、（ｉ）前記休止期の間に、前記対象へ５ｍｇの量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を毎日投与することと、（ｉｉ）前記非休止期の間に、前記対象へ２０ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を２８日間毎日投与し、続いて、前記対象へ１０ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を少なくとも５６日間毎日投与することと、を含む、方法。
(項目５５)
休止期および非休止期を特徴とする進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法であって、（ｉ）前記休止期の間に、前記対象へ４ｍｇの量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を毎日投与することと、（ｉｉ）前記非休止期の間に、前記対象へ１５ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を２８日間毎日投与し、続いて、前記対象へ７．５ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を少なくとも５６日間毎日投与することと、を含む、方法。
(項目５６)
休止期および非休止期を特徴とする進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法であって、前記対象の体重が１０～２０ｋｇであり、前記方法は、（ｉ）前記休止期の間に、前記対象へ１ｍｇの量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を毎日投与することと、（ｉｉ）前記非休止期の間に、前記対象へ７．５ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を２８日間毎日投与し、続いて、前記対象へ３ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を少なくとも５６日間毎日投与することと、を含む、方法。
(項目５７)
休止期および非休止期を特徴とする進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法であって、前記対象の体重が２０～４０ｋｇであり、前記方法は、（ｉ）前記休止期の間に、前記対象へ２．５ｍｇの量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を毎日投与することと、（ｉｉ）前記非休止期の間に、前記対象へ１０ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を２８日間毎日投与し、続いて、前記対象へ５ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を少なくとも５６日間毎日投与することと、を含む、方法。
(項目５８)
休止期および非休止期を特徴とする進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法であって、前記対象の体重が４０～６０ｋｇであり、前

記方法は、（ｉ）前記休止期の間に、前記対象へ３ｍｇの量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を毎日投与することと、（ｉｉ）前記非休止期の間に、前記対象へ１２．５ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を２８日間毎日投与し、続いて、前記対象へ６ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を少なくとも５６日間毎日投与することと、を含む、方法。

(項目５９)

休止期および非休止期を特徴とする進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法であって、前記対象の体重が６０ｋｇ以上であり、前記方法は、（ｉ）前記休止期の間に、前記対象へ４ｍｇの量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を毎日投与することと、（ｉｉ）前記非休止期の間に、前記対象へ１５ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を２８日間毎日投与し、続いて、前記対象へ７．５ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を少なくとも５６日間毎日投与することと、を含む、方法。

(項目６０)

休止期および非休止期を特徴とする進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法であって、（ｉ）前記休止期の間に、前記対象へ５ｍｇの量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を毎日投与することと、（ｉｉ）前記非休止期の間に、前記対象へ１０ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を少なくとも５６日間毎日投与することと、を含む、方法。

(項目６１)

休止期および非休止期を特徴とする進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法であって、（ｉ）前記休止期の間に、前記対象へ５ｍｇの量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を毎日投与することと、（ｉｉ）前記非休止期の間に、前記対象へ１５ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を２８日間毎日投与し、続いて、前記対象へ１０ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を少なくとも５６日間毎日投与することと、を含む、方法。

(項目６２)

休止期および非休止期を特徴とする進行性骨化性線維異形成症に罹患している対象における異所性骨化を減退させる方法であって、（ｉ）前記休止期の間に、前記対象へ５ｍｇの量のパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を毎日投与することと、（ｉｉ）前記非休止期の間に、前記対象へ１０ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を２８日間毎日投与し、続いて、前記対象へ１０ｍｇのパロバロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を少なくとも５６日間毎日投与することと、を含む、方法。