レズロック®錠200mgに係る
医薬品リスク管理計画書

Meiji Seika ファルマ株式会社

（別紙様式 2）

レズロック®錠 200mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	レズロック®錠 200mg	有効成分	ベルモスジルメシル酸塩
製造販売業者	Meiji Seika ファルマ株式会社	薬効分類	87399
提出年月日		令和 7 年 3 月 12 日	

1.1. 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	該当なし
	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	

1.2. 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

2. 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
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

3.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

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
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

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

（別紙様式 1）

医薬品リスク管理計画書

会社名：Meiji Seika ファルマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2024 年 3 月 26 日	薬効分類	87399
再審査期間	10 年	承認番号	30600AMX00126000
国際誕生日	2021 年 7 月 16 日		
販売名	レズロック®錠 200mg		
有効成分	ベルモスジルメシル酸塩		
含量及び剤形	1 錠中にベルモスジルメシル酸塩 242.5 mg（ベルモスジルとして 200 mg）を含有する微黄色～黄色の楕円形のフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人及び 12 歳以上の小児にはベルモスジルとして 200 mg 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 200 mg 1 日 2 回投与に増量できる。		
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）		
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。		
備考			

変更の履歴
前回提出日： 令和 7 年 1 月 31 日
変更内容の概要： 1. 包装形態変更に伴う医療従事者向け資材（適正使用ガイド）2.3 項薬剤交付時の注意事項の記載整備（軽微な変更）。
変更理由： 1. 包装形態変更のため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
感染症	
	重要な特定されたリスクとした理由： ステロイド依存性/抵抗性慢性移植片対宿主病（cGVHD）患者を対象とした海外第Ⅱa 相試験（KD025-208 試験）及び海外第Ⅱ相試験（KD025-213 試験）において、それぞれ 74.1%（40/54 名）、60.6%（80/132 名）に感染症関連の有害事象が認められた。認められた感染症関連の有害事象のうち主な事象は、上気道感染（それぞれ 46.3%（25/54 名）、26.5%（35/132 名））、肺炎（それぞれ 9.3%（5/54 名）、10.6%（14/132 名））及びインフルエンザ（それぞれ 9.3%（5/54 名）、6.1%（8/132 名））等の呼吸器感染症であった。また、本剤と関連性がある重篤な感染症に関連する有害事象は、KD025-208 試験で肺炎（1 名、1.9%）が、KD025-213 試験で蜂巣炎、感染性大腸炎、肺炎及びブドウ球菌性菌血症（各 1 名、0.8%）が認められたが、いずれの事象も転帰は回復であった。 国内第Ⅲ相試験（ME3208-2 試験）において、感染症関連の有害事象は 42.9%（9/21 名）に認められており、認められた有害事象は、帯状疱疹、COVID-19 がそれぞれ 14.3%（3/21 名）、気管支炎、気管支肺アスペルギルス症、咽頭炎、肺炎、誤嚥性肺炎及び敗血症がそれぞれ 4.8%（1/21 名）であった。本剤と関連性がある重篤な感染症に関連する有害事象は、肺炎（1 名、4.8%）のみであり、転帰は回復であった。 以上、国内外臨床試験において重篤な有害事象が認められていること、また、免疫抑制下の患者における感染症は生命を脅かす可能性があることから、早期に認識し、適切な治療が施されるよう、重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、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を実施する。 【選択理由】 感染症の発現は致命的な転帰に至る可能性があることから、通常の安全性監視活動により感染症の発現状況について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。 本剤投与と感染症発現との関連性を検討するために、当該事象の発現に関する情報を取得可能と想定されるデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査とする。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに本剤投与中及び当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材の作成、配布

