

審議結果報告書

令和6年3月6日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] レズロック錠200mg
[一般名] ベルモスジルメシル酸塩
[申請者名] Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日] 令和5年6月27日

[審議結果]

令和6年2月29日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

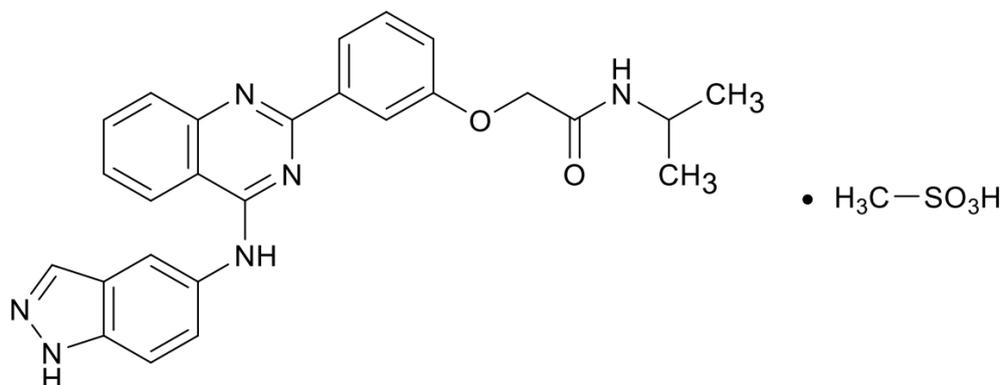
令和6年2月13日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] レズロック錠 200 mg
[一般名] ベルモスジルメシル酸塩
[申請者] Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日] 令和5年6月27日
[剤形・含量] 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) を含有するフィルムコーティング錠
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式: C₂₆H₂₄N₆O₂ · CH₄O₃S

分子量: 548.61

化学名:

(日本名) 2-(3-{4-[(1H-インダゾール-5-イル)アミノ]キナゾリン-2-イル}フェノキシ)-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド ーメタンサルホン酸塩

(英名) 2-(3-{4-[(1H-Indazol-5-yl)amino]quinazolin-2-yl}phenoxy)-N-(propan-2-yl)acetamide monomethanesulfonate

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R5 薬) 第 569 号、令和5年5月23日付け薬生薬審発 0523 第1号)

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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）

[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 mg1日2回投与に増量できる。

[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。

審査報告 (1)

令和6年1月16日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] レズロック錠 200 mg
[一般名] ベルモスジルメシル酸塩
[申請者] Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日] 令和5年6月27日
[剤形・含量] 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) を含有するフィルムコーティング錠

[申請時の効能・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)

[申請時の用法・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 200 mg を1日1回食後に経口投与する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略...	18
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	49
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	74
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	74

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

移植片対宿主病（GVHD）は、同種造血幹細胞移植施行後に、ドナーから移植された免疫細胞がレシピエントの正常細胞に対し免疫応答することにより複数の臓器に炎症や線維症が生じる疾患で、移植関連死の主要な原因の一つである。GVHD は病理組織学的所見や臨床徴候により急性 GVHD（aGVHD）と慢性 GVHD（cGVHD）に分類される。cGVHD 患者を対象とした前方視的観察研究において、登録から 5 年間の死亡率（原疾患の再発による死亡を除く）は 22%との報告がある（Blood Adv 2021; 5: 4278-84）。

cGVHD の一次治療では、ステロイド剤等が用いられるが、約半数の患者では十分な治療効果が得られず、二次治療が必要になる（Blood 2015; 125: 606-15）。しかしながら、現時点で cGVHD に対する二次治療は確立していない（造血細胞移植ガイドライン GVHD 第 5 版 一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会）。

ベルモスジルメシル酸塩（本薬）は、米国 Kadmon Corporation, LLC により開発された、Rho-associated coiled-coil containing protein kinase（ROCK）2 阻害剤である。cGVHD の発症から進行にはヘルパー T17（Th17）細胞が大きく関与している（Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18: S56-61）が、本薬は ROCK2 の阻害により、ナイーブ T 細胞の Th17 細胞及び濾胞性ヘルパー T（Tfh）細胞への分化とそれに続く炎症性サイトカイン分泌を抑制するとともに、制御性 T（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、免疫調整作用を示す。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、本薬は ROCK2 を阻害することで、線維芽細胞の増殖及びコラーゲン産生を抑制し、抗線維化作用を示す（Clin Immunol 2021; 230: 108823）。本薬は、これらの免疫調整作用及び抗線維化作用により、cGVHD に対する有効性を示すことが期待される。本薬は 2023 年 11 月現在、米国、オーストラリア、カナダ、英国、イスラエル及び中国において cGVHD に係る効能・効果で承認されている。

今般、申請者は、ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象とした国内臨床試験の成績等を基に、本薬の製造販売承認申請を行った。なお、本薬は、「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、令和 5 年 5 月 23 日付けで希少疾病用医薬品に指定（指定番号（R5 薬）第 569 号）されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は黄色の固体であり、性状、融点、分配係数、酸解離定数、溶解性、吸湿性、結晶多形について検討されている。

原薬の化学構造は、示差走査熱量分析、IR、NMR（¹H-、¹³C-NMR）、MS 及び粉末 X 線回折により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法、規格及び試験方法
結晶形	製造方法

重要工程として、██████████を行う工程が設定されている。また、重要中間体として、██████████及び██████████が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR及びHPLC）、純度試験（██████████、██████████〈電位差滴定法〉、██████████〈誘導結合プラズマ発光分光分析法〉、類縁物質〈HPLC〉、残留溶媒〈GC〉、██████████）、水分、強熱残分及び定量法（HPLC）が設定されており、審査の過程において、██████████が設定された。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表2 原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25±2°C	60±5%RH	ポリエチレン袋（二重）＋ 高密度ポリエチレン製ドラム	■カ月
加速試験	実生産 3ロット	40±2°C	75±5%RH		6カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレン製ドラムで室温保存するとき、■カ月と設定された。なお、長期保存試験は■カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬 242.5 mg を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、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及び██████████が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は篩過、██████████、██████████、██████████、██████████、打錠、フィルムコーティング、包装・表示・試験及び保管からなる工程により製造される。██████████工程、██████████工程、打錠工程、フィルムコーティング工程及び包装・表示・試験工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表3）。

- CQA の特定

- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状（外観）	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
結晶形	製造方法
■	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	製造方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC）、純度試験（類縁物質（HPLC））、■、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25±2°C	60±5%RH	高密度ポリエチレン瓶 （乾燥剤入り、ポリプロピレンキャップ）	24 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40±2°C	75±5%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、高密度ポリエチレン瓶（乾燥剤入り、ポリプロピレンキャップ）包装で室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は■ カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、本薬の ROCK 阻害作用、T 細胞免疫応答調整作用、抗線維化作用、cGVHD モデルマウスにおける作用等が検討された。副次的薬理試験として、各種キナーゼ、受容体及びイオンチャネルに対する作用並びに線維化シグナル伝達経路阻害作用が検討された。安全性薬理試験として、心血管系、中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響が検討された。なお、*in vivo* 試験では、媒体として 0.4% メチルセルロース溶液が用いられた。また、本薬の投与量及び濃度はベルモスジルとして記載した。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 本薬及び本薬代謝物の ROCK 阻害作用（CTD 4.2.1.1-01 〈参考資料〉）

末梢血管平滑筋細胞由来の ROCK1 及び ROCK2 タンパク質を用いて、本薬の ROCK 阻害作用が検討された。ROCK1 及び ROCK2 に対する本薬の IC₅₀ 値はそれぞれ 3.04 及び 0.081 μmol/L であった。

ラット脳由来の ROCK2 タンパク質を用いて、本薬及び本薬の主要代謝物 (M1 及び M2) の ROCK2 阻害作用が検討された。本薬の ROCK2 阻害様式は ATP 競合的であった。また、本薬、M1 及び M2 の ROCK2 に対する K_i 値はそれぞれ 40、55 及び 338 nmol/L であり、本薬及び M1 は強い ROCK2 阻害作用を示す一方で、M2 の ROCK2 阻害作用は弱かった。

3.1.1.2 本薬の T 細胞免疫応答調整作用 (CTD 4.2.1.1-02~03 (参考資料))

健康被験者由来の CD4 陽性 T 細胞を用いて、本薬の T 細胞免疫応答調整作用が検討された。CD4 陽性 T 細胞が、免疫応答を担う Th17 細胞及び免疫抑制を担う Treg 細胞への分化を誘導する条件 (抗 CD3/28 抗体、IL-1 β 及び TGF- β を添加)、B 細胞の成熟や抗体産生を調節する Tfh 細胞への分化を誘導する条件 (IL-21 を添加)、又はそれらの組合せ条件において、本薬 (0~10 μ mol/L) 共存下で培養された。本薬は CD4 陽性 T 細胞の Th17 細胞及び Tfh 細胞への分化、Th17 細胞の活性化に必要な転写因子の発現並びに炎症性サイトカイン分泌を抑制し、Treg 細胞への分化及び抗炎症性サイトカイン分泌を亢進した。

3.1.1.3 本薬の抗線維化作用 (CTD 4.2.1.1-04 (参考資料))

ヒト肺線維芽細胞である LL-24 細胞を用いて、本薬の抗線維化作用が検討された。本薬 (1.1~10 μ mol/L) は LL-24 細胞における I 型コラーゲン $\alpha 1$ 鎖の mRNA 発現を濃度依存的に抑制した。また、本薬 (1.0~9.0 μ mol/L) は LL-24 細胞における I 型コラーゲン $\alpha 1$ 鎖の前駆体であるプロコラーゲン 1 α の産生及び組織線維化シグナル伝達経路を活性化させる CTGF の mRNA 発現を濃度依存的に抑制した。

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 cGVHD モデルマウスにおける本薬の肺機能改善作用 (CTD 4.2.1.1-05~07 (参考資料))

cGVHD モデルマウス¹⁾に対し、cGVHD 症状を発現する移植後 28 日目より本薬 (30、100 及び 150 mg/kg/日) 又は媒体を腹腔内投与した。移植後 56 日目の肺機能 (抵抗性、弾性及びコンプライアンス) には、本薬の用量依存的な改善が認められた。

3.1.2.2 cGVHD モデルマウスにおける本薬の肺のコラーゲン及び抗体沈着抑制作用並びに胚中心反応抑制作用及び Tfh 細胞分化抑制作用 (CTD 4.2.1.1-06~07 (参考資料))

cGVHD モデルマウス¹⁾に対し、cGVHD 症状を発現する移植後 28 日目より本薬 (150 mg/kg/日) 又は媒体を腹腔内投与し、移植後 56 日目の肺切片を病理組織学的に評価した。本薬群では、媒体群と比較して細気管支及び血管周辺におけるコラーゲン及び抗体の沈着が少なかった。また、胚中心反応の指標として、移植後 56 日目に摘出した脾臓サンプルの胚中心面積を算出し、Tfh 細胞割合を測定したところ、本薬群では、媒体群と比較して脾臓の胚中心面積が小さく、Tfh 細胞割合が低かった。

¹⁾ B10.BR マウス (8 例/群) に対し、移植 3 日前及び 2 日前にシクロホスファミド (120 mg/kg) 腹腔内投与及び放射線照射 (8.5 Gy) を実施し、尾静脈より Thy1.2 抗体を用いて T 細胞を除去した C57BL/6 マウスの骨髄細胞 (1×10^7 個) を単独又は脾細胞 (1×10^6 個) と共に移植することにより、細気管支閉塞を伴う cGVHD モデルマウスを作製した。

3.1.2.3 強皮症様の皮膚病変を有する cGVHD モデルマウスにおける本薬の皮膚症状改善作用 (CTD 4.2.1.1-06~07 (参考資料))

強皮症様の皮膚病変を有する cGVHD モデルマウス²⁾ に対し、cGVHD 症状を発現する移植後 19 日目から移植後 47 日目まで本薬 (150 mg/kg/日) 又は媒体を腹腔内投与し、皮膚 GVHD 症状に対する本薬の皮膚症状改善作用を評価した。移植後 51 日目の本薬群の皮膚 GVHD スコア (マウスの脱毛面積に応じた皮膚潰瘍に基づき算出) 及び皮膚病理スコア (cGVHD 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) に基づき算出) は、本薬群で媒体群より低かった。また、皮膚病変部組織の病理組織学的評価から、本薬による表皮過形成や角化症の抑制が認められた。

3.1.2.4 ブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスにおける本薬の抗線維化作用 (CTD 4.2.1.1-08 (参考資料))

肺線維症モデルマウス³⁾ に対し、ブレオマイシン投与 8 日後より本薬 (50、100 及び 150 mg/kg/日) 又は媒体を 14 日間経口投与し、炎症反応による肺浮腫の指標として肺湿重量を測定し、肺線維化を病理組織学的に評価した。媒体群では肺湿重量及び肺線維化率の増加が認められたが、本薬 100 又は 150 mg/kg/日群ではこれらの増加が抑制された。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 ヒト肝癌由来の HepG2 細胞を用いた本薬の細胞毒性評価 (CTD 4.2.1.2-02 (参考資料))

ヒト肝癌由来の HepG2 細胞を用いて本薬 (0.009~150 µmol/L) の細胞毒性を検討したが、本薬は細胞毒性を示さなかった。

3.2.2 細胞表面受容体、イオンチャネル及びキナーゼに対する作用 (CTD 4.2.1.1-01 及び 4.2.1.2-01 (参考資料))

本薬のオフターゲット作用を検討するため、細胞表面受容体及びイオンチャネルに対する結合親和性が検討された。本薬はアデノシン A_{2A} 受容体のリガンド結合に対する阻害作用を示し、その IC₅₀ 値は 0.66 µmol/L であった。本薬はアデノシン A_{2A} 受容体に対してアンタゴニスト活性を示し、そのアデニル酸シクラーゼ活性に対する IC₅₀ 値は 0.35 µmol/L (158 ng/mL) であった。この濃度は、ヒトに本薬の臨床用量 (200 mg QD) を投与した時の本薬の非結合型 C_{max} (24 ng/mL)⁴⁾ の 6.6 倍に相当する。なお、ラットにおいて脳及び脊髄への本薬の移行は認められず (4.2.1 参照)、安全性薬理試験 (3.3 参照) や毒性試験 (5.1 及び 5.2 参照) において、中枢神経系に関する所見は認められなかった。また、本薬はアデノシン A₃ 受容体のリガンド結合に対する阻害作用を示した (IC₅₀=0.13 µmol/L) が、アデノシン A₃ 受容体に対してアゴニスト活性及びアンタゴニスト活性のいずれも示さなかった。

本薬の ROCK2 に対する選択性を評価するため、約 220 種のキナーゼパネルに対する阻害作用が検討された。本薬は CK2 に対する阻害作用を示した (IC₅₀≤0.1 µmol/L) が、その他のキナーゼに対する阻害作用は認められなかった (IC₅₀>5 µmol/L)。CK2 は mTOR シグナル伝達経路の制御に関与することか

²⁾ BALB/c (H2d) マウス (8 例/群) に対して放射線照射 (7.75 Gy) を実施後、尾静脈より B10.D2 (H2d) マウスの骨髄細胞 (1×10⁷ 個) を単独又は T 細胞 (CD4 陽性: 1.8×10⁶ 個、CD8 陽性: 0.9×10⁶ 個) と共に移植することにより、強皮症様の皮膚病変を伴う cGVHD モデルマウスを作製した。

³⁾ C57BL/6 マウス (雄 12 例/群) にブレオマイシン (2.25 U/kg) を気管内投与することにより、ブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスを作製した。

⁴⁾ 本薬のタンパク結合率は 99% 以上であることから、タンパク非結合率を 1% とし、母集団薬物動態解析の最終モデルから推定された cGVHD 患者に本薬 200 mg QD を投与したときの本薬の C_{max,ss} の推定値 (2,390 ng/mL) (6.2.11 参照) から算出した。

ら、CK2 阻害作用による副作用として、体重増加抑制・体重減少及び精巣毒性が想定されるが、cGVHD 患者を対象とした本薬の臨床試験において臨床的に意味のある体重変化は認められなかった。また、ラットを用いた初期胚発生試験（5.5 参照）において受胎能の低下等が認められた 275 mg/kg/日群の雄における AUC_{0-24h}（191,000 ng·h/mL）は、ヒトに本薬の臨床用量（200 mg QD）を投与したときの AUC_{0-24h} の推定値（22,700 ng·h/mL）（6.2.11 参照）の 8.4 倍相当であった。

以上より申請者は、本薬のアデノシン A_{2A} 受容体及び CK2 に対する作用が臨床使用時の安全性に影響を与える可能性は低いと説明している。

3.2.3 ヒト及びマウス線維芽細胞における本薬の mTOR シグナル伝達抑制作用（CTD 4.2.1.1-01 及び 04〈参考資料〉）

ヒト及びマウス線維芽細胞を用いて、本薬の mTOR 抑制作用が検討された。

ヒト結合組織線維肉腫細胞株の HT-1080 細胞を、本薬、ROCK1/2 阻害薬である Y-27632 又は CK2 阻害薬である DMAT（いずれも 10 µmol/L）で一晩処理した後、mTOR シグナル伝達経路の活性化に関与するリン酸化 S6K をウエスタンブロットにより検出した。その結果、Y-27632 又は DMAT 処理時には DMSO 処理時と同様にリン酸化 S6K が検出された一方、本薬処理時にはリン酸化 S6K が顕著に少なかった。また、本薬処理時には、mTOR シグナル伝達の抑制に働く AMPK のリン酸化が DMSO 処理時と比べて亢進していたが、Y-27632 又は DMAT 処理時には変化が認められなかった。

マウス線維芽細胞株の NIH3T3 細胞を本薬存在下で 72 時間培養した結果、本薬は NIH3T3 細胞の増殖を濃度依存的に抑制した（IC₅₀=1.6 µmol/L）。

ヒト肺線維芽細胞株の WI-38 細胞又は HT-1080 細胞に対し、本薬（1.0、3.0 及び 10 µmol/L）を処理し、18 時間培養後、リン酸化 S6K を検出した結果、本薬は両細胞において、濃度依存的に S6K のリン酸化を阻害した。

以上の結果から、本薬は AMPK のリン酸化を介して mTOR シグナル伝達を抑制することで、線維芽細胞のコラーゲン産生及び増殖を阻害し、線維化を抑制することが示唆された。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略は表 5 のとおりであった。

表5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与方法	所見	添付資料 CTD
心血管系	HEK293 細胞 (各群 3 標本)	hERG 電流	本薬 : 0.3、0.6、0.9、2.5 $\mu\text{mol/L}$ M1 : 0.3、0.9、2.3 $\mu\text{mol/L}$ M2 : 3、10 $\mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ 値 本薬 : 0.59 $\mu\text{mol/L}$ M1 : 1.46 $\mu\text{mol/L}$ M2 : >10 $\mu\text{mol/L}$	4.2.1.3-02
	イヌ (雌雄各 4 例/群)	血圧、心拍数、 体温、心電図	本薬 : 25、75、150 mg/kg	単回 経口	≥ 75 mg/kg 群 : 嘔吐 150 mg/kg 群 : 収縮期血圧、拡張 期血圧及び平均動脈圧の変化量の 低下 (雌)	4.2.1.3-03
中枢 神経系	ラット (雌雄各 6 例/群)	Irwin 変法	本薬 : 50、175、350 mg/kg	単回 経口	350 mg/kg 群 : 一過性の自発活動 量の減少 (軽度) (雄)、一過性の 体温低下 (雌)	4.2.1.3-01
呼吸系	ラット (雌雄各 8 例/群)	呼吸数、 1 回換気量、 分時換気量	本薬 : 50、175、350 mg/kg	単回 経口	影響なし ^{a)}	4.2.1.3-05

a) 別の試験 (CTD 4.2.1.3-04) では分時換気量の低下 (本薬 175 mg/kg 群及び 350 mg/kg 群)、呼吸数及び 1 回換気量の低下 (本薬 350 mg/kg 群) が認められたが、本試験において所見の再現性が認められなかったことから、本薬が呼吸系に影響を及ぼす可能性は低いと判断された。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

cGVHD の発症及び進展には Th17 細胞が関与しており (Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18: S56-61)、その病態は、ナイーブ T 細胞から Th17 細胞への分化や維持に必要な炎症性サイトカインの過剰産生と、Tfh 細胞及び B 細胞の過剰な活性化を特徴とし、抗体の過剰産生、多臓器の線維化が引き起こされる。さらに、免疫系の抑制に関与する Treg 細胞の減少又は機能低下に伴う免疫バランスの破綻が特徴である。

ROCK2 は Rho GTPase シグナル伝達経路の下流に存在するキナーゼであり、T 細胞免疫応答のバランス調整及びエフェクター T 細胞の機能獲得などの免疫機能調整、線維化シグナル伝達の制御に寄与することが示唆されている (Clin Immunol 2021; 230: 108823、J Clin Invest 2013; 123: 1096-108 等)。本薬は、ROCK2 の選択的な阻害に基づく免疫調整作用 (ナイーブ T 細胞の分化調節とそれに伴うサイトカイン産生調節及び自己抗体産生抑制) 及び抗線維化作用 (線維芽細胞の増殖抑制及びコラーゲン産生の抑制) により、cGVHD の病態を改善すると考える。

効力を裏付ける試験において、本薬は、ROCK2 阻害活性に基づく T 細胞免疫応答の調整作用及び抗線維化作用を示し、肺組織の線維化、皮膚病変、自己免疫性炎症反応等を改善したことから、cGVHD に対して効果を発揮することが期待される。

また、安全性薬理試験の結果、心血管系に対する評価において収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧の低下、中枢神経系に対する評価において自発活動量の減少及び体温低下がそれぞれ認められたが、いずれも一過性かつ軽微な変化であり、心血管系及び中枢神経系における所見が認められた本薬の曝露量は、それぞれ臨床用量における C_{max} の推定値 (2,390 ng/mL) (6.2.11 参照) の 1.8 倍及び 2.7~3.1 倍⁵⁾ であることから、臨床上問題となる可能性は低いと考える。

⁵⁾ ラットを用いて中枢神経系への影響を評価した安全性薬理試験では血漿中本薬濃度を測定していないため、中枢神経系における所見が認められた際の本薬の曝露量として、同施設で同時期に実施されたラットを用いて呼吸系への影響を評価した安全性薬理試験 (初回試験、CTD 4.2.1.3-04) の 350 mg/kg 投与時に得られた C_{max} (雄 : 6,354 ng/mL、雌 : 7,492 ng/mL) を用いた。

機構は、提出された効力を裏付ける試験成績及び申請者の説明を踏まえると、本薬が造血幹細胞移植後の cGVHD に対する有効性を示すことが期待できると考える。また、提出された安全性薬理試験成績及び申請者の説明を踏まえると、臨床使用時に本薬が心血管系、中枢神経系及び呼吸系に影響を及ぼす可能性は低いと判断できる。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット及びイヌに本薬又は本薬の [¹⁴C] 標識体を投与したときの薬物動態が検討された。血漿中における本薬、代謝物 M1 及び M2 の濃度は、いずれも LC/MS/MS 法で測定された。本薬、M1 及び M2 の定量下限値は、それぞれ 2.26~10 ng/mL⁶⁾、4.10~10 ng/mL⁷⁾ 及び 2.06~10 ng/mL⁸⁾ であった。 [¹⁴C] 標識体使用時の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法及び定量的全身オートラジオグラフィー法が用いられた。なお、本薬の投与量及び本薬未変化体の生体試料中濃度はベルモスジルとして記載した。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

4.1.1.1 ラットにおける本薬の単回静脈内投与及び単回経口投与試験 (CTD 4.2.2.2-04 (参考資料))

雄性ラットに本薬を単回静脈内投与又は経口投与したときの本薬未変化体、M1 及び M2 の血漿中薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

本薬を経口投与したとき、C_{max} 及び AUC_{last} は 30 mg/kg と 100 mg/kg 間で用量比を上回って増加し、100 及び 150 mg/kg 投与群では、10 及び 30 mg/kg 投与群と比較して生物学的利用率が高値を示した。この理由について、申請者は、初回通過効果及び消化管の排泄トランスポーター (P-gp 等) の飽和に加え、経口投与時の本薬に対する M1 又は M2 の AUC_{last} の比から、M1 及び M2 の生成の飽和が関与した可能性がある旨を説明している。

表 6 ラットに本薬を単回静脈内投与又は経口投与したときの本薬未変化体、M1 及び M2 の血漿中薬物動態パラメータ

投与経路	本薬投与量 (mg/kg)	測定対象	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (min)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (min)	生物学的利用率 ^{a)} (%)	AUC _{last} の代謝物/未変化体の比
静脈内	1	未変化体	555	5 ^{b)}	236	23	—	—
		M1	151	15	116	30	—	0.49
		M2	124	5	83	29	—	0.35
経口	10	未変化体	178	30	371	NC	16	—
		M1	201	60	522	NC	—	1.41
		M2	102	60	187	NC	—	0.50
	30	未変化体	353	60	826	NC	12	—
		M1	949	60	2,443	NC	—	2.96
		M2	340	60	894	NC	—	1.08
	100	未変化体	2,081	120	12,609	NC	53	—
		M1	1,192	60	6,226	NC	—	0.49
		M2	467	60	2,435	NC	—	0.19
	150	未変化体	2,662	120	18,057	NC	51	—
		M1	1,238	60	7,722	NC	—	0.43
		M2	560	120	3,946	NC	—	0.22

静脈内投与は 5 例、経口投与は 4 例、—：該当せず、NC：算出せず

a) (本薬の経口投与時の本薬の AUC_{last}/経口投与量) / (本薬の静脈内投与時の本薬の AUC_{last}/静脈内投与量) ×100

b) 本薬投与後最初の測定時点

⁶⁾ ラット単回投与試験：2.26 ng/mL、ラット反復投与試験：10 ng/mL、イヌ反復投与試験：10 ng/mL。

⁷⁾ ラット単回投与試験：4.10 ng/mL、ラット反復投与試験：8.61 ng/mL、イヌ反復投与試験：10 ng/mL。

⁸⁾ ラット単回投与試験：2.06 ng/mL、ラット反復投与試験：8.80 ng/mL、イヌ反復投与試験：10 ng/mL。

4.1.2 反復投与

4.1.2.1 ラットにおける本薬の反復経口投与試験 (CTD 4.2.3.2-01)

雌雄ラットに本薬を1日1回28日間反復経口投与したときの本薬未変化体、M1及びM2の血漿中薬物動態パラメータは表7のとおりであった。

本薬を経口投与したとき、1日目の本薬未変化体のC_{max}及びAUC_{last}は、雄では50 mg/kgと150 mg/kg間で用量に比例、150 mg/kgと375 mg/kg間で用量比を下回って増加し、雌では50~375 mg/kgの範囲で用量比を下回って増加した。28日目の本薬未変化体のC_{max}及びAUC_{last}は、50~375 mg/kgの範囲で、雌雄ともに概ね用量に比例して増加した。

投与1日目及び28日目のいずれにおいても、雄性ラットと比較して雌性ラットにおいて、本薬未変化体の曝露量は高値を示し、本薬未変化体に対するM1又はM2のAUC_{last}の比は低値を示した。また、本薬未変化体のC_{max}及びAUC_{last}は、150~375 mg/kgでは投与1日目に比べて投与28日目で高値を示した。

用量と曝露量の関係について、申請者は、本薬は難溶性であること、高用量では投与24時間後でも高い血漿中本薬未変化体濃度を維持しており消失相が明確ではなかったこと等から、高用量では本薬の溶解が律速となり吸収速度が遅延したため1日目の本薬未変化体のC_{max}及びAUC_{last}は用量比を下回って増加し、消化管の排泄トランスポーター(P-gp等)の飽和により全体的な吸収量としては増加したため、投与1日目に比べて投与28日目では本薬未変化体のC_{max}及びAUC_{last}が高値を示した可能性がある旨を説明している。

表7 ラットに本薬を反復経口投与したときの
本薬未変化体、M1及びM2の血漿中薬物動態パラメータ

本薬 投与量 (mg/kg)	測定 対象	測定 時点 (日)	雄				雌			
			C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{last} の 代謝物/ 未変化体の比	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{last} の 代謝物/ 未変化体の比
50	未変 化体	1	1,590	8	12,700	—	3,900	2	39,300	—
		28	1,950	6	14,400	—	4,010	8	40,400	—
	M1	1	1,070	8	9,930	0.78	642	8	6,220	0.16
		28	975	6	8,140	0.57	554	8	6,520	0.16
	M2	1	567	8	5,430	0.43	293	8	3,590	0.09
		28	512	6	4,350	0.30	276	8	3,290	0.08
150	未変 化体	1	3,970	4	38,600	—	6,540	1	65,700	—
		28	5,750	8	68,500	—	9,640	8	98,000	—
	M1	1	1,560	4	20,000	0.52	594	16	8,890	0.14
		28	1,970	8	20,800	0.30	1,480	8	17,500	0.18
	M2	1	968	4	11,100	0.29	260	8	4,320	0.07
		28	1,140	8	11,500	0.17	758	8	7,950	0.08
375	未変 化体	1	3,920	2	51,200	—	7,870	4	90,600	—
		28	13,900	6	150,000	—	23,000	4	369,000	—
	M1	1	1,750	2	29,100	0.57	1,010	24	16,700	0.18
		28	2,850	8	34,200	0.23	2,820	8	46,400	0.13
	M2	1	908	2	15,800	0.31	465	24	8,920	0.10
		28	1,350	8	18,000	0.12	1,210	2	24,100	0.07

各測定時点の平均値から算出(3例/時点)、—:該当せず

4.1.2.2 イヌにおける本薬の反復経口投与試験 (CTD 4.2.3.2-07)

雌雄イヌに本薬を1日1回39週間反復経口投与したときの本薬未変化体、M1及びM2の血漿中薬物動態パラメータは表8のとおりであった。

個体間変動が大きいものの、本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、5 mg/kg と 20 mg/kg の間では用量比を上回って、20 mg/kg と 40 mg/kg の間では概ね用量に比例して増加した。また、本薬未変化体、M1 及び M2 の曝露量は、投与 1 日目と比較して投与 91 日目及び 273 日目で高い傾向を示した。本薬未変化体、M1 及び M2 の曝露量に明確な性差は認められなかった。

表 8 イヌに本薬を反復経口投与したときの
本薬未変化体、M1 及び M2 の血漿中薬物動態パラメータ

本薬 投与量 (mg/kg)	測定 対象	測定 時点 (日)	雄			雌		
			C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
5 ^{a)}	未変 化体	1	89±88 (6)	2.2±1.0 (6)	550±285 (3)	112±111 (6)	3.0±1.1 (6)	574±412 (4)
		91	120±90 (6)	3.5±3.3 (6)	537±402 (4)	178±98 (5)	2.4±0.9 (5)	566±305 (4)
		273	386 ^{b)} (1)	4.0 ^{b)} (1)	1,180 ^{b)} (1)	249±81 (3)	3.3±2.3 (3)	710、956 ^{c)} (2)
20	未変 化体	1	805±350 (9)	4.9±1.8 (9)	4,570±2,390 (9)	768±445 (9)	4.6±3.1 (9)	5,600±1,430 (7)
		91	1,910±999 (6)	4.0±1.3 (6)	8,660±4,580 (6)	2,300±810 (9)	4.2±1.6 (9)	11,500±3,540 (9)
		273	854±679 (6)	4.3±2.0 (6)	4,040±3,080 (4)	1,480±741 (6)	3.8±2.2 (6)	8,400±2,880 (5)
	M1	1	66±31 (9)	5.3±1.7 (9)	411±182 (7)	91±37 (7)	5.1±1.6 (7)	505±231 (7)
		91	114±57 (6)	4.3±1.5 (6)	704±255 (3)	210±106 (9)	4.9±1.1 (9)	1,030±528 (9)
		273	55±33 (5)	4.8±1.8 (5)	304±132 (3)	153±50 (5)	4.8±1.1 (5)	712±255 (5)
	M2	1	38±18 (9)	5.6±1.3 (9)	274±101 (6)	44±14 (7)	6.3±1.4 (7)	228±74 (7)
		91	89±40 (6)	4.7±1.6 (6)	607±181 (3)	98±34 (9)	4.9±1.1 (9)	576±230 (9)
		273	62±33 (5)	4.8±1.8 (5)	335±154 (3)	90±21 (5)	5.6±1.7 (5)	538±255 (5)
40	未変 化体	1	1,700±611 (12)	6.8±2.2 (12)	11,600±4,160 (12)	858±829 (11)	5.4±4.1 (11)	8,170±5,470 (7)
		91	2,120±1,700 (12)	3.6±2.1 (12)	14,700±10,900 (10)	1,440±2,140 (11)	3.1±2.3 (11)	9,700±14,000 (9)
		273	2,060±1,840 (5)	4.0±3.1 (5)	15,500±12,000 (4)	3,220±2,490 (6)	3.6±2.4 (6)	22,500±20,000 (6)
	M1	1	168±95 (12)	7.3±2.0 (12)	1,160±501 (11)	121±100 (9)	8.9±6.8 (9)	1,150±638 (6)
		91	186±121 (9)	4.7±1.7 (9)	1,290±756 (8)	226±338 (8)	4.0±2.1 (8)	2,790±3,000 (4)
		273	239±76 (3)	6.0±2.0 (3)	1,430±665 (3)	379±201 (5)	5.0±2.7 (5)	2,710±1,660 (5)
	M2	1	75±26 (12)	7.5±1.7 (12)	537±193 (12)	47±33 (9)	10±8.0 (9)	515±187 (5)
		91	144±62 (9)	4.9±1.8 (9)	1,080±769 (9)	82±73 (8)	4.5±2.6 (8)	862±725 (5)
		273	141±83 (4)	5.0±2.6 (4)	1,390±236 (3)	175±89 (5)	6.6±4.0 (5)	1,520±946 (5)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 5 mg/kg 投与時の M1 及び M2 は各測定時点のサンプルのほとんどが定量下限値未満であったため、薬物動態パラメータは算出されなかった

b) 1 例の個別値、c) 2 例の個別値

4.2 分布

4.2.1 ラットにおける組織分布 (CTD 4.2.2.2-05 (参考資料))

雌雄有色ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 150 mg/kg を単回経口投与したときの、投与 336 時間後までの各組織中⁹⁾ の放射能濃度が検討された。組織中放射能濃度は多くの組織において雌雄ともに投与 8 時間後に最高値を示した。雄において投与 8 時間後に放射能濃度が血液の 3 倍以上であった消化管以外の組織は、ぶどう膜、肝臓、副腎、腎臓 (皮質)、眼 (全体)、ハーダー腺、腎臓 (全体)、膵臓、下垂体、唾液腺、眼窩外涙腺及び甲状腺であり、それぞれ血液の 48.1、13.2、12.9、7.2、6.3、5.9、5.1、5.0、3.9、3.8、3.5 及び 3.3 倍であった。雌において投与 8 時間後に放射能濃度が血液の 3 倍以上であった消化管以外の組織は、ぶどう膜、副腎、肝臓、眼 (全体)、眼窩外涙腺、腎臓 (皮質)、膵臓、ハーダー腺、腎臓 (全体) 及び唾液腺であり、それぞれ血液の 43.1、11.0、7.8、6.2、4.0、4.0、4.0、3.8、3.2 及び 3.1 倍であった。投与 168 時間後には、雌雄いずれにおいても消化管、ぶどう膜及び眼 (全体) を除いた組織で放射能は定量下限値未満であった。なお、脳及び脊髄においては、336 時間後までのいずれの時点においても放射能は定量下限値未満であった。

⁹⁾ 脳、脈絡叢、脊髄、脊髄神経、骨、皮膚 (無色素)、皮膚 (有色素)、副腎、松果体、下垂体、甲状腺、肝臓、腎臓 (皮質、髄質、全体)、膀胱壁、眼窩外涙腺、ハーダー腺、膵臓、唾液腺、褐色脂肪、白色脂肪、眼 (水晶体、ぶどう膜、全体)、精巣上体 (雄のみ)、前立腺 (雄のみ)、精巣 (雄のみ)、卵巣 (雌のみ)、子宮 (雌のみ)、肺、骨格筋、心筋、血液、骨髄、リンパ節、脾臓、胸腺

