目次

2.5 臨床に関する概括評価 4
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 cGVHD の臨床的／病態生理学的側面 4
2.5.1.2 cGVHD に対する治療の現状 5
2.5.1.3 ベルモスジルの薬理学的特徴 6
2.5.1.4 cGVHD 二次治療薬としてのベルモスジルの開発意義 6
2.5.1.5 臨床開発経緯 6
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.2.1 製剤開発 11
2.5.2.2 製剤間のブリッジング 11
2.5.2.3 絶対的バイオアベイラビリティ 11
2.5.2.4 食事の影響 11
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 12
2.5.3.1 薬物動態 12
2.5.3.2 内因性要因 14
2.5.3.3 外因性要因を検討した薬物動態 16
2.5.3.4 薬力学 18
2.5.4 有効性の概括評価 19
2.5.4.1 試験デザイン 19
2.5.4.2 試験結果の比較 20
2.5.4.3 推奨用法・用量 26
2.5.4.4 効果の持続、耐薬性 27
2.5.4.5 有効性の結論 28
2.5.5 安全性の概括評価 29
2.5.5.1 安全性評価の概略 29
2.5.5.2 全般的な曝露状況 30
2.5.5.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 30
2.5.5.4 有害事象 31
2.5.5.5 臨床検査及びバイタルサイン 38
2.5.5.6 特別な患者集団及び状況下における安全性 40
2.5.5.7 市販後データ 44
2.5.5.8 安全性の結論 44
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 46
2.5.6.1 治療の背景 46
2.5.6.2 ベネフィット 46
2.5.6.3 リスク 48
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 51
2.5.7 参考文献 52

略語一覧

略語	省略しない用語	説明又は定義
aGVHD	acute graft versus host disease	急性移植片対宿主病
AUC	area under the plasma concentration–time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}6h}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 6 hours	0 時間から 6 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}48h}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 48 hours	0 時間から 48 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$、AUC_{inf}、$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to t hour	0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCR	area under the curve ratio	AUC 変化比
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性蛋白質
best ORR	best overall response rate	最良全奏効率
BID	bis in die	1 日 2 回
cGVHD	chronic graft versus host disease	慢性移植片対宿主病
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent body clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CNI	calcineurin inhibitor	カルシニューリン阻害剤
CR	complete response	完全奏効
CSP	cyclosporine	シクロスポリン
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DOR	duration of response	奏効持続期間
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ECP	extracorporeal photopheresis	体外循環光療法
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GI	gastrointestinal	消化管
GSR	global severity rating	評価者の主観による GVHD 重症度
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IL	interleukin	インターロイキン
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
JSTCT	Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy	日本造血・免疫細胞療法学会
K_I	inhibitor concentration at 50% of maximum inhibition rate	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害剤濃度
K_i	inhibition constant	阻害定数
LR	lack of response	無効
LR-M	lack of response - mixed	無効－改善と悪化の混合

略語	省略しない用語	説明又は定義
LR-P	lack of response - progression	無効－悪化
LR-U	lack of response - unchanged	無効－不変
M1	metabolite 1	ME3208 の代謝物
M2	metabolite 2	ME3208 の主要代謝物
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mITT	modified Intent-to-Treat	－
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MSPK	mechanistic static pharmacokinetics	メカニズムに基づく静的薬物速度論
NA	not applicable	－
NRM	nonrelapse mortality	非再発死亡
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
ORR	overall response rate	全奏効率
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
PR	partial response	部分奏効
PSL	prednisolone	プレドニゾロン
QD	quaque die	1 日 1 回
QOL	quality of life	生活の質
QTc	QT interval corrected for heart rate	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate (Fridericia)	Fridericia の補正式による補正 QT 間隔
ΔΔQTcF	placebo-corrected change-from-baseline QTcF	プラセボ補正したベースラインからの QTcF の変化
ROCK	Rho-associated coiled-coil containing protein kinase	Rho 結合コイルド・コイル領域含有タンパク質キナーゼ
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現又は悪化した有害事象
TFL	tables, figures, and listings	統計解析帳票
Th17 細胞	interleukin-17-producing T helper cells	インターロイキン-17 産生 T 細胞
Tfh 細胞	T follicular helper cells	濾胞ヘルパーT 細胞
t_{max}	time to peak plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
Treg 細胞	regulatory T cells	制御性 T 細胞
UGT	UDP-glucuronosyl transferase	UDP-グルクロン酸転移酵素

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 cGVHD の臨床的／病態生理学的側面

移植片対宿主病（graft versus host disease; GVHD）は、同種造血幹細胞移植後に発現する特有の合併症であり[1)]、急性 GVHD（acute GVHD; aGVHD）と慢性 GVHD（chronic GVHD; cGVHD）に分類される。aGVHD は、造血幹細胞に紛れて移植されたドナー由来のリンパ球がレシピエントの細胞を非自己と認識し、レシピエントの組織を攻撃することで発症する[2)]。一方、cGVHD は、レシピエント体内でドナー細胞による免疫が再構築される段階で、自己抗原反応性 T 細胞が出現し、自己免疫疾患に類似した臨床像を呈すると考えられている[3)]。近年、Th17 細胞が cGVHD の発症から進行に大きく関与していることが報告された[4)]。また、ナイーブ T 細胞から Th17 細胞に成熟していく際に必要な IL-17、IL-1b、IL-6、IL-23 や、Th17 細胞の維持に必要な IL-21 などの炎症性サイトカインも、cGVHD の発症及び進展に関与していることが明らかとなっている。さらに、これらの炎症性サイトカインは、ナイーブ T 細胞から Tfh 細胞への分化を亢進し、自己抗体産生に関わる B 細胞応答を過剰に活性化することで、cGVHD の病態を増悪させると考えられている。また、同種移植後という特殊な環境下での Treg 細胞の恒常性異常は、cGVHD の発症と維持の各段階でのリスク因子となる[5)]。

cGVHD は、幅広い臓器に病変が起こる重篤な疾患である[6)]。多くの場合、皮膚、眼、口腔、肺、食道、胃腸管、肝臓、骨格筋、関節、生殖器、漿膜などが侵襲され、多臓器障害のため、生活の質（quality of life; QOL）を著しく損ねる。さらに、多臓器の慢性的な炎症は、線維化を引き起こし、死亡リスクを上昇させる[7)]。適切な時期に適切な治療が行われなければ、関節拘縮、失明、呼吸不全などの重度の後遺症を残す[8)]。現行の治療では、高用量のステロイドが長期間使われることにより、感染症、糖尿病、骨密度低下、高血圧、白内障、副腎皮質機能低下など、重大な副作用の発現リスクを上昇させるといった問題がある[8)]。

日本造血細胞移植データセンターの 2021 年度全国調査報告書によると、本邦の 2020 年における同種造血幹細胞移植の件数は、年間約 3900 件と報告されている。cGVHD は、同種造血幹細胞移植を受けた患者の約 30%（1200 人/年程度）で発症している[9)]。また、高齢者の造血幹細胞移植の割合も、近年、増加傾向にあり、白血病及びリンパ腫の移植患者に占める 50 歳以上の患者割合は、それぞれ全体の約半数を占めるようになった[10)]。cGVHD 発症のリスク因子として、患者の高齢化、末梢血幹細胞移植、ヒト白血球抗原（human leukocyte antigen; HLA）不適合又は非血縁者間移植、女性ドナーから男性患者への移植が挙げられ、特に末梢血幹細胞移植と患者の高齢化は、cGVHD に特有のリスクである[10),11)]。同種移植後に 2 年若しくは 5 年間無病生存している患者のその後の長期生存率は、80～90%に達すると報告されている[12)-18)]。しかし、これらの長期生存者は、移植に関連した晩期障害のため、一般人口と比較すると死亡率も有病率も 4～9 倍高い[12)-20)]。Atsuta らの報告によると、日本人の 2007 年までの移植において、5 年生存者の晩期死亡の死因は、原疾患の再発（23%）、呼吸器疾患（18%）、感染症（16%）、二次がん（12%）及び cGVHD（5%）であった[12),20)]。また、Martin らが 2010 年に Fred Hutchinson Cancer Research Center 単一施設のコホートで調査した結果によると、晩期死亡の原因は、二次がん（27%）、原疾患の再発（14%）、感染症（12%）、cGVHD（11%）などであった[12),17)]。さらに、DeFilipp らが報告した、2007 年から 2019 年に米国 cGVHD コンソーシアムを通じて登録された成人患者を対象とした調査結果によると、cGVHD 患者の非再発死亡（nonrelapse mortality; NRM）の主な死因は、cGVHD（38%）及び感染症（17%）であ

るが、cGVHD のうち 18%が感染症を併発しているため、感染症が関連する NRM の死因は、cGVHD 患者の死因の約 35%を占めると報告されている [21]。

2.5.1.2 cGVHD に対する治療の現状

2.5.1.2.1 cGVHD の治療

日本造血・免疫細胞療法学会（Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy; JSTCT）の造血細胞移植ガイドライン GVHD（第 5 版）[6]（以下、JSTCT ガイドライン）で推奨されている cGVHD の治療法は、全身療法及び局所療法に分類される。cGVHD の重症度分類で軽症に分類され、かつ臓器機能障害が見られない場合は、原則として局所療法が選択される。一方、中等症以上あるいは軽症であっても臓器機能障害を呈する場合などには、全身療法が適応される [6]。

全身療法は、一次治療と二次治療に分けられる。一次治療では、プレドニゾロン（prednisolone; PSL）等のステロイド及びカルシニューリン阻害剤（calcineurin inhibitor; CNI）が推奨されている。一次治療により、① PSL 1 mg/kg を 2 週間投与しても病状が増悪する場合、② 4～8 週間 0.5 mg/kg 以上の PSL を継続したにも関わらず症状が改善しない場合、③ 症状再燃のため PSL を 0.5 mg/kg 未満に減量できない場合は、原則として二次治療の適応となる。標準的な治療法は確立されていないが、JSTCT ガイドラインでは、二次治療として、ミコフェノール酸モフェチル（mycophenolate mofetil; MMF）、シロリムス、体外循環光療法（extracorporeal photopheresis; ECP）、イブルチニブなどのキナーゼ阻害剤などが挙げられている。

2021 年 6 月に、「造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制」の効能又は効果で承認された MMF は、二次治療で用いられているが、貧血等の骨髄抑制症状、重度の好中球減少等の副作用を引き起こし、感染リスクを高めるため、頻回な臨床検査が必要とされている [12), 22)]。二次治療薬として、2021 年 9 月にイムブルビカ®（イブルチニブ）が、「造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）」を効能又は効果として承認された。イブルチニブは、骨髄抑制により重篤な好中球減少症、血小板減少症等を発現し、感染症、出血を引き起こすリスクがあるため、定期的に血液検査を実施する必要がある [23)]。

小児における cGVHD の治療

小児においても成人と同様に免疫抑制剤を用いた治療が適用されている。GVHD の予防から用いられるシクロスポリン（cyclosporine; CSP）は、中枢神経系毒性が注意喚起されており、その発症はステロイド併用時の小児に多いとの報告がある [6]。成長過程にある小児は、ステロイド治療による成長障害を受けるほか、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]。したがって、小児に対して使用可能な有効性及び安全性の高い cGVHD 治療薬の開発は急務である。

高齢者における cGVHD の治療

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 [23)]。したがって、長期にわたる cGVHD の二次治療において、有効性及び安全性が高く、併用薬の使用制限がない cGVHD 治療薬のニーズは高いと考えられる。

2.5.1.3 ベルモスジルの薬理学的特徴

cGVHD の発症機序は極めて多様であり、完全には明らかとなっていないが、近年の報告から T 細胞及び B 細胞の関与が示唆されている。中でも、Th17 細胞が cGVHD の発症から進行に大きく関与することが報告されている[4)]。cGVHD の病態は、ナイーブ T 細胞から Th17 細胞への分化や維持に必要な炎症性サイトカイン IL-21 及び IL-17 の過剰産生と、Tfh 細胞及び B 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[4)]。さらに、免疫系の抑制に関与する 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が特徴である。

ベルモスジルメシル酸塩（以下、ベルモスジル）は、選択的に Rho 結合コイルド・コイル領域含有タンパク質キナーゼ（Rho-associated coiled-coil containing protein kinase; ROCK）2 を阻害する ROCK2 阻害薬であり、本邦の cGVHD 治療薬において同一の作用機序を持つ治療薬はない。ROCK は、生体の広範に発現するセリン・スレオニンキナーゼであり[24)]、ROCK1 及び ROCK2 の二つのアイソフォームが存在する[25)]。ベルモスジルは、ROCK2 を選択的に阻害することで、ナイーブ T 細胞の Th17 細胞及び Tfh 細胞への分化とそれに続く炎症性サイトカイン産生を抑制するとともに、Treg 細胞への分化とそれに続く抗炎症性サイトカイン産生を亢進し、免疫調整作用を発揮する。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。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[26)]。上記の作用に基づき、ベルモスジルは、cGVHD モデル[27)]、自己免疫疾患モデル[28)]、線維症モデル[29)]などの複数の非臨床動物モデルにおいて有効性が認められており、cGVHD の病態に特徴的な炎症及び線維化に作用することで cGVHD の病態を改善すると考えられる。海外第 IIa 相試験（KD025-208 試験（208 試験））における探索的薬力学（pharmacodynamics; PD）検討では、ベルモスジル投与による Treg 細胞の増加傾向と Th17 細胞の減少が示された[30)]。また、ベルモスジルの血球系細胞における主な作用標的は、ナイーブ T 細胞から Th17 細胞、Tfh 細胞、Treg 細胞への分化過程であると考えられることから、ベルモスジルは骨髄抑制のリスクが低く、貧血、感染症及び出血を起こしにくいと考えられる。

2.5.1.4 cGVHD 二次治療薬としてのベルモスジルの開発意義

現在、cGVHD の標準的な治療法は確立されているとは言い難く、骨髄抑制のリスクがあるために定期的に血液検査が必要など、安全性上の課題がある。cGVHD は、長期治療が必要な疾病であることから、NRM の主な死因の一つである感染症の重篤化に繋がる骨髄抑制のリスクが低く、安全に長期間投与できる薬剤の開発意義は大きい。また、現在使用されている cGVHD 治療薬は、病態における炎症を抑制するもののみである。新規作用機序を有するベルモスジルは、抗炎症作用に加えて抗線維化作用を示すことから、新たな二次治療薬の選択肢となり得る。

以上より、新規作用機序を有するベルモスジルのステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者を対象とした国内開発を実施することとした。

2.5.1.5 臨床開発経緯

2.5.1.5.1 海外での臨床開発

ベルモスジルは、米国において Kadmon 社により、ステロイド依存性／抵抗性 cGVHD（以下、本疾患）の適応取得を目指した開発が進められ、Orphan Drug Designation 及び Breakthrough Therapy Designation を取得している。本疾患を対象とした臨床第 II 相試験（KD025-213 試験（213 試験）及

び 208 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）により 2021 年 7 月に承認された。2023 年 5 月現在、米国のほかにオーストラリア、カナダ及び英国で承認されている。また、韓国で、承認申請済みである。

2.5.1.5.2 日本での臨床開発

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[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]を実施し、[redacted]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[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]を実施し、[redacted]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、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、主要目的を達成したことから、承認申請することとした。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。

臨床データパッケージに含めた臨床試験一覧を表 2.5.1-1 に示した。

表 2.5.1-1 臨床データパッケージに含めた臨床試験一覧

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、[^{14}C]ベルモスジルのマスバランス、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：[^{14}C]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：[^{14}C]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 2.5.1-1 臨床データパッケージに含めた臨床試験一覧（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 2.5.1-1 臨床データパッケージに含めた臨床試験一覧（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又はロスバスタチンとの薬物間相互作用、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 7 にラルテグラビルカリウム錠 400 mg を朝食後に経口投与 Day 3～8 にベルモスジル錠 200 mg QD、朝食後に経口投与 Part 2： Day 1 及び 9 にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩カプセル 75 mg を朝食後に経口投与 Day 5～12 にベルモスジル錠 200 mg QD、朝食後に経口投与 Part 3： Day 1 及び 10 にロスバスタチンカルシウム錠 10 mg を朝食後に経口投与 Day 6～13 にベルモスジル錠 200 mg QD、朝食後に経口投与	Part 1：19 名 Part 2：19 名 Part 3：14 名	Part 1：6 日間反復 Part 2：8 日間反復 Part 3：8 日間反復	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
海外	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	ベルモスジルカプセル又は錠 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	ベルモスジル錠 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）

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤開発

ベルモスジルカプセル剤は、賦形剤は不使用で、ベルモスジルメシル酸塩のみを不透明な黄褐色のゼラチンカプセルに充填した。その後、カプセル剤と同様に即放性製剤として設計した錠剤（ベルモスジル錠）を開発した。

2.5.2.2 製剤間のブリッジング

ベルモスジルカプセルとベルモスジル錠間の製剤の違いによる経口吸収性の違いを検討するため、外国人健康成人男性にベルモスジル錠 200 mg 1 錠とベルモスジルカプセル 100 mg × 2（合計 200 mg）を空腹時に経口投与したときの薬物動態パラメータを比較した（KD025-106 試験）。錠剤投与後のベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、カプセル投与後より約 20%増加したが、統計学的に有意な差は認められなかった。

2.5.2.3 絶対的バイオアベイラビリティ

外国人健康成人男性にベルモスジル錠 200 mg を食後に単回経口投与及び[^{14}C]ベルモスジル溶液 100 μg を単回静脈内投与（15 分点滴投与）後の AUC から算出したベルモスジルの絶対的バイオアベイラビリティは、約 63.7%であった（KD025-108 試験）。

2.5.2.4 食事の影響

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）で、空腹時、食後 5 分及び食後 30 分の投与条件間での食事の影響を検討した結果、ベルモスジルの薬物動態には食事の影響が認められ、食後 5 分及び食後 30 分にベルモスジル錠 200 mg を投与したときの C_{max} 及び AUC は、空腹時に投与したときと比較して約 2 倍高かった。また、食後 5 分及び食後 30 分の間では、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示唆された。また、ベルモスジル錠 200 mg を高脂肪食摂取後 5 分に単回経口投与時と通常食摂取後 5 分に単回経口投与時の血漿中ベルモスジル濃度の C_{max}、t_{max} 及び AUC_{0-t}（単回投与は AUC_{0-48h}、反復投与第 1 日は AUC_{0-24h}）は、同程度であり、高脂肪食と通常食摂取時の間で薬物動態に差はないことが示唆された。

