医薬品リスク管理計画
(RMP)

日本標準商品分類番号 87399

適正使用ガイド

選択的ROCK2阻害剤　劇薬、処方箋医薬品注)　薬価基準収載

レズロック®錠 200mg

REZUROCK® Tablets

ベルモスジルメシル酸塩錠　注)注意－医師等の処方箋により使用すること

本適正使用ガイドでは、重大な副作用とその対策、投与患者の選択、本剤の投与方法などについて解説しています。本剤の使用にあたっては、最新の電子化された添付文書を確認し、本ガイドを熟読の上、十分な注意を払ってご使用ください。

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]

Meiji Seika ファルマ株式会社

適正使用に関するお願い

レズロック®錠（以下、本剤）は、選択的に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を阻害するROCK2阻害薬です。
本剤は、ROCK2を選択的に阻害することにより、ナイーブT細胞のTh17細胞及びTfh細胞への分化とそれに続く炎症性サイトカイン産生を抑制するとともに、Treg細胞への分化とそれに続く抗炎症性サイトカイン産生を亢進し、免疫調整作用を発揮します。さらに、Tfh細胞の分化を抑制することにより、B細胞とTfh細胞の相互作用により生じる胚中心反応とそれに続く自己抗体の産生を抑制します。また、ROCKは、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おり、本剤は、ROCK2を選択的に阻害することで線維芽細胞のコラーゲン産生及び細胞増殖を抑制し、抗線維化作用を発揮します。

本剤は、本邦において2024年3月26日に「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ました。
なお、本剤は2023年5月23日に希少疾病用医薬品の指定［指定番号：（R5薬）第569号］を受けています。

本剤の国内における使用経験は限られており、販売開始後に本剤投与による未知の副作用が発現する可能性があります。
そのため、慢性移植片対宿主病（chronic graft versus host disease; cGVHD）に対する本剤の適正使用の推進と投与患者における安全性確保の一助としてお役立ていただけるよう「適正使用ガイド」を作成しました。
本冊子では、投与患者の選択、併用注意の薬剤、主な副作用などについて紹介します。

本剤をご使用いただく前に、必ず最新の電子化された添付文書（電子添文）及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

目次

レズロック®錠に関する注意事項 …… 5

1. 本剤の特徴と作用機序 …… 6
1.1 本剤の特徴 …… 6
1.2 本剤の作用機序 …… 7

2. 適正使用に関する注意事項のまとめ …… 8
2.1 適切な患者の選択 …… 8
2.1.1 投与対象患者の確認 …… 8
2.2 事前説明 …… 9
2.3 薬剤交付時の注意事項 …… 9
2.4 治療期間中の注意事項 …… 9

3. 投与に際して …… 10
3.1 効能・効果 …… 10
3.2 用法・用量 …… 10
3.2.1 用法・用量に関連する注意 …… 10
3.3 投与に関する注意事項 …… 10
3.3.1 治療開始前及び投与期間中の注意事項 …… 10
3.3.2 薬物相互作用 …… 11
併用により本剤の血中濃度の低下が報告されている試験 …… 11
本剤との併用により併用薬の血中濃度の増加が報告されている試験 …… 12
その他の薬物相互作用に関連する試験 …… 12

4. 注意を要する副作用とその対策 …… 13
4.1 感染症 …… 13
4.2 肝機能障害 …… 13
4.3 胚・胎児毒性および催奇形性 …… 14

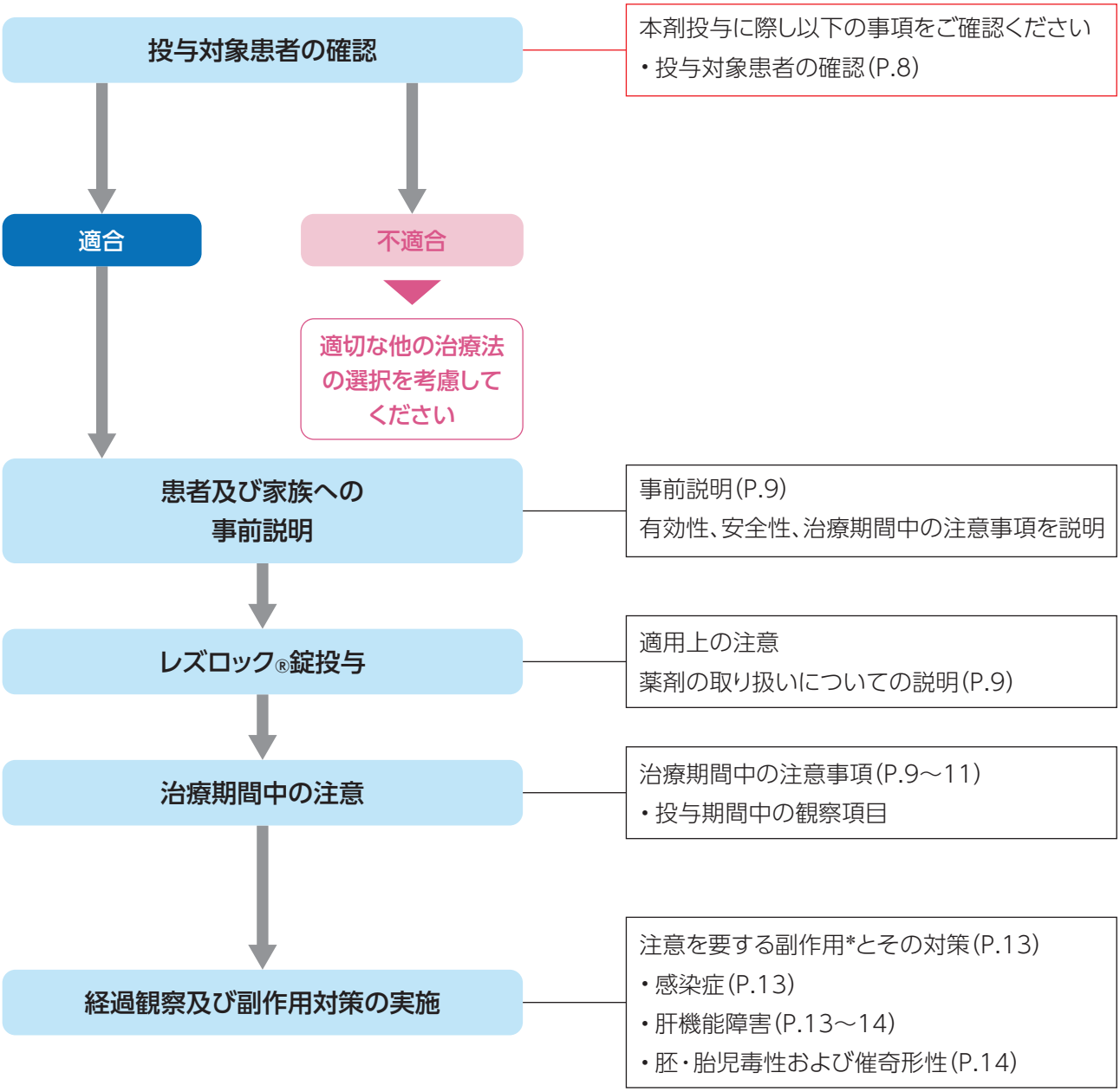
5. 安全性情報について …… 15
5.1 医薬品リスク管理計画(RMP)における安全性検討事項 …… 15
5.2 医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画 …… 15
5.3 電子添文における副作用の注意喚起について …… 16

