

レズロック錠 200mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seika ファルマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

Meiji Seika ファルマ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 はじめに

ベルモスジルメシル酸塩（以下、ベルモスジル）は、Surface Logix, Inc により発見された、選択的に Rho-associated coiled-coil containing protein kinase (ROCK) 2 を阻害するファーストインクラスの低分子経口 ROCK2 阻害薬であり、同一の作用機序を持つ治療薬はない。ROCK は体内に広く発現するセリン・スレオニンキナーゼであり¹⁾、ROCK1 及び ROCK2 の 2 つのアイソフォームが存在するが、近年、ROCK2 は免疫系への寄与が示唆されたことから、慢性移植片対宿主病 (chronic graft versus host disease; cGVHD) 治療薬として海外にてベルモスジルの開発が開始された。

cGVHD の発症機序は極めて多様と考えられ完全には明らかとなっていないが、近年の報告から cGVHD の発症には T 及び B 細胞の関与が示唆されている。cGVHD は、ナイーブ T 細胞からヘルパー T17 細胞 (Th17 細胞) への分化や維持に必要な炎症性サイトカイン IL-21 及び IL-17 の過剰産生と、濾胞性ヘルパー T 細胞 (Tfh 細胞) の過剰活性化を特徴とし、抗体の過剰産生、さらには多臓器の線維化を引き起こす²⁾。また、免疫系の抑制に関与する制御性 T 細胞 (Treg 細胞) の減少あるいは機能低下に伴う免疫バランスの破綻も特徴である。ベルモスジルは ROCK2 を選択的に阻害することで、cGVHD の発症に強く関与している Th17 細胞、Tfh 細胞への分化とそれに続く炎症性サイトカイン産生を抑制するとともに、Treg 細胞への分化とそれに続く抗炎症性サイトカイン産生を亢進し、免疫調整作用を発揮する。さらに、Tfh 細胞の分化を抑制することで B 細胞と Tfh 細胞の相互作用により生じる胚中心反応と、それに続く自己抗体の産生を抑制することが示されている。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、ベルモスジルは ROCK2 を選択的に阻害することで線維芽細胞のコラーゲン産生及び細胞増殖を抑制し、抗線維化作用を発揮する³⁾。上記の作用に基づき、ベルモスジルは cGVHD の症状を改善すると考えられる。

1.5.1.2 cGVHD の病態および治療の現状と課題

cGVHD は同種造血幹細胞移植後の合併症の一つであり⁴⁾、幅広い臓器に傷害が起こる重篤かつ致死的な疾患である。各臓器では、炎症のみならず線維化の病態も見られており、本疾患は患者の生活の質 (quality of life; QOL) を著しく損ね^{5),6)}、抗炎症作用・抗線維化作用の双方を持つ薬剤が求められている。

造血細胞移植ガイドライン GVHD (第 5 版)⁵⁾ にて推奨されている cGVHD の治療法は、全身療法、局所療法に分類され、さらに全身療法は、一次治療と二次治療に分けられる。一次治療の標準治療薬はステロイドであるが、症状や合併症の有無によってカルシニューリン阻害剤 (CNI) が併用されている。一次治療で効果が不十分な場合は二次治療の適用となるが、二次治療の標準療法は確立されておらず、一次治療で使用されたステロイド又はステロイドと CNI の併用の継続使用や保険適応外の治療法も含め限られた治療がなされている⁵⁾。またステロイドが長期間使われることにより、感染リスクの増加、糖尿病、骨密度低下、高血圧、白内障、副腎皮質機能低下など重大な副作用を発現するといった問題がある。最近ではブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害剤のイブルチニブが臨床使用されているが、好中球減少症、血小板減少症等の重篤な骨髄抑制が現れることがあるため、定期的に血液検査を実施する必要がある⁷⁾ など安全性管理の観点で課題がある。

小児においても成人と同様にステロイド免疫抑制剤を用いた治療が適用されているが、小児患者はステロイド治療による成長障害を受けるほか、成人に比べ治療期間も長期となるため副作用のリスク

にさらされる期間も長い。また、小児は、身体的・精神的な成長途上に移植を受け、成人以上に移植医療の影響を強く受けることから、長期フォローアップが必要である⁸⁾。

高齢者の造血幹細胞移植の割合は近年増加傾向にあり、高齢が cGVHD 発症のリスク因子であることから、今後、高齢の cGVHD 患者は増加していくことが予想される⁹⁾。高齢者は、生理機能の低下や合併症による併用薬も多いことから、若年者と比べてステロイドの副作用にはより注意が必要である。また、二次治療で用いられるイブルチニブでは、65 歳以上の高齢者で Grade 3 以上の有害事象、肺炎、尿路感染、心房細動、白血球増加症等の発現頻度が高いとされている⁷⁾。

以上より、依然として小児から高齢者まで有効かつ安全性が高い cGVHD 治療薬の開発が急務となっている。

1.5.2 開発の経緯

ベルモスジルは、Kadmon Corporation, LLC. (Kadmon 社) により米国にてステロイド依存性／抵抗性 cGVHD (以下、本疾患) を対象に開発が進められ、20 年 月に orphan drug、20 年 月に breakthrough therapy の指定を受け、本疾患を対象とした 2 試験 (KD025-208 試験、KD025-213 試験) において有効性、安全性及び忍容性が確認されたことを受けて、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) より 2021 年 7 月に承認された。2023 年 11 月末現在、米国のほかにオーストラリア、カナダ、英国、イスラエル及び中国で承認されている。また、韓国で承認申請済みである。なお、米国にて、本疾患以外の炎症・線維化が関与する疾患として、乾癬、特発性肺線維症、全身性強皮症を対象とした試験が終了もしくは実施中である。

Meiji Seika ファルマ株式会社は、Kadmon 社が米国で実施したベルモスジルの臨床試験及び非臨床試験結果を踏まえ、本邦における本疾患を適応とした開発を進めることとした。

20 年 月 日に を実施し、 を確認した。2021 年 6 月より日本人健康成人男性を対象とした臨床第 I 相試験 (ME3208-1 試験) を実施し、日本人健康成人男性における安全性及び忍容性に問題はなく、薬物動態は外国人健康成人と類似することを確認した。

20 年 月 日に を実施し、 について確認した。2021 年 11 月に開始した、12 歳以上の日本人本疾患患者を対象とした臨床第 III 相試験 (ME3208-2 試験) において、最終被験者登録後 24 週経過時点 (20 年 月 日カットオフデータ) で主要評価項目の最良全奏効率 (best overall response rate; best ORR) が 85.7% (95%信頼区間 (confidence interval; CI) ; 63.7, 97.0) であり、95% CI の下限値があらかじめ設定した 25%を上回ったことから、「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が不十分な場合)」を効能又は効果として医薬品製造販売承認申請 (以下、本申請) を行うこととした。

また、ベルモスジルの国内における医療上の必要性が高いと判断したため、20 年 月に希少疾病用医薬品指定申請を行い、2023 年 5 月に指定された。

本申請に関する開発の経緯については図 1.5-1 に示す。

区分	試験項目	
品質	製剤	
薬理	効力を裏付ける試験	
	副次的薬理試験	
	安全性薬理試験	
薬物動態	吸収	
	分布	
	代謝	
	排泄	
	薬物動態学的 薬物相互作用	
毒性	単回投与毒性	
	反復投与毒性	
	in vitro 遺伝毒性	
	in vivo 遺伝毒性	
	受胎能及び初期 胚発生毒性	
	胚・胎児発生毒性	
	光毒性	

図 1.5-1 開発の経緯図

試験項目（臨床）											
国内	PK、安全性検討試験 （ME3208-1）										
	第 III 相試験 （ME3208-2）										
海外	第 IIa 相試験 （KD025-208 試験）										
	第 II 相試験 （KD025-213 試験）										
	生物薬剤学試験										
	臨床薬理試験										

図 1.5-1 開発の経緯図（続き）

1.5.2.1 品質に関する試験

原薬であるベルモスジルメシル酸塩は黄色い結晶性の固体で、ジメチルスルホキシドにやや溶けにくく、メタノールおよびジメチルホルムアミドに溶けにくく、水およびアセトニトリルにほとんど溶けない。僅かに吸湿性がある。ベルモスジルメシル酸塩はポリエチレン袋/高密度ポリエチレンドラムの包装形態で、25°C / 60 %RH の保存条件下で 6 箇月間及び 40°C / 75 %RH の保存条件下で 6 箇月間保存した結果、いずれも明確な品質の変化は認められず、安定であった。

製剤であるレズロック錠 200mg は 1 錠中に 242.5 mg のベルモスジルメシル酸塩を含有する錠剤（フィルムコーティング錠）である。本剤の瓶包装品は、ポリエチレン瓶に錠剤を 6 錠充填後、ポリプロピレン蓋で装栓したものであり、25°C / 60 %RH の保存条件下で 24 箇月間以上、40°C / 75 %RH の保存条件下では 6 箇月間安定であった。

1.5.2.2 非臨床試験

1.5.2.2.1 薬理試験

1.5.2.2.1.1 効力を裏付ける試験

ベルモスジルの cGVHD 治療薬としての特徴を明らかにするため、in vitro 及び in vivo で種々の薬理評価を実施した。

In vitro ROCK 阻害活性試験から、ベルモスジルは ROCK2 への選択性が高く、競合的な阻害作用をもつことが示された。健康被験者由来の末梢血単核球を用いた in vitro 試験において、ベルモスジルは cGVHD の病態形成に関与する Th17 細胞及び Tfh 細胞への分化を抑制し、それに続く炎症性サイトカイン分泌を抑制すると同時に、免疫抑制を担う Treg 細胞への分化を亢進し、Treg 細胞の免疫抑制機能を増強する T 細胞免疫応答の調整作用を示した^{10), 11)}。またヒト肺線維芽細胞を用いた in vitro 試験において、ベルモスジルは組織線維化に関与する線維性コラーゲンの異常産生及び線維化促進シグナル伝達を阻害することで、抗線維化作用を示した。

In vivo 試験において、ベルモスジルは cGVHD で問題となる肺組織の線維化、皮膚病変並びに自己免疫性炎症反応などの病態進行を改善し、その効果には、in vitro 試験で確認された T 細胞免疫応答の調整作用や抗線維化作用が寄与していると考えられ、cGVHD 治療薬としての有用性が認められた^{10), 11), 12)}。

以上の結果から、ベルモスジルは「Th17 細胞への分化及び Th17 細胞が産生する炎症性サイトカインの分泌」の抑制、「Tfh 細胞への分化及び Tfh 細胞を介した胚中心反応」の抑制と「Treg 細胞への分化及び Treg 細胞機能」の亢進を同時に制御する T 細胞免疫応答の調整作用を示し、さらに cGVHD で問題となる組織線維化に対しても抗線維化作用を示すことで cGVHD 治療効果を発揮すると考えられた。

1.5.2.2.1.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験として、ベルモスジルの中樞神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響を評価した。

中樞神経系への作用として、雄性ラットで自発運動量低下及び雌性ラットで体温低下が一過性にみられたが、これらの変化は一過性かつ軽度な変化であり、臨床上的懸念が生じる可能性は低いと考えられた。

心血管系に対する作用として、ベルモスジル及び M1 は hERG チャネル電流の阻害作用を示し、その IC₅₀ 値は臨床用量（200 mg/日）におけるベルモスジルの最高血漿中非結合型濃度の約 11 倍であった。M1 は、ベルモスジルより阻害作用が弱く臨床では微量であることから影響する可能性は低いと

考えられた。また、イヌを用いた心電図評価では、QTc 間隔を含む心電図への影響は認められなかった。加えて、QT 間隔への影響を評価した臨床試験 (KD025-110 試験) においても QTc 延長作用は認められなかったことから、ベルモスジルの QTc 延長リスクは低いと考えられた。その他の心血管系への影響として、雌性イヌで収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧のわずかな低下がみられたが、軽度な変化であり、临床上の懸念が生じる可能性は低いと考えられた。

呼吸系への作用として、ラットで分時換気量、呼吸数及び一回換気量の低下が初回試験でみられた。一方、初回試験の再現性を確認するために実施した確認試験では、同等の曝露条件においても呼吸系への影響はみられず、再現性は認められなかった。したがって、ベルモスジルは呼吸系に対して薬理作用を有さないと考えられた。

1.5.2.2.1.3 吸収、分布、代謝、排泄試験

ベルモスジル又は $[^{14}\text{C}]$ で標識したベルモスジルを用い、毒性試験で使用した動物種であるマウス、ラット、ウサギ及びイヌにおいて、吸収、分布、代謝及び排泄を検討した。ベルモスジルは、速やかに吸収され、いずれの動物種においても曝露は用量比を上回って増加する傾向が認められた。また、バイオアベイラビリティも投与量の増加に伴って高くなる傾向が認められた。白色ラットに標識体を投与後の放射能は全身に速やかに分布し、投与 48 時間後には多くの組織で放射能濃度は定量下限付近あるいは検出限界未満となった。また、有色ラットにおいて、ベルモスジルあるいはその代謝物はメラニン親和性があることが示されたが、メラニン含有組織においても時間の経過とともに放射能濃度の低下が認められた。ベルモスジルの *in vitro* 血漿蛋白結合率は濃度に依存せず、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトのすべての動物種において 99%以上であった。ヒトでの主要代謝物であり M2 (加水分解体) については、マウス、ラット、ウサギ及びヒトにおいて 99%以上であった。また、ヒト血漿中においてはヒト血清アルブミンに主に結合していることが示唆された。血球移行性について、マウス、ラット、イヌ及びヒトでは血球移行性は低かったが、ウサギでは血球への移行が認められた。マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト肝ミクロソーム並びに肝細胞を用いベルモスジルの代謝物探索を行ったところ、合計 44 種類の代謝物が検出された。また主要な代謝物として M1 (N-脱アルキル体) 及び M2 がいずれの動物種でも認められた。ヒト試料中においては M2 とグルクロン酸抱合体の 2 種類の代謝物が 5%以上のピーク面積比で検出され、ヒト特異的な代謝物は検出されなかった。ベルモスジルの主な初発代謝は M1、M2、酸化体、脱水素体、O-脱アルキル体及びグルクロン酸抱合体と推定された。ベルモスジルの代謝には種差が認められ、ラットでは、O-脱アルキル化及びそれに続く抱合体 (グルクロン酸及び硫酸)、N-脱アルキル化による M1、加水分解による M2 及び脱水素体の生成が代謝経路として推定された。ヒトでは、M2、モノヒドロキシ体、ジヒドロキシ体、O-脱アルキルに続く O-脱アルキル硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の生成が代謝経路として推定された。ヒト CYP 発現系ミクロソーム及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* での検討から、ベルモスジルの代謝には主に CYP3A4 が関与し、寄与は小さいものの CYP2C8 及び CYP2D6 の関与が示された。また、ヒト UGT 発現系ミクロソームを用いた検討により、ベルモスジルの代謝には UGT1A9 の関与が示された。標識体を用いたラットの排泄は、雌雄ともに投与量全体の約 90%の放射能が糞中に排泄され、尿中へはほとんど排泄されなかった。

ヒト肝ミクロソームを用い、ベルモスジルのヒト CYP 分子種に対する阻害作用を検討した結果、CYP2C8 及び CYP2C9 を可逆的に阻害した (IC_{50} 値は $1\text{ }\mu\text{mol/L}$ 以下)。また CYP1A2、CYP2C19 及び CYP3A4/5 に対する代謝依存的な阻害も認められた。M2 については CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4/5 に対する可逆的阻害並びに CYP3A4/5 に対する代謝依存的な阻害が認められた。ヒト UGT 発現系ミクロソームを用い、ベルモスジル及び M2 ($0.1\sim 100\text{ }\mu\text{mol/L}$) の UGT 分子種に対する

阻害作用を検討した結果、ベルモスジルは UGT1A1 及び UGT1A9 を阻害し、M2 は UGT1A1 を阻害した (IC₅₀ 値は 1 µmol/L 以下)。

ヒト肝細胞においてベルモスジルの CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用を検討したところ、ベルモスジルはこれらの CYP 分子種の mRNA レベルを増加させた。しかしその増加は各陽性対照の 20%未満であり臨床的意義は低いと考えられた。M2 はいずれの CYP 分子種に対する誘導作用も示さなかった。

In vitro 評価系を用いてベルモスジル及び M2 のヒト薬物トランスポーターに対する基質性並びに阻害作用を評価した。その結果、ベルモスジルは P-gp の基質であり、P-gp、BCRP、OATP1B1、MATE1 及び MATE2-K の阻害剤であることが示された。M2 は BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び MATE2-K の基質であり、BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OAT3、MATE1 及び MATE2-K の阻害剤であることが示された。

1.5.2.2.1.4 毒性試験

ベルモスジルの毒性評価として、ラット及びイヌを用いた単回及び反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験を実施した。その他の毒性試験として光毒性試験を実施した。

その結果、単回投与毒性試験におけるラットの最小致死量は 600 mg/kg であり、イヌでは最高用量の 400 mg/kg まで死亡はみられなかった。反復投与毒性試験における最長の投与期間での無毒性量は、ラットの 13/26 週間試験で雄は 275 mg/kg/日、雌は 150 mg/kg/日、イヌの 13/39 週間試験で雌雄ともに 40 mg/kg/日であった。細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験及びラットを用いた in vivo 骨髄小核試験において、ベルモスジルは遺伝毒性を示さなかった。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、雄性親動物の授胎能、胚・胎児の発達に影響を与え、催奇形性も認められた。雄性親動物の授胎能への影響は休薬による回復性が認められた。光毒性試験では in vitro 光毒性が陽性であったが、臨床試験においてベルモスジルの光毒性を示唆する症候は報告されておらず、臨床使用における光毒性の懸念は低いと考えられた。

1.5.2.3 臨床試験

ベルモスジルの製造販売承認申請の対象とする臨床試験パッケージを表 1.5-1 に示す。

表 1.5-1 臨床データパッケージ

地域	相	試験番号	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量	被験者数 ^{a)}	投与期間	資料区分	添付資料番号
国内	第 I 相	ME3208-1 試験	第一部：安全性、忍容性及び PK の検討 第二部：PK（食事の影響）の検討	日本人健康成人男性	第一部：単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験 第二部：単施設、無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー試験	第一部： ベルモスジル錠 200、400、800 mg 又はプラセボ錠（単回） ベルモスジル錠 200 mg QD、200 mg BID、400 mg QD 又はプラセボ錠（反復） 食後 5 分に経口投与 第二部：ベルモスジル錠 200 mg（単回） 空腹時、食後 5 分又は食後 30 分に経口投与	第一部： ベルモスジル：36 名 プラセボ：12 名 第二部： ベルモスジル：18 名	第一部：単回又は 7 日間反復 第二部：単回 × 3（各投与の間の休薬期間：4 日間）	評価	5.3.3.1-01
国内	第 III 相	ME3208-2 試験	有効性、安全性及び PK の検討	12 歳以上のステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者	多施設共同、非盲検、単群試験	ベルモスジル錠 200 mg QD 食後に経口投与	21 名	最長で承認日から 6 ヶ月後まで（治験薬投与中止基準に該当するまで継続）	評価	5.3.5.2-01
海外	第 I 相	KD025-108 試験	絶対バイオアベイラビリティ、 ^[14C] ベルモスジルのマズバランス、代謝物プロファイル及び代謝物構造の検討	健康成人男性	単施設、非無作為化、非盲検試験	Part 1： Treatment A：ベルモスジル錠 200 mg 朝食開始 30 分後に経口投与 Treatment B： ^[14C] ベルモスジル溶液 100 µg（37 kBq 以下） Treatment A の投与 1.75 時間後に 15 分間かけて静脈内投与 Part 2： Treatment C： ^[14C] ベルモスジルカプセル 200 mg（9.8 MBq 以下） 朝食開始 30 分後に経口投与	Part 1 及び 2：5 名	Part 1：単回 × 2 Part 2：単回	参考	5.3.1.1-01
海外	第 I 相	KD025-105 試験	安全性、忍容性及び PK（食事の影響）の検討	健康成人男性	単施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験	ベルモスジルカプセル 500 mg 空腹時又は食事開始 30 分後に経口投与	12 名	単回 × 2（各期の間の休薬期間：7 日間）	参考	5.3.1.2-01
海外	第 I 相	KD025-106 試験	PK（食事の影響、錠及びカプセル投与時の比較）、相対的バイオアベイラビリティ、安全性及び忍容性の検討	健康成人男性	単施設、無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー試験	投与群 A：ベルモスジル錠 200 mg 空腹時に経口投与 投与群 B：ベルモスジル錠 200 mg 食事開始 30 分後に経口投与 投与群 C：ベルモスジルカプセル 200 mg 食事開始 30 分後に経口投与	23 名	単回 × 3（各投与の間の休薬期間：6 日間以上）	参考	5.3.1.2-02
海外	第 I 相	SLx-2119-09-01 試験	安全性、忍容性及び PK の検討	健康成人男性	単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験	ベルモスジルカプセル 20、40、80、160 mg 又はプラセボカプセル 空腹時に経口投与	ベルモスジル：24 名 プラセボ：8 名	単回	参考	5.3.3.1-02
海外	第 I 相	KD025-101 試験	安全性、忍容性及び PK の検討	健康成人男性	単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験	ベルモスジルカプセル 40、80、120、160、240、320、400、500 mg QD 又はプラセボカプセル 空腹時（朝食前 30 分以内）に経口投与	ベルモスジル：48 名 プラセボ：16 名	単回投与後、7 日間休薬し、その後、7 日間反復	参考	5.3.3.1-03

表 1.5-2 臨床データパッケージ（続き）

地域	相	試験番号	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量	被験者数 ^{a)}	投与期間	資料区分	添付資料番号
海外	第 I 相	KD025-102 試験	安全性、忍容性及び PK の検討	健康成人男性又は閉経後女性	単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験	ベルモスジルカプセル 500 mg QD、800 mg QD、500 mg BID、1000 mg QD 又はプラセボカプセル 朝：空腹時（朝食 30 分前）に経口投与 夕：食事開始 2 時間後に経口投与	ベルモスジル：24 名 プラセボ：8 名	7 日間反復	参考	5.3.3.1-04
海外	第 I 相	KD025-103 試験	安全性、忍容性及び PK の検討	健康成人男性又は閉経後女性	単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験	ベルモスジルカプセル 500 mg BID 又はプラセボカプセル 経口投与 Day 1 及び 28 の朝：空腹時（朝食前 30 分以内）に経口投与	ベルモスジル：6 名 プラセボ：2 名	28 日間反復（Day 28 は朝投与のみ）	参考	5.3.3.1-05
海外	第 I 相	KD025-109 試験	PK、安全性及び忍容性の検討	肝機能低下者及び肝機能正常者	多施設共同、非無作為化、非盲検、並行群間試験	ベルモスジル錠 200 mg 朝食後に経口投与	肝機能正常者：14 名 軽度肝機能低下者：8 名 中等度肝機能低下者：8 名 重度肝機能低下者：6 名	単回	参考	5.3.3.3-01
海外	第 I 相	KD025-107 試験	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との薬物相互作用、安全性及び忍容性の検討	健康成人男性	Part 1：単施設、非無作為化、非盲検、4 期逐次投与試験 Part 2：単施設、非無作為化、非盲検、2 期逐次投与試験	Part 1： 第 1 期：Day 1 にベルモスジル錠 200 mg QD、食後に経口投与 第 2 期：Day -7～2 にイトラコナゾールカプセル 200 mg QD、食後に経口投与 Day 1 にベルモスジル錠 200 mg QD、食後に経口投与 第 3 期：Day -3～-1 にラベプラゾール腸溶錠 20 mg BID、食後に経口投与。その後、Day 1 にラベプラゾール腸溶錠 20 mg QD、空腹時に経口投与 Day 1 にベルモスジル錠 200 mg QD、食後に経口投与 第 4 期： Day -9～Day -1 にリファンピシンカプセル 600 mg QD、空腹時に経口投与 Day 1 にベルモスジル錠 200 mg QD、食後に経口投与 Part 2： 第 1 期：Day 1 にベルモスジル錠 200 mg BID、食後に経口投与 第 2 期：Day -3～1 にオメプラゾール腸溶錠 20 mg QD、空腹時に経口投与 Day 1 にベルモスジル錠 200 mg BID、食後に経口投与	Part 1：35 名 Part 2：38 名	Part 1：単回 × 4 （各投与の間の休薬期間：それぞれ 2 日間、8 日間及び 4 日間以上） Part 2：1 日 2 回反復 （各期の投与終了後の休薬期間：2 日間以上）	参考	5.3.3.4-01

表 1.5-3 臨床データパッケージ（続き）

地域	相	試験番号	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量	被験者数 ^{a)}	投与期間	資料区分	添付資料番号
海外	第 I 相	KD025-112 試験	ラルテグラビル、ダビガトランエテキシラート、ロスバスタチンとの薬物相互作用、安全性及び忍容性の検討	健康成人男性	単施設、非無作為化、非盲検試験	Part 1 : Day 1 及び Day 7 にラルテグラビル 400 mg を朝食後に単回経口投与、Day 3～Day 8 にベルモスジル錠 200 mg を朝食後に 1 日 1 回反復経口投与 Part 2 : Day 1 及び Day 9 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、Day 5～Day 12 にベルモスジル錠 200 mg を朝食後に 1 日 1 回反復経口投与 Part 3 : Day 1 及び Day 10 にロスバスタチン 10 mg を朝食後に単回経口投与、Day 6～Day 13 にベルモスジル錠 200 mg を朝食後に 1 日 1 回反復経口投与	Part 1 : 19 名 Part 2 : 19 名 Part 3 : 14 名	併用薬:各薬剤単回×2 ベルモスジル錠: Part 1 : 5 日間、Part 2 : 8 日間、Part 3 : 8 日間反復投与	参考	5.3.3.4-02
海外	第 I 相	KD025-110 試験	QT 間隔に対する影響、PK、安全性及び忍容性の検討	健康成人男女	単施設、無作為化、二重盲検(モキシフロキサシンを除く)、4 群 4 期クロスオーバー試験	ベルモスジル錠 200、1000 mg 又はプラセボ錠、並びにモキシフロキサシン錠 400 mg 朝食後 5 分以内に経口投与	34 名	単回 × 4 (各投与の間の休薬期間: 5 日間)	評価	5.3.4.1-01
米国	第 IIa 相	KD025-208 試験	有効性、安全性、忍容性及び PK の検討	18 歳以上のステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者	多施設共同、非盲検、用量漸増試験	ベルモスジル 200 mg QD、200 mg BID 又は 400 mg QD 食事中又は食後 5 分以内に経口投与	200 mg QD : 17 名 200 mg BID : 16 名 400 mg QD : 21 名	疾患進行又は許容できない有害事象の発現まで継続	参考	5.3.5.2-02
海外	第 II 相	KD025-213 試験	有効性、安全性及び PK の検討	12 歳以上のステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者	多施設共同、無作為化、非盲検試験	ベルモスジル 200 mg QD 又は 200 mg BID 食事中又は食後 5 分以内に経口投与	200 mg QD : 67 名 200 mg BID : 68 名	cGVHD の臨床的に重要な進行、基礎疾患である悪性腫瘍の組織学的再発、許容できない安全性上の問題の発現、治験責任医師の判断、被験者希望／同意撤回、追跡不能、治験依頼者の判断、又は死亡(いずれか早い方)まで継続	評価	5.3.5.2-03

a) 被験者数は登録被験者数を示した。

PK : pharmacokinetics (薬物動態)

1.5.2.3.1 第Ⅰ相試験

<日本人健康成人男性での薬物動態>

日本人健康成人男性にベルモスジル錠 200、400 又は 800 mg を食後に単回経口投与したときの血漿中ベルモスジルの $t_{\max}$ は 2 時間であり、約 7～9 時間の $t_{1/2}$ で消失した。 $C_{\max}$ 及び AUC は 200 及び 400 mg の用量ではほぼ線形であったが、800 mg では用量比を下回り、吸収の飽和が示唆された。ベルモスジル錠を 7 日間、200 mg QD、200 mg BID 又は 400 mg QD で食後に反復経口投与したときの第 7 日のベルモスジルの $t_{\max}$ は 2～4 時間、 $t_{1/2}$ は約 6～10 時間であり、単回投与と同程度であった。第 7 日の $C_{\max}$ 及び AUC は用量の増加に伴い増加し、400 mg QD では 200 mg QD の約 2 倍であり線形であった。いずれの用法・用量においてもトラフ値は第 3 日以降ではほぼ一定の値を示し、投与 3 日で定常状態に達したと考えられた。また、反復投与によるベルモスジルの累積は僅かであった。

日本人健康成人男性にベルモスジル錠 200 mg を食後 5 分及び 30 分に経口投与したときの $C_{\max}$ 及び AUC は、空腹時に比べ約 2 倍高かった。食事のタイミング及び食事成分の違い（通常食と高脂肪食）によるベルモスジルの薬物動態に顕著な差は認められなかった。

<外国人健康成人男性での薬物動態>

外国人健康成人男性にベルモスジルカプセル 40～500 mg を単回経口投与したときの血漿中ベルモスジルの $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} は 40～500 mg の用量間で、用量の増加に伴い増加したが、日本人と同様に 400 mg を超えた用量では吸収の飽和が示唆された。ベルモスジルカプセル 40～500 mg を反復経口投与したときの血漿中ベルモスジルの $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} は 40～500 mg の用量間で、用量の増加に伴い増加したが、単回投与の結果と同様に 400 mg 以上では、吸収の飽和が示唆された。また、反復投与による累積は僅かであった。

外国人健康成人男性に ^{14}C ベルモスジル溶液 100 μg を単回静脈内投与とベルモスジル錠 200 mg を食後に単回経口投与した AUC から算出したベルモスジルのバイオアベイラビリティは 63.7%であった。 ^{14}C ベルモスジル溶液 100 μg を単回静脈内投与したときのベルモスジルの定常状態の分布容積は 53.2 L であり、全体液量よりも大きかったことから、ベルモスジルは全身に広く分布すると考えられた。 ^{14}C ベルモスジルカプセル 200 mg を単回経口投与後の血漿、尿及び糞検体を用いて、代謝物検索を行った結果、血漿中、尿中及び糞中放射能濃度の 10%以上を占める代謝物はそれぞれベルモスジルを含め 4、1 及び 4 種類存在した。血漿中では、ベルモスジル（総放射能濃度に対する割合：約 64%、以下同様）、ベルモスジルグルクロナイド（約 15%）及び M2/O-脱アルキルベルモスジル硫酸抱合体（約 12%）が、尿中にはベルモスジルグルクロナイドが、糞中には M2/O-脱アルキルベルモスジル硫酸抱合体、ベルモスジル、モノヒドロキシベルモスジルが 10%以上の割合で検出された。外国人健康男性に ^{14}C ベルモスジルカプセル 200 mg を食後に経口投与したとき、投与 216 時間後までに投与された放射能の 84.55%が糞中に、3.98%が尿中に排泄された。

<外国人及び日本人 cGVHD 患者での薬物動態>

外国人 cGVHD 患者にベルモスジル錠を 200 mg QD で反復投与したとき、ベルモスジルの血漿中濃度は投与約 2 時間後に $C_{\max}$ に到達し、その後減少した。 $AUC_{0-6\text{h}}$ は 6860 ng·hr/mL であった。また、反復投与によるベルモスジルの累積は僅かであった。

ベルモスジル錠 200 mg を食後単回経口投与時の外国人健康成人及びベルモスジル錠又はカプセルを食後単回経口投与時の PPI 非併用時の外国人患者のベルモスジルの $t_{\max}$ はそれぞれ 2.5 及び 2.0 時

間であり、類似していたが、 $C_{\max}$ はそれぞれ 2100 及び 3150 ng/mL であり、患者の方が高い傾向を示した。

日本人患者におけるベルモスジルの薬物動態の検討及び外国人患者との薬物動態の比較を目的とし、日本人患者を対象とした臨床第 III 相試験の中で、200 mg QD 投与 2 週目と 8 週目の血漿中濃度を測定した結果、日本人患者の血漿中濃度は、外国人患者の血漿中濃度推移と類似していた。

<薬物相互作用試験>

In vitro 試験の結果から、ベルモスジルの主要代謝酵素は CYP3A4 と考えられたことから、イトラコナゾール (CYP3A4 阻害剤) 及びリファンピシン (CYP3A4 誘導剤) がベルモスジルの薬物動態に及ぼす影響を外国人健康男性において検討した結果、ベルモスジルの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ はイトラコナゾールとの併用により、それぞれ 20.4 及び 24.8% 増加した。また、リファンピシンとの併用により、それぞれ 59.5 及び 72.1% 減少した。

ベルモスジルは酸性溶液に比べ、中性溶液に対する溶解度が低いことから、ラベプラゾール及びオメプラゾールがベルモスジルの薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、ラベプラゾールとの併用により、ベルモスジルの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 87.0 及び 79.8% 減少した。また、ラベプラゾールに比べ制酸作用が弱いと考えられるオメプラゾールとの併用では、ベルモスジルの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 49.3~67.9 及び 46.5% 減少した。

In vitro 試験の結果から、ベルモスジルは UGT1A1、P-gp、OATP1B1 並びに BCRP を阻害する可能性が考えられたことから、ベルモスジル錠投与によるラルテグラビル (UGT1A1 基質)、ダビガトランエテキシラート (P-gp 基質) 又はロスバスタチン (OATP1B1/BCRP 基質) の薬物動態に及ぼす影響について検討した。ベルモスジル錠とラルテグラビルを併用したとき、ラルテグラビルの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\text{last}}$ はそれぞれ 12.7% 及び 4.8% 減少した。また、ラルテグラビルグルクロン酸抱合体の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\text{last}}$ はそれぞれ 42.4% 及び 39.6% 減少した。ベルモスジル錠とダビガトランエテキシラートを併用したとき、ダビガトランの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\text{last}}$ はそれぞれ 2.36 倍及び 2.15 倍に増加した。ベルモスジル錠とロスバスタチンを併用したとき、ロスバスタチンの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\text{last}}$ はそれぞれ 3.59 倍及び 4.62 倍に増加した。

<肝機能低下者での薬物動態>

肝機能正常者、軽度、中等度及び重度肝機能低下者の間で、 $t_{\max}$ 及び $t_{1/2}$ については顕著な差は見られなかった。 $AUC_{0-\infty}$ については、肝機能低下の程度に従って上昇する傾向が見られた。軽度肝機能低下者及び中等度肝機能低下者の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ はいずれも肝機能正常者と同程度又はやや高い傾向を示したが、顕著な差は認められなかった。肝機能正常者に比べ重度肝機能低下者の $C_{\max}$ はやや高い傾向を示したが、 $AUC_{0-\infty}$ は約 4 倍高かった。

<QT/QTc に及ぼす影響>

外国人健康被験者にベルモスジル錠を 200 又は 1000 mg 投与後の血漿中ベルモスジル濃度と $\Delta\Delta QTc$ との関係を線形モデルを用いて解析したときの傾きは僅かに正であった。本モデルから予測されるベルモスジル錠を 200 及び 1000 mg 投与時の $\Delta\Delta QTcF$ への影響は、それぞれ -0.36 及び 2.37 msec であり、また $\Delta\Delta QTcF$ が 10 msec を超える血漿中ベルモスジル濃度は 12080 ng/mL 超と予測された。別モデルによる M2 についての解析では、 $\Delta\Delta QTcF$ が 10 msec を超える血漿中 M2 濃度は 4920 ng/mL 超と予測された。以上の結果より、ベルモスジルは臨床用量において QT 間隔延長作用を引き起こすリスクは低いと考えられた。

1.5.2.3.2 国内第 III 相試験及び海外第 II 相試験

ステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者に対するベルモスジルの有効性及び安全性は、国内で実施した臨床第 III 相試験 (ME3208-2 試験)、米国で実施した臨床第 II 相試験 [KD025-213 試験 (以下、213 試験)] 及び臨床第 IIa 試験 [KD025-208 試験 (以下、208 試験)] の 3 試験を用いて評価した。いずれの試験も、主要評価項目は best ORR とした。

ME3208-2 試験において、NIH Consensus Development Project が提唱した基準 (2014 年) に基づいた best ORR (95% CI) は、85.7% (63.7, 97.0) であり、有効性を判断するために事前に設定した閾値 25% を 95% CI の下限値が上回ったため、本試験の主要目的を達成した。肺及び下部消化管を除く評価対象とした病変を有する臓器で奏効を示し、いずれの臓器でも CR を示した。ME3208-2 においては 1 歳の小児 1 名、65 歳以上の高齢者 5 名が含まれており、いずれも best ORR は 100% であった。Primary DOR の中央値は not applicable (NA) であり、Kaplan-Meier 推定値は 24 及び 48 週時点でそれぞれ 0.75 及び NA であった。213 試験 (200 mg QD 群) の best ORR (95% CI) は、72.7% (60.4, 83.0) であり、有効性を判断するために事前に設定した閾値 30% を 95% CI の下限値が上回ったため、本試験の主要目的を達成した。また、評価対象とした病変を有する全ての臓器の症状を改善し、ME3208-2 試験では奏効が認められなかった下部消化管及び肺、若しくは登録されなかった肝臓で奏効が認められた。Primary DOR の中央値は 19.9 週であり、Kaplan-Meier 推定値は 24 及び 48 週時点で、それぞれ 0.46 及び 0.31 であった。また、副次評価項目の QOL の指標である Lee の cGVHD 症状尺度では、ME3208-2 試験において少なくとも 1 回は臨床的に意味のある改善 (ベースラインから 7 ポイント以上の減少) を示した被験者は 12 名/21 名 (57.1%) であり、また、臨床的に意味のある改善を維持した期間の合計値の中央値は 22.2 週であった。213 及び 208 試験 (200 mg QD 群) では少なくとも 1 回は臨床的に意味のある改善を示した被験者は、それぞれ 38 名/66 名 (57.6%) 及び 9 名/17 名 (52.9%) であった。ME3208-2 試験において、コルチコステロイドの投与が中止に至った被験者はいなかったものの、ベースライン時から一度でもコルチコステロイドを減量した被験者は、12 名/21 名 (57.1%) であった。213 試験 (200 mg QD 群) において、12 名/66 名 (18.2%) でコルチコステロイドの投与を中止することができ、コルチコステロイドを一度でもベースライン時から減量した被験者は、39 名/66 名 (59.1%) であった。208 試験 (200 mg QD 群) において、4 名/17 名 (23.5%) でコルチコステロイドの投与を中止することができ、コルチコステロイドを一度でもベースライン時から減量した被験者は、13 名/17 名 (76.5%) であった。

ME3208-2 試験において、有害事象は 21 名中 18 名 (85.7%) に発現した。Grade 3 以上の有害事象は 6 名 (28.6%)、重篤な有害事象は 6 名 (28.6%)、死亡に至った有害事象は 1 名 (4.8%)、ベルモスジルの投与中止に至った有害事象は 1 名 (4.8%) に発現した。

213 試験において、有害事象は 132 名中 131 名 (99.2%) に発現した。Grade 3 以上の有害事象は 71 名 (53.8%)、重篤な有害事象は 50 名 (37.9%)、死亡に至った有害事象は 8 名 (6.1%)、ベルモスジルの投与中止に至った有害事象は 28 名 (21.2%) に発現した。

208 試験において、有害事象は 54 名中 53 名 (98.1%) に発現した。Grade 3 以上の有害事象は 33 名 (61.1%)、重篤な有害事象は 24 名 (44.4%)、死亡に至った有害事象は 5 名 (9.3%)、ベルモスジルの投与中止に至った有害事象は 19 名 (35.2%) に発現した。

また、いずれの試験においても、血液学的検査及び血液生化学検査において各検査項目の治験薬投与前後の変化量の平均値は小さく、治験薬の投与前後で大きく変動した検査項目は認められなかった。

1.5.3 特徴及び有用性

国内外で実施された臨床試験において、ベルモスジルは、cGVHD 治療の標準薬であるステロイドに依存性／抵抗性を示す cGVHD 患者に対して 1 日 1 回 200 mg 投与することで、cGVHD 患者の様々な臓器の症状を改善した。ベルモスジルはファーストインクラスの経口の選択的 ROCK2 阻害剤であり、ROCK2 を選択的に阻害することで、免疫調整作用と抗線維化作用を発揮する。cGVHD 患者では慢性的な多臓器の炎症及び線維化が問題となり QOL を著しく下げるが、ベルモスジルは cGVHD を対象とする既存薬にはない、免疫調整作用と抗線維化作用を発揮する新規作用機序を有することで、cGVHD 患者の様々な臓器の症状を改善することができたと考えられる。さらにベルモスジルは、小児から高齢の患者に対して、様々な臓器の症状改善効果だけでなく、QOL の改善効果、ステロイド減量の達成といった有効性が認められた。また、症状改善効果と QOL の改善効果が持続することも示唆された。

cGVHD 患者の非再発死亡率の主な死因は、cGVHD (38%) 及び感染症 (16.9%) である。cGVHD のうち 17.7% が感染症を併発しているため、感染症が関連する非再発死亡率の死因は cGVHD 患者の死因のおよそ 35% を占めると報告されており、cGVHD の治療において感染症のリスクを減らすことは重要性が高い¹⁴⁾。そのため、感染症のリスクを高める要因の一つである血球減少などの骨髄抑制の発現により治療薬の中断や減量を優先しなければならず^{7), 13)}、十分な治療が継続できない場合がある。安全性に関して、ベルモスジルは日本人においても外国人と同様なプロファイルを示し、良好な安全性及び忍容性が確認された。特に、現行の治療に使用されている薬剤の中には、骨髄抑制の副作用が問題となるものもあるが、ベルモスジルの投与に伴う骨髄抑制は見られず、感染症、貧血及び出血に関する重篤な有害事象の発現リスクは低いと考えられた。

以上より、既存薬にはない新規作用機序を有するベルモスジルは有用性が高く、特に、既存治療において問題となる骨髄抑制のリスクは低く、ベルモスジルは治療法の確立されていないステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 治療の貴重な治療選択肢として、臨床現場に貢献できると考えられた。

参考文献

- 1) 【4.3-02】 Julian L, Olson MF. Rho-associated coiled-coil containing kinases (ROCK): structure, regulation, and functions. *Small GTPases*. 2014;5:e29846. doi:10.4161/sgtp.29846
- 2) 【4.3-09】 Serody JS, Hill GR. The IL-17 differentiation pathway and its role in transplant outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(1 Suppl):S56-S61. doi:10.1016/j.bbmt.2011.10.001
- 3) 【4.3-05】 Zanin-Zhorov A, Blazar BR. ROCK2, a critical regulator of immune modulation and fibrosis has emerged as a therapeutic target in chronic graft-versus-host disease. *Clin Immunol*. 2021;230:108823. doi:10.1016/j.clim.2021.108823
- 4) 国立がん研究センター がん情報サービス. 移植の際の副作用・合併症.2019. (添付なし)
https://ganjoho.jp/public/dia_tre/treatment/HSCT/hsct03.html. Accessed Jun 12, 2020.
- 5) 【5.4-04】 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD (第5版). 2022年11月
- 6) 【5.4-05】 稲本 賢弘. II 臨床編 3 慢性 GVHD の診断. 豊嶋 崇徳 編. みんなに役立つ GVHD (移植片対宿主病) の基礎と臨床. 医薬ジャーナル社, 大阪 2013.;148-57.
- 7) イムブルビカ®添付文書 (添付なし)
- 8) 【5.4-06】 石田也寸志. 小児造血幹細胞移植後の晩期合併症と QOL. *日本造血細胞移植学会雑誌* 2016;5(3):51-63.
- 9) 【5.4-09】 森下 剛久, 稲本 賢弘. 慢性 GVHD の管理 2012. *日本造血細胞移植学会雑誌* 2012 Jul;1(2):37-51.
- 10) 【4.3-15】 Zanin-Zhorov A, Weiss JM, Nyuydzefe MS, et al. Selective oral ROCK2 inhibitor down-regulates IL-21 and IL-17 secretion in human T cells via STAT3-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(47):16814-16819. doi:10.1073/pnas.1414189111
- 11) 【4.3-16】 Weiss JM, Chen W, Nyuydzefe MS, et al. ROCK2 signaling is required to induce a subset of T follicular helper cells through opposing effects on STATs in autoimmune settings. *Sci Signal*. 2016;9(437):ra73. Published 2016 Jul 19. doi:10.1126/scisignal.aad8953
- 12) 【4.3-19】 Flynn R, Paz K, Du J, et al. Targeted Rho-associated kinase 2 inhibition suppresses murine and human chronic GVHD through a Stat3-dependent mechanism. *Blood*. 2016;127(17):2144-2154. doi:10.1182/blood-2015-10-678706
- 13) 【5.4-10】 稲本賢弘. 移植後長期フォローアップと慢性 GVHD. *日本造血細胞移植学会雑誌* 2016;6(2):84-97.
- 14) 【5.4-19】 DeFilipp Z, Alousi AM, Pidala JA, et al. Nonrelapse mortality among patients diagnosed with chronic GVHD: an updated analysis from the Chronic GVHD Consortium. *Blood Adv*. 2021;5(20):4278-4284. doi:10.1182/bloodadvances.2021004941

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での許可及び使用状況

ベルモスジルメシル酸塩の外国における承認状況を表 1.6.1-1 に示す。

2023 年 11 月末時点で米国、オーストラリア、カナダ、イギリス、イスラエル及び中国で承認され、米国、カナダ及びイギリスにて発売されている。[REDACTED]では承認取得していない。

表 1.6.1-1 外国における承認状況（2023 年 11 月末現在）

国名	販売名	承認年月日	効能又は効果	剤形・含量	用法及び用量
米国	Rezurock	2021.07.16	2 ライン以上の全身療法が奏効しなかった成人及び 12 歳以上の小児の慢性移植片対宿主病	錠剤、200 mg	200 mg を 1 日 1 回食直後に経口投与
カナダ	Rezurock	2022.03.23			
イギリス	Rezurock	2022.07.07			
イスラエル	Rezurock	2023.07.26			
オーストラリア	Rezurock	2021.11.12	成人及び 12 歳以上の小児のステロイド抵抗性慢性移植片対宿主病		
中国	Rezurock	2023.08.01			

1.6.2 外国の添付文書

本剤の主要国における添付文書の原文及び和訳を添付した。

1.6.3 企業中核データシート（CCDS）

最新の企業中核データシートの原文を添付した。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use REZUROCK safely and effectively. See full prescribing information for REZUROCK.

REZUROCK® (belumosudil) tablets, for oral use

Initial U.S. Approval: 2021

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration (2.1, 2.4)

11/2023

INDICATIONS AND USAGE

REZUROCK is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years and older with chronic graft-versus-host disease (chronic GVHD) after failure of at least two prior lines of systemic therapy.

(1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Recommended Dosage: 200 mg taken orally once daily with food. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablet: 200 mg. (3)

CONTRAINDICATIONS

None.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- **Embryo-Fetal Toxicity:** Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.1, 8.1, 8.3)

ADVERSE REACTIONS

The most common ($\geq 20\%$) adverse reactions, including laboratory abnormalities, are infections, asthenia, nausea, diarrhea, dyspnea, cough, edema, hemorrhage, abdominal pain, musculoskeletal pain, headache, phosphate decreased, gamma glutamyl transferase increased, lymphocytes decreased, and hypertension. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Kadmon Pharmaceuticals, LLC at 1-800-633-1610 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- **Strong CYP3A Inducers:** Increase REZUROCK dosage to 200 mg twice daily. (7.1, 2.3)
- **Proton Pump Inhibitors:** Increase REZUROCK dosage to 200 mg twice daily. (7.1, 2.3)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- **Lactation:** Advise not to breastfeed. (8.2)
- **Moderate or Severe Hepatic Impairment:** Avoid use of REZUROCK in patients with moderate or severe hepatic impairment. (2.4, 8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 11/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dosage
- 2.2 Dosage Modifications for Adverse Reactions
- 2.3 Dosage Modification Due to Drug Interactions
- 2.4 Recommended Dosage in Patients with Hepatic Impairment

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Embryo-Fetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trial Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Effect of Other Drugs on REZUROCK

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

- 8.4 Pediatric Use

- 8.5 Geriatric Use

- 8.6 Renal Impairment

- 8.7 Hepatic Impairment

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action

- 12.2 Pharmacodynamics

- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Chronic Graft versus Host Disease

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

REZUROCK is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years and older with chronic graft-versus-host disease (chronic GVHD) after failure of at least two prior lines of systemic therapy.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dose of REZUROCK is 200 mg given orally once daily until progression of chronic GVHD that requires new systemic therapy.

Instruct the patient on the following:

- Swallow REZUROCK tablets whole. Do not cut, crush, or chew tablets.

- Take REZUROCK with a meal at approximately the same time each day [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].
- If a dose of REZUROCK is missed, instruct the patient to not take extra doses to make up the missed dose.

Treatment with REZUROCK has not been studied in patients with pre-existing severe renal impairment. For patients with pre-existing severe renal impairment, consider the risks and potential benefits before initiating treatment with REZUROCK [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

2.2 Dosage Modifications for Adverse Reactions

Monitor total bilirubin, aspartate aminotransferase (AST), and alanine aminotransferase (ALT) at least monthly.

Modify the REZUROCK dosage for adverse reactions as per Table 1.

Table 1: Recommended Dosage Modifications for REZUROCK for Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity*	REZUROCK Dosage Modifications
Hepatotoxicity [see <i>Adverse Reactions</i> (6.1)]	Grade 3 AST or ALT (5x to 20x ULN) or Grade 2 bilirubin (1.5x to 3x ULN)	Hold REZUROCK until recovery of bilirubin, AST and ALT to Grade 0-1, then resume REZUROCK at the recommended dose.
	Grade 4 AST or ALT (more than 20x ULN) or Grade ≥ 3 bilirubin (more than 3x ULN)	Discontinue REZUROCK permanently.
Other adverse reactions [see <i>Adverse Reactions</i> (6.1)]	Grade 3	Hold REZUROCK until recovery to Grade 0-1, then resume REZUROCK at the recommended dose level.
	Grade 4	Discontinue REZUROCK permanently.

*Based on CTCAE v 4.03

2.3 Dosage Modification Due to Drug Interactions

Strong CYP3A Inducers

Increase the dosage of REZUROCK to 200 mg twice daily when coadministered with strong CYP3A inducers [see *Drug Interactions* (7.1)].

Proton Pump Inhibitors

Increase the dosage of REZUROCK to 200 mg twice daily when coadministered with proton pump inhibitors [see *Drug Interactions* (7.1)].

2.4 Recommended Dosage in Patients with Hepatic Impairment

Avoid use in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) or severe hepatic impairment (Child-Pugh C) without liver GVHD [see *Use in Specific Populations* (8.7), *Clinical Pharmacology* (12.3)].

No dosage adjustment is recommended when administering REZUROCK to patients with mild hepatic impairment [see *Use in Specific Populations* (8.7), *Clinical Pharmacology* (12.3)].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Each 200 mg belumosudil tablet is a pale yellow film-coated oblong tablet debossed with "KDM" on one side and "200" on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings in animals and its mechanism of action, REZUROCK can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, administration of belumosudil to pregnant rats and rabbits during the period organogenesis caused adverse developmental outcomes including embryo-fetal mortality and malformations at maternal exposures (AUC) less than those in patients at the recommended dose. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential and males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with REZUROCK and for one week after the last dose [see *Use in Specific Populations* (8.1, 8.3), *Nonclinical Toxicology* (13.1)].

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely variable conditions, adverse reaction rates observed in clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates of clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Chronic Graft versus Host Disease

In two clinical trials (Study KD025-213 and Study KD025-208), 83 adult patients with chronic GVHD were treated with REZUROCK 200 mg once daily [see *Clinical Studies* (14.1)]. The median duration of treatment was 9.2 months (range 0.5 to 44.7 months).

Fatal adverse reaction was reported in one patient with severe nausea, vomiting, diarrhea and multi-organ failure.

Permanent discontinuation of REZUROCK due to adverse reactions occurred in 18% of patients. The adverse reactions which resulted in permanent discontinuation of REZUROCK in >3% of patients included nausea (4%). Adverse reactions leading to dose interruption occurred in 29% of patients. The adverse reactions leading to dose interruption in $\geq 2\%$ were infections (11%),

diarrhea (4%), and asthenia, dyspnea, hemorrhage, hypotension, liver function test abnormal, nausea, pyrexia, edema, and renal failure with (2% each).

The most common ($\geq 20\%$) adverse reactions, including laboratory abnormalities, were infections, asthenia, nausea, diarrhea, dyspnea, cough, edema, hemorrhage, abdominal pain, musculoskeletal pain, headache, phosphate decreased, gamma glutamyl transferase increased, lymphocytes decreased, and hypertension.

Table 2 summarizes the nonlaboratory adverse reactions.

Table 2: Nonlaboratory Adverse Reactions in $\geq 10\%$ Patients with Chronic GVHD Treated with REZUROCK

Adverse Reaction	REZUROCK 200 mg once daily (N=83)	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
Infections and infestations		
Infection (pathogen not specified)*	53	16
Viral infection [†]	19	4
Bacterial infection [‡]	16	4
General disorders and administration site conditions		
Asthenia [§]	46	4
Edema	27	1
Pyrexia	18	1
Gastrointestinal		
Nausea [#]	42	4
Diarrhea	35	5
Abdominal pain [¶]	22	1
Dysphagia	16	0
Respiratory, thoracic and mediastinal		
Dyspnea [®]	33	5
Cough ^ª	30	0
Nasal congestion	12	0
Vascular		
Hemorrhage ^ë	23	5
Hypertension	21	7
Musculoskeletal and connective tissue		
Musculoskeletal pain ^ð	22	4
Muscle spasm	17	0

Adverse Reaction	REZUROCK 200 mg once daily (N=83)	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
Arthralgia	15	2
Nervous system		
Headache ^o	21	0
Metabolism and nutrition		
Decreased appetite	17	1
Skin and subcutaneous		
Rash ^y	12	0
Pruritus [£]	11	0

* infection with an unspecified pathogen includes acute sinusitis, device related infection, ear infection, folliculitis, gastroenteritis, gastrointestinal infection, hordeolum, infectious colitis, lung infection, skin infection, tooth infection, urinary tract infection, wound infection, upper respiratory tract infection, pneumonia, conjunctivitis, sinusitis, respiratory tract infection, bronchitis, sepsis, septic shock.

† includes influenza, rhinovirus infection, gastroenteritis viral, viral upper respiratory tract infection, bronchitis viral, Epstein-Barr viremia, Epstein-Barr virus infection, parainfluenzae virus infection, Varicella zoster virus infection, viral infection.

‡ includes cellulitis, Helicobacter infection, Staphylococcal bacteremia, catheter site cellulitis, Clostridium difficile colitis, Escherichia urinary tract infection, gastroenteritis Escherichia coli, Pseudomonas infection, urinary tract infection bacterial.

§ includes fatigue, asthenia, malaise.

¶ includes edema peripheral, generalized edema, face edema, localized edema, edema.

includes nausea, vomiting.

^b includes abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal pain lower.

^B includes dyspnea, dyspnea exertional, apnea, orthopnea, sleep apnea syndrome.

^a includes cough, productive cough.

^e includes contusion, hematoma, epistaxis, increased tendency to bruise, conjunctival hemorrhage, hematochezia, mouth hemorrhage, catheter site hemorrhage, hematuria, hemothorax, purpura.

^o includes pain in extremity, back pain, flank pain, limb discomfort, musculoskeletal chest pain, neck pain, musculoskeletal pain.

^o includes headache, migraine.

^y includes rash, rash maculo-papular, rash erythematous, rash generalized, dermatitis exfoliative.

[£] includes pruritus, pruritus generalized.

Table 3 summarizes the laboratory abnormalities in REZUROCK.

Table 3: Selected Laboratory Abnormalities in Patients with Chronic GVHD Treated with REZUROCK

	REZUROCK 200 mg once daily		
	Grade 0-1 Baseline	Grade 2-4 Max Post	Grade 3-4 Max Post
Parameter	(N)	(%)	(%)
Chemistry			
Phosphate decreased	76	28	7
Gamma Glutamyl Transferase increased	47	21	11
Calcium decreased	82	12	1
Alkaline Phosphatase increased	80	9	0
Potassium increased	82	7	1
Alanine Aminotransferase increased	83	7	2
Creatinine increased	83	4	0
Hematology			
Lymphocytes decreased	62	29	13
Hemoglobin decreased	79	11	1
Platelets decreased	82	10	5
Neutrophil Count decreased	83	8	4

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on REZUROCK

Strong CYP3A Inducers

Coadministration of REZUROCK with strong CYP3A inducers decreases belumosudil exposure [see *Clinical Pharmacology (12.3)*], which may reduce the efficacy of REZUROCK. Increase the dosage of REZUROCK when coadministered with strong CYP3A inducers [see *Dosage and Administration (2.3)*].

Proton Pump Inhibitors

Coadministration of REZUROCK with proton pump inhibitors decreases belumosudil exposure [see *Clinical Pharmacology (12.3)*], which may reduce the efficacy of REZUROCK. Increase the dosage of REZUROCK when coadministered with proton pump inhibitors [see *Dosage and Administration (2.3)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal studies and the mechanism of action [see *Clinical Pharmacology (12.1)*], REZUROCK can cause fetal harm when administered to pregnant women. There are no available human data on REZUROCK use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk. In animal reproduction studies, administration of belumosudil to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis resulted in adverse developmental outcomes, including alterations to growth, embryo-fetal mortality, and embryo-fetal malformations at maternal exposures (AUC) approximately ≥ 3 - (rat) and ≥ 0.07 (rabbit) times the human exposure (AUC) at the recommended dose (see *Data*). Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to the fetus.

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

Data

Animal data

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

In an embryo-fetal developmental study in rabbits, pregnant animals administered oral doses of belumosudil at 50, 125, and 225 mg/kg/day during the period of organogenesis resulted in maternal toxicity and embryo-fetal developmental effects. Maternal toxicity (body weight loss and mortality) was observed at doses ≥ 125 mg/kg/day. Embryo-fetal effects were observed at doses ≥ 50 mg/kg/day and included spontaneous abortion, increased post-implantation loss, decreased percentage of live fetuses, malformations, and decreased fetal body weight. Malformations included those in the tail (short), ribs (branched, fused or deformed), sternbrae (fused), and neural arches (fused, misaligned, and deformed). The exposure (AUC) at 50 mg/kg/day in rabbits is approximately 0.07 times the human exposure at the recommended dose of 200 mg.

8.2 Lactation

Risk Summary

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

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

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

Pregnancy Testing

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

Contraception

Females

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

Males

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

Infertility

Females

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

Males

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

8.4 Pediatric Use

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

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

8.5 Geriatric Use

Of the 186 patients with chronic GVHD in clinical studies of REZUROCK, 26% were 65 years and older. No clinically meaningful differences in safety or effectiveness of REZUROCK were observed in comparison to younger patients.

8.6 Renal Impairment

Treatment with REZUROCK has not been studied in patients with pre-existing severe renal impairment. For patients with pre-existing severe renal impairment, consider the risks and potential benefits before initiating treatment with REZUROCK [see *Dosage and Administration* (2.1) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

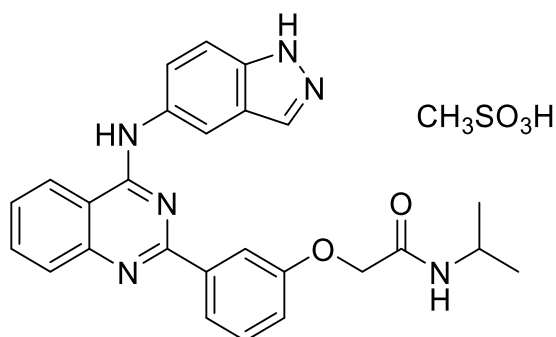
8.7 Hepatic Impairment

Avoid use in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) or severe hepatic impairment (Child-Pugh C) without liver GVHD [see *Dosage and Administration* (2.4), *Clinical Pharmacology* (12.3)].

No dosage adjustment is recommended for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A) [see *Dosage and Administration* (2.4), *Clinical Pharmacology* (12.3)].

11 DESCRIPTION

Belumosudil is a kinase inhibitor. The active pharmaceutical ingredient is belumosudil mesylate with the molecular formula $C_{27}H_{28}N_6O_5S$ and the molecular weight is 548.62 g/mol. The chemical name for belumosudil mesylate is 2-{3-[4-(1*H*-indazol-5-ylamino)-2-quinazolinyl]phenoxy}-*N*-(propan-2-yl) acetamide methanesulfonate (1:1). The chemical structure is as follows:



Belumosudil mesylate is a yellow powder that is practically insoluble in water, slightly soluble in methanol and DMF and soluble in DMSO.

REZUROCK tablets are for oral administration. Each tablet contains 200 mg of the free base equivalent to 242.5 mg of belumosudil mesylate. The tablet also contains the following inactive ingredients: microcrystalline cellulose, hypromellose, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide, and magnesium stearate.

The tablet film consists of polyvinyl alcohol, polyethylene glycol, talc, titanium dioxide and yellow iron oxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Belumosudil is an inhibitor of rho-associated, coiled-coil containing protein kinase (ROCK) which inhibits ROCK2 and ROCK1 with IC₅₀ values of approximately 100 nM and 3 μM, respectively. Belumosudil down-regulated proinflammatory responses via regulation of

STAT3/STAT5 phosphorylation and shifting Th17/Treg balance in ex-vivo or in vitro-human T cell assays. Belumosudil also inhibited aberrant pro-fibrotic signaling, *in vitro*. *In vivo*, belumosudil demonstrated activity in animal models of chronic GVHD.

12.2 Pharmacodynamics

Belumosudil exposure-response relationships and the time course of pharmacodynamic response are not established.

Cardiac Electrophysiology

At 2.4 times the maximum exposure for approved recommended dose, REZUROCK does not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

The following pharmacokinetic parameters are presented for chronic GVHD patients administered belumosudil 200 mg once daily, unless otherwise specified. The mean (% coefficient of variation, %CV) steady-state AUC and $C_{\max}$ of belumosudil was 22,700 (48%) h•ng/mL and 2390 (44%) ng/mL, respectively. Belumosudil $C_{\max}$ and AUC increased in an approximately proportional manner over a dosage range of 200 and 400 mg (1 to 2 times once daily recommended dosage). The accumulation ratio of belumosudil was 1.4.

Absorption

Median $T_{\max}$ of belumosudil at steady state was 1.26 to 2.53 hours following administration of 200 mg once daily or twice daily in patients. The mean (%CV) bioavailability was 64% (17%) following a single belumosudil dose in healthy subjects.

Effect of food

Belumosudil $C_{\max}$ and AUC increased 2.2 times and 2 times, respectively, following administration of a single belumosudil dose with a high-fat and high-calorie meal (800 to 1,000 calories with approximately 50% of total caloric content of the meal from fat) compared to the fasted state in healthy subjects. Median $T_{\max}$ was delayed 0.5 hours.

Distribution

The geometric mean volume of distribution after a single dose of belumosudil in healthy subjects was 184 L (geo CV% 67.7%).

Belumosudil binding to human serum albumin and human α_1 -acid glycoprotein was 99.9% and 98.6%, respectively, *in vitro*.

Elimination

The mean (%CV) elimination half-life of belumosudil was 19 hours (39%), and clearance was 9.83 L/hours (46%) in patients.

Metabolism

Belumosudil is primarily metabolized by CYP3A4 and to a lesser extent by CYP2C8, CYP2D6, and UGT1A9, *in vitro*.

Excretion

Following a single oral dose of radiolabeled belumosudil in healthy subjects, 85% of radioactivity was recovered in feces (30% as unchanged) and less than 5% in urine.

Specific Populations

No clinically significant differences in belumosudil pharmacokinetics were observed with regard to age (18 to 77 years), sex, weight (38.6 to 143 kg), or mild to moderate renal impairment (eGFR ≥ 60 and < 90 mL/min/1.72m² to eGFR ≥ 30 and < 60 mL/min/1.72m²). The effect of severe renal impairment on the pharmacokinetics of belumosudil has not been studied.

Patients with Hepatic Impairment

Following a single 200 mg dose of belumosudil, changes in belumosudil exposure in subjects with varying degrees of hepatic impairment based on Child-Pugh score without liver GVHD relative to subjects with normal hepatic function is shown in Table 4.

Table 4: Effect of Varying Degrees of Hepatic Impairment on Belumosudil Exposure

Hepatic Impairment Category	Changes in Belumosudil Exposure in Subjects with Hepatic Impairment Compared to Subjects with Normal Hepatic Function			
	Total (Free + Bound) Concentrations		Free Concentrations	
	C _{max}	AUC	C _{max}	AUC
Mild (Child-Pugh A)	1.2-fold increase	1.4-fold increase	14% decrease	19% decrease
Moderate (Child-Pugh B)	6% decrease	1.5-fold increase	12% decrease	1.4-fold increase
Severe (Child-Pugh C)	1.3-fold increase	4.2-fold increase	5.4-fold increase	16-fold increase

Drug Interaction Studies

Clinical studies and model-informed approaches

Effects of other drugs on Belumosudil

Strong Cytochrome P450 (CYP) 3A Inhibitors: There was no clinically meaningful effect on belumosudil exposure when coadministered with itraconazole in healthy subjects.

Strong CYP3A Inducers: Coadministration of rifampin decreased belumosudil C_{max} by 59% and AUC by 72% in healthy subjects.

Moderate CYP3A Inducers: Coadministration of efavirenz is predicted to decrease belumosudil C_{max} by 19% and AUC by 35% in healthy subjects.

Proton Pump Inhibitors: Coadministration of rabeprazole decreased belumosudil C_{max} by 87% and AUC by 80%, and omeprazole decreased belumosudil C_{max} by 68% and AUC by 47% in healthy subjects.

Effects of Belumosudil on other drugs

CYP3A Substrates: Coadministration of belumosudil is predicted to increase midazolam (a sensitive CYP3A substrate) C_{max} and AUC approximately 1.3- and 1.5-fold, respectively.

CYP2C9 Substrates: Coadministration of belumosudil is not expected to have clinically meaningful effect on the exposure of CYP2C9 substrates (such as warfarin).

CYP2C8 Substrates: Coadministration of belumosudil is not expected to have clinically meaningful effect on the exposure of CYP2C8 substrates that are not an OATP1B1 substrate.

In Vitro studies

Transporter Systems: Belumosudil is a substrate of P-gp. Belumosudil inhibits BCRP, P-gp, and OATP1B1 at clinically relevant concentrations.

Enzymes Systems: Belumosudil is an inhibitor of CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 and UGT1A9.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Carcinogenicity studies have not been conducted with belumosudil.

Mutagenesis

Belumosudil was not genotoxic in an *in vitro* bacterial mutagenicity (Ames) assay, *in vitro* chromosome aberration assay in human peripheral blood lymphocytes (HPBL) or an *in vivo* rat bone marrow micronucleus assay.

Impairment of Fertility

In a combined male and female rat fertility study, belumosudil-treated male animals were mated with untreated females, or untreated males were mated with belumosudil-treated females. Belumosudil was administered orally at doses of 50, 150 or 275 mg/kg/day to male rats 70 days prior to and throughout the mating period, and to female rats 14 days prior to mating and up to Gestation Day 7. At the dose of 275 mg/kg/day, adverse findings in female rats (treated with belumosudil or untreated but mated with treated males) included increased pre- or post-implantation loss and decreased number of viable embryos. Administration of belumosudil to male rats at a dose of 275 mg/kg/day resulted in abnormal sperm findings (reduced motility, reduced count, and increased percentage of abnormal sperm), and testes/epididymis organ changes (reduced weight and degeneration). Fertility was reduced in both treated males or females at the 275 mg/kg/day dose and reached statistical significance in males. Adverse changes in male and female reproductive organs also occurred in general toxicology studies; findings included spermatozoa degeneration at a belumosudil dose of 35 mg/kg/day in dogs and decreased follicular development in ovaries at 275 mg/kg/day in rats. Changes were partially or fully reversed during the recovery period. The exposure (AUC) at the doses of 35 mg/kg/day in dogs, and 275 mg/kg/day in rats is 0.5 times and 8-9 times, respectively, the clinical exposure at the recommended dose of 200 mg daily.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Chronic Graft versus Host Disease

Study KD025-213 (NCT03640481) was a randomized, open-label, multicenter study of REZUROCK for treatment of patients with chronic GVHD who had received 2 to 5 prior lines of systemic therapy and required additional treatment. Patients were excluded from the studies if platelets were $<50 \times 10^9/L$; absolute neutrophil count $<1.5 \times 10^9/L$; AST or ALT $>3 \times ULN$; total bilirubin $>1.5 \times ULN$; QTc(F) >480 ms; eGFR <30 mL/min/1.73 m²; or FEV1 $\leq 39\%$. There were 66 patients treated with REZUROCK 200 mg taken orally once daily. Concomitant treatment with supportive care therapies for chronic GVHD was permitted. Concomitant treatment with GVHD prophylaxis and standard care systemic chronic GVHD therapies was permitted as long as the subject has been on a stable dose for at least 2 weeks prior to study. Initiation of new systemic chronic GVHD therapy while on study was not permitted.

Demographics and baseline characteristics are summarized in Table 5.

Table 5: Demographics and Baseline Characteristics of Patients with Chronic GVHD

	REZUROCK 200 mg once daily (N=65)
Age, Median, Years (minimum, maximum)	53 (21, 77)
Age ≥ 65 Years, n (%)	17 (26)
Male, n (%)	42 (65)
Race, n (%)	
White	54 (83)
Black	6 (9)
Other or Not Reported	5 (8)
Median (range) time (months) from Chronic GVHD Diagnosis	25.3 (1.9, 162.4)
≥ 4 Organs Involved, n (%)	31 (48)
Median (range) Number of Prior Lines of Therapy	3 (2, 6)
Number of Prior Lines of Therapy, n (%)	
2	23 (35)
3	12 (19)
4	15 (23)
≥ 5	15 (23)
Prior chronic GVHD treatment with ibrutinib, n (%)	21 (32)
Prior chronic GVHD treatment with ruxolitinib, n (%)	20 (31)
Refractory to Last Therapy, n (%*)	43/55 (78)
Severe chronic GVHD, n (%)	46 (71)

	REZUROCK 200 mg once daily (N=65)
Median (range) Global Severity Rating	7 (2, 9)
Median (range) Lee Symptom Scale Score at baseline	27 (7, 56)
Median (range) Corticosteroid dose at baseline (PE/kg) [†]	0.19 (0.03, 0.95)

* Denominator excludes patients with unknown status

[†] Prednisone equivalents/kilogram

The efficacy of REZUROCK was based on overall response rate (ORR) through Cycle 7 Day 1 where overall response included complete response or partial response according to the 2014 NIH Response Criteria. The ORR results are presented in Table 6. The ORR was 75% (95% CI: 63, 85). The median duration of response, calculated from first response to progression, death, or new systemic therapies for chronic GVHD, was 1.9 months (95% CI: 1.2, 2.9). The median time to first response was 1.8 months (95% CI: 1.0, 1.9). In patients who achieved response, no death or new systemic therapy initiation occurred in 62% (95% CI: 46, 74) of patients for at least 12 months since response.