外国人健康成人男性にベルモスジル錠 200 mg を空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響について検討した結果、食後投与時のベルモスジルの C_{max} 及び AUC は、空腹時投与時と比較して約 2 倍高かった（KD025-106 試験）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 吸収

2.5.3.1.1.1 健康成人での薬物動態

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（ME3208-1 試験）。

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（KD025-101 試験）。

2.5.3.1.1.2 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}（幾何平均値 1780 ng/mL）に到達し、その後減少した。$AUC_{0\text{-}6h}$ は 6860 ng·hr/mL であった（KD025-213 試験）。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プロトンポンプ阻害剤（proton pump inhibitor; 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 時間（1.0～6.0 時間）及び 2.0 時間（1.0～4.9 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、外国人患者の方が約 1.5 倍高値を示した（KD025-106 試験及び KD025-208 試験）。

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（ME3208-2 試験）。

2.5.3.1.2 分布

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（15 分点滴投与）したとき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（KD025-108 試験）。ベルモスジル及び主要代謝物である M2（加水分解体）のヒト血漿に対する蛋白結合率はそれぞれ 99.88 及び> 99.9%と高かった。ベルモスジルの

主な結合蛋白はアルブミンであった。また、ヒトにおけるベルモスジルの血液／血漿中濃度比は 0.71（in vitro）及び[^{14}C]標識体投与後の総放射能の血液／血漿中濃度比 0.53～1.17（in vivo）であり、血球への移行性は低いと考えられた。

2.5.3.1.3 代謝

[^{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、血漿中には 4 種類、尿中には 4 種類、糞中には 5 種類の代謝物が同定された。そのうち、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 種類あり、血漿中では、ベルモスジル（試料中放射能に対する割合：約 64%、以下同様）、ベルモスジルグルクロン酸抱合体（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（KD025-108 試験）。また、M1 については血漿、尿、糞すべてにおいて試料中放射能の 3%未満であった。以上の結果を基に推定したベルモスジルのヒトでの代謝経路を図 2.5.3-1 に示した。

In vitro におけるベルモスジルの主要な代謝経路に関する代謝酵素を検討した結果、ベルモスジルから M1 への代謝にはチトクロム P450（cytochrome P450; CYP）3A4 及び CYP2C8 が関与し、ベルモスジルから M2 への代謝には CYP3A4 が関与すると考えられた。

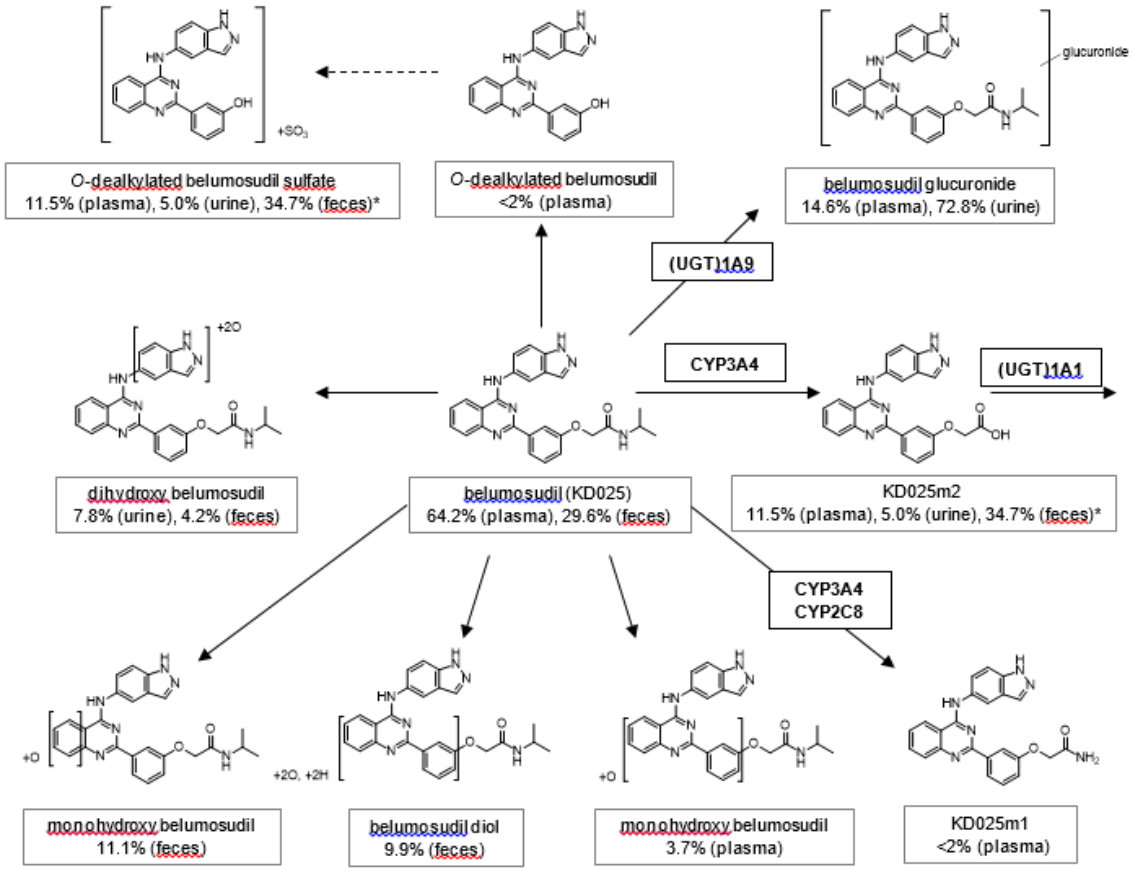


図 2.5.3-1 ベルモスジルのヒトにおける推定代謝経路

KD025m1：M1、KD025m2：M2、UGT：UDP-glucuronosyl transferase（UDP-グルクロン酸転移酵素）
*2 つの化合物は分離できなかったため、両成分の合計を示した。

2.5.3.1.4 排泄

外国人健康成人男性に[^{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約 84.55%が糞中に、約 3.98%が尿中に排泄された。糞及び尿中代謝物を検索した結果、糞中総放射能の 30%が未変化体であり、それ以外に 5 種の代謝物が構造推定された。尿中には未変化体は認められず、ベルモスジルのグルクロン酸抱合体を主として 4 種の代謝物が構造推定された（図 2.5.3-1、KD025-108 試験）。以上の結果から、経口投与されたベルモスジルは吸収後、そのほとんどは胆汁から排泄され、尿中からの排泄は少ないことが推察された。

2.5.3.1.5 定常状態

日本人健康成人男性にベルモスジル錠を 200 mg QD、BID 又は 400 mg QD で 7 日間反復経口投与したとき、いずれにおいてもベルモスジルのトラフ値は反復投与第 3 日以降でほぼ一定の値を示し、定常状態に達した（ME3208-1 試験）。外国人健康成人男性にベルモスジルカプセルを 40～500 mg QD で反復経口投与したときの第 7 日の血漿中ベルモスジル濃度は第 1 日の結果と同様に用量によらずほぼ一定であり、反復投与第 7 日にはほぼ定常状態に達した（KD025-101 試験）。

2.5.3.2 内因性要因

年齢、性別など内因性要因について、臨床第 I 相試験又は臨床第 II 相試験で検討し得られた結果を基に記載した。また、海外で実施された 5 つの臨床第 I 相試験（KD025-101 試験、KD025-102 試験、KD025-103 試験、KD025-106 試験及び KD025-107 試験）及び 2 つの臨床第 II 相試験（KD025-208 試験及び KD025-213 試験）における被験者数 352 名（健康成人 174 名及び cGVHD 患者 178 名）の血漿中ベルモスジル濃度数 7548 ポイントのデータを用いて実施した母集団薬物動態解析の結果についても併せて記載した。母集団薬物動態解析では、共変量として年齢、性別、人種、民族、体重、肝機能、腎機能、食事、疾患（cGVHD）、併用薬（PPI、CYP3A4 阻害剤、CYP3A4 誘導剤）、剤型及び臓器障害について検討した。

2.5.3.2.1 年齢

外国人 cGVHD 患者を対象とした 2 つの臨床第 II 相試験（KD025-208 試験及び KD025-213 試験）での平均年齢は、外国人健康成人を対象とした 5 つの臨床第 I 相試験（KD025-101 試験、KD025-102 試験、KD025-103 試験、KD025-106 試験及び KD025-107 試験）での平均年齢に比べ、全体的に高かったため、年齢と疾患条件とを分離した検討が出来なかった。母集団薬物動態解析を実施した結果、ベルモスジルの CL/F に対する年齢の影響は、疾患条件の影響の中に含まれていると考えられた。また、肝機能と推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate; eGFR）の両方がベルモスジルの CL/F の有意な共変量ではなかったことから、加齢による肝機能又は腎機能の低下は、ベルモスジルの CL/F の変動に寄与しないと考えられた。

2.5.3.2.2 性別及び体重

母集団薬物動態解析により性別及び体重を共変量として検討したところ、ベルモスジルの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。また、平均体重 59.7 kg の日本人健康成人男性と平均体重 81.2 kg の外国人健康成人男性にベルモスジル錠 200 mg を空腹時及び食後 5 分に経口投与したときの薬物動態パラメータには、顕著な差は認められず、類似していた【表 2.7.2-47】。

2.5.3.2.3 人種・民族

5 つの臨床第 I 相試験（KD025-101 試験、KD025-102 試験、KD025-103 試験、KD025-106 試験及び KD025-107 試験）及び 2 つの臨床第 II 相試験（KD025-208 試験及び KD025-213 試験）での被験者背景を White/Caucasian、Black/African-American、Asian、Native American、Other 及び Unknown に分けると、全試験の全被験者に対する割合は、それぞれ 75.9、17.0、1.99、1.42、1.42 及び 2.27%であり、White/Caucasian の割合が最も高かった。母集団薬物動態解析により人種を共変量として検討したところ、ベルモスジルの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。また、上記 7 試験結果から構築したモデルを利用し、日本人での臨床第 I 相試験（ME3208-1 試験）及び臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）結果を加え、母集団薬物動態解析を行った結果、日本人患者に比べ、外国人患者の C_{max} は 1.30 倍、$AUC_{0\text{-}24}$ は 1.25 倍であり、外国人患者の方が若干高い傾向が見られたが、臨床学的に意義のある差ではなかった。日本人健康成人男性と外国人健康成人男性にベルモスジル錠 200 mg を空腹時及び食後 5 分に経口投与したときの薬物動態パラメータには、顕著な差は認められず、類似していた【表 2.7.2-60】。

2.5.3.2.4 遺伝多型

In vitro 試験において、ベルモスジルの代謝に CYP1A2、CYP2C8、CYP2D6、CYP3A4 及び UGT1A9 の関与が認められ、CYP 分子種内での寄与率は CYP3A4 が最も多く（寄与率：41.9%）、次いで CYP2D6（同 21.7%）、CYP2C8（同 14.2%）及び CYP1A2（同 5%未満）の順であった。CYP3A4 は、CYP2C9、CYP2C19 や CYP2D6 のような、薬物動態に顕著な影響を及ぼす遺伝多型は現時点では報告されていない。臨床第 I 相試験（KD025-107 試験）で CYP3A4 阻害剤のイトラコナゾールと併用経口投与したとき、血漿中ベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ がそれぞれ 120 及び 125%と増加した。また、CYP3A4 誘導剤のリファンピシンと併用経口投与したとき、血漿中ベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ がそれぞれ 41 及び 28%と顕著に減少したことからもベルモスジルの代謝に CYP3A4 が最も大きく寄与することを示した in vitro 試験の結果と矛盾しなかった。

2.5.3.2.5 肝機能障害

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。$AUC_{0\text{-}\infty}$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。軽度及び中等度肝機能低下者の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$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、$AUC_{0\text{-}\infty}$は約 4 倍高かった。以上の結果から、肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能低下者間ではベルモスジルの薬物動態に顕著な変動が生じる可能性は低いことが示された。一方、重度肝機能低下者では肝機能正常者に比べ、ベルモスジルの曝露量が高くなることが示された。

2.5.3.2.6 腎機能障害

腎機能障害被験者を対象とした試験は実施していないが、マスバランス試験（KD025-108 試験）において、[^{14}C]ベルモスジルカプセルを経口投与したときの尿中への放射能排泄率は約 4%であり、また、未変化体が排泄されていないことから、腎排泄はベルモスジルの消失に関与しないことが示唆された。また、腎機能（CLcr 及び eGFR）を共変量に組み込んだ母集団薬物動態解析の結果、ベルモスジルの薬物動態に対する有意な影響は検出されなかった。

2.5.3.3 外因性要因を検討した薬物動態

2.5.3.3.1 食事の影響

日本人健康成人男性に食後 5 分又は食後 30 分にベルモスジル錠を投与したときの C_{max} 及び AUC は、空腹時に投与したときと比較して約 2 倍高かった。食後 5 分と食後 30 分の間で食事のタイミングによるベルモスジルの薬物動態に差はなかった。また、高脂肪食と通常食の間で食事の内容によるベルモスジルの薬物動態に顕著な差はなかった（ME3208-1 試験）。

外国人健康成人男性にベルモスジル錠 200 mg を食後投与したときのベルモスジルの C_{max} 及び AUC は、日本人健康成人男性の結果と同様に空腹時投与時と比較して約 2 倍高かった（KD025-105 試験及び KD025-106 試験）。

2.5.3.3.2 薬物間相互作用

1) 併用薬からベルモスジルが受ける影響（被相互作用薬となる場合）

In vitro 試験の結果から、ベルモスジルの代謝に CYP1A2、CYP2C8、CYP2D6、CYP3A4 及び UGT1A9 が関与した。CYP 分子種内での寄与率は CYP3A4 が最も多く（寄与率：41.9%）、次いで CYP2D6（同 21.7%）、CYP2C8（同 14.2%）及び CYP1A2（同 5%未満）の順であった。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成人男性において評価した（KD025-107 試験）。

ベルモスジルとイトラコナ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 20.4 及び 24.8%増加した。また、リファンピシンとの併用では、ベルモスジルの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、それぞれ 59.5 及び 72.1%減少し、in vitro の試験結果と矛盾しない結果であった。

生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いて、中程度の CYP3A4 阻害剤であるフルコナゾール及びエリスロマイシンがベルモスジル及び M2 の PK に及ぼす影響についてシミュレーションした結果、フルコナゾールを併用することでベルモスジルの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.09 及び 1.22 倍、M2 の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 0.58 及び 0.74 倍になると計算された。また、エリスロマイシンを併用することでベルモスジルの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.10 及び 1.25 倍、M2 の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 0.48 及び 0.62 倍になると予測され、フルコナゾール及びエリスロマイシンを併用したとき、ベルモスジルの血漿中濃度が顕著に増加する可能性は低いと考えられた。

中程度の CYP3A4 誘導剤であるエファビレンツをベルモスジルと併用したときのベルモスジル及び M2 の PK を PBPK モデルを用いてシミュレーションした結果、単独投与時に比べ、ベルモスジルの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 0.81 及び 0.65 倍、M2 の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.12 及び 0.85 倍になると予測された。

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、PPI（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評価した（KD025-107 試験）。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。ラベプラゾールに比べて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。本結果から PPI による胃酸分泌抑制時においてベルモスジルの曝露量が低下することが示された。

2) ベルモスジルが併用薬に及ぼす影響（相互作用薬となる場合）

ベルモスジルの CYP に対する薬物間相互作用をメカニズムに基づく静的薬物速度論（MSPK）モデルにて評価した結果、CYP2B6 及び CYP2D6 については AUCR（AUC 変化比）のカットオフ値

（1.25）未満であったが、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 については、カットオフ値を超える値を示した。また、M2 について薬物間相互作用を評価した結果、いずれの CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）においても AUCR はカットオフ値未満であった。

ベルモスジルの薬物間相互作用評価において AUCR のカットオフ値を上回った CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 について、それぞれの典型的基質であるカフェイン、レパグリニド、*S*-ワーファリン、オメプラゾール及びミダゾラムをベルモスジル 200 mg と併用したときの各典型基質の PK を PBPK モデルを用いてシミュレートした。その結果、ベルモスジルを併用することでカフェインの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.08 及び 1.58 倍に増加し、レパグリニドの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.04 及び 1.06 倍に増加した。また、*S*-ワーファリンの C_{max} 及び AUC は単独投与時と変わらなかった。オメプラゾールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.08 及び 1.11 倍に増加し、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.32 及び 1.64 倍に増加した。本結果から、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 の基質に対しては、カットオフ値未満であり、血漿中濃度の顕著な増加を引き起こす可能性は低いと考えられた。一方、CYP1A2 及び CYP3A4 の AUCR はそれぞれ 1.58 及び 1.64 であり、カットオフ値を超える値を示したが、どちらも 2 倍未満であった。

ベルモスジルの UGT に対する薬物間相互作用を R 値または MSPK モデルによる AUCR を用いて評価した。また、M2 についても同様に評価した。その結果、ベルモスジルは UGT1A4、UGT1A6、UGT2B7、UGT2B15 及び UGT2B17 に対して R 値又は AUCR はカットオフ値未満であった。一方、UGT1A1、UGT1A3 及び UGT1A9 の AUCR はそれぞれ 2.92、1.46 及び 1.60 であり、カットオフ値を超える値を示した。UGT1A3 及び UGT1A9 に対する阻害に対する AUCR 値は 2 倍未満であった。また、M2 は R 値又は AUCR による評価で UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7、UGT2B15 及び UGT2B17 に対してカットオフ値未満であった。

ベルモスジルの薬物トランスポーターに対する薬物間相互作用を R 値を用いて評価した。また、M2 についても同様に評価した。その結果、ベルモスジルは P-gp、BCRP、OATP1B1、MATE1 及び MATE2-K 対する阻害について、カットオフ値を超える値を示した。また、M2 は P-gp、BCRP、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K 阻害に対する R 値はカットオフ値未満であったが、OATP1B1 対する阻害についてはカットオフ値を僅かに超える値を示した。PBPK モデルによる P-gp、BCRP、OATP1B1 及び MATE1/MATEs の典型的基質であるダビガトラン、スルファサラジン、プラバスタチン及びメトホルミンをベルモスジル 200 mg と併用したときの各基質の PK をシミュレーションした。その結果、ベルモスジルを併用することでダビガトランの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.01～1.16 及び 1.01～1.13 倍、スルファサラジンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.09～1.64 及び 1.00～1.60 倍、プラバスタチンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.01～1.06 及び 1.01～1.12 倍及びメトホルミンの C_{max} 及び AUC は変化しないと計算された。

