

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7023868号
(P7023868)

(45)発行日 令和4年2月22日(2022.2.22)

(24)登録日 令和4年2月14日(2022.2.14)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/415 (2006.01)

A 6 1 K 31/415

Z M D

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 19/04 (2006.01)

A 6 1 P 19/04

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 0 5

請求項の数 10 (全27頁)

(21)出願番号 特願2018-563519(P2018-563519)

(86)(22)出願日 平成29年6月8日(2017.6.8)

(65)公表番号 特表2019-517528(P2019-517528
A)

(43)公表日 令和1年6月24日(2019.6.24)

(86)国際出願番号 PCT/CA2017/050701

(87)国際公開番号 WO2017/210792

(87)国際公開日 平成29年12月14日(2017.12.14)

審査請求日 令和2年6月5日(2020.6.5)

(31)優先権主張番号 62/347,381

(32)優先日 平成28年6月8日(2016.6.8)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 517444621

クレメンティア ファーマシューティカ
ルズ, インコーポレイテッド
カナダ ケベック州 エイチ3ビー 4ダ
ブリュー5 モントリオール ドゥ ラ ゴ
シュティエール 1 0 0 0 スイート 1
2 0 0

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 異所性骨化を治療するための方法

(57)【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、パロパ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のパロパ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る期間の間に、前記対象へ前記組成物を20mgのパロパ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、その後、前記対象へ前記組成物を10mgのパロパ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2】

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、パロパ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、前記対象が少なくとも1つの再発症状を経験している期間の間に、(i)前記対象へ前記組成物を20mgのパロパ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日間経口投与することと、(ii)前記28日間の後、前記対象へ前記組成物を10mgのパロパ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3】

前記対象が体重 60 kg 以上である、請求項 1 または 2 に記載の使用のための組成物。

【請求項 4】

前記少なくとも 5 6 日間の期間が、5 6 日間の期間である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

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、前記少なくとも 5 6 日間の期間に投与される前記量が、さらに 2 8 日間毎日投与される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記方法が、前記対象に抗ヒスタミン薬を投与することをさらに含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記抗ヒスタミン薬が局所投与される、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記抗ヒスタミン薬が全身投与される、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記方法がさらに、前記対象の皮膚へ皮膚軟化薬を投与することを含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

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 ～ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本特許協力条約出願は、2016 年 6 月 8 日出願の米国出願第 62 / 347, 381 号に対する優先権を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

進行性骨化性線維異形成症（FOP）に罹患している一部の患者は、筋肉、腱、および／または靭帯の損傷、例えば、軟部組織浮腫および筋肉壊死を、特に再発症状の発症に付随して経験している。これらの自発的な筋肉、腱、および／または靭帯の損傷、ならびに外傷によるこれらの損傷は、異所性骨化をもたらす場合があり、激しい疼痛を引き起こし得、罹患した人を無力にする可能性がある。FOP 対象において、筋肉、腱および／または靭帯の損傷の、異所性骨化を予防する認可されている治療は現在のところ存在しない。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

本発明は、パロパロテンの経口投与のための投薬レジメンおよび医薬製剤を特徴とする。

【0004】

本発明は、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（筋肉組織の損傷を特徴とする疾患である進行性骨化性筋炎としても知られる）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の特徴とし、この方法は、（i）休止期の間に、対象へ 3 ± 2 mg の量のパロパ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）非休止期の間に、対象へ、休止期の間に 1 日当たり投与される量の 2 ～ 6 倍を毎日投与することと、を含む。特定の実施形態において、非休止期の間に、パロパロテンまたはその医薬的に許容され得る塩は、休止期の間に 1 日当たり投与される量の 3.5 倍 ～ 6 倍の 1 日負荷用量で最初に投与され、続いて、休止期の間に 1 日当たり投与される量の 2 倍 ～ 3 倍の 1 日維持用量で投与される。例えば、休止期の間に投与される量は、1 日当たり 3 ± 0.5 mg であり得、非休止期の間に投与される量は、1 日当たり $12.5 \pm$

10

20

30

40

50

1. 0 mg の 1 日 負 荷 用 量 と 1 日 当 たり 6 . 0 ± 1 . 0 mg の 1 日 維 持 用 量 と を 含 む こ と が 可 能 。 任 意 で 、 こ の 投 薬 レ ジ メ ン に 関 し て は 、 対 象 の 体 重 は 2 0 ~ 4 0 kg で あ る 。 別 の 例 に お い て 、 休 止 期 の 間 に 投 与 さ れ る 量 は 、 1 日 当 たり 4 ± 0 . 5 mg で あ り 得 、 非 休 止 期 の 間 に 投 与 さ れ る 量 は 、 1 日 当 たり 1 5 ± 1 . 0 mg の 1 日 負 荷 用 量 と 1 日 当 たり 7 . 5 ± 1 . 0 mg の 1 日 維 持 用 量 と を 含 む こ と が 可 能 。 任 意 で 、 こ の 投 薬 レ ジ メ ン に 関 し て は 、 対 象 の 体 重 は 4 0 ~ 6 0 kg で あ る 。 さ ら に 別 の 例 に お い て 、 休 止 期 の 間 に 投 与 さ れ る 量 は 、 1 日 当 たり 5 ± 0 . 5 mg で あ り 得 、 非 休 止 期 の 間 に 投 与 さ れ る 量 は 、 1 日 当 たり 2 0 ± 1 . 0 mg の 1 日 負 荷 用 量 と 1 日 当 たり 1 0 ± 1 . 0 mg の 1 日 維 持 用 量 と を 含 む こ と が 可 能 。 任 意 で 、 こ の 投 薬 レ ジ メ ン に 関 し て は 、 対 象 の 体 重 は 6 0 kg を 超 え る 。 い く つ か の 実 施 形 態 に お い て 、 休 止 期 の 間 に 投 与 さ れ る 量 は 、 1 日 当 たり 2 ± 0 . 5 mg で あ り 、 非 休 止 期 の 間 に 投 与 さ れ る 量 は 、 1 日 当 たり 1 0 ± 1 . 0 mg の 1 日 負 荷 用 量 と 1 日 当 たり 5 ± 1 . 0 mg の 1 日 維 持 用 量 と を 含 む 。 任 意 で 、 こ の 投 薬 レ ジ メ ン に 関 し て は 、 対 象 の 体 重 は 2 0 kg 未 満 で あ る 。 先 の 方 法 の い ず れ か に お い て 、 1 日 負 荷 用 量 は 、 2 0 ~ 4 0 日 間 (例 え ば 、 2 4 ± 4 日 間 、 2 8 ± 4 日 間 、 3 2 ± 4 日 間 、 3 6 ± 4 日 間 、 ま た は 2 0 、 2 1 、 2 2 、 2 3 、 2 4 、 2 5 、 2 6 、 2 7 、 2 8 、 2 9 、 3 0 、 3 1 、 3 2 、 3 3 、 3 4 、 3 5 、 3 6 、 3 7 、 3 8 、 3 9 、 も し く は 4 0 日 間) の 期 間 投 与 さ れ る 。 特 定 の 実 施 形 態 に お い て 、 1 日 維 持 用 量 は 、 少 な く と も 1 4 ~ 8 4 日 間 (例 え ば 、 2 1 ± 7 日 、 2 8 ± 1 4 日 、 4 2 ± 1 4 日 、 6 3 ± 1 4 日 、 7 2 ± 1 2 日 、 ま た は 5 2 、 5 3 、 5 4 、 5 5 、 5 6 、 5 7 、 5 8 、 5 8 、 6 0 、 も し く は 8 4 日 間) の 期 間 、 場 合 に よ っ て は 、 8 4 日 間 の 終 わ り に 、 対 象 が 再 発 も し く は 再 発 症 状 を 経 験 し 続 け て い る 場 合 、 1 日 維 持 用 量 を さ ら に 2 8 日 間 継 続 す る (す な わ ち 、 合 計 1 1 2 日 間) か 、 ま た は 再 発 も し く は 再 発 症 状 が 鎮 静 す る か 、 あ る い は 止 む ま で 継 続 す る 。 特 定 の 実 施 形 態 に お い て 、 1 1 2 日 間 の 終 わ り に 、 対 象 が 再 発 も し く は 再 発 症 状 を 経 験 し 続 け て い る 場 合 、 1 日 維 持 用 量 を さ ら に 2 8 日 間 継 続 す る (す な わ ち 、 合 計 1 4 0 日 間) か 、 ま た は 再 発 も し く は 再 発 症 状 が 鎮 静 す る か 、 あ る い は 止 む ま で 維 持 用 量 レ ジ メ ン を 継 続 す る 。 い く つ か の 実 施 形 態 に お い て 、 2 0 mg の 1 日 負 荷 用 量 を 2 8 日 間 投 与 し 、 1 0 mg の 1 日 維 持 用 量 を 5 6 日 間 投 与 し 、 休 止 期 の 間 に 投 与 す る 量 を 5 mg / 日 と す る 。 い く つ か の 実 施 形 態 に お い て 、 1 5 mg の 1 日 負 荷 用 量 を 2 8 日 間 投 与 し 、 1 0 mg の 1 日 維 持 用 量 を 5 6 日 間 投 与 し 、 休 止 期 の 間 に 投 与 す る 量 を 5 mg / 日 と す る 。 非 休 止 期 が 明 け た ら 、 対 象 は 、 よ り 低 レ ベ ル の 休 止 期 投 薬 レ ジ メ ン に 戻 る こ と が 可 能 。