6. 臨床試験成績(参考) …… 17
6.1 国内第Ⅲ相試験:ME3208-2試験 …… 17
6.2 海外第Ⅱa相試験:KD025-208試験 …… 19
6.3 海外第Ⅱ相試験:KD025-213試験 …… 22

7. その他の適正使用に関する情報(Q&A) …… 27

レズロック®錠に関する注意事項

本剤投与に際しては、治療上の必要性を十分に検討のうえ、本剤の投与の可否を判断してください。



*開発段階で得られた情報及び国内外の市販後の情報をもとに設定した医薬品リスク管理計画書の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて、「注意を要する副作用とその対策」に発現状況、予防、観察、処置を記載しました。
具体的には、臨床試験において発現率が高く重要と考えられる副作用及び本剤の薬理作用、治療環境から発現が予想される副作用で、定期的な観察や適切な対処が必要な副作用を選択しています。

1. 本剤の特徴と作用機序

1.1 本剤の特徴

本剤は、選択的に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を阻害する薬剤(ROCK2阻害薬)であり、本邦における既存のcGVHD治療薬とは異なる作用機序を有していることから、有効性及び安全性の観点から新たな治療の選択肢となる治療薬です。

ROCKは、生体の広範に発現するセリン・スレオニンキナーゼであり、ROCK1及びROCK2の2つのアイソフォームが存在します。本剤は、ROCK2を選択的に阻害することで、ナイーブT細胞のTh17細胞及びTfh細胞への分化とそれに続く炎症性サイトカイン産生を抑制するとともに、Treg細胞への分化とそれに続く抗炎症性サイトカイン産生を亢進し、免疫調整作用を発揮します。さらに、Tfh細胞の分化を抑制することで、B細胞とTfh細胞の相互作用により生じる胚中心反応とそれに続く自己抗体の産生を抑制します。また、ROCKは、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おり、本剤は、ROCK2を選択的に阻害することで線維芽細胞のコラーゲン産生及び細胞増殖を抑制し、抗線維化作用を発揮します。

安全性に関しては、「感染症」「肝機能障害」「二次性悪性腫瘍」及び「胚・胎児毒性および催奇形性」について医薬品リスク管理計画(RMP)に重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクに定め、市販後も監視していく計画となっています。

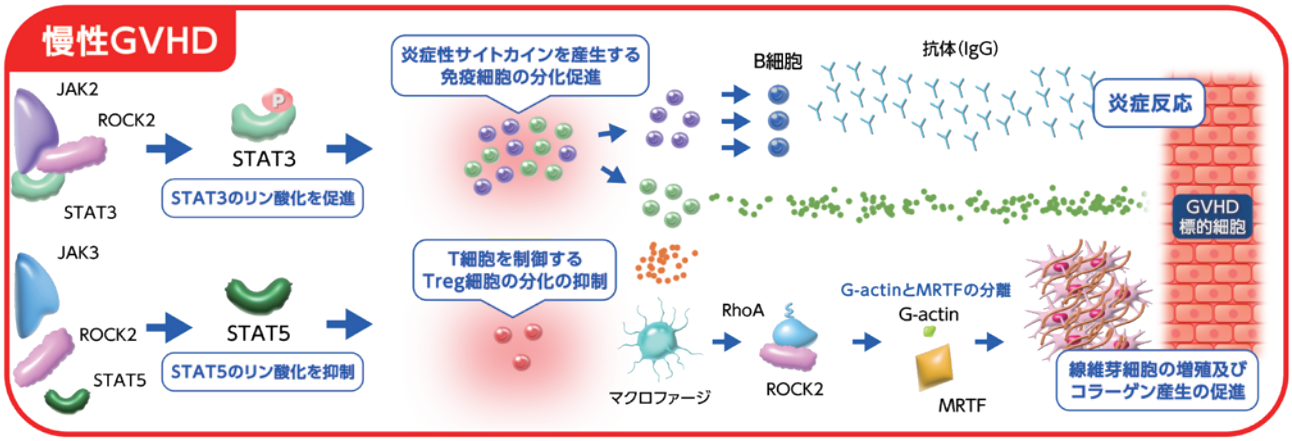
出典(P.7):

1)Flynn R, et al.: Blood. 2016; 127(17): 2144-2154.[電子添文26)]
2)Zeiser R, et al.: N Engl J Med. 2017; 377(26): 2565-2579.
3)Flynn R, et al.: Blood. 2014; 123(25): 3988-3998.
4)Lohr J, et al.: J Exp Med. 2006; 203(13): 2785-2791.
5)Matsuoka K-I, et al.: J Clin Invest. 2010; 120(5): 1479-1493.
6)Pawelec KM, et al.: Pharmacol Res Perspect. 2022; 10(6): e01028.
7)Tsou PS, et al.: Am J Physiol Cell Physiol. 2014; 307(1): C2-C13.
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(承認時参考資料)(2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.1、2.6.2.2.2)[電子添文8)]
9)Zanin-Zhorov A, et al.: PNAS. 2014; 111(47): 16814-16819.[電子添文20)]
10)Weiss JM, et al.: Science Signaling. 2016; 9(437): ra73.[電子添文21)]
11)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(承認時参考資料)(2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.4)[電子添文22)]
12)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(承認時参考資料)(2024年3月26日承認、CTD2.6.2.3.3)[電子添文23)]
13)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(承認時参考資料)(2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.5.6)[電子添文24)]

1.2 本剤の作用機序

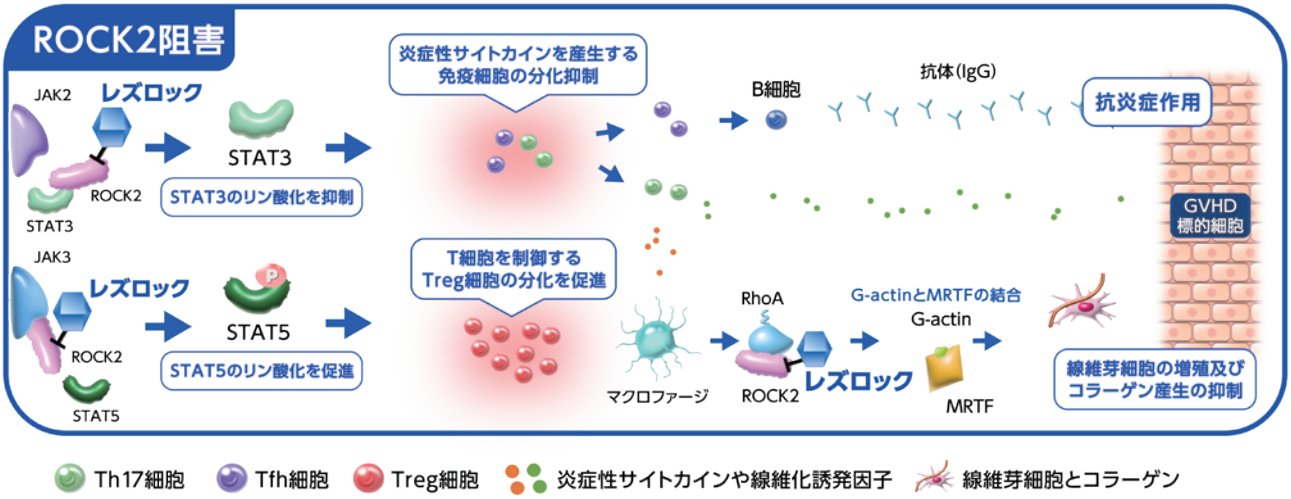
慢性GVHD

慢性GVHDの慢性炎症には、Th17細胞とTfh細胞の過剰な活性化[1~4]と、Treg細胞の減少[1,2,5]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[2]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[6,7]。