In vitro 試験の結果より、ベルモスジルは UGT1A1、P-gp、OATP1B1 及び BCRP を阻害すると考えられたことから、これらの基質であるラルテグラビル（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ベルモスジルの影響を外国人健康成人男性において評価した（KD025-112 試験）。

ベルモスジルとの併用により、ラルテグラビルの AUC 及び t_{max} は変化しなかったが、C_{max} は約 13%減少し、$t_{1/2}$ は 1.4 時間から 3.9 時間に増加した。ラルテグラビルグルクロン酸抱合体（ラルテグラビルの代謝物）の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は約 40%減少し、$t_{1/2}$ はラルテグラビルと同様に増加したが、t_{max} は変化しなかった。ベルモスジルとの併用により、ダビガトランエテキシラートの活性代謝物ダビガトランの t_{max} 及び $t_{1/2}$ は変化しなかったが、C_{max} は 2.4 倍、AUC は 2.1 倍に増加した。また、

ベルモスジルとの併用により、ロスバスタチンの C_{max} は 3.6 倍、$AUC_{0\text{-}last}$ は 4.6 倍に増加し、t_{max} は 6.0 時間から 2.5 時間に、$t_{1/2}$ は 4.1 時間から 2.7 時間に減少した。

2.5.3.4 薬力学

2.5.3.4.1 曝露量、C_{max} と有効性及び安全性の関係

ベルモスジルを cGVHD 患者に経口投与したときの母集団薬物動態解析のポストホック・パラメータから推定した KD025-208 試験及び KD025-213 試験の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）や C_{max} と有効性（全奏効率（overall response rate; ORR、完全奏効（complete response; CR）又は部分奏効（partial response; PR））、奏効持続期間（duration of response; DOR）、Lee の cGVHD 症状尺度の改善及び評価者の主観による GVHD 重症度（global severity rating; GSR）の減少）の関係について母集団薬物動態解析を行った。その結果、定常状態時の $AUC_{0\text{-}24h}$ が 2780～83800 ng·hr/mL、C_{max} が 143～5720 ng/mL の範囲で、曝露量-有効性及び C_{max}-有効性の関係は横ばい（フラット）であり、曝露量や C_{max} が増加しても有効性に顕著な差は認められなかった【図 2.7.2-18】、【図 2.7.2-19】。

また、ベルモスジルを cGVHD 患者に経口投与したときの母集団薬物動態解析のポストホック・パラメータから推定した曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）や C_{max} と安全性（頭痛、疲労、肝機能異常、吐き気、下痢）の関係について解析した結果、曝露量-安全性及び C_{max}-安全性の関係についても、有効性の関係と同様にフラットであり、曝露量や C_{max} の許容範囲が広く、曝露量や C_{max} と有害事象の有無との間に相関がないことが示された【図 2.7.2-20】、【図 2.7.2-21】。

2.5.3.4.2 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、1000 mg 又は陽性対照としてモキシフロキサシン錠を 400 mg 食後に単回経口投与したときの、プラセボ補正したベースラインからの Fridericia の補正式による補正 QT 間隔（QT interval corrected for heart rate (Fridericia); QTcF）の変化（placebo-corrected change-from-baseline QTcF; ΔΔQTcF）を検討した（KD025-110 試験）。陽性対照を用いた感度分析により、本試験は薬剤の補正 QT（QT interval corrected for heart rate; QTc）間隔への影響を検出する十分な感度があることが確認された。ベルモスジル 1000 mg 投与後の ΔΔQTcF の最小二乗平均値の最大値は 2.5 msec（投与 2 時間後）であった。また、その時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$はベルモスジル 200 mg 投与時に比べ、用量比は下回ったが、それぞれ約 3.2 及び 4.3 倍に増加した。血漿中ベルモスジル濃度と ΔΔQTcF の関係を線形モデルで解析したときの傾きはわずかに正であり、統計学的に有意であった。本モデルから予測されるベルモスジル 200 及び 1000 mg 投与時の ΔΔQTcF への影響はそれぞれ-0.36 及び 2.37 msec であった。臨床用量（ベルモスジル 200 mg）におけるベルモスジル及びその代謝物 M2 の C_{max} は、それぞれ 1790 及び 293 ng/mL であったが、ΔΔQTcF が 10 msec を超えるベルモスジル濃度は> 12080 ng/mL、M2 濃度は> 4920 ng/mL と推定された。

以上より、ベルモスジルは臨床用量において、QT 間隔延長を引き起こすリスクは低いと考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

ベルモスジルの有効性は、ステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者を対象に実施した国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）に加え、ステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者を対象に実施した海外臨床第 II 相試験（213 及び 208 試験）の試験成績に基づいて評価した（表 2.5.4-1）。ME3208-2、213 及び 208 試験の結果は試験ごとに記載し、併合解析は行わなかった。208 試験は、用量漸増のデザインにより用法用量設定の目的で実施された試験であることから参考資料とした。

なお、治験継続中の ME3208-2 試験は、カットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：最終被験者登録後 24 週経過）時点のデータを示した。また、治験継続中の 213 及び 208 試験はカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：最終被験者登録後 1 年経過（213 試験）、最終被験者登録後約 2 年 6 ヶ月経過（208 試験））時点のデータを示した。

表 2.5.4-1 有効性を評価した臨床試験の一覧

地域	試験番号 相 資料区分 添付資料番号	試験デザイン	対象患者	主要評価項目	用法・用量	投与期間	有効性評価対象被験者数 a)
国内	ME3208-2 試験 第 III 相 評価資料 5.3.5.2-01	多施設共同、非盲検、単群試験	12 歳以上のステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者	best ORR	ベルモスジル 200 mg QD 食後に経口投与	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）	200 mg QD：21 名
海外	213 試験 第 II 相 評価資料 5.3.5.2-03	多施設共同、無作為化、非盲検試験	12 歳以上のステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者	best ORR	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	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	200 mg QD：66 名 200 mg BID：66 名
海外	208 試験 第 IIa 相 参考資料 5.3.5.2-02	多施設共同、非盲検、用量漸増試験	18 歳以上のステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者	best ORR	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	疾患進行又は許容できない有害事象の発現まで継続	200 mg QD：17 名 200 mg BID：16 名 400 mg QD：21 名

a) 解析対象集団：modified Intent-to-Treat（mITT）集団

2.5.4.1 試験デザイン

有効性を評価した臨床試験の試験デザインを比較した【2.7.3.1.1】。

ME3208-2、213 及び 208 試験は、ベルモスジルの有効性及び安全性を評価するための非盲検試験である。対象はステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者であり、選択基準は年齢や前治療の制限などに若干の違いはあるものの、おおむね類似していた。除外基準は併用薬の制限などに違いはあるものの、おおむね類似していた。

2.5.4.1.1 有効性評価項目

有効性を評価した ME3208-2、213 及び 208 試験の主要評価項目は、いずれも最良全奏効率（best overall response rate; best ORR）とした。副次評価項目も同様とし、ME3208-2 試験では、各評価時点の ORR、20 週以上奏効が持続した被験者の割合を追加設定した。【2.7.3.1.1.2】

2.5.4.1.2 有効性評価対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

ME3208-2、213 及び 208 試験の 200 mg QD 群での人口統計学的及び他の基準値の特性を比較した【2.7.3.3.1.2】。

ME3208-2 試験の年齢の中央値は 50.0 歳であり、18 歳未満は 1 名（4.8%）、18 歳以上 65 歳未満は 15 名（71.4%）、65 歳以上は 5 名（23.8%）であった。なお、18 歳未満の 1 名は 1[redacted]歳の小児であった。性別は、女性が 7 名（33.3%）、男性が 14 名（66.7%）であった。最終移植から初回診断までの期間の中央値は 8.0 ヶ月、cGVHD の罹病期間の中央値は 23.7 ヶ月であった。ステロイド依存性が 18 名（85.7%）、ステロイド抵抗性が 1 名（4.8%）であり、2 名（9.5%）がステロイド依存性及び抵抗性の両方に該当した。cGVHD の重症度は、中等症が 12 名（57.1%）、重症が 9 名（42.9%）であった。cGVHD の前治療数の中央値は 2.0 であり、イブルチニブの使用歴がある被験者は 3 名（14.3%）であった。ルキソリチニブの使用歴がある被験者はいなかった。コルチコステロイドの投与量の中央値は 0.22 mg/kg/day であった。4 種類以上の臓器に病変を有していた被験者は 5 名（23.8%）であり、病変が多く見られた臓器は口腔（18 名）、眼（15 名）及び皮膚（11 名）であった。

213 試験（200 mg QD 群）において、年齢の中央値は 53.0 歳であり、18 歳以上 65 歳未満は 49 名（74.2%）、65 歳以上は 17 名（25.8%）であった。18 歳未満の被験者は登録されなかった。性別は、女性が 24 名（36.4%）、男性が 42 名（63.6%）であった。最終移植から初回診断までの期間の中央値は 6.9 ヶ月、cGVHD の罹病期間の中央値は 25.2 ヶ月であった。cGVHD の重症度は、軽症が 2 名（3.0%）、中等症が 18 名（27.3%）、重症が 46 名（69.7%）であった。cGVHD の前治療数の中央値は 3.0 であり、イブルチニブ及びルキソリチニブの使用歴がある被験者は 22 名（33.3%）及び 20 名（30.3%）であった。コルチコステロイドの投与量の中央値は 0.19 mg/kg/day であった。4 種類以上の臓器に病変を有していた被験者は 33 名（50.0%）であり、病変が多く見られた臓器は皮膚（55 名）、関節・筋膜（51 名）、及び眼（48 名）であった。

208 試験（200 mg QD 群）において、年齢の中央値は 50.0 歳であり、18 歳以上 65 歳未満が 17 名（100.0%）であり、65 歳以上は登録されなかった。18 歳未満の被験者は対象外であった。性別は、女性が 4 名（23.5%）、男性が 13 名（76.5%）であった。最終移植から初回診断までの期間の中央値は 9.8 ヶ月、cGVHD の罹病期間の中央値は 26.4 ヶ月であった。cGVHD の重症度は、軽症が 0 名、中等症が 5 名（29.4%）、重症が 12 名（70.6%）であった。cGVHD の前治療数の中央値は 3.0 であった。コルチコステロイドの投与量の中央値は 0.22 mg/kg/day であった。4 種類以上の臓器に病変を有していた被験者は 8 名（47.1%）であり、病変が多く見られた臓器は眼（14 名）、皮膚（13 名）及び口腔（13 名）であった。

cGVHD の前治療数を除き、ME3208-2 試験の被験者背景は、213 及び 208 試験とおおむね類似していた。

2.5.4.2 試験結果の比較

2.5.4.2.1 best ORR

ME3208-2、213 及び 208 試験の best ORR を表 2.5.4-2 及び図 2.5.4-1 に示した。

ME3208-2 試験の best ORR（95%信頼区間（confidence interval; 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。全ての奏効は PR 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。奏効が得られた被験者の内訳は、CR が 4 名（6.1%）、PR が 44 名（66.7%）であった。

208 試験（200 mg QD 群）の best ORR（95% CI）は、64.7%（38.3, 85.8）であった。全ての奏効は PR であった。

表 2.5.4-2 best ORR（mITT 集団）

	国内 ME3208-2 試験	海外 213 試験	海外 208 試験
	200 mg QD N = 21	200 mg QD N = 66	200 mg QD N = 17
Best ORR - n (%)	18 (85.7)	48 (72.7)	11 (64.7)
95% CI of ORR [1]	(63.7, 97.0)	(60.4, 83.0)	(38.3, 85.8)
Response - n (%)			
CR	0	4 (6.1)	0
PR	18 (85.7)	44 (66.7)	11 (64.7)
LR			
LR-M	0	0	3 (17.6)
LR-U	3 (14.3)	14 (21.2)	2 (11.8)
LR-P	0	1 (1.5)	1 (5.9)
No response assessment	0	3 (4.5)	0

Source：ME3208-2：CSR 表 11.4-1 and 14.2-1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])、213：CSR Table 25 and 27、TFL Table 5.1.1 and 5.1.2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])、208：CSR Table 20 and 21、TFL Table 5.1.1 and 5.1.2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

1. 95% CI (2-sided) were calculated using the Clopper-Pearson exact method.

CSR：Clinical Study Report（治験総括報告書）、LR：lack of response（無効）、LR-M：lack of response - mixed（無効－改善と悪化の混合）、LR-U：lack of response - unchanged（無効－不変）、LR-P：lack of response - progression（無効－悪化）、TFL：tables, figures, and listings（統計解析帳票）

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

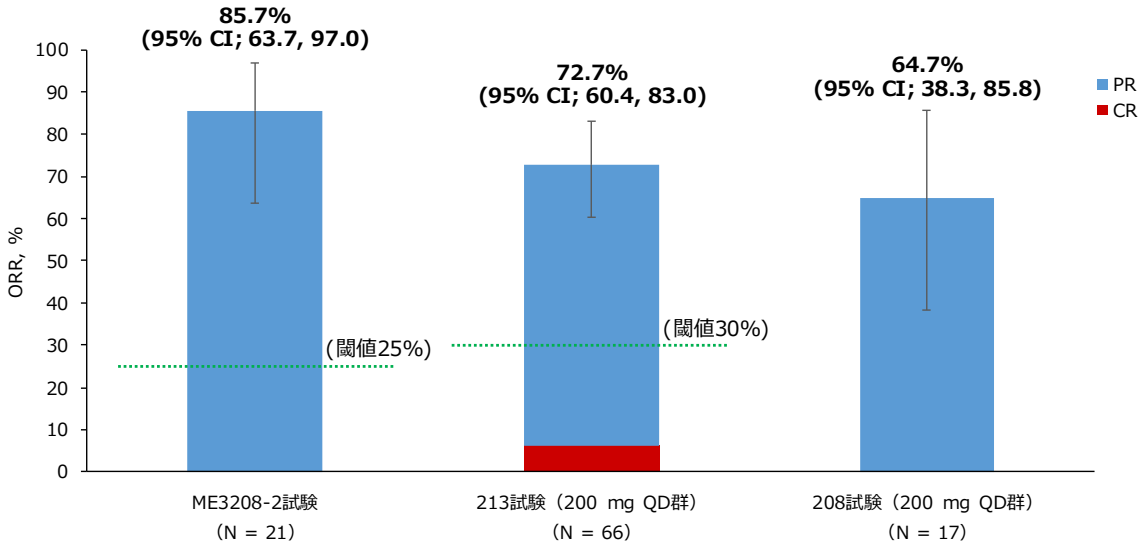


図 2.5.4-1 best ORR（mITT 集団）

N：評価対象被験者数

2.5.4.2.2 DOR

ME3208-2 試験において、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。Primary DOR における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。

213 試験（200 mg QD 群）において、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。Primary DOR における奏効が持続した被験者の割合は、20 週以上が 45.8%（22 名/48 名）、24 週以上が 43.8%（21 名/48 名）、48 週以上が 18.8%（9 名/48 名）であった。

208 試験（200 mg QD 群）において、Primary DOR の中央値は 40.0 週であり、Kaplan-Meier 推定値は、24 及び 48 週時点で、それぞれ 0.64 及び 0.42 であった。Primary DOR における奏効が持続した被験者の割合は、20 週以上が 72.7%（8 名/11 名）、24 週以上が 54.5%（6 名/11 名）、48 週以上が 27.3%（3 名/11 名）であった。【2.7.3.3.2.2】

2.5.4.2.3 臓器別奏効率

ME3208-2 及び 213 試験の臓器別奏効率を図 2.5.4-2 及び図 2.5.4-3 に示した【2.7.3.3.2.3】。

ME3208-2 試験において、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。なお、肝臓に病変を有する被験者は登録されなかった。臓器別奏効率は、関節・筋膜が 80.0%（4 名/5 名）、口腔が 66.7%（12 名/18 名）、皮膚が 54.5%（6 名/11 名）であった。

213 試験（200 mg QD 群）において、評価対象とした病変を有する全ての臓器で奏効が認められ、いずれの臓器でも CR を示した。臓器別奏効率は、関節・筋膜が 72.5%（37 名/51 名）、上部消化管で 53.8%（7 名/13 名）、口腔が 50.0%（15 名/30 名）、食道が 47.4%（9 名/19 名）であった。ME3208-2 試験で奏効が認められなかった下部消化管に病変を有する被験者は 6 名であり、そのうち 3 名（50.0%）が奏効を示し、全て CR であった。肺に病変を有する被験者は 24 名であり、そのうち 7 名（29.2%）が奏効を示し、CR が 4 名（16.7%）、PR が 3 名（12.5%）であった。また、ME3208-2 試験で登録されなかった肝臓に病変を有する被験者は 9 名であり、そのうち 3 名（33.3%）が奏効を示し、CR が 2 名（22.2%）、PR が 1 名（11.1%）であった。

208 試験（200 mg QD 群）において、肺を除く評価対象とした病変を有する臓器で奏効を示し、関節・筋膜を除くいずれの臓器でも CR を示した。なお、肝臓に病変を有する被験者は登録されなかった。臓器別奏効率は、関節・筋膜が 54.5%（6 名/11 名）、口腔が 53.8%（7 名/13 名）、眼が 35.7%（5 名/14 名）であった。