【0005】

一実施形態において、本発明は、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の特徴とし、この方法は、(i) 休止期の間に、3.0 ± 2.0 mg / 日のパロパ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) 10 mg / 日のパロパロテンまたはその医薬的に許容され得る塩と 20 mg / 日のパロパロテンまたはその医薬的に許容され得る塩との間の量を、非休止期の開始後 84 ~ 140 日間投与することと、を含む。

【0006】

一実施形態において、本発明は、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の特徴とし、この方法は、(i) 休止期の間に、5 mg / 日のパロパ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) 20 mg / 日のパロパロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を 28 日間投与し、続いて、10 mg / 日のパロパロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を非休止期の開始後 56 日間投与することと、を含む。さらなる実施形態において、本発明は、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の特徴とし、この方法は、(i) 休止期の間に、5 mg / 日のパロパ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) 20 mg / 日のパロパロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を 28 日間投与し、続いて、10 mg / 日のパロパロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を、非休止期の開始後 84 日間投与することと、を含む。なおもさらなる実施形態において、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の特徴とし、この方法は、(i) 休止期の間に、5 mg/日のパロパ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) 20 mg/日のパロパロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を28日間投与し、続いて、10 mg/日のパロパロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を、非休止期の開始後112日間投与することと、を含む。

【0007】

本発明は、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の特徴とし、この方法は、非休止期の間に、(i) 第1の期間の間に、対象へ9~21 mgの量のパロパロテンまたはその医薬的に許容され得る塩の負荷用量を毎日投与することと、(ii) 第1の期間に続いて、対象へ負荷用量で投与される量の40%~60%の維持用量を毎日投与することと、を含む。いくつかの実施形態において、1日負荷用量は1日当たり12.5±1.0 mgであり、維持用量は1日当たり6.0±1.0 mgである。任意で、対象の体重は20~40 kgである。さらに他の実施形態において、負荷用量は1日当たり15±1.0 mgであり、維持用量は1日当たり7.5±1.0 mgである。任意で、対象の体重は40~60 kgである。ある特定の実施形態において、負荷用量が1日当たり20±1.0 mgであり、1日当たり10±1.0 mgの維持用量である、請求項39に記載の方法。任意で、対象の体重は60 kg超である。先の方法のいずれかにおいて、負荷用量は、20~40日間（例えば、24±4日間、28±4日間、32±4日間、または36±4日間、または20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39もしくは40日間）の期間投与される。特定の実施形態において、維持用量は、少なくとも14~84日間（例えば、21±7日間、28±14日間、42±14日間、63±14日間、72±12日間、または52、53、54、55、56、57、58、58、60、もしくは84日間）の期間投与される。任意で、84日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、維持用量をさらに28日間継続する（すなわち、合計112日間）か、または維持用量レジメンを再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで継続する。特定の実施形態において、112日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、維持用量をさらに28日間継続する（すなわち、合計140日間）か、または維持用量レジメンを再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで継続する。

【0008】

本発明は、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または再発症状の重症度を低下させる方法の特徴とし、この方法は、(i) 休止期の間に、対象へ3±2 mgの量のパロパ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) 休止期の間に1日当たり投与される量の2倍~6倍を、非休止期の間に対象へ毎日投与することと、を含む。特定の実施形態において、非休止期の間に、パロパロテンまたはその医薬的に許容され得る塩は、休止期の間に1日当たり投与される量の3.5倍~6倍の1日負荷用量で最初に投与され、続いて、休止期の間に1日当たり投与される量の2~3倍の1日維持用量で投与される。例えば、休止期の間に投与される量は、1日当たり3±0.5 mgであり得、非休止期の間に投与される量は、1日当たり12.5±1.0 mgの1日負荷用量と1日当たり6.0±1.0 mgの1日維持用量とを含み得る。任意で、この投薬レジメンに関しては、対象の体重は20~40 kgである。別の例において、休止期の間に投与される量は、1日当たり4±0.5 mgであり得、非休止の間に投与される量は、1日当たり15±1.0 mgの1日負荷用量と1日当たり7.5±1.0 mgの1日維持用量とを含み得る。任意で、この投薬レジメンに関しては、対象の体重は40~60 kgである。さらに別の例において、休止期の間に投与される量は、1日当たり5±0.5 mgであり得、非休止期の間に投与される量は、1日当たり20±1.0 mgの1日負荷用量と1日当たり10±1.0 mgの1日維持用量とを含み得る。任意で、この投薬レジメンに関しては、対象の体重は60 kg超である。

いくつかの実施形態において、休止期の間に投与される量は、1日当たり 2 ± 0.5 mgであり、非休止期の間に投与される量は、1日当たり 10 ± 1.0 mgの1日負荷用量と1日当たり 5 ± 1.0 mgの1日維持用量とを含む。任意で、この投薬レジメンに関しては、対象の体重は20 kg未満である。先の方法のいずれにおいても、1日負荷用量は、20～40日間（例えば、 24 ± 4 日間、 28 ± 4 日間、 32 ± 4 日間、または 36 ± 4 日間）の期間投与される。特定の実施形態において、1日維持用量は、少なくとも14～84日間（例えば 21 ± 7 日間、 28 ± 14 日間、 42 ± 14 日間、 63 ± 14 日間、または 72 ± 12 日間）の期間投与される。任意で、84日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1日維持用量をさらに28日間継続するか、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで、維持用量レジメンを継続する。この方法の特定の実施形態において、再発回数は対象において減少するか、または再発頻度は対象において低下する。非休止期が明けたら、対象はより低レベルの休止期投薬レジメンに戻るができる。

10

【0009】

一実施形態において、本発明は、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または再発症状の重症度を低下させる方法の特徴とし、この方法は、(i) 休止期の間に、 3.0 ± 2.0 mg/日のパロパ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) 10 mg/日のパロパロテンまたはその医薬的に許容され得る塩と 20 mg/日のパロパロテンまたはその医薬的に許容され得る塩の間の量を、非休止期の開始後84～140日間投与することと、を含む。

20

【0010】

本発明は、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率を低下させる方法の特徴とし、この方法は、(i) 休止期の間に、対象へ 3 ± 2 mgのパロパ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) 非休止期の間に、対象へ、休止期の間に毎日投与される量の2倍～6倍を毎日投与することと、を含む。特定の実施形態において、非休止期の間に、パロパロテンまたはその医薬的に許容され得る塩は、休止期の間に1日当たり投与される量の3.5倍～6倍の1日負荷用量で最初に投与され、続いて、休止期の間に1日当たり投与される量の2～3倍の1日維持用量で投与される。例えば、休止期の間に投与される量は、1日当たり 3 ± 0.5 mgであり得、非休止期の間に投与される量は、1日当たり 12.5 ± 1.0 mgの1日負荷用量と1日当たり 6.0 ± 1.0 mgの1日維持用量とを含み得る。任意で、この投薬レジメンに関しては、対象の体重は20～40 kgである。別の例において、休止期の間に投与される量は、1日当たり 4 ± 0.5 mgであり得、非休止期の間に投与される量は、1日当たり 15 ± 1.0 mgの1日負荷用量と 7.5 ± 1.0 mgの1日維持用量とを含み得る。任意で、この投薬レジメンに関しては、対象の体重は40～60 kgである。さらに別の例において、休止期の間に投与される量は、1日当たり 5 ± 0.5 mgであり得、非休止期の間に投与される量は、1日当たり 20 ± 1.0 mgの1日負荷用量と1日当たり 10 ± 1.0 mgの1日維持用量とを含み得る。任意で、この投薬レジメンに関しては、対象の体重は60 kg超である。いくつかの実施形態において、休止期の間に投与される量は、1日当たり 2 ± 0.5 mgであり、非休止期の間に投与される量は、1日当たり 10 ± 1.0 mgの1日負荷用量と1日当たり 5 ± 1.0 mgの1日維持用量とを含む。任意で、この投薬レジメンに関しては、対象の体重は20 kg未満である。先の方法のいずれにおいても、1日負荷用量は、20～40日間（例えば、 24 ± 4 日間、 28 ± 4 日間、 32 ± 4 日間、または 36 ± 4 日間）の期間投与される。特定の実施形態において、1日維持用量は、少なくとも14～84日間（例えば、 21 ± 7 日間、 28 ± 14 日間、 42 ± 14 日間、 63 ± 14 日間、または 72 ± 12 日間）の期間投与される。任意で、84日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1日維持用量をさらに28日間継続するか、または再発もしくは再発症状が鎮静するもしくは止むまで、維持用量レジメンを継続する。この方法の特定の実施形態において、再発回数は対象において減少するか、または再発頻度は対象において低下する。非休止