レズロックの作用機序

レズロックは慢性GVHDにおいて、ROCK2阻害[8,9]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[9,10]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[11~13]を示すと考えられる。



Th17細胞：ヘルパーT17細胞
Tfh細胞：濾胞性ヘルパーT細胞
Treg細胞：制御性T細胞
MRTF：Myocardin関連転写因子
STAT：シグナル伝達兼転写活性化因子

監修：徳島大学大学院医歯薬学研究部 血液・内分泌代謝内科学分野 教授　松岡 賢市　先生

2. 適正使用に関する注意事項のまとめ

本剤の適正使用及び患者の安全確保の観点から対象患者の選択、治療前及び治療期間中の注意事項を設定しました。
本剤の使用に際しては、最新の電子添文及び本適正使用ガイドを熟読し、十分な注意を払ってください。

2.1 適切な患者の選択

2.1.1 投与対象患者の確認

本剤投与開始前に禁忌、特定の背景を有する患者に関する注意の項を参照し、適切な患者を選択してください。

1) 禁忌(次の患者には投与しないでください)

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

2) 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
» 感染症を合併している患者では、症状を増悪させるおそれがあります。

(2) 肝機能障害患者
» 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てください。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してください。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ります。

(3) 生殖能を有する者
» 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してください。
» 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してください。
» 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してください。動物実験(ラット)で回復性のある雄授胎能への影響(授胎率及び妊娠率の低下)が臨床曝露量の約8.4倍で報告されています。

(4) 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でください。
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ます。

(5) 授乳婦
» 授乳中の女性に投与する場合には、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してください。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明です。

(6) 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ません。

2.2 事前説明

本剤を投与する患者や家族に対して、投与前に必ず治療法や本剤の有効性・安全性について十分に説明してください。

2.3 薬剤交付時の注意事項

- 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してください。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ります。

2.4 治療期間中の注意事項

- 投与期間中に臨床症状（自覚症状・他覚症状）の観察及び各種臨床検査を実施して、患者の全身状態を把握してください。
- 本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意してください。
- 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してください。
- 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してください。
- 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してください。

3. 投与に際して

3.1 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）

参考：ステロイド剤の投与で効果不十分な場合についての参考として、造血細胞移植ガイドライン2022の抜粋を以下に記載します。

4.全身療法（二次治療）の適応

4.1 二次治療の適応：一次治療であるPSL 1mg/kgを2週間投与しても増悪する場合、あるいは4-8週間0.5mg/kg以上のPSLを継続したにもかかわらず改善しない場合、または症状再燃のためPSLを0.5mg/kg未満に減量できない場合は、早期に二次治療を行う適応がある。
一方で、長期的にPSLを0.25mg/kg以下に減量できない場合には、二次治療によってステロイド減量をはかることは妥当である。

4.2 二次治療開始時期：重症で難治性の場合はより早期に二次治療に移行するが、皮膚の硬化性病変など比較的緩徐に改善する病変を指標とする場合は二次治療開始を遅らせることは妥当である。
また二次治療に用いる薬剤の毒性が高いと予測される場合は一次治療を延長することも適切な判断である。

（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. p27）

3.2 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回食後に経口投与します。併用薬に応じて、効果不十分な場合に1回200mg 1日2回投与に増量できます。

3.2.1 用法・用量に関連する注意

（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、本剤は食後に服用します。

（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してください。

3.3 投与に関する注意事項

3.3.1 治療開始前及び投与期間中の注意事項

■ **感染症**（P.13参照）

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ります。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ります。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ってください。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意してください。

■ **肝機能障害**（P.13～14参照）

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してください。

■ **CYP3A誘導剤との併用**（P.29参照）

本剤は主にCYP3A4により代謝され、強いCYP3A4誘導剤と併用した場合、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してください。

■ **プロトンポンプ阻害剤との併用**（P.28参照）

プロトンポンプ阻害剤と併用した場合、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してください。

本剤は、以下の薬剤との併用に注意が必要です。

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	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してください。	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ります。
中程度のCYP3A4誘導剤 エファビレンツ　プリミドン エトラビリン　等	本剤の血中濃度が低下する可能性があります。	
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してください。	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ります。
プロトンポンプ阻害剤 ラベプラゾール オメプラゾール エソメプラゾール 等	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してください。	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ります。
BCRP及びOATP1B1の基質となる薬剤 ロスバスタチン 等	これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があります。	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ります。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム　アトルバスタチン シクロスポリン　等		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ります。
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		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ります。

3.3.2 薬物相互作用

併用により本剤の血中濃度の低下が報告されている試験

◆ **リファンピシン(強い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倍でした[1)](外国人データ)。

◆ **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倍でした[1)](外国人データ)。

◆ **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倍でした[1)](外国人データ)。

3. 投与に際して

◆ **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倍と推定されました[2)]。

本剤との併用により併用薬の血中濃度の増加が報告されている試験

◆ **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倍でした[3)]（外国人データ）。

◆ **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倍でした[3)]（外国人データ）。

◆ **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倍と推定されました[4)]。

その他の薬物相互作用に関連する試験

◆ **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倍でした[1)]（外国人データ）。

◆ **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倍でした。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倍でした[3)]（外国人データ）。

◆ **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倍と推定されました[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ました[5～7)]。

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。」です。

1）Schueller O, et al.: Clin Pharmacol Drug Dev. 2022; 11(7): 795-806.［電子添文10）］
2）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）］
3）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）］
4）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）］
5）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）］
6）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）］
7）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）］

4. 注意を要する副作用とその対策

4.1 感染症

1）特徴（発生機序、注意すべき患者背景）

» 本剤の投与により、感染症をひきおこす可能性があるので、本剤の投与中は、感染症の発現又は悪化に十分注意してください。

» 感染症を有している患者への投与は、症状を増悪させる可能性があるので、患者の状態に十分注意してください。

» 本剤投与後、肺炎等の重篤な感染症又は日和見感染があらわれる又は悪化することがあります。

2）実施すべき検査、診断基準

» 感染症が疑われる場合は、血液検査、病原体検査等の適切な診断検査を行ってください。

3）初期症状

» 発熱、寒気、体がだるい等の症状があらわれることがあります。

4）発現状況

» 国内第Ⅲ相試験（ME3208-2試験）では、感染症関連の有害事象は42.9%（9/21例）に認められました。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例）、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例）でした。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（1/21例、4.8%）のみであり、転帰は回復でした。