Table 6: Overall Response Rate through Cycle 7 Day 1 for Patients with Chronic GVHD in Study KD025-213

	REZUROCK 200 mg once daily (N=65)
Overall Response Rate (ORR)	49 (75%)
95% Confidence Interval*	(63%, 85%)
Complete Response	4 (6%)
Partial Response	45 (69%)

* Estimated using Clopper-Pearson method

ORR results were supported by exploratory analyses of patient-reported symptom bother which showed at least a 7-point decrease in the Lee Symptom Scale summary score through Cycle 7 Day 1 in 52% (95% CI: 40, 65) of patients.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

REZUROCK 200 mg tablets are supplied as pale yellow film-coated oblong tablets containing 200 mg of belumosudil (equivalent to 242.5 mg belumosudil mesylate). Each tablet is debossed with "KDM" on one side and "200" on the other side and is packaged as follows:

200 mg tablets in 30 count bottle: NDC 79802-200-30

Store at room temperature, 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted from 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Dispense to patient in original container only. Store in original container to protect from moisture. Replace cap securely each time after opening. Do not discard desiccant.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Embryo-fetal Toxicity:

- Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy [see *Warnings and Precautions (5.1), Use in Specific Populations (8.1,8.3)*].
- Advise females of reproductive potential to use effective contraceptive during treatment with REZUROCK and for one week after the last dose [see *Warnings and Precautions (5.1)*].
- Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraceptive during treatment with REZUROCK and for one week after the last dose [see *Use in Specific Populations (8.3)*].

Lactation

- Advise women not to breastfeed during treatment with REZUROCK and for one week after the last dose [see *Use in Specific Populations (8.2)*].

Infertility

- Advise males and females of reproductive potential that REZUROCK may impair fertility [see *Use in Specific Populations (8.3)*].

Administration

- Inform patients to take REZUROCK orally once daily with food according to their physician's instructions and that the oral dosage (tablets) should be swallowed whole with a glass of water, without cutting, crushing or chewing the tablets approximately the same time each day [see *Dosage and Administration (2.1)*].
- Advise patients that in the event of a missed daily dose of REZUROCK, it should be taken as soon as possible on the same day with a return to the normal schedule the following day. Patients should not take extra doses to make up the missed dose [see *Dosage and Administration (2.1)*].

Drug Interactions

- Advise patients to inform their health care providers of all concomitant medications, including prescription medicines, over-the-counter drugs, vitamins, and herbal products [see *Drug Interactions (7)*].

Distributed and marketed by:

Kadmon Pharmaceuticals, LLC
Bridgewater, NJ 08807
A SANOFI COMPANY
1-800-633-1610

REZUROCK® is a registered trademark of Kadmon Pharmaceuticals, LLC.

© 2023 Kadmon Pharmaceuticals, LLC. All rights reserved.

For patent information: <https://www.sanofi.us/en/products-and-resources/patents>

添付文書ハイライト

本ハイライトには REZUROCK を安全かつ効果的に使用するために必要な情報がすべて含まれているわけではない。REZUROCK の添付文書全文を参照のこと。

REZUROCK™ (ベルモスジル) 錠、経口投与用
米国初回承認：2021 年

----- 直近の主な変更箇所 -----
用法・用量 (2.1、2.4) 11/2023

----- 効能・効果 -----

REZUROCK は、2 ライン以上の前全身療法が奏効しなかった慢性移植片対宿主病 (慢性 GVHD) の成人患者及び 12 歳以上の小児患者の治療に適応とするキナーゼ阻害剤である。(1)

----- 用法・用量 -----

推奨用量：200 mg を 1 日 1 回食直後に経口投与。(2.1)

----- 剤形・含量 -----

錠剤：200 mg。(3)

----- 禁忌 -----

なし。(4)

----- 警告及び使用上の注意 -----

胚・胎児毒性：胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。妊娠可能な女性には、胎児に対する潜在的リスクについて説明し、有効な避妊法を用いるよう助言する。(5.1、8.1、8.3)

----- 副作用 -----

臨床検査値異常を含み、高頻度 (20%以上) に認められた副作用は、感染症、無力症、悪心、下痢、呼吸困難、咳嗽、浮腫、出血、腹痛、筋骨格痛、頭痛、リン酸塩減少、 γ グルタミルトランスフェラーゼ増加、リンパ球減少、及び高血圧である。(6.1)

副作用が疑われる場合の報告は、Kadmon Pharmaceuticals, LLC (1-800-633-1610) 又は FDA (1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch) に連絡すること。

----- 薬物相互作用 -----

強力な CYP3A 誘導剤：REZUROCK の用量を 200 mg 1 日 2 回に増量する。(7.1、2.3)

プロトンポンプ阻害剤：REZUROCK の用量を 200 mg 1 日 2 回に増量する。(7.1、2.3)

----- 特定の集団における使用 -----

授乳時：授乳しないよう助言する。(8.2)

中等度又は重度肝機能障害患者：中等度又は重度肝機能障害患者への使用は避けること。(2.4、8.7)

患者カウンセリング情報及び FDA 承認済み患者用添付文書については 17 を参照のこと。

改訂：2023 年 11 月

添付文書全文：目次*

1 効能・効果

2 用法・用量

2.1 推奨用量

2.2 副作用に対する用量調節

2.3 薬物相互作用による用量調節

2.4 肝機能障害患者に対する推奨用量

- 3 剤形・含量
- 4 禁忌
- 5 警告及び使用上の注意
 - 5.1 胚・胎児毒性
- 6 副作用
 - 6.1 臨床試験での経験
- 7 薬物相互作用
 - 7.1 他剤が REZUROCK に及ぼす影響
- 8 特定の集団における使用
 - 8.1 妊婦
 - 8.2 授乳婦
 - 8.3 生殖能力を有する女性及び男性
 - 8.4 小児
 - 8.5 高齢者
 - 8.6 腎機能障害患者
 - 8.7 肝機能障害患者
- 11 組成・性状
- 12 臨床薬理
 - 12.1 作用機序
 - 12.2 薬力学
 - 12.3 薬物動態
- 13 非臨床毒性試験
 - 13.1 がん原性、変異原性、生殖能障害
- 14 臨床試験
 - 14.1 慢性移植片対宿主病
- 16 包装／保管及び取扱い
- 17 患者カウンセリング情報

* 本添付文書全文で省略されているセクション及びサブセクションは記載していない。

添付文書全文

1 効能・効果

REZUROCK は、2 ライン以上の前全身療法が奏効しなかった慢性移植片対宿主病（慢性 GVHD）の成人患者及び 12 歳以上の小児患者の治療を適応とする。

2 用法・用量

2.1 推奨用量

REZUROCK の推奨用量は、慢性 GVHD が進行して新たな全身療法が必要となるまで、200 mg 1 日 1 回経口投与である。

患者に以下を指示する。

- REZUROCK 錠は錠剤ごと飲み込むこと。錠剤を割ったり、砕いたり、嚙んだりしないこと。
- REZUROCK は毎日ほぼ同じ時刻に食後に服用すること [臨床薬理 (12.3) 参照]。
- REZUROCK を服用しなかった場合は、服用しなかった分を補うための追加の服用をしないよう患者に指示する。

既存の重度の腎機能障害を有する患者を対象として REZUROCK を投与する試験は行われていない。既存の重度の腎機能障害を有する患者については、REZUROCK の投与を開始する前に、リスクと潜在的ベネフィットを考慮する [臨床薬理 (12.3) 参照]。

2.2 副作用に対する用量調節

総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）を、少なくとも月に 1 回モニタリングする。

副作用が認められた場合は、表 1 に従って REZUROCK の用量を調節する。

表 1： 副作用に対する REZUROCK の推奨用量調節

副作用	重症度*	REZUROCK の用量調節
肝毒性 [副作用 (6.1) 参照]	グレード 3 の AST 若しくは ALT (基準値上限の 5～20 倍)、又は グレード 2 のビリルビン (基準値上限の 1.5～3 倍)	ビリルビン、AST 及び ALT がグレード 0～1 に回復するまで REZUROCK を中断した後、推奨用量で REZUROCK を再開する。
	グレード 4 の AST 若しくは ALT (基準値上限の 20 倍超)、又は グレード 3 以上のビリルビン (基準値上限の 3 倍超)	REZUROCK の投与を中止する。
その他の副作用 [副作用 (6.1) 参照]	グレード 3	グレード 0～1 に回復するまで REZUROCK を中断した後、推奨用量で REZUROCK を再開する。
	グレード 4	REZUROCK の投与を中止する。

* CTCAE v 4.03 に基づく。

2.3 薬物相互作用による用量調節

強力な CYP3A 誘導剤

強力な CYP3A 誘導剤と併用する場合は、REZUROCK の用量を 200 mg 1 日 2 回に増量する [薬物相互作用 (7.1) 参照]。

プロトンポンプ阻害剤

プロトンポンプ阻害剤と併用投与する場合は、REZUROCK の用量を 200 mg 1 日 2 回に増量する [薬物相互作用 (7.1) 参照]。

2.4 肝機能障害患者に対する推奨用量

肝 GVHD を伴わない中等度肝機能障害 (Child-Pugh B) または重度肝機能障害 (Child-Pugh C) 患者への使用は避ける [特定の集団における使用 (8.7)、臨床薬理 (12.3) 参照]。

軽度肝機能障害患者に REZUROCK を投与する場合、用量調節は推奨されない [特定の集団における使用 (8.7)、臨床薬理 (12.3) 参照]。

3 剤形・含量

ベルモスジル錠 200 mg は、片面に「KDM」、もう片面に「200」と刻印された微黄色長楕円形のフィルムコーティング錠である。

4 禁忌

なし。

5 警告及び使用上の注意

5.1 胚・胎児毒性

動物で認められた所見及びその作用機序に基づく、REZUROCK は妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。動物生殖試験では、器官形成期に妊娠ラット及び妊娠ウサギにベルモスジルを投与したところ、推奨用量での患者曝露量未満の母体曝露量（AUC）で、胚・胎児の死亡及び奇形を含む発生毒性が引き起こされた。妊婦には胎児に対する潜在的リスクについて説明する。妊娠可能な女性及び妊娠可能な女性パートナーがいる男性には、REZUROCK の投与期間中及び最終投与後 1 週間は有効な避妊法を用いるよう助言する [特定の集団における使用 (8.1、8.3)、非臨床毒性試験 (13.1) 参照]。

6 副作用

6.1 臨床試験での経験

臨床試験はさまざまな条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現割合を、別の薬剤の臨床試験での発現割合と直接比較することはできない。また、臨床現場で認められる発現割合を反映しない可能性がある。

慢性移植片対宿主病

臨床試験 2 試験（KD025-213 試験及び KD025-208 試験）において、慢性 GVHD を有する成人患者 83 名に REZUROCK 200 mg を 1 日 1 回投与した [臨床試験 (14.1) 参照]。投与期間中央値は 9.2 カ月（範囲 0.5～44.7 カ月）であった。

致死的な副作用が、重度の悪心、嘔吐、下痢、及び多臓器不全が認められた患者 1 名で報告された。

副作用のために REZUROCK の投与を中止したのは患者の 18% であった。3% 超の患者で REZUROCK の投与中止に至った副作用は、悪心（4%）であった。投与中断に至った副作用が患者の 29% で認められた。患者の 2% 以上で投与中断に至った副作用は、感染症（11%）、下痢（4%）、及び無力症、呼吸困難、出血、低血圧、肝機能検査異常、悪心、発熱、浮腫、及び腎不全（各 2%）であった。

臨床検査値異常を含み、高頻度（20% 以上）に認められた副作用は、感染症、無力症、悪心、下痢、呼吸困難、咳嗽、浮腫、出血、腹痛、筋骨格痛、頭痛、リン酸塩減少、 γ グルタミルトランスフェラーゼ増加、リンパ球減少、及び高血圧であった。

表 2 に、臨床検査値以外の副作用の要約を示す。

表 2： REZUROCK の投与を受けた慢性 GVHD 患者の 10% 以上で認められた臨床検査値以外の副作用

副作用	REZUROCK 200 mg 1 日 1 回 (N=83)	
	全グレード (%)	グレード 3～4 (%)
感染症および寄生虫症		
感染（病原体不明） ^a	53	16
ウイルス感染 ^b	19	4
細菌感染 ^c	16	4
一般・全身障害および投与部位の状態		

副作用	REZUROCK 200 mg 1 日 1 回 (N=83)	
	全グレード (%)	グレード 3～4 (%)
無力症 ^d	46	4
浮腫 ^e	27	1
発熱	18	1
胃腸障害		
悪心 ^f	42	4
下痢	35	5
腹痛 ^g	22	1
嚥下障害	16	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難 ^h	33	5
咳嗽 ⁱ	30	0
鼻閉	12	0
血管障害		
出血 ^j	23	5
高血圧	21	7
筋骨格系および結合組織障害		
筋骨格痛 ^k	22	4
筋痙縮	17	0
関節痛	15	2
神経系障害		
頭痛 ^l	21	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	17	1
皮膚および皮下組織障害		
発疹 ^m	12	0
そう痒症 ⁿ	11	0

^a 病原体不明の感染症には、急性副鼻腔炎、医療機器関連感染、耳感染、毛包炎、胃腸炎、消化管感染、麦粒腫、感染性大腸炎、肺感染症、皮膚感染、歯感染、尿路感染、創傷感染、上気道感染、肺炎、結膜炎、副鼻腔炎、気道感染、気管支炎、敗血症、敗血症性ショックが含まれる。

^b インフルエンザ、ライノウイルス感染、ウイルス性胃腸炎、ウイルス性上気道感染、ウイルス性気管支炎、エプスタイン・バーウイルス血症、エプスタイン・バーウイルス感染、パラインフルエンザウイルス感染、水痘帯状疱疹ウイルス感染、ウイルス感染が含まれる。

^c 蜂巣炎、ヘリコバクター感染、ドウ球菌性菌血症、カテーテル留置部位蜂巣炎、クロストリジウム・ディフィシル大腸炎、大腸菌性尿路感染、大腸菌性胃腸炎、シェードモナス感染、細菌性尿路感染が含まれる。

^d 疲労、無力症、倦怠感が含まれる。

^e 末梢性浮腫、全身性浮腫、顔面浮腫、限局性浮腫、浮腫が含まれる。

- 「悪心、嘔吐が含まれる。
- ※腹痛、上腹部痛、下腹部痛が含まれる。
- h 呼吸困難、労作性呼吸困難、無呼吸、起坐呼吸、睡眠時無呼吸症候群が含まれる。
- i 咳嗽、湿性咳嗽が含まれる。
- j 挫傷、血腫、鼻出血、内出血発生の増加傾向、結膜出血、血便排泄、口腔内出血、カテーテル留置部位出血、血尿、血胸、紫斑が含まれる。
- k 四肢痛、背部痛、側腹部痛、四肢不快感、筋骨格系胸痛、頸部痛、筋骨格痛が含まれる。
- l 頭痛、片頭痛が含まれる。
- m 発疹、斑状丘疹状皮疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、剥脱性皮膚炎が含まれる。
- n そう痒症、全身性そう痒症が含まれる。

表 3 に、REZUROCK 投与で認められた臨床検査値異常の要約を示す。

表 3： REZUROCK の投与を受けた慢性 GVHD 患者で認められた臨床検査値異常（一部）

	REZUROCK 200 mg 1 日 1 回		
	グレード 0～1 ベースライン	グレード 2～4 投与後最大値	グレード 3～4 投与後最大値
パラメータ	(N)	(%)	(%)
血液生化学検査			
リン酸塩減少	76	28	7
γ グルタミルトランスフェラーゼ増加	47	21	11
カルシウム減少	82	12	1
アルカリホスファターゼ増加	80	9	0
カリウム増加	82	7	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	83	7	2
クレアチニン上昇	83	4	0
血液学的検査			
リンパ球減少	62	29	13
ヘモグロビン減少	79	11	1
血小板減少	82	10	5
好中球数減少	83	8	4

7 薬物相互作用

7.1 他剤が REZUROCK に及ぼす影響

強力な CYP3A 誘導剤

REZUROCK を強力な CYP3A 誘導剤と併用投与すると、ベルモスジルの曝露量が減少し [臨床薬理 (12.3) 参照]、REZUROCK の有効性が低下する可能性がある。強力な CYP3A 誘導剤と併用投与する場合は、REZUROCK の用量を増量する [用法・用量 (2.3) 参照]。

プロトンポンプ阻害剤

REZUROCK をプロトンポンプ阻害剤と併用投与すると、ベルモスジルの曝露量が減少し [臨床薬理 (12.3) 参照]、REZUROCK の有効性が低下する可能性がある。プロトンポンプ阻害剤と併用投与する場合は、REZUROCK の用量を増量する [用法・用量 (2.3) 参照]。

8 特定の集団における使用

8.1 妊婦

リスクの要約

動物試験で認められた所見及び作用機序〔臨床薬理 (12.1) 参照〕に基づくと、REZUROCK は妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。薬物関連リスクを評価するための、妊婦への REZUROCK 投与に関するヒトでのデータは得られていない。動物生殖試験では、器官形成期に妊娠ラット及び妊娠ウサギにベルモスジルを投与したところ、推奨用量でのヒト曝露量 (AUC) の約 3 倍以上 (ラット) 及び 0.07 倍以上 (ウサギ) の母体曝露量 (AUC) で、成長異常、胚・胎児死亡、及び胚・胎児奇形を含む発生毒性が引き起こされた (データを参照)。妊婦及び妊娠可能な女性には、胎児に対する潜在的リスクについて説明する。

米国の一般集団では、臨床的に認められた妊娠における重大な先天異常及び自然流産の背景リスクは、それぞれ 2~4% 及び 15~20% であると推定される。

データ

動物データ

ラットを用いて胚・胎児発生試験を実施し、器官形成期に妊娠動物にベルモスジルを、パイロット試験では用量 25、50、150、及び 300 mg/kg/day で経口投与し、ピボタル試験では用量 15、50、及び 150 mg/kg/day で投与した。パイロット試験では、母体毒性及び胚・胎児発生への影響が認められた。母体毒性 (体重増加量の減少) が用量 150 及び 300 mg/kg/day で認められた。着床後胚損失率の増加が 50 及び 300 mg/kg/day で認められた。胎児奇形が 50 mg/kg/day 以上で認められ、肛門及び尾の欠如、臍帯ヘルニア、及び円蓋状の頭部であった。ラットに 50 mg/kg/day で投与したときの曝露量 (AUC) は、推奨用量である 200 mg 投与時のヒト曝露量の約 3 倍である。

ウサギを用いた胚・胎児発生試験では、器官形成期に妊娠動物にベルモスジルを用量 50、125、及び 225 mg/kg/day で経口投与したところ、母体毒性及び胚・胎児発生への影響が認められた。母体毒性 (体重減少及び死亡) が用量 125 mg/kg/day 以上で認められた。胚・胎児への影響が用量 50 mg/kg/day 以上で認められ、自然流産、着床後胚損失率の増加、胎児生存率の低下、奇形、及び胎児体重の減少であった。奇形は、尾 (短い)、肋骨 (分枝、癒合、又は異形)、胸骨分節 (癒合)、及び神経弓 (癒合、不整列、及び変形) で認められた。ウサギに 50 mg/kg/day で投与したときの曝露量 (AUC) は、推奨用量である 200 mg 投与時のヒト曝露量の約 0.07 倍である。

8.2 授乳婦

リスクの要約

ベルモスジル又はその代謝物のヒト母乳中への移行、又は授乳を受ける乳児又は母乳産生への影響に関するデータは得られていない。乳児にはベルモスジルによる重篤な副作用が発現する可能性があるため、REZUROCK の投与期間中及び最終投与後 1 週間は授乳しないよう授乳婦に助言する。

8.3 生殖能力を有する女性及び男性

REZUROCK は妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある〔特定の集団における使用 (8.1) 参照〕。

妊娠検査

REZUROCK 投与開始前に、妊娠可能な女性の妊娠状況を確認する。

避妊

女性

妊娠可能な女性には、REZUROCK の投与期間中及び REZUROCK 最終投与後 1 週間は有効な避妊法を用いるよう助言する。妊娠中に本剤を使用した場合、又は本剤の服用期間中に妊娠した場合は、胎児に対する潜在的リスクについて患者に説明する。

男性

妊娠可能な女性パートナーがいる男性には、REZUROCK の投与期間中及び REZUROCK 最終投与後 1 週間は有効な避妊法を用いるよう助言する。

不妊症

女性

ラットの所見に基づくと、REZUROCK は雌の受胎能を低下させる可能性がある。受胎能への影響は可逆的である [非臨床毒性試験 (13.1) 参照]。

男性

ラット及びイヌの所見に基づくと、REZUROCK は雄の授胎能を低下させる可能性がある。授胎能への影響は可逆的である [非臨床毒性試験 (13.1) 参照]。

8.4 小児

12 歳以上の小児患者に対する REZUROCK の安全性及び有効性は確立されている。12 歳以上の小児患者に対する REZUROCK の使用は、成人を対象とした REZUROCK の適切かつ十分に管理された試験から得られたエビデンスで裏付けられており、さらに、母集団薬物動態データから、年齢及び体重が原薬の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないこと、原薬の曝露量が成人患者と 12 歳以上の小児患者とで同程度であることが予想されること、及び成人患者と小児患者とで疾患経過が十分に類似しており成人患者のデータを小児患者に外挿することができることが示されている。

12 歳未満の小児患者に対する REZUROCK の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者

REZUROCK の臨床試験における慢性 GVHD 患者 186 名のうち、26%が 65 歳以上であった。若年患者と比較して、REZUROCK の安全性及び有効性に臨床的に意味のある差は認められなかった。

8.6 腎機能障害患者

重度腎機能障害患者を対象として REZUROCK を投与する試験は行われていない。既存の重度腎機能障害患者については、REZUROCK の投与を開始する前に、リスクと潜在的ベネフィットを考慮する [用法・用量 (2.1) および臨床薬理 (12.3) 参照]。

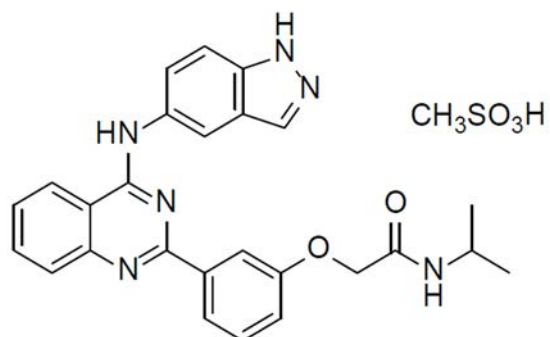
8.7 肝機能障害患者

肝 GVHD を伴わない中等度肝機能障害 (Child-Pugh B) または重度肝機能障害 (Child-Pugh C) 患者への使用は避ける [用法・用量 (2.4)、臨床薬理 (12.3) 参照]。

軽度肝機能障害患者に REZUROCK を投与する場合、用量調節は推奨されない [用法・用量 (2.4)、臨床薬理 (12.3) 参照]。

11 組成・性状

ベルモスジルはキナーゼ阻害剤である。有効成分は分子式 $C_{27}H_{28}N_6O_5S$ のベルモスジルメシル酸塩であり、分子量は 548.62 g/mol である。ベルモスジルメシル酸塩の化学名は 2-{3-[4-(1*H*-indazol-5-ylamino)-2-quinazolinyl]phenoxy}-*N*-(propan-2-yl) acetamide methanesulfonate (1:1) である。化学構造を以下に示す。



ベルモスジルメシル酸塩は黄色の粉末で、水にほとんど溶けず、メタノール及び DMF に溶けにくく、DMSO にやや溶けやすい。

REZUROCK 錠は経口投与する。1 錠中、ベルモスジルメシル酸塩 242.5 mg に相当する遊離塩基 200 mg を含有する。また本錠は、不活性成分の結晶セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、形質無水ケイ酸及びステアリン酸マグネシウムも含有する。

錠剤のコーティングフィルムは、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、タルク、酸化チタン、及び黄色三二酸化鉄から成る。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

ベルモスジルは、Rho 関連コイルドコイル含有プロテインキナーゼ (ROCK) の阻害剤であり、ROCK2 及び ROCK1 をそれぞれ約 100 nM 及び 3 μ M の IC₅₀ 値で阻害する。ベルモスジルは *ex vivo* 又は *in vitro* ヒト T 細胞アッセイにおいて、STAT3/STAT5 リン酸化を調節し Th17/Treg 平衡を変化させて炎症誘発性反応を下方制御した。またベルモスジルは、*in vitro* で異常な線維化促進シグナル伝達も阻害した。In vivo では、ベルモスジルは慢性 GVHD の動物モデルに対して活性を示した。

12.2 薬力学

ベルモスジルの曝露量-反応関係及び薬力学的反応の経時変化は確立されていない。

心臓電気生理学

承認推奨用量の最大曝露量の 2.4 倍では、REZUROCK は臨床的に意義のある QT 間隔の延長はない。

12.3 薬物動態

特に指定のない限り、以下に示す薬物動態パラメータは、ベルモスジル 200 mg を 1 日 1 回投与した慢性 GVHD 患者についてのものである。ベルモスジルの定常状態における AUC 及び C_{max} の平均値 [% 変動係数 (%CV)] は、それぞれ 22700 (48%) h•ng/mL 及び 2390 (44%) ng/mL であった。ベルモスジルの C_{max} 及び AUC は、200 及び 400 mg (推奨用量 1 日 1 回の 1~2 倍) の用量範囲では、ほぼ比例して上昇した。ベルモスジルの蓄積率は 1.4 であった。

吸収

患者に 200 mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与したときのベルモスジルの定常状態における $T_{\max}$ 中央値は 1.26～2.53 時間であった。健康被験者にベルモスジルの単回投与したときのバイオアベイラビリティ 平均値 (%CV) は 64% (17%) であった。

食事の影響

健康被験者にベルモスジルの高脂肪高カロリー食 (800～1,000 カロリー。食事の総カロリー含有量の約 50%が脂肪由来) 摂取後に単回投与したときのベルモスジルの $C_{\max}$ 及び AUC は、空腹時投与と比較してそれぞれ 2.2 倍及び 2 倍増加した。 $T_{\max}$ 中央値は 0.5 時間遅延した。

分布

健康被験者にベルモスジルの単回投与したときの分布容積の幾何平均値は 184 L であった (幾何 CV% は 67.7%)。

ヒト血清アルブミン及びヒト α_1 酸性糖タンパク質とのベルモスジルの結合率は、in vitro でそれぞれ 99.9%及び 98.6%であった。

消失

ベルモスジルの消失半減期平均値 (%CV) は 19 時間 (39%) であり、患者におけるクリアランスは 9.83 L/時間 (46%) であった。

代謝

ベルモスジルの in vitro では主に CYP3A4 によって代謝され、CYP2C8、CYP2D6、及び UGT1A9 によって代謝されることは少ない。

排泄

健康被験者に放射性標識したベルモスジルの単回経口投与したところ、放射能の 85%が糞中に (未変化体として 30%) 回収され、5%未満が尿中に回収された。

特定の集団

年齢 (18～77 歳)、性別、体重 (38.6～143 kg)、又は軽度～中等度の腎機能障害 ($eGFR$ が 60 mL/min/1.72m²以上 90 mL/min/1.72m²未満～ $eGFR$ が 30 mL/min/1.72m²以上 60 mL/min/1.72m²未満) に関して、ベルモスジルの薬物動態に臨床的に有意な差は認められなかった。重度の腎機能障害がベルモスジルの薬物動態に及ぼす影響についての試験は行われていない。

肝機能障害患者

ベルモスジル 200 mg 単回投与後において、Child-Pugh スコアに基づく肝機能障害レベル別に、肝 GVHD を伴わない肝機能障害者の肝機能正常者に対するベルモスジル曝露比を表 4 に示す。

表 4：肝機能障害レベル別のベルモスジルの曝露への影響

肝機能障害区分	肝機能障害者の肝機能正常者に対するベルモスジル曝露比			
	合計(遊離型 + 結合型) 濃度		遊離型 濃度	
	C _{max}	AUC	C _{max}	AUC
軽度(Child-Pugh A)	1.2 倍 増加	1.4 倍 増加	14%減少	19%減少
中等度(Child-Pugh B)	6% 減少	1.5 倍 増加	12%減少	1.4 倍 増加
重度(Child-Pugh C)	1.3 倍増加	4.2 倍 増加	5.4 倍 増加	16 倍 増加

薬物相互作用試験

臨床試験及びモデルインフォームドアプローチ

他剤がベルモスジルに及ぼす影響

強力なチトクローム P450 (CYP) 3A 阻害薬：健康被験者にイトラコナゾールと併用投与したとき、ベルモスジル曝露量に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

強力な CYP3A 誘導剤：健康被験者にリファンピシンと併用投与したところ、ベルモスジルの C_{max} が 59%低下し、AUC が 72%低下した。

中程度の CYP3A 誘導剤：健康被験者にエファビレンツと併用投与すると、ベルモスジルの C_{max} が 19%低下し、AUC が 35%低下することが予測される。

プロトンポンプ阻害剤：健康被験者にラベプラゾールと併用投与したところ、ベルモスジルの C_{max} が 87%低下し、AUC が 80%した。オメプラゾールとの併用ではベルモスジルの C_{max} が 68%低下し、AUC が 47%低下した。

ベルモスジルが他剤に及ぼす影響

CYP3A 基質：ベルモスジルとの併用投与により、ミダゾラム（高感度の CYP3A 基質）の C_{max} 及び AUC がそれぞれ約 1.3 倍及び 1.5 倍に上昇することが予測される。

CYP2C9 基質：ベルモスジルとの併用投与により、CYP2C9 基質（例えばワルファリン）の曝露量への臨床的に意味のある影響は予想されない。

CYP2C8 基質：ベルモスジルとの併用投与により、OATP1B1 基質ではない CYP2C8 基質の曝露量への臨床的に意味のある影響は予想されない。

In vitro 試験

輸送体系：ベルモスジルは P-gp の基質である。ベルモスジルは BCRP、P-gp、及び OATP1B1 を臨床使用濃度で阻害する。

酵素系：ベルモスジルは CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6、UGT1A1、及び UGT1A9 の阻害剤である。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、生殖能障害

ベルモスジルのがん原性試験は実施されていない。

ベルモスジルは、*in vitro* での細菌を用いた復帰変異試験（Ames 試験）、ヒト末梢血リンパ球（HPBL）を用いた *in vitro* 染色体異常試験、又は *in vivo* ラット骨髄小核試験において、遺伝毒性を示さなかった。

雌雄ラットの生殖能試験では、ベルモスジル投与の雄ラットを未投与の雌ラットと交配させるか、未投与の雄をベルモスジル投与の雌と交配させた。ベルモスジルを用量 50、150、又は 275 mg/kg/day で、雄ラットには交配前 70 日間と交配期間中に経口投与し、雌ラットには交配前 14 日間と妊娠 7 日目まで経口投与した。用量 275 mg/kg/day で、雌ラット（ベルモスジルを投与したか、未投与だが投与の雄と交配）で認められた毒性所見は、着床前又は着床後胚損失率の増加及び生存胚数の減少であった。ベルモスジルを雄ラットに用量 275 mg/kg/day で投与したところ、異常精子所見（精子運動性低下、精子数減少、及び精子異常率の増加）、及び精巣／精巣上体の変化（重量減少及び変性）が認められた。用量 275 mg/kg/day で投与した雌雄ともに生殖能が低下し、雄では統計学的に有意となった。一般毒性試験においても雌雄の生殖器官に有害な変化が認められた。毒性所見は、イヌにベルモスジルを用量 35 mg/kg/day で投与したときの精子変性及びラットに 275 mg/kg/day で投与したときの卵巣の卵胞発達の低下であった。休薬期間中、これらの変化は部分的又は完全に回復した。35 mg/kg/day 投与時（イヌ）及び 275 mg/kg/day 投与時（ラット）の曝露量（AUC）は、推奨用量である 1 日 200 mg 投与時の臨床曝露量の、それぞれ 0.5 倍及び 8～9 倍である。

14 臨床試験

14.1 慢性移植片対宿主病

KD025-213 試験（NCT03640481）は、2～5 ラインの全身療法歴があり、追加の治療が必要な慢性 GVHD 患者の治療を目的とした REZUROCK の無作為化、非盲検、多施設共同試験であった。患者の除外基準は、血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満、好中球絶対数が $1.5 \times 10^9/L$ 未満、AST 若しくは ALT が基準値上限の 3 倍超、総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超、QTc（F）が 480 ms 超、eGFR が $30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 未満、又は FEV1 が 39% 以下であった。患者 66 名に REZUROCK 200 mg を 1 日 1 回経口投与した。慢性 GVHD に対する支持療法との併用は可とした。GVHD の予防及び標準治療である慢性 GVHD 全身療法との併用は、被験者が試験前 2 週間以上一定用量を投与されている限り許可した。試験期間中に新たな慢性 GVHD 全身療法を開始することは不可とした。

表 5 に、人口統計学的及びベースラインの特性の要約を示す。

表 5：慢性 GVHD 患者の人口統計学的及びベースラインの特性

	REZUROCK 200 mg 1 日 1 回 (N=65)
年齢中央値（歳）（最小値、最大値）	53 (21, 77)
65 歳以上の患者数 (%)	17 (26)
男性患者数 (%)	42 (65)
人種別の患者数 (%)	
白人	54 (83)
黒人	6 (9)
その他の人種又は報告なし	5 (8)
慢性 GVHD 診断からの期間中央値（月）（範囲）	25.3 (1.9, 162.4)
罹患臓器の数が 4 個以上の患者数 (%)	31 (48)

	REZUROCK 200 mg 1 日 1 回 (N=65)
前治療ライン数中央値（範囲）	3（2、6）
前治療ライン数（%）	
2	23（35）
3	12（19）
4	15（23）
5 以上	15（23）
イブルチニブによる慢性 GVHD 治療歴のある患者数（%）	21（32）
ルキシソリチニブによる慢性 GVHD 治療歴のある患者数（%）	20（31）
直近の治療に抵抗性であった患者数（% ^a ）	43/55（78）
重度の慢性 GVHD 患者数（%）	46（71）
全般重症度中央値（範囲）	7（2、9）
ベースライン時の Lee 症状尺度スコア中央値（範囲）	27（7、56）
ベースライン時のコルチコステロイド用量中央値（範囲）（PE/kg） ^b	0.19（0.03、0.95）

^a 分母は状況不明の患者を除外している。

^b プレドニゾン相当量/キログラム

REZUROCK の有効性はサイクル 7 の Day 1 までの全奏効率（ORR）に基づいており、2014 年 NIH 効果判定基準に従って全奏効には完全奏効又は部分奏効を含めた。表 6 に、ORR の結果を示す。ORR は 75%（95% CI：63、85）であった。最初の奏効から進行、死亡、又は慢性 GVHD に対する新たな全身療法開始までを算出した奏効期間中央値は、1.9 ヶ月（95% CI：1.2、2.9）であった。最初の奏効までの期間中央値は 1.8 ヶ月（95% CI：1.0、1.9）であった。奏効が得られた患者の 62%（95% CI：46、74）は、奏効から 12 ヶ月間以上死亡も新たな全身療法開始も認められなかった。

表 6：慢性 GVHD 患者のサイクル 7 の Day 1 までの全奏効率（KD025-213 試験）

	REZUROCK 200 mg 1 日 1 回 (N=65)
全奏効率（ORR）	49（75%）
95%信頼区間 ^a	（63%、85%）
完全奏効	4（6%）
部分奏効	45（69%）

^a Clopper-Pearson 法を用いて推定。

ORR の結果は、患者報告による症状の煩わしさの探索的解析によって裏付けられ、サイクル 7 の Day 1 までに Lee 症状尺度サマリースコアが 7 ポイント以上低下した患者は 52%（95% CI：40、65）であったことを示した。

16 包装／保管及び取扱い

REZUROCK 200 mg 錠は微黄色長楕円形のフィルムコーティング錠であり、ベルモスジル 200 mg（ベルモスジルメシル酸塩 242.5 mg に相当）を含有する。各錠剤は片面に「KDM」、もう片面に「200」と刻印されており、以下のように包装されている。

200 mg 錠 30 カウントボトル：NDC 79802-200-30

室温の 20°C～25°C（68°F～77°F）で保管するが、15°C～30°C（59°F～86°F）を許容範囲とする [USP 管理室温を参照]。

患者には元の容器に入れた状態でのみ交付すること。元の容器内で湿気を避けて保管する。開封後は毎回キャップをしっかりと締めること。乾燥剤を廃棄しないこと。

17 患者カウンセリング情報

患者に FDA 承認済み患者用添付文書（患者向け情報）を読むよう助言する。

胚・胎児毒性：

- ・ 妊婦及び妊娠可能な女性には、胎児に対する潜在的リスクについて説明する。妊娠可能な女性には、妊娠が判明又は疑われる場合は担当の医療提供者に知らせるよう助言する [警告及び使用上の注意 (5.1)、特定の集団における使用 (8.1、8.3) 参照]。
- ・ 妊娠可能な女性には、REZUROCK の投与期間中及び最終投与後 1 週間は有効な避妊法を用いるよう助言する [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。
- ・ 妊娠可能な女性パートナーがいる男性には、REZUROCK の投与期間中及び最終投与後 1 週間は有効な避妊法を用いるよう助言する [特定の集団における使用 (8.3) 参照]。

授乳婦

- ・ REZUROCK の投与期間中及び最終投与後 1 週間は授乳しないよう授乳婦に助言する [特定の集団における使用 (8.2) 参照]。

不妊症

- ・ 生殖能を有する男性及び女性には、REZUROCK は生殖能を損なう可能性があることを説明する [特定の集団における使用 (8.3) 参照]。

投与

- ・ 担当医師の指示に従って REZUROCK を 1 日 1 回食直後に服用するよう、また、経口投与（錠剤）はコップ 1 杯の水で、錠剤を割ったり、砕いたり、噛んだりせずに錠剤ごと飲み込み、毎日ほぼ同じ時刻に服用するよう患者に伝える [用法・用量 (2.1) 参照]。
- ・ 1 日用量の REZUROCK を服用しなかった場合は、できるだけ早く同日中に服用し、翌日から通常の服用スケジュールに戻すよう助言する。患者は服用しなかった分を補うために余分に服用してはならない [用法・用量 (2.1) 参照]。

薬物相互作用

- ・ 処方薬、一般用医薬品、ビタミン剤、及び生薬製剤を含むすべての併用薬について、担当の医療提供者に知らせるよう患者に助言する [薬物相互作用 (7) 参照]。

流通・販売元：

Kadmon Pharmaceuticals, LLC

Bridgewater, NJ 08807

A SANOFI COMPANY

1-800-633-1610

REZUROCK[®]は Kadmon Pharmaceuticals, LLC の登録商標である。

© 2023 Kadmon Pharmaceuticals, LLC. 無断複写・複製・転載を禁ず。

患者向け情報: <https://www.sanofi.us/en/products-and-resources/patents>

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

REZUROCK 200 mg film-coated tablets.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains belumosudil mesilate, equivalent to 200 mg belumosudil.

Excipient(s) with known effect

Sodium less than 1 mmol (23 mg) per dose.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Pale yellow, oblong, film-coated tablets debossed with "KDM" on one side and "200" on the other side, with dimensions of 7.40 x 14.77mm.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Rezurock is indicated for the treatment of patients aged 12 years and older with chronic graft-versus-host disease (chronic GVHD) who have received at least two prior lines of systemic therapy.

4.2 Posology and method of administration

Rezurock treatment should be initiated and supervised by physicians experienced in the management of chronic GVHD.

Posology

The recommended dose of Rezurock is 200 mg administered orally once daily at approximately the same time with a meal.

Treatment should continue until disease progression or unacceptable toxicity.

A complete blood cell count and liver function test must be performed before initiating therapy with Rezurock.

Dose modification due to adverse reactions

Perform liver function tests at least monthly throughout treatment (see section 4.4).

The recommended Rezurock dose modifications for hepatotoxicity and other adverse reactions are provided in Table 1.

Table 1: Dose modifications for adverse reactions

Criteria*	Rezurock Dosage Modifications
Grade 3 ALT or AST (>5 to $20 \times$ ULN) or Grade 2 bilirubin (>1.5 to $3 \times$ ULN)	Hold Rezurock until recovery to $\leq$ Grade 1, then resume Rezurock at the recommended dose at physician's discretion.
Grade 4 ALT or AST ($>20 \times$ ULN) or Grade ≥ 3 bilirubin ($>3 \times$ ULN)	Permanently discontinue Rezurock.
Other Grade 3 adverse reactions	Hold Rezurock until recovery to $\leq$ Grade 1, then resume Rezurock at the recommended dose at physician's discretion.
Other Grade 4 adverse reactions	Permanently discontinue Rezurock.

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; ULN = upper limit of normal.

*Grade 1 is mild, Grade 2 is moderate, Grade 3 is severe, Grade 4 is life-threatening. Toxicity grades are in accordance with National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.3 (NCI-CTCAE v4.3). See section 4.8.

Dose modification due to drug interactions

Strong CYP3A4 inducers and Proton Pump Inhibitors decrease the exposure of belumosudil (see section 4.5).

Strong CYP3A Inducers

Increase the dosage of Rezurock to 200 mg twice daily when co-administered with strong CYP3A inducers.

Proton Pump Inhibitors

Increase the dosage of Rezurock to 200 mg twice daily when co-administered with proton pump inhibitors.

Delayed or missed dose

If a dose is missed or delayed for less than 12 hours after the scheduled dose, the dose should be taken as soon as possible on the same day with a return to the normal schedule the following day.

If a dose is missed or delayed for more than 12 hours after the scheduled dose, the dose should be taken at the usual time the following day.

If a patient vomits following the intake of a dose, the next dose should be taken at the usual time the following day.

Patients should not take extra doses to make up the missed dose.

Special populations

Hepatic impairment

Dose modification is not recommended when administering belumosudil to patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh A and B).

Belumosudil is not recommended in patients with severe hepatic impairment. The safety and efficacy of belumosudil in severe (Child-Pugh C) hepatic impairment has not been evaluated. For patients with pre-existing severe hepatic impairment (Child-Pugh C), consider the risks and potential benefits before initiating treatment with belumosudil (see section 5.2).

Monitor patients frequently for adverse reactions.

Renal impairment

No dose modification of Rezurock is required in patients with mild or moderate renal impairment (creatinine clearance ≥ 30 mL/min).

No data are available for patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min) or for patients with end-stage renal disease on dialysis (see sections 5.1 and 5.2). Use with caution.

Elderly patients (≥ 65 years)

No additional dose adjustments are recommended for elderly patients (see sections 5.1 and 5.2).

Paediatric population

The posology is the same in adults and adolescents aged 12 to 18 years.

The safety and efficacy of Rezurock in children and adolescents aged below 12 years of age have not been established. No data are available (see section 5.1).

Method of administration

For oral use.

Rezurock should be taken at approximately the same time each day with a meal (see section 5.2).

The film-coated tablet should not be broken, crushed or chewed.

4.3 Contraindications

Pregnancy.

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while taking belumosudil and of the potential risk to a foetus, and to have a pregnancy test prior to starting treatment with belumosudil.

Women of childbearing potential must use a highly effective method of contraception during treatment with belumosudil and for at least one week after the last dose of belumosudil (see sections 4.6 and 5.3).

Male patients

Male patients with female partners of childbearing potential should be advised that their female partners should avoid becoming pregnant while taking belumosudil and of the potential risk to a foetus.

Males with female partners of childbearing potential must use a highly effective method of contraception during treatment with belumosudil and for at least a week after the last dose of belumosudil (see sections 4.6 and 5.3).

Breast-feeding

Breast-feeding is not recommended during treatment with belumosudil and for at least one week after the last dose (see section 4.6).

Hepatotoxicity

Increases in liver function tests were observed in clinical studies with belumosudil and generally occurred early during treatment with the incidence decreasing thereafter (see section 4.8). Liver function tests should be performed prior to the initiation of treatment with belumosudil and monitored at least monthly during treatment with belumosudil and the dose should be adjusted for $\geq$ Grade 2 toxicities (see section 4.2)

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of CYP3A inhibitors on belumosudil

The co-administration of multiple doses of itraconazole (a strong CYP3A inhibitor) did not alter exposure to belumosudil to any clinically relevant extent.

Effect of CYP3A inducers on belumosudil

The co-administration of multiple doses of rifampin (a strong CYP3A4 inducer) decreased belumosudil $C_{\max}$ by 59% and AUC by 72%. The co-administration of strong CYP3A4 inducers with belumosudil may decrease belumosudil exposure. Increase the dose of belumosudil to 200 mg twice daily (see section 4.2).

The co-administration of moderate CYP3A4 inducers e.g., efavirenz is predicted to have a reduced effect on belumosudil as compared to strong CYP3A4 inducers. The co-administration of moderate CYP3A4 inducers with belumosudil may decrease belumosudil exposure. No dose adjustment is recommended.

Effect of proton pump inhibitors on belumosudil

The co-administration of multiple doses of rabeprazole decreased belumosudil $C_{\max}$ by 87% and AUC by 80%. The co-administration of multiple doses of omeprazole decreased belumosudil $C_{\max}$ by 68% and AUC by 47%. The co-administration of proton pump inhibitors with belumosudil may decrease belumosudil exposure. Increase the dose of belumosudil to 200 mg twice daily (see section 4.2).

Effect of other gastric acid reducing agents on belumosudil

The co-administration of belumosudil with gastric acid reducing agents other than proton pump inhibitors may decrease belumosudil exposure. No dose adjustment is recommended, however belumosudil and the gastric acid reducing agent should be taken 12 hours apart.

In vitro studies

Effect of belumosudil on CYP3A substrates

The co-administration of belumosudil is predicted to increase midazolam (a sensitive CYP3A substrate) C_{max} and AUC approximately 1.3- and 1.5-fold, respectively. No dose adjustment is recommended.

The co-administration of belumosudil may increase exposure of sensitive CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic index such as ciclosporin and tacrolimus. No dose adjustment is recommended.

Effect of belumosudil on CYP2C9 substrates

The co-administration of belumosudil is not expected to have clinically meaningful effect on the exposure of CYP2C9 substrates (such as warfarin).

Effect of belumosudil on CYP2C8 substrates

The co-administration of belumosudil is not expected to have clinically meaningful effect on the exposure of CYP2C8 substrates that are not an OATP1B1 substrate.

Effect of belumosudil on UGT1A1 substrates

Belumosudil is a weak inhibitor of UGT1A1, the clinical consequences are not known.

Transporters

Belumosudil is a substrate of P-gp. Belumosudil inhibits BCRP, P-gp, and OATP1B1. The co-administration of oral BCRP, P-gp and OATP1B1 substrates with belumosudil may increase the concentrations of the substrate drugs (such as digoxin and docetaxel).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data on the use of belumosudil in pregnant women.

Belumosudil can cause foetal harm based on findings from animal studies (see section 5.3) and its mechanism of action. In pregnant rats and rabbits, oral administration of belumosudil resulted in maternal and/or foetal toxicity at doses below the recommended human dose. As a precautionary measure, belumosudil is contraindicated in pregnancy (see section 4.3).

Women of childbearing potential/Contraception in males and females

Women of childbearing potential should be informed that animal studies show belumosudil to be harmful to the developing foetus. Women of childbearing potential must have their pregnancy status verified prior to initiating treatment with belumosudil, and must use a reliable and highly effective method of contraception during treatment with belumosudil and for at least one week after the last dose of belumosudil. In case pregnancy should occur during treatment with belumosudil, a risk/benefit evaluation must be carried out on an individual basis with careful counselling regarding potential risks to the foetus (see sections 4.4 and 5.3).

Male patients with female partners of childbearing potential should be advised that their female partners should avoid becoming pregnant while taking belumosudil and of the potential risks to a foetus.

Male patients with female partners of childbearing potential must use a highly effective method of contraception during treatment and for at least one week after the last dose of belumosudil (see section 4.4).

Breast-feeding

It is unknown whether belumosudil or its metabolites are excreted in human milk. No data are available regarding the presence of belumosudil or its metabolites in animal or human milk or its effects on the breast-fed child, or on milk production. A risk to the infant cannot be excluded. Because of the potential for serious adverse reactions in a breast-fed child, breast-feeding should be discontinued during treatment with belumosudil and for at least one week after the last dose (see section 4.4).

Fertility

There are no human data on the effect of belumosudil on fertility. Based on findings from animal studies, belumosudil may impair male and female fertility at dose levels above the recommended clinical dose. The effects on fertility are reversible (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Belumosudil may cause fatigue and dizziness (see section 4.8). Patients should be advised not to drive or operate machines if they experience these symptoms.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

The overall safety profile of belumosudil in chronic graft-versus-host-disease is based on data from 186 patients from two clinical trials, KD025-208 and KD025-213.

The most common adverse reactions ($\geq 5\%$) were asthenia (21.0%), nausea (12.4%), liver function test abnormalities of elevation of AST (7.5%), elevation of ALT (7.0%) and elevation of GGT (4.8%), headache (8.6%), diarrhoea (7.0%) and musculoskeletal pain (5.9%). The most common Grade 3 or 4 adverse reaction ($\geq 2\%$) was asthenia (2.7%). Serious adverse reactions were pneumonia (1.1%), cellulitis, infectious colitis, staphylococcal bacteraemia, diarrhoea, nausea, vomiting, microangiopathic haemolytic anaemia, multiple organ dysfunction syndrome and cGVHD (0.5% each).

The most common adverse reactions leading to discontinuation were nausea (2.4%) and headache (2.4%). Adverse reactions leading to dose interruption occurred in 9.6% of patients and were mainly investigations (3.6%), including ALT increased, GGT increased and blood creatine phosphokinase increased (1.2% each), and infections (2.4%).

Tabulated list of adverse reactions

Table 2 presents the frequency category for adverse reactions reported in the open-label clinical trials (studies KD025-208 and KD025-213) with belumosudil. A total of 186 adult patients with chronic GVHD were treated with belumosudil 200 mg once daily (N=83), 200 mg twice daily (N=82), or 400 mg once daily (N=21) (see section 5.1). The median duration of treatment of the 83 patients with 200 mg once daily belumosudil was 9.2 months (range 0.5 to 44.7 months) and in the 186 patients across the three dosing cohorts was 9.89 months (range 0.39 to 44.71 months).

The frequency of adverse reactions are defined as follows:

Very common: ($\geq 1/10$)

Common: ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Uncommon: ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)

Rare: ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$)

Very rare: ($< 1/10,000$)

Not known: (cannot be estimated from the available data)

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 2: Adverse reactions ($\geq 2\%$) in patients with chronic GVHD who received belumosudil

Adverse Reaction	Rezurock Pooled chronic GVHD (N=186)		
	All severity grades Frequency category	All grades ^a (%)	Grade 3-4 ^a (%)
Infections and infestations			
Upper respiratory tract infections ^b	Common	7 (3.8%)	0
Lower respiratory tract infections ^c	Common	5 (2.7%)	2 (1.1%)
Blood and lymphatic system disorders			
Anaemia*	Common	6 (3.2%)	1 (0.5%)
Leukopenia ^{d*}	Common	9 (4.8%)	3 (1.6%)
Platelet count decreased	Common	5 (2.7%)	0
Metabolism and nutrition disorders			
Decreased appetite	Common	7 (3.8%)	1 (0.5%)
Hyperglycaemia	Common	7 (3.8%)	0
Nervous system disorders			
Headache	Common	16 (8.6%)	1 (0.5%)
Neuropathy peripheral	Common	6 (3.2%)	0
Dizziness	Common	4 (2.2%)	0
Vascular disorders			
Hypertension	Common	6 (3.2%)	3 (1.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Dyspnea ^e	Common	7 (3.8%)	0
Cough ^f	Common	7 (3.8%)	0
Gastrointestinal disorders			
Nausea	Very common	23 (12.4%)	2 (1.1%)
Diarrhoea	Common	13 (7.0%)	2 (1.1%)
Vomiting	Common	9 (4.8%)	1 (0.5%)
Abdominal pain ^g	Common	5 (2.7%)	0
Constipation	Common	5 (2.7%)	1 (0.5%)
Hepatobiliary disorders			
Aspartate aminotransferase increased	Common	14 (7.5%)	3 (1.6%)

Adverse Reaction	Rezurock Pooled chronic GVHD (N=186)		
	All severity grades Frequency category	All grades ^a (%)	Grade 3-4 ^a (%)
Alanine aminotransferase increased	Common	13 (7.0%)	2 (1.1%)
Gamma-glutamyltransferase increased	Common	9 (4.8%)	2 (1.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Pruritus	Common	5 (2.7%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Musculoskeletal pain ^h	Common	11 (5.9%)	0
Muscle spasms	Common	8 (4.3%)	0
Blood alkaline phosphatase increased	Common	7 (3.8%)	0
Blood creatine phosphokinase increased	Common	4 (2.2%)	1 (0.5%)
Renal and urinary disorders			
Blood creatinine increased	Common	4 (2.2%)	0
General disorders and administration site conditions			
Asthenia ⁱ	Very common	39 (21.0%)	5 (2.7%)
Oedema ^j	Common	9 (4.8%)	0
Pyrexia	Common	3 (1.6%)	0
Investigations			
Weight decreased	Common	6 (3.2%)	0

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0 and version 4.03 for studies KD025-208 and KD025-213, respectively

^b includes upper respiratory tract infection, sinusitis.

^c includes pneumonia, bronchitis, bronchitis viral.

^d includes leukopenia, neutropenia, neutrophil count decreased, white blood cell count decreased, lymphocyte count decreased.

^e includes dyspnea, dyspnea exertional.

^f includes cough, productive cough.

^g includes abdominal pain, abdominal pain upper.

^h includes arthralgia, pain in extremity, back pain, neck pain.

ⁱ includes fatigue, asthenia, malaise.

^j includes oedema peripheral, face oedema, localized oedema, swelling.

* See description of selected adverse reactions.

Description of selected adverse reactions

Hepatobiliary disorders

Elevations of liver enzymes were reported in patients treated with belumosudil in clinical trials. In two randomised, open label, multi-centre clinical trials in patients with cGVHD (studies KD025-208 and KD025-213), any grade laboratory abnormalities of increased AST, increased ALT and increased GGT occurred in 7.5%, 7.0% and 4.8%, respectively, of patients receiving belumosudil. Grade ≥

3 laboratory abnormalities of increased AST, increased ALT and increased GGT occurred in 1.6%, 1.1% and 1.1%, respectively, of patients receiving belumosudil. Events resolved with few drug discontinuations, drug interruptions or dose reductions. The events generally occurred early during belumosudil treatment with the incidence decreasing thereafter. For recommended dosage modifications following elevations of liver enzymes see section 4.2. For recommended monitoring of liver enzymes see section 4.4.

Blood and lymphatic disorders

In the randomised, open label, multi-centre clinical trials in patients with cGVHD (studies KD025-208 and KD025-213), any grade anaemia and leukopenia occurred in 3.2% and 4.8%, respectively, of patients receiving belumosudil. Grade ≥ 3 events of anaemia and leukopenia occurred in 0.5% and 1.6%, respectively, of patients receiving belumosudil. Grade 3 cytopenias were often associated with relapse of the underlying malignancy.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected new or serious adverse reactions via the Yellow Card Scheme. You can find information on this at www.mhra.gov.uk/yellowcard or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store.

4.9 Overdose

No cases of overdose have been reported.

There is no specific experience in the management of belumosudil overdose in patients. There is no known antidote for overdoses with belumosudil. Single doses up to 1000 mg have been given with acceptable tolerability in healthy volunteers. Appropriate supportive treatment should be given.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, selective immunosuppressants, ATC code: L04AA48.

Mechanism of action

Belumosudil is a potent and selective Rho-associated, coiled-coil containing protein kinase-2 (ROCK2) inhibitor that mediates signalling in immune cellular function and fibrotic pathways. In vivo, belumosudil has demonstrated activity in a variety of clinically relevant animal models of disease including chronic GVHD.

Pharmacodynamic effects

Cardiac Electrophysiology

At a dose of 5 times the recommended dose, belumosudil does not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

Clinical efficacy and safety

Two open-label Phase 2 studies (studies KD025-208 and KD025-213) were conducted in patients with chronic GVHD.

Study KD025-213

Study KD025-213 (N=131) was a randomized, open-label, multicentre study of belumosudil for treatment of patients with chronic GVHD. Patients were eligible for the study if they had received 2 to 5 prior lines of systemic therapy and required additional therapy. Patients received a stable dose of corticosteroids for two weeks prior to entry to the study. Patients were randomised 1:1 to receive belumosudil dosed orally at 200 mg once daily or 200 mg twice daily. Randomization was stratified according to prior cGVHD treatment with ibrutinib (yes/no) and severe cGVHD (yes/no).

Where patients were on a stable dose/schedule of standard of care therapies for chronic GVHD, concomitant use of these was permitted, including local and topical treatments and ECP. Transient increases in corticosteroid dosing (that did not exceed 1 mg/kg/day prednisone equivalent) were permitted for the treatment of cGVHD flare, but the dose must have been reduced back to the pre-randomization dose within 6 weeks. If the dose remained elevated for more than 6 weeks, this was considered a belumosudil treatment failure. More than 2 episodes of cGVHD flare that required increased corticosteroid therapy in the first 6 months of belumosudil treatment was also considered a belumosudil treatment failure. Initiation of one or more new systemic therapies for chronic GVHD indicated a new line of therapy and was classified as a treatment failure.

Of patients enrolled in the study, the median age was 55 years (range 21 to 77 years), 57% of patients were male and 85% were white. The majority (67%) of patients had severe cGVHD disease and 73% of patients were refractory to their last systemic therapy prior to enrolling in the study. The most common underlying malignancies leading to transplantation were acute myeloid leukaemia, acute lymphocytic leukaemia and myelodysplastic syndromes. The organs involved at baseline were skin (83%), joints/fascia (76%), eyes (74%), lung (36%), mouth (54%), oesophagus (24%), upper GI (17%), lower GI (10%) and liver (10%), and 51% of patients had 4 or more organs involved. The most common prior systemic therapy was corticosteroids (98%), followed by calcineurin inhibitors (tacrolimus 62% and sirolimus 47%), ECP (48%), ibrutinib (34%) and ruxolitinib (29%). The median prior lines of therapy was 3 (range 2-6).

The primary efficacy endpoint was the overall response rate (ORR), defined as the proportion of subjects who achieved a complete response or a partial response according to the 2014 NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in chronic GVHD. Responses were assessed by investigators. Secondary endpoints included duration of response, changes in symptom burden/bother using the Lee Symptom Scale Score (LSS) and time to next treatment.

Study KD025-213 met its primary objective. For the 200 mg once daily dose, the ORR (data cut-off: 19-Aug-2020) was 74% (62-84%); 6% of patients achieved a CR and 68% of patients achieved a PR. Responses, including complete responses, were achieved across all organs involved (skin, eyes, joints/fascia, mouth, lung, oesophagus, upper GI, lower GI and liver). Duration of response (defined as the time from first ORR response to progression of disease in any organ measured in comparison to nadir, new systemic therapy, or death whichever comes first) was 8 weeks (95% CI 4-64 weeks).

Results for Study KD025-213 at the 200 mg once daily belumosudil dose are presented in Table 3.

Table 3: Best overall response rate and other efficacy results in Study KD025-213

	Rezurock (N=131)
	200 mg once daily (N=65)
Overall response rate (%)	73.8
95% CI (%)	(61.5, 84.0)

	Rezurock (N=131)
	200 mg once daily (N=65)
Complete response (%)	6.2
Partial response (%)	67.7
K-M duration of response, median, weeks (95% CI)	8.1 (3.7, 64.3)
Time to response, median, weeks (range)	4.4 (3.7, 40.6)
K-M time to next treatment, median, months (95% CI)	NA (13.73, NA)
≥7 Point decrease in Lee Symptom Scale Score on consecutive assessments, n (%)	28 (43)
Discontinued corticosteroid during Belumosudil treatment, n (%)	12 (19)

CI = Confidence interval; K-M = Kaplan Meier; NR = Not reached.

For the 200 mg twice daily dose, the ORR was 77.3% (95% CI 65.3%, 86.7%) and the DOR (defined as the time from first ORR response to progression of disease in any organ measured in comparison to nadir, new systemic therapy, or death whichever comes first) was 8 weeks (95% CI 2-81 weeks).

Study KD025-208

Study KD025-208 (N=54) was a dose-escalation, open-label, multicentre study of belumosudil for treatment of patients with chronic GVHD who had received 1 to 3 prior lines of systemic therapy and required additional therapy. Belumosudil was administered orally at 200 mg once daily (N=17), 200 mg twice daily (N=16), or 400 mg once daily (N=21).

Where patients were on a stable dose/schedule of standard of care therapies for chronic GVHD, concomitant use of these was permitted, including corticosteroids and calcineurin inhibitors. Initiation of one or more new systemic therapies for chronic GVHD indicated a new line of therapy and was classified as a treatment failure.

Of patients enrolled in the study, the median age was 52 years (range 20 to 75 years), 63% of patients were male and 87% were white. The majority (78%) of patients had severe cGVHD disease and 73% of patients were refractory to their last systemic therapy prior to enrolling in the study. The most common underlying malignancies leading to transplantation were acute myeloid leukaemia, acute lymphocytic leukaemia and myelodysplastic syndromes. The organs involved at baseline were eyes (78%), skin (74%), mouth (65%), joints/fascia (63%), lung (32%), upper GI (15%), oesophagus (11%), lower GI (7%), and liver (4%), and 50% of patients had 4 or more organs involved. The most common prior systemic therapy was corticosteroids (100%), followed by calcineurin inhibitors (tacrolimus 48% and sirolimus 44%), rituximab (30%), and ECP (28%). The median number of prior lines of therapy was 2.5 (range 1-4).

The primary efficacy endpoint was the overall response rate (ORR), defined as the proportion of subjects who achieved a complete response or a partial response according to the 2014 NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in chronic GVHD. Responses were assessed by investigators. Secondary endpoints included duration of response, failure free survival and time to next treatment.

Study KD025-208 met its primary objective. For the 200 mg once daily dose, the ORR was 64.7% (95% CI 38.3%, 85.8%). Responses (partial response) were achieved across all organs involved, there were no complete responses reported. Duration of response (defined as the time from first ORR response to progression of disease in any organ measured in comparison to nadir, new systemic therapy, or death whichever comes first) was 19 weeks (95% CI 7-128 weeks).

Safety and efficacy in older patients

Of the 186 patients with chronic GVHD in clinical studies of belumosudil, 25.8% were 65 years and older. No overall differences in safety or effectiveness of belumosudil were observed between these patients and younger patients.

Paediatric population

The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Rezurock.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Median T_{max} of belumosudil across studies was approximately 3 hours. Following a single oral dose of belumosudil 200 mg, mean absorption (% coefficient of variation) was 64% (17%).

Effect of Food

In healthy subjects, the administration of a single 200 mg dose of belumosudil with a high-fat and high-calorie meal (800 to 1,000 calories with approximately 50% of total caloric content of the meal from fat) increased belumosudil C_{max} to 2.2 times that following fasted administration and AUC to 2 times that following fasted administration. Median T_{max} was delayed 0.5 hours.

The mean steady-state AUC (% coefficient of variation) observed in patients with chronic GVHD receiving 200 mg once daily administered with food was 22700 (48%) h•ng/mL; mean steady-state C_{max} was 2390 (44%) ng/mL. With once daily administration, steady-state concentrations of belumosudil were achieved with an accumulation ratio of 1.4.

Distribution

Pharmacokinetics were described by a two compartmental model with a distribution half-life of 1.8 h. Belumosudil volume of distribution of the central compartment (% coefficient of variation, CV) was 29.7 L (143%). In in vitro preparations, binding to human serum albumin was 99.9% and binding to human α 1-acid glycoprotein was 98.6%.

Biotransformation

Based on in vitro assessment, CYP3A4 was the predominant CYP isoform responsible for the metabolism of belumosudil, although CYP2C8, CYP2D6 and UGT1A9 contributed to a lesser extent.

Elimination

Population PK modelling results in chronic GVHD patients showed that belumosudil elimination half-life (% coefficient of variation, CV) was 19.0 h (39%). Belumosudil clearance (% coefficient of variation, CV) was 9.83 L/h (46%).

The Human Mass Balance study results indicated that faecal excretion is the major route of excretion (85% of the dose). Of the dose recovered in faeces, 30% was parent belumosudil. Less than 5% of the dose was recovered in urine.

Linearity/non-linearity of dose

Exposure to belumosudil (C_{max} and AUC) appears to be slightly greater than dose proportional over the 20 to 500 mg once daily dose range, but less than dose-proportional for doses above 500 mg in healthy subjects. In chronic GVHD subjects, the exposure increase between 200 and 400 mg is approximately proportional.

Special populations

No clinically relevant differences in belumosudil pharmacokinetics were observed with regard to age, race, sex, weight or renal impairment (mild or moderate; severe renal impairment has not been studied).

Hepatic impairment

In a single-dose hepatic impairment study, the exposure in subjects with mild (Child-Pugh class A) and moderate (Child-Pugh class B) hepatic impairment had exposure ≤ 1.5 times the exposure observed in normal subjects. $C_{\max}$ was not changed significantly by mild and moderate hepatic impairment. In subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh C), the AUC of belumosudil increased 4.21-fold while there was no apparent effect on its $C_{\max}$ (1.32-fold increase), relative to subjects with normal liver function.

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenicity studies have not been conducted with belumosudil.

Belumosudil was not mutagenic in an in vitro bacterial mutagenicity (Ames) assay. Belumosudil was not clastogenic in either an in vitro chromosome aberration assay in mammalian (CHO) cells or an in vivo mouse bone marrow micronucleus assay.

In a female rat fertility study, belumosudil was administered to female rats 14 days prior to mating and up to gestation day 7. Belumosudil had no effect on fertility or reproductive function of female rats at doses of 50, 150 or 275 mg/kg/day. However, in female rats at a dose of 275 mg/kg/day resulted in maternal toxicity and increased post-implantation loss/resorptions and decrease in the number of viable foetuses. The exposure (AUC) at the dose of 275 mg/kg/day is approximately 9.4 times the clinical exposure (AUC) at the maximum recommended dose of 200 mg daily.

In a male rat fertility study, belumosudil was administered to male rats 70 days prior to and throughout mating to non-treated female rats. Belumosudil had no effects on fertility or reproductive function in male rats at doses of 50 and 150 mg/kg/day. However, a dose of 275 mg/kg/day resulted in generalized toxicity, reduced male fertility, abnormal sperm findings (reduced motility, reduced concentration and increased percentage of abnormal sperm), and testes/epididymis organ changes. The exposure (AUC) at the dose of 275 mg/kg/day is approximately 8.6 times the clinical exposure at the maximum recommended dose of 200 mg daily.

Adverse changes in male and female reproductive organs also occurred in general toxicology studies; findings included spermatozoa degeneration at a belumosudil dose of 35 mg/kg/day in dogs and decreased follicular development in ovaries at 275 mg/kg/day in rats. Changes were partially or fully reversed during the recovery period. The exposure (AUC) at the doses of 35 mg/kg/day in dogs, and 275 mg/kg/day in rats is 0.5 times and 8-9 times, respectively, the clinical exposure at the recommended dose of 200 mg daily.

In pregnant rats, oral administration of belumosudil during the period of organogenesis resulted in maternal toxicity (reduced body weight gain and low food consumption) at doses ≥ 50 mg/kg/day. Foetal effects included decreased foetal weight at ≥ 150 mg/kg/day (approximately 3.9 times the human exposure at the recommended dose based on AUC).

In pregnant rabbits, oral administration of belumosudil during the period of organogenesis resulted in maternal toxicity (body weight loss, reduced body weight gain, low food consumption and mortality) at doses ≥ 125 mg/kg/day. Foetal effects included abortions, increased post-implantation loss, decreased percentage of live foetuses, decreased foetal body weight, and skeletal/external

malformations in foetuses at doses ≥ 50 mg/kg/day (approximately 0.07 times the human exposure at the recommended dose based on AUC).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Microcrystalline cellulose
Hypromellose
Croscarmellose sodium
Colloidal silicon dioxide
Magnesium stearate

Tablet coating

Polyvinyl alcohol (E1203)
Polyethylene glycol (E1521)
Talc (E553b)
Titanium dioxide (E171)
Yellow iron oxide (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.
Dispense to patient in original packaging only.
Store in the original package in order to protect from moisture.
Replace cap securely each time after opening. Do not discard desiccant.