30

40

50

期が明けたら、対象はより低レベルの休止期投薬レジメンに戻ることができる。

【0011】

本発明は、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の特徴とし、この方法は、(i) 休止期の間に、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) 非休止期の間に、対象へ、休止期の間に毎日投与される量の2倍～6倍を毎日投与することと、を含む。この方法のいくつかの実施形態において、非休止期の間に、BMPシグナル伝達阻害薬は、休止期の間に1日当たり投与される量の3.5倍～6倍の1日負荷用量で最初に投与され、続いて、休止期の間に1日当たり投与される量の2倍～3倍の1日維持用量で投与される。いくつかの実施形態において、BMPシグナル伝達阻害薬は、アクチビン受容体様2 (ALK2) キナーゼ阻害薬である。特に、ALK2キナーゼ阻害薬は、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。

【0012】

本発明は、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の特徴とし、この方法は、(i) 休止期の間に、対象へ5mgの量のパロパ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) 非休止期の間に、対象へ20mgのパロパ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、対象へ10mgのパロパ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。任意で、56日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1日当たり10mgの用量をさらに28日間継続する (すなわち、合計84日間) か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで10mg用量レジメンを継続する。いくつかの実施形態において、84日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1日当たり10mgの用量をさらに28日間継続する (すなわち、合計112日間) か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで10mgの投薬レジメンを継続する。特定の実施形態において、112日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1日当たり10mgの用量をさらに28日間継続する (すなわち、合計140日間) か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで10mgの投薬レジメンを継続する。

【0013】

本発明は、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の特徴とし、対象の体重が10～20kgであり、この方法は、(i) 休止期の間に、対象へ2.5mgの量のパロパ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) 非休止期の間に、対象へ10mgのパロパ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、対象へ5mgのパロパ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。任意で、56日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1日当たり5mgの用量をさらに28日間継続する (すなわち、合計84日間) か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで5mgの投薬レジメンを継続する。いくつかの実施形態において、84日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1日当たり5mgの用量をさらに28日間

継続する（すなわち、合計 112 日間）か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで、5 mg の投薬レジメンを継続する。特定の実施形態において、112 日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1 日当たり 5 mg の用量をさらに 28 日間継続する（すなわち、合計 140 日間）か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで、5 mg の投薬レジメンを継続する。

【0014】

本発明は、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の特徴とし、対象の体重が 20～40 kg であり、この方法は、(i) 休止期の間に、対象へ 3 mg の量のパロパ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) 非休止期の間に、対象へ 12.5 mg のパロパ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、対象へ 6 mg のパロパ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。場合により、56 日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1 日当たり 6 mg の用量をさらに 28 日間継続する（すなわち、合計 84 日間）か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで 6 mg の投薬レジメンを継続する。いくつかの実施形態において、84 日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1 日当たり 6 mg の用量をさらに 28 日間継続する（すなわち、合計 112 日間）か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで 6 mg の投薬レジメンを継続する。特定の実施形態において、112 日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1 日当たり 6 mg の用量をさらに 28 日間継続する（すなわち、合計 140 日間）か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで 6 mg の投薬レジメンを継続する。

【0015】

本発明は、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の特徴とし、対象の体重が 40～60 kg であり、この方法は、(i) 休止期の間に、対象へ 4 mg の量のパロパ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) 非休止期の間に、対象へ 15 mg のパロパ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、対象へ 7.5 mg のパロパ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。任意で、56 日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1 日当たり 7.5 mg の用量をさらに 28 日間継続する（すなわち、合計 84 日間）か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで 7.5 mg の投薬レジメンを継続する。いくつかの実施形態において、84 日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1 日当たり 7.5 mg の用量をさらに 28 日間継続する（すなわち、合計 112 日間）か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで 7.5 mg の投薬レジメンを継続する。特定の実施形態において、112 日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1 日当たり 7.5 mg の用量をさらに 28 日間継続する（すなわち、合計 140 日間）か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで 7.5 mg の投薬レジメンを継続する。

【0016】

本発明は、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の特徴とし、対象の体重が 60 kg 以上であり、この方法が、(i) 休止期の間に、対象へ 5 mg の量のパロパ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) 非休止期の間に、対象へ 20 mg のパロパ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、対象へ 10 mg のパロパ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。任意で、56 日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1 日当たり 10 mg の用量をさらに 28 日間継続する（すなわち、合計 84 日間）か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで 10 mg の

投薬レジメンを継続する。いくつかの実施形態において、84日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1日当たり10mgの用量をさらに28日間継続する（すなわち、合計112日間）か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで10mgの投薬レジメンを継続する。特定の実施形態において、112日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1日当たり10mgの用量をさらに28日間継続する（すなわち、合計140日間）か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで10mgの投薬レジメンを継続する。

【0017】

本発明は、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の特徴とし、(i) 休止期の間に、対象へ4mgの量のパロパ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) 休止期の間に、対象へ15mgのパロパ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、対象へ7.5mgのパロパ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。任意で、56日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1日当たり7.5mgの用量をさらに28日間継続する（すなわち、合計84日間）か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで7.5mgの投薬レジメンを継続する。いくつかの実施形態において、84日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1日当たり7.5mgの用量をさらに28日間継続する（すなわち、合計112日間）か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで7.5mgの投薬レジメンを継続する。特定の実施形態において、112日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1日当たり7.5mgの用量をさらに28日間継続する（すなわち、合計140日間）か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで7.5mgの投薬レジメンを継続する。

【0018】

本発明は、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の特徴とし、対象の体重が10~20kgであり、この方法は、(i) 休止期の間に、対象へ1mgの量のパロパ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) 非休止期の間に、対象へ7.5mgのパロパ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、3mgのパロパ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。場合により、56日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1日当たり3mgの用量をさらに28日間継続する（すなわち、合計84日間）か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで3mgの投薬レジメンを継続する。いくつかの実施形態において、84日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1日当たり3mgの用量をさらに28日間継続する（すなわち、合計112日間）か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで3mgの投薬レジメンを継続する。特定の実施形態において、112日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1日当たり3mgの用量をさらに28日間継続する（すなわち、合計140日間）か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで3mgの投薬レジメンを継続する。

【0019】

本発明は、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の特徴とし、対象の体重が20~40kgであり、この方法は、(i) 休止期の間に、対象へ2.5mgの量のパロパ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) 非休止期の間に、対象へ10mgのパロパ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、対象へ5mgのパロパ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。任意で、56日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1日当たり5mgの用量をさらに28日間継続する（すなわち、

合計 84 日間) か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで 5 mg の投薬レジメンを継続する。いくつかの実施形態において、84 日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1 日当たり 5 mg の用量をさらに 28 日間継続する (すなわち、合計 112 日間) か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで 5 mg の投薬レジメンを継続する。特定の実施形態において、112 日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1 日当たり 5 mg の用量をさらに 28 日間継続する (すなわち、合計 140 日間) か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで 5 mg の投薬レジメンを継続する。

【0020】

本発明は、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の特徴とし、対象の体重が 40~60 kg であり、この方法は、(i) 休止期の間に、対象へ 3 mg の量のパロパ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) 非休止期の間に、対象へ 12.5 mg のパロパ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、対象へ 6 mg のパロパ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。任意で、56 日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1 日維持用量をさらに 28 日間継続する (すなわち、合計 84 日間) か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで 6 mg の投薬レジメンを継続する。いくつかの実施形態において、84 日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1 日当たり 6 mg の用量をさらに 28 日間継続する (すなわち、合計 112 日間) か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで、6 mg の投薬レジメンを継続する。特定の実施形態において、112 日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1 日当たり 6 mg の用量をさらに 28 日間継続する (すなわち、合計 140 日間) か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで 6 mg 投薬レジメンを継続する。

【0021】

本発明は、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の特徴とし、対象の体重が 60 kg 以上であり、この方法は、(i) 休止期の間に、対象へ 4 mg の量のパロパ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) 非休止期の間に、対象へ 15 mg のパロパ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、次いで、対象へ 7.5 mg のパロパ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。任意で、56 日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1 日当たり 7.5 mg の用量をさらに 28 日間継続する (すなわち、合計 84 日間) か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで 7.5 mg の投薬レジメンを継続する。いくつかの実施形態において、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、84 日間の終わりに、1 日当たり 7.5 mg の用量をさらに 28 日間継続する (すなわち、合計 112 日間) か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで 7.5 mg の投薬レジメンを継続する。特定の実施形態において、112 日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1 日当たり 7.5 mg の用量をさらに 28 日間継続する (すなわち、合計 140 日間) か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで、7.5 mg の投薬レジメンを継続する。

【0022】

本発明は、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の特徴とし、(i) 休止期の間に、対象へ 5 mg の量の (ii) 休止期の間に、対象へ 10 mg のパロパ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。任意で、56 日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1 日当たり 10 mg の用量をさらに 28 日間継続する (すなわち、合計 84 日間) か、または再発もしくは再発症状

が鎮静するかもしくは止むまで10mgの投薬レジメンを継続する。いくつかの実施形態において、84日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1日当たり10mgの用量をさらに28日間継続する（すなわち、合計112日間）か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで10mgの投薬レジメンを継続する。特定の実施形態において、112日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1日当たり10mgの用量をさらに28日間継続する（すなわち、合計140日間）か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで10mgの投薬レジメンを継続する。

