

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-513240
(P2025-513240A)

(43)公表日 令和7年4月24日(2025.4.24)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	4 C 0 8 6
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 7 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全142頁)			
(21)出願番号	特願2024-560674(P2024-560674)	(71)出願人	513190449
(86)(22)出願日	令和5年4月18日(2023.4.18)		カドモン コーポレイション, リミティド
(85)翻訳文提出日	令和6年11月11日(2024.11.11)		ライアビリティ カンパニー
(86)国際出願番号	PCT/US2023/018952		アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8
(87)国際公開番号	WO2023/205153		8 0 7 . ブリッジウォーター . コーポレ
(87)国際公開日	令和5年10月26日(2023.10.26)		イトドライヴ 5 5
(31)優先権主張番号	63/332,628	(74)代理人	100127926
(32)優先日	令和4年4月19日(2022.4.19)		弁理士 結田 純次
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100216105
(31)優先権主張番号	63/389,444		弁理士 守安 智
(32)優先日	令和4年7月15日(2022.7.15)	(72)発明者	コーリー・エス・カトラー
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ		2 1 5 . ポストン . ブルックライン・ア
	最終頁に続く		ヴェニュー 4 5 0 . デナーファーバー・
			キャンサー・インスティテュート・イン
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 慢性肺同種移植片機能不全を治療するためのベルモスジル

(57)【要約】

本開示は一般に、肺移植後の慢性肺同種移植片機能不全（C L A D）を有する患者、肺移植後の閉塞性細気管支炎症候群（B O S）を有する患者、又は同種造血幹細胞移植後の閉塞性細気管支炎症候群（B O S）を有する患者の、ベルモスジルを投与することによる治療に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

肺移植後に慢性肺同種移植片機能不全（CLAD）と診断された対象を治療する方法であって、治療有効量の 2 - { 3 - [4 - (1 H - インダゾール - 5 - イルアミノ) - 2 - キナゾリニル] フェノキシ } - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド又はその薬学的に許容される塩（ベルモスジル）を、それを必要とする前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 2】

前記 CLAD が、閉塞性細気管支炎症候群（BOS）を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記 CLAD が、拘束性同種移植片症候群（RAS）を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記対象が、軽度の BOS 又は中等度の BOS を有する、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記対象が軽度の BOS を有する、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記対象が中等度の BOS を有する、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

前記 CLAD が、ステージ 1 又は 2 である、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記ベルモスジルが、1 日 200 mg 及び 1 日 2 回 200 mg から選択される用量で前記対象に投与される、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記ベルモスジルが、単回用量として 1 日 200 mg で前記対象に投与される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記ベルモスジルが、それぞれ 200 mg の 2 用量で前記対象に投与される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

肺移植後に閉塞性細気管支炎症候群（BOS）と診断された対象を治療する方法であって、治療有効量の 2 - { 3 - [4 - (1 H - インダゾール - 5 - イルアミノ) - 2 - キナゾリニル] フェノキシ } - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド又はその薬学的に許容される塩（ベルモスジル）を、それを必要とする前記対象に投与することを含む方法。

【請求項 12】

前記対象が、軽度の BOS 又は中程度の BOS を有する、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

同種造血幹細胞移植後に閉塞性細気管支炎症候群（BOS）と診断された対象を治療する方法であって、治療有効量の 2 - { 3 - [4 - (1 H - インダゾール - 5 - イルアミノ) - 2 - キナゾリニル] フェノキシ } - N - (プロパン - 2 - イル) アセトアミド、又はその薬学的に許容される塩（ベルモスジル）を、それを必要とする前記対象に投与することを含み、前記対象は軽度の BOS 又は中等度の BOS を有する、方法。

【請求項 14】

前記患者が軽度の BOS を有する、請求項 12 又は 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記患者が中等度の BOS を有する、請求項 12 又は 13 に記載の方法。

【請求項 16】

前記ベルモスジルが、28 日サイクルで投与される、請求項 13 ～ 15 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 17】

前記ベルモスジルが、1日200mg、1日2回200mg、及び1日400mgから選択される用量で前記対象に投与される、請求項11～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記用量が1日200mgである、請求項17に記載の方法。

【請求項 19】

前記用量が、1日2回200mgである、請求項17に記載の方法。

【請求項 20】

前記用量が1日400mgである、請求項17に記載の方法。

10

【請求項 21】

前記対象が、NIH肺症状スコア及び肺機能検査の少なくとも1つによって定義される肺における治療奏効を経験する、請求項11～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記肺における治療奏効が、肺機能検査のみによって定義される、請求項21に記載の方法。

【請求項 23】

前記肺における治療奏効が、NIH肺症状スコアのみによって定義される、請求項21に記載の方法。

【請求項 24】

前記肺における前記治療奏効が、%FEV1の測定値によって定義される、請求項1～23のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 25】

前記対象が、ベルモスジルによる治療中にベースラインからの%FEV1の改善を経験する、請求項24に記載の方法。

【請求項 26】

前記対象が、ベルモスジルによる治療中にベースラインからの%FEV1の $\geq 5\%$ の絶対的な改善を経験する、請求項25に記載の方法。

【請求項 27】

前記対象が、ベルモスジルによる治療中にベースラインからの%FEV1の $\geq 10\%$ の絶対的な改善を経験する、請求項25又は26に記載の方法。

30

【請求項 28】

前記対象が、ベルモスジルによる治療中にベースラインからのFEV1の少なくとも200mLの改善を経験する、請求項24～27のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

FEV1が、ベースライン及びサイクル2の1日目から始まる各サイクルの1日目に評価される、請求項24～28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

前記改善が、少なくとも2つの連続するFEV1評価にわたって維持される、請求項24～29のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 31】

前記対象が、前記%FEV1のみの測定による部分奏効から前記NIH肺症状スコアの測定による完全奏効へのアップグレードによって定義される、前記肺における治療奏効を経験する、請求項21に記載の方法。

【請求項 32】

前記対象が、ベルモスジルによる治療前に、1のベースラインNIH肺症状スコアを有する、請求項21又は23に記載の方法。

【請求項 33】

前記対象が、ベルモスジルによる治療前に、2のベースラインNIH肺症状スコアを有する、請求項21又は23に記載の方法。

50

【請求項 3 4】

前記対象が、ベルモスジルによる治療前に、3のベースラインNIH肺症状スコアを有する、請求項21又は23に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記対象が、ベルモスジルによる治療中にNIH肺症状スコアの改善を経験する、請求項21、23又は32～34のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記対象が、ベルモスジルによる治療中に、0のNIH肺症状スコアを経験する、請求項35に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記対象が、ベルモスジルによる治療中に、1のNIH肺症状スコアを経験する、請求項35に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記対象が、ベルモスジルによる治療中に、2のNIH肺症状スコアを経験する、請求項35に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記対象が、Lee症状スケール肺スコアによって定義される前記肺における治療奏效を経験する、請求項13～23又は31～38のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記対象が、ベルモスジルによる治療中に、ベースラインからの前記Lee症状スケール肺サブスコアの少なくとも10ポイントの低下を経験する、請求項39に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記対象が、慢性移植片対宿主病を有し、且つ前記慢性移植片対宿主病に対する少なくとも2つの以前の全身療法のラインに失敗している、請求項13～23又は31～40のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記対象が、前記慢性移植片対宿主病に対する2～5つの以前の全身療法のラインに失敗している、請求項41に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記対象が、ベルモスジル前の前記移植片対宿主病に対する最後の治療に対して部分奏效を経験した、請求項41又は42に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記慢性移植片対宿主病に対する前記以前の全身療法のラインが中止されている、請求項41～43のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記以前の全身療法のラインが、プレドニゾン、タクロリムス、ECP、シロリムス、イブリチニブ、ルキソリチニブ、MMF、リツキシマブ、MTX、シクロスポリン、イマチニブ、イキサゾミブ、及びオファツムマブからなる群から選択される、請求項41～44のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記cGVHDが、ステロイド難治性(SR)cGVHDである、請求項41～45のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記対象が、併用コルチコステロイド療法を受けている、請求項1～46のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記併用コルチコステロイド療法の用量が、前記ベルモスジル治療の少なくとも1サイクルの後に低下される、請求項47に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記併用コルチコステロイド療法が、前記ベルモスジル治療の少なくとも1サイクルの

後に中止される、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 50】

前記ベルモスジルが、それを必要とする前記対象に 28 日サイクルとして投与され、前記サイクルの数は 3 ～ 15 の範囲である、請求項 11 ～ 23 又は 31 ～ 49 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 51】

前記ベルモスジルが、1 日 200 mg 及び 1 日 2 回 200 mg から選択される用量で投与される、請求項 24 ～ 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 52】

前記対象が、軽度の BOS 又は中等度の BOS を有する、請求項 50 又は 51 に記載の方法。

【請求項 53】

前記対象が軽度の BOS を有する、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 54】

前記対象が中等度の BOS を有する、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 55】

前記サイクルの数が、5 ～ 11 の範囲である、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 56】

前記サイクルの数が、5 ～ 7 の範囲である、請求項 50 又は 55 に記載の方法。

【請求項 57】

前記同種造血幹細胞移植が、骨髄破壊的前治療及び HLA 適合ドナーからの末梢血幹細胞を用いて実施された、請求項 13 ～ 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 58】

前記対象がヒトである、請求項 1 ～ 58 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、一般に、肺移植後又は同種造血幹細胞移植後の、慢性肺同種移植片機能不全 (CLAD)、拘束性同種移植片症候群 (RAS)、閉塞性細気管支炎症候群 (BOS) を含む、肺障害を有する患者の治療に関する。

【背景技術】

【0002】

慢性肺同種移植片機能不全 (CLAD) は、2 つのサブタイプ、閉塞性細気管支炎症候群 (BOS) 及び拘束性同種移植片症候群 (RAS) を有する。CLAD は、肺移植後の罹患率及び死亡率の主要な原因である。CLAD は、気道 (BOS) 又は肺実質 (RAS) のいずれかにおける炎症性及び線維性変化に起因する。CLAD の病態は、免疫機能不全及び線維化促進経路活性化の組み合わせによって駆動され、組織損傷及び線維化をもたらす。

【0003】

害剤 (CNI) (タクロリムス又はシクロスポリンなど)、抗増殖剤 (ミコフェノレート又はアザチオプリンなどの細胞周期阻害剤)、及び低用量ステロイド (プレドニゾンなど) が挙げられる。CLAD の管理は、センター固有であり、現在承認されている治療法はないため残念である。肺移植センターは典型的には、ベースライン免疫抑制プロトコルを増加又は変更し、CNI 又は抗増殖剤の代わりに mTOR 阻害剤 (mTORi) を導入し、ステロイド用量を増加させ、抗胸腺細胞グロブリンを導入し、場合によっては体外循環式光化学療法 (ECP) 又は、それほど一般的ではないがアレムツズマブ (抗 CD52) を導入する。マクロライド抗生物質、アジスロマイシンは、CLAD 患者、通常は気管支肺泡洗浄 (BAL) 好中球増加症患者のサブセットにおいて肺機能を安定化できることを示す研究に基づいて頻繁に使用される。しかしながら、ほとんどの患者では、CLAD は反応せず、グラフト機能の漸進的な低下を伴う。このエビデンスをまとめると、CLAD

10

20

30

40

50

D患者の肺機能を安定化させ、潜在的に全生存期間を改善する新規治療法を研究することの重要な満たされていないニーズ及び緊急性が強調される。

【0004】

閉塞性細気管支炎症候群（BOS）は、肺又は同種造血幹細胞移植（allo-HSCT）後の最も重度の合併症の1つであるが、全身性自己免疫疾患において及び環境汚染物質への曝露後にも観察される。肺移植後のBOSは、上皮下構造の炎症及び移植された肺の小気道の調節不全の修復を特徴とし、これにより、線維増殖及び上皮の異常な再生が引き起こされ、瘢痕化が生じ、これは気道の狭窄、気流の制限、そして最終的には肺機能の喪失をもたらす（K. C. Meyer, et al., An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome, Eur. Respir. J. 44 (6) (2014) 1479–1503; Krishna, Rachana, and Tony I. Oliver. “Bronchiolitis Obliterans (Obliterative Bronchiolitis, Constrictive Bronchiolitis).” (2017); Mini-Series, Lung Transplantation. “Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS) following lung transplant.” Am J Respir Crit Care Med 193 (2016): P19–P20）。BOSは、肺移植又はallo-HSCT後の後期死亡率及び罹患率の主な原因である。肺移植を受けている患者の約40%～50%が、移植後の5年以内にBOSと診断され、この診断後の生存期間の中央値は3～5年である（K. C. Meyer, et al., An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome, Eur. Respir. J. 44 (6) (2014) 1479–1503; R. D. Yusen, et al., The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report-2014; focus theme: retransplantation, J. Heart Lung Transplant. 33 (10) (2014) 1009–1024）。

【0005】

HSCT後のBOSは、ドナー免疫系による小気道の免疫学的攻撃に起因し、呼吸気管支の線維化狭窄及びその後の閉塞をもたらす。（Williams KM. How I treat bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2017; 129 (4): 448–455）。歴史的に、造血幹細胞移植後のBOSの治療選択肢は、不可逆的な損傷が起こる前に疾患に介入することを望む全身性コルチコステロイド及び免疫抑制剤を含む標準的なcGVHD療法からなっていた。小規模無作為化二重盲検試験では、ブデソニド／ホルモテロールを吸入すると、造血幹細胞移植後の軽度／重度のBOSを有する患者においてプラセボと比較してFEV1が有意に改善した。（Bergeron A, et al. Budesonide/Formoterol for bronchiolitis obliterans after hematopoietic stem cell transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2015; 191 (11): 1242–1249）。吸入フルチカゾン、アジスロマイシン、及びモンテルカスト（FAM）と短いステロイドパルスとの組み合わせを評価する第II相試験は、この治療アプローチが新規発症BOSの肺機能低下を制限し得ることを示唆した。（Williams KM, et al. Fluticasone, Azithromycin, an

d Montelukast Treatment for New-Onset Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22 (4) : 710-716)。同様に、他の免疫抑制療法又は免疫調節療法は、疾患進行を停止させることができるが、肺機能又は症状のいずれかを改善することはめったにない。(Brownback KR et al. Effect of extracorporeal photopheresis on lung function decline for severe bronchiolitis obliterans syndrome following allogeneic stem cell transplantation. J Clin Apher 2016; 31 (4) : 347-352; Brownback KR, et al. Effect of Rituximab on Pulmonary Function in Bronchiolitis Obliterans Syndrome due to Graft-Versus-Host-Disease. Lung 2017; 195 (6) : 781-788)。したがって、HSC T後のBOSの新規な治療アプローチは、依然として満たされていないニーズである。

10

20

30

40

50

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本開示は、肺移植後に閉塞性細気管支炎症候群と診断された対象を、治療有効量の2- {3- [4- (1H-インダゾール-5-イルアミノ)-2-キナゾリニル] フェノキシ}-N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、又はその薬学的に許容される塩 (ベルモスジル) を、それを必要とする対象に投与することによって治療する方法を提供する。

【0007】

本開示は、肺移植後に慢性肺同種移植片機能不全 (CLAD) と診断された対象を、治療有効量の2- {3- [4- (1H-インダゾール-5-イルアミノ)-2-キナゾリニル] フェノキシ}-N- (プロパン-2-イル) アセトアミド又はその薬学的に許容される塩 (ベルモスジル) を、それを必要とする対象に投与することによって治療する方法を提供する。

【0008】

本開示はまた、同種造血幹細胞移植後に閉塞性細気管支炎症候群と診断された対象を、治療有効量の2- {3- [4- (1H-インダゾール-5-イルアミノ)-2-キナゾリニル] フェノキシ}-N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、又はその薬学的に許容される塩 (ベルモスジル) を、それを必要とする対象に投与することによって治療する方法を提供し、ここで対象は、軽度から中等度の閉塞性細気管支炎症候群、又は初期閉塞性細気管支炎症候群を有する。

【0009】

本開示はさらに、肺移植後に慢性肺同種移植片機能不全と診断された対象を治療する方法を提供し、この方法は、治療有効量の2- {3- [4- (1H-インダゾール-5-イルアミノ)-2-キナゾリニル] フェノキシ}-N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、又はその薬学的に許容される塩 (ベルモスジル) を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【0010】

いくつかの実施形態では、慢性肺同種移植片機能不全は、閉塞性細気管支炎症候群を含む。いくつかの実施形態では、慢性肺同種移植片機能不全は、拘束性同種移植片症候群を含む。いくつかの実施形態では、対象は、軽度の閉塞性細気管支炎症候群を有する。いくつかの実施形態では、対象は、中等度の閉塞性細気管支炎症候群を有する。

【0011】

いくつかの実施形態では、ベルモスジルは、1日200mg、1日2回200mg及び

1日400mgからなる群から選択される用量で対象に投与することができる。いくつかの実施形態では、ベルモスジルは、1日200mg、1日2回200mg及び1日400mgからなる群から選択される用量で対象に投与することができ、ベルモスジルは、28日サイクルとして投与され、サイクルの数は3～15の範囲である。いくつかの実施形態では、サイクルの数は、3、4、5、10、15、20、25、若しくは30を超え、又は所望の奏効が達成されるまでである。

【0012】

本実施形態は、非限定的な実施形態を例示することを意図した詳細な説明及び実施例を参照することによって、より完全に理解することができる。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】実施例1のベルモスジルの第IIa相、非盲検、用量探索試験を説明するCONSORT流れ図である。

【図2】安全性集団におけるORRのサブグループ分析のためのフォレストプロットである。サブグループをベースライン評価に基づいて定義した。

【図3A】奏効者間の臓器系別の最良の個々の奏効を示す。n＝全般的重症度評価のための奏効者集団の数及びベースラインで関与した特定の臓器の数。パーセンテージは、対応するnに基づいて計算される。

【図3B】安全性集団における全ての患者の奏効及び進行ヒートマップである。関節の進行を有する11患者のうち、7人は、1単位のためのPROMの減少を有した。

【図4】ベルモスジル奏効者間の奏効までの時間を示す。パーセンテージは、奏効者集団の数に基づいて計算される。

【図5】奏効者間の選択された臓器別の奏効までの時間を示す。パーセンテージは、奏効者集団の数に基づいて計算される。

【図6A】Treg（調節性T細胞全て）のベースラインと比較した、ベルモスジルによる治療後のCD4⁺ Tregのパーセンテージの変化を示す。投与前の末梢血サンプルを、C1D1（サイクル1の1日目）、C2D1（サイクル2の1日目）、C4D1（サイクル4の1日目）、C7D1（サイクル7の1日目）及び治療終了来院時に収集した。

【図6B】Treg（調節性T細胞奏効者）のベースラインと比較した、ベルモスジルによる治療後のCD4⁺ Tregのパーセンテージの変化を示す。投与前の末梢血サンプルを、C1D1（サイクル1の1日目）、C2D1（サイクル2の1日目）、C4D1（サイクル4の1日目）、C7D1（サイクル7の1日目）及び治療終了来院時に収集した。

【図6C】Treg（調節性T細胞非奏効者）のベースラインと比較した、ベルモスジルによる治療後のCD4⁺ Tregのパーセンテージの変化を示す。投与前の末梢血サンプルを、C1D1（サイクル1の1日目）、C2D1（サイクル2の1日目）、C4D1（サイクル4の1日目）、C7D1（サイクル7の1日目）及び治療終了来院時に収集した。

【図7】実施例2のベルモスジルの第II相無作為化試験を説明するCONSORT流れ図である。

【図8】ORR（mITT）のサブグループ分析のフォレストプロットである。mITT集団で分析された全てのサブグループで高いORRが観察され、以前の治療に関係なく有効性が維持された。登録前のcGVHDの持続期間の50パーセンタイルは、29ヶ月であった。cGVHDの新たな全身療法の開始時又は開始後に実施された奏効評価は、分析から除外された。

【図9】mITT集団における臓器系別のORRを示す。mITT集団における臓器特異的分析により、皮膚、眼、口、肝臓、肺、関節／筋膜、上部GI管、下部消化管、及び食道におけるORRが実証された。CRは、全ての罹患臓器にわたって見られた。

【図10A】用量別のベルモスジルに対する奏効の耐久性を示す。奏効者集団におけるDORのカプラン・マイヤープロット。DORは、奏効から、文書化された進行又は別のc

10

20

30

40

50

G V H D 全身治療の開始までの時間として定義され、耐久性データは成熟し続けている。

【図 1 0 B】用量別のベルモスジルに対する奏効の耐久性を示す。失敗の理由を含む、m I T T 集団における推定 F F S のカプラン・マイヤー曲線。F F S は、c G V H D 治療変化、N R M 及び再発性悪性腫瘍の非存在として定義された。

【図 1 0 C】用量別のベルモスジルに対する奏効の耐久性を示す。m I T T 集団における推定 O S のカプラン・マイヤー曲線。

【図 1 1】実施例 2 の臨床試験デザインを説明する。

【図 1 2】実施例 3 の 5 9 人の対象におけるベースラインからのパーセント予測 F E V 1 の最良の変化を示す。点線は、それぞれ 5 % と 1 0 % の絶対的な改善を示す。ベースライン N I H 肺スコアは、1、2、又は 3 である。各バーは、個々の対象を表す。

【図 1 3】実施例 3 の 5 9 人の対象におけるベースラインからの肺の L e e 症状スケール (L S S) の最良の変化を示す。L S S 肺スコア (白色) は、ベースライン N I H 肺スコアに従ってグループ化される。1 0 ポイントの変化 (ベースラインスコアからの標準偏差の半分) は、臨床的に意味があると考えられた。個々の対象について、ベースラインからの % F E V 1 の対応する最良の変化を黒色で示す。

【図 1 4 - 1】B O S における疾患及び症状の最良奏効メトリクスのヒートマップである。5 9 人の全対象のベースライン特性及び肺奏効の複数のメトリクスにおける最良の改善が示されている。メトリクスの詳細な定義は、表 3 5 に提供される。図 1 4 で使用される略語は、以下の通りである。c G V H D : 慢性移植片対宿主病 ; F : 女性 ; F E V 1 : 1 秒での努力呼気量 ; M : 男性 ; m o d : 中等度 ; N I H : 国立衛生研究所 ; N R : 奏効なし ; P D : 病態進行 ; P F T : 肺機能検査 ; P R : 部分奏効、S D : 安定状態 ; S e v : 重度 ; u n k : 不明。

【図 1 4 - 2】図 1 4 - 1 の続き。

【図 1 4 - 3】図 1 4 - 2 の続き。

【図 1 5 - 1】図 1 5 A - 1 5 G は、B O S における疾患及び症状の複数のメトリクス間の相関を示す。5 8 3 の対の時点の分析では、P F T 評価 (L における % F E V 1 又は F E V 1) と症状メトリクス (L S S 肺サブスコア又は N I H 肺症状スコア) との間に有意な関連がないことが分かった。

【図 1 5 - 2】図 1 5 - 1 の続き。

【図 1 6】ベルモスジル療法中に収集された全ての % 予測 F E V 1 測定値の軌跡を示す。グラフ表示は、奏効者 (N I H 基準による P R 又は C R、n = 1 9) であった実施例 3 の対象の % 予測 F E V 1 測定値を黒色で示し、非奏効者 (n = 4 0) を白色で示している。局所重み付け平滑化 (L O E S S 技術) を用いて生成された奏効者及び非奏効者のフィットラインにより、% 予測 F E V 1 と奏効との間の関係を経時的に視覚的に提示した。

【図 1 7】実施例 3 の対象についての N I H 奏効基準に従って肺 c G V H D の最良の O R R を示す。

【発明を実施するための形態】

【0 0 1 4】

定義

「閉塞性細気管支炎症候群 (B O S) 」は、肺移植又は造血幹細胞移植 (H S C T) 後に生じることがある。H S C T 後の B O S は、肺 c G V H D、肺 c G V H D 又は肺関与を伴う c G V H D としても知られる。c G V H D の病態生理は、3 つの相に分けることができる：組織損傷による早期炎症、適応免疫系の調節不全、並びに慢性炎症及び線維症による異常な組織修復。B O S の診断は、閉塞の発生 (1 秒での努力呼気量 (F E V 1) の減少として測定される)、制限の非存在 (努力肺活量 (F V C) 又は総肺容気量の減少)、及びコンピュータ断層撮影スキャンで観察される陰影の非存在に基づく (K . C . M e y e r , G . R a g h u , G . M . V e r l e d e n , e t a l . , A n i n t e r n a t i o n a l I S H L T / A T S / E R S c l i n i c a l p r a c t i c e g u i d e l i n e : d i a g n o s i s a n d m a n a g e m e n t o f b r o n c h i o l i t i s o b l i t e r a n s s y n d r o m e , E u r . R e s p

10

20

30

40

50

ir. J. 44 (6) (2014) 1479-1503; G. M. Verleden, A. R. Glanville, E. D. Lease, et al., Chronic lung allograft dysfunction: definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT, J. Heart Lung Transplant 38 (5) (2019) 493-503)。特に、FEV1は、allo-HSCT又は肺移植後のBOSにおいて予後マーカーとして同定されている (J. H. Ahn, K. W. Jo, J. W. Song, et al., Prognostic role of FEV1 for survival in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Clin. Transplant. 29 (12) (2015) 1133-1139)。

10

【0015】

肺移植又はHSCT後に生じるBOSは、進行の様々な段階で診断され得る。HSCT後にcGVHDに関連するBOSをスコアするために使用されているNIH肺症状スコアリングシステムは、軽度BOS、中等度BOS及び重度BOSを含むBOS状態及び進行を同定及び／又は監視するために使用され得る。「NIH肺症状スコア」又は「NIH cGVHD肺スコア」という用語は、0～3の範囲の臨床症状ベースのスコアである。スコア0は症状なしに使用され、スコア1は階段による息切れの症状に使用され、スコア2は平地での息切れの症状に使用され、スコア3は安静時の息切れ又は酸素を必要とする息切れに使用される。本明細書で使用される場合、「軽度BOS」という用語は、NIH肺症状スコア1を有する対象を指し、「中等度BOS」という用語は、NIH肺症状スコア2を有する対象を指す。「重度BOS」という用語は、NIH肺症状スコア3を有する対象を指す。

20

【0016】

「初期段階」BOSは、軽度及び中等度BOSの両方を含み、「初期BOS」とも呼ばれ得る。いくつかの実施形態では、「初期BOS」という用語は、1又は2のNIH肺症状スコアを有する対象を指す。いくつかの実施形態では、「重度のBOS」又は「後期BOS」は、3のNIH肺症状スコアを有する対象を指す。

30

【0017】

骨髄移植又は幹細胞移植、又は「同種造血細胞移植 (allo-HCT)」とも呼ばれる「同種造血幹細胞移植 (allo-HSCT)」という用語は、ドナーからの造血細胞が一卵性双生児ではないレシピエントに移植される細胞移植を指す。同種移植のための造血幹細胞の供給源は、末梢血幹細胞 (PBSC) 又は骨髄 (BM) であり得る。いくつかの状況では、臍帯血が使用され得る。ドナー及びレシピエントは、兄弟姉妹などヒト白血球抗原 (HLA) 遺伝子でマッチングされ得る。ドナー及びレシピエントは、半分だけマッチした (ハプロタイプ一致) 親及び子であり得る。骨髄破壊移植は、自己造血幹細胞又は同種造血幹細胞による移植前に、非常に高用量の化学療法又は放射線を使用する。非骨髄破壊移植、又は強度低下移植により、患者は、同種造血幹細胞による移植前に、より強度の低い化学療法を受けることができる。

40

【0018】

ベルモスジルは、経口選択的 rho-関連コイルドコイル含有タンパク質キナーゼ2 (ROCK2) 阻害剤である。ROCK2阻害は、調節不全の適応免疫系及び異常な組織修復の結果として起こる線維症に作用する。(Zanin-Zhorov A, Weiss JM, Nyuydzefe MS, Chen W, Scher JU, Mo R et al Selective oral ROCK2 inhibitor down-regulates IL-21 and IL-17 secretion in human T cells via STAT3-dependent mechanism. Proceedings of the National Academy of

50

Sciences of the United States of America 2014; 111 (47) : 16814-16819. Flynn R, Paz K, Du J, Reichenbach DK, Taylor PA, Panoskaltsis-Mortari A et al. Targeted Rho-associate kinase 2 inhibition suppresses murine and human chronic GVHD through a Stat3-dependent mechanism. Blood 2016; 127 (17) : 2144-2154)。

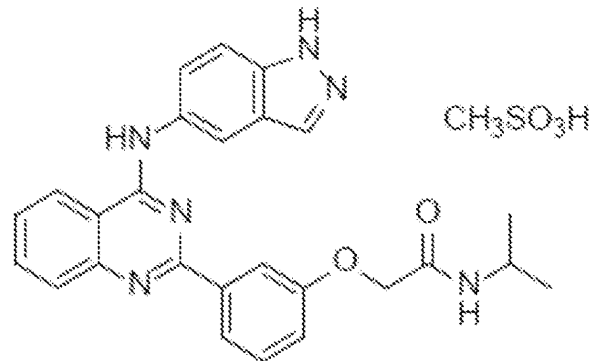
【0019】

本明細書で使用される「ベルモスジル」という用語は、2- {3- [4- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -2-キナゾリニル] フェノキシ} -N- (プロパン-2-イル) アセトアミド及びその薬学的に許容される任意の塩を含むことを意図する。ベルモスジルは、KD025としても知られており、少なくとも2つの以前の全身療法ラインが失敗した後の慢性GVHD患者の治療のために、米国ではREZUROCK (商標) として市販されている。REZUROCK (商標) の活性医薬成分は、分子式 $C_{27}H_{28}N_6O_5S$ のベルモスジルのメシル酸塩であり、分子量は 548.62 g/mol である。ベルモスジルのメシル酸塩の化学名は、2- {3- [4- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -2-キナゾリニル] フェノキシ} -N- (プロパン-2-イル) アセトアミドメタンスルホン酸塩 (1:1) である。ベルモスジルのメシル酸塩の化学構造は以下の通りである。

10

20

【化1】



30

【0020】

ベルモスジルのメシル酸塩は、水にほとんど溶けず、メタノール及びDMFにわずかに可溶性であり、DMSOに可溶性である黄色粉末である。ベルモスジル錠は、経口投与用である。各錠剤は、242.5mgのベルモスジルのメシル酸塩に相当する200mgの遊離塩基を含有する。錠剤はまた、以下の不活性成分を含有する：微結晶セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、コロイド状二酸化ケイ素、及びステアリン酸マグネシウム。錠剤フィルムは、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、タルク、二酸化チタン及び黄色酸化鉄からなる。

