

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

選択的 ROCK2 阻害剤

ベルモスジルメシル酸塩錠

# レズロック®錠 200mg

## REZUROCK® Tablets

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中 ベルモスジルメシル酸塩 242.5mg （ベルモスジルとして200mg）
一般名	和名：ベルモスジルメシル酸塩（JAN） 洋名：Belumosudil Mesilate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年3月26日 薬価基準収載年月日：2024年5月22日 販売開始年月日：2024年5月22日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元： <b>Meiji Seika ファルマ株式会社</b>
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Meiji Seikaファルマ株式会社 くすり相談室 TEL (0120) 093-396、(03) 3273-3539 FAX (03) 3272-2438 受付時間：9時～17時 （土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/">https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/</a>

本 IF は 2025 年 6 月改訂（第 4 版、保険給付上の注意の項削除）の電子添文の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあ

たつては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7
1. 開発の経緯 .....	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） .....	7
2. 製品の治療学的特性 .....	1	9. 溶出性.....	7
3. 製品の製剤学的特性 .....	2	10. 容器・包装.....	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報.....	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	(2)包装.....	7
(1)承認条件 .....	2	(3)予備容量.....	7
(2)流通・使用上の制限事項.....	2	(4)容器の材質.....	7
6. RMPの概要 .....	3	11. 別途提供される資材類.....	7
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	4	12. その他.....	7
1. 販売名 .....	4	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	8
(1)和名 .....	4	1. 効能又は効果.....	8
(2)洋名 .....	4	2. 効能又は効果に関連する注意.....	8
(3)名称の由来 .....	4	3. 用法及び用量.....	8
2. 一般名 .....	4	(1)用法及び用量の解説.....	8
(1)和名（命名法） .....	4	(2)用法及び用量の設定経緯・根拠.....	8
(2)洋名（命名法） .....	4	4. 用法及び用量に関連する注意.....	9
(3)ステム（stem） .....	4	5. 臨床成績.....	9
3. 構造式又は示性式 .....	4	(1)臨床データパッケージ.....	9
4. 分子式及び分子量 .....	4	(2)臨床薬理試験.....	11
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4	(3)用量反応探索試験.....	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4	(4)検証的試験.....	11
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	5	(5)患者・病態別試験.....	28
1. 物理化学的性質 .....	5	(6)治療的使用.....	28
(1)外観・性状 .....	5	(7)その他.....	28
(2)溶解性 .....	5	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	29
(3)吸湿性 .....	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	29
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点.....	5	2. 薬理作用.....	29
(5)酸塩基解離定数 .....	5	(1)作用部位・作用機序.....	29
(6)分配係数 .....	5	(2)薬効を裏付ける試験成績.....	30
(7)その他の主な示性値 .....	5	(3)作用発現時間・持続時間.....	40
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	41
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5	1. 血中濃度の推移.....	41
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	6	(1)治療上有効な血中濃度.....	41
1. 剤形 .....	6	(2)臨床試験で確認された血中濃度.....	41
(1)剤形の区別 .....	6	(3)中毒域.....	41
(2)製剤の外観及び性状 .....	6	(4)食事・併用薬の影響.....	42
(3)識別コード .....	6	2. 薬物速度論的パラメータ.....	43
(4)製剤の物性 .....	6	(1)解析方法.....	43
(5)その他 .....	6	(2)吸収速度定数.....	44
2. 製剤の組成 .....	6	(3)消失速度定数.....	44
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	6	(4)クリアランス.....	44
(2)電解質等の濃度 .....	6	(5)分布容積.....	44
(3)熱量 .....	6	(6)その他.....	44
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	44
4. 力価 .....	6	(1)解析方法.....	44
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	(2)パラメータ変動要因.....	44
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	4. 吸収.....	44

5. 分布	45	(1) 単回投与毒性試験	54
(1) 血液－脳関門通過性	45	(2) 反復投与毒性試験	54
(2) 血液－胎盤関門通過性	45	(3) 遺伝毒性試験	55
(3) 乳汁への移行性	45	(4) がん原性試験	55
(4) 髄液への移行性	45	(5) 生殖発生毒性試験	55
(5) その他の組織への移行性	45	(6) 局所刺激性試験	56
(6) 血漿蛋白結合率	45	(7) その他の特殊毒性	56
6. 代謝	46	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>57</b>
(1) 代謝部位及び代謝経路	46	1. 規制区分	57
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	46	2. 有効期間	57
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	47	3. 包装状態での貯法	57
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	47	4. 取扱い上の注意	57
7. 排泄	47	5. 患者向け資材	57
8. トランスポーターに関する情報	48	6. 同一成分・同効薬	57
9. 透析等による除去率	48	7. 国際誕生日	57
10. 特定の背景を有する患者	48	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	57
11. その他	48	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	57
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>49</b>	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	57
1. 警告内容とその理由	49	11. 再審査期間	57
2. 禁忌内容とその理由	49	12. 投薬期間制限に関する情報	58
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	49	13. 各種コード	58
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	49	14. 保険給付上の注意	58
5. 重要な基本的注意とその理由	49	<b>XI. 文献</b>	<b>59</b>
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	49	1. 引用文献	59
(1) 合併症・既往歴等のある患者	49	2. その他の参考文献	60
(2) 腎機能障害患者	50	<b>XII. 参考資料</b>	<b>61</b>
(3) 肝機能障害患者	50	1. 主な外国での発売状況	61
(4) 生殖能を有する者	50	2. 海外における臨床支援情報	61
(5) 妊婦	50	<b>XIII. 備考</b>	<b>65</b>
(6) 授乳婦	50	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	65
(7) 小児等	51	(1) 粉碎	65
(8) 高齢者	51	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	65
7. 相互作用	51	2. その他の関連資料	65
(1) 併用禁忌とその理由	51		
(2) 併用注意とその理由	51		
8. 副作用	52		
(1) 重大な副作用と初期症状	52		
(2) その他の副作用	52		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	53		
10. 過量投与	53		
11. 適用上の注意	53		
12. その他の注意	53		
(1) 臨床使用に基づく情報	53		
(2) 非臨床試験に基づく情報	53		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>54</b>		
1. 薬理試験	54		
(1) 薬効薬理試験	54		
(2) 安全性薬理試験	54		
(3) その他の薬理試験	54		
2. 毒性試験	54		

## 略語表

略語	省略しない用語	説明・定義
allo-HCT	allogeneic hematopoietic cell transplantation	同種造血幹細胞移植
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ATP	adenosine tri-phosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	生物学的利用
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BID	bis in die	1日2回
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CD	Cluster of Differentiation	分化抗原群
CK	casein kinase	カゼインキナーゼ
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent body clearance	見かけの全身クリアランス
$C_{max}$	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CNI	calcineurin inhibitor	カルシニューリン阻害剤
Coll $\alpha$ 1	collagen type I alpha 1	I型コラーゲン $\alpha$ 1鎖
CR	complete response	完全奏効
CTGF	connective tissue growth factor	結合組織成長因子
CXCR5	C-X-C Chemokine Receptor Type 5	CXCケモカイン受容体5
CYP	cytochrome P450	チトクロムP450
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DOR	duration of response	奏効持続期間
ECP	extracorporeal photopheresis	体外循環光療法
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
%FEV <sub>1</sub>	percent predicted forced expiratory volume in one second	一秒量%予測値
FFS	failure-free survival	治療成功生存期間
Foxp3	forkhead box protein 3	フォークヘッドボックスP3
GVHD	graft versus host disease	慢性移植片対宿主病
HBV	hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IC <sub>50</sub>	50% inhibition concentration	50%阻害濃度
IL	interleukin	インターロイキン
IRF4	interferon regulatory factor 4	インターフェロン調節転写因子4
$k_a$	absorption rate constant	吸収速度定数
$K_i$	inhibitor concentration at 50% of maximum inhibition rate	最大不活性化速度の50%の速度をもたらす阻害剤の濃度
$k_{inact}$	maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
$K_{RBC/PL}$	RBC to plasma partitioning ratio	赤血球-血漿比
LR	lack of response	無効
LR-M	lack of response - mixed	無効(改善と悪化の混合)
LR-P	lack of response - progression	無効(悪化)
LR-U	lack of response - unchanged	無効(不変)
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤排出輸送蛋白質
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH国際医薬用語集日本語版
mITT	modified Intention To Treat	-
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MPE	maximum permissible exposure	最大許容露光量
mTOR	mammalian target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的タンパク質
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸(還元型)
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国国立がん研究所有害事象共通用語規準
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド

略語	省略しない用語	説明・定義
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
ORR	overall response rate	全奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	増悪
PD1	programmed cell death protein 1	プログラム細胞死タンパク質 1
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
PPS	per protocol set	-
PR	partial response	部分奏効
PS	performance scale	パフォーマンススケール
pSTAT	phosphorylation of signal transducer and activator of transcription	-
PT	preferred terms	基本語
QD	quaque die	1日1回
QOD	quaque otra die	隔日1回
QT	QT interval	QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法による補正 QT 間隔
ROCK	Rho-associated coiled-coil containing protein kinase	Rho 結合コイルド・コイル領域含有タンパク質キナーゼ
ROR $\gamma$ t	retinoic acid-related orphan receptor gamma t	レチノイン酸受容体関連オーファン受容体 $\gamma$ t
S6K	S6 kinase	S6 キナーゼ
SD	stable disease	不変
SOC	system organ class	器官別大分類
STAT	signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
Tfh 細胞	T follicular helper cell	濾胞性ヘルパーT 細胞
Th17 細胞	T helper 17 cell	ヘルパーT17 細胞
TGF- $\beta$	transforming growth factor- $\beta$	トランスフォーミング増殖因子 $\beta$
$t_{max}$	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
Treg 細胞	regulatory T cells	制御性 T 細胞
TTNT	time to next treatment	次治療開始までの期間
TTR	time to response	奏効到達時間
UGT	uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase	ウリジン 5'-ジホスホグルクロン酸転移酵素
$V_{ss}$	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
$V_z/F$	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
$\gamma$ -GTP	$\gamma$ -Glutamyl Transpeptidase	$\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

レズロック錠 200mg（有効成分としてベルモスジルメシル酸塩 242.5mg、ベルモスジルとして 200mg 含有）は、Surface Logix, Inc. により発見された、選択的に Rho-associated coiled-coil containing protein kinase (ROCK) 2 を阻害する低分子経口 ROCK2 阻害剤である。

ROCK は体内に広く発現するセリン・スレオニンキナーゼであり<sup>1)</sup>、複数の線維化シグナル伝達経路において中心的な役割を果たしている。ROCK1 及び ROCK2 の 2 つのアイソフォームが存在するが、近年、ROCK2 は免疫系への寄与が示唆されたことから、慢性移植片対宿主病（慢性 GVHD）治療薬として海外においてベルモスジルの開発が開始された。

慢性 GVHD は同種造血幹細胞移植後の合併症の一つであり<sup>2)</sup>、幅広い臓器に傷害が起こる重篤かつ致死的な疾患である。各臓器では炎症のみならず線維化の病態を呈し、患者の生活の質（QOL）を著しく損ねる<sup>3,4)</sup>。

慢性 GVHD の発症には、ナイーブ T 細胞からヘルパー T17 細胞（Th17 細胞）、濾胞性ヘルパー T 細胞（Tfh 細胞）への分化とそれに続く炎症性サイトカインの過剰産生が関与し、さらには多臓器の線維化が引き起こされる<sup>5)</sup>。また、免疫系の抑制に関与する制御性 T 細胞（Treg 細胞）の減少あるいは機能低下に伴う免疫バランスの破綻も関与する。

ベルモスジルは ROCK2 を選択的に阻害することにより、Th17 細胞、Tfh 細胞への分化を抑制するとともに Treg 細胞への分化を亢進することによる免疫調整作用に加え、線維芽細胞のコラーゲン産生及び細胞増殖の抑制による抗線維化作用を発揮することが期待され、Kadmon Corporation, LLC.（Kadmon 社）により米国においてステロイド依存性又は抵抗性の慢性 GVHD 患者を対象に開発が進められた。米国では同疾患の適応で orphan drug 及び breakthrough therapy の指定を受け、2021 年 7 月に承認された。2023 年 11 月現在、米国の他に同疾患の適応でオーストラリア、カナダ、英国、イスラエル及び中国で承認され、米国、カナダ及び英国で販売されている。

Meiji Seika ファルマ株式会社は、Kadmon 社が実施したベルモスジルの臨床試験及び非臨床試験の結果を踏まえ、本邦において臨床第 I 相試験（ME3208-1 試験）を実施し、日本人健康成人における薬物動態は外国人健康成人と類似することを確認した。その後、米国で実施された海外第 II 相試験（KD025-213 試験）の結果を踏まえ、ステロイド依存性又は抵抗性の慢性 GVHD 患者を対象に国内第 III 相試験（ME3208-2 試験）を実施し、本剤の有効性及び安全性が示されたことから、2024 年 3 月に「造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）」を効能・効果として製造販売承認を取得し、同年 5 月に薬価基準収載され、発売した。

なお、ベルモスジルは「造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病」を予定される効能・効果として、2023 年 5 月に希少疾病用医薬品の指定 [指定番号：(R5 薬) 第 569 号] を受けている。

## 2. 製品の治療学的特性

(1) ROCK2 を選択的に阻害し (*in vitro*)、T 細胞免疫応答の調整作用及び抗線維化作用を示した。

### 1) T 細胞免疫応答の調整作用

ヒト末梢血単核細胞の CD4 陽性 T 細胞に対し、ヘルパー T17 細胞（Th17 細胞）の転写因子 IRF4 及び ROR $\gamma$ t の発現量及びリン酸化 STAT3 (pSTAT3) 量の減少を示した (*in vitro*)。

また、CD4 陽性 T 細胞に対し、濾胞性ヘルパー T 細胞（Tfh 細胞）の細胞割合の減少を示し (*in vitro*)、制御性 T 細胞（Treg 細胞）の活性化に関与する転写因子であるリン酸化 STAT5 (pSTAT5) 及び Foxp3 の発現を亢進した (*in vitro*)。

IRF4：インターフェロン調節因子 4、ROR $\gamma$ t：レチノイン酸受容体関連オーファン受容体 $\gamma$ t、  
STAT：シグナル伝達兼転写活性化因子、Foxp3：フォークヘッドボックス P3  
〔「VI. 2. 薬理作用」の項参照〕

### 2) 抗線維化作用

ヒト肺線維芽細胞の線維化形成に関与するコラーゲン産生を阻害した (*in vitro*)。

ヒト肺線維芽細胞における線維化促進シグナル伝達を抑制した (*in vitro*)。NIH3T3 マウス線維芽細胞株の増殖を抑制した (*in vitro*)。ブレオマイシン誘発肺線維症モデル (C57BL/6 マウスにブレオマイシンを気管内投与) での肺線維化を抑制した。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

### 3) 慢性移植片対宿主病に対する作用

T 細胞及び B 細胞が発症に関与するマウス慢性移植片対宿主病モデル (C57BL/6 マウスの骨髄細胞を B10. BR マウスに移植、又は B10. D2 マウスの骨髄細胞と T 細胞を BALB/c マウスに移植) での慢性移植片対宿主病症状 (細気管支閉塞に伴う肺機能低下、肺線維化又は皮膚スコア) を改善した。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

## (2) ステロイド依存性又は抵抗性の慢性 GVHD 患者に対し、有効性が認められた。

1) 海外第 II 相試験 (KD025-213 試験) において、最終患者登録後 1 年経過時点の最良全奏効率 (best ORR<sup>\*</sup>) は、ベルモスジル 200mg1 日 1 回投与群では 72.7% [95%信頼区間 (CI) : 60.4, 83.0]、ベルモスジル 200mg1 日 2 回投与群では 77.3% [95%CI : 65.3, 86.7] を示し、95%CI の下限値が事前に設定した閾値 30%を上回った [主要評価項目] (検証的な解析結果)。

(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

2) 国内第 III 相試験 (ME3208-2 試験) において、最終患者登録後 24 週経過時点の best ORR<sup>\*</sup>は、ベルモスジル 200mg1 日 1 回投与により 85.7% [95%CI : 63.66, 96.95] を示し、95%CI の下限値が事前に設定した閾値 25%を上回った [主要評価項目] (検証的な解析結果)。

20 週以上奏効が持続した患者の割合は、13/18 例 (72.2%) であった [副次評価項目]。

(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

※ best ORR : 投与期間中のいずれかの評価時点で、一度でも総合効果が完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) と判定された患者の割合

## (3) 重大な副作用は、肺炎、带状疱疹等の感染症が報告されている。

主な副作用は、疲労 (20.3%)、頭痛、悪心、下痢、AST 増加及び ALT 増加 (いずれも 5%以上) であった (承認時)。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

錠剤裏面に含量の刻印がある。(「IV. 1. 剤形」の項参照)

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：適正使用ガイド (「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2025年6月現在)

ベルモスジルは「造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病」を予定される効能・効果として、2023年5月に希少疾病用医薬品の指定 [指定番号 : (R5 薬) 第 569 号] を受けている。

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・感染症	・肝機能障害 ・悪性腫瘍（二次性悪性腫瘍および基礎疾患である悪性腫瘍の再発） ・胚・胎児毒性および催奇形性	・該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 レジストリデータを用いた製造販売後データベース調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

レズロック<sup>®</sup>錠 200 mg

(2) 洋名

REZUROCK<sup>®</sup> Tablets

(3) 名称の由来

Resurrection (復活、再生) +ROCK2 阻害薬より

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ベルモスジルメシル酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Belumosudil Mesilate (JAN)

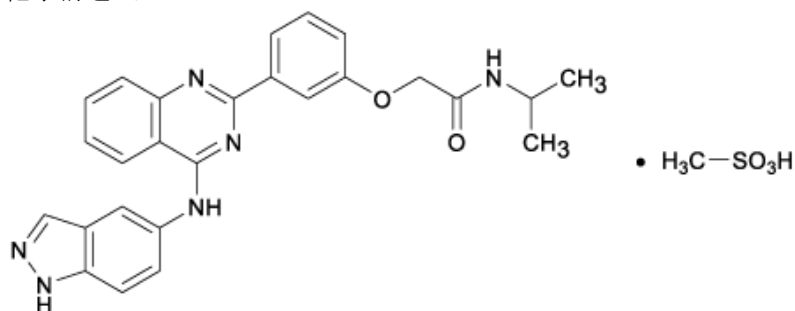
belumosudil (INN)

(3) ステム (stem)

Rho キナーゼ阻害剤: -sudi1<sup>6)</sup>

### 3. 構造式又は示性式

化学構造式:



### 4. 分子式及び分子量

分子式: C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> · CH<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

分子量: 548.61

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

化学名: 2-(3-{4-[(1*H*-Indazol-5-yl)amino]quinazolin-2-yl}phenoxy)-*N*-(propan-2-yl)acetamide monomethanesulfonate (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ME3208、KD025、SLx-2119

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

性状：ベルモスジルメシル酸塩は黄色の固体である。

##### (2) 溶解性

ジメチルスルホキシドにやや溶けにくく、メタノールおよびジメチルホルムアミドに溶けにくく、水およびアセトニトリルにほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

僅かに吸湿性がある。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

255～275℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa: 1.57、5.33

##### (6) 分配係数

logD = 3.80 (pH7.4)

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	密閉容器	24 ヶ月 (継続中)	規格内
加速試験	40℃/75%RH	密閉容器	6 ヶ月	規格内

測定項目：性状、確認試験、純度試験、水分、定量法

また、光安定性試験（総照度 120 万 lux・h／総近紫外放射エネルギー200W・h/m<sup>2</sup>）の結果、光に安定であった。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：(1) 赤外吸収スペクトル測定法  
(2) 液体クロマトグラフィー

定量法：液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			表	裏	側面
レズロック錠 200mg	楕円形のフィルムコーティング錠	微黄色～黄色			
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
			長径：14.9 短径：7.5	5.9	525

#### (3) 識別コード

表示部位：錠剤、PTPシート

表示内容：KDM、200

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分（1錠中）	添加剤
レズロック錠 200mg	ベルモスジルメシル酸塩 242.5mg（ベルモスジルとして 200mg）	結晶セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三酸化鉄

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	PTP 包装	24 ヶ月 (継続中)	規格内
加速試験	40℃/75%RH		6 ヶ月	規格内

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、溶出性、含量

また、光安定性試験（無包装、総照度 120 万 lux・h／総近紫外放射エネルギー200W・h/m<sup>2</sup>）の結果、製剤は光に安定であった。

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

## 9. 溶出性

方法：溶出試験法（日局パドル法）

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

PTP 包装 10 錠（10 錠×1）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP シート：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

箱：紙

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

（解説）

ステロイド依存性／抵抗性の慢性 GVHD 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（KD025-213 試験）<sup>7)</sup>及び国内第Ⅲ相試験（ME3208-2 試験）<sup>8)</sup>の2試験の結果に基づき、本剤の効能・効果を「造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）」と設定した。

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人及び12歳以上の小児にはベルモスジルとして200mgを1日1回食後に経口投与する。併用薬に応じて、効果不十分な場合に1回200mg1日2回投与に増量できる。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

以下の結果より、用法・用量を「通常、成人及び12歳以上の小児にはベルモスジルとして200mgを1日1回食後に経口投与する。併用薬に応じて、効果不十分な場合に1回200mg1日2回投与に増量できる。」と設定した。

(1) 国内第Ⅰ相試験（ME3208-1 試験）の結果より、日本人健康成人に本剤を投与したときの薬物動態は、海外第Ⅰ相試験（KD025-106 試験）の結果と比較して大きな差は認められなかった。また、ME3208-1 試験の結果より、食後5分と30分で食事のタイミングによるベルモスジルの薬物動態に顕著な差は認められなかった。よって、国内第Ⅲ相試験（ME3208-2 試験）では、用法・用量を「200mgを食後に1日1回経口投与」として有効性及び安全性を評価した。

ME3208-2 試験の結果、ステロイド依存性／抵抗性の慢性 GVHD 患者におけるベルモスジルの有効性が検証された。また、安全性上、懸念される事象の発現はなく、忍容性にも問題は認められなかった。

(2) ME3208-2 試験で登録された小児被験者において、血漿中ベルモスジル濃度は、成人被験者間のばらつきの範囲内であった。投与開始2週後から奏効を示し、投与開始28週時点でも奏効は持続した。有害事象の発現は認められたが、重篤な有害事象の発現はなかった。したがって、海外同様、12歳以上の小児患者の用法・用量を成人と同じ200mg1日1回とすることで問題ないと考えた。

(3) CYP3A4 誘導剤及びプロトンポンプ阻害剤（以下、PPI）を併用したとき、血漿中ベルモスジル濃度は低下することが認められたが<sup>4)</sup>、ME3208-2、海外第Ⅱ相試験（KD025-213 及び KD025-208 試験）の部分集団解析により、PPI 併用の有無で有効性に明らかな差は認められなかった。ME3208-2、KD025-213 及び KD025-208 試験では CYP3A4 誘導剤を併用した症例がなかったため、部分集団ごとの比較はできなかったが、CYP3A4 誘導剤併用時のベルモスジルの血漿中曝露量の減少の程度は、PPI 併用時に比べて小さいことから<sup>9)</sup>、CYP3A4 誘導剤併用時の有効性への影響は PPI 併用時と同程度と推定された。ただし、ベルモスジルの対象疾患であるステロイド依存性／抵抗性の慢性 GVHD の重篤性を考慮すると、曝露量が低下することで有効性が不十分となった場合、重篤な転帰につながる可能性があることから、強力な CYP3A4 誘導剤及び PPI 併用時にベルモスジルの効果が不十分な場合には、患者の状態に注意し、200mg1日2回投与に増量することも考慮することが適切と考えられた。

## 4. 用法及び用量に関連する注意

### 7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1 食後投与に比べて空腹時投与で本剤の  $C_{max}$  及び AUC が低下するため、本剤は食後に服用すること。[16. 2. 1 参照]
- 7.2 プロトンポンプ阻害剤又は強い CYP3A4 誘導剤との併用により、本剤の血中濃度が低下する可能性があるため、これらの薬剤を併用する場合は患者の状態に注意し、本剤の効果が不十分な場合には、本剤を 1 回 200mg 1 日 2 回投与に増量することを考慮すること。[10. 2、16. 7. 1-16. 7. 3 参照]

(解説)

- 7.1 海外第 I 相試験 (KD025-105 及び KD025-106 試験) の結果、ベルモスジルの薬物動態には、食事の影響が認められた。国内第 I 相試験 (ME3208-1 試験) の結果、食後に本剤 200mg を投与したときの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、空腹時に投与した時と比較して約 2 倍高い結果となり、海外試験同様に、ベルモスジルの薬物動態に食事の影響が認められることが確認された。さらに、食後 5 分及び食後 30 分の投与で薬物動態への影響を検討したところ、食後 5 分投与時と比較して食後 30 分投与時の  $C_{max}$  は僅かに高い傾向が認められたものの、 $AUC_{0-\infty}$  は両投与条件で同程度であり、薬物動態への影響に差はないことが確認された<sup>10)</sup>。
- したがって、食直後である必要はないが、食後に投与する必要があることから、用法・用量に関連する注意に「食後投与に比べて空腹時投与で本剤の  $C_{max}$  及び AUC が低下するため、本剤は食後に服用すること。」を設定することとした。
- 7.2 本剤との薬物相互作用試験において、強力な CYP3A4 誘導作用を有する薬剤又はプロトンポンプ阻害剤との併用により、本剤の曝露量の低下が認められたことから<sup>9)</sup>、注意喚起のために設定した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

#### 1) 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する試験 (臨床第 III 相、第 II 相試験)

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 III 相試験 1 試験及び海外第 II 相試験 1 試験、主な参考資料として海外第 II a 相試験 1 試験がある。

資料区分	実施地域	相	試験名	対象患者	試験デザイン	用法・用量の概略： 登録例数	有効性の主要評価項目
評価資料	国内	III	ME3208-2 試験	12 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の慢性 GVHD 患者	非盲検 非対照	200mg 1 日 1 回 投与群：21 例	NIH Consensus Development Project Criteria (2014) に基づく最良奏効率 (CR 又は PR の被験者の割合)
	海外	II	KD025-213 試験	12 歳以上の 2~5 種類の全身治療歴を有するステロイド依存性又は抵抗性の慢性 GVHD 患者	非盲検 非対照 無作為化	200mg 1 日 1 回 投与群：67 例 200mg 1 日 2 回 投与群：68 例	
参考資料	海外	II a	KD025-208 試験	18 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の慢性 GVHD 患者	非盲検 非対照	200mg 1 日 1 回 投与群：17 例 200mg 1 日 2 回 投与群：16 例 400mg 1 日 1 回 投与群：21 例	