【0023】

本発明は、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の特徴とし、この方法は、(i) 休止期の間に、対象へ5mgの量のパロパ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、(ii) 非休止期の間に、対象へ15mgのパロパロテンまたはその医薬的に許容され得る塩を28日間投与し、続いて、10mgのパロパ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、を含む。任意で、56日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1日当たり10mgの用量をさらに28日間継続する（すなわち、合計84日間）か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで10mgの投薬レジメンを継続する。いくつかの実施形態において、84日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1日当たり10mgの用量をさらに28日間継続する（すなわち、合計112日間）か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで10mgの投薬レジメンを継続する。特定の実施形態において、112日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1日当たり10mgの用量をさらに28日間継続する（すなわち、合計140日間）か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで10mgの投薬レジメンを継続する。

【0024】

本発明は、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の特徴とし、この方法は、(i) 休止期の間に、対象へ5mgのパロパ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、(ii) 非休止期の間に、10mgのパロパ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、対象へ10mgのパロパ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、を含む。任意で、56日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1日当たり10mgの用量をさらに28日間継続する（すなわち、合計84日間）か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで10mgの投薬レジメンを継続する。いくつかの実施形態において、84日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1日当たり10mgの用量をさらに28日間継続する（すなわち、合計112日間）か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで10mgの投薬レジメンを継続する。特定の実施形態において、112日間の終わりに、対象が再発もしくは再発症状を経験し続けている場合、1日当たり10mgの用量をさらに28日間継続する（すなわち、合計140日間）か、または再発もしくは再発症状が鎮静するかもしくは止むまで10mgの投薬レジメンを継続する。

【0025】

先の方法のいずれかにおいて、対象は成人であり得る。あるいは、対象は、90%の骨格成熟度に達していない小児または青年であり得る。

【0026】

先の方法のいずれかにおいて、本方法は、対象へ抗ヒスタミン薬を（例えば、局所的にまたは全身に）投与することをさらに含むことができる。

【0027】

先の方法のいずれかにおいて、本方法は、対象の皮膚へ皮膚軟化薬を投与することをさら

10

20

30

40

50

に含むことができる。

【0028】

先の方法のいずれかにおいて、本方法は、対象ヘコルチコステロイドを（例えば、局所的にまたは全身に）を投与することをさらに含むことができる。

【0029】

本明細書で使用する場合、「異所性骨化」または「HO」という用語は、骨が通常は存在しない軟組織における骨の存在をいう。HOは、まれな遺伝条件である進行性骨化性線維異形成症によって発症する可能性がある。

【0030】

本明細書で使用する場合、「再発率を低下させること」という用語は、未治療の対象と比較して、本明細書に説明する方法を用いてパロパロテンによる治療を受けている対象における再発の回数または頻度の低減をいう。

【0031】

本明細書で使用する場合、「休止期」という用語は、FOPに罹患している対象が非休止期を経験していない期間をいう。

【0032】

本明細書で使用する場合、「非休止期」という用語は、FOPに罹患している対象が再発を経験しているか、または再発もしくは手術によって惹起される異所性骨化の危険性がある期間をいう。

【0033】

本明細書で使用する場合、「再発の重症度を低下させる」という用語は、未治療の対象と比較して、本明細書に説明する方法を用いてパロパロテンによる治療を受けている対象における1つ以上の再発症状の平均的な低下をいう。

【0034】

本明細書中で使用する場合、「異所性骨化を減退させること」という用語は、本明細書に説明する方法を用いてパロパロテンによる治療を受けている対象による軟組織において形成された骨の量、または骨が形成された部位の数の平均的な減少をいう。

【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 . 0 mg の量のパロパ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、(i i) 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、前記パロパ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、

10

20

30

40

50

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 $3 \pm 0.5 \text{ mg}$ であり、非休止期の間に投与される前記量が 1 日当たり $12.5 \pm 1.0 \text{ mg}$ の 1 日負荷用量と 1 日当たり $6.0 \pm 1.0 \text{ mg}$ 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 $20 \sim 40 \text{ kg}$ である、項目 3 に記載の方法。

(項目 5)

前記休止期に投与される前記量が 1 日当たり $4 \pm 0.5 \text{ mg}$ 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 $15 \pm 1.0 \text{ mg}$ の 1 日負荷用量と 1 日当たり $7.5 \pm 1.0 \text{ mg}$ の 1 日維持用量とを含む、項目 2 に記載の方法。

10

(項目 6)

前記対象の体重が $40 \sim 60 \text{ kg}$ である、項目 5 に記載の方法。

(項目 7)

前記休止期に投与される前記量が 1 日当たり $5 \pm 0.5 \text{ mg}$ 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 $20 \pm 1.0 \text{ mg}$ の 1 日負荷用量と 1 日当たり $10 \pm 1.0 \text{ mg}$ 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 60 kg 超である、項目 7 に記載の方法。

(項目 9)

前記休止期に投与される前記量が 1 日当たり $2 \pm 0.5 \text{ mg}$ 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 $10 \pm 1.0 \text{ mg}$ の 1 日負荷用量と 1 日当たり $5 \pm 1.0 \text{ mg}$ の 1 日維持用量とを含む、項目 1 に記載の方法。

20

(項目 10)

前記対象の体重が 20 kg 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 $20 \sim 40$ 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 $14 \sim 84$ 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。

30

(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)

20 mg の 1 日負荷用量が 28 日間投与され、 10 mg の 1 日維持用量が 56 日間投与され、前記休止期に投与される前記量が $5 \text{ mg}/\text{日}$ である、項目 12 に記載の方法。

(項目 15)

15 mg の 1 日負荷用量が 28 日間投与され、 10 mg の 1 日維持用量が 56 日間投与され、前記休止期に投与される前記量が $5 \text{ mg}/\text{日}$ である、項目 12 に記載の方法。

40

(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) 前記休止期に、前記対象へ $3 \pm 2 \text{ mg}$ の量のパロパ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) 前記非休止期に、前記対象へ、前記休止期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)

前記非休止期に、前記パロパ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、

50

項目 1 6 に記載の方法。

(項目 1 8)

前記休止期の間に投与される前記量が 1 日当たり $3 \pm 0.5 \text{ mg}$ 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 $12.5 \pm 1.0 \text{ mg}$ の 1 日負荷用量と 1 日当たり $6.0 \pm 1.0 \text{ mg}$ の 1 日維持用量とを含む、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記対象の体重が $20 \sim 40 \text{ kg}$ である、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記休止期の間に投与される前記量が 1 日当たり $4 \pm 0.5 \text{ mg}$ であり、非休止期の間に投与される前記量が 1 日当たり $15 \pm 1.0 \text{ mg}$ の 1 日負荷用量と 1 日当たり $7.5 \pm 1.0 \text{ mg}$ の 1 日維持用量とを含む、項目 1 7 に記載の方法。

10

(項目 2 1)

前記対象の体重が $40 \sim 60 \text{ kg}$ である、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 2)

前記休止期の間に投与される前記量が 1 日当たり $5 \pm 0.5 \text{ mg}$ であり、非休止期の間に投与される前記量が、1 日当たり $20 \pm 1.0 \text{ mg}$ の 1 日負荷用量と 1 日当たり $10 \pm 1.0 \text{ mg}$ の 1 日維持用量とを含む、項目 1 6 に記載の方法。

(項目 2 3)

前記対象の体重が 60 kg 超である、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 4)

前記休止期の間に投与される前記量が 1 日当たり $2 \pm 0.5 \text{ mg}$ であり、非休止期の間に投与される前記量が、1 日当たり $10 \pm 1.0 \text{ mg}$ の 1 日負荷用量と 1 日当たり $5 \pm 1.0 \text{ mg}$ の 1 日維持用量とを含む、項目 1 6 に記載の方法。

20

(項目 2 5)

前記対象の体重が 20 kg 未満である、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記 1 日負荷用量が $20 \sim 40$ 日間の期間投与される、項目 1 7 ～ 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 7)

前記 1 日維持用量が、少なくとも $14 \sim 84$ 日間の期間投与される、項目 1 7 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

(項目 2 8)

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 2 7 に記載の方法。

(項目 2 9)

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 $9 \sim 21 \text{ mg}$ の量の負荷用量でパロパ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 $40 \sim 60 \%$ の維持用量を毎日投与することと、を含む、方法。

40

(項目 3 0)

前記 1 日負荷用量が 1 日当たり $12.5 \pm 1.0 \text{ mg}$ であり、前記維持用量が 1 日当たり $6.0 \pm 1.0 \text{ mg}$ である、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 1)

前記対象の体重が $20 \sim 40 \text{ kg}$ である、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記負荷用量が 1 日当たり $15 \pm 1.0 \text{ mg}$ であり、1 日当たり $7.5 \pm 1.0 \text{ mg}$ の前記維持用量である、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 3)

前記対象の体重が $40 \sim 60 \text{ kg}$ である、項目 3 2 に記載の方法。

50

(項目 3 4)