	【選択理由】 感染症の発現状況及び処置状況を医療従事者に対し情報提供することで、早期に適切な処置の実施を促す。

重要な潜在的リスク	
肝機能障害	
	重要な潜在的リスクとした理由： イヌ及びラットを用いた非臨床試験において、肝機能障害を示す血清マーカー（アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリホスファターゼ、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）、総ビリルビンなど）の有意な増加が認められた。また、病理組織学的な所見として、イヌでは、13 週間投与試験で肝重量の増加並びに、小葉中心性の胆汁うっ滞及び単核球浸潤及び肝細胞萎縮が中等度にみられた。ラットでは、4 週間及び 13／26 週間試験において、肝重量の増加並びに肝細胞肥大が小葉中心及び／又は中間帯にびまん性にみられた。これらが認められた暴露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は、想定される臨床での曝露量と比較してラットで約 0.6～3.2 倍、イヌで約 2.0～2.2 倍であった。 ステロイド依存性/抵抗性 cGVHD 患者を対象とした海外第Ⅱa 相試験（KD025-208 試験）及び海外第Ⅱ相試験（KD025-213 試験）において、それぞれ 33.3%（18/54 名）、21.2%（28/132 名）に肝機能に関連する有害事象が認められており、主な事象は GGT 増加（それぞれ 14.8%（8/54 名）、12.1%（16/132 名））、ALT 増加（それぞれ 20.4%（11/54 名）、8.3%（11/132 名））、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（それぞれ 14.8%（8/54 名）、9.8%（13/132 名））であった。 肝機能障害はステロイド依存性/抵抗性 cGVHD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（ME3208-2 試験）においては認められていないものの非臨床試験、海外臨床試験の結果から重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、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を実施する。 【選択理由】 国内臨床試験では認められていないが、海外臨床試験では一定の割合で肝機能検査値の上昇が認められていることから、通常の安全性監視活動により肝機能障害の発現状況について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、本剤投与と肝機能障害発現との関連性を検討するために、患者背景、並びに当該事象の発現に関する情報を取得可能と想定されるデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査とする。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.2 その他の副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

	・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材の作成、配布 【選択理由】 肝機能障害の発現状況及び処置状況を医療従事者に対し情報提供することで、早期に適切な処置の実施を促す。
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）	
	重要な潜在的リスクとした理由： 悪性腫瘍は生命を脅かす疾患であり、致命的な転帰、罹患患者に重大な障害をもたらす可能性があるため、更なる長期的な治療が必要となる。免疫調整剤である本剤が二次性悪性腫瘍の発生または基礎疾患である悪性腫瘍の再発との関連性は不明であるが、海外臨床試験における発現状況及び薬理作用を考慮し、重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、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を実施する。 【選択理由】 二次性新生物及び基礎疾患である悪性腫瘍の再発を含む悪性腫瘍の発現状況を把握する。当該事象の発現に関する情報を取得可能と想定されるデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査とする。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 現時点において、本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクは明確ではないため、電子添文での注意喚起は行わない。製造販売後の本事象の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。
胚・胎児毒性および催奇形性	
	重要な潜在的リスクとした理由： 非臨床試験において、器官形成期の妊娠ラット及びウサギにベルモスジルを投与した結果、推奨用量におけるヒトの曝露量の 3.9 倍（ラット）及び 0.4 倍（ウサギ）の母体曝露量で胚・胎児死亡、胎児体重減少及び/又は胎児異常が生じた。Rho 結合コイルド・コイル領域含有タンパク質キナーゼ（ROCK）欠損動物モデルを用いた公表文献[1)~3)]によれば、催奇形性/胚毒性作用は、ROCK 阻害剤に直接関連している。臨床試験において妊婦への投与経験はなく、非臨床試験で得られた知見の臨床的関連性は不明であるが、本剤の作用機序から重要な潜在的リスクとした。 1) Pelosi M. et al. ROCK2 and its alternatively spliced isoform ROCK2m positively control the maturation of the myogenic program. Mol Cell Biol 2007, 27(17): 6163-76. 2) Rikitake Y. et al. Decreased perivascular fibrosis but not cardiac hypertrophy in ROCK1+/- haploinsufficient mice. Circulation 2005, 112(19): 2959-65. 3) Thumkeo D. et al. Targeted disruption of the mouse rho-associated kinase 2 gene results in intrauterine growth retardation and fetal death. Mol Cell Biol 2003, 23(14): 5043-55.