» 海外第Ⅱa相試験（KD025-208試験）では、感染症関連の有害事象は74.1%（40/54例）に認められました。認められた感染症関連の有害事象のうち主な事象は、上気道感染が46.3%（25/54例）、肺炎が9.3%（5/54例）及びインフルエンザが9.3%（5/54例）でした。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（1/54例、1.9%）が認められましたが、転帰は回復でした。

» 海外第Ⅱ相試験（KD025-213試験）では、感染症関連の有害事象は60.6%（80/132例）に認められました。認められた感染症関連の有害事象のうち主な事象は、上気道感染が26.5%（35/132例）、肺炎が10.6%（14/132例）及びインフルエンザが6.1%（8/132例）でした。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、蜂巣炎、感染性大腸炎、肺炎及びブドウ球菌性菌血症（それぞれ1/132例、0.8%）が認められましたが、いずれの事象も転帰は回復でした。

5）対処法

» 本剤の治療期間中は患者の状態を十分に観察し、できるだけ早期に抗真菌剤、抗菌剤、抗ウイルス剤等による治療を行ってください。

» 必要に応じて、抗真菌剤、抗菌剤、抗ウイルス剤等による予防を考慮してください。

4.2 肝機能障害

1）特徴（発生機序、注意すべき患者背景）

» 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（γ-GTP）、総ビリルビンなど）の有意な増加が認められました。

» 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ました。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ました。

» これらが認められた曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）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倍でした。

2）実施すべき検査、診断基準

» 投与中は定期的に肝機能検査を実施してください。

3）発現状況

» 海外第Ⅱa相試験（KD025-208試験）では、肝機能に関連する有害事象が33.3%（18/54例）に認められており、主な事象はγ-GTP増加（14.8%、8/54例）、ALT増加（20.4%、11/54例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（14.8%、8/54例）でした。

» 海外第Ⅱ相試験（KD025-213試験）では、肝機能に関連する有害事象が21.2%（28/132例）に認められており、主な事象はγ-GTP増加（12.1%、16/132例）、ALT増加（8.3%、11/132例）、AST増加（9.8%、13/132例）でした。

4）対処法

» 異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行ってください。

4.3 胚・胎児毒性および催奇形性

1）特徴（発生機序、注意すべき患者背景）

» 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ています。

» 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と考えられます。

2）実施すべき検査、診断基準

» 妊娠する可能性のある女性には、投与前の問診にて妊娠していないこと、または妊娠している可能性が無いことを必ず確認してください。

» 必要に応じ、妊娠検査を実施してください。

※妊娠初期の妊婦では、妊娠検査で陰性を示す場合があることにご留意ください。

3）発現状況

» 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すが、本剤の作用機序から医薬品リスク管理計画（RMP）において重要な潜在的リスクとしました。

4）対処法

» 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でください。

» 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してください。

» 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してください。

1) Pelosi M, et al.: Mol Cell Biol. 2007; 27(17): 6163-6176.
2) Rikitake Y, et al.: Circulation. 2005; 112(19): 2959-2965.
3) Thumkeo D, et al.: Mol Cell Biol. 2003; 23(14): 5043-5055.

5. 安全性情報について

5.1 医薬品リスク管理計画（RMP）における安全性検討事項

本剤の医薬品リスク管理計画において、以下の安全性検討事項を設定しています。

重要な特定されたリスク	● 感染症
重要な潜在的リスク	● 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
重要な不足情報	該当なし

5.2 医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画

安全性検討事項に対し、以下の医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画を設定しています。

安全性検討事項	医薬品安全性監視計画		リスク最小化計画	
	通常の活動 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[1]	**通常の活動** 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	**追加の活動** 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
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	●	—	●	●

1）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（TRUMP-GVHD）

5.3 電子添文における副作用の注意喚起について

<重大な副作用>

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ります。

<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

6. 臨床試験成績(参考)

6.1 国内第Ⅲ相試験:ME3208-2試験

臨床試験の概要と臨床試験時に発現した本剤と関連性のある有害事象(副作用)を示します。

● **目的および対象**

ステロイド依存性/抵抗性慢性移植片対宿主病(chronic graft versus host disease; cGVHD)患者を対象に、最良全奏効率(best overall response rate; best ORR)を主要評価項目として、ベルモスジルの有効性を検証する。また、併せて安全性について評価する。

● **有効性**

最終被験者登録後24週経過時点のbest ORR(95% CI)は、85.7%(63.7, 97.0)でした。有効性を判断するために事前に設定した閾値25%を95% CIの下限値が上回ったため、本試験の主要目的を達成しました。

奏効が得られた被験者の最良全奏効はすべてPRでした。

最良総合効果	例数(%)
	200mg QD(21例)
CR	0
PR	18 (85.7)
LR-M	0
LR-U	3 (14.3)
LR-P	0
奏効(CR+PR) (最良奏効率[95% CI]) (%)	18 (85.7[63.7, 97.0])

CR: complete response(完全奏効)、PR: partial response(部分奏効)、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)

● **安全性**

少なくとも1回以上の有害事象の発現頻度は、90.5%(19/21例)でした。本剤と関連性がある有害事象の発現頻度は、38.1%(8/21例)でした。

重篤な有害事象の発現頻度は、42.9%(9/21例)、Grade 3以上の有害事象の発現頻度は、42.9%(9/21例)、投与中止に至った有害事象の発現頻度は、9.5%(2/21例)でした。また、死亡に至った有害事象は、1/21例(4.8%)に発現しました。

(データカットオフ日:最終被験者登録後48週時点)

6. 臨床試験成績（参考）

〈国内第Ⅲ相試験：ME3208-2〉

器官別大分類 基本語	200mg QD(N=21) n(%)
本剤と関連性のあるすべての有害事象	8(38.1)
感染症および寄生虫症	3(14.3)
帯状疱疹	2(9.5)
肺炎	1(4.8)
COVID-19	1(4.8)
臨床検査	3(14.3)
アミラーゼ増加	1(4.8)
血中クレアチニン増加	1(4.8)
心電図ST部分上昇	1(4.8)
筋骨格系および結合組織障害	2(9.5)
筋痙縮	2(9.5)
眼障害	1(4.8)
結膜出血	1(4.8)
網膜出血	1(4.8)
胃腸障害	1(4.8)
下痢	1(4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(4.8)
浮腫	1(4.8)
神経系障害	2(9.5)
頭痛	2(9.5)
皮膚および皮下組織障害	1(4.8)
蕁麻疹	1(4.8)

データカットオフ日：最終被験者登録後48週時点
MedDRA/J Ver.24.1
同一事象が同一被験者に複数回発現した場合は、1回としてカウントしました。
有害事象の集計は、本剤投与後に発現又は悪化した事象（TEAE）を対象としました。
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N×100

6.2 海外第Ⅱa相試験：KD025-208試験

臨床試験の概要と臨床試験時に発現した本剤と関連性のある有害事象（副作用）を示します。

● 目的および対象

・活動性のステロイド依存性／抵抗性慢性移植片対宿主病（chronic graft versus host disease; cGVHD）患者を対象とし、2014年のNational Institutes of Health（NIH） Consensus Development Projectが提唱したcGVHDの臨床試験に関する定義による完全奏効（complete response; CR）及び部分奏効（partial response; PR）によりベルモスジルの有効性を評価する。