前記負荷用量が 1 日当たり $20 \pm 1.0 \text{ mg}$ であり、1 日当たり $10 \pm 1.0 \text{ mg}$ の前記維持用量である、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 5)

前記対象の体重が 60 kg 超である、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記負荷用量が 1 日当たり $10 \pm 1.0 \text{ mg}$ であり、1 日当たり $5 \pm 1.0 \text{ mg}$ の前記維持用量である、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 7)

前記対象の体重が 20 kg 未満である、項目 3 6 に記載の方法。

10

(項目 3 8)

前記負荷用量が 2 0 ～ 4 0 日間の期間投与される、項目 2 9 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 9)

前記維持用量が少なくとも 1 4 ～ 8 4 日間の期間投与される、項目 2 9 ～ 3 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 0)

前記対象が再発を経験し続けている場合、8 4 日間の終わりに、前記維持用量をさらに 2 8 日間継続する、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記対象が 9 0 % の骨格成熟に達していない、項目 1 ～ 4 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

(項目 4 2)

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 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 3)

前記抗ヒスタミン薬が局所的に投与される、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記抗ヒスタミン薬が全身投与される、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 4 5)

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 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

(項目 4 6)

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 4 7)

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 4 6 に記載の方法。

40

(項目 4 8)

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 4 6 または 4 7 に記載の方法。

(項目 4 9)

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

50

ー（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の量のパロパ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のパロパ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のパロパ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。

10

（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の量のパロパ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のパロパ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のパロパ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。

20

（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の量のパロパ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のパロパ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のパロパ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の量のパロパ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のパロパ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のパロパ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。

30

（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の量のパロパ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のパロパ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のパロパ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。

40

（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の量のパロパ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のパロパ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、を含む、方法。

50

る塩を28日間毎日投与し、続いて、前記対象へ7.5mgのパロパ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の量のパロパ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のパロパ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のパロパ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。

10

(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の量のパロパ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のパロパ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のパロパ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の量のパロパ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のパロパ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のパロパ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。

20

(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の量のパロパ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のパロパ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のパロパ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。

30

(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の量のパロパ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のパロパ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。

40

(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の量のパロパ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のパロパ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のパロパ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

50

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、(i i) 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。

【図面の簡単な説明】

【0036】

【図1】40名の対象を含む二重盲検試験の再発結果を示すチャートである。

【図2】27名の対象を含む非盲検試験の再発結果を示すチャートである。

【図3A】(i) FOP患者の挿間的な治療（すなわち、非休止期のみの間の治療と、(i i) 休止期および非休止期の両方の間の治療を含む本発明の治療レジメン）との間の新たな異所性骨化の体積の比較を示すグラフである。「偽薬／未治療」群の患者は、砂糖丸薬で処置されたかまたは未治療（28名の患者）であった。「PVO非休止期のみ」群の患者を、1日当たり20mgのパロバロテン（PVO）を28日間、続いて1日当たり10mgのPVOを56日間（47名）、または1日当たり10mgのPVOで14日間、続いて1日当たり5mgのPVOを28日間（9名の患者）のいずれかで治療した。「PVO休止期／非休止期」群の患者を、休止期の間、1日当たり5mgのPVOおよび1日当たり20mgのPVOを28日間（NQ負荷用量）、続いて、1日当たり10mgのPVOを56日間（NQ維持用量）用いて、再発症状の発症後に、すなわち、非休止期の開始後に治療した（10名の患者）。図3Aは、2つの「PVO非休止期のみ」の用量がプールされた3つの群を示し、図3Bは、2つの「PVO非休止期のみ」の用量を個別の棒として表示する。図3Bは、非休止期の間にのみ投与されたパロバロテンの量を2倍にすると、新たな異所性骨化の体積にわずかな作用をもたらした（すなわち、2, 672 mm³対2, 216 mm³）ことを示す。対照的に、新たな異所性骨化の体積は、治療が休止期および非休止期の両方の間にパロバロテンの投与を含む場合に劇的に減少した（すなわち、212 mm³）。

【図3B】(i) FOP患者の挿間的な治療（すなわち、非休止期のみの間の治療と、(i i) 休止期および非休止期の両方の間の治療を含む本発明の治療レジメン）との間の新たな異所性骨化の体積の比較を示すグラフである。「偽薬／未治療」群の患者は、砂糖丸薬で処置されたかまたは未治療（28名の患者）であった。「PVO非休止期のみ」群の患者を、1日当たり20mgのパロバロテン（PVO）を28日間、続いて1日当たり10mgのPVOを56日間（47名）、または1日当たり10mgのPVOで14日間、続いて1日当たり5mgのPVOを28日間（9名の患者）のいずれかで治療した。「PVO休止期／非休止期」群の患者を、休止期の間、1日当たり5mgのPVOおよび1日当たり20mgのPVOを28日間（NQ負荷用量）、続いて、1日当たり10mgのPVOを56日間（NQ維持用量）用いて、再発症状の発症後に、すなわち、非休止期の開始後に治療した（10名の患者）。図3Aは、2つの「PVO非休止期のみ」の用量がプールされた3つの群を示し、図3Bは、2つの「PVO非休止期のみ」の用量を個別の棒として表示する。図3Bは、非休止期の間にのみ投与されたパロバロテンの量を2倍にすると、新たな異所性骨化の体積にわずかな作用をもたらした（すなわち、2, 672 mm³対2, 216 mm³）ことを示す。対照的に、新たな異所性骨化の体積は、治療が休止期および非休止期の両方の間にパロバロテンの投与を含む場合に劇的に減少した（すなわち、212 mm³）。

【発明を実施するための形態】

【0037】

本発明は、パロバロテンの経口投与のための投薬レジメンおよび医薬製剤を特徴とする。投薬レジメンは、異所性骨化を減退させ、再発回数を減少させ、および／または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低下させることができる。パロバロテンを用いた進行性骨化性線維異形成症の治療に関するこれまでの臨床試験は、(i) 新たな骨の形成が、再発直後にのみ著しく生じるであろう、(i i) 再発の開始から7日間以内に着手する治療が異所性骨化を減退または予防するのに十分であろう、(i

i i) 6週間以内の期間に治療を制限することが異所性骨化を予防するのに十分であろう、という仮説で非休止期の間に一過性の療法を提供するよう設計されていた。再発に基づく治療を提供する理論的根拠は、FOPが新たな異所性骨化の形成と漸次悪化する能力障害とをもたらす急性再発の発作を特徴とする慢性疾患であるという観察に基づいている。再発活動の期間（すなわち、非休止期間）が点在しているのは、臨床症状が存在せず、骨形成が起こっているかどうかはわからなかった、間隔の長さが変わる見かけの疾患休止である。

【0038】

これらの研究は、再発症状が認められる前に骨形成プロセスが開始されることがあるので、再発の開始から7日間以内に治療に着手することが、異所性骨化を有意に減退させるには遅すぎる可能性があることを示した。さらに、これらの研究結果は、骨形成プロセスが開始されている時点で、再発が発症している間および発症した後に、対象がパロバロテン治療から恩恵を受けることを確保するために、長期的な治療が必要とされ得ることを示唆している。最後に、これらの研究結果は、新たな異所性骨化が6週間後に明らかになった（が治療期間中には見られなかった）ので、一部の対象のように短期間の治療（すなわち、6週間の期間に限定した治療）が不十分である可能性があることを示唆している。

【0039】

最後に、本発明者らは、短期の6週間の治療を受けている小児の膝および手／手首のX線写真によって検出されたように、成長板に及ぼす有害作用を認めず、小児におけるより長期の治療レジメンが適している可能性があることを示唆した。

【0040】

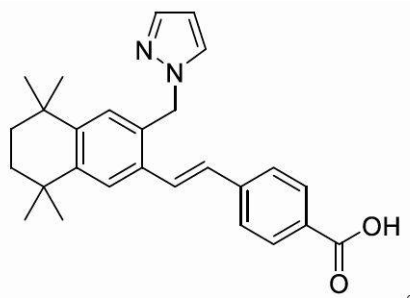
本発明は、(i) 休止期の間に長期間（すなわち毎日）投与されるパロバロテンを提供することと、(i i) 再発後の非休止期の間の投薬レベルを上げることと、(i i i) 後期に発生する新たな異所性骨化を減退させるために非休止期の間の投薬期間を延長することによって、より早期の治療プロトコルに関して改良することができる。再発時により集中した治療（例えば、再発の開始84日後、112日後または140日後については1日当たり20mgまたは10mgのより高用量の投与）を用いて休止期の間に治療を毎日投与すること（例えば、5mg／日）は、疾患プロセスを通じてパロバロテンへの曝露を確実にすることができ、FOP患者に対して治療の恩恵を改善することができる。

【0041】

I. 進行性骨化性線維異形成症（FOP）

本明細書に説明するパロバロテンの投薬レジメンは、FOPに罹患している対象において筋肉損傷および異所性骨化を減退させる。パロバロテン（4-[(1E)-2-[5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-3-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)-2-ナフタレニル]-エテニル]-安息香酸とも呼ばれる）は、以下の構造を有するレチノイン酸受容体ガンマ（RAR γ ）選択的アゴニストである：