4.2.2 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-02~03 及び 05 (参考資料))

マウス、ラット、ウサギ及びイヌの血漿を用いて、本薬 (1~100 µmol/L) 及び M2 (1~100 µmol/L) のタンパク結合が検討された。マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおけるタンパク結合率は、本薬でそれぞれ 99.2~99.6%、99.5~99.6%、99.5~99.6% 及び 98.9~99.3%、M2 でそれぞれ 99.0~99.3%、99.9~99.9% 超、99.9~99.9% 超 及び 96.1~97.1% であった。検討した濃度範囲でタンパク結合率に濃度依存性は認められなかった。

4.2.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.3-04 (参考資料))

マウス、ラット、ウサギ及びイヌの血液を用いて、本薬 (1 µmol/L) の血球移行性が検討された。マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける本薬の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.91、0.92、1.26 及び 0.92 であった。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-04~05 (参考資料))

マウス、ラット、ウサギ及びイヌの肝ミクロソームを、本薬 (10 µmol/L) 存在下でインキュベートした結果、主な代謝物として、マウスでは M36 (*N*-脱アルキルに続く脱水素体) 及び M42 (脱水素体)、ラット及びウサギでは M1 (*N*-脱アルキル体) 及び M36、イヌでは M1 及び M2 (加水分解体) が認められた。

マウス、ラット、ウサギ及びイヌの肝細胞を、本薬 (10 µmol/L) 存在下でインキュベートした結果、主な代謝物として、マウスでは M2 及び M42、ラット及びイヌでは M1 及び M2、ウサギでは M1、M2 及び M36 が認められた。

4.3.2 ラットにおける血漿中、尿中及び糞中の代謝物の検討 (CTD 4.2.2.2-05 (参考資料))

雌雄ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 150 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中の代謝物を検討した。投与 0.5、2、8 又は 24 時間後の血漿中¹⁰⁾ には、主に未変化体 (雄: 13.5~30.7%、雌: 46.9~68.3% (血漿中総放射能に対する割合、以下同様))、*O*-脱アルキル硫酸抱合体 (雄: 18.7~29.5%、雌: 1.0~13.3%)、M2 (雄: 10.1~20.7%、雌: 4.3~9.2%)、M1 (雄: 7.5~19.1%、雌: 4.2~9.1%)、*O*-脱アルキルグルクロン酸抱合体 (雄: 1.5~15.2%、雌: 1.0%) 及び脱水素体 (雄: 2.4~7.0%、雌: 7.5~17.8%) が認められた。本薬の [¹⁴C] 標識体の投与 48 時間後までの尿中には、未変化体及び投与総放射能に対して 10% 以上検出された代謝物は認められなかった。本薬の [¹⁴C] 標識体の投与 72 時間後までの糞中には、主に未変化体 (雄: 27.3%、雌: 44.5% (投与総放射能に対する割合、以下同様))、*O*-脱アルキル体 (雄: 19.8%、雌: 10.2%) 及び M2 (雄: 11.3%、雌: 9.8%) が検出された。

申請者は、ラットにおける代謝経路として、*O*-脱アルキル化とそれに続く抱合体 (グルクロン酸及び硫酸) の生成、*N*-脱アルキル化による M1 の生成、加水分解による M2 の生成及び脱水素化による脱水素体の生成が推定されたと説明した。

¹⁰⁾ 投与 0.5、2、8 又は 24 時間後のそれぞれの血漿について、血漿中の総放射能に対する代謝物の放射能の割合を算出し、最も低い割合の時点の値~最も高い割合の時点の値を示した。

4.4 排泄

4.4.1 ラットにおける尿、糞及び呼気中排泄 (CTD 4.2.2.2-05 (参考資料))

雌雄ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 150 mg/kg を単回経口投与したときの投与 120 時間後までの尿及び糞中放射能排泄率は、雄性ラットではそれぞれ投与量の 0.5 及び 92.8%、雌性ラットではそれぞれ投与量の 0.8 及び 89.5% であった。呼気中への排泄は認められなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。

4.R.1 本薬の薬物動態の性差について

機構は、ラットにおいて本薬未変化体の曝露量が雄と比較して雌で高値を示したことを踏まえ (4.1.2.1 参照)、ヒトでの薬物動態の性差について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

ヒトにおいて CYP3A4 で代謝される薬物は、ラットにおいて CYP3A 及び CYP2C で代謝されることから (Biochem Pharmacol 2002; 63: 889-896)、主に CYP3A4 により代謝される本薬は、ラットにおいて CYP3A 及び CYP2C により代謝される可能性があると考ええる。ラットの CYP3A 及び CYP2C は、雄と比較して雌で発現量及び酵素活性が低いことから (J Vet Med Sci 2010; 72: 471-479)、ラットにおける本薬未変化体の曝露量は雄と比較して雌で高値を示したと考える。

一方、ヒトにおける CYP3A4 の酵素活性は、男性と比較して女性で高いが (J Clin Pharm Ther 1999; 24:339-346)、以下に示すとおり、ヒトの薬物動態に明確な性差は認められなかった。

- 海外第 I 相試験 (KD025-102 試験¹¹⁾ 及び KD025-103 試験¹²⁾) において、組み入れられた女性の例数は限られているものの、本薬未変化体の曝露量に明確な性差は認められなかった。
- 母集団薬物動態解析 (6.2.11 参照) において、性別は本薬未変化体の薬物動態に有意な影響を及ぼす共変量ではなかった。

機構は、申請者の説明を妥当と判断した。

4.R.2 メラニン親和性について

有色ラットにおいて、本薬の [¹⁴C] 標識体の投与後、メラニン含有組織 (ぶどう膜) において高い放射能濃度が雌雄でともに認められ、本薬又は代謝物がメラニンに結合することが示唆された (4.2.1 参照)。機構は、臨床使用時において、本薬又は代謝物がメラニン含有組織に蓄積することによる安全性の懸念はないか説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

有色ラットにおいて、有色皮膚では投与 48 時間以降に放射能は検出されず、ぶどう膜中の放射能の半減期は雄ラットで 382 時間 (約 16 日)、雌ラットで 320 時間 (約 13 日) であり放射能濃度は時間の経過とともに減少したことから、本薬又は代謝物のメラニンへの結合は可逆的であると考ええる。

また、cGVHD 患者を対象とした臨床試験 (KD025-208 試験、KD025-213 試験 ME3208-2 試験) において、眼障害、並びに皮膚及び皮下組織障害に関連する重篤な有害事象は認められていない。さらに、海

¹¹⁾ 健康成人男性及び閉経後女性被験者を対象として、本薬 500、800 若しくは 1,000 mg QD 又は 500 mg BID、7 日間反復投与した試験。800 mg QD 群の 1/6 例、500 mg BID 群の 3/6 例が女性であった。

¹²⁾ 健康成人男性及び閉経後女性被験者を対象として、本薬 500 mg BID 28 日間反復投与した試験。本薬群の 1/6 例が女性であった。

外の製造販売後においても、現時点では、眼障害、並びに皮膚及び皮下組織障害に関連する新たな安全性上の懸念は認められていない。

以上より、臨床使用時に本薬又は代謝物がメラニン含有組織に蓄積することにより安全性上問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を妥当と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性を評価するために、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、及びその他の毒性試験として光毒性試験が実施された。以下に、主な試験の成績を示す。なお、単回投与毒性試験ではベルモスジル塩酸塩又はベルモスジルトリフルオロ酢酸塩が用いられ、それ以外の毒性試験では本薬が用いられたが、投与量及び濃度はベルモスジルとして記載した。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験の結果は表 9 のとおりであった。

表 9 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg/日)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	ベルモスジル塩酸塩： 200、400、600	死亡：600（雄 1/5、雌 2/5） 600：喘ぎ呼吸、呼吸困難、脱水、胃の膨満、腸管の膨満、副腎肥大、肺の赤色斑	600	4.2.3.1-01
		ベルモスジルトリフルオロ酢酸塩： 100、200、300	特記所見なし	>300	
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	ベルモスジル塩酸塩： 50、200、250、300、400	≥200：嘔吐 ≥250：下痢	>400	参考 4.2.3.1-02

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた反復経口投与毒性試験（1 及び 3/6 カ月間）並びにイヌを用いた反復経口投与毒性試験（1、3 及び 3/9 カ月間）の結果は表 10 のとおりであった。主に、心臓、肝臓、腎臓、血液及び生殖器に所見が認められた。

ラットを用いた 13/26 週間反復投与毒性試験の無毒性量（雄：275 mg/kg/日、雌：125 mg/kg/日）における本薬の AUC_{0-24h}（雄：112,000 ng・h/mL、雌：167,000 ng・h/mL）は、臨床用量（200 mg QD）を投与したときの本薬の AUC_{0-24h} の推定値（22,700 ng・h/mL）と比較して、雄で 4.9 倍及び雌で 7.4 倍であった。イヌを用いた 13/39 週間反復投与毒性試験の無毒性量（40 mg/kg/日）における本薬の AUC_{0-24h}（雄：15,500 ng・h/mL、雌：22,500 ng・h/mL）は、臨床用量を投与したときの本薬の AUC_{0-24h} の推定値（22,700 ng・h/mL）と比較して、雄で 0.7 倍及び雌で 1.0 倍であった。

表 10 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	4週間 (1回/日) + 休薬2週間	0 ^{a)} 、50、150、375	死亡：375 (雌 2/10) ≥50：尿量高値、肝重量高値、肝細胞肥大 ≥150：赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット低値、網状赤血球数高値、γ-GTP・ALP高値、プロトロンビン時間延長、心臓重量高値、赤芽球性又は混在性の骨髄過形成 375：活動性低下、円背位、皮膚の蒼白、腹部膨満、摂餌量低下、体重増加量低値、総ビリルビン高値、BUN・クレアチニン高値、下垂体・胸腺・卵巣・子宮重量低値、胸腺リンパ球枯渇・アポトーシス、精細管変性・萎縮、精巣上体の精子減少・精子細胞残渣 回復性：あり	150	4.2.3.2-01
雌雄ラット (SD)	経口	13/26週間 (1回/日) + 休薬4週間	0 ^{a)} 、50、125、275	死亡：275 (雌 2/35) ≥50：赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット低値、下垂体重量低値、肝重量高値、心重量高値、脾臓重量高値、副腎重量高値、肝細胞肥大、甲状腺のコロイド減少・濾胞上皮細胞肥大、尿細管上皮細胞のタンパク性硝子滴、精細管精細胞変性、脾臓マントル層リンパ球増加、副腎皮質肥大、胸腺皮質リンパ球枯渇 ≥125：網状赤血球数高値、腎重量高値、子宮重量低値、尿管好塩基性変化・褐色色素沈着 275：ALP・γ-GTP・総ビリルビン高値、甲状腺重量高値、精巣上体重量低値、卵巣重量の高値、子宮・子宮頸部の発育不全、尿管拡張、副腎皮質壊死、精巣小型化、精巣上体の輸出管精子変性、卵胞発育不全 回復性：あり (腎臓・卵巣重量高値、精細管精細胞変性、精巣上体の輸出管精子変性、脾臓マントル層リンパ球増加を除く)	雄：275 雌：125	4.2.3.2-02
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	4週間 (1回/日) + 休薬2週間	0 ^{b)} 、25、75、200/125 ^{c)}	≥25：胸腺重量の低値 ≥75：嘔吐、流涎、削瘦 200/125：摂餌量低値、体重増加量低値、皮膚の蒼白、自発運動低下、虚脱、皮膚の弾性消失、赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット低値、網状赤血球数高値、ALP・γ-GTP・総ビリルビン高値、肝重量高値、胆汁うっ滞、肝細胞空胞化、クッパー細胞色素沈着、胆管過形成、胸腺リンパ球枯渇 回復性：あり	75	4.2.3.2-05
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	13週間 (1回/日) + 休薬4週間	0 ^{b)} 、35、70、125	死亡：125 (雄 2/12) ≥35：体重増加量低値、赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット低値、肝重量高値、精細管精細胞変性、精細管多核性精子細胞、精巣上体の精子変性、胸腺皮質・脾臓動脈周囲リンパのリンパ球枯渇 ≥70：摂餌量低値、削瘦、嘔吐、胸腺・脾臓重量低値、胆汁うっ滞、肝臓単核細胞浸潤、小葉中心性肝細胞萎縮、近位尿細管上皮褐色色素沈着 回復性：あり	35	4.2.3.2-06
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	13/39週間 (1回/日) + 休薬4/8週間	0 ^{b)} 、5、20、40	≥20：嘔吐、流涎、ALT高値 ≥40：摂餌量低値、体重増加量低値 回復性：あり	40	4.2.3.2-07

a) 0.4%メチルセルロース水溶液

b) ゼラチンカプセル

c) 投与1日目から14日目まで200 mg/kg/日を投与し、15日目から18日目にかけて休薬後、19日目から125 mg/kg/日を投与した。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験が、*in vivo* 試験としてラット小核試験が実施された (表 11)。いずれの試験でも陰性結果が得られたことから、申請者は、本薬が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと判断した。

表 11 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD	
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA1535	S9- 0 ^{a)} 、15、50、150、500、 1,500、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-01	
		ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9+ 0 ^{a)} 、50、150、500、1,500、 5,000 µg/plate			
	哺乳類培養細胞を用いた in vitro 染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9-/+(4時間)	0 ^{a)} 、6.25、12.5、25、50、75、 150、250 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-02
			S9- (20時間)	0 ^{a)} 、3.13、6.25、12.5、25、 50、100、150 µg/mL		
in vivo	げっ歯類を用いた小核試験	ラット (SD) 骨髄	0 ^{b)} 、500、1,000、2,000 mg/kg/ 日 (単回経口投与)	陰性	4.2.3.3.2-01	

a) DMSO

b) 0.4%メチルセルロース水溶液

5.4 がん原性試験

本薬の対象疾患であるステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD は重篤な疾患であることから、本申請においてがん原性試験の成績は提出されていない。なお、rasH2-Tg マウスを用いた 26 週間がん原性試験及び SD ラットを用いた 104 週間がん原性試験が実施中であり、20■年■月までに終了予定である。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された (表 12)。主な結果として、催奇形性所見 (ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験)、雄受胎能への影響 (ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生試験) が認められた。ラット及びウサギでの胚・胎児発生に関する無毒性量 (ラット：50 mg/kg/日、ウサギ：50 mg/kg/日) における本薬の AUC_{0-24h} (ラット：33,300 ng・h/mL、ウサギ：1,590 ng・h/mL) は、臨床用量を投与したときの AUC_{0-24h} の推定値 (22,700 ng・h/mL) と比較して、ラットで 1.5 倍及びウサギで 0.07 倍であった。

なお、本申請において、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の成績は提出されていない (5.R.1 参照)。

表 12 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (SD)	経口	雄：交配 70 日前～剖検時 (1 回/日) + 休薬 77 日 雌：非処置	0 ^{a)} 、50、150、275	雄 ≥150：体重増加量低値、摂餌量低値 275：削瘦、授胎率・妊娠率の低値、精子運動能低下、精子数・精子濃度低値、形態異常精子数高値、精巣重量・精巣上体重量低値、精細管精細胞変性・萎縮、精巣上体管腔内細胞残屑 回復性：あり 雌 275：非妊娠動物数高値、平均着床数・平均生存胎児数低値	親動物の一般毒性：50 親動物の生殖機能：150 初期胚発生：150	4.2.3.5.1-01
			雌：交配 14 日前～妊娠 7 日 (1 回/日) 雄：非処置		雌 ≥150：体重増加量低値、摂餌量低値 275：削瘦、糞の異常、性周期延長、着床後胚損失率・平均吸収胚数高値、平均生存胚数の低値、平均黄体数低値		
胚・胎児発生に関する試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6～17 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、15、50、150	母動物： ≥50：摂餌量低値、体重増加量低値 胎児： ≥150：体重低値	親動物の一般毒性：15 胚・胎児発生：50	4.2.3.5.2-02
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6～18 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、50、125、225	母動物： 死亡：225 (1/23 例) ≥125：流産、摂餌量低値、体重増加量低値、着床後胚損失率の高値 225：削瘦、全胚吸収 胎児： ≥125：生存胎児数の低値 225：体重低値、尾の欠損・湾曲、肋骨の分岐・癒合・形態異常、胸骨分節癒合、神経弓の癒合・形態異常、頸椎の半椎体、胸骨の過剰分節		

a) 0.4%メチルセルロース水溶液

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 光毒性試験

In vitro 光毒性試験が実施された (表 13)。*In vitro* 試験において陽性結果が得られたものの、実施済みの臨床試験において光毒性を示唆する事象は認められなかったことから、申請者は、臨床用量において本薬は光毒性を示す可能性は低いと判断した。

表 13 光毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	本薬 0.056、0.100、0.178、0.316、0.562、1.00、1.78、3.16 µg/mL を添加し、UV-A (5 J/cm ²) 及び UV-B (21 mJ/cm ²) を照射	陽性	4.2.3.7.7-02

5.R 機構における審査の概略

機構は、以下の検討を踏まえて、本薬の非臨床毒性は毒性試験成績において適切に評価されていると考える。それら試験の成績を踏まえ、イヌを用いた 4 及び 13 週間反復投与毒性試験で認められた肝毒性

所見は、十分な安全域が認められないこと（安全域：1.0～1.8倍¹³⁾）から、ヒトでの安全性については臨床試験成績を踏まえて慎重に検討する必要があると考える（7.R.3.4.2参照）。

5.R.1 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験について

申請者は、本薬の対象疾患であるステロイド依存性又は抵抗性のcGVHDの重篤性等から、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施しなかったと説明している。

機構は、申請者が説明する試験不実施の理由は不十分と考えるが、ウサギを用いた胚・発生に関する試験では、臨床用量での曝露量を下回る用量で催奇形性所見が認められ、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本薬が投与されないこと等も踏まえると、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を改めて実施する必要はないと考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し提出された主な臨床試験では、表14に示す製剤が用いられた。

表14 主な臨床試験で使用された製剤

臨床試験	製剤
海外第I相試験 (KD025-101 試験) 海外第I相試験 (KD025-106 試験) 海外第IIa相試験 (KD025-208 試験)	カプセル剤： 1カプセル中に本薬 12.151 mg 又は 121.95 mg（ベルモスジルとして 10 mg 又は 100 mg）を含有するカプセル剤
海外第I相試験 (KD025-106 試験) 海外第I相試験 (KD025-107 試験) 海外第I相試験 (KD025-108 試験) 海外第I相試験 (KD025-109 試験) 海外第IIa相試験 (KD025-208 試験) 海外第II相試験 (KD025-213 試験)	錠剤 A： 1錠中に本薬 240.0 mg（ベルモスジルとして 200 mg ^{a)} ）を含有するフィルムコーティング錠
国内第I相試験 (ME3208-1 試験) 国内第III相試験 (ME3208-2 試験) 海外第I相試験 (KD025-110 試験) 海外第I相試験 (KD025-112 試験)	錠剤 B（申請製剤）： 1錠中に本薬 242.5 mg（ベルモスジルとして 200 mg ^{b)} ）を含有するフィルムコーティング錠 ^{c)}

a) ベルモスジル遊離塩基に対する本薬の量を 1.2 として計算

b) ベルモスジル遊離塩基に対する本薬の量を 1.2124 として計算

c) 錠剤 A と錠剤 B は、XXXXXXXXXX が異なる

血漿中における本薬、並びに代謝物である M1 及び M2 の濃度は、いずれも LC/MS/MS 法で測定され、血漿中濃度の定量下限値は表 15 のとおりであった。血漿、尿及び糞中の放射能濃度の測定には液体シンチレーションカウンター法が用いられた。なお、製剤の投与量及び本薬未変化体の生体試料中濃度はベルモスジルとして記載した。

¹³⁾ イヌを用いた 4 及び 13 週間反復投与毒性試験の無毒性量（4 週間：75 mg/kg/日、13 週間：35 mg/kg/日）における本薬の AUC_{0-24h}（4 週間：41,200 ng・h/mL、13 週間の雄：25,200 ng・h/mL、13 週間の雌：23,300 ng・h/mL）は、臨床用量を投与したときの AUC_{0-24h} の推定値（22,700 ng・h/mL）と比較して、4 週間で 1.8 倍、13 週間の雄で 1.1 倍、13 週間の雌で 1.0 倍であった。

表 15 主な臨床試験で使用された分析法の定量下限値

試験名	定量下限値 (ng/mL)		
	本薬	M1	M2
海外第 I 相試験 (KD025-101 試験)	8.26	9.86	8.98
海外第 I 相試験 (KD025-106 試験) 海外第 I 相試験 (KD025-107 試験) 海外第 I 相試験 (KD025-108 試験) 海外第 I 相試験 (KD025-109 試験) 海外第 I 相試験 (KD025-110 試験) 海外第 I 相試験 (KD025-112 試験) 海外第 IIa 相試験 (KD025-208 試験) 海外第 II 相試験 (KD025-213 試験)	10.0	10.0	10.0
国内第 I 相試験 (ME3208-1 試験) 国内第 III 相試験 (ME3208-2 試験)	2.00	1.00	1.00

6.1.1 相対的バイオアベイラビリティ試験 (CTD 5.3.1.2-02 : 試験番号 KD025-106 <2015 年 9 月~10 月> (参考資料))

外国人健康成人 (目標症例数 24 例) を対象に、本薬のカプセル剤及び錠剤の相対的バイオアベイラビリティ並びに本薬の錠剤の食事の影響を検討する目的で、無作為化非盲検 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬 100 mg カプセル 2 カプセルを食後¹⁴⁾ に単回投与、又は本薬 200 mg 錠 1 錠を食後¹⁴⁾ 若しくは空腹時に単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は 6 日間以上と設定された。

本薬 200 mg 単回投与時の本薬未変化体、M1 及び M2 の血漿中薬物動態パラメータは表 16 のとおりであった。本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{last} について、錠剤のカプセル剤に対する幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.19 [0.93, 1.53] 及び 1.18 [0.96, 1.43] であった。

表 16 本薬 200 mg 単回経口投与時の本薬未変化体、M1 及び M2 の血漿中薬物動態パラメータ

食事条件	製剤	測定対象	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^{a)}$ (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{int} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
空腹時	錠剤	未変化体	1,110±734 (23)	2.0 [1.0, 5.0] (23)	5,830±3,440 (23)	6,670±4,070 (14)	12±4.9 (14)
		M1	22±10 (16)	1.0 [1.0, 5.0] (16)	33±34 (16)	153 ^{b)} (1)	1.9 ^{b)} (1)
		M2	248±194 (22)	2.0 [1.0, 5.0] (22)	818±677 (22)	852±589 (16)	1.8±0.9 (16)
食後 (高脂肪食)	錠剤	未変化体	2,320±1,040 (20)	2.5 [1.0, 6.0] (20)	10,800±4,970 (20)	11,300±5,340 (17)	7.6±3.3 (17)
		M1	28±11 (20)	2.0 [1.0, 6.0] (20)	57±32 (20)	98.7 ^{b)} (1)	1.9 ^{b)} (1)
		M2	474±232 (20)	3.0 [1.0, 8.0] (20)	1,500±685 (20)	1,570±722 (17)	2.6±2.3 (17)
	カプセル剤	未変化体	1,860±640 (22)	4.0 [1.0, 5.0] (22)	9,260±3,110 (22)	9,320±3,130 (21)	7.7±3.0 (21)
		M1	22±8 (20)	3.0 [1.0, 5.0] (20)	45±32 (20)	213 ^{b)} (1)	5.4 ^{b)} (1)
		M2	346±184 (22)	4.0 [1.0, 5.0] (22)	1,250±642 (22)	1,540±533 (15)	3.2±2.2 (15)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 中央値 [最小値, 最大値]

b) 1 例の個別値

6.1.2 ヒト生体試料を用いた試験

6.1.2.1 *in vitro* における膜透過性 (CTD 4.2.2.2-02 (参考資料))

Caco-2 細胞を、本薬 (1、10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$) 存在下でインキュベートし、本薬の膜透過性を検討した。頂端膜 (Apical : A) 側から基底膜 (Basolateral : B) 側の見かけの透過係数 ($P_{app} A \rightarrow B$) はそれぞれ $< 0.919 \times 10^{-6}$ ¹⁵⁾、 0.294×10^{-6} 及び $0.276 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ 、基底膜側から頂端膜側の見かけの透過係数 ($P_{app} B \rightarrow A$) はそれぞれ 1.83×10^{-6} 、 1.12×10^{-6} 及び $0.201 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ であった。申請者は、当該結果に加え、低膜透過性

¹⁴⁾ 高脂肪食 (800 kcal 以上、脂肪約 50%) を 25 分以内に摂取し、食事開始 30 分後に本薬を投与した。

¹⁵⁾ Receiver 側の本薬濃度が定量下限値 (1 nmol/L) 未満であったため、Receiver 側の本薬濃度を 1 nmol/L として見かけの透過係数を算出した。

のアテノロールの頂端膜側から基底膜側の見かけの透過係数 ($P_{app} A \rightarrow B$, 0.566×10^{-6} cm/s) を考慮すると、本薬の膜透過性は低いと説明している。

6.1.2.2 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-02~03 及び 05 (参考資料))

ヒトの血漿を用いて、本薬 (1~100 $\mu\text{mol/L}$) 及び M2 (1~100 $\mu\text{mol/L}$) のタンパク結合が検討された。本薬及び M2 のタンパク結合率は、それぞれ 99.8~100% 及び 99.99~99.99% 超であった。

ヒト血漿に本薬の [^{14}C] 標識体 (0.2~2 $\mu\text{g/mL}$) を添加したときの血漿タンパク結合率の平均値は、99.83~99.90% であった。検討した濃度範囲でタンパク結合率に明らかな濃度依存性は認められなかった。本薬の [^{14}C] 標識体 (0.2~2 $\mu\text{g/mL}$) のヒト血清アルブミン及び α_1 -酸性糖タンパクに対する結合率はそれぞれ 99.89~99.93% 及び 96.36~99.53% であった。

6.1.2.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.3-04 (参考資料))

ヒトの血液を用いて、本薬 (1 $\mu\text{mol/L}$) の血球移行性が検討された。本薬の血液/血漿中濃度比は、0.71 であった。

6.1.2.4 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-04~05 (参考資料))

ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞を、それぞれ本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) 存在下でインキュベートした結果、主な代謝物として、M2 及びグルクロン酸抱合体が認められた。

6.1.2.5 *in vitro* における代謝酵素の検討 (CTD 4.2.2.4-06~07)

ヒト CYP 分子種発現ミクロソーム (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) に、本薬 (1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) 又は M2 (0.1 及び 1 $\mu\text{mol/L}$) を添加したときの代謝が検討された。本薬を添加したときの本薬未変化体の減少率は、CYP1A2、2C8、2D6 及び 3A4 発現ミクロソームではそれぞれ最大 99、70、39 及び 97% であった一方、CYP2B6、2C9 及び 2C19 発現ミクロソームでは 25% 未満であった。本薬から M1 への代謝は主に CYP2C8 及び 3A4 発現ミクロソームにおいて認められ、本薬から M2 への代謝は CYP3A4 発現ミクロソームにおいてのみ認められた。M2 を CYP 分子種発現ミクロソームに添加したときの M2 の減少率は、いずれの CYP 分子種発現ミクロソームにおいても 13% 未満であった。

ヒト肝ミクロソームに本薬 (3 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、各 CYP 分子種 (CYP1A2、2C8、2C19、2D6 及び 3A) に対する阻害剤¹⁶⁾ の存在下又は非存在下でインキュベートし、本薬の代謝に対する各 CYP 分子種の寄与が検討された。その結果、本薬未変化体の代謝に対する CYP2C8、2D6 及び 3A の寄与率はそれぞれ 14、22 及び 42% であり、CYP1A2 及び 2C19 の寄与率は 5% 未満であった。また、本薬未変化体から M2 への代謝は、CYP3A4 阻害剤、CYP2C8 阻害剤及び CYP2C19 阻害剤によりそれぞれ最大 55、11 及び 35% 阻害された一方、CYP1A2 阻害剤及び CYP2D6 阻害剤では M2 への代謝阻害は認められなかった。

ヒト UGT 分子種発現ミクロソーム (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B10、2B15 及び 2B17) に、本薬 (1 $\mu\text{mol/L}$) 又は M2 (0.1 $\mu\text{mol/L}$) を添加したときの代謝が検討された。本薬を添加したときの本薬未変化体の減少率は、UGT1A9 発現ミクロソームでは 63% であった一方、UGT1A9 以外の UGT 分子種発現ミクロソームでは 16% 未満であった。また、M2 を添加したときの

¹⁶⁾ 以下が阻害剤として評価された。CYP1A2: Furafylline、CYP2C8: Gemfibrozil glucuronide、CYP2C19: エソメプラゾール、CYP2D6: キニジン、CYP3A: ケトコナゾール

M2 の減少率は、UGT1A1 発現ミクロソームでは 86%であった一方、UGT1A1 以外の UGT 分子種発現ミクロソームでは 10%未満であった。

申請者は、以上の結果より、本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与し、寄与は小さいものの CYP2C8、2D6 及び UGT1A9 も関与すること、また、本薬から M2 への代謝には主に CYP3A4 が、M2 の代謝には UGT1A1 がそれぞれ関与することが示唆されたと説明している。

さらに申請者は、M2 の代謝には UGT1A1 が関与するものの、以下の点等を踏まえると、UGT1A1 阻害剤との併用が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低い旨を説明している。

- M2 の ROCK2 阻害活性は、本薬未変化体の 11.8%と低いこと (3.1.1.1 参照)。
- 日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験 (ME3208-1 試験) において、本薬 800 mg 単回投与時の安全性に問題は認められておらず、本薬 800 mg 単回投与時の M2 の C_{max} 及び AUC_{inf} は、本薬 200 mg QD のそれぞれ 5.4 倍及び 6.7 倍と、一定の安全域を有すること。

なお、CYP3A4 阻害剤が本薬未変化体の薬物動態に及ぼす影響については 6.2.8 で検討する。

6.1.2.6 本薬及び M2 のヒト肝薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 4.2.2.6-01)

ヒト肝細胞を用いて本薬 (0.15~15 $\mu\text{mol/L}$) 及び M2 (0.3~100 $\mu\text{mol/L}$) の CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現に対する誘導作用が検討された。本薬における CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量の最大誘導倍率 (本薬 15 $\mu\text{mol/L}$ の誘導倍率) は、それぞれ 6.43、2.22 及び 4.54 倍であったが、それぞれの陽性対照¹⁷⁾ の 10.5、14.3 及び 18.2%であった。M2 における CYP1A2 の mRNA 発現量の最大誘導倍率 (M2 100 $\mu\text{mol/L}$ の誘導倍率) は 2.44 倍であったが、陽性対照 (オメプラゾール) の 1.66%であった。M2 は検討された濃度範囲において CYP2B6 及び 3A4 の mRNA 発現に対する明確な誘導作用を示さなかった。

申請者は、薬物相互作用ガイドライン等を踏まえた検討の結果、本薬の臨床使用時に CYP1A2、2B6 及び 3A4 の誘導を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと説明している。

6.1.2.7 本薬及び M2 の CYP 阻害作用 (CTD 4.2.2.6-02 及び 05)

ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.025~25 $\mu\text{mol/L}$) 又は M2 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) を NADPH の存在下でインキュベートしたときの、各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A)¹⁸⁾ に対する本薬又は M2 の阻害作用が検討された。本薬は、CYP1A2 (12 $\mu\text{mol/L}$ (IC₅₀ 値、以下同様))、2C8 (0.45 $\mu\text{mol/L}$)、2C9 (0.74 $\mu\text{mol/L}$)、2C19 (2.7 $\mu\text{mol/L}$)、2D6 (24 $\mu\text{mol/L}$) 及び 3A (3.4 及び 11 $\mu\text{mol/L}$) に対し阻害作用を示した。M2 は、CYP1A2 (4.9 $\mu\text{mol/L}$)、2C8 (1.1 $\mu\text{mol/L}$)、2C9 (26 $\mu\text{mol/L}$) 及び 3A (86 $\mu\text{mol/L}$ 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ 超) に対し阻害作用を示した。本薬は CYP2B6 に対して、M2 は CYP2B6、2C19 及び 2D6 に対して、検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった。

ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.025~25 $\mu\text{mol/L}$) 又は M2 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下で 30~120 分ブレインキュベートしたときの各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A)¹⁸⁾ に対する本薬又は M2 の時間依存的阻害作用が検討された。本薬は CYP1A2、2C19 及び 3A に対して、

¹⁷⁾ CYP1A2、2B6 及び 3A4 の陽性対照として、それぞれオメプラゾール、フェノバルビタール及びリファンピシンが用いられた。

¹⁸⁾ 以下が基質として評価された。CYP1A2: フェナセチン、CYP2B6: エファビレンツ、CYP2C8: アモジアキン、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: (S)-メフェニトイン、CYP2D6: デキストロメトルフアン、CYP3A: テストステロン及びミダゾラム

M2 は CYP3A に対して時間依存的阻害作用を示した一方、本薬は CYP2B6、2C8、2C9 及び 2D6¹⁹⁾ に対して、M2 は CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 に対して明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。また、本薬の CYP1A2 に対する k_{inact} 及び K_I 値はそれぞれ 0.0058 min^{-1} 及び $0.35 \mu\text{mol/L}$ 、CYP2C19 に対する k_{inact} 及び K_I 値はそれぞれ 0.0025 min^{-1} 及び $0.75 \mu\text{mol/L}$ 、CYP3A (基質: ミダゾラム) に対する k_{inact} 及び K_I 値はそれぞれ 0.045 min^{-1} 及び $0.81 \mu\text{mol/L}$ であった。

本薬とインキュベートしたマイクロソームを再単離又はフェリシアン化カリウムにて処理後に再単離したときに CYP1A2、2C19 及び 3A の酵素活性が回復しなかったことから、申請者は、本薬の CYP1A2、2C19 及び 3A に対する阻害作用は不可逆的であると説明している。

申請者は、薬物相互作用ガイドラインを踏まえた検討の結果、本薬による CYP1A2、2C8、2C9、2C19 及び 3A の阻害、並びに M2 による CYP2C8 の阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性が示され、その他の CYP 分子種の阻害を介した薬物相互作用の可能性は低いと説明している。なお、本薬及び M2 が CYP2C8、2C9 及び 3A 基質の薬物動態に及ぼす影響については 6.2.12.2、本薬と CYP1A2 又は 2C19 基質との併用については 6.R.3.4 で検討する。

6.1.2.8 本薬及び M2 の UGT 阻害作用 (CTD 4.2.2.6-03 (参考資料))

ヒト UGT 分子種発現マイクロソームと本薬 ($0.1 \sim 100 \mu\text{mol/L}$) 又は M2 ($0.1 \sim 100 \mu\text{mol/L}$) をインキュベートしたときの各 UGT 分子種 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7、2B15 及び 2B17)²⁰⁾ に対する本薬又は M2 の阻害作用が検討された。本薬は、UGT1A1 ($0.0609 \mu\text{mol/L}$ (IC₅₀ 値、以下同様))、1A3 ($2.15 \mu\text{mol/L}$)、1A4 ($10 \mu\text{mol/L}$ 超)、1A6 ($10 \mu\text{mol/L}$ 超)、1A9 ($0.861 \mu\text{mol/L}$)、2B7 ($4.14 \mu\text{mol/L}$) 及び 2B15 ($7.98 \mu\text{mol/L}$) に対し阻害作用を示した一方、本薬は UGT2B17 に対して検討された本薬の濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった。M2 は、いずれの UGT 分子種に対しても阻害作用を示した (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7、2B15 及び 2B17 に対する IC₅₀ 値はそれぞれ 0.629、26.9、46.6、94.7、11.2、40.5、47.8 及び $53.7 \mu\text{mol/L}$)。