40

【0021】

ベルモスジルは、以下の米国特許に記載されている：米国特許第8,357,693号明細書、米国特許第9,815,820号明細書、米国特許第10,183,931号明細書、及び米国特許第10,696,660号明細書。

【0022】

米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health : NIH) が定義する中等度から重度の慢性移植片対宿主病 (cGVHD) の第1選択療法は、コルチコステロイド単独、又はシロリムス若しくはカルシニューリン阻害剤と組み合わせである。(Carpenter PA, Logan BR, Lee SJ, et al : A phase II/III randomized, multicenter

50

trial of prednisone/sirolimus versus prednisone/sirolimus/calcineurin inhibitor for the treatment of chronic graft-versus-host disease: BMT CTN 0801. *Haematologica* 103:1915-1924, 2018)。しかしながら、患者の最大70%が追加の治療法ラインを必要とする。(Bachier CR, Aggarwal SK, Hennegan K, et al: Epidemiology and real-world treatment of chronic graft-versus-host disease post allogeneic hematopoietic cell transplantation: A US claims analysis. Presented at ASH 2019, Orlando, FL, December 7-10, 2019; Lee SJ, Nguyen TD, Onstad L, et al: Success of immunosuppressive treatments in patients with chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transpl* 24:555-562, 2018; Flowers MED, Martin PJ: How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 125:606-615, 2015)。さらに、コルチコステロイドの長期使用は、有意な副作用と関連している。(Biol Blood Marrow Transpl 24:555-562, 2018; Flowers MED, Martin PJ: How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 125:606-615, 2015); MacDonald KPA, Hill GR, Blazar BR: Chronic graft-versus-host disease: Biological insights from preclinical and clinical studies. *Blood* 129:13-21, 2017)。cGVHDの治療のためのコルチコステロイド療法の例としては、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ブデソニドが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0023】

肺機能検査 (PFT) は、肺の容積、容量、流量、及びガス交換を測定する。測定結果を得るために、スパイロメトリ又はプレチスモグラフィを使用し得る。スパイロメトリは、空気を吸入し、呼息する能力を時間に関連して測定する生理学的試験である。スパイロメトリの主な結果は、努力肺活量 (FVC) 及び努力呼気量 (FEV) である。スパイロメトリの手順は、以下の3相を有する: 1) 最大吸気; 2) 呼息の「爆発」; 3) 試験の終わりまでの継続する完全呼息。肺活量 (VC) は、完全な吸気から残気量まで排出されるガスの体積である。FVCは、最大の速度及び努力で呼息する患者を含む。1秒での努力呼気量 (FEV1) は、最大吸気後の努力呼息中に最初の1秒で呼息される空気の体積 (リットル単位) である。通常、最初の1秒で、努力肺活量 (FVC) の少なくとも80%が呼息される。肺プレチスモグラフィを使用して、総肺容量、正常に息を吐くときに肺に残される空気の量 (機能的残気量 (FRC) と呼ばれる)、及び可能な限り息を吐くときに残った空気の量、すなわち残気量 (RC) を測定し得る。吸気及び呼気胸部CTスキャン、18-フルオロデオキシグルコース陽電子放出断層撮影、又はMRIなどの放射線学を用いて、肺機能を測定することもできる。

【0024】

Lee 症状スケール (LSS) 要約スコアは、患者の機能及び健康への影響を測定する。Lee 症状スケールは、cGVHDの症状を測定するために開発された30項目のスケールであり、Lee SJ, Cook EF, Soiffer R, Antin JH. Development and validation of a scale to measure symptoms of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transpla*

n t 2002 ; 8 : 444 - 452 に記載されている。

【0025】

本明細書で使用される場合、「治療ライン」又は「治療法ライン」という用語は、患者の疾患が進行するにつれて異なる治療法が患者に付与される配列又は順序を説明する。初期治療（第1選択療法）は、一定期間後に機能しないか、又は機能を停止することがある。そのような第1選択療法が中止された後、第2の異なる治療（第2選択療法）が付与され得る。後続の治療法ラインは、第2の治療法が機能しないか又は機能を停止した場合に付与され得る。一部の患者は、疾患の経過にわたって複数の治療法ラインを投与され得る。cGVHDを治療するための以前の全身療法の例としては、プレドニゾン、タクロリムス、ECP、シロリムス、イブリチニブ、ルキソリチニブ、MMF、リツキシマブ、MTX、シクロスポリン、イマチニブ、イキサゾミブ、及びオファツムマブが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0026】

本明細書で使用される「対象」又は「患者」という用語は、動物又はヒトを含む。

【0027】

臨床エンドポイントの例としては、以下が挙げられる。全奏効率（ORR）は、試験又は治療グループの中で、一定期間内に治療に対して部分奏効（PR）又は完全奏効（CR）を有する人のパーセンテージである。治療成功生存期間（FFS）は、ベルモスジルの第1の用量から失敗事象までの時間、又はベルモスジルの開始から新たなcGVHD療法の追加までの間隔、基礎疾患の再発、又は非再発性死亡（NRM）までの時間を意味する。全生存期間（OS）は、疾患の診断日又は治療開始日からの時間の長さを意味する。奏効期間（DOR）は、初期奏効（例えば、PR又はCR）の時点から、cGVHDの最良奏効から文書化された進行まで、初期奏効から追加の全身cGVHD療法の開始まで、又は死亡までの時間を意味する。次の治療法までの時間（TTNT）は、その後の全身cGVHD療法の開始までの時間を意味する。

20

【0028】

ステロイド難治性（SR）cGVHDは、プレドニゾンが1～2週間以上1mg/kg/日以上であるときのcGVHD進行、又は1～2ヶ月間0.5mg/kg/日以上であるときの安定したcGVHDとして定義される。

【0029】

免疫抑制療法（IST）は、GVHDを予防するために、典型的には、allo-HSCT後少なくとも6ヶ月間投与される。ISTの例としては、シロリムス、プレドニゾン、並びにタクロリムス及びシクロスポリンなどのカルシニューリン阻害剤が挙げられる。いくつかの実施形態では、標準治療免疫抑制剤は、以下のうちの少なくとも1つを含み得る：カルシニューリン阻害剤、細胞周期阻害剤及びmTOR阻害剤。

30

【0030】

BOSは、同種HSCT後及び肺移植後に発生し得る。肺移植後及び同種HSCT後の閉塞性細気管支炎症候群は異なる疾患であるが、臨床的、イメージング、及び機能的特徴は両方の状況において類似しており、進行性呼吸困難を含み、最終的には慢性咳嗽、痰産生、鼻づまり、及び、呼吸不全をもたらし得る進行性気流制限に関連する。

40

【0031】

慢性肺同種移植片機能不全（CLAD）は、2つのサブタイプ、閉塞性細気管支炎症候群（BOS）及び拘束性同種移植片症候群（RAS）を有する。CLADは、肺移植後の罹患率及び死亡率の主要な原因である。CLADは、気道（BOS）又は肺実質（RAS）のいずれかにおける炎症性及び線維性変化に起因する。CLADの病態は、組織損傷及びその後の線維化促進メディエーターの分泌をもたらす免疫調節不全によって駆動される。CLADの基礎となる機構は、同種造血幹細胞移植後の肺の慢性移植片対宿主病（cGVHD）で見られるものと類似するようである。

【0032】

CLADの命名法は、典型的には以下のように説明される。

50

【 0 0 3 3 】

【 表 1 】

CLADステージ	基準
CLAD 0	現在のFEV ₁ >80% FEV ₁ PTBL
CLAD 1	現在のFEV ₁ >65-80% FEV ₁ PTBL
CLAD 2	現在のFEV ₁ >50-65% FEV ₁ PTBL
CLAD 3	現在のFEV ₁ >35-50% FEV ₁ PTBL
CLAD 4	現在のFEV ₁ ≤35% FEV ₁ PTBL

略語: CLAD = 慢性肺移植片機能不全; FEV₁ = 1秒での努力呼気量; PTBL = 移植後ベースライン。Verleden et al. Chronic lung allograft dysfunction: definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. J Heart Lung Transplant. 2019;38(5):493-503を参照。

【 0 0 3 4 】

いくつかの実施形態では、肺移植後に慢性肺同種移植片機能不全（CLAD）と診断された対象を治療する方法が本明細書に提供され、この方法は、治療有効量の2 - {3 - [4 - (1H-インダゾール-5-イルアミノ) - 2-キナゾリニル] フェノキシ} - N - (プロパン-2-イル) アセトアミド、又はその薬学的に許容される塩（ベルモスジル）を、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。いくつかの実施形態では、CLADは、閉塞性細気管支炎症候群（BOS）を含む。いくつかの実施形態では、CLADは、拘束性同種移植片症候群（RAS）を含む。いくつかの実施形態では、CLADは、ステージ1又はステージ2である。いくつかの実施形態では、CLADは、ステージ1、ステージ2、又はステージ3である。いくつかの実施形態では、CLADは、ステージ1、ステージ2、ステージ3又はステージ4である。いくつかの実施形態では、CLADは、ステージ1である。いくつかの実施形態では、CLADは、ステージ2である。いくつかの実施形態では、対象は軽度のBOSを有する。いくつかの実施形態では、対象は中等度のBOSを有する。いくつかの実施形態では、対象は初期BOSを有する。いくつかの実施形態では、対象は、重度のBOSを有さない。

【 0 0 3 5 】

いくつかの実施形態では、慢性肺同種移植片機能不全（CLAD）と診断された対象を治療する方法が本明細書に提供され、CLADは、肺移植後のBOSであり、方法は、治療有効量の2 - {3 - [4 - (1H-インダゾール-5-イルアミノ) - 2-キナゾリニル] - N - (プロパン-2-イル) アセトアミド、又はその薬学的に許容される塩（ベルモスジル）を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【 0 0 3 6 】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、慢性肺同種移植片機能不全（CLAD）と診断された対象を治療する方法が本明細書に提供され、CLADは、肺移植後のRASであり、方法は、治療有効量の2- {3- [4- (1H-インダゾール-5-イルアミノ)-2-キナゾリニル]-N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、又はその薬学的に許容される塩（ベルモスジル）を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【0037】

いくつかの実施形態では、肺移植後に閉塞性細気管支炎症候群（BOS）と診断された対象を治療する方法が本明細書に提供され、この方法は、治療有効量の2- {3- [4- (1H-インダゾール-5-イルアミノ)-2-キナゾリニル] フェノキシ}-N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、又はその薬学的に許容される塩（ベルモスジル）を、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

10

【0038】

いくつかの実施形態では、同種造血幹細胞移植後に閉塞性細気管支炎症候群（BOS）と診断された対象を治療する方法が本明細書に提供され、この方法は、治療有効量の2- {3- [4- (1H-インダゾール-5-イルアミノ)-2-キナゾリニル] フェノキシ}-N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、又はその薬学的に許容される塩（ベルモスジル）を、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

【0039】

20

いくつかの実施形態では、同種造血幹細胞移植後に閉塞性細気管支炎症候群（BOS）と診断された対象を治療する方法が本明細書に提供され、この方法は、治療有効量の2- {3- [4- (1H-インダゾール-5-イルアミノ)-2-キナゾリニル] フェノキシ}-N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含み、対象は、軽度のBOS又は中等度のBOSを有する。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。いくつかの実施形態では、対象は軽度のBOSを有する。いくつかの実施形態では、対象は中等度のBOSを有する。いくつかの実施形態では、対象は、重度のBOSを有さない。

【0040】

いくつかの実施形態では、肺移植後に慢性肺同種移植片機能不全（CLAD）と診断された対象の治療のための医薬品を調製するための、治療有効量の2- {3- [4- (1H-インダゾール-5-イルアミノ)-2-キナゾリニル] フェノキシ}-N- (プロパン-2-イル) アセトアミド又はその薬学的に許容される塩の使用が提供される。いくつかの実施形態では、肺移植後に慢性肺同種移植片機能不全（CLAD）と診断された対象の治療に使用するための、治療有効量の2- {3- [4- (1H-インダゾール-5-イルアミノ)-2-キナゾリニル] フェノキシ}-N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、又はその薬学的に許容される塩を含む化合物が提供される。

30

【0041】

いくつかの実施形態では、肺移植後に閉塞性細気管支炎症候群と診断された対象の治療のための医薬品を調製するための、治療有効量の2- {3- [4- (1H-インダゾール-5-イルアミノ)-2-キナゾリニル] フェノキシ}-N- (プロパン-2-イル) アセトアミド又はその薬学的に許容される塩の使用が提供される。いくつかの実施形態では、肺移植後に閉塞性細気管支炎症候群と診断された対象の治療に使用するための、治療有効量の2- {3- [4- (1H-インダゾール-5-イルアミノ)-2-キナゾリニル] フェノキシ}-N- (プロパン-2-イル) アセトアミド、又はその薬学的に許容される塩を含む化合物が提供される。

40

【0042】

いくつかの実施形態では、同種造血幹細胞移植後に閉塞性細気管支炎症候群（BOS）と診断された対象の治療のための医薬品を調製するための、治療有効量の2- {3- [4- (1H-インダゾール-5-イルアミノ)-2-キナゾリニル] フェノキシ}-N- (

50

プロパン-2-イル)アセトアミド、又はその薬学的に許容される塩の使用が提供され、任意選択的に、対象は軽度のBOS又は中等度のBOSを有する。

【0043】

いくつかの実施形態では、同種造血幹細胞移植後に閉塞性細気管支炎症候群(BOS)と診断された対象の治療に使用するための、治療有効量の2- {3- [4- (1H-インダゾール-5-イルアミノ)-2-キナゾリニル]フェノキシ}-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド、又はその薬学的に許容される塩を含む化合物が提供され、任意選択的に、対象は軽度のBOS又は中等度のBOSを有する。

【0044】

いくつかの実施形態では、肺移植後に慢性肺同種移植片機能不全(CLAD)と診断された対象を治療する方法が本明細書に提供され、この方法は、2- {3- [4- (1H-インダゾール-5-イルアミノ)-2-キナゾリニル]フェノキシ}-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド、又はその薬学的に許容される塩(ベルモスジル)を、1日200mg及び1日2回200mgから選択される用量で、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

【0045】

いくつかの実施形態では、肺移植又は同種造血幹細胞移植後に閉塞性細気管支炎症候群(BOS)と診断された対象を治療する方法が本明細書に提供され、この方法は、2- {3- [4- (1H-インダゾール-5-イルアミノ)-2-キナゾリニル]フェノキシ}-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド、又はその薬学的に許容される塩(ベルモスジル)を、1日200mg、1日2回200mg、及び1日400mgから選択される用量で、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

【0046】

いくつかの実施形態では、肺移植後に慢性肺同種移植片機能不全(CLAD)と診断された対象を治療する方法が本明細書に提供され、方法は、1日200mg、及び1日2回200mgから選択される用量でベルモスジルを投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

【0047】

いくつかの実施形態では、慢性肺同種移植片機能不全(CLAD)と診断された対象を治療する方法が本明細書に提供され、CLADは、肺移植後のBOSであり、方法は、ベルモスジルを1日200mg、及び1日2回200mgから選択される用量で投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

【0048】

いくつかの実施形態では、慢性肺同種移植片機能不全(CLAD)と診断された対象を治療する方法が本明細書に提供され、CLADは、肺移植後のRASであり、方法は、ベルモスジルを1日200mg、及び1日2回200mgから選択される用量で投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

【0049】

いくつかの実施形態では、肺移植又は同種造血幹細胞移植後に閉塞性細気管支炎症候群(BOS)と診断された対象を治療する方法が本明細書に提供され、ベルモスジルは、所望の奏効が達成されるまで、それを必要とする対象に投与される。いくつかの実施形態では、肺移植又は同種造血幹細胞移植後に閉塞性細気管支炎症候群(BOS)と診断された対象を治療する方法が本明細書に提供され、この方法は、ベルモスジルを、1日200mg、1日2回200mg、及び1日400mgから選択される用量で投与することを含み、ベルモスジルは、所望の奏効が達成されるまで、それを必要とする対象に投与される。いくつかの実施形態では、肺移植又は同種造血幹細胞移植後に閉塞性細気管支炎症候群(BOS)と診断された対象を治療する方法が本明細書に提供され、この方法は、ベルモスジルを、1日200mg、1日2回200mg、及び1日400mgからなる群から選択される用量でそれを必要とする対象に投与することを含み、ベルモスジルは28日サイク

10

20

30

40

50

ルとして投与され、サイクルの数は3～15の範囲である。いくつかの実施形態では、サイクルの数は、3、4、5、10、15、20、25、若しくは30を超え、又は所望の奏効が達成されるまでである。いくつかの実施形態では、所望の奏効は、さらなる疾患進行を含まない。いくつかの実施形態では、所望の奏効は、疾患進行を遅らせることを含む。いくつかの実施形態では、所望の奏効は、肺機能のさらなる低下を含まない。いくつかの実施形態では、所望の奏効は、肺機能の低下を遅らせることを含む。いくつかの実施形態では、ベルモスジルは、疾患進行がなくなるまで投与される。いくつかの実施形態では、ベルモスジルは、肺機能の低下がなくなるまで投与される。いくつかの実施形態では、ベルモスジルの投与は、達成された所望の奏効を保存するために維持される。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

10

【0050】

いくつかの実施形態では、肺移植後に閉塞性細気管支炎症候群（BOS）と診断された対象を治療する方法が本明細書に提供され、この方法は、ベルモスジルを、1日200mg及び1日2回200mgからなる群から選択される用量で、それを必要とする対象に投与することを含む。

【0051】

いくつかの実施形態では、サイクルの数は、3サイクルから奏効喪失までの範囲である。いくつかの実施形態では、サイクルの数は、4サイクルから奏効喪失までの範囲である。いくつかの実施形態では、サイクルの数は、5サイクルから奏効喪失までの範囲である。いくつかの実施形態では、サイクルの数は、6サイクルから奏効喪失までの範囲である。いくつかの実施形態では、サイクルの数は、7サイクルから奏効喪失までの範囲である。いくつかの実施形態では、サイクルの数は、8サイクルから奏効喪失までの範囲である。

20

【0052】

いくつかの実施形態では、同種造血幹細胞移植は、適合HSC Tである。いくつかの実施形態では、同種造血幹細胞移植は、ハプロタイプ一致HSC Tである。

【0053】

いくつかの実施形態では、ベルモスジルは、28日のサイクルで投与される。

【0054】

いくつかの実施形態では、サイクルの数は、3～15である。いくつかの実施形態では、サイクルの数は、3～14、3～13、3～12、3～11、3～10、3～9、3～8、3～7、3～6、3～5、又は3～4の範囲である。いくつかの実施形態では、サイクルの数は、5～11である。いくつかの実施形態では、サイクルの数は、6～12である。いくつかの実施形態では、サイクルの数は、5～10、5～9、又は5～8の範囲である。いくつかの実施形態では、サイクルの数は、5～7である。いくつかの実施形態では、サイクルの数は、5～6である。いくつかの実施形態では、サイクルの数は5である。いくつかの実施形態では、サイクルの数は6である。いくつかの実施形態では、サイクルの数は7である。いくつかの実施形態では、サイクルの数は、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は15である。

30

【0055】

いくつかの実施形態では、ベルモスジルは、1日200mg、1日2回200mg、及び1日400mgからなる群から選択される用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、用量は、1日200mgである。いくつかの実施形態では、用量は、1日2回200mgである。いくつかの実施形態では、用量は、1日400mgである。

40

【0056】

いくつかの実施形態では、肺における治療奏効は、NIH肺症状スコア及び肺機能検査の少なくとも1つによって定義される。いくつかの実施形態では、肺における治療奏効は、肺機能検査のみによって定義される。いくつかの実施形態では、肺における治療奏効は、NIH肺症状スコアのみによって定義される。いくつかの実施形態では、肺機能検査の測定値は、スパイロメトリによって得られる。いくつかの実施形態では、肺機能検査の測

50

定値は、プレチスモグラフィによって得られる。

【0057】

いくつかの実施形態では、肺における治療奏効は、%F E V 1の測定値によって定義される。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療中にベースラインからの%F E V 1の改善を経験する。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療中にベースラインからの%F E V 1の $\geq 5\%$ の絶対的な改善を経験する。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療中にベースラインからの%F E V 1の $\geq 10\%$ の絶対的な改善を経験する。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療中にベースラインからの%F E V 1の $\geq 20\%$ の絶対的な改善を経験する。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療中にベースラインからの%F E V 1の $\geq 1\%$ 、 $\geq 2\%$ 、 $\geq 3\%$ 、 $\geq 4\%$ 、 $\geq 5\%$ 、 $\geq 6\%$ 、 $\geq 7\%$ 、 $\geq 8\%$ 、 $\geq 9\%$ 、 $\geq 10\%$ 、 $\geq 11\%$ 、 $\geq 12\%$ 、 $\geq 13\%$ 、 $\geq 14\%$ 、 $\geq 15\%$ 、 $\geq 16\%$ 、 $\geq 17\%$ 、 $\geq 18\%$ 、 $\geq 19\%$ 、 $\geq 20\%$ 、 $\geq 21\%$ 、 $\geq 22\%$ 、 $\geq 23\%$ 、 $\geq 24\%$ 、 $\geq 25\%$ 、 $\geq 26\%$ 、 $\geq 27\%$ 、 $\geq 28\%$ 、 $\geq 29\%$ 、又は $\geq 30\%$ の絶対的な改善を経験する。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療中にベースラインからの%F E V 1の約5%～約30%の絶対的な改善を経験する。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療中にベースラインからの%F E V 1の約10%～約30%の絶対的な改善を経験する。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療中にベースラインからの%F E V 1の約20%～約30%の絶対的な改善を経験する。

10

【0058】

20

いくつかの実施形態では、肺における治療奏効は、mLでのF E V 1の測定によって定義される。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療中にベースラインからのF E V 1の少なくとも200mLの改善を経験する。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療中にベースラインからのF E V 1の少なくとも100mLの改善を経験する。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療中にベースラインからのF E V 1の少なくとも50mL、少なくとも100mL、少なくとも150mL、少なくとも200mL、少なくとも250mL、少なくとも300mLの改善を経験する。

【0059】

いくつかの実施形態では、F E V 1は、ベースライン及びサイクル2～5の1日目に評価される。いくつかの実施形態では、F E V 1は、ベースライン及びサイクル2の1日目から開始して各サイクルの1日目に評価される。

30

【0060】

いくつかの実施形態では、改善は、少なくとも2回の連続するF E V 1評価にわたって維持される。いくつかの実施形態では、改善は、少なくとも3回の連続するF E V 1評価にわたって維持される。いくつかの実施形態では、改善は、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9又は10回の連続するF E V 1評価にわたって維持される。

【0061】

いくつかの実施形態では、肺における治療奏効は、完全奏効である。いくつかの実施形態では、肺における治療奏効は、部分奏効である。いくつかの実施形態では、肺における治療奏効は、安定状態である。いくつかの実施形態では、肺における治療奏効は、%F E V 1のみの測定による部分奏効から、N I H肺症状スコアの測定による完全奏効にアップグレードされる。

40

【0062】

いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療前に、1のベースラインN I H肺症状スコアを有する。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療前に、2のベースラインN I H肺症状スコアを有する。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療前に、3のベースラインN I H肺症状スコアを有する。

【0063】

いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療中にN I H肺症状スコアの

50

改善を経験する。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療中に、0のN I H肺症状スコアを経験する。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療前に1のベースラインN I H肺症状スコアを有し、対象は、ベルモスジルによる治療中に0のN I H肺症状スコアの改善を経験する。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療前に2のベースラインN I H肺症状スコアを有し、対象は、ベルモスジルによる治療中に0のN I H肺症状スコアの改善を経験する。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療前に3のベースラインN I H肺症状スコアを有し、対象は、ベルモスジルによる治療中に0のN I H肺症状スコアの改善を経験する。

【0064】

いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療中にN I H肺症状スコアの改善を経験する。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療中に、1のN I H肺症状スコアを経験する。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療前に2のベースラインN I H肺症状スコアを有し、対象は、ベルモスジルによる治療中に1のN I H肺症状スコアの改善を経験する。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療前に3のベースラインN I H肺症状スコアを有し、対象は、ベルモスジルによる治療中に1のN I H肺症状スコアの改善を経験する。

10

【0065】

いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療中にN I H肺症状スコアの改善を経験する。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療中に、2のN I H肺症状スコアを経験する。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療前に3のベースラインN I H肺症状スコアを有し、対象は、ベルモスジルによる治療中に2のN I H肺症状スコアの改善を経験する。

20

【0066】

いくつかの実施形態では、肺における治療奏効は、L e e症状スケール肺スコアに従って測定される。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療中に、ベースラインからのL e e症状スケール肺サブスコアの少なくとも10ポイントの低下を経験する。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療中に、ベースラインからのL e e症状スケール肺サブスコアの少なくとも5ポイントの低下を経験する。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルによる治療中に、ベースラインからのL e e症状スケール肺サブスコアの少なくとも1ポイント、2ポイント、3ポイント、4ポイント、5ポイント、6ポイント、7ポイント、8ポイント、9ポイント、10ポイント、11ポイント、12ポイント、13ポイント、14ポイント、15ポイントの低下を経験する。

30

【0067】

いくつかの実施形態では、対象は、慢性移植片対宿主病を有し、慢性移植片対宿主病に対する1～3つの以前の全身療法のラインに失敗している。いくつかの実施形態では、対象は、慢性移植片対宿主病を有し、慢性移植片対宿主病に対する少なくとも2つの以前の全身療法のラインに失敗している。いくつかの実施形態では、対象は、慢性移植片対宿主病を有し、慢性移植片対宿主病に対する2～5つの以前の全身療法のラインに失敗している。いくつかの実施形態では、対象は、慢性移植片対宿主病に対する少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ又は少なくとも10個の以前の全身療法のラインに失敗している。

40

【0068】

いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルの前に、移植片対宿主病の最後の治療に対する完全奏効を経験した。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルの前に、移植片対宿主病の最後の治療に対する部分奏効を経験した。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルの前に、移植片対宿主病の最後の治療に対する安定状態を経験した。

【0069】

いくつかの実施形態では、慢性移植片対宿主病に対する全身療法の以前のラインは中止されている。

50

【0070】

いくつかの実施形態では、全身療法の以前のラインは、プレドニゾン、タクロリムス、ECP、シロリムス、イブリチニブ、ルキソリチニブ、MMF、リツキシマブ、MTX、シクロスポリン、イマチニブ、イキサゾミブ、及びオフアツムマブからなる群から選択される。

【0071】

いくつかの実施形態では、cGVHDは、ステロイド難治性（SR）cGVHDである。

【0072】

いくつかの実施形態では、対象は、併用コルチコステロイド療法を受けている。いくつかの実施形態では、併用コルチコステロイド療法は、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン及びブデソニドからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、併用コルチコステロイド療法は、プレドニゾンである。いくつかの実施形態では、併用コルチコステロイド療法の用量は、ベルモスジル治療の少なくとも1サイクルの後に低下される。いくつかの実施形態では、併用コルチコステロイド療法の用量は、ベルモスジル治療の少なくとも1サイクルの後に少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、又は少なくとも約70%低下される。いくつかの実施形態では、併用コルチコステロイド療法の用量は、ベルモスジル治療の少なくとも1サイクルの後に、約10%～約70%、約15%～約65%、約20%～約60%、約30%～約60%、約35%～約60%、約40%～約60%、又は約45%～約55%低下される。いくつかの実施形態では、併用コルチコステロイド療法は、ベルモスジル治療の少なくとも1サイクルの後に中止される。

【0073】

いくつかの実施形態では、対象は、併用カルシニューリン阻害剤療法を受けている。

【0074】

いくつかの実施形態では、対象は、同種骨髄移植又は造血幹細胞移植を受けた。いくつかの実施形態では、対象は、グルココルチコイド療法及びカルシニューリン療法を受けている。いくつかの実施形態では、グルココルチコイド療法を受けている。いくつかの実施形態では、対象は、一般に免疫抑制性であるとはみなされない1つ以上の併用療法を受けている。いくつかの実施形態では、対象は、併用体外循環式光化学療法（ECP）を受けている。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも2ヶ月間のコルチコステロイド療法後に、cGVHDにおける臨床試験の基準に関する2014年のNIHコンセンサス開発プロジェクトによって定義されるように、持続的な活性cGVHD症状を有する。いくつかの実施形態では、対象は、3つ以下の以前のcGVHDの治療ラインを受けた。いくつかの実施形態では、対象は、 >40 のKarnofskyパフォーマンススケールを有する。いくつかの実施形態では、対象は、 $\geq 1.5 \times 10^9 / L$ の絶対好中球数（前の週に骨髄増殖因子を有さない）及び $\geq 50 \times 10^9 / L$ の血小板数（前の2週以内に輸血又はトロンボポエチン又はトロンボポエチン類似体を有さない）を有する。いくつかの実施形態では、対象は、総ビリルビン $\leq 1.5 \times$ 正常上限（ULN）、ALT及びAST $\leq 3 \times$ ULN、腎臓病における食事の4変数修飾（MDRD-4）変数式を使用する糸球体濾過率（GFR） $\geq 30 mL / 分 / 1.73 m^2$ を有する。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも18歳であり、いくつかの実施形態では、対象は妊娠していない。

【0075】

いくつかの実施形態では、対象は、以下の特徴の少なくとも1つを有する：同種骨髄移植を受けたことがある；造血幹細胞移植を受けたことがある；グルココルチコイド療法及びカルシニューリン療法を受けている；グルココルチコイド療法を受けている；一般に免疫抑制とはみなされない1つ以上の併用療法を受けている；併用体外循環式光化学療法〔ECP〕を受けている；少なくとも2ヶ月間のコルチコステロイド療法後に、cGVHDにおける臨床試験の基準に関する2014年のNIHコンセンサス開発プロジェクトによって定義されるように、持続的な活性cGVHD症状を有する；3つ以下の以前のcGV