ME3208-2、213 及び 208 試験の結果から、幅広い臓器に病変が起こる cGVHD において、ベルモスジルは様々な臓器の病変を改善することが示された。

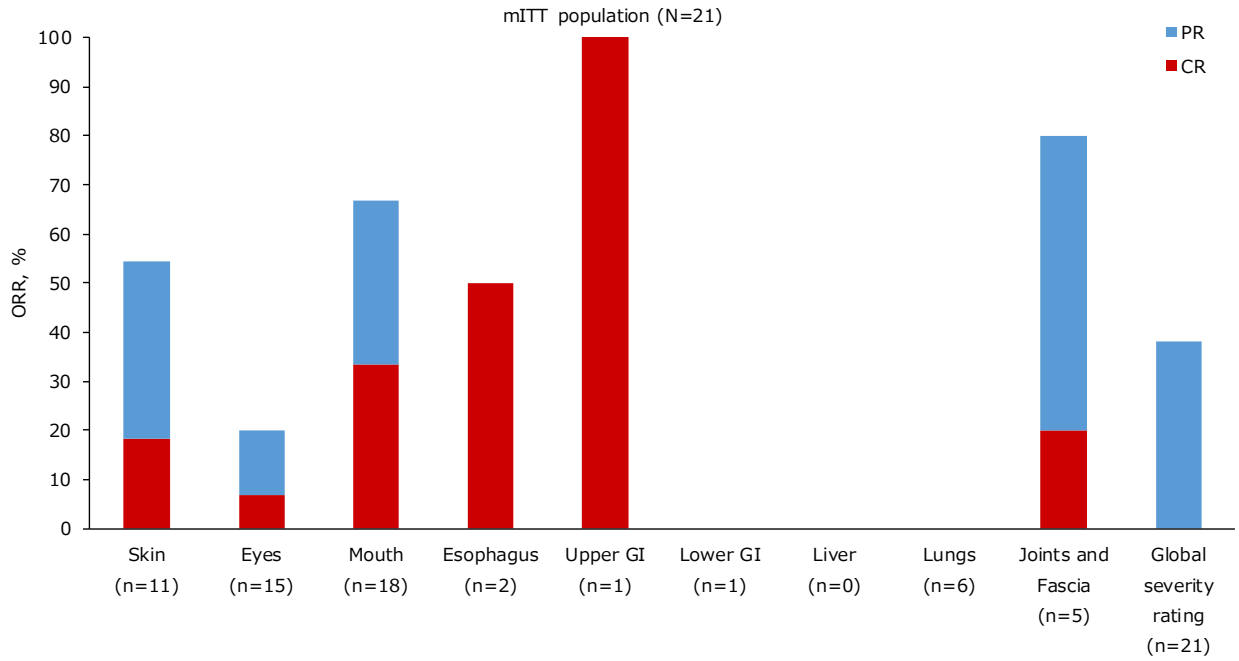


図 2.5.4-2 臓器別奏効率（ME3208-2 試験、mITT 集団）

Source：CSR 表 11.4-4 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
GI：gastrointestinal（消化管）
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数

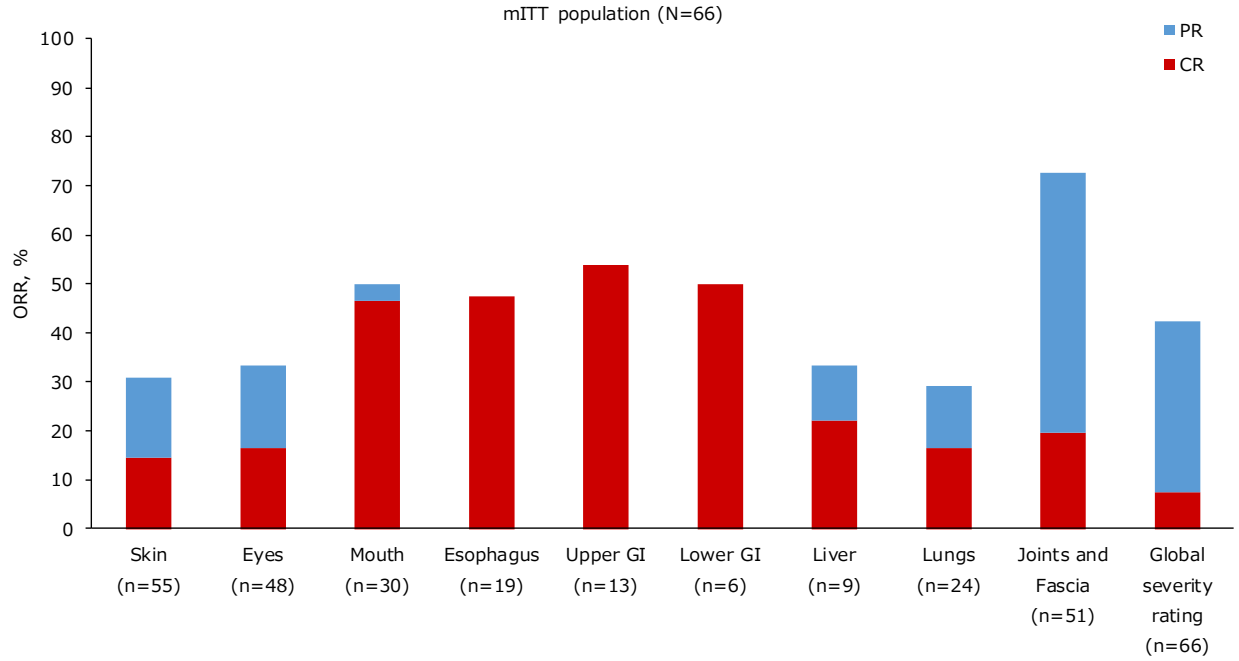


図 2.5.4-3 臓器別奏効率（213 試験（200 mg QD 群）、mITT 集団）

Source：CSR Table 33、TFL Table 5.5.1.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数

2.5.4.2.4 各評価時点の ORR

ME3208-2 試験の各被験者の投与開始 2 週時点の ORR は、19.0%（4 名/21 名）と早期から効果を示し、8 週時点では 61.9%（13 名/21 名）、24 週時点では 75.0%（15 名/20 名）であり、その後も 48 週時点まで投与継続した被験者において 65%以上を示した。

213 試験（200 mg QD 群）の各被験者の投与開始 8 週時点の ORR は、60.0%（36 名/60 名）、24 週時点では 74.4%（29 名/39 名）、48 週時点では 65.2%（15 名/23 名）であり、その後も 72 週時点まで投与継続した被験者において 65%以上を示した。

208 試験（200 mg QD 群）の各被験者の投与開始 8 週時点の ORR は 62.5%（10 名/16 名）、24 週時点では 81.8%（9 名/11 名）、48 週時点では 85.7%（6 名/7 名）、96 週時点では、100.0%（2 名/2 名）であった。【2.7.3.3.2.4】

2.5.4.2.5 Lee の cGVHD 症状尺度

ME3208-2 試験において、被験者自身が評価する Lee の cGVHD 症状尺度で、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%）であった。少なくとも 2 回の連続した評価で臨床的に意味のある改善を示した被験者は、10 名/21 名（47.6%）であった。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 週であり、スコアの改善が持続的であることが示唆された。レスポンダー集団 18 名のうち 11 名（61.1%）、非レスポンダー集団 3 名のうち 1 名（33.3%）が少なくとも 1 回は臨床的に意味のある改善を示した。

213 試験（200 mg QD 群）において、Lee の cGVHD 症状尺度で、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、38 名/66 名（57.6%）であった。少なくとも 2 回の連続した評価で臨床的に意味のある改善を示した被験者は、28 名/66 名（42.4%）であった。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、18.3 週であった。レスポンダー集団 48 名のうち 33 名（68.8%）、非レスポンダー集団 18 名のうち 5 名（33.3%）が少なくとも 1 回は臨床的に意味のある改善を示した。

208 試験（200 mg QD 群）において、Lee の cGVHD 症状尺度で、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、9 名/17 名（52.9%）であった。少なくとも 2 回の連続した評価で臨床的に意味のある改善を示した被験者は、5 名/17 名（29.4%）であった。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、15.4 週であった。レスポンダー集団 11 名のうち 8 名（72.7%）、非レスポンダー集団 6 名のうち 1 名（16.7%）が少なくとも 1 回は臨床的に意味のある改善を示した。【2.7.3.3.2.5】

2.5.4.2.6 コルチコステロイドの用量変化

ME3208-2 試験において、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%）であり、その用量の最大変化率の中央値は、-23.3%であった。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。投与開始 24 及び 48 週後のコルチコステロイドの投与量の中央値は、それぞれ 0.19 及び 0.16 mg/kg/day であり、経時的に減量された。また、ベースラインのコルチコステロイドの投与量が 50 パーセンタイル超の集団における、ベースラインの投与量の中央値は、0.36 mg/kg/day であるのに対し、投与開始 24 及び 48 週後の中央値は、それぞれ 0.29 及び 0.23 mg/kg/day であり、経時的な減量が認められた。

213 試験（200 mg QD 群）において、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 39 名/66 名（59.1%）であり、その用量の最大変化率の中央値は、-33.3%であった。コルチコステロイドの投与を中止した被験者は 12 名/66 名（18.2%）であった。各被験者の投与開始 24 及び 48 週後のコルチコステロイドの投与量の中央値は、それぞれ 0.11 及び 0.07 mg/kg/day であり、経時的に減量された。また、ベースラインのコルチコステロイドの投与量が 50 パーセンタイル超の集団における、ベースラインの投与量の中央値は、0.27 mg/kg/day であるのに対し、投与開始 24 及び 48 週後の中央値は、それぞれ 0.18 及び 0.08 mg/kg/day であり、経時的な減量が認められた。

208 試験（200 mg QD 群）において、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 13 名/17 名（76.5%）であり、その用量の最大変化率の中央値は、-62.5%であった。コルチコステロイドの投与を中止した被験者は 4 名/17 名（23.5%）であった。各被験者の投与開始 24 及び 48 週後のコルチコステロイドの投与量の中央値は、それぞれ 0.13 及び 0.03 mg/kg/day であり、経時的に減量された。また、ベースラインのコルチコステロイドの投与量が 50 パーセンタイル超の集団における、ベースラインの投与量の中央値は、0.28 mg/kg/day であるのに対し、投与開始 24 及び 48 週後の中央値は、それぞれ 0.13 及び 0.04 mg/kg/day であり、経時的な減量が認められた。【2.7.3.3.2.6】

ベルモスジルは、効果を維持しつつ、コルチコステロイド用量を経時的に減少することが可能であった。213 及び 208 試験では、20%前後の被験者で、コルチコステロイドを中止することが可能であった。

2.5.4.2.7 特別な集団における有効性

ベルモスジルの有効性に影響を及ぼす被験者背景を検討するため、年齢、性別、cGVHD の重症度、cGVHD の罹病期間、病変を有する臓器数、肝臓の障害、腎臓の障害、cGVHD の前治療数、イブルチニブ使用歴、ルキソリチニブ使用歴及び PPI 併用の部分集団解析を実施した【2.7.3.3.3.1】。以下に、PPI 併用、イブルチニブ使用歴、年齢のうち小児及び高齢者について best ORR の部分集団解析を示した。

2.5.4.2.7.1 PPI 併用

ベルモスジルの血漿中薬物濃度を低下させる PPI 併用の best ORR への影響を部分集団解析で検討した。【2.7.3.3.3.3】

ME3208-2 試験では、PPI 併用及び非併用集団の best ORR は、それぞれ 72.7%（8 名/11 名）及び 100%（10 名/10 名）であった。

213 試験（200 mg QD 群）では、PPI 併用及び非併用集団の best ORR は、それぞれ 78.8%（26 名/33 名）及び 66.7%（22 名/33 名）であった。

208 試験（200 mg QD 群）では、PPI 併用及び非併用集団の best ORR は、それぞれ 87.5%（7 名/8 名）及び 44.4%（4 名/9 名）であった。

PPI 併用により血漿中薬物濃度が低下しても、非併用集団と比べて best ORR が著しく低下することはなかった。また、213 及び 208 試験の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）及び C_{max} と有効性（ORR、DOR、Lee の cGVHD 症状尺度、GSR）の関係について母集団薬物動態解析を行った結果、曝露量や C_{max} が増加しても有効性に顕著な差はなかった【2.7.2.3.8.1】。

2.5.4.2.7.2 CYP3A 誘導剤併用

CYP3A 誘導剤を併用したときにも血漿中ベルモスジル濃度が低下することが認められているが、ME3208-2、213 及び 208 試験では CYP3A 誘導剤を併用した被験者が登録されなかったため、部分集団ごとの比較はできなかった。しかしながら、ベルモスジルと 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（2.5.3.3.2）。

2.5.4.2.7.3 小児

ME3208-2 試験で登録された 1[redacted] 歳の小児被験者 1 名（被験者番号 BEL-[redacted]）は、投与開始 2 週後に奏効を示し、投与開始 28 週時点まで奏効持続中である。食道及び上部消化管で CR、関節・筋膜及び GSR で PR が認められた。また、Lee の cGVHD 症状尺度は、投与開始 2 週後で 5.8 ポイントであり、ベースライン時の 24.8 ポイントから 19.0 ポイント改善した。さらに、そのスコアは投与開始 28 週時点まで継続し、臨床的に意味のある改善（7 ポイント以上の減少）が持続した。コルチコステロイドの投与量は、ベースライン時は 10.0 mg/day であったが、投与開始 24 週時点の翌日には 5.0 mg/day に減量された。なお、本被験者はステロイド誘発性骨粗鬆症を合併していた。【2.7.3.3.3.5】

2.5.4.2.7.4 高齢者

ME3208-2 試験において、65 歳以上の高齢者は 5 名が登録され、全ての被験者が奏効を示した。そのうち 4 名が投与開始 28 週後以降も奏効持続中である。

213 試験（200 mg QD 群）において登録された 65 歳以上の高齢者 17 名における best ORR は、52.9%（9 名/17 名）であった。なお、208 試験（200 mg QD 群）で 65 歳以上の高齢者は登録されなかった。【2.7.3.3.3.6】

2.5.4.2.7.5 イブルチニブ使用歴

ME3208-2 試験において、イブルチニブ使用歴のある被験者は 3 名であり、そのうち 2 名の被験者が奏効を示した。奏効を示した 2 名の被験者は、いずれもイブルチニブ無効例であった。イブルチニブ使用歴のない被験者の best ORR は 88.9%（16 名/18 名）であった。

213 試験（200 mg QD 群）のイブルチニブ使用歴のあり及びなしで、best ORR はそれぞれ 72.7%（16 名/22 名）及び 72.7%（32 名/44 名）であった。なお、208 試験ではイブルチニブ使用歴のある被験者は対象外であった。【2.7.3.3.3.7】

2.5.4.3 推奨用法・用量

213 及び 208 試験の結果に基づき、海外では「200 mg を 1 日 1 回食直後に経口投与」の用法・用量で承認された。

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、外国人健康成人と大きな差は認められなかった（2.5.3.2.2）。ベルモスジルの薬物動態には食事の影響が認められるため、海外試験では、食中又は食直後に投与することが規定されたが、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（2.5.2.4）。

以上より、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 cGVHD 患者において、主要評価項目である best ORR は 85.7%を示し、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。Primary DOR の中央値は 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。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）であり、効果の持続性が確認された。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（2.5.5.6.4）。

令和 2 年 6 月 30 日事務連絡「成人と合わせて評価可能な小児（10 歳又は 12 歳以上の小児）の臨床評価の留意点について」に基づき、成人の用法・用量の範囲内となる小児 cGVHD 患者も成人と合わせて開発が可能／必要と判断した。この方針を医薬品第 II 相試験終了後相談（受付番号：P6203）で確認し、12 歳以上の小児を含む cGVHD 患者を対象とした ME3208-2 試験を単一の用法・用量で実施した。その結果、1[redacted] 歳の小児被験者 1 名（被験者番号 BEL-[redacted]）が登録された。当該小児被験者の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（2.5.4.2.7.3）。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（2.5.5.6.1.1）。したがって、12 歳以上の小児のステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者に対する推奨用法・用量を成人と同様の 200 mg 1 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（2.5.3.3.2）、ME3208-2、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（2.5.4.2.7.1）。ME3208-2、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（2.5.3.3.2）、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 mg 1 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、ステロイド剤の投与で効果不十分な 12 歳以上の小児を含む cGVHD 患者におけるベルモスジルの用法・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 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。」と設定した。

2.5.4.4 効果の持続、耐薬性

ME3208-2 試験の Primary DOR の中央値は 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。各評価時点の ORR は、8 週時点では 61.9%（13 名/21 名）、24 週時点では 75.0%（15 名/20 名）であり、その後も 65%以上を示した。コルチコステロイドは経時的に減量する傾向が認められ、ベースライン時から一度でも減量した被験者は、12 名/21 名（57.1%）であった。

213 試験（200 mg QD 群）の 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。各評価時点の ORR は、24 週時点では 74.4%（29 名/39 名）、48 週時点では 65.2%（15 名/23 名）であり、その後も 72 週時点まで投与継続した

被験者において 65%以上を示した。コルチコステロイドは経時的に減量する傾向が認められ、ベースライン時から一度でも減量した被験者は、39 名/66 名（59.1%）であり、投与を中止した被験者は、12 名/66 名（18.2%）であった。

以上より、ベルモスジルはステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者において優れた治療効果を示し、コルチコステロイドの減量を経時的に可能としながらも、効果が持続することが示された。したがって、ベルモスジルの継続的な投与に伴う効果の減弱はなく、耐薬性が生じる可能性は低いと考えられた。

2.5.4.5 有効性の結論

国内試験（ME3208-2 試験）及び海外 2 試験（213 及び 208 試験）の結果から、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について以下の結論を得た。

- ME3208-2 及び 213 試験の best ORR（95% CI）は、85.7%（63.7, 97.0）及び 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 25 及び 30%を 95% CI の下限値が上回ったため、各試験の主要目的を達成した。様々な臓器に病変が起こる cGVHD において、評価対象とした病変を有する全ての臓器の症状を改善することが示された。DOR 及び各評価時点の ORR の結果より、ベルモスジルの奏効は持続的であることが示された。
- Lee の cGVHD 症状尺度評価から、ベルモスジルの投与により、cGVHD 患者の QOL は、持続的に改善されることが示された。
- ベルモスジルの投与により、奏効を維持しつつ、コルチコステロイド用量を経時的に減少することが可能であった。
- ME3208-2 試験において、1[redacted] 歳の小児被験者 1 名に対しても有効性を示し、QOL を改善して、それらが持続した。登録された 65 歳以上の高齢者に対しても有効性を示し、持続すると考えられた。

以上より、ベルモスジル 1 日 1 回 200 mg 投与は、ステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者に対して有効な治療法であることが明らかとなった。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の概略