#### 2) 臨床第 I 相試験

資料区分	実施地域	試験名	対象	試験デザイン	登録例数	内容
評価資料	国内	ME3208-1 試験	20 歳以上 40 歳未満の健康成人男性	第 1 部；二重盲検無作為化 プラセボ	第 1 部；安全性、忍容性、薬物動態： ベルモスジル：36 例	日本人被験者における安全性、忍容性、薬物動態、食事の影響検討

資料区分	実施地域	試験名	対象	試験デザイン	登録例数	内容
				ラセボ対照試験 第2部;非盲検無作為化3期クロスオーバー試験	プラセボ:12例 第2部;食事の影響: ベルモスジル:18例	
	海外	KD025-110試験	18歳以上50歳以下の健康男性及び女性	二重盲検(モキシフロキサシンを除く)無作為化4群4期クロスオーバー試験	34例	QT間隔に対する影響、薬物動態、安全性及び忍容性の検討
参考資料	海外	KD025-101試験	18歳から55歳の健康成人男性	二重盲検無作為化プラセボ対照試験	ベルモスジル:48例 プラセボ:16例	安全性、忍容性、薬物動態の検討
	海外	KD025-102試験	18歳から55歳の健康成人男性又は閉経後女性	二重盲検無作為化プラセボ対照試験	ベルモスジル:24例 プラセボ:8例	安全性、忍容性、薬物動態の検討
	海外	KD025-103試験	18歳から55歳の健康成人男性又は閉経後女性	二重盲検無作為化プラセボ対照試験	ベルモスジル:6例 プラセボ:2例	安全性、忍容性、薬物動態の検討
	海外	KD025-105試験	18歳から55歳の健康成人男性	非盲検無作為化2期クロスオーバー試験	12例	安全性、忍容性、薬物動態、食事の影響の検討
	海外	KD025-106試験	18歳から55歳の健康成人男性	非盲検無作為化3期クロスオーバー試験	23例	食事の影響、錠/カプセル投与時の比較、相対的BA、安全性、忍容性の検討
	海外	KD025-107試験	18歳から55歳の健康成人男性	非盲検非無作為化①4期逐次投与試験 ②2期逐次投与試験	①35例 ②38例	以下①または②の薬剤併用時の安全性、忍容性の影響、薬物動態に及ぼす影響の検討 ①イトラコナゾール、リファンピシン及びラベプラゾール ②オメプラゾール
	海外	KD025-108試験	30歳から65歳の健康成人男性	非盲検非無作為化試験	5例	絶対的BA、マスバランス、代謝物プロファイル、代謝物構造の検討
	海外	KD025-109試験	18歳以上75歳以下の肝機能正常者、並びに慢性的な肝疾患及び肝不全の医学的な	非盲検非無作為化並行群間試験	肝機能正常者:14例 軽度肝機能低下者:8例 中等度肝機能低下者:8例	肝機能低下者における薬物動態、安全性、忍容性の検討

資料区分	実施地域	試験名	対象	試験デザイン	登録例数	内容
			所見が認められた肝機能低下者		重度肝機能低下者：6例	
	海外	KD025-112試験	18歳から55歳の健康成人男性	非盲検非無作為化2期逐次投与試験	①19例 ②19例 ③14例	以下①、②または③の薬剤併用時の安全性、忍容性の影響、薬物動態に及ぼす影響 ①ラルテグラビル ②ダビガトランエテキシラート ③ロスバスタチン
	海外	SLx-2119-09-01試験	18歳から55歳の健康成人男性	二重盲検無作為化プラセボ対照試験	ベルモスジル 24例 プラセボ 8例	安全性、忍容性、薬物動態の検討

## (2) 臨床薬理試験

海外第I相試験 (KD025-110 試験)<sup>11)</sup>

外国人健康被験者にベルモスジル錠を 200、1000mg 又は陽性対照としてモキシフロキサシン錠を 400mg 食後に単回経口投与したときの、プラセボ補正したベースラインからの Fridericia の補正式による補正 QT 間隔 (QT interval corrected for heartrate(Fridericia); QTcF) の変化 (placebo-corrected change-from-baseline QTcF;  $\Delta\Delta$ QTcF) を検討した。

陽性対照を用いた感度分析により、本試験は薬剤の補正 QT (QT interval corrected for heartrate; QTc) 間隔への影響を検出する十分な感度があることが確認された。

ベルモスジル 1000mg 投与後の  $\Delta\Delta$ QTcF の最小二乗平均値の最大値は 2.5msec (投与 2 時間後) であった。また、その時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  はベルモスジル 200mg 投与時に比べ、用量比は下回ったが、それぞれ約 3.2 及び 4.3 倍に増加した。

血漿中ベルモスジル濃度と  $\Delta\Delta$ QTcF の関係を線形モデルで解析したときの傾きはわずかに正であり、統計学的に有意であった。本モデルから予測されるベルモスジル 200 及び 1000mg 投与時の  $\Delta\Delta$ QTcF への影響はそれぞれ -0.36 及び 2.37msec であった。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはベルモスジルとして 200mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。併用薬に応じて、効果不十分な場合に 1 回 200mg 日 2 回投与に増量できる。」である。

## (3) 用量反応探索試験

国内では用量反応探索試験は実施していない。

海外第II相試験 (KD025-213 試験) 及び国内第I相試験 (ME3208-1 試験) の結果を踏まえ、国内第III相試験 (ME3208-2 試験) の用法・用量を設定した。(「I. 1. 開発の経緯」、「V. 5. (1) 臨床データパッケージ」、「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

## (4) 検証的試験

### 1) 有効性検証試験

#### ①海外第II相試験 (KD025-213 試験)<sup>7)</sup>

本情報は、データカットオフ日 (最終患者登録後 1 年経過時) 時点のデータに基づき作成した。

なお、電子添文 17. 1. 1 海外臨床試験 (第II相試験: KD025-213 試験) に記載されている最良奏効率 [95%信頼区間] はデータカットオフ日が異なる<sup>12)</sup>。

目的	過去に 2 ライン以上の全身治療を受けたことのある慢性移植片対宿主病 (慢性 GVHD) 患者を対象に、ベルモスジルを 200mg 日 1 回又は 1 日 2 回投与したときの有効性及び安全性を検討する。
対象	ステロイド依存性又は抵抗性の慢性 GVHD 患者 200mg 日 1 回投与 (QD) 群: 66 例 (modified Intention To Treat (mITT) 集団 <sup>*166</sup> 例 / 安全性解析対象集団 <sup>*166</sup> 例)

	<p>レスポnderグループ<sup>※2</sup>48例</p> <p>200mg1日2回投与 (BID) 群: 66例 (modified Intention To Treat (mITT) グループ<sup>※1</sup>66例 / 安全性解析対象グループ<sup>※1</sup>66例)</p> <p>レスポnderグループ<sup>※2</sup>51例</p> <p>※1 ベルモスジルを1回以上投与されたすべての無作為割付患者</p> <p>※2 mITT グループにおいてベースライン (C1D1: サイクル1の1日目) 後の総合効果判定で完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) を示した患者</p>
主な選択基準	<p>以下のすべての基準に該当する患者を本試験の対象とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NIH Consensus Development Project Criteria (2014年) により慢性GVHDと診断されている。</li> <li>• 12歳以上の男女で、同種造血幹細胞移植 (allo-HCT) を受けている患者</li> <li>• 慢性GVHDに対して2ライン以上5ライン以下の全身治療を過去に受けたことのある患者</li> <li>• スクリーニングの2週間以上前からグルココルチコイド療法を安定した用量で受けている患者</li> <li>• Karnofsky (16歳以上の場合) / Lansky (16歳未満の場合) のパフォーマンススケール (performance scale; PS) が60以上の患者</li> </ul>
主な除外基準	<p>以下の基準の一つでも該当する患者は、本試験から除外した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• スクリーニング前の2週間以上、慢性GVHDに対する全身治療を安定した用量 / レジメンで受けていない患者 (注<sup>※</sup>: コルチコステロイド (ステロイド)、カルシニューリン阻害剤 (CNI)、シロリムス、ミコフェノール酸モフェチル (MMF)、メトトレキサート、リツキシマブ及び体外循環光療法 (ECP) の併用は可、GVHDに対する全身治療用の治験薬は不可)</li> <li>※ シロリムス、メトトレキサート、リツキシマブは、本邦において造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病に対する効能・効果を有さない。その他の併用可とされた薬剤 (ステロイド、CNI、MMF) については、国内承認用法・用量外の症例が一部含まれる。</li> <li>• スクリーニング時に基礎疾患の癌又は移植後リンパ増殖性疾患の組織学的再発が認められた患者</li> <li>• イブルチニブを投与中の患者。イブルチニブの前治療歴がある場合、無作為割付前に28日以上ウォッシュアウト期間があれば組入れ可能とする。</li> <li>• 活動性B型肝炎ウイルス (HBV) 又はC型肝炎ウイルス (HCV) を有する、又はヒト免疫不全ウイルス (HIV) の既往歴を有する患者</li> <li>• 登録前3年以内に別の悪性腫瘍 (移植が行われた悪性腫瘍を除く) と診断された患者。ただし、以下の場合は除く。 <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) 完全に切除された皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌</li> <li>(b) 子宮頸部上皮内癌</li> <li>(c) 切除された乳管上皮内癌</li> <li>(d) 12ヵ月以上 Gleason スコアが6未満で前立腺特異抗原が安定している前立腺癌</li> </ul> </li> <li>• ベルモスジルの曝露歴を有する患者</li> <li>• ベルモスジル又は他の Rho 結合コイルド・コイル領域含有タンパク質キナーゼ (Rho-associated coiled-coil containing protein kinase; ROCK) -2 阻害剤に対するアレルギー / 過敏症が知られている患者</li> <li>• 一秒量予測値 (%FEV<sub>1</sub>) が39%以下、又は NIH 肺スコアが3の患者</li> <li>• 治療を遵守する及び / 又は治験実施計画書に従う可能性が低いと治験責任医師が判断する患者</li> </ul>
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検試験
方法	<p>ベルモスジル 200mg を1日1回又は1日2回、朝 / 夕の食事中又は食後5分以内に経口投与した。</p> <p>1 サイクル 28日とし、奏効が6ヵ月間持続し、かつ他のすべての免疫抑制剤を少なくとも3ヵ月間中止した後、以下のとおり漸減することとした。</p> <p>200mg QD 群: 200mg QD 投与 → 200mg QOD (隔日) 投与で2サイクル → 投与中止</p> <p>200mg BID 群: 200mg BID 投与 → 200mg QD 投与で2サイクル → 200mg QOD 投与で2サイクル → 投与中止</p> <p>同様に、ベルモスジルの投与中止時に慢性GVHDの進行が認められなかった場合又は</p>

	<p>奏効が認められた場合、及び有害事象以外の理由で試験を中止した場合、上述のとおり2サイクルごとにベルモスジルを漸減しながら中止した。</p> <p>ベルモスジルを投与された患者で安全性上の問題が認められ、ベルモスジルの減量が必要な場合には、200mg QD 群では200mg QOD、200mg BID 群では200mg QD に減量した。減量した用量で1サイクルにわたり忍容性が認められた場合は、元の用量に増量することを可能とした。安全性上の問題による投与中断は14日間までとした。</p> <p>本試験は、スクリーニング期（14日）、投与期、追跡調査期（28日）、長期追跡調査期で構成された。</p>
投与期間	<p>新たな全身治療を要する慢性GVHDの進行、基礎疾患である悪性腫瘍の組織学的再発、許容できない安全性上の問題の発現等の投与中止基準に該当するまで投与を継続した。</p>
有効性評価項目	<p>主要評価項目（検証的な解析項目）：最終患者登録後1年経過時点における最良全奏効率（best ORR）</p> <p><b>評価項目の定義</b></p> <p>総合効果がCR又はPRと判定された患者の割合を全奏効率（ORR）と定義した。評価はNIH Consensus Development Project Criteria（2014年）に基づき治験責任医師が行った。</p> <p>副次評価項目：臓器別奏効率、奏効持続期間（DOR）、奏効到達時間（TTR）、治療成功生存期間（FFS）、全生存期間（OS）、次治療開始までの期間（TTNT）、Leeの慢性GVHD症状尺度の変化、ステロイド投与量の経時的変化、CNIを減量又は中止した患者の割合 等</p> <p><b>評価項目の定義</b></p> <p>臓器別奏効率：各臓器において総合効果がCR又はPR、及び合計（CR+PR）の奏効を示した患者の割合</p> <p>DOR：総合効果判定で初めてCR又はPRと評価された時点を開始日とし、初めて評価が悪化した時点（CRからPR、又はPRから無効（LR）となった評価時点）までの期間をprimary DORと定義した。また、初めてLRと評価された時点までの期間をsecondary DORと定義した。</p> <p>TTR：投与開始後から最初にCR又はPRを示した評価時点までの期間</p> <p>FFS：ベルモスジル初回投与から、慢性GVHDに対する新たな全身治療の開始、基礎疾患である悪性腫瘍の進行・再発、死亡のいずれかが起こるまでの期間</p> <p>OS：ベルモスジルの初回投与から理由を問わない死亡までの期間</p> <p>TTNT：ベルモスジルの初回投与から慢性GVHDの新たな全身治療の開始までの期間</p> <p>部分集団解析（サブグループ解析）：主要評価項目（best ORR）の部分集団解析 等</p>
安全性評価項目	<p>有害事象、血液学的検査及び生化学検査、バイタルサイン、身体検査、12誘導心電図</p>
解析計画	<p>データカットオフ日（最終患者登録後1年経過時）時点のデータに基づき解析した。</p> <p>主要評価項目：best ORRとその両側95%CI（Clopper Pearson [正確]法）を算出し、CIの下限值が30%を上回ることを確認した。</p> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>臓器別奏効率：評価項目の項に示す定義に基づき記述統計量の要約を行った。</li> <li>DOR：DORのKaplan-Meierプロット、記述統計量の要約、及びランドマーク解析を行った。</li> <li>TTR：評価項目の項に示す定義に基づき記述統計量の要約を行った。</li> <li>FFS、OS、TTNT：Kaplan-Meierプロット、並びに6、12、18及び24ヵ月のランドマーク解析を行った。</li> <li>Leeの慢性GVHD症状尺度の変化：7つのドメインスコアの平均値を用いてサマリースコアを算出し、ベースラインから7ポイント以上の減少（<math>\geq 7</math>-point reduction; <math>\geq 7</math>-PtR）を示した患者数及び割合、2回連続の評価で<math>\geq 7</math>-PtRを示した患者数及び割合、<math>\geq 7</math>-PtRを維持した期間（最初に<math>\geq 7</math>-PtRを示した時点から最初に<math>&lt; 7</math>-PtRを示した時点までの期間として定義）を要約した。</li> <li>ステロイド投与量の経時的変化：各評価時点でのステロイド投与量をプレドニゾン換算（mg/kg/日）し、経時的なステロイド投与量、ベルモスジル投与期間中のベースラインからステロイド最大減量時までの変化量及び変化率、ベルモスジ</li> </ul>

	<p>ル投与期間中にステロイドを減量した患者数及び割合、ベルモスジル投与期間中にステロイドの使用を中止した患者数及び割合の記述統計量を要約した。</p> <p>・CNI を減量又は中止した患者の割合：ベルモスジル投与期間中に CNI を減量した患者数及び割合、ベルモスジル投与期間中に CNI を中止した患者数及び割合の記述統計量を要約した。</p> <p>部分集団解析（サブグループ解析）：主要評価項目の best ORR について、背景因子別（年齢、性別、人種、過去に受けた慢性 GVHD に対する治療ライン数、イブルチニブの投与歴、ルキソリチニブリン酸塩の投与歴、登録までの慢性 GVHD の罹病期間、ベースライン時の罹患臓器数、ベースライン時の肺罹患、ベースライン時のステロイド投与量、ベースライン時の GFR、最後の前治療に対する最良全奏効、スクリーニング時の慢性 GVHD 重症度、サイクル 1 第 1 日（C1D1）におけるプロトンポンプ阻害剤（PPI）の併用）に解析を実施した。</p> <p>安全性評価項目：有害事象、Grade 3 以上の有害事象（NCI-CTCAE v5.0）を発現した患者数及び発現頻度を、MedDRA/J（version 20.0）器官別大分類、基本語、Grade 別及び因果関係別に要約した。また、臨床検査値、バイタルサイン、心電図などに関するデータの記述統計量を用いて要約した。</p> <p><b>Grade の定義</b>  全ての有害事象の Grade は、米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI-CTCAE v5.0）の定義に基づき、「Grade 1：軽症（mild）」、「Grade 2：中等症（moderate）」、「Grade 3：重症（severe）」、「Grade 4：生命を脅かす（life-threatening）」及び「Grade 5：死亡（death）」の 5 段階で評価した。</p>																																				
結果	<p>データカットオフ時点で、全体で 83 名/132 名（62.9%）の被験者が治験薬の投与を中止し、49 名/132 名（37.1%）の被験者が本剤の投与継続中である。追跡期間の中央値は全体で 13.6 カ月であり、200mg QD 群では 13.4 カ月、200mg BID 群では 13.7 カ月であった。</p> <p><b>有効性</b>  <b>主要評価項目：検証的な解析結果</b>  最終患者登録後 1 年経過時点における最良全奏効率（best ORR）  最終患者登録後 1 年経過時点における best ORR は 200mg QD 群で 72.7%（48/66 例）、200mg BID 群で 77.3%（51/66 例）であった。その 95%CI は 200mg QD 群で [60.4, 83.0]、200mg BID 群で [65.3, 86.7] であり、95%CI の下限値が事前に設定した閾値 30% を上回ったことから、主要評価項目が閾値以上であることの検証が達成されたと判断された。</p> <p>なお、最良総合効果は 200mg QD 群で CR が 6.1%（4/66 例）、PR が 66.7%（44/66 例）、200mg BID 群で CR が 4.5%（3/66 例）、PR が 72.7%（48/66 例）であった。</p> <p>最終患者登録後 1 年経過時点における best ORR（mITT 集団）  <b>表 V-1 各群における最良総合効果</b></p> <table border="1" data-bbox="491 1541 1390 1879"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">最良総合効果</th> <th colspan="2">例数 (%)</th> </tr> <tr> <th>200mg QD N=66</th> <th>200mg BID N=66</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">CR</td> <td>4 (6.1)</td> <td>3 (4.5)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">PR</td> <td>44 (66.7)</td> <td>48 (72.7)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">LR</td> <td>LR-U</td> <td>14 (21.2)</td> <td>8 (12.1)</td> </tr> <tr> <td>LR-M</td> <td>0</td> <td>3 (4.5)</td> </tr> <tr> <td>LR-P</td> <td>1 (1.5)</td> <td>2 (3.0)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">判定不能</td> <td>3 (4.5)</td> <td>2 (3.0)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">最良全奏効 (CR+PR)</td> <td>48</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td colspan="2">最良全奏効率 [95%CI]</td> <td>72.7% [60.4, 83.0]</td> <td>77.3% [65.3, 86.7]</td> </tr> </tbody> </table> <p>LR：無効、LR-U：無効（不変）、LR-M：無効（改善と悪化の混合）、LR-P：無効（悪化）  95%CI: Clopper Pearson（正確）法</p> <p><b>副次評価項目</b>  (1) 臓器別奏効率  200mg QD 群、200mg BID 群ともに、評価対象とした罹患臓器のいずれにおいても奏</p>	最良総合効果		例数 (%)		200mg QD N=66	200mg BID N=66	CR		4 (6.1)	3 (4.5)	PR		44 (66.7)	48 (72.7)	LR	LR-U	14 (21.2)	8 (12.1)	LR-M	0	3 (4.5)	LR-P	1 (1.5)	2 (3.0)	判定不能		3 (4.5)	2 (3.0)	最良全奏効 (CR+PR)		48	51	最良全奏効率 [95%CI]		72.7% [60.4, 83.0]	77.3% [65.3, 86.7]
最良総合効果				例数 (%)																																	
		200mg QD N=66	200mg BID N=66																																		
CR		4 (6.1)	3 (4.5)																																		
PR		44 (66.7)	48 (72.7)																																		
LR	LR-U	14 (21.2)	8 (12.1)																																		
	LR-M	0	3 (4.5)																																		
	LR-P	1 (1.5)	2 (3.0)																																		
判定不能		3 (4.5)	2 (3.0)																																		
最良全奏効 (CR+PR)		48	51																																		
最良全奏効率 [95%CI]		72.7% [60.4, 83.0]	77.3% [65.3, 86.7]																																		

効 (PR 以上) が認められた。

表V-2 各群における臓器別奏効率

	200mg QD N=66 n (%)	200mg BID N=66 n (%)
皮膚	55	55
CR	8 (14.5)	10 (18.2)
PR	9 (16.4)	12 (21.8)
奏効 (CR+PR)	17 (30.9)	22 (40.0)
眼	48	49
CR	8 (16.7)	6 (12.2)
PR	8 (16.7)	19 (38.8)
奏効 (CR+PR)	16 (33.3)	25 (51.0)
口腔	30	42
CR	14 (46.7)	17 (40.5)
PR	1 (3.3)	7 (16.7)
奏効 (CR+PR)	15 (50.0)	24 (57.1)
食道	19	12
CR	9 (47.4)	5 (41.7)
PR	0	0
奏効 (CR+PR)	9 (47.4)	5 (41.7)
上部消化管	13	10
CR	7 (53.8)	4 (40.0)
PR	0	0
奏効 (CR+PR)	7 (53.8)	4 (40.0)
下部消化管	6	7
CR	3	4
PR	0	1
奏効 (CR+PR)	3	5
肝臓	9	4
CR	2	2
PR	1	0
奏効 (CR+PR)	3	2
肺	24	23
CR	4 (16.7)	2 (8.7)
PR	3 (12.5)	3 (13.0)
奏効 (CR+PR)	7 (29.2)	5 (21.7)
関節・筋膜	51	49
CR	10 (19.6)	10 (20.4)
PR	27 (52.9)	23 (46.9)
奏効 (CR+PR)	37 (72.5)	33 (67.3)

(2) 奏効持続期間 (DOR)

200mg QD 群では 48 例、200mg BID 群では 51 例に奏効 (PR 以上) が認められた。奏効が認められた患者における Primary/Secondary DOR の中央値は 200mg QD 群で 19.9 週、200mg BID 群で 20.9 週であり、その 95%CI は 200mg QD 群で [8.4, 41.4]、200mg BID 群で [12.1, 74.3] であった。

(3) 奏効到達時間 (TTR)

奏効 (PR 以上) が認められた患者における TTR の中央値は、200mg QD 群で 4.4 週 (最小値 3.7, 最大値 40.6)、200mg BID 群で 4.6 週 (最小値 3.7, 最大値 65.6) であった。

(4) 治療成功生存期間 (FFS)

FFS の中央値は 200mg QD 群で 16.6 ヶ月であり、その 95%CI は [10.5, NA] であった。200mg BID 群では not applicable (NA) であった。

FFS イベントは、200mg QD 群で慢性 GVHD の新たな全身治療の開始が 33.3% (22/66 例)、非再発死亡が 4.5% (3/66 例)、悪性腫瘍の再発が 6.1% (4/66 例) であった。200mg BID 群で慢性 GVHD の新たな全身治療の開始が 36.4% (24/66 例)、非再発死亡が 7.6% (5/66 例) であった。

(5) 全生存期間 (OS)

死亡した患者は、200mg QD 群で 8/66 例 (12.1%)、200mg BID 群で 6/66 例 (9.1%) であった。OS の中央値は、200mg QD 群、200 mg BID 群いずれも not applicable (NA) であった。

(6) 次治療開始までの期間 (TTNT)

TTNT イベントは 200mg QD 群では 33.3% (22/66 例)、200mg BID 群では 36.4% (24/66 例) で発生し、TTNT の中央値はいずれも not applicable (NA) であった。

**部分集団解析**

主要評価項目の部分集団解析 (サブグループ解析)

部分集団における最終患者登録後 1 年経過時点の best ORR は、以下のとおりであった。

**表 V-3 部分集団における best ORR (mITT 集団)**

サブグループ		200mg QD 群	200mg BID 群
全体	例数	66	66
	奏効 (CR 又は PR) 例数	48	51
	奏効率 (%) [95%CI]	72.7 [60.4, 83.0]	77.3 [65.3, 86.7]
イブ ルチ ニ ブ の 投 与 歴	あり	22	24
	奏効 (CR 又は PR) 例数	16	18
	奏効率 (%) [95%CI]	72.7 [49.8, 89.3]	75.0 [53.3, 90.2]
	なし	44	42
	奏効 (CR 又は PR) 例数	32	33
	奏効率 (%) [95%CI]	72.7 [57.2, 85.0]	78.6 [63.2, 89.7]
慢性 (GIM) 重症度	重度	46	43
	奏効 (CR 又は PR) 例数	34	32
	奏効率 (%) [95%CI]	73.9 [58.9, 85.7]	74.4 [58.8, 86.5]
	中等度以下	20	23
	奏効 (CR 又は PR) 例数	14	19
	奏効率 (%) [95%CI]	70.0 [45.7, 88.1]	82.6 [61.2, 95.0]
ベース スライ ン時 の 罹 患 臓 器 数	4 未満	33	31
	奏効 (CR 又は PR) 例数	25	26
	奏効率 (%) [95%CI]	75.8 [57.7, 88.9]	83.9 [66.3, 94.5]
	4 以上	33	35
	奏効 (CR 又は PR) 例数	23	25
	奏効率 (%) [95%CI]	69.7 [51.3, 84.4]	71.4 [53.7, 85.4]
過去 (GIM) に 対 す る 治 療 ラ イ ン 数	3 以下	36	31
	奏効 (CR 又は PR) 例数	28	24
	奏効率 (%) [95%CI]	77.8 [60.8, 89.9]	77.4 [58.9, 90.4]
	3 超	30	35
	奏効 (CR 又は PR) 例数	20	27
	奏効率 (%) [95%CI]	66.7 [47.2, 82.7]	77.1 [59.9, 89.6]
登録 ま で の 罹 患 期 間 (GIM) の 慢性	中央値超	30	36
	奏効 (CR 又は PR) 例数	17	28
	奏効率 (%) [95%CI]	56.7 [37.4, 74.5]	77.8 [60.8, 89.9]
	中央値以下	36	30
	奏効 (CR 又は PR) 例数	31	23
	奏効率 (%) [95%CI]	86.1 [70.5, 95.3]	76.7 [57.7, 90.1]
ベース スライ ド 投 与 量 の	中央値超	33	33
	奏効 (CR 又は PR) 例数	27	24
	奏効率 (%) [95%CI]	81.8 [64.5, 93.0]	72.7 [54.5, 86.7]
	中央値以下	32	33
	奏効 (CR 又は PR) 例数	21	27
	奏効率 (%) [95%CI]	65.6 [46.8, 81.4]	81.8 [64.5, 93.0]
ベース スライ ン 時 の 肺 罹 患	あり	24	23
	奏効 (CR 又は PR) 例数	16	17
	奏効率 (%) [95%CI]	66.7 [44.7, 84.4]	73.9 [51.6, 89.8]
	なし	42	43
	奏効 (CR 又は PR) 例数	32	34
	奏効率 (%) [95%CI]	76.2 [60.5, 87.9]	79.1 [64.0, 90.0]
性別	男性	42	33
	奏効 (CR 又は PR) 例数	31	24
	奏効率 (%) [95%CI]	73.8 [58.0, 86.1]	72.7 [54.5, 86.7]