6.5 Nature and contents of container

High-density polyethylene bottle with a child-resistant closure and a silica gel desiccant in a pack size of 30 film-coated tablets.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Aventis Pharma Limited,
410 Thames Valley Park Drive,
Reading,
Berkshire, RG6 1PT,
United Kingdom

Trading as:

Sanofi,
410 Thames Valley Park Drive,
Reading,
Berkshire, RG6 1PT,
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PLGB 04425/0902

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 07 July 2022

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

07 December 2023

製品特性概要書

▼ 本医薬品は追加モニタリングの対象である。このモニタリングにより、安全性に関する新たな情報の確認が速やかに行える。医療専門家は、あらゆる副作用の疑いについて報告するよう求められている。副作用の報告方法については 4.8 項を参照のこと。

1 医薬品名

REZUROCK 200 mg フィルムコーティング錠

2 定性的及び定量的組成

フィルムコーティング錠 1 錠中に、ベルモスジル 200 mg に相当するベルモスジルメシル酸塩を含有する。

作用が既知の添加物

1 投与あたりナトリウム 1 mmol (23 mg) 未満。

添加物の全一覧については 6.1 項を参照のこと。

3 剤型

フィルムコーティング錠。

微黄色長楕円形の大きさ 7.40 x 14.77 mm のフィルムコーティング錠であり、片面に「KDM」、もう片面に「200」と刻印されている。

4 臨床特性

4.1 効能・効果

Rezurock は、2 ライン以上の前全身療法を受けたことがある慢性移植片対宿主病（慢性 GVHD）を有する 12 歳以上の患者の治療を適応とする。

4.2 用法・用量

Rezurock の投与は、慢性 GVHD 管理の経験豊富な医師が開始し、監督する。

用量

Rezurock の推奨用量である 200 mg 1 日 1 回を、ほぼ同じ時刻に食直後に経口投与する。

投与は、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで継続する。

Rezurock による治療を開始する前に、全血球計算及び肝機能検査を実施しなければならない。

副作用による用量調節

投与期間中、肝機能検査を少なくとも毎月 1 回実施する（4.4 項参照）。

表 1 に、肝毒性及びその他の副作用に対して推奨される Rezurock の用量調節を示す。

表 1： 副作用に対する用量調節

基準*	Rezurock の用量調節
グレード 3 の ALT 若しくは AST (ULN の 5 倍超～20 倍)、又はグレード 2 のビリルビン (ULN の 1.5 倍超～3 倍)	グレード 1 以下に回復するまで Rezurock を中断した後、医師の判断で推奨用量で Rezurock を再開する。
グレード 4 の ALT 若しくは AST (ULN の 20 倍超)、又はグレード 3 以上のビリルビン (ULN の 3 倍超)	Rezurock の投与を中止する。
グレード 3 のその他の副作用	グレード 1 以下に回復するまで Rezurock を中断した後、医師の判断で推奨用量で Rezurock を再開する。
グレード 4 のその他の副作用	Rezurock の投与を中止する。

ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ULN＝基準値上限

* グレード 1 は軽度、グレード 2 は中等度、グレード 3 は重度、グレード 4 は生命を脅かす。毒性グレードは、米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準 V4.3 (NCI-CTCAE v4.3) に準拠している。4.8 項参照。

薬物相互作用による用量調節

強力な CYP3A4 誘導剤及びプロトンポンプ阻害剤は、ベルモスジルの曝露量を減少させる（4.5 項参照）。

強力な CYP3A 誘導剤

強力な CYP3A 誘導剤と併用投与する場合は、Rezurock の用量を 200 mg 1 日 2 回に増量する。

プロトンポンプ阻害剤

プロトンポンプ阻害剤と併用投与する場合は、Rezurock の用量を 200 mg 1 日 2 回に増量する。

服用の遅れ又は未服用

服用予定時刻から 12 時間未満の未服用又は遅れがあった場合は、できるだけ早く同日中に服用し、翌日から通常の服用スケジュールに戻る。

服用予定時刻から 12 時間を超えた未服用又は遅れがあった場合は、翌日の通常の時刻に服用する。

服用後患者が嘔吐した場合は、次の服用は翌日の通常の時刻に行う。

患者は服用しなかった分を補うために余分に服用してはならない。

特定の集団

肝機能障害

軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh A 及び B）患者にベルモスジルを投与する場合、用量調節は推奨されない。

重度の肝機能障害（Child-Pugh C）患者におけるベルモスジルの安全性及び有効性は評価されていない。既存の重度の肝機能障害（Child-Pugh C）を有する患者に関しては、治療を開始する前に、リスクと潜在的なベネフィットを考慮すること（5.2 項参照）。

副作用について、頻繁に患者のモニタリングを実施すること。

腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上）を有する患者に対しては、Rezurock の用量調節は必要ない。

重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満）の患者及び透析を受けている末期腎不全患者に関するデータは得られていない（5.1 項及び 5.2 項参照）。慎重に投与すること。

高齢患者 (65 歳以上)

高齢患者に対して追加の用量調節は推奨されない (5.1 項及び 5.2 項参照)。

小児患者

用量は、成人及び 12～18 歳の青年と同じである。

12 歳未満の小児及び青年に対する Rezurock の安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない (5.1 項参照)。

投与方法

経口投与する。

Rezurock は毎日ほぼ同じ時刻に食直後に服用する (5.2 項参照)。

フィルムコーティング錠を割ったり、砕いたり、嚙んだりしないこと。

4.3 禁忌

妊婦。

有効成分又は 6.1 項に記載の添加物のいずれかに対する過敏症。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性には、ベルモスジルの服用期間中は妊娠を避けるよう助言し、胎児に対する潜在的リスクについて説明し、ベルモスジルの服用開始前に妊娠検査を受けるよう助言する。

妊娠可能な女性は、ベルモスジルの投与期間中及び最終投与後 1 週間以上は極めて有効な避妊法を用いなければならない (4.6 項及び 5.3 項参照)。

男性患者

妊娠可能な女性パートナーがいる男性患者には、ベルモスジルの服用期間中は女性パートナーの妊娠を避けるよう助言し、胎児に対する潜在的リスクについて説明する。

妊娠可能な女性パートナーがいる男性患者は、ベルモスジルの投与期間中及び最終投与後 1 週間以上は極めて有効な避妊法を用いなければならない（4.6 項及び 5.3 項参照）。

授乳

ベルモスジルの投与期間中及び最終投与後 1 週間以上は、授乳は推奨されない（4.6 項参照）。

肝毒性

ベルモスジルの臨床試験では肝機能検査値の増加が認められ、概して投与期間の早期に発現し、その後発現率は低下した（4.8 項参照）。ベルモスジルの投与を開始する前に肝機能検査を実施し、ベルモスジルの投与期間中は少なくとも月に 1 回モニタリングを行い、グレード 2 以上の毒性が認められた場合は用量を調節する（4.2 項参照）。

4.5 他剤との相互作用及びその他の相互作用

CYP3A 阻害剤がベルモスジルに及ぼす影響

イトラコナゾール（強力な CYP3A 阻害剤）の反復投与と併用しても、ベルモスジルの曝露量は臨床的に有意な程度にまで変化しなかった。

CYP3A 誘導剤がベルモスジルに及ぼす影響

リファンピシン（強力な CYP3A4 誘導剤）の反復投与との併用により、ベルモスジルの C_{max} が 59%、AUC が 72%低下した。強力な CYP3A4 誘導剤とベルモスジルとの併用投与により、ベルモスジルの曝露量が低下する可能性がある。ベルモスジルの用量を 200 mg 1 日 2 回に増量する（4.2 項参照）。

中程度の CYP3A4 誘導剤（例えばエファビレンツ）との併用投与は、強力な CYP3A4 誘導剤と比較して、ベルモスジルに対する影響が少ないことが予測される。中程度の CYP3A4 誘導剤とベルモスジルとの併用投与により、ベルモスジルの曝露量が低下する可能性がある。用量調節は推奨されない。

プロトンポンプ阻害剤がベルモスジルに及ぼす影響

ラベプラゾールの反復投与との併用により、ベルモスジルの $C_{\max}$ が 87%、AUC が 80% 低下した。オメプラゾールの反復投与との併用により、ベルモスジルの $C_{\max}$ が 68%、AUC が 47% 低下した。プロトンポンプ阻害剤とベルモスジルとの併用投与により、ベルモスジルの曝露量が低下する可能性がある。ベルモスジルの用量を 200 mg 1 日 2 回に増量する（4.2 項参照）。

その他の胃酸抑制剤がベルモスジルに及ぼす影響

ベルモスジルとプロトンポンプ阻害剤以外の胃酸抑制剤との併用投与により、ベルモスジルの曝露量が低下する可能性がある。用量調節は推奨されないが、ベルモスジルと胃酸抑制剤は 12 時間間隔を空けて投与する。

In vitro 試験

ベルモスジルが CYP3A 基質に及ぼす影響

ベルモスジルとの併用投与により、ミダゾラム（高感度の CYP3A 基質）の $C_{\max}$ 及び AUC がそれぞれ約 1.3 倍及び 1.5 倍に上昇することが予測される。用量調節は推奨されない。

ベルモスジルとの併用投与により、治療域が狭い高感度 CYP3A4 基質（例えばシクロスポリンやタクロリムス）の曝露量が増加する可能性がある。用量調節は推奨されない。

ベルモスジルが CYP2C9 基質に及ぼす影響

ベルモスジルとの併用投与は、CYP2C9 基質（例えばワルファリン）の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと予想される。

ベルモスジルが CYP2C8 基質に及ぼす影響

ベルモスジルとの併用投与により、OATP1B1 基質ではない CYP2C8 基質の曝露量への臨床的に意味のある影響は予想されない。

ベルモスジルが UGT1A1 基質に及ぼす影響

ベルモスジルは UGT1A1 の弱い阻害剤であり、臨床的影響は不明である。

トランスポーター

ベルモスジルは P-gp の基質である。ベルモスジルは、BCRP、P-gp、及び OATP1B1 を阻害する。BCRP、P-gp、及び OATP1B1 基質をベルモスジルと併用経口投与すると、基質薬物（例えばジゴキシンやドセタキセル）の濃度が上昇する可能性がある。

4.6 生殖能、妊娠、及び授乳

妊婦

妊婦へのベルモスジル使用に関するデータはない。

動物試験の所見（5.3 項参照）及びその作用機序に基づくと、ベルモスジルは胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。妊娠ラット及び妊娠ウサギにベルモスジルを経口投与したところ、ヒト推奨用量未満の用量で母体毒性及び／又は胎児毒性が認められた。予防措置として、妊娠中のベルモスジル投与は禁忌である（4.3 項参照）。

妊娠可能な女性／男性及び女性の避妊

妊娠可能な女性には、ベルモスジルは発育中の胎児に悪影響を及ぼすことが動物試験で示されたことを知らせる。妊娠可能な女性は、ベルモスジルの投与を開始する前に妊娠状況を確認しなければならず、ベルモスジルの投与期間中及び最終投与後 1 週間以上は、信頼性が高く極めて有効な避妊法を用いなければならない。ベルモスジルの投与期間中に妊娠が認められた場合は、リスク／ベネフィット評価を個別に実施し、胎児に対する潜在的リスクに関して慎重に助言する（4.4 項及び 5.3 項参照）。

妊娠可能な女性パートナーがいる男性患者には、ベルモスジルの服用期間中は女性パートナーの妊娠を避けるよう助言し、胎児に対する潜在的リスクについて説明する。

妊娠可能な女性パートナーがいる男性患者は、ベルモスジルの投与期間中及び最終投与後 1 週間以上は極めて有効な避妊法を用いなければならない（4.4 項参照）。

授乳婦

ベルモスジル又はその代謝物がヒト母乳中に移行するかどうかは不明である。動物又はヒトの乳汁中へのベルモスジル又はその代謝物の移行、及び授乳児又は母乳産生に及ぼす影響に関するデータは得られていない。乳児に対するリスクは除外できない。授乳児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、ベルモスジルの投与期間中及び最終投与後 1 週間以上は授乳を中止する（4.4 項参照）。

生殖能

ベルモスジルが生殖能に及ぼす影響に関するヒトデータはない。動物試験の所見に基づく、ベルモスジルは推奨臨床用量を超える用量で男性及び女性の生殖能を損なう可能性がある。生殖能への影響は可逆的である（5.3 項参照）。

4.7 自動車の運転及び機械操作能力に対する影響

ベルモスジルは疲労及び浮動性めまいを引き起こす可能性がある（4.8 項参照）。これらの症状が発現した場合は自動車の運転や機械の操作をしないよう患者に助言する。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

慢性移植片対宿主病に対するベルモスジルの全体的な安全性プロファイルは、臨床試験 2 試験（KD025-208 試験及び KD025-213 試験）の患者 186 名から得たデータに基づいている。

高頻度（5%以上）に認められた副作用は、無力症（21.0%）、悪心（12.4%）、肝機能検査値異常である AST 上昇（7.5%）、ALT 上昇（7.0%）及び GGT 上昇（4.8%）、頭痛（8.6%）、下痢（7.0%）、並びに筋骨格痛（5.9%）であった。高頻度（2%以上）に認められたグレード 3 又は 4 の副作用は、無力症（2.7%）であった。重篤な副作用は、肺炎（1.1%）、蜂巣炎、感染性大腸炎、ブドウ球菌性菌血症、下痢、悪心、嘔吐、微小血管症性溶血性貧血、多臓器機能不全症候群、及び cGVHD（各 0.5%）であった。

投与中止に至った高頻度に認められた副作用は、悪心（2.4%）及び頭痛（2.4%）であった。投与中断に至った副作用が患者の 9.6%で発現し、主に臨床検査値（3.6%）で認められ、内訳は ALT 増加、GGT 増加、及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 1.2%）、並びに感染（2.4%）であった。

副作用の一覧表

表 2 に、ベルモスジルの非盲検臨床試験（KD025-208 試験及び KD025-213 試験）で報告された副作用の発現頻度のカテゴリーを示す。慢性 GVHD の成人患者合計 186 名に、ベルモスジル 200 mg 1 日 1 回（N=83）、200 mg 1 日 2 回（N=82）、又は 400 mg 1 日 1 回（N=21）投与した（5.1 項参照）。ベルモスジル 200 mg 1 日 1 回投与患者 83 名の投与期間中央値は 9.2 カ月（範囲 0.5～44.7 カ月）、3 投与コホート全体の患者 186 名の投与期間中央値は 9.89 カ月（範囲 0.39～44.71 カ月）であった。

副作用の発現頻度の定義は以下のとおりである。

極めて高頻度：（1/10 以上）

高頻度：（1/100 以上 1/10 未満）

低頻度：（1/1000 以上 1/100 未満）

まれ：（1/10,000 以上 1/1000 未満）

極めてまれ：（1/10,000 未満）

不明：（得られているデータからは推定できない）

各発現頻度カテゴリー内では重篤度の高い順に副作用を示している。

表 2：ベルモスジルの投与を受けた慢性 GVHD 患者（2%以上）で認められた副作用

副作用	Rezurock 慢性 GVHD 患者合計 (N=186)		
	全重症度グレード 発現頻度カテゴリー	全グレード ^a (%)	グレード 3～4 ^a (%)
感染症および寄生虫症			
上気道感染 ^b	高頻度	7 (3.8%)	0
下気道感染 ^c	高頻度	5 (2.7%)	2 (1.1%)
血液およびリンパ系障害			
貧血 [*]	高頻度	6 (3.2%)	1 (0.5%)
白血球減少症 ^{d*}	高頻度	9 (4.8%)	3 (1.6%)

副作用	Rezurock 慢性 GVHD 患者合計 (N=186)		
	全重症度グレード 発現頻度カテゴリー	全グレード ^a (%)	グレード 3~4 ^a (%)
血小板数減少	高頻度	5 (2.7%)	0
代謝および栄養障害			
食欲減退	高頻度	7 (3.8%)	1 (0.5%)
高血糖	高頻度	7 (3.8%)	0
神経系障害			
頭痛	高頻度	16 (8.6%)	1 (0.5%)
末梢性ニューロパチー	高頻度	6 (3.2%)	0
浮動性めまい	高頻度	4 (2.2%)	0
血管障害			
高血圧	高頻度	6 (3.2%)	3 (1.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸困難 ^e	高頻度	7 (3.8%)	0
咳嗽 ^f	高頻度	7 (3.8%)	0
胃腸障害			
悪心	極めて高頻度	23 (12.4%)	2 (1.1%)
下痢	高頻度	13 (7.0%)	2 (1.1%)
嘔吐	高頻度	9 (4.8%)	1 (0.5%)
腹痛 ^g	高頻度	5 (2.7%)	0
便秘	高頻度	5 (2.7%)	1 (0.5%)
肝胆道系障害			
アスパラギン酸アミノ トランスフェラー ゼ増加	高頻度	14 (7.5%)	3 (1.6%)
アラニンアミノトラ ンスフェラーゼ増加	高頻度	13 (7.0%)	2 (1.1%)
γ グルタミルトランス フェラーゼ増加	高頻度	9 (4.8%)	2 (1.1%)
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	高頻度	5 (2.7%)	0

副作用	Rezurock 慢性 GVHD 患者合計 (N=186)		
	全重症度グレード 発現頻度カテゴリー	全グレード ^a (%)	グレード 3~4 ^a (%)
筋骨格系および結合組織障害			
筋骨格痛 ^h	高頻度	11 (5.9%)	0
筋痙縮	高頻度	8 (4.3%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	高頻度	7 (3.8%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	高頻度	4 (2.2%)	1 (0.5%)
腎および尿路障害			
血中クレアチニン増加	高頻度	4 (2.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
無力症 ⁱ	極めて高頻度	39 (21.0%)	5 (2.7%)
浮腫 ^j	高頻度	9 (4.8%)	0
発熱	高頻度	3 (1.6%)	0
臨床検査			
体重減少	高頻度	6 (3.2%)	0
	Rezurock 全慢性 GVHD (N=186)		

^a KD025-208 試験及びKD025-213 試験は、それぞれ米国国立がん研究所有害事象共通用語規準 (CTCAE) V5.0 及びV4.03 に基づく。

^b 上気道感染、副鼻腔炎が含まれる。

^c 肺炎、気管支炎、ウイルス性気管支炎が含まれる。

^d 白血球減少症、好中球減少症、好中球数減少、白血球数減少、リンパ球数減少が含まれる。

^e 呼吸困難、労作性呼吸困難が含まれる。

^f 咳嗽、湿性咳嗽が含まれる。

^g 腹痛、上腹部痛が含まれる。

^h 関節痛、四肢痛、背部痛、頸部痛が含まれる。

ⁱ 疲労、無力症、倦怠感が含まれる。

^j 末梢性浮腫、顔面浮腫、限局性浮腫、腫脹が含まれる。

* 特定の副作用の記述を参照のこと。

特定の副作用の記述

肝胆道系障害

臨床試験において、ベルモスジル投与患者で肝酵素上昇が報告された。
cGVHD 患者を対象とした無作為化、非盲検、多施設共同臨床試験 2 試験（KD025-208 試験及び KD025-213 試験）において、グレードを問わない臨床検査値異常の AST 増加、ALT 増加、及び GGT 増加が、ベルモスジル投与患者のそれぞれ 7.5%、7.0%、及び 4.8% で発現した。グレード 3 以上の臨床検査値異常の AST 増加、ALT 増加、及び GGT 増加は、ベルモスジル投与患者のそれぞれ 1.6%、1.1%、及び 1.1% で発現した。これらの事象は、薬剤投与中止、投与中断、又は減量をほとんど行わずに回復した。これらの事象は概してベルモスジルの投与期間の早期に発現し、その後発現率は低下した。肝酵素上昇後の推奨用量調節については、4.2 項を参照のこと。推奨される肝酵素モニタリングについては、4.4 項を参照のこと。

血液およびリンパ系障害

cGVHD 患者を対象とした無作為化、非盲検、多施設共同臨床試験（KD025-208 試験及び KD025-213 試験）において、グレードを問わない貧血及び白血球減少症が、ベルモスジル投与患者のそれぞれ 3.2% 及び 4.8% で発現した。グレード 3 以上の貧血及び白血球減少症は、ベルモスジル投与患者のそれぞれ 0.5% 及び 1.6% で発現した。グレード 3 の血球減少症は、原疾患の悪性腫瘍の再発と関連していることが多かった。

副作用が疑われる場合の報告

医薬品の承認後の副作用の疑いの報告は重要である。これにより、医薬品のベネフィット／リスクバランスのモニタリングを継続して行うことができる。医療専門家は、新たな又は重篤な副作用が疑われる場合はイエローカード・スキームを介して報告する必要がある。このことに関する情報は www.mhra.gov.uk/yellowcard にアクセスするか、Google Play 又は Apple App Store で MHRA Yellow Card を検索する。

4.9 過量投与

過量投与の症例は報告されていない。

患者にベルモスジルを過量投与した場合の対処に特異的な経験はない。ベルモスジルの過量投与に対する解毒剤は知られていない。健康被験者に最大

1000 mg を単回投与したところ、忍容性は許容可能であった。適切な支持療法を行う。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法群：免疫抑制剤、選択的免疫抑制剤、ATC コード：L04AA48。

作用機序

ベルモスジルは強力かつ選択的な Rho 関連コイルドコイル含有プロテインキナーゼ 2 (ROCK2) 阻害剤であり、免疫細胞機能及び線維経路においてシグナル伝達を媒介する。In vivo では、慢性 GVHD を含む臨床的に重要な疾患のさまざまな動物モデルにおいてベルモスジルは活性を示した。

薬力学的作用

心臓電気生理学

ベルモスジルは、推奨用量の 5 倍の用量で QT 間隔を臨床的に問題となる程度まで延長しない。

臨床的有効性及び安全性

慢性 GVHD 患者を対象とした非盲検第 II 相試験 2 試験 (KD025-208 試験及び KD025-213 試験) が実施された。

KD025-213 試験

KD025-213 試験 (N=131) は、慢性 GVHD 患者の治療を目的としたベルモスジルの無作為化、非盲検、多施設共同試験であった。2～5 ラインの全身療法歴があり、追加の治療が必要な患者を本試験に適格とした。患者はコルチコステロイドを一定用量で試験組入れ前 2 週間投与されていた。患者をベルモスジル 200 mg 1 日 1 回経口投与群又は 200 mg 1 日 2 回経口投与群に 1 : 1 の比で無作為に割り付けた。無作為化は、イブルチニブによる cGVHD 治療歴 (有無) 及び重度の cGVHD (有無) で層別化して行った。

慢性 GVHD に対する標準治療の用量／スケジュールが一定であった患者は、局所療法や外用療法及び ECP を含め標準療法との併用を許可した。cGVHD 再燃の治療には、コルチコステロイドの一時的な増量（プレドニゾン相当量 1 mg/kg/day を超えない）を許可したが、6 週間以内に無作為化前の用量に減量しなければならないとした。6 週間を過ぎても増量したままの場合は、ベルモスジルによる治療不成功とみなした。ベルモスジル投与開始後 6 ヶ月以内にコルチコステロイドを増量する必要がある cGVHD 再燃が 3 回以上認められた場合も、ベルモスジルによる治療不成功とみなした。慢性 GVHD に対する 1 ライン又は複数ラインの新たな全身療法の開始は、新たな治療ラインが必要であることを意味するため、治療不成功に分類した。

本試験に組み入れた患者の年齢中央値は 55 歳（範囲：21～77 歳）であり、患者の 57%が男性、85%が白人であった。患者の大半（67%）は重度の cGVHD を有しており、73%は本試験組入れ前の最後の全身療法に対して治療抵抗性であった。高頻度に認められた、移植に至った原疾患の悪性腫瘍は、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群であった。ベースライン時の罹患臓器は、皮膚（83%）、関節／筋膜（76%）、眼（74%）、肺（36%）、口腔（54%）、食道（24%）、上部消化管（17%）、下部消化管（10%）、肝臓（10%）であり、患者の 51%は 4 つ以上の臓器に罹患が認められた。最も多かった前全身療法はコルチコステロイド（98%）であり、次いでカルシニューリン阻害薬（タクロリムス 62%及びシロリムス 47%）、ECP（48%）、イブルチニブ（34%）、及びルキシソリチニブ（29%）であった。前治療ライン数中央値は 3（範囲：2～6）であった。

有効性の主要評価項目は全奏効率（ORR）とした。ORR の定義は、慢性 GVHD を対象とした臨床試験の基準に関する 2014 年 NIH コンセンサス開発プロジェクト（2014 NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in chronic GVHD）に基づき、完全奏効又は部分奏効を達成した被験者の割合とした。奏効は治験責任医師が評価した。副次評価項目は、奏効期間、Lee 症状尺度スコア（LSS）を用いて測定した症状の負荷／症状による煩わしさの変化、及び次の治療までの期間とした。

KD025-213 試験は主要目的を満たした。200 mg 1 日 1 回投与では、ORR（データカットオフ：2020 年 8 月 19 日）が 74%（62%～84%）であり、6%の患者が CR を達成し、68%が PR を達成した。奏効（完全奏効を含む）は、すべての罹患臓器（皮膚、眼、関節／筋膜、口腔、肺、食道、上部消化管、下部消化管、肝臓）で達成された。奏効期間（定義：最初に ORR が達成されてから、測定したいずれかの臓器にベースラインと比較して疾患進行が認められる、新たな全身療法を開始、又は死亡までのいずれか早い時点までの期間）は、8 週間（95% CI：4～64 週間）であった。

表 3 に、KD025-213 試験でベルモスジル 200 mg 1 日 1 回投与した結果を示す。

表 3：最良総合効果及びその他の有効性の結果（KD025213 試験）

	Rezurock (N=131)
	200 mg 1 日 1 回 (N=65)
全奏効率 (%)	73.8
95% CI (%)	(61.5, 84.0)
完全奏効 (%)	6.2
部分奏効 (%)	67.7
K-M 法による奏効期間中央値 (週) (95% CI)	8.1 (3.7, 64.3)
奏効までの期間中央値 (週) (範囲)	4.4 (3.7, 40.6)
K-M 法による次の治療までの期間中央値 (月) (95% CI)	NA (13.73, NA)
連続評価で Lee 症状尺度スコアが 7 ポイント以上減少した患者数 (%)	28 (43)
ベルモスジルの投与期間中にコルチコステロイドを中止した患者数 (%)	12 (19)

CI = 信頼区間、K-M = カプラン・マイヤー、NR = 未到達

200 mg 1 日 2 回投与群の ORR は 77.3% (95% CI : 65.3%, 86.7%) であり、DOR (定義：最初に ORR が達成されてから、測定したいずれかの臓器にベースラインと比較して疾患進行が認められる、新たな全身療法を開始、又は死亡までのいずれか早い時点までの期間) は 8 週間であった (95% CI : 2～81 週間)。

KD025-208 試験

KD025-208 試験 (N=54) は、1～3 ラインの全身療法歴があり、追加の治療が必要な慢性 GVHD 患者の治療を目的とした、ベルモスジルの用量漸増、非盲検、多施設共同試験であった。ベルモスジルの 200 mg 1 日 1 回 (N=17)、200 mg 1 日 2 回 (N=16)、又は 400 mg 1 日 1 回 (N=21) 経口投与した。

慢性 GVHD に対する標準治療の用量／スケジュールが一定であった患者は、コルチコステロイド及びカルシニューリン阻害薬を含め標準療法との併用投与を許可した。慢性 GVHD に対する 1 ライン又は複数ラインの新たな全身療法の開始は、新たな治療ラインが必要であることを意味するため、治療不成功に分類した。

本試験に組み入れた患者の年齢中央値は 52 歳 (範囲 20～75 歳) であり、患者の 63% が男性、87% が白人であった。患者の大半 (78%) は重度の cGVHD を有しており、73% は本試験組入れ前の最後の全身療法に対して治療抵抗性であった。高頻度に認められた、移植に至った原疾患の悪性腫瘍は、急性骨

髓性白血病、急性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群であった。ベースライン時の罹患臓器は、眼（78%）、皮膚（74%）、口腔（65%）、関節／筋膜（63%）、肺（32%）、上部消化管（15%）、食道（11%）、下部消化管（7%）、及び肝臓（4%）であり、患者の50%は4つ以上の臓器に罹患が認められた。最も多かった前全身療法は、コルチコステロイド（100%）であり、次いでカルシニューリン阻害薬（タクロリムス 48%及びシロリムス 44%）、リツキシマブ（30%）、及びECP（28%）であった。前治療ライン数中央値は2.5（範囲1～4）であった。

有効性の主要評価項目は全奏効率（ORR）とした。ORRの定義は、慢性GVHDを対象とした臨床試験の基準に関する2014年NIHコンセンサス開発プロジェクトに基づき、完全奏効又は部分奏効を達成した被験者の割合とした。奏効は治験責任医師が評価した。副次評価項目は、奏効期間、無失敗生存率、及び次の治療までの期間とした。

KD025-208試験は主要目的を満たした。200 mg 1日1回投与のORRは64.7%（95% CI：38.3%, 85.8%）であった。奏効（部分奏効）は全罹患臓器で達成されたが、完全奏効は報告されなかった。奏効期間（定義：最初にORRが達成されてから、測定したいずれかの臓器にベースラインと比較して疾患進行が認められる、新たな全身療法を開始、又は死亡までのいずれか早い時点までの期間）は、19週間（95% CI：7～128週間）であった。

高齢患者の安全性及び有効性

ベルモスジルの臨床試験における慢性GVHD患者186名のうち、25.8%が65歳以上であった。ベルモスジルの安全性及び有効性は、高齢患者と若年患者との間で全体的に差は認められなかった。

小児患者

医薬品庁は、Rezurockの試験結果の提出義務を延期した。

5.2 薬物動態特性

吸収

試験全体のベルモスジルの T_{max} 中央値は約3時間であった。ベルモスジル200 mgの単回経口投与後、平均吸収率（%変動係数）は64%（17%）であった。

食事の影響

健康被験者に高脂肪高カロリー食（800～1,000 カロリー。食事の総カロリー含有量の約 50%が脂肪由来）摂取後にベルモスジル 200 mg を単回投与したところ、ベルモスジルの $C_{\max}$ が空腹時投与と比較して 2.2 倍に増加し、AUC は空腹時投与と比較して 2 倍に増加した。 $T_{\max}$ 中央値は 0.5 時間遅延した。

食後に 200 mg 1 日 1 回投与した慢性 GVHD 患者で認められた平均定常状態 AUC（%変動係数）は 22700（48%）h•ng/mL であり、平均定常状態 $C_{\max}$ は 2390（44%）ng/mL であった。1 日 1 回投与でベルモスジルの定常状態濃度に達し、蓄積比は 1.4 であった。

分布

薬物動態は分布半減期が 1.8 時間の 2 コンパートメントモデルで検討した。中心コンパートメントのベルモスジルの分布容積（%変動係数、CV）は 29.7 L（143%）であった。In vitro 標本では、ヒト血清アルブミンへの結合率は 99.9%であり、ヒト $\alpha 1$ 酸性糖タンパク質への結合率は 98.6%であった。

生体内変化

In vitro 評価に基づく、CYP3A4 はベルモスジルの代謝を担う主要な CYP アイソフォームであったが、CYP2C8、CYP2D6、及び UGT1A9 の寄与は少なかった。

消失

慢性 GVHD 患者の母集団薬物動態モデルの結果から、ベルモスジルの消失半減期（%変動係数、CV）は 19.0 時間（39%）であることが示された。ベルモスジルのクリアランス（%変動係数、CV）は 9.83 L/h（46%）であった。

ヒトマスバランス試験の結果から、糞中への排泄が主な排泄経路であることが示された（投与量の 85%）。糞中に回収された投与量のうち、30%はベルモスジルの未変化体であった。投与量の 5%未満が尿中に回収された。

用量の線形性／非線形性

健康被験者では、ベルモスジルの曝露量（ $C_{\max}$ 及び AUC）は用量範囲 20～500 mg 1 日 1 回では用量比をわずかに上回るようであるが、用量が 500 mg を

超える場合は用量比を下回るようである。慢性 GVHD 被験者の曝露量は 200～400 mg では、ほぼ用量に比例して増加した。

特定の集団

ベルモスジルの薬物動態は、年齢、人種、性別、体重、及び腎機能障害（軽度又は中等度。重度の腎機能障害は試験を行っていない）に関して、臨床的に問題となる差は認められなかった。

肝機能障害

肝機能障害を有する被験者を対象とした単回投与試験では、軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する被験者の曝露量は、肝機能正常被験者で認められた曝露量の 1.5 倍以下であった。 $C_{\max}$ は、軽度及び中等度の肝機能障害による顕著な変化は認められなかった。重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する被験者では、正常な肝機能を有する被験者と比較して、AUC は 4.21 倍増加したが、 $C_{\max}$ （1.32 倍増加）には明らかな影響は認められなかった。

5.3 非臨床安全性データ

ベルモスジルのがん原性試験は実施されていない。

In vitro での細菌を用いた復帰変異試験（Ames 試験）において、ベルモスジルに変異原性は認められなかった。ベルモスジルは、哺乳動物（CHO）細胞の in vitro 染色体異常試験でも in vivo マウス骨髄小核試験でも、染色体異常誘発性を示さなかった。

雌ラット生殖能試験で、ベルモスジルを雌ラットに交配前 14 日間と妊娠 7 日目まで投与した。ベルモスジルは用量 50、150、又は 275 mg/kg/day で、雌ラットの受胎能にも生殖機能にも影響を及ぼさなかった。しかし、275 mg/kg/day 群の雌ラットでは母体毒性が認められ、着床後胚損失率／吸収胚が増加し、生存胎児数が減少した。275 mg/kg/day 投与時の曝露量（AUC）は、最大推奨用量である 200 mg 1 日 1 回投与時の臨床曝露量（AUC）の約 9.4 倍である。

雄ラット生殖能試験では、ベルモスジルを雄ラットに、未投与雌ラットとの交配前 70 日間と交配期間中に投与した。ベルモスジルは用量 50 及び 150 mg/kg/day で雄ラットの授胎能にも生殖機能にも影響を及ぼさなかった。しかし、275 mg/kg/day 投与群では全身毒性、雄の授胎能低下、精子異常所見（運動性低下、濃度低下、異常精子率上昇）、及び精巣／精巣上体の変化が認

められた。275 mg/kg/day 投与時の曝露量（AUC）は、最大推奨用量である 200 mg 1 日 1 回投与時の臨床曝露量の約 8.6 倍である。

一般毒性試験においても雌雄の生殖器官に有害な変化が認められた。毒性所見は、イヌにベルモスジルを用量 35 mg/kg/day で投与したときの精子変性及びラットに 275 mg/kg/day で投与したときの卵巣のろ胞発達の低下であった。休業期間中、これらの変化は部分的又は完全に回復した。35 mg/kg/day 投与時（イヌ）及び 275 mg/kg/day 投与時（ラット）の曝露量（AUC）は、推奨用量である 1 日 200 mg 投与時の臨床曝露量の、それぞれ 0.5 倍及び 8～9 倍である。

妊娠ラットに器官形成期にベルモスジルを経口投与したところ、用量 50 mg/kg/day 以上で母体毒性（体重増加量及び摂餌量の減少）が認められた。胎児への影響は、150 mg/kg/day 以上（AUC に基づく推奨用量でのヒト曝露量の約 3.9 倍）で認められた胎児体重の減少であった。

妊娠ウサギに器官形成期にベルモスジルを経口投与したところ、用量 125 mg/kg/day 以上で母体毒性（体重減少、体重増加量の減少、摂餌量の減少、及び死亡）が認められた。胎児への影響は、流産、着床後胚損失率の増加、生存胎児率の低下、胎児体重の減少、及び胎児の骨格／外表の奇形が用量 50 mg/kg/day 以上（AUC に基づく推奨用量投与時のヒト曝露量の約 0.07 倍）で認められた。

6 薬剤特性

6.1 添加物一覧

素錠部

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

錠剤のコーティング

ポリビニルアルコール（E1203）

ポリエチレングリコール（E1521）

タルク（E553b）

酸化チタン (E171)

黄色三二酸化鉄 (E172)

6.2 配合禁忌

該当しない。

6.3 使用期限

2年間

6.4 保管上の注意事項

25°C を超える温度で保管しない。

患者には元の包装に入った状態でのみ交付する。

湿気を避けるために元の包装に入った状態で保管する。

開封後は毎回キャップをしっかり締めること。乾燥剤を廃棄しないこと。

6.5 容器及び内容物

チャイルドレジスタンスキャップ付き、シリカゲル乾燥剤入りの高密度ポリエチレンボトルで、包装サイズはフィルムコーティング錠 30 錠入りである。

6.6 廃棄する際の注意点

未使用の医薬品又は廃棄物は、各国の要件に従って廃棄する。

7 製造販売業者

Aventis Pharma Limited,
410 Thames Valley Park Drive,
Reading,
Berkshire, RG6 1PT,
United Kingdom

Trading as:

Sanofi,
410 Thames Valley Park Drive,
Reading,
Berkshire, RG6 1PT,
United Kingdom

8 販売承認番号
PLGB 04425/0902

9 初回承認日／承認更新日

2022 年 7 月 7 日

10 本文の改訂日

2023 年 12 月 7 日

PRODUCT MONOGRAPH

INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION

^{Pr}**REZUROCK™**

Belumosudil Tablets

Tablets, 200 mg belumosudil (as belumosudil mesylate), oral

Protein Kinase Inhibitor

sanofi-aventis Canada Inc.
2905 Place Louis-R.-Renaud
Laval, Quebec, H7V 0A3

Date of Initial Approval:
March 23, 2022

Date of Revision:
October 21, 2022

Submission Control No.: 265417

RECENT MAJOR LABEL CHANGES: None at the time of authorization

TABLE OF CONTENTS

Sections or subsections that are not applicable at the time of authorization are not listed

RECENT MAJOR LABEL CHANGES: None at the time of authorization	2
TABLE OF CONTENTS	2
PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION	4
1 INDICATIONS AND CLINICAL USE	4
1.1 Pediatrics < 18 years:	4
1.2 Geriatrics > 65 years:	4
2 CONTRAINDICATIONS	4
4 DOSAGE AND ADMINISTRATION	4
4.1 Dosing considerations	4
4.2 Recommended Dose and Dosage Adjustment	5
4.4 Administration	6
4.5 Missed Dose	6
5 OVERDOSAGE	6
6 DOSAGE FORMS, STRENGTHS, COMPOSITION AND PACKAGING	7
7 WARNINGS AND PRECAUTIONS	7
7.1 Special Populations	10
7.1.1 Pregnant Women	10
7.1.2 Breast Feeding	10
7.1.3 Pediatrics (< 18 years of age)	10
7.1.4 Geriatrics (> 65 years of age)	11
8 ADVERSE REACTIONS	11
8.1 Adverse Reaction Overview	11
8.2 Clinical Trial Adverse Reactions	11
8.3 Less Common Clinical Trial Adverse Reactions	14

8.4 Abnormal Laboratory Findings: Hematologic, Clinical Chemistry and Other Quantitative Data.....	14
9 DRUG INTERACTIONS	15
9.2 Drug Interaction Overview	15
9.4 Drug-Drug Interactions	16
9.5 Drug-Food Interactions	17
9.6 Drug-Herb Interactions	17
9.7 Drug-Laboratory Test Interactions	17
10 CLINICAL PHARMACOLOGY.....	17
10.1 Mechanism of Action	17
10.2 Pharmacodynamics.....	18
10.3 Pharmacokinetics.....	18
11 STORAGE, STABILITY AND DISPOSAL.....	19
12 SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS	20
PART II: SCIENTIFIC INFORMATION.....	21
13 PHARMACEUTICAL INFORMATION	22
14 CLINICAL TRIALS	23
14.1 Clinical Trials by Indication	23
15 MICROBIOLOGY.....	24
16 NON-CLINICAL TOXICOLOGY.....	24
PATIENT MEDICATION INFORMATION.....	27

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION

1 INDICATIONS AND CLINICAL USE

REZUROCK is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years and older with chronic graft-versus-host disease (GVHD) after failure of at least two prior lines of systemic therapy.

Efficacy in patients with chronic GVHD was based on objective response rate and duration of response in a single-arm study (see [14 CLINICAL TRIALS](#)).

1.1 Pediatrics < 18 years:

Pediatrics ($\geq$ 12-18 years of age): No patients under the age of 18 were enrolled in the clinical development program. Use of REZUROCK in pediatric patients 12 years and older is supported by evidence from studies in adults with additional population pharmacokinetic data demonstrating that age and body weight had no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of drug substance, that the exposure of drug substance is expected to be similar between adults and pediatric patients age 12 years and older, and that the course of disease is sufficiently similar in adult and pediatric patients to allow extrapolation of data in adults to these pediatric patients.

Pediatrics (< 12 years of age): The safety and efficacy of REZUROCK in pediatric patients younger than 12 years of age have not been established.

1.2 Geriatrics $\geq$ 65 years:

Geriatrics ($\geq$ 65 years): Evidence from clinical experience/studies suggests that the use in the geriatric population is not associated with any overall differences in safety or effectiveness in older patients versus younger patients (see [7 WARNINGS AND PRECAUTIONS](#), [7.1 Special Populations](#)).

2 CONTRAINDICATIONS

REZUROCK is contraindicated in patients who are hypersensitive to this drug or to any ingredient in the formulation, including any non-medicinal ingredient, or component of the container. For a complete listing, see [6 DOSAGE FORMS, STRENGTHS, COMPOSITION AND PACKAGING](#).

4 DOSAGE AND ADMINISTRATION

4.1 Dosing considerations

- Treatment with REZUROCK has not been studied in patients with pre-existing severe renal or hepatic impairment. For patients with pre-existing severe renal or hepatic

impairment, consider the risks and potential benefits before initiating treatment with REZUROCK (see [10 CLINICAL PHARMACOLOGY](#), Special Populations and Conditions).

- A complete blood count (CBC), renal function (creatinine) and liver function tests (LFTs) should be performed prior to starting REZUROCK.
- Coadministration of rifampin, a strong CYP3A inducer, decreased plasma belumosudil concentrations. Avoid coadministration of REZUROCK with strong CYP3A inducers. If coadministration cannot be avoided, increase the dose of REZUROCK to 200 mg twice daily (see [9 DRUG INTERACTIONS](#)).
- Coadministration of rabeprazole and omeprazole decreased plasma belumosudil concentrations. Coadministration of REZUROCK with proton pump inhibitors may decrease belumosudil exposure. Increase the dose of REZUROCK to 200 mg twice daily when coadministered with a proton pump inhibitor (see [9 DRUG INTERACTIONS](#)).
- Pregnancy testing is recommended for women of childbearing potential prior to initiating REZUROCK.

4.2 Recommended Dose and Dosage Adjustment

The recommended dose of REZUROCK is 200 mg given orally once daily, with food, at approximately the same time each day. Treatment should continue until progression of chronic GVHD that requires a new systemic therapy or occurrence of unacceptable toxicity.

Pediatrics ≤ 18 years:

Health Canada has not authorized an indication for pediatric use in patients under the age of 12 years.

No dosing adjustments are required in adolescents aged ≥ 12 -18 years (see [1 INDICATIONS AND CLINICAL USE](#), [1.1 Pediatrics < 18 years](#):).

Geriatrics (≥ 65 years):

No dose adjustment is required in patients ≥ 65 years of age (see [10 CLINICAL PHARMACOLOGY](#), Special Populations and Conditions).

Recommended Dose Modifications for Adverse Reactions

The recommended REZUROCK dosage modifications for adverse reactions are provided in Table 1.**

Table 1 Recommended Dosage Modifications for REZUROCK for Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity	REZUROCK Dosage Modifications
Hepatotoxicity (see 8 ADVERSE REACTIONS)	Grade 3 ALT or AST (> 5 to $20 \times$ ULN) or Grade 2 bilirubin (> 1.5 to $3 \times$ ULN)	Hold REZUROCK until recovery to $\leq$ Grade 1, then resume REZUROCK at the recommended dose at physician's discretion.

Table 1 Recommended Dosage Modifications for REZUROCK for Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity	REZUROCK Dosage Modifications
	Grade 4 ALT or AST (> 20 x ULN) or Grade ≥ 3 bilirubin (> 3 x ULN)	Permanently discontinue REZUROCK.
Other adverse reactions (see 8 ADVERSE REACTIONS)	Grade 3	Hold REZUROCK until recovery to $\leq$ Grade 1, then resume REZUROCK at the recommended dose level at the physician's discretion.
	Grade 4	Permanently discontinue REZUROCK.

4.4 Administration

The recommended dose of REZUROCK is 200 mg given orally once daily until progression of chronic GVHD that requires new systemic therapy.

Instruct the patient on the following:

- Swallow REZUROCK tablets whole. Do not cut, crush, or chew tablets.
- Take REZUROCK with a meal at approximately the same time each day (see [10 CLINICAL PHARMACOLOGY](#), [10.3 Pharmacokinetics](#)).

Treatment with REZUROCK has not been studied in patients with pre-existing severe renal or hepatic impairment. For patients with pre-existing severe renal or hepatic impairment, consider the risks and potential benefits before initiating treatment with REZUROCK (see [10 CLINICAL PHARMACOLOGY](#), [10.3 Pharmacokinetics](#)).

4.5 Missed Dose

In the event of a missed daily dose of REZUROCK, the missed dose should be taken as soon as possible on the same day. Resume the regular daily dose schedule for REZUROCK the next day. Patients should not take extra doses to make up for the missed dose.

5 OVERDOSAGE

There is limited experience with overdose in clinical trials with REZUROCK. There is no known antidote for overdoses with REZUROCK. In the event of suspected overdose, undertake general supportive measures, and observe until clinical stabilization.

For management of a suspected drug overdose, contact your regional poison control centre.

6 DOSAGE FORMS, STRENGTHS, COMPOSITION AND PACKAGING

Route of Administration	Dosage Form / Strength / Composition	Non-medicinal Ingredients
Oral	Tablets 200 mg belumosudil (as belumosudil mesylate)	Colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, hypromellose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide and yellow iron oxide.

REZUROCK is available as 200 mg pale yellow, oblong tablets, debossed with “KDM” on one side and “200” on the other side. Each tablet contains 200 mg belumosudil (equivalent to 242.5 mg belumosudil mesylate).

REZUROCK is packaged in 60 cc high density polyethylene (HDPE) bottles each containing 30 tablets.

7 WARNINGS AND PRECAUTIONS

Cardiovascular

Hypertension

Of the 83 patients with chronic GVHD who received the recommended dose of 200 mg once daily, hypertension occurred in 21% of patients, including Grade 3-4 hypertension in 6% of patients. Of note, 52.7% of patients had a concomitant medical condition of hypertension. Optimize blood pressure prior to initiating REZUROCK. Consider monitoring blood pressure monthly and/or as clinically indicated. Withhold or permanently discontinue REZUROCK based on severity (see [4 DOSAGE AND ADMINISTRATION](#)).

Hypotension

Based on the on-target effect of pan-ROCK inhibitors and the observed lowering of blood pressure in nonclinical studies, hypotension is a potential risk with belumosudil treatment. Of the 83 patients with chronic GVHD who received 200 mg once daily, 4.8% and 7.2% of subjects experienced at least one TEAE of hypotension or systolic blood pressure < 90 mm Hg respectively. Of these, grade ≥ 3 TEAEs of hypotension was reported in 2.4% and systolic blood pressure < 90 mm Hg in 4.8% of subjects with 2.4% of subjects requiring dose interruption. Optimize blood pressure prior to initiating REZUROCK. Consider monitoring blood pressure monthly and/or as clinically indicated. Withhold or permanently discontinue REZUROCK based on severity (see [4 DOSAGE AND ADMINISTRATION](#)).

Gastrointestinal

Diarrhea

Of the 83 patients with chronic GVHD who received the recommended dose of 200 mg once daily, diarrhea occurred in 32.5%, with Grade ≥ 3 diarrhea in 5% of patients. A fatal adverse reaction was reported in one patient with severe nausea, vomiting, diarrhea and multi-organ failure; relevant medical history included acute myeloid leukemia, chronic kidney disease, cardiac disorder, and hypertension (see [8 ADVERSE REACTIONS](#)). To prevent dehydration, administer fluid and electrolyte replacement and antidiarrheal medications as needed.

Withhold or permanently discontinue REZUROCK based on severity (see [4 DOSAGE AND ADMINISTRATION](#)).

Hematologic

Cytopenias

Of the 83 patients with chronic GVHD who received the recommended dose of 200 mg once daily, cytopenias, including lymphocyte count decreased (2.4%), white blood cell count decreased (3.6%; Grade ≥ 3 in 2.4%), neutrophil count decreased (1.2%), platelet count decreased (4.8%) and anemia (12%) were reported. Grade ≥ 3 leukopenia on laboratory tests was reported in 2.4% of patients, 2 patients experienced on-treatment shifts from Grade 0 to Grade 4 (see [8 ADVERSE REACTIONS](#)). Patients should have their complete blood counts monitored monthly. Withhold or permanently discontinue REZUROCK based on severity (see [4 DOSAGE AND ADMINISTRATION](#)).

Hemorrhage

Of the 83 patients with chronic GVHD who received the recommended dose of 200 mg once daily, Grade ≥ 3 hemorrhagic events, mainly contusion and hematoma, occurred in 5% of patients treated with REZUROCK. Withhold or permanently discontinue REZUROCK based on severity (see

[4 DOSAGE AND ADMINISTRATION](#)).

Hepatic

Of the 83 patients with chronic GVHD who received the recommended dose of 200 mg once daily, hepatotoxicity events occurred (see [8 ADVERSE REACTIONS](#)). Liver function test (LFT) elevations, including elevations in ALT, AST, GGT, blood alkaline phosphatase, and increased bilirubin levels were frequently reported in belumosudil clinical studies. Grade ≥ 3 LFT elevations were uncommon, with grade ≥ 3 AST/ALT elevations occurring in 1.2% and GGT in 4.8% of patients. Liver function (ALT, AST, GGT and total bilirubin) should be monitored prior to the start of REZUROCK, and then once a month or as clinically indicated, with more frequent testing in patients who develop increased transaminases or bilirubin. Withhold or permanently discontinue REZUROCK based on severity (see

[4 DOSAGE AND ADMINISTRATION](#)).

Immune

Infection

Of the 83 patients with chronic GVHD who received the recommended dose of 200 mg once daily, infection occurred in 53% of patients, with Grade 3 or 4 infections in 16% of patients. The majority of infections were mild or moderate and non-serious. The number of subjects discontinuing or interrupting treatment due to infection events was low. Most infections were viral, followed in frequency by bacterial infections. Respiratory infections were most common and included upper respiratory tract (28.9%), pneumonia (10.8%), sinusitis (4.8%), influenza (3.6%), and respiratory tract infection (3.6%). Fungal and opportunistic infections were uncommon. Patients should be monitored for fever, neutropenia, and infection, and appropriate anti-infective therapy should be initiated as indicated. Withhold or permanently discontinue REZUROCK based on severity (See [4 DOSAGE AND ADMINISTRATION](#), Recommended Dose Modifications for Adverse Reactions).

Reproductive Health: Female and Male Potential

Fertility

No human data on the effects of REZUROCK on fertility are available. In non-clinical fertility studies in rats, changes in male reproductive organs and sperm, as well as reductions in implantation sites and the number of viable embryos were observed (see [16 NON-CLINICAL TOXICOLOGY](#), [Reproductive and Developmental Toxicology](#)).

Teratogenic Risk

Based on findings in animals and its mechanism of action, REZUROCK can cause fetal harm (embryofetal mortality and embryofetal malformations) when administered to pregnant women and should not be used during pregnancy (see [16 NON-CLINICAL TOXICOLOGY](#), [Reproductive and Developmental Toxicology](#)). Pregnancy testing is recommended for women of childbearing potential prior to initiating REZUROCK.

Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant and use highly effective contraceptive measures while receiving REZUROCK and for 1 week after ending treatment.

Men with female partners of reproductive potential should be advised to use effective contraception during treatment with REZUROCK and for 3 months after the final dose.

Skin

Photosensitivity

REZUROCK absorbs UV light and shows affinity for melanin. REZUROCK demonstrated phototoxicity in an *in vitro* assay using Balb/c 3T3 mouse fibroblast cells (see [16 NON-CLINICAL](#)

[TOXICOLOGY](#)). While phototoxicity has not been observed in clinical studies, patients should be advised that skin reactions due to phototoxicity could potentially occur with REZUROCK.

7.1 Special Populations

7.1.1 Pregnant Women

There are no clinical data on the use of REZUROCK in pregnant women. Based on findings in animals and its mechanism of action, REZUROCK can cause fetal harm when administered to pregnant women. Administration of belumosudil to pregnant rabbits during organogenesis was associated with embryofetal mortality and embryofetal malformations at maternal exposures (AUC) lower than exposures in patients at the recommended dose (see [16 NON-CLINICAL TOXICOLOGY](#) and [10 CLINICAL PHARMACOLOGY](#)).

REZUROCK should not be used during pregnancy, unless clearly necessary and after a careful consideration of the need of the mother and the risk to the fetus. Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating REZUROCK. Advise females of reproductive potential to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy. If REZUROCK is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking REZUROCK, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

7.1.2 Breast Feeding

There are no data regarding the presence of belumosudil in human milk, the effects of belumosudil on the breastfed infant, or its effects on milk production. It is unknown if the drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, precaution should be exercised. Advise lactating women not to breast feed during treatment with REZUROCK and for 1 week following the final dose.

7.1.3 Pediatrics (< 18 years of age)

Pediatrics (≥ 12-18 years of age): No patients under the age of 18 years were enrolled in the clinical development program. Use of REZUROCK in pediatric patients 12 years and older is supported by evidence from studies in adults with additional population pharmacokinetic data demonstrating that age and body weight had no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of drug substance, that the exposure of drug substance is expected to be similar between adults and pediatric patients age 12 years and older, and that the course of disease is sufficiently similar in adult and pediatric patients to allow extrapolation of data in adults to pediatric patients.

REZUROCK may impair fertility in male and female adolescents of reproductive potential (see [16 NON-CLINICAL TOXICOLOGY](#), [Reproductive and Developmental Toxicology](#)).

The safety of long-term use of REZUROCK in adolescent patients has not been evaluated. No dose adjustments in this population are required.

Pediatrics (< 12 years of age): The safety and efficacy of REZUROCK in pediatric patients younger than 12 years of age have not been established.

7.1.4 Geriatrics (≥ 65 years of age)

Of the 65 patients with chronic GVHD who were evaluated for efficacy of REZUROCK, 26% were 65 years and older. Of the 186 patients with chronic GVHD receiving all doses and who were evaluated for safety of REZUROCK, 26% were 65 years and older. No clinically meaningful differences in safety or effectiveness of REZUROCK were observed in patients over the age of 65 years in comparison to younger patients.

No dose adjustments in this population are required.

8 ADVERSE REACTIONS

8.1 Adverse Reaction Overview

The safety of REZUROCK reflects exposure to REZUROCK 200 mg once daily in patients with chronic GVHD receiving corticosteroid or other immunosuppressive treatments after failure of at least one line of prior systemic therapy.

The most frequently observed adverse reactions with the 200 mg/day dose (≥ 20%), including laboratory abnormalities, were infections, fatigue, nausea, diarrhea, cough, edema, hemorrhage, abdominal pain, musculoskeletal pain, headache, phosphate decreased, gamma glutamyl transferase increased, lymphocytes decreased, and hypertension.

Permanent discontinuation of REZUROCK due to adverse events occurred in 18% of patients. The most frequent reasons for treatment interruption in patients receiving the 200 mg/day dose were progression of chronic GVHD (13%) and recurrence of the underlying malignancy (8%). Adverse events leading to dose interruption occurred in 29% of patients. The adverse events leading to dose interruption in ≥ 2% were infections (11%), diarrhea (4%), and asthenia, dyspnea, hemorrhage, hypotension, liver function test abnormal, nausea, pyrexia, edema, and renal failure (2% each).

A fatal adverse reaction was reported in one patient with severe nausea, vomiting, diarrhea and multi-organ failure.

8.2 Clinical Trial Adverse Reactions

Because clinical trials are conducted under very specific conditions, the adverse reaction rates observed in the clinical trials may not reflect the rates observed in practice and should not be compared to the rates in the clinical trials of another drug. Adverse reaction information from clinical trials is useful for identifying drug-related adverse events and for approximating rates.

The safety of REZUROCK in adult patients with chronic GVHD was evaluated in two clinical trials (KD025-213 and KD025-208) in which chronic GVHD patients were treated with 200 mg once

daily (N=83), 200 mg twice daily (N=82) or 400 mg once daily (N=21) (see [14 CLINICAL TRIALS, 14.1 Clinical Trials by Indication](#)).

Study KD025-213 was a randomized, open-label, multicenter two arm, phase 2 study examining belumosudil in the treatment of patients with chronic GVHD who had failed two to five prior lines of systemic therapy (N=66 200 mg once daily). Study KD025-208 was a phase 2A dose-escalation trial evaluating the activity of belumosudil in subjects with active, steroid-dependent chronic GVHD who had failed 1-3 previous lines of treatment (N=17 200 mg once daily). The median duration of treatment in the 83 patients receiving 200 mg/day was 6.9 months (range: 0.5 to 38.7 months).

Of all belumosudil-treated subjects with chronic GVHD, 109 (58.6%) of the 186 subjects were male and 77 (41.4%) were female. Median age was 54.5 years (range: 20-77 years). Most subjects were White (159 subjects, 85.5%) and not Hispanic or Latino (157 subjects, 84.4%). The median number of organs affected by chronic GVHD was 3.5 and 4.0 for belumosudil-treated subjects in Studies KD025-208 and KD025-213, respectively, with > 50% of subjects having 4 or more organs involved. All subjects with chronic GVHD were taking a concomitant systemic corticosteroid at study initiation. The median duration of treatment with belumosudil in the 186 subjects with chronic GVHD was 6.83 months (range: 0.39-38.74 months), with 84 subjects (45.2%) having been exposed to belumosudil for ≥ 6 to 12 months and 31 subjects (16.7%) treated for ≥ 12 months.

Table 2 Adverse Reactions Occurring with a Frequency of $\geq 10\%$ in Clinical Trials with REZUROCK

System Organ Class	REZUROCK 200 mg once daily (N=83)	
	All Grades ^a (%)	Grade 3-4 ^a (%)
Gastrointestinal		
Nausea ^b	42	4
Diarrhea	35	5
Abdominal pain ^c	22	1
Dysphagia	15	0
General disorders and administration site conditions		
Asthenia ^d	46	4
Oedema ^e	27	1
Pyrexia	18	1
Infections and infestations		
Infection (pathogen not specified) ^f	53	16
Viral infection ^g	19	4
Bacterial infection ^h	16	4
Investigations		

Table 2 Adverse Reactions Occurring with a Frequency of $\geq 10\%$ in Clinical Trials with REZUROCK

System Organ Class	REZUROCK 200 mg once daily (N=83)	
	All Grades ^a (%)	Grade 3-4 ^a (%)
Alanine aminotransferase increased	12	1
Aspartate aminotransferase increased	12	1
Gamma-glutamyltransferase increased	11	5
Metabolism and nutrition		
Decreased appetite	17	1
Musculoskeletal and connective tissue		
Musculoskeletal pain ⁱ	22	4
Muscle spasm	17	0
Arthralgia	15	2
Nervous system		
Headache ^j	21	0
Respiratory, thoracic and mediastinal		
Dyspnea ^k	33	5
Cough ^l	30	0
Nasal congestion	12	0
Skin and subcutaneous		
Rash ^m	12	0
Pruritus ⁿ	11	0
Vascular		
Hemorrhage ^o	23	5
Hypertension	21	7

^a Adverse events were coded according to MedDRA Version 20.0

^b includes nausea, vomiting.

^c includes abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal pain lower.

^d includes fatigue, asthenia, malaise.

^e includes oedema peripheral, generalized oedema, face oedema, localized oedema, oedema.

^f infection with an unspecified pathogen includes acute sinusitis, device related infection, ear infection, folliculitis, gastroenteritis, gastrointestinal infection, hordeolum, infectious colitis, lung infection, skin infection, tooth infection, urinary tract infection, wound infection, upper respiratory tract infection, pneumonia, conjunctivitis, sinusitis, respiratory tract infection, bronchitis, sepsis, septic shock.

^g includes influenza, rhinovirus infection, gastroenteritis viral, viral upper respiratory tract infection, bronchitis viral, Epstein-Barr viremia, Epstein-Barr virus infection, parainfluenzae virus infection, Varicella zoster virus infection, viral infection.

^h includes cellulitis, Helicobacter infection, Staphylococcal bacteremia, catheter site cellulitis, Clostridium difficile colitis, Escherichia urinary tract infection, gastroenteritis Escherichia coli, Pseudomonas infection, urinary tract infection bacterial.

ⁱ includes pain in extremity, back pain, flank pain, limb discomfort, musculoskeletal chest pain, neck pain, musculoskeletal pain.

^j includes headache, migraine.

^k includes dyspnea, dyspnea exertional, apnea, orthopnea, sleep apnea syndrome.

^l includes cough, productive cough.

^m includes rash, rash maculo-papular, rash erythematous, rash generalized, dermatitis exfoliative.

Table 2 Adverse Reactions Occurring with a Frequency of $\geq 10\%$ in Clinical Trials with REZUROCK

System Organ Class	REZUROCK 200 mg once daily (N=83)	
	All Grades ^a (%)	Grade 3-4 ^a (%)

^a includes pruritus, pruritus generalized.

^o includes contusion, hematoma, epistaxis, increased tendency to bruise, conjunctival hemorrhage, hematochezia, mouth hemorrhage, catheter site hemorrhage, hematuria, hemothorax, purpura.

8.3 Less Common Clinical Trial Adverse Reactions

The following less common adverse reactions were reported in clinical trials KD025-213 and KD025-208 with a frequency > 2% in adult patients with chronic GVHD receiving REZUROCK.

Gastrointestinal disorders: nausea, diarrhea, vomiting, constipation

General disorders and administration site conditions: fatigue, peripheral oedema, pyrexia

Infections and infestations: upper respiratory tract infection

Investigation: increased aspartate aminotransferase, increased alanine aminotransferase, increased gamma glutamyl transferase, increased blood alkaline phosphatase, decreased platelet count, decreased lymphocyte count, decreased weight

Metabolism and nutrition disorders: hyperglycaemia, decreased appetite

Musculoskeletal and connective tissue disorders: muscle spasm, arthralgia

Nervous system disorders: headache, peripheral neuropathy

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: dyspnea, cough

Vascular disorders: hypertension

8.4 Abnormal Laboratory Findings: Hematologic, Clinical Chemistry and Other Quantitative Data

Table^{**} 3 below lists the laboratory abnormalities which worsened from baseline in patients with chronic GVHD who received REZUROCK in the two clinical trials.

Table 3 Select Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline in Chronic GVHD

	REZUROCK 200 mg once daily (N=83)		
	Grade 0-1 Baseline	Grade 2-4 Max Post	Grade 3-4 Max Post
Parameter	(N)	(%)	(%)
Chemistry			
Phosphate decreased	76	28	7
Gamma glutamyl transferase increased	47	21	11
Calcium decreased	82	12	1
Alkaline phosphatase increased	80	9	0
Potassium increased	82	7	1
Alanine aminotransferase increased	83	7	2
Creatinine increased	83	4	0
Hematology			
Lymphocytes decreased	62	29	13
Hemoglobin decreased	79	11	1
Platelets decreased	82	10	5
Neutrophil count decreased	83	8	4

Elevations of ALT and AST were reported in patients receiving 200 mg REZUROCK once daily in chronic GVHD trials. The majority (90%) of these were mild in severity (Grade 1) and resolved with few drug interruptions (1.2%) and no dose reductions or drug discontinuations.

Cytopenia, mainly anemia and decreased hemoglobin, was reported in 14.5% of patients treated with REZUROCK 200 mg once daily in chronic GVHD trials. Most patients recovered and no drug interruptions, discontinuations or dose reductions were required. Grade 3 cytopenias were often associated with relapse of the underlying malignancy.

9 DRUG INTERACTIONS

9.2 Drug Interaction Overview

Effects of Other Drugs on Belumosudil

Strong CYP3A inducers: Coadministration of REZUROCK with strong CYP3A inducers decreases belumosudil exposure, which may reduce the efficacy of REZUROCK. Avoid coadministration of

REZUROCK with strong CYP3A inducers. If coadministration cannot be avoided, increase the dose of REZUROCK as recommended (see [9.4 Drug-Drug Interactions](#)).

Moderate CYP3A inducers: Coadministration of REZUROCK with a moderate CYP3A inducer efavirenz is predicted to decrease belumosudil $C_{\max}$ by 32% and AUC by 35% in healthy subjects. No REZUROCK dose adjustment is necessary.

Strong CYP3A inhibitors: Coadministration of REZUROCK with a strong CYP3A inhibitor itraconazole did not have clinically meaning effects on belumosudil exposure.

Proton pump inhibitors: Coadministration of REZUROCK with proton pump inhibitors decreases belumosudil exposure, which may reduce the efficacy of REZUROCK. Increase the dose of REZUROCK when coadministered with proton pump inhibitors (see [9 DRUG INTERACTIONS, 9.4 Drug-Drug Interactions](#)).

Effects of Belumosudil on Other Drugs

CYP3A Substrates: Coadministration of REZUROCK is predicted to increase midazolam (a sensitive CYP3A substrate) $C_{\max}$ and AUC approximately 1.3- and 1.5-fold in healthy subjects, respectively.

CYP2C9 Substrates: Coadministration of REZUROCK is not expected to have clinically meaningful effect on the exposure of CYP2C9 substrates (such as warfarin).

CYP2C8 Substrates: Coadministration of REZUROCK is not expected to have clinically meaningful effect on the exposure of CYP2C8 substrates that are not an OATP1B1 substrate.

In vitro studies

Enzymes: *In vitro*, belumosudil is an inhibitor of CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, UGT1A1, UGT1A3, and UGT1A9.

Transporters: Belumosudil is a substrate of P-gp.

Belumosudil inhibits BCRP, P-gp, OATP1B1, MATE1, and MATE2-K *in vitro*. The co-administration of oral BCRP, P-gp, OATP1B1, MATE1 or MATE2-K substrates with REZUROCK may increase the concentrations of the substrate drugs.

9.4 Drug-Drug Interactions

The drugs listed in Table 4 are based on either drug interactions case reports or studies or potential interactions due to the expected magnitude and seriousness of the interactions.

Table 4 Established or Potential Drug-Drug Interactions with REZUROCK

Drug Name or Group	Source of Evidence	Effect	Clinical Comment
Strong CYP3A Inducers	Clinical trial	Coadministration of multiple doses of rifampin decreased belumosudil C _{max} by 59% and AUC by 72%	Avoid coadministration of REZUROCK with strong CYP3A inducers. If coadministration cannot be avoided, increase the dose of REZUROCK to 200 mg twice daily
Proton Pump Inhibitors	Clinical trial	Coadministration of multiple doses of rabeprazole decreased belumosudil C _{max} by 87% and AUC by 80% Coadministration of multiple doses of omeprazole decreased belumosudil C _{max} by 68% and AUC by 47%	Increase the dose of REZUROCK to 200 mg twice daily when coadministered with proton pump inhibitors

9.5 Drug-Food Interactions

Administration of belumosudil with a high-fat and high-calorie meal was found to delay absorption and increase exposure of belumosudil in healthy subjects. REZUROCK should be taken with food (see [4 DOSAGE AND ADMINISTRATION](#) and [10 CLINICAL PHARMACOLOGY](#), [10.3 Pharmacokinetics](#)).

9.6 Drug-Herb Interactions

Interactions of belumosudil with herbal products have not been established.

9.7 Drug-Laboratory Test Interactions

Interactions of belumosudil with laboratory tests have not been established.

10 CLINICAL PHARMACOLOGY

10.1 Mechanism of Action

Belumosudil is an inhibitor of Rho-associated, coiled-coil containing protein kinase-2 (ROCK2) and ROCK1, with IC₅₀ values of approximately 100 nM and 3 µM, respectively. Belumosudil downregulated proinflammatory responses via modulation of CD4+ T-cell activity and STAT3/STAT5 phosphorylation in *ex vivo* or *in vitro* human T cell assays. Belumosudil also

inhibited pro-fibrotic signaling *in vitro*. *In vivo*, REZUROCK demonstrated activity in animal models of chronic GVHD.

10.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

A dedicated QT study has not been conducted with REZUROCK.

10.3 Pharmacokinetics

The belumosudil pharmacokinetic parameters are presented following administration of the approved recommended dosage in patients with chronic GVHD, unless otherwise specified.

Exposure to belumosudil ($C_{\max}$ and AUC) increased approximately dose proportionally over a dosage range of 200 and 400 mg (1 to 2 times once daily recommended dosage). With once daily administration, steady-state concentrations of belumosudil were achieved with an accumulation ratio of 1.4.

Table 5 Summary of Steady State Pharmacokinetic Parameters of Belumosudil following 200 mg Once Daily Dose in Patients with Chronic GVHD Given a High-Fat Meal

PK Parameter	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC ₀₋₂₄ (h•ng/mL)	CL/F (L/h)	V/F (L)
Mean (CV%)	2390 (44%)	1.98 to 2.53	19.0 (39.0%)	22700 (48%)	9.83 (46%)	184 (67.6%)

$C_{\max}$ = maximum concentration; $T_{\max}$ = time of maximum concentration; $T_{1/2}$ = elimination half-life; AUC₀₋₂₄ = area under the concentration-time curve calculated from time 0 to 24 h; CL/F = apparent oral clearance; V/F apparent oral volume of distribution

^aData presented as mean (coefficient of variation %), except for $T_{\max}$ which is presented as range of medians observed in patients with chronic GVHD patients and V/F which is presented as the geometric mean (geometric CV%) in healthy subjects following a single dose.

Absorption

The median $T_{\max}$ of belumosudil across studies in patients with chronic GVHD following administration of 200 mg QD was 1.98 to 2.53 h. Following a single oral dose of belumosudil 200 mg, the mean (%CV) bioavailability was 64% (17%) in healthy subjects.

Effect of Food:

In healthy subjects, the administration of a single 200 mg dose of belumosudil with a high-fat, high-calorie meal (800 to 1,000 calories with approximately 50% of the total caloric content of the meal from fat) increased belumosudil $C_{\max}$ to 2.2 times that following fasted administration and AUC to 2 times that following fasted administration. Median $T_{\max}$ was delayed 0.5 hour.

Distribution

The geometric mean volume of distribution after a single dose of belumosudil in healthy subjects was 184 L (geo CV% 67.7%). In *in vitro* preparations, binding to human serum albumin was 99.9% and binding to α_1 -acid glycoprotein was 98.6%.

Metabolism

In vitro, belumosudil is primarily metabolized by CYP3A4, and to a lesser extent by CYP2D6, CYP2C8, and UGT1A9.

Elimination

Following a single oral dose of radiolabeled belumosudil in healthy subjects, 85% of radioactivity was recovered in feces (30% as unchanged) and less than 5% was recovered in urine. The mean (%CV) elimination half-life of belumosudil was 19.0 h (39%). The mean (%CV) clearance of belumosudil was 9.83 L/h (46%).

Special Populations and Conditions

Based on the population pharmacokinetic analysis in adult patients with chronic GVHD, body weight (38.6 kg to 143 kg) has no clinically meaningful effect on belumosudil pharmacokinetics.

- **Pediatrics:** Belumosudil pharmacokinetics have not been studied in a pediatric population.
- **Geriatrics:** In the population pharmacokinetic analysis, no clinically meaningful differences in belumosudil pharmacokinetics were observed based on age (18 to 77 years).
- **Sex:** In the population pharmacokinetic analysis, no clinically significant differences in belumosudil pharmacokinetics were observed based on sex.
- **Renal Insufficiency:** Belumosudil pharmacokinetics are not expected to be affected by mild (eGFR ≥ 60 and < 90 mL/min/1.72m²) to moderate (eGFR ≥ 30 and < 60 mL/min/1.72m²) renal impairment. The effect of severe renal impairment on belumosudil pharmacokinetics has not been studied.