申請者は、薬物相互作用ガイドラインを踏まえた検討の結果、本薬による UGT1A1、1A3 及び 1A9 の阻害、並びに M2 による UGT1A1 の阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性が示され、その他の UGT 分子種の阻害を介した薬物相互作用の可能性は低いと説明している。なお、本薬及び M2 が UGT1A1 基質の薬物動態に及ぼす影響については 6.2.9、UGT1A3 及び 1A9 基質との併用については 6.R.3.5 で検討する。

6.1.2.9 *in vitro* におけるトランスポーター基質性の検討 (CTD 4.2.2.6-04)

P-gp を発現させた MDCKII 細胞単層膜を用いて、本薬 ($1 \mu\text{mol/L}$) 及び M2 ($10 \mu\text{mol/L}$) の P-gp を介した輸送が検討された。本薬の efflux ratio は、P-gp 阻害剤 (Valspodar、 $10 \mu\text{mol/L}$) の非存在下及び存在下において、それぞれ 15.5 及び 1.83 であり、P-gp 阻害剤の存在下で efflux ratio が低下したことから、申請者は、本薬は P-gp の基質であると考えた。M2 の efflux ratio は、P-gp 阻害剤 (Valspodar、 $10 \mu\text{mol/L}$)

¹⁹⁾ CTD 4.2.2.6-02 では、NADPH 非存在下又は存在下において 30 分ブレインキュベートしたときの本薬の CYP2D6 に対する IC₅₀ 値はそれぞれ $25 \mu\text{mol/L}$ 超及び $15 \mu\text{mol/L}$ であった。一方、CTD 4.2.2.6-05 では NADPH 存在下で 0、30、60 及び 120 分ブレインキュベートした際の本薬の CYP2D6 に対する IC₅₀ 値はいずれも $25 \mu\text{mol/L}$ 超であったことから、申請者は、本薬は CYP2D6 に対する時間依存的阻害作用はないと説明している。

²⁰⁾ 以下が基質として評価された。UGT1A1 及び UGT1A3: β -エストラジオール、UGT1A4: Trifluoperazine、UGT1A6 及び UGT2B15: 7-Hydroxy-4-trifluoromethylcoumarin、UGT1A9: プロポフォール、UGT2B7: ジドブジン、UGT2B17: テストステロン

の非存在下及び存在下において、それぞれ 1.31 及び 0.55 であった。申請者は、阻害剤の併用により efflux ratio の顕著な低下は認められなかったことから、M2 は P-gp の基質ではないと考えた旨を説明している。

BCRP を発現させた MDCKII 細胞単層膜を用いて、本薬 (1 µmol/L) 及び M2 (10 µmol/L) の BCRP を介した輸送が検討された。本薬の efflux ratio は、BCRP 阻害剤 (Ko143, 1 µmol/L) の非存在下及び存在下において、それぞれ 1.0 及び 0.68 であった。M2 の efflux ratio は、BCRP 阻害剤 (Ko143, 1 µmol/L) の非存在下及び存在下において、それぞれ 1.33 及び 0.44 であった。申請者は、阻害剤の併用により efflux ratio の顕著な低下は認められなかったことから、本薬及び M2 は BCRP の基質ではないと考えた旨を説明している。

BSEP 発現膜ベシクルを用いて、本薬 (1 µmol/L) 及び M2 (10 µmol/L) の BSEP を介した輸送が検討された。本薬の ATP 存在下に対する AMP 存在下の取込み量の比は 2 未満であったことから、申請者は、本薬は BSEP の基質ではないと考えた。M2 の ATP 存在下に対する AMP 存在下の取込み量の比は 2 以上であり、BSEP 阻害剤 (シクロスポリン, 20 µmol/L) の存在下で取込み量が低下したことから、申請者は、M2 は BSEP の基質であると考えた。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OTC2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬 (1 及び 10 µmol/L²¹⁾) 及び M2 の (10 µmol/L) の輸送が検討された。本薬の非発現細胞に対する各トランスポーター発現細胞の取込み量の比はいずれも 2 未満であったことから、申請者は、本薬は OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OTC2、MATE1 及び MATE2-K の基質ではないと考えた。M2 の非発現細胞に対する各トランスポーター発現細胞の取込み量の比は、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び MATE2-K について 2 以上であり、それぞれのトランスポーターの阻害剤²²⁾ の存在下において取込み量が低下したことから、申請者は、M2 は OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び MATE2-K の基質であると考えた。また、M2 の非発現細胞に対する各トランスポーター発現細胞の取込み量の比は OTC2 及び MATE1 について 2 未満であったことから、申請者は、M2 は OTC2 及び MATE1 の基質ではないと考えた。

申請者は、本薬は P-gp の基質であるものの、イトラコナゾール (CYP3A 及び P-gp 阻害剤) との薬物相互作用試験において臨床的に問題となる曝露量の上昇等が認められていないこと (6.2.8 及び 6.R.3.2 参照) 等を踏まえると、P-gp 阻害剤との併用が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低い旨を説明している。また、申請者は、M2 は BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び MATE2-K の基質であるものの、以下の点等を踏まえると、これらのトランスポーター阻害剤との併用が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低い旨を説明している。

- マスバランス試験で M2 は尿中には検出されず (6.2.3 参照)、OAT1、OAT3 及び MATE2-K の阻害により M2 の血漿及び腎臓中濃度が上昇する可能性は低いこと。
- M2 の ROCK2 阻害活性は、本薬未変化体の 11.8% と低いこと (3.1.1.1 参照)。
- 日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験 (ME3208-1 試験) において、本薬 800 mg 単回投与時の安全性に問題は認められておらず、本薬 800 mg 単回投与時の M2 の C_{max} 及び AUC_{inf} は、本薬 200 mg QD のそれぞれ 5.4 倍及び 6.7 倍と、一定の安全域を有すること。

²¹⁾ OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OTC2 に対しては本薬 1 µmol/L、MATE1 及び MATE2-K に対しては本薬 10 µmol/L で検討された。

²²⁾ 以下が阻害剤として評価された。OATP1B1 及び OATP1B3 : リファンピシリン (10 µmol/L)、OAT1 及び OAT3 : プロベネシド (100 µmol/L)、MATE2-K : シメチジン (10 µmol/L)

- cGVHD 患者を対象とした臨床試験（KD025-208 試験、KD025-213 試験及び ME3208-2 試験）において、シクロスポリン等の OATP1B1 阻害剤又は OATP1B3 阻害剤の併用の有無で、有害事象の発現頻度や重篤度等に明確な差異は認められなかったこと。

6.1.2.10 本薬及び M2 のトランスポーター阻害作用（CTD 4.2.2.6-04）

Caco-2 細胞単層膜を用いて、本薬（0.01～1 µmol/L）及び M2（60～600 µmol/L）が P-gp の標準物質²³⁾ の輸送に与える影響が検討された。本薬は P-gp に対する阻害作用を有し、IC₅₀ 値は 0.198 µmol/L であった。M2 は検討された濃度範囲において、P-gp に対する明確な阻害作用を示さなかった。

BCRP を発現させた MDCKII 細胞単層膜を用いて、本薬（0.01～1 µmol/L）及び M2（1～100 µmol/L）が BCRP の標準物質²⁴⁾ の輸送に与える影響が検討された。本薬及び M2 は BCRP に対する阻害作用を有し、IC₅₀ 値はそれぞれ 0.0310 及び 7.73 µmol/L であった。

BSEP 発現膜ベシクルを用いて、本薬（0.1～1 µmol/L）及び M2（1～400 µmol/L）が BSEP の標準物質²⁵⁾ の輸送に与える影響が検討された。本薬は BSEP に対して検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった。M2 は BSEP に対する阻害作用を有し、IC₅₀ 値は 48.2 µmol/L であった。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OTC2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬²⁶⁾ 及び M2²⁷⁾ が標準物質²⁸⁾ の輸送に与える影響が検討された。本薬は OATP1B1（0.235 µmol/L 〈IC₅₀ 値、以下同様〉）、MATE1（0.397 µmol/L）及び MATE2-K（0.224 µmol/L）に対する阻害作用を示した。本薬は OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OTC2 に対しては、検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった。また、M2 は OATP1B1（0.390 µmol/L）、OATP1B3（1.55 µmol/L）、OAT3（15.9 µmol/L）、MATE1（70.8 µmol/L）及び MATE2-K（13.2 µmol/L）に対する阻害作用を示した。M2 は検討された濃度範囲において、OAT1 及び OAT3 に対する明確な阻害作用を示さなかった。

申請者は、薬物相互作用ガイドラインを踏まえた検討の結果、本薬による P-gp、BCRP、OATP1B1、MATE1 及び MATE2-K の阻害、並びに M2 による OATP1B1 による阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性が示され、その他のトランスポーターの阻害を介した薬物相互作用の可能性は低いと説明している。なお、本薬及び M2 が P-gp、BCRP 及び OATP1B1 基質の薬物動態に及ぼす影響については 6.2.9、本薬が MATE1 及び MATE2-K 基質の薬物動態に及ぼす影響については 6.2.12.3 で検討する。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内第 I 相単回及び反復投与試験（CTD 5.3.3.1-01：試験番号 ME3208-1 <2020 年 12 月～2021 年 3 月>）

日本人健康成人男性（目標症例数 66 例〈第一部：各コホートプラセボ群 2 例及び本薬群 6 例、計 6 コホート、第二部：本薬群 18 例〉）を対象に、本薬単回又は反復経口投与時の薬物動態、安全性及び薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験（第一部）及び無作為化非盲検 3 群 3 期クロスオーバー試験（第二部）が国内 1 施設で実施された。

²³⁾ ジゴキシンが P-gp の基質として評価された。

²⁴⁾ プラゾシンが BCRP の基質として評価された。

²⁵⁾ [³H]-タウロコール酸が BSEP の基質として評価された。

²⁶⁾ OATP1B1 に対して本薬 0.01～1 µmol/L、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OTC2 に対して本薬 0.1～1 µmol/L、MATE1 及び MATE2-K に対して本薬 0.01～10 µmol/L が検討された。

²⁷⁾ OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 に対して M2 0.1～50 µmol/L、OAT1 及び OTC2 に対して M2 50～500 µmol/L、MATE1 及び MATE2-K に対して M2 5～500 µmol/L が検討された。

²⁸⁾ 以下が基質として評価された。OATP1B1 及び OATP1B3： [³H]-エストラジオール-17β-グルクロニド、OAT1： [³H]-パラアミノ馬尿酸、OAT3： [³H]-Estrone-3-sulfate、OTC2、MATE1 及び MATE2-K： [¹⁴C]-メトホルミン

<第一部：単回投与又は反復投与>

用法・用量は、単回投与パート（コホート1～3）では、プラセボ又は本薬200、400若しくは800mgを高脂肪食²⁹⁾摂取終了5分後に単回経口投与することとされた。反復投与パート（コホート4～6）では、プラセボ又は本薬200mg QD、BID若しくは400mg QD、通常食摂取終了5分後に7日間反復経口投与することとされた。

試験に組み入れられた48例（各コホートプラセボ群2例及び本薬群6例、計6コホート）全例が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された36例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬単回又は反復経口投与時の本薬未変化体、M1及びM2の血漿中薬物動態パラメータは表17のとおりであった。

表17 本薬単回又は反復経口投与時の本薬未変化体、M1及びM2の血漿中薬物動態パラメータ

食事条件	本薬投与量	例数	測定時点 (日目)	測定 対象	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC ^{b)} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
高脂肪食 摂取5分後	200 mg 単回	6	1	未変化体	2,488±480	2.0 [1.0, 4.0]	11,360±3,530	6.6±1.2
				M1	76±18	2.0 [2.0, 4.0]	337±135	3.6±2.1
				M2	1,126±514	3.0 [2.0, 4.0]	4,024±2,149	11±2.2
	400 mg 単回	6	1	未変化体	4,195±1,038	2.0 [1.0, 2.0]	19,670±6,498	9.2±4.6
				M1	80±17	2.0 [1.0, 2.0]	373±78	7.0±2.3
				M2	2,620±387	2.0 [2.0, 4.0]	9,642±1,165	12±2.7
	800 mg 単回	6	1	未変化体	5,635±882	2.0 [2.0, 6.0]	32,700±7,600	8.3±2.2
				M1	140±35	2.0 [2.0, 6.0]	795±306	6.1±2.7
				M2	4,888±2,230	4.0 [2.0, 6.0]	22,410±12,180	10±2.7
通常食 摂取5分後	200 mg QD	6	1	未変化体	2,300±361	2.0 [2.0, 4.0]	9,803±1,405	NC
				M1	62±11	2.0 [2.0, 4.0]	277±81	NC
				M2	761±317	2.0 [2.0, 4.0]	2,695±1,203	NC
		6	7	未変化体	2,623±391	2.0 [2.0, 4.0]	12,610±3,222	6.4±1.7
				M1	61±16	3.0 [2.0, 4.0]	300±104	5.5±2.5
				M2	912±419	3.0 [2.0, 4.0]	3,358±1,182	12±1.5
	200 mg BID	6	1	未変化体	2,443±472	2.0 [2.0, 4.0]	10,200±1,096	NC
				M1	61±22	2.0 [2.0, 4.0]	246±62	NC
				M2	1,041±398	2.0 [2.0, 4.0]	3,281±910	NC
		6	7	未変化体	3,130±500	2.0 [2.0, 2.0]	14,190±2,436	6.7±0.8
				M1	59±16	2.0 [2.0, 2.0]	278±71	6.1±2.5
				M2	1,335±331	3.0 [2.0, 4.0]	4,829±1,227	11±1.6
	400 mg QD	6	1	未変化体	4,170±771	4.0 [2.0, 4.0]	21,240±2,870	NC
				M1	114±27	4.0 [2.0, 4.0]	579±133	NC
				M2	2,422±921	4.0 [4.0, 4.0]	9,044±3,958	NC
6		7	未変化体	4,823±1,448	4.0 [2.0, 4.0]	26,790±7,408	9.6±3.9	
			M1	118±31	4.0 [2.0, 4.0]	608±129	9.1±4.6	
			M2	2,752±991	4.0 [4.0, 4.0]	10,290±3,663	15±2.0	

平均値±標準偏差、NC：算出せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]

b) 単回投与パート（高脂肪食摂取後投与）ではAUC_{inf}、反復投与パート（通常食摂取後投与）ではAUC_{tau}

単回投与パートにおいて、本薬未変化体の曝露量は、400mgまでは概ね用量に比例して増加し、800mgでは用量比を下回った。M1のC_{max}及びAUC_{inf}は本薬未変化体のそれぞれの1.9～3.1%及び1.9～3.0%であった。M2のC_{max}及びAUC_{inf}は本薬未変化体のそれぞれの45.3～86.7%及び35.4～68.5%であり、用量が高いほど本薬未変化体に対するM2の曝露量の比が高かった。

反復投与パートにおいて、本薬を1日1回投与した時の本薬未変化体の曝露量は、概ね用量に比例して増加した。また、本薬未変化体のC_{max}及びAUC_{tau}は投与1日目と7日目で同程度であった。いずれの用量においても、本薬未変化体の血漿中トラフ濃度は3日目以降でほぼ一定の値を示し、定常状態に

²⁹⁾ 800 kcal 以上、脂肪約 50%

達した。投与7日目のM1のC_{max}及びAUC_{tau}はそれぞれ本薬未変化体の1.89～2.44%及び1.96～2.38%であり、M2のC_{max}及びAUC_{tau}はそれぞれ本薬未変化体の34.8～57.1%及び26.6～38.4%であった。

安全性について、単回投与パートでは、有害事象はプラセボ群16.7%（1/6例）及び本薬800mg投与群33.3%（2/6例）に認められた。反復投与パートでは、有害事象はプラセボ群33.3%（2/6例）、本薬200mg BID群50.0%（3/6例）及び400mg QD群33.3%（2/6例）に認められた。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<第二部：食事の影響>

用法・用量は、本薬200mgを空腹時、通常食摂取終了5分後又は30分後に単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は4日間と設定された。

本薬が投与された18例全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬200mg単回経口投与時の本薬未変化体、M1及びM2の血漿中薬物動態パラメータは表18のとおりであった。

表18 本薬200mg単回経口投与時の本薬未変化体、M1及びM2の血漿中薬物動態パラメータ

食事条件	例数	測定対象	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	空腹時投与に対する幾何平均値の比 [90%CI]	
							C _{max}	AUC _{inf}
空腹時	18	未変化体	1,251±450	2.0 [1.0, 4.0]	6,511±2,693	15±15	—	—
		M1	35±15	2.0 [1.0, 4.0]	163±76	5.3±3.6	—	—
		M2	495±336	2.0 [1.0, 4.0]	2,012±1,251	14±7.3	—	—
通常食 摂取5分後	18	未変化体	2,572±629	2.0 [2.0, 4.0]	12,430±3,615	9.8±3.5	1.95 [1.55, 2.46]	2.08 [1.64, 2.64]
		M1	61±15	2.0 [2.0, 4.0]	290±93	5.8±2.8	1.86 [1.39, 2.49]	2.21 [1.61, 3.04]
		M2	980±372	3.0 [2.0, 4.0]	3,899±1,858	12±2.3	2.15 [1.38, 3.37]	2.43 [1.69, 3.50]
通常食 摂取30分後	18	未変化体	2,711±481	2.0 [2.0, 4.0]	12,110±2,700	8.6±3.1	2.50 [1.99, 3.16]	2.19 [1.73, 2.78]
		M1	63±16	2.0 [2.0, 4.0]	282±75	5.9±3.2	2.15 [1.61, 2.88]	2.24 [1.63, 3.09]
		M2	1,011±467	2.0 [2.0, 4.0]	3,987±1,968	11±2.7	2.82 [1.80, 4.41]	2.46 [1.71, 3.55]

平均値±標準偏差（例数）、—：該当せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]

通常食摂取5分後又は30分後に本薬を単回経口投与したときの本薬未変化体、M1及びM2のC_{max}及びAUC_{inf}は、空腹時投与に比べて約2倍であった。

通常食摂取5分後投与に対する通常食摂取30分後投与の本薬未変化体のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比[90%CI]は、それぞれ1.28 [1.02, 1.62]及び1.05 [0.83, 1.34]であり、C_{max}は通常食摂取30分後投与で高値を示したが、AUC_{inf}は通常食摂取5分後投与と30分後投与で大きな差はなかった。また、本薬200mgについて、高脂肪食摂取5分後に単回投与した場合（第一部）と通常食摂取5分後に単回投与した場合（第二部）の薬物動態パラメータは類似していた。以上より、国内第III相試験（ME3208-2試験）では、服薬の利便性を勘案し、本薬は食後に経口投与することとした。

安全性について、有害事象は空腹時及び通常食摂取5分後で各5.6%（1/18例）に、通常食摂取30分後で11.1%（2/18例）に認められたが、いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.2 海外第I相単回及び反復投与試験（CTD 5.3.3.1-03：試験番号 KD025-101 <20■■年■■月～■■月>〈参考資料〉）

外国人健康成人男性（目標症例数64例〈各コホートプラセボ群2例及び本薬群6例、計8コホート〉）を対象に、本薬単回又は反復経口投与時の薬物動態及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が海外1施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 40、80、120、160、240、320、400 若しくは 500 mg を朝食前 30 分以内に単回経口投与し、7 日間休薬した後、1 日 1 回 7 日間反復経口投与することとされた。

試験に組み入れられた 64 例全例が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された 48 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を食前に反復経口投与時の本薬未変化体、M1 及び M2 の血漿中薬物動態パラメータは表 19 のとおりであった。なお、単回投与では反復投与の 1 日目と概ね同様の結果を示した。

本薬未変化体の単回投与時及び反復投与時の C_{max} 及び AUC は、概ね用量に比例して増加した。反復投与による本薬未変化体の明らかな蓄積性は認められなかった。

表 19 本薬を食前に反復経口投与時の本薬未変化体、M1 及び M2 の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量	測定時点 (日目)	測定対象	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
40 mg QD	1	未変化体	160±41 (6)	6.0 [4.0, 12] (6)	1,366±514 (5)	3.5±0.76 (5)
		M1	NC	NC	NC	NC
		M2	15±6 (5)	6.0 [4.0, 8.0] (5)	NC	NC
	7	未変化体	255±118 (6)	6.0 [4.0, 6.0] (6)	1,838±708 (6)	6.6±1.5 (6)
		M1	NC	NC	NC	NC
		M2	29±15 (5)	6.0 [4.0, 6.0] (5)	116±90 (5)	NC
80 mg QD	1	未変化体	540±182 (6)	6.0 [4.0, 6.0] (6)	3,546±1,230 (6)	4.4±1.4 (6)
		M1	11、12 ^{b)} (2)	6.0、6.0 ^{b)} (2)	NC	NC
		M2	62±23 (6)	6.0 [4.0, 6.0] (6)	NC	NC
	7	未変化体	638±226 (6)	4.0 [4.0, 7.9] (6)	4,749±1,539 (6)	6.0±2.0 (6)
		M1	15±3 (3)	4.0 [4.0, 6.0] (3)	38 ^{c)} (1)	NC
		M2	67±29 (6)	6.0 [4.0, 7.9] (6)	290±55 (4)	NC
120 mg QD	1	未変化体	1,156±536 (6)	4.0 [2.0, 6.0] (6)	5,362±2,371 (6)	5.1±1.5 (6)
		M1	20±15 (4)	4.0 [2.0, 4.0] (4)	25 ^{c)} (1)	NC
		M2	149±123 (6)	4.0 [2.0, 4.0] (6)	731±349 (3)	3.6±1.6 (3)
	7	未変化体	875±507 (6)	4.0 [1.0, 6.0] (6)	5,913±3,617 (6)	13±9.1 (5)
		M1	14、16 ^{b)} (2)	2.0、4.0 ^{b)} (2)	21.2、30.8 ^{b)} (2)	NC
		M2	127±79 (5)	4.0 [4.0, 6.0] (5)	627±420 (5)	4.7 ^{c)} (1)
160 mg QD	1	未変化体	1,181±437 (6)	7.0 [4.0, 8.0] (6)	8,163±2,353 (6)	4.7±1.1 (6)
		M1	23±8 (5)	4.0 [4.0, 7.9] (5)	NC	NC
		M2	189±88 (6)	7.0 [4.0, 8.0] (6)	1,153±219 (4)	6.6±9.4 (4)
	7	未変化体	1,062±519 (6)	4.0 [1.0, 6.0] (6)	8,146±4,857 (6)	8.9±2.6 (6)
		M1	20±7 (4)	5.0 [4.0, 8.0] (4)	69±32 (4)	NC
		M2	144±95 (6)	4.0 [1.0, 6.0] (6)	937±677 (6)	11 ^{c)} (1)
240 mg QD	1	未変化体	1,866±523 (5)	4.0 [4.0, 6.0] (5)	11,648±3,041 (5)	4.8±0.92 (5)
		M1	26±12 (5)	4.0 [1.0, 6.0] (5)	145 ^{c)} (1)	NC
		M2	513±171 (5)	4.0 [4.0, 6.0] (5)	2,127±871 (4)	3.4±0.74 (4)
	7	未変化体	2,318±968 (5)	4.0 [4.0, 8.0] (5)	14,510±3,785 (5)	9.2±5.6 (5)
		M1	32±21 (5)	4.0 [4.0, 8.0] (5)	121±66 (5)	NC
		M2	649±368 (5)	4.0 [4.0, 8.0] (5)	3,485±1,972 (5)	12±7.7 (4)
320 mg QD	1	未変化体	2,770±1,081 (6)	6.0 [2.0, 8.0] (6)	21,094±7,491 (6)	5.2±0.95 (6)
		M1	25±7 (6)	5.0 [1.0, 6.0] (6)	NC	NC
		M2	419±351 (6)	6.0 [2.0, 8.0] (6)	2,347±1,218 (6)	5.3±2.5 (6)
	7	未変化体	2,937±1,124 (6)	6.0 [1.0, 16] (6)	21,263±7,974 (6)	7.5±2.0 (5)
		M1	23±8 (6)	6.0 [1.0, 16] (6)	93±44 (6)	NC
		M2	505±376 (6)	6.0 [1.0, 16] (6)	2,560±1,336 (6)	6.2±1.3 (4)
400 mg QD	1	未変化体	2,665±1,705 (6)	7.0 [4.0, 8.0] (6)	18,796±7,264 (6)	4.3±0.73 (6)
		M1	31±15 (6)	5.0 [2.0, 8.0] (6)	NC	NC
		M2	414±232 (6)	7.0 [4.0, 8.0] (6)	2,935±994 (4)	4.8±0.77 (4)
	7	未変化体	3,300±1,028 (6)	5.0 [4.0, 8.0] (6)	21,689±4,783 (6)	7.4±2.0 (6)
		M1	30±19 (6)	5.0 [4.0, 8.0] (6)	131±77 (6)	NC
		M2	1,144±982 (6)	6.0 [4.0, 8.0] (6)	5,085±3,493 (6)	10±4.3 (5)
500 mg QD	1	未変化体	4,157±1,793 (6)	4.0 [4.0, 6.0] (6)	26,260±15,402 (6)	6.2±1.8 (6)
		M1	36±7 (6)	4.0 [2.0, 4.0] (6)	NC	NC
		M2	916±408 (6)	4.0 [4.0, 6.0] (6)	4,113±2,354 (4)	5.4±1.2 (4)
	7	未変化体	4,213±1,689 (6)	5.0 [4.0, 8.0] (6)	32,345±14,474 (6)	18±12 (6)
		M1	38±16 (6)	4.0 [2.0, 6.0] (6)	187±72 (6)	NC
		M2	1,618±982 (6)	4.0 [4.0, 6.0] (6)	8,908±5,659 (6)	18±13 (4)

平均値±標準偏差 (例数)、NC: 算出せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]

b) 2 例の個別値

c) 1 例の個別値

安全性について、有害事象はプラセボ群 18.8% (3/16 例)、本薬 40 mg 群 33.3% (2/6 例)、80 mg 群 33.3% (2/6 例)、160 mg 群 16.7% (1/6 例)、240 mg 群 16.7% (1/6 例)、320 mg 群 33.3% (2/6 例)、400 mg 群 16.7% (1/6 例)、500 mg 群 33.3% (2/6 例) に認められ、副作用はプラセボ群 12.5% (2/16 例)、本薬 40 mg 群 16.7% (1/6 例)、500 mg 群 16.7% (1/6 例) に認められた。重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本薬 240 mg 群 1 例 (血中クレアチニンホスホキナーゼ増加) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

6.2.3 海外第 I 相試験（絶対的バイオアベイラビリティ試験及びマスバランス試験）（CTD 5.3.1.1-01：試験番号 KD025-108 <2019 年 4 月～5 月> 〈参考資料〉）

外国人健康成人男性（目標症例数 6 例）を対象に、本薬錠剤における絶対的バイオアベイラビリティ（パート 1）及び本薬の [¹⁴C] 標識体を単回経口投与したときのマスバランス（パート 2）を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 試験で実施された。

用法・用量は、本薬錠剤 200 mg を食後³⁰⁾ に単回経口投与及び経口投与 1.75 時間後に本薬の [¹⁴C] 標識体 100 µg（溶液）を静脈内投与し（パート 1）、7 日間休薬した後、本薬の [¹⁴C] 標識体 200 mg（カプセル剤）を食後³⁰⁾ に単回経口投与する（パート 2）こととされた。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 5 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。本薬錠剤の経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 63.7% と算出された。

本薬の [¹⁴C] 標識体 100 µg を単回静脈内投与したときの本薬の CL は 256 mL/min、V_{ss} は 53.2 L であった。

マスバランスについて、本薬の [¹⁴C] 標識体の経口投与 96 時間後までの血漿中³¹⁾ には主に未変化体（血漿中総放射能の 64.2%）、グルクロン酸抱合体（血漿中総放射能の 14.6%）及び M2/O-脱アルキル硫酸抱合体（血漿中総放射能の 11.5%³²⁾）が認められた。本薬の [¹⁴C] 標識体の経口投与 216 時間後までの尿及び糞中排泄率は、投与放射能に対してそれぞれ 3.98% 及び 84.6% であった。本薬の [¹⁴C] 標識体の経口投与 24 時間後までの尿中では主にグルクロン酸抱合体（尿中総放射能の 72.8%）が検出され、未変化体は検出されなかった。本薬の [¹⁴C] 標識体の経口投与 96 時間後までの糞中³³⁾ では主に M2/O-脱アルキル硫酸抱合体（糞中総放射能の 34.7%³²⁾）、未変化体（糞中総放射能の 29.6%）及び一水酸化体（糞中総放射能の 11.1%）が検出された。

本薬の [¹⁴C] 標識体の経口投与 144 時間後までの総放射能の血液／血漿中比³⁴⁾ は、0.53～1.17 の範囲で推移した。

安全性について、有害事象及び副作用はいずれもパート 1 で 20.0%（1/5 例）に認められた。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.4 国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.2-01：試験番号 ME3208-2 <2021 年 12 月～実施中〔主要解析データカットオフ日：20 年 月 日³⁵⁾〕>）

12 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象に、本薬を反復経口投与したときの本薬未変化体及び M2 の血漿中濃度が検討された。

用法・用量は、本薬 200 mg を食後に QD 経口投与することとされた（試験の概略、有効性及び安全性の結果は 7.1.1 参照）。

本薬が投与された 21 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

³⁰⁾ 食事を 25 分以内に摂取し、食事開始 30 分後に本薬又は本薬の [¹⁴C] 標識体を投与した。

³¹⁾ 0～96 時間のうち、被験者によって異なるサンプリング期間の血漿から得られた平均値

³²⁾ M2 と O-脱アルキル硫酸抱合体は分離が困難であったため、M2/O-脱アルキル硫酸抱合体として合計値を記載した。

³³⁾ 0～96 時間のうち、被験者によって異なるサンプリング期間の糞から得られた平均値

³⁴⁾ 各測定時点の個別値の最小値～最大値。投与 24 時間後までの測定時点は、投与 1、4、8、12、24、48、96 及び 144 時間後であった。

³⁵⁾ 最終被験者登録後 24 週経過時点

薬物動態について、日本人 cGVHD 患者に本薬 200 mg QD 反復経口投与時の投与開始 2 及び 8 週後の本薬未変化体及び M2 の血漿中濃度（個別値）は、図 1 のとおりであった。なお、1 歳の小児被験者 1 例の本薬未変化体及び M2 の血漿中濃度は、他の被験者と大きな差はなかった。

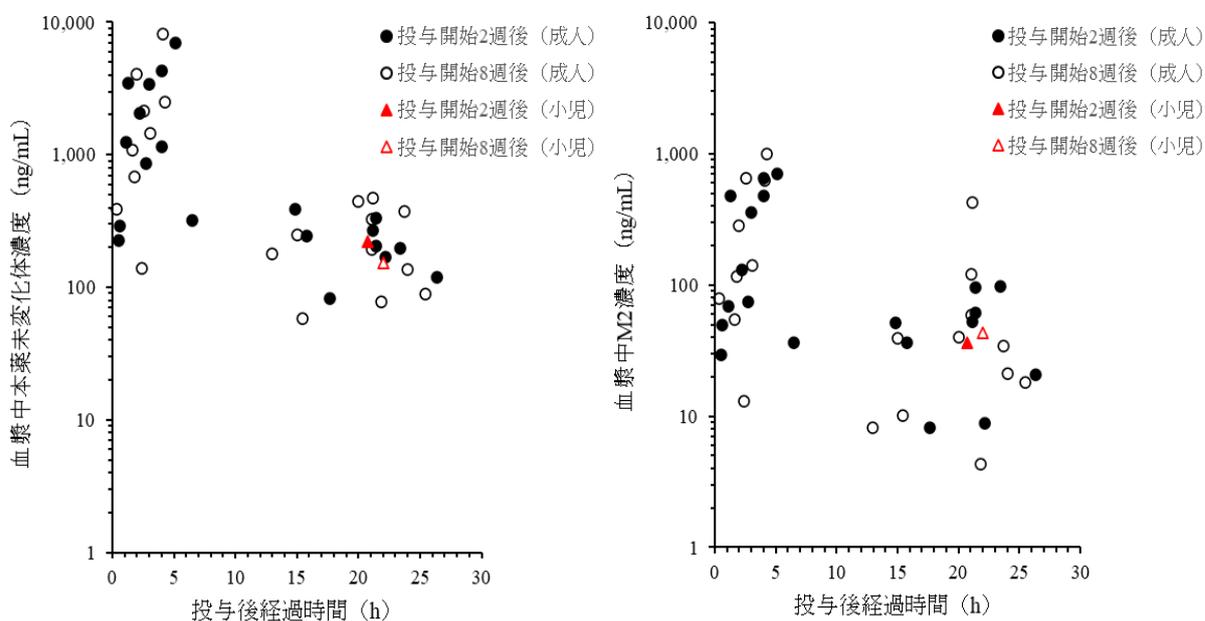


図 1 日本人 cGVHD 患者に本薬 200 mg QD 反復経口時の投与開始 2 及び 8 週後の本薬未変化体及び M2 の血漿中濃度（個別値）
左図：本薬未変化体、右図：M2

6.2.5 海外第 IIa 相試験（208 試験）（CTD 5.3.5.2-02：試験番号 KD025-208 <2016 年 9 月～実施中 [データカットオフ日：20 年 月 日³⁶⁾] > 〈参考資料〉）

18 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象に、本薬を反復経口投与したときの本薬未変化体、M1 及び M2 の血漿中濃度が検討された。

用法・用量は、本薬カプセル剤又は錠剤³⁷⁾ 200 mg QD 若しくは BID 又は 400 mg QD、食事中又は食後 5 分以内に経口投与することとされた（試験の概略、有効性及び安全性の結果は 7.2.2 参照）。

本薬が投与された 54 例（200 mg QD 群 17 例、200 mg BID 群 16 例、400 mg QD 投与群 21 例）全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を食事中又は食後 5 分以内に反復経口投与した時の本薬未変化体、M1 及び M2 の血漿中薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。200 mg QD 投与時の本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-6h} は、投与 1 日目と 29 日目で同程度であった。

PPI 併用例では、PPI 非併用例と比較して、1 日目における本薬未変化体の C_{max} （幾何平均値）は、200 mg QD 群、200 mg BID 投与群及び 400 mg QD 投与群で、それぞれ 40.6、50.7 及び 25.3% 低く、 AUC_{0-6h} （幾何平均値）は 42.2、52.8 及び 26.6% 低かった。29 日目では C_{max} （幾何平均値）は、それぞれ 48.4、67.1 及び 46.4% 低く、 AUC_{0-6h} （幾何平均値）はそれぞれ 44.8、60.1 及び 41.5% 低かった。

