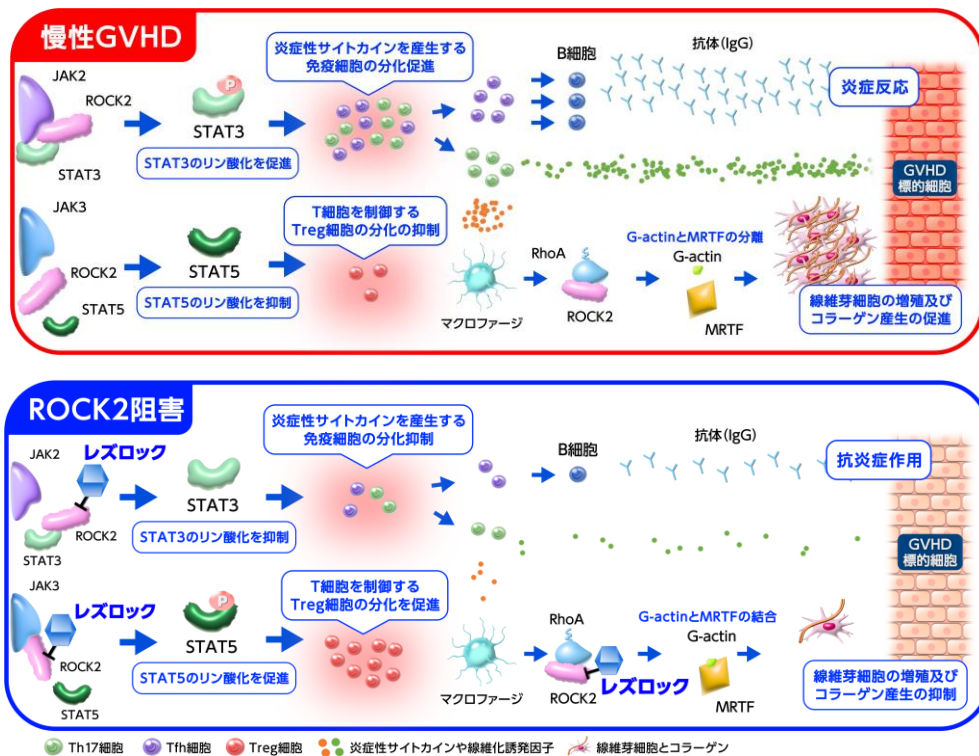


DI 委員会トピックス

選択的 ROCK2 阻害剤「レズロック®錠」について

造血幹細胞移植 (HSCT) 後に生じる移植片対宿主病 (GVHD) は、移植関連死の主要な原因である。病理組織学的所見あるいは臨床兆候により急性 GVHD (aGVHD) と慢性 GVHD (cGVHD) に分けられる。移植後早期に発症する aGVHD は皮膚や肝臓、消化管が障害され、cGVHD では、aGVHD に比べてより多様な臓器障害が認められる。各臓器では炎症のみならず線維化の病態を呈し、患者の生活の質 (QOL) を著しく損ねる。cGVHD の発症には、ナイーブ T 細胞からヘルパー T17 細胞 (Th17 細胞)、濾胞性ヘルパー T 細胞 (Tfh 細胞) への分化とそれに続く炎症性サイトカインの過剰産生が関与し、さらには多臓器の線維化が引き起こされる。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関与する。ベルモスジル (レズロック®) は cGVHD において、Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase (ROCK) 2 阻害による Th17 細胞、Tfh 細胞への分化抑制と Treg 細胞への分化促進による免疫調整作用を示すと考えられる。また、線維化に関与する転写因子 MRTF を介した組織線維化シグナル伝達経路の抑制により抗線維化作用を示すと考えられる。



Meiji Seika ファルマ株式会社 レズロック®錠 情報提供ページ 薬効薬理 より

(https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/product/rezurock/product_info/pharmacology/)