H D の治療ラインを受けた； > 40 の K a r n o f s k y パフォーマンススケールを有する； $\geq 1.5 \times 10^9 / L$ の絶対好中球数（前の週に骨髄増殖因子を有さない）及び $\geq 50 \times 10^9 / L$ の血小板数（前の2週以内に輸血又はトロンボポエチン又はトロンボポエチン類似体を有さない）を有する；総ビリルビン $\leq 1.5 \times$ 正常上限（U L N）、A L T 及び A S T $\leq 3 \times$ U L N、腎臓病における食事の4変数修飾（M D R D - 4）変数式を使用する糸球体濾過率（G F R） $\geq 30 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ を有する；少なくとも18歳である；妊娠していない。

【0076】

いくつかの実施形態では、対象は、治験的 G V H D 治療を同時に受けていない。いくつかの実施形態では、対象は、急性 G V H D を有さない。いくつかの実施形態では、対象は、妊娠していないか、又は授乳中ではない。いくつかの実施形態では、対象は、C Y P 3 A 4 アイソザイムの中程度若しくは強い阻害剤であることが一般に知られている薬物、又は中程度若しくは強い C Y P 3 A 4 誘導剤である薬物を服用していない。いくつかの実施形態では、対象は、制御不良の精神疾患の病歴を有さない。いくつかの実施形態では、対象は、冠動脈疾患の病歴を有さない。いくつかの実施形態では、対象は、前の6ヶ月間に定期的且つ過剰なアルコールの使用を有さず、これは、男性では週当たりアルコール摂取量 > 14 杯、又は女性では週当たりアルコール摂取量 > 7 杯として定義される（ここで、約 10 g のアルコールは1「杯」単位に等しく、1単位は蒸留酒の1オンス、ビールの12オンス、又はワインの4オンスに等しい）。いくつかの実施形態では、対象は、ヒト免疫不全ウイルス（H I V）又は活性C型肝炎ウイルス（H C V）又はB型肝炎ウイルス（H B V）の病歴を有さない。いくつかの実施形態では、対象は、皮膚の完全に切除された基底細胞若しくは扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌、切除された非浸潤性乳管癌、又は治療切除後の低リスク前立腺癌を除いて、過去の3年以内に別の悪性腫瘍（移植が実施された悪性腫瘍以外）と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、基礎となる癌の再発又は移植後のリンパ増殖性疾患を有さない。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルへの以前の曝露又はベルモスジル若しくは他の R O C K 2 阻害剤に対する既知のアレルギー／感受性を有さない。いくつかの実施形態では、対象は、m T O R（ラパマイシンの哺乳動物標的）阻害剤を含む、G V H D 用の他の免疫抑制薬を服用していない。いくつかの実施形態では、対象は、Q T c F $> 450 \text{ m s e c}$ を有さない。

【0077】

いくつかの実施形態では、対象は、以下の特徴の少なくとも1つを有する：治験的 G V H D 治療を同時に受けていない；急性 G V H D を有さない；妊娠又は授乳していない；C Y P 3 A 4 アイソザイムの中程度若しくは強い阻害剤であることが一般に知られている薬物、又は中程度若しくは強い C Y P 3 A 4 誘導剤である薬物を服用していない；制御不良の精神疾患の病歴を有さない；冠動脈疾患の病歴を有さない；前の6ヶ月間にアルコールの定期的且つ過剰な使用を有さず、これは、男性では週当たりアルコール摂取量 > 14 杯、又は女性では週当たりアルコール摂取量 > 7 杯として定義される（ここで、約 10 g のアルコールは1「杯」単位に等しく、1単位は蒸留酒の1オンス、ビールの12オンス、又はワインの4オンスに等しい）；ヒト免疫不全ウイルス（H I V）の病歴を有さない；活性C型肝炎ウイルス（H C V）の病歴を有さない；B型肝炎ウイルス（H B V）の病歴を有さない；皮膚の完全に切除された基底細胞若しくは扁平上皮癌、切除された子宮頸部上皮内癌、又は治療切除後の低リスク前立腺癌を除いて、過去の3年以内に別の悪性腫瘍（移植が実施された悪性以外）と診断されていない；基礎となる癌の再発又は移植後のリンパ増殖性疾患を有さない；ベルモスジルへの以前の曝露を有さない；ベルモスジル又は他の R O C K 2 阻害剤に対する既知のアレルギー／感受性を有さない；m T O R（ラパマイシンの哺乳動物標的）阻害剤を含む G V H D 用の他の免疫抑制薬を服用していない；及び Q T c F $> 450 \text{ m s e c}$ を有さない。

【0078】

いくつかの実施形態では、対象は、以下の特徴の少なくとも1つを有する：同種骨髄移植を受けたことがある；造血幹細胞移植を受けたことがある；グルココルチコイド療法及

10

20

30

40

50

びカルシニューリン療法を受けている；グルココルチコイド療法を受けている；一般に免疫抑制とはみなされない1つ以上の併用療法を受けている；併用体外循環式光化学療法〔ECP〕を受けている；少なくとも2ヶ月間のコルチコステロイド療法後に、cGVHDにおける臨床試験の基準に関する2014年のNIHコンセンサス開発プロジェクトによって定義されるように、持続的な活性cGVHD症状を有する；3つ以下の以前のcGVHDの治療ラインを受けた； >40 のKarnofskyパフォーマンススケールを有する； $\geq 1.5 \times 10^9 / L$ の絶対好中球数（前の週に骨髄増殖因子を有さない）及び $\geq 50 \times 10^9 / L$ の血小板数（前の2週以内に輸血又はトロンボポエチン又はトロンボポエチン類似体を有さない）を有する；総ビリルビン $\leq 1.5 \times$ 正常上限（ULN）、ALT及びAST $\leq 3 \times$ ULN、腎臓病における食事の4変数修飾（MDRD-4）変数式を使用する糸球体濾過率（GFR） $\geq 30 mL / 分 / 1.73 m^2$ を有する；少なくとも18歳である；妊娠又は授乳していない；治験的GVHD治療を同時に受けていない；急性GVHDを有さない；CYP3A4アイソザイムの中程度若しくは強い阻害剤であることが一般に知られている薬物、又は中程度若しくは強いCYP3A4誘導剤である薬物を服用していない；制御不良の精神疾患の病歴を有さない；冠動脈疾患の病歴を有さない；前の6ヶ月間にアルコールの定期的且つ過剰な使用を有さず、これは、男性では週当たりアルコール摂取量 >14 杯、又は女性では週当たりアルコール摂取量 >7 杯として定義される（ここで、約10gのアルコールは1「杯」単位に等しく、1単位は蒸留酒の1オンス、ビールの12オンス、又はワインの4オンスに等しい）；ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の病歴を有さない；活性C型肝炎ウイルス（HCV）の病歴を有さない；B型肝炎ウイルス（HBV）の病歴を有さない；皮膚の完全に切除された基底細胞若しくは扁平上皮癌、切除された子宮頸部上皮内癌、又は治療切除後の低リスク前立腺癌を除いて、過去の3年以内に別の悪性腫瘍（移植が実施された悪性以外）と診断されていない；基礎となる癌の再発又は移植後のリンパ増殖性疾患を有さない；ベルモスジルへの以前の曝露を有さない；ベルモスジル又は他のROCK2阻害剤に対する既知のアレルギー／感受性を有さない；mTOR（ラパマイシンの哺乳動物標的）阻害剤を含む、GVHD用の他の免疫抑制薬を服用していない；並びにQTcf $>450 msec$ を有さない。

10

20

30

40

50

【0079】

いくつかの実施形態では、対象は、同種造血細胞移植を受けたことがある。いくつかの実施形態では、対象は、cGVHDの全身療法の少なくとも2ライン、且つ5ライン以下を以前に受けたことがある。いくつかの実施形態では、対象は、前の2週間にわたって安定した用量でグルココルチコイド療法を受けている。いくつかの実施形態では、対象は、持続的なcGVHD症状を有する。いくつかの実施形態では、対象は、 ≥ 60 のKarnofsky（ ≥ 16 歳の場合）／Lansky（ <16 歳の場合）パフォーマンススコアを有する。いくつかの実施形態では、対象は、 $\geq 1.5 \times 10^9 / L$ の絶対好中球数及び $\geq 50 \times 10^9 / L$ の血小板数を有する。いくつかの実施形態では、対象は、ALT及びAST $\leq 3 \times$ ULN、総ビリルビン $\leq 1.5 \times$ ULN、及びMDRD-4変数式を使用した糸球体濾過率（GFR） $\geq 30 mL / 分 / 1.73 m^2$ を有する。いくつかの実施形態では、対象は、体重 $\geq 40 kg$ である。いくつかの実施形態では、対象は、併用コルチコステロイド療法を受けている。いくつかの実施形態では、対象は、併用カルシニューリン阻害剤療法を受けている。いくつかの実施形態では、対象は、シロリムス、MMF、メトトレキサート、リツキシマブ、及び体外循環式光化学（ECP）療法の1つ以上を同時に受けている。

【0080】

いくつかの実施形態では、対象は、以下の特徴の少なくとも1つを有する：同種造血細胞移植を受けたことがある；cGVHDの全身療法の少なくとも2ライン、且つ5ライン以下を以前に受けたことがある；前の2週間にわたって安定した用量でグルココルチコイド療法を受けている；持続的なcGVHD症状を有する； ≥ 60 のKarnofsky（ ≥ 16 歳の場合）／Lansky（ <16 歳の場合）パフォーマンススコアを有する； $\geq 1.5 \times 10^9 / L$ の絶対好中球数及び $\geq 50 \times 10^9 / L$ の血小板数を有する；ALT

及び $AST \leq 3 \times ULN$ 、総ビリルビン $\leq 1.5 \times ULN$ 、及び $MDRD-4$ 変数式を使用した糸球体濾過率 (GFR) $\geq 30 mL / 分 / 1.73 m^2$ を有する；体重 $\geq 40 kg$ である；少なくとも 18 歳である；併用コルチコステロイド療法を受けている；併用カルシニューリン阻害剤療法を受けている；並びにシロリムス、MMF、メトトレキサート、リツキシマブ、及び体外循環式光化学 (ECP) 療法の 1 つ以上を同時に受けている。

【0081】

いくつかの実施形態では、対象は、全身 $cGVHD$ 治療を受けていない。いくつかの実施形態では、対象は、基礎となる癌の組織学的再発又は移植後のリンパ増殖性疾患を有さない。いくつかの実施形態では、対象は、イブルチニブとの併用治療を受けていない。いくつかの実施形態では、対象は、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 若しくは C 型肝炎ウイルス (HCV) の病歴又は B 型肝炎ウイルス (HBV) の病歴を有さない。いくつかの実施形態では、対象は、皮膚の完全に切除された基底細胞若しくは扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌、切除された非浸潤性乳管癌、又はグリーソンスコアが < 6 であり、且つ 12 ヶ月にわたって安定した PSA を有する前立腺癌を除いて、過去の 3 年以内に別の悪性腫瘍（移植が実施された悪性腫瘍以外）と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジルへの以前の曝露を有さない。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジル又は任意の他の $ROCK2$ 阻害剤に対する既知のアレルギー／感受性を有さない。いくつかの実施形態では、対象は、 $QTc(F) > 480 msec$ を有さない。いくつかの実施形態では、対象は、 $FEV1 \leq 39\%$ 又は 3 の肺スコアを有さない。

【0082】

いくつかの実施形態では、対象は、以下の特徴の少なくとも 1 つを有する：全身 $cGVHD$ 治療を受けていない；基礎となる癌の組織学的再発又は移植後リンパ増殖性疾患を有さない；イブルチニブとの併用治療を受けていない；ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の病歴を有さない； C 型肝炎ウイルス (HCV) を有さない； B 型肝炎ウイルス (HBV) の病歴を有さない；皮膚の完全に切除された基底細胞若しくは扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌、切除された非浸潤性乳管癌、又はグリーソンスコアが < 6 であり、且つ 12 ヶ月にわたって安定した PSA を有する前立腺癌を除いて、過去の 3 年以内に別の悪性腫瘍（移植が実施された悪性腫瘍以外）と診断されていない；ベルモスジルへの以前の曝露を有さない；ベルモスジル又は任意の他の $ROCK2$ 阻害剤に対する既知のアレルギー／感受性を有さない； $QTc(F) > 480 msec$ を有さない；及び $FEV1 \leq 39\%$ 又は 3 の肺スコアを有さない。

【0083】

いくつかの実施形態では、対象は、以下の特徴の少なくとも 1 つを有する：同種造血細胞移植を受けたことがある； $cGVHD$ の全身療法の少なくとも 2 ライン、且つ 5 ライン以下を以前に受けたことがある；前の 2 週間にわたって安定した用量でグルココルチコイド療法を受けている；持続的な $cGVHD$ 症状を有する； ≥ 60 の $Karnofsky$ (≥ 16 歳の場合) / $Lansky$ (< 16 歳の場合) パフォーマンススコアを有する； $\geq 1.5 \times 10^9 / L$ の絶対好中球数及び $\geq 50 \times 10^9 / L$ の血小板数を有する； ALT 及び $AST \leq 3 \times ULN$ 、総ビリルビン $\leq 1.5 \times ULN$ 、及び $MDRD-4$ 変数式を使用した糸球体濾過率 (GFR) $\geq 30 mL / 分 / 1.73 m^2$ を有する；体重 $\geq 40 kg$ である；少なくとも 18 歳である；併用コルチコステロイド療法を受けている；併用カルシニューリン阻害剤療法を受けている；シロリムス、MMF、メトトレキサート、リツキシマブ、及び体外循環式光化学 (ECP) 療法の 1 つ以上を同時に受けている；全身 $cGVHD$ 治療を受けていない；基礎となる癌の組織学的再発又は移植後のリンパ増殖性疾患を有さない；イブルチニブとの併用治療を受けていない；ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の病歴を有さない；活性 C 型肝炎ウイルス (HCV) の病歴を有さない； B 型肝炎ウイルス (HBV) の病歴を有さない；皮膚の完全に切除された基底細胞若しくは扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌、切除された非浸潤性乳管癌、又はグリーソンスコアが < 6 であり、且つ 12 ヶ月にわたって安定した PSA を有する前立腺癌を除いて、過去の 3 年以内に別の悪性腫瘍（移植が実施された悪性腫瘍以外）と診断されていない；ベルモスジルへの以

前の曝露を有さない；ベルモスジル又は他の R O C K 2 阻害剤に対する既知のアレルギー／感受性を有さない；Q T c (F) > 4 8 0 m s e c を有さない；並びに F E V 1 ≤ 3 9 % 又は 3 の肺スコアを有さない。

【 0 0 8 4 】

いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも 1 8 歳である。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも 1 年前に両側肺移植を受けた。いくつかの実施形態では、対象は、前の 9 ヶ月以内に C L A D の診断を受けた。いくつかの実施形態では、対象は、C L A D ステージ 1 又は 2 を有し、P T B L の > 5 0 % ~ 8 0 % の F E V 1 を有する。いくつかの実施形態では、対象は、進行性 C L A D を有する。いくつかの実施形態では、対象は、併用コルチコステロイド療法を受けている。いくつかの実施形態では、対象は、カルシニューリン阻害剤、細胞周期阻害剤、及び m T O R i の 1 つ以上との併用療法を受けている。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも 6 週間前にアジスロマイシン併用療法を受けた。いくつかの実施形態では、対象は、肥満度指数 ≥ 1 8 k g / m ² を有する。

10

【 0 0 8 5 】

いくつかの実施形態では、対象は、以下の特徴の少なくとも 1 つを有する：少なくとも 1 8 歳である；少なくとも 1 年前に両側肺移植を受けた；前の 9 ヶ月以内に C L A D の診断を受けた；C L A D ステージ 1 又は 2 を有し、且つ P T B L の > 5 0 % ~ 8 0 % の F E V 1 を有する；進行性 C L A D を有する；併用コルチコステロイド療法を受けている；カルシニューリン阻害剤、細胞周期阻害剤及び m T O R i の 1 つ以上との併用療法を受けている；以前に少なくとも 6 週間の併用アジスロマイシン療法を受けている；並びに肥満度指数 ≥ 1 8 k g / m ² を有する。

20

【 0 0 8 6 】

いくつかの実施形態では、対象は、移植後のベースライン値の ≤ 5 0 % の F E V 1 を有さない（C L A D 3 及び 4）。いくつかの実施形態では、対象は、ベルモスジル又はその成分のいずれに対しても不耐容ではない。いくつかの実施形態では、対象は、肺機能検査を実行する能力に影響を及ぼし得るいかなる状態も有さない。いくつかの実施形態では、対象は、非 C L A D 原因によって説明され得る肺機能低下を有さない。いくつかの実施形態では、対象は、皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮細胞癌の完全切除、上皮内悪性腫瘍又は治療後の低リスク前立腺癌を除いて、過去の 3 年以内に悪性腫瘍の診断又は治療されていない。いくつかの実施形態では、対象は、未治療の症候性胃食道逆流症（G E R D）を有さない。いくつかの実施形態では、対象は、室内空気で < 8 8 % のベースライン安静時酸素飽和度又は安静時の補助酸素の使用を有さない。いくつかの実施形態では、対象は、Q T 間隔の既知の延長（> 4 8 0 m s e c）を有さない。いくつかの実施形態では、対象は、アジスロマイシン及び標準治療免疫抑制剤以外の C L A D の以前の治療法を受けていない。いくつかの実施形態では、対象は、以前にベルモスジルを受けていない。いくつかの実施形態では、対象は、アジスロマイシン、エリスロマイシン、任意のマクロライド、又は任意のケトライド薬に対する既知の過敏症を有さない。いくつかの実施形態では、標準治療免疫抑制剤は、以下のうちの少なくとも 1 つを含み得る：カルシニューリン阻害剤、細胞周期阻害剤及び m T O R 阻害剤。

30

【 0 0 8 7 】

いくつかの実施形態では、対象は、以下の特徴の少なくとも 1 つを有する：移植後のベースライン値の ≤ 5 0 % の F E V 1 を有さない（C L A D 3 及び 4）；ベルモスジル又はその成分のいずれに対しても不耐容ではない；肺機能検査を実行する能力に影響を及ぼし得るいかなる状態も有さない；非 C L A D 原因によって説明され得る肺機能低下を有さない；皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮細胞癌の完全切除、上皮内悪性腫瘍又は治療後の低リスク前立腺癌を除いて、過去の 3 年以内に悪性腫瘍の診断又は治療されていない；未治療の症候性胃食道逆流症（G E R D）を有さない；室内空気で < 8 8 % のベースライン安静時酸素飽和度又は安静時の補助酸素の使用を有さない；Q T 間隔の既知の延長（> 4 8 0 m s e c）を有さない；アジスロマイシン及び標準治療免疫抑制剤以外の C L A D の以前の治療法を受けていない；以前にベルモスジルを受けていない；並びにアジスロマイ

40

50

シン、エリスロマイシン、任意のマクロライド、又は任意のケトライド薬に対する既知の過敏症を有さない。いくつかの実施形態では、標準治療免疫抑制剤は、以下のうちの少なくとも1つを含み得る：カルシニューリン阻害剤、細胞周期阻害剤及びmTOR阻害剤。

【0088】

いくつかの実施形態では、対象は、以下の特徴の少なくとも1つを有する：少なくとも18歳である；少なくとも1年前に両側肺移植を受けた；過去の9ヶ月以内にCLADの診断を受けた；CLADステージ1又は2を有し、且つ>PTBLの50%～80%のFEV1を有する；併用コルチコステロイド療法を受けている；カルシニューリン阻害剤、細胞周期阻害剤及びmTORiの1つ以上との併用療法を受けている；以前に少なくとも6週間の併用アジスロマイシン療法を受けている；肥満度指数 $\geq 18 \text{ kg/m}^2$ を有する；移植後のベースライン値の $\leq 50\%$ のFEV1を有さない（CLAD3及び4）；ベルモスジル又はその成分のいずれに対しても不耐容ではない；肺機能検査を実行する能力に影響を及ぼし得るいかなる状態も有さない；非CLAD原因によって説明され得る肺機能低下を有さない；皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮細胞癌の完全切除、上皮内悪性腫瘍又は治療後の低リスク前立腺癌を除いて、過去の3年以内に悪性腫瘍の診断又は治療されていない；未治療の症候性胃食道逆流症（GERD）を有さない；室内空気中 $< 88\%$ のベースライン安静時酸素飽和度又は安静時の補助酸素の使用を有さない；QT間隔の既知の延長（ $> 480 \text{ msec}$ ）を有さない；アジスロマイシン及び標準治療免疫抑制剤以外のCLADの以前の治療法を受けていない；以前にベルモスジルを受けていない；並びにアジスロマイシン、エリスロマイシン、任意のマクロライド、又は任意のケトライド薬に対する既知の過敏症を有さない。いくつかの実施形態では、標準治療免疫抑制剤は、以下のうちの少なくとも1つを含み得る：カルシニューリン阻害剤、細胞周期阻害剤及びmTOR阻害剤。

10

20

【実施例】

【0089】

実施例1：ベルモスジルの第IIa相、非盲検、用量探索試験

対象適格性

適格な患者は、1～3つの以前の全身療法ラインを受けた後に持続的なcGVHD症状を有する ≥ 18 歳の同種骨髄移植又は同種造血細胞移植（alloHCT）レシピエントであり、カルシニューリン阻害剤及び／又は併用体外循環式光化学療法を伴う又は伴わないコルチコステロイド治療を受けていた。ベルモスジルは、cGVHD進行又は許容できない毒性まで継続された。

30

【0090】

組み入れ基準。同種骨髄移植又は造血幹細胞移植を有した少なくとも18歳の成人男性及び女性対象。試験参加時に、cGVHDに対してグルココルチコイド療法及びカルシニューリン療法又はグルココルチコイド療法単独を受けた。グルココルチコイド療法なしのカルシニューリン療法のための参加者は、適格ではなかった。参加者はまた、免疫抑制性ではないと考えられる他の治療法（体外循環式光化学療法；ECP）を受け、ケースバイケースでこの試験への登録について考慮された。少なくとも2ヶ月のステロイド療法後に、cGVHDにおける臨床試験の基準に関する2014年の国立衛生研究所コンセンサス開発プロジェクトによって定義される持続的な活性cGVHD症状を有した。cGVHDに対する3つ以下の以前の治療ライン。40を超える（ $>$ ）Karnofskyパフォーマンススケール。以下のような登録前の14日中に評価された適切な臓器機能及び骨髄機能：1. $5 \times 10^9 / \text{L}$ 以上（ $\geq$ ）の絶対好中球数（試験登録の1週以内に骨髄増殖因子を含まない）； $\geq 50 \times 10^9 / \text{L}$ の血小板数（試験登録の2週以内に輸血又はトロンボポエチン又はトロンボポエチン類似体を含まない）；十分な安全性検査値：1. $5 \times$ 正常上限（ULN）以下（ $\leq$ ）の総ビリルビン；ALT及びAST $\leq 3 \times \text{ULN}$ ；腎臓病変数式における食事の4変数修飾を使用する糸球体濾過率1.73平方メートル当たり1分当たり ≥ 30 ミリリットル（ $\text{mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ ）。

40

【0091】

50

除外基準。妊娠中又は授乳中の女性参加者。試験参加の28日以内に治験的GVHD治療を受けた。急性GVHDを有した。シトクロム(CYP)3A4アイソザイムの中程度若しくは強い阻害剤であることが知られている任意の薬物、又は中程度若しくは強いCYP3A4誘導剤である任意の薬物を服用した。治験責任医師の意見で、参加者を試験に不適当にする重度の疾患又は任意の他の状態(制御不良の精神疾患又は冠動脈疾患など)の病歴又は他の証拠。アルコール摂取量が男性では週>14杯、女性では週>7杯と定義される、試験参加前の6ヶ月以内のアルコールの定期的及び過剰な使用。アルコールの約10グラムは、1「杯」単位に等しい。1単位は、蒸留酒の1オンス、ビールの12オンス、又はワインの4オンスに相当する。ヒト免疫不全ウイルス又は活性C型肝炎ウイルス又はB型肝炎ウイルスの既知の病歴。登録の3年以内に別の悪性腫瘍(移植が実施された悪性腫瘍以外)と診断された。ただし、皮膚の完全に切除された基底細胞若しくは扁平上皮癌、切除された子宮頸部上皮内癌、切除された非浸潤性乳管癌、又は治療切除後の低リスク前立腺癌を除く。スクリーニング時の基礎となる癌の再発又は移植後のリンパ増殖性疾患。ベルモスジルへの以前の曝露、又はベルモスジル若しくは他のRh関連タンパク質キナーゼ2阻害剤に対する既知のアレルギー/感受性を有した。ラパマイシン阻害剤の哺乳動物標的を含むGVHDのための他の免疫抑制薬を服用した(注:ステロイド、カルシニューリン阻害剤、及びECPのみが許容される)。Fridericiaの式を使用して>450ミリ秒の補正QT間隔。

10

【0092】

試験デザイン及び治療

患者は、3つの連続するコホートに登録された:コホート1は、ベルモスジル200mgを1日1回受け、コホート2は、ベルモスジル200mgを1日2回受け、コホート3は、ベルモスジル400mgを1日1回受けた。(図1)後続コホートの登録前に、8人の患者が2ヶ月の治療に達した後に、以前の各コホートの安全性データを分析して、安全性シグナルがないことを確認した。2ヶ月の時間枠を選択したのは、これまでの全ての臨床的に有意なベルモスジル関連有害事象(AES)が、ベルモスジルの開始から≤36日で発生していたからである。安全性の懸念は確認されず、計画的な用量上昇が可能となった。

20

【0093】

ベルモスジルを、疾患の進行又は許容できない毒性が生じるまで28日間のサイクルで経口投与した。進行は、2014年のNIH cGVHDコンセンサス基準に従って定義された。試験が終了するまで、8週毎に長期フォローアップを行った。ベルモスジル療法の4週後、コルチコステロイド療法は、治験責任医師の裁量で漸減させることができた。スクリーニングは、最初の試験用量の28日以内に実施した。奏効は、最初は2サイクル後に評価されたが、これは、サイクル2の1日目から開始して、各サイクルの1日目に奏効を評価するように修正された。

30

【0094】

試験エンドポイント

一次有効性エンドポイントは、任意の時点で、2014年のNIH cGVHDコンセンサス基準に従って、完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)のいずれかを達成した患者の割合として定義されるORRであった。ベルモスジル後の次の治療法ライン前の奏効評価のみをORRにカウントした。全ての奏効を治験責任医師によって評価した。二次エンドポイントは、PR又はCR、奏効期間(DOR)、臓器系別の奏効率、LSSスコア、コルチコステロイド用量低下、次治療までの時間(TTNT)、無増悪生存期間(FFS)、及び全生存期間(OS)の最良奏効を有したステロイド依存性cGVHDを有する患者の数及びパーセンテージを含んでいた。ベルモスジルの安全性及び忍容性を、試験全体を通してAE評価、身体検査、バイタルサイン測定、検査室検査、及び心電図によって評価した。投与前サンプルを、末梢血中の免疫細胞サブタイプの評価を含む薬力学的(PD)評価のために収集した。

40

【0095】

50

統計分析

コホート当たりの16患者のサンプルサイズでは、この試験参加者が仮定されたサンプルサイズの確率計算から導き出された、基礎率が $\geq 14\%$ のAEを経験する ≥ 1 試験参加者の $> 90\%$ の確率を有した。臨床的に意味があると決定された 25% の最良のORRを仮定すると、この試験は、コホート当たり ≥ 2 患者において奏効を示す確率が約 90% であると予想された。この試験では、有効性、AE、又はPD分析に関してコホート間に有意な差を示すように検出力が与えられなかった。一次分析は、試験薬の ≥ 1 用量を受ける登録患者として定義される安全性集団を使用して実施した。Clopper-Pearson（正確）法を使用して、ORRの両側 $95\% \text{ CI}$ を構築した。カプラン・マイヤー（K-M）法を使用して、FFS及びOSの推定値を計算した。

10

【0096】

結果。対象

合計54人の患者が、連続コホートに登録された：コホート1の17患者、コホート2の16患者、及びコホート3の21患者（図1）。この分析のデータカットオフ時点で、フォローアップ期間の中央値は、コホート1では36ヶ月、コホート2では32ヶ月、コホート3では24ヶ月であった。フォローアップ期間全体の中央値は、29ヶ月（範囲、1～39ヶ月）であった。

【0097】

人口統計及びベースライン特性は、コホート全体で同等であった（表1、表2）。ベースラインでの年齢中央値は、52歳（範囲、20～75歳）であった。cGVHD診断から治療までの時間の中央値は、コホート1で最長の26ヶ月であった（それぞれコホート2及び3の18ヶ月及び16ヶ月と比較して）。治験責任医師の評価により、患者の78%が重度のcGVHDを有していた。患者の半数は、 ≥ 4 臓器の関与を有しており、コホート3のより多くの患者は、コホート1（24%）及び2（19%）の患者と比較して、肺への関与（48%）を有していた。ベースラインのコルチコステロイド用量中央値（ $\text{mg} / \text{kg} / \text{d}$ プレドニゾン当量）は、コホート全体でそれぞれ0.22、0.19及び0.17であった。コホート1の患者は、3つの中央値の以前の治療ラインを受けていたが、コホート2及び3の患者は、2つの中央値の以前の治療ラインを受けていた。患者の73%（48人中35人、6人の患者についてはデータが入手できない）は、試験登録前の最終治療ラインに難治性であった。CONSORT図（図1）は、患者の傾向を示す。治療期間の中央値は、コホート1では8.5ヶ月（範囲、2～39ヶ月）、コホート2では7.5ヶ月（範囲、1～35ヶ月）、コホート3では9ヶ月（範囲、1～29ヶ月）であった。患者の28%が、 > 18 ヶ月のベルモスジルを受けている。ベルモスジルを中止する理由としては、cGVHD進行（ $n = 22$ ）、患者による自主的な離脱（ $n = 8$ ）、基礎疾患の再発（ $n = 7$ ）、治験責任医師の決定（ $n = 3$ ）、治療関連である可能性があると考えられるAE（ $n = 3$ ）、及び死亡（ $n = 2$ ）が挙げられた。LTFUは、長期フォローアップを意味する。