【化1】



【0042】

いくつかの実施形態において、パロバロテンは、本明細書に説明される投薬レジメンの下で、FOPに罹患している対象へ投与される。FOPは、筋肉、腱、および靱帯における軟組織腫脹の疼痛性の再発性発作（再発）および異常な異所性骨化（HO）を特徴とする

、まれな重度の能力障害疾患である。FOP患者における再発症状、再発症状の進行および頻度は詳細に説明されている（例えば、Pignolo, R. J. et al. J. Bone Miner. Res. 31, 650-656 (2016)）。

【0043】

いくつかの実施形態において、病変は幼少期に始まり、主要な関節の漸次的な硬直をもたらし、結果として運動が喪失する。予後は不良で平均余命は40年である。FOPは、骨形成タンパク質（BMP）I型受容体またはアクチビン様キナーゼ2（ALK2）I型受容体としても知られているアクチビン受容体1A型（ACVR1）の活性化型変異によって引き起こされる。FOPに罹患しているほとんどの患者は、従来型FOPと呼ばれるのと同じ点突然変異R206Hを有するが、患者のおよそ3%は、同じ遺伝子において他の変異を有する。この罹患率は、200万人に約1人であると推定されており、地理的、民族的、人種的、または性別の優先性がない。異所性骨化は、一生を通して期的かつ累積的であり、身体のいたるところでおよび関節にわたって成長する余分な骨のセグメント、シートおよびリボンをもたらし、運動を漸次制限する。急速に成長する骨棘は、皮膚を突き出て疼痛および感染の危険性を引き起こすことが知られている。胸郭内の非対称HOおよびそれに続く対側成長は、脊柱の変形の急速な進行をもたらし、胸部不全症候群を引き起こす可能性がある。顎関節の硬直は、重度の齟齬および栄養失調をもたらす。

10

【0044】

実施例3において説明しているように、撮像によって検出される筋肉壊死の存在は、HO形成の危険性の高まりを示し得る。さらに、再発症状の発症の7日間以内に実施された撮像で観察された一部の対象における実質的な筋肉壊死の存在は、臨床症状が報告される前に新たなHO形成を最終的にもたらずプロセスが開始する可能性があることを示唆している。これらの観察に基づいて、いくつかの実施形態において、このプロセスが開始するとき、および臨床症状が明らかになる前に、パロパロテンへの曝露を提供するために再発防止ベースの投薬を提供することに役立ち得る。

20

【0045】

いくつかの実施形態において、明らかな臨床症状が存在しない場合には、明らかに休止している疾患の間隔の長さが変わることが、再発活動の期間に散在している。

【0046】

FOPに罹患している患者において、低線量CT走査撮像、磁気共鳴画像法（MRI）およびX線撮像を含むがこれらに限定されない、当該技術分野で既知の種々の方法を使用して、異所性骨化（HO）を測定することができる。FOPにおけるHOの臨床的に関連性のある尺度の1つは、新たなHOに罹患していない患者における再発の比率、新たな異所性骨形成をもたらさない所与の期間にわたって患者が経験する再発または非休止期の回数である。

30

【0047】

II. 医薬組成物および製剤

対象への投与のために、パロパロテンは、医薬的に許容され得る組成物で提供することができる。これらの医薬的に許容され得る組成物は、パロパロテンと1つ以上の医薬的に許容され得る担体および賦形剤とを含む。医薬組成物は、固形または液状での投与のために製剤することができる。

40

【0048】

パロパロテンは、中性形態（すなわち、遊離塩基または双性イオン中性形態）で投与することができる。任意で、パロパロテンは、医薬産業において通常使用される非毒性の酸付加塩または金属錯体などの医薬的に許容され得る塩として投与することができる。本発明の方法において使用され得る酸付加塩の例としては、酢酸、乳酸、パモ酸、マレイン酸、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、コハク酸、安息香酸、パルミチン酸、スベリン酸、サリチル酸、酒石酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、またはトリフルオロ酢酸などの有機酸、タンニン酸、カルボキシメチルセルロースなどの高分子酸、および塩酸、臭化水素酸、硫酸リン酸などの無機酸が挙げられる。本発明の方法において使用され得

50

る金属錯体には、とりわけ、カルシウム、亜鉛、および鉄が含まれる。

【0049】

いくつかの実施形態において、パロパロテンを含む医薬組成物は、経口投与用に調製される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、パリパロテンを1つ以上の医薬的に許容され得る担体および賦形剤と組み合わせることによって製剤される。このような担体および賦形剤では、対象による経口摂取のために、医薬組成物は錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、および懸濁剤として製剤することができる。

【0050】

いくつかの実施形態において、経口使用のための医薬組成物は、パロパロテンと1つ以上の担体および賦形剤とを混合することによって得られる。適切な担体および賦形剤としては、乳糖、ショ糖、マンニトール、またはソルビトールを含む糖などの充填剤；例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および／またはポリビニルピロリドン（PVP）などのセルロース調製物が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、このような混合物は、任意で粉碎され、助剤が任意で添加される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、錠剤または糖衣錠コアを得るために形成される。いくつかの実施形態において、崩壊剤（例えば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくは、アルギン酸ナトリウムなどのその塩）を添加する。

【0051】

パロパロテンを経口投与する場合、パロパロテンを含有する医薬組成物は、単位剤形（例えば、液体単位剤形または固体単位剤形）であり得る。製剤中のパロパロテンの濃度および／または量は、例えば、投与されることになるパロパロテンの薬用量および投与の頻度によって変化し得る。

【0052】

III. 療法および薬用量

パロパロテンは、FOPに罹患している対象が再発を経験しているかどうかにかかわらず、この対象へ投与することができる。例えば、再発予防ベースの投薬（すなわち、休止期の間にパロパロテンを投与すること）は、再発プロセスが始まったとき、および臨床症状が明らかになる前に、対象にパロパロテンへの曝露を提供し得る。いくつかの実施形態において、パロパロテンは、FOPに罹患している対象へ長期的に投与され得る（例えば、休止期および非休止期の間の長期的な毎日の治療）。いくつかの実施形態において、パロパロテンは、FOPに罹患している対象へ長期的に投与され得（例えば、休止期の間の長期的な毎日の治療）、パロパロテンの薬用量は、再発中に増量され得る（例えば、非休止期の間の短期の毎日の治療、またはさらなる異所性骨化の危険性がある長さ84日間～112日間または140日間の非休止期の開始後の期間）。

【0053】

非休止治療期間の終了は、いくつかの場合において、非休止期間の治療の開始後84日間、すなわち、再発症状の発症後84日間、異所性骨化の危険性の低下によって標識される。患者対象が再発症状を持続する場合、非休止治療期間は、例えば、さらに28日間または56日間延長することができる。非休止期の間、対象は、より高い日用量のパロパロテン（すなわち、負荷用量および／または維持用量）で治療することができる。非休止期の終わりに、対象は、休止期の間に投与される低い日用量のパロパロテンを用いた治療に戻ることができる。非休止期の投薬から休止期の投薬へ移行する時期、すなわち非休止期の終了時の判断は、対象が経験する症状、対象のケア提供者との相談でなされ得る判断に依存し、およびこれらによって定義することができ、または患者自身によって定義することができる。本発明の投薬レジメンにおいて、対象は、少なくとも2週間、3週間、4週間、または5週間連続して再発症状を経験しなかった後、非休止状態の投与レベルに戻ることができる。

【0054】

いくつかの実施形態において、休止期の間に1日当たり5mgを、非休止期の開始後28日間1日当たり20mgを、続いて1日当たり10mgを56日間対象へ投与し、患者がもはやいかなる再発症状も経験していない場合、1日当たり5mgの用量に戻す。任意で、患者が再発症状を経験し続けている（すなわち、非休止期が持続している）場合、1日当たり10mgの治療をさらに28日間または56日間延長することができる。

【0055】

本発明のパロバロテン投薬レジメンは、非休止期の開始後のより高い用量、負荷用量、例えば28日間の20mg/日、続いて維持用量、例えば、56日間の10mg/日を投与することと、休止期の低用量、例えば、5mg/日を投与することを含む。本発明の治療レジメンでの使用のための成人負荷用量は、15～20mg/日であり、おそらく、患者体重または患者におけるパロバロテン耐性に基づいて調整される。本発明の治療レジメンでの使用のための成人維持用量は、7.5～10mg/日であり、患者体重または患者におけるパロバロテン耐性に基づいて調整することができる。