	女性	24	33
	奏効 (CR 又は PR) 例数	17	27
	奏効率 (%) [95%CI]	70.8 [48.9, 87.4]	81.8 [64.5, 93.0]
年齢	65歳未満	49	46
	奏効 (CR 又は PR) 例数	39	35
	奏効率 (%) [95%CI]	79.6 [65.7, 89.8]	76.1 [61.2, 87.4]
	65歳以上	17	20
	奏効 (CR 又は PR) 例数	9	16
	奏効率 (%) [95%CI]	52.9 [27.8, 77.0]	80.0 [56.3, 94.3]
人種	白人	55	57
	奏効 (CR 又は PR) 例数	39	43
	奏効率 (%) [95%CI]	70.9 [57.1, 82.4]	75.4 [62.2, 85.9]
	白人以外	11	9
	奏効 (CR 又は PR) 例数	9	8
	奏効率 (%) [95%CI]	81.8 [48.2, 97.7]	8/9
ルキソリチニブの 投与歴	あり	20	18
	奏効 (CR 又は PR) 例数	13	13
	奏効率 (%) [95%CI]	65.0 [40.8, 84.6]	72.2 [46.5, 90.3]
	なし	46	48
	奏効 (CR 又は PR) 例数	35	38
	奏効率 (%) [95%CI]	76.1 [61.2, 87.4]	79.2 [65.0, 89.5]
最後の前治療に 対する最良全奏効	PR+CR	12	19
	奏効 (CR 又は PR) 例数	9	14
	奏効率 (%) [95%CI]	75.0 [42.8, 94.5]	73.7 [48.8, 90.9]
	SD+PD	44	35
	奏効 (CR 又は PR) 例数	31	27
	奏効率 (%) [95%CI]	70.5 [54.8, 83.2]	77.1 [59.9, 89.6]
薬 (PR) の併用 (サイクル1第1日 における) ロソピンの併用	あり	33	32
	奏効 (CR 又は PR) 例数	26	23
	奏効率 (%) [95%CI]	78.8 [61.1, 91.0]	71.9 [53.3, 86.3]
	なし	33	34
	奏効 (CR 又は PR) 例数	22	28
	奏効率 (%) [95%CI]	66.7 [48.2, 82.0]	82.4 [65.5, 93.2]
ベースライン時の (CFR)	60mL/分未満	12	16
	奏効 (CR 又は PR) 例数	7	10
	奏効率 (%) [95%CI]	58.3 [27.7, 84.8]	62.5 [35.4, 84.8]
	60mL/分以上 90mL/分未満	31	29
	奏効 (CR 又は PR) 例数	23	25
	奏効率 (%) [95%CI]	74.2 [55.4, 88.1]	86.2 [68.3, 96.1]
	90mL/分以上	23	21
	奏効 (CR 又は PR) 例数	18	16
	奏効率 (%) [95%CI]	78.3 [56.3, 92.5]	76.2 [52.8, 91.8]

95%CI:Clopper Pearson (正確) 法

#### 副次評価項目

##### (1) 【参考情報】 Lee の慢性 GVHD 症状尺度の変化

患者自身が評価する Lee の慢性 GVHD 症状尺度 (QOL の評価指標) において、少なくとも 1 回はベースラインから 7 ポイント以上減少 ( $\geq 7$ -PtR) を示した患者の割合は、200mg QD 群では 57.6% (38/66 例)、200mg BID 群では 62.1% (41/66 例) であった。少なくとも 2 回の連続した評価で  $\geq 7$ -PtR を示した患者の割合は 200mg QD 群では 42.4% (28/66 例)、200mg BID 群では 36.4% (24/66 例) であった。

また、 $\geq 7$ -PtR を維持した期間の合計値 (中央値) は、200mg QD 群では 18.3 週 (最小値 0, 最大値 74)、200mg BID 群では 19.0 週 (最小値 0, 最大値 87) であった。

##### (2) 【参考情報】 ステロイド投与量の経時的変化

ベースライン時におけるステロイド投与量 (プレドニゾロン換算用量、中央値) は 200mgQD 群では 0.19mg/kg/日 (最小値 0, 最大値 1.0)、200mg BID 群では 0.20mg/kg/日 (最小値 0, 最大値 1.1) であった。ベースライン時からステロイドを減量した患者数は 200mg QD 群では 59.1% (39/66 例)、200mg BID 群では 68.2% (45/66 例) であり、その用量の最大変化率 (中央値) は 200mg QD 群では -33.3% (最小値 -100.0, 最大値 18.8)、200mg BID 群では -50.0% (最小値 -100.0, 最大値 33.3) であった。また、ステロイドの投与を中止した患者は 200mg QD 群では 18.2% (12/66 例)、200mg BID

群では 22.7% (15/66 例) であった。

(3) 【参考情報】カルシニューリン阻害剤 (CNI) を減量又は中止した患者の割合  
ベースライン時に CNI を投与していた患者は 200mg QD 群では 36.4% (24/66 例)、200mg  
BID 群では 37.9% (25/66 例) であり、そのうち、CNI を減量した患者は 200mg QD 群  
では 37.5% (9/24 例)、200mg BID 群で 52.0% は (13/25 例)、CNI の投与を中止した  
患者は 200mg QD 群では 16.7% (4/24 例)、200mg BID 群では 28.0% (7/25 例) であっ  
た。

### 安全性

安全性の結果概要

表 V-4 200mg QD 群における安全性の結果概要

	安全性解析対象集団 200mg QD 群 (n=66)		概要
	有害事象	副作用	
すべての有害事象及び副作用、主な副作用	65 (98.5)	49 (74.2)	主な副作用は疲労 17 例 (25.8%)、悪心 9 例 (13.6%)、下痢、嘔吐、頭痛が各 6 例 (9.1%) であった。
Grade3 以上の有害事象及び副作用	37 (56.1)	13 (19.7)	2 例以上に認められた Grade3 以上の副作用は、下痢 2 例 (3.0%) であった。
重篤な有害事象及び副作用	27 (40.9)	5 (7.6)	重篤な副作用は 5 例 (蜂巣炎、感染性大腸炎、ブドウ球菌性菌血症、肺炎が各 1 例、下痢、悪心、嘔吐及び多臓器機能不全症候群 <sup>*1</sup> を併発した 1 例) に認められた。 ※1 死亡症例と同一症例
投与中止に至った有害事象及び副作用	16 (24.2)	9 (13.6)	投与中止に至った副作用は、9 例 (悪心 3 例、疲労、蜂巣炎、好中球減少症、筋痙縮、開口障害 <sup>*2</sup> 、食欲減退 <sup>*3</sup> 、多臓器機能不全症候群 <sup>*1</sup> 、トランスアミナーゼ増加が各 1 例) に認められた。 ※1 死亡症例と同一症例 ※2 筋痙縮を発現した症例と同一症例 ※3 悪心を発現した症例と同一症例
死亡に至った有害事象及び副作用	4 (6.1)	1 (1.5)	死亡に至った副作用は、1 例 (多臓器機能不全症候群) に認められた。

n (%)

MedDRA/J version20.0

Grade: NCI-CTCAE v5.0

表 V-5 200mg BID 群における安全性の結果概要

	安全性解析対象集団 200mg BID 群 (n=66)		概要
	有害事象	副作用	
すべての有害事象及び副作用、主な副作用	66 (100.0)	40 (60.6)	主な副作用は疲労 14 例 (21.2%)、悪心 7 例 (10.6%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 6 例 (9.1%)、下痢、頭痛及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 5 例 (7.6%) であった。
Grade3 以上の有害事象及び副作用	34 (51.5)	10 (15.2)	2 例以上に認められた Grade3 以上の副作用は、疲労 3 例 (4.5%)、無力症 2 例 (3.0%)、高血圧 2 例 (3.0%) であった。
重篤な有害事象及び副作用	23 (34.8)	2 (3.0)	重篤な副作用は 2 例 (微小血管症性溶血性貧血、慢性 GVHD <sup>*1</sup> 各 1 例) に認められた。

			※1 死亡症例と同一症例
投与中止に至った有害事象及び副作用	12 (18.2)	7 (10.6)	投与中止に至った副作用は、7例（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が2例、疲労、微小血管症性溶血性貧血、潰瘍性角膜炎、頭痛、激越、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加※1が各1例）に認められた。 ※1 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加と同一症例
死亡に至った有害事象及び副作用	4 (6.1)	1 (1.5)	死亡に至った副作用は、1例（慢性GVHD）に認められた。

n (%)

MedDRA/J version20.0

Grade: NCI-CTCAE v5.0

表V-6 いずれかの群で10%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	200mg QD 群 (N=66)	200mg BID 群 (N=66)
すべての有害事象	65 (98.5)	66 (100.0)
<b>胃腸障害</b>		
下痢	23 (34.8)	21 (31.8)
悪心	23 (34.8)	18 (27.3)
嘔吐	18 (27.3)	10 (15.2)
腹痛	11 (16.7)	7 (10.6)
嚥下障害	13 (19.7)	1 (1.5)
口内乾燥	8 (12.1)	5 (7.6)
便秘	7 (10.6)	5 (7.6)
腹部膨満	7 (10.6)	0
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>		
咳嗽	20 (30.3)	17 (25.8)
呼吸困難	21 (31.8)	12 (18.2)
鼻閉	7 (10.6)	8 (12.1)
湿性咳嗽	8 (12.1)	7 (10.6)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>		
疲労	30 (45.5)	20 (30.3)
末梢性浮腫	17 (25.8)	13 (19.7)
発熱	14 (21.2)	6 (9.1)
<b>感染症および寄生虫症</b>		
上気道感染	17 (25.8)	18 (27.3)
肺炎	7 (10.6)	7 (10.6)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>		
筋痙縮	13 (19.7)	13 (19.7)
関節痛	12 (18.2)	8 (12.1)
四肢痛	8 (12.1)	10 (15.2)
背部痛	7 (10.6)	7 (10.6)
<b>臨床検査</b>		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (9.1)	10 (15.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (7.6)	8 (12.1)
血中クレアチニン増加	5 (7.6)	7 (10.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (6.1)	7 (10.6)
<b>代謝および栄養障害</b>		
高血糖	10 (15.2)	12 (18.2)
食欲減退	12 (18.2)	5 (7.6)
<b>神経系障害</b>		
頭痛	13 (19.7)	18 (27.3)
浮動性めまい	5 (7.6)	8 (12.1)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>		
そう痒症	8 (12.1)	9 (13.6)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>		
転倒	7 (10.6)	8 (12.1)
挫傷	8 (12.1)	3 (4.5)
<b>血管障害</b>		

高血圧	12 (18.2)	11 (16.7)
血液およびリンパ系障害		
貧血	5 (7.6)	8 (12.1)
n(%) MedDRA/J version20.0		
表V-7 いずれかの群で5%以上に認められた副作用（安全性解析集団）		
器官別大分類（SOC）	200mg QD 群 (N=66)	200mg BID 群 (N=66)
基本語（PT）		
すべての副作用	49 (74.2)	40 (60.6)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	17 (25.8)	14 (21.2)
末梢性浮腫	2 (3.0)	4 (6.1)
無力症	0	4 (6.1)
胃腸障害		
悪心	9 (13.6)	7 (10.6)
下痢	6 (9.1)	5 (7.6)
嘔吐	6 (9.1)	1 (1.5)
便秘	4 (6.1)	1 (1.5)
臨床検査		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (6.1)	6 (9.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (4.5)	5 (7.6)
血中アルカリフォスファターゼ増加	0	4 (6.1)
神経系障害		
頭痛	6 (9.1)	5 (7.6)
末梢性ニューロパチー	4 (6.1)	2 (3.0)
代謝および栄養障害		
高血糖	5 (7.6)	2 (3.0)
食欲減退	4 (6.1)	2 (3.0)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	2 (3.0)	4 (6.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	4 (6.1)	1 (1.5)
血管障害		
高血圧	1 (1.5)	4 (6.1)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	1 (1.5)	4 (6.1)
n(%) MedDRA/J version20.0		

## ②国内第Ⅲ相試験（ME3208-2 試験）<sup>8)</sup>

本情報は、データカットオフ日（最終患者登録後 24 週経過時）時点のデータに基づき作成した。

なお、本試験は承認日まで実施し、承認日以降は製造販売後臨床試験に切り替えることとした。

目的	ステロイド依存性又は抵抗性の慢性移植片対宿主病（慢性 GVHD）患者を対象に、ベルモスジルの有効性及び安全性を検討する。
対象	ステロイド依存性又は抵抗性の慢性 GVHD 患者 21 例 （modified Intention To Treat (mITT) 集団 <sup>※1</sup> 21 例／PPS (Per Protocol Set) 集団 <sup>※2</sup> 21 例／安全性解析対象集団 <sup>※3</sup> 21 例） レスポナー集団 <sup>※4</sup> 18 例 ※1 治療期開始以降に最低 1 回の投与が確認された患者 ※2 治験実施計画書に定めた治験スケジュールを遵守し、重大な治験実施計画書違反がない患者 ※3 ベルモスジルが 1 回以上投与されたステロイド依存性又は抵抗性の慢性 GVHD 患者 ※4 mITT 集団においてベースライン（Visit2：第 2 来院日）後の総合効果判定で完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）を示した患者
主な選択基準	以下のすべての基準に該当する患者を本試験の対象とした。 ・ NIH Consensus Development Project Criteria（2014 年）により慢性 GVHD と診断されている。 ・ 同意日時点での年齢が 12 歳以上の患者。性別は問わない。 ・ 同種造血幹細胞移植（allo-HCT）を受けた患者 ・ 中等症から重症の慢性 GVHD と診断された患者 ・ 過去に受けた慢性 GVHD に対する全身治療（前治療）が 3 種類以下の患者 ・ allo-HCT 後の任意の時点でステロイド依存性又は抵抗性の慢性 GVHD と定義される

	<p>患者</p> <p>ステロイド依存性：長期的にプレドニゾロンを 0.25mg/kg/日（又は 0.5mg/kg/隔日）以下に減量できない場合と定義する。</p> <p>ステロイド抵抗性：プレドニゾロン 1mg/kg/日を 2 週間投与しても増悪する場合、4～8 週間 0.5mg/kg/日以上プレドニゾロンを継続したにもかかわらず改善しない場合、又は症状再燃のためプレドニゾロン 0.5mg/kg/日未満に減量できない場合と定義する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・観察期中（スクリーニング時からベースライン時の治療期登録まで；ベースライン時までの少なくとも 14 日間）、一定の用法・用量でコルチコステロイド（ステロイド）を使用している患者。また、ステロイドに加えて他の免疫抑制療法を受けている場合、観察期中、一定の用法・用量で免疫抑制剤を使用している患者</li> </ul>
主な除外基準	<p>以下の基準の一つでも該当する患者は、本試験から除外した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・活動性の急性移植片対宿主病（acute graft versus host disease; aGVHD）の患者</li> <li>・B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）による発症の既往歴がある、又はキャリアである患者</li> <li>・移植後リンパ増殖性疾患を有する患者</li> <li>・過去 3 年以内に悪性腫瘍と診断された患者。ただし、移植が行われた悪性腫瘍は除く。</li> <li>・ベースライン時の肺機能検査で一秒量%予測値（%FEV<sub>1</sub>）が 39%以下、又は NIH 肺スコアが 3 である患者</li> <li>・過去 28 日以内に慢性 GVHD に対してイブルチニブ又はルキシソリチニブリン酸塩を使用している患者</li> <li>・過去にベルモスジルを投与された患者</li> <li>・その他、本試験を実施するのに治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者</li> </ul>
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群試験
方法	<p>ベルモスジル 200mg を 1 日 1 回、食後に経口投与した。</p> <p>本試験は、観察期（28 日以内）、治療期、後観察期（28 日）、追跡調査期で構成された。なお、本試験は承認日まで実施し、承認日以降は製造販売後臨床試験に切り替えることとした。</p>
投与期間	疾患進行又は許容できない有害事象の発現等の投与中止基準に該当するまで投与を継続した。
有効性評価項目	<p>主要評価項目（検証的な解析項目）：最終患者登録後 24 週経過時点における最良全奏効率（best ORR）</p> <p>評価項目の定義</p> <p>総合効果が CR 又は PR と判定された患者の割合を全奏効率（ORR）、投与期間中のいずれかの評価時点で一度でも CR 又は PR と判定された患者の割合を best ORR と定義した。評価は NIH Consensus Development Project Criteria（2014 年）に基づき治験責任医師が行った。</p> <p>副次評価項目：各評価時点における ORR、臓器別奏効率、奏効持続期間（DOR）、20 週以上奏効が持続した患者の割合、奏効到達時間（TTR）、治療成功生存期間（FFS）、全生存期間（OS）、Lee の慢性 GVHD 症状尺度の変化、ステロイド投与量の経時的变化 等</p> <p>評価項目の定義</p> <p>臓器別奏効率：各臓器において総合効果が CR 又は PR、及び合計（CR+PR）の奏効を示した患者の割合</p> <p>DOR：総合効果判定で初めて CR 又は PR と評価された時点を開始日とし、初めて評価が悪化した時点（CR から PR、又は PR から無効（LR）となった評価時点）、慢性 GVHD に対する新たな全身治療の開始又は死亡のいずれか早い時点までの期間を primary DOR と定義した。また、初めて LR と評価された時点、慢性 GVHD に対する新たな全身治療の開始又は死亡のいずれか早い時点までの期間を secondary DOR と定義した。</p> <p>TTR：投与開始後から最初に CR 又は PR を示した評価時点までの期間</p> <p>FFS：ベルモスジル初回投与から、慢性 GVHD に対する新たな全身治療の開始、基礎疾患である悪性腫瘍の進行・再発、死亡のいずれかが起こるまでの期間と定義した。なお、慢性 GVHD の新たな全身治療の開始は、ステロイド増量</p>

	<p>がプレドニゾロン換算で 1mg/日未満の場合及びその他の免疫抑制剤の種類を変更した場合は含まないこととした。</p> <p>OS：ベルモスジルの初回投与から理由を問わない死亡までの期間</p> <p>探索的評価項目：次治療開始までの期間（TTNT）、肺機能の推移 等</p> <p>評価項目の定義</p> <p>TTNT：ベルモスジルの初回投与から慢性 GVHD の新たな全身治療の開始までの期間</p> <p>部分集団解析（サブグループ解析）：主要評価項目の部分集団解析（最終患者登録後 24 週経過時点における best ORR）等</p>
安全性評価項目	有害事象、血液学的検査及び生化学検査、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図
解析計画	<p>データカットオフ日（最終患者登録後 24 週経過時）時点のデータに基づき解析した。</p> <p>主要評価項目：最終患者登録後 24 週経過時点における best ORR とその両側 95% CI (Clopper Pearson [正確] 法) を算出し、CI の下限値が閾値である 25%を上回ることを確認した。</p> <p>副次評価項目：以下の副次評価項目について、期間を集計する項目については Kaplan-Meier 法を用いて中央値とその両側 95%CI を算出した。カットオフ時点で期間が継続している患者は打ち切りとして扱った。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>各評価時点における ORR：各評価時点の ORR を算出した。</li> <li>臓器別奏効率：評価項目の項に示す定義に基づき記述統計量の要約を行った。</li> <li>DOR：12、20、24、32、36、48 週時点の DOR 率及び 95%CI を算出した。</li> <li>20 週以上奏効が持続した患者の割合：20 週以上奏効（PR 以上）が持続した患者数及び割合を算出した。</li> <li>TTR：評価項目の項に示す定義に基づき記述統計量の要約を行った。</li> <li>FFS：6、12、18 及び 24 ヶ月時点の FFS 率及び 95%CI を算出した。</li> <li>OS：6、12、18 及び 24 ヶ月時点の生存率及び 95%CI を算出した。</li> <li>Lee の慢性 GVHD 症状尺度の変化：7つのドメインスコアの平均値を用いてサマリースコアを算出し、ベースラインから 7 ポイント以上の減少（<math>\geq 7</math>-point reduction; <math>\geq 7</math>-PtR）を示した患者の割合を算出した。また、2 回連続の評価で <math>\geq 7</math>-PtR を示した患者の割合及び <math>\geq 7</math>-PtR を維持した期間（最初に <math>\geq 7</math>-PtR を示した時点から最初に <math>&lt; 7</math>-PtR を示した時点までの期間として定義）を算出した。</li> <li>ステロイド投与量の経時的変化：各評価時点でのステロイド投与量をプレドニゾロン換算（mg/kg/日）し、経時的なステロイド投与量、ベルモスジル投与期間中のベースラインからステロイド最大減量時までの変化量及び変化率、ベルモスジル投与期間中にステロイドを減量した患者数及び割合を算出した。なお、複数のステロイドを使用している場合には合算値を算出し、局所での使用については合算しないこととした。</li> </ul> <p>探索的評価項目：TTNT は、評価項目の項に示す定義に基づき記述統計量の要約を行った。肺機能については、一秒量（FEV<sub>1</sub>）及び一秒量%予測値（%FEV<sub>1</sub>）並びにベースラインからの変化量を評価した。</p> <p>部分集団解析（サブグループ解析）：主要評価項目の部分集団解析（最終患者登録後 24 週経過時点における best ORR）について、背景因子別（年齢、性別、過去に受けた慢性 GVHD に対する治療種類数、イブチニブの投与歴、ルキソリチニブリン酸塩の投与歴、登録までの慢性 GVHD の罹病期間、ベースライン時の罹患臓器数、ベースライン時の肺罹患、ベースライン時のステロイド投与量、ベースライン時の eGFR、移植後の GVHD 予防としての抗胸腺細胞グロブリン（ATG）の使用、慢性 GVHD のステロイド依存性、スクリーニング時の慢性 GVHD 重症度、プロトンポンプ阻害剤（PPI）の併用、CYP3A 誘導剤の併用、H<sub>2</sub> ブロッカーの併用）に解析を実施した。</p> <p>安全性評価項目：有害事象、Grade 3 以上の有害事象（CTCAE v5.0-JCOG）を発現した患者数及び発現頻度を、MedDRA/J 器別大分類（version 24.1）、基本語、Grade 別及び因果関係別に要約した。また、臨床検査値、バイタルサイン、心電図などに関するデータの記述統計量を用いて要約した。</p> <p>Grade の定義</p>

	<p>全ての有害事象の Grade は、有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE）v5.0 日本語訳日本腫瘍研究グループ（Japan Clinical Oncology Group; JCOG）版（CTCAE-JCOG v5.0）の定義に基づき、Grade 1：軽症、Grade 2：中等症、Grade 3：重症、Grade 4：生命を脅かす及び Grade 5：死亡の 5 段階で評価した。</p>																																																								
結果	<p>データカットオフ時点で 21 例中 19 例（90.5%）が本剤の投与継続中であり、追跡期間の中央値は 9.90 ヶ月であった。</p> <p><b>有効性</b>  <b>主要評価項目：検証的な解析結果</b>  最終患者登録後 24 週経過時点における最良全奏効率（best ORR）  最終患者登録後 24 週経過時点における best ORR は 85.7%（18/21 例）であった。その 95%CI は [63.66, 96.95] であり、95%CI の下限値が事前に設定した閾値 25% を上回ったことから、主要評価項目が閾値以上であることの検証が達成されたと判断された。なお、奏効が得られた患者の最良全奏効は、すべて PR であった。</p> <p>最終患者登録後 24 週経過時点における best ORR（mITT 集団、PPS 集団）  <b>表 V-8 最良総合効果</b></p> <table border="1" data-bbox="493 730 1099 1039"> <thead> <tr> <th colspan="2">最良総合効果</th> <th>例数 (%)</th> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>N=21</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">CR</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="2">PR</td> <td>18 (85.7)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">LR</td> <td>LR-M</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>LR-U</td> <td>3 (14.3)</td> </tr> <tr> <td>LR-P</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="2">判定不能</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="2">奏効 (CR+PR)</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td colspan="2">最良奏効率[95%CI]</td> <td>85.7% [63.66, 96.95]</td> </tr> </tbody> </table> <p>LR：無効、LR-M：無効（改善と悪化の混合）、LR-U：無効（不変）、LR-P：無効（悪化）  95%CI:Clopper Pearson（正確）法</p> <p><b>副次評価項目</b>  (1) 各評価時点における全奏効率（ORR）  投与開始 2 週後、8 週後、24 週後時点における ORR は、それぞれ 19.0%（4/21 例）、61.9%（13/21 例）、75.0%（15/20 例）であった。最終患者登録 24 週後のデータカットオフ時点における投与 48 週経過例の ORR は、5 例中 4 例であった。奏効が得られた患者の最良全奏効は、すべて PR であった。</p> <p>(2) 臓器別奏効率  臓器別奏効率は、皮膚 54.5%（6/11 例）、眼 20.0%（3/15 例）、口腔 66.7%（12/18 例）、食道が 2 例中 1 例、上部消化管が 1 例中 1 例、関節・筋膜が 5 例中 4 例であった。下部消化管及び肺では奏効が認められなかった。なお、本試験に登録された患者において肝臓に病変を有する患者は含まれなかった。</p> <p>臓器別奏効率（mITT 集団、PPS 集団）  <b>表 V-9 臓器別奏効率</b></p> <table border="1" data-bbox="493 1597 1115 2080"> <thead> <tr> <th></th> <th>200mg QD N=21 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>2 (18.2)</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>4 (36.4)</td> </tr> <tr> <td>奏効 (CR+PR)</td> <td>6 (54.5)</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>1 (6.7)</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>2 (13.3)</td> </tr> <tr> <td>奏効 (CR+PR)</td> <td>3 (20.0)</td> </tr> <tr> <td>口腔</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>6 (33.3)</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>6 (33.3)</td> </tr> <tr> <td>奏効 (CR+PR)</td> <td>12 (66.7)</td> </tr> <tr> <td>食道</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>	最良総合効果		例数 (%)			N=21	CR		0	PR		18 (85.7)	LR	LR-M	0	LR-U	3 (14.3)	LR-P	0	判定不能		0	奏効 (CR+PR)		18	最良奏効率[95%CI]		85.7% [63.66, 96.95]		200mg QD N=21 n (%)	皮膚	11	CR	2 (18.2)	PR	4 (36.4)	奏効 (CR+PR)	6 (54.5)	眼	15	CR	1 (6.7)	PR	2 (13.3)	奏効 (CR+PR)	3 (20.0)	口腔	18	CR	6 (33.3)	PR	6 (33.3)	奏効 (CR+PR)	12 (66.7)	食道	2
最良総合効果		例数 (%)																																																							
		N=21																																																							
CR		0																																																							
PR		18 (85.7)																																																							
LR	LR-M	0																																																							
	LR-U	3 (14.3)																																																							
	LR-P	0																																																							
判定不能		0																																																							
奏効 (CR+PR)		18																																																							
最良奏効率[95%CI]		85.7% [63.66, 96.95]																																																							
	200mg QD N=21 n (%)																																																								
皮膚	11																																																								
CR	2 (18.2)																																																								
PR	4 (36.4)																																																								
奏効 (CR+PR)	6 (54.5)																																																								
眼	15																																																								
CR	1 (6.7)																																																								
PR	2 (13.3)																																																								
奏効 (CR+PR)	3 (20.0)																																																								
口腔	18																																																								
CR	6 (33.3)																																																								
PR	6 (33.3)																																																								
奏効 (CR+PR)	12 (66.7)																																																								
食道	2																																																								