・cGVHD患者を対象とし、ベルモスジルの安全性及び忍容性を評価する。

● 有効性

Best ORR（95% CI）は、200mg QD（quaque die:1日1回）群、200mg BID（bis in die：1日2回）群及び400mg QD群でそれぞれ64.7%（38.3, 85.8）、68.8%（41.3, 89.0）及び61.9%（38.4, 81.9）であり、全体では64.8%（50.6, 77.3）でした。

全ての奏効はPRでした。

最良総合効果	例数（%）		
	200mg QD群（17例）	200mg BID群（16例）	400mg QD群（21例）
CR	0	0	0
PR	11 (64.7)	11 (68.8)	13 (61.9)
LR-M	3 (17.6)	1 (6.3)	0
LR-U	2 (11.8)	3 (18.8)	4 (19.0)
LR-P	1 (5.9)	0	1 (4.8)
評価不能	0	1 (6.3)	3 (14.3)
奏効（CR+PR） （最良奏効率[95% CI]）（%）	11 (64.7[38.3, 85.8])	11 (68.8[41.3, 89.0])	13 (61.9[38.4, 81.9])

● 安全性

少なくとも1回以上の有害事象の発現頻度は、200mg QD群、200mg BID群及び400mg QD群（以下、同順）でそれぞれ100.0%（17/17例）、100.0%（16/16例）及び95.2%（20/21例）であり、全体では98.1%（53/54例）でした。本剤と関連性がある有害事象の発現頻度は、47.1%（8/17例）、50.0%（8/16例）及び66.7%（14/21例）であり、全体では55.6%（30/54例）でした。

重篤な有害事象の発現頻度は、29.4%（5/17例）、37.5%（6/16例）、61.9%（13/21例）、Grade 3以上の有害事象の発現頻度は、52.9%（9/17例）、62.5%（10/16例）、66.7%（14/21例）、投与中止に至った有害事象の発現頻度は、35.3%（6/17例）、31.3%（5/16例）、38.1%（8/21例）でした。また、死亡に至った有害事象は全体で5/54例（9.3%）に発現しましたが、いずれも400mg QD群の被験者であり、200mg QD群及び200mg BID群では認められませんでした。

（データカットオフ日：最終被験者登録後約2年6ヵ月時点）

6. 臨床試験成績（参考）

〈海外第Ⅱa相試験：KD025-208試験〉

器官別大分類 基本語	200mg QD N=17 n(%)	200mg BID N=16 n(%)	400mg QD N=21 n(%)	計 N=54 n(%)
本剤と関連性のあるすべての有害事象	8 (47.1)	8 (50.0)	14 (66.7)	30 (55.6)
胃腸障害	3 (17.6)	2 (12.5)	6 (28.6)	11 (20.4)
悪心	2 (11.8)	1 (6.3)	4 (19.0)	7 (13.0)
下痢	1 (5.9)	1 (6.3)	0	2 (3.7)
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (9.5)	2 (3.7)
嘔吐	1 (5.9)	0	1 (4.8)	2 (3.7)
腹痛	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
上腹部痛	0	1 (6.3)	0	1 (1.9)
鼓腸	0	1 (6.3)	0	1 (1.9)
臨床検査	4 (23.5)	2 (12.5)	3 (14.3)	9 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (11.8)	2 (12.5)	1 (4.8)	5 (9.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (11.8)	2 (12.5)	0	4 (7.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (11.8)	1 (6.3)	0	3 (5.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (17.6)	0	0	3 (5.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.9)	0	0	1 (1.9)
好中球数増加	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
血小板数減少	1 (5.9)	0	0	1 (1.9)
体重減少	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
白血球数減少	1 (5.9)	0	0	1 (1.9)
白血球数増加	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
神経系障害	2 (11.8)	2 (12.5)	4 (19.0)	8 (14.8)
頭痛	1 (5.9)	0	4 (19.0)	5 (9.3)
筋痙直	1 (5.9)	0	1 (4.8)	2 (3.7)
浮動性めまい	0	1 (6.3)	0	1 (1.9)
錯感覚	0	1 (6.3)	0	1 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.9)	2 (12.5)	3 (14.3)	6 (11.1)
疲労	1 (5.9)	2 (12.5)	3 (14.3)	6 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	4 (19.0)	4 (7.4)
筋痙縮	0	0	3 (14.3)	3 (5.6)
関節痛	0	0	2 (9.5)	2 (3.7)
四肢痛	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (12.5)	2 (9.5)	4 (7.4)
咳嗽	0	1 (6.3)	1 (4.8)	2 (3.7)
息詰まり	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
湿性咳嗽	0	1 (6.3)	0	1 (1.9)
肺腫瘤	0	1 (6.3)	0	1 (1.9)
血液およびリンパ系障害	1 (5.9)	2 (12.5)	0	3 (5.6)
貧血	1 (5.9)	2 (12.5)	0	3 (5.6)

〈海外第Ⅱa相試験：KD025-208試験〉（つづき）

器官別大分類 基本語	200mg QD N=17 n (%)	200mg BID N=16 n (%)	400mg QD N=21 n (%)	計 N=54 n (%)
本剤と関連性のあるすべての有害事象	8 (47.1)	8 (50.0)	14 (66.7)	30 (55.6)
感染症および寄生虫症	1 (5.9)	1 (6.3)	1 (4.8)	3 (5.6)
上気道感染	1 (5.9)	0	1 (4.8)	2 (3.7)
角膜感染	0	1 (6.3)	0	1 (1.9)
肺炎	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
代謝および栄養障害	0	1 (6.3)	2 (9.5)	3 (5.6)
高カリウム血症	0	1 (6.3)	0	1 (1.9)
高血糖	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
高尿酸血症	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
内分泌障害	0	0	2 (9.5)	2 (3.7)
甲状腺機能亢進症	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
甲状腺機能低下症	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
血管障害	1 (5.9)	1 (6.3)	0	2 (3.7)
潮紅	0	1 (6.3)	0	1 (1.9)
高血圧	1 (5.9)	0	0	1 (1.9)
心臓障害	1 (5.9)	0	0	1 (1.9)
動悸	1 (5.9)	0	0	1 (1.9)
眼障害	1 (5.9)	0	0	1 (1.9)
眼乾燥	1 (5.9)	0	0	1 (1.9)
腎および尿路障害	0	1 (6.3)	0	1 (1.9)
腎不全	0	1 (6.3)	0	1 (1.9)
生殖系および乳房障害	1 (5.9)	0	0	1 (1.9)
勃起不全	1 (5.9)	0	0	1 (1.9)

データカットオフ日：最終被験者登録後約2年6ヵ月時点
MedDRA/J Ver. 20.0
同一事象が同一被験者に複数回発現した場合は、1回としてカウントしました。
有害事象の集計は、本剤投与後に発現又は悪化した事象（TEAE）を対象としました。
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、%=n/N×100

6.3 海外第Ⅱ相試験：KD025-213試験

臨床試験の概要と臨床試験時に発現した本剤と関連性のある有害事象（副作用）を示します。

● **目的および対象**

・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（chronic graft versus host disease; cGVHD）患者を対象とし、ベルモスジルを200mg QD又は200mg BID投与したときの有効性及び安全性を評価する。

