2025年6月改訂(第4版、保険給付上の注意の項削除)
*2025年3月改訂

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 87399 |

| 承認番号 | 販売開始 |
|---|---|
| 30600AMX00126000 | 2024年5月 |

貯　　法：室温保存
有効期間：36箇月

劇薬
処方箋医薬品注)

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

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

**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。

**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]

## 3. 組成・性状
### 3.1 組成

| 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、黄色三二酸化鉄 |

### 3.2 製剤の性状

| 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 | KDM | 200 | |
| | | | 直径(mm) | 厚さ(mm) | 重量(mg) |
| | | | 長径：14.9<br>短径：7.5 | 5.9 | 525 |

## 4. 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)

## 6. 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。

## 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Cmax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200mg1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]

## 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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意
### 9.1 合併症・既往歴等のある患者
#### 9.1.1 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]

### 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]

### 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。

### 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。

## 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]
### 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<br>リファンピシン<br>フェニトイン<br>カルバマゼピン<br>等<br>[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200mg1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<br>エファビレンツ<br>エトラビリン<br>プリミドン<br>等<br>[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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| プロトンポンプ阻害剤<br>ラベプラゾール<br>オメプラゾール<br>エソメプラゾール<br>等<br>［7.2、16.7.2、16.7.3参照］ | 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200mg1日2回投与に増量することを考慮すること。 | これらの薬剤による胃内pHの上昇により、本剤の吸収が抑制されるおそれがある。 |
| BCRP及びOATP1B1の基質となる薬剤<br>ロスバスタチン<br>等<br>［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<br>ミダゾラム<br>シクロスポリン<br>アトルバスタチン<br>等<br>［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<br>ダビガトランエテキシラート<br>タクロリムス<br>シロリムス<br>等<br>［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。 |

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 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］

### 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 |

## *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。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 反復投与(健康成人)

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[注)]食事摂取5分後に反復経口投与したときの投与7日目のベルモスジルのTmaxは2～4時間、$T_{1/2}$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[1)]。

表1　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 | n | 測定時点(日目) | Cmax(ng/mL) | Tmax[a)](hr) | AUC[b)](ng・hr/mL) | $T_{1/2}$(hr) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 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 |

Mean±S.D.、−：算出せず

a)中央値[最小値,最大値]

b)1日1回投与は$AUC_{0\text{-}24hr}$、1日2回投与は$AUC_{0\text{-}12hr}$

#### 16.1.2 単回及び反復投与(慢性移植片対宿主病患者)

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回食事中又は食後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[2)]。

表2　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) | Cmax(ng/mL) | Tmax[a)](hr) | AUC[b)](ng・hr/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[c)](2) |
| | 29 | 2,560±1,720(4) | 1.3[1.0,4.0](4) | 6,100[d)](1) |

Mean±S.D.(n)

a)中央値[最小値,最大値]

b)1日1回投与は$AUC_{0\text{-}24hr}$、1日2回投与は$AUC_{0\text{-}12hr}$

c)2例の個別値

d)1例の個別値

### 16.2 吸収

#### 16.2.1 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Cmax及び$AUC_{0\text{-}\infty}$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Cmax及び$AUC_{0\text{-}\infty}$は、通常食摂取5分後に比べ、Cmaxは1.28倍であったが、$AUC_{0\text{-}\infty}$は1.05倍であり大きな差はなかった。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[3)]。［7.1参照］

表3　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 | n | Cmax(ng/mL) | $AUC_{0\text{-}\infty}$(ng・hr/mL) | 空腹時投与に対する幾何平均値の比［90%信頼区間］ | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Cmax | $AUC_{0\text{-}\infty}$ |
| 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］ |

#### 16.2.2 バイオアベイラビリティ

健康成人男性(5例)に[$^{14}$C]ベルモスジル溶液100μgを単回静脈内投与(15分点滴投与)[注)]及びベルモスジル200mgを食後に単回経口投与したとき、ベルモスジルの絶対的バイオアベイラビリティは63.7%であった[4)](外国人データ)。