CR	1
PR	0
奏効 (CR+PR)	1
上部消化管	1
CR	1
PR	0
奏効 (CR+PR)	1
下部消化管	1
CR	0
PR	0
奏効 (CR+PR)	0
肝臓 <sup>*</sup>	0
CR	-
PR	-
奏効 (CR+PR)	-
肺	6
CR	0
PR	0
奏効 (CR+PR)	0
関節・筋膜	5
CR	1
PR	3
奏効 (CR+PR)	4

※ 本試験に登録された患者において肝臓に病変を有する患者は含まれなかった。

### (3) 奏効持続期間 (DOR)

20 週以上奏効が持続した患者の割合

奏効 (PR 以上) が認められた患者 18 例における Primary 及び Secondary DOR の中央値は、not applicable (NA) であった。

また、20 週以上奏効が持続した患者の割合は、13/18 例 (72.2%) であった。

### (4) 奏効到達時間 (TTR)

奏効 (PR 以上) が認められた患者 18 例における TTR の中央値は、4.10 週 (最小値 2.1, 最大値 24.1) であった。

### (5) 治療成功生存期間 (FFS)

FFS の中央値は not applicable (NA) であった。6 及び 12 カ月の FFS の Kaplan-Meier 推定値は、それぞれ 0.95 及び 0.87 であり、その 95%CI はそれぞれ [0.71, 0.99] 及び [0.54, 0.97] であった。

FFS イベントは 9.5% (2/21 例) で発生し、その理由は、慢性 GVHD に対する新たな全身治療の開始 (1 例) 及び悪性腫瘍の進行又は再発 (1 例) であった。

### (6) 全生存期間 (OS)

OS の中央値は not applicable (NA) であった。死亡例は 4.8% (1/21 例) に認められ、6 及び 12 カ月の OS の Kaplan-Meier 推定値は、いずれも 0.95 であり、その 95%CI は [0.71, 0.99] であった。

### 探索的評価項目

#### 次治療開始までの期間 (TTNT)

TTNT イベントは 4.8% (1/21 例) で発生し、TTNT の中央値は not applicable (NA) であった。

### 部分集団解析

主要評価項目の部分集団解析

部分集団における最終患者登録後 24 週経過時点の best ORR は、以下のとおりであった。

表 V-10 部分集団における最終患者登録後 24 週経過時点の best ORR (mITT 集団)

サブグループ		n (%)
全体	例数	21
	奏効 (CR 又は PR) 例数	18
	奏効率 (%) [95%CI]	85.7 [63.66, 96.95]

	性別	男性	14
		奏功 (CR 又は PR) 例数	11
		奏功率 (%) [95%CI]	78.6 [49.20, 95.34]
		女性	7
		奏功 (CR 又は PR) 例数	7
	年齢	奏功率 (%) [95%CI]	7/7
		18歳未満	1
		奏功 (CR 又は PR) 例数	1
		奏功率 (%) [95%CI]	1/1
		18歳以上 65歳未満	15
		奏功 (CR 又は PR) 例数	12
		奏功率 (%) [95%CI]	80.0 [51.91, 95.67]
		65歳以上	5
		奏功 (CR 又は PR) 例数	5
	奏功率 (%) [95%CI]	5/5	
	イブ ルチニ ブの 投与歴	あり	3
		奏功 (CR 又は PR) 例数	2
		奏功率 (%) [95%CI]	2/3
		なし	18
		奏功 (CR 又は PR) 例数	16
	ルキ ン酸 塩の 投与歴	奏功率 (%) [95%CI]	88.9 [65.29, 98.62]
		あり	0
		奏功 (CR 又は PR) 例数	0
		奏功率 (%) [95%CI]	-
		なし	21
	スク リー ニ ン グ 時 の 重 症 度	奏功 (CR 又は PR) 例数	18
		奏功率 (%) [95%CI]	85.7 [63.66, 96.95]
		重度	9
		奏功 (CR 又は PR) 例数	7
		奏功率 (%) [95%CI]	7/9
	ベ ー ス ラ イ ン 時 の 罹 患 臓 器 数	中等度以下	12
		奏功 (CR 又は PR) 例数	11
		奏功率 (%) [95%CI]	91.7 [61.52, 99.79]
4未満		16	
奏功 (CR 又は PR) 例数		13	
過 去 に 受 け た 慢 性 種 類 数	奏功率 (%) [95%CI]	81.3 [54.35, 95.95]	
	4以上	5	
	奏功 (CR 又は PR) 例数	5	
	奏功率 (%) [95%CI]	5/5	
	1	2	
	奏功 (CR 又は PR) 例数	2	
	奏功率 (%) [95%CI]	2/2	
	2	12	
	奏功 (CR 又は PR) 例数	11	
	奏功率 (%) [95%CI]	91.7 [61.52, 99.79]	
登 録 ま で の 慢 性 罹 病 期 間	3	7	
	奏功 (CR 又は PR) 例数	5	
	奏功率 (%) [95%CI]	5/7	
	4超	0	
	奏功 (CR 又は PR) 例数	0	
ベ ー ス ラ イ ン 時 の ス テ ロ イ ド 投 与 量	奏功率 (%) [95%CI]	-	
	中央値以下	11	
	奏功 (CR 又は PR) 例数	9	
	奏功率 (%) [95%CI]	81.8 [48.22, 97.72]	
	中央値超	10	
	奏功 (CR 又は PR) 例数	9	
	奏功率 (%) [95%CI]	90.0 [55.50, 99.75]	
	中央値以下	12	
	奏功 (CR 又は PR) 例数	10	
	奏功率 (%) [95%CI]	83.3 [51.59, 97.91]	
	中央値超	9	
	奏功 (CR 又は PR) 例数	8	
	奏功率 (%) [95%CI]	8/9	

	ベースライン時の肺罹患	あり	6
		奏功 (CR 又は PR) 例数	5
		奏功率 (%) [95%CI]	5/6
		なし	15
		奏功 (CR 又は PR) 例数	13
		奏功率 (%) [95%CI]	86.7 [59.54, 98.34]
	プロトンポンプ阻害薬 (PPI) の併用	あり	11
		奏功 (CR 又は PR) 例数	8
		奏功率 (%) [95%CI]	72.7 [39.03, 93.98]
		なし	10
		奏功 (CR 又は PR) 例数	10
		奏功率 (%) [95%CI]	100.0 [69.15, 100.00]
	CYP3A誘導剤の併用	あり	0
		奏功 (CR 又は PR) 例数	0
		奏功率 (%) [95%CI]	-
		なし	21
		奏功 (CR 又は PR) 例数	18
		奏功率 (%) [95%CI]	85.7 [63.66, 96.95]
	H <sub>2</sub> プロロッカーの併用	あり	10
		奏功 (CR 又は PR) 例数	10
		奏功率 (%) [95%CI]	100.0 [69.15, 100.00]
なし		11	
奏功 (CR 又は PR) 例数		8	
奏功率 (%) [95%CI]		72.7 [39.03, 93.98]	
ベースライン時のeGFR	60mL/分未満	6	
	奏功 (CR 又は PR) 例数	5	
	奏功率 (%) [95%CI]	5/6	
	60mL/分以上 90mL/分以下	11	
	奏功 (CR 又は PR) 例数	9	
	奏功率 (%) [95%CI]	81.8 [48.22, 97.72]	
	90mL/分超	4	
	奏功 (CR 又は PR) 例数	4	
移植後のGVHD予防としての抗胸腺細胞グロブリン (ATG) の使用	あり	2	
	奏功 (CR 又は PR) 例数	2	
	奏功率 (%) [95%CI]	2/2	
	なし	19	
	奏功 (CR 又は PR) 例数	16	
	奏功率 (%) [95%CI]	84.2 [60.42, 96.62]	
慢性GVHDのステロイド依存性	ステロイド依存性	18	
	奏功 (CR 又は PR) 例数	17	
	奏功率 (%) [95%CI]	94.4 [72.71, 99.86]	
	ステロイド抵抗性	1	
	奏功 (CR 又は PR) 例数	0	
	奏功率 (%) [95%CI]	0/1	
	ステロイド依存性及び抵抗性	2	
	奏功 (CR 又は PR) 例数	1	
奏功率 (%) [95%CI]	1/2		

95%CI:Clopper Pearson (正確) 法

#### 副次評価項目

##### (1) 【参考情報】 Lee の慢性 GVHD 症状尺度の変化

患者自身が評価する Lee の慢性 GVHD 症状尺度 (QOL の評価指標) において、少なくともベースラインから 7 ポイント以上減少 ( $\geq 7$ -PtR) を示した患者の割合は、57.1% (12/21 例) であった。

少なくとも 2 回の連続した評価で  $\geq 7$ -PtR を示した患者の割合は、47.6% (10/21 例) であった。

また、 $\geq 7$ -PtR を維持した期間の合計値 (中央値) は、22.20 週 (最小値 4.0, 最大値 51.3) であった。

##### (2) 【参考情報】 ステロイド投与量の経時的変化

ベースライン時におけるステロイド投与量 (プレドニゾロン換算用量、中央値) は

0.220mg/kg/日（最小値 0.04, 最大値 0.46）であった。ベースライン時からステロイドを減量した患者数は12/21例(57.1%)であり、最大変化量(中央値)は-0.040mg/kg/日(最小値-0.39, 最大値 0.00)、最大変化率(中央値)は-23.33%(最小値-84.78, 最大値 0.00)であった。

**探索的評価項目**

【参考情報】肺機能の推移

%FEV<sub>1</sub>のベースラインからの変化量(平均値)は、投与開始24週後では-0.457%であった。

**安全性**

安全性の結果概要

**表V-11 安全性の結果概要（安全性解析対象集団）**

	安全性解析対象集団 (n=21)		
	有害事象	副作用	概要
すべての有害事象及び副作用、主な副作用	18 (85.7)	8 (38.1)	主な副作用は帯状疱疹、筋痙縮が各2例(9.5%)であった。
Grade3以上の有害事象及び副作用	6 (28.6)	1 (4.8)	Grade3以上の副作用は、肺炎1例(4.8%)であった。
重篤な有害事象及び副作用	6 (28.6)	1 (4.8)	重篤な副作用は1例(肺炎)に認められた。
投与中止に至った有害事象及び副作用	1 (4.8)	-	投与中止に至った有害事象は1例(縦隔の悪性新生物、再発急性骨髄性白血病 <sup>※</sup> )に認められたが、治験薬との関連性はなしと判定された。 ※ 同一症例
死亡に至った有害事象及び副作用	1 (4.8)	-	死亡に至った有害事象は、1例(再発急性骨髄性白血病)に認められたが、治験薬との関連性はなしと判定された。

n(%)

MedDRA/J version24.1

Grade: CTCAE v5.0-JCOG

2例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

**表V-12 2例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）**

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	N=21
すべての有害事象	18 (85.7)
感染症および寄生虫症	
帯状疱疹	3 (14.3)
COVID - 19	3 (14.3)
筋骨格系および結合組織障害	
背部痛	2 (9.5)
筋痙縮	2 (9.5)
筋肉痛	2 (9.5)
胃腸障害	
下痢	4 (19.0)
眼障害	
白内障	3 (14.3)
代謝および栄養障害	
低カリウム血症	2 (9.5)
皮膚および皮下組織障害	
蕁麻疹	2 (9.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	
浮腫	2 (9.5)

n(%)

MedDRA/J version24.1

2例以上に認められた副作用（安全性解析対象集団）	
表V-13 2例以上に認められた副作用（安全性解析対象集団）	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	N=21
すべての副作用	8（38.1）
感染症および寄生虫症	
帯状疱疹	2（9.5）
筋骨格系および結合組織障害	
筋痙縮	2（9.5）
n（%）	MedDRA/J version24.1

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

- ・製造販売後臨床試験（ME3208-2試験の継続試験）
- ・レジストリデータを用いた製造販売後データベース調査

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

レジストリデータを用いた製造販売後データベース調査

## (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ROCK 阻害薬：リパスジル塩酸塩水和物、ファスジル塩酸塩水和物

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

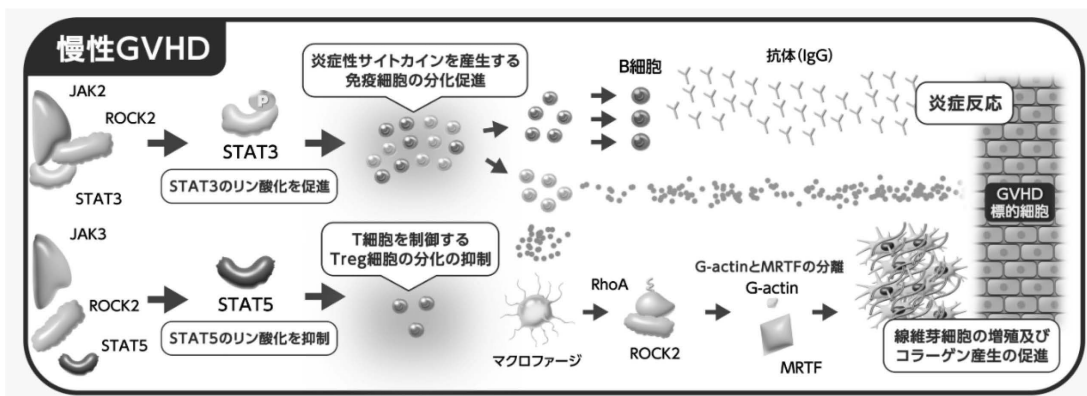
#### (1) 作用部位・作用機序

Rho-associated coiled-coil containing protein kinase (ROCK) 2 は、T 細胞受容体シグナル伝達を含む T 細胞免疫応答の調整、細胞骨格系再構築及びエフェクター T 細胞の機能獲得において中心的な役割を果たす Rho GTPase シグナル伝達経路の下流に存在する分子である<sup>13)</sup>。

ベルモスジルは ROCK2 に選択的に結合し、ROCK2 のキナーゼ活性を阻害した<sup>14,15)</sup>。

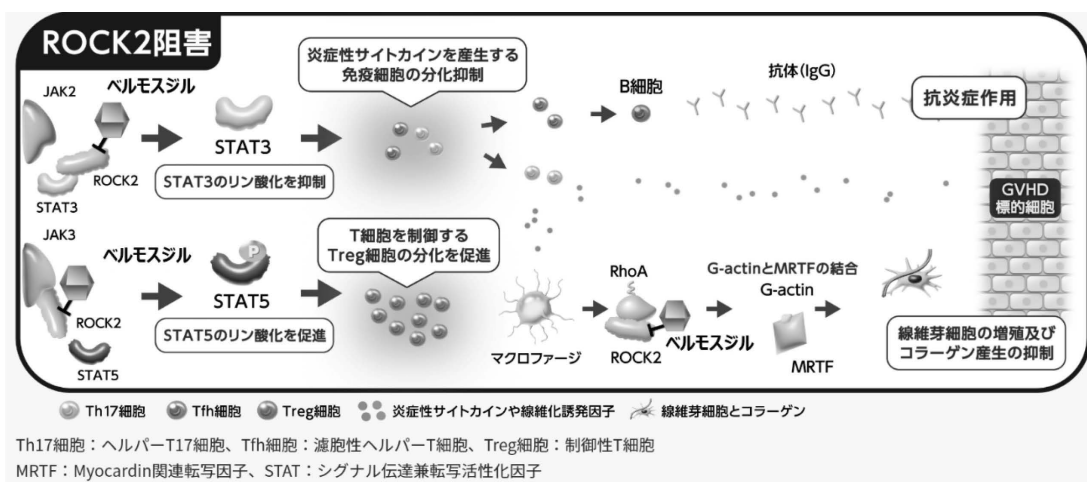
慢性 GVHD

慢性 GVHD の慢性炎症には、Th17 細胞と Tfh 細胞の過剰な活性化<sup>16~19)</sup> と、Treg 細胞の減少<sup>16,17,20)</sup> が関わっている。また、慢性 GVHD の線維化には線維芽細胞の増殖とコラーゲン産生の促進<sup>17)</sup> が関わっている。なお、細胞内の転写因子 MRTF を介した Rho シグナル伝達が線維化において重要な経路であることが知られている<sup>21,22)</sup>。



ベルモスジルの作用機序

ベルモスジルは慢性 GVHD において、ROCK2 阻害<sup>14,15)</sup>による Th17 細胞、Tfh 細胞への分化抑制と Treg 細胞への分化促進による免疫調整作用<sup>15,23)</sup>を示すと考えられる。また、線維化に関与する転写因子 MRTF を介した組織線維化シグナル伝達経路の抑制により抗線維化作用<sup>24~26)</sup>を示すと考えられる。



監修 徳島大学大学院医歯薬学研究所 血液・内分泌代謝内科学教室 主任教授 松岡 賢市 先生

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

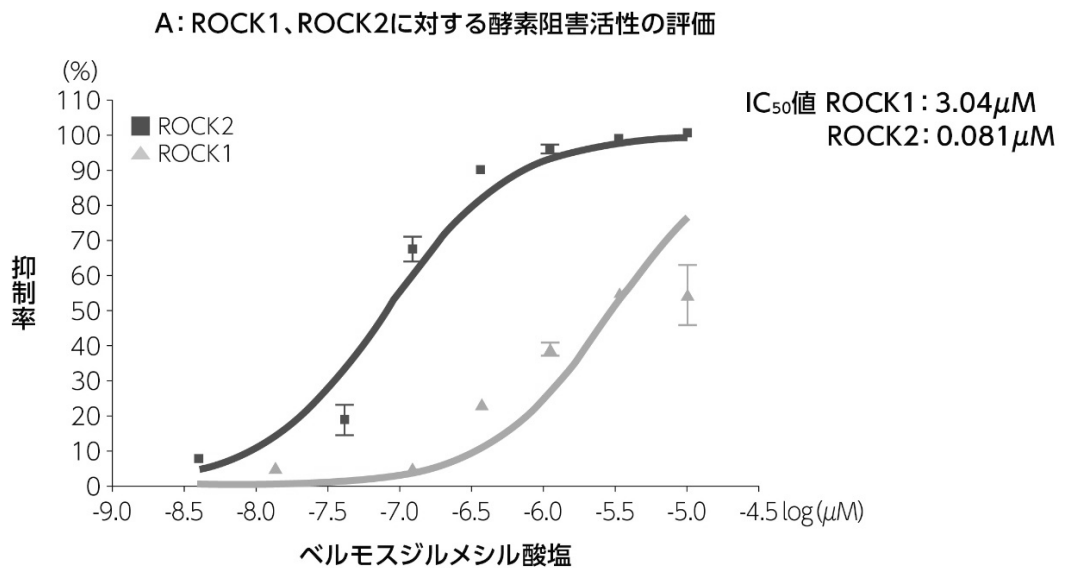
本項におけるベルモスジルメシル酸塩の投与量及び濃度は、ベルモスジル（遊離塩基）換算値を表記した。

### 1) ROCK に対する酵素阻害

#### ① ROCK1 及び ROCK2 に対する酵素阻害 (*in vitro*)<sup>14)</sup>

末梢血管平滑筋細胞由来の ROCK1 及び ROCK2 を用いてベルモスジルメシル酸塩の酵素阻害活性を評価した結果、ROCK1、ROCK2 に対する 50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub> 値) は、それぞれ 3.04 μmol/L、0.081 μmol/L であった (A)。

また、ラット脳から抽出した ROCK2 を用いてベルモスジルメシル酸塩の ROCK2 阻害様式を評価した結果、阻害様式は ATP 競合的であることが示された (B)。



#### B: ROCK2に対する阻害様式の評価(Lineweaver-Burkプロット)

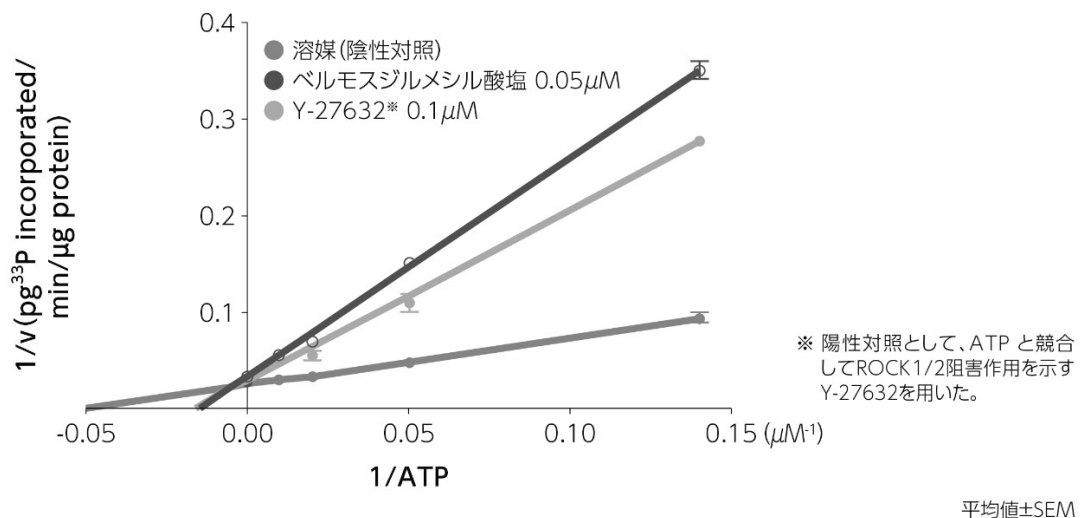


図 ROCK1 及び ROCK2 に対する酵素阻害

【方法】 A: 末梢血管平滑筋細胞由来 ROCK1 及び ROCK2 タンパク、[γ-<sup>33</sup>P] ATP 及び S6 キナーゼ (S6K) を含む溶液中にベルモスジルメシル酸塩 (0~10 μmol/L) を添加し、[γ-<sup>33</sup>P] S6K の放射活性を指標に ROCK1、ROCK2 に対する酵素阻害活性を評価した。

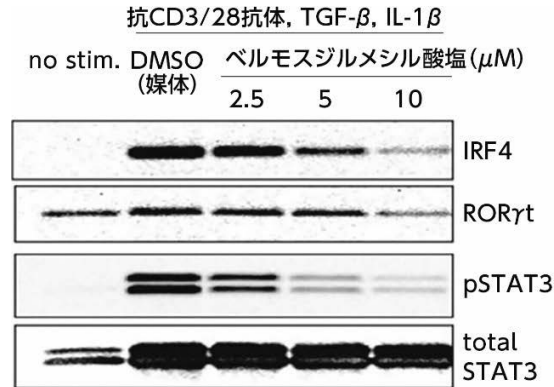
B: ラット脳から抽出した ROCK2、[γ-<sup>33</sup>P] ATP 及び S6K を含む溶液中に、ベルモスジルメシル酸塩 (0.05 μmol/L) 又は Y-27632 (非選択的 ROCK 阻害薬、0.1 μmol/L) を添加し、[γ-<sup>33</sup>P] S6K の放射活性を指標に ROCK2 阻害様式を評価した。

## 2) T細胞免疫応答の調整作用

### ①ヘルパーT17細胞 (Th17細胞) 転写因子の発現及びリン酸化 STAT3 (pSTAT3) に対する作用 (*in vitro*)<sup>15)</sup>

健康被験者由来の CD4 陽性 T 細胞に対してベルモスジルメシル酸塩、抗 CD3/28 抗体、TGF- $\beta$  及び IL-1 $\beta$  を反応させ、炎症性サイトカインの産生に關与する Th17 細胞の転写因子に対する発現作用及び活性化作用を検討した結果、Th17 細胞活性化に必要な特異的転写因子である IRF4、ROR $\gamma$ t の発現量及び pSTAT3 量の濃度依存的な減少が認められた。

このことから、ベルモスジルメシル酸塩は Th17 細胞活性化に必要な転写因子の発現及び活性化を阻害することで、Th17 細胞の活性化を抑制することが示唆された。



TGF- $\beta$ : トランスフォーミング増殖因子- $\beta$ 、IL-1 $\beta$ : インターロイキン1 $\beta$

DMSO: ジメチルスルホキシド、IRF4: インターフェロン調節因子4

ROR $\gamma$ t: レチノイン酸受容体関連オーファン受容体 $\gamma$ t、pSTAT: リン酸化したSTAT(シグナル伝達兼転写活性化因子)

### 図 Th17細胞活性化に必要な転写因子 (IRF4、ROR $\gamma$ t) の発現及び pSTAT3 に対する作用

【方法】健康被験者由来の CD4 陽性 T 細胞に対し、ベルモスジルメシル酸塩 (0~10  $\mu$ mol/L)、抗 CD3/28 抗体 (5  $\mu$ g/mL)、TGF- $\beta$  (5ng/mL) 及び IL-1 $\beta$  (50ng/mL) を反応させ、Th17 細胞への分化を誘導する条件下で培養後、ウェスタンブロッティングにより細胞溶解液中の IRF4、ROR $\gamma$ t、リン酸化 STAT3 (pSTAT3)、総 STAT3 (total STAT3) を検出した。

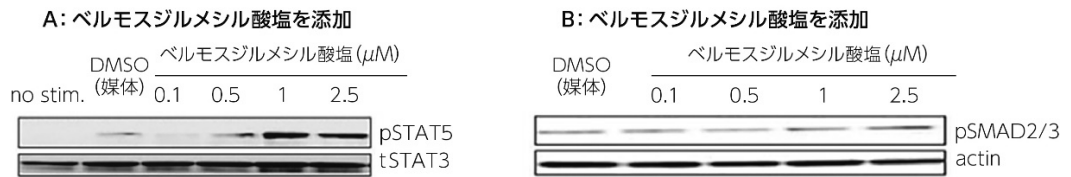
②制御性 T 細胞 (Treg 細胞) 活性化に必要な転写因子 (pSTAT5、Foxp3) の発現に対する作用及び Treg 細胞の分化並びに機能増強に対する作用 (*in vitro*)<sup>15)</sup>