2.5.5.1.1 安全性評価計画及び安全性試験の記述

ベルモスジルの安全性は、ステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者を対象に実施した国内臨床第 III 相試験（ME3208-2 試験）に加え、ステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者を対象に実施した海外臨床第 II 相試験（213 及び 208 試験）の試験成績に基づいて評価した（表 2.5.5-1）。いずれの試験も非盲検試験であった。ME3208-2、213 及び 208 試験の結果は試験ごとに記載し、併合解析は行わなかった。

なお、治験継続中の ME3208-2 試験は、カットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：最終被験者登録後 24 週経過）時点のデータを示した。また、治験継続中の 213 及び 208 試験はカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：最終被験者登録後 1 年経過（213 試験）、最終被験者登録後約 2 年 6 ヶ月経過（208 試験））時点のデータを示した。

表 2.5.5-1 安全性を評価した臨床試験の一覧

地域	試験番号 相 資料区分 添付資料番号	試験デザイン	対象患者	用法・用量	投与期間	安全性評価対象被験者数 a)
国内	ME3208-2 試験 第 III 相 評価資料 5.3.5.2-01	多施設共同、非盲検、単群試験	12 歳以上のステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者	ベルモスジル 200 mg QD 食後に経口投与	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）	200 mg QD：21 名
海外	213 試験 第 II 相 評価資料 5.3.5.2-03	多施設共同、無作為化、非盲検試験	12 歳以上のステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者	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	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	200 mg QD：66 名 200 mg BID：66 名
海外	208 試験 第 IIa 相 参考資料 5.3.5.2-02	多施設共同、非盲検、用量漸増試験	18 歳以上のステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者	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	疾患進行又は許容できない有害事象の発現まで継続	200 mg QD：17 名 200 mg BID：16 名 400 mg QD：21 名

a) 解析対象集団：mITT 集団

2.5.5.1.2 安全性評価対象被験者

国内試験（ME3208-2 試験）の安全性評価対象被験者数は、21 名（200 mg QD：21 名）であった。このうち 1 名が 1[redacted]歳の小児であり、65 歳以上の高齢者が 5 名含まれていた。

海外試験の安全性評価対象被験者数は、213 試験が 132 名（200 mg QD：66 名、200 mg BID：66 名）、208 試験が 54 名（200 mg QD：17 名、200 mg BID：16 名、400 mg QD：21 名）であった。

2.5.5.1.3 有害事象を観察するための方法

国内外いずれの試験も、安全性評価として、医師の診察（自覚症状及び他覚所見）、臨床検査、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、体重及び 12 誘導心電図検査を実施した。

2.5.5.1.4 安全性解析方法

国内外いずれの試験も、有害事象の定義は「同意取得後に新たに発現したあらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、病状又は病気のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わない」とした。また、国内外いずれの試験も、有害事象の収集期間は、同意取得から後観察（治験薬最終投与日から 28 日後）までとした。なお、有害事象集計結果で示す有害事象は、治験薬投与後に発現又は悪化した事象（treatment-emergent adverse event; TEAE）を示した。

発現頻度は、同じ事象が同一被験者で 2 件以上発現した場合は 1 件として被験者単位で集計した。

有害事象名は、治験責任医師によって症例報告書に記載された医師記載名を、国内試験では医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ICH）国際医薬用語集日本語版（Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version; MedDRA/J）Ver. 24.1、海外試験では MedDRA Ver. 20.0 を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語にコーディングした。なお、海外試験の基本語の和訳には MedDRA/J Ver. 20.0 を用いた。

国内試験の Grade は、有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE）v5.0 日本語訳日本腫瘍研究グループ（Japan Clinical Oncology Group; JCOG）版（CTCAE v5.0-JCOG）に、海外試験の Grade は、それぞれ米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI-CTCAE）v5.0 及び v4.03 に従い、判定した。

2.5.5.2 全般的な曝露状況

ME3208-2 試験の投与期間の中央値（最小値及び最大値、以下同様）は、9.2 ヶ月（3.5, 13.6）、服薬率の中央値は、99.3%（94.7, 100.0）であった。

213 試験の投与期間の中央値は、10.4 ヶ月（0.4, 21.9）、服薬率の中央値は、99.7%（57.8, 102.8）であった。

208 試験の投与期間の中央値は、8.4 ヶ月（0.7, 44.7）、服薬率の中央値は、98.6%（30.4, 100.0）であった。【2.7.4.1.2】

2.5.5.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

ME3208-2、213 及び 208 試験の人口統計学的特性及びその他の特性を比較した【2.7.4.1.3】。

ME3208-2 試験の年齢の中央値は 50.0 歳であり、18 歳未満は 1 名（4.8%）、18 歳以上 65 歳未満は 15 名（71.4%）、65 歳以上は 5 名（23.8%）であった。なお、18 歳未満の 1 名は 1[redacted]歳の小児であった。性別は、女性が 7 名（33.3%）、男性が 14 名（66.7%）であった。cGVHD の重症度は、中等症が 12 名（57.1%）、重症が 9 名（42.9%）であった。cGVHD の前治療数の中央値は 2.0 であり、イブルチニブの使用歴がある被験者は 3 名（14.3%）であった。ルキソリチニブの使用歴がある被験者はいなかった。cGVHD の罹病期間の中央値は 23.7 ヶ月、病変を有する臓器数の中央値は 2.0、コルチコステロイドの投与量の中央値は 0.22 mg/kg/day であった。

213 試験の年齢の中央値は 55.5 歳であり、18 歳以上 65 歳未満は 95 名（72.0%）、65 歳以上は 37 名（28.0%）であった。18 歳未満の被験者は登録されなかった。性別は女性が 57 名（43.2%）、男性が 75 名（56.8%）であった。cGVHD の重症度は、軽症が 2 名（1.5%）、中等症が 41 名（31.1%）、重症が 89 名（67.4%）であった。cGVHD の前治療数の中央値は 3.0 であり、イブルチニブの使用歴がある被験者は 45 名（34.1%）、ルキソリチニブの使用歴がある被験者は 38 名

（28.8%）であった。cGVHD の罹病期間の中央値は 28.1 ヶ月、病変を有する臓器数の中央値は 4.0、コルチコステロイドの投与量の中央値は 0.19 mg/kg/day であった。

208 試験の年齢の中央値は 51.5 歳であり、18 歳以上 65 歳未満は 43 名（79.6%）、65 歳以上は 11 名（20.4%）であった。18 歳未満の被験者は対象外であった。性別は女性が 20 名（37.0%）、男性が 34 名（63.0%）であった。cGVHD の重症度は、軽症が 1 名（1.9%）、中等症が 11 名（20.4%）、重症が 42 名（77.8%）であった。cGVHD の前治療数の中央値は 2.0 であった。cGVHD の罹病期間の中央値は 20.0 ヶ月、病変を有する臓器数の中央値は 4.0、コルチコステロイドの投与量の中央値は 0.19 mg/kg/day であった。

2.5.5.4 有害事象

2.5.5.4.1 有害事象の概要

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。【2.7.4.2.1】

2.5.5.4.2 比較的よく見られる有害事象

ME3208-2 試験において、2 名以上に発現した有害事象は、下痢（4 名、19.0%）、帯状疱疹、ＣＯＶＩＤ－１９及び白内障（各 3 名、14.3%）、背部痛、筋痙縮、筋肉痛、低カリウム血症、蕁麻疹及び浮腫（各 2 名、9.5%）であった。

213 試験において発現した有害事象の発現頻度は、疲労（50 名、37.9%）が最も高く、次いで、下痢（44 名、33.3%）、悪心（41 名、31.1%）であった。

208 試験において発現した有害事象の発現頻度は、上気道感染（25 名、46.3%）が最も高く、次いで、悪心及び疲労（各 19 名、35.2%）であった。【2.7.4.2.1.1.1】

2.5.5.4.3 Grade 3 以上の有害事象

ME3208-2 試験において、2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は、ＣＯＶＩＤ－１９（2 名、9.5%）のみであり、Grade 4 及び Grade 5 は認められなかった。

213 試験において、いずれかの投与群で発現頻度 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、肺炎（10 名、7.6%）、高血圧（8 名、6.1%）であった。このうち、Grade 4 は、肺炎（2 名、1.5%）のみで、Grade 5 は認められなかった。

208 試験において、いずれかの投与群で 2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は、呼吸困難（7 名、13.0%）、高血糖、低酸素症及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 4 名、7.4%）、肺感染及び貧血（各 3 名、5.6%）、胸水及び高血圧（各 2 名、3.7%）であった。このうち、Grade 4 は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び呼吸困難（各 1 名、1.9%）、Grade 5 は、肺感染（1 名、1.9%）であった。【2.7.4.2.1.1.2】

2.5.5.4.4 治験薬と関連性がある有害事象

ME3208-2 試験において、2 名以上に発現したベルモスジルと関連性がある有害事象は、帯状疱疹及び筋痙縮（各 2 名、9.5%）であった。

213 試験において、いずれかの投与群で発現頻度 10%以上のベルモスジルと関連性がある有害事象は、疲労（31 名、23.5%）、悪心（16 名、12.1%）であった。

208 試験において、いずれかの投与群で 2 名以上に発現したベルモスジルと関連性がある有害事象は、悪心（7 名、13.0%）、疲労（6 名、11.1%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び頭痛（各 5 名、9.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4 名、7.4%）、血中アルカリホスファターゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、筋痙縮及び貧血（各 3 名、5.6%）、胃食道逆流性疾患及び関節痛（各 2 名、3.7%）であった。【2.7.4.2.1.1.3】

2.5.5.4.5 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.5.5.4.5.1 死亡

ME3208-2 試験において、死亡に至った有害事象は 21 名中 1 名（4.8%）に発現した。事象名は、再発急性骨髄性白血病で、本事象は基礎疾患に関連する事象と判定され、ベルモスジルとの関連性は否定された。

213 試験において、死亡に至った有害事象は 132 名中 8 名（6.1%）に発現した。内訳は、心停止（2 名、1.5%）、血胸、誤嚥、呼吸不全、多臓器機能不全症候群、敗血症性ショック、再発急性骨髄性白血病、慢性移植片対宿主病及び呼吸停止（各 1 名、0.8%）であった。これら死亡に至った有害事象でベルモスジルと関連性ありと判定された事象は、多臓器機能不全症候群及び慢性移植片対宿主病（各 1 名、0.8%）であった。

208 試験において、死亡に至った有害事象は 54 名中 5 名（9.3%）に発現した。内訳は、心嚢液貯留、白血病再発、肺感染、心停止及び肺移植片対宿主病（各 1 名、1.9%）であった。これら死亡に至った有害事象は基礎疾患に関連する事象と判定され、ベルモスジルとの関連性は 5 事象全てで否定された。【2.7.4.2.1.2】

2.5.5.4.5.2 その他の重篤な有害事象

ME3208-2 試験において、2 名以上に発現した重篤な有害事象はＣＯＶＩＤ－１９（2 名、9.5%）のみであった。ベルモスジルと関連性がある重篤な有害事象は 21 名中 1 名（4.8%）に発現した。事象名は、肺炎で、転帰は回復であった。

213 試験において、いずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は、肺炎（9 名、6.8%）、肺感染、敗血症、呼吸困難及び発熱（各 3 名、2.3%）、ライノウイルス感染、ブドウ球菌性菌血症、腹痛、下痢、心停止、背部痛、再発急性骨髄性白血病及び急性腎障害（各 2 名、1.5%）であった。ベルモスジルと関連性がある重篤な有害事象は 132 名中 7 名（5.3%）に発現した。内訳は、蜂巣炎、感染性大腸炎、肺炎、ブドウ球菌性菌血症、下痢、悪心、嘔吐、多臓器機能不全症候群、微小血管症性溶血性貧血及び慢性移植片対宿主病（各 1 名、0.8%）であった。このうち、転帰が回復又は軽快以外の事象は、転帰未回復の下痢、悪心及び嘔吐、転帰死亡の多臓器機能不全症候群及び慢性移植片対宿主病であった。

208 試験において、いずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は、呼吸困難（4 名、7.4%）、肺感染（3 名、5.6%）、低酸素症及びインフルエンザ様疾患（各 2 名、3.7%）であった。ベルモスジルと関連性がある重篤な有害事象は 54 名中 1 名（1.9%）に発現し、肺炎であった。ベル

モスジルは投与継続されたが、ベルモスジルと関連性なしと判定された心嚢液貯留により死亡し、転帰は未回復となった。【2.7.4.2.1.3】

2.5.5.4.5.3 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は、ベルモスジルの投与中止に至った有害事象とした【2.7.4.2.1.4】。

ME3208-2 試験において、2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は認められなかった。ベルモスジルと関連性がある投与中止に至った有害事象は認められなかった。

213 試験において、いずれかの投与群で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は、悪心（3 名、2.3%）、再発急性骨髄性白血病、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び呼吸困難（各 2 名、1.5%）であった。いずれかの投与群で 2 名以上に発現したベルモスジルと関連性がある投与中止に至った有害事象は、悪心（3 名、2.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 名、1.5%）であった。このうち、Grede 3 以上は、Grade 3 の悪心及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 1 名、0.8%）で、Grade 4 及び Grade 5 は認められなかった。

208 試験において、いずれかの投与群で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は認められなかった。ベルモスジルと関連性がある投与中止に至った有害事象は、下痢、頭痛及び疲労（各 1 名、1.9%）であった。いずれの事象も Grade 2 であり、Grade 3 以上は認められなかった。

2.5.5.4.6 特に関心のある安全性評価項目

特に関心のある安全性評価項目として、ベルモスジルの作用機序、非臨床試験及び臨床試験結果、類薬の安全性情報などに基づき、肝機能、血球減少症、感染症、二次性悪性腫瘍、低血圧及び創傷治癒障害について示した【2.7.4.2.1.5.2】。

2.5.5.4.6.1 肝機能に関連する有害事象

ME3208-2 試験では、肝機能に関連する有害事象は認められなかった。

213 試験では、肝機能に関連する有害事象は 132 名中 28 名（21.2%）に発現した。Grade 3 以上の肝機能に関連する有害事象は 132 名中 5 名（3.8%）に発現した。内訳は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（3 名、2.3%）、胆管炎及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 1 名、0.8%）であった。このうち、Grade 3 のγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 1 名、0.8%）で、ベルモスジルと関連性ありと判定された。重篤な肝機能に関連する有害事象は、Grade 4 の胆管炎（1 名、0.8%）のみで、ベルモスジルとの関連性は否定された。投与中止に至った肝機能に関連する有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 名、1.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びトランスアミナーゼ上昇（各 1 名、0.8%）であり、いずれの事象もベルモスジルと関連性ありと判定された。

208 試験では、肝機能に関連する有害事象は 54 名中 18 名（33.3%）に発現した。Grade 3 以上の肝機能に関連する有害事象は 54 名中 9 名（16.7%）に発現した。内訳は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（4 名、7.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 2 名、3.7%）、腹水（1 名、1.9%）であった。Grade 4 のγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 名以外はいずれの事象も Grade 3 であり、Grade 5 は認められなかった。このうち、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（3 名、5.6%）、腹水（1 名、1.9%）でベルモスジルとの関連性は否定され、その他の事象はいずれもベルモスジルと関連性ありと判定された。重篤及び投与中止に至った肝機能に関連する有害事象は認められなかった。

以上より、ベルモスジルの投与に伴い肝機能障害の発現リスクが顕著に高まるとは考えられなかった。ただし、肝障害が一定の割合で認められていること等を考慮すると、ベルモスジルの投与に際して肝障害の発現に注意が必要であり、添付文書でベルモスジルの投与中は定期的に肝機能検査等を実施する旨を注意喚起する必要があると考えられた。

2.5.5.4.6.2 血球減少症に関連する有害事象

ME3208-2 試験では、血球減少症に関連する有害事象は認められなかった。

ベルモスジル投与後の被験者別の臨床検査値（赤血球数、白血球数、好中球数及び血小板数）の推移を図 2.5.5-1 に示した。

ベルモスジル投与に伴う、赤血球数、白血球数、好中球数及び血小板数の顕著な減少は認められなかった。

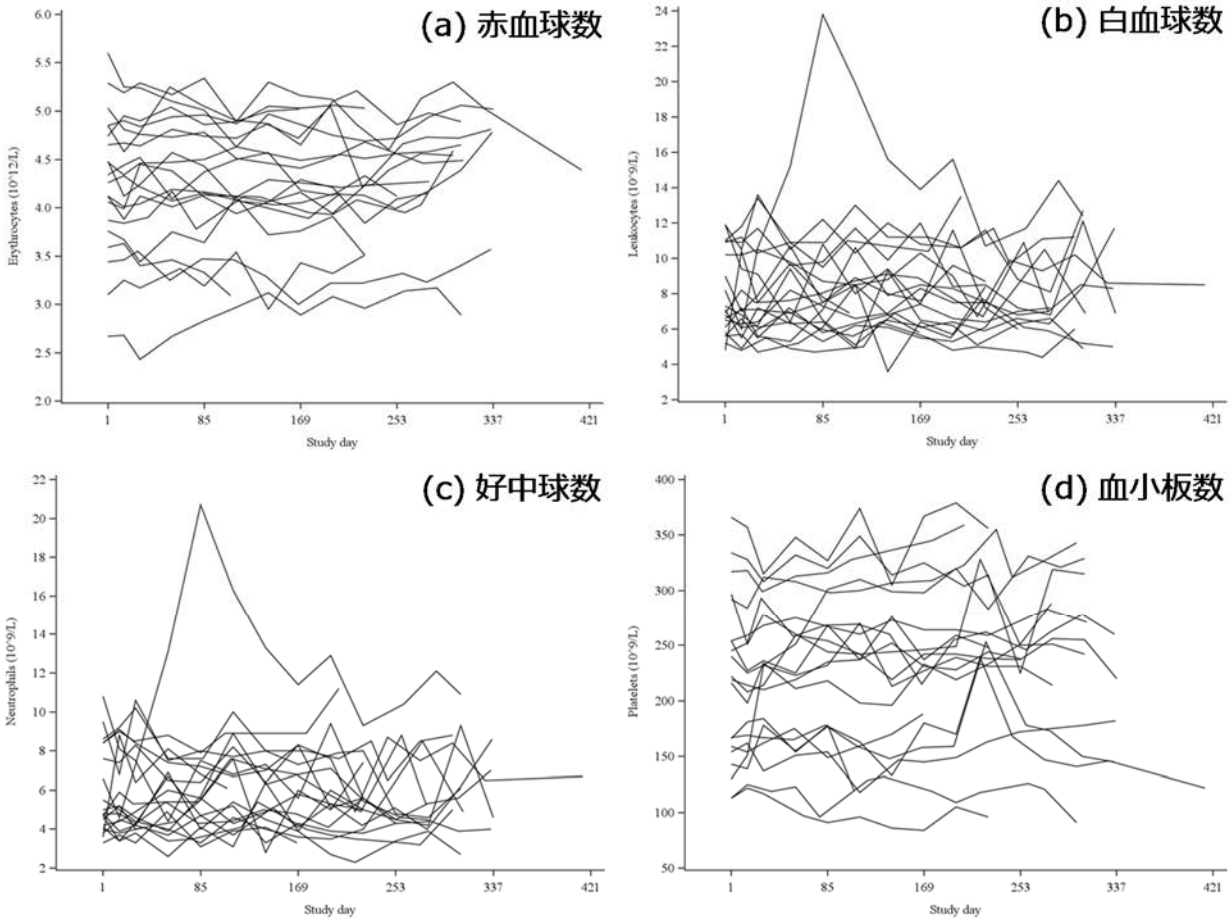


図 2.5.5-1 被験者別の臨床検査値の推移（ME3208-2 試験）

Source：TFL F343-02 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

213 試験では、血球減少症に関連する有害事象は 132 名中 21 名（15.9%）に発現した。Grade 3 以上の血球減少症に関連する有害事象は 132 名中 10 名（7.6%）に発現した。内訳は、貧血（4 名、3.0%）、血小板数減少及び好中球減少症（各 2 名、1.5%）、白血球数減少及び白血球減少症（各 1 名、0.8%）であった。このうち、Grade 4 は、好中球減少症及び白血球数減少（各 1 名、0.8%）で、Grade 5 は認められなかった。ベルモスジルと関連性がある Grade 3 以上の血球減少症に関連する有