³⁶⁾ 最終被験者登録後約 2 年 6 カ月経過時点（事前の規定によるものではなく、213 試験の解析時点に合わせて実施された）

³⁷⁾ 試験開始時点では本薬カプセル剤を投与することとされたが、本薬錠剤が開発されたため、試験実施中に本薬錠剤投与に移行した。

表 20 本薬を食事中又は食後 5 分以内に反復経口投与した時の
本薬未変化体、M1 及び M2 の血漿中薬物動態パラメータ

本薬 投与量	測定時点 (日目)	測定対象	PPI 併用状況 ^{a)}	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{b)} (h)	AUC _{0-6h} ^{c)} (ng·h/mL)
200 mg QD ^{d)}	1	未変化体	全体	2,850±1,420 (16)	2.1 [1.0, 5.0] (16)	9,530±4,820 (16)
			PPI 非併用例	3,400±1,360 (9)	2.0 [1.0, 4.9] (9)	11,300±3,760 (9)
			PPI 併用例	2,150±1,250 (7)	3.0 [1.1, 5.0] (7)	7,320±5,390 (7)
		M1	全体	52±34 (6)	2.5 [1.0, 4.0] (6)	162±89 (5)
			PPI 非併用例	55±41 (4)	1.9 [1.0, 4.0] (4)	152±96.9 (3)
			PPI 併用例	32、59 ^{g)} (2)	3.0、3.9 ^{g)} (2)	100、255 ^{g)} (2)
		M2	全体	266±180 (15)	2.8 [1.9, 5.0] (15)	736±572 (15)
			PPI 非併用例	333±190 (9)	2.0 [1.9, 4.9] (9)	909±645 (9)
			PPI 併用例	166±115 (6)	2.0 [3.7, 5.0] (6)	477±341 (6)
	29	未変化体	全体	2,500±1,280 (16)	2.5 [0.0, 4.9] (16)	8,790±4,840 (16)
			PPI 非併用例	2,880±661 (8)	2.5 [0.0, 4.4] (8)	10,100±3,370 (8)
			PPI 併用例	2,130±1,670 (8)	2.5 [0.0, 4.9] (8)	7,500±5,920 (8)
		M1	全体	39±15 (7)	3.0 [1.2, 3.0] (7)	130±48 (5)
			PPI 非併用例	39±15 (5)	2.1 [1.2, 3.0] (5)	126±32 (3)
			PPI 併用例	56、23 ^{g)} (2)	3.0、3.0 ^{g)} (2)	196、78 ^{g)} (2)
		M2	全体	269±320 (15)	3.0 [0.0, 3.9] (15)	816±1,090 (15)
			PPI 非併用例	388±394 (8)	3.0 [0.0, 3.0] (8)	1,180±1,380 (8)
			PPI 併用例	133±134 (7)	2.0 [0.0, 3.9] (7)	405±394 (7)
200 mg BID ^{d)}	1	未変化体	全体	1,840±1,260 (16)	3.4 [2.0, 6.0] (16)	6,790±5,130 (16)
			PPI 非併用例	2,380±1,260 (7)	3.9 [2.1, 6.0] (7)	9,030±5,520 (7)
			PPI 併用例	1,420±1,150 (9)	3.0 [2.0, 6.0] (9)	5,040±4,320 (9)
		M1	全体	38±15 (6)	1.8 [1.1, 6.0] (6)	125±57 (3)
			PPI 非併用例	38±18 (4)	1.3 [1.1, 3.0] (4)	157、159 ^{g)} (2)
			PPI 併用例	32、48 ^{g)} (2)	2.0、6.0 ^{g)} (2)	60 ^{g)} (1)
		M2	全体	141±123 (14)	3.0 [2.0, 6.0] (14)	420±381 (14)
			PPI 非併用例	206±135 (7)	3.9 [2.1, 6.0] (7)	628±412 (7)
			PPI 併用例	76±70 (7)	3.0 [2.0, 6.0] (7)	212±210 (7)
	29	未変化体	全体	2,620±1,870 (14)	2.5 [0.0, 5.8] (14)	9,860±7,520 (13)
			PPI 非併用例	4,140±1,580 (5)	2.9 [1.3, 4.1] (5)	15,800±9,240 (4)
			PPI 併用例	1,770±1,470 (9)	2.0 [0.0, 5.8] (9)	7,220±5,220 (9)
		M1	全体被験者	48±20 (5)	2.1 [1.1, 5.8] (5)	166±47 (5)
			PPI 非併用例	47、30 ^{g)} (2)	2.1、4.2 ^{g)} (2)	217、103 ^{g)} (2)
			PPI 併用例	54±24 (3)	2.0 [1.1, 5.8] (3)	170±34 (3)
		M2	全体	230±208 (13)	2.0 [1.1, 5.1] (13)	760±694 (12)
			PPI 非併用例	422±186 (5)	2.1 [2.0, 5.1] (5)	1,480±696 (4)
			PPI 併用例	109±107 (8)	2.0 [1.1, 5.0] (8)	400±324 (8)
400 mg QD ^{d)}	1	未変化体	全体	3,410±1,500 (21)	3.0 [1.9, 6.0] (21)	14,000±6,690 (19)
			PPI 非併用例	3,760±982 (6)	3.6 [2.1, 6.0] (6)	15,000±4,700 (6)
			PPI 併用例	3,270±1,670 (15)	3.0 [1.9, 6.0] (15)	13,600±7,570 (13)
		M1	全体	73±36 (14)	2.0 [0.9, 5.0] (14)	250±143 (11)
			PPI 非併用例	72±32 (4)	1.1 [1.0, 3.0] (4)	223±72 (4)
			PPI 併用例	73±40 (10)	2.0 [0.9, 5.0] (10)	265±175 (7)
		M2	全体	480±288 (17)	3.0 [1.9, 6.0] (17)	1,520±1,010 (17)
			PPI 非併用例	454±360 (6)	3.5 [2.1, 4.0] (6)	1,540±1,250 (6)
			PPI 併用例	495±259 (11)	3.0 [1.9, 6.0] (11)	1,500±923 (11)
	29	未変化体	全体	3,810±2,220 (16)	2.7 [1.0, 6.0] (16)	14,100±7,940 (15)
			PPI 非併用例	5,380±2,500 (5)	3.2 [1.0, 4.0] (5)	18,700±9,210 (5)
			PPI 併用例	3,090±1,760 (11)	2.3 [1.0, 6.0] (11)	11,800±6,540 (10)
		M1	全体	70±48 (11)	2.2 [1.0, 4.0] (11)	214±134 (9)
			PPI 非併用例	69±41 (4)	2.6 [1.0, 4.0] (4)	240±154 (3)
			PPI 併用例	71±55 (7)	1.1 [1.0, 4.0] (7)	201±136 (6)
		M2	全体	475±570 (16)	3.0 [2.0, 6.0] (16)	1,520±1,530 (15)
			PPI 非併用例	677±676 (5)	3.2 [2.0, 5.9] (5)	2,030±1,980 (5)
			PPI 併用例	384±525 (11)	3.0 [2.0, 6.0] (11)	1,270±1,290 (10)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 薬物動態濃度測定時点における PPI 併用状況に基づく

b) 中央値 [最小値, 最大値]

c) 本薬投与 6 時間後までの血漿中薬物濃度を測定した

d) 薬物濃度測定時点では、全ての被験者でカプセル剤が投与された

e) 薬物濃度測定時点では、1 日目の 4/21 例 (うち PPI 併用 3/15 例)、29 日目の 6/16 例 (うち PPI 併用 5/11 例) で本薬錠剤が投与され、他の被験者はカプセル剤が投与された

f) 2 例の個別値、g) 1 例の個別値

6.2.6 海外第Ⅱ相試験（213 試験）（CTD 5.3.5.2-03：試験番号 KD025-213 <2018年10月～実施中
 [主要解析データカットオフ日：20 年 月 日³⁸⁾、追加解析データカットオフ日：20 年 月 日³⁹⁾ >)

12 歳以上の 2～5 種類の全身治療歴を有する cGVHD 患者を対象に、本薬を反復経口投与したときの本薬未変化体、M1 及び M2 の血漿中濃度が検討された。

用法・用量は、本薬 200 mg を QD 又は BID、食事中又は食後 5 分以内に経口投与することとされた（試験の概略、有効性及び安全性の結果は 7.2.1 参照）。

本薬が投与された 132 例のうち、薬物動態評価が可能な血液検体が得られた 122 例が薬物動態解析対象集団とされた。本薬投与後の血漿中薬物濃度推移は 10 例（200 mg QD 群 5 例、200 mg BID 群 5 例）で検討された。

薬物動態について、本薬を食事中又は食後 5 分以内に反復経口投与した時の本薬未変化体、M1 及び M2 の血漿中薬物動態パラメータは表 21 のとおりであった。

表 21 本薬を食事中又は食後 5 分以内に反復経口投与した時の
 本薬未変化体、M1 及び M2 の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量	測定時点 (日)	測定対象	PPI 併用状況 ^{a)}	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{b)} (h)	AUC _{tau} (ng・h/mL)	
200 mg QD	1	未変化体	全体	1,890±1,570 (5)	2.9 [1.1, 6.0] (5)	12,400±11,600 (4)	
			PPI 非併用例	2,300、4,330 ^{e)} (2)	1.1、1.9 ^{e)} (2)	9,490、29,100 ^{e)} (2)	
			PPI 併用例	936±722 (3)	4.0 [2.9, 6.0] (3)	2,160、8,970 ^{e)} (2)	
		M1	全体 ^{c)}	77 ^{d)} (1)	1.9 ^{d)} (1)	NC	
			M2	全体	224±189 (4)	2.4 [1.1, 6.0] (4)	865±472 (3)
				PPI 非併用例	484、241 ^{e)} (2)	1.1、1.9 ^{e)} (2)	1,330、885 ^{e)} (2)
	PPI 併用例	116、56.3 ^{e)} (2)		2.9、6.0 ^{e)} (2)	383 ^{d)} (1)		
	29	未変化体	全体	2,510±1,920 (4)	2.0 [1.9, 2.1] (4)	14,700±12,900 (4)	
			PPI 非併用例	2,960、4,910 ^{e)} (2)	2.0、2.1 ^{e)} (2)	12,300、33,300 ^{e)} (2)	
			PPI 併用例	382、1,790 ^{e)} (2)	1.9、2.0 ^{e)} (2)	3,810、9,250 ^{e)} (2)	
		M1	全体 ^{c)}	72 ^{d)} (1)	2.0 ^{d)} (1)	NC	
			M2	全体	287±175 (3)	2.0 [2.0, 2.1] (3)	1,080±648 (3)
PPI 非併用例				383、394 ^{e)} (2)	2.0、2.1 ^{e)} (2)	1,210、1,650 ^{e)} (2)	
PPI 併用例	85 ^{d)} (1)	2.0 ^{d)} (1)		372 ^{d)} (1)			
200 mg BID	1	未変化体	全体 ^{d)}	1,390±1,270 (5)	4.0 [1.2, 7.8] (5)	15,000、7,700 ^{d)} (2)	
		M1	全体 ^{d)}	NC	NC	NC	
		M2	全体 ^{d)}	105、146 ^{e)} (2)	1.2、1.4 ^{e)} (2)	486 ^{d)} (1)	
	29	未変化体	全体 ^{d)}	2,560±1,720 (4)	1.3 [1.0, 4.0] (4)	6,100 ^{d)} (1)	
		M1	全体 ^{d)}	50、32 ^{e)} (2)	1.3、1.0 ^{e)} (2)	NC	
		M2	全体 ^{d)}	186±118 (4)	2.6 [1.3, 4.0] (4)	NC	

平均値±標準偏差（例数）、NC：算出せず

a) 薬物動態濃度測定時点における PPI 併用状況に基づく

b) 中央値 [最小値, 最大値]

c) 薬物動態パラメータが算出可能だったのは、PPI 非併用例の 1 例のみ

d) 本薬投与後の血漿中薬物濃度推移が検討された全例で PPI が併用された

e) 2 例の個別値、f) 1 例の個別値

6.2.7 海外第Ⅰ相試験（肝機能障害の影響）（CTD 5.3.3.3-01：試験番号 KD025-109 <2019年12月～2022年6月>〈参考資料〉）

外国人肝機能正常被験者、軽度（Child-Pugh 分類 A）、中等度（Child-Pugh 分類 B）及び重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する被験者（目標症例数 38 例：肝機能正常被験者 16 例、軽度及び中等

³⁸⁾ 最終被験者登録後 6 カ月経過時点

³⁹⁾ 最終被験者登録後 12 カ月経過時点

度肝機能障害を有する被験者各 8 例、重度肝機能障害を有する被験者 6 例) を対象に、肝機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が海外 5 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 200 mg を食事終了後 5 分以内に単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 36 例 (肝機能正常被験者 14 例、軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者各 8 例、重度肝機能障害を有する被験者 6 例) 全例が薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

肝機能正常被験者に対する肝機能障害を有する被験者における本薬未変化体、M1 及び M2 の血漿中薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均値の比は、表 22 のとおりであった。

表 22 肝機能正常被験者に対する肝機能障害を有する被験者における本薬未変化体、M1 及び M2 の血漿中薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均値の比

本薬投与量	肝機能	測定対象	C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}
200 mg 単回 投与	軽度肝機能障害	未変化体	1.20 [0.91, 1.58] (8)	1.48 [0.96, 2.28] (8)	1.36 [0.83, 2.21] (7)
		M1	1.63 [0.98, 2.70] (8)	3.15 [1.46, 6.79] (5)	NC
		M2	1.15 [0.68, 1.96] (8)	1.70 [0.79, 3.65] (8)	1.68 [0.75, 3.79] (8)
	中等度肝機能障害 ^{a)}	未変化体	0.94 [0.60, 1.48] (7)	1.50 [0.97, 2.31] (7)	1.51 [0.98, 2.33] (7)
		M1	2.40 [1.36, 4.25] (6)	3.56 [1.53, 8.31] (6)	NC
		M2	1.70 [1.00, 2.88] (7)	4.95 [2.68, 9.15] (7)	5.06 [2.73, 9.35] (7)
	重度肝機能障害 ^{a)}	未変化体	1.32 [0.90, 1.94] (4)	3.23 [1.53, 6.81] (4)	4.21 [2.20, 8.06] (3)
		M1	8.59 [4.72, 15.6] (4)	18.6 [5.89, 58.4] (3)	NC
		M2	2.55 [1.51, 4.31] (4)	15.3 [7.34, 32.0] (4)	NC

最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] (例数)、NC: 算出せず

a) 中等度肝機能障害の 1 例及び重度肝機能障害患者の 2 例は、CYP3A4 誘導剤であるリファキシミンの併用によるものと考えられる血漿中本薬未変化体濃度の低下が認められたため、解析から除外した。

安全性について、有害事象は中等度肝機能障害を有する被験者 1/8 例 (12.5%) に 2 件認められ、うち 1 件は重篤な有害事象 (上部消化管出血) であったが、2 件とも治験薬との因果関係は否定された。死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.8 海外第 I 相試験 (CY3A4 阻害作用を有する薬剤、CYP3A4 誘導作用を有する薬剤及び PPI との薬物相互作用試験) (CTD 5.3.3.4-01: 試験番号 KD025-107 <2018 年 4 月~2019 年 2 月> (参考資料))

外国人健康成人男性 (目標症例数 78 例: イトラコナゾール、リファンピシン及びラベプラゾール投与パート (パート 1) は 40 例、オメプラゾール投与パート (パート 2) は 38 例) を対象に、イトラコナゾール (CYP3A4 阻害作用を有する薬剤)、リファンピシン (CYP3A4 誘導作用を有する薬剤)、並びにラベプラゾール及びオメプラゾール (PPI) が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が実施された。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 73 例 (パート 1 は 35 例⁴⁰⁾、パート 2 は 38 例) 全例が薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

イトラコナゾール、リファンピシン、ラベプラゾール及びオメプラゾールの非併用時に対する併用時の本薬未変化体、M1 及び M2 の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比は、表 23 のとおりであった。

⁴⁰⁾ 第 1~2 期は 35 例の被験者が投与期を完了した。第 3 期 (ラベプラゾール併用投与期) では、2 例の被験者が同意撤回のため開始前に治験を中止し、1 例の被験者が治験実施計画書の遵守不良のため投与期の途中で治験を中止し、32 例の被験者が第 3 期を完了した。第 4 期 (リファンピシン併用投与期) では、2 例の被験者が投与期の途中で同意撤回又は治験医師/治験依頼者の判断により治験を中止し、30 例の被験者が第 4 期を完了した。

表 23 イトラコナゾール、リファンピシン、ラベプラゾール及びオメプラゾールの非併用時に対する併用時の本薬未変化体、M1 及び M2 の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比

本薬投与量	併用薬	測定対象	C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}
200 mg 単回投与	イトラコナゾール ^{a)}	未変化体	1.20 [1.11, 1.31] (35)	1.25 [1.17, 1.33] (35)	1.25 [1.17, 1.33] (32)
		M1 ^{d)}	NC	NC	NC
		M2	0.66 [0.58, 0.73] (35)	0.67 [0.62, 0.73] (35)	0.67 [0.60, 0.75] (22)
	リファンピシン ^{a)}	未変化体	0.41 [0.37, 0.44] (29)	0.28 [0.26, 0.30] (29)	0.28 [0.26, 0.30] (28)
		M1	2.29 [2.03, 2.59] (28)	2.50 [2.23, 2.81] (22)	NC
		M2	0.45 [0.39, 0.51] (29)	0.33 [0.30, 0.37] (29)	0.32 [0.28, 0.36] (19)
ラベプラゾール ^{a)}	未変化体	0.13 [0.11, 0.15] (32)	0.18 [0.16, 0.21] (32)	0.20 [0.18, 0.23] (27)	
	M1 ^{d)}	NC	NC	NC	
	M2	0.07 [0.06, 0.08] (29)	0.06 [0.05, 0.08] (21)	NC	
200 mg 2 回投与	オメプラゾール ^{b)}	未変化体	0.32 [0.24, 0.43] ^{d)} (36)	0.51 [0.44, 0.59] (36)	0.54 [0.46, 0.62] (29)
		M1	0.69 [0.55, 0.86] ^{d)} (19)	NC	NC
		M2	0.27 [0.19, 0.38] ^{d)} (33)	0.36 [0.29, 0.46] (36)	NC

幾何平均値の比 [90%CI] (例数)、NC:算出せず

- a) 第1~4期より構成された。第1期では1日目に本薬200mgを食後に単回経口投与し、少なくとも2日間は休薬期間とした。第2期では-7~2日目にイトラコナゾール200mg QD 食後に反復経口投与、1日目に本薬200mgを食後に単回経口投与し、少なくとも8日間は休薬期間とした。第3期では-3~-1日目にラベプラゾール20mg BID 食後に反復経口投与、1日目にラベプラゾール20mgを空腹時に単回経口投与及び本薬200mgを食後に単回経口投与し、少なくとも4日間は休薬期間とした。第4期では-9~-1日目にリファンピシン600mg QDを空腹時に反復経口投与、1日目に本薬200mgを食後に単回経口投与した。
- b) 第1期及び第2期より構成された。第1期では1日目に本薬200mgを12時間間隔で2回食後に経口投与し、少なくとも2日間は休薬期間とした。第2期では-3~-1日目にオメプラゾール20mg QD 空腹時に反復経口投与し、1日目に本薬200mgを朝食後及び夕食後にそれぞれ経口投与した。
- c) イトラコナゾール併用時及びラベプラゾール併用時の血漿中M1濃度は、1例を除き定量下限値未満であった
- d) 本薬初回投与のC_{max}に基づく幾何平均値の比

安全性について、パート1では、有害事象は本薬単独投与期6/35例(17.1%)、イトラコナゾール併用投与期9/35例(25.7%)、ラベプラゾール併用投与期6/33例(18.2%)、リファンピシン併用投与期8/32例(25.0%)に認められ、副作用は、本薬単独投与期1/35例(2.9%)、イトラコナゾール併用投与期1/35例(2.9%)に認められた。パート2では、有害事象は本薬単独投与期9/38例(23.7%)、オメプラゾール併用投与期5/38例(13.2%)に認められ、副作用は、本薬単独投与期2/38例(5.3%)に認められた。重篤な有害事象はパート1のイトラコナゾール併用期において1例(足関節部骨折)認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.9 海外第I相試験 (UGT1A1 基質、P-gp 基質、並びに BCRP 及び OATP1B1 基質との薬物相互作用試験) (CTD 5.3.3.4-02: 試験番号 KD025-112 <2022年7月~10月> <参考資料>)

外国人健康成人男性(目標症例数53例:ラルテグラビル投与パート(パート1)及びダビガトランエテキシラート投与パート(パート2)は各19例、ロスバスタチン投与パート(パート3)は15例)を対象に、本薬がラルテグラビル(UGT1A1基質)、ダビガトランエテキシラート(P-gp基質)及びロスバスタチン(BCRP及びOATP1B1基質)の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が実施された。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された52例(パート1及びパート2は各19例、パート3は14例)全例が薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

本薬の非併用時に対する併用時のラルテグラビル、ラルテグラビルグルクロン酸抱合体、ダビガトラン及びロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比は、表24のとおりであった。

表 24 本薬の非併用時に対する併用時のラルテグラビル、ラルテグラビルグルクロン酸抱合体、ダビガトラン及びロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比

本薬投与量	併用薬	測定対象	C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}
200 mg QD	ラルテグラビル ^{a)}	ラルテグラビル	0.87 [0.61, 1.25] (18)	0.95 [0.66, 1.37] (18)	NC
		ラルテグラビル グルクロン酸抱合体	0.58 [0.43, 0.78] (19)	0.60 [0.43, 0.85] (19)	NC
	ダビガトラン エテキシラート ^{b)}	ダビガトラン	2.36 [1.79, 3.12] (19)	2.15 [1.67, 2.78] (19)	2.06 [1.60, 2.66] (16)
	ロスバスタチン ^{c)}	ロスバスタチン	3.59 [2.31, 5.58] (11)	4.62 [3.32, 6.41] (10)	NC

幾何平均値の比 [90%CI] (例数)、NC：算出せず

- a) 1 日目にラルテグラビル 400 mg を朝食後に単回経口投与、3～8 日目に本薬 200 mg QD 朝食後に反復経口投与、7 日目にラルテグラビル 400 mg を朝食後に単回経口投与した。
- b) 1 日目にダビガトランエテキシラート 75 mg を朝食後に単回経口投与、5～12 日目に本薬 200 mg QD 朝食後に反復経口投与、ダビガトランエテキシラート 75 mg を 9 日目の朝食後に単回経口投与した。
- c) 1 日目にロスバスタチン 10 mg を朝食後に単回経口投与、6～13 日目に本薬 200 mg QD を朝食後に反復経口投与、10 日目にロスバスタチン 10 mg を朝食後に単回経口投与した。

安全性について、有害事象は、パート 2 及びパート 3 でそれぞれ 1/19 例 (5.3%) 及び 1/14 例 (7.1%) に認められ、副作用は、パート 3 で 1/14 例 (7.1%) に認められた。重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

申請者は、本薬の併用時には非併用時と比較して、ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{last} がそれぞれ 3.59 倍及び 4.62 倍であったことを踏まえ、BCRP 及び OATP1B1 の基質との併用について併用注意として注意喚起すると説明している。また、申請者は、ラルテグラビルグルクロン酸抱合体の生成量はやや減少したものの、本薬の併用により UGT1A1 基質のラルテグラビル未変化体の曝露量に影響が認められなかったことを踏まえると、本薬と UGT1A1 基質との相互作用が臨床的に問題となる可能性は低いと説明している。なお、本薬と P-gp 基質との併用については、6.R.3.3 で検討する。

6.2.10 海外第 I 相試験 (QT/QTc 評価試験) (CTD 5.3.4.1-01 : 試験番号 KD025-110 <20 年 月 ~20 年 月>)

外国人健康成人 (目標症例数 32 例) を対象に、本薬単回経口投与時の QT/QTc 間隔に対する影響を検討する目的で、プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検 4 群 4 期クロスオーバー比較試験が海外 1 施設実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 200 mg、1,000 mg 又は陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg を食後 5 分以内に単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 34 例全例が安全性解析対象集団とされ、そのうちプラセボのみが投与された 1 例を除く 33 例が薬物動態解析集団、QTcF のベースラインからの変化量が得られた 32 例が QT/QTc 解析対象集団とされた。

本薬 200 mg 及び 1,000 mg 投与時の QTcF のベースラインからの変化量のプラセボ投与期との差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) の最大値 (90%CI の上限値) はそれぞれ 0.7 (3.3) ms 及び 2.5 (4.6) ms であり、90%CI の上限値がいずれも 10 ms を下回った。申請者は、モキシフロキサシン投与期の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の最大値は 7.7 ms であり、5 ms を上回ったことから、分析感度を有すると判断した。

本薬 200 mg 又は 1,000 mg を単回経口投与時の本薬未変化体、M1 及び M2 の血漿中薬物動態パラメータは表 25 のとおりであった。

以上より、申請者は、本薬の臨床用量 (200 mg QD) では QTcF への影響はないと説明している。

表 25 本薬 200 mg 又は 1,000 mg を単回経口投与時の
本薬未変化体、M1 及び M2 の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量	測定対象	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
200 mg	未変化体	1,990±785 (32)	3.0 [1.0, 5.0] (32)	9,730±4,170 (32)	10±4.4 (32)
	M1	28±13 (29)	1.9 [1.0, 5.0] (29)	157±82 (3)	4.2±4.0 (8)
	M2	373±259 (31)	3.0 [1.0, 5.1] (31)	1,260±866 (28)	2.9±1.9 (29)
1,000 mg	未変化体	6,270±2,680 (27)	4.0 [1.5, 6.0] (27)	42,200±21,500 (27)	13±5.3 (27)
	M1	62±32 (27)	3.0 [1.0, 6.0] (27)	326±188 (18)	2.3±0.9 (19)
	M2	2,690±1,930 (27)	4.1 [1.9, 6.0] (27)	12,500±11,000 (24)	9.2±4.6 (24)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 中央値 [最小値, 最大値]

安全性について、有害事象はプラセボ投与期 5/32 例 (15.6%)、モキシフロキサシン投与期 1/30 例 (3.3%)、本薬 200 mg 投与期 4/32 例 (12.5%)、本薬 1,000 mg 投与期 3/30 例 (10.0%) に認められ、副作用はプラセボ投与期 3/32 例 (9.4%)、本薬 200 mg 投与期 2/32 例 (6.3%)、本薬 1,000 mg 投与期 3/30 例 (10.0%) に認められた。投与中止に至った有害事象はプラセボ投与期及び本薬 200 mg 投与期において各 1 例 (いずれも COVID-19) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

6.2.11 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-01 (参考資料))

健康被験者及び cGVHD 患者を対象とした海外臨床試験⁴¹⁾ から得られた血漿中本薬未変化体濃度のデータ (合計 352 例、7,548 測定点) を用いて、母集団薬物動態解析 (使用ソフトウェア: NONMEM version 7.4.3) が実施された。

本薬未変化体の薬物動態は、ラグ時間を有する 1 次吸収過程を含む 2 コンパートメントモデルにより記述された。共変量⁴²⁾ 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 (cGVHD/健康被験者)、ka 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/cGVHD 患者の食後) 並びに PPI 併用の有無が選択された。

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

6.2.12 PBPK モデルを用いた解析 (CTD 5.3.5.4-01 (参考資料))

リファンピシン (強い CYP3A4 誘導剤) との併用投与が本薬未変化体及び M2 の曝露量に影響を及ぼしたことから (6.2.8 参照) から、PBPK モデルを用いて、中程度の CYP3A4 誘導剤が本薬未変化体及び M2 の薬物動態に及ぼす影響が検討された (6.2.12.1 参照)。また、本薬又は M2 は CYP2C8、2C9、3A、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用が認められたこと (6.1.2.7 及び 6.1.2.10 参照) から、本薬及び

⁴¹⁾ 健康被験者を対象とした海外第 I 相試験 (KD025-101 試験、KD025-102 試験、KD025-103 試験、KD025-106 試験及び KD025-107 試験)、cGVHD 患者を対象とした海外第 IIa 相試験 (KD025-208 試験) 及び cGVHD 患者を対象とした海外第 II 相試験 (KD025-213 試験)

⁴²⁾ 共変量として、CL/F に対し、腎機能 (クレアチニン、クレアチニンクリアランス、eGFR)、肝機能 (アルブミン、ビリルビン、AST、ALT)、体重、年齢、民族、併用薬 (CYP3A4 阻害剤/CYP3A4 誘導剤/併用なし)、疾患 (cGVHD 患者/健康被験者)、cGVHD 障害臓器及び前治療の数が、分布容積に対し、体重、年齢、人種、民族、性、疾患 (cGVHD 患者/健康被験者)、cGVHD 障害臓器及び前治療の数が、F に対して食事状態 (食後/空腹時)、剤形、PPI 併用の有無及び併用薬 (CYP3A4 阻害剤/CYP3A4 誘導剤/併用なし) が、ka に対して食事状態 (食後/空腹時) 及び剤形が、ラグタイムに対しては剤形がそれぞれ検討された。

M2 が CYP2C8、2C9、3A、MATE1 及び MATE2-K 基質の薬物動態に及ぼす影響が検討された（6.2.12.2 及び 6.2.12.3 参照）。

PBPK モデル解析には、Simcyp version 18 が使用された。吸収モデルには 1 次吸収モデル、分布モデルには Minimal PBPK モデルが選択された。マスバランス試験及び絶対的バイオアベイラビリティ試験（KD025-108 試験）、イトラコナゾールとの薬物相互作用試験（KD025-107 試験）、*in vitro* 試験等から得られたデータに基づき、本薬未変化体及び M2 の PBPK モデルが構築された。本薬未変化体の代謝における CYP3A4 の寄与率 (f_m) は、イトラコナゾールとの薬物相互作用試験（KD025-107 試験）成績に基づき retrograde 法により推定され、26%と設定された。生体パラメータ並びに中程度の CYP3A4 誘導剤（エファビレンツ）、CYP2C8 基質（レパグリニド）、CYP2C9 基質（S-ワルファリン）、CYP3A 基質（ミダゾラム）並びに MATE1 及び MATE2-K 基質（メトホルミン）の薬剤パラメータは Simcyp の初期設定値を用いた⁴³⁾。申請者は、下記の点等から、構築された PBPK モデルは適切であると考えている旨を説明している。

- 本薬 120～500 mg を単回又は 1 日 1 回反復経口投与した際の本薬未変化体の C_{max} 及び AUC について、海外第 I 相単回及び反復投与試験（KD025-101 試験）における実測値と上記の PBPK モデル解析により得られた推定値は概ね一致した。
- 本薬の単独投与時に対するリファンピシン反復投与との併用投与時における本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比について、薬物相互作用試験（KD025-107 試験）における実測値（それぞれ 0.41 及び 0.28）と上記の PBPK モデル解析により得られた推定値（それぞれ 0.48 及び 0.31）は概ね一致した。

6.2.12.1 中程度の CYP3A4 誘導剤との相互作用の検討

上記の PBPK モデル（6.2.12 参照）を用いて、エファビレンツ（中程度の CYP3A4 誘導剤）との併用下で本薬 200 mg を単回投与した際の本薬未変化体及び M2 の C_{max} 及び AUC_{inf} を推定した。エファビレンツの非併用時に対する併用時の本薬未変化体及び M2 の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比（推定値）は、表 26 のとおりであった。

⁴³⁾ 申請者は、以下の点等から、誘導剤又は基質として用いた薬剤の PBPK モデルは適切であると説明している。

- アルフェンタニル及びマラピロク（CYP3A4 基質）の単独投与時に対するエファビレンツ併用時における C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比について、実測値（Clin Pharmacol Ther 2012; 91: 673-84、Br J Clin Pharmacol 2008; 65: 38-46）に対する PBPK モデル解析により得られた推定値の比は 0.67～1.18 であった。
- レパグリニドの単独投与時に対するトリメトプリム（CYP2C8 阻害剤）、イトラコナゾール（CYP3A4 阻害剤）及びゲムフィブロジル（CYP2C8 及び OATP1B1 阻害剤）併用時における C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比について、実測値（Br J Clin Pharmacol 2004; 57: 441-7、Diabetologia 2003; 46:347-51 等）に対する PBPK モデル解析により得られた推定値の比は 0.86～1.39 であった。
- S-ワルファリンの単独投与時に対するフルコナゾール（CYP3A4 及び 2C9 阻害剤）併用時における C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比について、実測値（DrugMetab Dispos 1996; 24: 422-8、J Clin Pharmacol 2011; 51: 561-74）に対する PBPK モデル解析により得られた推定値の比は 0.93～1.04 であった。
- ミダゾラムの単独投与時に対するフルコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ジルチアゼム、ベラパミル及びケトコナゾール（CYP3A4 阻害剤）併用時における C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比について、実測値（Clin Pharmacol Ther 1997; 30: 653-61、Clin Pharmacol Ther 1994; 55: 481-5 等）に対する PBPK モデル解析により得られた推定値の比は 0.55～1.24 であった。
- メトホルミンの単独投与時に対するシメチジン（MATE1、MATE2-K 及び OCT2 阻害剤）併用時における C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比について、実測値（Br J Clin Pharmacol 1987; 23: 545-51、Pharmacogenet Genomics 2008; 18: 637-45）に対する PBPK モデル解析により得られた推定値の比は 0.82～1.00 であった。

表 26 エファビレンツの非併用時に対する併用時の
本薬未変化体及び M2 の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比 (推定値) ^{a)}

本薬投与量	併用薬	測定対象	C _{max}	AUC _{inf}
200 mg 単回	エファビレンツ	未変化体	0.81 [0.80, 0.82]	0.65 [0.63, 0.67]
		M2	1.12 [1.09, 1.14]	0.85 [0.82, 0.87]

幾何平均値の比 [95%CI]

a) エファビレンツ 600 mg QD で 16 日間反復経口投与し、エファビレンツ投与開始 8 日目に本薬 200 mg を単回経口投与した際の推定値

6.2.12.2 CYP2C8、2C9 及び 3A 基質との相互作用の検討

上記の PBPK モデル (6.2.12 参照) を用いて、本薬 200 mg を BID 反復投与し、レパグリニド (CYP2C8 基質)、S-ワルファリン (CYP2C9 基質) 又はミダゾラム (CYP3A 基質) を投与した時の各基質における C_{max} 及び AUC_{inf} を推定した。本薬の非併用時に対する併用時のレパグリニド、S-ワルファリン及びミダゾラムの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比は、表 27 のとおりであった。

以上を踏まえ、申請者は、本薬と CYP2C8 及び 2C9 基質との併用時に、臨床的に問題となる相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。なお、本薬と CYP3A 基質との併用については、6.R.3.3 で検討する。

表 27 本薬の非併用時に対する併用時の
レパグリニド、S-ワルファリン及びミダゾラムの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比 (推定値) ^{a)}

本薬投与量	併用薬	測定対象	C _{max}	AUC _{inf}
200 mg BID	レパグリニド	レパグリニド	1.07 [1.07, 1.08]	1.12 [1.11, 1.13]
	S-ワルファリン	S-ワルファリン	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]
	ミダゾラム	ミダゾラム	1.26 [1.24, 1.27]	1.47 [1.44, 1.51]

幾何平均値の比 [95%CI]

a) 本薬 200 mg BID で 14 日間反復経口投与し、本薬投与 9 日目にレパグリニド 0.25 mg、S-ワルファリン 10 mg 又はミダゾラム 3 mg を単回経口投与した際の推定値

6.2.12.3 MATE1 及び MATE2-K 基質との相互作用の検討

上記の PBPK モデル (6.2.12 参照) を用いて、本薬 200 mg を BID 反復投与し、メトホルミン (MATE1 及び MATE2-K 基質) を投与した時のメトホルミンにおける C_{max} 及び AUC_{inf} を推定した。本薬の非併用時に対する併用時のメトホルミンの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比 (推定値) は、表 28 のとおりであった。

以上を踏まえ、申請者は、本薬と MATE1 及び MATE2-K 基質との併用時に、臨床的に問題となる相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

表 28 本薬の非併用時に対する併用時のメトホルミンの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比 (推定値) ^{a)}

本薬投与量	併用薬	測定対象	C _{max}	AUC _{inf}
200 mg BID	メトホルミン	メトホルミン	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]

幾何平均値の比 [95%CI]

a) 本薬 200 mg BID で 14 日間反復投与し、本薬投与 9 日目にメトホルミン 390 mg を単回投与した際の推定値

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の薬物動態の国内外差について

申請者は、本薬の薬物動態の国内外差について、以下のように説明している。

ME3208-1 試験 (6.2.1 参照) 及び KD025-106 試験 (6.1.1 参照) において、外国人及び日本人の健康成人に本薬錠剤 200 mg を単回投与した時の本薬未変化体、M1 及び M2 の血漿中薬物動態パラメータは、表 29 のとおりであった。本薬未変化体の曝露量は外国人と日本人の健康成人で大きな差は認められなかった。一方、M1 及び M2 の曝露量については、外国人健康成人に比較し、日本人健康成人でやや高値を示す傾向が認められた。これらの代謝物が外国人健康成人と比較して日本人健康成人で高値を示した