11 STORAGE, STABILITY AND DISPOSAL

Temperature

Store at room temperature, 15°C to 30°C.

Moisture

Store in the original container only to protect from moisture. Replace cap securely each time after opening. Do not discard desiccant.

Others

Keep this and all medicines out of the reach and view of children.

Unused tablets should be disposed in accordance with local requirements.

12 SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS

No special handling requirements

PART II: SCIENTIFIC INFORMATION

13 PHARMACEUTICAL INFORMATION

Drug Substance

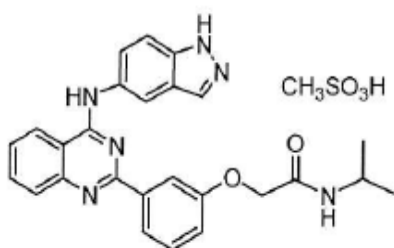
Proper/Common name: belumosudil mesylate

CAS Registry Number: 2109704-99-4 (mesylate salt); 911417-87-3 (free base)

Chemical Name: 2-{3-[4-(1*H*-indazol-5-ylamino)quinazolin-2-yl]phenoxy}-*N*-(propan-2-yl)acetamide-methane sulfonate (1:1)

Molecular formula and molecular mass: C₂₆H₂₄N₆O₂·CH₃SO₃H (salt); 548.62 g/mol

Structural Formula (mesylate salt):



Physicochemical properties:

Belumosudil mesylate is a yellow crystalline solid. It is very slightly hygroscopic. There is one known stable crystal form and no known polymorph.

It is soluble in dimethylsulfoxide (DMSO), slightly soluble in dimethylformamide (DMF) and methanol, very slightly soluble in 2.0 pH (PBS buffer), and practically insoluble in water, acetonitrile, toluene, ethyl acetate, dichloromethane (DCM), acetone, isopropyl alcohol, n-heptane and in 2.0, 4.5, and 6.8 pH (PBS buffers).

Melting point range: 255 – 275°C

pH: 3.075 (in 1% w/v suspension in water)

pKa: 1.57 and 5.33

14 CLINICAL TRIALS

14.1 Clinical Trials by Indication

Indication 1

Table 6 Summary of Patient Demographics for Clinical Trials in Chronic GVHD

Study No.	Trial Design	Dosage, Route of Administration and Duration	Study Subjects (N)	Mean Age (yrs) (Range)	Sex
KD025-208 (NCT02841995)	Phase 2a, dose-escalation, open label, multicentre study in patients with chronic GVHD, who had received 1 to 3 prior lines of systemic therapy	200 mg QD or 200 mg BID or 400 mg QD orally. Median duration: 8.4 months*	54	Median age: 51.5 (20-75)	Male: 34 (63%) Female: 20 (37%)
KD025-213 (ongoing) (NCT03640481)	Phase 2, randomized, open-label multicentre study in patients with chronic GVHD who had received 2 to 5 prior lines of systemic therapy.	200 mg QD or 200 mg BID orally. Median duration: 6.7 months*	132	Median age: 55.5 (21-77)	Male: 75 (56.8%) Female: 57 (43.2)

*Patients were treated in 28-day cycles until clinically significant progression of chronic GVHD requiring new systemic therapy, recurrence of malignancy or unacceptable toxicity.

Study KD025-213 was a randomised, open-label, multicentre study of REZUROCK for treatment of patients with chronic GVHD who had received 2 to 5 prior lines of systemic therapy and required additional treatment. Patients were randomised to receive 200 mg once daily (N=66) or 200 mg twice daily (N=66) of REZUROCK. Patients were excluded from the studies if platelets were $< 50 \times 10^9/L$; absolute neutrophil count $< 1.5 \times 10^9/L$; AST or ALT $> 3 \times ULN$; total bilirubin $> 1.5 \times ULN$; QTc(F) > 480 ms; eGFR < 30 mL/min/1.73 m²; or FEV1 $\leq 39\%$. There were 66 patients treated with REZUROCK 200 mg taken orally once daily. Concomitant treatment with supportive care therapies for chronic GVHD was permitted. Concomitant treatment with GVHD prophylaxis and standard care systemic chronic GVHD therapies was permitted as long as the subject has been on a stable dose for at least 2 weeks prior to study. Initiation of new systemic chronic GVHD therapy while on study was not permitted.

The primary endpoint was Overall Response Rate (ORR), defined as the proportion of patients whose best overall response met the criteria for Partial Response (PR) and Complete Response

(CR) (per the 2014 NIH Consensus Development Project for Clinical trials in chronic GVHD criteria) through Cycle 7 Day 1 (C7D1).

Table 7 Overall Response Rate through Cycle 7 Day 1 for Patients with Chronic GVHD in Study KD025-213

	REZUROCK 200 mg once daily (N=65)
Overall Response Rate (ORR)	49 (75%)
95% Confidence Interval ^a	(63%, 85%)
Complete Response	4 (6%)
Partial Response	45 (69%)

^a Estimated using Clopper-Pearson method

Complete response (CR) was achieved in 4 patients. The median time to response was 8 weeks (range, 4 to 41 weeks). Responses, including complete responses, were achieved across all organs involved (skin, eyes, joints/fascia, mouth, lung, esophagus, upper GI, lower GI and liver).

The duration of response (DOR) was calculated from first response by C7D1 to death or new systemic therapies for chronic GVHD. Median DOR was not reached in the 200 mg once daily group. Durability of response was longer than 12 months in 62% (95% CI: 46, 74) of patients in the 200 mg once daily group. The median duration of response calculated from first response to first documentation of deterioration from best ORR, initiation of new systemic therapy for chronic GVHD, or death was 3.7 months (95% CI: 1.9, 8.3). The median duration of response, calculated from first response to progression from nadir in any organ, death, or new systemic therapies for chronic GVHD, was 1.9 months (95% CI: 1.2, 2.9). The median time to first response was 1.8 months (95% CI: 1.0, 1.9). The median (range) duration of follow-up for efficacy was 13.5 months (0.6, 21.9).

ORR results were supported by exploratory analyses of patient-reported symptom bother which showed at least a 7-point decrease in the Lee Symptom Scale summary score through Cycle 7 Day 1 in 52% (95% CI: 40, 65) of patients.

15 MICROBIOLOGY

No microbiological information is required for this drug product.

16 NON-CLINICAL TOXICOLOGY

General Toxicology

Repeated dose studies with belumosudil of up to 26 weeks in rats and 39 weeks in dogs were conducted. In the 26-week rat study, belumosudil was administered orally at 50, 125, and 275 mg/kg/day. The NOAEL was 125 mg/kg/day (~3 to 7-fold the AUC at the human recommended dose of 200 mg daily). In a 3-month dog study, belumosudil was administered orally at 35, 70, and 125 mg/kg/day. In a separate 39-week dog study, belumosudil was administered orally at 5, 20, and 40 mg/kg/day. The NOAEL in the 3-month and 9-month dog study was 35 and 40 mg/kg/day, respectively, which is comparable to human exposures at the recommended dose (~1-fold AUC). Adverse effects observed in one or both species included toxicities in the gastrointestinal (GI) tract (emesis, loose stools, and/or abnormal black contents, increase in salivation), liver (elevated liver enzymes, hypertrophy/increased organ weight, and cholestasis/inflammation), kidney (increased blood urea nitrogen [BUN], tubular changes, pigmentation, intracellular protein droplets in the epithelium), hemolymphoid system (regenerative anemia), and reproductive system. In females, changes included lower uterine weights that correlated with uterine/cervical hypoplasia and decreased follicular development; findings were reversible. In males, toxicities included lower epididymis and testes weights associated with multifocal bilateral spermatozoan degeneration in the epididymis and testes, and multinucleated spermatids in the testes, and the changes were partially or fully reversible.

Carcinogenicity

Carcinogenicity studies have not been conducted with belumosudil.

Genotoxicity

Belumosudil was not mutagenic in an *in vitro* bacterial mutagenicity (Ames) assay and was not clastogenic in either an *in vitro* chromosome aberration assay in mammalian (CHO) cells or an *in vivo* mouse bone marrow micronucleus assay.

Reproductive and Developmental Toxicology

In a combined male and female rat fertility study, belumosudil-treated animals were mated with untreated animals. Belumosudil (50, 150, or 275 mg/kg/day) was administered orally to male rats 70 days prior to and throughout the mating period, and to female rats 14 days prior to mating and up to gestation day 7. In female rats at 275 mg/kg/day, adverse findings included pre- and post-implantation loss, and decreased number of viable embryos. In male rats at 275 mg/kg/day, adverse effects on sperm (low motility, reduced number, and increased abnormal sperm) and reproductive organs (reduced testicular and epididymal weights, testicular atrophy) were observed, along with decreased fertility. The exposure (AUC) at the dose of 275 mg/kg/day was approximately 8-9 times the exposure (AUC) in patients receiving the recommended dose of 200 mg daily.

In embryo-fetal developmental studies in pregnant female rats receiving belumosudil (15, 50, or 150 mg/kg/day), belumosudil administered at 150 mg/kg/day during the period of organogenesis was associated with decreased fetal weight (approximately 4 times the exposure

[AUC] in patients receiving the recommended dose). In embryo-fetal studies in pregnant rabbits receiving belumosudil (50, 125, or 225 mg/kg/day), embryofetal death was noted at maternal exposures lower than human exposure (0.4-fold of human AUC), and skeletal malformations were noted at maternal exposures comparable to human exposures at the recommended dose of belumosudil (~1-fold of human AUC).

Special Toxicology

Phototoxicity

In-vitro belumosudil has demonstrated photo-absorbance between 290 and 370 nm and positive phototoxic potential in the *in vitro* 3T3 Neutral Red Uptake Assay. No phototoxicity studies have been performed in animals.

PATIENT MEDICATION INFORMATION

READ THIS FOR SAFE AND EFFECTIVE USE OF YOUR MEDICINE

P^rREZUROCK™

Belumosudil tablets

Read this carefully before you start taking **REZUROCK** and each time you get a refill. This leaflet is a summary and will not tell you everything about this drug. Talk to your healthcare professional about your medical condition and treatment and ask if there is any new information about **REZUROCK**.

What is REZUROCK used for?

REZUROCK is used to treat patients, 12 years of age and older, with chronic graft-versus-host disease (GVHD) after two or more prior treatments that did not work.

How does REZUROCK work?

- REZUROCK blocks a specific protein in the body that is involved in inflammation and fibrosis. This may help to decrease symptoms of chronic GVHD like inflammation and scarring.

What are the ingredients in REZUROCK?

- Medicinal ingredient: belumosudil (as belumosudil mesylate)
- Non-medicinal ingredients: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, hypromellose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide and yellow iron oxide.

REZUROCK comes in the following dosage forms:

Tablets: 200 mg belumosudil (as belumosudil mesylate)

Do not use REZUROCK if:

- you are allergic to belumosudil or to any ingredient in this medicine or container.

To help avoid side effects and ensure proper use, talk to your healthcare professional before you take REZUROCK. Talk about any health conditions or problems you may have, including if you have:

- a gastrointestinal infection

- liver or kidney problems

Other warnings you should know about:

Hypertension and hypotension (high and low blood pressure): REZUROCK can infrequently cause high or low blood pressure. Your healthcare professional will check your blood pressure before and during treatment.

Gastrointestinal problems: REZUROCK can cause diarrhea, severe nausea, vomiting and dehydration. Your healthcare professional will treat these problems as needed.

Blood and bleeding problems: REZUROCK may infrequently cause blood problems like lymphopenia and neutropenia (low white blood cells), **thrombocytopenia** (low blood platelets), and **anemia** (low red blood cells). Your healthcare professional will do blood tests monthly. REZUROCK can also cause bleeding problems.

Infections: REZUROCK can cause mainly bacterial or viral infections, which most often affect the organs involved in breathing (called respiratory system) such as lungs and the upper respiratory system. Your healthcare professional will treat these infections as needed.

Liver problems: REZUROCK can cause an increase in liver function tests. You will have regular blood tests done before starting your treatment and while you are taking REZUROCK. These blood tests will tell your healthcare professional how your liver is working.

Photosensitivity (sensitivity to sunlight): REZUROCK might cause you to become more sensitive to sunlight. If you have a reaction from the sun, talk to your healthcare professional.

See the “Serious side effects and what to do about them” table, below, for more information on these and other serious side effects.

Pregnancy and breastfeeding:

Female patients

- If you are pregnant, able to get pregnant or think you are pregnant, there are specific risks you should discuss with your healthcare professional.
- You should not take REZUROCK if you are pregnant. It may harm your unborn baby.
- If you are able to become pregnant:
 - Your healthcare professional will do a pregnancy test before you start taking REZUROCK. This test must show that you are not pregnant.

- Avoid becoming pregnant while you are taking REZUROCK. Use effective birth control during your treatment and for at least 1 week after your last dose. Ask your healthcare professional about methods of birth control available to you.
- Tell your healthcare professional right away if you become pregnant or think you may be pregnant during your treatment with REZUROCK.
- Do not breastfeed while you are taking REZUROCK and for at least 1 week after your last dose.

Male patients

- Avoid fathering a child while you are taking REZUROCK.
- During your treatment with REZUROCK, use effective birth control each time you have sex with a woman who is pregnant, may be pregnant or could get pregnant. Continue using birth control for at least 3 months after your last dose.
- If, during your treatment with REZUROCK, your sexual partner becomes pregnant or thinks she may be pregnant, tell your healthcare professional right away.

Fertility in female and male patients:

REZUROCK may affect your fertility. Talk to your healthcare practitioner if you are planning on having children.

Tell your healthcare professional about all medicines you take, including any drugs, vitamins, minerals, natural supplements or alternative medicines.

The following may interact with REZUROCK:

- Medicines for bacterial infections such as rifampin
- Medicines for excess stomach acid or ulcers, such as omeprazole and rabeprazole
- Medicines for HIV treatment such as efavirenz
- Medicines for sedation such as midazolam

How to take REZUROCK:

- Take exactly as your healthcare professional has told you. Check with your healthcare professional if you are not sure.
- Take with food at the same time each day.
- Swallow REZUROCK tablets whole with a glass of water.
- Do not cut, crush, or chew REZUROCK tablets.

Usual dose:

Adults and children 12 years and over: Take one tablet (200 mg) per day.

Your healthcare professional may stop your treatment for a period of time or recommend that you stop treatment completely. This may happen if you:

- experience serious side effects
- your disease gets worse
- are taking other medicines.

Overdose:

If you think you, or a person you are caring for, have taken too much REZUROCK, contact your healthcare professional, hospital emergency department or regional poison control centre immediately, even if there are no symptoms.

Missed dose:

- If you miss a dose, take the missed tablet as soon as possible on the same day. Take the next dose at your usual time.
- Do not take an extra dose to make up for the missed dose.

What are the possible side effects from using REZUROCK?

These are not all the possible side effects you may feel when taking REZUROCK. If you experience any side effects not listed here, contact your healthcare professional.

Side effects may include:

- Infections
- Tiredness or weakness
- Nausea or vomiting
- Difficulty swallowing
- Diarrhea or constipation
- Cough
- Shortness of breath
- Cold symptoms
- Swelling
- Bleeding
- Stomach pain
- Muscle, bone or joint pain
- Muscle spasms
- Headache
- High blood pressure
- Itchy skin, rash

Your healthcare professional will do some tests before, during and after your treatment. These include blood tests to check your blood, kidney and liver health. More frequent tests might be needed.

Serious side effects and what to do about them			
Symptom / effect	Talk to your healthcare professional		Stop taking drug and get immediate medical help
	Only if severe	In all cases	
VERY COMMON			
Infections: fever and chills, fatigue, generally feeling unwell		√	
COMMON			
Anemia (decreased number of red blood cells): fatigue, loss of energy, irregular heartbeats, pale complexion, shortness of breath, weakness		√	
Gastrointestinal problems: stomach pain, decreased appetite, diarrhoea, nausea, vomiting		√	
Hypertension (high blood pressure): headache, shortness of breath, nosebleeds		√	
Hypotension (low blood pressure): dizziness, fainting, light-headedness, blurred vision, nausea, tiredness (may occur when you stand up from lying or sitting)		√	

Serious side effects and what to do about them			
Symptom / effect	Talk to your healthcare professional		Stop taking drug and get immediate medical help
	Only if severe	In all cases	
Liver problems: yellowing of your skin and eyes (jaundice), right upper stomach area pain or swelling, nausea or vomiting, tiredness, itchy skin		√	
Pneumonia (infection in the lungs): high fever with chills, fast breathing, chest pain when you cough, cough which may produce phlegm, fatigue, nausea, vomiting or diarrhea, shortness of breath		√	
Thrombocytopenia (low blood platelets): bleeding gums, nosebleeds, bruising or bleeding for longer than usual if you hurt yourself, fatigue and weakness		√	
UNKNOWN			
Photosensitivity (sensitivity to sunlight): itchy, red skin when exposed to sunlight		√	

If you have a troublesome symptom or side effect that is not listed here or becomes bad enough to interfere with your daily activities, talk to your healthcare professional.

Reporting Side Effects

You can report any suspected side effects associated with the use of health products to Health Canada by:

- Visiting the Web page on Adverse Reaction Reporting (<https://www.canada.ca/en/healthcanada/services/drugs-health-products/medeffect-canada.html>) for information on how to report online, by mail or by fax; or
- Calling toll-free at 1-866-234-2345

Note: Contact your health professional if you need information about how to manage your side effects. The Canada Vigilance Program does not provide medical advice.

Storage:

- Store at 15°C to 30°C in the original container. Protect from moisture.
- Replace cap securely each time after opening. Do not remove desiccant (a small pack inside the bottle which protects the pills from moisture damage) from bottle.
- Keep out of the reach and sight of children.
- Ask your healthcare professional on how to throw away drugs you no longer use.

If you want more information about REZUROCK:

- Talk to your healthcare professional
- Find the full product monograph that is prepared for healthcare professionals and includes this Patient Medication Information by visiting the Health Canada website (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drugproduct-database.html>); the manufacturer's website (www.sanofi.ca) or by calling 1-800-265-7927.

This leaflet was prepared by sanofi-aventis Canada Inc.

Last Revised: October 21, 2022

製品情報

患者向け医薬品情報を含む

PrREZUROCK™

ベルモスジル錠

ベルモスジル（ベルモスジルメシル酸塩）200 mg 経口錠剤

プロテインキナーゼ阻害剤

REZUROCKsanofi-aventis Canada Inc.
2905 Place Louis-R.-Renaud
Laval, Quebec, H7V 0A3

初回承認日 :
3/23/2022
改訂日 :
10/21/2022

提出管理番号 : 265417

添付文書の最新の重要な変更：承認時点ではない。

目次

承認時点で適用されていないセクション及びサブセクションは記載していない。

添付文書の最新の重要な変更：承認時点ではない。	2
目次.....	2
パート I：医療専門家向け情報	4
1 適応症及び臨床使用	4
1.1 18 歳未満の小児：	4
1.2 65 歳以上の高齢者：	4
2 禁忌.....	4
4 用法・用量	4
4.1 投与上の注意事項	4
4.2 推奨用量及び用量調節	5
4.4 投与	6
4.5 服用しなかった場合	6
5 過量投与	6
6 剤形、含量、組成及び包装	7
7 警告及び注意事項.....	7
7.1 特定の集団.....	9
7.1.1 妊婦	9
7.1.2 授乳婦	9
7.1.3 小児（18 歳未満）	9
7.1.4 高齢者（65 歳以上）	10
8 副作用	10
8.1 副作用の概要.....	10
8.2 臨床試験での副作用.....	11

8.3 臨床試験で発現頻度が低かった副作用.....	13
8.4 臨床検査値異常：血液学的検査、血液生化学検査、及びその他の定量データ	14
9 薬物相互作用	15
9.2 薬物相互作用概要	15
9.4 薬物間相互作用	16
9.5 薬物-食物相互作用	16
9.6 薬物-ハーブ相互作用	16
9.7 薬物-臨床検査相互作用	16
10 臨床薬理	16
10.1 作用機序.....	16
10.2 薬力学	17
10.3 薬物動態.....	17
11 保管、安定性、及び廃棄	18
12 取扱いに関する特記事項	18
パート II：科学情報.....	19
13 医薬品情報	19
14 臨床試験	20
14.1 適応症別臨床試験	20
15 微生物学	21
16 非臨床毒性試験.....	21
一般毒性	21
発がん性	22
遺伝毒性	22
生殖発生毒性.....	22
特殊毒性	22

パート I：医療専門家向け情報

1 適応症及び臨床使用

REZUROCK は、2 ライン以上の前全身療法が奏効しなかった慢性移植片対宿主病（GVHD）の成人患者及び 12 歳以上の小児患者の治療を適応とする。

慢性 GVHD 患者に対する有効性は、単群試験における奏効率及び奏効期間に基づいた（14「臨床試験」参照）。

1.1 18 歳未満の小児：

小児（12～18 歳）：18 歳未満の患者は本臨床開発プログラムには組み入れなかった。12 歳以上の小児患者に対する REZUROCK の使用は、成人を対象とした試験から得られたエビデンスで裏付けられており、さらに、母集団薬物動態データから、年齢及び体重が原薬の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないこと、原薬の曝露量が成人患者と 12 歳以上の小児患者とで同程度であることが予想されること、及び成人患者と小児患者とで疾患経過が十分に類似しており成人患者のデータを小児患者に外挿することができることが示されている。

小児（12 歳未満）：12 歳未満の小児患者に対する REZUROCK の安全性及び有効性は確立されていない。

1.2 65 歳以上の高齢者：

高齢者（65 歳以上）：臨床経験／試験で得られたエビデンスから、高齢者集団に対する REZUROCK の使用において、高齢患者を若年患者と比較して、安全性にも有効性にも全体的な差は認められないことが示唆される（7「警告及び注意事項」の 7.1「特定の集団」参照）。

2 禁忌

REZUROCK は、本剤や本製剤中の成分（非薬用成分や容器の成分を含む）に過敏症のある患者には禁忌である。全一覧については、6「剤形、含量、組成及び包装」を参照のこと。

4 用法・用量

4.1 投与上の注意事項

- 既存の重度の腎機能障害又は肝機能障害を有する患者を対象として REZUROCK を投与する試験は行われていない。既存の重度の腎機能障害又は肝機能障害を有する患者については、REZUROCK の投与を開始する前に、リスクと潜在的ベネフィットを考慮する（10「臨床薬理」の「特定の集団及び病態」参照）。
- REZUROCK の投与を開始する前に全血球数（CBC）測定、腎機能検査（クレアチニン）、及び肝機能検査（LFT）を行う。

- リファンピシン（強力な CYP3A 誘導剤）と併用投与したところ、血漿中ベルモスジル濃度が低下した。REZUROCK と強力な CYP3A 誘導剤との併用投与は避ける。併用投与を避けることができない場合は、REZUROCK の用量を 200 mg 1 日 2 回に増量する（9「薬物相互作用」参照）。
- ラベプラゾール及びオメプラゾールとの併用投与により、血漿中ベルモスジル濃度が低下した。REZUROCK をプロトンポンプ阻害剤と併用投与すると、ベルモスジル曝露量が低下する可能性がある。プロトンポンプ阻害剤と併用投与する場合は、REZUROCK の用量を 200 mg 1 日 2 回に増量する（9「薬物相互作用」参照）。
- 妊娠可能な女性には、REZUROCK の投与を開始する前に妊娠検査を行うことが推奨される。

4.2 推奨用量及び用量調節

REZUROCK の推奨用量は 200 mg 1 日 1 回経口投与であり、毎日ほぼ同じ時刻に食直後に投与する。投与は、慢性 GVHD が進行して新たな全身療法が必要になるか、許容できない毒性が認められるまで継続する。

18 歳以下の小児：

カナダ保健省は、12 歳未満の小児患者への投与の適応を承認していない。

12～18 歳の青少年に対して用量調節は必要ない（1「適応症及び臨床使用」の 1.1「18 歳未満の小児」参照）。

高齢者（65 歳以上）：

65 歳以上の患者に対する用量調節は必要ない（10「臨床薬理」の「特定の集団及び病態」参照）。

副作用に対する推奨用量の調節

表 1 に、副作用に対する REZUROCK の推奨用量調節を示す。

表 1：副作用に対する REZUROCK の推奨用量調節

副作用	重症度	REZUROCK の用量調節
肝毒性（8「副作用参照」）	グレード 3 の ALT 若しくは AST（基準値上限の 5 倍超～20 倍）、又はグレード 2 のビリルビン（基準値上限の 1.5 倍超～3 倍）	グレード 1 以下に回復するまで REZUROCK を中断した後、医師の判断で、推奨用量で REZUROCK を再開する。
	グレード 4 の ALT 若しくは AST（基準値上限の 20 倍超）、又はグレード 3 以上のビリルビン（基準値上限の 3 倍超）	REZUROCK の投与を中止する。

副作用	重症度	REZUROCK の用量調節
その他の副作用（8「副作用」参照）	グレード3	グレード1以下に回復するまで REZUROCK を中断した後、医師の判断で、推奨用量で REZUROCK を再開する。
	グレード4	REZUROCK の投与を中止する。

4.4 投与

REZUROCK の推奨用量は、慢性 GVHD が進行して新たな全身療法が必要となるまで、200 mg 1 日 1 回経口投与である。

患者に以下を指示する。

- REZUROCK 錠は錠剤ごと飲み込むこと。錠剤を割ったり、砕いたり、噛んだりしないこと。
- REZUROCK は毎日ほぼ同じ時刻に食直後に服用すること（10「臨床薬理」の 10.3「薬物動態」参照）。

既存の重度の腎機能障害又は肝機能障害を有する患者を対象として REZUROCK を投与する試験は行われていない。既存の重度の腎機能障害又は肝機能障害を有する患者については、REZUROCK の投与を開始する前に、リスクと潜在的ベネフィットを考慮する（10「臨床薬理」の 10.3「薬物動態」参照）。

4.5 服用しなかった場合

1 日用量の REZUROCK を服用しなかった場合は、服用しなかった分をできるだけ早く同日中に服用する。翌日から通常の REZUROCK 1 日 1 回服用スケジュールを再開する。患者は服用しなかった分を補うために余分に服用してはならない。

5 過量投与

REZUROCK の臨床試験での過量投与の経験は限られている。REZUROCK の過量投与に対する解毒剤は知られていない。過量投与が疑われる場合は、一般的な支持療法を行い、臨床的に安定するまで観察する。

薬剤の過量投与が疑われる場合の管理については、地域の中毒管理センターに連絡すること。

6 剤形、含量、組成及び包装

投与経路	剤形／含量／組成	非薬用成分
経口	錠剤 200 mg ベルモスジル（ベルモスジルメシル酸塩）	軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、タルク、酸化チタン、及び三二酸化鉄

REZUROCK は、片面に「KDM」、もう片面に「200」と刻印された微黄色長楕円形の 200 mg 錠である。1 錠中、ベルモスジル 200 mg（ベルモスジルメシル酸塩 242.5 mg に相当）を含有する。

REZUROCK は、60 cc の高密度ポリエチレン（HDPE）ボトルに 30 錠入っている。

7 警告及び注意事項

心血管系

高血圧

推奨用量である 200 mg 1 日 1 回を投与した慢性 GVHD 患者 83 名のうち、21%で高血圧が発現し、グレード 3～4 の高血圧が患者の 6%で認められた。注目すべきことに、患者の 52.7%は高血圧を併発していた。REZUROCK の投与を開始する前に血圧を最適化する。血圧のモニタリングを月に 1 回及び／又は臨床的に必要な場合に行うことを検討する。重症度に応じて REZUROCK の投与を中断するか中止する（4「用法・用量」参照）。

低血圧

pan-ROCK 阻害剤の標的作用及び非臨床試験で認められた血圧の低下に基づくと、低血圧はベルモスジル投与の潜在的リスクである。200 mg 1 日 1 回を投与した慢性 GVHD 患者 83 名のうち、4.8%で少なくとも 1 件の低血圧の TEAE、及び 7.2%で収縮期血圧 90 mm Hg 未満が発現した。このうち、グレード 3 以上の低血圧の TEAE が被験者の 2.4%で、収縮期血圧 90 mm Hg 未満が 4.8%で報告され、被験者の 2.4%は投与中断が必要となった。REZUROCK の投与を開始する前に血圧を最適化する。血圧のモニタリングを月に 1 回及び／又は臨床的に必要な場合に行うことを検討する。重症度に応じて REZUROCK の投与を中断するか中止する（4「用法・用量」参照）。

胃腸障害

下痢

推奨用量である 200 mg 1 日 1 回を投与した慢性 GVHD 患者 83 名のうち、32.5%で下痢が発現し、グレード 3 以上の下痢が患者の 5%で発現した。致死的な副作用が患者 1 名で報告され、重度の悪心、嘔吐、下痢、及び多臓器不全が発現し、関連する既往歴は、急性骨髄性白血病、慢性腎臓病、心障害、及び高血圧であった（8「副作用」参照）。脱水を予防するため、水分及び電解質を補給し、必要に応じて止瀉薬を投与する。重症度に応じて REZUROCK の投与を中断するか中止する（4「用法・用量」参照）。

血液系

血球減少症

推奨用量である 200 mg 1 日 1 回を投与した慢性 GVHD 患者 83 名のうち、リンパ球数減少 (2.4%)、白血球数減少 (3.6%) (グレード 3 以上は 2.4%)、好中球数減少 (1.2%)、血小板数減少 (4.8%)、及び貧血 (12%) などの血球減少症が報告された。臨床検査でグレード 3 以上の白血球減少症が 2.4% の患者で報告され、患者 2 名は投与期間中にグレード 0 からグレード 4 に変化した (8「副作用」参照)。患者の全血球数のモニタリングを月に 1 回行う。重症度に応じて REZUROCK の投与を中断するか中止する (4「用法・用量」参照)。

出血

推奨用量である 200 mg 1 日 1 回を投与した慢性 GVHD 患者 83 名のうち、5%でグレード 3 以上の出血イベント (主に挫傷及び血腫) が発現した。重症度に応じて REZUROCK の投与を中断するか中止する (4「用法・用量」参照)。

肝臓

推奨用量である 200 mg 1 日 1 回を投与した慢性 GVHD 患者 83 名のうち、肝毒性イベントが発現した (8「副作用」参照)。ALT、AST、GGT、及び血中アルカリホスファターゼの上昇、並びにビリルビン値の上昇などの肝機能検査 (LFT) 値の上昇が、ベルモスジル臨床試験で高頻度に報告された。グレード 3 以上の LFT 値の上昇はまれで、グレード 3 以上の AST/ALT の上昇が患者の 1.2%で、GGT の上昇が 4.8%で発現した。肝機能 (ALT、AST、GGT、及び総ビリルビン) のモニタリングを、REZUROCK の投与を開始する前に、その後は月に 1 回又は臨床的に必要な場合に行い、トランスアミナーゼ上昇又はビリルビン上昇が発現した患者に対しては検査の頻度を高くする。重症度に応じて REZUROCK の投与を中断するか中止する (4「用法・用量」参照)。

免疫

感染

推奨用量である 200 mg 1 日 1 回を投与した慢性 GVHD 患者 83 名のうち、53%で感染が発現し、グレード 3 又は 4 の感染が患者の 16%で認められた。感染の大半は軽度又は中等度及び非重篤であった。感染イベントのために投与を中止又は中断した被験者の数は少なかった。大半の感染はウイルス性であり、次いで、細菌感染が多かった。呼吸器感染が最も多く認められ、内訳は上気道 (28.9%)、肺炎 (10.8%)、副鼻腔炎 (4.8%)、インフルエンザ (3.6%)、及び気道感染 (3.6%) であった。真菌感染及び日和見感染はまれであった。発熱、好中球減少症、及び感染について患者をモニタリングし、必要に応じて適切な抗感染療法を開始する。重症度に応じて REZUROCK の投与を中断するか中止する (4「用法・用量」の「副作用に対する推奨用量調節」参照)。

リプロダクティブ・ヘルス：女性及び男性の可能性

生殖能

REZUROCK が生殖能に及ぼす影響に関するヒトでのデータは得られていない。ラットを用いた非臨床生殖能試験では、雄の生殖器官及び精子の変化、並びに着床部位及び生存胚数の減少が認められた (16「非臨床毒性試験」の「生殖発生毒性」参照)。

催奇形性リスク

動物で認められた所見及びその作用機序に基づく、REZUROCK は妊婦に投与した場合、胎児に悪影響（胚・胎児の死亡及び胚・胎児の奇形）を及ぼす可能性があるため、妊娠期間中は使用しないこと（16「非臨床毒性試験」の「生殖発生毒性」参照）。妊娠可能な女性には、REZUROCK の投与を開始する前に妊娠検査を行うことが推奨される。

妊娠可能な女性には、妊娠を避け、REZUROCK の投与期間中及び最終投与後 1 週間は極めて有効な避妊法を用いるよう助言する。

妊娠可能な女性パートナーがいる男性には、REZUROCK の投与期間中及び最終投与後 3 ヶ月間は有効な避妊法を用いるよう助言する。

皮膚

光線過敏症

REZUROCK は紫外線を吸収し、メラニンに親和性を示す。REZUROCK は Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 試験で光毒性を示した（16「非臨床毒性試験」参照）。臨床試験では光毒性は認められていないが、REZUROCK 投与により光毒性による皮膚障害が発現する可能性があることを患者に説明する必要がある。

7.1 特定の集団

7.1.1 妊婦

REZUROCK の妊婦への投与に関する臨床データは得られていない。動物で認められた所見及びその作用機序に基づく、REZUROCK は妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。器官形成期に妊娠ウサギにベルモスジルを投与したところ、推奨用量での患者の曝露量より低い母体曝露量（AUC）で、胚・胎児死亡及び胚・胎児奇形が認められた（16「非臨床毒性試験」及び 10「臨床薬理」参照）。

妊娠期間中は REZUROCK を使用しないこと。ただし、母体の必要性及び胎児に対するリスクを慎重に考慮した結果、明らかに必要である場合は除く。REZUROCK 投与開始前に、妊娠可能な女性の妊娠状況を確認する。妊娠可能な女性には、妊娠が判明又は疑われる場合は担当の医療提供者に知らせるよう助言する。妊娠中に REZUROCK を使用した場合、又は REZUROCK の服用期間中に妊娠した場合は、胎児に対する潜在的リスクについて患者に知らせる。

7.1.2 授乳婦

ベルモスジルがヒト母乳中に移行するかどうか、ベルモスジルが授乳児に及ぼす影響、及び母乳産生に及ぼす影響に関するデータは得られていない。本剤がヒト母乳中に移行するかどうかは不明である。数多くの薬剤がヒト母乳中に移行するため、予防措置を講じる必要がある。REZUROCK の投与期間中及び最終投与後 1 週間は授乳しないよう授乳婦に助言する。

7.1.3 小児（18 歳未満）

小児（12～18 歳）：18 歳未満の患者は本臨床開発プログラムには組み入れなかった。12 歳以上の小児患者に対する REZUROCK の使用は、成人を対象とした試験から得られたエビデンスで裏付けられており、さらに、母集団薬物動態データから、年齢及び体重が原薬の薬物動態に臨床的に意味の

ある影響を及ぼさないこと、原薬の曝露量が成人患者と 12 歳以上の小児患者とで同程度であることが予想されること、及び成人患者と小児患者とで疾患経過が十分に類似しており成人患者のデータを小児患者に外挿することができることが示されている。

REZUROCK は生殖能を有する思春期の男性及び女性の生殖能を損なう可能性がある（16「非臨床毒性試験」の「生殖発生毒性」参照）。

思春期の患者に REZUROCK を長期投与した場合の安全性は評価されていない。

この集団に対する用量調節は必要ない。

小児（12 歳未満）：12 歳未満の小児患者に対する REZUROCK の安全性及び有効性は確立されていない。

7.1.4 高齢者（65 歳以上）

REZUROCK の有効性を評価した慢性 GVHD 患者 65 名のうち、26%が 65 歳以上であった。すべての用量を投与して REZUROCK の安全性を評価した慢性 GVHD 患者 186 名のうち、26%が 65 歳以上であった。65 歳以上の患者を若年患者と比較して、REZUROCK の安全性及び有効性に臨床的に意味のある差は認められなかった。

この集団に対する用量調節は必要ない。

8 副作用

8.1 副作用の概要

REZUROCK の安全性は、1 ライン以上の前全身療法が奏功しなかった後にコルチコステロイド又は他の免疫抑制剤による治療を受けた慢性 GVHD 患者に REZUROCK 200 mg 1 日 1 回を投与したときの曝露量を反映している。

臨床検査値異常を含み、200 mg/day 投与で高頻度（20%以上）に認められた副作用は、感染、疲労、悪心、下痢、咳嗽、浮腫、出血、腹痛、筋骨格痛、頭痛、リン酸塩減少、 γ グルタミルトランスフェラーゼ増加、リンパ球減少、及び高血圧であった。

有害事象のために REZUROCK の投与を中止したのは患者の 18%であった。200 mg/day 投与患者で最も多く認められた投与中断の理由は、慢性 GVHD の進行（13%）及び原疾患の悪性腫瘍の再発（8%）であった。投与中断に至った有害事象が患者の 29%で認められた。患者の 2%以上で投与中断に至った有害事象は、感染症（11%）、下痢（4%）、及び無力症、呼吸困難、出血、低血圧、肝機能検査異常、悪心、発熱、浮腫、及び腎不全（各 2%）であった。

致死的な副作用が、重度の悪心、嘔吐、下痢、及び多臓器不全が認められた患者 1 名で報告された。

8.2 臨床試験での副作用

臨床試験は極めて特殊な条件下で実施され、臨床試験で認められた副作用の発現割合は臨床現場で認められる割合を反映しない可能性があるため、別の薬剤の臨床試験における割合と比較すべきではない。臨床試験から得られた副作用の情報は、治験薬と関連がある有害事象及び近似発現割合の確認には有用である。

慢性 GVHD の成人患者に対する REZUROCK の安全性は、臨床試験 2 試験（KD025-213 試験及び KD025-208 試験）で評価されている。この 2 試験では、慢性 GVHD 患者に 200 mg 1 日 1 回（N=83）、200 mg 1 日 2 回（N=82）、又は 400 mg 1 日 1 回（N=21）を投与した（14「臨床試験」の 14.1「適応症別臨床試験」参照）。

KD025-213 試験は、2～5 ラインの前全身療法が奏功しなかった慢性 GVHD 患者の治療を目的としてベルモスジルを検討する、無作為化、非盲検、多施設共同、2 群、第 II 相試験である（N=66、200 mg 1 日 1 回）。KD025-208 試験は、1～3 ラインの前治療が奏功しなかった活動性のステロイド依存性慢性 GVHD 被験者を対象としてベルモスジルの効果を評価する、第 IIA 相用量漸増試験である（N=17、200 mg 1 日 1 回）。200 mg/day を投与した患者 83 名の投与期間中央値は 6.9 カ月（範囲：0.5～38.7 カ月）であった。

ベルモスジルの投与を受けた慢性 GVHD 被験者全 186 名のうち、109 名（58.6%）が男性、77 名（41.4%）が女性であった。年齢中央値は 54.5 歳（範囲：20～77 歳）であった。被験者の大半は白人（159 名、85.5%）及びラテン・ヒスパニック系以外（157 名、84.4%）であった。ベルモスジル投与被験者で慢性 GVHD に罹患していた臓器数中央値は、KD025-208 試験で 3.5 個、及び KD025-213 試験で 4.0 個であり、50%を超える被験者に 4 個以上の罹患臓器が認められた。試験開始時に、慢性 GVHD 被験者全員が全身コルチコステロイドを併用していた。慢性 GVHD 被験者 186 名のベルモスジル投与期間中央値は、6.83 カ月（範囲：0.39～38.74 カ月）であり、被験者 84 名（45.2%）が 6～12 カ月間ベルモスジルの投与を受けており、31 名（16.7%）が 12 カ月間以上投与を受けていた。

表 2：REZUROCK 臨床試験において発現頻度が 10%以上であった副作用

器官別大分類	REZUROCK 200 mg 1 日 1 回（N=83）	
	全グレード ^a （%）	グレード 3～4 ^a （%）
胃腸障害		
悪心 ^b	42	4
下痢	35	5
腹痛 ^c	22	1
嚥下障害	15	0

表 2：REZUROCK の臨床試験において発現頻度が 10%以上であった副作用

器官別大分類	REZUROCK 200 mg 1 日 1 回 (N=83)	
	全グレード ^a (%)	グレード 3~4 ^a (%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
無力症 ^d	46	4
浮腫 ^e	27	1
発熱	18	1
感染症および寄生虫症		
感染（病原菌は特定されず） ^f	53	16
ウイルス感染 ^g	19	4
細菌感染 ^h	16	4
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12	1
γ グルタミルトランスフェラーゼ増加	11	5
代謝および栄養障害		
食欲減退	17	1
筋骨格系および結合組織障害		
筋骨格痛 ⁱ	22	4
筋痙縮	17	0
関節痛	15	2
神経系障害		
頭痛 ^j	21	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難 ^k	33	5
咳嗽 ^l	30	0
鼻閉	12	0
皮膚および皮下組織障害		
発疹 ^m	12	0
そう痒症 ⁿ	11	0
血管障害		
出血 ^o	23	5
高血圧	21	7

^a 有害事象は、MedDRA Version 20.0 に従ってコード化した。

^b 悪心、嘔吐が含まれる。

^c 腹痛、上腹部痛、下腹部痛が含まれる。

^d 疲労、無力症、倦怠感が含まれる。

^e 末梢性浮腫、全身性浮腫、顔面浮腫、限局性浮腫、浮腫が含まれる。

表 2：REZUROCK の臨床試験において発現頻度が 10%以上であった副作用

器官別大分類	REZUROCK 200 mg 1 日 1 回 (N=83)	
	全グレード ^a (%)	グレード 3～4 ^a (%)

^f病原体不明の感染症には、急性副鼻腔炎、医療機器関連感染、耳感染、毛包炎、胃腸炎、消化管感染、麦粒腫、感染性大腸炎、肺感染症、皮膚感染、歯感染、尿路感染、創傷感染、上気道感染、肺炎、結膜炎、副鼻腔炎、気道感染、気管支炎、敗血症、敗血症性ショックが含まれる。

^gインフルエンザ、ライノウイルス感染、ウイルス性胃腸炎、ウイルス性上気道感染、ウイルス性気管支炎、エプスタイン・バーウイルス血症、エプスタイン・バーウイルス感染、パラインフルエンザウイルス感染、水痘帯状疱疹ウイルス感染、ウイルス感染が含まれる。

^h蜂巣炎、ヘリコバクター感染、ブドウ球菌性菌血症、カテーテル留置部位蜂巣炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、大腸菌性尿路感染、大腸菌性胃腸炎、シェードモナス感染、細菌性尿路感染が含まれる。

ⁱ四肢痛、背部痛、側腹部痛、四肢不快感、筋骨格系胸痛、頸部痛、筋骨格痛が含まれる。

^j頭痛、片頭痛が含まれる。

^k呼吸困難、労作性呼吸困難、無呼吸、起坐呼吸、睡眠時無呼吸症候群が含まれる。

^l咳嗽、湿性咳嗽が含まれる。

^m発疹、斑状丘疹状皮疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、剥脱性皮膚炎が含まれる。

ⁿそう痒症、全身性そう痒症が含まれる。

^o挫傷、血腫、鼻出血、内出血発生の増加傾向、結膜出血、血便排泄、口腔内出血、カテーテル留置部位出血、血尿、血胸、紫斑が含まれる。

8.3 臨床試験で発現頻度が低かった副作用

REZUROCK の投与を受けた慢性 GVHD の成人患者を対象とした臨床試験の KD025-213 試験及び KD025-208 試験で、発現頻度が 2%超の、発現頻度の低かった以下の副作用が報告された。

胃腸障害：悪心、下痢、嘔吐、便秘

一般・全身障害および投与部位の状態：疲労、末梢性浮腫、発熱

感染症および寄生虫症：上気道感染

臨床検査：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γグルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血小板数減少、リンパ球数減少、体重減少

代謝および栄養障害：高血糖、食欲減退

筋骨格系および結合組織障害：筋痙縮、関節痛

神経系障害：頭痛、末梢性ニューロパチー

呼吸器、胸郭および縦隔障害：呼吸困難、咳嗽

血管障害：高血圧

8.4 臨床検査値異常：血液学的検査、血液生化学検査、及びその他の定量データ

下の表 3 に、臨床試験 2 試験において REZUROCK の投与を受けた慢性 GVHD 患者で認められたベースラインから悪化した臨床検査値異常の一覧を示す。

表 3：慢性 GVHD 患者におけるベースラインから悪化した臨床検査値異常（一部）

	REZUROCK 200 mg 1 日 1 回 (N=83)		
	グレード 0～1 ベースライン	グレード 2～4 投与後最大値	グレード 3～4 投与後最大値
パラメータ	(N)	(%)	(%)
血液生化学検査			
リン酸塩減少	76	28	7
γ グルタミルトランスフェラーゼ増加	47	21	11
カルシウム減少	82	12	1
アルカリホスファターゼ増加	80	9	0
カリウム増加	82	7	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	83	7	2
クレアチニン上昇	83	4	0
血液学的検査			
リンパ球減少	62	29	13
ヘモグロビン減少	79	11	1
血小板減少	82	10	5
好中球数減少	83	8	4

ALT 及び AST の上昇が、慢性 GVHD 試験で REZUROCK 200 mg 1 日 1 回投与を受けた患者で報告された。これらの大半（90%）は重症度が軽度（グレード 1）であり、投与中断（1.2%）をほとんどすることなく、また減量も投与中止もなく回復した。

血球減少症（主に貧血及びヘモグロビン減少）が、慢性 GVHD 試験で REZUROCK 200 mg 1 日 1 回投与を受けた患者の 14.5%で報告された。患者の多くは回復し、投与中断、投与中止、又は減量は必要とされなかった。グレード 3 の血球減少症は、原疾患の悪性腫瘍の再発と関連していることが多かった。

9 薬物相互作用

9.2 薬物相互作用概要

他剤がベルモスジルに及ぼす影響

強力な CYP3A 誘導剤：REZUROCK を強力な CYP3A 誘導剤と併用投与すると、ベルモスジル曝露量が低下し、REZUROCK の有効性が低下する可能性がある。REZUROCK と強力な CYP3A 誘導剤との併用投与は避ける。併用投与を避けることができない場合は、REZUROCK の用量を推奨に従って増量する（9.4「薬物間相互作用」参照）。

中程度の CYP3A 誘導剤：健康被験者に REZUROCK を中程度の CYP3A 誘導剤のエファビレンツと併用投与すると、ベルモスジルの $C_{\max}$ が 32%低下し、AUC が 35%低下することが予測される。REZUROCK の用量調節は必要ない。

強力な CYP3A 阻害剤：REZUROCK と強力な CYP3A 阻害剤のイトラコナゾールとの併用投与により、ベルモスジル曝露量に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

プロトンポンプ阻害剤：REZUROCK をプロトンポンプ阻害剤と併用投与すると、ベルモスジル曝露量が低下し、REZUROCK の有効性が低下する可能性がある。プロトンポンプ阻害剤と併用投与する場合は、REZUROCK の用量を増量する（9「薬物相互作用」の 9.4「薬物間相互作用」参照）。

ベルモスジルが他剤に及ぼす影響

CYP3A 基質：健康被験者に REZUROCK と併用投与すると、ミダゾラム（高感度の CYP3A 基質）の $C_{\max}$ 及び AUC がそれぞれ約 1.3 倍及び 1.5 倍に上昇することが予測される。

CYP2C9 基質：REZUROCK との併用投与により、CYP2C9 基質（例えばワルファリン）の曝露量への臨床的に意味のある影響は予想されない。

CYP2C8 基質：REZUROCK との併用投与により、OATP1B1 基質ではない CYP2C8 基質の曝露量への臨床的に意味のある影響は予想されない。

In vitro 試験

酵素系：*In vitro* で、ベルモスジルは CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A、UGT1A1、UGT1A3、及び UGT1A9 の阻害剤である。

トランスポーター：ベルモスジルは P-gp の基質である。

ベルモスジルは、BCRP、P-gp、OATP1B1、MATE1、及び MATE2-K を *in vitro* で阻害する。BCRP、P-gp、OATP1B1、MATE1 又は MATE2-K 基質と REZUROCK との経口併用投与により、基質薬の濃度が上昇する可能性がある。

9.4 薬物間相互作用

表 4 に記載した薬剤は、薬物相互作用の症例報告又は試験に基づいているか、相互作用の予想される程度及び重篤度による相互作用の可能性に基づいている。

表 4：確立した又は可能性のある REZUROCK との薬物間相互作用

薬剤名又は薬剤グループ	エビデンスの出所	影響	臨床コメント
強力な CYP3A 誘導剤	臨床試験	リファンピシン反復投与との併用投与により、ベルモスジルの C_{max} が 59% 低下し、AUC が 72% 低下した。	REZUROCK と強力な CYP3A 誘導剤との併用投与は避ける。併用投与を避けられない場合は、REZUROCK の用量を 200 mg 1 日 2 回に増量する。
プロトンポンプ阻害剤	臨床試験	ラベプラゾールの反復投与との併用投与により、ベルモスジルの C_{max} が 87% 低下し、AUC が 80% 低下した。 オメプラゾールの反復投与との併用投与により、ベルモスジルの C_{max} が 68% 低下し、AUC が 47% 低下した。	プロトンポンプ阻害剤と併用投与する場合は、REZUROCK の用量を 200 mg 1 日 2 回に増量する。

9.5 薬物-食物相互作用

健康被験者にベルモスジルを高脂肪高カロリー食摂取後に投与すると、ベルモスジルの吸収が遅延し、曝露量が増加することが判明した。REZUROCK は食直後に服用すること（4「用法・用量」及び 10「臨床薬理」の 10.3「薬物動態」参照）。

9.6 薬物-ハーブ相互作用

ベルモスジルとハーブ製品との相互作用は確立されていない。

9.7 薬物-臨床検査相互作用

ベルモスジルと臨床検査との相互作用は確立されていない。

10 臨床薬理

10.1 作用機序

ベルモスジルは、Rho 関連コイルドコイル含有プロテインキナーゼ 2 (ROCK2) 及び ROCK1 の阻害剤であり、 IC_{50} 値はそれぞれ約 100 nM 及び 3 μ M である。ベルモスジルは *ex vivo* 又は *in vitro* ヒト T 細胞アッセイにおいて、CD4+T 細胞の活性化及び STAT3/STAT5 のリン酸化を調節して、炎症誘発性反応を下方制御した。またベルモスジルは、*in vitro* で線維化促進シグナル伝達も阻害した。*In vivo* では、REZUROCK は慢性 GVHD の動物モデルに対して活性を示した。

10.2 薬力学

心臓電気生理学

REZUROCK の QT 試験は実施されていない。

10.3 薬物動態

別に指定のない限り、慢性 GVHD 患者に対して承認を得ている推奨用量投与後のベルモスジルの薬物動態パラメータを示す。

ベルモスジル曝露量 ($C_{\max}$ 及び AUC) は、200 及び 400 mg (推奨用量 1 日 1 回の 1~2 倍) の用量範囲では、ほぼ用量に比例して上昇した。1 日 1 回投与でベルモスジルの定常状態濃度に達し、蓄積比は 1.4 であった。

表 5：高脂肪食摂取後の慢性 GVHD 患者に 200 mg を 1 日 1 回投与したときのベルモスジルの定常状態薬物動態パラメータの要約

薬物動態 パラメータ	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC ₀₋₂₄ (h•ng/mL)	CL/F (L/h)	V/F (L)
平均値 (CV%)	2390 (44%)	1.98~ 2.53	19.0 (39.0%)	22700 (48%)	9.83 (46%)	184 (67.6%)

$C_{\max}$ = 最高血中濃度、 $T_{\max}$ = 最高血中濃度到達時間、 $T_{1/2}$ = 消失半減期、AUC₀₋₂₄ = 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度-時間曲線下面積、CL/F = 見かけの経口クリアランス、V/F = 見かけの経口分布容積

^a データは平均値 (変動係数%) で示した。ただし、 $T_{\max}$ は慢性 GVHD 患者で認められた中央値の範囲で示し、V/F は単回投与後の健康被験者で認められた幾何平均 (幾何 CV%) で示した。

吸収

慢性 GVHD 患者を対象とした試験全体で、200 mg QD 投与後のベルモスジルの $T_{\max}$ 中央値は、1.98 ~ 2.53 時間であった。健康被験者にベルモスジル 200 mg を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティ平均値 (%CV) は、64% (17%) であった。

食事の影響：

健康被験者に高脂肪高カロリー食 (800~1,000 カロリー。食事の総カロリー含有量の約 50% が脂肪由来) 摂取後にベルモスジル 200 mg を単回投与したところ、ベルモスジルの $C_{\max}$ が空腹時投与と比較して 2.2 倍に増加し、AUC は空腹時投与と比較して 2 倍に増加した。 $T_{\max}$ 中央値は 0.5 時間遅延した。

分布

健康被験者にベルモスジルを単回投与したときの分布容積の幾何平均値は 184 L であった (幾何 CV% は 67.7%)。In vitro 標本では、ヒト血清アルブミンとの結合率は 99.9% であり、 α_1 酸性糖タンパク質との結合率は 98.6% であった。

代謝

ベルモスジルは *in vitro* では主に CYP3A4 によって代謝され、CYP2D6、CYP2C8、及び UGT1A9 によって代謝されることは少ない。

排泄

健康被験者に放射性標識したベルモスジルを単回経口投与したところ、放射能の 85% が糞中に（未変化体として 30%）回収され、5% 未満が尿中に回収された。ベルモスジルの消失半減期平均値（%CV）は 19.0 時間（39%）であった。ベルモスジルのクリアランス平均値（%CV）は、9.83 L/h（46%）であった。

特定の集団及び病態

慢性 GVHD の成人患者の母集団薬物動態解析に基づくと、体重（38.6 kg～143 kg）はベルモスジルの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさない。

- **小児**：小児患者を対象にしたベルモスジル薬物動態の試験は行っていない。
- **高齢者**：母集団薬物動態解析では、年齢（18～77 歳）により、ベルモスジルの薬物動態に臨床的に意味のある差は認められなかった。
- **性別**：母集団薬物動態解析では、性別によりベルモスジルの薬物動態に臨床的に有意な差は認められなかった。
- **腎機能不全**：ベルモスジルの薬物動態は、軽度（eGFR が 60 mL/min/1.72m² 以上で 90 mL/min/1.72m² 未満）から中等度（eGFR が 30 mL/min/1.72m² 以上で 60 mL/min/1.72m² 未満）の腎機能障害による影響を受けないと予想される。重度の腎機能障害がベルモスジルの薬物動態に及ぼす影響についての試験は行われていない。

11 保管、安定性、及び廃棄

温度

室温（15℃～30℃）で保管する。

湿度

湿気を避けるために元の容器内でのみ保管する。開封後は毎回キャップをしっかり締めること。乾燥剤を廃棄しないこと。

その他

本剤及びすべての医薬品は小児の手及び目の届かないところに保管する。
未使用の錠剤は、各国の要件に従って廃棄する。

12 取扱いに関する特記事項

取扱いに関する特別な要件はない。

パート II : 科学情報

13 医薬品情報

原薬

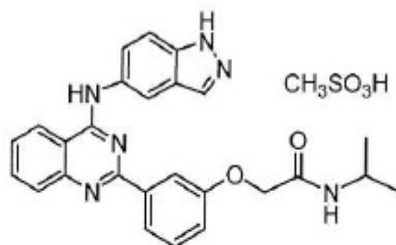
正式名称／一般名 : ベルモスジルメシル酸塩

CAS 登録番号 : 2109704-99-4 (メシル酸塩)、911417-87-3 (遊離塩基)

化学名 : 2-{3-[4-(1*H*-indazol-5-ylamino)quinazolin-2-yl]phenoxy}-*N*-(propan-2-yl) acetamide-methane sulfonate (1:1)

分子式及び分子量 : $C_{26}H_{24}N_6O_2 \cdot CH_3SO_3H$ (塩)、548.62 g/mol

構造式 (メシル酸塩) :



物理化学的性質 :

ベルモスジルメシル酸塩は黄色の結晶性固体である。ごくわずかに吸湿性を示す。安定した結晶形が1つ知られているが、多形は知られていない。

ジメチルスルホキシド (DMSO) にやや溶けやすく、ジメチルホルムアミド (DMF) 及びメタノールに溶けにくく、pH 2.0 の PBS 緩衝液に極めて溶けにくく、水、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、ジクロロメタン (DCM)、アセトン、イソプロピルアルコール、*n*-ヘプタン、並びに pH 2.0、4.5 及び 6.8 の PBS 緩衝液にほとんど溶けない。

融点範囲 : 255°C～275°C

pH : 3.075 (1% w/v 懸濁液中)

pKa : 1.57 及び 5.33

14 臨床試験

14.1 適応症別臨床試験

適応症 1

表 6：慢性 GVHD を対象とした臨床試験の患者人口統計学的特性の要約

試験番号	試験デザイン	用量、投与経路、及び投与期間	被験者 (N)	平均年齢 (歳) (範囲)	性別
KD025-208 (NCT02841995)	1～3 ラインの全身療法歴のある慢性 GVHD 患者を対象とした用量漸増、非盲検、多施設共同第 IIa 相試験	200 mg QD 又は 200 mg BID 又は 400 mg QD の経口投与。 期間中央値：8.4 ヲ月間*	54	年齢中央値：51.5 (20～75)	男性：34 名 (63%) 女性：20 名 (37%)
KD025-213 (実施中) (NCT03640481)	2～5 ラインの全身療法歴のある慢性 GVHD 患者を対象とした無作為化、非盲検、多施設共同第 II 相試験	200 mg QD 又は 200 mg BID の経口投与。 期間中央値：6.7 ヲ月間*	132	年齢中央値：55.5 (21～77)	男性：75 名 (56.8%) 女性：57 名 (43.2%)

* 患者には、慢性 GVHD の臨床的に重大な進行が認められ新たな全身療法が必要になるまで、又は悪性腫瘍の再発若しくは許容できない毒性が認められるまで、28 日サイクルで投与した。

KD025-213 試験は、2～5 ラインの全身療法歴があり、追加の治療が必要な慢性 GVHD 患者の治療を目的とした REZUROCK の無作為化、非盲検、多施設共同試験であった。患者を、REZUROCK 200 mg 1 日 1 回投与群 (N=66) 又は REZUROCK 200 mg 1 日 2 回投与群 (N=66) に無作為に割り付けた。患者の除外基準は、血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満、好中球絶対数が $1.5 \times 10^9/L$ 未満、AST 若しくは ALT が基準値上限の 3 倍超、総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超、QTc (F) が 480 ms 超、eGFR が $30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 未満、又は FEV1 が 39% 以下であった。患者 66 名に REZUROCK 200 mg を 1 日 1 回経口投与した。慢性 GVHD に対する支持療法との併用は可とした。GVHD の予防及び標準治療である慢性 GVHD 全身療法との併用は、被験者が試験前 2 週間以上一定用量を投与されている限り許可した。試験期間中に新たな慢性 GVHD 全身療法を開始することは不可とした。

主要評価項目は全奏効率 (ORR) とした。ORR の定義は、サイクル 7 の Day 1 (C7D1) までの最良総合効果が部分奏効 (PR) 及び完全奏効 (CR) の基準 (慢性 GVHD を対象とした臨床試験の基準に関する 2014 年 NIH コンセンサス開発プロジェクトに基づく) を満たした患者の割合とした。

表 7：慢性 GVHD 患者のサイクル 7 の Day 1 までの全奏効率（KD025-213 試験）

	REZUROCK 200 mg 1 日 1 回 (N=65)
全奏効率（ORR）	49（75%）
95%信頼区間 ^a	（63%, 85%）
完全奏効	4（6%）
部分奏効	45（69%）

^a Clopper-Pearson 法を用いて推定。

完全奏効（CR）は、患者 4 名で達成された。奏効までの期間中央値は 8 週間（範囲：4～41 週間）であった。奏効（完全奏効を含む）は、すべての罹患臓器（皮膚、眼、関節／筋膜、口腔、肺、食道、上部消化管、下部消化管、肝臓）で達成された。

奏効期間（DOR）は、C7D1 までに最初に奏効が認められてから、死亡又は慢性 GVHD に対する新たな全身療法の開始までとして算出した。DOR 中央値は 200 mg 1 日 1 回群では到達しなかった。200 mg 1 日 1 回投与群の患者の 62%（95% CI：46, 74）では、奏効期間は 12 ヶ月より長かった。最初に奏効が認められてから、最良 ORR の悪化が最初に確認されるまで、慢性 GVHD に対する新たな全身療法が開始されるまで、又は死亡までを算出した奏効期間中央値は、3.7 ヶ月（95% CI：1.9, 8.3）であった。最初に奏効が認められてから、いずれかの臓器におけるベースラインからの進行、死亡、又は慢性 GVHD に対する新たな全身療法の開始までを算出した奏効期間中央値は、1.9 ヶ月（95% CI：1.2, 2.9）であった。最初の奏効までの期間中央値は 1.8 ヶ月（95% CI：1.0, 1.9）であった。有効性の追跡調査期間中央値（範囲）は、13.5 ヶ月（0.6～21.9）であった。

ORR の結果は、患者報告による症状の煩わしさの探索的解析によって裏付けられ、サイクル 7 の Day 1 までに Lee 症状尺度サマリースコアが 7 ポイント以上低下した患者は 52%（95% CI：40, 65）であったことを示した。

15 微生物学

本剤の微生物学的情報は必要ない。

16 非臨床毒性試験

一般毒性

ベルモスジル反復投与試験を、ラットで最長 26 週間、イヌで最長 39 週間実施した。26 週間ラット試験では、ベルモスジルを用量 50、125、及び 275 mg/kg/day で経口投与した。NOAEL は 125 mg/kg/day（ヒト推奨用量である 200 mg 1 日 1 回投与時の AUC の約 3～7 倍）であった。3 ヶ月間イヌ試験では、ベルモスジルを 35、70、及び 125 mg/kg/day で経口投与した。別の 39 週間イヌ試験では、ベルモスジルを 5、20、及び 40 mg/kg/day で経口投与した。3 ヶ月及び 9 ヶ月イヌ試験の NOAEL は、それぞれ 35 及び 40 mg/kg/day であり、推奨用量でのヒト曝露量（AUC の約 1 倍）と

同程度である。ラット又はイヌ又は両方で認められた副作用は、消化管（GI）の毒性（嘔吐、ゆるい便、及び／又は異常な黒色内容物、流涎の増加）、肝臓の毒性（肝酵素増加、臓器の肥大／重量増加、及び胆汁うっ滞／炎症）、腎臓の毒性〔血中尿素窒素（BUN）増加、尿細管の変化、色素沈着、上皮の細胞内滴タンパク質〕、血液リンパ系の毒性（再生貧血）、及び生殖系の毒性であった。雌で認められた変化は、子宮／頸部発育不全に関連する子宮重量の減少及び卵胞発達の抑制であり、これらは可逆性であった。雄で認められた毒性は、精巣上体及び精巣における多巣性両側性の精子変性を伴う精巣上体及び精巣の重量低下、並びに精巣における多核精子細胞であり、これらは部分的及び完全に可逆性であった。

発がん性

ベルモスジルのがん原性試験は実施されていない。

遺伝毒性

In vitro での細菌を用いた復帰変異試験（Ames 試験）においてベルモスジルは変異原性を示さず、哺乳動物（CHO）細胞の *in vitro* 染色体異常試験においても *in vivo* マウス骨髄小核試験においても染色体異常誘発性を示さなかった。

生殖発生毒性

雌雄ラットの生殖能試験で、ベルモスジル投与の動物を未投与の動物と交配させた。ベルモスジル（50、150、又は 275 mg/kg/day）を、雄ラットには交配前 70 日間と交配期間中に経口投与し、雌ラットには交配前 14 日間と妊娠 7 日目まで経口投与した。275 mg/kg/day 群の雌ラットで認められた毒性所見は、着床前及び着床後の胚損失並びに生存胚数の減少であった。275 mg/kg/day 群の雄ラットでは、精子への悪影響（精子運動性低下、精子数減少、及び異常精子増加）及び生殖器官への悪影響（精巣及び精巣上体重量の減少、精巣委縮）が、生殖能低下とともに認められた。275 mg/kg/day 投与時の曝露量（AUC）は、推奨用量である 200 mg 1 日 1 回投与時の患者の曝露量（AUC）の約 8～9 倍であった。

ベルモスジル（15、50、又は 150 mg/kg/day）を投与した妊娠雌ラットを用いた胚・胎児発生試験で、器官形成期にベルモスジルの 150 mg/kg/day で投与したところ、胎児体重が減少した〔推奨用量投与患者の曝露量（AUC）の約 4 倍〕。ベルモスジル（50、125、又は 225 mg/kg/day）を投与した妊娠ウサギを用いた胚・胎児試験では、胚・胎児死亡がヒト曝露量より低い母体曝露量（ヒト AUC の 0.4 倍）で認められ、骨格奇形がベルモスジルの推奨用量投与時のヒト曝露量と同程度の母体曝露量（ヒト AUC の約 1 倍）で認められた。

特殊毒性

光毒性

In vitro でベルモスジルの 290～370 nm の光吸収を示し、*in vitro* 3T3 ニュートラルレッド取り込み試験で光毒性陽性の可能性が示された。動物を用いた光毒性試験は実施していない。

患者向け医薬品情報

医薬品 ^{Pr}REZUROCK™を安全かつ有効に服用するために本文書を読むこと。

ベルモスジル錠

REZUROCK の服用を開始する前及び **REZUROCK** を補充するたびに、本文書を注意深く読むこと。本添付文書は要約であり、本剤についてすべてを記載しているわけではない。あなたの病状や治療について担当の医療専門家に相談し、**REZUROCK** に関して新たな情報があるかどうか尋ねること。

REZUROCK の適応症

REZUROCK は、過去に受けた 2 種類以上の治療に効果がなかった 12 歳以上の慢性移植片対宿主病 (GVHD) 患者の治療に用いる。

REZUROCK の働き

- REZUROCK は、炎症や線維症に関与する体内の特定のタンパク質を阻害する。これは、炎症や傷跡のような慢性 GVHD の症状を軽減するのに役立つ。

REZUROCK の成分

- 薬効成分：ベルモスジル（ベルモスジルメシル酸塩）
- 非薬効成分：軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、タルク、二酸化チタン、及び黄色三酸化鉄

REZUROCK の剤形

錠剤：ベルモスジル（ベルモスジルメシル酸塩）200 mg

以下の場合には **REZUROCK** を服用しないこと。

- ベルモスジル又は本剤又は容器の成分にアレルギーがある。

副作用を回避し、適正な使用を確実にを行うために、**REZUROCK** を服用する前に担当の医療専門家に相談すること。健康状態や罹っているかもしれない以下の健康問題についてなんでも相談すること。

- 消化管感染
- 肝臓や腎臓の障害

知っておくべきその他の警告

高血圧及び低血圧（血圧が高い、血圧が低い）：REZUROCK は、まれに高血圧や低血圧を引き起こす。服用前及び服用期間中は担当の医療専門家が血圧をチェックする。

胃腸障害：REZUROCK は、下痢、重度の悪心、嘔吐、及び脱水を引き起こす可能性がある。これらの障害は、担当の医療専門家が必要に応じて治療する。

血液及び出血障害：REZUROCK は、まれにリンパ球減少症や好中球減少症（白血球が少ない）、**血小板減少症**（血小板が少ない）、**貧血**（赤血球が少ない）などの血液障害を引き起こす可能性がある。担当の医療専門家が毎月 1 回血液検査を行う。また REZUROCK は出血障害を引き起こす可能性がある。

感染：REZUROCK は、主に細菌感染又はウイルス感染を引き起こす可能性があり、感染する頻度が最も高い臓器は、呼吸に関与する臓器（呼吸器系と呼ぶ）、例えば肺や上部呼吸器系である。担当の医療専門家が必要に応じてこれらの感染の治療を行う。

肝臓障害：REZUROCK は、肝機能検査値を高める可能性がある。REZUROCK の服用を開始する前と服用期間中は、定期的に血液検査を実施する。血液検査を行うことで、担当の医療専門家はあなたの肝臓の働きについて知ることができる。

光線過敏症（日光に過敏）：REZUROCK は、日光に対する過敏の程度を高める可能性がある。あなたが日光に反応する場合、担当の医療専門家に知らせること。

これらの副作用及びその他の重篤な副作用に関する詳細については、下の表「重篤な副作用及びその対処法」を参照のこと。

妊娠及び授乳：

女性患者

- あなたが妊娠している場合、妊娠可能な場合、又は妊娠したと思った場合、特定のリスクがあるため、担当の医療専門家と話し合うこと。
- 妊娠している場合は REZUROCK を服用してはならない。REZUROCK は胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。
- 妊娠可能な場合：
- REZUROCK の服用を開始する前に、担当の医療専門家が妊娠検査を行う。この検査であなたが妊娠していないことが示されなければならない。
- REZUROCK の服用期間中は妊娠しないようにすること。服用期間中及び最終服用後 1 週間以上は有効な避妊法を用いること。あなたが行える避妊の方法について担当の医療専門家に尋ねること。
- REZUROCK の服用期間中に妊娠した場合や、妊娠したかもしれないと思った場合は、すぐに担当の医療専門家に知らせること。
- REZUROCK の服用期間中及び最終服用後 1 週間以上は授乳しないこと。

男性患者

- REZUROCK の服用期間中はパートナーが妊娠しないようにすること。
- REZUROCK の服用期間中は、妊娠している女性、妊娠しているかもしれない女性、又は妊娠する可能性のある女性と性行為を行う場合は、毎回有効な避妊法を用いる。最終服用後 3 ヶ月間以上は避妊法の使用を継続する。
- REZUROCK の服用期間中に、性的パートナーが妊娠した場合や、妊娠したかもしれないと思った場合は、すぐに担当の医療専門家に知らせること。

女性及び男性患者の生殖能：

REZUROCK は生殖能に影響を及ぼす可能性がある。子どもをもうける計画がある場合は、担当の医療専門家に相談すること。

あなたが服用している薬（あらゆる医薬品、ビタミン剤、ミネラル剤、天然サプリメント、代替医療など）はすべて、担当の医療専門家に知らせること。

以下の薬は REZUROCK と相互作用する可能性がある。

- リファンピシンのような細菌感染の薬
- オメプラゾールやラベプラゾールのような胃酸過多又は胃潰瘍の薬
- エファビレンツのような HIV 治療薬
- ミダゾラムのような鎮静薬

REZUROCK の服用方法

- 担当の医療専門家の指示に正確に従って服用する。服用方法がよくわからない場合は担当の医療専門家に確認すること。
- 毎日同じ時刻に食直後に服用する。
- REZUROCK 錠はコップ 1 杯の水で錠剤ごと飲み込む。
- REZUROCK 錠を割ったり、砕いたり、噛んだりしないこと

常用量：

成人患者及び 12 歳以上の小児患者：1 日 1 錠（200 mg）

以下の場合、担当の医療専門家が、服用をしばらくの間中止する場合や、完全に中止するよう勧める場合がある。

- 重篤な副作用が発現した場合
- 病気が悪化した場合
- 他の薬を服用している場合

過量投与：

REZUROCK を多く服用しすぎたとあなた又はあなたが介護している人が思った場合、たとえ症状がなくても、直ちに担当の医療専門家、病院の救急外来、又は地域の中毒管理センターに連絡すること。

服用しなかった場合：

- 服用しなかった場合は、服用しなかった錠剤をできるだけ早く同日中に服用する。次の服用はいつもの時刻に行う。
- 服用しなかった分を補うために余分に服用しないこと。

REZUROCK の服用で予測される副作用

以下に掲載する副作用は、REZUROCK を服用した際に感じられる可能性のある副作用のすべてではない。以下に掲載されていない副作用が発現した場合、担当の医療専門家に連絡すること。

副作用：

- | | |
|----------|----------------|
| • 感染 | • 腫脹 |
| • 疲労又は脱力 | • 出血 |
| • 悪心又は嘔吐 | • 胃痛 |
| • 嚥下困難 | • 筋肉、骨、又は関節の痛み |
| • 下痢又は便秘 | • 筋痙縮 |
| • 咳 | • 頭痛 |
| • 息切れ | • 高血圧 |
| • 感冒の症状 | • 皮膚のかゆみ、発疹 |

担当の医療専門家が、服用前、服用期間中、及び服用後にいくつか検査を行う。検査には、あなたの血液、腎臓、及び肝臓の健康状態を検査する血液検査が含まれる。より頻繁な検査が必要となる場合がある。

重篤な副作用及びその対処法			
症状／影響	担当の医療専門家に相談する		服用を中止して直ちに医療処置を受ける
	重症の場合のみ	すべての場合	
非常によくみられる			
感染：発熱及び悪寒、疲労、全身の不調感		√	
よくみられる			
貧血（赤血球数減少）：疲労、活力喪失、不整脈、青白い顔いろ、息切れ、脱力感		√	
胃腸障害：胃痛、食欲減退、下痢、悪心、嘔吐		√	
高血圧（血圧が高い）：頭痛、息切れ、鼻血		√	
低血圧（血圧が低い）：浮動性めまい、失神、ふらふら感、目のかすみ、悪心、疲労（横になっているか座っている姿勢から立ち上がるときに起こることがある）		√	
肝臓障害：皮膚及び眼の黄変（黄疸）、右上腹部の痛み又は腫脹、悪心又は嘔吐、疲労、皮膚のかゆみ		√	
肺炎（肺の感染）：悪寒を伴う高熱、呼吸が速い、咳をしたときの胸痛、痰を伴うことがある咳、疲労、悪心、嘔吐又は下痢、息切れ		√	
血小板減少症（血小板が少ない）：歯茎の出血、鼻血、けがをしたときのあざや出血がいつもより長びく、疲労及び脱力		√	
不明			
光線過敏症（日光に過敏）：日光を浴びると皮膚がかゆくなる、赤くなる		√	

ここに記載されていない困った症状や副作用が発現した場合、又は悪化して日常活動に支障をきたす場合、担当の医療専門家に相談すること。

副作用の報告

医薬品訴訟に関連する副作用が疑われる場合、以下の方法でカナダ保健省に報告することができる。

- オンライン、郵便、又はファックスで報告する方法に関する情報は、以下の Adverse Reaction Reporting（副作用の報告）のウェブページにアクセスする。
(<https://www.canada.ca/en/healthcanada/services/drugs-health-products/medeffect-canada.html>)
又は、
- フリーダイヤル 1-866-234-2345 に電話する。

注：副作用の管理方法に関する情報が必要な場合は、担当の医療専門家に連絡すること。カナダ・ビジランス・プログラム（Canada Vigilance Program）は医学的なアドバイスを行わない。

保管：

- 15°C～30°C で元の容器内で保管する。湿気を避ける。
- 開封後は毎回キャップをしっかり締めること。乾燥剤（錠剤を湿害から保護するためにボトル内に入っている小さなパック）をボトルから取り除かないこと。
- 小児の手や目の届かないところに保管する。
- 服用しなくなった薬の廃棄方法については担当の医療専門家に尋ねること。

REZUROCK の詳細を知りたい場合：

- 担当の医療専門家に相談する。
- 医療専門家向けに作成された製品情報全文（本患者向け医薬品情報が記載されている）を、カナダ保健省ウェブサイト (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drugproduct-database.html>)、製薬会社のウェブサイト (www.sanofi.ca) にアクセスして閲覧するか、1-800-265-7927 に電話して入手する。本添付文書は、sanofi-aventis Canada Inc.によって作成された。

最終改訂日：2022 年 10 月 21 日

AUSTRALIAN PRODUCT INFORMATION

RHOLISTIQ™ Tablets

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring in Australia. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse events at www.tga.gov.au/reporting-problems.