健康被験者由来の CD4 陽性 T 細胞に対し、免疫抑制を担う Treg 細胞の活性化に必要な転写因子 [リン酸化 STAT5 (pSTAT5) 及びフォークヘッドボックス P3 (Foxp3)] に対するベルモスジルメシル酸塩の発現亢進作用及び Treg 細胞分化亢進作用を検討した結果、pSTAT5 量の増加 (A~C)、Foxp3 を発現する Treg 細胞割合 (D) 及び Treg 細胞が産生する IL-10 量の増加 (E) が認められた。

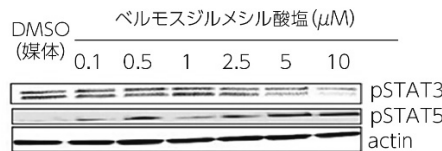
さらに、ベルモスジルメシル酸塩による Treg 細胞への影響を検討した結果、Treg 細胞による CD4 陽性 T 細胞の増殖抑制作用の増強が認められた (F)。

このことから、ベルモスジルメシル酸塩は Treg 細胞活性化に関与する転写因子 pSTAT5、Foxp3 の発現を亢進することで、Treg 細胞への分化亢進と Treg 細胞の機能を増強することが示唆された。

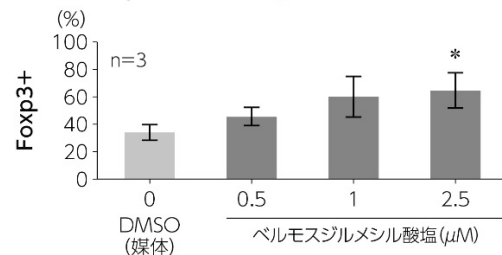
A~C: Th17細胞及びTreg細胞への分化誘導条件下(培養48時間)



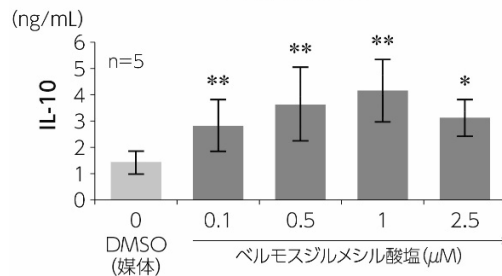
C: Th17細胞分化誘導(5日間)後にベルモスジルメシル酸塩を添加(3時間)



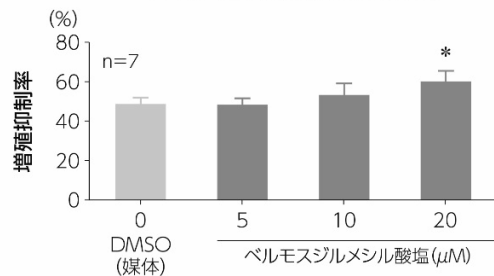
D: Foxp3+が陽性のTreg細胞の割合(培養120時間)



E: IL-10産生量



F: CD4陽性T細胞の増殖抑制率



平均値±SD  
\*p<0.05, \*\*p<0.01 vs. 媒体群 (two-tailed Student's t-test)

pSTAT: リン酸化したSTAT (シグナル伝達兼転写活性化因子)  
Foxp3: フォークヘッドボックスP3  
pSMAD2/3 (リン酸化SMAD2/3): TGF-βシグナル伝達系における主要な転写因子  
actin: 細胞骨格の主要な構成成分  
DMSO: ジメチルスルホキシド

図 Treg 細胞活性化に必要な転写因子 (pSTAT5、Foxp3) の発現に対する作用及び Treg 細胞の分化並びに機能増強に対する作用

【方法】健康被験者由来の CD4 陽性 T 細胞に対し、ベルモスジルメシル酸塩 (0~10 μmol/L)、抗 CD3/28 抗体 (5 μg/mL)、IL-1β (50ng/mL) 及び TGF-β (5ng/mL) を反応させ、Th17 細胞及び Treg 細胞への分化を誘導する条件下で 48 時間 (A, B) 又は 120 時間 (D) 培養した。

A~C: Th17 細胞及び Treg 細胞分化への誘導条件下において、ウエスタンブロッティングにより細胞溶解液中のリン酸化 STAT5 (pSTAT5)、総 STAT3 (total STAT3)、リン酸化 STAT3 (pSTAT3)、SMAD2/3、アクチンを検出した。

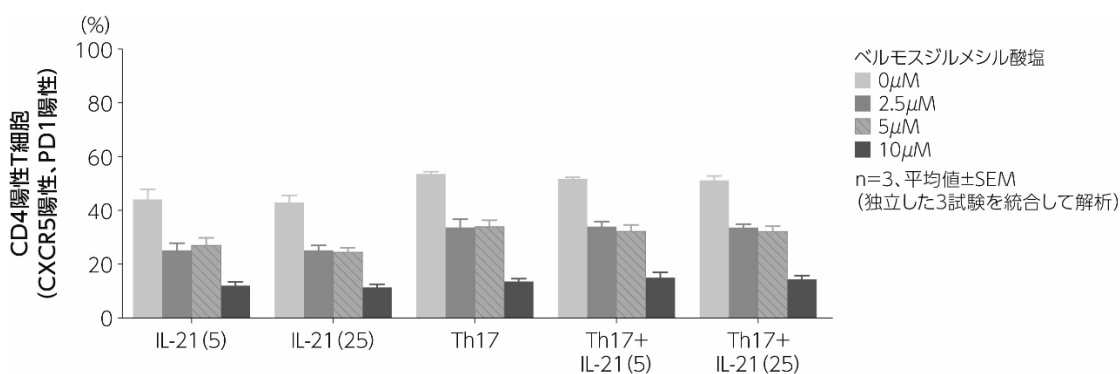
D: フローサイトメトリーにより Treg 細胞の分化や機能発現に必要なフォークヘッドボックス P3 (Foxp3) 転写因子を発現する Treg 細胞割合を算出し、独立した 3 試験を統合して解析した。

E: ELISA 法により Treg 細胞が産生する IL-10 産生量を測定し、独立した 5 試験を統合して解析した。

F: フローサイトメトリーにより蛍光標識した CD4 陽性 T 細胞の増殖抑制率を算出し、独立した 7 試験を統合して解析した。

③濾胞性ヘルパーT細胞 (Tfh細胞) の分化に対する作用 (*in vitro*)<sup>23)</sup>

CD4陽性T細胞の一つでありCXCR5、PD1などを発現するTfh細胞への分化に対する作用を検討するため、CD4陽性T細胞(健康被験者由来)にベルモスジルメシル酸塩を処理した結果、CXCR5及びPD1が共陽性であるCD4陽性T細胞割合の減少が認められたことから、ベルモスジルメシル酸塩のTfh細胞に対する分化抑制作用が示唆された。



IL-21: Tfh細胞への分化に必要なIL-21 (0, 5又は25ng/mL)のみを反応させる条件  
 Th17: Tfh細胞への分化に必要な抗CD3/28抗体, IL-1β及びTGF-βを反応させる条件  
 Th17+IL-21: 両培養条件を組み合わせた条件

図中の( )は、IL-21の処理濃度(ng/mL)を示す。

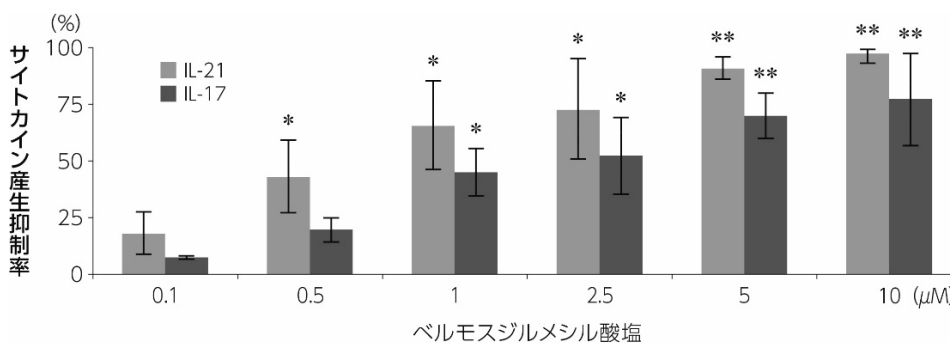
CXCR5: 抗CXCR5モカイン受容体5  
 PD1: 抗プログラム細胞死タンパク質1

図 各培養条件下における Tfh 細胞割合 (PD1 及び CXCR5 が共陽性である CD4 陽性 T 細胞割合)

【方法】健康被験者由来の CD4 陽性 T 細胞に対してベルモスジルメシル酸塩 (0~10 μmol/L) を処理し、IL-21 (0, 5 又は 25ng/mL) のみを反応させる条件 (IL-21)、抗 CD3/28 抗体 (5 μg/mL)、IL-1β (50ng/mL) 及び TGF-β (5ng/mL) を反応させる条件 (Th17) 又は両培養条件を組み合わせた条件 (Th17+IL-21) で 48 時間培養し、Th17 細胞及び Tfh 細胞への分化を誘導した。その後、CXCR5 及び PD1 が共陽性である CD4 陽性 T 細胞割合をフローサイトメトリーにより測定した。

④Th17細胞におけるサイトカイン産生に対する作用 (*in vitro*)<sup>15)</sup>

健康被験者由来の CD4 陽性 T 細胞に対し、ベルモスジルメシル酸塩、抗 CD3/28 抗体、IL-1β 及び TGF-β を反応させ、Th17 細胞への分化を誘導する条件下で培養した結果、ベルモスジルメシル酸塩は媒体群と比較して、炎症性サイトカインである IL-21 及び IL-17 産生を抑制し、有意差が認められた (two-tailed Student's t-test)。



平均値(図中のエラーバーは原著に詳述なし)  
 \*p<0.05, \*\*p<0.01 vs. 媒体群 (two-tailed Student's t-test)

図 Th17細胞におけるサイトカイン (IL-21、IL-17) 産生に対する作用

【方法】健康被験者由来の CD4 陽性 T 細胞に対し、ベルモスジルメシル酸塩 (0~10 μmol/L)、抗 CD3/28 抗体 (5 μg/mL)、IL-1β (50ng/mL) 及び TGF-β (5ng/mL) を反応させ、Th17 細胞への分化を誘導する条件下で培養した。その後、ELISA 法により培養上清中の各種サイトカイン (IL-21, IL-17) 産生量を測定した。

### 3) 抗線維化作用

#### ① ヒト肺線維芽細胞におけるコラーゲン産生に対する作用 (*in vitro*)<sup>24)</sup>

組織線維化に關与する I 型コラーゲン  $\alpha 1$  鎖 (Col1 $\alpha 1$ ) 産生に対する作用を検討するため、ヒト肺線維芽細胞にベルモスジルメシル酸塩を処理し、Col1 $\alpha 1$  の mRNA 発現量 (A) 及び Col1 $\alpha 1$  の前駆体であるプロコラーゲン 1 $\alpha$  のタンパク量 (B) を測定した結果は以下のとおりであり、ベルモスジルメシル酸塩は線維性細胞外基質のコラーゲン産生を阻害し、組織線維化を抑制することが示唆された。

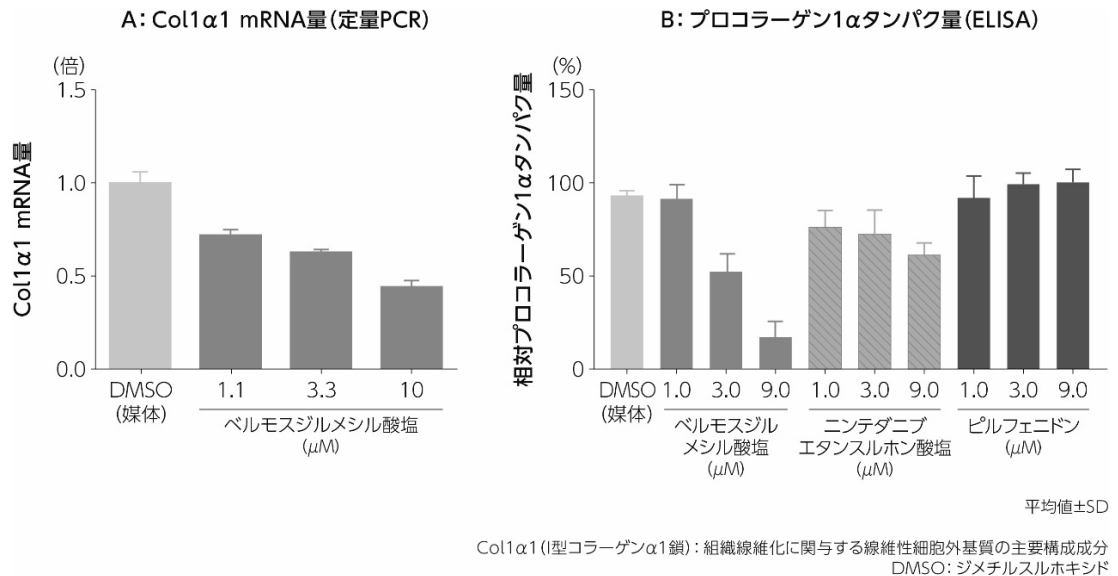


図 ヒト肺線維芽細胞におけるコラーゲン産生に対する作用

【方法】 A: LL-24 ヒト肺線維芽細胞に対し、ベルモスジルメシル酸塩 (1.1、3.3、10  $\mu\text{mol/L}$ ) を処理し、24 時間培養後に定量 PCR 法により Col1 $\alpha 1$  の mRNA 発現量を測定した。  
B: LL-24 ヒト肺線維芽細胞に対し、ベルモスジルメシル酸塩 (1.0、3.0、9.0  $\mu\text{mol/L}$ )、抗線維化剤ニンテダニブエタンスルホン酸塩 (1.0、3.0、9.0  $\mu\text{mol/L}$ )、抗線維化剤ピルフェニドン (1.0、3.0、9.0  $\mu\text{mol/L}$ ) のいずれかを処理し、24 時間培養後に ELISA 法により培養上清中のプロコラーゲン 1 $\alpha$  タンパク量を測定した。

#### ② ヒト肺線維芽細胞における結合組織成長因子 (CTGF) の発現に対する作用 (*in vitro*)<sup>24)</sup>

ヒト肺線維芽細胞において、組織線維化シグナル伝達経路を活性化させる CTGF に対するベルモスジルメシル酸塩の作用を検討した結果、CTGF の mRNA 発現量の変化は以下のとおりであり、ベルモスジルメシル酸塩は CTGF の発現を阻害することが示唆された。

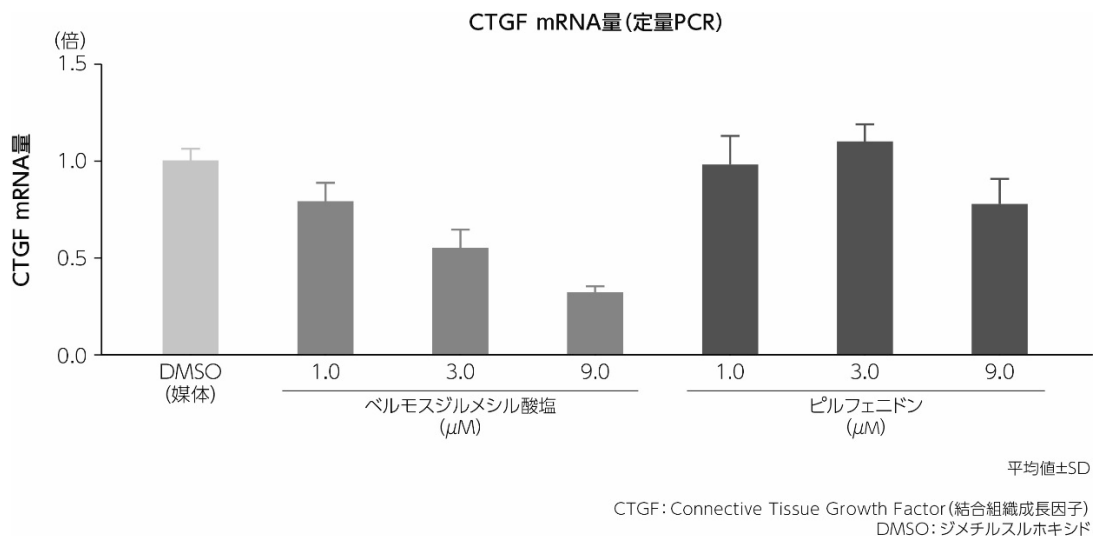


図 ヒト肺線維芽細胞における CTGF の発現に対する作用

【方法】 LL-24 ヒト肺線維芽細胞に対し、ベルモスジルメシル酸塩 (1.0、3.0、9.0  $\mu\text{mol/L}$ )、抗線維化剤ピルフェニドン (1.0、3.0、9.0  $\mu\text{mol/L}$ ) のいずれかを処理し、24 時間培養後に定量 PCR 法により CTGF の mRNA 発現量を測定した。

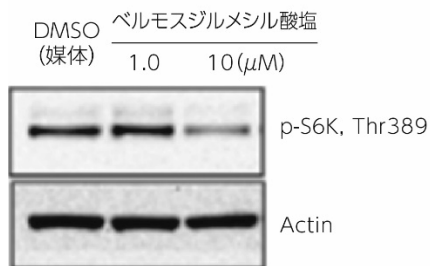
③ ヒト肺線維芽細胞及びマウス線維芽細胞における mTOR シグナル伝達に対する作用 (*in vitro*)<sup>25)</sup>

WI-38 ヒト肺線維芽細胞株又は HT-1080 ヒト結合組織線維肉腫細胞株にベルモスジルメシル酸塩を処理し、mTOR シグナル伝達経路の活性化制御に関与する S6K の活性化体であるリン酸化 S6K (p-S6K, Thr389) 及び総 S6K を測定した結果、ベルモスジルメシル酸塩は S6K のリン酸化を阻害し、S6K の活性化を抑制した (A, B)。

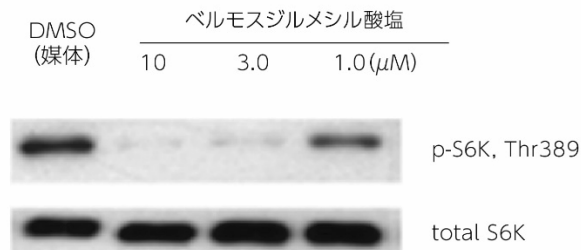
また、NIH3T3 マウス線維芽細胞株にベルモスジルメシル酸塩を反応させベルモスジルの細胞増殖抑制作用を検討した結果、ベルモスジルメシル酸塩は NIH3T3 マウス線維芽細胞株の増殖を抑制した (増殖抑制 IC<sub>50</sub>: 1.6 μmol/L) (C)。

これらの結果から、ベルモスジルメシル酸塩は筋線維芽細胞のコラーゲン産生などに関与する mTOR シグナル伝達経路及び線維芽細胞の増殖を阻害し、線維化を抑制することが示唆された。

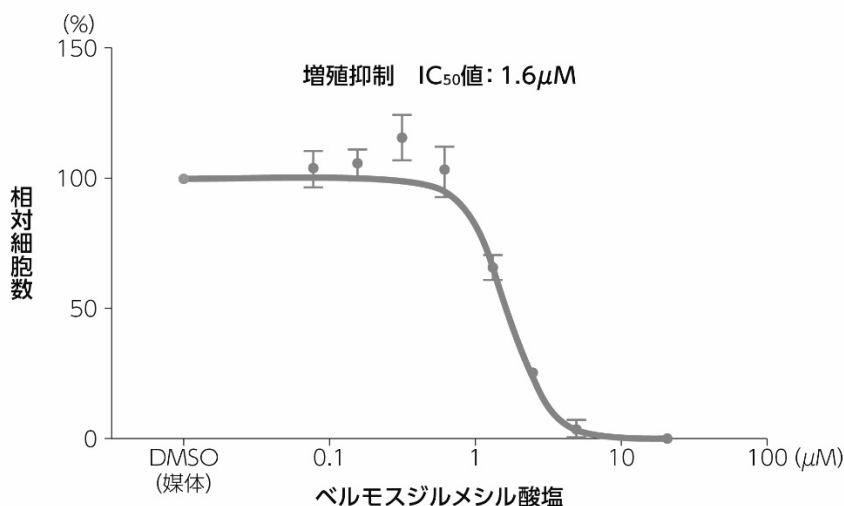
**A: WI-38ヒト肺線維芽細胞株**



**B: HT-1080ヒト結合組織線維肉腫細胞株**



**C: NIH3T3マウス線維芽細胞株**



平均値±SD

mTOR: mammalian target of rapamycin (ラパマイシン標的タンパク質)  
 mTORシグナル伝達経路の活性化は線維性コラーゲン産生を促進する。  
 DMSO: ジメチルスルホキシド

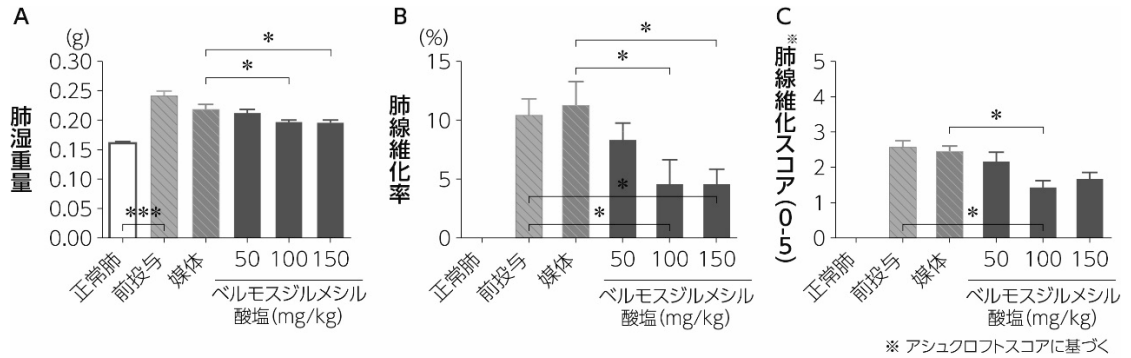
**図 ヒト線維芽細胞及びマウス線維芽細胞における mTOR シグナル伝達に対する作用**

【方法】A, B: WI-38 ヒト肺線維芽細胞株又は HT-1080 ヒト結合組織線維肉腫細胞株に対しベルモスジルメシル酸塩 (1.0, 3.0 又は 10 μmol/L) を処理し、18 時間培養後、mTOR シグナル伝達経路の活性化制御に関与するリボソームタンパク質 S6K の活性化体であるリン酸化 S6K (p-S6K, Thr389) 及び総 S6K をウエスタンブロッティングにより検出した。

C: NIH3T3 マウス線維芽細胞株に対しベルモスジルメシル酸塩を 72 時間反応させ、細胞増殖をスルホローダミン B 染色による比色定量により測定し、細胞増殖阻害曲線を検討した。

④肺線維症モデルにおける抗線維化作用（マウス）<sup>26)</sup>

ブレオマイシン誘発マウス肺線維症モデルにおいてベルモスジルメシル酸塩の抗線維化作用を検討した結果、媒体群でみられた肺湿重量の増加 (A) 及び肺線維化率の増加 (B) は、いずれもベルモスジルメシル酸塩 (100、150mg/kg/日) 群で抑制され、有意差が認められた (肺湿重量: Holm-Sidak's multiple comparison post-hoc test after 1-way analysis of variance、肺線維化率: Dunnett's multiple comparison test after 1-way analysis of variance)。肺線維化スコア (C) は、媒体群と比較してベルモスジルメシル酸塩 (100mg/kg/日) 群で低下し、有意差が認められた (Kruskal-Wallis test)。



平均値±SEM, 各群n=12

A: \*p<0.05 ベルモスジルメシル酸塩群 vs. 媒体群 (Holm-Sidak's multiple comparison post-hoc test after 1-way analysis of variance)

\*\*\*p<0.0001 正常肺群 vs. 前投与群 (unpaired t-test)

B: \*p<0.05 (Dunnett's multiple comparison test after 1-way analysis of variance)

C: \*p<0.05 (Kruskal-Wallis test)

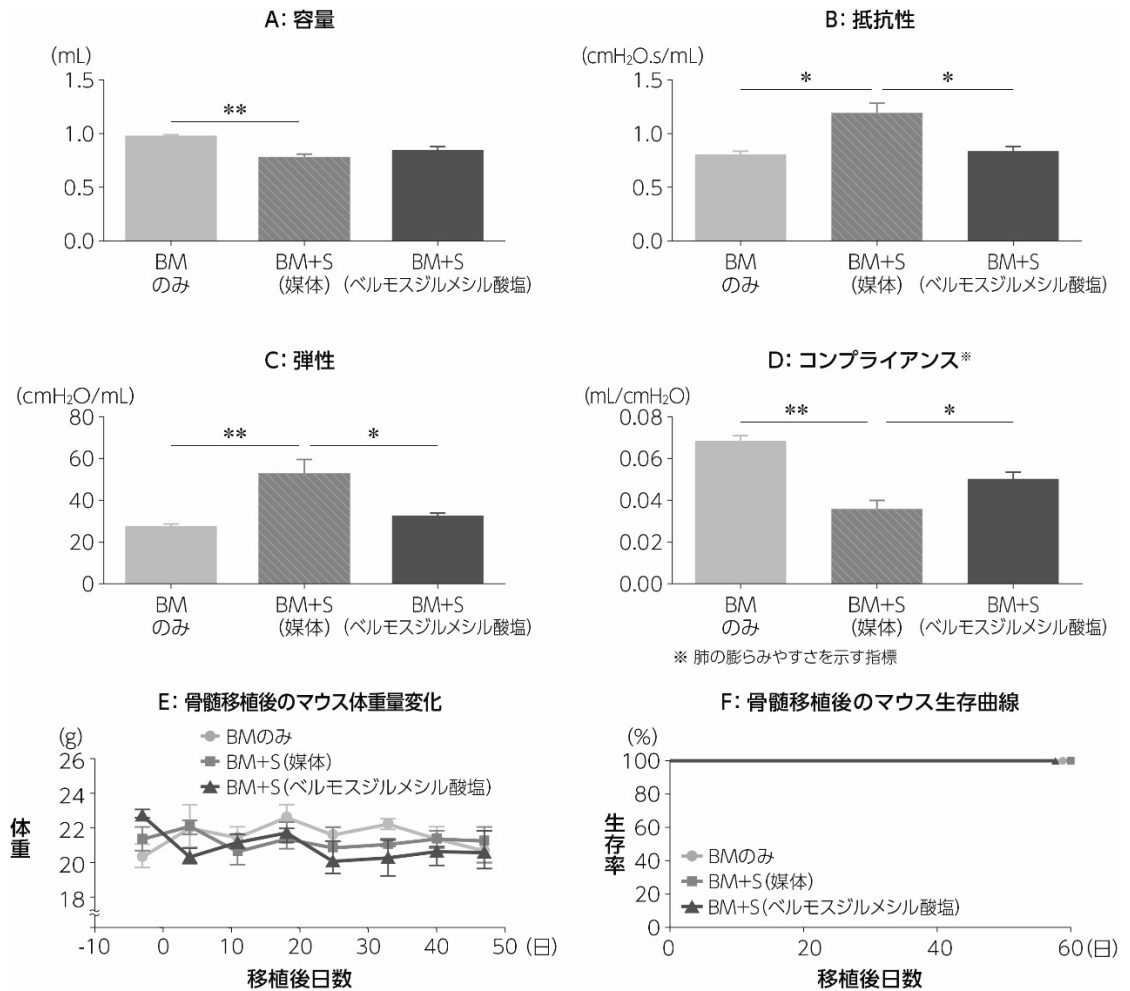
図 ブレオマイシン誘発マウス肺線維症モデルにおける抗線維化作用

【方法】 C57BL/6 マウス (雄 12 例/群) にブレオマイシン (2.25U/kg) を気管内投与し、ブレオマイシン誘発マウス肺線維症モデルを作製した。ブレオマイシン投与 8 日後より、媒体対照 (0.4%メチルセルロース) 又はベルモスジルメシル酸塩 (50、100、150mg/kg/日) を 14 日間経口投与した。その後、炎症反応による肺浮腫の指標として、摘出した肺組織の肺湿重量を測定し、肺線維化率を算出した。また、肺線維化を病理組織学的に評価した。