日本における cGVHD の標準的な一次治療として、ステロイド薬、またはステロイド薬とカルシニューリン阻害薬、ミコフェノール酸モフェチルの併用が推奨されている。ただし、約半数の患者でステロイド依存性または抵抗性となり、二次治療が必要となる。近年、cGVHD の二次治療では、ブルトン型チロシキナーゼ (BTK) 阻害薬イブルチニブ (イムブルビカ®) やヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬ルキシソリチニブ (ジャカビ®) が使用されているものの、標準治療は確立されていない。

ベルモスジルは ROCK2 を選択的に阻害する唯一の薬剤で、cGVHD に対する T 細胞免疫応答の調整作用および抗線維化作用を発揮する。免疫調整作用を主とする cGVHD における既存の治療薬（イブルチニブ、ルキシリチニブなど）とは異なる作用機序を有することから、二次治療における新たな治療選択肢として期待される。

そこで cGVHD の二次治療に使用される、イブルチニブ、ルキシリチニブおよびベルモスジルに関する比較情報を提供する。

【Drug information】

販売名	レズロック®錠 200mg	イムブルピカ®カプセル 140mg	ジャカビ®錠 5mg/10mg																																																	
一般名称	ベルモスジルメシル酸塩	イブルチニブ	ルキシリチニブリン酸塩																																																	
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）	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） ※比較対象のみ抜粋	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） ※比較対象のみ抜粋																																																	
用法・用量	通常、成人及び 12 歳以上の小児にはベルモスジルとして 200mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。併用薬に応じて、効果不十分な場合に 1 回 200mg 1 日 2 回投与に増量できる。	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。 ※比較対象のみ抜粋	通常、成人及び 12 歳以上の小児にはルキシリチニブとして 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。 ※比較対象のみ抜粋																																																	
用法・用量に関連する注意	<ul style="list-style-type: none"> 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。 プロトンポンプ阻害剤又は強い CYP3A4 誘導剤との併用により、本剤の血中濃度が低下する可能性があるため、これらの薬剤を併用する場合は患者の状態に注意し、本剤の効果が不十分な場合には、本剤を 1 回 200mg 1 日 2 回投与に増量することを考慮すること。 	<ul style="list-style-type: none"> Grade 3 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。 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <caption>用量調節の目安</caption> <thead> <tr> <th rowspan="2">発現回数</th> <th colspan="2">回復後の再開時投与量</th> </tr> <tr> <th>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</th> <th>マント細胞リンパ腫</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1回</td> <td>1日1回420mg</td> <td>1日1回560mg</td> </tr> <tr> <td>2回</td> <td>1日1回280mg</td> <td>1日1回420mg</td> </tr> <tr> <td>3回</td> <td>1日1回140mg</td> <td>1日1回280mg</td> </tr> <tr> <td>4回</td> <td colspan="2">投与中止</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>効能又は効果</th> <th>併用薬</th> <th>投与方法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">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）</td> <td>ボリコナゾール</td> <td>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]</td> </tr> <tr> <td>ボサコナゾール</td> <td>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]</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> 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。 	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	マント細胞リンパ腫	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		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不十分な場合）	ボリコナゾール	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]	<ul style="list-style-type: none"> 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 10mg 1 日 2 回で投与している場合は 1 回 5mg 1 日 2 回に、1 回 5mg 1 日 2 回で投与している場合は 1 回 5mg 1 日 1 回に減量する。1 回 5mg 1 日 1 回で投与している場合は、本剤を休薬すること。 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>血小板数</th> <th>1 段階減量する</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.5万/mm³以上2万/mm³未満</td> <td>1 段階減量する。減量後 7 日以内に 2 万/mm³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 2 万/mm³以上に回復しない場合は、1 段階減量を維持する。</td> </tr> <tr> <td>1.5万/mm³未満</td> <td>2 万/mm³以上になるまで休薬し、休薬前の用量²⁾から 1 段階減量して投与を再開する。</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>好中球数</th> <th>1 段階減量する</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>500/mm³以上750/mm³未満</td> <td>1 段階減量する。1,000/mm³に回復した場合は、減量前の用量を再開する。</td> </tr> <tr> <td>500/mm³未満</td> <td>500/mm³を超えるまで休薬し、休薬前の用量²⁾から 1 段階減量して投与を再開する。1,000/mm³に回復した場合は、休薬前の用量²⁾を再開してもよい。