● **有効性**

主要解析カットオフ時点（最終被験者登録後6ヵ月）の結果は以下の通りであり、200mg QD群及び200mg BID群のいずれも、95% CIの下限値は事前に設定された閾値奏効率（30%）を上回りました。

最良総合効果	例数（%）	
	200mg QD群（66例）	200mg BID群（66例）
CR	3 (4.5)	1 (1.5)
PR	45 (68.2)	48 (72.7)
LR-M	0	3 (4.5)
LR-U	14 (21.2)	10 (15.2)
LR-P	1 (1.5)	2 (3.0)
評価不能	3 (4.5)	2 (3.0)
奏効（CR+PR） （最良奏効率[95% CI]）（%）	48 (72.7[60.4, 83.0])	49 (74.2[62.0, 84.2])

最終被験者登録後1年時点でのbest ORR（95% CI）は、200mg QD群で72.7%（60.4, 83.0）、200mg BID群で77.3%（65.3, 86.7）であり、全体では75.0%（66.7, 82.1）でした。

全体でCRが7/132例（5.3%）、PRが92/132例（69.7%）でした。

● **安全性**

少なくとも1回以上の有害事象の発現頻度は、200mg QD群で98.5%（65/66例）、200mg BID群で100.0%（66/66例）であり、全体では99.2%（131/132例）でした。本剤と関連性がある有害事象の発現頻度は、200mg QD群で74.2%（49/66例）、200mg BID群で60.6%（40/66例）であり、全体では67.4%（89/132例）でした。

重篤な有害事象の発現頻度は、200mg QD群で40.9%（27/66例）、200mg BID群で34.8%（23/66例）、Grade 3以上の有害事象の発現頻度は、それぞれ56.1%（37/66例）及び51.5%（34/66例）、投与中止に至った有害事象の発現頻度は、それぞれ24.2%（16/66例）及び18.2%（12/66例）でした。また、死亡に至った有害事象は、200mg QD群で4/66例（6.1%）、200mg BID群で4/66例（6.1%）に発現しました。

（データカットオフ日：最終被験者登録後1年時点）

〈海外第Ⅱ相試験：KD025-213試験〉

器官別大分類 基本語	200mg QD N=66 n(%)	200mg BID N=66 n(%)	計 N=132 n(%)
本剤と関連性のあるすべての有害事象	49 (74.2)	40 (60.6)	89 (67.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (30.3)	19 (28.8)	39 (29.5)
疲労	17 (25.8)	14 (21.2)	31 (23.5)
末梢性浮腫	2 (3.0)	4 (6.1)	6 (4.5)
無力症	0	4 (6.1)	4 (3.0)
倦怠感	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
発熱	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
顔面浮腫	0	1 (1.5)	1 (0.8)
限局性浮腫	1 (1.5)	0	1 (0.8)
多臓器機能不全症候群	1 (1.5)	0	1 (0.8)
疼痛	0	1 (1.5)	1 (0.8)
腫脹	1 (1.5)	0	1 (0.8)
胃腸障害	19 (28.8)	13 (19.7)	32 (24.2)
悪心	9 (13.6)	7 (10.6)	16 (12.1)
下痢	6 (9.1)	5 (7.6)	11 (8.3)
嘔吐	6 (9.1)	1 (1.5)	7 (5.3)
便秘	4 (6.1)	1 (1.5)	5 (3.8)
腹痛	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
腹部不快感	2 (3.0)	0	2 (1.5)
腹部膨満	2 (3.0)	0	2 (1.5)
口内乾燥	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
おくび	1 (1.5)	0	1 (0.8)
硬便	0	1 (1.5)	1 (0.8)
胃腸音異常	1 (1.5)	0	1 (0.8)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.5)	1 (0.8)
口腔障害	1 (1.5)	0	1 (0.8)
口腔粘膜紅斑	1 (1.5)	0	1 (0.8)
口内炎	0	1 (1.5)	1 (0.8)
歯痛	1 (1.5)	0	1 (0.8)
臨床検査	17 (25.8)	15 (22.7)	32 (24.2)
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)	10 (7.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (4.5)	5 (7.6)	8 (6.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (4.5)	3 (4.5)	6 (4.5)
体重減少	2 (3.0)	3 (4.5)	5 (3.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	4 (6.1)	4 (3.0)
血中クレアチニン増加	2 (3.0)	2 (3.0)	4 (3.0)
リンパ球数減少	2 (3.0)	2 (3.0)	4 (3.0)
血小板数減少	1 (1.5)	3 (4.5)	4 (3.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)

〈海外第Ⅱ相試験：KD025-213試験〉（つづき）

器官別大分類 基本語	200mg QD N=66 n(%)	200mg BID N=66 n(%)	計 N=132 n(%)
本剤と関連性のあるすべての有害事象	49(74.2)	40(60.6)	89(67.4)
血中リン減少	0	2(3.0)	2(1.5)
白血球数減少	1(1.5)	1(1.5)	2(1.5)
抱合ビリルビン増加	1(1.5)	0	1(0.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1(1.5)	1(0.8)
血中尿素増加	0	1(1.5)	1(0.8)
血中尿酸増加	1(1.5)	0	1(0.8)
ヘマトクリット増加	0	1(1.5)	1(0.8)
好中球数減少	0	1(1.5)	1(0.8)
プロカルシトニン増加	1(1.5)	0	1(0.8)
トランスアミナーゼ上昇	1(1.5)	0	1(0.8)
神経系障害	12(18.2)	14(21.2)	26(19.7)
頭痛	6(9.1)	5(7.6)	11(8.3)
末梢性ニューロパチー	4(6.1)	2(3.0)	6(4.5)
浮動性めまい	1(1.5)	2(3.0)	3(2.3)
味覚異常	1(1.5)	2(3.0)	3(2.3)
神経痛	0	2(3.0)	2(1.5)
錯感覚	2(3.0)	0	2(1.5)
平衡障害	1(1.5)	0	1(0.8)
注意力障害	0	1(1.5)	1(0.8)
嗜眠	0	1(1.5)	1(0.8)
代謝および栄養障害	13(19.7)	8(12.1)	21(15.9)
食欲減退	5(7.6)	2(3.0)	7(5.3)
高血糖	4(6.1)	2(3.0)	6(4.5)
脱水	1(1.5)	1(1.5)	2(1.5)
高カリウム血症	1(1.5)	1(1.5)	2(1.5)
低アルブミン血症	1(1.5)	1(1.5)	2(1.5)
低カルシウム血症	1(1.5)	0	1(0.8)
低血糖	0	1(1.5)	1(0.8)
低マグネシウム血症	1(1.5)	0	1(0.8)
低リン酸血症	1(1.5)	0	1(0.8)
筋骨格系および結合組織障害	10(15.2)	6(9.1)	16(12.1)
関節痛	2(3.0)	4(6.1)	6(4.5)
筋痙縮	2(3.0)	3(4.5)	5(3.8)
背部痛	2(3.0)	1(1.5)	3(2.3)
筋肉痛	1(1.5)	1(1.5)	2(1.5)
骨痛	1(1.5)	0	1(0.8)
関節可動域低下	1(1.5)	0	1(0.8)
筋力低下	1(1.5)	0	1(0.8)