害事象は、Grade 4 の好中球減少症（1 名、0.8%）及び Grade 3 の好中球減少症（1 名、0.8%）であった。重篤な血球減少症に関連する有害事象は、貧血（1 名、0.8%）のみで、ベルモスジルとの関連性は否定された。投与中止に至った血球減少症に関連する有害事象は、好中球減少症（1 名、0.8%）のみで、ベルモスジルと関連性ありと判定された。

208 試験では、血球減少症に関連する有害事象は 54 名中 14 名（25.9%）に発現した。Grade 3 以上の血球減少症に関連する有害事象は 54 名中 7 名（13.0%）に発現した。内訳は、貧血（3 名、5.6%）、発熱性好中球減少症、好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減少（各 1 名、1.9%）であった。Grade 4 は白血球数減少（1 名、1.9%）のみであり、その他の事象はいずれも Grade 3 で、Grade 5 は認められなかった。ベルモスジルと関連性がある Grade 3 以上の血球減少症に関連する有害事象は、Grade 4 の白血球数減少（1 名、1.9%）及び Grade 3 の貧血（1 名、1.9%）であった。重篤な血球減少症に関連する有害事象は、発熱性好中球減少症（1 名、1.9%）のみで、ベルモスジルとの関連性は否定された。投与中止に至った血球減少症に関連する有害事象は認められなかった。

以上より、ベルモスジルの投与による血小板数減少に伴う出血や、白血球減少に伴う感染症リスクの増加、赤血球減少に伴う貧血といった骨髄抑制のリスクは低いと考えられた。ベルモスジルの血球系細胞における主な作用標的は Th17 細胞、Tfh 細胞、Treg 細胞などと考えられることから、骨髄抑制のリスクが低いことが明らかとなった。したがって、ベルモスジルを投与する場合の骨髄抑制リスクに対する特段の注意喚起は不要であり、定期的な血液検査の実施の設定は不要と考えられた。

2.5.5.4.6.3 感染症に関連する有害事象

ME3208-2 試験では、感染症に関連する有害事象は 21 名中 9 名（42.9%）に発現した。Grade 3 以上の感染症に関連する有害事象は 21 名中 5 名（23.8%）に発現した。このうち、Grade 4 は、誤嚥性肺炎及び敗血症（各 1 名、4.8%）であり、Grade 5 は認められなかった。ベルモスジルと関連性がある Grade 3 以上の感染症に関連する有害事象は、Grade 3 の肺炎（1 名、4.8%）のみであった。重篤な感染症に関連する有害事象は 21 名中 5 名（23.8%）に発現した。ベルモスジルと関連性がある重篤な感染症に関連する有害事象は、肺炎（1 名、4.8%）のみであった。投与中止に至った感染症に関連する有害事象は認められなかった。

213 試験では、感染症に関連する有害事象は 132 名中 80 名（60.6%）に発現した。Grade 3 以上の感染症に関連する有害事象は 132 名中 23 名（17.4%）に発現した。いずれかの投与群で 2 名以上に発現した Grade 3 以上の感染症に関連する有害事象は、肺炎（10 名、7.6%）、ライノウイルス感染（4 名、3.0%）、肺感染及び敗血症（各 3 名、2.3%）、インフルエンザ（2 名、1.5%）であった。このうち、Grade 4 は、肺炎（2 名、1.5%）のみで、Grade 5 は認められなかった。ベルモスジルと関連性がある Grade 3 以上の感染症に関連する有害事象は、胃腸炎、肺炎及びブドウ球菌性菌血症（各 1 名、0.8%）で、いずれも Grade 3 であり、Grade 4 及び Grade 5 は認められなかった。重篤な感染症に関連する有害事象は 132 名中 24 名（18.2%）で発現した。内訳は、肺炎（9 名、6.8%）、肺感染及び敗血症（各 3 名、2.3%）、蜂巣炎、ライノウイルス感染、ブドウ球菌性菌血症及び上気道感染（各 2 名、1.5%）のほか、医療機器関連感染、感染性大腸炎、敗血症性ショック、虫垂炎、コロナウイルス感染、インフルエンザ、リステリア症及びウイルス性上気道感染（各 1 名、0.8%）であった。ベルモスジルと関連性がある重篤な感染症に関連する有害事象は、蜂巣炎、感染性大腸炎、肺炎及びブドウ球菌性菌血症（各 1 名、0.8%）で、いずれの事象も転帰は回復であった。投与中止に至った感染症に関連する有害事象は、蜂巣炎、脳膿瘍、コロナウイルス感染、肺炎及び敗血

症（各 1 名、0.8%）であった。ベルモスジルと関連性がある投与中止に至った感染症に関連する有害事象は、蜂巣炎（1 名、0.8%）で、転帰は回復であった。

208 試験では、感染症に関連する有害事象は 54 名中 40 名（74.1%）に発現した。Grade 3 以上の感染症に関連する有害事象は 54 名中 13 名（24.1%）に発現した。いずれかの投与群で 2 名以上に発現した Grade 3 以上の感染症に関連する有害事象は、肺感染（3 名、5.6%）のみであった。このうち、Grade 4 は認められず、Grade 5 は、肺感染（1 名、1.9%）のみであった。ベルモスジルと関連性がある Grade 3 以上の感染症に関連する有害事象は、Grade 3 の肺炎（1 名、1.9%）のみであった。重篤な感染症に関連する有害事象は、肺感染（3 名、5.6%）、肺炎（2 名、3.7%）のほか、菌血症、蜂巣炎、シトロバクター感染、ステノトロフォモナス感染、尿路感染、ウイルス性肺炎及び水痘帯状疱疹ウイルス感染（各 1 名、1.9%）であった。ベルモスジルと関連性がある重篤な感染症に関連する有害事象は、肺炎（1 名、1.9%）で、転帰は未回復であった。投与中止に至った感染症に関連する有害事象は、蜂巣炎及び肺感染（各 1 名、1.9%）であったが、ベルモスジルとの関連性はいずれも否定された。なお、肺感染（1 名、1.9%）により死亡したが、本事象とベルモスジルとの関連性は否定された。

以上より、ベルモスジルの治療の対象は感染リスクの高い患者集団であるため、患者の状態を十分に観察し、感染症が疑われた場合には休薬等、適切な処置を行うように注意喚起する必要があると考えられた。

2.5.5.4.6.4 二次性悪性腫瘍に関連する有害事象

ME3208-2 試験では、二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は 21 名中 1 名（4.8%）に発現した。当該被験者は縦隔の悪性新生物及び再発急性骨髄性白血病を発現し、投与中止に至った。いずれの事象も Grade 3 以上、重篤及び投与中止に至った有害事象であり、内訳は、Grade 3 の縦隔の悪性新生物、Grade 5 の再発急性骨髄性白血病であった。いずれの事象もベルモスジルとの関連性は否定された。

213 試験では、二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は 132 名中 9 名（6.8%）に発現した。いずれかの投与群で 2 名以上に発現した Grade 3 以上の二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は、再発急性骨髄性白血病（2 名、1.5%）のみであった。ベルモスジルと関連性がある Grade 3 以上の二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は認められなかった。重篤な二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は、再発急性骨髄性白血病（2 名、1.5%）であった。ベルモスジルと関連性がある重篤な二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は認められなかった。投与中止に至った二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は、再発急性骨髄性白血病（2 名、1.5%）及び形質細胞性骨髄腫（1 名、0.8%）であった。ベルモスジルと関連性がある投与中止に至った二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は認められなかった。

208 試験では、二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は 54 名中 10 名（18.5%）に発現した。いずれかの投与群で 2 名以上に発現した Grade 3 以上の二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は認められなかった。ベルモスジルと関連性がある Grade 3 以上の二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は認められなかった。重篤な二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は、髄膜転移、治療抵抗性急性リンパ性白血病、白血病再発及び骨髄異形成症候群（各 1 名、1.9%）であった。ベルモスジルと関連性がある重篤な二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は認められなかった。投与中止に至った二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は、再発ホジキン病、髄膜転移、治療抵抗性急性リンパ性白血病、再発急性骨髄性白血病、白血病再発、骨髄異形成症候群及び形質細胞性骨髄腫（各 1 名、1.9%）であった。ベ

ルモスジルと関連性がある投与中止に至った二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は認められなかった。

以上より、ベルモスジルの投与による二次性悪性腫瘍の発現リスクは低いと考えられた。したがって、ベルモスジルを投与する場合、二次性悪性腫瘍の発現リスクに対して特段の注意喚起は不要と考えられた。

2.5.5.4.6.5 低血圧に関連する有害事象

国内外いずれの試験においても、ベルモスジル投与に伴う、定常的な血圧の低下は認められなかった。また、血圧に関するいずれの検査項目も中央値及び平均値の推移に大きな変動は見られなかった。

ME3208-2 試験では、低血圧に関連する有害事象は認められなかった。

213 試験では、低血圧に関連する有害事象は 132 名中 8 名（6.1%）に発現した。Grade 3 以上の低血圧に関連する有害事象は、Grade 3 の低血圧（3 名、2.3%）であった。ベルモスジルと関連性がある Grade 3 以上の低血圧に関連する有害事象は、Grade 3 の低血圧（1 名、0.8%）であった。重篤な低血圧に関連する有害事象は、低血圧（2 名、1.5%）であった。ベルモスジルと関連性がある重篤な低血圧に関連する有害事象は認められなかった。投与中止に至った低血圧に関連する有害事象は、低血圧（1 名、0.8%）であった。ベルモスジルと関連性がある投与中止に至った低血圧に関連する有害事象は認められなかった。

208 試験では、Grade 3 の低血圧が 1 名（1.9%）のみに発現した。本事象とベルモスジルとの関連性は否定された。重篤又は投与中止に至った低血圧に関連する有害事象は認められなかった。

以上より、低血圧に関連する有害事象の発現は少なく、ベルモスジルの投与による低血圧の発現リスクは低いものと考えられた。低血圧は ROCK1/2 阻害薬の薬理作用に基づくリスクと考えられるが、cGVHD 患者にベルモスジルを投与した結果、そのリスクは低いことが明らかとなった。したがって、ベルモスジルを投与する場合、低血圧の発現リスクに対して特段の注意喚起は不要と考えられた。

2.5.5.4.6.6 創傷治癒障害に関連する有害事象

ME3208-2 及び 213 試験では、創傷治癒障害に関連する有害事象は認められなかった。

208 試験では、Grade 1 の治癒不良が 1 名（1.9%）のみに発現した。本事象とベルモスジルとの関連性は否定された。

ベルモスジルの抗線維化作用機序により創傷治癒障害が発現する可能性を検討した結果、ベルモスジル投与による創傷治癒障害の発現リスクは低いと考えられた。したがって、ベルモスジルを投与する場合、創傷治癒障害の発現リスクに対して特段の注意喚起は不要と考えられた。

2.5.5.5 臨床検査及びバイタルサイン

2.5.5.5.1 臨床検査

2.5.5.5.1.1 血液学的検査

国内外いずれの試験においても、血液学的検査の各検査項目のベルモスジル投与前後の変化量の中央値及び平均値は小さく、ベルモスジル投与前後で大きく変動した検査項目は見られなかった。

ME3208-2 試験では、20 歳以上の被験者で器官別大分類が「臨床検査」に分類される血液学的検査値に関連する Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。ME3208-2 試験で登録された 1[redacted] 歳の小児被験者 1 名についても、血液学的検査の各項目でベルモスジル投与前後の変化量は小さく、ベルモスジル投与前後で大きく変動した検査項目は見られなかった。また、器官別大分類が「臨床検査」に分類される血液学的検査値に関連する有害事象は認められなかった。

213 試験では、器官別大分類が「臨床検査」に分類される血液学的検査値に関連する Grade 3 以上の有害事象は、血小板数減少（2 名、1.5%）、白血球数減少（1 名、0.8%）であった。このうち、Grade 4 は、白血球数減少（1 名、0.8%）で、Grade 5 は認められなかった。これら Grade 3 以上の有害事象で、ベルモスジルと関連性ありと判定された事象は認められなかった。

208 試験では、器官別大分類が「臨床検査」に分類される血液学的検査値に関連する Grade 3 以上の有害事象は、血小板数減少、白血球数減少及び好中球数減少（各 1 名、1.9%）であった。このうち、Grade 4 は、白血球数減少（1 名、1.9%）で、Grade 5 は認められなかった。これら Grade 3 以上の有害事象で、ベルモスジルと関連性ありと判定された事象は、Grade 4 の白血球数減少（1 名、1.9%）のみであった。【2.7.4.3.1】

以上より、ベルモスジル投与による血液学的検査値への影響は少なく、血液学的検査に関わる有害事象の発現リスクが顕著に高まるとは考えられなかったことから、ベルモスジルを投与する場合の定期的な血液学的検査の実施の設定は不要と考えられた。

2.5.5.5.1.2 血液生化学検査

国内外いずれの試験においても、血液生化学検査の各検査項目のベルモスジル投与前後の変化量の中央値及び平均値は小さく、ベルモスジル投与前後で大きく変動した検査項目は見られなかった。

ME3208-2 試験では、20 歳以上の被験者で器官別大分類が「臨床検査」に分類される血液生化学検査値に関連する Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。ME3208-2 試験で登録された 1[redacted] 歳の小児被験者 1 名についても、血液生化学検査の各項目でベルモスジル投与前後の変化量は小さく、ベルモスジル投与前後で大きく変動した検査項目は見られなかった。また、器官別大分類が「臨床検査」に分類される血液生化学検査値に関連する有害事象は認められなかった。

213 試験では、器官別大分類が「臨床検査」に分類される血液生化学検査値に関連する Grade 3 以上の有害事象は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（3 名、2.3%）、血中コレステロール増加（2 名、1.5%）、血中乳酸脱水素酵素増加、血中乳酸増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 1 名、0.8%）であった。このうち、Grade 4 はγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（1 名、0.8%）で、Grade 5 は認められなかった。これら Grade 3 以上の有害事象で、ベルモスジルと関連性ありと判定された事象は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 1 名、0.8%）で、いずれも Grade 3 であり、Grade 4 及び Grade 5 は認められなかった。

208 試験では、器官別大分類が「臨床検査」に分類される血液生化学検査値に関連する Grade 3 以上の有害事象は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（4 名、7.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 2 名、3.7%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1 名、1.9%）であった。このうち、Grade 4 は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（1 名、1.9%）で、Grade 5 は認められなかった。これら Grade 3 以上の有害事象で、ベルモスジルと関連性ありと判定された事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 2 名、3.7%）のほか、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 1 名、1.9%）であった。これらの事象はいずれも Grade 3 であり、Grade 4 及び Grade 5 は認められなかった。【2.7.4.3.2】

以上より、ベルモスジル投与による血液生化学検査値への影響は少なく、血液生化学検査に関わる有害事象の発現リスクが顕著に高まるとは考えられなかったことから、ベルモスジルを投与する場合の定期的な血液生化学検査の実施の設定は不要と考えられた。

2.5.5.5.2 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.5.2.1 バイタルサイン及び体重

国内外いずれの試験においても、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）及び体重の各パラメータのベルモスジル投与前後の変化量の中央値及び平均値は小さく、ベルモスジル投与前後で大きく変動したパラメータは見られなかった。

ME3208-2 及び 213 試験では、器官別大分類が「臨床検査」に分類される Grade 3 以上のバイタルサイン及び体重に関連する有害事象は認められなかった。

208 試験では、器官別大分類が「臨床検査」に分類される Grade 3 以上のバイタルサイン及び体重に関連する有害事象は、Grade 3 の体重増加（1 名、1.9%）であった。本事象とベルモスジルとの関連性は否定された。【2.7.4.4.1】

以上より、国内外いずれの試験においても、バイタルサインの各パラメータのベルモスジル投与前後の変化量の中央値及び平均値は小さく、ベルモスジル投与によるバイタルサインへの影響はないものと考えられた。

2.5.5.5.2.2 心電図

国内外いずれの試験においても、QTcF のベルモスジル投与前後の変化量の中央値及び平均値は小さく、ベルモスジル投与前後で大きな変動は見られなかった。また、Grade 3 以上の心電図パラメータに関連する有害事象は認められなかった。【2.7.4.4.2】