1 NAME OF THE MEDICINE

Belumosudil

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

RHOLISTIQ film-coated tablets contain 200 mg of belumosudil (equivalent to 242.5 mg belumosudil mesilate).

For the full list of excipients, see [Section 6.1](#) List of excipients.

3 PHARMACEUTICAL FORM

RHOLISTIQ 200 mg film-coated tablets are supplied as pale, yellow oblong tablets, debossed with "KDM" on one side and "200" on the other side.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 THERAPEUTIC INDICATIONS

RHOLISTIQ is indicated for the treatment of patients with chronic graft-versus-host disease (chronic GVHD) aged 12 years and older who have an inadequate response to corticosteroids.

4.2 DOSE AND METHOD OF ADMINISTRATION

The recommended dose of RHOLISTIQ is 200 mg given orally once daily.

Swallow RHOLISTIQ tablets whole. Do not cut, crush, or chew tablets.

Advise patients to take RHOLISTIQ at approximately the same time each day with a meal.

If the patient misses a dose of RHOLISTIQ, instruct the patient not to take extra doses to make up the missed dose.

Monitor total bilirubin, aspartate aminotransferase (AST), and alanine aminotransferase (ALT) at least monthly.

Dose Modifications for Adverse Reactions

The recommended RHOLISTIQ dosage modifications for adverse reactions are provided in Table 1.

Table 1: Recommended Dosage Modifications for RHOLISTIQ for Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity	RHOLISTIQ Dosage Modifications
Hepatotoxicity [see Section 4.8 Adverse Effects]	Grade 3 ALT or AST (5x to 20x ULN) or Grade 2 bilirubin (1.5x to 3x ULN)	Hold RHOLISTIQ until recovery of bilirubin, AST and ALT to Grade 0-1, then resume RHOLISTIQ at the recommended dose.
	Grade 4 ALT or AST (more than 20x ULN) or Grade ≥ 3 bilirubin (more than 3x ULN)	Discontinue RHOLISTIQ permanently.
Other adverse reactions [see Section 4.8 Adverse Effects]	Grade 3	Hold RHOLISTIQ until recovery to Grade 0-1, then resume RHOLISTIQ at the recommended dose level.
	Grade 4	Discontinue RHOLISTIQ permanently.

Dose Modification Due to Drug InteractionsStrong CYP3A Inducers

Increase the dosage of RHOLISTIQ to 200 mg twice daily when coadministered with strong CYP3A inducers [see [Section 4.5](#) Interactions with other medicines and other forms of interaction].

Proton Pump Inhibitors

Increase the dosage of RHOLISTIQ to 200 mg twice daily when coadministered with proton pump inhibitors [see [Section 4.5](#) Interactions with other medicines and other forms of interactions].

Dose Modifications for Renal or Hepatic ImpairmentRenal Impairment*Patients with Mild or Moderate Renal Impairment*

No dose modification of RHOLISTIQ is required [see [Section 5.2](#) Pharmacokinetic Properties – Pharmacokinetics in Specific Populations].

Patients with Severe Renal Impairment

No data available for patients with severe renal impairment or for patients with end stage renal disease on dialysis [see [Section 5.2](#) Pharmacokinetic Properties – Pharmacokinetics in Specific Populations]. Use with caution.

Hepatic Impairment*Patients with Mild or Moderate Hepatic Impairment*

No dose modification of RHOLISTIQ is required.

Patients with Severe Hepatic Impairment

No data available for patients with severe hepatic impairment.

Method of Administration

RHOLISTIQ is dosed orally and should be administered with a meal.

Special patient populations

No dose modification is required for patients aged 65 years and older or for adolescent patients.

4.3 CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to belumosudil or to any of the excipients listed in [Section 6.1](#).

4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE

Embryofetal Toxicity

Based on findings in animals, RHOLISTIQ can cause embryofetal harm when administered to a pregnant woman. Embryofetal lethality and fetal malformations were observed in pregnant rats and rabbits administered belumosudil at doses yielding clinically relevant exposure levels [see [Section 4.6](#) Fertility, Pregnancy & Lactation]. If this drug is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus [see [Section 4.6](#) Fertility, Pregnancy & Lactation].

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with RHOLISTIQ and for at least one week after the last dose of RHOLISTIQ. Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with RHOLISTIQ and for at least one week after the last dose of RHOLISTIQ [see [Section 4.6](#) Fertility, Pregnancy & Lactation].

Photosensitivity

RHOLISTIQ absorbs UV light and shows affinity for melanin. RHOLISTIQ demonstrated phototoxicity in an *in vitro* assay using Balb/c 3T3 mouse fibroblast cells. While phototoxicity has not been observed in clinical studies, patients should be advised that skin reactions due to phototoxicity could potentially occur with RHOLISTIQ.

Use in the Elderly

Of the 186 patients with chronic GVHD in clinical studies of RHOLISTIQ, 25.8% were 65 years and older. No overall differences in safety or effectiveness of RHOLISTIQ were observed between these patients and younger patients.

Paediatric Use

Use of RHOLISTIQ in paediatric patients 12 years and older is supported by evidence from studies in adults with additional population pharmacokinetic data demonstrating that age and body weight had no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of drug substance, that the exposure of drug substance is expected to be similar between adults and paediatric patients age 12 years and older, and that the course of disease is sufficiently similar in adult and paediatric patients to allow extrapolation of data in adults to these paediatric patients.

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

Effects on Laboratory Tests

No data available.

4.5 INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES AND OTHER FORMS OF INTERACTIONS

Effects of strong CYP3A Inducers on RHOLISTIQ

Table 2 summarises drug interactions that affect the pharmacokinetics of belumosudil.

Table 2: Drug Interactions that affect RHOLISTIQ

Strong CYP3A4 Inducers	
Clinical Impact	The coadministration of strong CYP3A4 inducers with RHOLISTIQ may decrease belumosudil exposure
Prevention or Management	Increase the dosage of RHOLISTIQ to 200 mg twice a day when coadministered with strong CYP3A inducers.

Effect of Proton Pump Inhibitors on RHOLISTIQ

Table 3 summarises drug interactions that affect the pharmacokinetics of belumosudil.

Table 3: Drug Interactions that affect RHOLISTIQ

Proton Pump Inhibitors	
<i>Clinical Impact</i>	The coadministration of proton pump inhibitors with RHOLISTIQ may decrease belumosudil exposure
<i>Prevention or Management</i>	Increase the dosage of RHOLISTIQ to 200 mg twice a day when coadministered with proton pump inhibitors.

4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION

Effects on fertility

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

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

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

Females and Males of Reproductive Potential

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

Pregnancy Testing

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

Contraception

Females

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

Males

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

Use in Pregnancy – Pregnancy Category D

RHOLISTIQ can cause embryofetal harm based on findings from animal studies and its mechanism of action. There are no available human data on RHOLISTIQ use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage.

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

All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

In pregnant rats, oral administration of belumosudil reduced fetal weight at ≥ 150 mg/kg/day and resulted in embryoletality at 300 mg/kg/day (yielding 3–9 times the exposure in patients at the maximum recommended human dose). Fetal malformations were observed at ≥ 50 mg/kg/day and included absence of anus and tail, whole body oedema, omphalocele and dome-shaped head. In rabbits, abortions, increased post-implantation loss, decreased live litter size, decreased fetal body weight, and fetal malformations at oral doses ≥ 125 mg/kg/day (approximately 0.4 times the human exposure at the recommended dose based on AUC) were observed. Malformations observed in rabbits involved the tail (short), ribs (branched, fused or misshapen), sternbrae (fused) and thoracic vertebral neural arches (fused, misaligned or misshapen).

Use in lactation

No data are available regarding the presence of belumosudil or its metabolites in animal or human milk or its effects on the breastfed child, or on milk production. Because of the potential

for serious adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with RHOLISTIQ and for at least one week after the last dose.

4.7 EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES

RHOLISTIQ has no influence on the ability to drive and use machines. The clinical status of the patient should be considered when assessing the patient's ability to perform tasks that require judgment, motor, or cognitive skills.

4.8 ADVERSE EFFECTS (UNDESIRABLE EFFECTS)

The following clinically significant adverse events are discussed in more detail in other sections of the Product Information.

- Embryofetal toxicity [see [Section 4.4](#) Warnings and Precautions].

Because clinical trials are conducted under widely variable conditions, adverse reaction rates observed in clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates of clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Chronic Graft versus Host Disease

In the chronic GVHD program, 186 patients were exposed to belumosudil with a median duration of exposure of 9.9 months (range 0.4 – 44.7). There were 83 patients given the proposed 200 mg/day dose and median duration of exposure for these patients was 9.2 months (range 0.5 – 44.7), with 34 patients having received ≥ 12 months of treatment.

Fatal adverse reaction was reported in one patient with severe nausea, vomiting, diarrhea and multi-organ failure.

Permanent discontinuation of RHOLISTIQ due to adverse events occurred in 18% of patients. The adverse event which resulted in permanent discontinuation in RHOLISTIQ in $>3\%$ of patients included nausea (4%). Adverse events leading to dose interruption occurred in 29% of patients. The adverse events leading to dose interruption in $\geq 2\%$ were infections (11%), diarrhea (4%), and asthenia, dyspnea, hemorrhage, hypotension, liver function test abnormal, nausea, pyrexia, edema, and renal failure (2% each).

The most common ($\geq 20\%$) adverse events, including laboratory abnormalities, were infections, asthenia, nausea, diarrhea, cough, oedema, hemorrhage, abdominal pain, musculoskeletal pain, headache, phosphate decreased, gamma glutamyl transferase increased, lymphocytes decreased, and hypertension.

Table 4 summarises the nonlaboratory adverse events.

Table 4: Nonlaboratory Adverse Events in $\geq 10\%$ Patients with Chronic GVHD Treated with RHOLISTIQ

Adverse Event	RHOLISTIQ 200 mg once daily (N=83)	
	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
Infections and infestations		
Infection (pathogen not specified) ^a	53	16
Viral infection ^b	19	4
Bacterial infection ^c	16	4
General disorders and administration site conditions		
Asthenia ^d	46	4
Oedema ^e	27	1
Pyrexia	18	1
Gastrointestinal		
Nausea ^f	42	4
Diarrhea	35	5
Abdominal pain ^g	22	1
Dysphagia	16	0
Respiratory, thoracic and mediastinal		
Dyspnea ^h	33	5
Cough ⁱ	30	0
Nasal congestion	12	0
Vascular		
Hemorrhage ^j	23	5
Hypertension	21	7
Musculoskeletal and connective tissue		
Musculoskeletal pain ^k	22	4
Muscle spasm	17	0
Arthralgia	15	2
Nervous system		
Headache ^l	21	0
Metabolism and nutrition		

Adverse Event	RHOLISTIQ 200 mg once daily (N=83)	
	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
Decreased appetite	17	1
Skin and subcutaneous		
Rash ^m	12	0
Pruritus ⁿ	11	0

^a infection with an unspecified pathogen includes acute sinusitis, device related infection, ear infection, folliculitis, gastroenteritis, gastrointestinal infection, hordeolum, infectious colitis, lung infection, skin infection, tooth infection, urinary tract infection, wound infection, upper respiratory tract infection, pneumonia, conjunctivitis, sinusitis, respiratory tract infection, bronchitis, sepsis, septic shock.

^b includes influenza, rhinovirus infection, gastroenteritis viral, viral upper respiratory tract infection, bronchitis viral, Epstein-Barr viremia, Epstein-Barr virus infection, parainfluenzae virus infection, Varicella zoster virus infection, viral infection.

^c includes cellulitis, Helicobacter infection, Staphylococcal bacteremia, catheter site cellulitis, Clostridium difficile colitis, Escherichia urinary tract infection, gastroenteritis Escherichia coli, Pseudomonas infection, urinary tract infection bacterial.

^d includes fatigue, asthenia, malaise.

^e includes edema peripheral, generalized edema, face edema, localized edema, edema.

^f includes nausea, vomiting.

^g includes abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal pain lower.

^h includes dyspnea, dyspnea exertional, apnea, orthopnea, sleep apnea syndrome.

ⁱ includes cough, productive cough.

^j includes contusion, hematoma, epistaxis, increased tendency to bruise, conjunctival hemorrhage, hematochezia, mouth hemorrhage, catheter site hemorrhage, hematuria, hemothorax, purpura.

^k includes pain in extremity, back pain, flank pain, limb discomfort, musculoskeletal chest pain, neck pain, musculoskeletal pain.

^l includes headache, migraine.

^m includes rash, rash maculo-papular, rash erythematous, rash generalized, dermatitis exfoliative.

ⁿ includes pruritus, pruritus generalized.

Table 5 summarises the laboratory abnormalities in RHOLISTIQ.

Table 5: Select Laboratory Abnormalities in Patients with Chronic GVHD Treated with RHOLISTIQ

	RHOLISTIQ 200 mg once daily		
	Grade 0-1 Baseline	Grade 2-4 Max Post	Grade 3-4 Max Post
Parameter	N	(%)	(%)
Chemistry			
Phosphate Decreased	76	28	7
Gamma Glutamyl Transferase Increased	47	21	11
Calcium Decreased	82	12	1

	RHOLISTIQ 200 mg once daily		
	Grade 0-1 Baseline	Grade 2-4 Max Post	Grade 3-4 Max Post
Alkaline Phosphatase Increased	80	9	0
Potassium Increased	82	7	1
Alanine Aminotransferase Increased	83	7	2
Creatinine Increased	83	4	0
Hematology			
Lymphocytes Decreased	62	29	13
Hemoglobin Decreased	79	11	1
Platelets Decreased	82	10	5
Neutrophil Count Decreased	83	8	4

Description of selected adverse reactions

Increased ALT or AST

Elevations of ALT and AST were reported in patients treated with RHOLISTIQ 200 mg once daily in chronic GVHD trials. The majority were mild in severity (Grade 1) and resolved with few drug discontinuations, drug interruptions or dose reductions.

Cytopenia

Cytopenia was reported in 14.5% of patients treated with RHOLISTIQ 200 mg once daily in chronic GVHD trials, anemia and decreased hemoglobin being the largest group of cytopenias. Most patients recovered and no drug interruptions, discontinuations or dose reductions were required. Grade 3 cytopenias were often associated with relapse of the underlying malignancy.

Reporting suspected adverse effects

Reporting suspected adverse reactions after registration of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit-risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions at www.tga.gov.au/reporting-problems.

4.9 OVERDOSE

There is no specific experience in the management of RHOLISTIQ overdose in patients. There is no known antidote for overdoses with RHOLISTIQ. Single doses up to 1000 mg have been given with acceptable tolerability in healthy volunteers. Appropriate supportive treatment should be given.

For information on the management of overdose, contact the Poisons Information Centre on 13 11 26 (Australia).

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 PHARMACODYNAMIC PROPERTIES

Mechanism of action

Belumosudil is a potent and selective inhibitor of Rho-associated, coiled-coil containing protein kinase-2 (ROCK2). In chronic GVHD, naïve T cells are skewed to a pro-inflammatory T-cell phenotype, known as Th17, with aberrant activation of ROCK2 promoting the synthesis of the pro-inflammatory cytokines interleukin-17 (IL-17) and IL-21. ROCK2 activation is also recognised to promote pro-fibrotic processes and suppress regulatory T cells. *In vitro*, belumosudil was shown to suppress IL-17 and IL-21 release from human peripheral blood mononuclear cells and to shift the Th17/Treg balance of human T cells (mediated via downregulation of STAT3 phosphorylation and upregulation of STAT5 phosphorylation, respectively). Anti-fibrotic activity was evident for belumosudil in experiments with cultured human lung fibroblasts. *In vivo*, belumosudil demonstrated efficacy in mice models of chronic GVHD.

Clinical trials

Chronic Graft versus Host Disease

Study KD025-213 (NCT03640481) was a randomised, open-label, multicentre study of RHOLISTIQ for treatment of patients with chronic GVHD who had received 2 to 5 prior lines of systemic therapy and required additional treatment. Patients were randomised to receive 200 mg once daily (N=66) or 200 mg twice daily (N=66) of RHOLISTIQ. Patients were excluded from the studies if platelets were $< 50 \times 10^9/L$; absolute neutrophil count $< 1.5 \times 10^9/L$; AST or ALT $> 3 \times ULN$; total bilirubin $> 1.5 \times ULN$; QTc(F) > 480 ms; eGFR < 30 mL/min/1.73 m²; or FEV1 $\leq 39\%$. There were 66 patients treated with RHOLISTIQ 200 mg taken orally once daily. Concomitant treatment with supportive care therapies for chronic GVHD was permitted. Concomitant treatment with GVHD prophylaxis and standard care systemic chronic GVHD therapies was permitted as long as the subject has been on a stable dose for at least 2 weeks prior to study. Initiation of new systemic chronic GVHD therapy while on study was not permitted.

Demographics and baseline characteristics are summarised in Table 6.

Table 6: Demographics and Baseline Characteristics of Patients with Chronic GVHD

	RHOLISTIQ 200 mg once daily (N=65)^a
Age, Median, Years (minimum, maximum)	53 (21, 77)
Age ≥ 65 Years, n (%)	17 (26)
Males, n (%)	42 (65)
Race, n (%)	
White	54 (83)

	RHOLISTIQ 200 mg once daily (N=65)^a
Black	6 (9)
Other or Not Reported	5 (8)
Median (range) time (months) from Chronic GVHD Diagnosis	25.3 (1.9, 162.4)
≥ 4 Organs Involved, n (%)	31 (48)
Median (range) Number of Prior Lines of Therapy	3 (2, 6)
Number of Prior Lines of Therapy, n (%)	
2	23 (35)
3	12 (19)
4	15 (23)
≥5	15 (23)
Prior chronic GVHD treatment with ibrutinib, n (%)	21 (32)
Prior chronic GVHD treatment with ruxolitinib, n (%)	20 (31)
Refractory to Last Therapy, n (% ^b)	43/55 (78)
Severe chronic GVHD, n (%)	46 (71)
Median (range) Global Severity Rating	7 (2, 9)
Median (range) Lee Symptom Scale Score at baseline	27 (7, 56)
Median (range) Corticosteroid dose at baseline (PE/kg) ^c	0.19 (0.03, 0.95)

^a Excludes 1 inevaluable patient from the total of 66 patients treated with RHOLISTIQ 200 mg taken orally once daily

^b Denominator excludes patients with unknown status

^c Prednisone equivalents/kilogram

The efficacy of RHOLISTIQ was based on overall response rate (ORR) occurring by Cycle 7 Day 1 (C7D1) where overall response included complete response or partial response according to the 2014 NIH Response Criteria. The ORR results are presented in Table 7. The ORR was 75% (95% CI: 63, 85).

Table 7: Overall Response Rate Occurring by Cycle 7 Day 1 for Patients with Chronic GVHD in Study KD025-213

	RHOLISTIQ 200 mg once daily (N =65)^a
Overall Response Rate	49 (75%)

95% Confidence Interval ^b	(63%, 85%)
Complete Response	4 (6%)
Partial Response	45 (69%)

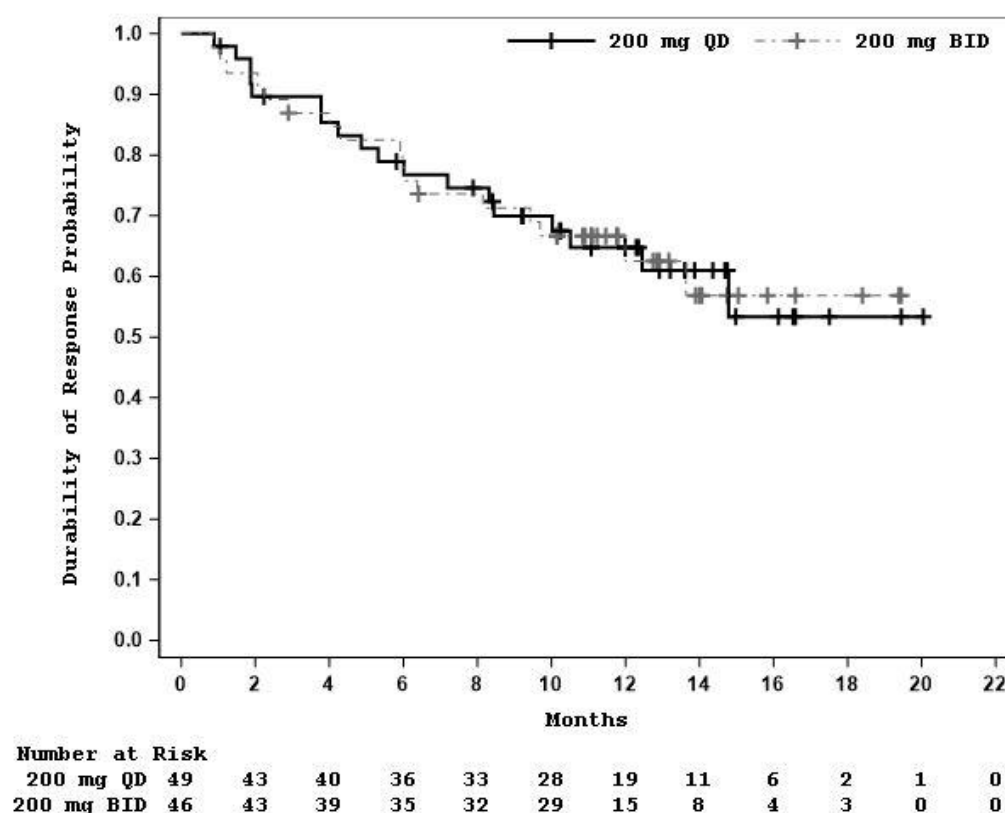
^a Excludes 1 inevaluable patient from the total of 66 patients treated with RHOLISTIQ 200 mg taken orally once daily

^b Estimated using Clopper-Pearson method

ORR results were supported by exploratory analyses of patient-reported symptom bother which showed at least a 7-point decrease in the Lee Symptom Scale summary score through Cycle 7 Day 1 in 52% (95% CI: 40, 65) of patients.

The duration of response (DOR) was calculated from first response by C7D1 to death or new systemic therapies for chronic GVHD. Median DOR was not reached in the 200 mg once daily group. Durability of response was longer than 6 months in 79% (95% CI: 64, 88) and longer than 12 months in 62% (95% CI: 46, 74) of patients in the 200 mg once daily group. The median duration of response calculated from first response to first documentation of deterioration from best ORR, initiation of new systemic therapy for chronic GVHD, or death was 3.7 months (95% CI: 1.9, 8.3). The median duration of response, calculated from first response to progression from nadir in any organ, death, or new systemic therapies for chronic GVHD, was 1.9 months (95% CI: 1.2, 2.9). The Kaplan-Meier curve for DOR is in Figure 1. The median time to first response was 1.8 months (95% CI: 1.0, 1.9). The median (range) duration of follow-up for efficacy is 13.5 months (0.6, 21.9).

Figure 1: Kaplan-Meier Curve for Duration of Response in Study KD025-213



5.2 PHARMACOKINETIC PROPERTIES

The following pharmacokinetic parameters are presented for chronic GVHD patients administered belumosudil 200 mg once daily, unless otherwise specified. The mean (% coefficient of variation, %CV) steady-state AUC and $C_{\max}$ of belumosudil was 22700 (48%) h•ng/mL and 2390 (44%) ng/mL, respectively. Belumosudil $C_{\max}$ and AUC increased in an approximately proportional manner over a dosage range of 200 and 400 mg (1 to 2 times once daily recommended dosage). The accumulation ratio of belumosudil was 1.4.

Absorption

Median $T_{\max}$ of belumosudil at steady state was 1.26 to 2.53 hours following administration of 200 mg once daily or twice daily in patients. The mean (%CV) bioavailability was 64% (17%) following a single belumosudil dose in healthy subjects.

Effect of Food

Belumosudil $C_{\max}$ and AUC increased 2.2 times and 2 times, respectively, following administration of a single belumosudil dose with a high-fat and high-calorie meal (800 to 1,000 calories with approximately 50% of total caloric content of the meal from fat) compared to the fasted state in healthy subjects. Median $T_{\max}$ was delayed 0.5 hours.

Distribution

The geometric mean volume of distribution after a single dose of belumosudil in healthy subjects was 184 L (geo CV% 67.7%).

Belumosudil binding to human serum albumin and human α_1 -acid glycoprotein was 99.9% and 98.6%, respectively, *in vitro*.

The mean (%CV) elimination half-life of belumosudil was 19 hours (39%), and clearance was 9.83 L/hours (46%) in patients.

Metabolism

Belumosudil is primarily metabolised by CYP3A4, and to a lesser extent by CYP2C8, CYP2D6 and UGT1A9, *in vitro*.

Excretion

Following a single oral dose of radiolabeled belumosudil, 85% of radioactivity was recovered in faeces and less than 5% was recovered in urine.

Pharmacokinetics in Specific Populations

No clinically relevant differences in belumosudil pharmacokinetics were observed with regard to age, race, sex, weight, or renal impairment (mild or moderate). Severe renal impairment has not been studied.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies and Model-Informed Approaches

Effects of Other Drugs on Belumosudil

Strong CYP3A Inhibitors: There was no clinically meaningful effect on belumosudil exposure when coadministered with itraconazole (a strong CYP3A inhibitor) in healthy subjects.

Strong CYP3A Inducers: The coadministration of rifampin (a strong CYP3A4 inducer) decreased belumosudil $C_{\max}$ by 59% and AUC by 72%.

Moderate CYP3A Inducers: The coadministration of efavirenz is predicted to decrease belumosudil $C_{\max}$ by 32% and AUC by 35% in healthy subjects.

Proton Pump Inhibitors: The coadministration of rabeprazole decreased belumosudil $C_{\max}$ by 87% and AUC by 80%, and omeprazole decreased belumosudil $C_{\max}$ by 68% and AUC by 47% in healthy subjects.

Effects of Belumosudil on Other Drugs

CYP3A Substrates: The coadministration of belumosudil is predicted to increase midazolam (a sensitive CYP3A substrate) $C_{\max}$ and AUC approximately 1.3- and 1.5-fold, respectively.

CYP2C9 Substrates: The coadministration of belumosudil is not expected to have clinically meaningful effect on the exposure of CYP2C9 substrates (such as warfarin).

CYP2C8 Substrates: The coadministration of belumosudil is not expected to have clinically meaningful effect on the exposure of CYP2C8 substrates that are not an OATP1B1 substrate.

In Vitro Studies

Effects of Belumosudil on CYP and UGT enzymes

Belumosudil inhibits CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGT1A1 and UGT1A9. RHOLISTIQ may increase the concentrations of co-administered drugs that are substrates of these enzymes.

Transporters

Belumosudil is a substrate of P-gp. Belumosudil inhibits BCRP, P-gp, OATP1B1, MATE1 and MATE2-K. RHOLISTIQ may increase the concentrations of co-administered drugs that are substrates of these transporters.

5.3 PRECLINICAL SAFETY DATA

Genotoxicity

Belumosudil was not mutagenic in an *in vitro* bacterial mutagenicity (Ames) assay and was not clastogenic in either an *in vitro* chromosome aberration assay human lymphocytes or an *in vivo* rat bone marrow micronucleus assay.

Carcinogenicity

Carcinogenicity studies have not been conducted with belumosudil.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 LIST OF EXCIPIENTS

Microcrystalline cellulose, hypromellose, croscarmellose sodium, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate and OPADRY II complete film coating system 85F32410 YELLOW.

6.2 INCOMPATIBILITIES

Nil.

6.3 SHELF LIFE

In Australia, information on the shelf life can be found on the public summary of the Australian Register of Therapeutic Goods (ARTG). The expiry date can be found on the packaging.

6.4 SPECIAL PRECAUTIONS FOR STORAGE

Store below 25°C.

6.5 NATURE AND CONTENTS OF CONTAINER

200 mg film-coated tablets: 30 tablets in an HDPE bottle with a child-resistant closure and a desiccant canister labelled 'Do not eat'.

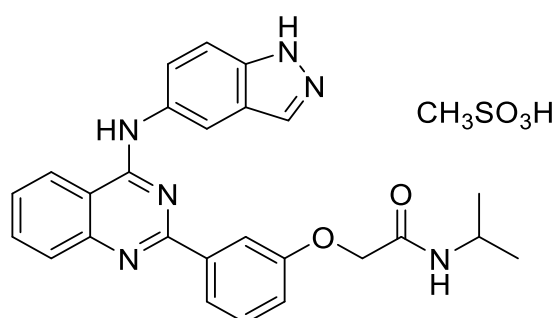
6.6 SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL

In Australia, any unused medicine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

6.7 PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES

Belumosudil mesilate is a selective Rho-associated, coiled-coil containing protein kinase-2 (ROCK2) inhibitor. The chemical name is 2-{3-[4-(1H-indazol-5-ylamino)-2-quinazolinyl]phenoxy}-N-(propan-2-yl) acetamide methanesulfonate (1:1). The molecular formula is $C_{27}H_{28}N_6O_5S$ and the molecular weight is 548.62 g/mol.

Chemical structure



CAS number

911417-87-3 (free base)

2109704-99-4 (mesilate salt)

7 MEDICINE SCHEDULE (POISONS STANDARD)

Prescription Only Medicine (Schedule 4)

8 SPONSOR

Kadmon Oceania Pty Ltd
Level 13, 77 Castlereagh St
Sydney
NSW 2000

9 DATE OF FIRST APPROVAL

12 November 2021

10 DATE OF REVISION

Not Applicable

SUMMARY TABLE OF CHANGES

Section Changed	Summary of new information
N/A	New Document

製品情報（オーストラリア）

RHOLISTIQ™錠

▼本医薬品はオーストラリアにおいて追加モニタリングの対象である。このモニタリングにより、安全性に関する新たな情報の確認が速やかに行える。医療専門家は、有害事象が疑われる場合はすべて www.tga.gov.au/reporting-problems に報告するよう求められている。

1 医薬品名

ベルモスジル

2 定性的及び定量的組成

RHOLISTIQ フィルムコーティング錠は、ベルモスジル 200 mg（ベルモスジルメシル酸塩 242.5 mg に相当）を含有する。

添加物の全一覧については、[6.1 項](#)「添加物一覧」を参照のこと。

3 剤型

RHOLISTIQ 200 mg フィルムコーティング錠は、微黄色長楕円形の錠剤で、片面に「KDM」、もう片面に「200」と刻印されている。

4 臨床特性

4.1 適応症

RHOLISTIQ は、コルチコステロイドの効果が不十分な、慢性移植片対宿主病（慢性 GVHD）を有する 12 歳以上の患者の治療に適応とする。

4.2 用量及び投与方法

RHOLISTIQ の推奨用量は、200 mg 1 日 1 回経口投与である。

RHOLISTIQ 錠は錠剤ごと飲み込むこと。錠剤を割ったり、砕いたり、噛んだりしないこと。

RHOLISTIQ は毎日ほぼ同じ時刻に食直後に服用するよう患者に助言する。

患者が RHOLISTIQ を服用しなかった場合は、服用しなかった分を補うために余分に服用しないよう患者に指示する。

総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）を、少なくとも月に 1 回モニタリングする。

副作用に対する用量調節

表 1 に、副作用に対する RHOLISTIQ の推奨用量調節を示す。

表 1：副作用に対する RHOLISTIQ の推奨用量調節

副作用	重症度	RHOLISTIQ の用量調節
肝毒性 [4.8 項「副作用」参照]	グレード 3 の ALT 若しくは AST（基準値上限の 5 倍～20 倍）、又はグレード 2 のビリルビン（基準値上限の 1.5 倍～3 倍）	ビリルビン、AST 及び ALT がグレード 0～1 に回復するまで RHOLISTIQ を中断した後、推奨用量で RHOLISTIQ を再開する。
	グレード 4 の ALT 若しくは AST（基準値上限の 20 倍超）、又はグレード 3 以上のビリルビン（基準値上限の 3 倍超）	RHOLISTIQ の投与を中止する。
その他の副作用 [4.8 項「副作用」参照]	グレード 3	グレード 0～1 に回復するまで RHOLISTIQ を中断した後、推奨用量で RHOLISTIQ を再開する。
	グレード 4	RHOLISTIQ の投与を中止する。

薬物相互作用による用量調節

強力な CYP3A 誘導剤

強力な CYP3A 誘導剤と併用投与する場合は、RHOLISTIQ の用量を 200 mg 1 日 2 回に増量する [4.5 項「他剤との相互作用及びその他の相互作用」参照]。

プロトンポンプ阻害剤

プロトンポンプ阻害剤と併用投与する場合は、RHOLISTIQ の用量を 200 mg 1 日 2 回に増量する [4.5 項「他剤との相互作用及びその他の相互作用」参照]。

腎機能障害又は肝機能障害のための用量調節

腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害患者

RHOLISTIQ の用量調節は必要ない [5.2 項「薬物動態特性」－「特定の集団における薬物動態」参照]。

重度の腎機能障害患者

重度の腎機能障害患者に関するデータも透析を受けている末期腎機能障害患者に関するデータも得られていない [5.2 項「薬物動態特性」 – 「特定の集団における薬物動態」参照]。慎重に投与すること。

肝機能障害

軽度又は中等度の肝機能障害患者

RHOLISTIQ の用量調節は必要ない。

重度の肝機能障害患者

重度の肝機能障害患者に関するデータは得られていない。

投与方法

RHOLISTIQ は、食後に経口投与する。

特定の患者集団

65 歳以上の患者及び青少年患者に対する用量調節は必要ない。

4.3 禁忌

ベルモスジル又は 6.1 項に記載の添加物のいずれかに対する過敏症。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

胚・胎児毒性

動物で認められた所見に基づくと、RHOLISTIQ は妊婦に投与した場合、胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。胚・胎児致死性及び胎児奇形が、臨床曝露量をもたらす用量でベルモスジルを投与した妊娠ラット及び妊娠ウサギで認められた [4.6 項「生殖能、妊娠、及び授乳」参照]。患者が、妊娠中に本剤を服用した場合、又は本剤の服用期間中に妊娠した場合は、胎児に対する潜在的リスクについて患者に知らせる [4.6 項「生殖能、妊娠、及び授乳」参照]。

妊娠可能な女性には、RHOLISTIQ の投与期間中及び RHOLISTIQ の最終投与後 1 週間以上は有効な避妊法を用いるよう助言する。妊娠可能な女性パートナーがいる男性には、RHOLISTIQ の投与期間中及び RHOLISTIQ の最終投与後 1 週間以上は有効な避妊法を用いるよう助言する [4.6 項「生殖能、妊娠、及び授乳」参照]。

光線過敏症

RHOLISTIQ は紫外線を吸収し、メラニンに親和性を示す。RHOLISTIQ は Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 試験で光毒性を示した。臨床試験では光毒性は認められていないが、RHOLISTIQ 投与により光毒性による皮膚障害が発現する可能性があることを患者に説明する必要がある。

高齢者への投与

RHOLISTIQ の臨床試験における慢性 GVHD 患者 186 名のうち、25.8%が 65 歳以上であった。RHOLISTIQ の安全性及び有効性は、高齢患者と若年患者との間で全体的に差は認められなかった。

小児への投与

12 歳以上の小児患者に対する RHOLISTIQ の使用は、成人を対象とした試験から得られたエビデンスで裏付けられており、さらに、母集団薬物動態データから、年齢及び体重が原薬の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないこと、原薬の曝露量が成人患者と 12 歳以上の小児患者とで同程度であることが予想されること、及び成人患者と小児患者とで疾患経過が十分に類似しており成人患者のデータを小児患者に外挿することができることが示されている。

12 歳未満の小児患者に対する RHOLISTIQ の安全性及び有効性は確立されていない。

臨床検査値に及ぼす影響

データは得られていない。

4.5 他剤との相互作用及びその他の相互作用

強力な CYP3A 誘導剤が RHOLISTIQ に及ぼす影響

表 2 に、ベルモスジルの薬物動態に影響を及ぼす薬物相互作用の要約を示す。

表 2 : RHOLISTIQ に影響を及ぼす薬物相互作用

強力な CYP3A4 誘導剤	
臨床的影響	RHOLISTIQ を強力な CYP3A4 誘導剤と併用投与すると、ベルモスジル曝露量が低下する可能性がある。
予防及び管理	強力な CYP3A 誘導剤と併用投与する場合は、RHOLISTIQ の用量を 200 mg 1 日 2 回に増量する。

プロトンポンプ阻害剤が RHOLISTIQ に及ぼす影響

表 3 に、ベルモスジルの薬物動態に影響を及ぼす薬物相互作用の要約を示す。

表 3 : RHOLISTIQ に影響を及ぼす薬物相互作用

プロトンポンプ阻害剤	
臨床的影響	RHOLISTIQ をプロトンポンプ阻害剤と併用投与するとベルモスジル曝露量が低下する可能性がある。
予防及び管理	プロトンポンプ阻害剤と併用投与する場合は、RHOLISTIQ の用量を 200 mg 1 日 2 回に増量する。

4.6 生殖能、妊娠、及び授乳

生殖能に及ぼす影響

動物試験で認められた所見に基づく、RHOLISTIQ は男性の生殖能を損なう可能性がある。

雄ラットでは、ベルモスジル 275 mg/kg/day（血漿中 AUC に基づき、患者曝露量は最大推奨ヒト用量 200 mg/day の 8 倍）の経口投与により生殖能が損なわれ、精子数減少、精子運動性低下、異常精子数増加、並びに精巣及び精巣上体の退行性変化が認められた。同様の退行性変化が、ベルモスジル 35 mg/kg/day 以上（患者の全身曝露量をわずかに上回るに過ぎない全身曝露量）を投与した雄イヌの生殖器系で認められた。雄ラットにおける生殖能の障害は可逆性であることが示された。

ベルモスジルは、最大 275 mg/kg/day（最大推奨ヒト用量投与時の患者の曝露量の 9 倍）の経口投与で、雌ラットの妊娠発生率に影響を及ぼさなかった。しかし、本用量で胚致死性（生存胚数の減少に伴う着床後胚損失率の増加）が明らかとなり、これは母体毒性と同時に発現した。

生殖能力を有する女性及び男性

RHOLISTIQ は妊婦に投与すると胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性がある [「妊婦への投与」参照]。

妊娠検査

RHOLISTIQ 投与開始前に、妊娠可能な女性の妊娠状況を確認する。

避妊

女性

妊娠可能な女性には、RHOLISTIQ の投与期間中及び RHOLISTIQ の最終投与後 1 週間以上は有効な避妊法を用いるよう助言する。妊娠中に本剤を使用した場合、又は本剤の服用期間中に妊娠した場合は、胎児に対する潜在的リスクについて患者に説明する。

男性

妊娠可能な女性パートナーがいる男性患者には、RHOLISTIQ の投与期間中及び RHOLISTIQ の最終投与後 1 週間以上は有効な避妊法を用いるよう助言する。

妊婦への投与 – 胎児危険度分類 D

RHOLISTIQ は、動物試験で認められた所見及びその作用機序に基づく、胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。RHOLISTIQ の妊婦への投与に関するヒトデータは得られておらず、重大な先天異常及び流産の薬物関連リスクに関する情報はない。

妊娠中に RHOLISTIQ を使用した場合、又は RHOLISTIQ の服用期間中に妊娠した場合は、胎児に対する潜在的リスクについて患者に知らせる。

すべての妊娠には、先天異常、妊娠損失、その他の有害転帰が生じる背景リスクがある。適応対象患者の重大な先天異常及び流産の背景リスクは不明である。

妊娠ラットにベルモスジルを経口投与したところ、150 mg/kg/day 以上で胎児体重が減少し、300 mg/kg/day（最大推奨ヒト用量投与時の患者の曝露量の3～9倍）で胚致死性が認められた。50 mg/kg/day 以上の投与で、肛門及び尾の欠如、全身浮腫、臍帯ヘルニア、及びドーム状頭部などの胎児奇形が認められた。ウサギに 125 mg/kg/day 以上（AUC に基づき、推奨用量投与時のヒト曝露量の約 0.4 倍）を経口投与したところ、流産、着床後胚損失率の増加、生存同腹児数の減少、胎児体重の減少、及び胎児奇形が認められた。ウサギで認められた奇形は、尾（短い）、肋骨（分枝、癒合、又は変形）、胸骨分節（癒合）、及び胸椎神経弓（癒合、配列異常、又は形態異常）であった。

授乳婦への投与

動物又はヒトの乳汁中へのベルモスジル又はその代謝物の移行、及び授乳児又は母乳産生に及ぼす影響に関するデータは得られていない。乳児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、RHOLISTIQ の投与期間中及び最終投与後 1 週間以上は授乳しないよう授乳婦に助言する。

4.7 自動車の運転及び機械操作能力に対する影響

RHOLISTIQ は自動車の運転及び機械操作能力に影響を及ぼさない。判断機能、運動機能、又は認知機能を必要とする作業を行う能力を評価する際は、患者の臨床状態を考慮する。

4.8 副作用（望ましくない作用）

以下の臨床的に重大な有害事象については、本製品情報の別の項で詳細に考察する。

- 胚・胎児毒性 [4.4 項「警告及び注意」参照]。

臨床試験はさまざまな条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現割合を、別の薬剤の臨床試験での発現割合と直接比較することはできない。また、臨床現場で認められる発現割合を反映しない可能性がある。

慢性移植片対宿主病

慢性 GVHD プログラムでは、患者 186 名にベルモスジルを投与し、これらの患者の曝露期間中央値は 9.9（範囲 0.4～44.7）ヵ月間であった。患者 83 名に推奨用量 200 mg/day を投与し、これらの患者の曝露期間中央値は 9.2（範囲 0.5～44.7）ヵ月であり、34 名には 12 ヶ月以上投与した。

致死的な副作用が、重度の悪心、嘔吐、下痢、及び多臓器不全が認められた患者 1 名で報告された。

有害事象のために RHOLISTIQ の投与を中止したのは患者の 18%であった。患者の 3%超で RHOLISTIQ の投与中止に至った有害事象は悪心（4%）であった。投与中断

に至った有害事象が患者の 29%で認められた。患者の 2%以上で投与中断に至った有害事象は、感染症（11%）、下痢（4%）、及び無力症、呼吸困難、出血、低血圧、肝機能検査異常、悪心、発熱、浮腫、及び腎不全（各 2%）であった。

臨床検査値異常を含み、高頻度（20%以上）に認められた有害事象は、感染症、無力症、悪心、下痢、咳嗽、浮腫、出血、腹痛、筋骨格痛、頭痛、リン酸塩減少、γ グルタミルトランスフェラーゼ増加、リンパ球減少、及び高血圧であった。

表 4 に、臨床検査値以外の有害事象の要約を示す。

表 4：RHOLISTIQ の投与を受けた慢性 GVHD 患者の 10%以上で認められた臨床検査値以外の有害事象

有害事象	RHOLISTIQ 200 mg 1 日 1 回 (N=83)	
	全グレード (%)	グレード 3~4 (%)
感染症および寄生虫症		
感染（病原体不明） ^a	53	16
ウイルス感染 ^b	19	4
細菌感染 ^c	16	4
一般・全身障害および投与部位の状態		
無力症 ^d	46	4
浮腫 ^e	27	1
発熱	18	1
胃腸障害		
悪心 ^f	42	4
下痢	35	5
腹痛 ^g	22	1
嚥下障害	16	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難 ^h	33	5
咳嗽 ⁱ	30	0
鼻閉	12	0

	RHOLISTIQ 200 mg 1 日 1 回 (N=83)	
有害事象	全グレード (%)	グレード 3~4 (%)
血管障害		
出血 ^j	23	5
高血圧	21	7
筋骨格系および結合組織障害		
筋骨格痛 ^k	22	4
筋痙攣	17	0
関節痛	15	2
神経系障害		
頭痛 ^l	21	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	17	1
皮膚および皮下組織障害		
発疹 ^m	12	0
そう痒症 ⁿ	11	0

^a 病原体不明の感染症には、急性副鼻腔炎、医療機器関連感染、耳感染、毛包炎、胃腸炎、消化管感染、麦粒腫、感染性大腸炎、肺感染症、皮膚感染、歯感染、尿路感染、創傷感染、上気道感染、肺炎、結膜炎、副鼻腔炎、気道感染、気管支炎、敗血症、敗血症性ショックが含まれる。

^b インフルエンザ、ライノウイルス感染、ウイルス性胃腸炎、ウイルス性上気道感染、ウイルス性気管支炎、エプスタイン・バーウイルス血症、エプスタイン・バーウイルス感染、パラインフルエンザウイルス感染、水痘帯状疱疹ウイルス感染、ウイルス感染が含まれる。

^c 蜂巣炎、ヘリコバクター感染、ドウ球菌性菌血症、カテーテル留置部位蜂巣炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、大腸菌性尿路感染、大腸菌性胃腸炎、シェードモナス感染、細菌性尿路感染が含まれる。

^d 疲労、無力症、倦怠感が含まれる。

^e 末梢性浮腫、全身性浮腫、顔面浮腫、限局性浮腫、浮腫が含まれる。

^f 悪心、嘔吐が含まれる。

^g 腹痛、上腹部痛、下腹部痛が含まれる。

^h 呼吸困難、労作性呼吸困難、無呼吸、起坐呼吸、睡眠時無呼吸症候群が含まれる。

ⁱ 咳嗽、湿性咳嗽が含まれる。

^j 挫傷、血腫、鼻出血、内出血発生の増加傾向、結膜出血、血便排泄、口腔内出血、カテーテル留置部位出血、血尿、血胸、紫斑が含まれる。

^k 四肢痛、背部痛、側腹部痛、四肢不快感、筋骨格系胸痛、頸部痛、筋骨格痛が含まれる。

^l 頭痛、片頭痛が含まれる。

^m 発疹、斑状丘疹状皮疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、剥脱性皮膚炎が含まれる。

ⁿ そう痒症、全身性そう痒症が含まれる。

に、RHOLISTIQ 投与で認められた臨床検査値異常の要約を示す。

表 5 : RHOLISTIQ の投与を受けた慢性 GVHD 患者で認められた臨床検査値異常 (一部)

	RHOLISTIQ 200 mg 1 日 1 回		
	グレード 0~1 ベースライン	グレード 2~4 投与後最大値	グレード 3~4 投与後最大値
パラメータ	N	(%)	(%)
血液生化学検査			
リン酸塩減少	76	28	7
γ グルタミルトランスフェラーゼ増加	47	21	11
カルシウム減少	82	12	1
アルカリホスファターゼ増加	80	9	0
カリウム増加	82	7	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	83	7	2
クレアチニン上昇	83	4	0
血液学的検査			
リンパ球減少	62	29	13
ヘモグロビン減少	79	11	1
血小板減少	82	10	5
好中球数減少	83	8	4

特定の副作用の記述

ALT 又は AST の増加

慢性 GVHD 試験で、RHOLISTIQ 200 mg 1 日 1 回投与を受けた患者で ALT 及び AST の上昇が報告された。大半は重症度が軽度（グレード 1）であり、投与中止、投与中断、減量をほとんどすることなく回復した。

血球減少症

慢性 GVHD 試験で、RHOLISTIQ 200 mg 1 日 1 回投与を受けた患者の 14.5%で血球減少症が報告され、血球減少症の多くは貧血及びヘモグロビン減少であった。患者の

多くは回復し、投与中断、投与中止、又は減量は必要とされなかった。グレード 3 の血球減少症は、原疾患の悪性腫瘍の再発と関連していることが多かった。

副作用が疑われる場合の報告

医薬品の登録後の副作用の疑いの報告は重要である。これにより、医薬品のベネフィット／リスクバランスのモニタリングを継続して行うことができる。医療専門家は、副作用が疑われる場合はすべて www.tga.gov.au/reporting-problems に報告するよう求められている。

4.9 過量投与

患者に RHOLISTIQ を過量投与した場合の対処に特異的な経験はない。RHOLISTIQ の過量投与に対する解毒剤は知られていない。健康被験者に最大 1000 mg を単回投与したところ、忍容性は許容可能であった。適切な支持療法を行う。

過量投与の管理に関する情報については、中毒情報センター13 11 26（オーストラリア）に問い合わせること。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

作用機序

ベルモスジルは、Rho 関連コイルドコイル含有プロテインキナーゼ 2 (ROCK2) の強力かつ選択的な阻害剤である。慢性 GVHD では、ナイーブ T 細胞は炎症性 T 細胞表現型 (Th17として知られる) に分化し、ROCK2の異常な活性化により炎症性サイトカインであるインターロイキン 17 (IL-17) 及び IL-21 の合成が促進される。また ROCK2 の活性化は、線維化促進プロセスを促進し、制御性 T 細胞を抑制することが認められている。*In vitro* では、ベルモスジルはヒト末梢血単核細胞からの IL-17 及び IL-21 の放出を抑制し、ヒト T 細胞の Th17/Treg バランスを（それぞれ STAT3 リン酸化の下方制御、及び STAT5 リン酸化の上方制御を介して）変化させることが示された。培養ヒト肺線維芽細胞を用いた試験では、ベルモスジルの抗線維化活性が明らかとなった。*In vivo* では、ベルモスジルは慢性 GVHD のマウスモデルに対して有効性を示した。

臨床試験

慢性移植片対宿主病

KD025-213 試験 (NCT03640481) は、2～5 ラインの全身療法歴があり、追加の治療が必要な慢性 GVHD 患者の治療を目的とした RHOLISTIQ の無作為化、非盲検、多施設共同試験であった。患者を、RHOLISTIQ 200 mg 1 日 1 回投与群 (N=66) 又は RHOLISTIQ 200 mg 1 日 2 回投与群 (N=66) に無作為に割り付けた。患者の除外基準は、血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満、好中球絶対数が $1.5 \times 10^9/L$ 未満、AST 若しくは

ALT が基準値上限の 3 倍超、総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超、QTc (F) が 480 ms 超、eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満、又は FEV1 が 39% 以下であった。患者 66 名に RHOLISTIQ 200 mg を 1 日 1 回経口投与した。慢性 GVHD に対する支持療法との併用は可とした。GVHD の予防及び標準治療である慢性 GVHD 全身療法との併用は、被験者が試験前 2 週間以上一定用量を投与されている限り許可した。試験期間中に新たな慢性 GVHD 全身療法を開始することは不可とした。

表 6 に、人口統計学的及びベースラインの特性の要約を示す。

表 6：慢性 GVHD 患者の人口統計学的及びベースラインの特性

	RHOLISTIQ 200 mg 1 日 1 回 (N=65) ^a
年齢中央値 (歳) (最小値, 最大値)	53 (21, 77)
65 歳以上の患者数 (%)	17 (26)
男性患者数 (%)	42 (65)
人種別の患者数 (%)	
白人	54 (83)
黒人	6 (9)
その他の人種又は報告なし	5 (8)
慢性 GVHD 診断からの期間中央値 (月) (範囲)	25.3 (1.9, 162.4)
罹患臓器の数が 4 個以上の患者数 (%)	31 (48)
前治療ライン数中央値 (範囲)	3 (2, 6)
前治療ライン数 (%)	
2	23 (35)
3	12 (19)
4	15 (23)
5 以上	15 (23)
イブルチニブによる慢性 GVHD 治療歴のある患者数 (%)	21 (32)
ルキソリチニブによる慢性 GVHD 治療歴のある患者数 (%)	20 (31)
直近の治療に抵抗性であった患者数 (% ^b)	43/55 (78)
重度の慢性 GVHD 患者数 (%)	46 (71)
全般重症度中央値 (範囲)	7 (2, 9)

	RHOLISTIQ 200 mg 1 日 1 回 (N=65) ^a
ベースライン時の Lee 症状尺度スコア中央値（範囲）	27（7, 56）
ベースライン時のコルチコステロイド用量中央値（範囲） （PE/kg） ^c	0.19（0.03, 0.95）

^a RHOLISTIQ 200 mg 1 日 1 回経口投与を受けた患者合計 66 名のうち、評価不能患者 1 名を除く。

^b 状況が不明の患者は分母から除外した。

^c プレドニゾン相当量/キログラム

RHOLISTIQ の有効性はサイクル 7 の Day 1（C7D1）までの全奏効率（ORR）に基づいており、2014 年 NIH 効果判定基準に従って全奏効には全奏効又は部分奏効を含めた。表 7 に、ORR の結果を示す。ORR は 75%（95% CI：63, 85）であった。

表 7：慢性 GVHD 患者のサイクル 7 の Day 1 までの全奏効率（KD025-213 試験）

	RHOLISTIQ 200 mg 1 日 1 回 (N =65) ^a
全奏効率	49（75%）
95%信頼区間 ^b	（63%, 85%）
完全奏効	4（6%）
部分奏効	45（69%）

^a RHOLISTIQ 200 mg 1 日 1 回経口投与を受けた患者合計 66 名のうち、評価不能患者 1 名を除く。

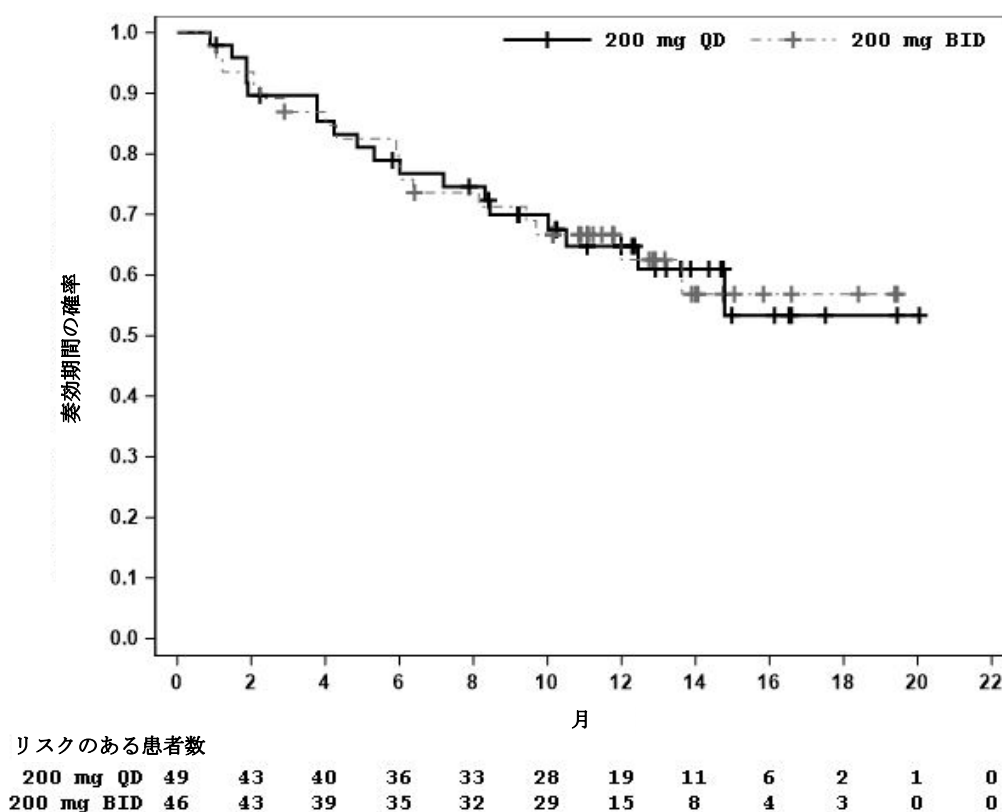
^b Clopper-Pearson 法を用いて推定。

ORR の結果は、患者報告による症状の煩わしさの探索的解析によって裏付けられ、サイクル 7 の Day 1 までに Lee 症状尺度サマリースコアが 7 ポイント以上低下した患者は 52%（95% CI：40, 65）であったことを示した。

奏効期間（DOR）は、C7D1 までに最初に奏効が認められてから、死亡又は慢性 GVHD に対する新たな全身療法の開始までとして算出した。DOR 中央値は 200 mg 1 日 1 回群では到達しなかった。奏効期間は、79%（95% CI：64, 88）では 6 ヶ月より長く、62%（95% CI：46, 74）では 12 ヶ月より長かった。最初に奏効が認められてから、最良 ORR の悪化が最初に確認されるまで、慢性 GVHD に対する新たな全身療法が開始されるまで、又は死亡までを算出した奏効期間中央値は、3.7 ヶ月（95% CI：1.9, 8.3）であった。最初に奏効が認められてから、いずれかの臓器におけるベースラインからの進行、死亡、又は慢性 GVHD に対する新たな全身療法の開始までを算出した奏効期間中央値は、1.9 ヶ月（95% CI：1.2, 2.9）であった。DOR の

Kaplan-Meier 曲線を図 1 に示す。最初の奏効までの期間中央値は 1.8 カ月（95% CI：1.0, 1.9）であった。有効性の追跡調査期間中央値（範囲）は、13.5 カ月（0.6～21.9）である。

図 1：奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（KD025-213 試験）



5.2 薬物動態特性

特に指定のない限り、以下に示す薬物動態パラメータは、ベルモスジル 200 mg を 1 日 1 回投与した慢性 GVHD 患者についてのものである。ベルモスジルの定常状態における AUC 及び C_{max} の平均値 [%変動係数 (%CV)] は、それぞれ 22700 (48%) h•ng/mL 及び 2390 (44%) ng/mL であった。ベルモスジルの C_{max} 及び AUC は、200 及び 400 mg（推奨用量 1 日 1 回の 1～2 倍）の用量範囲では、ほぼ比例して上昇した。ベルモスジルの蓄積率は 1.4 であった。

吸収

患者に 200 mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与したときのベルモスジルの定常状態における T_{max} 中央値は 1.26～2.53 時間であった。健康被験者にベルモスジルを単回投与したときのバイオアベイラビリティ平均値 (%CV) は 64% (17%) であった。

食事の影響

健康被験者にベルモスジルを高脂肪高カロリー食（800～1,000 カロリー。食事の総カロリー含有量の約 50%が脂肪由来）摂取後に単回投与したときのベルモスジルの

C_{max} 及び AUC は、空腹時投与と比較してそれぞれ 2.2 倍及び 2 倍増加した。T_{max} 中央値は 0.5 時間遅延した。

分布

健康被験者にベルモスジルを単回投与したときの分布容積の幾何平均値は184 Lであった（幾何CV%は67.7%）。

ヒト血清アルブミン及びヒト α1 酸性糖タンパク質とのベルモスジルの結合率は、*in vitro* でそれぞれ 99.9%及び 98.6%であった。

ベルモスジルの消失半減期平均値（%CV）は19時間（39%）であり、患者におけるクリアランスは9.83 L/時間（46%）であった。

代謝

ベルモスジルは *in vitro* では主に CYP3A4 によって代謝され、CYP2C8、CYP2D6、及び UGT1A9 によって代謝されることは少ない。

排泄

放射性標識したベルモスジルを単回経口投与したところ、放射能の 85%が糞中に回収され、5%未満が尿中に回収された。

特定の集団における薬物動態

ベルモスジルの薬物動態は、年齢、人種、性別、体重、及び腎機能障害（軽度又は中等度）に関して、臨床的に問題となる差は認められなかった。重度の腎機能障害は試験を行っていない。

薬物相互作用試験

臨床試験及びモデルインフォームドアプローチ

他剤がベルモスジルに及ぼす影響

強力な CYP3A 阻害剤：健康被験者にイトラコナゾール（強力な CYP3A 阻害剤）と併用投与したとき、ベルモスジル曝露量に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

強力な CYP3A 誘導剤：リファンピシン（強力な CYP3A4 誘導剤）と併用投与したところ、ベルモスジルの C_{max} が 59%低下し、AUC が 72%低下した。

中程度の CYP3A 誘導剤：健康被験者にエファビレンツと併用投与すると、ベルモスジルの C_{max} が 32%低下し、AUC が 35%低下することが予測される。

プロトンポンプ阻害剤：健康被験者にラベプラゾールと併用投与したところ、ベルモスジルの C_{max} が 87%低下し、AUC が 80%した。オメプラゾールとの併用ではベルモスジルの C_{max} が 68%低下し、AUC が 47%低下した。

ベルモスジルが他剤に及ぼす影響

CYP3A 基質：ベルモスジルとの併用投与により、ミダゾラム（高感度の CYP3A 基質）の C_{max} 及び AUC がそれぞれ約 1.3 倍及び 1.5 倍に上昇することが予測される。

CYP2C9 基質：ベルモスジルとの併用投与により、CYP2C9 基質（例えばワルファリン）の曝露量への臨床的に意味のある影響は予想されない。

CYP2C8 基質：ベルモスジルとの併用投与により、OATP1B1 基質ではない CYP2C8 基質の曝露量への臨床的に意味のある影響は予想されない。

In vitro 試験

ベルモスジルが CYP 及び UGT 酵素に及ぼす影響

ベルモスジルは、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、UGT1A1、及び UGT1A9 を阻害する。RHOLISTIQ は、これらの酵素の基質である薬剤と併用投与すると、これらの薬剤の濃度を上昇させる可能性がある。

トランスポーター

ベルモスジルは P-gp の基質である。ベルモスジルは、BCRP、P-gp、OATP1B1、MATE1、及び MATE2-K を阻害する。RHOLISTIQ は、これらの輸送体の基質である薬剤と併用投与すると、これらの薬剤の濃度を上昇させる可能性がある。

5.3 非臨床安全性データ

遺伝毒性

In vitro での細菌を用いた復帰変異試験（Ames 試験）においてベルモスジルは変異原性を示さず、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験においても *in vivo* ラット骨髄小核試験においても染色体異常誘発性を示さなかった。

発がん性

ベルモスジルのがん原性試験は実施されていない。

6 薬剤特性

6.1 添加物一覧

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 OPADRY II 85F32410 イエロー。

6.2 配合禁忌

なし。

6.3 使用期限

オーストラリアでは、使用期限に関する情報はオーストラリア登録治療用製品（Australian Register of Therapeutic Goods : ARTG）の公表概要に記載されている。有効期限は包装に記載されている。

6.4 保管上の注意事項

25℃以下で保管する。

6.5 容器及び内容物

200 mg フィルムコーティング錠：チャイルドレジスタンスキャップ付きの HDPE ボトルに、錠剤 30 錠及び「食べられません」と記載された乾燥剤キャニスターが入っている。

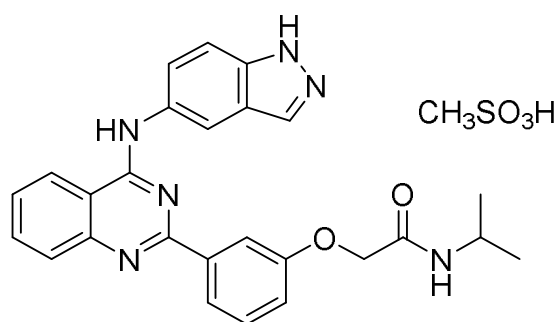
6.6 廃棄する際の注意点

オーストラリアでは、未使用の医薬品又は廃棄物は、各地域の要件に従って廃棄する。

6.7 物理化学的性質

ベルモスジルメシル酸塩は、選択的な Rho 関連コイルドコイル含有プロテインキナーゼ 2（ROCK2）阻害剤である。化学名は 2-{3-[4-(1H-indazol-5-ylamino)-2-quinazoliny]phenoxy}-N-(propan-2-yl) acetamide methanesulfonate (1:1)である。分子式は $C_{27}H_{28}N_6O_5S$ 、分子量は 548.62 g/mol である。

化学構造



CAS 登録番号

911417-87-3 (遊離塩基)

2109704-99-4 (メシル酸塩)

7 医薬品スケジュール (毒物基準)

処方医薬 (スケジュール 4)

8 製造販売業者

Kadmon Oceania Pty Ltd
Level 13, 77 Castlereagh St
Sydney
NSW 2000

9 初回承認日

2021 年 11 月 12 日

10 改訂日

該当しない。

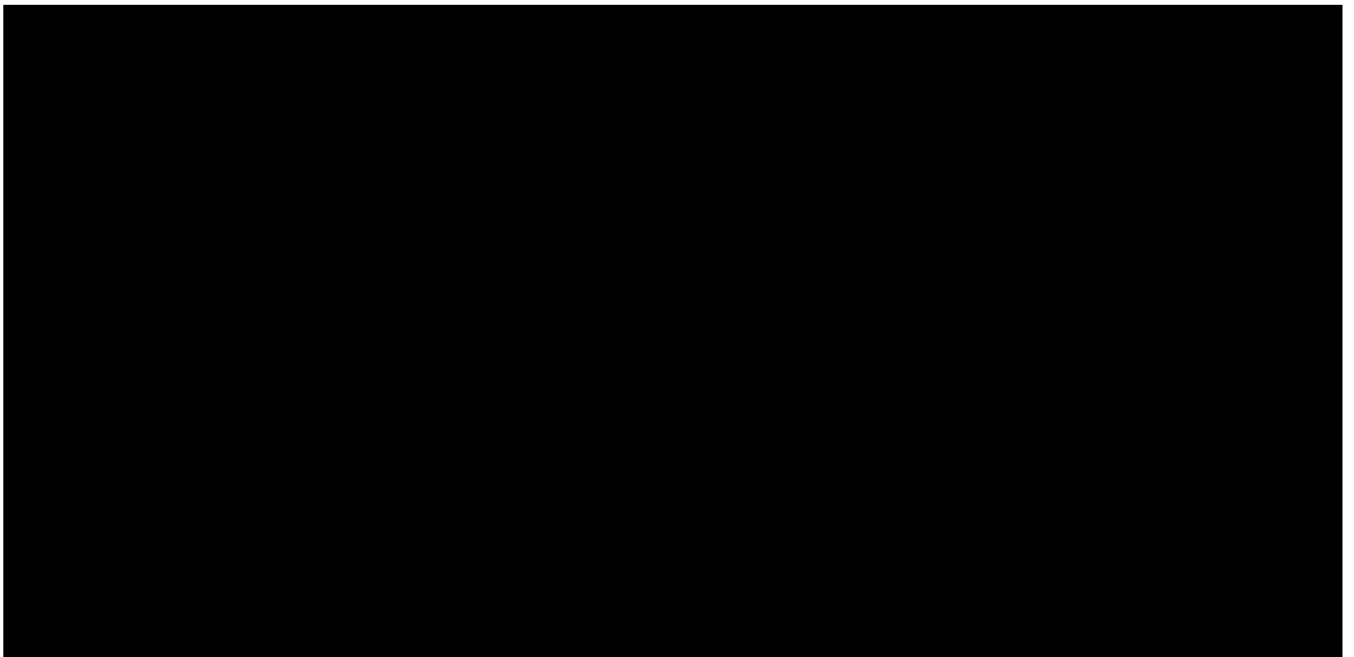
変更点の要約表

変更した項	新たな情報の要約
該当なし	新規文書

BELUMOSUDIL

COMPANY CORE DATA SHEET

以降は未公表のため削除



1.7 同種同効品一覧表

同種同効品の情報を表 1.7-1 に示す。

同様の効能・効果を有する薬剤としてルキシソリチニブリン酸塩、イブルチニブ、類似の薬理作用を有する薬剤としてリパスジル塩酸塩水和物及びファスジル塩酸塩水和物を選択した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

