## 2.2 緒言

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 阻害薬である。

慢性移植片対宿主病（cGVHD）は同種造血幹細胞移植後の合併症の一つであり[1)]、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を著しく損ね[2),3)]、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）[2)]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）の併用が行われている。一次治療で効果が不十分な場合は二次治療の適応となるが、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。最近ではブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害剤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[4)]など安全性管理の観点で課題があり、依然として有効かつ安全性が高い二次治療薬の開発が急務となっている。

cGVHD の病態は、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[5)]。さらに、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。ベルモスジルは選択的に ROCK2 を阻害することで、cGVHD の病態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することにより、線維化抑制作用を発揮する[6)]。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、cGVHD に対する新規作用機序を有する治療薬として開発が進められてきた。

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[redacted] 年 [redacted] 月に orphan drug、20[redacted] 年 [redacted] 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。

国内では 2021 年 6 月に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が示された。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、主要評価項目である最終被験者登録後 24 週経過時点（20[redacted]

年[redacted]月[redacted]日カットオフデータ）の最良全奏効率（best overall response rate; best ORR）は 85.7%であり、本試験の主要目的を達成した。

これらのことから「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を行うこととした。また、20[redacted]年[redacted]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。

参考文献

1) 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.
2) 【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
3) 【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.
4) イムブルビカ®添付文書. （添付なし）
5) 【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
6) 【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