#### 4) 慢性 GVHD に対する作用

##### ① 肺機能に対する作用 (マウス) -1<sup>27)</sup>

骨髄細胞移植 (BM) を単独又は脾細胞移植 (S) を併用してマウス慢性 GVHD モデルを作製し、ベルモスジルメシル酸塩の肺機能に対する作用を検討した結果、媒体群と比較してベルモスジルメシル酸塩群で抵抗性 (B)、弾性 (C) 及びコンプライアンス (D) において有意差が認められた (two-tailed Student's t-test)。ベルモスジルメシル酸塩投与によるマウスの体重は以下の推移を示し (E)、移植後 60 日目で全例の生存が確認された (F)。



平均値±SEM, 各群n=8  
\*p<0.05, \*\*p<0.01 vs. BM+媒体群(two-tailed Student's t-test)

BM: 骨髄細胞移植, S: 脾細胞移植

#### 図 マウス慢性 GVHD モデルにおける肺機能に対する作用

**【方法】** B10.BR マウス (8 例/群) に移植 3 及び 2 日前にシクロホスファミド (120mg/kg) の腹腔内投与及び放射線照射 (8.5Gy) を実施し、尾静脈より C57BL/6 の骨髄細胞 ( $1 \times 10^7$  個) を単独又は脾細胞 ( $1 \times 10^6$  個) と共に移植することにより細気管支閉塞を伴うマウス慢性 GVHD モデルを作製した。慢性 GVHD 症状を発現する移植後 28 日目より、媒体対照 (0.4%メチルセルロース) 又はベルモスジルメシル酸塩 (100mg/kg/日) を腹腔内投与し、移植後 56 日目にプレチスモグラフィを用いて肺機能 (容量、抵抗性、弾性及びコンプライアンス) を測定した。

②肺機能に対する作用 (マウス) -2<sup>16</sup>)

マウス慢性 GVHD モデルにおいてベルモスジルメシル酸塩の肺機能に対する作用を検討した結果、媒体群と比較してベルモスジルメシル酸塩群で抵抗性 (A)、弾性 (B) 及びコンプライアンス (C) において有意差が認められた (1-way analysis of variance)。

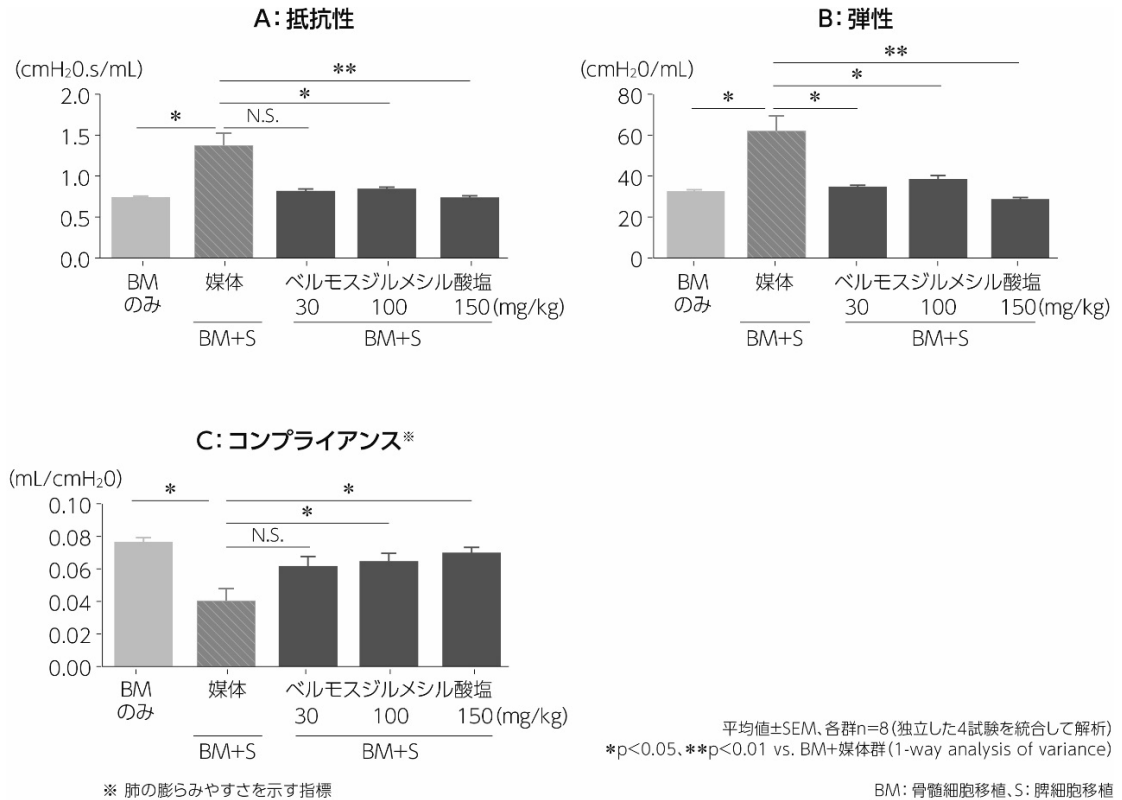


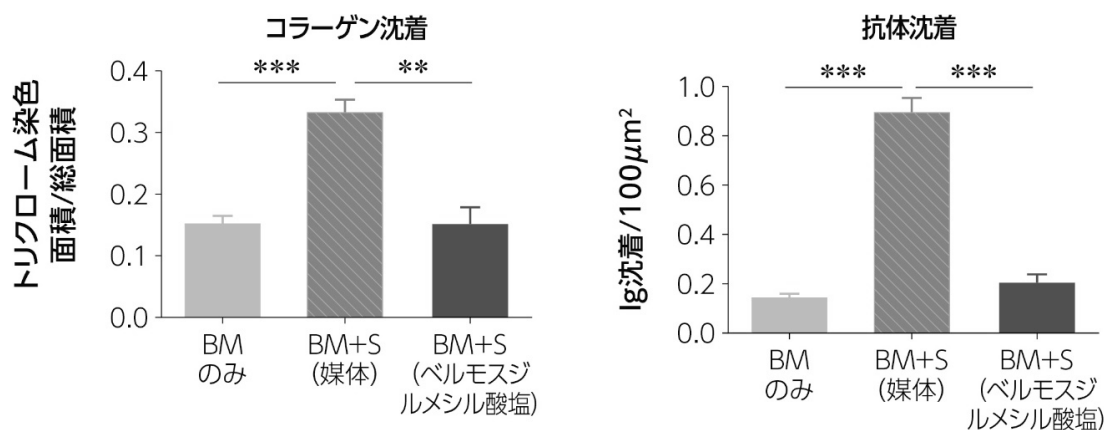
図 マウス慢性 GVHD モデルにおける肺機能に対する作用

【方法】 B10.BR マウス (8 例/群) に移植 3 及び 2 日前にシクロホスファミド (120mg/kg) の腹腔内投与及び放射線照射 (8.5Gy) を実施し、尾静脈より C57BL/6 の骨髓細胞 ( $1 \times 10^7$  個) を単独又は脾細胞 ( $1 \times 10^6$  個) と共に移植することにより細気管支閉塞を伴うマウス慢性 GVHD モデルを作製した。慢性 GVHD 症状を発現する移植後 28 日目より、媒体対照 (0.4%メチルセルロース) 又はベルモスジルメシル酸塩 (30、100、150mg/kg/日) を腹腔内投与し、移植 56 日目にプレチスモグラフィを用いて肺機能 (抵抗性、弾性及びコンプライアンス) を測定した。

③肺のコラーゲン及び抗体沈着に対する作用（マウス）

慢性 GVHD 症状として発現する肺線維化の増悪には線維性コラーゲンや抗体の組織への沈着が寄与する<sup>28)</sup>。

マウス慢性 GVHD モデルにおいてベルモスジルメシル酸塩の線維性コラーゲン及び抗体沈着に対する作用を検討した結果、媒体群と比較してベルモスジルメシル酸塩群で肺のコラーゲン沈着 (A) 及び抗体沈着 (B) において有意差が認められた (two-tailed Student's t-test)<sup>16)</sup>。



平均値±SEM、各群n=8(独立した4試験を統合して解析)  
 \*\*p<0.01、\*\*\*p<0.001 vs. BM+媒体群(two-tailed Student's t-test)

BM: 骨髄細胞移植、S: 脾細胞移植

図 マウス慢性 GVHD モデルにおける肺のコラーゲン及び抗体沈着に対する作用

【方法】B10.BR マウス (8 例/群) に移植 3 及び 2 日前にシクロホスファミド (120mg/kg) の腹腔内投与及び放射線照射 (8.5Gy) を実施し、尾静脈より C57BL/6 の骨髄細胞 ( $1 \times 10^7$  個、Thy1.2 抗体により T 細胞除去) を単独又は脾細胞 ( $1 \times 10^6$  個) と共に移植することにより細気管支閉塞を伴うマウス慢性 GVHD モデルを作製した。慢性 GVHD 症状を発現する移植後 28 日目より、媒体対照 (0.4%メチルセルロース) 又はベルモスジルメシル酸塩 (150mg/kg/日) を腹腔内投与し、移植後 56 日目の肺切片を用いて、細気管支及び血管周辺のコラーゲン沈着及び抗体沈着を病理組織学的に評価した。

④皮膚症状に対する作用（マウス）<sup>16)</sup>

マウス強皮症様慢性 GVHD モデルにおいて皮膚硬化に対するベルモスジルメシル酸塩の皮膚症状に対する作用を検討した結果、皮膚 GVHD スコア (A) 及び皮膚病理スコア (B) は、媒体群と比較してベルモスジルメシル酸塩群で低下し、有意差が認められた (1-way analysis of variance)。

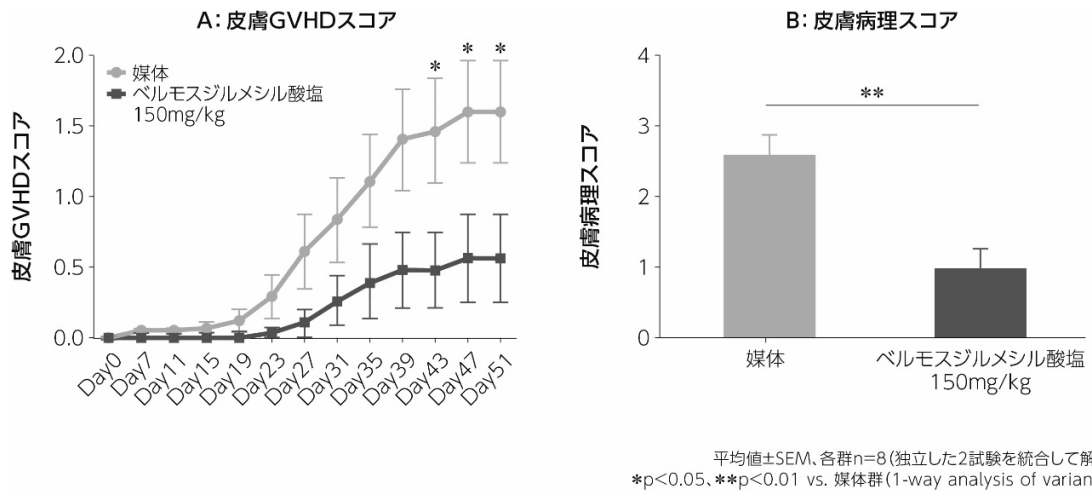


図 マウス強皮症様慢性 GVHD モデルにおける皮膚症状に対する作用

【方法】BALB/c (H2d) マウス (8 例/群) に放射線照射 (7.75Gy) を実施し、尾静脈より B10. D2 (H2d) マウスの骨髓細胞 ( $1 \times 10^7$  個) を単独又は T 細胞 (CD4 陽性、 $1.8 \times 10^6$  個、CD8 陽性、 $0.9 \times 10^6$  個) を共に移植することにより、マウス強皮症様慢性 GVHD モデルを作製した。移植後にマウスの脱毛面積に応じた皮膚潰瘍に基づいて算出された皮膚 GVHD スコア及び移植 51 日目に慢性 GVHD 症状 (真皮の線維化、脂肪減少、炎症、表皮界面の変化、毛包の脱落) に基づいて算出された皮膚病理スコアから慢性 GVHD の進行度を経時的に評価した。慢性 GVHD 症状を発現する移植後 19 日目から 47 日目まで、媒体対照 (0.4%メチルセルロース) 又はベルモスジルメシル酸塩 (150mg/kg/日) を腹腔内投与し、ベルモスジルメシル酸塩の皮膚症状改善作用を評価した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 反復投与（健康成人）<sup>29)</sup>

日本人健康成人男性（6例）にベルモスジルを7日間、200mg1日1回、200mg1日2回又は400mg1日1回<sup>注)</sup> 食事摂取5分後に反復経口投与したときの血漿中ベルモスジルの薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

表 健康成人男性にベルモスジルを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	例数	測定時点 (日目)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sup>b)</sup> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
200mg 1日1回	6	1	2,300±361	2.0 [2.0, 4.0]	9,803±1,405	—
	6	7	2,623±391	2.0 [2.0, 4.0]	12,610±3,222	6.4±1.7
200mg 1日2回	6	1	2,443±472	2.0 [2.0, 4.0]	10,200±1,096	—
	6	7	3,130±500	2.0 [2.0, 2.0]	14,190±2,436	6.7±0.8
400mg 1日1回	6	1	4,170±771	4.0 [2.0, 4.0]	21,240±2,870	—
	6	7	4,823±1,448	4.0 [2.0, 4.0]	26,790±7,408	9.6±3.9

平均値±標準偏差、—：算出せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]

b) 1日1回投与はAUC<sub>0-24h</sub>、1日2回投与はAUC<sub>0-12h</sub>

投与7日目のベルモスジルのt<sub>max</sub>は2~4時間、t<sub>1/2</sub>は6~10時間であった。いずれの用法・用量においてもトラフ値は投与3日目以降でほぼ一定の値を示し、定常状態となった。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人及び12歳以上の小児にはベルモスジルとして200mgを1日1回食後に経口投与する。併用薬に応じて、効果不十分な場合に1回200mg1日2回投与に増量できる。」である。

##### 2) 単回及び反復投与（慢性移植片対宿主病患者）（外国人データ）<sup>7)</sup>

外国人慢性移植片対宿主病患者（10例）にベルモスジルを200mg1日1回又は1日2回食中又は食後5分以内に反復経口投与したとき、血漿中ベルモスジル濃度は、投与後2~4時間（中央値）に最高濃度に達し、徐々に減少した。

表 外国人慢性移植片対宿主病患者にベルモスジルを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	測定時点 (日目)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sup>b)</sup> (ng・h/mL)
200mg 1日1回	1	1,890±1,570 (5)	2.9 [1.1, 6.0] (5)	12,400±11,600 (4)
	29	2,510±1,920 (4)	2.0 [1.9, 2.1] (4)	14,700±12,900 (4)
200mg 1日2回	1	1,390±1,270 (5)	4.0 [1.2, 7.8] (5)	15,000、7,700 <sup>c)</sup> (2)
	29	2,560±1,720 (4)	1.3 [1.0, 4.0] (4)	6,100 <sup>d)</sup> (1)

平均値±標準偏差（例数）

a) 中央値 [最小値, 最大値]

b) 1日1回投与はAUC<sub>0-24h</sub>、1日2回投与はAUC<sub>0-12h</sub>

c) 2例の個別値、d) 1例の個別値

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響<sup>10)</sup>

##### 1) 食事の影響

日本人健康成人男性（18例）を対象とした食事の影響試験において、通常食摂取5分後又は30分後に単回経口投与したときの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、空腹時に投与したときに比べ約2倍であった。通常食摂取30分後に単回投与したときの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、通常食摂取5分後に比べ、 $C_{max}$ は1.28倍であったが、 $AUC_{0-\infty}$ は1.05倍であった。食事の種類（高脂肪食又は通常食）によっても、薬物動態に大きな差はなかった。

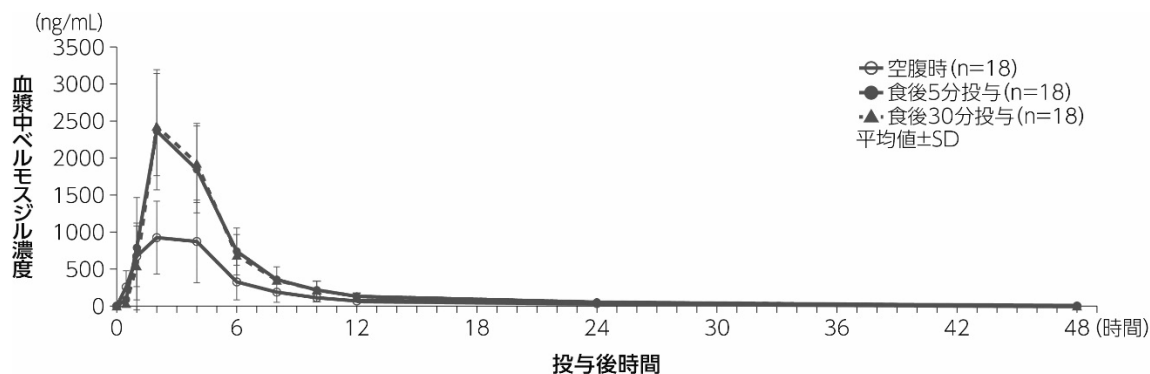


図 ベルモスジル 200mg を単回経口投与したときの血漿中ベルモスジル濃度推移  
表 ベルモスジル 200mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

食事条件	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	空腹時投与に対する幾何平均値の比 [90%信頼区間]	
				$C_{max}$	$AUC_{0-\infty}$
空腹時	18	1,251±450	6,511±2,693	—	—
通常食摂取5分後	18	2,572±629	12,430±3,615	1.95 [1.55, 2.46]	2.08 [1.64, 2.64]
通常食摂取30分後	18	2,711±481	12,110±2,700	2.50 [1.99, 3.16]	2.19 [1.73, 2.78]

平均値±標準偏差、—：算出せず

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人及び12歳以上の小児にはベルモスジルとして200mgを1日1回食後に経口投与する。併用薬に応じて、効果不十分な場合に1回200mg1日2回投与に増量できる。」である。

##### 2) 併用薬

「Ⅷ.7. 相互作用」の項参照

##### ① リファンピシン（CYP3A4 誘導剤）（外国人データ）<sup>9)</sup>

健康成人（32例）にリファンピシン600mgを1～9日目の空腹時に1日1回反復経口投与し、本剤200mgを10日目の食後に単回経口投与したとき、ベルモスジルの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、本剤単独投与時と比べそれぞれ0.41倍及び0.28倍であった。

##### ② ラベプラゾール（プロトンポンプ阻害剤<sup>\*</sup>）（外国人データ）<sup>9)</sup>

健康成人（33例）にラベプラゾール20mgを1～3日目は1日2回食後、4日目は1日1回空腹時に反復経口投与し、本剤200mgを4日目の食後に単回経口投与したとき、ベルモスジルの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、本剤単独投与時と比べそれぞれ0.13倍及び0.20倍であった。

##### ③ オメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤<sup>\*</sup>）（外国人データ）<sup>9)</sup>

健康成人（38例）にオメプラゾール20mgを1～4日目の空腹時に1日1回反復経口投与し、本剤200mgを4日目の食後に1日2回経口投与したとき、ベルモスジルの $C_{max}$ （ベルモスジル投与1回目）及び $AUC_{0-\infty}$ は、本剤単独投与時と比べそれぞれ0.32倍及び0.54倍であった。

##### ④ ダビガトランエテキシラート（P-gp 基質）（外国人データ）<sup>30)</sup>

健康成人（19例）に本剤200mgを1～8日目の食後に1日1回反復経口投与し、ダビガトランエテキシラート75mgを5日目の食後に単回経口投与したとき、ダビガトランの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-last}$ は、ダビガトラン単独投与時と比べそれぞれ2.36倍及び2.15倍であった。

- ⑤ロスバスタチン（BCRP/OATP1B1 基質）（外国人データ）<sup>30)</sup>  
健康成人（14 例）に本剤 200mg を 1～8 日目の食後に 1 日 1 回反復経口投与し、ロスバスタチン 10mg を 5 日目の食後に単回経口投与したとき、ロスバスタチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-1ast}$  は、ロスバスタチン単独投与時と比べそれぞれ 3.59 倍及び 4.62 倍であった。
- ⑥エファビレンツ（中程度の CYP3A4 誘導剤）<sup>31)</sup>  
生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、エファビレンツ 600mg を 1～16 日目に 1 日 1 回反復経口投与し、本剤 200mg を 8 日目に単回経口投与したとき、ベルモスジルの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、本剤単独投与時と比べそれぞれ 0.81 倍及び 0.65 倍と推定された。
- ⑦ミダゾラム（CYP3A 基質）<sup>32)</sup>  
生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤 200mg を 1～14 日目に 1 日 1 回反復経口投与し、ミダゾラム 3mg を 9 日目に単回経口投与したとき、ミダゾラムの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、ミダゾラム単独投与時と比べそれぞれ 1.32 倍及び 1.64 倍と推定された。
- ⑧その他の薬剤
- ア) イトラコナゾール（CYP3A4 阻害剤）（外国人データ）<sup>9)</sup>  
健康成人（35 例）にイトラコナゾール 200mg を 1～9 日目の食後に 1 日 1 回反復経口投与し、本剤 200mg を 8 日目の食後に単回投与したとき、ベルモスジルの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、本剤単独投与時と比べそれぞれ 1.20 倍及び 1.25 倍であった。
- イ) ラルテグラビル（UGT1A1 基質）（外国人データ）<sup>30)</sup>  
健康成人（19 例）に本剤 200mg を 1～6 日目の食後に 1 日 1 回反復経口投与し、ラルテグラビル 400mg を 5 日目の食後に単回経口投与したとき、ラルテグラビルの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-1ast}$  は、ラルテグラビル単独投与時と比べそれぞれ 0.87 倍及び 0.95 倍であった。また、ラルテグラビルグルクロン酸抱合体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-1ast}$  はそれぞれ 0.58 倍及び 0.60 倍であった。
- ウ) カフェイン（CYP1A2 基質）<sup>32)</sup>  
生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤 200mg を 1～14 日目に 1 日 1 回反復経口投与し、カフェイン 150mg を 9 日目に単回経口投与したとき、カフェインの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、カフェイン単独投与時と比べそれぞれ 1.08 倍及び 1.58 倍と推定された。
- エ) *In vitro* 試験<sup>33～35)</sup>  
ベルモスジルは CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A9、P-gp、BCRP、OATP1B1、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用を示した。
- ※ プロトンポンプ阻害剤以外の胃内 pH を上昇させる薬剤については、本剤の曝露量の低下を示唆するデータは得られていない。
- 注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはベルモスジルとして 200mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。併用薬に応じて、効果不十分な場合に 1 回 200mg 1 日 2 回投与に増量できる。」である。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

以下の VII. 2. (2)～(5)に示す薬物速度論的パラメータは、外国人健康成人男性 5 例にベルモスジル 200mg を食後に単回経口投与し、その 1.75 時間後に [<sup>14</sup>C]ベルモスジル溶液 100  $\mu$ g (放射能量: <37kBq) を単回静脈内投与 (15 分点滴投与) した試験 (KD025-108 試験) において得られた血漿中ベルモスジル濃度からノンコンパートメント法により算出した<sup>36,37)</sup>。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはベルモスジルとして 200mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。併用薬に応じて、効果不十分な場合に 1 回 200mg 1 日 2 回投与に増量できる。」である。

## (2) 吸収速度定数

該当資料なし

## (3) 消失速度定数<sup>36)</sup>

消失速度定数 ( $\lambda_{z}$ : 1/h; 幾何平均値) は、以下の値が得られている (外国人データ)。

単回経口投与時:	0.13083
単回静脈内投与時:	0.11835

## (4) クリアランス<sup>36)</sup>

クリアランス (mL/min; 幾何平均値) は、以下の値が得られている (外国人データ)。

単回経口投与時 (CL/F):	402
単回静脈内投与時 (CL):	256

## (5) 分布容積<sup>37)</sup>

分布容積 (L; 幾何平均値) は、以下の値が得られている (外国人データ)。

単回経口投与時 ( $V_z/F$ ):	184
単回静脈内投与時 ( $V_{ss}$ ):	53.2

## (6) その他

該当資料なし

# 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析<sup>38)</sup>

## (1) 解析方法

海外で実施された臨床第 I 相試験 (KD025-101 試験、KD025-102 試験、KD025-103 試験、KD025-106 試験、KD025-107 試験) 及び慢性 GVHD 患者を対象とした臨床第 II 相試験 (KD025-208 試験、KD025-213 試験) から得られたデータを統合して母集団薬物動態解析\* (NPS3067-PKPD001 試験) を実施した。被験者数 352 例 (健康成人 174 例、慢性 GVHD 患者 178 例) における 7548 ポイントの血漿中ベルモスジル濃度データを解析した。共変量として、年齢、性別、人種、民族、体重、肝機能、腎機能、食事、疾患 (慢性 GVHD)、併用剤 (プロトンポンプ阻害剤、CYP3A4 阻害剤、CYP3A4 誘導剤)、剤形及び臓器障害について検討し、母集団薬物動態モデル (一次吸収及びラグタイムを伴う 2 コンパートメントモデル) を構築した。