</td> </tr> </tbody> </table> <p>能ゼリルゼン上昇：移植片対宿主病に伴う肝障害を有さない場合</p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>能ゼリルゼン上昇</th> <th>1 段階減量する</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3×ULN超、5×ULN以下</td> <td>3×ULN以下になるまで、1 段階減量する。</td> </tr> <tr> <td>5×ULN超、10×ULN以下</td> <td>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²⁾で投与を再開してもよい。14 日を過ぎて 3×ULN 以下に回復しない場合は、休薬前の用量²⁾から 1 段階減量して投与を再開する。</td> </tr> <tr> <td>10×ULN超</td> <td>3×ULN 以下になるまで休薬し、休薬前の用量²⁾から 1 段階減量して投与を再開する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>能ゼリルゼン上昇：移植片対宿主病に伴う肝障害を有する場合</p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>能ゼリルゼン上昇</th> <th>1 段階減量する</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3×ULN超</td> <td>3×ULN 以下になるまで、1 段階減量を継続する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 	血小板数	1 段階減量する	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 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 ²⁾ から 1 段階減量して投与を再開する。	好中球数	1 段階減量する	500/mm ³ 以上750/mm ³ 未満	1 段階減量する。1,000/mm ³ 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 ²⁾ から 1 段階減量して投与を再開する。1,000/mm ³ に回復した場合は、休薬前の用量 ²⁾ を再開してもよい。	能ゼリルゼン上昇	1 段階減量する	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 ²⁾ で投与を再開してもよい。14 日を過ぎて 3×ULN 以下に回復しない場合は、休薬前の用量 ²⁾ 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 ²⁾ から 1 段階減量して投与を再開する。	能ゼリルゼン上昇	1 段階減量する	3×ULN超	3×ULN 以下になるまで、1 段階減量を継続する。
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	マント細胞リンパ腫																																																		
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																																																			
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不十分な場合）	ボリコナゾール	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]																																																		
血小板数	1 段階減量する																																																			
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 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 ²⁾ から 1 段階減量して投与を再開する。																																																			
好中球数	1 段階減量する																																																			
500/mm ³ 以上750/mm ³ 未満	1 段階減量する。1,000/mm ³ 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 ²⁾ から 1 段階減量して投与を再開する。1,000/mm ³ に回復した場合は、休薬前の用量 ²⁾ を再開してもよい。																																																			
能ゼリルゼン上昇	1 段階減量する																																																			
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 ²⁾ で投与を再開してもよい。14 日を過ぎて 3×ULN 以下に回復しない場合は、休薬前の用量 ²⁾ 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 ²⁾ から 1 段階減量して投与を再開する。																																																			
能ゼリルゼン上昇	1 段階減量する																																																			
3×ULN超	3×ULN 以下になるまで、1 段階減量を継続する。																																																			

			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。
警告	<ul style="list-style-type: none"> 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。 	<ul style="list-style-type: none"> 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。 	<ul style="list-style-type: none"> 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。 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。
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 中等度以上の肝機能障害のある患者 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 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
重大な副作用	感染症	出血、白血球症、感染症、進行性多巣性白質脳症（PML）、骨髄抑制、不整脈、腫瘍崩壊症候群、過敏症、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、肝不全・肝機能障害、間質性肺疾患	骨髄抑制、感染症、進行性多巣性白質脳症（PML）、出血、間質性肺疾患、肝機能障害、心不全
薬価	30,525.90 円／錠	8,848.10 円／錠	(10mg) 8,185.60 円／錠 (5mg) 4,074.20 円／錠

<参考資料>

- ◇ レズロック®錠 200mg インタビューフォーム
- ◇ Meiji Seika ファルマ株式会社 レズロック®錠 情報提供ページ
- ◇ イムブルピカ®カプセル 140mg インタビューフォーム
- ◇ ジャカビ®錠 5mg/10mg インタビューフォーム