理由は不明であるが、M1 の ROCK2 阻害活性 (K_i 値 55 nmol/L) は本薬未変化体 (K_i 値 40 nmol/L) と同程度であるものの C_{max} 及び AUC_{inf} は本薬未変化体の 2~3%程度であること、M2 の ROCK2 阻害活性 (K_i 値 338 nmol/L) は本薬未変化体の 11.8%と低いこと等を踏まえると、本薬の代謝物の薬物動態の国内外差が本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表 29 外国人及び日本人の健康成人に本薬錠剤 200 mg を単回経口投与時の本薬未変化体、M1 及び M2 の血漿中薬物動態パラメータ

食事条件	測定対象	C_{max} (ng/mL)		AUC_{inf} (ng·h/mL)	
		日本人 (ME3208-1 試験)	外国人 (KD025-106 試験)	日本人 (ME3208-1 試験)	外国人 (KD025-106 試験)
高脂肪食摂取 5 分後	未変化体	2,488±480 (6)	2,320±1,040 (20)	11,360±3,530 (6)	11,300±5,340 (17)
	M1	76±18 (6)	28±11 (20)	337±135 (6)	99 ^{a)} (1)
	M2	1,126±514 (6)	474±232 (20)	4,024±2,149 (6)	1,570±722 (17)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 1 例の個別値

また、ME3208-2 試験の日本人 cGVHD 患者 (21 例) における本薬 200 mg QD 反復投与した際の投与開始 2 及び 8 週後の血漿中本薬未変化体濃度の個別値 (6.2.4 参照) 並びに 213 試験の外国人 cGVHD 患者 (5 例) における本薬 200 mg QD 反復投与した際の投与開始 29 日目の被験者ごとの本薬未変化体の血漿中未変化体濃度推移 (6.2.6 参照) は、図 2 のとおりであった。症例数が限られ、個体間変動が大きいため比較には限界があるが、本薬未変化体の血漿中濃度について、外国人患者に比較して高値を示した日本人患者 1 例を除き、外国人と日本人で概ね同様であった。当該日本人患者 1 例の年齢は 61 歳⁴⁴⁾、体重は 41~44 kg⁴⁵⁾ であり、他の患者と明らかな違いはなく、本薬未変化体の曝露量を増加させる可能性のある CYP3A4 阻害剤は併用しておらず、肝機能も正常であったことから、当該日本人患者において本薬未変化体濃度が高値を示した原因は明らかではない。しかしながら、当該患者における安全性⁴⁶⁾ に特段の問題はなかった。

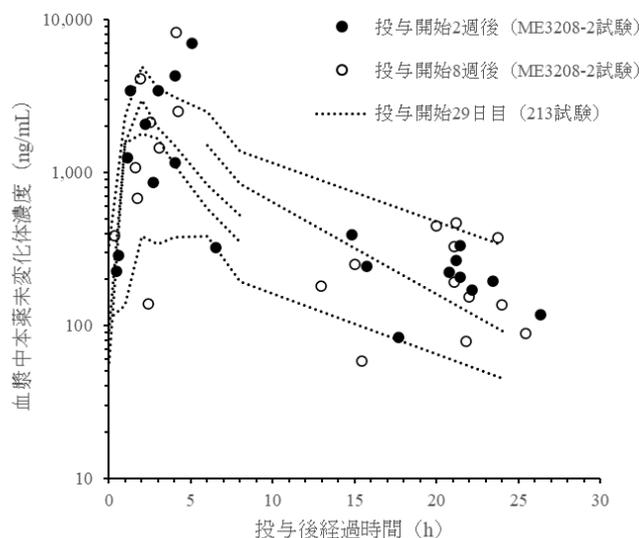


図 2 ME3208-2 試験及び 213 試験における本薬 200 mg QD 反復投与した際の血漿中本薬未変化体濃度

⁴⁴⁾ ME3208-2 試験に組み入れられた被験者の年齢の中央値 (最小値, 最大値) は、50.0 (19, 73) 歳であった。なお、65 歳以上の被験者は 5 例組み入れられた。

⁴⁵⁾ ME3208-2 試験に組み入れられた被験者の体重の中央値 (最小値, 最大値) は、55.6 (25.2, 71.0) kg であった。

⁴⁶⁾ 当該患者で発現した有害事象は靭帯捻挫 (Grade 1) であり、因果関係は否定された。

さらに、ME3208-2 試験で本薬の日本人 cGVHD 患者における有効性が確認されており、安全性に問題が認められていないこと（7.1.1 参照）も踏まえると、日本人と外国人の cGVHD 患者における本薬の薬物動態には臨床的に問題となるような民族差は認められていないと考える。

機構は、以下の点を踏まえると、日本人と外国人の本薬の薬物動態について臨床的に問題となるような明確な差はないものとする。

- 異なる試験間の比較であり、厳密な比較はできないが、ME3208-1 試験の日本人健康被験者と KD025-106 試験の外国人健康被験者において、本薬未変化体の薬物動態に大きな差異は認められていないこと。
- 日本人 cGVHD 患者の薬物動態に関して得られている情報が限られているものの、得られている情報からは、日本人と外国人の cGVHD 患者における本薬未変化体の薬物動態に明らかな差異は認められていないこと。
- ME3208-2 試験で本薬の有効性及び安全性に問題はなく、213 試験の有効性及び安全性と比較して大きな差異は認められていないこと（7.R.2.1 及び 7.R.3.1 参照）。

6.R.2 肝機能障害を有する患者について

6.R.2.1 軽度及び中等度の肝機能障害患者

申請者は、軽度及び中等度の肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響について、以下のように説明している。

KD025-109 試験において、肝機能正常被験者と比較して、軽度肝機能障害を有する被験者における本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 1.20 倍及び 1.36 倍、中等度肝機能障害患者ではそれぞれ 0.94 倍及び 1.51 倍であった（6.2.7 参照）。この曝露量の増加は、208 試験及び 213 試験の外国人 cGVHD 患者における本薬 200 mg BID 又は 400 mg QD の曝露量の範囲内と推定され、安全性上の懸念は低いと考える。また、母集団薬物動態モデル（6.2.11 参照）に基づき推定された、208 試験及び 213 試験における肝機能別の本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 30 のとおりであり、肝機能基準値上限以下と肝機能基準値上限超の患者で、大きな曝露量の差は認められなかった。さらに、ME3208-2 試験及び 213 試験における肝機能別での有害事象の発現頻度に大きな差はなかった（7.R.3.3 参照）。

表 30 208 試験及び 213 試験における肝機能別の本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータ（推定値）

本薬投与量	$C_{max,ss}$ (ng/mL)		$AUC_{tau,ss}$ (ng·h/mL)	
	肝機能基準値上限以下 ^{a)}	肝機能基準値上限超 ^{b)}	肝機能基準値上限以下 ^{a)}	肝機能基準値上限超 ^{b)}
200 mg QD	1,833 [359, 4,300] (47)	1,473 [146, 2,890] (25)	14,570 [4,270, 42,200] (47)	12,199 [2,730, 34,800] (25)
200 mg BID	1,928 [354, 4,010] (56)	1,848 [355, 5,560] (22)	12,202 [3,130, 33,100] (56)	12,132 [2,810, 42,500] (22)

幾何平均値 [最小値, 最大値] (例数)

a) ALT、AST 又は総ビリルビンのいずれも基準値上限以下

b) ALT、AST 又は総ビリルビンのいずれかが基準値上限超（なお、スクリーニング時点で ALT 又は AST が基準値上限の 3.0 倍以上、総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上の場合は、試験から除外された）

軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者では、肝機能正常被験者と比較して、代謝物である M1 及び M2 の曝露量も高値を示したものの、日本人健康成人に本薬 200 mg QD 投与時の M1 の曝露量は本薬未変化体の 2~3% 程度であること、M2 の ROCK2 阻害活性は本薬未変化体の 11.8% と低いこと、M2 の曝露量の増加は日本人健康成人に本薬 800 mg 単回投与時の曝露量の範囲内と推定されること等を踏まえると、安全性上の懸念は低いと考える。

以上より、軽度又は中等度の肝機能障害における本薬未変化体、M1 及び M2 の血漿中濃度の上昇が臨床的に問題となる可能性は低いと考えた。

機構は、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者において、肝機能障害のない患者と同様の投与をしても、本薬未変化体、M1 及び M2 の血漿中濃度の上昇が臨床的に問題となる可能性は低いとの申請者の説明は妥当と考える。

6.R.2.2 重度の肝機能障害患者

申請者は、重度の肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響について、以下のように説明している。

KD025-109 試験の重度肝機能障害を有する被験者における本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{inf} は、肝機能正常被験者と比較して、それぞれ 1.32 倍及び 4.21 倍であった (6.2.7 参照)。cGVHD 患者に本薬 400 mg QD を超える用量を投与した試験は実施されていないことから、この曝露量の増加は cGVHD 患者で安全性が検討された範囲を超える可能性がある。また、重度の肝機能障害を有する cGVHD 患者に本薬を投与した臨床試験は実施されていないことから、当該患者に本薬を投与したときの肝機能への影響も含め、安全性に関する情報は得られていない。

しかしながら、外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (KD025-102 試験⁴⁷⁾ 及び KD025-103 試験⁴⁸⁾) において、400 mg QD よりも高用量の本薬を投与した経験はあり、KD025-102 試験で本薬カプセル剤 500 mg BID 7 日間反復投与した際の本薬未変化体の AUC_{0-24h} (幾何平均値) は、49,300 ng・h/mL であった。KD025-102 試験の 500 mg BID 群の副作用は 33.3% (2/6 例：いずれも悪心)、1,000 mg QD 群の副作用は 16.7% (1/6 例：下痢) に認められたが、いずれも Grade 1 であった。また、KD025-103 試験では、副作用は 66.7% (4/6 例：ALT 増加 2 例、AST 増加 2 例、上腹部痛 1 例〈重複あり〉) に認められ、ALT 増加の 1 例は Grade 2、他の副作用は Grade 1 であった。Grade 2 の ALT 増加の 1 例は当該事象により本薬の投与が中止されたが、本薬の投与中止後 10 日以内に回復した。

KD025-109 試験の肝機能正常被験者に対する重度肝機能障害を有する被験者における本薬未変化体の非結合型の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、保守的に検討した場合⁴⁹⁾、それぞれ 5.39 [2.43, 12.0] 及び 16.3 [5.84, 45.7] であった。しかしながら、本薬未変化体の血漿タンパク非結合率の平均値±標準偏差は、肝機能正常被験者、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者で、それぞれ $0.0295 \pm 0.0295\%$ ⁴⁹⁾、 $0.0153 \pm 0.00620\%$ ⁴⁹⁾、 $0.0191 \pm 0.00616\%$ 及び $0.122 \pm 0.0862\%$ であり、個体間変動が大きいこと等から、本薬未変化体のタンパク非結合率が適切に評価できていない可能性が考えられた。

以上より、添付文書において、重度の肝機能障害を有する患者では本薬未変化体の血漿中濃度が上昇する旨の注意喚起を行うこととするが、当該患者で本薬の投与を避ける必要はないと考える。

⁴⁷⁾ 健康成人男性及び閉経後女性被験者を対象として、本薬 500、800 若しくは 1,000 mg QD 又は 500 mg BID、7 日間反復投与した試験。

⁴⁸⁾ 健康成人男性及び閉経後女性被験者を対象として、本薬 500 mg BID 28 日間反復投与した試験。

⁴⁹⁾ 各被験者の血漿中タンパク非結合率について、明らかに高値を示した 1 プレートの結果 (正常肝機能被験者 6 例、軽度肝機能障害を有する被験者 1 例) は不採用とした。なお、当該プレートを含めた血漿中タンパク非結合率の平均値は、正常肝機能被験者では 0.575%、軽度肝機能障害を有する被験者では 0.344% であった。

機構は、以下の点等を踏まえると、重度の肝機能障害を有する患者においては可能な限り本薬の投与を避けることが適切と考える。それらを考慮した上であっても、医師が重度の肝機能障害を有する患者に本薬を投与することが必要と判断した場合には、副作用の発現に十分注意する必要があると考える。

- 母集団薬物動態解析の最終モデルから推定された cGVHD 患者に本薬 200 mg QD を投与したときの本薬未変化体の AUC_{0-24h,ss} の推定値 (22,700 ng・h/mL) (6.2.11 参照) を踏まえると、重度の肝機能障害を有する cGVHD 患者に本薬 200 mg QD 投与した場合、cGVHD 患者及び健康成人において安全性が検討された曝露量を超える可能性があること。
- 重度の肝機能障害を有する cGVHD 患者に対して本薬を投与した臨床試験は実施されておらず、当該患者における安全性は不明であること。
- 本薬の cGVHD 患者を対象とした臨床試験において肝機能に関連する有害事象が一定の割合で認められており (7.R.3.4.2 参照)、本薬投与により肝機能障害が悪化する可能性があること。

6.R.3 薬物相互作用

6.R.3.1 PPI 等の胃内 pH を上昇させる薬剤との併用について

申請者は、本薬と PPI、H₂ 受容体拮抗薬 (H₂RA) 等の胃内 pH を上昇させる薬剤との併用について、以下のように説明している。

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、本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{inf} 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、本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 68 及び 46% 減少した (6.2.8 参照)。また、海外臨床試験から得られた血漿中本薬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 (6.2.11 参照) に基づき推定された、ME3208-2 試験及び 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薬未変化体の薬物動態パラメータは表 31 のとおりであった。PPI 併用例に比較し、H₂RA 併用例又は PPI 及び H₂RA の非併用例で、本薬未変化体の曝露量が高い傾向が認められた。この要因について、本薬の溶解度は 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、本薬の吸収が低下した可能性が考えられた。なお、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ないが、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 試験では治験薬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た。

表 31 ME3208-2 試験及び 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薬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	213 試験	
		本薬投与例	200 mg QD 群	200 mg 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 ₂ RA 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・h/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 ₂ RA 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)

平均値±標準偏差 (例数)、—: 該当せず

a) ME3208-2 試験は治験薬投与開始以降のいずれかの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) 本薬投与期間中に PPI を併用開始又は中止した 2 例を除く

d) 本薬投与期間中に H₂RA を併用開始した 1 例を除く

e) 被験者全例が PPI 又は H₂RA を治験薬投与開始後いずれかの時点で併用していた

一方、ME3208-2 試験及び 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「NIH Consensus Development Project Criteria (2014) に基づく最良奏効率（本薬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 CR 又は PR を示した被験者の割合）」の主要解析結果は表 32 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なかった。

表 32 ME3208-2 試験及び 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)

併用状況 ^{a)}	ME3208-2 試験	213 試験	
	本薬投与例 (21 例)	200 mg QD 群 (66 例)	200 mg 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 ₂ RA 併用例 ^{b)}	100.0% (10/10 例)	100.0% (5/5 例)	100.0% (6/6 例)
PPI 及び H ₂ RA 非併用例	— ^{c)}	60.7% (17/28 例)	79.3% (23/29 例)

— : 該当なし

a) ME3208-2 試験は治験薬投与開始以降のいずれかの時点で併用された場合、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 H₂ 受容体拮抗薬を治験薬投与開始後いずれかの時点で併用していた

また、208 試験及び 213 試験の 200 mg QD 群において、PPI を新たに開始又は中止した症例はそれぞれ 4 例及び 11 例認められた。一部の症例では PPI 併用時又は非併用時の有効性評価が得られておらず検討には限界があるものの、有効性評価（総合効果判定）が PPI 開始により悪化した症例又は PPI 中止により改善した症例は認められなかった。さらに、208 試験及び 213 試験から得られた有効性に係るデータ並びに母集団薬物動態モデル（6.2.11 参照）に基づき推定された C_{max} 及び AUC_{0-24h} の個別推定値を用いて、曝露-反応解析を実施した結果、曝露量と有効性⁵⁰⁾ に明確な関連は認められなかった。

以上より、本薬未変化体の血漿中濃度を低下させる PPI を併用しても、本薬の有効性に影響がないと考え、本薬と PPI の併用時に本薬の用量調節は不要と考えた。また、H₂RA 等の PPI 以外の胃内 pH を上昇させる薬剤と本薬との薬物相互作用試験は実施していないものの、これらの薬剤は PPI よりも胃酸分泌抑制作用が弱い薬剤であることから、PPI と同様に本薬の用量調節は不要と考えた。

機構は、以下のように考える。

以下の点を踏まえると、PPI 併用時には患者の状態に注意し、本薬の効果が不十分な場合には本薬 200 mg BID 投与に増量することも考慮するよう注意喚起することが適切と考える。

- 外国人健康成人を対象とした試験（KD025-107 試験）において、ラベプラゾール又はオメプラゾールとの併用により、本薬未変化体の AUC_{inf} が半分程度又はそれよりも減少したこと（6.2.8 参照）。
- cGVHD 患者を対象とした国内及び海外の臨床試験で検討された最低用量は 200 mg QD 投与であり、それ未満の用法・用量における有効性については十分に検討されていないこと。
- 本薬の対象疾患であるステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 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。
- 208 試験及び 213 試験の外国人 cGVHD 患者において、PPI 併用下又は非併用下での 200 mg BID の安全性に問題は示唆されておらず、また、日本人と外国人で臨床的に問題となるような民族差

⁵⁰⁾ AUC_{0-24h} 2,780~83,800 ng・hr/mL 及び C_{max} 143~5,720 ng/mL の範囲で、PR 及び CR、奏効持続期間、Lee の cGVHD 症状評価尺度、GSR、並びに皮膚、眼、口腔、食道、上部消化管、下部消化管、肝臓、肺、及び関節・筋膜への反応に対して検討された。

は認められていないこと（6.R.1 参照）を踏まえると、日本人 cGVHD 患者において PPI 併用下で本薬 200 mg BID とすることに安全性上大きな懸念はないと考えること。

PPI 以外の胃内 pH を上昇させる薬剤（H₂RA 等）については、これらの薬剤との併用時に本薬の曝露量がどの程度低下するか情報が限られていることから、用量調節が必要と判断できる情報はないと考える。製造販売後において、引き続き本薬と PPI 以外の胃内 pH を上昇させる薬剤（H₂RA 等）との薬物動態学的相互作用に関する情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

PPI 併用時に 200 mg BID に増量可能とすることの妥当性については、専門協議での検討を踏まえて、最終的に判断することとしたい。

6.R.3.2 CYP3A4 阻害作用を有する薬剤又は CYP3A4 誘導作用を有する薬剤との併用について

申請者は、本薬と本薬未変化体の主要代謝酵素である CYP3A4（6.1.2.5 参照）の阻害剤及び誘導剤との併用について、以下のように説明している。

外国人健康成人を対象に、イトラコナゾール（強い CYP3A4 阻害剤）が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、イトラコナゾールとの併用により、本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{inf} は 1.20 倍及び 1.25 倍となった（6.2.8 参照）。この曝露量の増加は、208 試験及び 213 試験の外国人 cGVHD 患者における本薬 200 mg BID 又は 400 mg QD の曝露量の範囲内と推定され、安全性上の懸念は低いと考えられる。また、ME3208-2 試験及び 213 試験における CYP3A4 阻害剤併用の有無別の有害事象の発現状況は表 33 のとおりであり、CYP3A4 阻害剤の併用の有無で大きな差はないと考えた。以上より、CYP3A4 阻害剤との併用に関する注意喚起は不要と考えた。

表 33 ME3208-2 試験（最終解析時点^{a)}）及び 213 試験（追加解析時点）の CYP3A4 阻害剤併用の有無別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	ME3208-2 試験 ^{b)}		213 試験 ^{c)}			
	200 mg 1 日 1 回		200 mg 1 日 1 回		200 mg 1 日 2 回	
	CYP3A4 阻害剤併用なし (5 例)	CYP3A4 阻害剤併用あり (16 例)	CYP3A4 阻害剤併用なし (17 例)	CYP3A4 阻害剤併用あり (49 例)	CYP3A4 阻害剤併用なし (19 例)	CYP3A4 阻害剤併用あり (47 例)
全有害事象	100 (5)	87.5 (14)	94.1 (16)	100 (49)	100 (19)	100 (47)
全副作用	40.0 (2)	37.5 (6)	76.5 (13)	73.5 (36)	57.9 (11)	61.7 (29)
重篤な有害事象	60.0 (3)	37.5 (6)	47.1 (8)	38.8 (19)	15.8 (3)	42.6 (20)
投与中止に至った有害事象	0	12.5 (2)	35.3 (6)	20.4 (10)	31.6 (6)	12.8 (6)

発現割合%（例数）

a) 最終被験者登録後 48 週経過時点

b) CYP3A4 阻害剤として、アプレピタント、イトラコナゾール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、シクロスポリン、ジルチアゼム、フルコナゾール、ボサコナゾール、ポリコナゾールが併用された

c) CYP3A4 阻害剤として、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、クロトリマゾール、ケトコナゾール、シクロスポリン、シプロフロキサシン、ジルチアゼム、フルコナゾール、ボサコナゾール、ポリコナゾール、ミコナゾール、ラニチジンが併用された

外国人健康成人を対象に、リファンピシン（強い CYP3A4 誘導剤）が本薬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、本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 41 及び 28% となった（6.2.8 参照）。ME3208-2 試験、208 試験及び 213 試験では CYP3A4 誘導剤の併用例がなかったため、CYP3A4 誘導剤の併用の有無別で有効性等の比較はできないものの、CYP3A4 誘導剤併用時の本薬未変化体の血漿中濃度の減少の程度は、ラベプラゾール併用時に比べて小さいことから（6.2.8 参照）、PPI 併用時と同様に有効性への影響はないと考えた。

機構は、以下のように考える。

強い CYP3A4 阻害剤との併用時において、血漿中本薬未変化体濃度の上昇が臨床的に問題となる可能性は低いとの申請者の説明は妥当と考える。

一方、強い CYP3A4 誘導剤との併用に関しては、健康成人を対象とした試験 (KD025-107 試験) において、リファンピシンの併用により、本薬未変化体の曝露量は半分以下に減少した (6.2.8 参照)。この減少の程度はラベプラゾール又はオメプラゾール併用時と同程度であることから、PPI と同様に、強い CYP3A4 誘導剤の併用時には患者の状態に注意し、本薬の効果が不十分な場合には本薬 200 mg BID 投与に増量することを考慮するよう注意喚起することが適切と考える。

強い CYP3A4 誘導剤の併用時に 200 mg BID に増量可能とすることの妥当性については、専門協議での検討を踏まえて、最終的に判断することとしたい。

6.R.3.3 CYP3A 又は P-gp の基質との併用について

申請者は、本薬は CYP3A 及び P-gp を阻害すると考えられたこと (6.1.2.7、6.1.2.10 参照) を踏まえ、本薬とこれらの基質との併用について、以下のように説明している。

本薬がミダゾラム (CYP3A 基質) の薬物動態に及ぼす影響について、PBPK モデル解析を用いて検討した結果、本薬 200 mg BID との併用により、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 1.26 倍及び 1.47 倍となると推定された (6.2.12.2 参照)。また、前述の PBPK モデル解析では本薬の分配係数等を踏まえた fu_{mic} の推定値を用いたが、 fu_{mic} の実測値を踏まえて検討した結果、本薬の非併用時に対する本薬 200 mg QD 併用時におけるミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.32 [1.30, 1.33] 及び 1.64 [1.59, 1.69] と推定された⁵¹⁾。

外国人健康成人を対象に、本薬 200 mg QD がダビガトランエテキシラート (P-gp 基質) の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、本薬の併用により、ダビガトランの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 2.36 倍及び 2.06 倍となった (6.2.9 参照)。

しかしながら、208 試験及び 213 試験で CYP3A 及び P-gp 基質であるタクロリムス、シロリムス及びシクロスポリンの血中濃度及び投与量の情報が得られた 32 例 (タクロリムス 31 例、シロリムス 4 例、シクロスポリン 1 例) において、本薬と併用することで顕著に高いタクロリムス、シロリムス又はシクロスポリン濃度を示した被験者は認められなかった。ME3208-2 試験及び 213 試験における CYP3A 基質併用の有無別の有害事象の発現状況は表 34 のとおりであり、CYP3A 基質の併用の有無で大きな差はないと考えた。また、P-gp 基質との併用の有無別でも、有害事象の発現頻度、発現した事象の重篤度等に明らかな差異は見られなかった。

⁵¹⁾ fu_{mic} の実測値を用いたこと及び本薬を 200 mg QD 投与としたことを除き、CTD 5.3.5.4-01 と同様のモデル及び条件で推定を行った。なお、 fu_{mic} の実測値を踏まえて検討した結果、本薬の非併用時に対する本薬 200 mg QD 併用時におけるレバグリニド (CYP2C8 基質) の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.04 [1.03, 1.04] 及び 1.06 [1.06, 1.07]、S-ワルファリン (CYP2C9 基質) の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 1.00 [1.00, 1.00] 及び 1.00 [1.00, 1.00] と推定された。

表 34 ME3208-2 試験（最終解析時点^{a)}）及び 213 試験（追加解析時点）の CYP3A 基質併用の有無別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	ME3208-2 試験 ^{b)}		213 試験 ^{c)}			
	200 mg 1 日 1 回		200 mg 1 日 1 回		200 mg 1 日 2 回	
	CYP3A 基質 併用なし (3 例)	CYP3A 基質 併用あり (18 例)	CYP3A 基質 併用なし (33 例)	CYP3A 基質 併用あり (33 例)	CYP3A 基質 併用なし (38 例)	CYP3A 基質 併用あり (28 例)
全有害事象	100 (3)	88.9 (16)	100 (33)	97.0 (32)	100 (38)	100 (28)
全副作用	0	44.4 (8)	78.8 (26)	69.7 (23)	68.4 (26)	50.0 (14)
重篤な有害事象	0	50.0 (9)	30.3 (10)	51.5 (17)	28.9 (11)	42.9 (12)
投与中止に 至った有害事象	0	11.1 (2)	24.2 (8)	24.2 (8)	18.4 (7)	17.9 (5)

発現割合%（例数）

a) 最終被験者登録後 48 週経過時点

b) CYP3A 基質として、アルプラゾラム、アプレピタント、アトルバスタチン、プロチゾラム、ブデソニド、シクロスポリ
ン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、ミダゾラム、タクロリムスが併用された

c) CYP3A 基質として、アトルバスタチン、アルプラゾラム、クエチアピン、シクロスポリリン、シロリムス、タクロリムス、
ボスチニブ、buspirone、ミダゾラム、メチルプレドニゾロンが併用された

以上を踏まえると、本薬と CYP3A 基質又は P-gp 基質との薬物動態学的相互作用が臨床使用時に問題となる可能性は低いと考えた。

機構は、以下のように考える。

ME3208-2 試験ではタクロリムス 14 例及びシクロスポリリン 2 例、213 試験ではタクロリムス 48 例、シクロスポリリン 2 例及びシロリムス 36 例の併用例が認められている。タクロリムス等は血中濃度をモニタリングしながら投与量を調節する薬剤であり、208 試験及び 213 試験では本薬開始後にタクロリムス等の投与量を変更した症例が認められたものの、得られている情報からでは、本薬によるタクロリムス等の血中濃度への影響を評価することには限界がある。

本薬との併用により、ミダゾラム（CYP3A 基質）の C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 1.32 倍及び 1.64 倍となることが推定され、ダビガトラン（P-gp 基質）の C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 2.36 倍及び 2.06 倍となった。本薬は cGVHD の二次治療に用いられることから、cGVHD の一次治療に用いるタクロリムス等の CYP3A 基質及び P-gp 基質と併用される場合が多いと想定されることも踏まえると、本薬の併用により CYP3A 基質又は P-gp 基質の曝露量が増加する可能性がある旨の注意喚起が必要と考える。また、PBPK モデル解析の推定結果等に基づく CYP3A 基質との併用投与に関する注意喚起の適切性を確認するため、引き続き本薬と CYP3A 基質の薬物動態学的相互作用に関する情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

6.R.3.4 CYP1A2 又は 2C19 基質との併用について

申請者は、本薬は CYP1A2 及び 2C19 を阻害すると考えられたこと（6.1.2.7 参照）を踏まえ、本薬とこれらの基質との併用について、以下のように説明している。

PBPK モデル解析⁵²⁾ による検討の結果、本薬の非併用時に対する本薬 200 mg QD 併用時におけるカフェイン（CYP1A2 基質）の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 1.08 [1.07, 1.08] 及び 1.58 [1.53, 1.62]、オメプラゾール（CYP2C19 基質）の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 1.08 [1.07, 1.08] 及び 1.11 [1.10, 1.12] と推定された。

⁵²⁾ カフェイン及びオメプラゾールの薬剤パラメータは Simcyp の初期設定値を用いた。また、 $f_{u,mic}$ の実測値を用いたこと並びに CYP1A2 及び CYP2C19 に対する阻害に関するパラメータを更新したことを除き、CTD 5.3.5.4-01 と同様のモデルを用いた。本薬 200 mg QD で 14 日間反復経口投与し、本薬投与 9 日目にカフェイン 150 mg 又はオメプラゾール 20 mg を単回経口投与した際の推定値を求めた。

また、ME3208-2 試験及び 213 試験における CYP1A2 及び 2C19 基質の併用の有無別及びの有害事象の発現状況は、それぞれ表 35 及び表 36 のとおりであり、CYP1A2 及び 2C19 基質の併用の有無で大きな差はないと考えた。

表 35 ME3208-2 試験（最終解析時点^{a)}）及び 213 試験（追加解析時点）における CYP1A2 基質併用の有無別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	ME3208-2 試験 ^{b)}		213 試験 ^{c)}			
	200 mg 1 日 1 回		200 mg 1 日 1 回		200 mg 1 日 2 回	
	CYP1A2 基質 併用なし (18 例)	CYP1A2 基質 併用あり (3 例)	CYP1A2 基質 併用なし (56 例)	CYP1A2 基質 併用あり (10 例)	CYP1A2 基質 併用なし (57 例)	CYP1A2 基質 併用あり (9 例)
全有害事象	88.9 (16)	100 (3)	98.2 (55)	100 (10)	100 (57)	100 (9)
全副作用	33.3 (6)	66.7 (2)	75.0 (42)	70.0 (7)	61.4 (35)	55.6 (5)
重篤な有害事象	38.9 (7)	66.7 (2)	41.1 (23)	40.0 (4)	31.6 (18)	55.6 (5)
投与中止に至った有害事象	5.6 (1)	33.3 (1)	26.8 (15)	10.0 (1)	19.3 (11)	11.1 (1)

発現割合% (例数)

a) 最終被験者登録後 48 週経過時点

b) CYP1A2 基質として、デュロキセチン、カフェイン、ラメルテオンが併用された

c) CYP1A2 基質として、デュロキセチン、メラトニン、ラメルテオンが併用された

表 36 ME3208-2 試験（最終解析時点^{a)}）及び 213 試験（追加解析時点）における CYP2C19 基質併用の有無別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	ME3208-2 試験 ^{b)}		213 試験 ^{c)}			
	200 mg 1 日 1 回		200 mg 1 日 1 回		200 mg 1 日 2 回	
	CYP2C19 基質 併用なし (9 例)	CYP2C19 基質 併用あり (12 例) ^{a)}	CYP2C19 基質 併用なし (28 例)	CYP2C19 基質 併用あり (38 例)	CYP2C19 基質 併用なし (32 例)	CYP2C19 基質 併用あり (34 例)
全有害事象	88.9 (8)	91.7 (11)	100 (28)	97.4 (37)	100 (32)	100 (34)
全副作用	55.6 (5)	25.0 (3)	75.0 (21)	73.7 (28)	65.6 (21)	55.9 (19)
重篤な有害事象	55.6 (5)	33.3 (4)	42.9 (12)	39.5 (15)	28.1 (9)	41.2 (14)
投与中止に至った有害事象	11.1 (1)	8.3 (1)	28.6 (8)	21.1 (8)	21.9 (7)	14.7 (5)

発現割合% (例数)

a) 最終被験者登録後 48 週経過時点

b) CYP2C19 基質として、エシタロプラム、エソメプラゾール、エチゾラム、ポリコナゾール、ラベプラゾール、ランソプラゾール、オメプラゾールが併用された

c) CYP2C19 基質として、エソメプラゾール、オメプラゾール、pantoprazole、ラベプラゾール、ランソプラゾールが併用された

本薬との併用により CYP1A2 基質及び 2C19 基質の曝露量が顕著に増加する可能性は示唆されていないこと、臨床試験における本薬と CYP1A2 及び 2C19 基質の併用時の安全性に特段の問題は認められていないことを踏まえると、本薬と CYP1A2 基質及び 2C19 基質との薬物動態学的相互作用が臨床使用時に問題となる可能性は低いと考えた。

機構は、以下のように考える。

ME3208-2 試験及び 213 試験における本薬と CYP1A2 及び 2C19 基質の併用例及び非併用例での安全性情報からは、本薬と CYP1A2 及び 2C19 基質との薬物相互作用を示唆する明確な懸念は認められていないとの申請者の説明は妥当と考えるが、PBPK モデル解析の結果等を踏まえ、本薬が CYP1A2 を阻害する旨を添付文書で情報提供することが適切と考える。ただし、CYP1A2 及び 2C19 基質と本薬を併用したときの安全性や基質薬の薬物動態に関する情報は限られていることから、本薬と CYP1A2 及び 2C19 基質との薬物動態学的相互作用に関する情報を今後も引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

6.R.3.5 UGT1A3 又は 1A9 基質との併用について

申請者は、本薬は UGT1A3 及び 1A9 を阻害すると考えられたこと（6.1.2.8 参照）を踏まえ、本薬とこれらの基質との併用について、以下のように説明している。

213 試験における UGT1A3 基質の併用の有無別の有害事象の発現状況は、表 37 のとおりであり、UGT1A3 基質の併用の有無で大きな差はないと考えた。なお、ME3208-2 試験では UGT1A3 基質の併用例は認められなかった。

表 37 213 試験（追加解析時点）における UGT1A3 基質^{a)} 併用の有無別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	200 mg 1 日 1 回		200 mg 1 日 2 回	
	UGT1A3 基質 併用なし (46 例)	UGT1A3 基質 併用あり (20 例)	UGT1A3 基質 併用なし (52 例)	UGT1A3 基質 併用あり (14 例)
全有害事象	97.8 (45)	100.0 (20)	100.0 (52)	100.0 (14)
全副作用	69.6 (32)	85.0 (17)	61.5 (32)	57.1 (8)
重篤な有害事象	39.1 (18)	45.0 (9)	32.7 (17)	42.9 (6)
投与中止に至った有害事象	23.9 (11)	25.0 (5)	21.2 (11)	7.1 (1)

発現割合% (例数)

a) UGT1A3 基質として、ロラゼパム、ナプロキセンが併用された

ME3208-2 試験及び 213 試験における UGT1A9 基質の併用の有無別の有害事象の発現状況は表 38 のとおりであり、UGT1A9 基質の併用の有無で大きな差はないと考えた。

表 38 ME3208-2 試験（最終解析時点^{a)}）及び 213 試験（追加解析時点）における UGT1A9 基質併用の有無別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	ME3208-2 試験 ^{b)}		213 試験 ^{b)}			
	200 mg 1 日 1 回		200 mg 1 日 1 回		200 mg 1 日 2 回	
	UGT1A9 基質 併用なし (18 例)	UGT1A9 基質 併用あり (3 例)	UGT1A9 基質 併用なし (55 例)	UGT1A9 基質 併用あり (11 例)	UGT1A9 基質 併用なし (64 例)	UGT1A9 基質 併用あり (2 例)
全有害事象	88.9 (16)	100.0 (3)	100.0 (55)	90.9 (10)	100.0 (64)	100.0 (2)
全副作用	44.4 (8)	0	74.5 (41)	72.7 (8)	59.4 (38)	100.0 (2)
重篤な有害事象	38.9 (7)	66.7 (2)	41.8 (23)	36.4 (4)	32.8 (21)	100.0 (2)
投与中止に至った有害事象	5.6 (1)	33.3 (1)	27.3 (15)	9.1 (1)	17.2 (11)	50.0 (1)