以上より、国内外いずれの試験においても、ベルモスジル投与前後の QTcF 変化量の中央値及び平均値は小さく、ベルモスジル投与による心電図への影響はないものと考えられた。

2.5.5.6 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.6.1 内因性要因

2.5.5.6.1.1 主要背景因子

2.5.5.6.1.1.1 年齢

年齢別の有害事象の発現頻度を 18 歳未満、18 歳以上 65 歳未満及び 65 歳以上のサブグループに分けて解析を実施した【2.7.4.5.1.1】。なお、18 歳未満は ME3208-2 試験の 1 名（1[redacted] 歳）のみであった。

ME3208-2 試験では、有害事象の発現頻度は、18 歳未満、18 歳以上 65 歳未満及び 65 歳以上でそれぞれ 100.0%（1 名/1 名）、80.0%（12 名/15 名）及び 100.0%（5 名/5 名）であった。Grade 3 以上及び重篤な有害事象の発現頻度は、18 歳以上 65 歳未満で 40.0%（6 名/15 名）であり、18 歳未満及び 65 歳以上では認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現頻度は、18 歳以上 65 歳未満で 6.7%（1 名/15 名）であり、18 歳未満及び 65 歳以上では認められなかった。全体の被験者数、18 歳未満及び 65 歳以上の被験者数は少なく、データの解釈は限定的であるが、有害事象の発現頻度は年齢別で大きな違いはないと考えられた。

ME3208-2 試験で登録された 1[redacted] 歳の小児被験者は、身長 13[redacted].8 cm、体重 2[redacted].2 kg の男児であり、ベースラインで皮膚、眼、食道、上部消化管、下部消化管、肺及び関節・筋膜に cGVHD の病変を有していた。投与開始 37 日目に下痢（Grade 1）、投与開始 38 日目に浮腫（Grade 1）を発現したが、下痢は当日中、浮腫は発現 3 日目に処置なしで回復した。投与開始 69 日目に筋痙縮（Grade 2）を発現し、処置として硫酸 Mg が投与された。処置により改善傾向にあるが、経過観察中のためカットオフ（投与開始 197 日目）時点で未回復と判定された。いずれの事象も治験の継続に問題なく、ベルモスジルとの関連性は「関連あるかもしれない」と治験担当医師により判定された。臨床検査における各検査項目のベルモスジル投与前後の変化量は小さく、ベルモスジル投与前後で大きく変動した検査項目は見られなかった。ベルモスジル投与期間中に、TG 高値及びリンパ球数低値が確認されたが、臨床的に重要ではないと治験担当医師により判断された。また、ベルモスジル投与開始以降のバイタルサインは、いずれも生理的変動の範囲内であった。体重増加が観察されたが、成長に伴う変動であり臨床上問題にならないと治験担当医師により判断された。

213 試験では、18 歳以上 65 歳未満及び 65 歳以上の有害事象の発現頻度は、それぞれ 100.0%（95 名/95 名）及び 97.3%（36 名/37 名）であった。

208 試験では、18 歳以上 65 歳未満及び 65 歳以上の有害事象の発現頻度は、それぞれ 97.7%（42 名/43 名）及び 100.0%（11 名/11 名）であった。

以上より、ベルモスジルを投与したときの有害事象発現に、年齢は影響しないものと考えられた。したがって、ベルモスジルは、小児から高齢者まで幅広く投与可能と考えられた。

2.5.5.6.1.1.2 肝機能低下者

ME3208-2、213 及び 208 試験で発現した有害事象を肝機能別（ALT、AST 又は TBIL のいずれかが基準値上限超／その他：基準値上限以外の場合（基準値内、基準値下限未満等））で評価した結果、有害事象の発現頻度は肝機能別で大きな違いはないと考えられた。

なお、外国人肝機能低下被験者を対象とした臨床薬理試験（KD025-109 試験）では、肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能低下者間ではベルモスジルの薬物動態に顕著な変動が生じる可能性は低

いことが示された。一方、重度肝機能低下者では肝機能正常者に比べ、ベルモスジルの曝露量が高くなることが示された（2.5.3.2.5）。

以上より、重度肝機能低下者では曝露量の増加が認められること、重度肝機能低下者への投与実績が少ないことから、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に血中濃度が上昇することを記載し、注意喚起することとした。また、重度肝機能低下 cGVHD 患者に対してベルモスジルを投与した臨床試験は実施されておらず、当該患者における安全性は不明であることから、重度肝機能低下者においては可能な限りベルモスジルの投与を避けることが適切と考える。それらを考慮した上であっても、医師が重度肝機能低下者にベルモスジルを投与することが必要と判断した場合等には、副作用の発現に十分注意する必要があると考える。

2.5.5.6.1.1.3 腎機能低下者

腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験は実施していない。マスバランス試験（KD025-108 試験）において、腎排泄はベルモスジルの消失に関与しないことが示唆された（2.5.3.2.6）。また、腎機能を共変量に組み込んだ母集団薬物動態解析の結果、ベルモスジルの薬物動態に対する有意な影響は検出されなかった【2.7.2.3.7】。

ME3208-2、213 及び 208 試験で発現した有害事象を腎機能別で評価した結果、有害事象の発現頻度は腎機能別で大きな違いはないと考えられた。なお、重度の腎機能低下者及び透析中の末期腎疾患患者における評価はされていない。

以上より、腎機能低下者に対する特段の注意喚起は不要と考えた。

2.5.5.6.2 外因性要因

2.5.5.6.2.1 cGVHD に対する治療法

国内外とも cGVHD の一次治療の基本はステロイド又はステロイドと CNI の併用である。国内のガイドラインにおいて、国内外で使用される具体的な cGVHD の二次治療が示されているものの、標準的な治療法は確立されていない。

上記を踏まえ、cGVHD の一次治療で併用されるステロイド又はステロイドと CNI の併用をもとに、ME3208-2、213 及び 208 試験で発現した有害事象を cGVHD に対する併用薬種類別（ステロイドのみ／ステロイド＋CNI／ステロイド＋その他／ステロイド＋CNI＋その他）で集計し、安全性を評価した。

その結果、いずれの cGVHD に対する併用薬種類別でも、有害事象の発現頻度に大きな差異は認められなかった。

2.5.5.6.2.2 薬物相互作用

2.5.5.6.2.2.1 PPI との併用

ME3208-2 試験では、PPI 併用及び非併用の有害事象の発現頻度は、それぞれ 90.9%（10 名/11 名）及び 80.0%（8 名/10 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、それぞれ 27.3%（3 名/11 名）及び 30.0%（3 名/10 名）であった。重篤な有害事象の発現頻度は、それぞれ 27.3%（3 名/11 名）及び 30.0%（3 名/10 名）であった。投与中止に至った有害事象の発現頻度は、それぞれ 9.1%（1 名/11 名）及び 0%（0 名/10 名）であった。

213 試験では、PPI 併用及び非併用の有害事象の発現頻度は、それぞれ 98.6%（71 名/72 名）及び 100.0%（60 名/60 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、それぞれ 56.9%（41 名/72 名）及び 50.0%（30 名/60 名）であった。重篤な有害事象の発現頻度は、それぞれ 40.3%（29 名/72 名）及び 35.0%（21 名/60 名）であった。投与中止に至った有害事象の発現頻度は、それぞれ 18.1%（13 名/72 名）及び 25.0%（15 名/60 名）であった。

208 試験では、PPI 併用及び非併用の有害事象の発現頻度は、それぞれ 97.2%（35 名/36 名）及び 100.0%（18 名/18 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、それぞれ 72.2%（26 名/36 名）及び 38.9%（7 名/18 名）であった。重篤な有害事象の発現頻度は、それぞれ 55.6%（20 名/36 名）及び 22.2%（4 名/18 名）であった。投与中止に至った有害事象の発現頻度は、それぞれ 38.9%（14 名/36 名）及び 27.8%（5 名/18 名）であった。【2.7.4.5.3】

以上より、PPI 併用により血漿中ベルモスジル濃度は低下するものの、PPI 併用の有無で有害事象の発現に違いはなく、PPI 併用に対する注意喚起は不要と考えられた。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、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 mg 1 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。

2.5.5.6.2.2.2 CYP3A 誘導剤との併用

CYP3A 誘導剤を併用したときにも血漿中ベルモスジル濃度が低下することが認められているが、ME3208-2、213 及び 208 試験では CYP3A 誘導剤を併用した被験者が登録されなかったため、部分集団ごとの比較はできなかった。しかしながら、ベルモスジルと 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（2.5.3.3.2）、PPI 併用時と同様に安全性への影響はほとんどないと推測された。

また、213 及び 208 試験の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）及び C_{max} と安全性（頭痛、疲労、肝機能異常、吐き気、下痢）の関係について母集団薬物動態解析を行った結果、曝露量や C_{max} が増加しても安全性に顕著な差はなかった【2.7.2.3.8.1】。

以上より、CYP3A 誘導剤併用により、血漿中ベルモスジル濃度は低下するものの、PPI 併用時と同様に安全性への影響はほとんどないと推測されることから、CYP3A 誘導剤併用に対する注意喚起は不要と考えられた。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 mg 1 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。

2.5.5.6.3 妊娠及び授乳婦等

非臨床の生殖発生毒性試験では、ベルモスジルを高用量投与したとき、胚・胎児毒性及び催奇形性を示唆する所見が認められた【2.6.6.6】。なお、乳汁中への移行については検討されていない。

妊娠又は授乳中の女性に対するベルモスジルの臨床試験は実施されておらず、ステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者を対象とした国内外いずれの試験も、妊婦、授乳中の女性、妊娠している可能性のある女性は除外しており、妊婦及び授乳婦等へのベルモスジル投与に関する臨床的なデータ

は得られていない。また、ベルモスジル又は代謝物のヒト乳汁への移行、母乳で育てられた小児又は乳汁産生への影響に関するデータはない。

以上より、ベルモスジルの妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性、妊娠する可能性のある女性、及びパートナーが妊娠する可能性のある男性にはベルモスジルを投与するべきではないと考えられた。また、授乳中の女性へベルモスジルを投与することは、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すべきであると考えられた。したがって、添付文書に、非臨床で胚・胎児毒性及び催奇形性が認められていることの注意喚起とともに、妊婦又は妊娠している可能性のある女性へのベルモスジルの投与は禁忌とした。また、パートナーが妊娠する可能性のある男性には一定期間の避妊をすること、服薬中の授乳は避けるべきであることを記載することとした。

2.5.5.6.4 小児

ME3208-2 試験では、1[redacted] 歳の小児被験者が 1 名登録され、成人と同様の条件で試験は実施された。その結果、臨床検査値変動を含めて、小児特有の安全性上の懸念は認められなかった。一方、12 歳未満の小児を対象とした国内外でのベルモスジルの臨床試験は実施されていない。

以上より、12 歳未満の小児を対象とした試験は実施されていないことを添付文書にて注意喚起することとした。

2.5.5.6.5 高齢者

65 歳以上の高齢者で有害事象の発現頻度が高くなることはなかった（2.5.5.6.1.1.1）。また、臨床検査値変動を含めて、高齢者特有の安全性上の懸念は認められなかった。

高齢者の cGVHD 患者に対するベルモスジルの投与時の安全性は問題なく、全年齢層の安全性プロファイルと比較して高齢者特有の安全性上の懸念はなかった。

以上より、65 歳以上の高齢者に対して特別な注意喚起は不要と考えられた。

2.5.5.6.6 過量投与

国内外いずれの試験も、cGVHD 患者における明らかな過量投与は報告されていない。海外試験では 213 試験の 200 mg BID 群で 1 名、208 試験の 200 mg QD 群で 1 名、有害事象「過量投与」が報告されているが、いずれの症例も過量投与期間は 1 日のみであった。なお、健康成人において、1000 mg までの単回投与、1000 mg QD 7 日間反復投与、500 mg BID 28 日間反復投与で忍容性が確認されている。

以上より、ベルモスジルの過量投与に対する特別な解毒薬及び処置はないが、過量投与が疑われる場合は、被験者の臨床状態に合わせて支持療法を行う必要があると考えられた。

2.5.5.6.7 長期投与時の安全性

ME3208-2 試験で 2 名以上に発現した有害事象、並びに 213 及び 208 試験でいずれかの投与群で発現頻度 20%以上の有害事象に関して、初回発現時期からベルモスジルの長期投与時の安全性を検討

した。ME3208-2、213 及び 208 試験における有害事象の発現頻度は、いずれも投与開始から 2 週後までが高く、それ以降、投与継続により発現頻度が高くなる傾向は見られなかった。

以上より、ベルモスジルの長期投与により、有害事象の発現頻度が高くなることはなく、安全性の懸念はないと考えられた。

2.5.5.7 市販後データ

ベルモスジルは、少なくとも 2 ラインの前治療で失敗した cGVHD 患者を対象に、1 日 1 回 200 mg の用法用量で、2021 年 7 月 16 日に FDA で承認された。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、米国、カナダ及び英国で販売されている。最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit Risk Evaluation Report; PBRER、調査期間 2023 年 1 月 16 日～2023 年 7 月 15 日）によると、平均 1 日投与量を 1 錠と仮定した場合、市販後のベルモスジルの総投与日数は、2022 年 4 月 1 日から 2023 年 6 月 30 日までの間で 80 万 1390 日、そのうち 2023 年 1 月 1 日から 2023 年 6 月 30 日までの間で 37 万 7250 日と推定される【5.3.6-01】。

市販後 2023 年 7 月 15 日までに報告された副作用は 633 件であった。最も多い事象は、肺炎 32 件、次いで状態悪化 30 件、入院 24 件であり、国内外で実施された臨床試験で発現した事象の傾向と大きく異ならなかった。

以上より、市販後に特に注意すべき安全性の懸念はないと考えられた。

2.5.5.8 安全性の結論

国内試験（ME3208-2 試験）及び海外 2 試験（213 及び 208 試験）の結果から、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安全性について以下の結論を得た。

- ME3208-2、213 及び 208 試験において、有害事象の発現頻度に大きな違いはなかった。また、ME3208-2 試験の安全性プロファイルは、213 及び 208 試験と大きな違いはなく、日本人に特異的な有害事象は認められなかった。有害事象及び副作用の発現頻度は投与時期によらず、投与継続により経時的に高くなる傾向は見られなかった。
- ベルモスジルは、血球減少に伴う感染症、貧血及び出血の発現リスクが少なく、継続投与が可能であると考えられた。また、ベルモスジル投与に伴う感染症に関連する Grade 3 以上、重篤及び投与中止に至った有害事象の発現頻度は低く、継続投与が可能であった。
- ME3208-2 試験で登録された 1[redacted]歳の小児被験者も成人と同様の条件で試験は実施され、臨床検査値変動を含めて、小児特有の安全性の懸念は認められなかった。投与開始 28 週時点においても継続して投与されており、小児の忍容性に問題はないと考えられた。
- 65 歳以上の高齢者で有害事象の発現頻度が高くなることはなかった。また、臨床検査値変動を含めて、高齢者特有の安全性上の懸念は認められなかった。ME3208-2 試験では、カットオフ時点（最終被験者登録後 24 週経過時点）においても継続して投与されており、高齢者の忍容性に問題はないと考えられた。

以上より、ステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者に対するベルモスジル 1 日 1 回 200 mg 投与は、日本人と外国人で発現した事象に大きな違いはなく、良好な安全性及び忍容性が確認された。また、1[redacted]歳の小児被験者、65 歳以上の高齢者においても特有の安全性上の懸念は認められず、忍容性に問題はないと考えられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

cGVHD は、同種造血幹細胞移植後に発現する重篤な疾患であり [6]、幅広い臓器に病変が発現する。慢性的な多臓器の炎症及び線維化を来すため、死亡リスクが上昇するとともに、QOL を著しく損ねる [7]。また、完治が困難な疾患であり、長期的な治療が必要とされている。同種移植後 2 年若しくは 5 年間無病生存している患者のその後の長期生存率は 80～90%と報告されているが [12) - 18)]、これらの長期生存者は移植に関連した晩期障害のため、一般人口と比較すると死亡率も有病率も 4～9 倍高く [12) - 20)]、死因として二次がん、原疾患の再発、感染症、cGVHD などが挙げられる [12), 20)]。
cGVHD 患者の NRM の主な死因は、cGVHD（38%）及び感染症（17%）であり、cGVHD のうち 18%が感染症を併発しているため、感染症が関連する NRM の死因は、cGVHD 患者の死因の約 35%を占めると報告されている [21)]。また、高齢者の造血幹細胞移植が増加しており、高齢が cGVHD 発症のリスク因子であることから、今後、高齢者の本疾患患者は増加していくことが予想される [10), 11)]。

2.5.6.1.2 現行の治療

一次治療としてステロイド及び CNI が推奨されている。ステロイド依存性／抵抗性 cGVHD に対しては、二次治療として、MMF、ECP、イブルチニブなどのキナーゼ阻害剤等を用いた治療がなされる。現在の治療薬は、cGVHD 病態における炎症を抑制するもののみであり、抗炎症作用に加えて抗線維化作用を示す新規作用機序の薬剤が必要である。

現行の治療では、高用量の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。MMF 及びイブルチニブは、好中球減少症、血小板減少症等の重篤な骨髄抑制が発現することがあるため、感染症や出血を引き起こすリスクが高く、定期的に血液検査を実施する必要がある [12), 22), 23)]。

cGVHD で高頻度に併用される抗真菌剤や抗菌剤には、cGVHD 治療薬の併用禁忌に設定されているものが多く、治療選択肢が制限されている。また、高齢者は様々な合併症を有しており、抗真菌剤や抗菌剤以外の併用薬も多いことから、有害事象の発現リスクが高く、安全性に留意する必要がある。

cGVHD の二次治療は長期間にわたる全身治療であり、有効性及び安全性が高く、併用薬の使用制限のない治療薬の開発が望まれている。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 既存治療法とは異なる新たな作用機序により、ステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者において高い有効性を示し、その効果は持続する

ベルモスジルは、選択的に ROCK2 を阻害することで、免疫調整作用及び抗線維化作用を発揮し [26)]、cGVHD の病態に特徴的な炎症と線維化を抑制、改善する。

日本人のステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者を対象に実施した ME3208-2 試験において、ベルモスジルを 1 日 1 回 200 mg 投与したときの 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。

外国人のステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者を対象とした 213 試験の 200 mg QD 群における 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。