### 16.3 分布

健康成人男性(5例)に[$^{14}$C]ベルモスジル溶液100μgを単回静脈内投与(15分点滴投与)[注)]したときのベルモスジルの定常状態の分布容積は53.2Lであった[4)]。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[5)](*in vitro*)。また、ベルモスジルのヒト血液／血漿中濃度比は0.71であった[6)](*in vitro*)。

### 16.4 代謝

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[7)](*in vitro*)。［10.参照］

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。尿中には主に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、ベルモスジル一水酸化体が検出された[4](外国人データ)。

M2のRho-associated coiled-coil containing protein kinase(ROCK)2阻害活性は、ベルモスジルの約1/8であった[8](*in vitro*)。

16.5 排泄

健康成人男性に[$^{14}$C]ベルモスジル200mg(カプセル)を食後に経口投与したとき、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。糞中総放射能の約30%がベルモスジルであったが、尿中にはベルモスジルは認められなかった[4](外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

肝機能正常者14例、軽度肝機能低下者(Child-Pugh A)8例、中等度肝機能低下者(Child-Pugh B)8例及び重度肝機能低下者(Child-Pugh C)6例にベルモスジル200mgを単回経口投与したときの軽度肝機能低下者、中等度肝機能低下者及び重度肝機能低下者における$C_{max}$及び$AUC_{0-\infty}$の幾何最小二乗平均の肝機能正常者に対する比(90%信頼区間)は、$C_{max}$ではそれぞれ1.20(0.91,1.58)、0.944(0.60,1.48)及び1.32(0.90,1.94)、$AUC_{0-\infty}$ではそれぞれ1.36(0.83,2.21)、1.51(0.98,2.33)及び4.21(2.20,8.06)であり、重度肝機能低下者における$AUC_{0-\infty}$は、肝機能正常者に比べ高かった[9](外国人データ)。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン(CYP3A4誘導剤)

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[10](外国人データ)。[7.2、10.2参照]

16.7.2 ラベプラゾール(プロトンポンプ阻害剤)

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[10](外国人データ)。[7.2、10.2参照]

16.7.3 オメプラゾール(プロトンポンプ阻害剤)

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[10](外国人データ)。[7.2、10.2参照]

16.7.4 ダビガトランエテキシラート(P-gp基質)

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[11](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.5 ロスバスタチン(BCRP/OATP1B1基質)

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$AUC_{0-last}$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[11](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.6 エファビレンツ(中程度のCYP3A4誘導剤)

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[12]。[10.2参照]

16.7.7 ミダゾラム(CYP3A基質)

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[13]。[10.2参照]

16.7.8 その他の薬剤

(1) イトラコナゾール(CYP3A4阻害剤)

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1.20倍及び1.25倍であった[10](外国人データ)。

(2) ラルテグラビル(UGT1A1基質)

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$AUC_{0-last}$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$AUC_{0-last}$はそれぞれ0.58倍及び0.60倍であった[11](外国人データ)。

(3) カフェイン(CYP1A2基質)

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[13]。

(4) *In vitro* 試験

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[14～16]。

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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外臨床試験(第II相試験：KD025-213試験)

12歳以上の2～5種類の全身治療歴を有する慢性移植片対宿主病患者を対象とし、本剤200mgを1日1回又は1日2回投与した。主要評価項目であるNIH Consensus Development Project Criteria(2014)に基づく最終被験者登録後6カ月経過時点の最良奏効率[95%信頼区間]は、200mg1日1回投与群では72.7[60.4,83.0]%(48/66例)、200mg1日2回投与群では74.2[62.0,84.2]%(49/66例)であり、いずれの投与群も、95%信頼区間の下限値は事前に設定された閾値(30%)を上回った。

副作用発現頻度は、200mg1日1回投与群では74.2%(49/66例)、200mg1日2回投与群では60.6%(40/66例)であった。主な副作用は、200mg1日1回投与群では疲労25.8%(17/66例)及び悪心13.6%(9/66例)、200mg1日2回投与群では疲労21.2%(14/66例)及び悪心10.6%(7/66例)であった[2,17]。

17.1.2 国内臨床試験(第III相試験：ME3208-2試験)