発現割合% (例数)

a) 最終被験者登録後 48 週経過時点

b) UGT1A9 基質として、ミコフェノール酸モフェチルが併用された

以上を踏まえ、本薬と UGT1A3 及び 1A9 の基質との薬物動態学的相互作用を示す明確な懸念は認められていないと考えた。

機構は、以下のように考える。

現時点で本薬と UGT1A3 及び 1A9 基質との併用に係る注意喚起が必要となるほどの明確な情報は得られていないが、*in vitro* 試験において本薬が UGT1A3 及び 1A9 を阻害した旨を添付文書で情報提供することが適切と考える。ただし、UGT1A3 及び 1A9 基質と本薬を併用したときの安全性や基質薬の薬物動態に関する情報は限られていることから、本薬と UGT1A3 及び 1A9 基質との薬物動態学的相互作用に関する情報を今後も引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

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 試験の成績が、主な参考資料として海外第 IIa 相試験 1 試験の成績が提出された（表 39）。

表 39 有効性及び安全性に関する資料の概略

資料区分	実施地域	相	試験名	対象患者	試験デザイン	登録例数	用法・用量の概略	有効性の主要評価項目
評価	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 cGVHD 患者	非盲検 非対照	21 例	本薬 200 mg を QD で経口投与	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 cGVHD 患者	非盲検 非対照 無作為化	200 mg QD 群 : 67 例 200 mg BID 群 : 68 例	本薬 200 mg を QD 又は BID で経口投与	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)
参考	海外	IIa	KD025-208 試験	18 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者	非盲検 非対照	200 mg QD 群 : 17 例 200 mg BID 群 : 16 例 400 mg QD 群 : 21 例	本薬 200 mg を QD 若しくは BID 又は本薬 400 mg を QD で経口投与	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)

提出された臨床試験の主な有効性評価項目の総合効果判定基準は、表 40 のとおりであった。

表 40 総合効果判定基準

評価対象	皮膚、眼、口腔、食道、上部消化管、下部消化管、肝臓、肺、関節・筋膜、及び GSR の治療効果判定
奏効	
完全奏効 (CR)	すべての臓器障害及び GSR により判定した症状が消失。
部分奏効 (PR)	1 つ以上の臓器又は GSR が改善し、その他の臓器又は GSR で悪化が認められない。
Lack of response (LR)	
混合奏効 (LR-M)	1 つ以上の臓器又は GSR の改善が認められるものの、他の臓器又は GSR で悪化が認められる。
不変 (LR-U)	いずれの臓器又は GSR でも、改善も悪化も認められない。
進行 (LR-P)	1 つ以上の臓器又は GSR で悪化が認められ、かつ他のいずれの臓器又は GSR で改善が認められない。

7.1 国内臨床試験

7.1.1 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-01 : 試験番号 ME3208-2 <2021 年 12 月～実施中 [主要解析データカットオフ日 : 2021 年 12 月 31 日⁵³⁾] >)

12 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者 (表 41) (目標症例数 : 20 例⁵³⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 16 施設で実施された。

⁵³⁾ 主要評価項目である最終被験者登録後 24 週経過時点の最良奏効率について、ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象としたイブルチニブの海外第 I/II 相試験 (PCYC-1129-CA 試験) の主要評価項目とされた奏効率の閾値が 25% であったこと (Blood 2017; 130: 2243-50) を踏まえ、閾値を 25%、ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象とした本薬の海外第 IIa 相試験 (208 試験) (J Clin Oncol 2021; 39: 1888-98) 及び 2~5 種類の全身治療の治療歴を有する cGVHD 患者を対象とした本薬の海外第 II 相試験 (213 試験) の成績を踏まえ、期待値を 65% と設定した上で、有意水準両側 5% のもとで検出力を 90% 確保するために必要な症例数は 18 例であり、脱落を 10% と想定して目標症例数は 20 例とされた。

表 41 主な選択・除外基準

<p>〈主な選択基準〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・同種幹細胞移植後である ・中等症から重症の cGVHD と診断されている ・cGVHD に対する全身治療歴が 3 種類以下 ・同種幹細胞移植後の任意の時点で以下のステロイド依存性又は抵抗性の定義に該当する <ul style="list-style-type: none"> ・ステロイド依存性：プレドニゾロンを 0.25 mg/kg/日又は 0.5 mg/kg/隔日以下に減量できない ・ステロイド抵抗性：①プレドニゾロン 1 mg/kg/日を 2 週間投与しても増悪する、②プレドニゾロン 0.5 mg/kg/日以上を 4～8 週間投与しても改善しない又は③症状再燃のためにプレドニゾロン 0.5 mg/kg/日未満に減量できない ・ベースライン前 14 日間においてステロイド剤及び免疫抑制剤の用法・用量が一定である ・ベースライン前 14 日間において cGVHD の症状が持続している ・ベースライン時の Karnofsky (16 歳以上の場合) 又は Lansky (16 歳未満の場合) のパフォーマンススケールが 60 以上である <p>〈主な除外基準〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・活動性の aGVHD と診断されている ・B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス又はヒト免疫不全ウイルス発症の既往歴を有する又はキャリアである ・過去 3 年以内に悪性腫瘍の診断をされた (ただし、移植が行われた悪性腫瘍は除く) ・過去 28 日以内に、cGVHD に対してイブルチニブ又はルキシソリチニブを投与された ・肺機能検査で%FEV₁ が 39%以下又は NIH 肺スコアが 3 である

用法・用量は、本薬 200 mg を食後に QD で経口投与することとされ、治験薬投与中止基準⁵⁴⁾ に該当するまで投与を継続することとされた⁵⁵⁾。

本試験に登録された 21 例全例に本薬が投与され、mITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。最終被験者登録後 24 週経過時点の解析が主要解析とされた。主要解析時点までの本薬の投与期間の中央値 [範囲] は 9.2 [3.5, 13.6] カ月、観察期間の中央値 [範囲] は 9.9 [4.3, 13.6] カ月であった。

主要解析時点までの試験中止例は 1 例であり、中止理由は「死亡」であった。

有効性について、主要評価項目である「最終被験者登録後 24 週経過時点の NIH Consensus Development Project Criteria (2014) に基づく最良奏効率 (本薬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 CR 又は PR を示した被験者の割合)」の主要解析結果は表 42 のとおりであり、95%CI の下限値は事前に設定された閾値奏効率 (25%) を上回った。

表 42 最良総合効果及び最良奏効率の主要解析結果
(NIH Consensus Development Project Criteria (2014)、mITT 集団)

最良総合効果	例数 (%)
	本薬投与例 (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] ^{a)} (%))	18 (85.7 [63.7, 97.0])

a) Clopper-Pearson 法

⁵⁴⁾ 治験薬投与中止基準には、①治験担当医師が臨床的に重要な cGVHD の進行と判断した場合、②移植が行われた悪性腫瘍が進行又は再発した場合、③許容できない有害事象が発現したと治験担当医師が判断した場合、④症状が改善し、治験担当医師が治療上の目的を達成したと判断した場合等が含まれた。

⁵⁵⁾ ステロイド剤は一定の用法・用量で使用することとされたものの、治験担当医師の判断で減量又は増量する場合、以下のとおりとされた。

- ・減量する場合：治験薬投与開始から 2 週間以上経過した時点で、治験担当医師の判断で減量できるものの、投与 12 週経過時点まではベースライン時の用量の 50%を下回らないことを目安とする。
- ・増量する場合：cGVHD のフレア治療のために、プレドニゾロン換算で 1 mg/kg/日を上限として増量できるものの、増量開始から 6 週間以内にベースライン時の用量まで減量できない場合、治験薬投与を中止する。また、治験薬投与開始 6 カ月以内に、ステロイド剤の増量が必要な cGVHD のフレアが 3 回以上発現した場合、治験薬投与を中止する。なお、cGVHD のフレア治療のためにベースライン時の用量より増量している期間も評価は行わないもの、奏効率の解析対象としない。

主要解析時点までの安全性について、有害事象は 85.7% (18/21 例) に、副作用は 38.1% (8/21 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象及び副作用を表 43 及び表 44 にそれぞれ示した。

表 43 2 例以上に認められた有害事象
(安全性解析対象集団、主要解析時点)

	本薬投与例 (21 例)
全有害事象	85.7 (18)
下痢	19.0 (4)
带状疱疹	14.3 (3)
COVID-19	14.3 (3)
白内障	14.3 (3)
背部痛	9.5 (2)
筋痙縮	9.5 (2)
筋肉痛	9.5 (2)
低カリウム血症	9.5 (2)
蕁麻疹	9.5 (2)
浮腫	9.5 (2)

MedDRA/J ver. 24.1 発現割合% (例数)

表 44 2 例以上に認められた副作用
(安全性解析対象集団、主要解析時点)

	本薬投与例 (21 例)
全副作用	38.1 (8)
带状疱疹	9.5 (2)
筋痙縮	9.5 (2)

MedDRA/J ver. 24.1 発現割合% (例数)

主要解析時点までの死亡に至った有害事象は、1 例 (再発急性骨髄性白血病)⁵⁶⁾ に認められたものの、本薬との因果関係は否定された。主要評価時点までの重篤な有害事象は、28.6% (6/21 例 : COVID-19 2 例、気管支炎、気管支アスペルギルス症、肺炎、誤嚥性肺炎、敗血症、イレウス、胃腸ポリープ、心不全、白内障、再発急性骨髄性白血病、縦隔の悪性新生物各 1 例 (重複あり)) に認められた。このうち、肺炎 1 例は本薬との因果関係が否定されず、転帰は回復であった。

主要解析時点までの投与中止に至った有害事象は、1 例 (前述の死亡例の再発急性骨髄性白血病/縦隔の悪性新生物) に認められたものの、本薬との因果関係は否定された。

⁵⁶⁾ 31 歳女性。原疾患は急性骨髄性白血病、cGVHD の罹患期間は 4 カ月。Day 88 の PET-CT で前縦隔に腫瘍が認められ、Day 98 の CT で前縦隔腫瘍による上大静脈症候群と診断された。Day 107 の血液検査で芽球の出現が認められたことにより、急性骨髄性白血病的再発と診断され、本薬の投与は中止、Day 108 からエノシタピン、プレドニゾン、イダルビシン塩酸塩及びメルカプトプリン水和物の併用による化学療法を開始した。また、前縦隔腫瘍に対する生検は危険性が高く困難と判断されたものの、悪性が疑われ、Day 108 より放射線照射を開始した。Day 118 にイレウス及び心不全が発現し、化学療法は中止、Day 119 にイレウス管を留置した。Day 120 に誤嚥性肺炎が発現、以後呼吸状態の悪化を認め、Day 131 に心肺停止、再発急性骨髄性白血病により死亡した。再発急性骨髄性白血病と本薬との因果関係は否定された。

7.2 海外臨床試験

7.2.1 海外第 II 相試験 (213 試験) (CTD 5.3.5.2-03 : 試験番号 KD025-213 <2018 年 10 月～実施中 [主要解析データカットオフ日 : 20 年 月 日³⁸⁾、追加解析データカットオフ日 : 20 年 月 日³⁹⁾] >)

12 歳以上の 2～5 種類の全身治療歴を有する cGVHD 患者 (表 45) (目標症例数 : 主要解析対象 126 例 (各群 63 例)⁵⁷⁾ ⁵⁸⁾)⁵⁹⁾ を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検非対照試験が米国 32 施設で実施された。

表 45 主な選択・除外基準

<p>(主な選択基準)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・同種幹細胞移植後である ・cGVHD に対する全身治療歴が 2～5 種類 ・スクリーニングの 2 週間以上前からステロイド剤の用法・用量が一定である ・cGVHD の症状が持続しており、全身治療の適応を有する ・ベースライン時の Karnofsky (16 歳以上の場合) 又は Lansky (16 歳未満の場合) のパフォーマンススケールが 60 以上である <p>(主な除外基準)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング前の 2 週間以上、cGVHD に対する全身治療の用法・用量が一定ではない ・イブルチニブを投与中である (イブルチニブの治療歴を有する場合、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された) ・スクリーニング時に基礎疾患のがん又はリンパ増殖性疾患が組織学的に再発した ・B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス又はヒト免疫不全ウイルス発症の既往歴を有する又はキャリアである ・過去 3 年以内に悪性腫瘍の診断をされた (ただし、移植が行われた悪性腫瘍、完全に切除された皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌、切除された乳管上皮内癌及び 12 カ月以上 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は除く) ・肺機能検査で%FEV₁ が 39%以下又は NIH 肺スコアが 3 である
--

用法・用量は、本薬 200 mg を食事中又は食後 5 分以内に QD 又は BID で経口投与することとされ、治験薬投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた⁶⁰⁾。なお、有害事象発現時には、表 46 の基準にしたがって本薬の用量を調節することが推奨された。

表 46 本薬の用量調節基準

有害事象	推奨される対処方法
Grade 4 の副作用	・本薬の投与を中止する
Grade 3 以上の AST、ALT 又は総ビリルビンの上昇 ^{a)}	・ Grade 1 以下に改善するまで本薬の投与を中断する ・再開する場合は 1 段階減量 ^{b)} して本薬の投与を再開する ^{c)} ・再度発現する場合は本薬の投与を中止する
Grade 3 の臨床的に意義があると考えられる副作用	・ Grade 1 以下に改善するまで本薬の投与を中断する ・再開する場合は 1 段階減量 ^{b)} して本薬の投与を再開する ^{c)} ・再度発現する場合は Grade 1 以下に改善するまで本薬の投与を中断し、再開する場合はさらに 1 段階減量 ^{b)} して本薬の投与を再開する ^{c)}

a) 本薬との因果関係は問わない

b) 200 mg BID 投与→200 mg QD 投与→200 mg 隔日投与の順に減量

c) 再開後の 2 週間で忍容可能と判断された場合、減量前の用量に増量することが可能とされた

無作為に割り付けられた 135 例 (200 mg QD 群 67 例、200 mg BID 群 68 例) のうち、治験薬未投与で

⁵⁷⁾ 主要評価項目である最終被験者登録後 24 週経過時点の最良奏効率について、FDA との協議を踏まえ、臨床的意義のある値として閾値を 30%、ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象とした本薬の海外第 IIa 相試験 (208 試験) の成績 (J Clin Oncol 2021; 39: 1888-98) を踏まえ、期待値を 55% と設定した上で、各群の主要解析において有意水準両側 4.5% のもとで検出力を 90% 確保するための目標症例数は、脱落を 10% と想定して各群 63 例とされた。

⁵⁸⁾ 治験実施計画書第 1 版では目標症例数は 126 例 (各群 63 例) とされ、治験実施計画書第 2 版において、青年期の患者を組み入れるため青年患者 20 例、生体試料を収集する目的で NIH が主導するコンビオン試験に組み入れるための成人患者 20 例を追加で組み入れることとされたものの、有効性及び安全性に関する主要解析対象には含めないこととされた。

⁵⁹⁾ イブルチニブの治療歴を有する被験者を 10% 以上組み入れる目標が設定された。

⁶⁰⁾ ステロイド剤は治験薬投与開始から 2 週間以上経過した時点で、治験担当医師の判断で減量できることとされた。また、cGVHD のフレア治療のために、プレドニゾロン換算で 1 mg/kg/日 を上限として増量することが可能とされたものの、増量開始から 6 週間以内にベースライン時の用量まで減量できない場合、治験薬投与を中止することとされた。また、治験薬投与開始 6 カ月以内に、ステロイド剤の増量が必要な cGVHD のフレアが 3 回以上発現した場合、治験薬投与を中止することとされた。なお、cGVHD のフレア治療の期間も有効性の評価は行うものの、主要な有効性の解析対象としないこととされた。

あった3例(200 mg QD 群 1例、200 mg BID 群 2例)を除いた132例(200 mg QD 群 66例、200 mg BID 群 66例)が mITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。最終被験者登録後2カ月経過時点で中間解析⁶¹⁾、6カ月経過時点で主要解析、12カ月経過時点で追加解析が計画された。①主要解析時点及び②追加解析時点までの本薬の投与期間の中央値〔範囲〕は、それぞれ①200 mg QD 群 6.7 [0.5, 15.9] カ月、200 mg BID 群 6.7 [0.4, 15.9] カ月及び②200 mg QD 群 9.4 [0.5, 21.9] カ月、200 mg BID 群 11.8 [0.4, 21.9] カ月、観察期間の中央値〔範囲〕は、それぞれ①200 mg QD 群 8.0 [0.6, 15.4] カ月、200 mg BID 群 7.9 [0.9, 15.7] カ月及び②200 mg QD 群 13.4 [0.6, 21.9] カ月、200 mg BID 群 13.7 [0.9, 21.3] カ月であった。

追加解析時点までの試験中止例は21例(200 mg QD 群 13例、200 mg BID 群 8例)であり、中止理由の内訳は、「死亡」14例(200 mg QD 群 8例、200 mg BID 群 6例)、「被験者による中止」5例(200 mg QD 群 3例、200 mg BID 群 2例)及び「追跡不能」2例(200 mg QD 群 2例)であった。

有効性について、主要評価項目である「NIH Consensus Development Project Criteria (2014)に基づく最良奏効率(本薬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 CR 又は PR を示した被験者の割合)」の主要解析結果は表 47 のとおりであり、200 mg QD 群及び 200 mg 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%)を上回った。

表 47 最良総合効果及び最良奏効率の主要解析結果
(NIH Consensus Development Project Criteria <2014>、mITT 集団)

最良総合効果	例数 (%)	
	200 mg QD 群 (66 例)	200 mg 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 ^{a)}] (%))	48 (72.7 [60.4, 83.0])	49 (74.2 [62.0, 84.2])

a) Clopper-Pearson 法

追加解析時点までの安全性について、有害事象は 200 mg QD 群 98.5% (65/66 例)、200 mg BID 群 100% (66/66 例) に、副作用は 200 mg QD 群 74.2% (49/66 例)、200 mg BID 群 60.6% (40/66 例) に認められた。いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象及び 5%以上に認められた副作用を表 48 及び表 49 にそれぞれ示した。

⁶¹⁾ 中間解析は、有意水準両側 0.5%のもと Hochberg の方法を用いて各群における比較を行う計画であった。また、中間解析の結果、両群の有効性が認められた場合には主要解析では 95%CI の下限値と閾値を比較し、両群のいずれにおいても有効性が認められなかった場合には主要解析では有意水準両側 4.5%のもと Hochberg の方法を用いて各群における比較を実施し、いずれか片方の群でのみ有効性が認められなかった場合には主要解析ではその群について 95.5%CI の下限値と閾値を比較する計画であった。結果として、中間解析では両群のいずれにおいても有効性が認められた。なお、中間解析の結果による早期有効中止は計画されなかった。

表 48 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、追加解析時点)

	200 mg QD 群 (66 例)	200 mg BID 群 (66 例)
全有害事象	98.5 (65)	100 (66)
疲労	45.5 (30)	30.3 (20)
下痢	34.8 (23)	31.8 (21)
悪心	34.8 (23)	27.3 (18)
呼吸困難	31.8 (21)	18.2 (12)
咳嗽	30.3 (20)	25.8 (17)
嘔吐	27.3 (18)	15.2 (10)
上気道感染	25.8 (17)	27.3 (18)
末梢性浮腫	25.8 (17)	19.7 (13)
発熱	21.2 (14)	9.1 (6)
頭痛	19.7 (13)	27.3 (18)
筋痙攣	19.7 (13)	19.7 (13)
嚥下障害	19.7 (13)	1.5 (1)
高血圧	18.2 (12)	16.7 (11)
関節痛	18.2 (12)	12.1 (8)
食欲減退	18.2 (12)	7.6 (5)
腹痛	16.7 (11)	10.6 (7)
高血糖	15.2 (10)	18.2 (12)
四肢痛	12.1 (8)	15.2 (10)
そう痒症	12.1 (8)	13.6 (9)
湿性咳嗽	12.1 (8)	10.6 (7)
口内乾燥	12.1 (8)	7.6 (5)
挫傷	12.1 (8)	4.5 (3)
鼻閉	10.6 (7)	12.1 (8)
転倒	10.6 (7)	12.1 (8)
肺炎	10.6 (7)	10.6 (7)
背部痛	10.6 (7)	10.6 (7)
便秘	10.6 (7)	7.6 (5)
腹部膨満	10.6 (7)	0
γ-GTP 増加	9.1 (6)	15.2 (10)
AST 増加	7.6 (5)	12.1 (8)
浮動性めまい	7.6 (5)	12.1 (8)
貧血	7.6 (5)	12.1 (8)
血中クレアチニン増加	7.6 (5)	10.6 (7)
ALT 増加	6.1 (4)	10.6 (7)

MedDRA/J ver. 20.0 発現割合% (例数)

表 49 いずれかの群で 5%以上に認められた副作用
(安全性解析対象集団、追加解析時点)

	200 mg QD 群 (66 例)	200 mg BID 群 (66 例)
全副作用	74.2 (49)	60.6 (40)
疲労	25.8 (17)	21.2 (14)
悪心	13.6 (9)	10.6 (7)
下痢	9.1 (6)	7.6 (5)
頭痛	9.1 (6)	7.6 (5)
嘔吐	9.1 (6)	1.5 (1)
食欲減退	7.6 (5)	3.0 (2)
AST 増加	6.1 (4)	9.1 (6)
高血糖	6.1 (4)	3.0 (2)
末梢性ニューロパチー	6.1 (4)	3.0 (2)
呼吸困難	6.1 (4)	1.5 (1)
便秘	6.1 (4)	1.5 (1)
ALT 増加	4.5 (3)	7.6 (5)
末梢性浮腫	3.0 (2)	6.1 (4)
関節痛	3.0 (2)	6.1 (4)
高血圧	1.5 (1)	6.1 (4)
そう痒症	1.5 (1)	6.1 (4)
血中 ALP 増加	0	6.1 (4)
無力症	0	6.1 (4)

MedDRA/J ver. 20.0 発現割合% (例数)

追加解析時点までの死亡に至った有害事象は、200 mg QD 群 6.1% (4/66 例：血胸⁶²⁾、誤嚥⁶³⁾、呼吸不全⁶³⁾、多臓器機能不全症候群⁶⁴⁾、敗血症性ショック⁶⁴⁾、再発急性骨髄性白血病⁶⁵⁾ 各 1 例 (重複あり)、200 mg BID 群 6.1% (4/66 例：心停止⁶⁶⁾ ⁶⁷⁾ 2 例、cGVHD⁶⁸⁾、呼吸停止⁶⁹⁾ 各 1 例) に認められ、200 mg QD 群の多臓器機能不全症候群 1 例及び 200 mg BID 群の cGVHD1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

追加解析時点までの重篤な有害事象は、200 mg QD 群 40.9% (27/66 例)、200 mg BID 群 34.8% (23/66 例) に認められ (表 50)、重篤な副作用は、200 mg QD 群 7.6% (5/66 例：蜂巣炎、感染性大腸炎、肺炎、ブドウ球菌性菌血症、下痢、悪心、嘔吐、多臓器機能不全症候群各 1 例 (重複あり))、200 mg BID 群 3.0% (2/66 例：微小血管症性溶血性貧血、cGVHD 各 1 例) に認められた。重篤な副作用の転帰は、200 mg QD 群の下痢、悪心、嘔吐各 1 例 (重複あり) は未回復、200 mg QD 群の多臓器機能不全症候群 1 例及び 200 mg BID 群の cGVHD1 例は死亡、その他は軽快又は回復であった。

表 50 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団、追加解析時点)

群	重篤な有害事象
200 mg QD 群	肺炎 ^{a)} 6 例、発熱 3 例、敗血症、ライノウイルス感染、ブドウ球菌性菌血症 ^{a)} 、下痢 ^{a)} 、再発急性骨髄性白血病、急性腎障害各 2 例、肺感染、蜂巣炎 ^{a)} 、上気道感染、医療機器関連感染、感染性大腸炎 ^{a)} 、敗血症性ショック、悪心 ^{a)} 、嘔吐 ^{a)} 、腸膀胱炎、イレウス、腸壁気腫症、小腸閉塞、呼吸困難、肺塞栓症、誤嚥、喘息、血胸、呼吸不全、うっ血性心不全、心筋梗塞、無力症、多臓器機能不全症候群 ^{a)} 、低血圧、血腫、転倒、股関節部骨折、錯乱状態、血尿、腎結石症、脱水各 1 例 (重複あり)
200 mg BID 群	肺炎 3 例、肺感染、腹痛、呼吸困難、心停止、背部痛各 2 例、敗血症、蜂巣炎、上気道感染、虫垂炎、コロナウイルス感染、インフルエンザ、リステリア症、ウイルス性上気道感染、悪心、嘔吐、大腸炎、上部消化管出血、肺塞栓症、胸水、呼吸停止、急性冠動脈症候群、心嚢液貯留、頻脈、末梢性浮腫、低血圧、深部静脈血栓症、骨折、錯乱状態、精神状態変化、貧血、微小血管症性溶血性貧血 ^{a)} 、胆管炎、cGVHD ^{a)} 各 1 例 (重複あり)

MedDRA/J ver. 20.0

a) 副作用とされた事象 (200 mg QD 群の肺炎、ブドウ球菌性菌血症、下痢は各 1 例)

追加解析時点までに投与中止に至った有害事象は、200 mg QD 群 24.2% (16/66 例)、200 mg BID 群 18.2% (12/66 例) に認められ (表 51)、投与中止に至った副作用は、200 mg QD 群 13.6% (9/66 例：悪心 3 例、疲労、多臓器機能不全症候群、トランスアミナーゼ上昇、好中球減少症、蜂巣炎、食欲減退、

⁶²⁾ 4 歳男性。原疾患は急性骨髄性白血病、cGVHD の罹患期間は 4 年 7 カ月。Day 27 に咳嗽と息切れの精査目的で施行した胸部 CT で肺結節及び肺臓炎、腹部～骨盤の造影 CT で結腸の広範囲に気腫が認められ、肺結節及び結腸気腫の精査のために入院、本薬の投与は中止、中心静脈栄養で管理され、抗菌薬投与が開始された。Day 30 に肺結節に対する CT ガイド下生検中に血胸が発現し、心肺停止に至り、死亡した。血胸と本薬との因果関係は否定された。

⁶³⁾ 7 歳男性。原疾患は急性骨髄性白血病、cGVHD の罹患期間は 2 年 7 カ月。Day 47 に誤嚥性肺炎及び呼吸不全の診断で入院。本薬の投与は中止、気管挿管、昇圧剤投与等が行われたものの、Day 57 に死亡した。誤嚥は合併症の食道狭窄によるものと疑われ、誤嚥及び呼吸不全のいずれも本薬との因果関係は否定された。

⁶⁴⁾ 7 歳男性。原疾患は急性骨髄性白血病、cGVHD の罹患期間は 4 カ月。Day 15 に悪心 (Grade 2)、嘔吐 (Grade 3) 及び下痢 (Grade 2) のために入院、本薬の投与は中止された。Day 16 に急性低酸素血症性呼吸不全が発現し、気管挿管が行われ、集中治療室へ入室した。入院後の誤嚥性肺炎によると考えられる好中球減少性敗血症性ショック及び多臓器不全を来しており、Day 17 に敗血症性ショック及び多臓器機能不全症候群により死亡した。敗血症性ショックと本薬との因果関係は否定された一方、多臓器機能不全症候群と本薬との因果関係は否定されなかった。

⁶⁵⁾ 5 歳男性。原疾患は急性骨髄性白血病、cGVHD の罹患期間は 3 年 3 カ月。Day 39 にフローサイトメトリーを実施した結果、芽球が 15% を占めており、急性骨髄性白血病の再発が示唆され、Day 40 の骨髄生検では芽球が 87% を占めており、急性骨髄性白血病の再発及び急速な進行が確認され、Day 41 に本薬の投与は中止された。Day 56 に再発急性骨髄性白血病の急速な進行により死亡した。再発急性骨髄性白血病と本薬との因果関係は否定された。

⁶⁶⁾ 9 歳男性。原疾患は急性骨髄性白血病、cGVHD の罹患期間は 11 年 9 カ月。Day 12 に呼吸困難の悪化により本薬の投与は中止、Day 19 に上部消化管出血、呼吸困難、貧血、胸水及び上肢浮腫のため入院、Day 25 に状態が悪化、Day 26 に心停止が発現、死亡した。主要な死因は心停止とされ、心停止と本薬との因果関係は否定された。

⁶⁷⁾ 9 歳男性。原疾患はびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、cGVHD の罹患期間は 4 年 11 カ月。Day 276 に呼吸窮迫が発現し、救急搬送された。搬送時から到着後にかけて、心停止が発現し、心肺蘇生に反応し、自己心拍が再開することを複数回繰り返したものの、3 回の心停止後、蘇生不要である旨が家族より伝えられ、死亡した。心停止と本薬との因果関係は否定された。

⁶⁸⁾ 7 歳男性。原疾患は骨髄異形成症候群、cGVHD の罹患期間は 4 年 3 カ月。Day 273 に cGVHD の著しい改善を認めなかったため、本薬の投与を中止、Day 291 に救急外来に来院、Day 292 に cGVHD に関連する感染により死亡した。cGVHD に関連する感染について、cGVHD 及びプレドニゾンによる可能性もあるものの、本薬との因果関係は否定されなかった。

⁶⁹⁾ 4 歳女性。原疾患は急性骨髄性白血病、cGVHD の罹患期間は 5 年 9 カ月。Day 237 に呼吸窮迫が発現し、救急搬送された。搬送中に心肺停止に至り、心肺蘇生に反応せず、死亡した。死亡に至った有害事象は呼吸停止とされ、当該事象の主たる要因として肺の cGVHD が考えられたため、呼吸停止と本薬との因果関係は否定された。

筋痙縮、開口障害各 1 例（重複あり））、200 mg BID 群 10.6%（7/66 例：AST 増加 2 例、疲労、ALT 増加、微小血管症性溶血性貧血、潰瘍性角膜炎、頭痛、激越各 1 例（重複あり））に認められた。投与中止に至った副作用の転帰は、200 mg QD 群の悪心、疲労、好中球減少症、食欲減退各 1 例及び 200 mg BID 群の AST 増加、ALT 増加、潰瘍性角膜炎各 1 例（重複あり）は未回復、200 mg QD 群の筋痙縮/開口障害 1 例は不明、200 mg QD 群の多臓器機能不全症候群 1 例は死亡、その他は軽快又は回復であった。

表 51 投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団、追加解析時点）

群	投与中止に至った有害事象
200 mg QD 群	悪心 ^{a)} 3 例、再発急性骨髄性白血病 2 例、芽球細胞数増加、トランスアミナーゼ上昇 ^{a)} 、疲労 ^{a)} 、多臓器機能不全症候群 ^{a)} 、蜂巣炎 ^{a)} 、形質細胞性骨髄腫、誤嚥、呼吸不全、好中球減少症 ^{a)} 、片頭痛、血腫、低血圧、食欲減退 ^{a)} 、筋痙縮 ^{a)} 、開口障害 ^{a)} 各 1 例（重複あり）
200 mg BID 群	AST 増加 ^{a)} 、呼吸困難各 2 例、腹痛、便秘、後腹膜腫瘍、ALT 増加 ^{a)} 、疲労 ^{a)} 、脳膿瘍、コロナウイルス感染、肺炎、敗血症、微小血管症性溶血性貧血 ^{a)} 、頭痛 ^{a)} 、紅斑、皮膚のつっぱり感、皮膚潰瘍、潰瘍性角膜炎 ^{a)} 、激越 ^{a)} 各 1 例（重複あり）

MedDRA/J ver. 20.0

a) 副作用とされた事象（200 mg QD 群の悪心は 3 例、200 mg BID 群の AST 増加は 2 例）

7.2.2 海外第 IIa 相試験（208 試験）（CTD 5.3.5.2-02：試験番号 KD025-208 <2016 年 9 月～実施中 [データカットオフ日：20 年 月 日³⁶⁾] > 〈参考資料〉）

18 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者（表 52）（目標症例数：48 例〈各群 16 例〉⁷⁰⁾）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が米国 7 施設で実施された。

表 52 主な選択・除外基準

<p>〈主な選択基準〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・同種骨髄移植又は造血細胞移植後である ・cGVHD に対する全身治療歴が 3 種類以下 ・ステロイド剤単独又はステロイド剤とカルシニューリン阻害剤との併用を投与中である ・2 カ月以上のステロイド剤の投与後に、2014 年の NIH Consensus Development Project が提唱した cGVHD の臨床試験に関する定義に基づき、持続性かつ活動性の cGVHD の症状が認められる ・ベースライン時の Karnofsky のパフォーマンススケールが 40 を超える <p>〈主な除外基準〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・aGVHD と診断されている ・スクリーニング時に基礎疾患のがん又はリンパ増殖性疾患の再発が認められた ・B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス又はヒト免疫不全ウイルス発症の既往歴を有する ・過去 3 年以内に悪性腫瘍の診断をされた（ただし、移植が行われた悪性腫瘍、完全に切除された皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌、切除された子宮頸部上皮内癌、切除された乳管上皮内癌及び根治切除後の低リスク前立腺癌は除く）
--

用法・用量は、本薬 200 mg QD 若しくは BID 又は 400 mg QD、食事中又は食後 5 分以内に経口投与することとされ^{71) 72)}、治験薬投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。なお、有害事象発現時には、表 53 の基準にしたがって本薬の用量を調節することが推奨された。

⁷⁰⁾ 各群において 16 例を組み入れた場合、有害事象について、①発現割合が 14%以上の有害事象が 1 例以上の被験者に認められる確率が 90%を超えること、及び②発現割合が 10%以上の有害事象が 1 例以上の被験者に認められる確率が 80%を超えること、奏効について、奏効率を 25%と仮定すると、①③例以上の被験者で奏効が認められる確率が約 80%であること、及び②2 例以上の被験者で奏効が認められる確率が約 90%であることを踏まえ、設定された。

⁷¹⁾ 100 mg カプセル又は 200 mg 錠を使用した（200 mg QD 群：100 mg 2 カプセル又は 200 mg 1 錠を QD 投与、200 mg BID 群：100 mg 2 カプセル又は 200 mg 1 錠を BID 投与、400 mg QD 群：100 mg 4 カプセル又は 200 mg 2 錠を QD 投与）。

⁷²⁾ 200 mg QD 群の被験者 8 例に本薬を 2 カ月投与した後に安全性を評価し、安全性の懸念を示す兆候が認められないことを確認した上で 200 mg BID 群の組入れを開始し、400 mg QD 群についても、200 mg BID 群の被験者 8 例における安全性評価を行った後に組入れを開始した。

表 53 本薬の用量調節基準

有害事象	推奨される対処方法
Grade 3 の副作用	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1 以下に改善するまで本薬の投与を中断する 再開する場合は1段階減量^{b)}して本薬の投与を再開する^{c)}
Grade 2 の肝毒性以外の副作用 ^{a)}	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1 以下に改善するまで本薬の投与を中断する 再開する場合は投与中断前の用量で本薬の投与を再開する^{c)}
Grade 2 の肝毒性	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1 以下に改善するまで本薬の投与を中断する 再開する場合は1段階減量^{b)}して本薬の投与を再開する^{c)}

a) 本薬との因果関係は問わない。

b) 200 mg QD 群：200 mg QD→100 mg QD（100 mg カプセル使用の場合）又は 200 mg 隔日（200 mg 錠使用の場合）

200 mg BID 群：200 mg BID→200 mg QD、400 mg QD 群：400 mg QD→200 mg QD

本試験に組み入れられた 54 例（200 mg QD 群 17 例、200 mg BID 群 16 例、400 mg QD 群 21 例）全例に治験薬が投与され、mITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。本申請時には、最終被験者登録後約 2 年 6 カ月経過時点で実施された解析の結果が提出された。本薬の投与期間の中央値〔範囲〕は、200 mg QD 群 8.5 [1.9, 44.7] カ月、200 mg BID 群 7.5 [0.8, 38.9] カ月、400 mg QD 群 9.0 [0.7, 35.4] カ月、観察期間の中央値〔範囲〕は、200 mg QD 群 41.3 [7.4, 44.2] カ月、200 mg BID 群 39.1 [1.0, 40.7] カ月、400 mg QD 群 30.1 [0.7, 35.3] カ月であった。