ME3208-2 試験における Primary DOR の中央値は 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。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。

213 試験（200 mg QD 群）における Primary DOR の中央値は 19.9 週であり、Kaplan-Meier 推定値は 24 及び 48 週時点では、それぞれ 0.46 及び 0.31 であった。奏効が持続した被験者の割合は、20 週以上が 45.8%（22 名/48 名）、24 週以上が 43.8%（21 名/48 名）、48 週以上が 18.8%（9 名/48 名）であった。

ME3208-2 試験の各被験者の投与開始 2 週時点の ORR は 19.0%（4 名/21 名）と早期から効果を示し、8 週時点では 61.9%（13 名/21 名）、24 週時点では 75.0%（15 名/20 名）であり、その後も 48 週時点まで投与継続した被験者において 65%以上を示した。

213 試験（200 mg QD 群）の各被験者の投与開始 8 週時点の ORR は 60.0%（36 名/60 名）、24 週時点では 74.4%（29 名/39 名）、48 週時点では 65.2%（15 名/23 名）であり、その後も 72 週時点まで投与継続した被験者において 65%以上を示した。

ME3208-2 試験において、ベルモスジルは、評価対象臓器のうち、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。なお、肝臓に病変を有する被験者は登録されなかった。臓器別奏効率は、関節・筋膜が 80.0%（4 名/5 名）、口腔が 66.7%（12 名/18 名）、皮膚が 54.5%（6 名/11 名）であった。

213 試験（200 mg QD 群）では、評価対象とした病変を有する全ての臓器で奏効が認められ、いずれの臓器でも CR を示した。ME3208-2 試験で奏効が認められなかった下部消化管に病変を有する被験者は 6 名であり、そのうち 3 名（50.0%）が奏効を示し、全て CR であった。肺に病変を有する被験者は 24 名であり、そのうち 7 名（29.2%）が奏効を示し、CR が 4 名（16.7%）、PR が 3 名（12.5%）であった。また、ME3208-2 試験で登録されなかった肝臓に病変を有する被験者は 9 名であり、そのうち 3 名（33.3%）が奏効を示し、CR が 2 名（22.2%）、PR が 1 名（11.1%）であった。

ME3208-2 試験において、ベルモスジルは、登録された 1[redacted]歳の小児被験者 1 名に対して奏効（PR）を示した。投与開始 2 週後で奏効が認められ、投与開始 28 週時点まで持続中である。また、65 歳以上の高齢者は 5 名が登録され、全ての被験者が奏効を示した。そのうち 4 名が投与開始 28 週後以降も奏効持続中である。以上より、ベルモスジルは、小児及び高齢者の本疾患患者に対しても、有効かつ安全に使用可能と考えられた。

有効性に影響を及ぼす被験者背景を検討するため、ME3208-2、213 及び 208 試験を対象に、年齢、性別、cGVHD の重症度、cGVHD の罹病期間、病変を有する臓器数、肝臓の障害、腎臓の障害、cGVHD の前治療数、イブルチニブ使用歴、ルキソリチニブ使用歴及び PPI 併用の部分集団解析を実施したところ、いずれの因子も有効性に顕著な影響を示さなかった。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、PPI 及び強力な CYP3A 誘導剤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 mg 1 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、ベルモスジルは、ROCK2 を選択的に阻害し、免疫調整作用に加えて抗線維化作用を示すことで、ステロイド剤で効果不十分な cGVHD 患者の様々な臓器の症状を改善すると考えられた。

小児、高齢者を含む cGVHD 患者においてベルモスジルは高い有効性を示し、その効果は持続することから、二次治療の新たな選択肢となり得ると考えられた。

2.5.6.2.2 cGVHD 患者の QOL を持続的に改善する

ME3208-2 試験において、Lee の cGVHD 症状尺度で、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%）であった。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 週であり、スコアの改善が持続的であることが示唆された。

213 試験（200 mg QD 群）において、Lee の cGVHD 症状尺度で、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 38 名/66 名（57.6%）であった。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 18.3 週であった。

以上より、幅広い臓器の障害のために QOL を著しく損ねる cGVHD において、ベルモスジルは、患者の QOL を持続的に改善すると考えられた。

2.5.6.2.3 ステロイドの減量を可能とする

ME3208-2 試験において、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%）であり、その用量の最大変化率は、中央値で-23.3%であった。また、各被験者の投与開始 24 及び 48 週後のコルチコステロイドの投与量の中央値は、それぞれ 0.19 及び 0.16 mg/kg/day であり、経時的に減量された。

213 試験（200 mg QD 群）では、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 39 名/66 名（59.1%）であり、その用量の最大変化率は、中央値で-33.3%であった。また、コルチコステロイドの投与を中止した被験者は 12 名/66 名（18.2%）であった。また、各被験者の投与開始 24 及び 48 週後のコルチコステロイドの投与量の中央値は、それぞれ 0.11 及び 0.07 mg/kg/day であり、経時的に減量された。

現行の治療では、高用量のステロイドが長期間使われることにより重大な副作用を発現するといった問題があるが、ベルモスジルは、奏効を維持しつつ、併用されるステロイドの減量を可能にし、ステロイドの副作用を低減できると考えられた。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 肝機能障害

ME3208-2 試験では、肝機能に関連する有害事象は認められなかった。

213 試験では、Grade 3 以上の肝機能に関連する有害事象は 132 名中 5 名（3.8%）に発現した。内訳は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（3 名、2.3%）、胆管炎及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 1 名、0.8%）であった。Grade 3 のγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 1 名、0.8%）で、ベルモスジルと関連性ありと判定された。重篤な肝機能に関連する有害事象は、Grade 4 の胆管炎（1 名、0.8%）のみで、ベルモスジルとの関連性は否定された。投与中止に至った肝機能に関連する有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 名、1.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及

びトランスアミナーゼ上昇（各 1 名、0.8%）であり、いずれの事象もベルモスジルと関連性ありと判定された。

208 試験では、Grade 3 以上の肝機能に関連する有害事象は 54 名中 9 名（16.7%）に発現した。内訳は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（4 名、7.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 2 名、3.7%）、腹水（1 名、1.9%）であった。Grade 4 のγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 名以外は、いずれの事象も Grade 3 であり、Grade 5 は認められなかった。このうち、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（3 名、5.6%）、腹水（1 名、1.9%）でベルモスジルとの関連性は否定され、その他の事象はいずれもベルモスジルと関連性ありと判定された。重篤及び投与中止に至った肝機能に関連する有害事象は認められなかった。

以上より、ベルモスジル投与に伴い肝機能障害の発現リスクが顕著に高まるとは考えられなかった。ただし、肝障害が一定の割合で認められていること等を考慮すると、ベルモスジルの投与に際して肝障害の発現に注意が必要であり、添付文書でベルモスジル投与中は定期的に肝機能検査等を実施する旨を注意喚起する必要があると考えられた。また、重度の肝機能障害を有する cGVHD 患者に対して本薬を投与した臨床試験は実施されておらず、当該患者における安全性は不明であることから、重度の肝機能障害を有する患者においては可能な限りベルモスジルの投与を避けることが適切と考える。それらを考慮した上であっても、医師が重度肝機能低下者にベルモスジルを投与することが必要と判断した場合等には、副作用の発現に十分注意する必要があると考えた。さらに、非臨床試験において、有意な肝障害を示す血清マーカーの増加や肝に所見が認められていることから、重要な潜在的リスクに設定した。

2.5.6.3.2 感染症

ME3208-2 試験では、Grade 3 以上の感染症に関連する有害事象は 21 名中 5 名（23.8%）に発現した。このうち、Grade 4 は、誤嚥性肺炎及び敗血症（各 1 名、4.8%）であり、Grade 5 は認められなかった。重篤な感染症に関連する有害事象は 5 名（23.8%）に発現した。ベルモスジルと関連性がある重篤な感染症に関連する有害事象は、肺炎（1 名、4.8%）のみであった。投与中止に至った感染症に関連する有害事象は認められなかった。

213 試験では、Grade 3 以上の感染症に関連する有害事象は 132 名中 23 名（17.4%）に発現した。このうち、Grade 4 は、肺炎（2 名、1.5%）のみで、Grade 5 は認められなかった。重篤な感染症に関連する有害事象は 24 名（18.2%）に発現した。ベルモスジルと関連性がある重篤な感染症に関連する有害事象は、蜂巣炎、感染性大腸炎、肺炎及びブドウ球菌性菌血症（各 1 名、0.8%）であった。投与中止に至った感染症に関連する有害事象は、蜂巣炎、脳膿瘍、コロナウイルス感染、肺炎及び敗血症が（各 1 名、0.8%）であった。ベルモスジルと関連性がある投与中止に至った感染症に関連する有害事象は、蜂巣炎（1 名、0.8%）で、転帰は回復であった。

208 試験では、Grade 3 以上の感染症に関連する有害事象は 54 名中 13 名（24.1%）に発現した。このうち、Grade 4 は認められず、Grade 5 は、肺感染（1 名、1.9%）のみであった。重篤な感染症に関連する有害事象は、肺感染（3 名、5.6%）、肺炎（2 名、3.7%）のほか、菌血症、蜂巣炎、シトロバクター感染、ステノトロフォモナス感染、尿路感染、ウイルス性肺炎及び水痘帯状疱疹ウイルス感染（各 1 名、1.9%）であった。ベルモスジルと関連性がある重篤な感染症に関連する有害事象は、肺炎（1 名、1.9%）で、転帰は未回復であった。投与中止に至った感染症に関連する有害事象は、蜂巣炎及び肺感染（各 1 名、1.9%）であったが、ベルモスジルとの関連性はいずれも否定さ

れた。なお、肺感染により 1 名（1.9%）死亡したが、本事象とベルモスジルとの関連性は否定された。

以上より、ベルモスジル投与に伴う感染症に関連する Grade 3 以上、重篤及び投与中止に至った有害事象の発現頻度は低く、継続投与が可能であった。しかし、cGVHD 患者は、感染リスクの高い患者集団であることから、医薬品リスク管理計画において、重要な特定されたリスクに設定し、添付文書にて注意喚起することとした。

2.5.6.3.3 血球減少症

現行の MMF やイブルチニブを用いた治療では、血球減少など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 [12]、十分な治療が継続できない場合がある。また、血球減少に伴い感染症、貧血及び出血などが問題となる。

ME3208-2 試験では、血球減少症に関連する有害事象は認められず、ベルモスジル投与に伴う赤血球数、白血球数、好中球数及び血小板数の顕著な減少は認められなかった。

213 試験では、Grade 3 以上の血球減少症に関連する有害事象は 132 名中 10 名（7.6%）に発現し、内訳は、貧血（4 名、3.0%）、血小板数減少及び好中球減少症（各 2 名、1.5%）、白血球数減少及び白血球減少症（各 1 名、0.8%）であった。重篤な血球減少症に関連する有害事象は、貧血（1 名、0.8%）のみで、ベルモスジルとの関連性は否定された。投与中止に至った血球減少症に関連する有害事象は、好中球減少症（1 名、1.9%）で、ベルモスジルと関連性ありと判定された。

208 試験では、Grade 3 以上の血球減少症に関連する有害事象は 54 名中 7 名（13.0%）に発現し、内訳は、貧血（3 名、5.6%）、発熱性好中球減少症、好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減少（各 1 名、1.9%）であった。重篤な血球減少症に関連する有害事象は、発熱性好中球減少症（1 名、1.9%）のみで、ベルモスジルとの関連性は否定された。投与中止に至った血球減少症に関連する有害事象は認められなかった。

以上より、ベルモスジルは、現行の治療で問題であると考えられる、血球減少に伴う感染症、貧血及び出血の発現リスクが少なく、継続投与が可能であると考えられた。

2.5.6.3.4 二次性悪性腫瘍

ME3208-2 試験では、Grade 3 以上の二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は、1 名（4.8%）に発現した。当該被験者は縦隔の悪性新生物及び再発急性骨髄性白血病を発現し、投与中止に至った。いずれの事象も Grade 3 以上、重篤及び投与中止に至った有害事象であり、内訳は、Grade 3 の縦隔の悪性新生物、Grade 5 の再発急性骨髄性白血病であった。いずれの事象もベルモスジルとの関連性は否定された。

213 試験では、いずれかの投与群で 2 名以上で発現した Grade 3 以上の二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は、再発急性骨髄性白血病（2 名、1.5%）のみであった。重篤な二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は、再発急性骨髄性白血病（2 名、1.5%）であった。ベルモスジルと関連性がある重篤な二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は認められなかった。投与中止に至った二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は、再発急性骨髄性白血病（2 名、1.5%）及び形質細胞性骨髄腫（1 名、0.8%）であった。ベルモスジルと関連性がある投与中止に至った二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は認められなかった。

208 試験では、いずれかの投与群で 2 名以上で発現した Grade 3 以上の二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は認められなかった。重篤な二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は、髄膜転移、治療抵抗性急性リンパ性白血病、白血病再発及び骨髄異形成症候群（各 1 名、1.9%）であった。ベルモスジルと関連性がある重篤な二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は認められなかった。投与中止に至った二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は、再発ホジキン病、髄膜転移、治療抵抗性急性リンパ性白血病、再発急性骨髄性白血病、白血病再発、骨髄異形成症候群及び形質細胞性骨髄腫（各 1 名、1.9%）であった。ベルモスジルと関連性がある投与中止に至った二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は認められなかった。

以上より、ベルモスジルの投与により二次性悪性腫瘍の発現リスクは低いと考えられた。したがって、ベルモスジルを投与する場合、二次性悪性腫瘍の発現リスクに対して特段の注意喚起は不要と考えられた。しかし、免疫を調整するベルモスジルの薬理作用を考慮し、重要な潜在的リスクに設定した。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

ベルモスジルは、新規作用機序である選択的 ROCK2 阻害作用を有しており、ステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者において、cGVHD で発現する様々な臓器の症状を持続的に抑制することで、QOL を改善するベネフィットを有すると考えられた。小児及び 65 歳以上の高齢患者においても、高い奏効率を持続し、QOL を改善すると考えられた。

現行の治療では高用量のステロイドが長期間使われることにより重大な副作用を発現するといった問題があるが、ベルモスジルは、効果を維持しつつ、併用されるステロイドの減量を可能にし、ステロイドの副作用を低減できると考えられた。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。また、cGVHD 患者は、感染リスクの高い患者集団であるが、ベルモスジルの投与に伴う感染症に関連する Grade 3 以上、重篤及び投与中止に至った有害事象の発現頻度は低く、継続投与が可能であった。

以上より、新規作用機序を有するベルモスジルは、ステロイド剤の投与で効果不十分な 12 歳以上の小児を含む cGVHD 患者に対して、ベネフィットがリスクを上回り、医学的ニーズが依然として満たされていない cGVHD の二次治療の新たな選択肢になり得ると考えられた。

2.5.7 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) 【5.4-01】神田 善伸. 造血幹細胞移植. 病気がみえる 2017 Sep;5:200-209.
3) 【5.4-02】前田 嘉信. I 基礎編 3 慢性 GVHD の病態生理. 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, 36-49.
4) 【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
5) 【5.4-03】松岡 賢市. 慢性 GVHD の病態生理と新規治療法. https://hematopaseo.jp/member/comments/hsct201811_02/. Accessed Jun 12, 2020.
6) 【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
7) 【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, 148-157.
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) 【5.4-07】稲本 賢弘, 松岡 賢市. 学会総会シンポジウム報告：慢性 GVHD の現状と未来. 日本造血細胞移植会誌. 2018;7(2):56-63, doi.org/10.7889/hct-17-016
10) 【5.4-08】吾郷浩厚. 高齢者同種移植の進展と将来展望. 日本造血細胞移植学会雑誌 2018;7(3):73-81.
11) 【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.
12) 【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.
13) 【5.4-11】Socié G, Stone JV, Wingard JR, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. N Engl J Med. 1999;341(1):14-21. doi:10.1056/NEJM199907013410103
14) 【5.4-12】Bhatia S, Robison LL, Francisco L, et al. Late mortality in survivors of autologous hematopoietic-cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. Blood. 2005;105(11):4215-4222. doi:10.1182/blood-2005-01-0035
15) 【5.4-13】Bhatia S, Francisco L, Carter A, et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. Blood. 2007;110(10):3784-3792. doi:10.1182/blood-2007-03-082933
16) 【5.4-14】Goldman JM, Majhail NS, Klein JP, et al. Relapse and late mortality in 5-year survivors of myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase. J Clin Oncol. 2010;28(11):1888-1895. doi:10.1200/JCO.2009.26.7757
17) 【5.4-15】Martin PJ, Counts GW Jr, Appelbaum FR, et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol. 2010;28(6):1011-1016. doi:10.1200/JCO.2009.25.6693
18) 【5.4-16】Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol. 2011;29(16):2230-2239. doi:10.1200/JCO.2010.33.7212

19) 【5.4-17】Majhail NS, Bajorunaite R, Lazarus HM, et al. Long-term survival and late relapse in 2-year survivors of autologous haematopoietic cell transplantation for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2009;147(1):129-139. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07798.x
20) 【5.4-18】Atsuta Y, Hirakawa A, Nakasone H, et al. Late Mortality and Causes of Death among Long-Term Survivors after Allogeneic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(9):1702-1709. doi:10.1016/j.bbmt.2016.05.019
21) 【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
22) セルセプト®カプセル添付文書（添付なし）
23) イムブルビカ®カプセル添付文書（添付なし）
24) 【4.3-03】Pelosi M, Marampon F, Zani BM, et al. ROCK2 and its alternatively spliced isoform ROCK2m positively control the maturation of the myogenic program. Mol Cell Biol. 2007;27(17):6163-6176. doi:10.1128/MCB.01735-06
25) 【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
26) 【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
27) 【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
28) 【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
29) 【4.2.1.1-08】Gregory DL. KDM-01: A Study of Novel Compounds from Kadmon Corp. in the Treatment of Pulmonary Fibrosis Induced by Bleomycin in C57Bl/6 Mice. Kadmon Corporation 社内資料 2014.
30) 【5.4-20】Jagasia M, Lazaryan A, Bachier CR, et al. ROCK2 Inhibition With Belumosudil (KD025) for the Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease. J Clin Oncol. 2021;39(17):1888-1898. doi:10.1200/JCO.20.02754