※ 本母集団薬物動態解析には、一部承認外の内容及び外国人データが含まれる。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはベルモスジルとして 200mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。併用薬に応じて、効果不十分な場合に 1 回 200mg 1 日 2 回投与に増量できる。」である。

## (2) パラメータ変動要因

共変量として、CL/F に対して CYP3A4 阻害剤の併用 (健康被験者のみ)、CYP3A4 誘導剤併用の有無及び疾患 (慢性 GVHD/健康被験者)、 $k_a$  及びラグタイムに対して剤形 (カプセル剤/錠剤)、F に対して食事及び疾患状態 (健康被験者の空腹時/健康被験者の食後/慢性 GVHD 患者の食後) 並びにプロトンポンプ阻害剤併用の有無が選択された。

最終モデルから推定された、慢性 GVHD 患者に本剤を食後に反復経口投与したときの  $C_{max,ss}$  及び  $AUC_{0-24h,ss}$  (平均値±標準偏差) は、200mg 1 日 1 回投与ではそれぞれ 2,390±1,040ng/mL 及び 22,700±10,900ng·h/mL、200mg 1 日 2 回投与ではそれぞれ 2,970±1,230ng/mL 及び 45,400±21,800ng·h/mL であった。

# 4. 吸収<sup>37)</sup>

外国人健康成人男性 5 例に [<sup>14</sup>C] ベルモスジル溶液 100  $\mu$ g を単回静脈内投与 (15 分点滴投与) 及びベルモスジル 200mg を食後に単回経口投与した試験 (KD025-108 試験) において得られた絶対的バイオアベイラビリティは 63.7% (幾何平均値) であった (外国人データ)。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人及び12歳以上の小児にはベルモスジルとして200mgを1日1回食後に経口投与する。併用薬に応じて、効果不十分な場合に1回200mg1日2回投与に増量できる。」である。

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット><sup>39)</sup>

Sprague-Dawley (SD) ラット (雄5匹) に<sup>[14C]</sup>ベルモスジルの150mg/kg (3.7MBq/kg) 単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィ法を用いて組織分布を検討した。脳及び脊髄について、投与120時間後までのいずれの時点においても放射能は検出されなかった。

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

#### 1) 血球移行性 (*in vitro*)<sup>40)</sup>

ベルモスジルのヒト血液中濃度/血漿中濃度比は0.71 (*in vitro*) であった。

<参考：マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト><sup>41)</sup>

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血液にベルモスジルの1μmol/Lとなるように添加しインキュベートした後、血漿中ベルモスジル濃度を測定することにより赤血球/血漿中濃度比( $K_{RBC/PL}$ )を算出した。マウス、ラット、イヌ及びヒト血液の $K_{RBC/PL}$ は、それぞれ0.84、0.78、0.85及び0.40であった。ウサギ血液においては、 $K_{RBC/PL}$ は1.51であった。

#### 2) 組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット><sup>39)</sup>

Sprague-Dawley (SD) ラット (雄5匹) に<sup>[14C]</sup>ベルモスジルの150mg/kg (3.7MBq/kg) 単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィ法を用いて組織分布を検討した。経口投与後の放射能は、肝臓、副腎及び腎臓に速やかに分布した。投与72時間後における組織中放射能は、被毛、消化管内容物、肝臓、腎臓及び副腎に認められたが、投与1時間後に放射能が認められた組織の多くは定量下限未満に低下した。投与120時間後における組織中放射能は、被毛及び肝臓に認められた。脳及び脊髄について、投与120時間後までのいずれの時点においても放射能は検出されなかった。

### (6) 血漿蛋白結合率

ベルモスジル (0.2~2μg/mL) のヒト血漿蛋白結合率は99.83~99.90%であった (*in vitro*、平衡透析法)<sup>42)</sup>。

主な結合蛋白はアルブミンであった (*in vitro*、平衡透析法)<sup>42)</sup>。

<参考：マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト><sup>43)</sup>

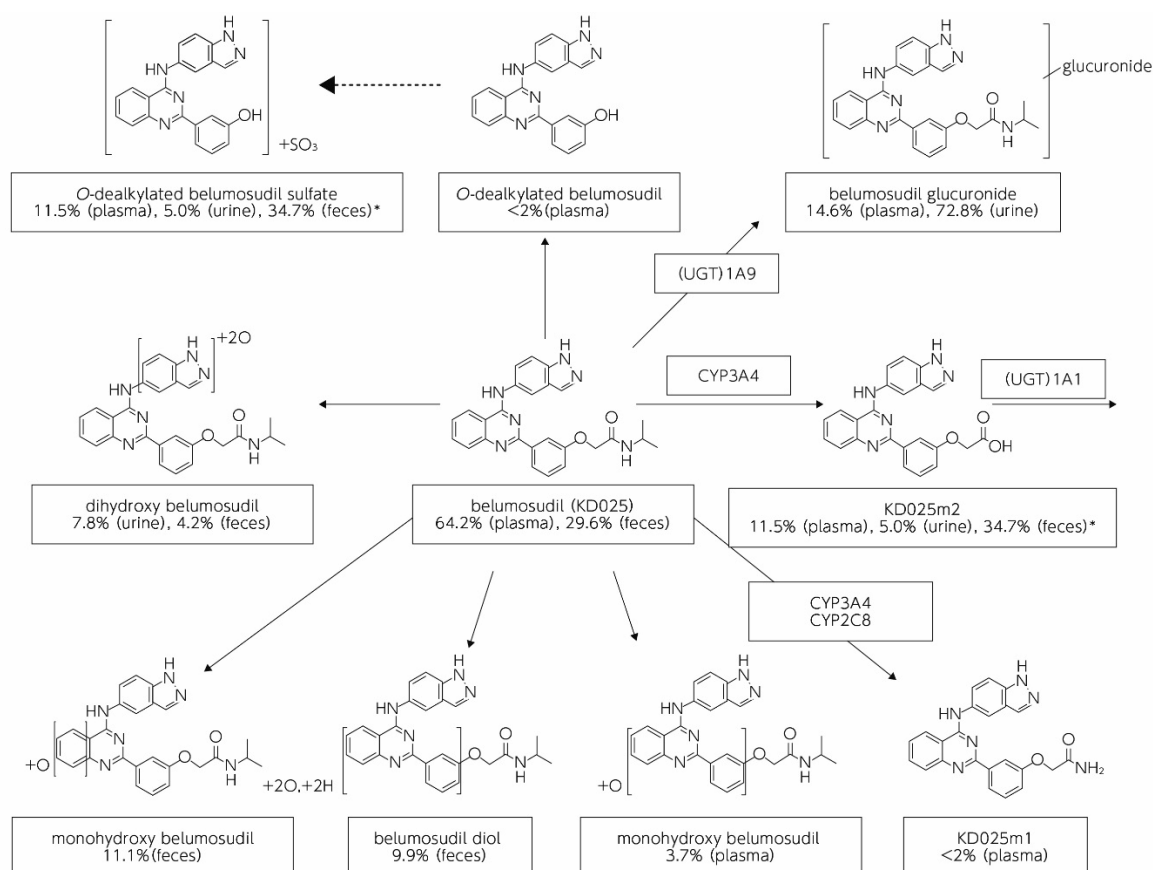
マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿にベルモスジルの添加し、平衡透析法により *in vitro* 血漿蛋白結合率を測定した。ベルモスジルの血漿蛋白結合率は、1~100μmol/Lの濃度範囲で全ての動物種において98.9%以上(マウス99.2~99.6%、ラット99.5~99.6%、ウサギ99.5~99.6%、イヌ98.9~99.3%及びヒト99.8~100.0%)であり、濃度依存性は認められなかった。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>37)</sup>

[<sup>14</sup>C] ベルモスジル 200mg (カプセルによる投与) を単回経口投与後の血漿、尿及び糞検体を用いて代謝物検索を行った結果、血漿中の主な代謝物は、ベルモスジル、ベルモスジルグルクロン酸抱合体及び加水分解体 (M2) / *O*-脱アルキルベルモスジル硫酸抱合体であった。尿中にはベルモスジルグルクロン酸抱合体が、糞中には主に M2/*O*-脱アルキルベルモスジル硫酸抱合体、ベルモスジル、ベルモスジルー水酸化体が検出された (外国人データ)。

注) 本剤の承認された剤形は、錠剤である。



KD025m1 = M1, KD025m2 = M2; UGT: UDP-グルクロン酸転移酵素  
 \*2つの化合物は分離できなかったため、両成分の合計を示した。

図 ベルモスジルの推定代謝経路

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

#### 1) 代謝に関与する酵素<sup>44)</sup>

ベルモスジルは主に CYP3A4 により代謝され、また CYP2C8、CYP2D6 及び UGT1A9 も関与している (*in vitro*)。

ヒト肝ミクロソームを用いてベルモスジル (3 μmol/L) 代謝への CYP 分子種特異的阻害剤の影響を検討することにより CYP 分子種の寄与率を算出した。ゲムフィブロジルグルクロン酸抱合体 (CYP2C8 阻害剤)、キニジン (CYP2D6 阻害剤) 及びケトコナゾール (CYP3A4/5 阻害剤) 併用によりベルモスジルの代謝活性が低下し、CYP2C8、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の相対寄与率はそれぞれ 14.2%、21.7%及び 41.9%であった (*in vitro*)。

ヒト UGT 発現系ミクロソームを用いてベルモスジル (1 μmol/L) 代謝に関与する UGT 分子種の検討を行った。UGT1A9 発現系ミクロソームとのインキュベーションでは約 63%代謝され、UGT1A9 が代謝に関与していると考えられた (*in vitro*)。

#### 2) CYP 阻害

CYP3A に対する阻害作用を示す (「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)。

CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A に対する阻害作用を示した (*in vitro*)。

- ① ヒト肝ミクロソームを用いてベルモスジルを NADPH 存在下でインキュベートしたときの各 CYP 分子種に対する阻害作用を検討し、得られた IC<sub>50</sub> 値を下表に示す (*in vitro*)<sup>33)</sup>。

	IC <sub>50</sub> 値 (μmol/L)
CYP1A2	12
CYP2C8	0.45
CYP2C9	0.74
CYP2C19	2.7
CYP2D6	24
CYP3A	3.4 <sup>※1</sup> , 11 <sup>※2</sup>

※1 テストステロンを基質として評価 ※2 ミダゾラムを基質として評価

- ② ヒト肝ミクロソームを用いてベルモスジルを NADPH 存在下で 30~120 分プレインキュベートしたときの各 CYP 分子種に対する時間依存的阻害作用を検討し、得られた k<sub>inact</sub> 及び K<sub>I</sub> 値を下表に示す (*in vitro*)<sup>45)</sup>。

	k <sub>inact</sub> (min <sup>-1</sup> )	K <sub>I</sub> 値 (μmol/L)
CYP1A2	0.0058	0.35
CYP2C19	0.0025	0.75
CYP3A	0.045 <sup>※1</sup>	0.81 <sup>※1</sup>

※1 ミダゾラムを基質として評価

- 3) CYP 誘導 (*in vitro*)<sup>46)</sup>

ヒト肝細胞を用いてベルモスジルの CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用を検討したところ、ベルモスジルはこれらの CYP 分子種の mRNA レベルを 2 倍以上増加させた。しかしその増加は陽性対照であるオメプラゾール、フェノバルビタール及びリファンピシンの増加の 20%未満であった。

- 4) UGT 阻害 (*in vitro*)

UGT1A1、UGT1A3、UGT1A9 に対する阻害作用を示した (*in vitro*)。

ヒト UGT 発現ミクロソームを用いてベルモスジルによる UGT 分子種に対する阻害作用を検討し、得られた IC<sub>50</sub> 値を下表に示す (*in vitro*)<sup>34)</sup>。

	IC <sub>50</sub> 値 (μmol/L)
UGT1A1	0.0609
UGT1A3	2.15
UGT1A4	>10
UGT1A6	>10
UGT1A9	0.861
UGT2B7	4.14
UGT2B15	7.98
UGT2B17	— <sup>※</sup>

※ 検討した濃度範囲 (0.1~100 μmol/L) において明確な阻害を示さなかった。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

「VII. 4. 吸収」の項参照

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

主代謝物である加水分解体(M2)の ROCK2 酵素阻害活性は、ベルモスジルの約 1/8 であった(*in vitro*)<sup>14)</sup>。

## 7. 排泄<sup>37)</sup>

健康成人男性 5 例に [<sup>14</sup>C]ベルモスジル 200mg (カプセルによる投与)を食後に単回経口投与したとき、投与 216 時間後までに投与された放射能の 84.6%が糞中に、3.98%が尿中に排泄された (平均値)。糞

及び尿中代謝物を検索した結果、糞中総放射能の約30%が未変化体であり、尿中には未変化体は認められなかった（外国人データ）。

注）本剤の承認された剤形は、錠剤である。

## 8. トランスポーターに関する情報

### (1) トランスポーター基質性の検討<sup>47)</sup>

ベルモスジルの各種トランスポーター（P-gp、BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K）に対する基質性を検討したところ、ベルモスジルは P-gp の基質であることが示された（*in vitro*）。

### (2) トランスポーター阻害作用

P-gp、BCRP、OATP1B1、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用を示した（*in vitro*）。

Caco-2 細胞単層膜、BCRP を発現させた MDCK II 細胞単層膜、BSEP 発現膜ベシクル及び OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いてベルモスジルによる各種トランスポーターに対する阻害作用を検討し、得られた IC<sub>50</sub> 値を下表に示す（*in vitro*）<sup>48)</sup>。

	IC <sub>50</sub> 値 (μmol/L)
P-gp	0.198
BCRP	0.0310
BSEP	—※1
OATP1B1	0.235
MATE1	0.397
MATE2-K	0.224
OATP1B3	—※2
OAT1	—※2
OAT3	—※2
OCT2	—※2

※1 検討した濃度範囲（0.01～1 μmol/L）において明確な阻害を示さなかった。

※2 検討した濃度範囲（0.1～1 μmol/L）において明確な阻害を示さなかった。

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

肝機能障害患者（外国人データ）<sup>49)</sup>

肝機能正常者、軽度肝機能低下者（Child-Pugh A）、中等度肝機能低下者（Child-Pugh B）及び重度肝機能低下者（Child-Pugh C）を対象※にベルモスジル 200mg を単回経口投与したとき、肝機能正常者に対する C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は、軽度肝機能低下者では 1.20（0.91, 1.58）、1.36（0.83, 2.21）、中等度肝機能低下者では 0.944（0.60, 1.48）、1.51（0.98, 2.33）、重度肝機能低下者では 1.32（0.90, 1.94）、4.21（2.20, 8.06）であり、重度肝機能低下者における AUC<sub>0-∞</sub> は、肝機能正常者に比べ高かった（外国人データ）。

（「Ⅷ. 6. (3) 肝機能障害患者」の項参照）

※ 肝機能正常者 14 例、軽度肝機能低下者（Child-Pugh A：スコア 5～6）8 例、中等度肝機能低下者（Child-Pugh B：スコア 7～9）8 例及び重度肝機能低下者（Child-Pugh C：スコア 10～14）6 例

## 11. その他

生理学的薬物動態モデル（PBPK モデル）を用いた解析<sup>50)</sup>

PBPK モデルを用いて、中程度の CYP3A4 誘導剤（エファピレンツ）がベルモスジルの薬物動態に及ぼす影響が検討された。また、ベルモスジルが CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A、MATE1 及び MATE2-K 基質等の薬物動態に及ぼす影響が検討された（ミダゾラム、カフェイン他）。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。

(解説)

本剤の適用される造血幹細胞移植後の慢性 GVHD は管理の難しい病態であり、重篤な有害事象が発現する可能性があるため、本剤の投与を受ける患者は適切に管理されるよう、類薬の記載を参考に設定した。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

(解説)

- 2.1 副作用のリスクを最小限にするために設定した。
- 2.2 妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。動物実験で胚・胎児毒性（ウサギ及びラット）及び催奇形性（ウサギ：短尾、肋骨分岐などの骨格の異常）が臨床曝露量付近で報告されているため設定した。本剤の遺伝毒性は認められていない。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 肺炎等の重篤な感染症や日和見感染が発現又は悪化することがある。また、B型肝炎ウイルス、帯状疱疹等が再活性化するおそれがある。本剤投与に先立って肝炎ウイルス等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施すること。

(解説)

- 8.1 本剤の投与により、肺炎、帯状疱疹等の感染症が報告されていること、また免疫調整作用を有することから、類薬電子添文の記載も参考に設定した。
- 8.2 本剤の投与により、肝機能障害が発現する可能性があることから、設定した。

海外第Ⅱ相試験（KD025-213 試験）及び国内第Ⅲ相試験（ME3208-2 試験）における副作用発現状況については「VIII. 8. 副作用」の項参照。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 感染症を合併している患者

症状を増悪させるおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]

(解説)

本剤の投与により、肺炎、帯状疱疹等の感染症が報告されていることから、設定した。

## (2) 腎機能障害患者

設定されていない

## (3) 肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害患者

可能な限り投与を避けること。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、有害事象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。[16.6.1 参照]

(解説)

海外第 I 相試験 (KD025-109 試験) において、本剤 200mg を単回経口投与したとき、重度の肝機能低下者では肝機能正常者に比べ本剤の  $C_{max}$  は 1.3 倍、 $AUC_{0-\infty}$  は 4.2 倍となり上昇傾向が示されたため設定した<sup>43)</sup>。

## (4) 生殖能を有する者

### 9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間においてバリア法 (コンドーム) を用いて避妊する必要性について説明すること。[9.5 参照]

9.4.3 男性に投与する場合には、性腺及び生殖能に対する影響を考慮すること。動物実験 (ラット) で回復性のある雄受胎能への影響 (授胎率及び妊娠率の低下) が臨床曝露量の約 8.4 倍で報告されている。

(解説)

9.4.1 及び 9.4.2 動物実験で胚・胎児毒性 (ウサギ及びラット) 及び催奇形性 (ウサギ: 短尾、肋骨分岐などの骨格の異常) が臨床曝露量付近で報告されているため設定した。本剤の遺伝毒性は認められていない。必要な避妊期間については令和 5 年 2 月 16 日付通知「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」に従い、本剤の血中半減期に基づき設定した。

9.4.3 性腺、受精能、受胎能等への影響を評価する臨床試験は実施していない。動物実験 (ラット) で回復性のある雄受胎能への影響 (授胎率及び妊娠率の低下) が臨床曝露量の約 8.4 倍で報告されているため設定した。

## (5) 妊婦

### 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。動物実験で胚・胎児毒性 (ウサギ及びラット) 及び催奇形性 (ウサギ: 短尾、肋骨分岐などの骨格の異常) が臨床曝露量付近で報告されている。[2.2、9.4.1、9.4.2 参照]

(解説)

妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。動物実験で胚・胎児毒性 (ウサギ及びラット) 及び催奇形性 (ウサギ: 短尾、肋骨分岐などの骨格の異常) が臨床曝露量付近で報告されているため設定した。本剤の遺伝毒性は認められていない。

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトに

おける乳汁中への移行は不明である。

(解説)

授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。また、本剤のヒト乳汁中への移行は検討されておらず安全性が確立されていないことから、注意喚起のために記載した。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立されていないため設定した。

## (8) 高齢者

設定されていない

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

本剤は主に CYP3A4 により代謝され、CYP3A、P-gp、BCRP 及び OATP1B1 に対する阻害作用を示す。また、本剤の溶解度は pH の上昇により低下する。[16.4 参照]

(解説)

*In vitro* 及び臨床試験成績により、本剤は主に CYP3A4 により代謝され、CYP3A、P-gp、BCRP 及び OATP1B1 に対する阻害作用を示すことが報告されているため、記載した。

本剤の有効成分の溶解度は pH 2.0 から pH 6.8 の間で pH が上昇するにつれ低下することが確認されていることから、胃内 pH の上昇により吸収が抑制されるおそれがあるため、設定した。

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

#### 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
強い CYP3A4 誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン 等 [7.2、16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が低下する可能性があるため、これらの薬剤を併用する場合は患者の状態に注意し、本剤の効果が不十分な場合には、本剤を 1 回 200mg 1 日 2 回投与に増量することを考慮すること。	これらの薬剤の CYP3A4 誘導作用により、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。
中程度の CYP3A4 誘導剤 エファビレンツ エトラビリン プリミドン 等 [16.7.6 参照]	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下する可能性があるため、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないように注意すること。	セイヨウオトギリソウの CYP3A4 誘導作用により、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。
プロトンポンプ阻害剤 ラベプラゾール	本剤の血中濃度が低下する可能性があるため、これらの薬剤を併用	これらの薬剤による胃内 pH の上昇により、本剤の吸収が

オメプラゾール エソメプラゾール 等 [7.2、16.7.2、16.7.3 参照]	する場合は患者の状態に注意し、 本剤の効果が不十分な場合には、 本剤を1回200mg1日2回投与に増 量することを考慮すること。	抑制されるおそれがある。
BCRP 及び OATP1B1 の基質となる 薬剤 ロスバスタチン 等 [16.7.5 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇す る可能性がある。	本剤の BCRP 及び OATP1B1 阻 害作用により、これらの薬剤 の血中濃度が上昇するおそ れがある。
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム シクロスポリン アトルバスタチン 等 [16.7.7 参照]		本剤の CYP3A 阻害作用によ り、これらの薬剤の血中濃度 が上昇するおそれがある。
P-gp の基質となる薬剤 ダビガトランエテキシラート タクロリムス シロリムス 等 [16.7.4 参照]		本剤の P-gp 阻害作用により、 これらの薬剤の血中濃度が 上昇するおそれがある。

(解説)

薬物相互作用に関する *in vitro* 及び臨床試験成績等に基づき設定した。(「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)

## 8. 副作用

### 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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 感染症

肺炎 (2.0%)、帯状疱疹 (1.3%) 等の感染症があらわれることがある。[8.1、9.1.1 参照]

(解説)

海外第Ⅱ相試験 (KD025-213 試験) において、11.4% (15/132 例) に感染症関連の副作用が認められており、主な事象は上気道感染 (3.0%、4/132 例)、肺炎 (1.5%、2/132 例) 等の呼吸器感染症であった。Grade3 以上の感染症は胃腸炎、肺炎、ブドウ球菌性菌血症が各 1 例 (0.8%) であった。国内第Ⅲ相試験 (ME3208-2 試験) において感染症関連の副作用は 14.3% (3/21 例) に認められており、帯状疱疹が 2 例 (9.5%) に、肺炎が 1 例 (4.8%) に認められた。帯状疱疹は Grade2、肺炎は Grade3 であった。

免疫抑制患者における感染症は生命を脅かす可能性があり、早期に認識し、適切に治療しなければ致命的な転帰に至る可能性があることから設定した。

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

種類\頻度	5%以上	2.5~5%未満	2.5%未満
感染症		上気道感染	
血液			貧血、好中球減少症

内分泌系			甲状腺機能低下症
精神神経系	頭痛	末梢性ニューロパチー	不眠症、浮動性めまい、味覚不全、神経痛、錯感覚
血管		高血圧	深部静脈血栓症
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	労作性呼吸困難
消化器	悪心、下痢	嘔吐、便秘	腹痛、腹部不快感、腹部膨満、口内乾燥
心臓			頻脈
皮膚		そう痒症	
筋骨格系		筋痙縮、関節痛	背部痛、筋肉痛
腎臓			急性腎障害
臨床検査	AST 増加、ALT 増加	γ-GTP 増加、血中クレアチニン増加、体重減少、リンパ球数減少、血小板数減少、血中 Al-P 増加	血中 CK 増加、白血球数減少、血中リン減少
その他	疲労 (20.3%)	食欲減退、高血糖、末梢性浮腫、無力症	倦怠感、発熱、脱水、高カリウム血症、低アルブミン血症

(解説)

海外第Ⅱ相試験 (KD025-213 試験)<sup>7)</sup>及び国内第Ⅲ相試験 (ME3208-2 試験)<sup>8)</sup>の臨床試験成績に基づき設定した。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 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。

(解説)

日薬連発第 240 号 (平成 8 年 3 月 27 日付) 及び第 304 号 (平成 8 年 4 月 18 日付) の「PTP 誤飲対策について」に準じて記載した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

本項において、特記しない限りベルモスジルメシル酸塩を使用し、用量及び濃度は遊離塩基として表記した。

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>51)</sup>

試験項目	動物種/系統 (n数/群)	用量/投与方法 (試験法)	結果
中枢神経系	ラット/ Sprague-Dawley (雌雄各6例/群)	0、50、175及び350mg/kg /単回経口投与 (Irwin変法)	350mg/kg群の雄で自発活動量減少、同群雌で体温低下がそれぞれ一過性にみられた。
心血管系	hERG導入HEK293細胞	0.3~2.5µmol/L ( <i>in vitro</i> )	IC <sub>50</sub> : 0.59µmol/L (272ng/mL)
	イヌ/ビーグル (雌雄各4例/群)	0、25、75及び150mg/kg /単回経口投与 (テレメトリー法)	心電図に異常なし。150mg/kg群の雌で、収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧が対照群のベースラインからの変化量と比較してそれぞれ最大15、11及び11mmHgの低下がみられた。
呼吸系	ラット/ Sprague-Dawley (雌雄各8例/群)	0、50、175及び350mg/kg /単回経口投与 (プレチスモグラフィ法)	初回試験では175mg/kg以上の群で分時換気量の低下、350mg/kgの雄で呼吸数及び一回換気量の低下がみられたが、確認試験では再現性は認められなかった。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

本項における *in vivo* 試験における投与経路は、いずれも経口投与である。

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>52)</sup>

動物種/系統 (n数/群)	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
ラット/Sprague-Dawley (雌雄各5例/群)	100、200及び300 <sup>※1</sup> 200、400及び600 <sup>※2</sup>	最小致死量 600

※1 ベルモスジルトリフルオロ酢酸塩を使用した。

※2 ベルモスジル塩酸塩を使用した。

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>52)</sup>

ラット及びイヌを用い、それぞれ最長26週間及び39週間の経口反復投与毒性試験を実施した。各試験でみられた毒性所見を表に示す。その他に、摂餌量減少、体重増加抑制及び体重減少の二次的な影響と考えられる変化として精巣の萎縮や子宮重量の減少等の生殖器の変化がみられ、ストレスの二次的な影響と考えられる変化として胸腺に重量低下を伴うリンパ球減少等の変化がみられた。また、造血系に再生性の変化(網状赤血球の増加等)を伴う赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下、肝臓に重量増加を伴う肝細胞肥大、腎臓の近位尿細管に好塩基性変化及び褐色色素沈着がみられたが、その変化の程度、病理組織学的な傷害性変化の有無、回復性等から、毒性所見と判断しなかった。