試験中止例は 19 例（200 mg QD 群 7 例、200 mg BID 群 3 例、400 mg QD 群 9 例）であり、中止理由の内訳は、「死亡」13 例（200 mg QD 群 4 例、200 mg BID 群 2 例、400 mg QD 群 7 例）、「追跡不能」5 例（200 mg QD 群 2 例、200 mg BID 群 1 例、400 mg QD 群 2 例）及び「その他」1 例（200 mg QD 群 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である「NIH Consensus Development Project Criteria（2014）に基づく最良奏効率（本薬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 CR 又は PR を示した被験者の割合）」の結果は表 54 のとおりであった。

表 54 最良総合効果及び最良奏効率の結果
(NIH Consensus Development Project Criteria <2014>、mITT 集団)

最良総合効果	例数 (%)		
	200 mg QD 群 (17 例)	200 mg BID 群 (16 例)	400 mg 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 ^{a)}] (%))	11 (64.7 [38.3, 85.8])	11 (68.8 [41.3, 89.0])	13 (61.9 [38.4, 81.9])

a) Clopper-Pearson 法

安全性について、有害事象は 200 mg QD 群 100% (17/17 例)、200 mg BID 群 100% (16/16 例)、400 mg QD 群 95.2% (20/21 例) に、副作用は 200 mg QD 群 47.1% (8/17 例)、200 mg BID 群 50.0% (8/16 例)、400 mg QD 群 66.7% (14/21 例) に認められた。いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象及び副作用を表 55 及び表 56 にそれぞれ示した。

表 55 いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	200 mg QD 群 (17 例)	200 mg BID 群 (16 例)	400 mg QD 群 (21 例)
全有害事象	100 (17)	100 (16)	95.2 (20)
上気道感染	52.9 (9)	56.3 (9)	33.3 (7)
下痢	35.3 (6)	31.3 (5)	33.3 (7)
悪心	35.3 (6)	25.0 (4)	42.9 (9)
疲労	35.3 (6)	18.8 (3)	47.6 (10)
ALT 増加	35.3 (6)	18.8 (3)	9.5 (2)
貧血	29.4 (5)	25.0 (4)	0
高血圧	29.4 (5)	12.5 (2)	19.0 (4)
AST 増加	29.4 (5)	12.5 (2)	4.8 (1)
γ-GTP 増加	23.5 (4)	25.0 (4)	0
頭痛	23.5 (4)	18.8 (3)	28.6 (6)
筋力低下	23.5 (4)	6.3 (1)	9.5 (2)
血中 ALP 増加	23.5 (4)	6.3 (1)	0
末梢性浮腫	17.6 (3)	25.0 (4)	28.6 (6)
高カリウム血症	17.6 (3)	12.5 (2)	14.3 (3)
体重増加	17.6 (3)	6.3 (1)	4.8 (1)
蛋白尿	17.6 (3)	6.3 (1)	0
鼻閉	17.6 (3)	0	4.8 (1)
呼吸困難	11.8 (2)	37.5 (6)	33.3 (7)
眼乾燥	11.8 (2)	25.0 (4)	9.5 (2)
嘔吐	11.8 (2)	18.8 (3)	19.0 (4)
脱水	11.8 (2)	18.8 (3)	9.5 (2)
腹痛	11.8 (2)	12.5 (2)	19.0 (4)
四肢痛	11.8 (2)	12.5 (2)	19.0 (4)
食欲減退	11.8 (2)	12.5 (2)	19.0 (4)
挫傷	11.8 (2)	12.5 (2)	14.3 (3)
筋肉痛	11.8 (2)	6.3 (1)	14.3 (3)
振戦	11.8 (2)	6.3 (1)	14.3 (3)
高血糖	11.8 (2)	0	14.3 (3)
咳嗽	5.9 (1)	25.0 (4)	33.3 (7)
発熱	5.9 (1)	18.8 (3)	14.3 (3)
急性腎障害	5.9 (1)	18.8 (3)	9.5 (2)
低酸素症	5.9 (1)	12.5 (2)	23.8 (5)
不安	5.9 (1)	12.5 (2)	14.3 (3)
便秘	5.9 (1)	6.3 (1)	14.3 (3)
高尿酸血症	5.9 (1)	6.3 (1)	14.3 (3)
甲状腺機能低下症	5.9 (1)	6.3 (1)	14.3 (3)
筋痙縮	5.9 (1)	0	28.6 (6)
うつ病	0	25.0 (4)	14.3 (3)
嚥下障害	0	18.8 (3)	9.5 (2)
非心臓性胸痛	0	18.8 (3)	4.8 (1)
失神寸前の状態	0	18.8 (3)	0
霧視	0	12.5 (2)	19.0 (4)
関節痛	0	6.3 (1)	23.8 (5)
結膜炎	0	6.3 (1)	14.3 (3)
不眠症	0	0	14.3 (3)

MedDRA/J ver. 20.0 発現割合% (例数)

表 56 いずれかの群で 3 例以上に認められた副作用 (安全性解析対象集団)

	200 mg QD 群 (17 例)	200 mg BID 群 (16 例)	400 mg QD 群 (21 例)
全副作用	47.1 (8)	50.0 (8)	66.7 (14)
γ-GTP 増加	17.6 (3)	0	0
悪心	11.8 (2)	6.3 (1)	19.0 (4)
疲労	5.9 (1)	12.5 (2)	14.3 (3)
頭痛	5.9 (1)	0	19.0 (4)
筋痙縮	0	0	14.3 (3)

MedDRA/J ver. 20.0 発現割合% (例数)

死亡に至った有害事象は、400 mg QD 群 23.8% (5/21 例：心嚢液貯留⁷³⁾、白血病再発⁷⁴⁾、肺感染⁷⁵⁾、心停止⁷⁶⁾、肺 GVHD⁷⁷⁾ 各 1 例) に認められたものの、いずれも本薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、200 mg QD 群 29.4% (5/17 例)、200 mg BID 群 37.5% (6/16 例)、400 mg QD 群 61.9% (13/21 例) に認められ (表 57)、重篤な副作用は、400 mg QD 群の 1 例 (肺炎) に認められた。重篤な副作用の転帰は、未回復であった。

表 57 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団)

群	重篤な有害事象
200 mg QD 群	肺炎、急性呼吸不全、閉塞性細気管支炎、髄膜転移、アナフィラキシー反応、蛋白尿、A 型インフルエンザウイルス検査陽性、脂肪腫症各 1 例 (重複あり)
200 mg BID 群	肺感染、菌血症、蜂巣炎、シトロパクター感染、ステノトロフォモナス感染、尿路感染、呼吸困難、非心臓性胸痛、慢性皮膚 GVHD、急性腎障害、レスピロウイルス検査陽性、筋力低下、ラクナ梗塞、塞栓症各 1 例 (重複あり)
400 mg QD 群	呼吸困難 3 例、肺感染、低酸素症、インフルエンザ様疾患各 2 例、肺炎 ^{a)} 、ウイルス性肺炎、水痘帯状疱疹ウイルス感染、胸水、治療抵抗性急性リンパ性白血病、白血病再発、骨髄異形成症候群、肺 GVHD、尿閉、心停止、心嚢液貯留、腹壁血腫、小腸閉塞、発熱性好中球減少症、パートナーの妊娠各 1 例 (重複あり)

MedDRA/J ver. 20.0

a) 副作用とされた事象

投与中止に至った有害事象は、200 mg QD 群 35.3% (6/17 例：再発ホジキン病、髄膜転移、蛋白尿、下痢、頭痛、閉塞性細気管支炎各 1 例)、200 mg BID 群 31.3% (5/16 例：蜂巣炎、急性腎障害、紅斑性皮疹、皮膚病変、慢性皮膚 GVHD、女性化乳房各 1 例 (重複あり))、400 mg QD 群 38.1% (8/21 例：治療抵抗性急性リンパ性白血病、再発急性骨髄性白血病、白血病再発、骨髄異形成症候群、形質細胞性骨髄腫、肺感染、心停止、疲労各 1 例) に、投与中止に至った副作用は、200 mg QD 群の 2 例 (下痢、頭痛各 1 例)、400 mg QD 群の 1 例 (疲労) に認められた。投与中止に至った副作用の転帰は、200 mg QD 群の下痢 1 例及び 400 mg QD 群の疲労 1 例は未回復、200 mg QD 群の頭痛 1 例は回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国内第 III 相試験 (ME3208-2 試験) 及び海外第 II 相試験 (213 試験) について

申請者は、ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (ME3208-2 試験) 及び 2~5 種類の全身治療歴を有する cGVHD 患者を対象とした海外第 II 相試験 (213 試験) の試験デザインについて、以下のように説明している。

213 試験の対象は 2~5 種類の全身治療歴を有する cGVHD 患者とされていたが、ステロイド剤に関して、「スクリーニングの 2 週間以上前からステロイド剤の用法・用量が一定である」及び「cGVHD の症

⁷³⁾ 41 歳男性。原疾患は急性骨髄性白血病、cGVHD の罹患期間は 1 年 1 カ月。Day 878 に息切れの増悪のために近医を受診し、肺炎の診断で入院、Day 881 に本薬の投与は中止、Day 894 に退院となった。Day 895 に本薬の投与が再開されたものの、同日に胸水及び心嚢液貯留が発現し、再度入院、胸腔ドレーン留置等が行われ、Day 910 に退院となったものの、Day 925 に心嚢液貯留を伴う胸水の増悪により呼吸不全に至り、死亡した。死亡に至った有害事象は心嚢液貯留とされ、当該事象の主たる要因として cGVHD が考えられ、本薬との因果関係は否定された。

⁷⁴⁾ 71 歳女性。原疾患は急性骨髄性白血病、cGVHD の罹患期間は 2 年 3 カ月。Day 8 に心嚢液、胸水及び腹水貯留を認め、入院となった。当該所見については、胸水の病理学的検査の結果、芽球が検出され、白血病再発 (髄外再発) と診断された。Day 21 に本薬の投与は中止、Day 25 に白血病再発により死亡した。白血病再発と本薬との因果関係は否定された。

⁷⁵⁾ 21 歳女性。原疾患は慢性リンパ性白血病、cGVHD の罹患期間は 2 年 2 カ月。Day 55 に呼吸困難が発現し、入院、本薬の投与は中止された。Day 58 に低酸素血症の悪化により気管挿管され、Day 60 に抜管されたものの、同日に再挿管、Day 68 に抜管されたものの、低酸素血症が発現し、同日に再挿管、心肺停止に至り、心肺蘇生に反応せず、死亡した。死亡に至った有害事象は肺感染とされ、当該事象の要因として肺 GVHD 等と考えられ、肺感染と本薬との因果関係は否定された。

⁷⁶⁾ 21 歳男性。原疾患は急性骨髄性白血病、cGVHD の罹患期間は 5 カ月。Day 22 に自宅で心停止が発現、救急搬送され、救急外来で死亡確認された。心停止と本薬との因果関係は否定された。

⁷⁷⁾ 61 歳男性。原疾患は非ホジキンリンパ腫、cGVHD の罹患期間は 13 年 8 カ月。Day 430 に呼吸困難及び低酸素血症が発現し、入院、酸素投与に加えて、抗菌薬、抗真菌薬及びステロイド剤の投与が行われた。自宅でのホスピスケアに移行する方針となり、Day 433 に本薬の投与は中止となり退院、Day 434 に肺の GVHD 悪化により死亡した。肺の GVHD 悪化と本薬との因果関係は否定された。

状が持続しており、全身治療の適応を有する」旨（表 45）が選択基準に設定されていたこと等から、213 試験の対象は、ME3208-2 試験の対象であるステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者と同様の患者集団であったと考える。

ME3208-2 試験及び 213 試験は、いずれも非盲検非対照試験として実施された。ME3208-2 試験及び 213 試験のいずれの試験計画時点においても、ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者に対する標準治療は確立しておらず、既存治療のいずれかの薬剤を適切な対照群として選択することは困難であった。また、日常診療において、ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者に対しては無治療で経過観察することはなく、何らかの治療が行われており、プラセボ対照の比較試験とすることは困難であった。以上より、ME3208-2 試験及び 213 試験を非盲検非対照試験とした。

さらに、以下の点を踏まえると、ME3208-2 試験の成績に加えて、213 試験の成績に基づき、ステロイド依存性及び抵抗性の cGVHD 患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価することは適切であると考ええる。

- 日本人及び外国人の cGVHD 患者における本薬の薬物動態に明確な差異は認められていないこと（6.R.1 参照）
- cGVHD の診断及び重症度分類の基準に国内外差はなく、試験実施時点の実臨床における治療についても国内外で概ね同様であること。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえると、ME3208-2 試験及び 213 試験を非盲検非対照試験として実施したことはやむを得なかった。また、ME3208-2 試験の結果に基づいて日本人のステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD に対する本薬の有効性及び安全性を検討する際に、213 試験の結果を参考とすることに大きな問題はないと判断するが、非盲検非対照試験である ME3208-2 試験及び 213 試験において、本薬の有効性を適切に評価できているか否かは、試験デザイン等も踏まえて検討する必要がある。

7.R.2 有効性について

機構は、7.R.2.1 及び 7.R.2.2 の検討より、ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと考える。

7.R.2.1 主要評価項目等の結果について

申請者は、ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者における本薬の有効性について、以下のよう

に説明している。

海外第 II 相試験（213 試験）の主要評価項目は、NIH Consensus Development Project（2014）（Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21: 389-401、Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21: 1343-59 等）で定義された客観的な有効性指標である「NIH Consensus Development Project Criteria（2014）に基づく最良奏効率」と設定した。また、主要解析時点については、ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象とした本薬の海外第 IIa 相試験（208 試験）において奏効が認められた被験者の約 9 割で本薬投与開始後 24 週までに奏効が認められたこと（J Clin Oncol 2021; 39: 1888-98）から、最終被験者登録後 24 週経過時点と設定した。主要評価項目の閾値について、FDA との協議を踏まえ、臨床的意義のある値として 30%と設定した。当該設定について、同様の患者を対象として実施された既承認の cGVHD 治療薬（イブルチニブ）

の海外第 I/II 相試験 (PCYC-1129-CA 試験) の主要評価項目とされた奏効率の閾値が 25%であったこと (Blood 2017; 130: 2243-50) を踏まえると、適切であったと考える。

主要評価項目とされた「NIH Consensus Development Project Criteria (2014) に基づく最良奏効率」について、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群のいずれでも、主要解析時点において、95%CI の下限値は事前に設定された閾値奏効率 (30%) を上回った (表 47)。

また、追加解析時点での主要評価項目、主な副次評価項目等の結果は表 58 のとおりであった。200 mg QD 群及び 200 mg BID 群のいずれにおいても、奏効持続期間等の結果より本薬の奏効に一定の持続が認められ、Lee cGVHD 症状評価尺度⁷⁸⁾ の結果より本薬による QOL の改善が認められた。なお、200 mg QD 群において、追加解析時点の臓器別最良奏効率 (本薬投与期間中のいずれかの評価時点で、一度でも治療効果⁷⁹⁾ が CR 又は PR を示した被験者の割合) は、皮膚 30.9% (17/55 例)、眼 33.3% (16/48 例)、口腔 50.0% (15/30 例)、食道 47.4% (9/19 例)、上部消化管 53.8% (7/13 例)、下部消化管 50.0% (3/6 例)、肝臓 33.3% (3/9 例)、肺 29.2% (7/24 例)、関節・筋膜 72.5% (37/51 例) であり、評価対象とした病変を有するすべての臓器で奏効が認められ、いずれの臓器においても CR が認められた。

表 58 213 試験における主要評価項目、主な副次評価項目等の追加解析結果 (mITT 集団)

	200 mg QD 群 (66 例) (観察期間中央値 13.4 カ月)	200 mg BID 群 (66 例) (観察期間中央値 13.7 カ月)
最良奏効率 [95%CI ^{a)}] (いずれかの評価時点で奏効が認められた被験者数)	72.7 [60.4, 83.0] % (48 例)	77.3 [65.3, 86.7] % (51 例)
奏効持続期間 ^{b)} の中央値 [95%CI]	19.9 [8.4, 41.4] 週	20.9 [12.1, 74.3] 週
本薬投与開始後 24 週時点の奏効率 [95%CI ^{a)}] (24 週時点で奏効が認められた被験者数/評価対象被験者数)	74.4 [57.9, 87.0] % (29/39 例)	73.2 [57.1, 85.8] % (30/41 例)
Lee cGVHD 症状評価尺度による総合要約スコアの 7 点以上の 低下が認められた被験者の割合 [95%CI ^{a)}]	57.6 [44.8, 69.7] % (38 例)	62.1 [49.3, 73.8] % (41 例)

a) Clopper-Pearson 法により算出

b) CR 又は PR と最初に評価された時点を開始日とし、評価が悪化 (①CR から PR 又は②PR から LR となった評価時点)、cGVHD 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

なお、追加解析時点までにベースライン時からステロイド剤を減量した被験者は、200 mg QD 群では 59.1% (39/66 例)、200 mg BID 群では 68.2% (45/66 例) であり、ステロイド剤を中止した被験者は、200 mg QD 群では 18.2% (12/66 例)、200 mg BID 群では 22.7% (15/66 例) であった。ステロイド剤の 1 日あたりの投与量 (プレドニゾン換算) のベースラインからの最大変化率の中央値 [範囲] は、200 mg QD 群では -33.3 [-100.0, 18.8] %、200 mg BID 群では -50.0 [-100.0, 33.3] % であった。ステロイド剤の 1 日あたりの投与量 (プレドニゾン換算) の中央値は、ベースライン時、治験薬投与開始 24 週後及び 48 週後で、200 mg QD 群ではそれぞれ 0.19、0.11 及び 0.07 mg/kg/日、200 mg BID 群ではそれぞれ 0.20、0.13 及び 0.07 mg/kg/日であり、本薬投与開始後にステロイド剤の投与量が減少する傾向が認められた。

以上のように、213 試験で本薬の cGVHD に対する本薬の有効性が示唆されたことを踏まえ、国内第 III 相試験 (ME3208-2 試験) を計画した。

ME3208-2 試験の主要評価項目及び主要解析時点は、213 試験と同様の理由に加えて、213 試験において奏効が認められた被験者の約 9 割で本薬投与開始後 24 週までに奏効が認められたことから、「最終被験者登録後 24 週経過時点の NIH Consensus Development Project Criteria (2014) に基づく最良奏効率 (本

⁷⁸⁾ 複数の臓器で症状がみられる cGVHD の症状負荷及び患者の生活の質の変化を、患者報告アウトカムとして評価する。7 つのドメイン (皮膚、眼と口、呼吸、摂食と消化、筋肉と関節、活力、精神と感情) の全 30 問で構成され、各問 0 (全くない) ~4 (著しい) の 5 段階で評価される。総合要約スコアの 7 点以上の低下は臨床的に意義がある改善であると定義されている (Biol Blood Marrow Transplant 2002; 8: 444-52)。

⁷⁹⁾ 臓器ごとの基準に基づき、CR、PR 又は悪化のいずれかを判定した。

薬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 CR 又は PR を示した被験者の割合)」と設定した。主要評価項目の閾値について、ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象としたイブランチニブの海外第 I/II 相試験 (PCYC-1129-CA 試験) の主要評価項目とされた奏効率の閾値が 25%であったこと (Blood 2017; 130: 2243-50) を踏まえ、25%と設定した。当該設定について、同様の患者を対象として実施されたイブランチニブの国内第 III 相試験 (54179060GVH3001 試験) の主要評価項目とされた奏効率の閾値が 25%であったこと (Transplant Cell Ther 2021; 27: 867) を踏まえると、適切であったと考える。

主要評価項目とされた「最終被験者登録後 24 週経過時点の NIH Consensus Development Project Criteria (2014) に基づく最良奏効率」について、主要解析時点において、95%CI の下限値は事前に設定された閾値奏効率 (25%) を上回った (表 42)。

また、最終解析時点⁸⁰⁾での NIH Consensus Development Project Criteria (2014) に基づく最良奏効率、主な副次評価項目の結果は表 59 のとおりであった。奏効持続期間等の結果より本薬の奏効の一定の持続が認められ、Lee cGVHD 症状評価尺度⁷⁸⁾の結果より本薬による QOL の改善が認められた。なお、最終解析時点の臓器別最良奏効率は、皮膚 54.5% (6/11 例)、眼 26.7% (4/15 例)、口腔が 72.2% (13/18 例)、食道 50.0% (1/2 例)、上部消化管 100% (1/1 例)、下部消化管 0% (0/1 例)、肺 0% (0/6 例)、関節・筋膜 80.0% (4/5 例) であった。肝臓に病変を有する被験者は登録されなかったものの、下部消化管及び肺以外のいずれの臓器においても CR を含む奏効が認められた。

表 59 ME3208-2 試験における主な副次評価項目の最終解析結果 (mITT 集団)

	本薬投与例 (21 例) (観察期間中央値 13.8 カ月)
最良奏効率 [95%CI ^{a)}] (いずれかの評価時点で奏効が認められた被験者数)	85.7 [63.7, 97.0] % (18 例)
奏効持続期間 ^{b)} の中央値 [95%CI]	68.1 [22.1, NE] 週
本薬投与開始後 24 週時点の奏効率 [95%CI ^{a)}] (24 週時点で奏効が認められた被験者数/評価対象被験者数)	75.0 [50.9, 91.3] % (15/20 例)
Lee cGVHD 症状評価尺度による総合要約スコアの 7 点以上の低下が認められた被験者の割合 [95%CI ^{a)}]	57.1 [34.0, 78.2] % (12 例)

a) Clopper-Pearson 法により算出

b) CR 又は PR と最初に評価された時点を開始日とし、評価が悪化 (①CR から PR 又は②PR から LR となった評価時点)、cGVHD 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

なお、治験開始時点において、ステロイド依存性 18 例 (85.7%)、ステロイド抵抗性 1 例 (4.8%)、ステロイド依存性かつ抵抗性 2 例 (9.5%) であった。最終解析時点までにベースライン時からステロイド剤を減量した被験者は 66.7% (14/21 例) であり、ステロイド剤を中止した被験者は認められなかった。ステロイド剤の 1 日あたりの投与量 (プレドニゾロン換算) のベースラインからの最大変化率の中央値 [範囲] は -26.3 [-89.1, 0.0] % であった。ステロイド剤の 1 日あたりの投与量 (プレドニゾロン換算) の中央値は、ベースライン時、治験薬投与開始 24 週後及び 48 週後で、それぞれ 0.22、0.19 及び 0.14 mg/kg/日であり、本薬投与開始後にステロイド剤の投与量が減少する傾向が認められた。

以上の結果から、ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者における本薬の有効性は示されたと考える。なお、213 試験及び ME3208-2 試験と同様の患者を対象としたイブランチニブの国内第 III 相試験 (54179060GVH3001 試験) の主要解析時点での NIH Consensus Development Project Criteria (2014) に基づく最良奏効率 [95%CI] は 73.7 [48.8, 90.9] % (14/19 例) であったこと (Transplant Cell Ther 2021; 27:

⁸⁰⁾ 最終被験者登録後 48 週経過時点の解析が最終解析とされた。最終解析時点までの本薬の投与期間の中央値 [範囲] (カ月) は、13.8 [3.5, 19.5] カ月、観察期間の中央値 [範囲] (カ月) は 13.8 [4.3, 19.5] カ月であった。

867) を考慮すると、213 試験及び ME3208-2 試験で認められた本薬の有効性には臨床的意義があると考えられる。

機構は、以下のように考える。

213 試験及び ME3208-2 試験において、主要評価項目を客観的な有効性指標である「NIH Consensus Development Project Criteria (2014) に基づく最良奏効率」と設定したこと、主要解析時点を最終被験者登録後 6 カ月又は 24 週経過時点としたこと、主要評価項目の閾値設定及び有効性が示されたと判断する方法は、試験計画時点で得られていた情報を踏まえると妥当である。213 試験及び ME3208-2 試験における主要評価項目について、95%CI の下限値はいずれも事前に設定された閾値を上回ったこと、客観性が比較的高い本薬投与開始後 24 週時点の奏効率や奏効持続期間等の副次評価項目で奏効の一定の持続が認められていること、ステロイド剤の投与量が減少する傾向が認められたこと等から、ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD に対して、臨床的意義がある本薬の有効性が示されたと判断する。

7.R.2.2 患者背景別の有効性について

申請者は、主な患者背景別の有効性について、以下のように説明している。

213 試験及び ME3208-2 試験における主な患者背景別の「NIH Consensus Development Project Criteria (2014) に基づく最良奏効率」の主要解析結果は表 60 のとおりであり、特定の集団において明らかに有効性が減弱する傾向は認められなかった。

表 60 213 試験及び ME3208-2 試験の主な患者背景別の最良奏効率の主要解析結果 (NIH Consensus Development Project Criteria <2014>、mITT 集団)

		213 試験		ME3208-2 試験
		200 mg QD 群 (66 例)	200 mg BID 群 (66 例)	本薬投与例 (21 例)
全体		72.7% (48/66 例)	74.2% (49/66 例)	85.7% (18/21 例)
年齢	65 歳未満	79.6% (39/49 例)	73.9% (34/46 例)	81.3% (13/16 例)
	65 歳以上	52.9% (9/17 例)	75.0% (15/20 例)	100% (5/5 例)
性	男性	73.8% (31/42 例)	69.7% (23/33 例)	78.6% (11/14 例)
	女性	70.8% (17/24 例)	78.8% (26/33 例)	100% (7/7 例)
cGVHD の重症度	非重症	70.0% (14/20 例)	82.6% (19/23 例)	91.7% (11/12 例)
	重症	73.9% (34/46 例)	69.8% (30/43 例)	77.8% (7/9 例)
cGVHD の罹病期間	中央値 ^{a)} 以下	85.7% (30/35 例)	77.4% (24/31 例)	81.8% (9/11 例)
	中央値 ^{a)} 超	58.1% (18/31 例)	71.4% (25/35 例)	90.0% (9/10 例)
cGVHD の前治療数	3 以下	77.8% (28/36 例)	74.2% (23/31 例)	85.7% (18/21 例)
	4 以上	66.7% (20/30 例)	74.3% (26/35 例)	—
イブルチニブの前治療歴	あり	72.7% (16/22 例)	70.8% (17/24 例)	66.7% (2/3 例)
	なし	72.7% (32/44 例)	76.2% (32/42 例)	88.9% (16/18 例)
PPI 併用 ^{b)}	あり	78.8% (26/33 例)	64.5% (20/31 例)	72.7% (8/11 例)
	なし	66.7% (22/33 例)	82.9% (29/35 例)	100% (10/10 例)

— : 該当なし

a) 213 試験 : 28.9 カ月、ME3208-2 試験 : 23.7 カ月

b) 213 試験はベースライン時に併用された場合、ME3208-2 試験は治験薬投与開始以降のいずれかの時点で併用された場合に併用ありとした

なお、ME3208-2 試験には、15 歳未満の被験者 (1 歳) が 1 例組み入れられ、最良総合効果は PR であり、本薬投与開始後 2~28 週時点までの PR の持続、臓器別の治療効果判定⁷⁹⁾ では、食道及び上部消化管で CR、並びに関節・筋膜及び GSR で PR が認められた。

機構は、以下のように考える。

213 試験及び ME3208-2 試験のいずれも各部分集団の症例数が少なく結果の解釈に限界はあるものの、

特定の集団において明らかに有効性が減弱する傾向は認められていない。また、ME3208-2 試験に組み入れられた小児被験者において、奏効及び一定の奏効の持続が認められている。以上より、現在までに得られている試験成績からは、いずれの部分集団においても本薬の有効性は期待できると判断するが、今後新たな情報が得られた際には、当該判断の妥当性を検討する必要があると考える。

7.R.3 安全性について

機構は、7.R.3.1～7.R.3.5 の検討から、213 試験及び ME3208-2 試験で認められた本薬の有効性（7.R.2 参照）を踏まえると、造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を有する医師のもとで本薬が投与されるのであれば、ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者における本薬の安全性は許容可能と考える。ただし、臨床試験で検討された日本人症例数は限られていることから、製造販売後調査等において本薬の安全性情報を引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.1 有害事象の発現状況の概要について

申請者は、国内第 III 相試験（ME3208-2 試験）及び海外第 II 相試験（KD025-213 試験）における有害事象の発現状況の概要について、以下のように説明している。

ME3208-2 試験及び 213 試験における有害事象の発現状況の概要は表 61 のとおりであった。ME3208-2 試験の本薬投与による有害事象の発現状況について、213 試験の 200 mg QD 群と比較して臨床上問題となる傾向は認められなかった。

表 61 ME3208-2 試験（最終解析時点）及び 213 試験（追加解析時点）における有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

	ME3208-2 試験	213 試験	
	本薬投与例 (21 例) (観察期間中央値 13.8 カ月)	200 mg QD 群 (66 例) (観察期間中央値 13.4 カ月)	200 mg BID 群 (66 例) (観察期間中央値 13.7 カ月)
全有害事象	90.5 (19)	98.5 (65)	100 (66)
全副作用	38.1 (8)	74.2 (49)	60.6 (40)
Grade 3 以上の有害事象	42.9 (9)	56.1 (37)	51.5 (34)
Grade 3 以上の副作用	9.5 (2)	19.7 (13)	15.2 (10)
重篤な有害事象	42.9 (9)	40.9 (27)	34.8 (23)
重篤な副作用	9.5 (2)	7.6 (5)	3.0 (2)
投与中止に至った有害事象	9.5 (2)	24.2 (16)	18.2 (12)
投与中止に至った副作用	0	13.6 (9)	10.6 (7)
死亡に至った有害事象	4.8 (1)	6.1 (4)	6.1 (4)
死亡に至った副作用	0	1.5 (1)	1.5 (1)

発現割合% (例数)

機構は、以下のように考える。

いずれの臨床試験においても有害事象の発現割合は高い傾向が認められたものの、重篤な副作用の発現割合は低かったこと、cGVHD は重篤な疾患であること、cGVHD 患者に対する本薬の臨床的意義のある有効性が示されていること（7.R.2 参照）等を踏まえると、造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を有する医師のもとで本薬が投与されるのであれば、ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者における本薬の安全性は許容可能である。また、ME3208-2 試験及び 213 試験の成績（7.1.1 及び 7.2.1 参照）から、ステロイド依存性又は抵抗性の日本人の cGVHD 患者における有害事象の発現状況について、外国人の cGVHD 患者における発現状況と比較して臨床上問題となる傾向は認められておらず、日本人に特有の安全性上の懸念は示唆されていない。

7.R.3.2 投与期間別の安全性について

申請者は、投与期間別の安全性について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験（ME3208-2 試験）及び海外第 II 相試験（213 試験）における投与期間別の有害事象の発現割合はそれぞれ表 62 及び表 63 のとおりであり、ME3208-2 試験及び 213 試験のいずれにおいても、投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 62 ME3208-2 試験（最終解析時点）における投与期間別の有害事象の発現状況
（安全性解析対象集団）

	0~2 週 (21 例)	3~4 週 (21 例)	5~8 週 (21 例)	9~12 週 (21 例)	13~24 週 (21 例)	25~48 週 (20 例)	48 週以降 (18 例)	全期間 (21 例)
全有害事象	14.3 (3)	9.5 (2)	14.3 (3)	0	19.0 (4)	35.0 (7)	0	90.5 (19)
全副作用	0	4.8 (1)	14.3 (3)	4.8 (1)	9.5 (2)	5.0 (1)	0	38.1 (8)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	4.8 (1)	0	0	4.8 (1)
重篤な有害事象	0	0	0	0	9.5 (2)	25.0 (5)	11.1 (2)	42.9 (9)
重篤な副作用	0	0	0	0	0	5.0 (1)	5.6 (1)	9.5 (2)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	4.8 (1)	0	5.6 (1)	9.5 (2)
全期間に 3 例以上に認められた有害事象								
白内障	0	0	0	0	4.8 (1)	15.0 (3)	5.6 (1)	23.8 (5)
COVID-19	0	0	0	0	0	10.0 (2)	11.1 (2)	19.0 (4)
下痢	4.8 (1)	0	4.8 (1)	0	4.8 (1)	5.0 (1)	0	19.0 (4)
帯状疱疹	4.8 (1)	0	0	0	4.8 (1)	5.0 (1)	0	14.3 (3)
筋痙攣	0	0	0	4.8 (1)	4.8 (1)	5.0 (1)	0	14.3 (3)

MedDRA/J ver.24.1 発現割合% (例数)

表 63 213 試験（追加解析時点）における投与期間別の有害事象の発現状況
（安全性解析対象集団）

200 mg QD 群								
	0~2 週 (66 例)	3~4 週 (66 例)	5~8 週 (65 例)	9~12 週 (63 例)	13~24 週 (60 例)	25~48 週 (58 例)	48 週以降 (52 例)	全期間 (66 例)
全有害事象	63.6 (42)	15.2 (10)	13.8 (9)	3.2 (2)	3.3 (2)	0	0	98.5 (65)
全副作用	30.3 (20)	15.2 (10)	10.8 (7)	4.8 (3)	11.7 (7)	1.7 (1)	1.9 (1)	74.2 (49)
死亡に至った有害事象	0	1.5 (1)	4.6 (3)	0	0	0	0	6.1 (4)
重篤な有害事象	6.1 (4)	4.5 (3)	4.6 (3)	12.7 (8)	8.3 (5)	6.9 (4)	0	40.9 (27)
重篤な副作用	0	1.5 (1)	0	1.6 (1)	1.7 (1)	3.4 (2)	0	7.6 (5)
投与中止に至った有害事象	0	3.0 (2)	4.6 (3)	4.8 (3)	6.7 (4)	6.9 (4)	0	24.2 (16)
全期間に 20%以上に認められた有害事象								
疲労	15.2 (10)	6.1 (4)	7.7 (5)	4.8 (3)	10.0 (6)	3.4 (2)	0	45.5 (30)
下痢	9.1 (6)	0	6.2 (4)	3.2 (2)	8.3 (5)	8.6 (5)	1.9 (1)	34.8 (23)
悪心	6.1 (4)	4.5 (3)	4.6 (3)	7.9 (5)	3.3 (2)	6.9 (4)	3.8 (2)	34.8 (23)
呼吸困難	9.1 (6)	4.5 (3)	3.1 (2)	1.6 (1)	6.7 (4)	8.6 (5)	0	31.8 (21)
咳嗽	3.0 (2)	1.5 (1)	6.2 (4)	7.9 (5)	5.0 (3)	6.9 (4)	1.9 (1)	30.3 (20)
嘔吐	6.1 (4)	3.0 (2)	1.5 (1)	6.3 (4)	5.0 (3)	5.2 (3)	1.9 (1)	27.3 (18)
末梢性浮腫	3.0 (2)	6.1 (4)	1.5 (1)	4.8 (3)	10.0 (6)	1.7 (1)	0	25.8 (17)
上気道感染	0	1.5 (1)	1.5 (1)	3.2 (2)	8.3 (5)	10.3 (6)	3.8 (2)	25.8 (17)
発熱	4.5 (3)	1.5 (1)	6.2 (4)	4.8 (3)	1.7 (1)	0	3.8 (2)	21.2 (14)
200 mg BID 群								
	0~2 週 (66 例)	3~4 週 (66 例)	5~8 週 (65 例)	9~12 週 (65 例)	13~24 週 (65 例)	25~48 週 (62 例)	48 週以降 (57 例)	全期間 (66 例)
全有害事象	57.6 (38)	19.7 (13)	9.2 (6)	6.2 (4)	4.6 (3)	1.6 (1)	1.8 (1)	100 (66)
全副作用	15.2 (10)	15.2 (10)	12.3 (8)	6.2 (4)	7.7 (5)	3.2 (2)	1.8 (1)	60.6 (40)
死亡に至った有害事象	0	1.5 (1)	0	0	0	4.8 (3)	0	6.1 (4)
重篤な有害事象	1.5 (1)	6.1 (4)	1.5 (1)	4.6 (3)	6.2 (4)	14.5 (9)	1.8 (1)	34.8 (23)
重篤な副作用	0	0	1.5 (1)	0	0	1.6 (1)	0	3.0 (2)
投与中止に至った有害事象	0	4.5 (3)	3.1 (2)	1.5 (1)	6.2 (4)	1.6 (1)	1.8 (1)	18.2 (12)
全期間に 20%以上に認められた有害事象								
下痢	6.1 (4)	9.1 (6)	4.6 (3)	1.5 (1)	6.2 (4)	4.8 (3)	0	31.8 (21)
疲労	6.1 (4)	10.6 (7)	4.6 (3)	0	7.7 (5)	0	1.8 (1)	30.3 (20)
悪心	4.5 (3)	4.5 (3)	6.2 (4)	4.6 (3)	3.1 (2)	3.2 (2)	1.8 (1)	27.3 (18)
上気道感染	1.5 (1)	6.1 (4)	4.6 (3)	4.6 (3)	3.1 (2)	8.1 (5)	0	27.3 (18)
頭痛	7.6 (5)	3.0 (2)	3.1 (2)	3.1 (2)	4.6 (3)	6.5 (4)	0	27.3 (18)
咳嗽	3.0 (2)	6.1 (4)	4.6 (3)	0	4.6 (3)	4.8 (3)	3.5 (2)	25.8 (17)