12歳以上のステロイド依存性／抵抗性の慢性移植片対宿主病患者を対象とし、本剤200mgを1日1回投与した。主要評価項目であるNIH Consensus Development Project Criteria(2014)に基づく最終被験者登録後24週経過時点の最良奏効率[95%信頼区間]は85.7[63.7,97.0]%(18/21例)であり、95%信頼区間の下限値は事前に設定された閾値(25%)を上回った。

副作用発現頻度は38.1%(8/21例)であった。主な副作用は、帯状疱疹9.5%(2/21例)、筋痙縮9.5%(2/21例)であった[18]。

18. 薬効薬理

18.1 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[19]。

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[8,20]。

18.2 薬理作用

18.2.1 T細胞免疫応答の調整作用

ヒト末梢血単核細胞を用いた*in vitro* 試験において、ベルモスジルは、CD4陽性ナイーブT細胞の自己免疫応答に関与するヘルパーT17細胞(Th17細胞)への分化及び濾胞性ヘルパーT細胞(Tfh細胞)への分化を抑制し、免疫抑制に関与する制御性T細胞(Treg細胞)への分化を亢進した[20,21]。また、ベルモスジルは、炎症性サイトカイン産生を抑制し、抗炎症性サイトカイン産生を亢進した[20]。

18.2.2 抗線維化作用

*In vitro* 試験において、ベルモスジルは、LL-24ヒト肺線維芽細胞株の線維化形成に関与するコラーゲン産生を阻害した[22]。また、WI-38ヒト肺線維芽細胞株及びHT-1080ヒト結合組織線維肉腫細胞株のコラーゲン産生に関与する線維化促進シグナル伝達を阻害した[23]。

*In vitro* 試験において、ベルモスジルは、NIH3T3マウス線維芽細胞株の増殖を抑制した[23]。

*In vivo* 試験において、ベルモスジルは、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[24]。

18.2.3 慢性移植片対宿主病に対する作用

*In vivo* 試験において、ベルモスジルは、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[25,26]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ベルモスジルメシル酸塩(Belumosudil Mesilate)

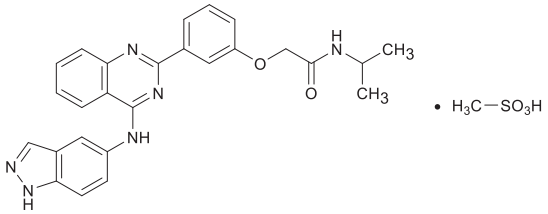
化学名：2-(3-[4-[(1*H*-Indazol-5-yl)amino]quinazolin-2-yl]phenoxy)-*N*-(propan-2-yl)acetamide monomethanesulfonate

分子式：$C_{26}H_{24}N_6O_2$・$CH_4O_3S$

分子量：548.61

性　状：ベルモスジルメシル酸塩は黄色の固体である。

化学構造式：



21. 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。

＊22. 包装

PTP包装　10錠（10錠×1）

23. 主要文献


1）Ogama, Y., et al.：Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2023；54（5）：197-203
2）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）
3）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）
4）Schueller, O., et al.：Clin. Pharmacol. Drug Dev. 2022；11（7）：786-794
5）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）
6）社内資料：ヒト血球移行性（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2.1）
7）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）
8）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）
9）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）
10）Schueller, O., et al.：Clin. Pharmacol. Drug Dev. 2022；11（7）：795-806
11）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）
12）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）
13）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）
14）社内資料：*In vitro* CYP阻害作用（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.6）
15）社内資料：*In vitro* UGT阻害作用（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.6）
16）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）
17）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）
18）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）
19）Zanin-Zhorov, A., et al.：Clinical Immunology. 2021；230：108823
20）Zanin-Zhorov, A., et al.：PNAS. 2014；111（47）：16814-16819
21）Weiss, J. M., et al.：Science Signaling. 2016；9（437）：ra73
22）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）
23）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）
24）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）
25）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）
26）Flynn, R., et al.：Blood. 2016；127（17）：2144-2154


24. 文献請求先及び問い合わせ先


Meiji Seika ファルマ株式会社　くすり相談室
〒104-8002　東京都中央区京橋2-4-16
フリーダイヤル（0120）093-396　電話（03）3273-3539
FAX（03）3272-2438


26. 製造販売業者等

26.1 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