動物種/系統 (n数/群)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	毒性所見
ラット/ Sprague-Dawley (雌雄各 10 例/群)	4 週間 +回復 2 週間	0、50、150 及び 375	150	375mg/kg/日： ・死亡 1 例 (雌、11 日)、安楽死 1 例 (雌、21 日) ・投与初期に摂餌量減少及び体重減少
ラット/ Sprague-Dawley (雌雄各 10 例/群)	13 又は 26 週間 +回復 4 週間	0、50、125 及び 275	雌：125 雄：275	275mg/kg/日： ・死亡 1 例 (雌、85 日目) ・死亡 1 例 (雌、159 日目)
イヌ/ビーグル (雌雄各 4 例/群)	4 週間 +回復 2 週間	0、25、75 及び 200/125 ※1	75	200mg/kg/日： ・摂餌量及び体重の減少 200/125mg/kg/日： ・嘔吐、削瘦及び皮膚蒼白、皮膚の弾性消失、自発運動低下、虚脱 (雌) ・ALP、GGT、総ビリルビン増加 (雌雄各 1 例)、肝重量増加、極軽度～軽度胆汁うっ滞、肝細胞空胞化、クッパー細胞の色素沈着、極軽度胆管過形成 (雄 1 例)
イヌ/ビーグル (0、35、70mg/kg/日 群：雌雄各 5 例/群、 125mg/kg/日群：雌雄 各 2 例/群)	13 週間 +回復 4 週間	0、35、70 及び 125※2	35	70mg/kg/日： ・投与 3～4 週間まで摂餌量減少、 投与 2 週間まで体重減少、その後 体重増加抑制 ・極軽度～軽度の小葉中心性胆汁う っ滞、単核細胞浸潤、中等度の小 葉中心性肝細胞萎縮、肝重量増加 125mg/kg/日： ・安楽死 2 例 (雄) ・摂餌量減少及び体重減少 ・嘔吐、削瘦
イヌ/ (ビーグル) 雌雄各 4 例/群	13 又は 39 週間 +回復 4 又は 8 週間	0、5、20 及び 40	40	毒性変化は認められなかった。

※1 200/125mg/kg/日群では、200mg/kg/日の投与により摂餌量及び体重の減少がみられ、投与 8 日目以降に補食等の処置を施したが、体重減少が継続したことから投与 15 日から 4 日間休薬し、投与 19 日から 125mg/kg/日に減量して投与を再開した。

※2 125mg/kg/日群は、瀕死例がみられたことから投与 20 日 (雌) 又は投与 21 日 (雄) に投与を中止し、生存例は 30 日間休薬後、雌雄各 2 例のみ剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

### (3) 遺伝毒性試験<sup>52)</sup>

ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1535、TA1537) 及び大腸菌 (WP2 *uvrA*) を用いた復帰突然変異試験 (ベルモスジル濃度 15～5000  $\mu$ g/plate)、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (ベルモスジル濃度 3.13～250  $\mu$ g/mL) 及びラットを用いた *in vivo* 骨髄小核試験 (ベルモスジル 0、500、1000 及び 2000mg/kg 単回経口投与) において、ベルモスジルは遺伝毒性を示さなかった。

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験<sup>52)</sup>

ラット (Sprague-Dawley 系、雌雄各 25 例/群) に、ベルモスジル 0、50、150 及び 275mg/kg/日 を、雄は交配開始 70 日前から交配期間及び妊娠 13 日の剖検まで、雌は交配開始 14 日前から妊娠 7 日まで反復経口投与した。なお、雄は各用量を 70 日間投与に続く 77 日間休薬後に非処置の

雌と交配させ、妊娠 13 日目に剖検する回復群（各 10 例/群）を設けた。その結果、275mg/kg/日群で消瘦及び糞の減少、無排泄又は変色がみられた。これに関連して、150 及び 275mg/kg/日を投与した雌雄で摂餌量の減少を伴う体重増加抑制及び投与期間中の体重低値がみられた。275mg/kg/日を投与した雄で授胎能の低下、精子異常（運動能低下、精子数/濃度の減少、形態異常精子数の増加）及び雄性生殖器の変化（精巣及び精巣上体の重量低下を伴う小型化、精巣の萎縮、精巣上体内腔の細胞残屑）がみられた。雄回復群では、授胎能の低下及び関連する精子並びに生殖器の変化は休薬による回復性が認められた。また、275mg/kg/日群の雄と交配した非処置群の雌では、非妊娠動物の増加並びに平均着床数及び平均生存胎児数の減少がみられ、精子の異常と関連する変化と考えられた。親動物に対する無毒性量は雌雄ともに 50mg/kg/日、受胎能に対する無毒性量は雄で 150mg/kg/日、雌で 275mg/kg/日、初期胚発生に対する無毒性量は 150mg/kg/日と考えられた。

2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験<sup>52)</sup>

妊娠ラット（Sprague-Dawley 系、各 25 例/群）に、ベルモスジル 0、15、50 及び 150mg/kg/日を妊娠 6 日から妊娠 17 日まで反復経口投与した。その結果、50 及び 150mg/kg/日群において母動物の摂餌量減少及び体重増加抑制がみられ、150mg/kg/日群では胎児体重の低値がみられた。ラットの母動物に対する無毒性量は 15mg/kg/日、ラット胚・胎児発生に対する無毒性量は 50mg/kg/日であった。

3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験<sup>52)</sup>

妊娠ウサギ（NZW、各 23 例/群）に、ベルモスジル 0、50、125 及び 225mg/kg/日を、妊娠 6 日から妊娠 18 日まで反復経口投与した。その結果、225mg/kg/日群の 1 例で死亡、125 及び 225mg/kg/日群の各 1 例で流産がみられた。母動物では、125mg/kg/日以上で摂餌量減少及び体重減少がみられ、225mg/kg/日群の 2 例で全胚吸収がみられた。また、125mg/kg/日以上で着床後胚損失率の上昇、生存胎児数の減少、生存同腹仔数の減少、225mg/kg/日群では平均胎児体重の低値及び催奇形性（尾の欠損、肋骨の分岐、癒合又は形態異常、胸骨分節の癒合並びに神経弓の癒合、配列異常及び形態異常）も認められたことから、ウサギの母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 50mg/kg/日であった。

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## (7) その他の特殊毒性

光毒性試験<sup>52)</sup>

3T3 細胞を用いたニュートラルレッド取り込み法による *in vitro* 光毒性試験において、ベルモスジルの平均光作用（MPE）値は 2 回のアッセイでそれぞれ 0.243 及び 0.344 となり、MPE 値が 0.15 を上回ったことからベルモスジルの *in vitro* 光毒性は陽性と判断した。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：レズロック錠 200mg 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ベルモスジルメシル酸塩 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：36 箇月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：

<RMP のリスク最小化活動のために作成された資材>

医療従事者向け資材・適正使用ガイド

(「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)

<上記以外の資材>

レズロック錠を服用される方へ

(「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：イブルチニブ、ルキシソリチニブリン酸塩

### 7. 国際誕生年月日

2021 年 7 月 16 日 (米国)

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
レズロック錠 200mg	2024 年 3 月 26 日	30600AMX00126000	2024 年 5 月 22 日	2024 年 5 月 22 日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

10 年 (2024 年 3 月 26 日～2034 年 3 月 25 日)

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
レズロック錠 200mg	3999063F1027	3999063F1027	129662401	622966201

## 14. 保険給付上の注意

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) Julian L, et al.: Small GTPases. 2014; 5: e29846. (PMID: 25010901)
- 2) 国立がん研究センター がん情報サービス. 診断と治療. 造血幹細胞移植の副作用・合併症.  
[https://ganjoho.jp/public/dia\\_tre/treatment/HSCT/hsct03.html](https://ganjoho.jp/public/dia_tre/treatment/HSCT/hsct03.html)
- 3) 日本造血・免疫細胞療法学会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD (第5版). 2022年11月.
- 4) 稲本 賢弘. II 臨床編 3 慢性 GVHD の診断. 豊嶋 崇徳 編. みんなに役立つ GVHD (移植片対宿主病) の基礎と臨床. 医薬ジャーナル社, 大阪 2013.; 148-157.
- 5) Serody JS, et al.: Biol Blood Marrow Transplant. 2012; 18(1 Suppl): S56-S61. (PMID: 22226114)
- 6) Use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances, 2024 (Stem book 2024)
- 7) 社内資料: ベルモスジルの海外第II相試験 (KD025-213 試験) (2024年3月26日承認、CTD2.7.6.15) [電子添文2])
- 8) 社内資料: ベルモスジルの国内第III相試験 (ME3208-2 試験) (2024年3月26日承認、CTD2.7.6.13) [電子添文18])
- 9) Schueller O, et al.: Clin Pharmacol Drug Dev. 2022; 11(7): 795-806. (PMID: 35230741) [電子添文10])
- 10) 社内資料: 日本人健康成人男性を対象とした臨床薬理試験 (ME3208-1 試験) (2024年3月26日承認、CTD2.7.6.4) [電子添文3])
- 11) 社内資料: QT/QTc に及ぼす影響 (KD025-110 試験) (2024年3月26日承認、CTD2.7.6.12)
- 12) 社内資料: ベルモスジルの海外第II相試験 (KD025-213 試験) (2024年3月26日承認、審査報告書7.2.1)
- 13) Zanin-Zhorov, A., et al.: Clinical Immunology. 2021; 230: 108823. (PMID: 34400321) [電子添文19])
- 14) 社内資料: ベルモスジル及び代謝物の *in vitro* ROCK 阻害活性評価 (2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.1、2.6.2.2.2) [電子添文8])
- 15) Zanin-Zhorov, A., et al.: PNAS. 2014; 111(47): 16814-16819. (PMID: 25385601) [電子添文20])
- 16) Flynn R, et al.: Blood. 2016; 127(17): 2144-2154. (PMID: 26983850) [電子添文26])
- 17) Zeiser R, et al.: N Engl J Med. 2017; 377(26): 2565-2579. (PMID: 29281578)
- 18) Flynn R, et al.: Blood. 2014; 123(25): 3988-3998. (PMID: 24820310)
- 19) Lohr J, et al.: J Exp Med. 2006; 203(13): 2785-2791. (PMID: 17130300)
- 20) Matsuoka K-I, et al.: J Clin Invest. 2010; 120(5): 1479-1493. (PMID: 20389017)
- 21) Pawelec KM, et al.: Pharmacol Res Perspect. 2022; 10(6): e01028. (PMID: 36426895)
- 22) Tsou PS, et al.: Am J Physiol Cell Physiol. 2014; 307(1): C2-C13. (PMID: 24740541)
- 23) Weiss JM, et al.: Science Signaling. 2016; 9(437): ra73. (PMID: 27436361) [電子添文21])
- 24) 社内資料: ベルモスジルの *in vitro* 評価系における抗線維化作用 (2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.4) [電子添文22])
- 25) 社内資料: ヒト及びマウス線維芽細胞におけるベルモスジルの mTOR シグナル伝達抑制作用 (2024年3月26日承認、CTD2.6.2.3.3) [電子添文23])
- 26) 社内資料: ブレオマイシン誘発マウス肺線維症モデルにおけるベルモスジルの抗線維化作用 (2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.5.6) [電子添文24])
- 27) 社内資料: ベルモスジルのマウス cGVHD モデルにおける肺機能改善作用 (2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.5.1) [電子添文25])
- 28) Srinivasan M, et al.: Blood. 2012; 119(6): 1570-1580. (PMID: 22072556)
- 29) Ogama Y, et al.: Jpn J Clin Pharmacol Ther. 2023; 54(5): 197-203. [電子添文1])
- 30) 社内資料: UGT1A1、P-gp 及び BCRP/OATP1B1 基質との薬物相互作用試験 (KD025-112 試験) (2024年3月26日承認、CTD2.7.6.11) [電子添文11])
- 31) 社内資料: 生理学的薬物速度論解析 (2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.4) [電子添文12])
- 32) 社内資料: 生理学的薬物速度論解析 (2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.6) [電子添文13])

- 33) 社内資料： *In vitro* CYP 阻害作用（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.6） [電子添文14]
- 34) 社内資料： *In vitro* UGT 阻害作用（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.6） [電子添文15]
- 35) 社内資料： *In vitro* トランスポーター阻害作用（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.6） [電子添文16]
- 36) 社内資料：ベルモスジルの海外第I相試験（KD025-108試験）（参考資料）（2024年3月26日承認、CTD2.7.6.1）
- 37) Schueller O, et al.: Clin Pharmacol Drug Dev. 2022; 11(7): 786-794. (PMID: 35231159) [電子添文4]
- 38) 社内資料：母集団薬物動態解析（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.7）
- 39) 社内資料：Sprague-Dawley ラットにおける組織分布（2024年3月26日承認、CTD2.6.4.4.1）
- 40) 社内資料：ヒト血球移行性（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2.1） [電子添文6]
- 41) 社内資料：マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの *in vitro* 血球移行性試験（2024年3月26日承認、CTD2.6.4.4.6）
- 42) 社内資料：ヒト血漿蛋白結合率（2024年3月26日承認、CTD2.6.5.6.2） [電子添文5]
- 43) 社内資料：マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの *in vitro* 血漿蛋白結合率（2024年3月26日承認、CTD2.6.4.4.3）
- 44) 社内資料：ベルモスジルの代謝に関与する酵素（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2.1） [電子添文7]
- 45) 社内資料：ベルモスジル及び代謝物の *In vitro* CYP 阻害作用（2024年3月26日承認、審査報告書6.1.2.7）
- 46) 社内資料：CYP 分子種の誘導能（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2.1）
- 47) 社内資料：薬物トランスポーターを介した薬物間相互作用（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2.1）
- 48) 社内資料： *In vitro* トランスポーター阻害作用（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.6）
- 49) 社内資料：肝機能低下者を対象とした臨床薬理試験（KD025-109試験）（2024年3月26日承認、CTD2.7.6.9） [電子添文9]
- 50) 社内資料：薬物相互作用（2024年3月26日承認、CTD2.6.4.9.5）
- 51) 社内資料：安全性薬理試験（2024年3月26日承認、CTD2.6.2.4）
- 52) 社内資料：毒性試験（2024年3月26日承認、CTD2.6.6）

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

2023年11月時点で米国、オーストラリア、カナダ、英国、イスラエル及び中国で承認され、米国、カナダ及び英国にて発売されている。本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 効能・効果

造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

#### 用法・用量

通常、成人及び12歳以上の小児にはベルモスジルとして200mgを1日1回食後に経口投与する。併用薬に応じて、効果不十分な場合に1回200mg1日2回投与に増量できる。

海外での承認状況（2025年5月時点）

国名	販売名	会社名	承認年月日	剤形・含量	効能又は効果	用法及び用量
米国	Rezurock	Kadmon Pharmaceuticals, LLC	2021.07.16	錠剤、200mg	2ライン以上の全身療法が奏効しなかった成人及び12歳以上の小児の慢性移植片対宿主病	200mgを1日1回食直後に経口投与
カナダ	Rezurock	sanofi-aventis Canada Inc.	2022.03.23			
英国	Rezurock	Aventis Pharma Limited	2022.07.07			
オーストラリア	Rezurock	Kadmon Oceania Pty Ltd	2021.11.12			

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

日本の電子添文の特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書等）、オーストラリア分類とは異なる。

#### 9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後1週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[9.5 参照]

9.4.3 男性に投与する場合には、性腺及び生殖能に対する影響を考慮すること。動物実験（ラット）で回復性のある雄受胎能への影響（授胎率及び妊娠率の低下）が臨床曝露量の約8.4倍で報告されている。

#### 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。動物実験で胚・胎児毒性（ウサギ及びラット）及び催奇形性（ウサギ：短尾、肋骨分岐などの骨格の異常）が臨床曝露量付近で報告されている。[2.2、9.4.1、9.4.2 参照]

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおける乳汁中への移行は不明である。

FDA (米国添付文書の記載) (2024年12月)

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### Risk Summary

Based on findings from animal studies and the mechanism of action [see *Clinical Pharmacology (12.1)*], REZUROCK can cause fetal harm when administered to pregnant women. There are no available human data on REZUROCK use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk. In animal reproduction studies, administration of belumosudil to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis resulted in adverse developmental outcomes, including alterations to growth, embryo-fetal mortality, and embryo-fetal malformations at maternal exposures (AUC) approximately  $\geq 1.4$  (rat) and  $\geq 0.08$  (rabbit) times the human exposure (AUC) at the recommended dose (see *Data*). Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to the fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

#### Data

##### *Animal data*

Embryo-fetal development studies were conducted in rats with administration of belumosudil to pregnant animals during the period of organogenesis at oral doses of 25, 50, 150, and 300 mg/kg/day in a pilot study and doses of 15, 50, and 150 mg/kg/day in a pivotal study. In the pilot study, maternal toxicity and embryo-fetal developmental effects were observed. Maternal toxicity (reduced body weight gain) occurred at 150 and 300 mg/kg/day doses. Increased post implantation loss occurred at 50 and 300 mg/kg/day. Fetal malformations were observed at  $\geq 50$  mg/kg/day and included absence of anus and tail, omphalocele, and dome shaped head. The exposure (AUC) at 50 mg/kg/day in rats is approximately 3 times the human exposure at the recommended dose of 200 mg.

In an embryo-fetal developmental study in rabbits, pregnant animals administered oral doses of belumosudil at 50, 125, and 225 mg/kg/day during the period of organogenesis resulted in maternal toxicity and embryo-fetal developmental effects. Maternal toxicity (body weight loss and mortality) was observed at doses  $\geq 125$  mg/kg/day. Embryo-fetal effects were observed at doses  $\geq 50$  mg/kg/day and included spontaneous abortion, increased post-implantation loss, decreased percentage of live fetuses, malformations, and decreased fetal body weight.

Malformations included those in the tail (short), ribs (branched, fused or deformed), sternebrae (fused), and neural arches (fused, misaligned, and deformed). The exposure (AUC) at 50 mg/kg/day in rabbits is approximately 0.07 times the human exposure at the recommended dose of 200 mg.

### 8.2 Lactation

#### Risk Summary

There are no data available on the presence of belumosudil or its metabolites in human milk or the effects on the breastfed child, or milk production. Because of the potential for serious adverse reactions from belumosudil in the breastfed child, advise lactating women not to breastfeed during treatment with REZUROCK and for one week after the last dose.

### 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

REZUROCK can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

#### Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating treatment with REZUROCK.

#### Contraception

##### Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with REZUROCK and for one week after the last dose of REZUROCK. If this drug is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be informed of the potential hazard to a fetus.

##### Males

Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with REZUROCK and for one week after the last dose of REZUROCK.

#### Infertility

Females

Based on findings from rats, REZUROCK may impair female fertility [*see Nonclinical Toxicology (13.1)*].

Males

Based on findings from rats and dogs, REZUROCK may impair male fertility [*see Nonclinical Toxicology (13.1)*].

オーストラリア添付文書 (2024年9月)

#### 4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION

##### Effects on fertility

Based on findings from animal studies, REZUROCK may impair male fertility.

In male rats, belumosudil impaired fertility at an oral dose of 275 mg/kg/day (yielding 8 times the exposure in patients at the maximum recommended human dose of 200 mg/day, based on plasma AUC). This was accompanied by decreased sperm count, reduced sperm motility and increased abnormal sperm, and degenerative changes in the testes and epididymides. Similar degenerative changes in the male reproductive tract were observed in dogs treated with belumosudil at  $\geq 35$  mg/kg/day (yielding systemic exposure only marginally above that of patients). Impairment of fertility in male rats was shown to be reversible.

Belumosudil had no effect on the incidence of pregnancy in female rats at oral doses up to 275 mg/kg/day (yielding 9 times the exposure in patients at the maximum recommended human dose). However, embryoletality (as increased post-implantation loss with an associated decrease in the number of viable embryos) was evident at this dose, occurring in conjunction with maternotoxicity.

##### Females and Males of Reproductive Potential

REZUROCK can cause embryofetal harm when administered to a pregnant woman [*see Use in Pregnancy*].

##### Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating treatment with REZUROCK.

##### Contraception

###### *Females*

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with REZUROCK and for at least one week after the last dose of REZUROCK. If this drug is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be informed of the potential hazard to a fetus.

###### *Males*

Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with REZUROCK and for at least one week after the last dose of REZUROCK.

##### Use in Pregnancy - Pregnancy Category D

REZUROCK can cause embryofetal harm based on findings from animal studies and its mechanism of action. There are no available human data on REZUROCK use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage. The use of REZUROCK in pregnant women is not recommended.

If REZUROCK is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking REZUROCK, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In pregnant rats, oral administration of belumosudil reduced fetal weight at  $\geq 150$  mg/kg/day and resulted in embryoletality at 300 mg/kg/day (yielding 3-9 times the exposure in patients at the maximum recommended human dose). Fetal malformations were observed at  $\geq 50$  mg/kg/day and included absence of anus and tail, whole body oedema, omphalocele and dome-shaped head. In rabbits, abortions, increased post-implantation loss, decreased live litter size, decreased fetal body weight, and fetal malformations at oral doses  $\geq 125$  mg/kg/day (approximately 0.4 times the human exposure at the recommended dose based on AUC) were observed. Malformations observed in rabbits involved the tail (short), ribs (branched, fused or misshapen), sternbrae (fused) and thoracic vertebral neural arches (fused, misaligned or misshapen).

##### Use in lactation

No data are available regarding the presence of belumosudil or its metabolites in animal or human milk or its effects on the breastfed child, or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with REZUROCK and for at least one week after the last dose.

参考：分類の概要

オーストラリア分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

Pregnancy Category D

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

日本の電子添文の特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

**9.7 小児**

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

FDA（米国添付文書の記載）（2024年12月）

**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

**8.4 Pediatric Use**

The safety and effectiveness of REZUROCK have been established in pediatric patients 12 years and older. Use of REZUROCK in this age group is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of REZUROCK in adults with additional population pharmacokinetic data demonstrating that age and body weight had no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of drug substance, that the exposure of drug substance is expected to be similar between adults and pediatric patients age 12 years and older, and that the course of disease is sufficiently similar in adult and pediatric patients to allow extrapolation of data in adults to pediatric patients.

The safety and effectiveness of REZUROCK in pediatric patients less than 12 years old have not been established.

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

個別に照会すること。

問い合わせ先: Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

TEL (03) 3273-3539 (0120) 093-396 FAX (03) 3272-2438

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。

問い合わせ先: Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

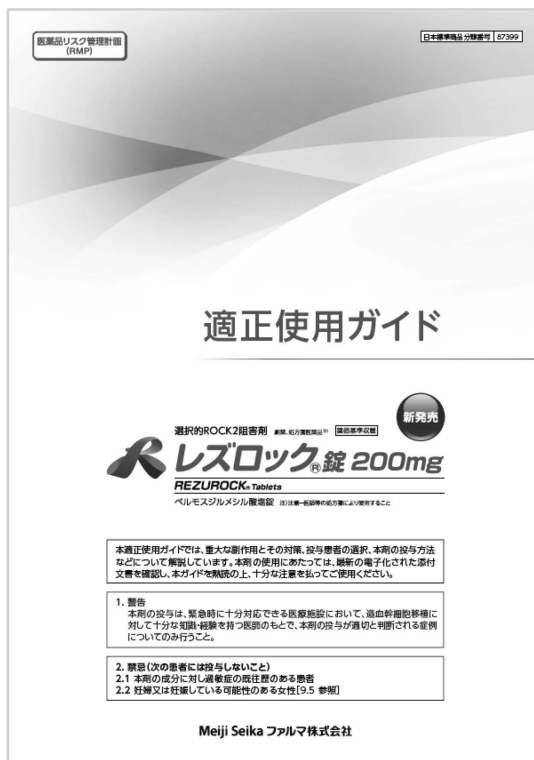
TEL (03) 3273-3539 (0120) 093-396 FAX (03) 3272-2438

### 2. その他の関連資料

<RMP のリスク最小化活動のために作成された資料>

医療従事者向け資料 (適正使用ガイド)

(表紙)



参照先

(1) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページ

URL [https://www.pmda.go.jp/RMP/www/780009/dbf0a938-d324-48c4-9909-678efdc163c5/780009\\_3999063F](https://www.pmda.go.jp/RMP/www/780009/dbf0a938-d324-48c4-9909-678efdc163c5/780009_3999063F)  
: 1027\_01\_001RMPm.pdf

(2) 弊社医療関係者向けホームページ RMP (医薬品リスク管理計画) および適正使用に関する情報

URL <https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/product/rmp/>

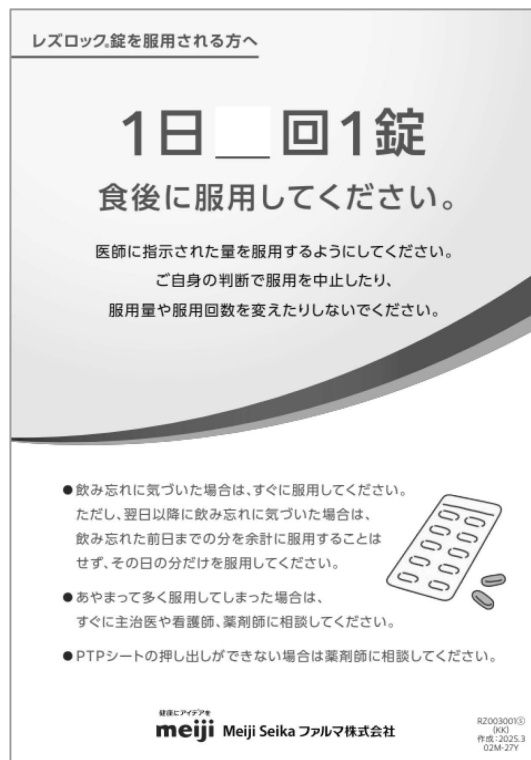
:

<患者向け指導箋>

レズロック錠を服用される方へ（表紙）  
（冊子：全16ページ）



レズロック錠を服用される方へ（表）  
（全2ページ）



※各資材をご要望の際は、弊社MRへご依頼ください。

<患者向けサイト>

レズロック錠を服用される方へ

[https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/hsct\\_guide/patient/](https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/hsct_guide/patient/)

※造血幹細胞移植を受けられる方へ ([https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/hsct\\_guide/](https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/hsct_guide/)) から  
アクセスできます。

<医療関係者向けサイト>

レズロック錠情報提供ページ

<https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/product/rezurock/>

# MEMO

---

---

---

---

---

# MEMO

---

---

---

---

---

製造販売元

**Meiji Seika ファルマ株式会社**  
東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFRZ023606