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (例数)

機構は、ME3208-2 試験及び 213 試験における投与期間別の有害事象の発現状況を踏まえ、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められないことから、本薬の長期投与に関する特段の注意喚起等の必要はないと判断した。

7.R.3.3 患者背景別の安全性について

申請者は、主な患者背景別の安全性について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験（ME3208-2 試験）及び海外第 II 相試験（213 試験）における主な患者背景別の有害事象及び重篤な有害事象の発現状況は表 64 のとおりであり、一部の集団では症例数が限られていることから、検討には限界があるものの、いずれの集団においても特段問題となる傾向は認められなかった。

表 64 ME3208-2 試験（最終解析時点）及び 213 試験（追加解析時点）における主な患者背景別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

		ME3208-2 試験		213 試験			
		本薬投与例 (21 例)		200 mg QD 群 (66 例)		200 mg BID 群 (66 例)	
		有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象
全体		90.5 (19/21)	42.9 (9/21)	98.5 (65/66)	40.9 (27/66)	100 (66/66)	34.8 (23/66)
年齢	65 歳未満	87.5 (14/16)	50.0 (8/16)	100 (49/49)	38.8 (19/49)	100 (46/46)	37.0 (17/46)
	65 歳以上	100 (5/5)	20.0 (1/5)	94.1 (16/17)	47.1 (8/17)	100 (20/20)	30.0 (6/20)
性	男性	92.9 (13/14)	42.9 (6/14)	100 (42/42)	45.2 (19/42)	100 (33/33)	36.4 (12/33)
	女性	85.7 (6/7)	42.9 (3/7)	95.8 (23/24)	33.3 (8/24)	100 (33/33)	33.3 (11/33)
肝機能	基準値上限超 ^{a)}	83.3 (5/6)	33.3 (2/6)	100 (22/22)	50.0 (11/22)	100 (18/18)	33.3 (6/18)
	基準値上限以下 ^{b)}	93.3 (14/15)	46.7 (7/15)	97.7 (43/44)	36.4 (16/44)	100 (48/48)	35.4 (17/48)
eGFR (mL/min/1.73m ²)	60 未満 ^{c)}	100.0 (6/6)	50.0 (3/6)	100 (12/12)	58.3 (7/12)	100 (16/16)	43.8 (7/16)
	60~90	100.0 (11/11)	45.5 (5/11)	96.8 (30/31)	38.7 (12/31)	100 (29/29)	27.6 (8/29)
	90 超	50.0 (2/4)	25.0 (1/4)	100 (23/23)	34.8 (8/23)	100 (21/21)	38.1 (8/21)
PPI 併用 ^{d)}	あり	91.7 (11/12)	33.3 (4/12)	97.4 (37/38)	39.5 (15/38)	100 (34/34)	41.2 (14/34)
	なし	88.9 (8/9)	55.6 (5/9)	100 (28/28)	42.9 (12/28)	100 (32/32)	28.1 (9/32)

発現割合%（発現例数/評価例数）

- a) ALT、AST 又は総ビリルビンのいずれかが基準値上限超（なお、スクリーニング時点で ALT 又は AST が基準値上限の 3.0 倍以上、総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上の場合は、試験から除外された）
- b) ALT、AST 又は総ビリルビンのいずれもが基準値上限以下
- c) スクリーニング時点で eGFR が 29 mL/min/1.73 m² 以下の患者は試験から除外された
- d) ME3208-2 試験は治験薬投与開始以降のいずれかの時点で併用された場合、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

なお、ME3208-2 試験には、15 歳未満の被験者（1 歳）が 1 例組み入れられ、Grade 1 の下痢、浮腫及び緊張性頭痛並びに Grade 2 の筋痙縮が認められたものの⁸¹⁾、重篤な有害事象は認められなかった。

機構は、ME3208-2 試験及び 213 試験における少数例の部分集団での検討から確度の高い判断は難しいものの、現在までに得られている試験成績からは、いずれの集団においても安全性に特段問題となる傾向は認められておらず、また、ME3208-2 試験に組み入れられた小児被験者において、忍容性に問題は認められていないことから、現時点で特定の集団に対する本薬投与を制限する必要はないと考える。

7.R.3.4 注目すべき有害事象について

機構は、本薬の作用機序、非臨床試験及び臨床試験の成績等に基づき申請者が「特に関心のある安全性評価項目」として規定した有害事象のうち、本薬の臨床使用上、特に注意を要すると考える有害事象等として、「感染症」、「肝障害」、「二次性悪性腫瘍」及び「血球減少症」に注目して検討を行った。

⁸¹⁾ 下痢、浮腫及び筋痙縮と本薬との因果関係は否定されず、緊張性頭痛と本薬との因果関係は否定された。

7.R.3.4.1 感染症

申請者は、感染症⁸²⁾について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験（ME3208-2 試験）及び海外第 II 相試験（213 試験）における感染症の発現状況は表 65 のとおりであった。

表 65 ME3208-2 試験（最終解析時点）及び 213 試験（追加解析時点）においていずれかの群で 2 例以上に認められた感染症の発現状況（安全性解析対象集団）

	ME3208-2 試験		213 試験			
	本薬投与例 (21 例)		200 mg QD 群 (66 例)		200 mg BID 群 (66 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	57.1 (12)	33.3 (7)	62.1 (41)	19.7 (13)	59.1 (39)	15.2 (10)
COVID-19	19.0 (4)	9.5 (2)	0	0	0	0
帯状疱疹	14.3 (3)	0	0	0	1.5 (1)	0
敗血症	9.5 (2)	9.5 (2)	3.0 (2)	3.0 (2)	1.5 (1)	1.5 (1)
肺炎	4.8 (1)	4.8 (1)	10.6 (7)	9.1 (6)	10.6 (7)	6.1 (4)
気管支炎	4.8 (1)	4.8 (1)	1.5 (1)	0	4.5 (3)	0
皮膚感染	4.8 (1)	4.8 (1)	1.5 (1)	0	3.0 (2)	0
上気道感染	0	0	25.8 (17)	0	27.3 (18)	1.5 (1)
ライノウイルス感染	0	0	6.1 (4)	4.5 (3)	4.5 (3)	1.5 (1)
結膜炎	0	0	6.1 (4)	0	1.5 (1)	0
蜂巣炎	0	0	4.5 (3)	1.5 (1)	3.0 (2)	1.5 (1)
副鼻腔炎	0	0	4.5 (3)	0	3.0 (2)	0
ヘリコバクター感染	0	0	4.5 (3)	0	0	0
肺感染	0	0	3.0 (2)	1.5 (1)	4.5 (3)	3.0 (2)
胃腸炎	0	0	3.0 (2)	1.5 (1)	1.5 (1)	0
ブドウ球菌性菌血症	0	0	3.0 (2)	1.5 (1)	0	0
インフルエンザ	0	0	3.0 (2)	0	9.1 (6)	3.0 (2)
ウイルス性上気道感染	0	0	3.0 (2)	0	1.5 (1)	1.5 (1)
カンジダ感染	0	0	3.0 (2)	0	1.5 (1)	0
耳感染	0	0	3.0 (2)	0	1.5 (1)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	3.0 (2)	0	0	0
気道感染	0	0	3.0 (2)	0	0	0
尿路感染	0	0	1.5 (1)	0	3.0 (2)	0
コロナウイルス感染	0	0	0	0	3.0 (2)	1.5 (1)

発現割合% (例数)

ME3208-2 試験 : MedDRA/J ver.24.1、213 試験 : MedDRA/J ver.20.0

ME3208-2 試験の最終解析時点までに、死亡に至った感染症は認められなかった。重篤な感染症は 33.3% (7/21 例 : COVID-19、敗血症各 2 例、脳膿瘍、気管支炎、気管支肺アスペルギルス症、肺炎、誤嚥性肺炎、皮膚感染各 1 例) に認められ、肺炎 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った感染症は 1 例 (皮膚感染) に認められたが、本薬との因果関係は否定された。

213 試験の追加解析時点までに、死亡に至った感染症は、200 mg QD 群の 1 例 (敗血症性ショック) に認められたが、本薬との因果関係は否定された。重篤な感染症は、200 mg QD 群 19.7% (13/66 例 : 肺炎 6 例、敗血症、ライノウイルス感染、ブドウ球菌性菌血症各 2 例、肺感染、蜂巣炎、上気道感染、医療機器関連感染、感染性大腸炎、敗血症性ショック各 1 例〈重複あり〉)、200 mg BID 群 16.7% (11/66 例 : 肺炎 3 例、肺感染 2 例、敗血症、蜂巣炎、上気道感染、虫垂炎、コロナウイルス感染、インフルエンザ、リステリア症、ウイルス性上気道感染各 1 例〈重複あり〉) に認められ、200 mg QD 群の肺炎、ブドウ球菌性菌血症、蜂巣炎、感染性大腸炎各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った感染症は、200 mg QD 群 1 例 (蜂巣炎)、200 mg BID 群 2 例 (脳膿瘍、コロナウイルス感染、肺炎、敗血症各 1 例〈重複あり〉) に認められ、200 mg QD 群の 1 例 (蜂巣炎) は本薬との因果関係が否定されなかった。

⁸²⁾ MedDRA/J SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する事象。

以上より、感染症に関連する Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、継続投与が可能であった。しかしながら、cGVHD 患者は感染リスクの高い患者集団であることから、添付文書で感染症について注意喚起する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の作用機序や cGVHD の病態を考慮すれば、感染や感染症の発症には十分に注意する必要がある。ME3208-2 試験及び 213 試験において、感染には注意を払われていたにもかかわらず、一定の割合で感染症が認められていること、本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症が認められていること等から、本薬の投与に際して感染症に対する高度の注意が必要であり、添付文書で感染症に関する適切な注意喚起が必要である。

7.R.3.4.2 肝障害

申請者は、肝障害⁸³⁾について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験 (ME3208-2 試験) 及び海外第 II 相試験 (213 試験) における肝障害の発現状況は表 66 のとおりであった。

表 66 ME3208-2 試験 (最終解析時点) 及び 213 試験 (追加解析時点) における肝障害の発現状況 (安全性解析対象集団)

	ME3208-2 試験		213 試験			
	本薬投与例 (21 例)		200 mg QD 群 (66 例)		200 mg BID 群 (66 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝障害	9.5 (2)	0	18.2 (12)	3.0 (2)	24.2 (16)	4.5 (3)
肝障害	4.8 (1)	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	4.8 (1)	0	0	0	0	0
γ-GTP 増加	0	0	9.1 (6)	3.0 (2)	15.2 (10)	1.5 (1)
AST 増加	0	0	7.6 (5)	0	12.1 (8)	1.5 (1)
ALT 増加	0	0	6.1 (4)	0	10.6 (7)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1.5 (1)	0	1.5 (1)	0
抱合ビリルビン増加	0	0	1.5 (1)	0	0	0
肝機能検査値上昇	0	0	1.5 (1)	0	0	0
胆管炎	0	0	0	0	1.5 (1)	1.5 (1)
胆石症	0	0	0	0	1.5 (1)	0

発現割合% (例数)

ME3208-2 試験 : MedDRA/J ver.24.1、213 試験 : MedDRA/J ver.20.0

ME3208-2 試験の最終解析時点までに、死亡に至った肝障害、重篤な肝障害及び投与中止に至った肝障害は認められなかった。

213 試験の追加解析時点までに、死亡に至った肝障害は認められなかった。重篤な肝障害は、200 mg BID 群 1 例 (胆管炎) に認められたが、本薬との因果関係は否定された。投与中止に至った肝障害は、200 mg QD 群 1 例 (トランスアミナーゼ上昇)、200 mg BID 群 2 例 (AST 増加 2 例、ALT 増加 1 例 (重複あり)) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

なお、ME3208-2 試験及び 213 試験以外の本薬の臨床試験⁸⁴⁾において、死亡に至った肝障害及び重篤な肝障害は認められなかった。

⁸³⁾ MedDRA/J SOC の「肝胆道系障害」、SMQ の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状 (狭域)」及び HLGT の「肝胆道系検査」に該当する事象。

⁸⁴⁾ 健康被験者を対象とした海外第 I 相試験 (SLx-2119-09-01 試験、KD025-101 試験、KD025-102 試験、KD025-103 試験、KD025-105 試験、KD025-106 試験、KD025-107 試験、KD025-108 試験、KD025-109 試験、KD025-110 試験、KD025-112 試験)、cGVHD 患者を対象とした海外第 IIa 相試験 (208 試験)、尋常性乾癬患者を対象とした海外第 II 相試験 (KD025-205 試験、KD025-206 試験及び KD025-211 試験)、特発性肺線維症患者を対象とした海外第 II 相試験 (KD025-207 試験)

以上のように、本薬の投与により肝機能障害が顕著に増加する傾向は認められなかったことから、肝機能障害に関する特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

ME3208-2 試験、213 試験等の本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝障害は認められていないものの、ME3208-2 試験及び 213 試験において、肝障害が一定の割合で認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して肝障害の発現に注意が必要であり、添付文書で本薬投与中は定期的に肝機能検査を実施する旨を注意喚起する必要がある。

7.R.3.4.3 二次性悪性腫瘍

申請者は、二次性悪性腫瘍⁸⁵⁾について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験 (ME3208-2 試験) 及び海外第 II 相試験 (213 試験) における二次性悪性腫瘍の発現状況は表 67 のとおりであった。

表 67 ME3208-2 試験 (最終解析時点) 及び 213 試験 (追加解析時点) における二次性悪性腫瘍の発現状況 (安全性解析対象集団)

	ME3208-2 試験		213 試験			
	本薬投与例 (21 例)		200 mg QD 群 (66 例)		200 mg BID 群 (66 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
二次性悪性腫瘍	4.8 (1)	4.8 (1)	9.1 (6)	4.5 (3)	4.5 (3)	0
縦隔の悪性新生物	4.8 (1)	4.8 (1)	0	0	0	0
再発急性骨髄性白血病	4.8 (1)	4.8 (1)	3.0 (2)	3.0 (2)	0	0
再発急性リンパ性白血病	0	0	1.5 (1)	1.5 (1)	0	0
子宮頸部癌第 0 期	0	0	1.5 (1)	0	0	0
大腸腺腫	0	0	1.5 (1)	0	0	0
形質細胞性骨髄腫	0	0	1.5 (1)	0	0	0
外陰部癌第 0 期	0	0	1.5 (1)	0	0	0
肛門性器疣贅	0	0	0	0	1.5 (1)	0
乳頭様腎盂腫瘍	0	0	0	0	1.5 (1)	0
脂漏性角化症	0	0	0	0	1.5 (1)	0

発現割合% (例数)

ME3208-2 試験 : MedDRA/J ver.24.1、213 試験 : MedDRA/J ver.20.0

ME3208-2 試験の最終解析時点までに認められた二次性悪性腫瘍の 1 例 (縦隔の悪性新生物/再発急性骨髄性白血病) について、再発急性骨髄性白血病は死亡に至った有害事象、縦隔の悪性新生物及び再発急性骨髄性白血病のいずれも重篤な有害事象かつ投与中止に至った有害事象とされ、本薬との因果関係は否定された。

213 試験の追加解析時点までに、死亡に至った二次性悪性腫瘍は、200 mg QD 群の 1 例 (再発急性骨髄性白血病) に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な二次性悪性腫瘍は、200 mg QD 群の 2 例 (再発急性骨髄性白血病 2 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、200 mg QD 群の 4.5% (3/66 例: 再発急性骨髄性白血病 2 例、形質細胞性骨髄腫 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

また、海外第 IIa 相試験 (208 試験) において、重篤な二次性悪性腫瘍は、200 mg QD 群の 1 例 (髄膜転移)、400 mg QD 群の 14.3% (3/21 例: 治療抵抗性急性リンパ性白血病、白血病再発、骨髄異形成症候群各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

以上より、本薬の投与による二次性悪性腫瘍に関する特段の注意喚起は不要と考える。

⁸⁵⁾ MedDRA/J SOC の「良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」に該当する事象。

機構は、以下のように考える。

ME3208-2 試験及び 213 試験における二次性悪性腫瘍の発現例は限られていたこと、及び提出されたいずれの臨床試験においても、認められた重篤な二次性悪性腫瘍は本薬との因果関係は否定されたことから、現時点では、本薬投与による二次性悪性腫瘍の発現リスクについて明確に結論付けることは困難であり、添付文書での特段の注意喚起を行わないとした申請者の判断は現時点では妥当である。ただし、本薬の免疫調整作用、臨床試験における観察期間は限られていたこと等を考慮すると、製造販売後においても二次性悪性腫瘍の発現状況等を注視し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要がある。

7.R.3.4.4 血球減少症

申請者は、血球減少症⁸⁶⁾について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験 (ME3208-2 試験) の最終解析時点までに血球減少症は認められなかった。海外第 II 相試験 (213 試験) における血球減少症の発現状況は表 68 のとおりであった。

表 68 213 試験 (追加解析時点) における血球減少症の発現状況
(安全性解析対象集団)

	200 mg QD 群 (66 例)		200 mg BID 群 (66 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血球減少症	10.6 (7)	9.1 (6)	21.2 (14)	6.1 (4)
貧血	7.6 (5)	3.0 (2)	12.1 (8)	3.0 (2)
血小板数減少	4.5 (3)	3.0 (2)	7.6 (5)	0
リンパ球数減少	3.0 (2)	0	4.5 (3)	0
白血球数減少	3.0 (2)	1.5 (1)	1.5 (1)	0
好中球減少症	1.5 (1)	1.5 (1)	1.5 (1)	1.5 (1)
白血球減少症	0	0	1.5 (1)	1.5 (1)
血小板減少症	0	0	1.5 (1)	0
ヘマトクリット減少	0	0	1.5 (1)	0
好中球数減少	0	0	1.5 (1)	0

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.20.0

213 試験の追加解析時点までに、死亡に至った血球減少症は認められなかった。重篤な血球減少症は、200 mg BID 群の 1 例 (貧血) に認められ、本薬との因果関係は否定された。投与中止に至った血球減少症は、200 mg QD 群の 1 例 (好中球減少症) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

また、海外第 IIa 相試験 (208 試験) において、重篤な血球減少症は、400 mg QD 群の 1 例 (発熱性好中球減少症) に認められ、本薬との因果関係は否定された。

なお、ME3208-2 試験、213 試験及び 208 試験以外の本薬の臨床試験⁸⁷⁾において、死亡に至った血球減少症及び重篤な血球減少症は認められなかった。

以上より、本薬の投与による重篤な血球減少症の発現リスクは低く、特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

⁸⁶⁾ MedDRA/JPT の「好中球減少症」、「発熱性好中球減少症」、「貧血」及び「血小板減少症」、SMQ の「造血障害による赤血球減少症」、「造血障害による血小板減少症」及び「造血障害による白血球減少症」並びに HLT の「好中球減少症」に該当する事象。

⁸⁷⁾ 健康被験者を対象とした海外第 I 相試験 (SLx-2119-09-01 試験、KD025-101 試験、KD025-102 試験、KD025-103 試験、KD025-105 試験、KD025-106 試験、KD025-107 試験、KD025-108 試験、KD025-109 試験、KD025-110 試験、KD025-112 試験)、尋常性乾癬患者を対象とした海外第 II 相試験 (KD025-205 試験、KD025-206 試験及び KD025-211 試験)、特発性肺線維症患者を対象とした海外第 II 相試験 (KD025-207 試験)

ME3208-2 試験において血球減少症は認められなかったこと、及び提出されたいずれの臨床試験においても重篤な血球減少症と本薬との因果関係は否定されたことから、現時点では、本薬投与による重篤な血球減少症の発現リスクについて明確に結論付けることは困難であり、添付文書での特段の注意喚起を行わないとした申請者の判断は現時点では妥当である。ただし、213 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血球減少症は認められなかった一方、血球減少症が一定の割合で認められていることを考慮すると、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.3.5 製造販売後の安全性情報について

申請者は、海外における本薬の製造販売後の安全性情報について、以下のように説明している。

本薬は、cGVHD 患者を対象に、本薬 200 mg の QD 投与が 2021 年 7 月 16 日に米国で承認されて以降、オーストラリア、カナダ、英国等で承認され、臨床使用されている。最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PBRER、調査期間：2023 年 1 月 16 日から 2023 年 7 月 15 日) によると、製造販売後の本薬の総投与日数は 801,390 日と推定された。2021 年 7 月 16 日から 2023 年 7 月 15 日までに報告された副作用 633 件のうち、報告件数が多い事象は、肺炎 32 件、状態悪化 30 件、入院 24 件であり、国内外で実施された臨床試験における有害事象の発現状況の傾向と大きく異ならず、本薬の安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

機構は、海外における本薬の製造販売後の安全性情報について、現時点では、臨床試験と異なる新たな安全性の懸念を示唆するような事象等は認められていないと判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

cGVHD は、同種造血幹細胞移植後の合併症として発現する重篤かつ致死的な疾患である。本邦では、cGVHD に対する一次治療としてステロイド剤又はステロイド剤とカルシニューリン阻害剤の併用が標準療法として推奨されているが、一次治療による治療効果が不十分で二次治療を必要とする患者に対する標準治療は確立されていない (造血細胞移植ガイドライン GVHD 第 5 版 一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会)。

cGVHD では、多臓器において慢性的に炎症及び線維化が亢進しているが (Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18: S56-61)、本薬は選択的に ROCK2 を阻害することで免疫調整作用及び抗線維化作用を発揮することから (Clin Immunol 2021; 230: 108823)、免疫調整作用を主とする既存の cGVHD に対する治療薬とは異なる作用機序を有し、cGVHD の二次治療における新たな治療選択肢になることが期待される (3.R.1 参照)。

ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (ME3208-2 試験) 及び 2～5 種類の全身治療歴を有する cGVHD 患者を対象とした海外第 II 相試験 (213 試験) のいずれにおいても、主要評価項目とされた最良奏効率の 95%CI の下限値は事前に設定された閾値奏効率を上回ったこと等から、ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD に対する本薬の有効性は示された (7.R.2 参照)。また、ME3208-2 試験及び 213 試験において、安全性は忍容可能であった (7.R.3 参照)。

以上より、本薬の申請効能・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)」とした。

ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者における本薬と既承認の治療薬（イブルチニブ、ルキソリチニブ等）との使い分けについて、①本薬は既存の治療薬とは異なる作用機序を有しており、ME3208-2 試験及び 213 試験において、イブルチニブの前治療歴の有無によらず奏効が認められたこと（表 60）、②既存の治療薬で注意喚起されている骨髄抑制等について、本薬の安全性プロファイルは既存の治療薬とは異なることが示唆されていること等を踏まえて、個々の患者の状態に応じて本薬を含むステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD の治療薬の中から薬剤選択がなされると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の有効性及び安全性について、既承認の治療薬と適切に比較できるような情報は限られており、それぞれの位置関係を厳密に議論することは困難である。ただし、ME3208-2 試験及び 213 試験において、それぞれステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者に対する本薬の臨床的意義がある有効性が示され（7.R.2 参照）、安全性について、造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を有する医師のもとで本薬が投与されるのであれば管理可能と考えられること（7.R.3 参照）に加え、本薬は既存の治療薬とは異なる作用機序を有していることを考慮すると、本薬は、cGVHD の二次治療における新たな治療選択肢になると考える。したがって、本薬の効能・効果は、申請効能・効果どおり、「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）」とすることが適切である。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

海外第 II 相試験（213 試験）において、本薬 200 mg を食事中又は食後 5 分以内に QD 又は BID で経口投与の有効性及び安全性が示され（7.2.1 参照）、213 試験の結果を基に、海外における承認用法・用量は本薬 200 mg を食直後に QD で経口投与とされた。

本邦で実施した日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験（ME3208-1 試験）の結果は以下のとおりであった（6.2.1 参照）。

- 本薬 200、400 及び 800 mg を単回経口投与、並びに 200 mg を QD、200 mg を BID 及び 400 mg を QD で 7 日間反復経口投与した際の忍容性が認められた。
- 本薬の薬物動態について、外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（KD025-106 試験）の結果と明確な差異は認められなかった（6.1.1 参照）。
- 本薬 200 mg を食後 5 分及び 30 分に単回投与した結果、空腹時と比較して C_{max} 及び AUC_{inf} が約 2 倍であったが、食後 5 分と 30 分との間では、本薬の AUC_{inf} に明確な差異は認められなかった。

213 試験及び国内第 I 相試験の結果を踏まえ、国内第 III 相試験（ME3208-2 試験）における本薬の用法・用量は、200 mg を食後に QD で経口投与と設定した。なお、213 試験では肝酵素及びビリルビンの上昇等の有害事象発現時の本薬の用量調節基準が設定されていた（表 46）ものの、休薬に該当する肝酵素及びビリルビンの上昇に該当した被験者は 2 例（200 mg QD 群の Grade 2 のビリルビン上昇、200 mg BID 群の Grade 3 の AST 上昇各 1 例）のみであったことから、ME3208-2 試験では当該用量調節基準は不要と判断し、設定しなかった。ME3208-2 試験の結果、本薬の一定の有効性が示され（7.R.2 参照）、安全性も忍容可能であったこと（7.R.3 参照）から、本薬の申請用法・用量は、本薬 200 mg を食後に QD で経口投与と設定した。

また、cGVHD 患者の病態及び治療は成人と小児で同様であること、外国人健康成人を対象とした本薬の臨床試験において体重や身長が低くなるにつれて本薬の曝露量が増加する傾向は認められなかったこ

と等を踏まえ、ME3208-2 試験では成人と同じ用法・用量とすることが可能と判断した 12 歳以上の小児患者も対象とした。その結果、ME3208-2 試験に組み入れられた 1 歳の被験者においても、血漿中の本薬未変化体濃度に他の被験者と大きな差はなかったこと（6.2.4 参照）、奏効（PR）及び奏効の持続が認められ（7.R.2.2 参照）、忍容性に問題は認められなかったこと（7.R.3.3 参照）から、12 歳以上 15 歳未満の小児についても成人と同じ用法・用量を設定することが可能と考えた。

機構は、以下のように考える。

ME3208-2 試験及び 213 試験において、それぞれステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD に対する本薬の臨床的意義がある有効性が示され（7.R.2 参照）、安全性は、造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を有する医師のもとで本薬が投与されるのであれば管理可能と考えられること（7.R.3 参照）から、本薬の用法・用量を ME3208-2 試験に準じて、通常、本薬 200 mg を食後に QD で経口投与と設定することは妥当である。なお、肝酵素及びビリルビンの上昇等の有害事象発現時の本薬の用量調節基準が設定されなかった ME3208-2 試験において、死亡に至った肝障害、重篤な肝障害及び投与中止に至った肝障害は認められなかったこと（7.R.3.4.2 参照）、21 例中、主要解析時点までに投与中止に至った被験者は、本薬との因果関係が否定された有害事象（再発急性骨髄性白血病）が発現し、死亡に至った 1 例のみであり、他の被験者では 200 mg QD の投与が継続可能であったこと等を踏まえると、造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を有する医師のもとで本薬が投与されるのであれば、本薬の用量調節基準を設定しないことは妥当である。また、ME3208-2 試験に組み入れられた 12 歳以上の小児の被験者は 1 例であったものの、本薬の有効性が認められ、忍容性に問題は認められなかったこと、及び成人の被験者と薬物動態に明確な差異は認められなかったこと（6.2.4 参照）に加えて、成人と小児でステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD の病態に明確な差異はないこと、母集団薬物動態解析の最終モデルにおいて体重は薬物動態パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.11 参照）、本薬は主に CYP3A4 で代謝されるが、CYP3A4 の発現量は 12 歳以上の小児で成人と大きく異なること（J Clin Pharm Ther 1998; 23: 247-55）等から、12 歳以上の小児に対する用法・用量を成人と同一とすることは妥当である。

なお、PPI 又は強い CYP3A4 誘導剤との併用時には本薬の曝露量が低下する可能性があること、及び、213 試験及び 208 試験において、200 mg QD 群と比較して 200 mg 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なかった（7.2.1 及び 7.2.2 参照）ことを踏まえると、PPI 又は強い CYP3A4 誘導剤を併用する場合は患者の状態に注意し、本薬の効果が不十分な場合には、本薬 200 mg BID 投与に増量することも考慮するよう注意喚起することが適切と考える（6.R.3.1 及び 6.R.3.2 参照）。PPI 又は強い CYP3A4 誘導剤の併用時に本薬を 200 mg BID に増量可能とするものの妥当性については、専門協議での検討を踏まえて、最終的に判断することとしたい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬投与時の肝機能障害、感染症及び悪性腫瘍の発現状況を安全性検討事項として、製造販売後調査等を実施することを計画しており、その方法として、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 レジストリによる製造販売後データベース調査の実施を計画していると説明した。

機構は、以下のように考える。

製造販売後調査において、データベースを用いて申請者が提示した事象について検討する方針は妥当である。製造販売後調査では、本薬の投与対象となる 12 歳以上の小児も含め、本薬投与時の安全性に関する情報を収集する必要がある。また、調査計画の詳細については今後検討が必要である。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-01）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、PPI 又は強い CYP3A4 誘導剤との併用時の増量の要否については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 2 月 9 日

申請品目

[販 売 名] レズロック錠 200 mg
[一 般 名] ベルモスジルメシル酸塩
[申 請 者] Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 6 月 27 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」に記載した機構の判断は、いずれも専門委員から支持された。

1.2 効能・効果について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本剤の効能・効果について、申請時の効能・効果と同じく、以下のとおり設定することが適切と判断した。

[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)

1.3 用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.5 用法・用量について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、専門協議での議論、並びに審査報告 (1) の「6.R.3.1 PPI 等の胃内 pH を上昇させる薬剤との併用について」、「6.R.3.2 CYP3A4 阻害作用を有する薬剤又は CYP3A4 誘導作用を有する薬剤との併用について」及び「7.R.5 用法・用量について」における本剤を PPI 又は強い CYP3A4 誘導剤と併用する場合に 200 mg BID 投与に増量した際の薬物動態、有効性、安全性に関する検討内容を踏まえ、本剤の用

法・用量を以下のとおりとし、用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[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。

[用法・用量に関連する注意]

- 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。
- 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200 mg 1日2回投与に増量することを考慮すること。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表69に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、及び表70に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

また、専門協議における議論等を踏まえ、製造販売後調査等において、PPI又は強いCYP3A4誘導剤の併用下で本剤200 mg BID投与とした際の日本人患者における安全性、重度の肝機能障害を有する患者に本剤を投与した際の安全性、12歳以上の小児における安全性に関する情報等を収集することが必要と判断した。なお、製造販売後データベース調査の実施計画等、製造販売後調査計画の詳細については引き続き検討し、適切な計画に基づいて当該調査を実施する必要があると考える。

表 69 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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（二次性悪性腫瘍及び基礎疾患である悪性腫瘍の再発） ・胚・胎児毒性及び催奇形性	・なし
有効性に関する検討事項		
・なし		

表 70 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・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	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は「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・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は10年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[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。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
aGVHD	Acute Graft vs. Host Disease	急性移植片対宿主病
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMP	Adenosine monophosphate	アデノシン一リン酸
AMPK	AMP-activated protein kinase	AMP 活性化プロテインキナーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{ss}	Area under the concentration versus time curve at steady state	定常状態における濃度－時間曲線下面積
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
BUN	Blood urea nitrogen	尿素窒素
Caco-2 細胞	—	ヒト結腸がん由来細胞
CD	Cluster of differentiation	分化抗原群
cGVHD	Chronic Graft vs. Host Disease	慢性移植片対宿主病
CI	Confidence interval	信頼区間
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 oral clearance	見かけの経口クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
C _{max, ss}	Maximum concentration at steady state	定常状態における最高濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CR	Complete response	完全奏効
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CTGF	Connective tissue growth factor	結合組織成長因子
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMSO	Dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
F	Relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
%FEV ₁	Percent predicted forced expiratory volume in one second	対標準一秒量
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
f _{umic}	—	ミクロソーム中の非結合率
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GSR	Global severity rating	評価者の主観による GVHD 重症度
GVHD	Graft vs. Host Disease	移植片対宿主病

H ₂ RA	Histamine H ₂ receptor antagonist	H ₂ 受容体拮抗薬
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cell line 293	ヒト胎児腎細胞由来細胞株 293
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
HLGT	High level group terms	高位グループ語
HLT	High level terms	高位語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
■	■	■
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
IL	Interleukin	インターロイキン
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ka	—	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 _i	Inhibition constant	阻害定数
k _{inact}	Maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem massspectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LR	Lack of response	無効
LR-M	Lack of response-mixed	無効-混合奏効
LR-P	Lack of response-progression	無効-進行
LR-U	Lack of response-unchanged	無効-不変
M1	Metabolite 1	ベルモスジルの N-脱アルキル体
M2	Metabolite 2	ベルモスジルの加水分解体
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MDCKII 細胞	Mardin-Darby canine kidney cells	イヌ腎臓尿細管上皮由来 MDCK 細胞株 II
ME3208-2 試験	—	12 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-01: 試験番号 ME3208-2)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mITT	modified Intent-to-Treat	—
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
mTOR	Mammalian target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的タンパク質
NE	not estimated	推定不能
NIH	National Institutes of Health	米国国立衛生研究所
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト

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
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
$P_{app} A \rightarrow B$	—	頂端膜 (Apical) 側から基底膜 (Basolateral) 側への見かけの透過係数
$P_{app} B \rightarrow A$	—	基底膜 (Basolateral) 側から頂端膜 (Apical) 側への見かけの透過係数
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PET	Positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
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
PR	Partial response	部分奏効
PT	Preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
QOL	Quality Of Life	生活の質
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法による補正 QT 間隔
Rho GTPase	Rho guanosine triphosphate phosphatase	Rho グアノシン三リン酸ホスファターゼ
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
S6K	S6 kinase	S6 キナーゼ
SD	Sprague-Dawley	—
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
Tfh 細胞	T follicular helper cells	濾胞性ヘルパーT細胞
TGF	Transforming growth factor	トランスフォーミング増殖因子
Th17 細胞	T helper type 17 cells	ヘルパーT17細胞
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
UGT	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素
UV-A	Ultraviolet A	紫外線 A 波
UV-B	Ultraviolet B	紫外線 B 波
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
γ -GTP	γ -Glutamyl Transpeptidase	γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ
213 試験	—	12 歳以上の 2~5 種類の全身治療歴を有する cGVHD 患者を対象とした海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-03: 試験番号 KD025-213)
208 試験	—	18 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象とした海外第 IIa 相試験 (CTD 5.3.5.2-02: 試験番号 KD025-208)
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

本薬	—	ベルモスジルメシル酸塩
薬物相互作用ガイドライン	—	「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号）