20

30

【0098】

40

50

【表 2】

表1. ベースライン人口統計及び臨床特性

特性	コホート 1	コホート 2	コホート 3	合計 (N = 54)
	KD025 200	KD025 200	KD025 400	
	mg 1 日 1 回 (n = 17)	mg 1 日 2 回 (n = 16)	mg 1 日 1 回 (n =21)	
年齢の中央値, 歳(範囲)	50 (20-63)	55 (30-75)	46 (25-75)	52 (20-75)
男性, n (%)	13 (77)	9 (56)	12 (57)	34 (63)
移植に関する適応症, n (%)				
AML	3 (18)	8 (50)	9 (43)	20 (37)
ALL	3 (18)	2 (13)	3 (14)	8 (15)
MDS	2 (12)	2 (13)	2 (10)	6 (11)
非ホジキンリンパ腫	3 (18)	0	2 (10)	5 (9)
他の非ホジキンリンパ腫	0	2 (13)	1 (5)	3 (6)
その他	6 (35)	2 (13)	4 (19)	12 (22)
移植前治療強度, n (%) ^a				
骨髄破壊的	9 (53)	5 (31)	10 (48)	24 (44)
骨髄非破壊的	7 (41)	8 (50)	10 (48)	25 (46)
不明	1 (6)	3 (19)	1 (5)	5 (9)
幹細胞源, n (%) ^a				
末梢血	15 (88)	15 (94)	18 (86)	48 (89)
骨髄	0	0	1 (5)	1 (2)
臍帯血	1 (6)	0	0	1 (2)
不明	1 (6)	1 (6)	2 (10)	4 (7)
ドナー又はレシピエントの HLA 適合, n (%) ^a				
適合	14 (82)	13 (81)	18 (86)	45 (83)
部分適合	3 (18)	3 (19)	2 (10)	8 (15)
不明	0	0	1 (5)	1 (2)
CMV 陽性血清状態(ドナー/レシピエント), n (%)				
+/+	4 (24)	4 (25)	6 (29)	14 (26)
+/-	1 (6)	3 (19)	0	4 (7)
-/+	6 (35)	4 (25)	6 (29)	16 (30)
-/-	3 (18)	4 (25)	6 (29)	13 (24)
少なくとも 1 つの不明	3 (18)	1 (6)	3 (14)	7 (13)

【 0 0 9 9 】

10

20

30

40

【表 3】

cGVHD 診断から登録までの時間 の中央値, 月(範囲)	26.4 (0.0- 130.7)	18.0 (1.0- 69.9)	16.0 (1.0- 161.9)	20.0 (0.0- 161.9)
cGVHD 重症度, n (%) ^b				
重度	12 (71)	14 (88)	16 (76)	42 (78)
中等度	5 (29)	2 (13)	4 (19)	11 (20)
軽度	0	0	1 (5)	1 (2)
臓器の関与				
関与する臓器の数の中央値, n (範囲)	3 (2-6)	4 (1-7)	3 (2-7)	3 (2-7)
≥ 4 関与する臓器, n (%)	8 (47)	10 (63)	9 (43)	27 (50)
眼, n (%)	14 (82)	11 (69)	17 (81)	42 (78)
皮膚, n (%)	13 (77)	12 (75)	15 (71)	40 (74)
口, n (%)	13 (77)	11 (69)	11 (69)	35 (65)
関節及び/又は筋膜, n (%)	11 (65)	11 (69)	12 (57)	34 (63)
肺, n (%)	4 (24)	3 (19)	10 (48)	17 (32)
上部 GI, n (%)	2 (12)	4 (25)	2 (10)	8 (15)
食道, n (%)	2 (12)	0	4 (19)	6 (11)
下部 GI, n (%)	1 (6)	2 (13)	1 (5)	4 (7)
肝臓, n (%)	0	2 (13)	0	2 (4)
Karnofsky パフォーマンス状態の 中央値, n (%)				
≤ 50	0	0	1 (5)	1 (2)
60-70	4 (24)	4 (25)	6 (29)	14 (26)
80-90	13 (77)	12 (75)	14 (67)	39 (72)
100	0	0	0	0
以前の療法 特性				
以前の LOT の中央値, n	3	2	2	3
≥ 2 以前の LOT, n (%)	15 (88)	9 (56)	14 (67)	38 (70)
以前の LOT に難治性, n (%) ^a	11/15 (73)	9/13 (69)	15/20 (75)	35/48 (73)

略語: ALL, 急性リンパ性白血病; AML, 急性骨髄性白血病; cGVHD, 慢性移植片対宿主病; CMV, サイトメガロウイルス; LOT, 治療法のライン; MDS, 骨髄異形成症候群。 ^a 分母は、不明の状態を有する患者を除く(合計で 6 人の患者)。 ^b 疾患重症度は、医師が報告した全般的 cGVHD 活性評価フォームを使用して決定した。

【 0 1 0 0 】

10

20

30

40

50

【表 4】

表2. 追加のベースライン人口統計

特性	コホート 1	コホート 2	コホート 3	合計 (N = 54)
	KD025	KD025	KD025 400	
	200 mg	200 mg 1	mg 1 日 1	
	1 日 1 回	日 2 回	回	
	(n = 17)	(n = 16)	(n = 21)	
以前の全身 cGVHD 療法タイプ, 数(%)				
CS	17 (100)	16 (100)	21 (100)	54 (100)
タクロリムス	8 (47)	7 (44)	11 (52)	26 (48)
シロリムス	10 (59)	8 (50)	6 (29)	24 (44)
リツキシマブ	8 (47)	3 (19)	5 (24)	16 (30)
ECP	5 (29)	4 (25)	6 (29)	15 (28)
MMF	4 (24)	4 (25)	4 (19)	12 (22)
シクロスポリン	3 (18)	0	2 (10)	5 (9)
イブルチニブ	1 (6)	0	3 (14)	4 (7)
MTX	1 (6)	2 (13)	0	3 (6)
イキサゾミブ	1 (6)	1 (6)	0	2 (4)
ATG	1 (6)	0	0	1 (2)
オフアツムマブ	0	0	1 (5)	1 (2)
イマチニブ	1 (6)	0	0	1 (2)
ルキシロチニブ	0	0	1 (5)	1 (2)
継続している全身 cGVHD 療法タイプ				
CS, 数 (%)	17 (100)	16 (100)	21 (100)	54 (100)
登録時の平均プレドニゾン等 価用量, mg/kg/d	0.22	0.24	0.28	0.25
CNI, 数 (%)	7 (41)	6 (38)	12 (57)	25 (46)
ECP, 数 (%)	4 (24)	4 (25)	4 (19)	12 (22)

略語: ATG, 抗胸腺細胞グロブリン; cGVHD, 慢性移植片対宿主病; CNI, カルシニューリン阻害剤; CS, コルチコステロイド; ECP, 対外循環式光化学療法; MMF, ミコフェノール酸モフェチル; MTX, メトトレキサート。

【0101】

有効性

全奏効率。安全性集団 (N = 54) では、ORR (95% CI) は、65% (51% ~ 77%) であった。ORR (95% CI) は、コホート間で同様であった: コホート1で65% (38% ~ 86%)、コホート2で69% (41% ~ 89%)、コホート3で57% (34% ~ 78%) (表3)。サブグループ及び二次エンドポイントの有効性データは、コホート全体にわたってプールされたデータとして提示される。

【0102】

10

20

30

40

50

【表 5】

表3. 有効性及びCS減少

特性	コホート 1	コホート 2	コホート 3	合計 (N = 54)
	KD025 200 mg 1	KD025 200 mg	KD025 400 mg 1	
	日 1 回 (n = 17)	1 日 2 回 (n = 16)	日 1 回 (n = 21)	
ORR, % (95% CI)	65 (38~86)	69 (41~89)	62 (38~82)	65 (51~77)
サブグループ分析, n/N (% , 95% CI)				
≤ 2 以前の LOT	10/15 (67, 38 ~ 88)	5/8 (63, 25 ~ 92)	8/12 (67, 35 ~ 90)	23/35 (66, 48 ~ 81)
以前の LOT に難治性	7/11 (64, 31 ~ 89)	6/9 (67, 30 ~ 93)	9/15 (60, 32 ~ 94)	22/35 (63, 45 ~ 79)
≤ 4 関与する臓器	4/8 (50, 16 ~ 84)	8/10 (80, 44 ~ 98)	7/9 (78, 40 ~ 97)	19/27 (70, 50 ~ 86)
重度 cGVHD ^a	8/12 (67, 35 ~ 90)	9/14 (64, 35 ~ 87)	8/16 (50, 25 ~ 75)	25/42 (60, 43 ~ 74)
臨床的に有意な改善 (LSS)^b				
全体, n (% , 95% CI)	9 (53, 28 ~ 77)	7 (44, 20 ~ 70)	11 (52, 30 ~ 74)	27 (50, 36 ~ 64)
奏効者, n/N (% , 95% CI)	8/11 (73, 39 ~ 94)	3/11 (27, 6 ~ 61)	9/13 (69, 39 ~ 91)	20/35 (57, 39 ~ 74)
非奏効者, n/N (% , 95% CI)	1/6 (17, 0.4 ~ 64)	4/5 (80, 28 ~ 99)	2/8 (25, 3 ~ 65)	7/19 (37, 16 ~ 62)
CS 減少を有する割合, n (% , 95% CI)	13 (76, 50 ~ 93)	9 (56, 30 ~ 80)	14 (67, 43 ~ 85)	36 (67, 53 ~ 79)
ベースラインからの CS 用量の平均パーセント変化, %				
全体	-50	-36	-47	-45
奏効者	-63	-36	-63	-55
非奏効者	-26	-37	-19	-26
CS 中止, n (% , 95% CI)	4 (24, 7 ~ 50)	2 (13, 2 ~ 38)	4 (19, 5 ~ 42)	10 (19, 9 ~ 31)

略語: cGVHD, 慢性移植片対宿主病; CS, コルチコステロイド; LOT, 治療法のライン; LSS, Lee 症状スケール; ORR, 全奏効率。^a 疾患重症度は、医師が報告した全般的 cGVHD 活性評価フォームを使用して決定した。^b cGVHD 症状負担の変化は、LSS によって測定した。症状負担の臨床的に意味のある改善は、LSS 要約スコアの少なくとも 7 ポイントの低下として定義された。

【 0 1 0 3 】

奏効は、重要なサブグループ全体にわたり達成され、重度の cGVHD 患者では 60% (42 人中 25 人)、登録前に ≥ 2 の以前の全身療法ラインを受けた患者では 66% (35 人中 23 人)、登録前に最終治療ラインに難治性であった患者では 63% (35 人中 22 人)、及び ≥ 4 の関与する臓器を有する患者では 70% (27 人中 19 人) の ORR であった (図 2)。患者レベルでの全ての奏効は PR であったが、臓器特異的分析により、CR は肺を除く全ての罹患臓器にわたって達成され、PR は達成された最良奏効であったことが示された (図 3 A 及び図 3 B)。図 3 B は、臓器別の最良奏効を示し、1 日 1 回 400 mg 用量で、3 つの部分奏効が肺で達成された。

【0104】

奏効は概して迅速であり、全奏効の $>75\%$ が、8週目の最初の奏効評価によって達成された（図4）。ベルモスジル治療の24週後に35人中4人の奏効が生じ、肺、関節及び／又は筋膜、並びに眼で後期臓器奏効が観察された（図5）。

【0105】

全奏効（OR）を有する参加者の割合：ORは、完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）を有する参加者のパーセンテージとして定義された。慢性移植片対宿主病（cGVHD）のOR決定は、cGVHD基準における2014年の国立衛生研究所（National Institutes of Health：NIH）の臨床試験のためのコンセンサス開発プロジェクトに従って臨床医によって実施されたcGVHD奏効評価に基づいていた。CRは、各臓器又は部位における全ての症状の解決として定義された。PRは、他の臓器又は部位での進行なしの少なくとも1つの臓器又は部位の改善として定義され、cGVHD進行は、他の臓器の改善にかかわらず、1つ以上の臓器での臨床的に意味のある悪化として定義された。時間枠：最初の奏効から、任意の原因による文書化された疾患進行若しくは死亡又はデータカットオフのいずれか早い方まで（最大期間：64.2ヶ月まで）。

【0106】

mITT集団について分析を行った。参加者は、疾患の進行、許容できない毒性、又は死亡のいずれか早い方まで、ベルモスジルを各28日間の治療サイクルの1日目、8日目、15日目及び22日目に経口的に受けた（最大期間：64.2ヶ月）。データを以下の表に示す。

【0107】

【表6】

表4. OR

	コホート1: ベルモスジル200 mg QD	コホート2: ベルモスジル200 mg BID	コホート3: ベルモスジル400 mg QD
分析した参加者の全体数	<u>17</u>	<u>16</u>	<u>21</u>
全奏効を有する参加者の数のパーセンテージ (95% 信頼区間) 測定値の単位 = 参加者のパーセンテージ	65 (38-86%)	69 (41-89%)	57 (34-78%)

【0108】

奏効期間（DOR）。DORは、奏効の最初の文書化から、最良の反応からの悪化の最初の文書化まで（例えば、CRからPR、又はPRからLR）の時間（週）として定義された。LORには、変化なし（LOR-U）、混合（LOR-M）、又は進行（LOR-P）の奏効状態が含まれた。cGVHD基準における臨床試験のための2014 NIHコンセンサス開発プロジェクトによると、CRは、各臓器又は部位における全ての症状の解決として定義され、PRは、他の臓器又は部位における進行なしの少なくとも1つの臓器又は部位における改善として定義され、LOR-Mは、別の臓器での進行を伴う少なくとも1つの臓器におけるCR又はPRとして定義され、LOR-Uは、CR、PR、進行又

は混合奏効の基準を満たさないアウトカムとして定義され、L O R - P は、他の臓器又は部位での奏効なしの少なくとも1つの臓器又は部位における進行として定義された。分析にはカプラン・マイヤーを使用した。時間枠：最初の奏効から、任意の原因による文書化された疾患進行若しくは死亡又はデータカットオフのいずれか早い方まで（最大期間：64.2ヶ月まで。

【0109】

少なくとも1用量の試験薬を受け、ベースライン後の奏効評価でP R又はC R反応を達成した参加者を含む奏効者集団に対して分析を実施した。参加者は、疾患の進行、許容できない毒性、又は死亡のいずれか早い方まで、ベルモスジルを各28日間の治療サイクルの1日目、8日目、15日目及び22日目に経口的に受けた（最大期間：64.2ヶ月）。データを以下の表に示す。

10

【0110】

【表7】

表5. DOR

	コホート1: ベルモスジル200 mg QD	コホート2: ベルモスジル200 mg BID	コホート3: ベルモスジル400 mg QD
分析した参加者の全体数	<u>11</u>	<u>11</u>	<u>12</u>
DOR 中央値(95% 信頼区間) 測定値の単位 = 週	40 (8-na*%)	11 (2-35%)	16 (4-38%)

20

* 95% CI上限は、3人(27.3%) の参加者が打ち切られたため入手できない

30

【0111】

次の治療法までの時間（T T N T）。T T N Tは、最初の治療から新たな全身c G V H D治療までの時間（月）として定義された。T T N Tは、最後の奏効評価又は長期フォローアップ評価のいずれか早い方によって打ち切られた。分析には、カプラン・マイヤー生存法を使用した。時間枠：最初の治療の時点から、新たな全身c G V H D治療又は長期フォローアップ評価の時点のいずれか最初に行われた時点まで（最大期間：64.2ヶ月まで）。m I T T集団について分析を行った。データを以下の表に示す。

【0112】

40

50

【表 8】

表6. TTNT

	コホート1: ベルモスジル200 mg QD	コホート2: ベルモスジル200 mg BID	コホート3: ベルモスジル400 mg QD
分析した参加者の全体数	<u>17</u>	<u>16</u>	<u>21</u>
TTNT 中央値(95% 信頼区間) 測定値の単位 = 月	15 (5-NA*%)	10 (4-19%)	14 (3-NA%)

* 95%信頼区間上限は、打ち切りの割合が高かったため入手できない。

【0113】

その後の全身cGVHD療法には、タクロリムス、シロリムス、イブルチニブ、ルキシリチニブ、体外循環式光化学療法、及びミコフェノール酸モフェチルが含まれる。

【0114】

FFS及びOS。無増悪生存期間（FFS）及び全生存期間（OS）

無増悪生存期間は、試験薬物の最初の投与からcGVHDの別の新たな全身治療の開始、基礎疾患の再発又は死亡までの時間（月）として定義された。そのような事象が起こらなかった場合、FFSは、最終奏効評価又は長期フォローアップ評価の最新及び利用可能なもののいずれか一方で打ち切られた。分析には、カプラン・マイヤー生存法を使用した。mITT集団について分析を行った。時間枠：試験薬物の最初の投与から、cGVHDに対する別の新たな全身治療の開始、基礎疾患の再発又は死亡又はデータカットオフのいずれか早い方まで（最大期間：64.2ヶ月まで）。参加者は、疾患の進行、許容できない毒性、又は死亡のいずれか早い方まで、ベルモスジルを各28日間の治療サイクルの1日目、8日目、15日目及び22日目に経口的に受けた（最大期間：64.2ヶ月）。データを以下の表に示す。

【0115】

10

20

30

40

50

【表 9】

表7. FFS

	コホート1: ベルモスジル200 mg QD	コホート2: ベルモスジル200 mg BID	コホート3: ベルモスジル400 mg QD
分析した参加者の全体数	<u>17</u>	<u>16</u>	<u>21</u>
FFS 中央値(95% 信頼区間) 測定値の単位 =月	11 (4-na*%)	10 (4-19%)	10 (3-16%)

10

* 明記されない

【0116】

全生存期間は、試験薬物の最初の投与から、任意の理由による死亡までの時間（月）として定義された。死亡がなかった場合、OSは、最終来院、最終長期フォローアップ、又は試験カットオフ日のいずれか遅い方によって打ち切られた。分析には、カプラン・マイヤー生存法を使用した。時間枠：試験薬物の最初の投与から、任意の原因による死亡日又はデータカットオフまでのいずれか早い方（最大期間：64.2ヶ月まで）。参加者は、疾患の進行、許容できない毒性、又は死亡のいずれか早い方まで、ベルモスジルを各28日間の治療サイクルの1日目、8日目、15日目及び22日目に経口的に受けた（最大期間：64.2ヶ月）。データを以下の表に示す。

20

【0117】

【表10】

表8. OS

30

	コホート1: ベルモスジル200 mg QD	コホート2: ベルモスジル200 mg BID	コホート3: ベルモスジル400 mg QD
分析した参加者の全体数	<u>17</u>	<u>16</u>	<u>21</u>
OS 中央値(95% 信頼区間) 測定値の単位 =月	NA (40-NA*%)	NA (52-NA%)	NA (23-NA%)

40

* OS中央値及び対応する95%上限は、大部分の参加者が最終分析時に尚生存し

ていたため、入手不可能である。

【0118】

QOL 評価。ベルモスジル治療中に、LS S 要約スコアの ≥ 7 ポイントの低下として定

50

義される L S S スコアの臨床的に意味のある改善が、患者の 50 % で観察された。全患者の 35 % (奏効者の 37 % 及び非奏効者の 32 %) が、連続評価で L S S スコアの臨床的に有意な改善を報告した。

【0119】

コルチコステロイドの節約。ベルモスジル治療中、患者の 67 % がコルチコステロイド用量を減少させ、19 % がコルチコステロイド療法を完全に中止した。平均コルチコステロイド用量は、45 % 減少した。コルチコステロイド療法中止までの時間の中央値は、29 週 (範囲、8 ~ 77 週) であった。平均コルチコステロイド用量減少は、奏効者では 55 % であり、非奏効者では 26 % であった (表 3)。

【0120】

最良の全奏効 (BOR)。BOR は、CR 若しくは PR 又は奏効欠損 (LOR) のいずれかを有する参加者として定義され、LOR は、変化なし (LOR-U)、混合 (LOR-M) 又は進行 (LOR-P) の奏効状態を含む。BOR は、cGVHD 基準における 2014 年の臨床試験のための NIH コンセンサス開発プロジェクトに従って評価された。CR は、各臓器又は部位における全ての症状の解決として定義され、PR は、他の臓器又は部位における進行なしの少なくとも 1 つの臓器又は部位における改善として定義され、LOR-M は、別の臓器での進行を伴う少なくとも 1 つの臓器における CR 又は PR として定義され、LOR-U は、CR、PR、進行又は混合奏効の基準を満たさないアウトカムとして定義され、LOR-P は、他の臓器又は部位での奏効なしの少なくとも 1 つの臓器又は部位における進行として定義された。時間枠：無作為化の日から、任意の原因による進行若しくは死亡の最初の文書化の日又はデータカットオフまでのいずれか早い方 (最大期間：64.2 ヶ月まで)。mITT 集団について分析を行った。データを以下の表に示す。

【0121】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表9. BOR

	コホート1: ベルモスジ ル200 mg QD	コホート2: ベルモスジ ル200 mg BID	コホート3: ベルモスジ ル400 mg QD
分析した参加者の 全体数 測定タイプ: 参 加者の数 測定の単位 = 参加者	<u>17</u>	<u>16</u>	<u>21</u>
CR	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
PR	11 (65%)	11 (69%)	12 (57%)
LOR-U	2 (12%)	3 (19%)	4 (19%)
LOR-M	2 (12%)	1 (6%)	0 (0%)
LOR-P	2 (12%)	1 (6%)	1 (5%)

10

20

30

【0 1 2 2】

臨床医報告のcGVHD評価による全般的重症度評価（GSR）のベースラインからの最大の改善。GSR評価は、cGVHD症状の疾患重症度を0～10ポイントの数値スケールで評価するように参加者に求めることによって実施され、スコア0は「全く重度ではないcGVHD症状」を示し、スコア10は「考えられる最も重度のcGVHD症状」を示した。反応を、9臓器からのスコアを使用して定義した：皮膚、眼、口、食道、上部消化（GI）管、下部GI管、肝臓、肺、並びに関節及び筋膜＋GSR。治療終了（EOT）来院は、参加者の試験薬物の最終投与後の3日以内に実施された。ベースライン値は、参加者が最初の試験薬を受ける前の28日以内に得られた有効で最後の欠損していない値として定義された。時間枠：ベースラインから治療終了まで（すなわち、64.2ヶ月まで）。mITT集団について分析を行った。参加者は、疾患の進行、許容できない毒性、又は死亡のいずれか早い方まで、ベルモスジル200mgを各28日間の治療サイクルの1日目、8日目、15日目及び22日目にQDで経口的に受けた（最大期間：64.2ヶ月）。データを以下の表に示す。

40

【0 1 2 3】

50

【表 1 2】

表10. GSR

	コホート1: ベルモス ジル200 mg QD	コホート2: ベルモス ジル200 mg BID	コホート3: ベルモス ジル400 mg QD
分析した参加者の 全体数 測定タイプ: 参加者の数 測定の単位 = 参加者	<u>17</u>	<u>16</u>	<u>21</u>
-7	0 (0%)	0 (0%)	2 (10%)
-6	0 (0%)	2 (13%)	0 (0%)
-5	2 (12%)	2 (13%)	0 (0%)
-4	2 (12%)	0 (0%)	3 (14%)
-3	4 (24%)	0 (0%)	1 (5%)
-2	2 (12%)	4 (25%)	4 (19%)
-1	1 (6%)	2 (13%)	4 (19%)
0	5 (29%)	4 (25%)	3 (14%)
1	0 (0%)	1 (6%)	1 (5%)
3	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)
喪失	1 (6%)	0 (0%)	3 (14%)

【0 1 2 4】

c G V H D 活性評価の参加者自己報告におけるベースラインからの最大改善を有する参加者の数。c G V H D 症状の重症度は、参加者によって自己報告された。参加者は、以下の質問について、過去1週間の疾患症状重症度を評価するように求められた：最悪の皮膚かゆみ、最悪の口の乾燥、最悪の口の痛み、最悪の口の感受性、目の主な遵守、目の症状の重症度。重症度評価は、0～10ポイントの数値評価スコア（s c a r e）で行われ、スコア0は「全く重度ではないc G V H D 症状」を示し、スコア10は「考えられる最も重度のc G V H D 症状」を示した。E O T 来院は、参加者の試験薬物の最終投与後の3日以内に実施された。ベースライン値は、参加者が最初の試験薬を受ける前の28日以内に得られた有効で最後の欠損していない値として定義された。時間枠：ベースラインから治療終了まで（すなわち、64.2ヶ月まで）。m I T T 集団について分析を行った。データを以下の表に示す。

【0 1 2 5】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

表 11. cGVHD 活性評価参加者自己報告による症状活性におけるベースラインからの最大の改善を有する参加者の数

	コホート1: ベル モスジル200 mg QD	コホート2: ベル モスジル200 mg BID	コホート3: ベル モスジル400 mg QD
cGVHD 活性評価参加者自己報告による症状活性におけるベースラインからの最大の改善を有する参加者の数 測定タイプ: 参加者の数 測定の単位= 参加者	<u>17</u>	<u>16</u>	<u>21</u>
-8	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)
-7	3 (18%)	2 (13%)	0 (0%)
-6	0 (0%)	1 (6%)	4 (19%)
-5	2 (12%)	0 (0%)	2 (10%)
-4	2 (12%)	2 (13%)	1 (5%)
-3	2 (12%)	2 (13%)	2 (10%)
-2	2 (12%)	3 (19%)	2 (10%)
-1	2 (12%)	2 (13%)	2 (10%)
0	1 (6%)	1 (6%)	0 (0%)
1	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)
2	0 (0%)	1 (6%)	2 (10%)
4	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)
喪失	2 (12%)	2 (13%)	4 (19%)

10

20

30

40

【0 1 2 6】

個々の臓器のそれぞれにおける最良奏効。最良奏効は、CR又はPRを有する参加者のパーセンテージとして定義された。奏効は、cGVHD基準における2014年の臨床試験のためのNIHコンセンサス開発プロジェクトに従って評価され；CRは、各臓器又は部位における全ての症状の解決として定義され、PRは、他の臓器又は部位における進行なしの少なくとも1つの臓器又は部位の改善として定義された。臓器奏効評価を、9個の個々の臓器に対して実施した：皮膚、眼、口、食道、上部GI、下部GI、肝臓、肺、並びに関節及び筋膜。時間枠：無作為化の日から疾患進行又はデータカットオフのいずれか早い方まで（最大期間：64.2ヶ月まで）。MITT集団について分析を行った。ここ

50

で、「分析した数」＝指定された各カテゴリーについて利用可能なデータを有する参加者である。ここで、分析数フィールドの「0」は、指定された時点で参加者の誰も分析に利用できなかったことを意味する。データを以下の表に示す。

【0127】

【表14】

表 12.個々の各臓器における最良奏効

	コホート1: ベルモ スジル200 mg QD	コホート2: ベルモ スジル200 mg BID	コホート3: ベルモ スジル400 mg QD
分析した参加者の 全体数	<u>17</u>	<u>16</u>	<u>21</u>
分析した参加者の数 (個々の各臓器における 最良奏効を有する参加 者の割合)			
皮膚	13 参加者 (23%)	12 参加者 (17%)	15 参加者 (13%)
眼	14 参加者 (36%)	11 参加者 (36%)	17 参加者 (24%)
口	13 参加者 (46%)	11 参加者 (46%)	11 参加者 (46%)
食道	2 参加者 (50%)	0 参加者	4 参加者 (25%)
上部GI管	2 参加者 (100%)	4 参加者 (100%)	2 参加者 (50%)
下部GI管	1 参加者 (0%)	2 参加者 (100%)	1 参加者 (0%)
肝臓	0 参加者	2 参加者 (50%)	0 参加者
肺	5 参加者 (0%)	3 参加者 (0%)	10 参加者 (30%)
関節及び筋膜	11 参加者 (55%)	11 参加者 (46%)	12 参加者 (42%)

10

20

30

40

50

【0128】

安全性

ベルモスジルは忍容性が良好であり、> 56 患者－ベルモスジル曝露の年数であった。相対用量強度の中央値は、全体として98%であった。相対用量強度が> 95%の患者のパーセンテージは、コホート全体でそれぞれ77%、63%及び71%であった。用量減

少は患者の 9 % に生じ、減少期間の中央値は、97 日（範囲、21～859 日）であった。用量中断は患者の 41 % に発生し、中断期間の中央値は、10 日（範囲、2～39 日）であった。

【0129】

AE は、コルチコステロイド療法を受けている進行 cGVHD 患者の集団で予想されるものと一致した。患者の $\geq 20\%$ で報告された AE は、上気道感染症（46 %）、下痢（33 %）、疲労（33 %）、悪心（33 %）、肝機能検査の増加（33 %）、呼吸困難（30 %）、頭痛（24 %）、末梢浮腫（24 %）、咳嗽（22 %）、及び高血圧（20 %）であった（表 13）。重篤な AE は患者の 43 % で報告され、 >1 患者で報告された重篤な AE は、呼吸困難（7 %）、肺感染症（6 %）、低酸素（4 %）、及びインフルエンザ様疾患（4 %）であった。患者の 61 % は、グレード ≥ 3 の AE を有し、最も一般的なものは、呼吸困難（13 %）、肝機能検査の増加（7 %）、高血糖（7 %）、及び低酸素（7 %）であった（表 13）。グレード ≥ 3 の血球減少症が 2 人の患者（4 %）で報告された。これらは、ベルモスジル治療中に他の方法では正常な血液カウントを維持していた患者の基礎となる悪性腫瘍の再発時に発生した。

【0130】

10

20

30

40

50

【表 1 5】

表13. 安全性の概要

AE, 数(%)	コホート 1	コホート 2	コホート 3	合計 (N = 54)
	KD025 200 mg 1 日 1 回 (n = 17)	KD025 200 mg 1 日 2 回 (n = 16)	KD025 400 mg 1 日 1 回 (n = 21)	
任意の AE	17 (100)	16 (100)	16 (100)	53 (98)
グレード≥ 3 AE	9 (53)	10 (63)	14 (67)	33 (61)
薬物関連 AE	8 (47)	8 (50)	14 (67)	30 (56)
SAE	5 (29)	6 (38)	12 (57)	23 (43)
死亡	0	0	2 (10)	2 (4)
薬物関連 SAE	0	0	0	0
≥ 20%における全グレード				
URI	9 (53)	9 (56)	7 (33)	25 (46)
下痢	6 (35)	5 (31)	7 (33)	18 (33)
悪心	6 (35)	4 (25)	8 (38)	18 (33)
疲労	6 (35)	3 (19)	9 (43)	18 (33)
ALT/AST 増加	11 (65)	5 (31)	2 (10)	18 (33)
呼吸困難	3 (18)	6 (38)	7 (33)	16 (30)
末梢性浮腫	3 (18)	4 (25)	6 (29)	13 (24)
頭痛	4 (24)	3 (19)	6 (29)	13 (24)
咳嗽	1 (6)	4 (25)	7 (33)	12 (22)
高血圧	5 (29)	2 (13)	4 (19)	11 (20)
≥ 5%におけるグレード≥ 3				
呼吸困難	1 (6)	2 (13)	4 (19)	7 (13)
肺感染症又は肺炎	1 (6)	2 (13)	2 (10)	5 (9)
ALT/AST 増加	2 (12)	2 (13)	0	4 (7)
高血糖	2 (12)	0	2 (10)	4 (7)
低酸素	1 (6)	1 (6)	2 (10)	4 (7)
貧血	2 (12)	1 (6)	0	3 (6)