〈海外第Ⅱ相試験：KD025-213試験〉（つづき）

器官別大分類 基本語	200mg QD N=66 n(%)	200mg BID N=66 n(%)	計 N=132 n(%)
本剤と関連性のあるすべての有害事象	49(74.2)	40(60.6)	89(67.4)
頚部痛	0	1(1.5)	1(0.8)
四肢痛	0	1(1.5)	1(0.8)
開口障害	1(1.5)	0	1(0.8)
感染症および寄生虫症	10(15.2)	5(7.6)	15(11.4)
上気道感染	2(3.0)	2(3.0)	4(3.0)
肺炎	1(1.5)	1(1.5)	2(1.5)
気管支炎	0	1(1.5)	1(0.8)
ウイルス性気管支炎	1(1.5)	0	1(0.8)
蜂巣炎	1(1.5)	0	1(0.8)
胃腸炎	1(1.5)	0	1(0.8)
感染性大腸炎	1(1.5)	0	1(0.8)
シュードモナス感染	0	1(1.5)	1(0.8)
副鼻腔炎	1(1.5)	0	1(0.8)
ブドウ球菌性菌血症	1(1.5)	0	1(0.8)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1(1.5)	0	1(0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7(10.6)	5(7.6)	12(9.1)
咳嗽	2(3.0)	3(4.5)	5(3.8)
呼吸困難	4(6.1)	1(1.5)	5(3.8)
労作性呼吸困難	0	3(4.5)	3(2.3)
無気肺	0	1(1.5)	1(0.8)
鼻出血	0	1(1.5)	1(0.8)
低酸素症	1(1.5)	0	1(0.8)
胸水	0	1(1.5)	1(0.8)
湿性咳嗽	0	1(1.5)	1(0.8)
鼻漏	1(1.5)	0	1(0.8)
血管障害	3(4.5)	6(9.1)	9(6.8)
高血圧	1(1.5)	4(6.1)	5(3.8)
深部静脈血栓症	1(1.5)	1(1.5)	2(1.5)
塞栓症	0	1(1.5)	1(0.8)
ほてり	0	1(1.5)	1(0.8)
低血圧	1(1.5)	0	1(0.8)
皮膚および皮下組織障害	2(3.0)	5(7.6)	7(5.3)
そう痒症	1(1.5)	4(6.1)	5(3.8)
水疱性皮膚炎	1(1.5)	0	1(0.8)
皮膚乾燥	0	1(1.5)	1(0.8)
紅斑	0	1(1.5)	1(0.8)
皮膚疼痛	1(1.5)	0	1(0.8)
発疹	1(1.5)	0	1(0.8)

6. 臨床試験成績（参考）

〈海外第Ⅱ相試験：KD025-213試験〉（つづき）

器官別大分類 基本語	200mg QD N=66 n(%)	200mg BID N=66 n(%)	計 N=132 n(%)
本剤と関連性のあるすべての有害事象	49 (74.2)	40 (60.6)	89 (67.4)
皮膚潰瘍	1 (1.5)	0	1 (0.8)
血液およびリンパ系障害	3 (4.5)	3 (4.5)	6 (4.5)
貧血	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
好中球減少症	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
白血球減少症	0	1 (1.5)	1 (0.8)
微小血管症性溶血性貧血	0	1 (1.5)	1 (0.8)
有核赤血球	0	1 (1.5)	1 (0.8)
精神障害	2 (3.0)	4 (6.1)	6 (4.5)
不眠症	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
激越	0	1 (1.5)	1 (0.8)
錯乱状態	0	1 (1.5)	1 (0.8)
うつ病	1 (1.5)	0	1 (0.8)
心臓障害	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
頻脈	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
徐脈	0	1 (1.5)	1 (0.8)
腎および尿路障害	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
急性腎障害	0	2 (3.0)	2 (1.5)
血尿	1 (1.5)	0	1 (0.8)
内分泌障害	2 (3.0)	0	2 (1.5)
甲状腺機能低下症	2 (3.0)	0	2 (1.5)
眼障害	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
眼刺激	1 (1.5)	0	1 (0.8)
潰瘍性角膜炎	0	1 (1.5)	1 (0.8)
免疫系障害	0	1 (1.5)	1 (0.8)
慢性移植片対宿主病	0	1 (1.5)	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.5)	0	1 (0.8)
挫傷	1 (1.5)	0	1 (0.8)

データカットオフ日：最終被験者登録後1年時点
MedDRA/J Ver. 20.0
同一事象が同一被験者に複数回発現した場合は、1回としてカウントしました。
有害事象の集計は、本剤投与後に発現又は悪化した事象（TEAE）を対象としました。
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、%=n/N×100

7. その他の適正使用に関する情報(Q&A)

Q1. いつ投与すれば良いですか?

A1. 服用する時間帯に特に決まりはありません。毎日同じ決められた時間帯で、食後に服用してください。

Q2. 食後に投与するのはなぜですか?

A2. 食事の影響を受けるためです。食後にベルモスジルを投与したときのC_{max}及びAUCは、絶食下投与時と比較して約2倍高くなりました。
本剤は食後に投与してください。

Q3. 飲み忘れた場合の対応は?

A3. 飲み忘れた場合は、気が付いた時に、できるだけ早く1回分を服用してください。ただし、次に服用する時間が近い場合には、1回飛ばして、次の時間に1回分を服用してください。飲み忘れても、絶対に2回分を一度に服用しないでください。

Q4. 治療終了の目安はありますか?

A4. 症状が改善したときやcGVHDの進行のため新たな治療に切り替えるときなど、医師の判断で本剤の投与を中止することが可能です。

Q5. 小児での使用に関する情報はありますか?

A5. 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していません。
12歳以上のステロイド依存性/抵抗性cGVHD患者を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験において、15歳未満の小児が1例含まれていました。症状の経過に関して、以下に詳細を示します。
投与開始2週目に奏効を示し、投与開始28週時点まで奏効が持続しました。食道及び上部消化管でCR、関節・筋膜でPRが認められました。また、評価者の主観によるGVHD重症度(GSR)においてもPRと判定されました。コルチコステロイドの投与量は、ベースライン時は10.0mg/dayでしたが、投与開始24週時点の翌日には、5.0mg/dayに減量されました。なお、本被験者はステロイド誘発性骨粗鬆症を合併していました。
安全性については、投与開始37日目に下痢(Grade 1)、38日目に浮腫(Grade 1)が発現しましたが、下痢は当日中、浮腫は発現3日目に処置なしで回復しました。69日目に筋痙縮(Grade 2)を発現し、処置として硫酸Mgが投与され、改善傾向にありましたが、経過観察中にカットオフ時点で未回復と判定されました。いずれの事象も治験の継続には問題なく、ベルモスジルとの関連性は「あるかもしれない」との治験担当医師の判定となりました。臨床検査項目では、ベルモスジル投与前後での変化量は小さく、大きく変動した項目は見られませんでした。

Q6. 肝機能障害のある患者に対してレズロック®錠を投与する場合、どのような注意が必要ですか?