		同様の効能・効果を有する薬剤		類似の薬理作用を有する薬剤	
販売名	レズロック錠 200 mg	ジャカビ錠 5 mg ジャカビ錠 10 mg	イムブルピカカプセル 140 mg	グラナテック点眼液 0.4 %	エリル点滴静注液 30 mg
一般的名称	ベルモスジルメシル酸塩	ルキシソリチニブリン酸塩	イブルチニブ	リパスジル塩酸塩水和物	ファスジル塩酸塩水和物
会社名	Meiji Seika ファルマ株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	興和株式会社	旭化成ファーマ株式会社
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）	○骨髄線維症 ○真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る） ○造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）	○慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む） ○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫 ○マントル細胞リンパ腫 ○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）	次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合：緑内障、高眼圧症	くも膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善
添付文書の作成・改訂年月	—	2023 年 8 月改訂	2023 年 8 月改訂	2023 年 6 月改訂	2023 年 7 月改訂

※2023年8月改訂（第2版、効能変更、用法及び用量変更）
※2021年1月改訂（第1版）

※日本標準商品分類番号
874291、873999

貯法：室温保存

有効期間：3年

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
ルキソリチニブリン酸塩錠

ジャカビ®錠5mg
ジャカビ®錠10mg
JAKAVI® Tablets

	5mg	10mg
承認番号	22600AMX00759000	22900AMX00507000
販売開始	2014年9月	2017年5月

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

NOVARTIS

1. 警告

- ※※ 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療又は造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 本剤の投与により、結核、敗血症等の重篤な感染症が発現し、死亡に至った症例が報告されていることから、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[8.2、9.1.1-9.1.3、11.1.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ジャカビ錠5mg	ジャカビ錠10mg
有効成分・含量	1錠中ルキソリチニブリン酸塩6.60mg（ルキソリチニブとして5mg）	1錠中ルキソリチニブリン酸塩13.2mg（ルキソリチニブとして10mg）
添加剤	乳糖、セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名	ジャカビ錠5mg	ジャカビ錠10mg
色・剤形	白色の素錠	
識別コード	NVR L5	NVR L10
形状		
直径（mm）	7.5	9.3
厚さ（mm）	3.6	4.5
質量（g）	0.16	0.32

4. 効能又は効果

○骨髄線維症

○真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈骨髄線維症〉

5.1 患者のリスク分類、脾臓の大きさ等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

5.2 病理組織学的検査を行い、骨髄線維症と診断された患者に使用すること。

〈真性多血症〉

5.3 ヒドロキシカルバミドによる適切な治療を行っても十分な効果が認められない場合、又はヒドロキシカルバミドによる治療が不適当と判断される場合に本剤の投与を考慮すること。

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の脾臓の大きさ等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

※※ 5.5 臨床試験に組み入れられた患者の移植片対宿主病の重症度等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

〈骨髄線維症〉

通常、成人には本剤を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキソリチニブとして1回5mg～25mgの範囲とし、患者の状態により適宜増減する。

〈真性多血症〉

通常、成人にはルキソリチニブとして1回10mgを開始用量とし、1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが、1回25mg1日2回を超えないこと。

※※ 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病

通常、成人及び12歳以上の小児にはルキソリチニブとして1回10mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈骨髄線維症、真性多血症〉

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 十分な効果が認められず、血球数から増量可能と判断できる場合は、1回の投与量を5mgずつ2週間以上の間隔をあけて増量することができる。ただし、本剤の初回投与後、4週間は増量しないこと。

〈骨髄線維症〉

7.3 本剤の投与開始にあたっては、血小板数に基づき次表を参考に開始用量を決定すること。

血小板数 ^{注)}	開始用量
20万/mm ³ 超	1回20mg1日2回
10万/mm ³ 以上20万/mm ³ 以下	1回15mg1日2回

注) 血小板数5万/mm³以上10万/mm³未満の患者に対する開始用量の情報は限られているため、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。血小板数5万/mm³以上10万/mm³未満の患者に投与可能と判断する場合、1回5mg1日2回から投与を開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意すること。血小板数5万/mm³未満の患者に対する投与は避けること。

7.4 本剤の投与中に血小板数が減少した場合、下表を参考に減量又は休薬を考慮すること。なお、血小板数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

血小板数	1回あたりの用量（1日2回）				
	25mg	20mg	15mg	10mg	5mg
10万/mm ³ 以上 12.5万/mm ³ 未満	20mg	変更なし			
7.5万/mm ³ 以上 10万/mm ³ 未満	10mg	10mg	10mg	変更なし	
5万/mm ³ 以上 7.5万/mm ³ 未満	5mg	5mg	5mg	5mg	変更なし
5万/mm ³ 未満	休薬				

7.5 本剤の投与中に好中球数が500/mm³未満に減少した場合には休薬すること。なお、好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

〈真性多血症〉

7.6 血小板数が5万/mm³以上10万/mm³未満の患者における開始用量の情報は得られていないため、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。血小板数5万/mm³以上10万/mm³未満の患者に投与可能と判断する場合、低用量から投与を開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意すること。血小板数5万/mm³未満の患者に対する投与は避けること。

7.7 本剤の投与中に血小板数又はヘモグロビンが減少した場合、下表を参考に減量又は休薬を考慮すること。減量幅は、1回の投与量として5mgとする。なお、血小板数及びヘモグロビンが休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

血小板数	5万/mm ³ 以上、10万/mm ³ 未満	減量
	5万/mm ³ 未満	休薬
ヘモグロビン	8g/dL以上、12g/dL未満	減量
	8g/dL未満	休薬

7.8 本剤の投与中に好中球数が1,000/mm³未満に減少した場合には休薬すること。なお、好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

* * 7.9 副作用により本剤を休薬、減量する場合は、以下の基準を考慮すること。以下の基準の1段階減量として、1回10mg1日2回で投与している場合は1回5mg1日2回に、1回5mg1日2回で投与している場合は1回5mg1日1回に減量する。1回5mg1日1回で投与している場合は、本剤を休薬すること。[9.1.4 参照]

血小板数	
1.5万/mm ³ 以上2万/mm ³ 未満	1段階減量する。減量後7日以内に2万/mm ³ 以上に回復した場合は、減量前の用量を再開してもよい。減量後7日を過ぎても2万/mm ³ 以上に回復しない場合は、1段階減量を維持する。
1.5万/mm ³ 未満	2万/mm ³ 以上になるまで休薬し、休薬前の用量 ^(注) から1段階減量して投与を再開する。
好中球数	
500/mm ³ 以上750/mm ³ 未満	1段階減量する。1,000/mm ³ 超に回復した場合は、減量前の用量を再開する。
500/mm ³ 未満	500/mm ³ を超えるまで休薬し、休薬前の用量 ^(注) から1段階減量して投与を再開する。1,000/mm ³ 超に回復した場合は、休薬前の用量 ^(注) を再開してもよい。
総ビリルビン上昇：移植片対宿主病に伴う肝病変を有さない場合	
3×ULN超、5×ULN以下	3×ULN以下になるまで、1段階減量する。
5×ULN超、10×ULN以下	3×ULN以下になるまで最長14日間休薬する。14日以内に3×ULN以下に回復した場合は、休薬前の用量 ^(注) で投与を再開してもよい。14日を過ぎても3×ULN以下に回復しない場合は、休薬前の用量 ^(注) から1段階減量して投与を再開する。
10×ULN超	3×ULN以下になるまで休薬し、休薬前の用量 ^(注) から1段階減量して投与を再開する。
総ビリルビン上昇：移植片対宿主病に伴う肝病変を有する場合	
3×ULN超	3×ULN以下になるまで、1段階減量を継続する。

注) 休薬前に当該事象により既に1段階減量している場合は、減量前の用量とする。
ULN：基準値上限

* * 7.10 治療効果が認められた場合は、本剤の漸減を検討すること。本剤の漸減は、ステロイドの投与中止後に、2カ月ごとに1段階を目安とし、副作用により減量する場合の1段階減量と同じ減量幅とすること。なお、本剤の漸減中に症状が再発した場合は、本剤の漸増等の適切な対応を行うこと。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 血小板減少症、貧血、好中球減少症があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。[11.1.1参照]
- 8.2 免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがある。肝炎ウイルス、結核等が再活性化するおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤の投与開始前に適切な処置の実施を考慮すること。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[1.2、9.1.1-9.1.3、11.1.2参照]
- 8.3 帯状疱疹があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に、患者に対して帯状疱疹の初期症状について説明し、異常が認められた場合には速やかに連絡し、適切な処置を受けるよう指導すること。[11.1.2参照]
- 8.4 出血があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査等を実施すること。[11.1.4参照]
- 8.5 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査等を実施すること。[11.1.6参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）

結核を活動化させるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2参照]

9.1.2 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者

免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2参照]

9.1.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性かつHBc抗体若しくはHBs抗体陽性の患者

B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2参照]

* * 9.1.4 移植片対宿主病に伴う肝病変(総ビリルビン値が正常値上限の3倍以上)を有する患者

より頻回に血球数を測定し、投与量を調節することが望ましい。[7.9 参照]

9.2 腎機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。活性代謝物の血中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。未変化体の血中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）において、胚・胎児毒性（着床後死亡の増加、胎児重量の減少）が認められたとの報告がある。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において、本剤及び本剤の代謝物が乳汁中に移行し、母体血漿中濃度の13倍であったとの報告がある。

9.7 小児等

〈骨髓線維症、真性多血症〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

* * 〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。臨床試験において、高齢者（65歳超）では、65歳以下の患者と比較し

て、血小板減少症、心不全等の発現が増加することが報告されている。

10. 相互作用

本剤は主として代謝酵素CYP3A4で代謝され、CYP3A4に比べて寄与率は小さいがCYP2C9によっても代謝される。また、*in vitro*の検討から、本剤はP-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）を阻害する可能性が示唆されている。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強力なCYP3A4阻害剤 イトラコナゾール リトナビル クラリスロマイシン等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、CYP3A4阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず強力なCYP3A4阻害剤と本剤を併用投与する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。	これらの薬剤の強力なCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A4及びCYP2C9を阻害する薬剤 フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これらの薬剤の2つの代謝酵素（CYP3A4及びCYP2C9）の阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A4阻害剤 エリスロマイシン シプロフロキサシン アタザナビル ジルチアゼム シメチジン等 [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、CYP3A4阻害剤と本剤を併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。	これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort (セント・ジョーンズ・ワート)) 含有食品等 [16.7.3参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性があるため、CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

* 11.1.1 骨髄抑制

血小板減少症（35.1%）、貧血（31.1%）、好中球減少症（9.2%）、汎血球減少症（0.9%）等があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.2 感染症（17.2%）

細菌、真菌、ウイルス又は原虫による重篤な感染症（帯状疱疹（1.8%）、尿路感染（2.5%）、結核（0.1%）等）や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。[1.2、8.2、8.3、9.1.1-9.1.3参照]

* 11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を実施するとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 出血

脳出血等の頭蓋内出血（0.1%）（初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）、胃腸出血（1.3%）、処置後出血（0.1%）、鼻出血（1.4%）、血尿（0.8%）等があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。[8.4参照]

11.1.5 間質性肺炎（頻度不明）

11.1.6 肝機能障害

AST（3.5%）、ALT（5.2%）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。[8.5参照]

11.1.7 心不全（0.5%）

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
* 感染症	-	肺炎、敗血症	サイトメガロウイルス感染、BKウイルス感染
血液及びリンパ系障害	白血球数減少	-	-
代謝及び栄養障害	-	体重増加、高コレステロール血症	高トリグリセリド血症、体液貯留、低カルシウム血症、食欲減退
精神障害	-	不眠症	-
神経系障害	-	頭痛、浮動性めまい	末梢性ニューロパチー、錯感覚
心臓障害	-	-	動悸
血管障害	-	高血圧	-
呼吸器系障害	-	鼻咽頭炎、呼吸困難、咳嗽	ラ音
* 胃腸障害	下痢	悪心、腹痛、嘔吐、便秘、腹部膨満、口内炎、鼓腸	口内乾燥、口腔内潰瘍形成、消化不良、上腹部痛、リパーゼ上昇、アミラーゼ上昇
肝胆道系障害	-	γ-GTP増加、ALP増加、血中ビリルビン増加	-
皮膚及び皮下組織障害	-	挫傷	発疹、寝汗
* 筋骨格系障害	-	筋痙縮、四肢痛、筋肉痛、関節痛	骨痛、背部痛、血中CPK上昇
* 腎及び尿路障害	-	血中尿素増加、血中クレアチニン上昇	-
全身障害	-	末梢性浮腫、無力症、発熱、疲労	-
臨床検査	-	-	APTT延長

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

* 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象としたJAK阻害剤トファシニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events：MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ1.33（0.91、1.94）及び1.48（1.04、2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン1.8を超え、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。また、本剤でも、国内市販後の自発報告において、心血管系事象の発現が認められている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 イヌを用いた心血管系への影響に関する試験では、心拍数増加を伴う血圧低下が認められ、ラットを用いた呼吸機能検査では、分時換気量減少が認められた。

15.2.2 イヌを用いた26及び52週間反復投与毒性試験において、皮膚乳頭腫の発現が認められた。また、本剤との因果関係は明らかでないものの、本剤投与後に非黒色腫皮膚癌（基底細胞癌、扁平上皮癌、メルケル細胞癌を含む）等の悪性腫瘍（二次発がん）の発現が報告されている。

15.2.3 幼若ラットを用いた毒性試験において、骨成長の抑制と骨折が認められた。幼若ラットでの曝露量（AUC）は、最大推奨用量を投与した成人でのAUCの1.5倍（骨成長の抑制）、13倍（骨折）であった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

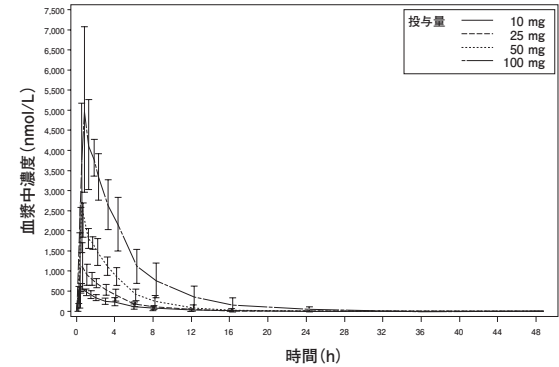
健康被験者にルキシソリチニブ10、25、50及び100mgを空腹時に単回経口投与したとき、未変化体の血漿中濃度は投与後0.5時間（Tmax中央値）でCmaxに達し、その後、2.5～3.4時間の半減期で消失した。Cmax及びAUCは投与量にほぼ比例した¹⁾。

注）本剤の承認された用法及び用量での1日最大用量は50mgである。

健康被験者にルキシソリチニブ10、25、50及び100mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	Cmax (nmol/L)	Tmax ^(注) (h)	T _{1/2} (h)	AUCinf (h・nmol/L)	CL/F (L/h)
10mg (n=8)	621±107 (613)	0.5 (0.25-1.5)	3.18±1.31 (2.98)	2,290±914 (2,160)	15.9±4.89 (15.1)
25mg (n=8)	1,450±718 (1,320)	0.5 (0.25-1.5)	2.51±0.638 (2.44)	4,020±1,220 (3,830)	22.6±9.09 (21.3)
50mg (n=8)	2,380±495 (2,330)	0.5 (0.25-1.5)	2.86±0.542 (2.81)	8,650±2,230 (8,430)	19.8±4.20 (19.4)
100mg (n=8)	5,430±1,260 (5,300)	0.5 (0.25-1.5)	3.40±0.907 (3.28)	22,600±7,780 (21,500)	15.9±4.94 (15.2)

平均値±標準偏差（幾何平均値）、注）中央値（最小値-最大値）



健康被験者にルキシソリチニブ10、25、50及び100mgを単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

16.1.2 反復投与

健康被験者にルキシソリチニブ10及び25mgを7日間1日2回反復経口投与したときAUCの累積比はそれぞれ1.12及び1.03で大きな累積は認められなかった¹⁾。

健康被験者にルキシソリチニブ10及び25mgを1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	反復投与	Cmax (nmol/L)	Tmax ^(注) (h)	AUC _{0-12h} (h・nmol/L)	AUC _{0-12h} 比 (7日目/初日)
10mg (n=8)	1日目	577±70.8 (573)	0.375 (0.25-1.0)	1,920±678 (1,830)	—
	7日目	587±187 (562)	0.5 (0.25-1.0)	2,180±949 (2,040)	1.12±0.117 (1.11)
25mg (n=8)	1日目	1,200±357 (1,160)	0.5 (0.25-1.5)	3,600±838 (3,500)	—
	7日目	1,290±271 (1,260)	0.5 (0.25-0.5)	3,720±864 (3,620)	1.03±0.0568 (1.03)

平均値±標準偏差（幾何平均値）、注）中央値（最小値-最大値）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康被験者（16例）に食後にルキシソリチニブ20mgを単回経口投与したとき、空腹時に比べTmaxは0.5時間から1.75時間に延長し、Cmaxは42%低下した。AUCは6.4%低下したが比（食後/空腹）の90%信頼区間は0.80～1.25の範囲内であった²⁾。

16.3 分布

ルキシソリチニブのヒト血漿中及び血清中での非結合型分率は、3.2～4.8%であった³⁾（*in vitro*）。

16.4 代謝

ルキシソリチニブは主としてCYP3A4で代謝され、またCYP3A4に比べて寄与率は小さいがCYP2C9によっても代謝されると考えられる⁴⁾（*in vitro*）。

16.5 排泄

健康被験者（6例）に¹⁴C標識したルキシソリチニブ25mgを単回経口投与したとき放射能の総回収率は96%で、尿及

び糞中にそれぞれ74%及び22%が回収された。尿及び糞中に回収された放射能に占める未変化体の割合は1%未満であった。放射能の70%以上が投与後24時間以内に回収された⁵⁾（外国人のデータ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

健康被験者（クレアチニンクリアランス（CLcr）80mL/min超）、軽度腎機能障害患者（CLcr 50～80mL/min）、中等度腎機能障害患者（CLcr 30～49mL/min）、重度腎機能障害患者（CLcr 30mL/min未満）及び透析を受けている末期腎機能障害患者にルキシソリチニブ25mgを単回経口投与したとき、未変化体の血漿中濃度は同様であった（各群8例）。8種類の活性代謝物のAUC（合計）は、未変化体のAUCに対して、健康被験者で61%、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者で79%、117%及び173%、投与前及び投与後に透析を行った患者で346%及び297%で、腎機能障害の重症度の上昇により増加する傾向を示した⁶⁾（外国人のデータ）。[9.2参照]

16.6.2 肝機能障害患者

健康被験者、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh分類 A）、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類 B）及び重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類 C）にルキシソリチニブ25mgを単回経口投与したとき、AUCは、健康被験者に比べて軽度、中等度及び重度障害患者でそれぞれ87%、28%及び65%高かったが、3つの患者群間で重症度とAUCの間に明確な関係は認められなかった（各群8例）。Cmaxは肝機能障害患者と健康被験者で差はなかった。半減期は、健康被験者（2.8時間）に比べて肝機能障害患者（各患者群で4.1～5.0時間）で延長した⁷⁾（外国人のデータ）。[9.3参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール（強力なCYP3A4阻害剤、国内未発売の経口剤）

健康被験者（16例）にケトコナゾール（200mg、1日2回4日間）反復投与時、ルキシソリチニブ10mgを併用したときルキシソリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ33%及び91%増加し、半減期は3.7時間から6.0時間に延長した⁸⁾（外国人のデータ）。[10.2参照]

16.7.2 エリスロマイシン（CYP3A4阻害剤）

健康被験者（14例）にエリスロマイシン（500mg、1日2回4日間）反復投与時、ルキシソリチニブ10mgを併用したとき、ルキシソリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ8%及び27%増加したが、半減期に差はなかった⁸⁾（外国人のデータ）。[10.2参照]

16.7.3 リファンピシン（CYP3A4誘導剤）

健康被験者（12例）にリファンピシン（600mg、1日1回11日間）反復投与時、ルキシソリチニブ50mgを併用投与したとき、ルキシソリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ52%及び71%低下し、半減期は3.3時間から1.7時間に短縮した。8種類の活性代謝物のAUC（合計）に大きな変化はなく、未変化体に対する代謝物の相対的な曝露量は2倍以上に増加した⁸⁾（外国人のデータ）。[10.2参照]

16.7.4 ルキシソリチニブの経口投与後、腸で薬物濃度が高くなった場合、P-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）を阻害する可能性が示唆された⁹⁾（*in vitro*）。

16.7.5 ミダゾラム（CYP3A4基質）

健康被験者（23例）にルキシソリチニブ25mg（1日2回1日間）を反復投与時、ミダゾラム経口液剤4mgを併用したとき、ルキシソリチニブはミダゾラムの薬物動態に大きな影響を及ぼさなかった¹⁰⁾（外国人のデータ）。

16.7.6 経口避妊薬

健康被験者（24例）にルキシソリチニブ25mg（1日2回10日間）を反復投与時、経口避妊薬（エチニルエストラジオール30μg及びレボノルゲストレル150μgを含有）を併用したとき、ルキシソリチニブはエチニルエストラジオール及

びレボノルゲストレルの薬物動態に影響を及ぼさなかった¹¹⁾ (外国人のデータ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈骨髄線維症〉

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験 (A2202試験)

骨髄線維症患者^{*1}を対象とした非盲検非対照試験において、ベースラインの血小板数に基づき本剤を経口投与した。本剤の開始用量は、ベースラインの血小板数が10万～20万/mm³の場合15mg1日2回、20万/mm³超の場合20mg1日2回とした。

合計120例 (日本人患者30例を含む) に本剤が投与された。骨髄線維症患者における合併症の主な要因¹²⁾ である脾腫に関して、主要評価項目である24週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合は31.7%であった¹³⁾。

副作用発現頻度は、本剤投与群で92.5% (111/120例 (日本人30例を含む)) であった。主な副作用は、貧血58.3% (70/120例)、血小板数減少28.3% (34/120例)、血小板減少症26.7% (32/120例) 等であった。

(2013年6月7日カットオフ)

17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (351試験)

骨髄線維症患者^{*1}を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、ベースラインの血小板数に基づき本剤を経口投与した。本剤の開始用量は、ベースラインの血小板数が10万～20万/mm³の場合15mg1日2回、20万/mm³超の場合20mg1日2回とした。

合計309例がルキソリチニブ群 (155例) 又はプラセボ群 (154例) に無作為に割付けされた。主要評価項目である24週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合はルキソリチニブ群で41.9%、プラセボ群で0.7%であり、プラセボ群と比較してルキソリチニブ群で有意に高かった¹⁴⁾ (Fisherの正確検定 $p < 0.0001$)。

副作用発現頻度は、本剤投与群で76.1% (118/155例) であった。主な副作用は、本剤投与群では血小板減少症34.2% (53/155例)、貧血25.2% (39/155例)、疲労12.9% (20/155例) 等であった。

(2013年1月25日カットオフ)

17.1.3 海外第Ⅲ相試験 (A2352試験)

骨髄線維症患者^{*1}を対象とした非盲検無作為化比較試験において、ベースラインの血小板数に基づき本剤を経口投与した。本剤の開始用量は、ベースラインの血小板数が10万～20万/mm³の場合15mg1日2回、20万/mm³超の場合20mg1日2回とした。

合計219例がルキソリチニブ群 (146例) 又はBest Available Therapy群 (73例) に無作為に割付けされた。主要評価項目である48週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合はルキソリチニブ群で28.5%、Best Available Therapy群で0%であり、Best Available Therapy群と比較してルキソリチニブ群で有意に高かった¹⁵⁾ ($p < 0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszelの正確検定)。

副作用発現頻度は、本剤投与群で82.9% (121/146例) であった。主な副作用は、本剤投与群では血小板減少症43.8% (64/146例)、貧血32.9% (48/146例)、体重増加11.0% (16/146例) 等であった。

(2012年12月1日カットオフ)

^{*1}: 試験対象患者

- ・原発性骨髄線維症、真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者 (WHO分類¹⁶⁾ 及びIWG-MRT規準¹⁷⁾ に基づき診断)
- ・IWG-MRTリスク分類¹⁸⁾ の高リスク又は中間-2リスクの患者
- ・造血幹細胞移植が不適応の患者
- ・季肋下に5cm以上の脾腫を有する患者

〈真性多血症〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験 (B2301試験)

真性多血症患者^{*2}を対象とした非盲検無作為化比較試験において、開始用量10mg1日2回とし、被験者の状態により5mg1日1回から25mg1日2回の範囲で本剤を経口投与した。合計222例 (日本人患者18例を含む) がルキソリチニブ群 (110例) 又はBest Available Therapy群 (112例) に無作為に割付けされた。主要評価項目である32週時の奏効^{*3}率はルキソリチニブ群で22.7%、Best Available Therapy群で0.9%であり、Best Available Therapy群と比較してルキソリチニブ群で有意に高かった¹⁹⁾ ($p < 0.0001$ 、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

48週時点での副作用発現頻度は、本剤投与群で70.9% (78/110例 (日本人6例を含む)) であった。主な副作用は、貧血21.8% (24/110例)、血小板減少症10.9% (12/110例)、体重増加8.2% (9/110例) 等であった。

^{*2}: 試験対象患者

- ・真性多血症患者 (WHO分類¹⁶⁾)
- ・ヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容で瀉血依存²⁰⁾ の患者
- ・脾臓容積が450cm³以上の脾腫を有する患者

^{*3}: 奏効は、以下の両基準に該当した場合

- ・ヘマトクリットコントロール: 瀉血実施基準を「連続2回の検査で、ヘマトクリット値が45%超かつベースライン値より3%以上高い、又は48%超のいずれかに該当する場合」とし、無作為化から8週時まで瀉血実施1回以下、かつ8週時から32週時まで瀉血実施不要。
- ・脾臓容積35%以上縮小: 32週時のMRI又はCTに基づく脾臓容積がベースラインから35%以上縮小。

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

* * 17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験 (C2301試験)

造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病(GVHD)患者^{*4}を対象とした非盲検無作為化比較試験において、開始用量10mg1日2回とし本剤を経口投与した。合計309例 (日本人患者30例を含む) がルキソリチニブ群 (154例) 又はBest Available Therapy群 (155例) に無作為に割付けされた。主要評価項目である投与28日時の奏効^{*5}率はルキソリチニブ群で62.3%、Best Available Therapy群で39.4%であり、Best Available Therapy群と比較してルキソリチニブ群で有意に高かった²¹⁾ ($p < 0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

副作用発現頻度は、本剤投与群で66.4% (101/152例 (日本人9例を含む)) であった。主な副作用は、血小板減少症23.0% (35/152例)、貧血16.4% (25/152例)、血小板数減少14.5% (22/152例) 等であった。

(2020年1月6日カットオフ)

^{*4}: 12歳以上のステロイド抵抗性急性GVHD(グレードII～IV)の患者

^{*5}: 追加の全身治療がなく、国際標準基準²²⁾で完全奏効又は部分奏効を得られた患者

* * 17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験 (D2301試験)

造血幹細胞移植後の慢性GVHD患者^{*6}を対象とした非盲検無作為化比較試験において、開始用量10mg1日2回とし本剤を経口投与した。合計329例 (日本人患者37例を含む) がルキソリチニブ群 (165例) 又はBest Available Therapy群 (164例) に無作為に割付けされた。中間解析を行い、主要評価項目及び2つの主な副次的評価項目のいずれかで統計学的有意差が認められなかった場合には試験を続行する計画であった。中間解析 (2019年7月9日カットオフ) において、ルキソリチニブ群97例、Best Available Therapy群99例が評価され、主要評価項目である投与24週時の奏効^{*7}率はルキソリチニブ群で50.5%、Best Available Therapy群で26.3%であり、Best Available Therapy群と比較してルキソリチニブ群で有意

に高かった²³⁾ (p=0.0003、Cochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準片側1.176%)。

最終解析 (2020年5月8日カットオフ) において、主要評価項目である投与24週時の奏効^{*7)}率はルキシロチニブ群で49.7%、Best Available Therapy群で25.6%であり、Best Available Therapy群と比較してルキシロチニブ群が高かった²³⁾。

副作用発現頻度は、本剤投与群で67.9% (112/165例 (日本人22例を含む)) であった。主な副作用は、貧血23.6% (39/165例)、好中球減少症10.9% (18/165例)、ALT増加10.3% (17/165例) 等であった。

^{*6)} : 12歳以上のステロイド抵抗性慢性GVHD (中等症又は重症) の患者

^{*7)} : 追加の全身治療がなく、NIH基準²⁴⁾ で完全奏効又は部分奏効を得られた患者

18. 薬効薬理

* * 18.1 作用機序

ルキシロチニブは、JAK1及びJAK2を選択的に阻害し、STAT等を介したサイトカイン及び成長因子のシグナル伝達を抑制することで、造血及び免疫機能を制御する。

18.2 薬理作用

18.2.1 JAK1及びJAK2阻害作用(*in vitro*)

ルキシロチニブは、*in vitro*で野生型及び変異型 (V617F) のJAK2活性を阻害し、そのシグナル伝達を抑制した^{25,26)}。また、骨髓線維症における臨床症状の原因の一つと考えられているIL-6の細胞内シグナル伝達に関わるJAK1の活性を阻害した²⁵⁾。

18.2.2 動物モデルにおける造血系腫瘍抑制作用(*in vivo*)

変異型JAK2 (V617F) を発現させたマウス腫瘍細胞株を移植したマウスにおいて、ルキシロチニブは脾臓重量を減少させ、炎症性サイトカインであるIL-6及びTNF- α の血中濃度の上昇を抑制した^{27,28)}。変異型JAK2 (V617F) を発現するマウス由来骨髓細胞を移植し、赤血球数増加等の真性多血症様の症状を呈したマウスにおいて、ルキシロチニブは赤血球数、白血球数及び脾臓重量を減少させた²⁹⁾。

* * 18.2.3 動物モデルにおけるGVHD抑制作用(*in vivo*)

ルキシロチニブは、急性GVHDマウスモデルにおいて、炎症性サイトカインIFN γ 、IL-1 β 及びTNF α の抑制、STAT3/STAT5リン酸化の阻害、及び病変組織への免疫細胞浸潤の抑制に寄与した³⁰⁾。さらに、慢性GVHDモデルにおいて、皮膚及び肺の炎症を減少させた³¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ルキシロチニブリン酸塩 (Ruxolitinib Phosphate)

化学名

(3*R*)-3-Cyclopentyl-3-[4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]propanenitrile monophosphate

分子式

C₁₇H₁₈N₆ · H₃PO₄

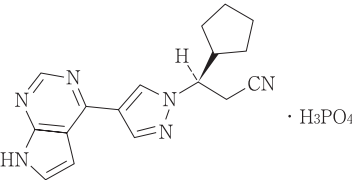
分子量

404.36

性状

白色の粉末である。水にやや溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくい。

化学構造式



融点

194~198℃

分配係数

-0.057 (1-オクタノール/pH1.0緩衝液)、2.562 (1-オクタノール/pH4.3緩衝液)、2.814 (1-オクタノール/pH7.4緩衝液)

* * 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ジャカビ錠5mg〉

20錠 [10錠 (PTP) × 2]

120錠 [10錠 (PTP) × 12]

〈ジャカビ錠10mg〉

20錠 [10錠 (PTP) × 2]

23. 主要文献

- 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験 (1101試験) (2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.2.1) [20142625]
- 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験 (1102試験) (2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.2.2) [20142624]
- 社内資料：蛋白結合率 (2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.1.1) [20142634]
- 社内資料：CYP代謝酵素の同定 (2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.1.2) [20142639]
- Shilling, A.D. et al. : Drug Metab. Dispos. 2010; 38 (11) ,2023-2031 [20142299]
- 社内資料：腎機能障害患者を対象とした試験 (142試験) (2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.4.2) [20142631]
- 社内資料：肝機能障害患者を対象とした試験 (137試験) (2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.4.1) [20142632]
- Shi, J.G., Chen, X., Emm, T. et al.: J. Clin. Pharmacol. 2012; 52 (6) ,809-818 [20142301]
- 社内資料：膜透過性、薬物トランスポーター阻害及び腸でのCYP3A4, Pgp, BCRP阻害 (2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.1.3) [20142641]
- 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用 (2103試験) (2015年9月24日承認、CTD2.7.2-2.2) [20151293]
- 社内資料：経口避妊薬 (エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル) との薬物相互作用 (2102試験) (2015年9月24日承認、CTD2.7.2-2.1) [20151292]
- Mesa, R.A. : Blood 2009; 113 (22) ,5394-5400 [20142280]
- 社内資料：骨髓線維症患者を対象としたアジア国際共同第Ⅱ相臨床試験 (2202試験) (2014年7月4日承認、CTD2.7.6-4.2.1) [20142622]
- 社内資料：骨髓線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (351試験) (2014年7月4日承認、CTD2.7.6-4.1.1) [20142620]
- 社内資料：骨髓線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (2352試験) (2014年7月4日承認、CTD2.7.6-4.1.2) [20142621]
- Tefferi, A. and Vardiman, J.W. : Leukemia 2008; 22 (1) ,14-22 [20142281]
- Barosi, G. et al. : Leukemia 2008; 22 (2) ,437-438 [20142282]
- Cervantes, F. et al. : Blood 2009; 113 (13) ,2895-2901 [20142283]
- 社内資料：真性多血症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (2301試験) (2015年9月24日承認、CTD2.7.6-4.1.1) [20151295]
- Barosi, G. et al. : Br. J. Haematol. 2010; 148 (6) ,961-963 [20155488]
- * * 21) 社内資料：急性移植片対宿主病を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (C2301試験) (2023年8月23日承認、CTD2.7.6-4.1.1) [20220004]

**22) Harris AC, Young R, Devine S, et al.: Biol Blood Marrow Transplant 2016 ; 22(1):4-10
 [20220362]
 **23) 社内資料：慢性移植片対宿主病を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（D2301試験）(2023年8月23日承認、CTD2.7.6-4.1.2) [20220005]
 **24) Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al.: Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(6):984-999 [20210063]
 25) 社内資料：*In vitro*酵素阻害作用（2014年7月4日承認、CTD2.6.2-2.1） [20142613]
 26) 社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（2014年7月4日承認、CTD2.6.2-2.2） [20142614]
 27) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（2014年7月4日承認、CTD2.6.2-2.3） [20142618]
 28) 社内資料：*In vivo*サイトカイン産生抑制作用（2014年7月4日承認、CTD2.6.2-2.3） [20142616]
 29) 社内資料：*In vivo*（変異型JAK）腫瘍増殖抑制作用（2015年9月24日承認、CTD2.6.2-2.2.1） [20151290]
 **30) 社内資料：*In vivo*急性GVHD抑制作用（2023年8月23日承認、CTD2.6.2-2.1） [20220001]
 **31) 社内資料：*In vivo*慢性GVHD抑制作用（2023年8月23日承認、CTD2.6.2-2.2） [20220002]

24. 文献請求先及び問い合わせ先
 ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
 〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT
 

0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
 （祝日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

26. 製造販売業者等
 26.1 製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
 東京都港区虎ノ門 1－23－1

抗悪性腫瘍剤(ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤)

劇薬
処方箋医薬品*

イブルチニブカプセル

イムブルビカ[®]カプセル140mg

IMBRUVICA[®] Capsules

※注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22800AMX00387000
販売開始	2016年5月

1. 警告

本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血管悪性腫瘍の治療又は造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

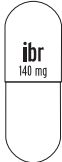
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 中等度以上の肝機能障害のある患者[9.3.1、16.6.1参照]
- 2.3 ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、エンシトレルビル、フマル酸を投与中の患者[10.1、16.7.1、16.7.7参照]
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イムブルビカカプセル140mg
有効成分	(1カプセル中) イブルチニブ140mg
添加剤	(内容物) 結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム (カプセル本体) 酸化チタン、ゼラチン

3.2 製剤の性状

色・剤形	白色不透明の0号硬カプセル
外形・大きさ	 長さ: 21.7mm 直径: 7.6mm 重量: 426mg
識別コード	ibr 140mg

*4. 効能又は効果

- 慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)
- 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫
- マンツル細胞リンパ腫
- 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)

5. 効能又は効果に関連する注意

〈慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)〉

5.1 未治療の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の場合、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.3、17.1.4参照]

〈マンツル細胞リンパ腫〉

*5.2 強力な化学療法の適応となる未治療のマンツル細胞リンパ腫における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

*5.3 Ann Arbor分類 I 期の未治療のマンツル細胞リンパ腫における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

〈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)〉

5.4 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.10、17.1.11参照]

*6. 用法及び用量

〈慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

通常、成人にはイブルチニブとして420mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈マンツル細胞リンパ腫〉

・未治療の場合

ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイブルチニブとして560mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

・再発又は難治性の場合

通常、成人にはイブルチニブとして560mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈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)〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはイブルチニブとして420mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 Grade 3^注以上の副作用が発現した場合には、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬すること。再開する場合には、以下の目安を参考に減量又は中止すること。

注)CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)version 4.0に準じる。

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量	
	慢性リンパ性白血病 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫 慢性移植片対宿主病	マンツル細胞リンパ腫
1回	1日1回420mg	1日1回560mg
2回	1日1回280mg	1日1回420mg
3回	1日1回140mg	1日1回280mg
4回	投与中止	

*7.2 以下のCYP3A阻害作用を有する薬剤を併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用薬に応じて次のように投与すること。

CYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準

効能又は効果	併用薬	投与方法
慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫	ボリコナゾール	イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。 [10.2、16.7.2参照]
	ボサコナゾール	イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。 [10.2、16.7.7参照]

効能又は効果	併用薬	投与方法
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が不十分な場合)	ポリコナゾール	イブルチニブとして280mgを1日1回経口投与すること。 [10.2参照]
	ボサコナゾール	イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。 [10.2、16.7.7参照]

〈慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫〉

7.3 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

7.4 リツキシマブ(遺伝子組換え)の投与が困難な場合を除き、リツキシマブ(遺伝子組換え)と併用投与すること。

7.5 リツキシマブ(遺伝子組換え)以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。

〈未治療のマントル細胞リンパ腫〉

*7.6 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。[17.1.9参照]

〈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が不十分な場合)〉

7.7 治療にあたっては経過を十分に観察し、漫然と投与を継続しないこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与時に外科的処置に伴う大量出血が報告されていることから、本剤投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては本剤の投与中断を考慮すること。

8.2 肺炎、敗血症等の重篤な感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B型肝炎ウイルス、結核、帯状疱疹等が再活性化するおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.1、11.1.3参照]

8.3 貧血、好中球減少症、血小板減少症等の重篤な骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行うこと。[9.1.2、11.1.5参照]

8.4 重篤な不整脈が発現又は悪化することがあるので、本剤投与に際しては定期的に心機能検査(十二誘導心電図検査等)を行うこと。[9.1.3、11.1.6参照]

8.5 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7参照]

8.6 肝不全、ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.10参照]

8.7 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状を十分に観察すること。[11.1.11参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

骨髄抑制等により、感染症が増悪するおそれがある。
[8.2、11.1.3参照]

9.1.2 重篤な骨髄機能低下のある患者

血球減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。
[8.3、11.1.5参照]

9.1.3 不整脈のある患者又はその既往歴のある患者

心房細動等の不整脈があらわれることがある。
[8.4、11.1.6参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

重度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者

投与しないこと。血中濃度が著しく上昇する。
[2.2、16.6.1参照]

9.3.2 軽度の肝機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇する。
[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。
[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胚致死作用(ラット及びウサギ)、及び催奇形性(ラット：心血管系の奇形、ウサギ：胸骨分節の癒合)が報告されている。
[2.4、9.4参照]

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

* 〈慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈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が不十分な場合)〉

9.7.2 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

海外臨床試験において、65歳以上の患者で、Grade 3^注以上の有害事象、肺炎、尿路感染、心房細動、白血球増加症等の発現率が高かった。

注)CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)version 4.0に準じる。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ケトコナゾール(経口剤：国内未発売) イトラコナゾール イトリゾール クラリスロマイシン クラリス、クラリシッド * * エンシトレルビル フマル酸 ゾコーバ [2.3、16.7.1、16.7.7参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害作用を有する薬剤 ----- リトナビル含有製剤 コピシタット含有製剤 アタザナビル ダルナビル ホスアンプレナビル ----- ポリコナゾール [7.2、16.7.2参照] ボサコナゾール [7.2、16.7.7参照] フルコナゾール ----- エリスロマイシン [16.7.3参照] シプロフロキサシン ----- ジルチアゼム [16.7.7参照] ペラパミル アミオダロン ----- アプレビタント	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレープフルーツ含有食品 [16.7.5参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	食品中にCYP3A阻害作用を有する成分が含まれている。
CYP3A誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン リファンピシン フェニトイン [16.7.4、16.7.7参照]	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	食品中にCYP3A誘導作用を有する成分が含まれている。
抗凝固剤 抗血小板剤	出血のおそれがある。	出血のリスクを増強させるおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

* 11.1.1 出血

脳出血(0.1%)、消化管出血(0.2%)等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。

11.1.2 白血球症(頻度不明)

頭蓋内出血、嗜眠、不安定歩行、頭痛等を伴う白血球症があらわれることがある。

* 11.1.3 感染症

肺炎(14.5%)、敗血症(2.9%)等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルス、結核、带状疱疹等の再活性化(0.1%)があらわれることがある。[8.2、9.1.1参照]

11.1.4 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)

本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

* 11.1.5 骨髄抑制

貧血(12.3%)、好中球減少症(22.1%)、血小板減少症(17.1%)等の重篤な骨髄抑制があらわれることがある。[8.3、9.1.2参照]

* 11.1.6 不整脈

心房細動(5.4%)、心房粗動(0.7%)、心室性不整脈(0.3%)等の重篤な不整脈があらわれることがある。[8.4、9.1.3参照]

* 11.1.7 腫瘍崩壊症候群(0.4%)

異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。なお、重篤な腫瘍崩壊症候群が遅発性にあらわれることがある。[8.5参照]

* 11.1.8 過敏症(0.9%)

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.1.9 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)

11.1.10 肝不全、肝機能障害(頻度不明)

肝不全、ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

* 11.1.11 間質性肺炎(1.6%)

異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.7参照]

* 11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症		皮膚感染、上気道感染	尿路感染、気管支炎、副鼻腔炎、インフルエンザ	
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)			基底細胞癌、扁平上皮癌、前立腺癌	悪性黒色腫、リンパ腫、骨髄異形成症候群、皮膚癌
血液及びリンパ系障害			リンパ球増加症、発熱性好中球減少症、白血球増加症	
代謝及び栄養障害		食欲減退	低カリウム血症、高尿酸血症、低ナトリウム血症、脱水	
精神障害			不眠症	
神経系障害		頭痛	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー	
眼障害 ^{注)}			眼乾燥、霧視、視力低下、結膜炎、流涙増加	
血管障害			高血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、鼻出血	呼吸困難	
胃腸障害	下痢(27.3%)、悪心	口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹痛、胃食道逆流性疾患	
皮膚及び皮下組織障害	発疹、挫傷		そう痒症、点状出血、紅斑、爪破損、蕁麻疹、血管浮腫、脂肪織炎	急性熱性好中球性皮膚症(Sweet症候群)
筋骨格系及び結合組織障害		筋骨格痛、関節痛、筋痙攣		関節障害
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	発熱、末梢性浮腫	無力症、硬膜下血腫	
臨床検査			血中クレアチニン増加	
傷害、中毒及び処置合併症			転倒	

注)眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなどの適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

イブルチニブの血中濃度の上昇に伴い、出血事象の発現率が高くなる傾向が認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

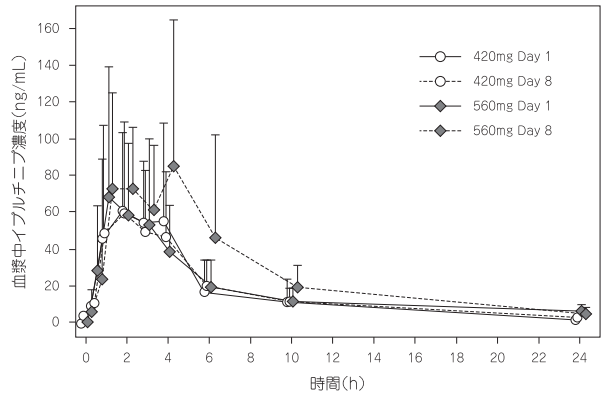
16.1.1 再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者

再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者にイブルチニブ140mg^{注1)}～560mgを単回又は反復経口投与したとき、血漿中イブルチニブ濃度は用量によらず、投与後1～2時間(中央値)に最高濃度に達し、4～9時間(平均値)の消失半減期で消失した。血漿中イブルチニブのC_{max}及びAUCは個体間変動が大きい、用量の増加に伴って増加した。反復経口投与による累積率は1.6未満であった。¹⁾

再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者にイブルチニブを単回又は反復経口投与したときの薬物動態パラメータ[平均値(標準偏差)]

測定日	用量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^{a)} (h)
1日目	140	3	42.53 ± 23.74	2.02 (1.98, 3.95)	203.64 ± 128.60	3.90 ± 1.67
	280	3	68.47 ± 14.09	1.82 (1.00, 1.97)	339.21 ± 72.42	5.64 ± 1.50
	420	9	87.33 ± 62.15	1.97 (1.00, 3.98)	381.73 ± 265.26	6.99 ^{b)} ± 3.34
	560	6	94.57 ± 65.43	1.48 (0.98, 3.92)	419.09 ± 238.74	7.35、 5.33 ^{c)}
8日目	420	8	77.50 ± 58.11	2.00 (0.95, 3.97)	383.17 ± 189.61	4.60 ^{b)} ± 1.86
	560	6	105.47 ± 68.60	2.00 (0.97, 4.00)	638.96 ± 476.16	6.39、 4.23 ^{c)}

算術平均値±標準偏差、a)：中央値(範囲)、b)：n=6、c)：個別値(n=2)



再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者にイブルチニブ420mg又は560mgを単回(Day 1)又は反復(Day 8)経口投与したときの血漿中イブルチニブ濃度推移(平均値+標準偏差)

16.1.2 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病患者

12歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の日本人慢性移植片対宿主病患者にイブルチニブ140^{注1)}～420mgを1日1回反復経口投与したとき、血漿中イブルチニブ濃度は下表のとおりであった。²⁾

慢性移植片対宿主病患者にイブルチニブを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	測定日	用量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^{a)} (h)
中程度以上のCYP3A阻害剤併用なし	Week1 1日目	420	7	386 ± 166	2.08 (1.78, 4.50)	1843 ± 1146	4.86 (4.42, 5.15) ^{b)}
	Week2 1日目	420	7	275 ± 171	4.08 (1.85, 5.28)	2102 ± 938	3.83, 10.2 ^{c)}
ポリコナゾール併用	Week1 1日目	280	4	399 ± 126	3.83 (1.78, 5.75)	4003 ± 1586	4.88 ^{c)}
	Week2 1日目	280	4	432 ± 374	3.87 (1.75, 5.43)	2970 ± 2201	N/A
フルコナゾール併用	Week1 1日目	420	8	628 ± 526	3.91 (1.97, 4.25)	5134 ± 4173	N/A
	Week2 1日目	420	8	678 ± 701	3.95 (1.82, 5.17)	6235 ± 5875	4.33, 4.56 ^{c)}

算術平均値±標準偏差、N/A：報告対象となるデータなし

a)：中央値(範囲)、b)：n=3、c)：個別値

12歳以上の日本人及び外国人慢性移植片対宿主病患者にイブルチニブ140^{注1)}～420mgを1日1回反復経口投与したとき、血漿中イブルチニブ濃度は下表のとおりであった。²⁾

慢性移植片対宿主病患者にイブルチニブを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	測定日	用量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^{a)} (h)
中程度以上のCYP3A阻害剤併用なし	Week2 1日目	420	23	235 ± 261	2.00 (0.880, 6.05)	1313 ± 1017 ^{b)}	4.10 (1.34, 10.1) ^{c)}
	Week2 1日目	140 ^{d)}	1	158	1.00	388	5.51
ポリコナゾール併用	Week2 1日目	280	12	436 ± 292	2.00 (0.930, 5.00)	2934 ± 1805	4.04 (2.47, 9.04) ^{e)}
	Week2 1日目	140	3	322 ± 258	2.22 (1.00, 4.00)	1610、 1010 ^{f)}	ND
ボサコナゾール併用	Week2 1日目	420 ^{g)}	2	98.4、 241	3.92, 1.75	1060 ^{h)}	ND
	Week2 1日目	280	13	289 ± 296	2.00 (1.88, 6.00)	1979 ± 1205 ⁱ⁾	4.70 (4.02, 5.70) ^{j)}
	Week2 1日目	140	10	140 ± 124	2.83 (1.87, 5.38)	915 ± 617	4.97 (4.95, 5.88) ^{k)}
フルコナゾール併用	Week2 1日目	420	6	629 ± 480	2.05 (1.12, 4.08)	3662 ± 2392	4.92 (4.46, 5.39) ^{k)}
	Week2 1日目	280	4	242 ± 93.9	2.99 (1.92, 5.08)	1638 ± 819	5.49 ^{h)}

算術平均値±標準偏差、ND：算出されず

a)：中央値(範囲)、b)：n=20、c)：n=10、d)：イブルチニブの減量を要する併用薬の併用はなかったが140mgに減量された、e)：n=7、f)：n=2、g)：イブルチニブを減量されなかった、h)：n=1、i)：n=12、j)：n=5、k)：n=4

注1)CYP3A阻害作用を有するポリコナゾール又はボサコナゾール併用時並びに副作用発現時は減量することとされた。

16.2 吸収

16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響

健康成人にイブルチニブ560mgを絶食時^{注2)}及び食前30分に経口投与し、経口投与の2時間後に¹³C-イブルチニブ(100μg)を静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ、2.9%(90%CI：2.1～3.9%)及び7.6%(90%CI：6.4～9.0%)であった³⁾。健康成人にイブルチニブ420mgを経口投与したときのC_{max}及びAUC_{last}は、食前30分、食後30分又は食後2時間に投与したときと比較して絶食時^{注2)}にはそれぞれ約30～40%及び約60%に低下した⁴⁾。再発又は難治性慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者にイブルチニブ420mgを経口投与したときのC_{max}及びAUC_{0-24h}は、食事の30分以上前又は2時間以上後に経口投与(modified fasting投与)したときと比較して絶食時^{注2)}にはそれぞれ約40%及び約60～70%に低下した⁵⁾。(外国人データ)

16.3 分布

イブルチニブのヒト血漿蛋白結合率は97.3%であり、検討された濃度域(*in vitro*、50～1000ng/mL)で概ね一定であった⁶⁾。健康成人に¹³C-イブルチニブ(100μg)を静脈内投与したときの定常状態における分布容積は683L³⁾、再発又は難治性慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者にイブルチニブ420mgを単回経口投与したときのみかけの分布容積(V_dz/F)は10837Lであった⁵⁾。(外国人データ)

16.4 代謝

イブルチニブは主にCYP3A4/5により代謝される(*in vitro*)^{7)、8)}。主な代謝物であるジヒドロジオール体は、プルトン型チロシナーゼ(BTK)に対してイブルチニブの約1/15の阻害活性を示す⁹⁾。ジヒドロジオール体の定常状態における曝露量は、イブルチニブと同程度であった¹⁾。

16.5 排泄

健康成人に¹⁴C-イブルチニブ1480kBqを含むイブルチニブ140mg^{注1)}を単回経口投与したとき、放射能の約90%が168時間以内に回収され、糞中では80%、尿中では10%以下であった。イブルチニブの回収率は、糞中で1%、尿中には認められなかった¹⁰⁾。健康成人に¹³C-イブルチニブ(100μg)を静脈内投与したときの全身クリアランス(CL)は、絶食時及び食前30分においてそれぞれ62及び76L/hであった³⁾。健康成人にイブルチニブ560mgを経口投与したときのみかけの全身クリアランス(CL/F)は、絶食時及び食前30分においてそれぞれ1572及び875L/hであった³⁾。(外国人データ)

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害

軽度の肝機能障害(Child-Pugh分類A)患者6例、中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)患者10例及び重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)患者8例にイブルチニブ140mg^{注1)}を単回経口投与したときのAUC_{last}の幾何平均値は正常肝機能被験者と比較して2.7、8.2及び9.8倍高かった。また、非結合分画も肝機能障害の程度に応じてわずかに増加し、非結合型イブルチニブのAUC_{last}はそれぞれ4.1、9.8及び13倍増加すると推定される¹¹⁾。(外国人データ)[2.2、9.3.1、9.3.2参照]

16.6.2 12歳以上の小児

〈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)〉

12歳以上の慢性移植片対宿主病患者を対象とした国内外の臨床成績における血漿中イブルチニブ濃度(162例、1,281測定時点)に基づき母集団薬物動態解析を実施した。イブルチニブ420mgを1日1

回経口投与したとき、薬物動態パラメータの推定値は、小児と成人で同程度であった。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人(18例)にCYP3Aの阻害作用を有するケトコナゾール(経口剤：国内未発売)400mg(4～9日目に投与)とイブルチニブ120mg及び40mg^[注1](それぞれ1日目及び7日目に投与)を併用投与(絶食時)したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約29及び24倍増加した^[12]。(外国人データ)[2.3、10.1参照]

16.7.2 ポリコナゾール

B細胞性腫瘍患者(26例)にCYP3Aの阻害作用を有するポリコナゾール200mg 1日2回とイブルチニブ140mg 1日1回^[注1]を併用投与したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約6.7及び5.7倍増加した^[13]。(外国人データ)[7.2、10.2参照]

16.7.3 エリスロマイシン

B細胞性腫瘍患者(25例)にCYP3Aの阻害作用を有するエリスロマイシン500mg 1日3回とイブルチニブ140mg 1日1回^[注1]を併用投与したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約3.4及び3.0倍増加した^[13]。(外国人データ)[10.2参照]

16.7.4 リファンピシン

健康成人(18例)にCYP3Aの誘導作用を有するリファンピシン600mg(4～13日目に投与)とイブルチニブ560mg(1日目及び11日目に投与)を併用投与(絶食時)したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約1/13及び1/10以下に減少した^[14]。(外国人データ)[10.2参照]

16.7.5 グレープフルーツジュース

健康成人(8例)にCYP3Aの阻害作用を有するグレープフルーツジュースとイブルチニブ140mg^[注1]を併用投与(非絶食時)したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約3.6及び2.1倍増加した^[3]。(外国人データ)[10.2参照]

16.7.6 オメプラゾール

健康成人(20例)にプロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール40mg(3～7日目に投与)とイブルチニブ560mg(1日目及び7日目に投与)を併用投与(絶食時)したとき、イブルチニブのC_{max}は約38%に減少したが、AUCに顕著な変化は認められなかった^[15]。(外国人データ)

16.7.7 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション

イブルチニブ140mg^[注1]とCYP3A阻害作用を有するイトラコナゾール、クラリスロマイシン、ボサコナゾール及びジルチアゼムを併用投与(非絶食時)した場合、イブルチニブのAUCはそれぞれ、約15、11、8.3及び4.4倍増加することが推定された。イブルチニブ560mgとCYP3A阻害作用を有するフルボキサミン及びアジスロマイシンを併用投与(非絶食時)した場合、イブルチニブのAUCはそれぞれ、約1.7及び1.5倍増加することが推定された。イブルチニブ560mgとCYP3A誘導作用を有するカルバマゼピン及びエファピレンツを併用投与(非絶食時)した場合、イブルチニブのAUCはそれぞれ、約1/6及び1/3に減少することが推定された。^[16] [2.3、7.2、10.1、10.2参照]

注1)本剤の承認された用法・用量は、「420mg又は560mgを1日1回経口投与する」である。

注2)一晩絶食後にイブルチニブを経口投与し、その後4時間絶食。

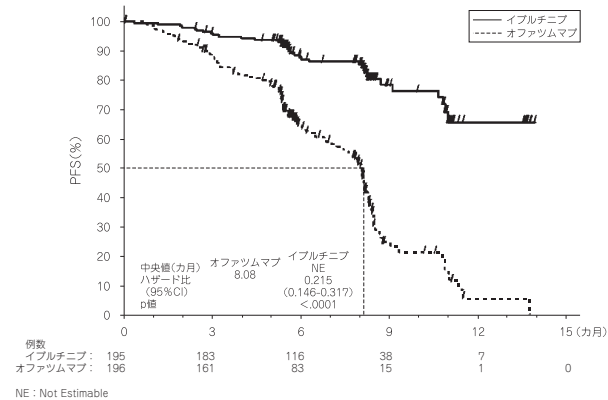
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む))

17.1.1 海外臨床試験成績(第Ⅲ相試験：PCYC-1112-CA試験)

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者を対象とし、オファツムマブ(遺伝子組換え)を対照として本剤420mgを1日1回、食事の30分以上前又は2時間以上後に投与(modified fasting投与)した。有効性の成績は以下のとおりであった。なお、当該試験に組み入れられた患者の内訳は慢性リンパ性白血病患者が185例、小リンパ球性リンパ腫患者が10例であった。^[17]
本剤が投与された195例中177例(90.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢70例(35.9%)、悪心35例(17.9%)、好中球減少症31例(15.9%)、関節痛28例(14.4%)、発疹24例(12.3%)等であった。



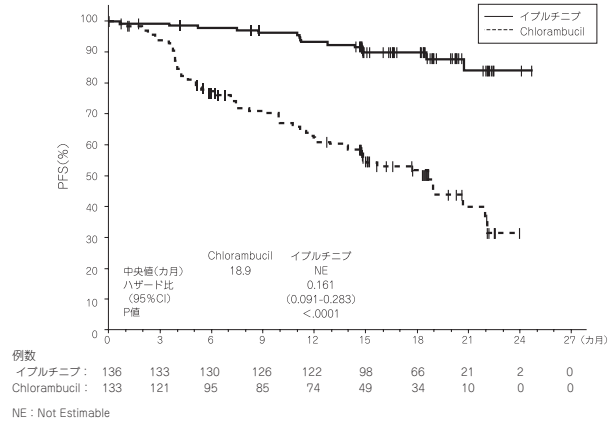
無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線

17.1.2 国内臨床試験成績(第Ⅰ相試験：PCI-32765-JPN-101試験)

再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者を対象とし、本剤を経口投与した。このうち本剤420mgを1日1回投与した慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者(8例)では、7例がカットオフ時点^[注]で本剤の投与を継続していた。奏効率は62.5%(5/8例)であった(95%CI：24.5～91.5%)。^[1]
本剤が投与された8例全例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症4例(50.0%)、貧血4例(50.0%)、発疹3例(37.5%)、口内炎3例(37.5%)等であった。
注)最終登録患者が175日間の投与を完了した時点。

17.1.3 海外臨床試験成績(第Ⅲ相試験：PCYC-1115-CA試験)

未治療の慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者^[注1]を対象とし、chlorambucil^[注2]を対照として本剤420mgを1日1回投与した。有効性の成績は以下のとおりであった。なお、当該試験に組み入れられた患者の内訳は慢性リンパ性白血病患者が123例、小リンパ球性リンパ腫患者が13例であった^[18]。
本剤が投与された135例中114例(84.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢44例(32.6%)、悪心18例(13.3%)、好中球減少症16例(11.9%)、発疹14例(10.4%)等であった。^[5.1参照]
注1)フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用投与の適応とならず、かつ17番染色体短腕欠失を有さない患者。
注2)本邦では、承認されていない。



無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線

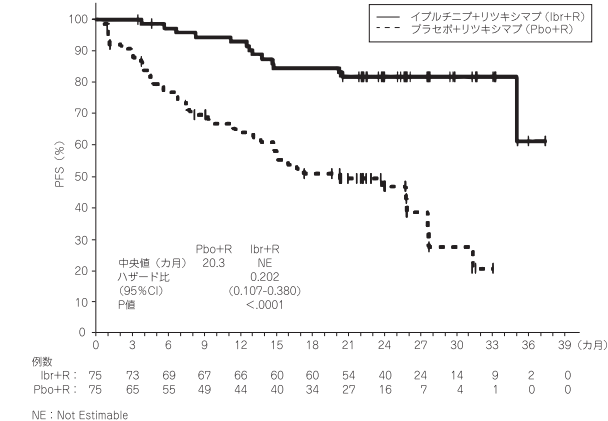
17.1.4 国内臨床試験成績(第Ⅰ相試験：54179060LEU1001試験)

未治療の慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者^[注]を対象とし、本剤420mgを1日1回投与した。奏効率は75.0%(6/8例)であった(95% CI：34.9～96.8%)。^[19]
本剤が投与された8例全例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、血小板数減少6例(75.0%)、リンパ球数増加4例(50.0%)、肺炎3例(37.5%)、好中球数減少2例(25.0%)、貧血2例(25.0%)、下痢2例(25.0%)、関節痛2例(25.0%)等であった。^[5.1参照]
注)フルダラビンリン酸エステル投与の適応とならない患者。

(原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫)

17.1.5 海外臨床試験成績(第Ⅲ相試験：PCYC-1127-CA試験、ランダム化パート)

未治療及び再発又は難治性の原発性マクログロブリン血症患者を対象に、リツキシマブ(遺伝子組換え)^[注]とプラセボ(Pbo+R群)を対照としてリツキシマブ(遺伝子組換え)^[注]と本剤420mg 1日1回を併用投与(Ibr+R群)した。主要評価項目とされた第6回 International Workshop of Waldenstrom's Macroglobulinemia (IWWM)基準(改訂版)^[20]に基づく独立評価委員会判定による中間解析時点の無増悪生存期間(PFS)の中央値は、Ibr+R群で未到達(95%CI：35.0～NE)、Pbo+R群で20.3ヵ月(95%CI：13.7～27.6)であり、Ibr+R群で統計学的に有意な延長が認められた(ハザード比0.202(95%CI：0.107-0.380)、p<0.0001(層別log-rank検定)、2017年10月17日データカットオフ)^[21]。
注)リツキシマブ(遺伝子組換え)375mg/m²を第1～4週及び第17～20週の第1日目に計8回静脈内投与した。



無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線

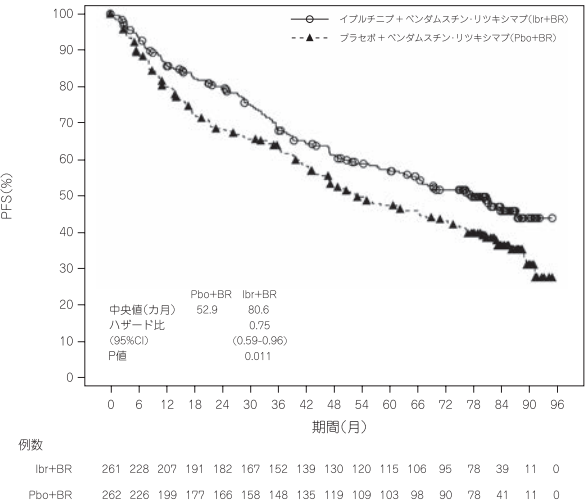
本剤が投与された75例中64例(85.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、挫傷14例(18.7%)、下痢13例(17.3%)、心房細動12例(16.0%)、高血圧12例(16.0%)、筋痙縮11例(14.7%)、好中球減少症10例(13.3%)等であった。

17.1.6 国内臨床試験成績(第Ⅱ相試験：54179060WAL2002試験)
未治療及び再発又は難治性の原発性マクログロブリン血症患者を対象とし、リツキシマブ(遺伝子組換え)^(注)と本剤420mg 1日1回を併用投与した。主要評価項目とされた第6回IWW基準(改訂版)に基づく独立評価委員会判定による奏効率(部分奏効以上の奏効が認められた被験者の割合)は87.5%(14/16例)であった(95%CI：61.7～98.4%)⁽²²⁾。
本剤が投与された16例中12例(75.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、発疹6例(37.5%)、好中球数減少4例(25.0%)、そう痒症3例(18.8%)、紅斑3例(18.8%)、血小板数減少3例(18.8%)、高血圧3例(18.8%)等であった。
注)リツキシマブ(遺伝子組換え)375mg/m²を第1～4週及び第17～20週の第1日目に計8回静脈内投与した。

〈マントル細胞リンパ腫〉
17.1.7 海外臨床試験成績(第Ⅲ相試験：PCI-32765-MCL3001試験)
1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性マントル細胞リンパ腫患者を対象とし、テムシロリムス^(注)を対照として本剤560mgを1日1回投与した。主要評価項目とされた独立評価委員会判定による無増悪生存期間の中央値は、本剤群で14.6ヵ月(95%CI：10.4～NE)、テムシロリムス群で6.2ヵ月(95%CI：4.2～7.9)であり、本剤群で統計学的に有意な延長が認められた(ハザード比0.43(95%CI：0.32～0.58)、p<0.0001(層別log-rank検定)、2015年4月22日データカットオフ)⁽²³⁾。
本剤が投与された139例中115例(82.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢27例(19.4%)、疲労22例(15.8%)、血小板減少症20例(14.4%)、好中球減少症18例(12.9%)、貧血15例(10.8%)、発疹14例(10.1%)、筋痙縮14例(10.1%)等であった。
注)本邦では、テムシロリムスはマントル細胞リンパ腫に関する適応で承認されていない。

17.1.8 国内臨床試験成績(第Ⅱ相試験：PCI-32765-MCL2002試験)
1レジメン以上5レジメン以下の前治療歴を有する再発又は難治性マントル細胞リンパ腫患者を対象とし、本剤560mgを1日1回投与した。奏効率は87.5%(14/16例)であった(90%CI：65.6～97.7%)⁽²⁴⁾。本剤が投与された16例中15例(93.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢5例(31.3%)、口内炎4例(25.0%)、貧血4例(25.0%)、血小板減少症3例(18.8%)、食欲減退3例(18.8%)、発疹3例(18.8%)、疲労3例(18.8%)等であった。

*** 17.1.9 国際共同臨床試験成績(第Ⅲ相試験：PCI-32765MCL3002試験)**
Ann Arbor分類Ⅱ、Ⅲ又はⅣ期で、65歳以上の未治療のマントル細胞リンパ腫患者523例(日本人11例を含む)を対象とし、ベンダムスチン塩酸塩とリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用療法(BR^(注))で、本剤560mg(Ibr+BR群)又はプラセボ(Pbo+BR群)を1日1回で経口投与した。主要評価項目であるRevised Response Criteria for Malignant Lymphoma(Revised RC)に基づく治験担当医師判定による最終解析時点の無増悪生存期間の中央値は、Ibr+BR群で80.6ヵ月(95%CI：61.9～NE)、Pbo+BR群で52.9ヵ月(95%CI：43.7～71.0)であり、Ibr+BR群で統計学的に有意な延長が認められた[ハザード比0.75(95%CI：0.59～0.96)、p=0.011(層別log-rank検定)]⁽²⁵⁾。
注)ベンダムスチン塩酸塩90mg/m²を第1～6サイクルの第1及び2日目、リツキシマブ(遺伝子組換え)375mg/m²を第1～6サイクルの第1日目にそれぞれ静脈内投与することとされた。また、第6サイクル終了後に完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)を達成した被験者には、維持療法としてリツキシマブ(遺伝子組換え)375mg/m²を第8～30サイクルの第1日目(2サイクルごと)に最大12回静脈内投与することとされた。



本剤が投与された259例(日本人6例を含む)中237例(91.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、発疹96例(37.1%)、下痢74例

(28.6%)、肺炎66例(25.5%)、血小板減少症64例(24.7%)、悪心58例(22.4%)等であった。[7.6参照]
〈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)〉

17.1.10 海外臨床試験成績(第Ⅰb/Ⅱ相試験：PCYC-1129-CA試験)
18歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の慢性移植片対宿主病患者を対象とし、本剤420mgを1日1回投与した。主要評価項目であるNIH Consensus Development Project Criteria(2014)⁽²⁶⁾の改訂事項を2点反映したNIH Consensus Development Project Criteria(2005)⁽²⁷⁾に基づく主要解析時点の全奏効率は66.7%(28/42例)であった(95%CI：50.5～80.4%)⁽²⁸⁾。
本剤が投与された42例中35例(83.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、疲労19例(45.2%)、下痢11例(26.2%)、挫傷11例(26.2%)、口内炎7例(16.7%)、筋痙縮7例(16.7%)、上気道感染6例(14.3%)等であった。[5.4参照]
17.1.11 国内臨床試験成績(第Ⅲ相試験：54179060GVH3001試験)
12歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の日本人慢性移植片対宿主病患者を対象とし、本剤420mgを1日1回投与した。主要評価項目であるNIH Consensus Development Project Criteria(2014)に基づく主要解析時点の全奏効率は73.7%(14/19例)であった(95%CI：48.8～90.9%)⁽²⁾。
本剤が投与された19例中15例(78.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、肺炎4例(21.1%)、口内炎3例(15.8%)、挫傷3例(15.8%)、上気道感染2例(10.5%)、高血圧2例(10.5%)、間質性肺炎患2例(10.5%)、発疹2例(10.5%)等であった。[5.4参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)は、B細胞性腫瘍の発症、増殖等に関与するB細胞受容体(BCR)、及びB細胞の遊走、接着等に関するケモカイン受容体の下流に位置するシグナル分子である。イブルチニブは、BTKの活性部位にあるシステイン残基と共有結合し、BTKのキナーゼ活性を阻害した。