略語: AE, 有害事象; SAE, 重篤有害事象; URI, 上気道感染症。

【0 1 3 1】

サイトメガロウイルス（CMV）感染症又は再活性化の症例は、ベルモスジルで報告されなかった。3 人の患者は、薬物関連の可能性のある AE（コホート 1：下痢及び頭痛；コホート 3：疲労）のためにベルモスジルを中止した。全てコホート 3 に属する 4 人の患者が、試験中に死亡した（白血病の再発、肺炎（不明の病原体）、心停止、及び cGVHD 進行に続発）が、これらの死亡はベルモスジルに帰せられなかった。観察された AE に関して用量奏効はなかった。

【0 1 3 2】

報告された有害事象。時間枠：試験薬物の最初の投与から、試験薬物の最後の投与後の

28日まで（最大期間：64.2ヶ月まで）。報告されたAE及び死亡は、試験薬物の最初の投与から試験薬物の最後の投与後の28日までに発症、悪化、又は重症化した、治療創発AEであった。試験中に収集した全死因死亡率データを、登録された全ての参加者について評価した。疾患進行に関連する死亡は、AEとして報告されなかった。参加者は、疾患の進行、許容できない毒性、又は死亡のいずれか早い方まで、ベルモスジル200mgを各28日間の治療サイクルの1日目、8日目、15日目及び22日目にQDで経口的に受けた（最大期間：64.2ヶ月）。データを以下の3つの表に示す。

【0133】

【表16】

表14. 全死因死亡率

	コホート1 200 mg QD		コホート2 200 mg BID		コホート3 400 mg QD	
	罹患/リスクにある (%)	# 事象	罹患/リスクにある (%)	# 事象	罹患/リスクにある (%)	# 事象
	2/17 (11.76%)		3/16 (18.75%)		3/21 (14.29%)	
総全死因死亡率						

【0134】

表15. 重篤有害事象

	コホート1 200 mg QD		コホート2 200 mg BID		コホート3 400 mg QD	
	罹患/リスクにあ る (%)	# 事象	罹患/リスクにあ る (%)	# 事象	罹患/リスクにあ る (%)	# 事象
合計	5/17 (29.41%)		6/16 (37.5%)		13/21 (61.9%)	
血液及びびリンパ系障害						
発熱性好中球減少症 A †	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
心障害						
心停止 A †	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
心膜液貯留 A †	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
胃腸障害						
腹壁血腫 A †	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
小腸閉塞 A †	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
一般的な障害						
インフルエンザ様疾患 A †	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	2/21 (9.52%)	2
非心臓性胸痛 A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	2	0/21 (0%)	0
免疫系障害						
アナフィラキシー反応 A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
皮膚における慢性移植片対宿主病 A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
肺における移植片対宿主病 A †	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1

【表 1 8】

感染症及び蔓延								
研究	菌血症	A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
	蜂巣炎	A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
	シトロバクター感染症	A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
	肺炎	A †	1/17 (5.88%)	2	1/16 (6.25%)	1	3/21 (14.29%)	3
	ウイルス性肺炎	A †	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
	ステプトフォモナス感染症	A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
	尿路感染症	A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
	水痘带状疱疹ウイルス感染症	A †	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
	A型インフルエンザウイルス検査陽性	A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
代謝及び栄養障害	レスピロウイルス検査陽性	A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
筋骨格及び結合組織疾患	脂肪腫症	A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
良性、悪性及び不特定の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	筋力低下	A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
	再発急性リンパ性白血病	A †	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
	再発白血病	A †	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
	髄膜への転移	A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
	骨髄異形成症候群	A †	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
神経系障害								

【 0 1 3 6 】

10

20

30

40

50

【 表 1 9 】

腎臓及び泌尿器疾患	ラクナ梗塞 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
	急性腎障害 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
	タンパク尿 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
	尿閉 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
呼吸器、胸部及び縦隔の障害							
	急性呼吸不全 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
	呼吸困難 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	3/21 (14.29%)	3
	低酸素 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	2/21 (9.52%)	2
	閉塞性細気管支炎 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
社会的状況	胸水 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
	パートナーの妊娠 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
	血管障害						
	塞栓症 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0

† 事象が体系的評価によって収集されたことを示す。

A 語彙集, MedDRA 24.1からの用語

【表 2 0】

表16. 他の有害事象
頻度閾値(これを超えると他の有害事象が報告される): 5%

	コホート1 200 mg QD		コホート2 200 mg BID		コホート3 400 mg QD	
	罹患/リスクにある (%)	# 事象	罹患/リスクにある (%)	# 事象	罹患/リスクにある (%)	# 事象
合計	17/17 (100%)		16/16 (100%)		19/21 (90.48%)	
血液及びリンパ系障害						
貧血 A +	5/17 (29.41%)	14	4/16 (25%)	8	0/21 (0%)	0
失血性貧血 A +	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
白血球増多 A +	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
血小板減少症 A +	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
血小板増加症 A +	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
心障害						
動悸 A +	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
心膜液貯留 A +	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
頻拍 A +	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	2/21 (9.52%)	2
外耳及び内耳障害						
めまい A +	2/17 (11.76%)	2	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
内分泌障害						
副腎不全 A +	1/17 (5.88%)	2	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
甲状腺機能亢進症 A +	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
性腺機能低下症 A +	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
甲状腺機能低下症 A +	1/17 (5.88%)	2	1/16 (6.25%)	2	3/21 (14.29%)	4
眼の障害						
眼瞼炎 A +	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	2
結膜出血 A +	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
ドライアイ A +	2/17 (11.76%)	3	4/16 (25%)	4	2/21 (9.52%)	2
眼刺激 A +	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
眼痛 A +	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	4	0/21 (0%)	0
眼掻痒 A +	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
瞼縁痂皮痂皮 A +	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0

【表 2 1】

緑内障 ^{A†}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
流涙増加 ^{A†}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
黄斑変性症 ^{A†}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
羞明 ^{A†}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	2/21 (9.52%)	2
潰瘍性角膜炎 ^{A†}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
視界のぼやけ ^{A†}	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	2	4/21 (19.05%)	4
胃腸障害						
腹部膨満 ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
腹痛 ^{A†}	2/17 (11.76%)	2	2/16 (12.5%)	4	4/21 (19.05%)	6
上腹部痛 ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
肛門失禁 ^{A†}	1/17 (5.88%)	2	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
便秘 ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	3/21 (14.29%)	4
下痢 ^{A†}	6/17 (35.29%)	9	5/16 (31.25%)	10	7/21 (33.33%)	11
胃腸症 ^{A†}	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	2	1/21 (4.76%)	1
嚥下障害 ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	3/16 (18.75%)	4	2/21 (9.52%)	3
エナメル質異常 ^{A†}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
鼓腸 ^{A†}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	2	1/21 (4.76%)	1
胃潰瘍 ^{A†}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
胃食道逆流症 ^{A†}	2/17 (11.76%)	2	1/16 (6.25%)	1	2/21 (9.52%)	2
悪心 ^{A†}	6/17 (35.29%)	10	4/16 (25%)	6	9/21 (42.86%)	12
食道潰瘍 ^{A†}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
口内炎 ^{A†}	1/17 (5.88%)	2	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
嘔吐 ^{A†}	2/17 (11.76%)	4	3/16 (18.75%)	3	4/21 (19.05%)	4
一般的な障害						
無力症 ^{A†}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
カテーテル部位の出血 ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
悪寒 ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
疲労 ^{A†}	6/17 (35.29%)	7	3/16 (18.75%)	7	10/21 (47.62%)	14
全身性浮腫 ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
低体温症 ^{A†}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0

【 0 1 3 9 】

10

20

30

40

50

【表 2 2】

治癒不良	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
インフルエンザ除疾患	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	2	0/21 (0%)	0
非心臓性胸痛	0/17 (0%)	0	3/16 (18.75%)	3	1/21 (4.76%)	1
浮腫	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
末梢浮腫	3/17 (17.65%)	3	4/16 (25%)	5	6/21 (28.57%)	6
疼痛	3/17 (17.65%)	3	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
発熱	1/17 (5.88%)	3	3/16 (18.75%)	6	3/21 (14.29%)	3
免疫系障害						
造影剤アレルギー	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	2	0/21 (0%)	0
胃腸管における移植片対宿主病	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
感染症及び蔓延						
気管支炎	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
結膜炎	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	3/21 (14.29%)	3
角膜感染症	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	2	0/21 (0%)	0
エプスタイン・バーウイルス感染症	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
真菌感染症	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
真菌性器感染症	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
麦粒腫	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
インフルエンザ	2/17 (11.76%)	2	1/16 (6.25%)	2	2/21 (9.52%)	2
口腔カンジダ症	2/17 (11.76%)	3	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
肺炎	1/17 (5.88%)	2	3/16 (18.75%)	3	0/21 (0%)	0
呼吸器合胞体ウイルス肺炎	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
シュールドモナス感染症	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	2	0/21 (0%)	0
膿瘍性発疹	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
呼吸器多核体ウイルス感染症	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	2/21 (9.52%)	3
気道感染症	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
真菌性気道感染症	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
副鼻腔炎	1/17 (5.88%)	1	2/16 (12.5%)	4	1/21 (4.76%)	1
足白癬	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
上気道感染症	9/17 (52.94%)	16	9/16 (56.25%)	13	7/21 (33.33%)	9

【 0 1 4 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 3】

尿路感染症 A ↑		0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	2	0/21 (0%)	0
傷害、中毒及び処置上の合併症							
挫傷 A ↑		2/17 (11.76%)	2	2/16 (12.5%)	2	3/21 (14.29%)	4
角膜炎過傷 A ↑		1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
転倒 A ↑		2/17 (11.76%)	2	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
靱帯捻挫 A ↑		1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
四肢損傷 A ↑		1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
過剰摂取 A ↑		1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
表皮剥脱 A ↑		0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	2/21 (9.52%)	2
脊椎圧迫骨折 A ↑		1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
歯の破折 A ↑		0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
輸血反応 A ↑		1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
血管確保合併症 A ↑		0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
研究							
アラニンアミノ基転移酵素増加 A ↑		6/17 (35.29%)	12	3/16 (18.75%)	4	2/21 (9.52%)	2
アスパラギン酸アミノ基転移酵素増加 A ↑		5/17 (29.41%)	8	2/16 (12.5%)	2	1/21 (4.76%)	1
血中アルカリホスファターゼ増加 A ↑		4/17 (23.53%)	6	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
血中塩化物低下 A ↑		0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
血中コレステロール増加 A ↑		1/17 (5.88%)	2	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
血中クレアチニン増加 A ↑		0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 A ↑		1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
血中クレアチニン増加 A ↑		1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	2/21 (9.52%)	2
気管支鏡検査 A ↑		1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
γグルタミル転移酵素増加 A ↑		4/17 (23.53%)	9	4/16 (25%)	4	0/21 (0%)	0
ブドウ糖尿存在 A ↑		2/17 (11.76%)	3	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	3
好中球数低下 A ↑		1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
血小板数低下 A ↑		1/17 (5.88%)	3	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
赤血球尿陽性 A ↑		0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
尿量低下 A ↑		1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
重量低下 A ↑		1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	2/21 (9.52%)	4

【 0 1 4 1 】

【表 2 4】

重量増加 [△] †	3/17 (17.65%)	9	1/16 (6.25%)	2	1/21 (4.76%)	4
白血球数低下 [△] †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	2
代謝及び栄養障害						
食欲低下 [△] †	2/17 (11.76%)	4	2/16 (12.5%)	2	4/21 (19.05%)	4
脱水症 [△] †	2/17 (11.76%)	2	3/16 (18.75%)	4	2/21 (9.52%)	2
高血糖 [△] †	2/17 (11.76%)	2	0/16 (0%)	0	3/21 (14.29%)	8
高カリウム血症 [△] †	3/17 (17.65%)	7	2/16 (12.5%)	2	3/21 (14.29%)	4
高トリグリセリド血症 [△] †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
高尿酸血症 [△] †	1/17 (5.88%)	6	1/16 (6.25%)	2	3/21 (14.29%)	5
低カルシウム血症 [△] †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	4	1/21 (4.76%)	1
低カリウム血症 [△] †	1/17 (5.88%)	1	2/16 (12.5%)	3	0/21 (0%)	0
低マグネシウム血症 [△] †	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
低ナトリウム血症 [△] †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	2/21 (9.52%)	2
低リン血症 [△] †	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
肥満 [△] †	2/17 (11.76%)	2	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
2型糖尿病 [△] †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
筋骨格及び結合組織疾患						
関節痛 [△] †	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	5/21 (23.81%)	6
背部痛 [△] †	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	2	1/21 (4.76%)	1
関節の可動範囲低下 [△] †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
筋痙攣 [△] †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	6/21 (28.57%)	6
筋力低下 [△] †	4/17 (23.53%)	6	1/16 (6.25%)	1	2/21 (9.52%)	2
筋骨格系胸痛 [△] †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
筋肉痛 [△] †	1/17 (5.88%)	2	1/16 (6.25%)	1	3/21 (14.29%)	3
頸部痛 [△] †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
骨壊死 [△] †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
骨減少症 [△] †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
骨粗鬆症 [△] †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
四肢痛 [△] †	2/17 (11.76%)	2	2/16 (12.5%)	3	4/21 (19.05%)	5
腱炎 [△] †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0

【 0 1 4 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 5】

胸部脊柱管狭窄症 A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
良性、悪性及び不特定の新生物(嚢胞及びポリープを含む)						
基底細胞癌 A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
再発ホジキン病 A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
再発白血病 A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
皮膚乳頭腫 A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
皮膚の扁平上皮癌 A †	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	2	0/21 (0%)	0
神経系障害						
平衡障害 A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
眩暈 A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	4	2/21 (9.52%)	2
硬膜外脂肪腫症 A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
頭痛 A †	4/17 (23.53%)	4	3/16 (18.75%)	3	6/21 (28.57%)	8
感覚鈍麻 A †	1/17 (5.88%)	2	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
片頭痛 A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
筋痙縮 A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
末梢神経障害 A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	2
錯感覚 A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
末梢性感覚ニューロパチー A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
失神性めまい A †	0/17 (0%)	0	3/16 (18.75%)	3	0/21 (0%)	0
下肢静止不能症候群 A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
振戦 A †	2/17 (11.76%)	3	1/16 (6.25%)	2	3/21 (14.29%)	4
精神障害						
不安 A †	1/17 (5.88%)	1	2/16 (12.5%)	3	3/21 (14.29%)	3
うつ A †	0/17 (0%)	0	4/16 (25%)	4	3/21 (14.29%)	3
不眠症 A †	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	3/21 (14.29%)	3
易刺激性 A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
腎臓及び泌尿器疾患						
急性腎障害 A †	1/17 (5.88%)	4	2/16 (12.5%)	2	2/21 (9.52%)	6
慢性腎臓病 A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
血尿 A †	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	2

【 0 1 4 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 6】

ネフローゼ症候群 ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
夜間多尿 ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
頻尿 ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
タンパク尿 ^{A†}	2/17 (11.76%)	2	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
腎不全 ^{A†}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
尿閉 ^{A†}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	2	0/21 (0%)	0
尿路痛 ^{A†}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
生殖器系及び乳房の疾患						
良性前立腺肥大症 ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
勃起不全 ^{A†}	2/17 (11.76%)	4	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
女性化乳房 ^{A†}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
精巣痛 ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
精巣腫脹 ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
呼吸器、胸部及び縦隔の障害						
急性呼吸促進迫症候群 ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
無気肺 ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
気管支分泌物の滞留 ^{A†}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
咳嗽 ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	4/16 (25%)	5	7/21 (33.33%)	9
呼吸困難 ^{A†}	2/17 (11.76%)	2	5/16 (31.25%)	7	6/21 (28.57%)	6
労作性呼吸困難 ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
低酸素 ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	2/16 (12.5%)	5	3/21 (14.29%)	3
鼻閉 ^{A†}	3/17 (17.65%)	3	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
口腔咽頭痛 ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
起座呼吸(Orthopnoea) ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
胸水 ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
湿性咳嗽 ^{A†}	2/17 (11.76%)	2	2/16 (12.5%)	7	1/21 (4.76%)	2
肺腫痛 ^{A†}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
副鼻腔痛 ^{A†}	2/17 (11.76%)	2	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
上気道咳症候群 ^{A†}	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	2	1/21 (4.76%)	1
皮膚及び皮下組織障害						

【 0 1 4 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 7】

日光角化症 ^{A†}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
疱疹 ^{A†}	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	3	1/21 (4.76%)	1
薬疹 ^{A†}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
皮膚乾燥 ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
毛の成長異常 ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
多汗症 ^{A†}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
爪障害 ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
掻痒 ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	2/16 (12.5%)	4	0/21 (0%)	0
発疹 ^{A†}	1/17 (5.88%)	2	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
紅斑性発疹 ^{A†}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
斑状丘状皮疹 ^{A†}	2/17 (11.76%)	2	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
酒さ ^{A†}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
皮膚病変 ^{A†}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
血管障害						
塞栓症 ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
紅潮 ^{A†}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
のぼせ ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
高血圧 ^{A†}	5/17 (29.41%)	8	2/16 (12.5%)	5	4/21 (19.05%)	6
末梢冷感 ^{A†}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
静脈炎 ^{A†}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
上大静脈症候群 ^{A†}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	2	0/21 (0%)	0

† 事象が体系的評価によって収集されたことを示す。

A 語彙集, MedDRA 24.1からの用語

【0145】

治療創発有害事象（TEAE）及び治療創発重篤有害事象（TESAE）を有する参加者の数。有害事象（AE）は、試験薬物を受け、治療と必ずしも因果関係を有さない参加者における不都合な医学的発生として定義された。重篤有害事象（SAE）は、任意の用量での以下の任意の不都合な医学的発生であった：死亡をもたらす、生命を脅かすものである、入院を必要とする、又は既存の入院の延長を必要とする、持続的又は著しい障害／機能不全をもたらす、先天性異常／先天性欠損症である、医学的に重要な事象である。TEAEは、TEAE期間（試験治療の最初の投与から、試験薬物の最後の投与後28日までの時間として定義される）中に発症、悪化又は重篤になったAEとして定義された。T

E A Eには、S A E及び非S A Eの両方が含まれた。時間枠：試験治療の最初の投与から、試験薬物の最後の投与後28日まで（最大期間：64.2ヶ月まで）。分析は、少なくとも1用量の試験薬を受けた全ての参加者を含む安全性集団について実施した。データを以下の表に示す。

【0146】

【表28】

表 17. 治療創発有害事象(TEAE)、及び治療創発重篤有害事象(TESAE)を有する参加者の数

	コホート1: ベル モスジル200 mg QD	コホート2: ベルモ スジル200 mg BID	コホート3: ベル モスジル400 mg QD
治療創発有害事象(TEAE)、及び 治療創発重篤有害事象(TESAE) を有する参加者の数 測定タイプ: 参加者の数 測定の単位 = 参加者	<u>17</u>	<u>16</u>	<u>21</u>
TEAE	17 (100%)	16 (100%)	20 (95%)
TESAE	5 (29%)	6 (38%)	13 (62%)

10

20

【0147】

P D 分析

コホート全体にわたる末梢血単核細胞の探索的P D分析では、C D 4 1 T r e gのパーセンテージは、ベルモスジル治療のサイクル2の1日目までに早い段階で増加傾向を示した。T h 1 7細胞の同時減少も観察された。T h 1 7細胞は、C 4 D 1及びC 6 D 2 5を通して減少を続けた。C D 4 1 T r e gのパーセンテージは、（図6）に示すように、C 4 D 1及びC 7 D 1を通して増加し続けた。サンプルサイズが小さいため、ステロイド用量との相関データは、統計分析において限定された。

30

【0148】

この試験は、c G V H Dを有するヒト患者におけるベルモスジル治療を評価した最初の試験であった。炎症性又は線維性症状を必要としないc G V H Dの全ての表現型が含まれた。ベルモスジルで治療された進行した多臓器c G V H Dを有する患者は、65%の全奏効率（O R R）を達成し、（生活の質）Q O L改善、コルチコステロイド用量減少、及び限定的な毒性を有した。比較的小さいサンプルサイズでは、コホート間でO R Rに差はなかった。

【0149】

ベルモスジルは、重度のc G V H D患者、 ≥ 2 の以前の全身療法ラインを受けた患者、登録前の最終治療ラインに難治性であった患者、及び ≥ 4 の関与する臓器を有する患者を含むサブグループ全体で意味のある一貫した奏効率を達成した。非重度のc G V H Dを有する患者のO R Rは83%であり、ベルモスジルが疾患の早期に患者にどのように利益をもたらし得るかのさらなる研究が示されていることが示唆される。患者レベルでの全ての奏効はP Rであり、C Rは達成されなかった。しかしながら、この患者集団における線維性c G V H D症状の重症度及び程度を考慮すると、眼、口、肺、又は関節及び／又は筋膜におけるいくつかの進行した線維性変化が不可逆的であり得るため、全ての臓器でC Rを達成することは予想されなかった。C Rは、肺以外の全ての臓器で観察され、肺ではP Rが達成された。

40

【0150】

50

ベルモスジル奏効動態は、ほとんどの奏効者が、ベルモスジルの投与した後の8週以内に迅速に奏効を達成したことを示唆している。ベルモスジルの忍容性が良好であり、全奏効者にわたってDOR中央値は35週であった。治療法を継続する能力は、介入の安全性及び長期忍容性プロファイルに依存する。治療期間の中央値は、8ヶ月（範囲、1～39ヶ月）であった。患者の28%が、>18ヶ月間ベルモスジルの投与したままであった。患者の57%がCMV血清陽性であったにもかかわらず、CMV感染又は再活性化は報告されなかった。TEAE及びグレード≥3のTEAEの発生率は、コホート間で同様であった。忍容性の高い治療法と、奏効誘導における有効性の組み合わせは、82%の2年OS率、14ヶ月のTTNT中央値、並びにそれぞれ6及び12ヶ月における76%及び47%のFFS率に変換された。

10

【0151】

cGVHDコンソーシアムによって実施された前向き試験では、第1選択療法後の奏効（CR/PR）を伴う12ヶ月FFS率は、12%～15%であった。（Martin PJ, Storer BE, Inamoto Y, et al: An endpoint associated with clinical benefit after initial treatment for chronic graft-versus-host disease. Blood 130:360-367, 2017）この試験（1～3つの以前の治療法ラインの後）では、奏効を伴う12ヶ月FFS率は24%であった。

20

【0152】

本実施例の試験では、ベルモスジル療法は、コルチコステロイド節約効果と関連していた。現在の治療パラダイムは、治療の中心としてコルチコステロイドに依存しているが、関連する長期毒性は、可能な限り最小の用量の使用又は可能な限りの中止を必要とする。コルチコステロイド療法の副作用プロファイルが患者の症状負担に寄与するため、コルチコステロイド療法の使用は生活の質に結び付けられる。コルチコステロイド用量減少は、ベルモスジルに対する奏効者及び非奏効者の両方にわたって観察された。患者の約20%が、ベルモスジル治療中にコルチコステロイド療法を中止することができた。NIH定義の奏効がない場合でも、患者は臨床的利益を経験し、これはLSSスコアの改善又はコルチコステロイド用量の減少によって証明される。

30

【0153】

コルチコステロイド用量のベースラインからの変化。EOT来院は、参加者の試験薬物の最終投与後の3日以内に実施された。ベースライン値は、参加者が最初の試験薬を受け前の28日以内に得られた有効で最後の欠損していない値として定義された。mITT集団を分析し、「分析された参加者の全体数」=このアウトカム測定のために利用可能なデータを有する参加者を用いた。時間枠：ベースラインから治療終了まで（すなわち、64.2ヶ月まで）。データを以下の表に示す。

40

【0154】

50

【表 2 9】

表 18. コルチコステロイド用量のベースラインからの変化

	コホート1: ベルモス ジル200 mg QD	コホート2: ベルモス ジル200 mg BID	コホート3: ベルモス ジル400 mg QD
分析した参加者の全体 数	<u>17</u>	<u>15</u>	<u>19</u>
コルチコステロイド用量 のベースラインからの変 化 平均(標準偏差)	-0.110 (0.101)	-0.111 (0.147)	-0.116 (0.152)
測定の単位 (ミリグラ ム/キログラム/日)			

10

【0 1 5 5】

カルシニューリン阻害剤（CNI）のベースラインからの変化。カルシニューリン阻害剤には、全身性タクロリムス及びシクロスポリンが含まれた。このアウトカム測定では、ベースラインでCNIを服用し、試験中にベースラインと比較してCNI使用の減少及び中止を有した参加者の数が報告される。EOT来院は、参加者の試験薬物の最終投与後の3日以内に実施された。ベースライン値は、参加者が最初の試験薬を受ける前の28日以内に得られた有効で最後の欠損していない値として定義された。時間枠：ベースラインから治療終了まで（すなわち、64.2ヶ月まで）。データを以下の表に示す。

20

【0 1 5 6】

【表 3 0】

表19. CNI

	コホート1: ベルモスジ ル200 mg QD	コホート2: ベルモスジ ル200 mg BID	コホート3: ベルモスジ ル400 mg QD
分析した参加者の 全体数	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>11</u>
CNI 用量の低下を 有する参加者	5 (83%)	5 (83%)	6 (55%)
CNIを中止した参 加者	0 (0%)	1 (17%)	3 (27%)

30

【0 1 5 7】

奏効までの時間（TTR）。奏効までの時間を、試験薬物の最初の投与から奏効の最初の文書化までの時間（週）として測定した。奏効は、ベースライン後の奏効評価でPR又はCRを達成した対象と定義された。cGVHD基準における2014年の臨床試験のためのNIHコンセンサス開発プロジェクトによると、CRは、各臓器又は部位における全ての症状の解決として定義され、PRは、他の臓器又は部位における進行なしの少なくとも1つの臓器又は部位の改善として定義された。時間枠：最初の治療から奏効又はデータカットオフの最初の文書化の時点までのいずれか早い方（最大期間：64.2ヶ月まで）。分析は、奏効者集団に対して実施した。データを以下の表に示す。

40

【0 1 5 8】

50

【表 3 1】

表20.