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の安全性監視活動により胚･胎児毒性および催奇形性の発現状況について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「2. 禁忌」、「9.4 生殖能を有する者」及び「9.5 妊婦」の項、並びに患者向医薬品ガイドに本剤投与中及び当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材の作成、配布 【選択理由】 妊娠の可能性のあるすべての女性患者及び妊娠可能な女性パートナーを持つ男性患者及び医療従事者に情報を提供し、適正使用に対する理解を促す。

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 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
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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
【安全性検討事項】 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） 【目的】 cGVHD 患者を対象に、レズロック錠 200 mg の使用実態下での安全性を検討する。 【実施計画】 データベース：日本造血・免疫細胞療法学会及び日本造血細胞移植データセンターが構築する GVHD レジストリ データ期間：2024 年 5 月～2028 年 4 月 調査デザイン：コホートデザイン 調査予定症例数：設定しない。組み入れ期間内にレズロック錠 200 mg の投与を受けた全患者を対象とした。 ただし、小児*については、全体の 1 割程度を想定。 *本調査では、15 歳未満の症例を小児として集計する。 実施方法：日本造血・免疫細胞療法学会及び日本造血細胞移植データセンターが構築する GVHD レジストリに蓄積されるデータのうち、本調査の対象集団に該当するデータを申請者が入手する。 対象集団：販売開始日以降に本剤の投与を受けた全患者 観察期間：本剤投与開始日より 52 週間 アウトカム定義に用いるデータ項目： ・感染症、肝機能障害、悪性腫瘍に該当する有害事象 【実施計画の根拠】 ・調査の方法： cGVHD 患者全例が捕捉され、かつ、対象とする安全性検討事項を評価する上で必要なデータの取得が可能なデータベースとして GVHD レジストリが存在するため、本レジストリを用いた製造販売後データベース調査を実施する。 ・調査デザイン： 本剤の使用開始日を観察開始時点とし、前向きにイベントをフォローアップするためコホートデザインとした。 ・調査予定症例数： 目標症例数は、本疾患の推定対象患者が少数のため、症例数を設定せず、データ期間内に本剤を投与された全患者を対象とした。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時：安全性検討事項を評価するために、安全性定期報告にて結果を報告

	する。 ・報告書作成時：安全性情報について最終的な検討を行うために、報告書を作成する。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、重要な不足情報に関する収集情報を検討し、安全性監視活動及びリスク最小化活動の改訂の要否を検討する。 ・新たな安全性検討事項の有無も含め、本調査の計画内容の変更要否について検討する。 ・新たな安全性検討事項に対する安全性監視活動及びリスク最小化活動の策定要否について検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

<table>
<tr><td colspan="2">通常のリスク最小化活動</td></tr>
<tr><td colspan="2">通常のリスク最小化活動の概要：
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供</td></tr>
<tr><td colspan="2">追加のリスク最小化活動</td></tr>
<tr><td colspan="2">医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</td></tr>
<tr><td></td><td>【安全性検討事項】
感染症、肝機能障害、胚・胎児毒性および催奇形性
【目的】
医療従事者に対して、本剤の安全性の包括的な情報及び本剤投与前、投与中に注意すべき事項について情報提供を行い、本剤の適正使用を促し安全性を確保することを目的とする。
【具体的な方法】
・納入時に MR が提供、説明する。
・企業ホームページに掲載する。
・医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。
【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】
安全性定期報告時及び調査・試験結果が得られた各時点、再審査申請時において、資材配布状況と副作用発現状況の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。
報告の予定時期：安全性定期報告時</td></tr>
</table>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

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				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数/目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	なし	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み（2025年1月提出）
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	なし	・安全性定期報告時 ・報告書作成時	検討中	検討中

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数/目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

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		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告時及び調査・試験結果が得られた各時点 報告の予定時期：安全性定期報告時	販売開始時より実施