【0056】

いくつかの実施形態において、パロバロテンは、再発症状を管理するためのグルココルチコイド、非ステロイド系抗炎症薬、シクロオキシゲナーゼ2阻害薬、ロイコトリエン阻害薬および脂肪細胞安定化薬、アミノビスホスホナートならびにイマチニブメシラートを含むがこれらに限定されない1つ以上の他の医薬剤と併用投与される（Briggs et al., Expert Opinion on Orphan Drugs 3:1137-1154 (2015) および Kaplan et al., Clin Proc Int'l Clin Consort FOP 4:1-100 (2011) を参照されたい）。いくつかの実施形態において、このような1つ以上の他の医薬剤は、パロバロテンと同じ疾患または容態を治療するように設計される。いくつかの実施形態において、このような1つ以上の他の医薬剤は、異なる疾患または容態をパロバロテンと同様に治療するように設計される。いくつかの実施形態において、このような1つ以上の他の医薬剤は、パロバロテンの望ましくない作用を治療するように設計される。いくつかの実施形態において、パロバロテンおよび1つ以上の他の医薬剤は、同時に投与される。いくつかの実施形態において、パロバロテンおよび1つ以上の他の医薬剤は、異なる時間に投与される。いくつかの実施形態において、パロバロテンおよび1つ以上の他の医薬剤は、単一の製剤と一緒に調製される。いくつかの実施形態において、パロバロテンおよび1つ以上の他の医薬剤は別個に調製される。

【0057】

典型的には、パロバロテンは、薬用量単位の形態（例えば、錠剤、カプセル剤など）で投与される。いくつかの実施形態において、パロバロテンは、1.5mg、2mg、2.5mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、または20mgから選択される用量で投与される。

【0058】

いくつかの実施形態において、用量は、所望の作用を維持するために必要とされる限り、1日に2回以上（例えば、1日2回または1日3回）から1日1回までの間隔で投与することができる。

【実施例】

【0059】

実施例1－再発結果

67例の再発を治療し、40例は二重盲検投薬で（10名の対象は偽薬を受け、9名の対象はパロバロテンを5mgで1日1回を2週間、続いて、2.5mgで1日1回を4週間服用し、21名の対象は、パロバロテンを10mgで1日1回を2週間、続いて5mgで1日1回を4週間服用した）、27例は、非盲検のパロバロテンを服用した。これらの67例の再発のうち61例は、ベースライン後の撮像（低線量CT走査による）から結果が得られた。結果を、図1および図2のそれぞれの試験について要約する。

【0060】

新たなHOは、61例の再発のうち14例で観察され、二重盲検の試験では10例、非盲検の延長試験では4例観察された。これらの再発の大部分（14例のうちの10例）が6週間の治療の終了時（42日後）に、4例が6週間の経過観察の終了時（84日後）に新たなHOを結果として生じた。

【0061】

実施例2－成人コホートのためのパロパロテン投薬レジメン

成人コホートには、年齢にかかわらず少なくとも90%の骨格成熟に達した個人が含まれる。成人コホートの個体は、パロパロテン（中性型）を5mgで1日1回、再発防止に基づいた治療として服用した（例えば、再発の症状が存在しない期間に）。この投薬レジメンは、臨床症状が現れる前にHOプロセスが始まったとき、対象がパロパロテンへ曝露されることを確実にした。

10

【0062】

再発を経験した成人コホートの個体は、パロパロテンを20mg／日で1日1回28日間、続いて、10mg／日で1日1回少なくとも56日間（合計3か月間の治療）と投薬を増量させて服用した。再発が最初の3か月の終わりに進行していた場合、治療は4週間ごとに延長された。再発がなくなったとき、対象は5mgの再発予防ベースの治療に戻った。10名の個人は、この治療を受けた（「PVOの休止期／非休止期」治療：休止期の間に1日当たり5mgのPVO、および1日当たり20mgのPVOを再発症状の発症後28日間（非休止期負荷用量）、続いて1日当たり10mgのPVOを56日間（非休止期維持用量））。結果は、糖丸薬で処置した個体または未治療の個体の結果（「偽薬／未治療」、28名の患者）と、1日当たり20mgのパロパロテン（PVO）を28日間、続いて1日当たり10mgのPVOを56日間（47名の患者）または10mgのPVOを14日間に続いて、非休止期の間に5mgのPVOを28日間（9名の患者）のいずれかを用いて治療した個体と比較した（すなわち、図3Aの「PVO非休止期のみ」群）。

20

【0063】

再発部位での新たなHOの調査を、X線を用いて評価し、低線量CT撮像を2次的な撮像調査として採用した。X線写真およびCT走査の解釈には、ベースライン画像と比較した再発部位での新たなHOの有無、および存在する場合、新たなHOの体積についての調査を含めた。再発部位でのX線走査とCT走査の両方を実施することで、HOの評価に最も適した方法の選択が可能になり、後続の研究の設計を支援した。一貫性と標準化を確保するために、2つの独立した手順を用いてHOの有無について画像を評価し、これらの手順はいずれも治療群割り当てに対して盲検であった。1次読み取りプロセスにおいて、2つの筋骨格放射線学者が、単一の撮像様式内でベースライン画像とベースライン後の画像とを独立して比較した。

30

【0064】

非休止期に発症した新たな異所性骨化（HO）であるHOの体積を、「非休止期のみ」治療群に対する治療の開始後12週間、および「休止期／非休止期」治療群における20mg／日の非休止期負荷用量の開始後12週間で調査した。これらのデータは、「休止期／非休止期」の治療レジメンが、再発後の新たな骨形成をさらに抑制することを示している。「偽薬／未治療」群と比較して、「非休止期のみ」群の患者は、平均骨体積形成が75%低下し（新たなHO）、「休止期／非休止期」群の患者は平均骨体積形成が97%低下した（新たなHO）（図3Aおよび図3Bを参照されたい）。これらのデータは、本発明の「休止期／非休止期」治療レジメンが、「非休止期のみ」治療（すなわち、対象における再発を治療するのみ）と比較して、平均骨体積形成を大いに低下させた（新たなHO）ことも示している。

40

【0065】

実施例3－小児コホートのためのパロパロテン投薬レジメン

小児コホートには、手／手首のX線写真で判定される骨格成熟度が90%に達していない18歳未満の人を含める。再発を経験した小児コホートの個体は、パロパロテン（中性型

50

）を20mgで1日1回（または表1に示すように体重で調整した当量用量）を28日間、続いて10mgで1日1回（または表1に示すように体重で調整された当量用量）を少なくとも56日間服用する（合計3か月間の治療）。再発が元の3か月間の終わりに進行している場合、治療は4週間分延長してもよい。再発症状後の治療、すなわち非休止期の間の治療に加えて、小児患者は休止期の間（すなわち、患者がおおよび再発症状を経験していないか、または直近の例えば、少なくとも2週間、4週間、6週間、8週間、もしくは84日間以内に再発症状を経験しなかった場合）に、2.5～5mgのパロペロテンを1日1回用いて長期的に治療することができる。

【表1】

表1 小児患者の体重で調整した投薬レベル
(18歳未満かつ骨格成熟度 $\leq 90\%$)

体重群($\leq 90\%$ 骨格成熟度)	非休止期 (NQ) の1日負荷用量	NQ期の1日維持用量	休止期 (Q) の1日用量
10～20kg未満	10mg	5mg	2.5mg
20～40kg未満	12.5mg	6mg	3mg
40～60kg未満	15mg	7.5mg	4mg
≥ 60 kg	20mg	10mg	5mg

【0066】

実施例4－安全性結果

実施例1に説明された二重盲検試験における有害事象の全発生率は、97.1%（利用可能な安全性データを有する34名の対象のうち33名）であり、治療群にわたって用量関連上昇があった。レチノイド関連有害事象の発生率および重症度の用量関連上昇もあった。ほとんどのレチノイド関連有害事象は重症度が軽度または中等度であった。最も頻繁に報告された有害事象は、乾燥皮膚（58.8%）および口唇乾燥（32.4%）であった。用量の減少または治療の中断はなかった。

【0067】

この知見は、有害事象の全発生率が92.3%（13名の対象のうち12名）であった非盲検試験（実施例1に説明）において同様であった。レチノイド関連有害事象は対象全員によって報告され、ほとんどは重症度が軽度（69.2%）であった。最も頻繁に報告された有害事象は、乾燥皮膚（69.2%）および掻痒（61.5%）であった。用量の減少または治療の中断はなかった。

【0068】

実施例5－成長板の調査

成長板に及ぼすパロパロテンの作用を調査した。毎日のパロパロテン投薬は、Prx1-R206Hマウスにおいて観察された組織学的成長板の異常および長骨の短縮を逆転させた。このモデルにおいて、組織学的分析により、主に長骨の伸長に関与する領域である成長板の増生体の高さの有意な減少が明らかとなった。パロパロテン処理は、Prx1-R206Hマウスにおいて、長骨成長およびほぼ正規化された成長板の組織化およびマトリックス沈着を保存していた。これらの結果は、正常なおよび変異体（ACVR1-R206H）の細胞および組織における成長板に及ぼすパロパロテンの逆の作用を示唆している。野生型マウスにおけるパロパロテンの有害作用は、FOPマウスにおいて観察される有益な作用とは対照的である。

【0069】

実施例6－代替的な投薬レジメン

耐性の問題を経験している個体に対して、表2および表3に提供されるように、代替的な上昇脱却型投薬レジメンを採用することができる。休止期（Q）の投薬レベルは、休止期の間に（例えば、患者が再発を経験していない場合、または少なくとも4週間連続して再発症状を経験していない個体へ）長期的に投与される。非休止期（NQ）投薬レベルは、