	コホート1: ペルモスジ ル200 mg QD	コホート2: ペルモスジ ル200 mg BID	コホート3: ペルモスジ ル400 mg QD
分析した参加者の 全体数	<u>11</u>	<u>11</u>	<u>12</u>
TTR 中央値(全範囲) 測定値の単位 (週)	8.14 (7.9~26.1)	8.14 (4.1~40.0)	8.07 (4.1~67.0)

10

【0159】

この試験では、奏効は、肺、関節及び／又は筋膜、並びに眼に線維性症状を有する患者において達成された。これらの奏効は、24週間の治療後にいくつかのケースで観察され、特に治療が困難な疾患を有する患者において、臨床的利益を達成するために効果的な治療法を維持する必要性をさらに強調している。ペルモスジルの1日1回200mgのより低い用量は、等しく安全で有効であったため、実施例2に記載される試験で、最終的な用量推奨のために、さらに1日2回200mgの用量と比較されている。

20

【0160】

特定の時点におけるLee c G v H D 症状スケールの全体スコアのベースラインからの変化。Lee c G V H D 症状スケール、症状負担を測定するために使用される患者報告による症状スケールであり、7サブスケールを有し（皮膚、眼及び口、呼吸、摂食及び消化、筋肉及び関節、エネルギー、精神的及び感情的）を含み、評価は以下の通りである：0－全くない、1－わずか、2－中程度、3－かなり、4－極めて、値が低いほど、より良いアウトカムを表す。各サブスケールのスコアは、0～100の範囲のスコアに正規化され、スコアが高いほど症状が悪化する。全体スコアを、これらの7サブスケールの平均として計算した。EOT来院は、参加者の試験薬物の最終投与後の3日以内に実施された。ベースライン値は、参加者が最初の試験薬を受ける前の28日以内に得られた有効で最後の欠損していない値として定義された。時間枠：ベースライン、サイクル2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、67の1日目及びEOT（すなわち、64、2ヶ月までの任意の時点）。mITT集団について分析を行った。ここで、「分析した数」＝指定された各カテゴリーについて利用可能なデータを有する参加者である。ここで、分析数フィールドの「0」は、指定された時点で参加者の誰も分析に利用できなかったことを意味する。データを以下の表に示す。

30

40

【0161】

50

【表 3 2】

表21. 特定の時点におけるLee cGvHD症状スケールの全体スコアのベースラインからの変化

		コホート1: ベルモスジル 200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
分析した参加者の全体数		17	16	21
特定の時点における Lee cGvHD症状スケールの全体スコアの ベースラインからの 変化				
平均(標準偏差) 測定の 単位: スケールの スコア				
サイクル2, 1日目	分析した数	0 参加者	0 参加者	8 参加者
		---	---	-5.2 (6.3)
サイクル3, 1日目	分析した数	16 参加者	12 参加者	16 参加者
		-3.0 (8.5)	0.5 (7.3)	-4.3 (8.2)
サイクル4, 1日目	分析した数	0 参加者	0 参加者	9 参加者
		---	---	-2.7 (8.2)
サイクル5, 1日目	分析した数	13 参加者	10 参加者	12 参加者
		-3.7 (11.0)	-3.7 (7.0)	-0.5 (10.8)

【 0 1 6 2 】

【表 3 3】

		コホート1: ベルモスジル 200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
サイクル6, 1日目	分析した数	0 参加者	0 参加者	12 参加者
		---	---	-0.8 (9.3)
サイクル7, 1日目	分析した数	10 参加者	9 参加者	12 参加者
		-4.9 (8.4)	-2.2 (8.8)	-2.0 (12.3)
サイクル8, 1日目	分析した数	0 参加者	2 参加者	11 参加者
		---	-7.1 (10.1)	-2.9 (10.9)
サイクル9, 1日目	分析した数	8 参加者	7 参加者	10 参加者
		-3.7 (10.7)	-4.2 (5.5)	-3.6 (10.2)
サイクル10, 1日目	分析した数	0 参加者	4 参加者	9 参加者
		---	-2.7 (6.1)	-3.7 (9.9)
サイクル11, 1日目	分析した数	7 参加者	6 参加者	9 参加者
		-3.4 (11.5)	-5.5 (6.0)	-4.5 (6.1)
サイクル12, 1日目	分析した数	2 参加者	5 参加者	8 参加者
		-3.9 (8.1)	-7.6 (7.7)	-2.8 (6.0)
サイクル13, 1日目	分析した数	6 参加者	5 参加者	21 参加者
		-5.8 (14.7)	-5.9 (8.8)	-0.6 (7.1)
サイクル14, 1日目	分析した数	5 参加者	5 参加者	7 参加者
		-1.6 (17.1)	-5.0 (7.3)	-1.5 (7.7)

10

20

30

40

【 0 1 6 3 】

50

【表 3 4】

		コホート1: ベルモスジル 200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
サイクル15, 1日目	分析した数	6 参加者	4 参加者	7 参加者
		-4.8 (15.8)	-6.8 (7.0)	-3.2 (8.2)
サイクル16, 1日目	分析した数	5 参加者	3 参加者	4 参加者
		-4.6 (16.1)	-6.9 (7.6)	1.9 (7.9)
サイクル17, 1日目	分析した数	5 参加者	3 参加者	5 参加者
		-4.1 (17.2)	-10.1 (5.5)	0.0 (12.5)
サイクル18, 1日目	分析した数	5 参加者	3 参加者	3 参加者
		-2.3 (17.6)	-11.5 (8.4)	-2.3 (7.8)
サイクル19, 1日目	分析した数	5 参加者	3 参加者	4 参加者
		-7.7 (19.6)	-9.9 (7.8)	-6.6 (9.9)
サイクル20, 1日目	分析した数	5 参加者	3 参加者	3 参加者
		-4.6 (22.0)	-9.0 (10.3)	-2.8 (5.6)
サイクル21, 1日目	分析した数	5 参加者	3 参加者	4 参加者
		-3.1 (19.1)	-7.5 (10.7)	-4.0 (7.9)
サイクル22, 1日目	分析した数	5 参加者	2 参加者	3 参加者
		-4.1 (18.9)	-14.5 (9.1)	-3.6 (5.0)
サイクル23, 1日目	分析した数	5 参加者	2 参加者	4 参加者
		-4.1 (19.1)	-11.6 (9.3)	-6.2 (7.7)

【 0 1 6 4 】

10

20

30

40

50

【表 3 5】

		コホート1: ベルモスジル 200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
サイクル24, 1日目	分析した数	4 参加者	1 参加者	2 参加者
		-6.7 (21.0)	-18.7 (---)	-5.6 (5.7)
サイクル25, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	3 参加者
		2.2 (18.8)	-12.4 (8.2)	-8.4 (3.4)
サイクル26, 1日目	分析した数	3 参加者	0 参加者	1 参加者
		1.3 (14.3)	---	0.2 (---)
サイクル27, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	3 参加者
		-3.5 (25.3)	-13.2 (6.6)	-6.0 (9.6)
サイクル28, 1日目	分析した数	3 参加者	0 参加者	1 参加者
		4.4 (13.4)	---	2.6 (---)
サイクル29, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	2 参加者
		-2.8 (23.7)	-11.0 (7.3)	-3.7 (13.0)
サイクル30, 1日目	分析した数	2 参加者	0 参加者	0 参加者
		9.0 (7.5)	---	---
サイクル31, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	1 参加者
		-4.8 (27.9)	-15.6 (4.3)	-12.9 (---)
サイクル32, 1日目	分析した数	2 参加者	0 参加者	0 参加者
		10.3 (6.9)	---	---

【 0 1 6 5 】

10

20

30

40

50

【表 3 6】

		コホート1: ベルモスジル 200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
サイクル33, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	1 参加者
		0.5 (20.7)	-13.5 (9.0)	-12.9 (---)
サイクル34, 1日目	分析した数	2 参加者	0 参加者	0 参加者
		13.5 (3.6)	---	---
サイクル35, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	1 参加者
		-2.5 (23.3)	-11.0 (12.4)	-12.9 (---)
サイクル36, 1日目	分析した数	2 参加者	0 参加者	0 参加者
		7.5 (6.4)	---	---
サイクル37, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	0 参加者
		-5.3 (29.0)	-13.6 (8.1)	---
サイクル38, 1日目	分析した数	2 参加者	0 参加者	0 参加者
		9.1 (5.2)	---	---
サイクル39, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	1 参加者
		-6.2 (25.9)	-14.3 (8.5)	-12.9 (---)
サイクル40, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		2.7 (---)	---	---
サイクル41, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	1 参加者
		-25.7 (---)	-19.3 (---)	-12.9 (---)

10

20

30

40

【 0 1 6 6 】

50

【表 3 7】

		コホート1: ペルモスジル 200 mg QD	コホート2: ペルモスジル 200 mg BID	コホート3: ペルモスジル 400 mg QD
サイクル42, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		4.6 (---)	---	---
サイクル43, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	1 参加者
		-20.4 (---)	-19.9 (---)	-12.9 (---)
サイクル44, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		4.3 (---)	---	---
サイクル45, 1日目	分析した数	0 参加者	0 参加者	1 参加者
		---	---	-12.3 (---)
サイクル46, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		4.6 (---)	---	---
サイクル47, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	1 参加者
		-6.8 (---)	-16.8 (---)	-12.9 (---)
サイクル48, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		2.4 (---)	---	---
サイクル49, 1日目	分析した数	0 参加者	1 参加者	1 参加者
		---	-15.4 (---)	-14.3 (---)
サイクル50, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		4.5 (---)	---	---

【 0 1 6 7 】

10

20

30

40

50

【表 3 8】

		コホート1: ベルモスジル 200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
サイクル51, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	1 参加者
		-12.0 (---)	---	-12.9 (---)
サイクル52, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		6.0 (---)	---	---
サイクル53, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		-19.2 (---)	---	---
サイクル54, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		4.9 (---)	---	---
サイクル55, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		-16.8 (---)	---	---
サイクル56, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		1.8 (---)	---	---
サイクル57, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		-17.6 (---)	---	---
サイクル58, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		5.4 (---)	---	---
サイクル59, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		-12.7 (---)	---	---

【 0 1 6 8 】

10

20

30

40

50

【表 3 9】

		コホート1: ベルモスジル 200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
サイクル60, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		4.2 (---)	---	---
サイクル61, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		-19.3 (---)	---	---
サイクル62, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		4.4 (---)	---	---
サイクル63, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		-18.0 (---)	---	---
サイクル67, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		-21.9 (---)	---	---
EOT	分析した数	10 参加者	8 参加者	10 参加者
		-4.3 (11.7)	-2.4 (10.9)	2.5 (11.9)

【0169】

特定の各時点における1秒でのパーセント予測努力呼気量（FEV1）のベースラインからの変化。FEV1は、スパイロメーターによって測定された、努力呼気の最初の1秒間の肺から呼息された空気の量であった。ベースライン値は、参加者が最初の試験薬を受ける前の28日以内に得られた有効で最後の欠損していない値として定義された。EOT来院は、参加者の試験薬物の最終投与後の3日以内に実施された。時間枠：ベースライン、サイクル2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、43、47、48、49、51、52、53、54、55、56、57、58、60、61、62、63、67の1日目、EOT（すなわち、64、2ヶ月までの任意の時点）。mITT集団について分析を行った。ここで、「分析した数」=指定された各カテゴリーについて利用可能なデータを有する参加者である。ここで、分析数フィールドの「0」は、指定された時点で参加者の誰も分析に利用できなかったことを意味する。データを以下の表に示す。

【0170】

【表 4 0】

表22. 特定の各時点における1秒でのパーセント予測努力呼気量(FEV1)のベースラインからの変化

		コホート1: ベルモスジル200 mg QD	コホート2: ベ ルモスジル200 mg BID	コホート3: ベ ルモスジル 400 mg QD
分析した参加者の全体数		17	16	21
特定の各時点における 1秒でのパーセント予測 努力呼気量(FEV1)の ベースラインからの変化 平均(標準偏差) 測定の 単位: パーセント予 測FEV1				
サイクル2, 1日目	分析した数	0 参加者	0 参加者	4 参加者
		---	---	-4.8 (6.7)
サイクル3, 1日目	分析した数	16 参加者	14 参加者	12 参加者
		1.1 (4.8)	-1.8 (7.1)	-1.5 (6.2)
サイクル4, 1日目	分析した数	0 参加者	0 参加者	21 参加者
		---	---	-0.2 (8.4)

【 0 1 7 1 】

10

20

30

40

50

【表 4 1】

		コホート1: ベルモスジ ル200 mg QD	コホート2: ベ ルモスジル200 mg BID	コホート3: ベ ルモスジル 400 mg QD
サイクル5, 1日目	分析した数	13 参加者	11 参加者	12 参加者
		-3.3 (8.0)	-5.0 (6.5)	0.5 (5.9)
サイクル6, 1日目	分析した数	0 参加者	0 参加者	8 参加者
		---	---	-0.9 (6.4)
サイクル7, 1日目	分析した数	11 参加者	9 参加者	13 参加者
		-3.5 (4.6)	-2.6 (9.4)	-0.9 (11.8)
サイクル8, 1日目	分析した数	0 参加者	1 参加者	7 参加者
		---	1.0 (---)	-1.1 (8.0)
サイクル9, 1日目	分析した数	9 参加者	8 参加者	10 参加者
		-1.7 (6.8)	-5.9 (11.7)	-3.0 (11.8)
サイクル10, 1日目	分析した数	0 参加者	2 参加者	6 参加者
		---	-6.0 (8.5)	2.7 (3.9)
サイクル11, 1日目	分析した数	7 参加者	6 参加者	8 参加者
		-4.3 (5.2)	-4.0 (8.5)	-4.4 (15.8)
サイクル12, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	7 参加者

10

20

30

40

【0 1 7 2】

50

【表 4 2】

		コホート1: ベルモスジ ル200 mg QD	コホート2: ベ ルモスジル200 mg BID	コホート3: ベ ルモスジル 400 mg QD
		-2.0 (---)	-1.0 (---)	0.3 (3.6)
サイクル13, 1日目	分析した数	7 参加者	4 参加者	8 参加者
		-5.9 (9.3)	-2.5 (14.7)	-3.5 (13.2)
サイクル14, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	7 参加者
		2.0 (---)	0.0 (---)	-5.1 (9.1)
サイクル15, 1日目	分析した数	6 参加者	3 参加者	8 参加者
		-6.7 (11.7)	-2.3 (5.1)	-6.1 (12.6)
サイクル16, 1日目	分析した数	1 参加者	2 参加者	4 参加者
		2.0 (---)	-8.0 (15.6)	-4.5 (7.3)
サイクル17, 1日目	分析した数	6 参加者	3 参加者	7 参加者
		-5.3 (9.1)	-6.0 (7.2)	-7.9 (15.5)
サイクル18, 1日目	分析した数	0 参加者	2 参加者	3 参加者
		---	-7.5 (10.6)	4.0 (6.0)
サイクル19, 1日目	分析した数	6 参加者	3 参加者	4 参加者
		-5.2 (9.9)	-6.3 (5.5)	0.5 (8.5)

10

20

30

40

【 0 1 7 3 】

50

【表 4 3】

		コホート1: ベルモスジ ル200 mg QD	コホート2: ベ ルモスジル200 mg BID	コホート3: ベ ルモスジル 400 mg QD
サイクル20, 1日目	分析した数	0 参加者	2 参加者	3 参加者
		---	-8.0 (7.1)	4.0 (10.4)
サイクル21, 1日目	分析した数	5 参加者	1 参加者	21 参加者
		-7.4 (10.6)	0.0 (---)	-10.0 (19.8)
サイクル22, 1日目	分析した数	0 参加者	2 参加者	2 参加者
		---	-11.0 (1.4)	-6.0 (17.0)
サイクル23, 1日目	分析した数	3 参加者	2 参加者	4 参加者
		-4.3 (14.6)	-12.5 (4.9)	-4.8 (11.2)
サイクル24, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	1 参加者
		2.0 (---)	-18.0 (---)	-19.0 (---)
サイクル25, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	3 参加者
		-11.0 (15.6)	-12.5 (3.5)	-5.0 (11.4)
サイクル26, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		0.0 (---)	---	---
サイクル27, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	2 参加者

10

20

30

40

【 0 1 7 4 】

50

【表 4 4】

		コホート1: ベルモスジ ル200 mg QD	コホート2: ベ ルモスジル200 mg BID	コホート3: ベ ルモスジル 400 mg QD
		-6.5 (13.4)	-17.0 (9.9)	-10.0 (17.0)
サイクル29, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	2 参加者
		-0.5 (9.2)	17.0 (11.3)	0.0 (1.4)
サイクル30, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		3.0 (---)	---	---
サイクル31, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	1 参加者
		-3.5 (12.0)	-19.5 (10.6)	-4.0 (---)
サイクル32, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		1.0 (---)	---	---
サイクル33, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	0 参加者
		5.0 (5.7)	-1.0 (33.9)	---
サイクル34, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		2.0 (---)	---	---
サイクル35, 1日目	分析した数	17 参加者	2 参加者	1 参加者
		5.0 (0.0)	-2.5 (30.4)	-4.0 (---)

10

20

30

40

【0 1 7 5】

50

【表 4 5】

		コホート1: ベルモスジ ル200 mg QD	コホート2: ベ ルモスジル200 mg BID	コホート3: ベ ルモスジル 400 mg QD
サイクル36, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	1 参加者
		3.0 (---)	---	5.0 (---)
サイクル37, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	0 参加者
		-1.0 (---)	-22.0 (---)	---
サイクル38, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		1.0 (---)	---	---
サイクル39, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	1 参加者
		10.0 (2.8)	-23.0 (11.3)	-5.0 (---)
サイクル40, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		-1.0 (---)	---	---
サイクル41, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		15.0 (---)	---	---
サイクル43, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	1 参加者
		16.0 (---)	-21.0 (---)	-7.0 (---)
サイクル47, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	1 参加者

【 0 1 7 6 】

10

20

30

40

50

【表 4 6】

		コホート1: ベルモスジ ル200 mg QD	コホート2: ベ ルモスジル200 mg BID	コホート3: ベ ルモスジル 400 mg QD
		5.0 (---)	---	-5.0 (---)
サイクル48, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		3.0 (---)	---	---
サイクル49, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	1 参加者
		8.0 (---)	---	-2.0 (---)
サイクル51, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		8.0 (---)	---	---
サイクル52, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		0.0 (---)	---	---
サイクル53, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		9.0 (---)	---	---
サイクル54, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		4.0 (---)	---	---
サイクル55, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		13.0 (---)	---	---

10

20

30

40

【 0 1 7 7 】

50

【表 4 7】

		コホート1: ベルモスジ ル200 mg QD	コホート2: ベ ルモスジル200 mg BID	コホート3: ベ ルモスジル 400 mg QD
サイクル56, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		4.0 (---)	---	---
サイクル57, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		13.0 (---)	---	---
サイクル58, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		5.0 (---)	---	---
サイクル60, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		4.0 (---)	---	---
サイクル61, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		10.0 (---)	---	---
サイクル62, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		2.0 (---)	---	---
サイクル63, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		13.0 (---)	---	---
サイクル67, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者

10

20

30

40

【 0 1 7 8 】

50

【表 4 8】

		コホート1: ベルモスジル 200 mg QD	コホート2: ベ ルモスジル200 mg BID	コホート3: ベ ルモスジル 400 mg QD
		14.0 (---)	---	---
EOT	分析した数	12 参加者	10 参加者	9 参加者
		-1.4 (9.0)	-10.1 (15.7)	-7.4 (14.9)

10

【0179】

特定の各時点におけるパーセント予測努力肺活量（FVC）のベースラインからの変化。FVCは、疾患状態に関連する肺機能の変化を評価する、スパイロメーターによって測定される肺機能検査中に肺から呼息される空気の総量（リットル）であった。ベースライン値は、参加者が最初の試験薬を受ける前の28日以内に得られた有効で最後の欠損していない値として定義された。EOT来院は、参加者の試験薬物の最終投与後の3日以内に実施された。時間枠：ベースライン、サイクル2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、43、47、48、49、51、52、53、54、55、56、57、58、60、61、62、63、67の1日目、EOT（すなわち、64、2ヶ月までの任意の時点）。mITT集団について分析を行った。ここで、「分析した数」=指定された各カテゴリーについて利用可能なデータを有する参加者である。ここで、分析数フィールドの「0」は、指定された時点で参加者の誰も分析に利用できなかったことを意味する。データを以下の表に示す。

20

30

【0180】

【表 4 9】

表23. 特定の各時点におけるパーセント予測努力肺活量(FVC)のベースラインからの変化

		コホート1: ベルモスジル200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
分析した参加者の全体数		17	16	21
特定の各時点におけるパーセント予測努力肺活量(FVC)のベースラインからの変化 平均(標準偏差) 測定のパーセント 単位: 予測FVC				

40

【0181】

50

【表 5 0】

		コホート1: ベルモスジル200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
サイクル2, 1日目	分析した数	0 参加者	0 参加者	21 参加者
		---	---	-5.5 (9.9)
サイクル3, 1日目	分析した数	16 参加者	14 参加者	12 参加者
		0.5 (3.8)	-2.4 (6.0)	-3.0 (6.7)
サイクル4, 1日目	分析した数	0 参加者	0 参加者	6 参加者
		---	---	-0.2 (8.6)
サイクル5, 1日目	分析した数	13 参加者	11 参加者	12 参加者
		-0.5 (7.1)	-4.3 (5.2)	1.6 (6.3)
サイクル6, 1日目	分析した数	0 参加者	0 参加者	8 参加者
		---	---	0.8 (9.5)
サイクル7, 1日目	分析した数	11 参加者	9 参加者	13 参加者
		-2.9 (5.2)	-1.3 (6.4)	2.3 (9.7)
サイクル8, 1日目	分析した数	0 参加者	1 参加者	7 参加者
		---	2.0 (---)	0.4 (8.9)
サイクル9, 1日目	分析した数	9 参加者	8 参加者	10 参加者
		0.4 (5.1)	-2.9 (5.5)	-0.8 (9.5)
サイクル10, 1日目	分析した数	0 参加者	2 参加者	6 参加者
		---	-5.0 (8.5)	4.7 (4.9)

10

20

30

40

【 0 1 8 2 】

50

【表 5 1】

		コホート1: ベルモスジル200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
サイクル11, 1日目	分析した数	7 参加者	6 参加者	8 参加者
		-1.1 (7.3)	-2.7 (5.6)	-4.4 (12.0)
サイクル12, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	7 参加者
		2.0 (---)	1.0 (---)	0.7 (5.8)
サイクル13, 1日目	分析した数	7 参加者	4 参加者	8 参加者
		-2.4 (7.9)	-3.3 (15.4)	-4.9 (9.8)
サイクル14, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	7 参加者
		11.0 (---)	2.0 (---)	-2.7 (7.1)
サイクル15, 1日目	分析した数	6 参加者	3 参加者	8 参加者
		-3.7 (10.4)	-3.3 (5.5)	-4.8 (11.5)
サイクル16, 1日目	分析した数	1 参加者	2 参加者	4 参加者
		16.0 (---)	-6.0 (19.8)	-6.5 (6.5)
サイクル17, 1日目	分析した数	6 参加者	3 参加者	7 参加者
		-3.2 (6.3)	-3.0 (11.8)	-5.6 (12.8)
サイクル18, 1日目	分析した数	0 参加者	2 参加者	3 参加者
		---	-7.5 (9.2)	4.0 (4.0)
サイクル19, 1日目	分析した数	6 参加者	3 参加者	4 参加者
		-2.3 (6.8)	-5.3 (4.7)	0.8 (5.1)

10

20

30

40

【 0 1 8 3 】

50

【表 5 2】

		コホート1: ベルモスジル200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
サイクル20, 1日目	分析した数	0 参加者	2 参加者	3 参加者
		---	-10.5 (2.1)	-2.0 (5.6)
サイクル21, 1日目	分析した数	5 参加者	1 参加者	5 参加者
		-3.2 (8.1)	-3.0 (---)	-6.6 (17.0)
サイクル22, 1日目	分析した数	0 参加者	2 参加者	2 参加者
		---	-11.0 (0.0)	-6.0 (8.5)
サイクル23, 1日目	分析した数	3 参加者	2 参加者	4 参加者
		0.0 (12.3)	-11.0 (2.8)	-1.8 (10.6)
サイクル24, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	1 参加者
		4.0 (---)	-13.0 (---)	-15.0 (---)
サイクル25, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	3 参加者
		-7.0 (11.3)	-10.5 (3.5)	-1.3 (11.7)
サイクル26, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		4.0 (---)	---	---
サイクル27, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	2 参加者
		-2.0 (4.2)	-18.0 (12.7)	-4.0 (21.2)
サイクル29, 1日目	分析した数	2 参加者	1 参加者	2 参加者
		2.5 (4.9)	-11.0 (---)	6.0 (1.4)

10

20

30

40

【 0 1 8 4 】

50

【表 5 3】

		コホート1: ベルモスジル200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
サイクル30, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		4.0 (---)	---	---
サイクル31, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	1 参加者
		1.5 (3.5)	-15.5 (7.8)	-4.0 (---)
サイクル32, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		2.0 (---)	---	---
サイクル33, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	0 参加者
		11.0 (0.0)	-17.5 (7.8)	---
サイクル34, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		6.0 (---)	---	---
サイクル35, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	1 参加者
		11.0 (5.7)	-15.0 (11.3)	-3.0 (---)
サイクル36, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	1 参加者
		5.0 (---)	---	2.0 (---)
サイクル37, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	0 参加者
		7.0 (---)	-24.0 (---)	---
サイクル38, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		2.0 (---)	---	---

【 0 1 8 5 】

10

20

30

40

50

【表 5 4】

		コホート1: ベルモスジル200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
サイクル39, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	1 参加者
		12.5 (0.7)	-20.5 (12.0)	-1.0 (---)
サイクル40, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		3.0 (---)	---	---
サイクル41, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		15.0 (---)	---	---
サイクル43, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	1 参加者
		17.0 (---)	-18.0 (---)	-4.0 (---)
サイクル47, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	1 参加者
		5.0 (---)	---	-2.0 (---)
サイクル48, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		5.0 (---)	---	---
サイクル49, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	1 参加者
		6.0 (---)	---	2.0 (---)
サイクル51, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		9.0 (---)	---	---
サイクル52, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		3.0 (---)	---	---

10

20

30

40

【 0 1 8 6 】

50

【表 5 5】

		コホート1: ベルモスジル200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
サイクル53, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		8.0 (---)	---	---
サイクル54, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		5.0 (---)	---	---
サイクル55, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		13.0 (---)	---	---
サイクル56, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		7.0 (---)	---	---
サイクル57, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		14.0 (---)	---	---
サイクル58, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		7.0 (---)	---	---
サイクル60, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		8.0 (---)	---	---
サイクル61, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		12.0 (---)	---	---
サイクル62, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		5.0 (---)	---	---

【 0 1 8 7 】

【表 5 6】

		コホート1: ベルモスジル200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
サイクル63, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		12.0 (---)	---	---
サイクル67, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		14.0 (---)	---	---
EOT	分析した数	12 参加者	10 参加者	9 参加者
		-2.5 (10.3)	-8.4 (9.2)	-7.8 (14.7)

10

20

【0188】

特定の各時点における一酸化炭素に対する肺のパーセント予測ヘモグロビン（HGB）補正拡散能力（DLco）のベースラインからの変化。DLcoは、空気からガスを血液に移送する肺の能力の測定値である。一酸化炭素に対する肺の拡散能力のベースラインからの変化（補正されたパーセント予測ヘモグロビンレベル）が、この測定に関して報告された。ベースライン値は、参加者が最初の試験薬を受ける前の28日以内に得られた有効で最後の欠損していない値として定義された。EOT来院は、参加者の試験薬物の最終投与後の3日以内に実施された。時間枠：ベースライン、サイクル2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、43、47、48、49、51、52、53、54、55、56、57、58、60、61、62、63、67の1日目、EOT（すなわち、64.2ヶ月までの任意の時点）。mITT集団について分析を行った。ここで、「分析した数」=指定された各カテゴリーについて利用可能なデータを有する参加者である。ここで、分析数フィールドの「0」は、指定された時点で参加者の誰も分析に利用できなかったことを意味する。データを以下の表に示す。

30

【0189】

40

50

【表 5 7】

表24.特定の各時点におけるパーセント予測ヘモグロビン(HGB)補正一酸化炭素肺拡散能力(DLco)のベースラインからの変化

		コホート1: ベルモスジル 200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
分析した参加者の全体数		17	16	21
特定の各時点におけるパーセント予測ヘモグロビン(HGB)補正一酸化炭素肺拡散能力(DLco)のベースラインからの変化 平均(標準偏差) 測定の 単位: パーセント 予測HGB 補正DLco				
サイクル2, 1日目	分析した数	0 参加者	0 参加者	4 参加者
		---	---	-5.243 (9.830)
サイクル3, 1日目	分析した数	14 参加者	14 参加者	9 参加者
		4.545 (22.991)	-0.638 (7.059)	-3.928 (9.492)
サイクル4, 1日目	分析した数	0 参加者	0 参加者	5 参加者
		---	---	0.278 (9.683)
サイクル5, 1日目	分析した数	12 参加者	12 参加者	9 参加者
		4.635 (23.989)	-4.462 (23.621)	-4.111 (9.138)
サイクル6, 1日目	分析した数	0 参加者	0 参加者	7 参加者

【0190】

10

20

30

40

50

【表 5 8】

		コホート1: ベルモスジル 200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
		---	---	-3.143 (10.385)
サイクル7, 1日目	分析した数	10 参加者	8 参加者	7 参加者
		1.521 (19.836)	6.184 (9.436)	-4.275 (11.464)
サイクル8, 1日目	分析した数	0 参加者	1 参加者	6 参加者
		---	3.554 (---)	-3.787 (11.983)
サイクル9, 1日目	分析した数	9 参加者	8 参加者	8 参加者
		-4.514 (7.401)	2.570 (8.902)	-2.540 (11.897)
サイクル10, 1日目	分析した数	0 参加者	2 参加者	5 参加者
		---	4.343 (3.144)	1.328 (8.887)
サイクル11, 1日目	分析した数	6 参加者	6 参加者	7 参加者
		-0.625 (7.262)	6.582 (10.695)	-2.720 (10.920)
サイクル12, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	6 参加者
		0.531 (---)	4.076 (---)	-1.378 (6.364)
サイクル13, 1日目	分析した数	7 参加者	4 参加者	7 参加者
		-5.548 (12.175)	1.882 (7.522)	2.091 (13.290)

10

20

30

40

【 0 1 9 1 】

50

【表 5 9】

		コホート1: ベルモスジル 200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
サイクル14, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	6 参加者
		12.916 (---)	0.358 (---)	0.309 (11.651)
サイクル15, 1日目	分析した数	6 参加者	3 参加者	7 参加者
		0.228 (15.731)	1.125 (5.927)	-5.309 (11.514)
サイクル16, 1日目	分析した数	1 参加者	2 参加者	4 参加者
		48.465 (---)	-6.618 (15.443)	-6.840 (15.053)
サイクル17, 1日目	分析した数	6 参加者	3 参加者	6 参加者
		-1.018 (9.226)	8.458 (6.229)	-10.865 (13.346)
サイクル18, 1日目	分析した数	0 参加者	2 参加者	3 参加者
		---	15.543 (11.753)	-3.174 (3.106)
サイクル19, 1日目	分析した数	6 参加者	3 参加者	3 参加者
		-2.293 (5.763)	1.824 (8.539)	-2.020 (2.436)
サイクル20, 1日目	分析した数	0 参加者	1 参加者	3 参加者
		---	-14.692 (---)	-13.517 (5.936)
サイクル21, 1日目	分析した数	5 参加者	1 参加者	4 参加者

【 0 1 9 2 】

10

20

30

40

50

【表 6 0】

		コホート1: ベルモスジル 200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
		-2.778 (8.187)	-10.661 (---)	-12.354 (12.800)
サイクル22, 1日目	分析した数	0 参加者	2 参加者	2 参加者
		---	3.347 (3.560)	-17.222 (16.947)
サイクル23, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	3 参加者
		0.354 (1.844)	-15.184 (20.181)	-2.219 (10.614)
サイクル24, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	1 参加者
		6.945 (---)	-18.095 (---)	-11.430 (---)
サイクル25, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	1 参加者
		-4.461 (19.865)	6.289 (2.469)	-13.392 (---)
サイクル26, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		4.715 (---)	---	---
サイクル27, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	1 参加者
		-8.047 (24.788)	-9.914 (15.387)	-11.154 (---)
サイクル29, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	1 参加者
		-6.701 (1.671)	-18.814 (24.960)	8.613 (---)

【 0 1 9 3 】

10

20

30

40

50

【表 6 1】

		コホート1: ベルモスジル 200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
サイクル31, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	1 参加者
		2.343 (20.988)	-0.800 (17.528)	10.833 (---)
サイクル32, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		5.586 (---)	---	---
サイクル33, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	0 参加者
		9.901 (9.954)	-5.962 (10.550)	---
サイクル34, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		4.863 (---)	---	---
サイクル35, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	1 参加者
		13.867 (1.309)	-0.426 (6.677)	5.088 (---)
サイクル36, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	1 参加者
		4.166 (---)	---	10.372 (---)
サイクル37, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	0 参加者
		9.306 (---)	-19.228 (---)	---
サイクル39, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	1 参加者
		14.754 (0.649)	-6.813 (12.810)	5.902 (---)

10

20

30

40

【 0 1 9 4 】

50

【表 6 2】

		コホート1: ベルモスジル 200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
サイクル40, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		5.586 (---)	---	---
サイクル41, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		22.884 (---)	---	---
サイクル43, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	1 参加者
		15.213 (---)	8.775 (---)	16.351 (---)
サイクル47, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		9.660 (---)	---	---
サイクル49, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		-3.599 (---)	---	---
サイクル51, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		11.734 (---)	---	---
サイクル53, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		10.292 (---)	---	---
サイクル55, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		16.550 (---)	---	---
サイクル61, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		17.682 (---)	---	---