18.2 抗腫瘍効果

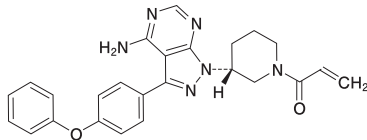
*In vitro*試験において、イブルチニブは、慢性リンパ性白血病(CLL)患者由来のCLL細胞及びヒトマントル細胞リンパ腫(MCL)由来細胞株(Mino、Jeko-1等)の増殖を抑制した^{(29)、(30)}。また、CLL患者由来のCLL細胞並びにヒトMCL由来細胞株(Mino及びJeko-1)の遊走及び接着を阻害した^{(30)、(31)}。
*In vivo*試験において、イブルチニブは、マウスCLL由来TCL1-192細胞を腹腔内移植した重症複合免疫不全(SCID)マウスにおいて、末梢血中のTCL1-192細胞の増殖を抑制した⁽²⁹⁾。また、Mino細胞株を静脈内に移植したSCIDマウスにおいて、Mino細胞数を減少させた⁽³²⁾。

18.3 慢性移植片対宿主病に対する作用

*In vivo*試験において、イブルチニブはT及びB細胞が発症に関与するマウス慢性移植片対宿主病モデル(LP/J)の骨髓細胞をC57BL/6に移植、又はC57BL/6の骨髓細胞をB10.BRに移植)での慢性移植片対宿主病症状(強皮症、又は肺及び肝の線維化)を改善し、無増悪生存期間を延長した⁽³³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イブルチニブ(Ibrutinib)
化学名：1- $\{[3R]-3-[4-Amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl\}$ prop-2-en-1-one
分子式：C₂₆H₂₄N₆O₂
分子量：440.50
性状：白色の固体
化学構造式：



融点：149～158℃
分配係数：3.97(Log P, 1-オクタノール/pH7緩衝液)
溶解性：ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

小児の手の届かないところに保管すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

14カプセル[14カプセル(PTP)×1]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：イブルチニブの国内第Ⅰ相試験 (PCI-32765-JPN-101) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6.2)
- 2) 社内資料：イブルチニブの国内第Ⅲ相試験 (54179060GVH3001) (2021年9月27日承認、CTD2.7.6.2)
- 3) 社内資料：イブルチニブのバイオアベイラビリティ及び食事の影響の検討 (PCI-32765CLL1011) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6.9)
- 4) 社内資料：イブルチニブの食事の影響の検討 (PCI-32765CLL1001) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6.7)
- 5) 社内資料：イブルチニブの海外第Ⅰb/Ⅱ相試験 (PCYC-1102-CA) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6.3)
- 6) 社内資料：イブルチニブの血漿蛋白結合率の検討 (12-083-Hu-X-PB) (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.1.1.3)
- 7) 社内資料：ヒトCYP発現系を用いたイブルチニブの代謝の検討 (12-013-Hu-X-MT) (2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.1.3)
- 8) 社内資料：ヒト肝ミクロソーム及びCYP特異的阻害剤を用いたイブルチニブの代謝の検討 (12-014-Hu-X-MT) (2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.1.3)
- 9) 社内資料：イブルチニブ代謝物の阻害活性の検討 (13-047-Hu-X-ENZ) (2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.3)
- 10) 社内資料：イブルチニブのマスバランスの検討 (PCI-32765CLL1004) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6.6)
- 11) 社内資料：肝機能障害被験者におけるイブルチニブの薬物動態の検討 (PCI-32765CLL1006) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6.10)
- 12) 社内資料：イブルチニブとケトコナゾールの薬物相互作用の検討 (PCI-32765CLL1002) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6.5)
- 13) 社内資料：イブルチニブとボリコナゾール及びエリスロマイシンの薬物相互作用の検討 (PCI-32765LYM1003)
- 14) 社内資料：イブルチニブとリファンピシンの薬物相互作用の検討 (PCI-32765CLL1010) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6.8)
- 15) 社内資料：イブルチニブとオメプラゾールの薬物相互作用の検討 (PCI-32765CLL1005)
- 16) 社内資料：生理学的薬物動態モデルによるイブルチニブの薬物相互作用の検討 (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2)
- 17) Byrd JC, et al.: N Engl J Med. 2014; 371: 213-223
- 18) 社内資料：イブルチニブの海外第Ⅲ相試験 (PCYC-1115-CA)
- 19) 社内資料：イブルチニブの国内第Ⅰ相試験 (54179060LEU1001)
- 20) Owen RG, et al.: Br J Haematol. 2013; 160(2):171-176
- 21) 社内資料：イブルチニブの海外第Ⅲ相試験 (PCYC-1127-CA) (2022年12月23日承認、CTD2.7.6.1)
- 22) 社内資料：イブルチニブの国内第Ⅱ相試験 (54179060WAL2002) (2022年12月23日承認、CTD2.7.6.2)
- 23) 社内資料：イブルチニブの海外第Ⅲ相試験 (PCI-32765-MCL3001) (2016年12月2日承認、CTD2.7.6.3)
- 24) 社内資料：イブルチニブの国内第Ⅱ相試験 (PCI-32765-MCL2002) (2016年12月2日承認、CTD2.7.6.1)
- * 25) 社内資料：イブルチニブの国際共同第Ⅲ相試験 (PCI-32765MCL3002)
- 26) Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al.: Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21: 984-999
- 27) Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, et al.: Biol Blood Marrow Transplant. 2006; 12: 252-266
- 28) 社内資料：イブルチニブの海外第Ⅰb/Ⅱ相試験 (PCYC-1129-CA) (2021年9月27日承認、CTD2.7.6.1)
- 29) Ponader S, et al.: Blood. 2012; 119: 1182-1189
- 30) 社内資料：ヒトマントル細胞リンパ腫由来細胞株に対するイブルチニブの作用 (2016年12月2日承認、CTD2.6.2.2.1.4)
- 31) de Rooij MFM, et al.: Blood. 2012; 119: 2590-2594
- 32) 社内資料：ヒトマントル細胞リンパ腫由来細胞株の異種移植マウスモデルに対するイブルチニブの作用 (2016年12月2日承認、CTD2.6.2.2.2.2)
- 33) Dubovsky JA, Flynn R, Du J, et al.: J Clin Invest. 2014; 124(11): 4867-4876

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
<https://www.janssenpro.jp>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

共同開発
Pharmacyclics LLC



* 2023年6月改訂（第2版）
2020年4月改訂（第1版）



日本標準商品分類番号 871319

貯 法：室温保存
有効期間：3年

Rhoキナーゼ阻害薬-緑内障・高眼圧症治療剤-
リバスジル塩酸塩水和物点眼液
処方箋医薬品^{注)}

承認番号	販売開始
22600AMX01307	2014年12月

グラナテック[®]点眼液0.4%

GLANATEC[®]ophthalmic solution 0.4%

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販 売 名	グラナテック点眼液0.4%
有 効 成 分	1mL中 リバスジル塩酸塩水和物 4.896mg (リバスジルとして4.0mg)
添 加 剤	無水リン酸二水素Na、グリセリン、水酸化Na、濃ベンザルコニウム塩化物液50

3.2 製剤の性状

販 売 名	グラナテック点眼液0.4%
性 状	無色～淡黄色澄明の液（無菌水性点眼剤）である。
pH	5.0～7.0
浸 透 圧 比	約1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合：緑内障、高眼圧症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 プロスタグランジン関連薬やβ遮断薬等の他の緑内障治療薬で効果不十分又は副作用等で使用できない場合に本剤の使用を検討すること。
- 5.2 急性閉塞隅角緑内障に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外に手術療法等を考慮すること。

6. 用法及び用量

1回1滴、1日2回点眼する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット：経口投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
眼	結膜充血(69.0%) ^{注1)} 、結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む） ^{注2)} 、眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む） ^{注2)} 、眼刺激	角膜上皮障害（角膜びらん、点状角膜炎等）、眼そう痒、眼の異常感、眼脂、眼痛、結膜濾胞、眼圧上昇	眼瞼浮腫、霧視
過敏症		発疹、紅斑	接触性皮膚炎

注1) 通常、点眼時に一過性に発現するが、持続する場合には注意すること。

注2) 長期投与においてアレルギー性結膜炎・眼瞼炎の発現頻度が高くなる傾向が認められている。

14. 適用上の注意

* 14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。
- ・本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズに吸着されることがあるので、ソフトコンタクトレンズを装着している場合には、点眼前にレンズを外し、点眼後少なくとも5分以上間隔をあけてから再装着すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、角膜厚が減少する傾向が認められた。本剤投与による角膜厚の減少は可逆性であった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

ウサギ13週間反復点眼投与試験の2.0%（2回/日）投与群及びイヌ13週間反復点眼投与試験の4.0%（4回/日）投与群において、水晶体前部の縫合線部に、混濁を伴った不可逆性の水晶体線維の変性像が認められた。水晶体におけるこれらの変化は、本剤のRhoキナーゼ阻害作用によりアクチンストレスファイバーの形成阻害が起き、水晶体線維細胞への分化、その後の伸展、遊走が阻害されたため生じた変化であると考えられた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復点眼

健康成人男性8例に本剤を両眼に1回1滴、1日2回7日間反復点眼したとき、リバスジル及び主代謝物M1（イソキノリン環1位の水酸化体）の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次の図表のとおりであり、リバスジルの体循環への移行及び体内からの消失は速やかであった¹⁾。

図 健康成人男性における反復点眼時の血漿中濃度推移

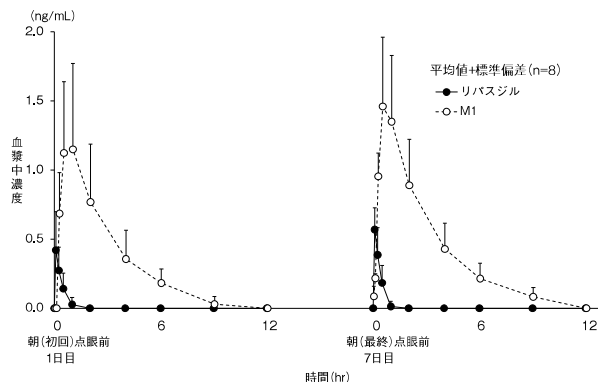


表 健康成人男性における反復点眼時の血漿中薬物動態パラメータ

		t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
リバスジル	点眼 1日目	0.083[0.0] n=7	0.420±0.278 n=8	0.183±0.135 n=8	-
	点眼 7日目	0.083[56.6] n=8	0.622±0.161 n=8	0.231±0.091 n=8	0.455 n=1
M1	点眼 1日目	0.500[37.6] n=8	1.198±0.582 n=8	3.838±2.085 n=8	-
	点眼 7日目	0.500[31.4] n=8	1.465±0.504 n=8	4.761±1.869 n=8	2.189±0.465 n=8

平均値±標準偏差、ただし、 t_{max} は中央値 [変動係数 (%)]

16.2 吸収

一般に、点眼した薬物はそのほとんどが鼻涙管を通り経口投与と同様の経路での移行となるが、雄性白色ウサギにリバスジル塩酸塩水和物点眼液（リバスジルとして1.0%）50μLを単回片眼点眼したときには、最初の採血時点でリバスジルの最高血漿中濃度を示し（ t_{max} :6.26分、 C_{max} :63.9ng/mL）、点眼後の循環血への薬物移行が速やかであることが示された。また、消失半減期は24.9分と短かったが、生物学的利用率は95.8%であり、高い体循環移行性を認めた²⁾。

16.3 分布

16.3.1 眼組織内移行

雄性有色ウサギに本剤（50μL）を単回両眼点眼したとき、角膜及び眼房水では0.25時間で最高濃度（68135.4ng/g及び4126.39ng/mL）に達し、その後速やかに消失した。水晶体では0.5時間で最高濃度（154.37ng/g）に達し、その後緩やかに消失した²⁾。

雄性有色ウサギに¹⁴C-リバスジル塩酸塩点眼液1.0%（50μL）を単回両眼点眼投与したとき、速やかに各眼組織に移行し、眼組織における放射能濃度は特にメラニン含有組織である虹彩・毛様体及び網膜・脈絡膜が高かった。1日2回7日間反復投与したとき、メラニン含有組織においては単回投与時と比較して放射能濃度が明らかに高くなったが、いずれの眼組織においても放射能濃度が消失する傾向が認められた²⁾。

16.4 代謝

ヒトでは主に肝臓においてアルデヒドオキシダーゼによりM1へ代謝され、またわずかにCYP3A4/5及びアルデヒドオキシダーゼによりM2（ホモピペラジン環5位の酸化体）へ代謝され、続けてアルデヒドオキシダーゼによりM6（イソキノリン環1位の水酸化及びホモピペラジン環5位の酸化体）へと代謝されることが示された。また、リバスジルのCYP2C8、CYP3A4/5によりM4（ホモピペラジン環ニトロン体）へ代謝され、その他M3（イソキノリン環N-オキシド体）及びM2を経由してM5（ホモピペラジン環5位の酸化及びイソキノリン環N-オキシド体）へ代謝される経路が推察された²⁾（*in vitro*、*in vivo*）。

16.5 排泄

健康成人男性8例に本剤1滴を両眼に単回点眼投与したとき、リバスジル及び代謝物M1の48時間までの尿中排泄率（平均値）はそれぞれ1.34%、48.68%であった。リバスジルとしての尿中への排泄はわずかであり、尿中排泄の大部分が代謝物M1であった。それらの尿中排泄量の大部分は単回投与12時間後までに排泄された。また、代謝物M2の総尿中排泄率はごくわずかであった³⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者107例を対象に、プラセボ又は本剤を両眼に1回1滴、1日2回、8週間点眼した。眼圧の推移及び変化量は次の図表のとおりであり、プラセボ群に対して本剤群で有意な眼圧下降作用を認めた。

図 単独投与時の眼圧推移

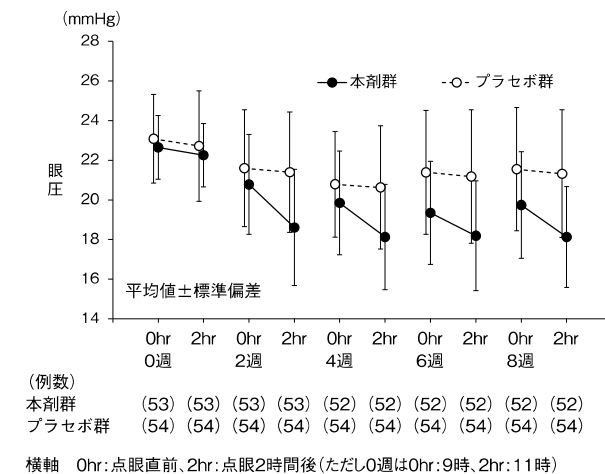


表 単独投与時の眼圧変化量 (mmHg)

	朝点眼直前	点眼2時間後
本剤群 (n=52)	-2.865±0.289 [-3.439, -2.292]	-3.962±0.284 [-4.525, -3.398]
プラセボ群 (n=54)	-1.843±0.284 [-2.405, -1.280]	-1.679±0.279 [-2.232, -1.126]
群間差	-1.023±0.405* [-1.826, -0.219]	-2.283±0.398** [-3.072, -1.493]

最小二乗平均値±標準誤差、[95%信頼区間]

主要評価項目：0週に対する3時点（4週、6週、8週）の眼圧変化量

主解析：3時点の繰り返し測定型分散分析、時点間（朝点眼直前、点眼2時間後）の多重性は積命題で取り扱うことで調整

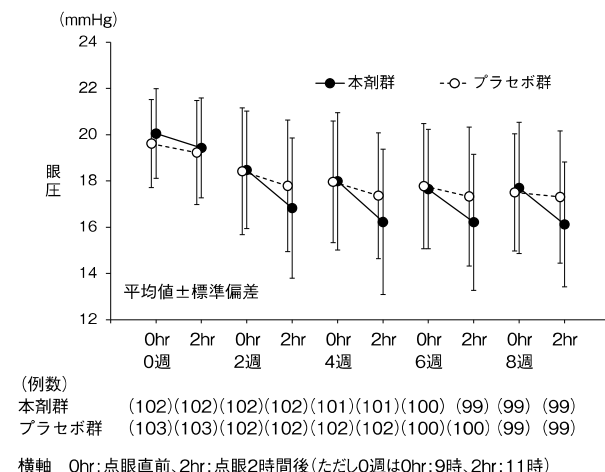
*p<0.05, **p<0.01

副作用発現頻度は、本剤群で79.2%（42/53例）であった。最も頻度の高かった副作用は結膜充血73.6%（39/53例）であり、結膜充血以外で2件以上発現した副作用は、眼刺激5.7%（3/53例）、角膜びらん3.8%（2/53例）、眼の異物感3.8%（2/53例）であった⁴⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用試験

ラタノプロスト点眼液0.005%で効果不十分な原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者205例を対象に、プラセボ又は本剤を両眼に1回1滴、1日2回、ラタノプロスト点眼液0.005%に追加して8週間点眼した。眼圧の推移及び変化量は次の図表のとおりであった。

図 ラタノプロスト点眼液併用時の眼圧推移



横軸 0hr:点眼直前、2hr:点眼2時間後(ただし0週は0hr:9時、2hr:11時)

表 ラタノプロスト点眼液併用時の眼圧変化量 (mmHg)

	朝点眼直前	点眼2時間後
本剤群 (n=101)	-2.246±0.164 [-2.569, -1.922]	-3.191±0.178 [-3.543, -2.840]
プラセボ群 (n=102)	-1.808±0.163 [-2.129, -1.486]	-1.835±0.177 [-2.184, -1.486]
群間差	-0.438±0.231 [-0.894, 0.018]	-1.356±0.251** [-1.852, -0.861]

最小二乗平均値±標準誤差、[95%信頼区間]

主要評価項目：0週に対する3時点（4週、6週、8週）の眼圧変化量

主解析：3時点の繰り返し測定型分散分析、時点間（朝点眼直前、点眼2時間後）の多重性は積命題で取り扱うことで調整

**p<0.01

副作用発現頻度は、本剤群で55.9%（57/102例）であった。最も頻度の高かった副作用は結膜充血54.9%（56/102例）であり、結膜充血以外で2件以上発現した副作用は、眼刺激5.9%（6/102例）、点状角膜炎2.0%（2/102例）であった⁵⁾。

17.1.3 国内第Ⅲ相チモロール点眼液併用試験

チモロールマレイン酸塩点眼液0.5%で効果不十分な原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者208例を対象に、プラセボ又は本剤を両眼に1回1滴、1日2回、チモロールマレイン酸塩点眼液0.5%に追加して8週間点眼した。眼圧の推移及び変化量は次の図表のとおりであり、プラセボ群に対して本剤群で有意な眼圧下降作用を認めた。

図 チモロールマレイン酸塩点眼液併用時の眼圧推移

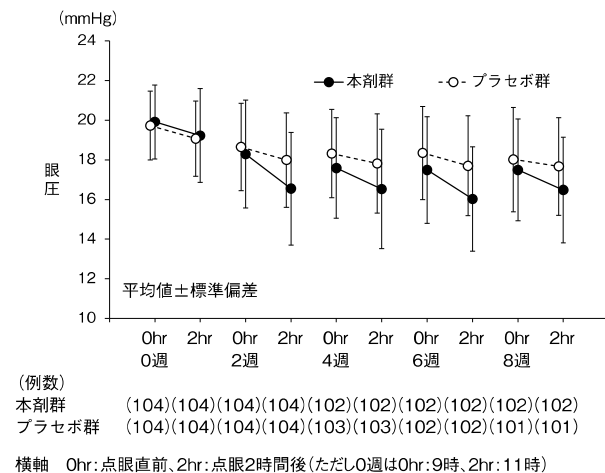


表 チモロールマレイン酸塩点眼液併用時の眼圧変化量 (mmHg)

	朝点眼直前	点眼2時間後
本剤群 (n=102)	-2.382±0.161 [-2.700, -2.065]	-2.881±0.172 [-3.220, -2.541]
プラセボ群 (n=103)	-1.485±0.161 [-1.802, -1.169]	-1.301±0.171 [-1.639, -0.963]
群間差	-0.897±0.228** [-1.345, -0.448]	-1.580±0.243** [-2.059, -1.101]

最小二乗平均値±標準誤差、[95%信頼区間]

主要評価項目：0週に対する3時点（4週、6週、8週）の眼圧変化量

主解析：3時点の繰り返し測定型分散分析、時点間（朝点眼直前、点眼2時間後）の多重性は積命題で取り扱うことで調整

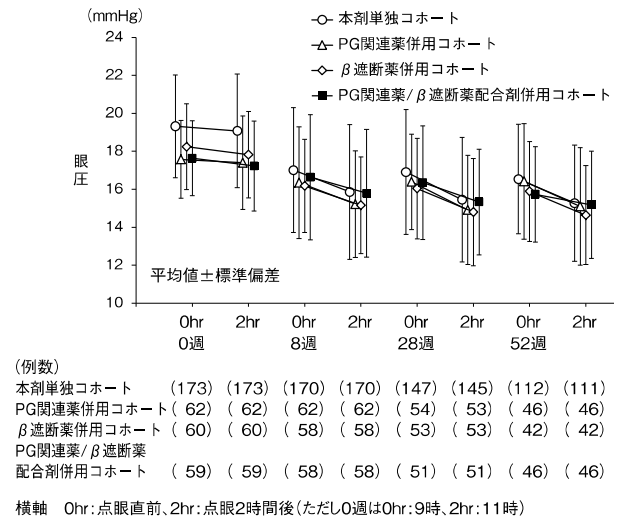
**p<0.01

副作用発現頻度は、本剤群で66.3%（69/104例）であった。最も頻度の高かった副作用は結膜充血65.4%（68/104例）であり、結膜充血以外で2件以上発現した副作用は、眼刺激9.6%（10/104例）、点状角膜炎1.9%（2/104例）であった⁶⁾。

17.1.4 国内第Ⅲ相長期投与試験

原発開放隅角緑内障、落屑緑内障又は高眼圧症患者354例を対象に、本剤を両眼に1回1滴、1日2回、単独及びプロスタグランジン（PG）関連薬、β遮断薬又はそれらの配合剤に追加して52週間点眼した。眼圧の推移は次の図のとおりであり、単独点眼、併用点眼にかかわらず長期投与で安定した眼圧下降を認め、投与期間の延長による眼圧下降効果の減弱を認めなかった。

図 長期投与時の眼圧推移



副作用発現頻度は、単独コホートで86.7%（150/173例）、併用コホートで83.4%（151/181例）であった。全コホートで2.0%以上発現した副作用は、結膜充血74.3%（263/354例）、眼瞼炎17.8%（63/354例）、アレルギー性結膜炎15.3%（54/354例）、眼刺激10.2%（36/354例）、結膜炎4.5%（16/354例）、眼瞼そう痒症4.0%（14/354例）であった⁷⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

リバスジルの眼圧下降作用の機序として、Rhoキナーゼ阻害作用に基づく線維柱帯-シュレム管を介する主流出路からの房水流出促進が示唆されている⁸⁾。

18.2 Rhoキナーゼ阻害作用

リバスジルのRhoキナーゼのアイソフォームであるヒトROCK-1及びROCK-2に対して選択的な阻害作用を示した⁸⁾ (in vitro)。

18.3 主流出路からの房水流出促進作用

ウサギに本剤を単回点眼したとき、房水流出率は基剤投与群に比べて有意に増加した。一方、ぶどう膜強膜流量及び房水産生量に影響を及ぼさなかった⁸⁾。

18.4 眼圧下降作用

ウサギにリバスジル塩酸塩水和物点眼液0.0625～0.5%を、サルに0.1～0.4%を単回点眼投与したとき、濃度依存的な眼圧下降効果が認められた⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リバスジル塩酸塩水和物

(Ripasudil Hydrochloride Hydrate)

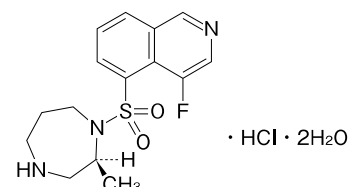
化学名：4-Fluoro-5-[[[(2S)-2-methyl-1,4-diazepan-1-yl]sulfonyl]isoquinoline monohydrochloride dihydrate

分子式：C₁₅H₁₈FN₃O₂S・HCl・2H₂O

分子量：395.88

性状：白色～黄白色の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくい。

化学構造式：



融点：約255℃（分解）

分配係数 (log P)：-2.33 (pH2)、-2.13 (pH4)、-1.25 (pH6)、-0.155 (pH8)、0.812 (pH10)、1.16 (pH12)
[1-オクタノール/Britton-Robinson緩衝液 (25±1℃)]

22. 包装

プラスチック点眼瓶：5mL×5本、5mL×10本、5mL×30本

23. 主要文献

- 1) 興和(株)社内資料:第Ⅰ相類回・反復投与試験(2014年9月26日承認、CTD2.7.6.2)
- 2) 興和(株)社内資料:非臨床試験 薬物動態試験(2014年9月26日承認、CTD2.6.4.1-11)
- 3) 興和(株)社内資料:第Ⅰ相単回投与試験(2014年9月26日承認、CTD2.7.6.1)
- 4) 興和(株)社内資料:第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験(2014年9月26日承認、CTD2.7.6.5)
- 5) 興和(株)社内資料:第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用試験(2014年9月26日承認、CTD2.7.6.6)
- 6) 興和(株)社内資料:第Ⅲ相チモロール点眼液併用試験(2014年9月26日承認、CTD2.7.6.7)
- 7) 興和(株)社内資料:第Ⅲ相長期投与試験(2014年9月26日承認、CTD2.7.6.9)
- 8) 興和(株)社内資料:非臨床試験 薬理試験(2014年9月26日承認、CTD2.6.2.1-8)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

興和株式会社 くすり相談センター

〒103-8433 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

電話 0120-508-514

03-3279-7587

受付時間 9:00～17:00(土・日・祝日・弊社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

興 和 株 式 会 社 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

貯 法：室温保存
有効期間：36ヵ月

蛋白リン酸化酵素阻害剤
ファスジル塩酸塩水和物注射液

日本標準商品分類番号
87219

承認番号 21900AMX00715000
販売開始 1995年8月

エリル®点滴静注液30mg

Eril® Injection

劇薬、処方箋医薬品^(注)

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤の臨床試験において、頭蓋内出血（脳内出血、硬膜外血腫、硬膜下血腫、脳室内出血、頭皮下血腫、くも膜下出血）の発現が認められている。本剤の投与は緊急時に十分対応できる医療施設において行うこと。また、本剤の投与に際しては、臨床症状及びコンピューター断層撮影による観察を十分に行い、出血が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.1、2.2、8.1、11.1.1、17.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 出血している患者（頭蓋内出血）[1.参照]
- 2.2 頭蓋内出血の可能性のある患者（出血した動脈瘤に対する十分な止血処置を術中に施すことができなかった患者）[1.参照]
- 2.3 低血圧の患者 [本剤の投与により低血圧があらわれることがある。]

3. 組成・性状

3.1 組成

販 売 名	エリル点滴静注液30mg
有 効 成 分	1アンプル（2mL）中 ファスジル塩酸塩水和物 30.8mg （塩酸ファスジルとして30.0mg）
添 加 剤	等張化剤

3.2 製剤の性状

販 売 名	エリル点滴静注液30mg
性 状	無色澄明の液
剤 形	注射剤
pH	5.7～6.3
浸 透 圧 比	約1 （生理食塩液に対する比）

4. 効能・効果

くも膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善

6. 用法・用量

通常、成人には、塩酸ファスジルとして1回30mgを50～100mLの電解質液または糖液で希釈し、1日2～3回、約30分間かけて点滴静注する。
本剤の投与は、くも膜下出血術後早期に開始し、2週間投与することが望ましい。

7. 用法・用量に関連する注意

本剤の投与は、2週間を目安とし、漫然と投与しないこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与に際しては、臨床症状及びコンピューター断層撮影による観察を十分に行い、頭蓋内出血が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 本剤の投与により低血圧があらわれることがあるので、血圧の変動に注意し、投与速度に注意するなど慎重に投与すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 術前から糖尿病を合併している患者、術中所見で主幹動脈に動脈硬化がみられた患者
頭蓋内出血を起こした例がある。[8.1参照]

9.1.2 重篤な意識障害のある患者

9.1.3 くも膜下出血に重症の脳血管障害（モヤモヤ病、巨大脳動脈瘤など）を合併している患者

9.2 腎機能障害患者

低血圧が観察された場合には減量（例えば1回10mg）すること。排泄が遅延して、血中濃度が持続する可能性があり、低血圧が認められることがある。

9.3 肝機能障害患者

代謝が遅延して、血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれる可能性がある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。24時間持続静脈内投与によりラットに12日間投与した器官形成期投与試験で、奇形（腹部閉鎖障害）を有する仔がみられたとの報告がある。また、24時間持続静脈内投与によりウサギに14日間投与した器官形成期投与試験で、奇形（頭部神経管障害、腹部閉鎖障害）を有する仔が認められたとの報告がある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で本剤の乳汁移行が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

腎機能が低下している可能性があるため、減量する（例えば1回10mg）など注意すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。なお、臨床試験及び市販後調査では、65歳以上の高齢者での副作用発現率は11.96%（1,798例中215例）であった。

9.8.1 70歳以上の高齢者

機能予後の改善がみられない可能性があり、有効性が確立されていない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 頭蓋内出血（1.72%）

[1.、8.1、17.1.1参照]

11.1.2 消化管出血、肺出血、鼻出血、皮下出血（各0.27%）

11.1.3 ショック（0.02%）

11.1.4 麻痺性イレウス（0.04%）

観察を十分に行い、著しい便秘、腹部膨満感等の症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器		低血圧	顔面潮紅
血液		貧血、白血球減少、血小板減少	
肝臓	肝機能異常 (AST、ALT、ALP、LDHの上昇等)		黄疸
泌尿器		腎機能異常 (BUN、クレアチニンの上昇等)、多尿	排尿困難
過敏症		発疹等の過敏症状	
消化器			膨満感、嘔気、嘔吐
その他		発熱	頭痛、意識レベル低下、呼吸抑制

注) 発現頻度は使用成績調査を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 本剤は点滴静注にのみ使用すること。

14.1.2 ウサギで大槽内投与により痙攣が発現したとの報告があるので、髄腔内には投与しないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット及びサルに静脈内投与した実験で腎障害が認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

- (1) 健康成人に塩酸ファスジル0.4mg/kgを単回30分間静脈内持続投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与終了時に最高値に達し、速やかに減衰した。消失半減期は、約16分であった¹⁾。
- (2) ラット及びサルに、¹⁴C標識塩酸ファスジルを単回静脈内投与したときの血液中放射能濃度は、投与終了直後より速やかに減少し、消失半減期はラットで約1時間²⁾、サルでは1.4時間³⁾であった。

16.1.2 反復投与

- (1) くも膜下出血術後患者に、塩酸ファスジル30mgを1日3回、14日間反復点滴静注したときの血漿中濃度推移は、健康成人に類似していた⁴⁾。
- (2) ラットに¹⁴C標識塩酸ファスジルを1日1回反復静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度は21回投与時には定常状態に近いと考えられた⁵⁾。

16.3 分布

- 16.3.1 ラット及びサルに¹⁴C標識塩酸ファスジルを単回静脈内投与したとき、投与後速やかに放射能は各組織に移行した。特に腎臓、肝臓に高濃度に分布し、その消失は血漿中濃度に比べ緩徐であった。また脳内への移行が認められた^{2,3)}。サルにおいては、ぶどう膜及び皮膚にも分布し、その消失は緩徐であった³⁾。
- 16.3.2 ラットに¹⁴C標識塩酸ファスジルを反復静脈内投与したとき、組織内放射能の濃度は投与回数に伴い上昇したが、21回投与時には定常状態に近いと判断された。また、反復投与後の組織からの消失は血漿中濃度に比べ緩徐であり、単回投与の場合に比べ遅延の傾向が認められた⁵⁾。
- 16.3.3 妊娠中のラットに¹⁴C標識塩酸ファスジルを単回静脈内投与したとき、胎児への放射能の移行が認められたが、消失は速やかであった²⁾。
- 16.3.4 授乳中のラットに¹⁴C標識塩酸ファスジルを単回静脈内投与したとき、乳汁への放射能の移行が認められたが、消失は速やかであった²⁾。

16.4 代謝

16.4.1 健康成人における塩酸ファスジルの主代謝物は、イソキノリン骨格の1位の水酸化体及びその抱合体であった¹⁾。

16.4.2 ラット及びサルにおける主代謝物は、イソキノリン骨格の1位の水酸化体及びその抱合体であり、主たる代謝組織は肝臓であった^{2,3)}。

16.5 排泄

- 16.5.1 健康成人における未変化体及び代謝物を合わせた投与後24時間までの尿中累積排泄率は、投与量の67%であった¹⁾。
- 16.5.2 ラット及びサルに¹⁴C標識塩酸ファスジルを単回静脈内投与したとき、ラット及びサルともに排泄は速やかであり、ラットでは尿及び胆汁に同程度に排泄され²⁾、サルでは主に尿に排泄された³⁾。
- 16.5.3 ラットに¹⁴C標識塩酸ファスジルを1日1回反復静脈内投与したとき、尿糞中排泄における反復投与の影響は認められなかった⁵⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

エリル注において、国内延べ190施設で総計666例について実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験の概要は、次のとおりである。

- (1) プラセボ（生理食塩液）との二重盲検比較試験において、くも膜下出血術後の脳血管攣縮及びこれに伴う脳虚血症状を改善した⁶⁾。
- (2) 本剤が90mg/日投与された症例において、有効以上と判定された症例は、74%（373例中276例）であった^{4,6-8)}。
- (3) 副作用は37例（5.56%）に認められた。主な副作用は、低血圧13例（1.95%）、頭蓋内出血8例（1.20%）、肝機能障害7例（1.05%）等であった。
- (4) 本臨床試験で認められた頭蓋内出血（8例9件）の内訳は、脳内出血3件、硬膜外血腫2件、硬膜下血腫1件、脳室内出血1件、頭皮下血腫1件、くも膜下出血1件）であった。なお、プラセボを対照とした比較試験では、本剤での頭蓋内出血の発現率は1.5%（136例中2例）であり、プラセボでの発現率は1.4%（140例中2例）であった。[1.、11.1.1参照]

17.1.2 国内製造販売後使用成績調査等

エリル注S及びエリル注の使用成績調査及び特定使用成績調査において、総症例4,903例中、623例（12.71%）に副作用が認められた。その主なものは、AST、ALT、ALP、LDHの上昇等の肝機能異常424例（8.65%）、頭蓋内出血88例（1.79%）、低血圧20例（0.41%）等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

蛋白リン酸化酵素であるRhoキナーゼの阻害作用によるものと考えられている。Rhoキナーゼは、ミオシンホスファターゼの不活化（リン酸化）を促進することで、それに続くミオシン軽鎖の不活化（脱リン酸化）を阻害する。Rhoキナーゼは、血管の収縮、炎症性細胞の活性化、血管内皮細胞の損傷など、くも膜下出血に伴う脳血管攣縮及び脳虚血障害発生の原因となっている生体内での諸反応に関与している。

18.1.1 ファスジルは、Rhoキナーゼを阻害することで、ミオシンホスファターゼの不活化（リン酸化）を阻害し、それに続くミオシン軽鎖の不活化（脱リン酸化）を促進することで、ニトリ及びウサギの摘出平滑筋、さらに平滑筋細胞の弛緩作用を示した⁹⁻¹¹⁾ (*in vitro*)。

18.1.2 ヒト好中球及び単球の遊走を抑制した^{12,13)} (*in vitro*)。

18.1.3 ヒト好中球の活性酸素産生を抑制した¹⁴⁾ (*in vitro*)。

18.2 脳血管攣縮の予防及び緩解作用

イヌ遅発性脳血管攣縮モデルにおいて、攣縮を予防¹⁵⁾及び緩解¹⁶⁾した。

18.3 脳循環改善作用

18.3.1 イヌ遅発性脳血管攣縮モデルにおいて、大脳皮質血流を改善した¹⁷⁾。

18.3.2 ラット脳虚血モデルにおいて、血液粘度を改善した¹⁸⁾。

18.3.3 ヒト血管内皮細胞において、低酸素負荷による内皮細胞障害を改善した¹⁹⁾ (*in vitro*)。

18.4 好中球浸潤抑制作用

イヌ遅発性脳血管攣縮モデルにおいて、くも膜下腔への好中球浸潤を抑制した²⁰⁾。

18.5 脳梗塞巣発生抑制作用

18.5.1 スナネズミ脳虚血モデルにおいて、遅発性神経細胞死を抑制した²¹⁾。

18.5.2 ラット脳虚血モデルにおいて、脳浮腫及び脳梗塞巣の発生を抑制し、神経症状を改善した²²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ファスジル塩酸塩水和物 (Fasudil Hydrochloride Hydrate) (JAN)

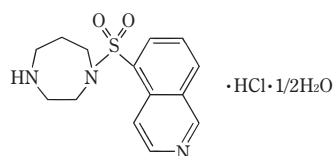
化学名：hexahydro-1- (5-isoquinolinesulfonyl) -1*H*-1, 4-diazepine monohydrochloride hemihydrate (IUPAC)

分子式：C₁₄H₁₇N₃O₂S · HCl · 1/2H₂O

分子量：336.84

性 状：本品は白色の結晶性の粉末又は塊で、においはない。
本品は水、ギ酸又は酢酸（100）に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（95）に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

化学構造式：



融 点：約220℃（分解）

22. 包装

2mL×10アンプル

23. 主要文献

- 1) 中島光好他：薬理と治療．1992；20(Suppl. 6): 1559-1585
- 2) 社内資料：薬物動態：静脈内単回投与時の体内動態(ラット)
- 3) 社内資料：薬物動態：静脈内単回投与時の体内動態(サル)
- 4) 高倉公朋他：薬理と治療．1992；20(Suppl. 6): 1587-1607
- 5) 社内資料：薬物動態：静脈内反復投与時の蓄積性(ラット)
- 6) 高倉公朋他：薬理と治療．1992；20(Suppl. 6): 1627-1658
- 7) 高倉公朋他：薬理と治療．1992；20(Suppl. 6): 1609-1626
- 8) 高倉公朋他：薬理と治療．1992；20(Suppl. 6): 1659-1676
- 9) Ito K, et al. : J Physiol. 2003; 546. 3; 823-836
- 10) Nagumo H, et al. : Am J Physiol. 2000; 278: C57
- 11) 瀬戸実他：薬理と治療．1992；20(Suppl. 6): 1551-1555
- 12) Satoh S, et al. : Jpn J Pharmacol. 1999; 80: 41-48
- 13) Satoh S, et al. : Eur J Pharmacol. 2002; 455: 169-174
- 14) Arai M, et al. : Biochem Pharmacol. 1993; 46: 1487-1490
- 15) 佐藤真一他：薬理と治療．1992；20(Suppl. 6): 1521-1524
- 16) 生垣一郎他：薬理と治療．1992；20(Suppl. 6): 1515-1519
- 17) Satoh S, et al. : Acta Neurochir. 1991; 110, 185-188
- 18) Hitomi A, et al. : Life Sci. 2000; 67: 1929-1939
- 19) Takemoto M, et al. : Circulation. 2002; 106: 57-62
- 20) Satoh S, et al. : J Clin Neurosci. 1999; 6: 394-399
- 21) Asano T, et al. : Br J Pharmacol. 1991; 103: 1935-1938
- 22) Satoh S, et al. : Br J Pharmacol. 1996; 118: 1592-1596

24. 文献請求先及び問い合わせ先

旭化成ファーマ株式会社 くすり相談窓口
〒100-0006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号
フリーダイヤル0120-114-936
(9:00～17:45/土日祝、休業日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

旭化成ファーマ株式会社
東京都千代田区有楽町一丁目1番2号

貯 法：室温保存
有効期間：36箇月

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

選択的ROCK2阻害剤
ベルモスジルメシル酸塩錠

レズロック®錠200mg
REZUROCK® Tablets

承認番号	販売開始

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

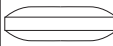
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分(1錠中)	添加剤
レズロック錠200mg	ベルモスジルメシル酸塩242.5mg(ベルモスジルとして200mg)	結晶セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

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

4. 効能・効果

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

6. 用法・用量

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

7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1 食後投与に比べて空腹時投与で本剤のCmax及びAUCが低下するため、本剤は食後に服用すること。[16.2.1参照]
- 7.2 プロトンポンプ阻害剤又は強いCYP3A4誘導剤との併用により、本剤の血中濃度が低下する可能性があるため、これらの薬剤を併用する場合は患者の状態に注意し、本剤の効果が不十分な場合には、本剤を1回200mg1日2回投与に増量することを考慮すること。[10.2、16.7.1-16.7.3参照]

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 感染症を合併している患者
症状を増悪させるおそれがある。[8.1、11.1.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害患者

可能な限り投与を避けること。やむを得ず投与する場合には、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

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

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

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胚・胎児毒性(ウサギ及びラット)及び催奇形性(ウサギ：短尾、肋骨分岐などの骨格の異常)が臨床曝露量付近で報告されている。[2.2、9.4.1、9.4.2参照]

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

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

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン 等 [7.2、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が低下する可能性があるため、これらの薬剤を併用する場合は患者の状態に注意し、本剤の効果が不十分な場合には、本剤を1回200mg1日2回投与に増量することを考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。
中程度のCYP3A4誘導剤 エファビレンツ エトラビリン プリミドン 等 [16.7.6参照]	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の血中濃度が低下する可能性があるため、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないように注意すること。	セイヨウオトギリソウのCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロトンポンプ阻害剤 ラベプラゾール オメプラゾール エソメプラゾール 等 [7.2、16.7.2、16.7.3参照]	本剤の血中濃度が低下する可能性があるため、これらの薬剤を併用する場合は患者の状態に注意し、本剤の効果が不十分な場合には、本剤を1回200mg1日2回投与に増量することを考慮すること。	これらの薬剤による胃内pHの上昇により、本剤の吸収が抑制されるおそれがある。
BCRP及びOATP1B1の基質となる薬剤 ロスバスタチン 等 [16.7.5参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤のBCRP及びOATP1B1阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム シクロスポリン アトルバスタチン 等 [16.7.7参照]		本剤のCYP3A阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
P-gpの基質となる薬剤 ダビガトランエテキシラート タクロリムス シロリムス 等 [16.7.4参照]		本剤のP-gp阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

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

11.2 その他の副作用

種類\頻度	5%以上	2.5～5%未満	2.5%未満
感染症		上気道感染	
血液			貧血、好中球減少症
内分泌系			甲状腺機能低下症
精神神経系	頭痛	末梢性ニューロパチー	不眠症、浮動性めまい、味覚不全、神経痛、錯感覚
血管		高血圧	深部静脈血栓症
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	労作性呼吸困難
消化器	悪心、下痢	嘔吐、便秘	腹痛、腹部不快感、腹部膨満、口内乾燥
心臓			頻脈
皮膚		そう痒症	
筋骨格系		筋痙縮、関節痛	背部痛、筋肉痛
腎臓			急性腎障害
臨床検査	AST増加、ALT増加	γ-GTP増加、血中クレアチニン増加、体重減少、リンパ球数減少、血小板数減少、血中Al-P増加	血中CK増加、白血球数減少、血中リン減少
その他	疲労(20.3%)	食欲減退、高血糖、末梢性浮腫、無力症	倦怠感、発熱、脱水、高カリウム血症、低アルブミン血症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

- 14.1.1 ボトル包装のふたはチャイルドロックを施しているため、ふたを強く押しながらねじって開封すること。
- 14.1.2 ボトル開封後は、湿気を避けて保存すること。
- 14.1.3 小分けをする場合には、専用小分けボトル等の湿気を避けられる容器を用いること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与(健康成人)

日本人健康成人男性(6例)にベルモスジルを7日間、200mg1日1回、200mg1日2回又は400mg1日1回^{注)}食事摂取5分後に反復経口投与したときの投与7日目のベルモスジルのTmaxは2～4時間、T_{1/2}は6～10時間であった。いずれの用法・用量においてもトラフ値は投与3日目以降ではほぼ一定の値を示し、定常状態となった¹⁾。

表1 健康成人男性にベルモスジルを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	n	測定時点 (日)	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{a)} (hr)	AUC ^{b)} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
200mg 1日1回	6	1	2,300±361	2.0[2.0,4.0]	9,803±1,405	—
		7	2,623±391	2.0[2.0,4.0]	12,610±3,222	6.4±1.7
200mg 1日2回	6	1	2,443±472	2.0[2.0,4.0]	10,200±1,096	—
		7	3,130±500	2.0[2.0,2.0]	14,190±2,436	6.7±0.8
400mg 1日1回	6	1	4,170±771	4.0[2.0,4.0]	21,240±2,870	—
		7	4,823±1,448	4.0[2.0,4.0]	26,790±7,408	9.6±3.9

Mean±S.D.、—：算出せず

a)中央値[最小値,最大値]

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

16.1.2 単回及び反復投与(慢性移植片対宿主病患者)

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

表2 外国人慢性移植片対宿主病患者にベルモスジルを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

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

Mean±S.D.(n)

a)中央値[最小値,最大値]

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

c)2例の個別値

d)1例の個別値

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

日本人健康成人男性(18例)を対象とした食事の影響試験において、通常食摂取5分後又は30分後に単回経口投与したときのCmax及びAUC_{0-∞}は、空腹時に投与したときに比べ約2倍であった。通常食摂取30分後に単回投与したときのCmax及びAUC_{0-∞}は、通常食摂取5分後に比べ、Cmaxは1.28倍であったが、AUC_{0-∞}は1.05倍であり大きな差はなかった。食事の種類(高脂肪食又は通常食)によっても、薬物動態に大きな差はなかった³⁾。[7.1参照]

表3 ベルモスジル200mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

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

16.2.2 バイオアベイラビリティ

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

16.3 分布

健康成人男性(5例)に[¹⁴C]ベルモスジル溶液100μgを単回静脈内投与(15分点滴投与)^{注)}したときのベルモスジルの定常状態の分布容積は53.2Lであった⁴⁾。ベルモスジル(0.2～2μg/mL)のヒト血漿蛋白結合率は99.83～99.90%であった⁵⁾(*in vitro*)。また、ベルモスジルのヒト血液／血漿中濃度比は0.71であった⁶⁾(*in vitro*)。

16.4 代謝

ベルモスジルは主にCYP3A4により代謝され、またCYP2C8、CYP2D6及びUGT1A9も関与している⁷⁾(*in vitro*)。[10参照]

血漿中の主な代謝物は、ベルモスジル、ベルモスジルグルクロン酸抱合体及び加水分解体(M2)/*O*-脱アルキルベルモスジル硫酸抱合体であった。尿中には主にベルモスジルグルクロン酸抱合体が、糞中には主にM2/*O*-脱アルキルベルモスジル硫酸抱合体、ベルモスジル、ベルモスジル一水酸化体が検出された⁴⁾(外国人データ)。

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

16.5 排泄

健康成人男性に[¹⁴C]ベルモスジル200mg(カプセル)を食後に経口投与したとき、投与216時間後までに投与された放射能の84.6%が糞中に、3.98%が尿中に排泄された。糞中総放射能の約30%がベルモスジルであったが、尿中にはベルモスジルは認められなかった⁴⁾(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン(CYP3A4誘導剤)

健康成人(32例)にリファンピシン600mgを1～9日目の空腹時に1日1回反復経口投与し、本剤200mgを10日目の食後に単回経口投与したとき、ベルモスジルのCmax及びAUC_{0-∞}は、本剤単独投与時と比べそれぞれ0.41倍及び0.28倍であった¹⁰⁾(外国人データ)。^[7.2、10.2参照]

16.7.2 ラベプラゾール(プロトンポンプ阻害剤)

健康成人(33例)にラベプラゾール20mgを1～3日目は1日2回食後、4日目は1日1回空腹時に反復経口投与し、本剤200mgを4日目の食後に単回経口投与したとき、ベルモスジルのCmax及びAUC_{0-∞}は、本剤単独投与時と比べそれぞれ0.13倍及び0.20倍であった¹⁰⁾(外国人データ)。^[7.2、10.2参照]

16.7.3 オメプラゾール(プロトンポンプ阻害剤)

健康成人(38例)にオメプラゾール20mgを1～4日目の空腹時に1日1回反復経口投与し、本剤200mgを4日目の食後に1日2回経口投与したとき、ベルモスジルのCmax(ベルモスジル投与1回目)及びAUC_{0-∞}は、本剤単独投与時と比べそれぞれ0.32倍及び0.54倍であった¹⁰⁾(外国人データ)。^[7.2、10.2参照]

16.7.4 ダビガトランエテキシラート(P-gp基質)

健康成人(19例)に本剤200mgを1～8日目の食後に1日1回反復経口投与し、ダビガトランエテキシラート75mgを5日目の食後に単回経口投与したとき、ダビガトランのCmax及びAUC_{0-last}は、ダビガトラン単独投与時と比べそれぞれ2.36倍及び2.15倍であった¹¹⁾(外国人データ)。^[10.2参照]

16.7.5 ロスバスタチン(BCRP/OATP1B1基質)

健康成人(14例)に本剤200mgを1～8日目の食後に1日1回反復経口投与し、ロスバスタチン10mgを5日目の食後に単回経口投与したとき、ロスバスタチンのCmax及びAUC_{0-last}は、ロスバスタチン単独投与時と比べそれぞれ3.59倍及び4.62倍であった¹¹⁾(外国人データ)。^[10.2参照]

16.7.6 エファビレンツ(中程度のCYP3A4誘導剤)

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、エファビレンツ600mgを1～16日目に1日1回反復経口投与し、本剤200mgを8日目に単回経口投与したとき、ベルモスジルのCmax及びAUC_{0-∞}は、本剤単独投与時と比べそれぞれ0.81倍及び0.65倍と推定された¹²⁾。^[10.2参照]

16.7.7 ミダゾラム(CYP3A基質)

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤200mgを1～14日目に1日1回反復経口投与し、ミダゾラム3mgを9日目に単回経口投与したとき、ミダゾラムのCmax及びAUC_{0-∞}は、ミダゾラム単独投与時と比べそれぞれ1.32倍及び1.64倍と推定された¹³⁾。^[10.2参照]

16.7.8 その他の薬剤

(1) イトラコナゾール(CYP3A4阻害剤)

健康成人(35例)にイトラコナゾール200mgを1～9日目の食後に1日1回反復経口投与し、本剤200mgを8日目の食後に単回経口投与したとき、ベルモスジルのCmax及びAUC_{0-∞}は、本剤単独投与時と比べそれぞれ1.20倍及び1.25倍であった¹⁰⁾(外国人データ)。

(2) ラルテグラビル(UGT1A1基質)

健康成人(19例)に本剤200mgを1～6日目の食後に1日1回反復経口投与し、ラルテグラビル400mgを5日目の食後に単回経口投与したとき、ラルテグラビルのCmax及びAUC_{0-last}は、ラルテグラビル単独投与時と比べそれぞれ0.87倍及び0.95倍であった。また、ラルテグラビルグルクロン酸抱合体のCmax及びAUC_{0-last}はそれぞれ0.58倍及び0.60倍であった¹¹⁾(外国人データ)。

(3) カフェイン(CYP1A2基質)

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤200mgを1～14日目に1日1回反復経口投与し、カフェイン150mgを9日目に

単回経口投与したとき、カフェインのCmax及びAUC_{0-∞}は、カフェイン単独投与時と比べそれぞれ1.08倍及び1.58倍と推定された¹³⁾。

(4) *In vitro* 試験

ベルモスジルはCYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A9、P-gp、BCRP、OATP1B1、MATE1及びMATE2-Kに対する阻害作用を示した^{14～16)}。

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外臨床試験(第II相試験：KD025-213試験)

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

副作用発現頻度は、200mg1日1回投与群では74.2%(49/66例)、200mg1日2回投与群では60.6%(40/66例)であった。主な副作用は、200mg1日1回投与群では疲労25.8%(17/66例)及び悪心13.6%(9/66例)、200mg1日2回投与群では疲労21.2%(14/66例)及び悪心10.6%(7/66例)であった²¹⁷⁾。

17.1.2 国内臨床試験(第III相試験：ME3208-2試験)

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

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase(ROCK)2は、T細胞受容体シグナル伝達を含むT細胞免疫応答の調整、細胞骨格系再構築及びエフェクターT細胞の機能獲得において中心的な役割を果たすRho GTPaseシグナル伝達経路の下流に存在する分子である¹⁹⁾。ベルモスジルはROCK2に選択的に結合し、ROCK2のキナーゼ活性を阻害した^{8,20)}。

18.2 薬理作用

18.2.1 T細胞免疫応答の調整作用

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

18.2.2 抗線維化作用

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

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

In vivo 試験において、ベルモスジルは、ブレオマイシン誘発肺線維症モデル(C57BL/6マウスにブレオマイシンを気管内投与)での肺線維化を抑制した²⁴⁾。

18.2.3 慢性移植片対宿主病に対する作用

In vivo 試験において、ベルモスジルは、T細胞及びB細胞が発症に関与するマウス慢性移植片対宿主病モデル(C57BL/6マウスの骨髓細胞をB10.BRマウスに移植、又はB10.D2マウスの骨髓細胞とT細胞をBALB/cマウスに移植)での慢性移植片対宿主病症状(細気管支閉塞に伴う肺機能低下、肺線維化又は皮膚スコア)を改善した^{25,26)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

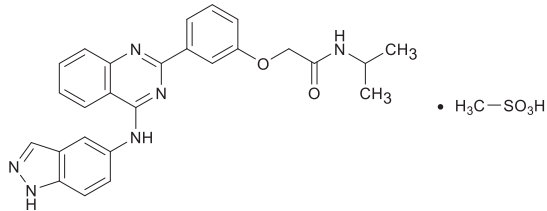
化学名：2-[3-[4-[(1*H*-Indazol-5-yl)amino]quinazolin-2-yl]phenoxy)-*N*-(propan-2-yl)acetamide monomethanesulfonate

分子式：C₂₆H₂₄N₆O₂・CH₄O₃S

分子量：548.61

性状：ベルモスジルメシル酸塩は黄色の固体である。

化学構造式：



21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

バラ包装(ボトル入、乾燥剤入) 30錠

23. 主要文献

- 1) Ogama, Y., et al. : Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2023 ; 54(5) : 197-203
- 2) 社内資料：ベルモスジルの海外第Ⅱ相試験(KD025-213試験)(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.6.15)
- 3) 社内資料：日本人健康成人男性を対象とした臨床薬理試験(ME3208-1試験)(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.6.4)
- 4) Schueller, O., et al. : Clin. Pharmacol. Drug Dev. 2022 ; 11(7) : 786-794
- 5) 社内資料：ヒト血漿蛋白結合率(202X年XX月XX日承認、CTD2.6.5.6.2)
- 6) 社内資料：ヒト血球移行性(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.1)
- 7) 社内資料：ベルモスジルの代謝に関する酵素(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.1)
- 8) 社内資料：ベルモスジル及び代謝物の*in vitro* ROCK阻害活性評価(202X年XX月XX日承認、CTD2.6.2.2.1、2.6.2.2.2)
- 9) 社内資料：肝機能低下者を対象とした臨床薬理試験(KD025-109試験)(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.6.9)
- 10) Schueller, O., et al. : Clin. Pharmacol. Drug Dev. 2022 ; 11(7) : 795-806
- 11) 社内資料：UGT1A1、P-gp及びBCRP/OATP1B1基質との薬物相互作用試験(KD025-112試験)(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.6.11)
- 12) 社内資料：生理学的薬物速度論解析(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.2.3.4)
- 13) 社内資料：生理学的薬物速度論解析(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.2.3.6)
- 14) 社内資料：*In vitro* CYP阻害作用(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.2.3.6)
- 15) 社内資料：*In vitro* UGT阻害作用(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.2.3.6)
- 16) 社内資料：*In vitro* トランスポーター阻害作用(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.2.3.6)
- 17) 社内資料：ベルモスジルの海外第Ⅱ相試験(KD025-213試験)(202X年XX月XX日承認、審査報告書)
- 18) 社内資料：ベルモスジルの国内第Ⅲ相試験(ME3208-2試験)(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.6.13)
- 19) Zanin-Zhorov, et al. : Clinical Immunology. 2021 ; 230 : 108823
- 20) Zanin-Zhorov, et al. : PNAS. 2014 ; 111(47) : 16814-16819
- 21) Weiss, J. M., et al. : Science Signaling. 2016 ; 9(437) : ra73
- 22) 社内資料：ベルモスジルの*in vitro* 評価系における抗線維化作用(202X年XX月XX日承認、CTD2.6.2.2.4)
- 23) 社内資料：ヒト及びマウス線維芽細胞におけるベルモスジルのmTORシグナル伝達抑制作用(202X年XX月XX日承認、CTD2.6.2.3.3)
- 24) 社内資料：プレオマイシン誘発マウス肺線維症モデルにおけるベルモスジルの抗線維化作用(202X年XX月XX日承認、CTD2.6.2.2.5.6)
- 25) 社内資料：ベルモスジルのマウスcGVHDモデルにおける肺機能改善作用(202X年XX月XX日承認、CTD2.6.2.2.5.1)
- 26) Flynn, R., et al. : Blood. 2016 ; 127(17) : 2144-2154

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、薬価基準収載から1年を経過する月の末日までは、投薬量は1回14日分を限度とする。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

1.8.2 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

4. 効能又は効果（案）

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）

【効能又は効果（案）の設定根拠】

ステロイド依存性／抵抗性慢性 GVHD 患者を対象とした以下の 2 試験の結果に基づき、本剤の効能又は効果を「造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）」と設定した。

1) 海外臨床第 II 相試験（KD025-213 試験）

ベルモスジルの有効性及び安全性を評価するため、ステロイド依存性／抵抗性慢性 GVHD 患者を対象とした、多施設共同、無作為化、非盲検の臨床第 II 相試験を海外で実施した。被験者を 200 mg QD 群又は 200 mg BID 群に無作為に割付けた。200 mg QD 群及び 200 mg BID 群にそれぞれ 66 名が登録され、登録された 132 名全例の被験者が主要解析対象集団である mITT 集団に採用された。

主要評価項目である best ORR (95% CI) は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群でそれぞれ 72.7% (60.4, 83.0) 及び 77.3% (65.3, 86.7) であり、有効性を判断するために事前に設定した閾値 30% を 95% CI の下限値が上回ったため、試験の主要目的を達成した。また、奏効が得られた被験者の内訳は 200 mg QD 群及び 200 mg BID 群でそれぞれ CR が 4 名/66 名 (6.1%) 及び 3 名/66 名 (4.5%)、PR が 44 名/66 名 (66.7%) 及び 48 名/66 名 (72.7%) であった。

副次評価項目である、DOR の中央値は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群でそれぞれ 19.9 及び 20.9 週であった。また、奏効が持続した被験者の割合は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群でそれぞれ 20 週以上が 45.8% (22 名/48 名) 及び 47.1% (24 名/51 名) で、24 週以上が 43.8% (21 名/48 名) 及び 43.1% (22 名/51 名) で、48 週以上が 18.8% (9 名/48 名) 及び 21.6% (11 名/51 名) であった。

2) 国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）

ベルモスジルの有効性及び安全性を評価するため、ステロイド依存性／抵抗性慢性 GVHD 患者を対象とした、多施設共同、非盲検の臨床第 III 相試験を国内で実施した。ベルモスジル 200 mg QD 群の単群で実施した。登録された 21 名全例の被験者が主要解析対象集団である mITT 集団に採用された。

主要評価項目である、best ORR (95% CI) は、85.7% (63.7, 97.0) であり、有効性を判断するために事前に設定した閾値 25% を 95% CI の下限値が上回ったため、試験の主要目的を達成した。また、奏効が得られた被験者 18 名の内訳は全て PR であった。

副次評価項目である、DOR の中央値は NA であった。また、奏効が持続した被験者の割合は、20 週以上が 72.2% (13 名/18 名)、24 週以上が 55.6% (10 名/18 名) であった。

1.8.2.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

6. 用法及び用量（案）

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。

【用法及び用量（案）の設定根拠】

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

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

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

また、CYP3A誘導剤及びPPIを併用したとき、血漿中ベルモスジル濃度は低下することが認められたが、ME3208-2、KD025-213及び208試験の部分集団解析により、PPI併用の有無で有効性に明らかな差は認められなかった。ME3208-2、KD025-213及び208試験ではCYP3A誘導剤を併用した症例がなかったため、部分集団ごとの比較はできなかったが、CYP3A誘導剤併用時のベルモスジルの血漿中曝露量の減少の程度は、PPI併用時に比べて小さいことから、CYP3A誘導剤併用時の有効性への影響はPPI併用時と同程度と推定される。ただし、ベルモスジルの対象疾患であるステロイド依存性／抵抗性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から、強力なCYP3A誘導剤及びPPI併用時にベルモスジルの効果が不十分な場合には、患者の状態に注意し、200 mg1日2回投与に増量することも考慮することが適切と考えられた。

以上より、国内における用法・用量を「通常、成人及び12歳以上の小児にはベルモスジルとして200 mgを1日1回食後に経口投与する。併用薬に応じて、効果が不十分な場合には、200 mg1日2回投与に増量することも考慮する。」と設定した。

1.8.2.3 用法及び用量に関連する注意（案）

7. 用法及び用量に関連する注意（案）

7.1 食後投与に比べて空腹時投与で本剤の C_{max} 及びAUCが低下するため、本剤は食後に服用すること。[16.2.1 参照]

7.2 プロトンポンプ阻害剤又は強いCYP3A4誘導剤との併用により、本剤の血中濃度が低下する可能性があるため、これらの薬剤を併用する場合は患者の状態に注意し、本剤の効果が不十分な場合には、本剤を1回200 mg1日2回投与に増量することを考慮すること。[10.2、16.7.1-16.7.3 参照]

【用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠】

海外で実施された臨床薬理試験（KD025-105 試験及び KD025-106 試験）の結果、ベルモスジルの薬物動態には、食事の影響が認められた。ME3208-1 試験の結果、食後にベルモスジル錠 200 mg を投与したときの C_{max} 及び AUC は、空腹時に投与した時と比較して約 2 倍高い結果となり、海外試験同様に、ベルモスジルの薬物動態に食事の影響が認められることが確認された。さらに、食後 5 分及び食後 30 分の投与で、食事のタイミングによる薬物動態への影響を検討したところ、食後 5 分投与時と比較して食後 30 分投与時の C_{max} は僅かに高い傾向が認められたものの、 $AUC_{0-\infty}$ は両投与条件で同程度であり、食事のタイミングによる薬物動態への影響に差はないことが確認された。

したがって、食直後である必要はないが、食後に投与する必要があることから、用法及び用量に関連する注意に「本剤は空腹時投与で食後投与に比べて C_{max} 及び AUC が低下する。食事の影響を避けるため、食後に服用すること。」を設定することとした。

本剤との薬物相互作用試験において、強力な CYP3A 誘導作用を有する薬剤又はプロトンポンプ阻害剤との併用により、本剤の曝露量の低下が認められたことから、注意喚起のために設定した。

1.8.2.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の非臨床試験及び臨床試験の成績を基に、企業中核データシート（CCDS）及び類薬の添付文書を参考として、次のように使用上の注意（案）を設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。	類薬の記載を参考に設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]	副作用のリスクを最小限にするため、CCDS 及び類薬の添付文書を参考に設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 肺炎等の重篤な感染症や日和見感染が発現又は悪化することがある。また、B 型肝炎ウイルス、带状疱疹等が再活性化するおそれがある。本剤投与に先立って肝炎ウイルス等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.1、11.1.1 参照] 8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施すること。	本剤の投与により、肺炎、带状疱疹が報告されていること、肝機能障害が発現する可能性があることから設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 感染症を合併している患者 症状を増悪させるおそれがある。 [8.1、11.1.1 参照]	本剤の投与により、肺炎、带状疱疹が報告されていることから、注意喚起のために記載した。
9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者 可能な限り投与を避けること。やむを得ず投与する場合には、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。 [16.6.1 参照]	外国臨床薬理試験において、重度の患者では肝機能正常者より本剤の C_{max} は 1.3 倍、AUC は 4.2 倍となり上昇傾向が示されたため設定した。
9.4 生殖能を有する者 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。 [9.5 参照] 9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。 [9.5 参照] 9.4.3 男性に投与する場合には、性腺及び生殖能に対する影響を考慮すること。動物実験（ラット）で回復性のある雄受胎能への影響（授胎率及び妊娠率の低下）が臨床曝露量の約 8.4 倍で報告されている。	妊婦、授乳婦等を対象とした臨床試験は実施していないため、非臨床試験成績に基づき設定した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。	

使用上の注意（案）			設定根拠
動物実験で胚・胎児毒性（ウサギ及びラット）及び催奇形性（ウサギ：短尾、肋骨分岐などの骨格の異常）が臨床曝露量付近で報告されている。〔2.2、9.4.1、9.4.2 参照〕			
9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおける乳汁中への移行は不明である。			
9.7 小児等 12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。			
10. 相互作用 本剤は主に CYP3A4 により代謝され、CYP3A、P-gp、BCRP 及び OATP1B に対する阻害作用を示す。また、本剤の溶解度は pH の上昇により低下する。〔16.4 参照〕			
10.2 併用注意（併用に注意すること）			本剤との薬物相互作用試験において、CYP3A 誘導作用を有する薬剤との併用により、本剤の曝露量の低下が認められたことから、注意喚起のために設定した。 曝露量が低下することで有効性が不十分となった場合、重篤な転帰につながる可能性があることから設定した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
強い CYP3A4 誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン 等 〔7.2、16.7.1 参照〕	本剤の血中濃度が低下する可能性があるため、これらの薬剤を併用する場合は患者の状態に注意し、本剤の効果が不十分な場合には、本剤を 1 回 200 mg 1 日 2 回投与に増量することを考慮すること。	これらの薬剤の CYP3A4 誘導作用により、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある	
中程度の CYP3A4 誘導剤 エファビレンツ エトラビリン プリミドン 等 〔16.7.6 参照〕	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	これらの薬剤の CYP3A4 誘導作用により、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。	
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下する可能性があるため、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないように注意すること。	セイヨウオトギリソウの CYP3A4 誘導作用により、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。	
プロトンポンプ阻害剤	本剤の血中濃度が低下する可能	これらの薬剤による胃内 pH の上昇	本剤との薬物相互作用試験において、プロトンポンプ阻害剤との併用により

使用上の注意（案）				設定根拠
ラベプラゾール オメプラゾール エソメプラゾール 等 [7.2、16.7.2、16.7.3 参照]	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。	により、本剤の吸 収が抑制されるお それがある。	本剤との曝露量の低下が認められたこと から、注意喚起のために設定した。 曝露量が低下することで有効性が不十分 となった場合、重篤な転帰につながる 可能性があることから設定した。	本剤との薬物相互作用試験において、 BCRP 及び OATP1B1 の基質となる薬剤 との併用により併用薬の曝露量の上昇 が認められたことから、注意喚起のため に設定した。
BCRP 及び OATP1B の基質となる薬剤 ロスバスタチン 等 [16.7.5 参照]	これらの薬剤の 血中濃度が上昇 する可能性があ る。	本剤の BCRP 及び OATP1B1 阻害作 用により、これら の薬剤の血中濃度 が上昇するおそれ がある。		
CYP3A の基質とな る薬剤 ミダゾラム シクロスポリン アトルバスタチン 等 [16.7.7 参照]		本剤の CYP3A 阻 害作用により、こ れらの薬剤の血中 濃度が上昇するお それがある。		
P-gp の基質となる薬 剤 ダビガトランエテ キシラート タクロリムス シロリムス 等 [16.7.4 参照]		本剤の P-gp 阻害 作用により、これ らの薬剤の血中濃 度が上昇するおそ れがある。		
11 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、 異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を 行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 感染症 肺炎（2.0%）、带状疱疹（1.3%）等の感染症があらわれるこ とがある。 [8.1、9.1.1 参照]				国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅱ相試験の 臨床試験成績に基づき設定した。
11.2 その他の副作用				国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅱ相試験の 臨床試験成績に基づき設定した。
種類\頻度	5%以上	2.5%以上 5%未 満	2.5%未満	
感染症		上気道感染		
血液			貧血、好中球減少 症	

使用上の注意（案）				設定根拠
内分泌系			甲状腺機能低下症	
精神神経系	頭痛	末梢性ニューロパチー	不眠症、浮動性めまい、味覚不全、神経痛、錯感覚	
血管		高血圧	深部静脈血栓症	
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	労作性呼吸困難	
消化器	悪心、下痢	嘔吐、便秘	腹痛、腹部不快感、腹部膨満、口内乾燥	
心臓			頻脈	
皮膚		そう痒症		
筋骨格系		筋痙縮、関節痛	背部痛、筋肉痛	
腎臓			急性腎障害	
臨床検査	AST 増加、ALT 増加	γ-GTP 増加、血中クレアチニン増加、体重減少、リンパ球数減少、血小板数減少、血中 ALP 増加	血中 CK 増加、白血球数減少、血中リン減少	
その他	疲労（20.3%）	食欲減退、高血糖、末梢性浮腫、無力症	倦怠感、発熱、脱水、高カリウム血症、低アルブミン血症	
14 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 14.1.1 ボトル包装のふたはチャイルドロックを施しているため、ふたを強く押しながらねじって開封すること。 14.1.2 ボトル開封後は、湿気を避けて保存すること。 14.1.3 小分けをする場合には、専用小分けボトル等の湿気を避けられる容器を用いること。				本剤が適正に使用されるよう、注意喚起を記載した。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

令和 5 年 1 月 16 日付薬生薬審発 0116 第 1 号により通知された。

JAN :

(日本名) ベルモスジルメシル酸塩

(英 名) Belumosudil Mesilate

化学名 :

(日本名)

2-(3-{4-[(1*H*-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 ーメタンスルホン酸塩

(英 名)

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

1.9.2 INN

INN : belumosudil

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

(rec-INN List 85 ; WHO Drug Information Vol.35, No.1, 2021)