非休止期に投与される。再発の開始後（例えば、患者が再発の１つ以上の症状を経験してから７日間以内に）２０～４０日間（例えば、２１～３０日または２８日間）投与される。NQ維持投薬レベルは、少なくとも５６日間の期間、NQ負荷用量の直後に投与され、患者の再発症状がなくなるまで再発症状が持続する場合、４週間ごとの増分、例えば４、８、または１２週間で５６日間を超えて延長することができる。

【表２－１】

表２．成人患者のための投薬レベル

成人の体重群（１８歳超または１８歳未満かつ骨格成熟度９０％超）	非休止期（NQ）の１日負荷用量	NQの１日維持用量	休止期（Q）の用量
標準成人用投薬	２０ｍｇ	１０ｍｇ	５ｍｇ
上昇脱却型成人用投薬１	１５ｍｇ	１０ｍｇ	５ｍｇ
上昇脱却型	１０ｍｇ	１０ｍｇ	５ｍｇ

10

【表２－２】

成人用投薬２			
上昇脱却型成人用投薬３	１５ｍｇ	７．５ｍｇ	４ｍｇ

20

【表３】

表３：子供用の体重で調整された投薬レジメン（１８歳未満かつ骨格成熟度≤９０％）

体重群（≤９０％骨格成熟度）	非休止期（NQ）の１日負荷用量	NQの１日維持用量	休止期（Q）の１日用量
１０～２０ｋｇ未満のレジメン	１０ｍｇ	５ｍｇ	２．５ｍｇ
１０～２０ｋｇ未満の上昇脱却型レジメン	７．５ｍｇ	３ｍｇ	１ｍｇ
２０～４０ｋｇ未満のレジメン	１２．５ｍｇ	６ｍｇ	３ｍｇ
２０～４０ｋｇ未満の上昇脱却型レジメン	１０ｍｇ	５ｍｇ	２．５ｍｇ
４０～６０ｋｇ未満のレジメン	１５ｍｇ	７．５ｍｇ	４ｍｇ
４０～６０ｋｇ未満の上昇脱却型レジメン	１２．５ｍｇ	６ｍｇ	３ｍｇ
≥６０ｋｇレジメン	２０ｍｇ	１０ｍｇ	５ｍｇ
≥６０ｋｇ上昇脱却型レジメン	１５ｍｇ	７．５ｍｇ	４ｍｇ

30

40

【００７０】

他の実施形態

50

本発明は、その具体的な実施形態に関連して説明されているが、さらなる改変が可能であり、本出願は、概して、本発明の原理に従ういかなる変化、使用、または適用も網羅することが意図されており、本発明が属する技術分野内で既知のまたは通例の実施内に収まり、上述に示される必須の特徴へ適用され得ることが理解されるであろう。

【0071】

すべての公開物、特許、および特許出願は、各個々の公開物、特許または特許出願が、その全体が参照により組み込まれるように具体的かつ個別に示されているかのように、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0072】

他の実施形態は、以下の特許請求の範囲内にある。

10

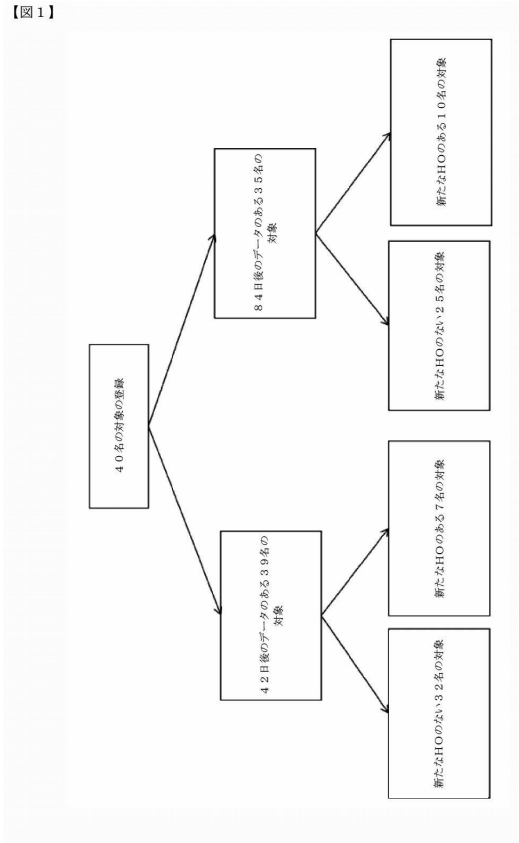
20

30

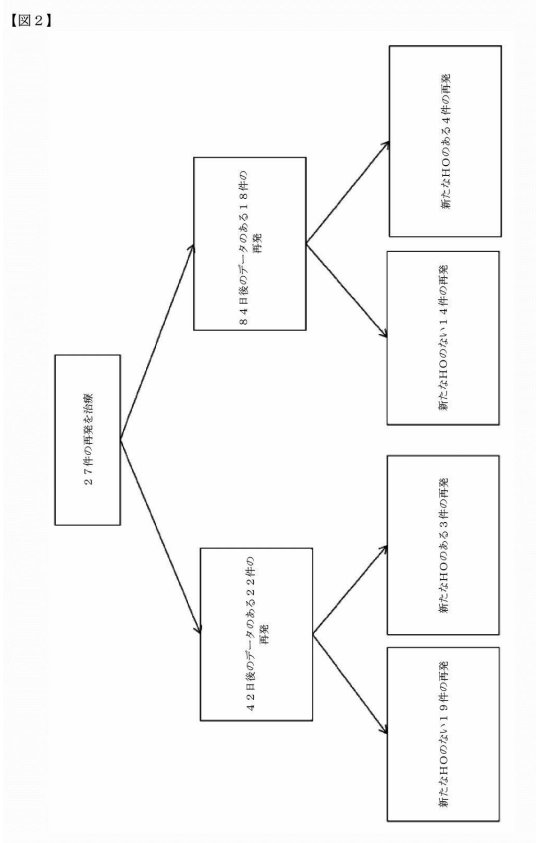
40

50

【図面】
【図 1】

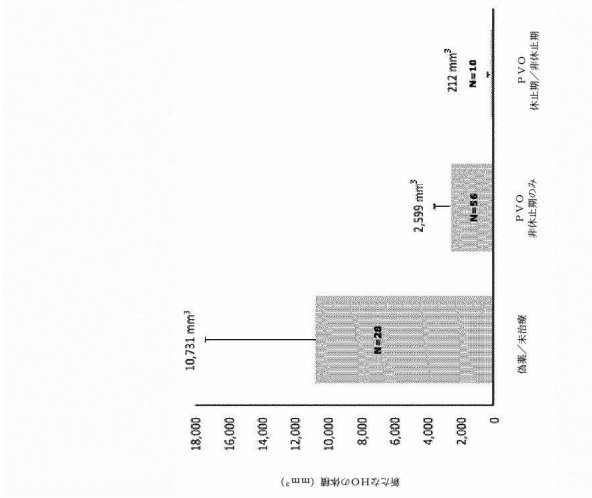


【図 2】



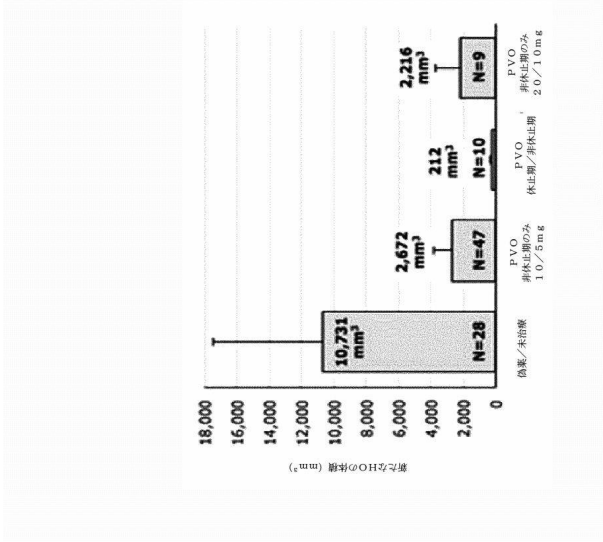
【図 3 A】

【図 3 A】



【図 3 B】

【図 3 B】



フロントページの続き

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 デジャルダン, クラリッサ

カナダ国 エイチ3ワイ 3エー7 ケベック, ウエストマウント, アブルディーン 118

(72)発明者 グローガン, ドナ ロイ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02118-3609, ボストン, ドワイト ストリート
56, ナンバー2

(72)発明者 パックマン, ジェフリー ニール

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02493-1138, ウェストン, カントリー ドライブ
240

(72)発明者 ハーネット, マーク

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01775, ストー, ウィットマン ストリート 141

審査官 藤代 亮

(56)参考文献 Effectiveness and mode of action of a combination therapy for heterotopic ossification with
a retinoid agonist and an anti-inflammatory agent, Bone, 2016年02月15日, 90, Pages
59-68

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

・IPC

A61K 31/415

A61K 45/00

A61P 19/04

A61P 43/00

・DB

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (ST
N)