10

20

30

40

【 0 1 9 5 】

50

【表 6 3】

		コホート1: ベルモスジル 200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
サイクル62, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		4.170 (---)	---	---
サイクル63, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		26.215 (---)	---	---
サイクル67, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		41.384 (---)	---	---
EOT	分析した数	9 参加者	6 参加者	7 参加者
		-1.962 (11.426)	0.985 (5.919)	-10.371 (14.208)

10

20

【0196】

特定の各時点におけるパーセント予測総肺容量（TLC）のベースラインからの変化。TLCは、吸気の最大努力時の肺の空気量である。ベースライン値は、参加者が最初の試験薬を受ける前の28日以内に得られた有効で最後の欠損していない値として定義された。EOT来院は、参加者の試験薬物の最終投与後の3日以内に実施された。時間枠：ベースライン、サイクル2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、43、47、48、49、51、52、53、54、55、56、57、58、60、61、62、63、67の1日目、EOT（すなわち、64.2ヶ月までの任意の時点）。mITT集団について分析を行った。ここで、「分析した数」=指定された各カテゴリーについて利用可能なデータを有する参加者である。ここで、分析数フィールドの「0」は、指定された時点で参加者の誰も分析に利用できなかったことを意味する。データを以下の表に示す。

30

40

【0197】

50

【表 6 4】

表25. 特定の各時点におけるパーセント予測総肺活量(TLC)のベースラインからの変化

		コホート1: ベルモスジル 200 mg QD	コホート2: ベルモスジル200 mg BID	コホート3: ベルモスジル400 mg QD
分析した参加者の全体数		17	16	21
特定の各時点におけるパーセント予測総肺活量(TLC)のベースラインからの変化				
平均(標準偏差)				
測定単位: パーセント				
予測 TLC				
サイクル2, 1日目	分析した数	0 参加者	0 参加者	4 参加者
		---	---	-9.0 (13.4)
サイクル3, 1日目	分析した数	14 参加者	12 参加者	12 参加者
		1.6 (11.9)	1.9 (8.5)	-0.6 (14.8)
サイクル4, 1日目	分析した数	0 参加者	0 参加者	6 参加者
		---	---	3.3 (14.0)
サイクル5, 1日目	分析した数	13 参加者	9 参加者	10 参加者
		-2.6 (16.8)	-7.2 (10.5)	-1.7 (11.2)
サイクル6, 1日目	分析した数	0 参加者	0 参加者	7 参加者
		---	---	-4.4 (11.6)

【 0 1 9 8 】

10

20

30

40

50

【表 6 5】

		コホート1: ペルモスジル 200 mg QD	コホート2: ペルモスジル200 mg BID	コホート3: ペルモスジル400 mg QD
サイクル7, 1日目	分析した数	11 参加者	7 参加者	12 参加者
		-3.7 (6.6)	-4.4 (6.3)	-2.6 (13.4)
サイクル8, 1日目	分析した数	0 参加者	1 参加者	6 参加者
		---	-5.0 (---)	-0.2 (12.9)
サイクル9, 1日目	分析した数	9 参加者	8 参加者	10 参加者
		-2.9 (6.1)	-6.0 (8.5)	-0.9 (15.8)
サイクル10, 1日目	分析した数	0 参加者	2 参加者	5 参加者
		---	-18.5 (6.4)	3.6 (14.7)
サイクル11, 1日目	分析した数	7 参加者	6 参加者	8 参加者
		0.7 (4.3)	-5.2 (11.2)	-3.0 (19.7)
サイクル12, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	6 参加者
		-9.0 (---)	0.0 (---)	-8.0 (14.2)
サイクル13, 1日目	分析した数	7 参加者	4 参加者	8 参加者
		-0.3 (7.1)	-10.3 (18.7)	-3.3 (17.6)
サイクル14, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	6 参加者
		23.0 (---)	-7.0 (---)	-5.8 (16.5)
サイクル15, 1日目	分析した数	6 参加者	3 参加者	7 参加者
		-2.8 (10.8)	-1.0 (5.6)	-7.0 (12.0)

10

20

30

40

【 0 1 9 9 】

50

【表 6 6】

		コホート1: ペルモスジル 200 mg QD	コホート2: ペルモスジル200 mg BID	コホート3: ペルモスジル400 mg QD
サイクル16, 1日目	分析した数	1 参加者	2 参加者	4 参加者
		-3.0 (---)	-14.0 (12.7)	-15.5 (9.5)
サイクル17, 1日目	分析した数	5 参加者	3 参加者	7 参加者
		-3.0 (6.2)	-17.0 (11.4)	-18.1 (15.6)
サイクル18, 1日目	分析した数	0 参加者	2 参加者	3 参加者
		---	-16.0 (8.5)	0.0 (13.9)
サイクル19, 1日目	分析した数	5 参加者	3 参加者	4 参加者
		-4.6 (6.1)	-7.7 (10.5)	-7.0 (5.4)
サイクル20, 1日目	分析した数	0 参加者	2 参加者	3 参加者
		---	-9.5 (16.3)	-9.3 (15.4)
サイクル21, 1日目	分析した数	3 参加者	1 参加者	5 参加者
		0.3 (9.3)	-18.0 (---)	-14.4 (24.0)
サイクル22, 1日目	分析した数	0 参加者	2 参加者	2 参加者
		---	-18.5 (6.4)	-21.0 (14.1)
サイクル23, 1日目	分析した数	3 参加者	2 参加者	4 参加者
		0.0 (8.7)	-21.0 (19.8)	-2.8 (18.8)
サイクル24, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	1 参加者
		0.0 (---)	-15.0 (---)	-34.0 (---)

10

20

30

40

【0200】

50

【表 6 7】

		コホート1: ペルモスジル 200 mg QD	コホート2: ペルモスジル200 mg BID	コホート3: ペルモスジル400 mg QD
サイクル25, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	3 参加者
		-3.0 (7.1)	-19.5 (13.4)	-6.3 (24.1)
サイクル26, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		0.0 (---)	---	---
サイクル27, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	2 参加者
		5.5 (16.3)	-24.0 (12.7)	-14.5 (24.7)
サイクル29, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	2 参加者
		-1.0 (17.0)	-27.5 (21.9)	12.0 (14.1)
サイクル30, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		7.0 (---)	---	---
サイクル31, 1日目	分析した数	2 参加者	1 参加者	1 参加者
		7.5 (17.7)	-36.0 (---)	17.0 (---)
サイクル32, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		1.0 (---)	---	---
サイクル33, 1日目	分析した数	2 参加者	1 参加者	0 参加者
		14.0 (11.3)	-39.0 (---)	---
サイクル34, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		2.0 (---)	---	---

【 0 2 0 1 】

10

20

30

40

50

【表 6 8】

		コホート1: ペルモスジル 200 mg QD	コホート2: ペルモスジル200 mg BID	コホート3: ペルモスジル400 mg QD
サイクル35, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	1 参加者
		10.5 (7.8)	-23.5 (16.3)	13.0 (---)
サイクル36, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	1 参加者
		6.0 (---)	---	-6.0 (---)
サイクル37, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	0 参加者
		-7.0 (---)	-41.0 (---)	---
サイクル38, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		2.0 (---)	---	---
サイクル39, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	1 参加者
		24.0 (28.3)	-30.0 (21.2)	23.0 (---)
サイクル40, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		0.0 (---)	---	---
サイクル41, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		38.0 (---)	---	---
サイクル43, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	1 参加者
		33.0 (---)	-16.0 (---)	21.0 (---)
サイクル47, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	1 参加者
		19.0 (---)	---	25.0 (---)

10

20

30

40

【 0 2 0 2 】

50

【表 6 9】

		コホート1: ペルモスジル 200 mg QD	コホート2: ペルモスジル200 mg BID	コホート3: ペルモスジル400 mg QD
サイクル48, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		-13.0 (---)	---	---
サイクル49, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	1 参加者
		5.0 (---)	---	1.0 (---)
サイクル51, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		15.0 (---)	---	---
サイクル52, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		1.0 (---)	---	---
サイクル53, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		15.0 (---)	---	---
サイクル54, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		4.0 (---)	---	---
サイクル55, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		29.0 (---)	---	---
サイクル56, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		9.0 (---)	---	---
サイクル57, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		18.0 (---)	---	---

【 0 2 0 3 】

【表 7 0】

		コホート1: ペルモスジル 200 mg QD	コホート2: ペルモ スジル200 mg BID	コホート3: ペル モスジル400 mg QD
サイクル58, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		5.0 (---)	---	---
サイクル60, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		-3.0 (---)	---	---
サイクル61, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		5.0 (---)	---	---
サイクル62, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		-1.0 (---)	---	---
サイクル63, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		12.0 (---)	---	---
サイクル67, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		12.0 (---)	---	---
EOT	分析した数	10 参加者	7 参加者	8 参加者
		5.2 (27.5)	-2.4 (15.0)	-12.6 (20.1)

【0204】

特定の各時点におけるパーセント予測残気量（RV）のベースラインからの変化。RVは、最大強制呼気後に肺に残っている空気の量である。ベースライン値は、参加者が最初の試験薬を受ける前の28日以内に得られた有効で最後の欠損していない値として定義された。EOT来院は、参加者の試験薬物の最終投与後の3日以内に実施された。時間枠：ベースライン、サイクル2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、43、47、48、49、51、52、53、54、55、56、57、58、60、61、62、63、67の1日目、EOT（すなわち、64、2ヶ月までの任意の時点）。mITT集団について分析を行った。ここで、「分析した数」=指定された各カテゴリー

について利用可能なデータを有する参加者である。ここで、分析数フィールドの「0」は、指定された時点で参加者の誰も分析に利用できなかったことを意味する。データを以下の表に示す。

【0205】

【表71】

表26. 特定の各時点におけるパーセント予測残気量(RV)のベースラインからの変化

		コホート1: ベルモスジル 200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
分析した参加者の全体数		17	16	21
特定の各時点におけるパーセント予測残気量(RV)のベースラインからの変化 平均(標準偏差) 測定の 単位: パーセント 予測 RV				
サイクル2, 1日目	分析した数	0 参加者	0 参加者	4 参加者
		---	---	-18.0 (30.1)
サイクル3, 1日目	分析した数	14 参加者	12 参加者	12 参加者
		0.2 (22.2)	-4.6 (18.8)	9.0 (34.4)

【0206】

【表 7 2】

		コホート1: ベルモスジル 200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
サイクル4, 1日目	分析した数	0 参加者	0 参加者	6 参加者
		---	---	17.8 (29.0)
サイクル5, 1日目	分析した数	13 参加者	11 参加者	10 参加者
		5.2 (24.5)	-11.5 (26.9)	-3.7 (29.8)
サイクル6, 1日目	分析した数	0 参加者	0 参加者	7 参加者
		---	---	-10.9 (37.5)
サイクル7, 1日目	分析した数	11 参加者	8 参加者	12 参加者
		4.9 (29.1)	-9.9 (17.1)	-7.5 (33.0)
サイクル8, 1日目	分析した数	0 参加者	1 参加者	6 参加者
		---	-28.0 (---)	2.5 (39.7)
サイクル9, 1日目	分析した数	9 参加者	8 参加者	10 参加者
		6.4 (27.4)	-19.9 (24.3)	0.1 (35.6)
サイクル10, 1日目	分析した数	0 参加者	2 参加者	5 参加者
		---	-47.5 (0.7)	1.4 (38.2)
サイクル11, 1日目	分析した数	7 参加者	6 参加者	8 参加者
		22.1 (29.6)	-10.5 (28.3)	5.4 (38.0)

【 0 2 0 7 】

10

20

30

40

50

【表 7 3】

		コホート1: ベルモスジル 200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
サイクル12, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	6 参加者
		-28.0 (---)	-5.0 (---)	-22.2 (49.9)
サイクル13, 1日目	分析した数	7 参加者	4 参加者	8 参加者
		20.3 (19.9)	-27.0 (35.6)	0.3 (32.6)
サイクル14, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	6 参加者
		78.0 (---)	-31.0 (---)	-6.5 (36.3)
サイクル15, 1日目	分析した数	6 参加者	3 参加者	7 参加者
		20.3 (27.4)	-0.7 (18.1)	-16.7 (22.3)
サイクル16, 1日目	分析した数	1 参加者	2 参加者	4 参加者
		0.0 (---)	-36.5 (13.4)	-27.5 (31.9)
サイクル17, 1日目	分析した数	5 参加者	3 参加者	7 参加者
		13.6 (27.8)	-47.3 (25.1)	-39.1 (26.2)
サイクル18, 1日目	分析した数	0 参加者	2 参加者	3 参加者
		---	-42.0 (0.0)	-7.3 (33.7)
サイクル19, 1日目	分析した数	5 参加者	3 参加者	4 参加者
		5.4 (28.7)	-19.7 (18.0)	-23.5 (18.7)

10

20

30

40

【 0 2 0 8 】

50

【表 7 4】

		コホート1: ベルモスジル 200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
サイクル20, 1日目	分析した数	0 参加者	2 参加者	3 参加者
		---	-7.5 (37.5)	-22.0 (44.3)
サイクル21, 1日目	分析した数	3 参加者	1 参加者	5 参加者
		8.3 (10.0)	-44.0 (---)	-30.2 (51.2)
サイクル22, 1日目	分析した数	0 参加者	2 参加者	2 参加者
		---	-33.0 (19.8)	-41.0 (46.7)
サイクル23, 1日目	分析した数	3 参加者	1 参加者	4 参加者
		0.3 (5.1)	-72.0 (---)	1.5 (44.8)
サイクル24, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	1 参加者
		-4.0 (---)	-17.0 (---)	-78.0 (---)
サイクル25, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	3 参加者
		1.0 (9.9)	-34.0 (31.1)	-23.3 (56.0)
サイクル26, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		-3.0 (---)	---	---
サイクル27, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	2 参加者
		19.5 (41.7)	-39.5 (20.5)	-41.0 (28.3)

10

20

30

40

【 0 2 0 9 】

50

【表 7 5】

		コホート1: ベルモスジル 200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
サイクル29, 1日目	分析した数	2 参加者	1 参加者	2 参加者
		-13.0 (42.4)	-13.0 (---)	17.5 (40.3)
サイクル30, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		21.0 (---)	---	---
サイクル31, 1日目	分析した数	2 参加者	1 参加者	1 参加者
		15.0 (43.8)	-93.0 (---)	61.0 (---)
サイクル32, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		5.0 (---)	---	---
サイクル33, 1日目	分析した数	2 参加者	1 参加者	0 参加者
		14.5 (36.1)	-70.0 (---)	---
サイクル34, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		-1.0 (---)	---	---
サイクル35, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	1 参加者
		3.5 (36.1)	-34.5 (33.2)	47.0 (---)
サイクル36, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	1 参加者
		17.0 (---)	---	-20.0 (---)

10

20

30

40

【 0 2 1 0 】

50

【表 7 6】

		コホート1: ベルモスジル 200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
サイクル37, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	0 参加者
		-54.0 (---)	-70.0 (---)	---
サイクル38, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		8.0 (---)	---	---
サイクル39, 1日目	分析した数	2 参加者	2 参加者	1 参加者
		43.0 (89.1)	-43.0 (42.4)	81.0 (---)
サイクル40, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		-1.0 (---)	---	---
サイクル41, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		80.0 (---)	---	---
サイクル43, 1日目	分析した数	1 参加者	1 参加者	1 参加者
		58.0 (---)	-26.0 (---)	75.0 (---)
サイクル47, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	1 参加者
		42.0 (---)	---	87.0 (---)
サイクル48, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		-50.0 (---)	---	---

10

20

30

40

【 0 2 1 1 】

50

【表 7 7】

		コホート1: ベルモスジル 200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
サイクル49, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	1 参加者
		-14.0 (---)	---	-5.0 (---)
サイクル51, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		22.0 (---)	---	---
サイクル52, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		-4.0 (---)	---	---
サイクル53, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		22.0 (---)	---	---
サイクル54, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		4.0 (---)	---	---
サイクル55, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		53.0 (---)	---	---
サイクル56, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		17.0 (---)	---	---
サイクル57, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		18.0 (---)	---	---

10

20

30

40

【 0 2 1 2 】

50

【表 7 8】

		コホート1: ベルモスジル 200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
サイクル58, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		4.0 (---)	---	---
サイクル60, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		-20.0 (---)	---	---
サイクル61, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		-18.0 (---)	---	---
サイクル62, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		-8.0 (---)	---	---
サイクル63, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		6.0 (---)	---	---
サイクル67, 1日目	分析した数	1 参加者	0 参加者	0 参加者
		2.0 (---)	---	---
EOT	分析した数	11 参加者	8 参加者	8 参加者
		6.3 (24.3)	10.6 (34.9)	-18.5 (32.6)

【0213】

薬物動態（PK）：薬物動態（PK）の最大血漿中濃度（C_{max}）：ベルモスジル及びその代謝産物（KD025m1及びKD025m2）の最大血漿中濃度（C_{max}）。C_{max}は、非区画分析によって得られる最大血漿中濃度であった。ベルモスジル及びその代謝産物KD025m1及びKD025m2のC_{max}データが、このアウトカム測定で報告されている。時間枠：サイクル1及び2：投与前（0時間）、1日目の投与後1、2、3、4、5及び6時間。少なくとも1用量の試験薬物を受け、少なくとも1回、投与後PKサンプルを採取された全ての参加者を含むPK集団に対して分析を実施した。ここで、「分析した数」＝指定された各カテゴリーについて利用可能なデータを有する参加者

である。データを以下の表に示す。

【 0 2 1 4 】

【表 7 9】

表27. 薬物動態 (PK) Cmax

		コホート1: ベルモスジル200 mg QD	コホート2: ベルモスジル200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
分析した参加者の全体数		17	16	21
薬物動態 (PK): ベルモ スジル及びその代謝産物 (KD025m1 及 び KD025m2)の最高血漿 中濃度 (Cmax)				
幾何平均(幾何変動係数) 測定の単 位: ナノグラム/ミ リリットル				
ベルモスジル: サイクル1 1日目	分析した数	16 参加者	16 参加者	21 参加者
		2500 (60.1%)	1400 (98.5%)	2960 (69.7%)
ベルモスジル: サイクル2 1日目	分析した数	16 参加者	14 参加者	16 参加者
		2020 (101%)	1890 (120%)	3270 (63.0%)
KD025m1: サイクル1 1日目	分析した数	6 参加者	6 参加者	14 参加者
		44.4 (67.9%)	34.8 (58.8%)	63.9 (59.4%)

【 0 2 1 5 】

10

20

30

40

50

【表 8 0】

		コホート1: ベルモスジル200 mg QD	コホート2: ベルモスジル200 mg BID	コホート3: ベルモスジル 400 mg QD
KD025m1: サイクル2 1日目	分析した数	7 参加者	5 参加者	11 参加者
		36.2 (43.0%)	45.0 (38.6%)	55.8 (82.1%)
KD025m2: サイクル1 1日目	分析した数	15 参加者	14 参加者	17 参加者
		208 (93.1%)	99.2 (112%)	388 (82.3%)
KD025m2: サイクル2 1日目	分析した数	15 参加者	13 参加者	16 参加者
		158 (150%)	145 (147%)	265 (154%)

10

20

【0 2 1 6】

薬物動態（PK）：ベルモスジル及びその代謝産物（KD025m1及びKD025m2）の最大血漿中濃度の時間（Tmax）。Tmaxは、非区画分析によって得られる、最大血漿中濃度に達するまでの時間として定義された。ベルモスジル及びその代謝産物KD025m1及びKD025m2のTmaxデータが、このアウトカム測定で報告されている。時間枠：サイクル1及び2：投与前（0時間）、1日目の投与後1、2、3、4、5及び6時間。PK集団について分析を行った。ここで、「分析した数」＝指定された各カテゴリについて利用可能なデータを有する参加者である。データを以下の表に示す。

30

【0 2 1 7】

40

50

【表 8 1】

表28. 薬物動態 (PK) Tmax

		コホート1: ベルモスジル 200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル400 mg QD
分析した参加者の全体数		17	16	21
薬物動態:ベルモスジル 及びその代謝産物 (KD025m1 及び KD025m2)の最高血漿 中濃度(Tmax)の時間 中央値(全範囲) 測定の 単位: 時間				
ベルモスジル: サイル1 1日目	分析した数	16 参加者	16 参加者	21 参加者
		2.12 (0.98 ~ 5.00)	3.43 (1.97 ~ 6.00)	3.03 (1.85 ~ 6.00)

【 0 2 1 8 】

【表 8 2】

		コホート1: ベルモスジル 200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル400 mg QD
ベルモスジル: サイクル2 1日目	分析した数	16 参加者	14 参加者	16 参加者
		2.53 (0～ 4.87)	2.47 (0～ 5.83)	2.66 (1.00～ 6.02)
KD025m1: サイクル1 1日目	分析した数	6 参加者	6 参加者	14 参加者
		2.50 (1.00～ 3.98)	1.75 (1.08～ 5.95)	1.98 (0.90～ 4.95)
KD025m1: サイクル2 1日目	分析した数	7 参加者	5 参加者	11 参加者
		2.98 (1.17～ 3.03)	2.05 (1.08～ 5.83)	2.17 (1.00～ 4.03)
KD025m2: サイクル1 1日目	分析した数	15 参加者	14 参加者	17 参加者
		2.82 (1.93～ 5.00)	3.00 (2.00～ 6.00)	2.98 (1.85～ 6.00)
KD025m2: サイクル2 1日目	分析した数	15 参加者	13 参加者	16 参加者
		2.98 (0～ 3.93)	2.00 (1.05～ 5.07)	3.03 (1.98～ 6.02)

【0219】

薬物動態（PK）：ベルモスジル及びその代謝産物（KD025m1及びKD025m2）の血漿濃度下面積、対、投与後0～6時間（AUC0～6時間）の時間曲線。AUC0～6時間を、濃度－時間データからの非区画分析によって得られる、投与後の時間0～6時間の血漿濃度下面積対時間曲線として定義した。ベルモスジル及びその代謝産物KD025m1及びKD025m2のAUC0～6時間データが、このアウトカム測定で報告されている。時間枠：サイクル1及び2：投与前（0時間）、1日目の投与後1、2、3、4、5及び6時間。PK集団について分析を行った。ここで、「分析した数」=指定された各カテゴリーについて利用可能なデータを有する参加者である。データを以下の表に

示す。

【 0 2 2 0 】

【 表 8 3 】

表29. 薬物動態 (PK) AUC0-6hr

		コホート1: ベルモスジル200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル400 mg QD
分析した参加者の全体数		17	16	21
薬物動態: 投与後0～6 時間のベルモスジル並び にその代謝産物 (KD025m1及び KD025m2)の血漿濃度 下面積、対、時間曲線 (AUC0-6hr)				
幾何平均(幾何変動係数) 測定の単 位: 時間*ナノグラ ム/ミリリットル				
ベルモスジル: サイクル1 1日目	分析した数	16 参加者	16 参加者	21 参加者
		8350 (60.3%)	4960 (108%)	11500 (97.3%)
ベルモスジル: サイクル2 1日目	分析した数	16 参加者	14 参加者	16 参加者
		7090 (95.9%)	7190 (115%)	12000 (68.8%)
KD025m1: サイクル1 1日目	分析した数	6 参加者	6 参加者	14 参加者
		140 (72.3%)	114 (60.8%)	216 (61.9%)

【 0 2 2 1 】

10

20

30

40

50

【表 8 4】

		コホート1: ベルモスジル200 mg QD	コホート2: ベルモスジル 200 mg BID	コホート3: ベルモスジル400 mg QD
KD025m1: サイクル2 1日目	分析した数	7 参加者	5 参加者	11 参加者
		123 (38.2%)	160 (31.3%)	178 (72.9%)
KD025m2: サイクル1 1日目	分析した数	15 参加者	14 参加者	17 参加者
		565 (90.8%)	282 (125%)	1150 (97.1%)
KD025m2: サイクル2 1日目	分析した数	15 参加者	13 参加者	16 参加者
		471 (145%)	513 (122%)	923 (144%)

【0222】

実施例 2：ベルモスジルの第ⅠⅠ相無作為化試験

対象適格性

適格な対象は、以前に2～5の全身療法ラインを受けた後、持続的なcGVHD症状を有する、 ≥ 12 歳の同種造血細胞移植レシピエントであった。対象は、スクリーニング前に、2週間の安定したコルチコステロイド療法を受けており、カルノフスキー又はランスキーパフォーマンスステータススケールスコアが ≥ 60 である必要があった。薬物-薬物相互作用が予想されなかったため、特定の同時免疫抑制薬が許可された。対象は、基礎となる悪性腫瘍の再発を有する場合、 $\leq 39\%$ の1秒での努力呼気量（FEV1）若しくは3のNIH肺症状スコアを有する場合、移植後リンパ増殖疾患を発症した場合、正常な上限の > 3 倍の肝臓トランスアミナーゼ（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ〔AST〕又はアラニントランスアミナーゼ〔ALT〕）を有する場合、任意の理由で正常な上限の > 1.5 倍の総ビリルビンを有する場合、又は、現在、イブルチニブを受けている場合に除外された。

【0223】

試験デザイン及び治療

適格性についてのスクリーニングは、サイクル1の1日目の14日以内に実施した。治療は、cGVHDを有する対象に経口投与されたベルモスジル一日200mg（アームA）又は1日2回200mg（アームB）から構成された（図7）。無作為化を、cGVHD重症度及びイブルチニブへの事前曝露によって層別化（1：1）した。ベルモスジルを、臨床的に有意なcGVHDの進行又は許容できない毒性の進行まで、28日間の治療サイクルで連続的に投与した。進行は、2014年のNIHコンセンサス基準と呼ばれるcGVHDにおける臨床試験の基準に関する2014年のNIHコンセンサス開発プロジェクトによって定義されたように、臓器特異的cGVHD奏効評価を使用して定義された。ベルモスジルでの ≥ 2 週間後、コルチコステロイド療法は、治験責任医師の裁量で漸減さ

ることができる。ベルモスジル治療の12サイクル後に奏効を達成しなかった対象は、治験責任医師の判断で臨床的利益の証拠がない場合には中止されるべきである。

【0224】

試験エンドポイント

一次エンドポイントは、任意の時間での最良のORRであり、これは2014年のNIHコンセンサス基準に従って完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）を達成した対象の割合として定義された。全ての奏効を試験施設の治験責任医師によって評価した。二次エンドポイントには、奏効期間（DOR）、奏効までの時間、LSS要約スコアの変化、無増悪生存期間（FFS）、コルチコステロイド用量減少、及び全生存期間（OS）が含まれた。DORは、初期PR又はCRの時点から、cGVHDの最良奏効から文書化された進行まで、初期奏効から追加の全身cGVHD療法の開始まで、又は死亡までの時間から測定した。7日間のLSS要約スコアを開発者の推奨に基づいて計算し、ベースラインからのスコアと比較した。 ≥ 7 ポイントの改善は臨床的に意味があると考えられた。FFSは、ベルモスジルの開始と、新たなcGVHD療法の追加、再発又はNRMとの間の間隔として定義された。ベルモスジルの安全性を、有害事象（AE）及び重篤AE（SAE）評価によって評価した。相対用量強度（RDI）は、薬物忍容性の代理尺度として使用され、実際の用量強度／計画用量強度として定義され、用量強度は、暴露期間にわたる累積用量（mg／d）として定義された。実際の用量強度は、暴露期間中に受けた実際の用量の合計を捕捉し、用量減少及び／又は中断を組み込んだ。

10

【0225】

20

統計分析

サンプルサイズは、一次有効性エンドポイント（最良のORR）に基づいており、計画された中間分析は1回、目標ORRは55%であった。治療アーム当たり63の対象の目標サンプルサイズ及び推定10%の脱落率を用いて、各治療アームは、下限として30%を除外したORRの95%信頼区間（CI）をもたらす約90%の検出力を有すると推定された。主要オピニオンリーダーとの協議に基づいて、30%のORRは、cGVHD及び満たされていない医療ニーズを有するこの重度に前治療された集団において臨床的に意味があると考えられた。Hochberg手順を、最良のORRの一次エンドポイントの多重度調整に使用した。一次分析は、 ≥ 1 用量のベルモスジルを受けた無作為化対象として定義される、修正された治療意図（mITT）集団を使用して実施した。126対象をmITT集団に登録した後、中間分析、一次分析、及びフォローアップ分析を、それぞれ約2、6、及び12ヶ月に計画した。ここでは、12ヶ月の分析結果を報告する。CIを、Clopper-Pearson区間（正確）法を使用して計算した。

30

【0226】

結果

対象の特徴

合計132人の対象を臨床試験に登録した。全体的に、ベースライン人口統計及び臨床特性は、治療アーム全体で同等であった（表30）。登録時、対象年齢の中央値は、56歳（範囲、21～77）であった。cGVHD診断から登録までの時間の中央値は、28ヶ月（範囲、2～162）であった。2014年のNIHコンセンサス基準に基づいて、対象の31%がスクリーニング時に中等度のcGVHDを有し、67%が重度のcGVHDを有し、52%が ≥ 4 の臓器の関与を有していた。対象の36%がベースライン時に肺関与を有し、これらの対象の38%が2のNIH肺症状スコアを有していた。対象は、以前に、中央値3の全身療法ラインで治療された。対象の72%（ $n=79$ ）は、最後の全身療法ラインに対して難治性のcGVHDを有し、34%（ $n=45$ ）は以前にイブルチニブを受けており、29%（ $n=38$ ）は以前にルキシソリチニブを受けており、72%（ $n=95$ ）は、少なくとも ≥ 3 の以前の治療法ラインを受けていた。ベースラインのコルチコステロイド用量の中央値は、プレドニゾン当量の0.2mg／kg／日（範囲、0.03～1.07）であった。ベースラインの平均コルチコステロイド用量は、プレドニゾン当量の0.25mg／kg／日（範囲、0.03～1.07）であった。