(rec-INN List 88* ; WHO Drug Information Vol.36, No.3, 2022) *構造式が修正された。

薬生薬審発 0116 第 1 号
令和 5 年 1 月 16 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

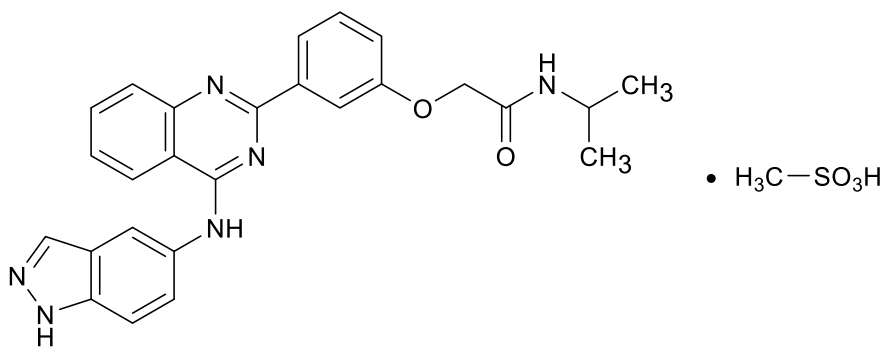
（参照）

「日本医薬品一般的名称データベース」<https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号 304-2-B5

JAN（日本名）：ベルモスジルメシル酸塩

JAN（英 名）：Belumosudil Mesilate



C₂₆H₂₄N₆O₂ • CH₄O₃S

2-(3-{4-[(1*H*-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 ーメタンスルホン酸塩

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

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 85

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–117) and Recommended (1–78) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 17, 2017* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 85

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–117) et recommandées (1–78) dans la *Liste récapitulative No. 17, 2017* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 85

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–117) y Recomendadas (1–78) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 17, 2017* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin , English, French, Spanish:	<i>Chemical name or description; Molecular formula;</i>
<i>Recommended INN</i>	<i>Graphic formula</i>
<i>DCI Recommandée</i>	<i>Nom chimique ou description; Formule brute;</i>
	<i>Formule développée</i>
<i>DCI Recomendada</i>	<i>Nombre químico o descripción; Fórmula molecular;</i>
	<i>Fórmula desarrollada</i>

Please find the names from proposed INN List 124 – COVID-19 (special edition) that have reached the status of recommended INN in annex.
 Veuillez trouver les noms de la Liste 124 des DCI proposées – COVID-19 (édition spéciale) ayant atteint le statut de DCI recommandées en annexe.
 Por favor, abajo se encuentran los nombres de la Lista 124 de DCI propuestas – COVID-19 (edición especial) que han alcanzado el estatus de DCI recomendadas.

acapatamabum

acapatamab

immunoglobulin scFv-scFv-scFc, anti-[*Homo sapiens* FOLH1 (folate hydrolase, prostate specific membrane antigen, PSMA)] and anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon, Leu-4)], monoclonal antibody single chain (scFv)2-scFc, bispecific; IG single chain scFv-scFv-scFc, anti FOLH1 and anti-CD3E (1-986) [scFv-VH-V-kappa anti-FOLH1 (1-243) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-11*01 G49>C (44) (84.7%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) CDR-IMGT [8.8.14] (26-33.51-58.97-110) (1-121) -15-mer-tris(tetraglycyl-seryl) linker (122-136)-V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (79.3%) -IGKJ2*01 Q120>C (236) (90.9%)) CDR-IMGT [6.3.9] (163-168.186-188.225-233) (137-243)] -6-mer seryl-tetraglycyl-seryl linker (244-249) -scFv-VH-V-lambda anti-CD3E (250-498) [VH (*Mus musculus* IGHV10-1*02 (91.9%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (86.7%)/*Homo sapiens* IGHV3-73*01 (87.0%) -(IGHD) -IGHJ5*01 (100%)) CDR-IMGT [8.10.16] (275-282.300-309.348-363) (250-374) -15-mer-tris(tetraglycyl-seryl) linker (375-389) -V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV7-43*01 (85.1%) -IGLJ3*02 (100%)) CDR-IMGT [9.3.9] (415-423.441-443.480-488) (390-498)] -4-mer- tetraglycyl linker (499-502) -scFc (h-CH2-CH3)-(h-CH2-CH3) (503-986) [*Homo sapiens* IGHG1*03 h-CH2-CH3, nG1m1 (hinge 6-15 (503-512), CH2 R83>C (574), N84.4>G (579), V85>C (584) (513-622), CH3 E12 (638), M14 (640) (623-727), CHS (728-729)) (503-729) -30-mer hexakis(tetraglycyl-seryl) linker (730-759) -*Homo sapiens* IGHG1*03 h-CH2-CH3, nG1m1 (hinge 6-15 (760-769), CH2 R83>C (831), N84.4>G (836), V85>C (841) (770-879), CH3 E12 (895), M14 (897) (880-984), CHS (985-986)) (760-986)]], non-glycosylated, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells

acapatamab

immunoglobuline scFv-scFv-scFc, anti-[*Homo sapiens* FOLH1 (folate hydrolase, antigène membranaire spécifique de la prostate, PSMA)], et anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon, Leu-4)], anticorps monoclonal à chaîne unique (scFv)2-scFc, bispécifique;

befotertinibum

befotertinib

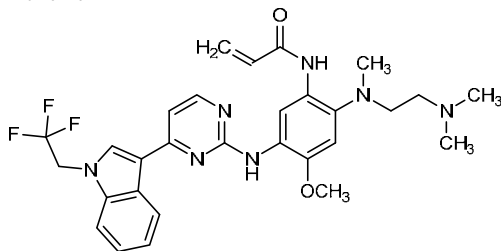
N-[2-[[2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino]-4-methoxy-5-({4-[1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indol-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]prop-2-enamide

béfotertinib

N-[2-[[2-(diméthylamino)éthyl](méthyl)amino]-4-méthoxy-5-({4-[1-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1*H*-indol-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)phényl]prop-2-énamide

befotertinib

N-[2-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-4-metoksi-5-({4-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-3-il]pirimidin-2-il}amino)fenil]prop-2-enamida

C₂₉H₃₂F₃N₇O₂**belumosudilum**

belumosudil

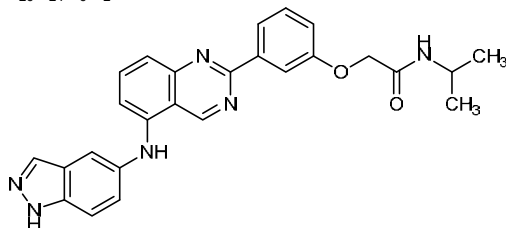
2-(3-{4-[(1*H*-indazol-5-yl)amino]quinazolin-2-yl}phenoxy)-*N*-(propan-2-yl)acetamide

bélumosudil

2-(3-{4-[(1*H*-indazol-5-yl)amino]quinazolin-2-yl}phénoxy)-*N*-(propan-2-yl)acetamide

belumosudil

2-(3-{4-[(1*H*-indazol-5-il)amino]quinazolin-2-il}fenoksi)-*N*-(propan-2-il)acetamida

C₂₆H₂₄N₆O₂**bentracimabum #**

bentracimab

immunoglobulin Fab G1-lambda, anti-[*ticagrelor* and its active metabolite AR-C124910XX], *Homo sapiens* monoclonal antibody; VH-(CH1-hinge) gamma1 heavy chain *Homo sapiens* (1-234) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-69*06 (85.7%) -(IGHD) -IGHJ1*01 (100%)) CDR-IMGT [8.7.14] (26-33.51-58.97-118) (1-129) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (100%) G1m3 (CH1 R120 (226) (130-227), hinge 1-7 (228-234)) (130-234)], (232-215')-disulfide with lambda light chain *Homo sapiens* (1'-216') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV1-51*01 (94.6%) -IGLJ2*01 (81.8%)) CDR-IMGT [8.3.11] (26-33.51-53.90-100) (1'-110') -*Homo sapiens* IGLC2*01(100%) (111'-216')], non-glycosylated, produced in the bacteria *Escherichia coli* (*E. coli*)

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 88

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–117) and Recommended (1–78) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 17, 2017* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 88

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–117) et recommandées (1–78) dans la *Liste récapitulative No. 17, 2017* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 88

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–117) y Recomendadas (1–78) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 17, 2017* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish:
Recommended INN

Chemical name or description; Molecular formula;
Graphic formula

DCI Recommandée

Nom chimique ou description; Formule brute;
Formule développée

DCI Recomendada

Nombre químico o descripción; Fórmula molecular;
Fórmula desarrollada

abimtrevirum

abimtrevir

(6*E*)-6-[(6-chloro-2-methyl-2*H*-indazol-5-yl)imino]-3-(5-methylpyridin-3-yl)-1-[(3,4,5-trifluorophenyl)methyl]-1,3,5-triazinane-2,4-dione

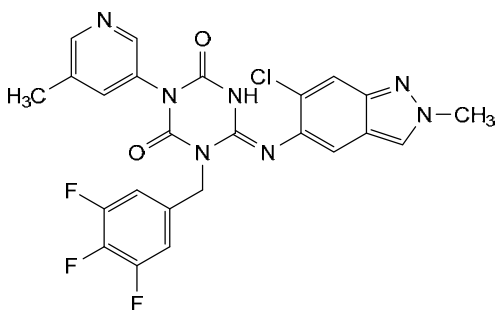
abimtrevir

(6*E*)-6-[(6-chloro-2-méthyl-2*H*-indazol-5-yl)imino]-3-(5-méthylpyridin-3-yl)-1-[(3,4,5-trifluorophényl)méthyl]-1,3,5-triazinane-2,4-dione

abimtrevir

(6*E*)-6-[(6-cloro-2-metil-2*H*-indazol-5-il)imino]-3-(5-metilpiridin-3-il)-1-[(3,4,5-trifluorofenil)metil]-1,3,5-triazinano-2,4-diona

$C_{24}H_{17}ClF_3N_7O_2$



acidum icomidocholicum

icomidocholic acid

7 α ,12 α -dihydroxy-3 β -icosanamido-5 β -cholan-24-oic acid

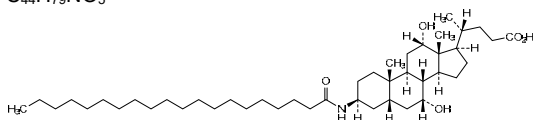
acide icomidocholique

acide 7 α ,12 α -dihydroxy-3 β -icosanamido-5 β -cholan-24-oïque

ácido icomidocólico

ácido 7 α ,12 α -dihidroxi-3 β -icosanamido-5 β -colan-24-oico

$C_{44}H_{79}NO_5$



M14 (363), K88>R (414) (346-450), CHS K2>del (451)) (123"-451"), (225"-214")-disulfure avec la chaîne légère kappa *Homo sapiens* (1"-214") [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-11*01 (100%)-IGKJ5*01 (100%)) [6.3.9] (1"-107") -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108"-214")]; dimère (234-231":237-234")-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamsters chinois (CHO) lignée cellulaire CHO-~~S~~, glycoforme alfa

immunoglobulina G1-lambda/kappa, anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 épsilon)] y anti-[*Homo sapiens* MS4A1 (miembro 1 de la sub-familia A de 4 dominios transmembranarios, CD20)], anticuerpo monoclonal biespecífico;
cadena pesada gamma1 quimérica anti-CD3E (1-454) [VH (*Mus musculus* IGHV10-1*02 (93.9%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (93.3%)/*Homo sapiens* IGHV3-72*01 (81.0%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (67.0%)) [8.10.16] (1-125) -*Homo sapiens* IGHG1*03G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (222) (126-223), bisagra 1-15 (224-238), CH2 L1.3>F (242), L1.2>E (243), D27>A (273) (239-348), CH3 E12 (364), M14(366), F85.1>L (413) (349-453), CHS K2>del (454)) (126-454)], (228-214')-disulfuro con la cadena ligera lambda quimérica (1'-215') [V-LAMBDA (*Mus musculus* IGLV1*01 (83.3%) -IGLJ1*01 (100%)/*Homo sapiens* IGLV8-61*01 (70.8%) -IGLJ3*02 (100%)) [9.3.9] (1'-109') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (110'-215')];
cadena pesada gamma1 *Homo sapiens* anti-MS4A1 (1"-451") [VH (*Homo sapiens* IGHV3-9*01 (96.0%) -(IGHD) -IGHJ6*01 (100%)) [8.8.15] (1"-122") -*Homo sapiens* IGHG1*03G1m3, nG1m1 (CH1 R120 (219) (123-220), bisagra 1-15 (221-235), CH2 L1.3>F (239), L1.2>E (240), D27>A (270) (236-345), CH3 E12 (361), M14 (363), K88>R (414) (346-450), CHS K2>del (451)) (123"-451"), (225"-214")-disulfuro con la cadena ligera kappa *Homo sapiens* (1"-214") [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-11*01 (100%)-IGKJ5*01 (100%)) [6.3.9] (1"-107") -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108"-214")]; dímero (234-231":237-234")-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamsters chinos (CHO) línea celular CHO-~~S~~, glicoforma alfa

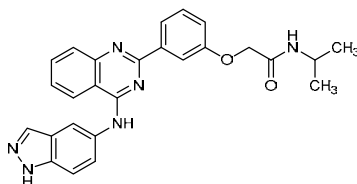
p.89	<i>supprimer</i>	<i>insérer</i>
	patritumab déruxtecan	patritumab déruxtécán

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 85
Dénominations communes internationales proposées (DCI Rec.): Liste 85
Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Rec.): Lista 85
(WHO Drug Information, Vol. 35, No. 1, 2021)

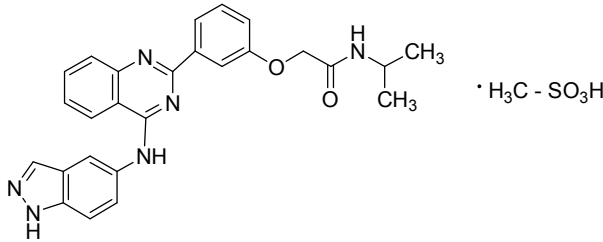
p.111 **belumosudilum**

belumosudil
bélumosudil
belumosudil

replace the structure by the following one
remplacer la structure par la suivante
sustitúyase la estructura por la siguiente



1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	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（別名ベルモスジル）、その塩類及びその製剤						
構造式							
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200mg 1日2回投与に増量できる。						
劇薬等の指定							
市販名及び有効成分・分量	原体：ベルモスジルメシル酸塩 製剤：レズロック錠 200 mg（1錠中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）含有）						
毒性	急性毒性						
	動物種	性	投与期間		投与経路	最小致死量 ^a （mg/kg）	
	ラット	♂♀	単回		経口	600	
	イヌ	♂♀	単回（漸増）		経口	> 400	
	a ベルモスジル塩酸塩を使用し、用量は遊離塩基として表記した。						
	反復投与毒性						
	動物種	性	投与期間	投与経路	投与量 ^a （mg/kg/日）	無毒性量 ^a （mg/kg/日）	主な所見
	ラット	♂♀	4週	経口	50, 150, 375	150	死亡、摂餌量減少、体重減少
	ラット	♂♀	26週	経口	50, 125, 275	♂275, ♀125	♂毒性所見なし ♀死亡
	イヌ	♂♀	1週	経口	50, 100, 200	200	毒性所見なし
イヌ	♂♀	4週	経口	25, 75, 200/125 ^b	75	摂餌量減少、体重減少、胆汁うっ滞	
イヌ	♂♀	13週	経口	35, 70, 125	35	瀕死、摂餌量減少、体重減少、胆汁うっ滞	
イヌ	♂♀	39週	経口	5, 20, 40	40	毒性所見なし	
a ベルモスジルメシル酸塩を使用し、用量は遊離塩基として表記した。							
b 200 mg/kg/日の投与14日時点で継続困難な体重減少がみられたことから、3日間休薬後に125 mg/kg/日に用量を変更した。							

副作用	副作用発現率	8/21 =38.1%	臨床検査値異常発現率	3/21 =14.3%		
	副作用の種類	件数		臨床検査値異常の種類	件数	
	帯状疱疹	2			アミラーゼ増加	1
	肺炎	1			血中クレアチニン増加	1
	頭痛	1			心電図S T部分上昇	1
	網膜出血	1				
	結膜出血	1				
	下痢	1				
	蕁麻疹	1				
	筋痙縮	2				
	浮腫	1				
	アミラーゼ増加	1				
	血中クレアチニン増加	1				
	心電図S T部分上昇	1				
会社	Meiji Seika ファルマ株式会社 原体：輸入、製剤：製造					

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.1.1	Nomenclature [Belumosudil mesylate, XXXXXXXXXX]	Kadmon Pharmaceuticals, LLC	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.1.2	Structure [Belumosudil mesylate, XXXXXXXXXX]	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.1.3	General Properties [Belumosudil mesylate, XXXXXXXXXX]	Kadmon Pharmaceuticals, LLC	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.1	Manufacturer(s) [Belumosudil mesylate, XXXXXXXXXX]	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール [Belumosudil mesylate, XXXXXXXXXX]	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.2.3	Control of Materials [Belumosudil mesylate, XXXXXXXXXX]	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理 [Belumosudil mesylate, XXXXXXXXXX]	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価 [Belumosudil mesylate, XXXXXXXXXX XXXXXX]	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development [Belumosudil mesylate, ██████████]	Kadmon Pharmaceuticals, LLC	—	—	海外	—	参考資料
3.2.S.2.6-1	JUSTIFICATION REPORT ██████████ CSLA6 STAGE OF SLx-2119 PRODUCT	██████████	—	—	海外	—	参考資料
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics [Belumosudil mesylate, ██████████]	Kadmon Pharmaceuticals, LLC	—	—	海外	—	参考資料
3.2.S.3.2-01	Impurities [Belumosudil mesylate, ██████████]	Meiji Seikaファルマ株式会社	—	—	国内	—	参考資料
3.2.S.3.2-02	Nitrosamine impurities risk assessment in the drug product Belumosudil Tablets 200 mg	Kadmon Pharmaceuticals, LLC	—	—	海外	—	参考資料
3.2.S.3.2-03	Questionnaire for nitrosamines risk assessment in API	Kadmon Pharmaceuticals, LLC	—	—	海外	—	参考資料
3.2.S.3.2-04	Risk assessment of nitrosamine impurities in drug substance	Kadmon Pharmaceuticals, LLC	—	—	海外	—	参考資料
3.2.S.3.2-05	Risk assessment of nitrosamine impurities in drug product	Kadmon Pharmaceuticals, LLC	—	—	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.3.2-06	Elemental Impurities Risk Assessment Belumosudil (KD025) Coated Tablets, 200 mg	■■■■■■■■■■	—	—	海外	—	参考資料
3.2.S.3.2-07	GENOTOXICITY ASSESSMENT REPORT OF KD025	■■■■■■■■■■	—	—	海外	—	参考資料
3.2.S.4.1	規格及び試験方法 [Belumosudil mesylate, ■■■■■■■■■■]	Meiji Seikaファルマ株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.4.2	試験方法(分析方法) [Belumosudil mesylate, ■■■■■■■■■■]	Meiji Seikaファルマ株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.4.3-1	試験方法(分析方法)のバリデーション [Belumosudil mesylate, ■■■■■■■■■■]	Meiji Seikaファルマ株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.4.3-2	ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT FOR THE ESTIMATION OF ■■■■■■■■■■ AND ■■■■■■■■■■ IN CSLA6 BY GC-MS/MS.	■■■■■■■■■■	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-3	■■■■■■■■■■ CONTENT BY ■■■■■■■■■■ METHOD FOR CSLA6	■■■■■■■■■■	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-4	Validation of ■■■■■■■■■■ method for ■■■■■■■■■■ content in CSLA6	■■■■■■■■■■	—	—	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.4.3-5	VALIDATION OF [REDACTED] CONTENT BY [REDACTED] FOR SLx2119/CSLA6	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-6	Validation report of residual solvents by GC-HS for CSLA6	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-7	Addendum validation report of residual solvents by GC-HS for CSLA6	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-8	Method verification report of Identification by FT-IR for CSLA6	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-9	Validation report of Assay by HPLC for CSLA6 on anhydrous basis by HPLC (%w/w)	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-10	Validation Report of Related substances by HPLC for CSLA6	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-11	VALIDATION REPORT FOR THE DETERMINATION OF WATER CONTENT BY KF IN SLx-2119 (CSLA6) DRUG SUBSTANCE	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-12	Validation of [REDACTED] Analysis Method for [REDACTED] KD025 Drug Substance Using a [REDACTED]	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.4.4	バッチ分析 [Belumosudil mesylate, ██████████ ██████████]	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	参考資料
3.2.S.4.4.1	██████████のCOA	██████████	—	—	海外	—	参考資料
3.2.S.4.4.2	██████████のCOA	██████████	—	—	海外	—	参考資料
3.2.S.4.4.3	██████████のCOA	██████████	—	—	海外	—	参考資料
3.2.S.4.4.4	██████████のCOA ██████████	██████████	—	—	海外	—	参考資料
3.2.S.4.4.5	██████████のCOA ██████████	██████████	—	—	海外	—	参考資料
3.2.S.4.4.6	██████████のCOA ██████████	██████████	—	—	海外	—	参考資料
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性 [Belumosudil mesylate, ██████████]	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.5	標準品又は標準物質 [Belumosudil mesylate, ■■■■■]	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.6	Container Closure Systems [Belumosudil mesylate, ■■■■■]	Kadmon Pharmaceuticals, LLC	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論[Belumosudil mesylate, ■■■■■]	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施 [Belumosudil mesylate, ■■■■■]	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.7.3-1	安定性データ[Belumosudil mesylate, ■■■■■]	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.S.7.3-2	PPQバッチの原薬■■■■■の長期安定性試験デー タ	■■■■■	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.7.3-3	PPQバッチの■■■■■長期安定性試験データ	■■■■■	—	—	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.1	製剤及び処方(レズロック錠200mg、錠剤)	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	参考資料
3.2.P.2.1	製剤成分	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	参考資料
3.2.P.2.2-1	Drug Product [Belumosudil, Tablet]	Kadmon Pharmaceuticals, LLC	—	—	海外	—	参考資料
3.2.P.2.2-2	DISSOLUTION DEVELOPMENT REPORT	Kadmon Pharmaceuticals, LLC	—	—	海外	—	参考資料
3.2.P.2.3-1	Manufacturing Process Development [Belumosudil, Tablet]	Kadmon Pharmaceuticals, LLC	—	—	海外	—	参考資料
3.2.P.2.3-2	製剤の管理戦略	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	参考資料
3.2.P.2.4	Container Closure System [Belumosudil, Tablet]	Kadmon Pharmaceuticals, LLC	—	—	海外	—	参考資料
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes [Belumosudil, Tablet]	Kadmon Pharmaceuticals, LLC	—	—	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.2.6	Compatibility [Belumosudil, Tablet]	Kadmon Pharmaceuticals, LLC	—	—	海外	—	参考資料
3.2.P.3.1	製造者	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	参考資料
3.2.P.3.2	製造処方	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	参考資料
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	参考資料
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	参考資料
3.2.P.3.5-1	Process-Validation and/or Evaluation [Belumosudil, Tablet]		—	—	海外	—	参考資料
3.2.P.3.5-2	包装工程におけるプロセスバリデーション		—	—	国内	—	参考資料
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.4.2	試験方法(分析方法)	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	参考資料
3.2.P.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	参考資料
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	参考資料
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	参考資料
3.2.P.4.6	新規添加剤	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	参考資料
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	参考資料
3.2.P.5.2	試験方法(分析方法)	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	参考資料
3.2.P.5.3	試験方法(分析方法)のバリデーション	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.5.3.1-1	HPLC Assay, Impurities, Identification, Blend Uniformity, and Uniformity of Dosage [REDACTED]	[REDACTED]	—	—	海外	—	参考資料
3.2.P.5.3.1-2	ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT HPLC Assay, Impurities, Identification, Blend Uniformity and Uniformity of Dosage [REDACTED]	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.3.2-1	Dissolution Testing of Belumosdil Tablets, 200mg Tablets with Quantitation by HPLC	[REDACTED]	—	—	海外	—	参考資料
3.2.P.5.3.2-2	ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT Dissolution Testing of KD025 Tablets with Quantitation by HPLC	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.3.2-3	Dissolution Testing of Belumosudil Tablets 200 mg with Quantitation by HPLC	[REDACTED]			海外		参考資料
3.2.P.5.3.2-4	ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT Dissolution Testing of Belumosudil Tablets 200 mg with Quantitation by HPLC	[REDACTED]			海外		評価資料
3.2.P.5.3.3-1	Water Content Determination [REDACTED] [REDACTED] by Volumetric Karl Fisher Titration	[REDACTED]	—	—	海外	—	参考資料
3.2.P.5.3.3-2	ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT Water Content Determination [REDACTED] [REDACTED] by Volumetric Karl Fischer Titration	[REDACTED]	—	—	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.5.4	バッチ分析	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	参考資料
3.2.P.5.4-1	Certificate of analysis	Meiji Seikaファル マ株式会社			海外		評価資料
3.2.P.5.5	不純物の特性	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	参考資料
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	参考資料
3.2.P.6	標準品及び標準物質 (レズロック錠200mg、錠剤)	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	参考資料
3.2.P.7	Container Closure System [Belumosudil, Tablet]	Kadmon Pharmaceuticals, LLC	—	—	海外	—	参考資料
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	参考資料
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.8.3	安定性データ	Meiji Seikaファル マ株式会社	—	—	国内	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1-01	KD025-NCP-2: KD025: Nonclinical Pharmacodynamics Summary Report	—	～20██.██	Kadmon Corporation, LLC 450 East 29th Street New York, NY 10016	海外	—	Non-GLP	参考資料
4.2.1.1-02	Zanin-Zhorov-2014: Selective oral ROCK2 inhibitor down-regulates IL-21 and IL-17 secretion in human T cells via STAT3-dependent mechanism	Zanin-Zhorov A et al.	—	—	海外	Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(47):16814-16819. doi:10.1073/pnas.1414189111	Non-GLP	参考資料
4.2.1.1-03	Weiss-2016: ROCK2 signaling is required to induce a subset of T follicular helper cells through opposing effects on STATs in autoimmune settings	Weiss JM et al.	—	—	海外	Sci Signal. 2016;9(437):ra73. Published 2016 Jul 19. doi:10.1126/scisignal.aad8953	Non-GLP	参考資料
4.2.1.1-04	KD025-NCP-3: KD025: Nonclinical Pharmacodynamics Summary Report	—	～20██.██	Kadmon Corporation, LLC 450 East 29th Street New York, NY 10016	海外	—	Non-GLP	参考資料
4.2.1.1-05	KD025-NCP-cGVHD-1: Effect of KD025 on cbronich Graft-versus-Host Disease in mice	—	20██.██	Study Location: ████████████████████	海外	—	Non-GLP	参考資料
4.2.1.1-06	KD025-NCP-cGVHD-2: Effect of KD025 on chronic Graft-versus-Host Disease in mice	—	20██.██	Study Location: ████████████████████	海外	—	Non-GLP	参考資料

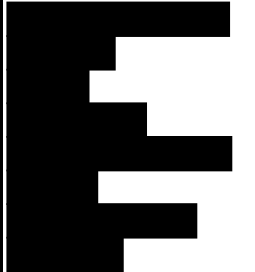
CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1-07	Flynn-2016: Targeted Rho-associated kinase 2 inhibition suppresses murine and human chronic GVHD through a Stat3-dependent mechanism	Flynn R et al.	—	—	海外	Blood. 2016;127(17):2144-2154. doi:10.1182/blood-2015-10-678706	Non-GLP	参考資料
4.2.1.1-08	KDM-01: A Study of Novel Compounds from Kadmon Corp. in the Treatment of Pulmonary Fibrosis Induced by Bleomycin in C57Bl/6 Mice	—	2011.11. - 2012.03.	台湾	海外	—	Non-GLP	参考資料
4.2.1.1-09	20131203-1: SLE model study in MRL/MpJ-Fas[lpr]/J mice; Effects of KD025 administered p.o., QD starting at 11 weeks of age in a semi-therapeutic SLE model in MRL/MpJ-Fas[lpr]/J mice	—	2011.11. - 2012.03.	台湾	海外	—	Non-GLP	参考資料
4.2.1.1-10	KD025-NCP-CIA-1: Effect of KD025 on collagen-induced arthritis model in DBA1/J mice	—	2011.11. - 2012.03.	台湾	海外	—	Non-GLP	参考資料
4.2.1.2-01	20130007414: Data Report for Pharmacology Services (Functional assays of Adenosine A2A and A3 receptors for KD025)	—	2011.11. - 2012.03.	台湾	海外	—	Non-GLP	参考資料

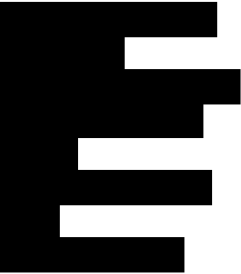
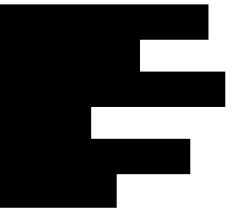
CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料
4.2.1.2-02	ADME-KAD-200402: Cytotoxicity Screening for KD025 in HepG2 cells	—	2011.11.1 ~ 2011.11.1	 The People's Republic of China	海外	—	Non-GLP	参考資料
4.2.1.3-01	 -602031: ASSESSMENT OF EFFECTS OF ORAL ADMINISTRATION OF SLx-2119 ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM USING THE MODIFIED IRWIN TEST WITH LOCOMOTOR ACTIVITY ASSESSMENT IN MALE AND FEMALE SPRAGUE DAWLEY RATS	—	2011.11.1 ~ 2011.11.1		海外	—	GLP	評価資料
4.2.1.3-02	090109-TVM: Effects of SLx-2119, SLx-2131 and SLx-3047 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	—	2011.11.1 ~ 2011.11.1		海外	—	GLP	評価資料
4.2.1.3-03	 -602029: CARDIOVASCULAR ASSESSMENT OF ORALLY ADMINISTERED SLx-2119 IN CONSCIOUS RADIOTELEMETRY-IMPLANTED MALE AND FEMALE BEAGLE DOGS	—	2011.11.1 ~ 2011.11.1		海外	—	GLP	評価資料

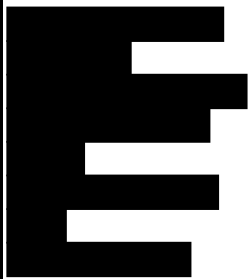
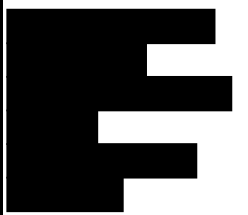
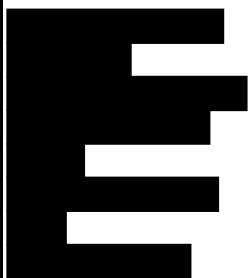
CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料
4.2.1.3-04	■■■■-602030: RESPIRATORY ASSESSMENT OF ORALLY ADMINISTERED SLx-2119 TO PLETHYSMOGRAPH-RESTRAINED MALE AND FEMALE SPRAGUE DAWLEY RATS	—	20■■.■■.■■ 20■■.■■.■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	—	GLP	評価資料
4.2.1.3-05	8289751: Respiratory Safety Pharmacology Evaluation Using Head-Out Plethysmography of KD025 following Oral Gavage Administration to Male and Female Rats	—	20■■.■■.■■ 20■■.■■.■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ United States of America	海外	—	GLP	評価資料
4.2.2.1-01	8289747: Validation of a Method for the Determination of KD025, KD025m1, and KD025m2 in Dog Plasma by HPLC with MS/MS Detection	—	~20■■.■■.■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ USA	海外	—	GLP	評価資料
4.2.2.1-02	031721: Transfer Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of KD025, KD025m1 and KD025m2 in Dog K3EDTA Plasma	—	~20■■.■■.■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	—	Non-GLP	参考資料

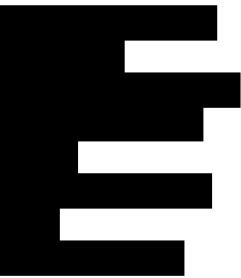
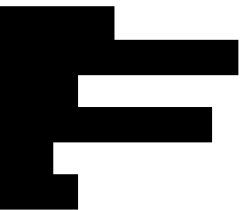
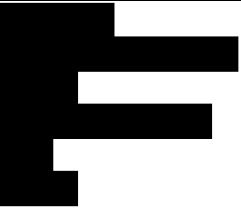
CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料
4.2.2.1-03	0002870: Validation of the Analytical Method, “Method of Analysis for the Determination of SLx-2119 and Metabolites in Rat Plasma by LC/MS/MS”, for the Determination of SLx-2119 and Metabolites in Canine Plasma	—	~2011		海外	—	GLP	評価資料
4.2.2.1-04	8325599: Validation of a Method for the Determination of KD025, KD025m1, and KD025m2 in Rabbit Plasma by HPLC with MS/MS Detection	—	2011-2012	USA	海外	—	GLP	評価資料
4.2.2.1-05	8291392: Validation of a Method for the Determination of KD025, KD025m1, and KD025m2 in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	—	2011-2012	USA	海外	—	GLP	評価資料
4.2.2.1-06	031722: Transfer Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of KD025, KD025m1 and KD025m2 in Rat K3EDTA Plasma	—	2011-2012		海外	—	Non-GLP	参考資料
4.2.2.1-07	0002490: Validation of the Analytical Method, “Method of Analysis for the Determination of SLx-2119 and Metabolites in Rat Plasma by LC/MS/MS”, for the Extraction of SLx-2119 and Metabolites from Rat Plasma	—	2011-2012		海外	—	GLP	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料
4.2.2.1-08	602032: Validation of an LC/MS/MS Assay for the Determination of the Concentrations of SLx-2119 and Metabolites SLx-2131 and SLx-3047 in Rat and Dog Plasma	—	2011.11.1 - 2012.11.1	[REDACTED]	海外	—	GLP	評価資料
4.2.2.2-01	ADME-KAD-200402-Kinetic Solubility: Kinetic Solubility Determination of KD025 at pH 2.0, 4.5 and 6.8	—	2011.11.1 - 2012.11.1	[REDACTED] The People's Republic of China	海外	—	Non-GLP	参考資料
4.2.2.2-02	ADME-KAD-200410-Caco-2: Intestinal Mucosal Permeation of KD025 Using Caco-2 Cell Monolayers	—	2011.11.1 - 2012.11.1	[REDACTED] The People's Republic of China	海外	—	Non-GLP	参考資料
4.2.2.2-03	SLx-PK-096: Single KD025 Dose PK Study in Mice	—	2011.11.1 - 2012.11.1	Surface Logix	海外	—	Non-GLP	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料
4.2.2.2-04	SLx-PK-113-213: Single IV or Oral KD025 Dose PK Study in rats	—	2011.11.1 - 2012.03.31	Surface Logix	海外	—	Non-GLP	参考資料
4.2.2.2-05	KDM/03: KD-025: Absorption, Distribution, Metabolism And Excretion Studies Following A Single Oral Dose Administration To Male And Female Rats	—	2011.11.1 - 2012.03.31	 United Kingdom	海外	—	Non-GLP	参考資料
4.2.2.2-06	SLx-PK-239: Pharmacokinetic evaluation following 7 days of once daily oral KD025 administration in male C57BL/6 mice	—	2011.11.1 - 2012.03.31	Surface Logix	海外	—	Non-GLP	参考資料
4.2.2.3-01	 112910-KDM/01: Tissue Distribution Pattern Following a Single Oral Administration of [¹⁴ C]-KD-025 to Male Rats	—	~2011.11.1	 United Kingdom	海外	—	GLP	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料
4.2.2.3-02	ADME-KAD-200410-PPB: Determination of in vitro Binding of KD025 to Plasma Proteins in Plasma from Different Species	—	2011.11.1 - 2012.03.31	 The People's Republic of China	海外	—	Non-GLP	参考資料
4.2.2.3-03	KDM/06: [¹⁴ C]-KD025 Human Plasma Protein Binding	—	2011.11.1 - 2012.03.31	 United Kingdom	海外	—	Non-GLP	参考資料
4.2.2.3-04	ADME-KAD-200402-Blood Partition: Determination of the in vitro Blood to Plasma Partition Ratios of KD025 in Different Species	—	2011.11.1 - 2012.03.31	 The People's Republic of China	海外	—	Non-GLP	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料
4.2.2.3-05	ADME-KAD-200630-PPB: Determination of in vitro Binding of KD025m2 to Plasma Proteins in Plasma from Different Species	—	2020.11.1 - 2020.11.1	 The People's Republic of China	海外	—	Non-GLP	参考資料
4.2.2.4-01	KDM/05: An open-label, two-part study designed to assess the absolute bioavailability of KD025 and to determine the mass balance recovery, metabolite profile and identification of metabolite structures for [¹⁴ C]-KD025 in healthy male subjects (Metabolite Profiling and Identification Phase)	—	2020.11.1 - 2020.11.1	 United Kingdom	海外	—	GLP (GCP)	評価資料
4.2.2.4-02	ADME-KAD-200420-LM: Metabolic Stability of KD025 in Different Species of Liver Microsomes	—	2020.11.1 - 2020.11.1	 The People's Republic of China	海外	—	Non-GLP	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料
4.2.2.4-03	ADME-KAD-200420-Hepatocytes: Metabolic Stability of KD025 in Different Species of Hepatocytes	—	2011.11.1 - 2012.03.31	 The People's Republic of China	海外	—	Non-GLP	参考資料
4.2.2.4-04	ADME-KAD-200420-LM-MetID: Metabolite Identification of KD025 in Different Species of Liver Microsomes	—	2011.11.1 - 2012.03.31	 The People's Republic of China	海外	—	Non-GLP	参考資料
4.2.2.4-05	ADME-KAD-200420-Heps-MetID: Metabolite Identification of KD025 in Different Species of Hepatocytes	—	2011.11.1 - 2012.03.31	 The People's Republic of China	海外	—	Non-GLP	参考資料
4.2.2.4-06	XT174009: In Vitro Reaction Phenotyping of KD025 and KD025-M2 in Human Liver Microsomes and Recombinant Human CYP and UGT Enzymes	—	2011.11.1 - 2012.03.31	 USA	海外	—	Non-GLP	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料
4.2.2.4-07	XT184060: Determination of Relative Contribution of Various CYP Enzymes to the Metabolism of KD025 in Human Liver Microsomes	—	2011.11.1 - 2012.03.31	██████████ USA	海外	—	Non-GLP	評価資料
4.2.2.6-01	XT173022: In Vitro Evaluation of KD025 and KD025-M2 as Inducers of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	—	2011.11.1 - 2012.03.31	██████████ USA	海外	—	Non-GLP	評価資料
4.2.2.6-02	XT175017: In Vitro Evaluation of KD025 and KD025-M2 as Inhibitors of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes	—	2011.11.1 - 2012.03.31	██████████ USA	海外	—	Non-GLP	評価資料
4.2.2.6-03	ADME-KAD-200630-UGT Inhibition: In Vitro Evaluation of KD025 and KD025m2 as an Inhibitor of Human Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases (UGT): UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, UGT2B15 and UGT2B17	—	2011.11.1 - 2012.03.31	██████████ The People's Republic of China	海外	—	Non-GLP	参考資料
4.2.2.6-04	XT178018: In Vitro Evaluation of KD025 and KD025-M2 as Inhibitors and Substrates of Human ABC and SLC Transporters	—	2011.11.1 - 2012.03.31	██████████ USA	海外	—	Non-GLP	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料
4.2.2.6-05	XT215067: KD025: Metabolism-Dependent Inhibition of Cytochrome P450 1A2, 2C19 and 2D6 in Human Liver Microsomes	—	2011.11.1 - 2012.11.1	██████████ USA	海外	—	Non-GLP	評価資料
4.2.3.1-01	0500-05015: Rat Range-Finding Single-Dose Oral Toxicity Study with SLx-2119	—	2011.11.1 - 2012.11.1	██████████	海外	—	GLP	評価資料
4.2.3.1-02	1173-023: DETERMINATION OF MAXIMUM TOLERATED DOSE OF ORALLY ADMINISTERED SLx-2119 IN MALE AND FEMALE DOGS	—	2011.11.1 - 2012.11.1	██████████	海外	—	Non-GLP	参考資料
4.2.3.2-01	1173-028: 4-WEEK ORAL TOXICITY STUDY OF SLx-2119 IN RATS WITH A 14-DAY RECOVERY PERIOD	—	2011.11.1 - 2012.11.1	██████████	海外	—	GLP	評価資料
4.2.3.2-02	029502: KD025: A 26-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats with a 13-Week Interim Termination and a 4-Week Recovery Period	—	2011.11.1 - 2012.11.1	██████████	海外	—	GLP	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料
4.2.3.2-03	1173-046: SLX-2119: A 7-DAY REPEAT DOSE ORAL TOXICITY STUDY IN BEAGLE DOGS	—	2011.11.15 - 2012.01.15	[REDACTED]	海外	—	Non-GLP	参考資料
4.2.3.2-04	8289749: 7-Day Oral Capsule Toxicity and Toxicokinetic Study with KD025 in Dogs	—	2011.11.15 - 2012.01.15	[REDACTED]	海外	—	GLP	評価資料
4.2.3.2-05	1173-029: SLx-2119: A 4-WEEK ORAL TOXICITY STUDY IN DOGS WITH A 14-DAY RECOVERY PERIOD	—	2011.11.15 - 2012.01.15	[REDACTED]	海外	—	GLP	評価資料
4.2.3.2-06	029281: KD025: 3-Month Oral Toxicity and Toxicokinetic Study in Dogs with a 28-Day Recovery Period	—	2011.11.15 - 2012.01.15	[REDACTED]	海外	—	GLP	評価資料
4.2.3.2-07	8289750: 39-Week Oral Capsule Chronic Toxicity and Toxicokinetic Study with KD025 in Dogs with an 8-Week Recovery Phase	—	2011.11.15 - 2012.01.15	[REDACTED] United States of America	海外	—	GLP	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料
4.2.3.3.1-01	AB44FM.503.BTL : Bacterial Reverse Mutation Assay	—	2011.11.1 - 2012.01.1	〇〇〇〇〇〇	海外	—	GLP	評価資料
4.2.3.3.1-02	AB44FM.341.BTL: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test	—	2011.11.1 - 2012.01.1	〇〇〇〇〇〇	海外	—	GLP	評価資料
4.2.3.3.2-01	AB44FM.125.BTL: MAMMALIAN ERYTHROCYTE MICRONUCLEUS TEST	—	2011.11.1 - 2012.01.1	〇〇〇〇〇〇	海外	—	GLP	評価資料
4.2.3.5.1-01	2420-008: KD025: A COMBINATION STUDY OF FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT TO IMPLANTATION IN SPRAGUE-DAWLEY RATS	—	2011.11.1 - 2012.01.1	〇〇〇〇〇〇	海外	—	GLP	評価資料
4.2.3.5.2-01	2420-004:KD025: A PILOT PRENATAL DEVELOPMENTAL TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY IN SPRAGUE-DAWLEY RATS	—	2011.11.1 - 2012.01.1	〇〇〇〇〇〇	海外	—	Non-GLP	参考資料

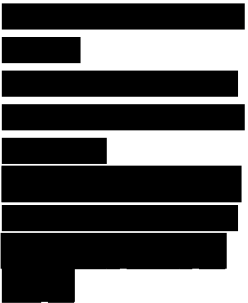
CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料
4.2.3.5.2-02	2420-006: KD025: AN EMBRYO-FETAL DEVELOPMENTAL TOXICITY STUDY IN SPRAGUE-DAWLEY RATS WITH A TOXICOKINETIC EVALUATION	—	2011.11.1 - 2012.11.1	[REDACTED]	海外	—	GLP	評価資料
4.2.3.5.2-03	2420-005: KD025: A PILOT PRENATAL DEVELOPMENTAL TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY IN NEW ZEALAND WHITE RABBITS WITH A NON-PREGNANT RABBIT DOSE-RANGE FINDING PHASE	—	2011.11.1 - 2012.11.1	[REDACTED]	海外	—	Non-GLP	参考資料
4.2.3.5.2-04	2420-007: KD025: AN EMBRYO-FETAL DEVELOPMENTAL TOXICITY STUDY IN NEW ZEALAND WHITE RABBITS WITH A TOXICOKINETIC EVALUATION	—	2011.11.1 - 2012.11.1	[REDACTED]	海外	—	GLP	評価資料
4.2.3.7.7-01	20082808: Ultraviolet Radiation and Visible Light Absorption (290 to 700 nm) Profile Study of KD025	—	2011.11.1 - 2012.11.1	[REDACTED] United States	海外	—	Non-GLP	参考資料
4.2.3.7.7-02	20082809: Neutral Red Uptake In Vitro Phototoxicity Assay of KD025 in BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts	—	2011.11.1 - 2012.11.1	[REDACTED]	海外	—	GLP	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料
4.3-01	Rho family GTPases and their regulators in lymphocytes	Tybulewicz VL et al.	—	—	海外	Nat Rev Immunol. 2009;9(9):630-44 doi: 10.1038/nri2606	—	—
4.3-02	Rho-associated coiled-coil containing kinases (ROCK): structure, regulation, and functions	Julian L et al.	—	—	海外	Small GTPases vol5 (2014): e29846 doi: 10.4161/sgtp.29846.	—	—
4.3-03	ROCK2 and its alternatively spliced isoform ROCK2m positively control the maturation of the myogenic program	Pelosi M et al.	—	—	海外	Mol Cell Biol 2007;27(17):6163-76 doi: 10.1128/MCB.01735-06.	—	—
4.3-04	Rocks: Multifunctional kinases in cell behaviour	Riento K et al.	—	—	海外	Nat Rev Mol Cell Biol. 2003;4(6):446-56 doi: 10.1038/nrm1128	—	—
4.3-05	ROCK2, a critical regulator of immune modulation and fibrosis has emerged as a therapeutic target in chronic graft-versus-host disease	Zanin-Zhorov A et al.	—	—	海外	Clinical Immunology 2021;230:108823 doi:10.1016/j.clim.2021.108823.	—	—
4.3-06	Inhibition of mechanosensitive signaling in myofibroblasts ameliorates experimental pulmonary fibrosis	Zhou Y et al.	—	—	海外	Clin Invest. 2013;123(3):1096-108 doi: 10.1172/JCI66700.	—	—
4.3-07	Regulatory T cells and IL-17-producing cells in graft-versus-host disease	Teshima T et al.	—	—	海外	Immunotherapy 2011;3(7):833-52 doi: 10.2217/imt.11.51.	—	—
4.3-08	Aberrant germinal center formation, follicular T-helper cells, and germinal center B-cells were involved in chronic graft-versus-host disease	Shao L et al.	—	—	海外	Ann Hematol. 2015;94:1493-504 doi: 10.1007/s00277-015-2394-z	—	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料
4.3-09	The IL-17 differentiation pathway and its role in transplant outcome	Serody JS et al.	—	—	海外	Biol Blood Marrow Transplant;2012;18 (1 Suppl):S56-S61 doi:10.1016/j.bbmt.2011.10.001	—	—
4.3-10	Transcriptional regulation of Th17 cell differentiation	Ivanov II et al.	—	—	海外	Semin Immunol. 2007;19(6):409-17 doi: 10.1016/j.smim.2007.10.011.	—	—
4.3-11	Phosphorylation of IRF4 by ROCK2 regulates IL-17 and IL-21 production and the development of autoimmunity in mice	Biswas PS et al.	—	—	海外	The Journal of clinical investigation 2010;12(9):3280-95. doi: 10.1172/JCI42856.	—	—
4.3-12	Regulatory T cells and immune tolerance	Sakaguchi S et al.	—	—	海外	Cell 2008;133:775-87 doi: 10.1016/i.cell.2008.05.009	—	—
4.3-13	Regulatory T cells: recommendations to simplify the nomenclature	Abbas AK et al.	—	—	海外	Nat Immunol. 2013;14:307-8 doi: 10.1038/ni.2554.	—	—
4.3-14	Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells	Fontenot JD et al.	—	—	海外	Nat Immunol. 2003;4:330-6 doi: 10.1038/ni904.	—	—
4.3-15	Selective oral ROCK2 inhibitor down-regulates IL-21 and IL-17 secretion in human T cells via STAT3-dependent mechanism	Zanin-Zhorov A et al.	—	—	海外	PNAS 2014;111(47):16814-9 doi:10.1073/pnas.1414189111	—	—
4.3-16	ROCK2 signaling is required to induce a subset of T follicular helper cells through opposing effects on STATs in autoimmune settings	Weiss JM et al.	—	—	海外	Science Signaling 2016;9(437):ra73 doi:10.1126/scisignal.aad8953	—	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料
4.3-17	Classification systems for chronic graft-versus-host disease	Lee SJ et al.	—	—	海外	Blood 2017;129(1):30-7 doi: 10.1182/blood-2016-07-686642.	—	—
4.3-18	Connective-tissue growth factor (CTGF) modulates cell signalling by BMP and TGF-beta	Abreu JG et al.	—	—	海外	Nat Cell Biol. 2002;4(8):599-604 doi: 10.1038/ncb826.	—	—
4.3-19	Targeted Rho-associated kinase 2 inhibition suppresses murine and human chronic GVHD through a Stat3-dependent mechanism	Flynn R et al.	—	—	海外	Blood 2016;127(17):2144-54 doi:10.1182/blood-2015-10-678706	—	—
4.3-20	Adenosine A2A receptor and dopamine D3 receptor interactions: evidence of functional A2A/D3 heteromeric complexes	Torvinen M et al.	—	—	海外	Molecular Pharmacology. 2005;67:400-407 doi: 10.1124/mol.104.003376.	—	—
4.3-21	Donor B-cell alloantibody deposition and germinal center formation are required for the development of murine chronic GVHD and bronchiolitis obliterans	Srinivasan M et al.	—	—	海外	Blood 2012;119:1570-80 doi: 10.1182/blood-2011-07-364414.	—	—
4.3-22	IL-17-producing T cells in lupus nephritis	Apostolidis S et al.	—	—	海外	Lupus 2012;20:120-4 doi: 10.1177/0961203310389100	—	—
4.3-23	Balance between regulatory T and Th17 cells in systemic lupus erythematosus: the old and the new	Alunno A et al.	—	—	海外	Clin. Dev. Immunol 2012;1-5 doi: 10.1155/2012/823085.	—	—
4.3-24	Th17 cells in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus	A. B. Pernis.	—	—	海外	Journal of Internal Medicine 2009 May;265(6):644-52 doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02099.x.	—	—
4.3-25	The Role of the Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) in Pulmonary Fibrosis	Lawrence J et al.	—	—	海外	Int J Mol Sci. 2018;19(3):8 doi: 10.3390/ijms19030778.	—	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料
4.3-26	Somatic mTOR mutation in clonally expanded T lymphocytes associated with chronic graft versus host disease	Kim D et al.	—	—	海外	Nature Communications 2020;11 doi: 10.1038/s41467-020-16115-w	—	—
4.3-27	Casein kinase 2 is a critical determinant of the balance of Th17 and Treg cell differentiation	Jang S et al.	—	—	海外	Exp Mol Med 2017;49:e375 doi: 10.1038/emm.2017.132.	—	—
4.3-28	HIF-1 at the crossroads of hypoxia, inflammation, and cancer	Balamurugan K et al.	—	—	海外	International journal of cancer 2016;138(5):1058-66 doi: 10.1002/ijc.29519.	—	—
4.3-29	Effects of two weeks of feed restriction on some common toxicologic parameters in Sprague-Dawley rats	Levin S et al.	—	—	海外	Toxicol Pathol. 1993;21(1):1-14. doi:10.1177/019262339302100101	—	—
4.3-30	Targeted disruption of the mouse rho-associated kinase 2 gene results in intrauterine growth retardation and fetal death	Thumkeo D et al.	—	—	海外	Mol Cell Biol. 2003;23(14):5043-5055. doi:10.1128/MCB.23.14.5043-5055.2003	—	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料	申請電子 データ提出
5.3.1.1-01	KD025-108: An open-label, two-part study designed to assess the absolute bioavailability of KD025 and to determine the mass balance recovery, metabolite profile and identification of metabolite structures for [^{14}C]-KD025 in healthy male subjects	Quotient Clinical	2019.04- 2019-09		海外	Clin Pharmacol Drug Dev. 2022 Jul;11(7):786-794. doi: 10.1002/cpdd.1085.	Non-GLP	参考資料	—
5.3.1.2-01	KD025-105: A Phase 1, Single-Dose, Two-Period, Crossover Study to Examine the Safety, Pharmacokinetics, and Food Effect of 500 mg KD025 Administered Orally in Fed and Fasted States to Healthy Male Subjects	Michael S. Willett	2011.11- 2012.01		海外	—	Non-GLP	参考資料	○
5.3.1.2-02	KD025-106: A Three Way Crossover, Randomised, Open-Label Study in Healthy Subjects, Designed to Compare the Bioavailability of a KD025 Tablet Formulation Administered in the Fed and Fasted States and to Assess the Relative Bioavailability of a Tablet and Capsule Formulation in the Fed State	Quotient Clinical	2015.07- 2016.02		海外	Clin Pharmacol Drug Dev . 2022 Jul;11(7):807-814. doi: 10.1002/cpdd.1083.	Non-GLP	参考資料	○
5.3.1.4-01	S21994: ヒト血漿中ME3208及び代謝物の濃度測定法バリデーション試験		2011.11- 2012.01		国内	—	Non-GLP	評価資料	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料	申請電子 データ提出
5.3.1.4-02	S22012: ME3208の日本人健康成人男性を対象とした臨床薬理試験(第I相)－ME3208錠の単回・反復経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討、及びME3208錠(最終製剤)の食事の影響の検討－(治験識別番号ME3208-1)における血漿中ME3208及び代謝物の濃度測定	[REDACTED]	20[REDACTED] 20[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	国内	—	Non-GLP	評価資料	—
5.3.1.4-03	S22178: ME3208のステロイド依存性／抵抗性慢性移植片対宿主病患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験(治験識別番号ME3208-2)における血漿中ME3208及び代謝物の濃度測定(中間報告書)	[REDACTED]	20[REDACTED] 20[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	国内	—	Non-GLP	評価資料	—
5.3.1.4-04	8294315: Validation of a Method for the Determination of KD025, KD025m1 and KD025m2 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	20[REDACTED] 20[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] USA	海外	—	Non-GLP	参考資料	—
5.3.1.4-05	[REDACTED]-602035: Cross-Validation of an LC/MS/MS Assay for the Determination of the Concentrations of SLx-2119 and Metabolites SLx-2131 and SLx-3047 in Human Plasma	[REDACTED]	20[REDACTED] 20[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	海外	—	Non-GLP	参考資料	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料	申請電子 データ提出
5.3.1.4-06	■■■■-602036: Determination of SLx-2119, SLx-2131, and SLx-3047 Concentration in Human Plasma Samples in Support of Surface Logix, Inc. Protocol SLx-2119-09-01	■■■■■	20■■ 20■■	■■■■■	海外	—	Non-GLP	参考資料	—
5.3.1.4-07	■■■■-890001: Validation of an LC/MS/MS Assay for the Determination of KD025, KD025m1, and KD025m2 Concentrations in Human Plasma	■■■■■	20■■ 20■■	■■■■■	海外	—	Non-GLP	参考資料	—
5.3.1.4-08	KD025-107 16.1.13 Bioanalytical Report: Determination of KD025, KD025m1 and KD025m2 in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS) for Sponsor Reference Number KD025-107	■■■■■	20■■ 20■■	■■■■■ England	海外	—	Non-GLP	参考資料	—
5.3.1.4-09	KD025-108 16.1.13 Bioanalytical Report: Analysis of plasma samples derived from healthy subjects administered an intravenous dose of ¹⁴ C-KD025 (100 µg / 1000 nCi) for total ¹⁴ C and ¹⁴ C-KD025 concentrations by HPLC + AMS	■■■■■	20■■ 20■■	■■■■■ USA	海外	—	Non-GLP	参考資料	—
5.3.1.4-10	KD025-208 16.1.13 Bioanalytical Report: Determination of KD025, KD025m1 and KD025m2 in Human Plasma Samples from KD025-208 by HPLC with MS/MS Detection	■■■■■	20■■ 20■■	■■■■■ USA	海外	—	Non-GLP	参考資料	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料	申請電子 データ提出
5.3.1.4-11	KD025-213 16.1.13 Other Documents (Final Interim Bioanalytical Report No.1, 29 June 2020): Determination of KD025, KD025m1 and KD025m2 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection for Sponsor Reference Number KD025-213	[REDACTED]	2011.11-2012.02	[REDACTED] USA	海外	—	Non-GLP	参考資料	—
5.3.1.4-12	213718 [REDACTED]: Method transfer validation of an UPLC-MS/MS assay for the quantitation of Belumosudil, Belumosudil M1 and Belumosudil M2 in human plasma	[REDACTED]	2011.11-2012.02	[REDACTED] UK	海外	—	Non-GLP	参考資料	—
5.3.3.1-01	ME3208-1: ME3208の日本人健康成人男性を対象とした臨床薬理試験(第I相)－ME3208錠の単回・反復経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討、及びME3208錠(最終製剤)の食事の影響の検討－	Meiji Seika ファルマ株式 会社	2020.12-2021.06	[REDACTED]	国内	—	Non-GLP	評価資料	○
5.3.3.1-02	SLx-2119-09-01: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose Escalating Study to Examine the Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Profile of Single Oral Doses of SLx-2119 in Healthy Male Subjects	Surface Logix, Inc.	2009.09-2010.11	[REDACTED]	海外	—	Non-GLP	参考資料	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料	申請電子 データ提出
5.3.3.1-03	KD025-101: A Phase 1, Placebo-Controlled, Dose Escalating Study to Examine the Safety and Tolerability of Single and Multiple Doses of KD025 (Formerly Called SLX-2119) in Healthy Male Subjects	Kadmon Corporation	2011- 2011		海外	—	Non-GLP	参考資料	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料	申請電子 データ提出
5.3.3.1-04	KD025-102: A Phase 1, Placebo-Controlled, Double-Blind, Dose-Escalating Study to Examine the Safety and Tolerability of Multiple Doses of KD025 (Formerly Called SLX-2119) in Healthy Male and Post-Menopausal Female Subjects	Michael S. Willett	2013.11-2014.05		海外	—	Non-GLP	参考資料	—
5.3.3.1-05	KD025-103: A Phase 1, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Examine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of 500 mg KD025 Administered Twice Daily in Healthy Male and Post-Menopausal Female Subjects	Michael S. Willett	2014.03-2014.08		海外	—	Non-GLP	参考資料	—
5.3.3.3-01	KD025-109: A Single-Dose, Open-label, Pharmacokinetic Study of KD025 in Subjects with Normal Hepatic Function and Subjects with Varying Degrees of Hepatic Impairment	Kadmon Corporation	2019.12-2022.12	5 sites in the USA	海外	—	Non-GLP	参考資料	○
5.3.3.4-01	KD025-107: A Two-Part, Non-Randomised, Open Label Study to Evaluate the Effect of Itraconazole, Rifampicin, Rabeprazole and Omeprazole on the Pharmacokinetics of KD025	Kadmon Corporation	2018.04-2019.01		海外	Clin Pharmacol Drug Dev . 2022 Jul;11(7):795-806. doi: 10.1002/cpdd.1082.	Non-GLP	参考資料	○
5.3.3.4-02	KD025-112: A three-part, sequential, non-randomized, open-label study designed to evaluate the effect of oral Belumosudil on UGT1A1, P-gp, BCRP and OATP1B1 inhibition in the fed state in healthy male subjects	Kadmon Corporation	2022.07-2022.10		海外	—	Non-GLP	参考資料	○

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料	申請電子 データ提出
5.3.3.5-01	NPS3067-PKPD001: Population Pharmacokinetic Modeling and Exposure-Response Analysis of Belumosudil	[REDACTED]	2020.11-2021.01	[REDACTED]	海外	—	Non-GLP	参考資料	○
5.3.3.5-02	S22456: Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation Abbreviated Report of Belumosudil in Japanese and non-Japanese Subjects	[REDACTED]	2020.11-2021.01	[REDACTED]	海外	—	Non-GLP	参考資料	—
5.3.4.1-01	KD025-110: A Phase I, Randomized, Double-blind, Placebo- and Positive-controlled, Crossover Study to Investigate the Effects of Belumosudil on QTc Interval in Healthy Subjects	Kadmon Corporation	2020.11-2021.01	[REDACTED]	海外	Clin Pharmacol Drug Dev . 2022 Oct;11(10):1221-1232. doi: 10.1002/cpdd.1142.	Non-GLP	評価資料	○
5.3.5.2-01	ME3208-2: ME3208のステロイド依存性／抵抗性慢性移植片対宿主病患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験	Meiji Seika ファルマ株式会社	2021.12-2022.01	Meiji Seika ファルマ株式会社 Japan	国内		—	評価資料	○
5.3.5.2-02	KD025-208: A Phase 2a, Dose-Escalation, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Activity of KD025 in Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease	Kadmon Corporation	2016.09-2020.01	the United States	海外		—	参考資料	○

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料	申請電子 データ提出
5.3.5.2-03	KD025-213: A Phase 2, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of KD025 in Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD) After at Least 2 Prior Lines of Systemic Therapy (The ROCKstar Study)	Kadmon Corporation, LLC	2018.10-20■■■■	the United States	海外		—	評価資料	○

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料	申請電子 データ提出
5.3.5.4-01	PBPK: Development of a PBPK Model for KD025 for Evaluation of DDI Liability as a Perpetrator and a Victim of Relevant Metabolism Enzymes and Transporters	██████████	~20██.04	██████████ UK	海外	—	Non-GLP	参考資料	○
5.3.5.4-02	██████0190: Physiologically-based pharmacokinetic modeling to predict drug-drug interactions between belumosudil (SAR445761) and substrates of CYP1A2 and CYP2C19 in healthy participants	██████████	~20██.01	██████████ China	海外	—	Non-GLP	参考資料	—
5.3.6-01	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) for Belumosudil_16 Jan 2023 to 15 Jul 2023	Sanofi	—	—	海外	—	—	—	—
5.3.7-01	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	Meiji Seika ファルマ株式 会社	—	—	国内	—	—	—	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料	申請電子 データ提出
5.3.7-02	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	Meiji Seika ファルマ株式 会社	—	—	国内	—	—	—	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料	申請電子 データ提出
5.3.7-03	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	Meiji Seika ファルマ株式 会社	—	—	国内	—	—	—	—
5.3.7-04	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	Meiji Seika ファルマ株式 会社	—	—	国内	—	—	—	—
5.3.7-05	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	Meiji Seika ファルマ株式 会社	—	—	国内	—	—	—	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料	申請電子 データ提出
5.4-01	造血幹細胞移植	神田 善伸	—	—	国内	医療情報科学研究所 編. 病気がみえる vol.5 血液	—	—	—
5.4-02	慢性GVHDの病態生理	前田 嘉信	—	—	国内	みんなに役立つ GVHD(移植片対宿 主病)の基礎と臨床. 医薬ジャーナル社, 大 阪, 2013, 36-49.	—	—	—
5.4-03	慢性GVHD の病態生理と新規治療法	松岡 賢市	—	—	国内	https://hematopaseo.jp/ member/comments/hs ct201811_02/	—	—	—
5.4-04	造血細胞移植ガイドライン GVHD 第5版	前田 嘉信	—	—	国内	令和4学会年度日本 造血・免疫細胞療法 学会ガイドライン委員 会 2022年 日本造血・ 免疫細胞療法学会	—	—	—
5.4-05	慢性GVHDの診断	稲本 賢弘	—	—	国内	みんなに役立つ GVHD(移植片対宿 主病)の基礎と臨床. 医薬ジャーナル社, 大 阪, 2013, 148-157.	—	—	—
5.4-06	小児造血幹細胞移植後の晩期合併症と QOL	石田也寸志	—	—	国内	日本造血細胞移植学 会誌 2016;5(3):51- 63.	—	—	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料	申請電子 データ提出
5.4-07	慢性GVHDの現状と未来	稲本賢弘, 松岡 賢市	—	—	国内	みんなに役立つ GVHD(移植片対宿 主病)の基礎と臨床. 医薬ジャーナル社, 大 阪, 2013, 148-157.	—	—	—
5.4-08	高齢者同種移植の進展と将来展望	吾郷浩厚	—	—	国内	日本造血細胞移植学 会雑誌 2018;7(3):73- 81.	—	—	—
5.4-09	慢性GVHDの管理2012	森下 剛久, 稲 本 賢弘	—	—	国内	日本造血細胞移植学 会雑誌 2012 Jul;1(2):37-51.	—	—	—
5.4-10	移植後長期フォローアップと慢性GVHD	稲本賢弘	—	—	国内	日本造血細胞移植学 会雑誌 2016;6(2):84- 97.	—	—	—
5.4-11	Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry	Socié G et al.	—	—	海外	N Engl J Med. 1999;341(1):14-21. doi:10.1056/NEJM199 907013410103	—	—	—
5.4-12	Late mortality in survivors of autologous hematopoietic-cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study	Bhatia S et al.	—	—	海外	Blood. 2005;105(11):4215- 4222. doi:10.1182/blood- 2005-01-0035	—	—	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料	申請電子 データ提出
5.4-13	Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study	Bhatia S et al.	—	—	海外	Blood. 2007;110(10):3784-3792. doi:10.1182/blood-2007-03-082933	—	—	—
5.4-14	Relapse and late mortality in 5-year survivors of myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase	Goldman JM et al.	—	—	海外	J Clin Oncol. 2010;28(11):1888-1895. doi:10.1200/JCO.2009.26.7757	—	—	—
5.4-15	Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation	Martin PJ et al.	—	—	海外	J Clin Oncol. 2010;28(6):1011-1016. doi:10.1200/JCO.2009.25.6693	—	—	—
5.4-16	Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation	Wingard JR et al.	—	—	海外	J Clin Oncol. 2011;29(16):2230-2239. doi:10.1200/JCO.2010.33.7212	—	—	—
5.4-17	Long-term survival and late relapse in 2-year survivors of autologous haematopoietic cell transplantation for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma	Majhail NS et al.	—	—	海外	Br J Haematol. 2009;147(1):129-139. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07798.x	—	—	—
5.4-18	Late Mortality and Causes of Death among Long-Term Survivors after Allogeneic Stem Cell Transplantation	Atsuta Y et al.	—	—	海外	Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(9):1702-1709. doi:10.1016/j.bbmt.2016.05.019	—	—	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料	申請電子 データ提出
5.4-19	Nonrelapse mortality among patients diagnosed with chronic GVHD: an updated analysis from the Chronic GVHD Consortium	DeFilipp Z et al.	—	—	海外	Blood Adv. 2021;5(20):4278-4284. doi:10.1182/bloodadvances.2021004941	—	—	—
5.4-20	ROCK2 Inhibition With Belumosudil (KD025) for the Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease	Jagasia M et al.	—	—	海外	J Clin Oncol. 2021;39(17):1888-1898. doi:10.1200/JCO.20.02754	—	—	—
5.4-21	Prediction of time-dependent CYP3A4 drug-drug interactions by physiologically based pharmacokinetic modelling: impact of inactivation parameters and enzyme turnover	Rowland Yeo K et al.	—	—	海外	Eur J Pharm Sci. 2011;43(3):160-173. doi:10.1016/j.ejps.2011.04.008	—	—	—
5.4-22	Measuring Therapeutic Response in Chronic Graft-versus-Host Disease. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group Report	Stephanie JL et al.	—	—	海外	Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(6):984-999. doi:10.1016/j.bbmt.2015.02.025	—	—	—
5.4-23	Prediction of CYP-mediated DDIs involving inhibition: Approaches to address the requirements for system qualification of the Simcyp Simulator	Kilford PJ et al.	—	—	海外	CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2022;11(7):822-832.	—	—	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料	申請電子 データ提出
5.4-24	Evaluation of CYP2B6 Induction and Prediction of Clinical PBPK Modeling	Ke AB et al.	—	—	海外	ASCPT Annual Meeting, March 15-18, 2017, Washington DC	—	—	—
5.4-25	Progress in Prediction and Interpretation of Clinically Relevant Metabolic Drug-Drug Interactions: a Minireview Illustrating Recent Developments and Current Opportunities.	Fowler S et al.	—	—	海外	Curr Pharmacol Rep. 2017;3(1):36-49.	—	—	—
5.4-26	Estimation of Interindividual Variability of Pharmacokinetics of CYP2C9 Substrates in Humans	Chiba K et al.	—	—	海外	J Pharm Sci. 2017;106(9):2695-2703.	—	—	—
5.4-27	(-)-N-3-Benzylphenobarbital Is Superior to Omeprazole and (+)-N-3-Benzylrivanol as a CYP2C19 Inhibitor in Suspended Human Hepatocytes	Cuypers ML et al.	—	—	海外	Drug Metab Dispos. 2020;48(11):1121-1128.	—	—	—
5.4-28	Prediction of CYP2D6 drug interactions from in vitro data: evidence for substrate-dependent inhibition.	VandenBrink BM et al.	—	—	海外	Drug Metab Dispos. 2012;40(1):47-53.	—	—	—
5.4-29	The utility of in vitro cytochrome P450 inhibition data in the prediction of drug-drug interactions.	Obach RS et al.	—	—	海外	J Pharmacol Exp Ther. 2006;316(1):336-348.	—	—	—
5.4-30	PBPK Modeling as a Tool for Predicting and Understanding Intestinal Metabolism of Uridine 5'-Diphosphoglucuronosyltransferase Substrates.	Reddy MB et al.	—	—	海外	Pharmaceutics. 2021;13(9):1325.	—	—	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	GLP or Non-GLP	評価資料・ 参考資料	申請電子 データ提出
5.4-31	Naldemedine (Symproic) for the Treatment Of Opioid-Induced Constipation.	Hu K and Bridgeman MB	—	—	海外	P T. 2018;43(10):601-627.	—	—	—
5.4-32	In vitro characterization of lamotrigine N2-glucuronidation and the lamotrigine-valproic acid interaction.	Rowland A et al.	—	—	海外	Drug Metab Dispos. 2006;34(6):1055-1062.	—	—	—
5.4-33	UGT1A6 genotype-related pharmacokinetics of deferiprone (L1) in healthy volunteers	Limenta LM et al.	—	—	海外	Br J Clin Pharmacol. 2008;65(6):908-916.	—	—	—
5.4-34	Model-Informed Pediatric Dose Selection for Dapagliflozin by Incorporating Developmental Changes.	Jo H et al.	—	—	海外	CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2021;10(2):108-118	—	—	—