A6. 重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害患者には可能な限り投与を避けてください。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してください。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ります。
肝機能正常者14例、軽度肝機能低下者(Child-Pugh分類A)8例、中等度肝機能低下者(Child-Pugh分類B)8例及び重度肝機能低下者(Child-Pugh分類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値を示しました[1]（外国人データ）。

1）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）］

Q7. プロトンポンプ阻害剤（PPI）等の胃内pHを上昇させる薬剤やリファンピシン等の強いCYP3A4誘導剤と併用する場合、どのような注意が必要ですか？

A7.【PPI等の胃内pHを上昇させる薬剤との併用】

PPI等の薬剤の併用により胃内pHが上昇し、本剤の吸収が抑制されることにより、本剤の血中濃度の低下に伴って効果が不十分となる可能性があります。これらの薬剤の併用時には、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してください。

健康成人を対象とした海外第I相試験（KD025-107試験）では、ラベプラゾールとの併用により、本剤未変化体のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ87%及び80%減少し、オメプラゾールとの併用により、本剤未変化体のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ68%及び46%減少しました。また、海外臨床試験から得られた血漿中本剤未変化体濃度のデータから構築された母集団薬物動態モデルに基づき推定された国内第Ⅲ相試験（ME3208-2試験）及び海外第Ⅱ相試験（KD025-213試験）における胃内pHを上昇させる薬剤の併用の有無別の血漿中本剤未変化体の薬物動態パラメータは**表1**のとおりでした。

一方、H_2RA（H_2受容体拮抗薬）併用例又はPPI及びH_2RAの非併用例では、PPI併用例に比較し、本剤未変化体の曝露量が高い傾向が認められました。

この要因について、本剤の溶解度はpH 2.0からpH 6.8の間でpHが上昇するにつれ減少することが認められていることから、PPIによる胃内pHの上昇によって、本剤の吸収が低下した可能性が考えられました。

表1 ME3208-2試験及びKD025-213試験における胃内pHを上昇させる薬剤の併用の有無別の本剤未変化体の血漿中薬物動態パラメータ（推定値）

薬物動態パラメータ	併用状況[a]	ME3208-2試験	KD025-213試験	
		本剤投与例	200mg QD群	200mg BID群
$C_{max,\ ss}$ (ng/mL)	全体	1,407±850（21）	1,641±752（60）	1,611±729（64）
	PPI併用例	1,042±979（11）	1,250±627（30）[c]	1,034±520（31）
	H_2RA併用例[b]	1,810±445（10）	2,200±456（3）[d]	2,114±267（6）[d]
	いずれも併用なし	—[e]	2,086±689（24）	2,147±436（26）
$AUC_{0-24h,\ ss}$ (ng/mL)	全体	13,759±10,039（21）	15,547±8,014（60）	28,224±14,980（64）
	PPI併用例	12,451±13,325（11）	13,300±8,954（30）[c]	20,175±10,501（31）
	H_2RA併用例[b]	15,198±4,719（10）	21,078±3,109（3）[d]	34,377±7,426（6）[d]
	いずれも併用なし	—[e]	18,261±6,297（24）	36,021±16,298（26）

ME3208-2試験では、PPI等の併用薬の併用開始及び終了日を収集していませんが、一般にcGVHD患者でPPIを併用する場合は常用することが多いことを踏まえ、ME3208-2試験では本剤投与開始以降いずれかの時点で併用された場合に併用ありと判断しました。
平均値±標準偏差（例数）、—：該当せず
a）ME3208-2試験は本剤投与開始以降のいずれかの時点で併用された場合、KD025-213試験は血漿中濃度測定時点で併用された場合に併用ありとした
b）PPI併用例は除く
c）本剤投与期間中にPPIを併用開始又は中止した2例を除く
d）本剤投与期間中にH_2RAを併用開始した1例を除く
e）被験者全例がPPI又はH_2RAを本剤投与開始後いずれかの時点で併用していた

有効性に関しては、ME3208-2試験及びKD025-213試験の主要解析時点における胃内pHを上昇させる薬剤の併用の有無別の最良奏効率の主要解析結果は**表2**のとおりであり、胃内pHを上昇させる薬剤の併用の有無別の有効性に明らかな差は認められませんでした。

表2 ME3208-2試験及びKD025-213試験の胃内pHを上昇させる薬剤の併用の有無別の最良奏効率の主要解析結果（NIH Consensus Development Project Criteria<2014>、mITT集団）

使用状況[a)]	ME3208-2試験	KD025-213試験	
	本剤投与群（21例）	200mg QD群（66例）	200mg BID群（66例）
全体	85.7%（18/21例）	72.7%（48/66例）	74.2%（49/66例）
PPI併用例	72.7%（8/11例）	78.8%（26/33例）	64.5%（20/31例）
H_2RA併用例[b)]	100.0%（10/10例）	100.0%（5/5例）	100.0%（6/6例）
PPI及びH_2RA非併用例	—[c)]	60.7%（17/28例）	79.3%（23/29例）

—：該当なし
a）ME3208-2試験は本剤投与開始以降のいずれかの時点で併用された場合、KD025-213試験はベースライン時に併用された場合に併用ありとした
b）PPI併用例は除く
c）被験者全例がPPI又はH_2RAを本剤投与開始後いずれかの時点で併用していた

また、海外第Ⅱa相試験（KD025-208試験）及びKD025-213試験において、200mg QD群と200mg BID群の安全性プロファイルが明確に異なる傾向は認められませんでした。

以上より、cGVHD患者を対象とした臨床試験においては、PPIの併用時に有効性が明らかに低下する傾向は認められていないものの、PPI併用時に本剤の血中濃度の低下に伴って有効性が不十分となる可能性があるため、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してください。

なお、PPI以外の胃内pHを上昇させる薬剤との併用については、本剤の増量が適切であることを示すデータは得られていません。

【強いCYP3A4誘導作用を有する薬剤との併用】

リファンピシン等の強いCYP3A4誘導剤の併用により、本剤の血中濃度の低下に伴って効果が不十分となる可能性があります。これらの薬剤の併用時には、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してください。

外国人健康成人を対象に、リファンピシン（強いCYP3A4誘導剤）が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、リファンピシンとの併用により、本剤未変化体のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ41%及び28%となりました。

なお、CYP3A4誘導剤の併用の有無で本剤の有効性を比較した試験は実施していません。

詳細は電子添文をご参照ください。電子添文の改訂に十分ご留意ください。

日本標準商品分類番号	87399

貯　法	室温保存
有効期間	36箇月

承認番号	30600AMX00126000
薬価収載	2024年5月
販売開始	2024年5月

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（第3版）

選択的ROCK2阻害剤　劇薬、処方箋医薬品注）　薬価基準収載

レズロック®錠 200mg

REZUROCK® Tablets

ベルモスジルメシル酸塩錠　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）

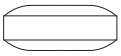
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

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 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200mg 1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]

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 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 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 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]	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

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。

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)

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

＜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

最新の電子化された添付文書情報は、以下のサイトにてご確認ください。

- 独立行政法人日本医薬品医療機器総合機構「医療用医薬品情報検索」
  https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

添付文書閲覧アプリ「添文ナビ®」で以下のGS1バーコードを読み取り、電子化された添付文書を閲覧することも可能です。

(01)14987222003008

レズロック錠

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
https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/

＜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

RZ000504
(KK)
改訂:2025.6
05M-27Y