40

50

【 0 2 2 7 】

【 表 8 5 】

表30. ベースライン人口統計及び臨床特性

特性	ベルモスジル 200 mg 1 日 (n = 66)	ベルモスジル 200 mg 1 日 2 回 (n = 66)	合計 (N = 132)
年齢、中央値 (範囲), y	53 (21-77)	57 (21-77)	56 (21-77)
男性	42 (64)	33 (50)	75 (57)
移植に関する適応症			
AML	28 (42)	25 (38)	53 (40)
ALL	7 (11)	12 (18)	19 (14)
MDS	8 (12)	5 (8)	13 (10)
CML	5 (8)	3 (5)	8 (6)
骨髄線維症	3 (5)	2 (3)	5 (4)
CLL	2 (3)	2 (3)	4 (3)
非ホジキンリンパ腫及び DLBCL	3 (5)	4 (7)	7 (5)
その他	7 (11)	11 (17)	18 (14)
移植前治療強度			
骨髄破壊的	41 (62)	42 (64)	83 (63)
骨髄非破壊的	22 (33)	22 (33)	44 (33)
不明	3 (5)	2 (3)	5 (4)
幹細胞源			
末梢血	57 (86)	63 (96)	120 (91)
骨髄	6 (9)	3 (5)	9 (7)
臍帯血	0	0	0
不明	3 (5)	0	3 (2)
ドナー/レシピエントの HLA 適合			
適合	57 (86)	62 (94)	119 (90)
部分適合	8 (12)	3 (5)	11 (8)
不明	0	1 (2)	1 (1)
喪失	1 (2)	0	1 (1)
CMV 陽性血清状態(ドナー/レシピエント)			
+ / +	23 (35)	16 (24)	39 (30)
i) + / -	3 (5)	8 (12)	11 (8)
ii) - / +	18 (27)	17 (26)	35 (27)
iii) - / -	13 (20)	16 (24)	29 (22)
1 不明	3 (5)	3 (5)	6 (5)

【 0 2 2 8 】

10

20

30

40

50

【表 8 6】

不明/不明	5 (8)	6 (9)	11 (8)
喪失	1 (2)	0	1 (1)
iv) cGVHD 診断から登録までの 時間, 中央値(範囲), mo	25 (2-162)	30 (4-144)	29 (2-162)
NIH cGVHD 重症度*			
重度	46 (70)	43 (65)	89 (67)
中等度	18 (27)	23 (35)	41 (31)
軽度	2 (3)	0	2 (2)
臓器の関与			
関与する臓器の数, 中央値(範囲)	4 (0-7)	4 (2-7)	4 (0-7)
≥ 4 関与する臓器	33 (50)	35 (53)	68 (52)
皮膚	55 (83)	55 (83)	110 (83)
関節/筋膜	51 (77)	49 (74)	100 (76)
眼	48 (73)	49 (74)	97 (74)
口	30 (46)	42 (64)	42 (64)
肺	24 (36)	23 (35)	47 (36)
食道	19 (29)	12 (18)	31 (24)
上部 GI	13 (20)	10 (15)	23 (17)
下部 GI	6 (9)	7 (11)	13 (10)
肝臓	9 (14)	4 (6)	13 (10)
ベースライン全般的重症度評価			
0	1 (2)	0	1 (1)
1	0	0	0
2	2 (3)	1 (2)	3 (2)
3	3 (5)	2 (3)	5 (4)
4	8 (12)	3 (5)	11 (8)
5	6 (9)	8 (12)	14 (11)
6	12 (18)	14 (21)	26 (20)
7	11 (17)	20 (30)	31 (24)
8	19 (29)	14 (21)	33 (25)
9	4 (6)	3 (5)	7 (5)
10	0	1 (2)	1 (1)
Karnofsky パフォーマンス状態の中央 値			
60-70	10 (15)	19 (29)	29 (22)
80-90	52 (79)	43 (65)	95 (72)
100	4 (6)	4 (6)	8 (6)
以前の療法 特性			
以前の LOT の中央値, n	3	4	3
2 以前の LOT	23 (35)	14 (21)	37 (28)

10

20

30

40

【 0 2 2 9 】

50

【表 8 7】

3 以前の LOT	13 (20)	17 (26)	30 (23)
4 以前の LOT	15 (23)	14 (21)	29 (22)
5 以前の LOT	14 (21)	19 (29)	33 (25)
≥ 6 以前の LOT	1 (2)	2 (3)	3 (2)
以前の LOT に難治性	44 (79)	35 (65)	79 (72)
以前の全身 cGVHD 療法タイプ			
CS (プレドニゾン)	65 (99)	65 (99)	130 (99)
タクロリムス	40 (61)	42 (64)	82 (62)
ECP	31 (47)	32 (49)	63 (48)
シロリムス	29 (44)	33 (50)	62 (47)
イブルチニブ	22 (33)	23 (35)	45 (34)
ルキソリチニブ	20 (30)	18 (27)	38 (29)
MMF	18 (27)	15 (23)	33 (25)
リツキシマブ	15 (23)	13 (20)	28 (21)
MTX	3 (5)	3 (5)	6 (5)
シクロスポリン	4 (6)	3 (5)	5 (4)
イマチニブ	3 (5)	1 (2)	4 (3)
イキサゾミブ	0	1 (2)	1 (1)
オファツムマブ	0	1 (2)	1 (1)
併用全身 cGVHD 療法タイプ†			
CS	65 (99)	66 (100)	131 (99)
CNI	24 (36)	25 (38)	49 (37)
ECP	17 (26)	22 (33)	39 (30)
シロリムス	17 (26)	18 (27)	35 (27)
MMF	11 (17)	2 (3)	13 (10)
イマチニブ	1 (2)	1 (2)	2 (2)
リツキシマブ	1 (2)	0	1 (1)
ルキソリチニブ	1 (2)	0	1 (1)
他の全身 cGVHD 療法	9 (14)	13 (20)	22 (17)
登録時のプレドニゾン-等価用量, 中央値(範囲), mg/kg/d	0.20 (0.03-0.95)	0.20 (0.03-1.07)	0.20 (0.03-1.07)

特に明記しない限り、データは n (%)である。パーセンテージは、四捨五入のため合計が 100%にならない場合がある。

ALL,急性リンパ性白血病; AML, 急性骨髄性白血病; CLL, 慢性リンパ性白血病 a; CML, 慢性骨髄性白血病; CMV, サイトメガロウイルス; DLBCL, びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫; GI, 胃腸; MDS, 骨髄異形成症候群; MMF, ミコフェノール酸モフェチル; MTX, メトトレキサート。

*疾患重症度は、cGVHD の NIH 全般的重症度スコアリングを使用して決定した。

†サイクル1、1日目の併用全身cGVHD薬物として分類。

【0230】

CONSORT 図 (図 7) は、対象の傾向を示す。治療期間の中央値は、10ヶ月 (範囲、0.4~22.0) であり、フォローアップの中央値は、14ヶ月 (範囲、1~22) であった。対象の44%が≥12ヶ月治療を受けていた。データ分析時に、対象の37%がベルモスジルを受け続けた。中止の理由には、cGVHDの進行 (n=21)、自主的な離脱 (n=13)、AE (n=16)、医師の決定 (n=11)、基礎悪性腫瘍の進行 (n=5)、基礎悪性腫瘍又は疾患進行による死亡 (n=4)、その他 (n=7)、及び試験薬物への不遵守 (n=3) が含まれた。

【0231】

10

20

30

40

50

有効性

ベルモスジル1日200mg及び1日2回200mgに対する最良のORRは、それぞれ74%（95%CI、62～84）及び77%（95%CI、65～87）であった（表6）。全てのサブグループで高いORR（61～85%）が観察された（図8）。特に記載しない限り、アーム全体にわたるプールされた奏効。以前のイブルチニブ（n=46）又はルキシロチニブ（n=38）療法に関係なく、ベルモスジルの有効性が維持された。以前のルキシロチニブ療法を有するサブグループのORRは、68%（95%CI、51～83）であった。以前のイブルチニブ療法を有するサブグループのORR（95%CI）は、74%（95%CI、59～86）であった。

【0232】

10

20

30

40

50

【表 8 8】

表31. mITT集団内の両アームにおける有効性エンドポイント

有効性エンドポイント	ベルモスジ ル, 200 mg 1 日 (n = 66)	ベルモスジル, 200 mg 1 日 2 回 (n = 66)	合計 (N = 132)
ORR	49 (74)	51 (77)	100 (76)
95% CI	62-84	65-87	68-83
治療の 6 mo 以内に生じる奏効についての ORR	47 (71)	48 (73)	95 (72)
95% CI	59-82	60-83	64-80
CR	2 (3)	1 (2)	3 (2)
PR	45 (68)	47 (71)	92 (70)
治療の 12 mo 以内に生じる奏効についての ORR	49 (74)	50 (76)	99 (75)
95% CI	62-84	64-86	67-82
CR	4 (6)	2 (3)	6 (5)
PR	45 (68)	48 (73)	93 (71)
ベースラインからの臨床的に有意な改善 (LSS)*			
全体	39 (59)	41 (62)	80 (61)
奏効者, n/N (%)	34/49 (69)	36/51 (71)	70/100 (70)
非奏効者, n/N (%)	5/17 (29)	5/15 (33)	10/32 (31)
6 mo での FFS (95% CI), %	73 (61-83)	76 (63-84)	75 (66-81)
12 mo での FFS (95% CI), %	57 (44-68)	56 (43-67)	56 (47-64)
CS 減少を有する割合	42 (64)	44 (67)	86 (65)
ベースラインから最大の減少までの CS 減少の中央 値, %	38	50	50
ベースラインからの CS 用量の平均変化, %			
全体	-43	-48	-45
奏効者	-49	-58	-54
非奏効者	-22	-10	-16
CS 中止	13 (20)	15 (23)	28 (21)

特に明記しない限り、データは n (%)である。* cGVHD 症状負担の変化は、LSS を使用して測定した。症状負担における臨床的に意味のある改善は、LSS スコアの ≥ 7 ポイントの低下として定義した。

【0 2 3 3】

C Rを含む最良 O R Rを、全ての罹患臓器にわたって評価した。m I T T 集団では、臓器特異的分析により、皮膚で 3 7 %、眼で 4 2 %、口で 5 5 %、肝臓で 3 9 %、肺で 2 6 %、関節／筋膜で 7 1 %、上部消化 (G I) 管で 5 2 %、下部 G I 管で 6 9 %、及び食道で 4 5 %の最良の O R Rが実証された (図 9 ; 表 3 2)。全体として、7 対象は、全ての罹患臓器において C Rを達成した。肺反応を有する 1 2 対象の中で、F E V 1の正規化に基づいて 3 を C Rとしてスコア化し (中央値の増加、2 3 % ; 範囲、1 8 ~ 2 5)、肺機能検査の非存在下での 1 ~ 0 の N I H 肺症状スコアの低下に基づいて追加の 3 C Rを加えた。6 人の追加の対象は P Rを有し、F E V 1が $\geq 1 0$ %増加し (P Rを達成した全ての

対象の中央値増加、10%；範囲、0～15）、又は肺機能検査が利用できなかった場合、NIH肺症状スコアが1ポイント低下した。皮膚奏効を有する41対象の中で、11人は硬化性特徴の減少を有し、15人は体表面積関与の減少を有し、13人は体表面積関与及び硬化性特徴の改善を有した。2人の対象は、2014 NIHコンセンサス基準に従わず、治験責任医師の臨床評価に従って皮膚奏効を有した。

【0234】

【表89】

表32. 用量及び臓器系によるORRの概要

臓器系, n (%)	ベルモスジル, 200 mg QD (n = 66)	ベルモスジル, 200 mg BID (n = 66)	合計 (N = 132)
関節及び筋膜	51 (77)	49 (74)	100 (76)
CR	10 (20)	10 (20)	20 (20)
PR	28 (55)	23 (47)	51 (51)
ORR	38 (75)	33 (67)	71 (71)
下部 GI	6 (9)	7 (11)	13 (10)
CR	4 (67)	4 (57)	8 (62)
PR	0	1 (14)	1 (8)
ORR	4 (67)	5 (71)	9 (69)
口	30 (45)	42 (64)	72 (55)
CR	15 (50)	17 (41)	32 (44)
PR	1 (3)	7 (17)	8 (11)
ORR	16 (53)	24 (57)	40 (56)
上部 GI	13 (20)	10 (15)	23 (17)
CR	7 (54)	4 (40)	11 (48)
PR	1 (8)	0	1 (4)
ORR	8 (62)	4 (40)	12 (52)
食道	19 (29)	12 (18)	31 (23)
CR	9 (47)	5 (42)	14 (45)
PR	0	0	0
ORR	9 (47)	5 (42)	14 (45)
眼	48 (73)	49 (74)	97 (73)
CR	8 (17)	6 (12)	14 (14)
PR	8 (17)	19 (39)	27 (28)
ORR	16 (33)	25 (51)	41 (42)
肝臓	9 (14)	4 (6)	13 (10)
CR	2 (22)	2 (50)	4 (31)
PR	1 (11)	0	1 (8)
ORR	3 (33)	2 (50)	5 (39)
皮膚	55 (83)	55 (83)	110 (83)
CR	8 (15)	10 (18)	18 (16)
PR	10 (18)	13 (24)	23 (21)
ORR	18 (33)	23 (42)	41 (37)
肺	24 (36)	23 (35)	47 (36)
CR	4 (17)	2 (9)	6 (13)
PR	3 (13)	3 (13)	6 (13)
ORR	7 (29)	5 (22)	12 (26)

BID, 1日2回; CR, 完全奏効; GI, 胃腸; ORR, 全奏効率; PR, 部分奏効; QD, 毎日。

【0235】

奏効までの全体的な時間の中央値は、5週（範囲、4～66）であった（図10A）。奏効の91%が治療の6ヶ月以内に発生し、残りの9%の奏効は、治療の6～12ヶ月後

に見られた。奏効者の59%が、 ≥ 20 週間奏効を維持した。DORの中央値は、奏効者集団において54週であった。全体的なFFS率は、それぞれ、6及び12ヶ月で75%（95%CI、66～81）及び56%（95%CI、47～64）であった（図10B）。全体的に、低率の非再発性死亡（NRM）（7%）及び再発（3%）が観察された。最も一般的な失敗事象は、新たな全身cGVHD療法の開始であった（38%）。2年OS率は89%（95%CI、82～93）であった（図10C）。

【0236】

ベルモスジルによる治療中、対象の65%がコルチコステロイド用量を減少させた。平均コルチコステロイド用量は、mITT集団で45%減少し、奏効者では54%の平均コルチコステロイド用量減少があった。対象の21%がコルチコステロイド療法を中止した。加えて、これらの対象の22%がカルシニューリン阻害剤（CNI）療法を首尾よく中止し、対象の20%及び21%がそれぞれシロリムス及びミコフェノール酸モフェチルを中止した。

10

【0237】

ベルモスジル1日200mg及び1日2回200mgによるベースラインからの7日間のLSS要約スコアにおける臨床的に意味のある改善（ ≥ 7 ポイントの低下）が、それらのITT集団のそれぞれ59%及び62%で観察された。この改善は、ベルモスジル1日200mg及び1日2回200mgアームの奏効者の69%及び71%、並びに非奏効者の29%及び33%にそれぞれ観察された。

【0238】

20

安全性

ベルモスジルは忍容性がよく、RDIの中央値は99.7%であった。対象の81%がRDI $>95\%$ を受けた。AEは、コルチコステロイド療法及び他の免疫抑制療法（IST）を受けているcGVHD患者で予想されるものと一致した（表8）。対象の38%が ≥ 1 のSAEを有し、最も一般的なものは肺炎（7%）であった。最も一般的な（ $\geq 5\%$ ）グレード3又は4のAEは、肺炎（8%）、高血圧（6%）、及び高血糖（5%）であった。対象の24%が肝機能検査（LFT）の増加を有し、ベースラインでは、対象の5%がg-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）の増加を有し、対象の5%がASTの増加を有し、対象の3%がALTの増加を有し、対象の3%がLFTの増加を有し、対象の1%がビリルビンの増加を有していた。最も一般的な肝臓関連AEは、GGTの増加（12%）であった。治療を中止した83対象の中で、全体的なAEのために28人（21%）が中止し、薬物関連のAEの可能性のために16人（12%）が中止し、基礎悪性腫瘍疾患の進行のために5人（4%）が中止し、cGVHDの進行のために21人（16%）が中止した。14人の対象が、試験中に死亡した；ベルモスジルに関連する可能性のある多臓器不全及び感染症による2人、心停止による2人、呼吸不全による2人、肺生検に起因する血胸による1人、急性骨髄性白血病再発による1人、及び長期フォローアップ（LT FU）（最終用量後の >28 日）中の6人。グレード ≥ 3 の貧血が対象の3%で報告され、好中球減少症が対象の2%で報告され、血小板減少症が対象の2%で報告された。治療を必要とするエプスタイン-バーウイルス血症の1症例及びサイトメガロウイルス（CMV）再活性化の1症例があり；両方ともベルモスジル治療とは無関係であった。

30

40

【0239】

50

【表 9 0】

表33. 安全性の概要

AE	ベルモスジル, 200 mg 1 日 (n = 66)	ベルモスジル, 200 mg 1 日 2 回 (n = 66)	合計 (N = 132)
任意の AE	65 (99)	66 (100)	131 (99)
グレード $\geq$ 3 AE	37 (56)	34 (52)	71 (54)
薬物関連 AE	49 (74)	40 (61)	89 (67)
SAE	27 (41)	23 (35)	50 (38)
死亡*	8 (12)	6 (9)	14 (11)
薬物関連 SAE	5 (8)	2 (3)	7 (5)
対象の$\geq$ 20%における全グレード(全体)			
疲労	30 (46)	20 (30)	50 (38)
下痢	23 (35)	21 (32)	44 (33)
悪心	23 (35)	18 (27)	41 (31)
咳嗽	20 (30)	17 (26)	37 (28)
上気道感染症	17 (26)	18 (27)	35 (27)
呼吸困難	21 (32)	12 (18)	33 (25)
頭痛	13 (20)	18 (27)	31 (24)
末梢性浮腫	17 (26)	13 (20)	30 (23)
嘔吐	18 (27)	10 (15)	28 (21)
筋痙攣	13 (20)	13 (20)	26 (20)
いずれかのアームの対象の$\geq$ 5%におけるグレード$\geq$ 3			
肺炎	6 (9)	4 (6)	10 (8)
高血圧	4 (6)	4 (6)	8 (6)
高血糖	3 (5)	3 (5)	6 (5)
肝臓関連 AE			
GGT 増加	12 (18)	19 (29)	31 (24)
AST 増加	6 (9)	10 (15)	16 (12)
ALT 増加	5 (8)	8 (12)	13 (10)
ALP 増加	4 (6)	7 (11)	11 (8)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (6)	6 (9)	10 (8)
低アルブミン血症	4 (6)	6 (9)	10 (8)
トランスアミナーゼ増加	2 (3)	2 (3)	4 (3)
ビリルビン結合増加	1 (2)	1 (2)	2 (2)
ビリルビン増加	1 (2)	0	1 (1)
LFT 増加	1 (2)	0	1 (1)

全てのデータは n (%)である。*6 人の患者が長期フォローアップ中に死亡した(LTFU) (最終投与後> 28 日)。

【0 2 4 0】

本実施例 2 の試験は、ステロイド難治性 (SR) cGVHD を有する患者におけるベルモスジル療法の有望な有効性及び好ましい安全性プロファイルを実証した。中央値 3 の以前の全身療法ラインで治療された、多臓器関与及び線維性症状を有する重度の cGVHD を有する対象からなる試験集団は、1 日 200 mg 及び 1 日 2 回 200 mg 治療アームにおいて、それぞれ 74 % 及び 77 % の最良 ORR を達成した。

【0 2 4 1】

ベルモスジルに対する奏効は、以前の治療に対する奏効、cGVHD の重症度、及び関与する臓器の数にかかわらず、持続され、臨床的に有意であった。奏効は全ての臓器で観

察され、これはCR及びPRが治療困難な臓器、例えば肺及び肝臓、並びに皮膚などの線維性症状を有する臓器で達成されたため、臨床的に有意であった。cGVHDは、特に線維性多臓器関与（これは治療が困難であり得る）を有する患者において、生活の質を大幅に低下させる。観察されたCR及びPRは、LSSの改善、限定的な相互作用、及び薬物毒性の欠如と共に、ベルモスジル治療が全体的な患者の健康状態を改善する可能性を有し得ることを実証する有望な結果である。7人の対象が、全ての罹患臓器においてCRを達成した。全ての罹患臓器におけるCRは、cGVHDにおいて達成することが困難であり得る。これは、いくつかの臓器、特に目及び肺において起こる不可逆的な変化のためである。ベルモスジル療法の臨床的利益及び忍容性は、臨床実務で見られるcGVHDの治療の予想されるサイクルを停止させる可能性を実証する。奏効は、12ヶ月の分析で、奏効者の59%で ≥ 20 週間持続した。DORの中央値は、12ヶ月の分析で、奏効者の54週であった。

10

【0242】

AE及び免疫抑制療法（IST）による感染に脆弱な患者集団では、ベルモスジルは十分に忍容され、ほとんどの対象が治療法を継続して臨床的に意味のある結果を達成し、生活の質の改善を達成することができ、これは継続的な治療によって維持され得る。可能性のある薬物関連AEのために、対象の12%のみがベルモスジルを中止した。治療期間の中央値は、10ヶ月（範囲、0.4~22.0）であり、この時点の後に対象の37%がベルモスジルを受け続けていた。AEは管理可能であり、ベルモスジルに起因するグレード ≥ 3 のSAEはほとんどなかった。SAE率は、2つの治療アーム間で同等であった。現在のcGVHD治療選択肢の多くは免疫抑制性であり、その結果、感染のリスクを高め、白血球減少症、貧血、及び血小板減少症を含む血液毒性を引き起こす可能性がある。グレード ≥ 3 の血球減少症は、対象の<4%に存在し、ベルモスジル治療とは無関係のサイトメガロウイルス（CMV）再活性化の1つの報告のみがあった。cGVHD及びcGVHD治療薬の重篤な合併症として血球減少症及びCMV感染症が存在する；したがって、グレード ≥ 3 の血球減少症及びCMV感染症率の低い率は、ベルモスジルの安全性プロファイルの有望な特徴である。

20

【0243】

本試験では、全ての対象がベルモスジルを受けた。利用可能な最良の治療法に無作為化を要求することは適切ではなかった。なぜなら、対象は以前に、奏効率が歴史的に低かった ≥ 2 の全身療法ライン後に進行していたからである。実際に、この試験の対象は、登録前にcGVHDの利用可能な最良の治療法の中央値3の以前のラインをすでに試みており、ECP（48%）、イブルチニブ（34%）、ルキシリチニブ（29%）及びリツキシマブ（21%）などの薬剤を使用していた。最良のORRは、最後の治療法ラインに難治性であった対象では75%であった。

30

【0244】

この試験で観察された同様の有効性及び安全性に基づいて、1日200mgは、SR cGVHDの治療のための好ましい投与量である。1日2回200mgの用量は、皮膚などの特定の臓器においてより高い奏効を示し、AEがわずかに少ないが、1日200mgの用量と比較して差は有意ではないと思われた。

40

【0245】

実施例3：ベルモスジルで治療された対象における肺特異的奏効の複合分析

方法。対象及び試験デザイン

実施例1及び2に記載される臨床試験に登録された対象は、複合分析の集団として機能した。

【0246】

BOSを有する患者は、以下のように同定された：1）登録時に $\leq 79\%$ の1秒での%予測努力呼気量（%FEV1）、及び2）cGVHDに起因する肺疾患の臨床医の帰属。対象は、%FEV1<40%又はNIH肺症状スコアが3である場合、実施例2の試験から除外された。

50

【0247】

実施例1では、既知の肺関与が疑われる患者について、ベースライン及び各サイクルの1日目に肺機能評価を実施した。実施例2では、肺機能評価をベースライン及び奏効評価時に実施した。サイクル2～5の1日目、次いでその後は1サイクルおきの1日目。

【0248】

cGVHDの重症度は、2014年のNIHコンセンサス基準に従ってグレード化された。(Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21 (3): 389-401 e381)。治療奏効は、2014年のNIHコンセンサス基準によって定義されるように、臓器特異的cGVHD奏効評価を使用して定義された。(Lee SJ, Wolff D, Kitko C, Koreth J, Inamoto Y, Jagasia M et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21 (6): 984-999)。これらの基準によれば、肺における完全奏効(CR)は、以前の関与後の正常な%FEV1、又はPFTの非存在下では、以前の関与後のNIH肺症状スコア0として定義される。肺における部分奏効(PR)は、%FEV1の予測絶対値の10%の増加、又はPFTの非存在下では、NIH肺症状スコアの1ポイント以上の低下として定義される。肺疾患の進行は、%FEV1の予測絶対値の10%の低下、又はPFTの非存在下では、NIH肺症状スコアの1ポイント以上の増加(0～1を除く)として定義される。

【0249】

本実施例の分析は、BOSの炎症性及び線維性生理学の両方に対処する可能性があるROCK2阻害の独特の機構を考慮して、BOSを有する対象におけるベルモスジルの治療効果を評価した。(Kitko CL, White ES, Baird K. Fibrotic and sclerotic manifestations of chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18 (1 Suppl): S46-52)。さらに、肺機能及び患者症状の長期的な変化をよりよく特徴付けるために、複数の肺特異的メトリクスを分析した。

【0250】

統計分析

ベースライン特性を記述的に報告した。NIH肺奏効に関連する臨床因子(表1に列挙されている)を調査するために、単変数及び多変数ロジスティック回帰分析を実施した。相関分析を実施して、肺奏効メトリクス間の相関を評価した。全ての試験は、有意水準0.05で両側性であった。全ての分析を、SAS9.3(SAS Institute Inc.、Cary、NC)及びRv3.5.2(CRANプロジェクト)を使用して実施した。

【0251】

結果。対象の特徴

BOSを有する合計66人の対象を、実施例1及び2に記載されている臨床試験から同

10

20

30

40

50

定した。6人の対象は、ベースラインを超えてその後の肺機能検査の評価を有していないため、この分析から除外し、1人の対象をBOSを有していないとして再分類した。59人の評価可能対象のうち、17人(29%)が実施例1に記載される試験に登録され、42人(71%)が実施例2に記載される試験に登録された。ベルモスジルの用量は、1日200mg(n=27、46%)、1日2回の200mg(n=23、39%)、又は1日400mg(n=9、15%)のいずれかであった。

【0252】

ベースライン人口統計及び臨床特性を表34に示す。登録時の年齢中央値は、42.5歳(範囲、26~77)であった。同種HCTは、主に、骨髄破壊的前治療(n=44、75%)及びHLA適合ドナー(n=53、90%)からの末梢血幹細胞(n=54、92%)を用いて実施された。cGVHD診断から登録までの時間の中央値は、22ヶ月(範囲、1~161)であった。登録時のNIH cGVHD全般的重症度スコアは、中等度(n=11、19%)又は重度(n=48、81%)であった。ほとんどの対象(n=39、66%)は、登録時に少なくとも4臓器の関与を有していた。全身療法の以前のラインの中央値は、3(範囲、1~6)であった。登録前の全身療法ラインに対する全体的なcGVHD奏効は、部分奏効(n=12、20%)、安定状態(n=25、42%)、病態進行(n=12、20%)又は不明(n=10、17%)であった。治験で受けたベルモスジル療法のサイクル数の中央値は、14(範囲、1~57)であった。分析時に、16対象は治療中のままであった。ベルモスジル中止の理由には、以下が含まれる：進行性cGVHD(n=18)、有害事象(n=8)、基礎疾患再発(n=6)、対象離脱(n=4)、医師の裁量(n=4)、非順守(n=2)、及び死亡(n=1)。31人の対象(53%)が治療中に少なくとも1つの呼吸器感染(任意のグレード)を経験し、11人の対象は ≥ 2 のエピソードを経験した。これらの感染を、上気道感染症(n=33)又は肺炎(n=13)に分類した。11人の対象が、 ≥ 3 グレードの呼吸器感染症を経験し、この場合、ベルモスジル治療は、6症例で中断又は中止された。27ヶ月の生存者間のフォローアップ中央値(範囲、1.8~55)では、2年全生存期間は82%(95%CI: 70、90)である。

【0253】

10

20

30

40

50

【表 9 1】

表34. ベースライン人口統計及び臨床特性

特性	値
対象の数	59
年齢、中央値 (範囲), y	49 (26-77)
性別, n (%)	
男性	33 (56)
女性	26 (44)
ドナー/レシピエントの HLA 適合, n (%)	
適合	53 (90)
部分適合	6 (10)
移植前治療強度, n (%)	
骨髓破壊的	44 (75)
骨髓非破壊的	13 (22)
不明	2 (3)
幹細胞源, n (%)	
末梢血	54 (92)
骨髓	4 (7)
不明	1 (1)
cGVHD から登録までの時間の中央値(範囲), m	22 (1-161)
臨床試験登録, n (%)	
KD025-208	17 (29)
KD025-213	42 (71)
ベルモスジル用量, n (%)	
200 mg 1 日	27 (46)
200 mg 1 日 2 回	23 (39)
400 mg 1 日	9 (15)
NIH cGVHD 全般的重症度, n (%)	
中等度	11 (19)
重度	48 (81)
関与する臓器の数, n (%)	
<4	20 (34)
≥4	39 (66)
以前の治療法のラインの中央値(範囲), n	3 (1-6)
登録以前の最後の全身療法に対する奏効, n (%)	
部分奏効	12 (20)
安定状態	25 (42)
病態進行	12 (20)
不明	10 (17)
ベルモスジル療法のサイクル数の中央値(範囲), n	14 (1-57)
ベースラインにおける NIH 肺スコア, n (%)	
1 (FEV1 60-79%)	30 (51)
2 (FEV1 40-59%)	23 (39)
3 (FEV1 <40%)	6 (10)

略語: cGVHD:慢性移植片対宿主病; FEV1:最初の 1 秒間の努力呼気量; m: 月; n: 数;
NIH: 国立衛生研究所; y: 歳;

【0254】

NIH 基準による BOS 奏効

【0255】

10

20

30

40

50

【表 9 2】

表35. 肺メトリクスの定義

メトリクス	定義	分類された測定値
最良の NIH 奏効	2014 NIH 奏効基準による最良奏効 (PFT の非存在下で%FEV1 又は NIH 症状スコアを使用)	- 完全奏効 (CR) - 部分奏効 (PR) - 無奏効 (NR)
PFT による最良の NIH 奏効	2014 NIH 奏効基準による最良奏効(%FEV1 定義のみを使用)	- 完全奏効 (CR) - 部分奏効(PR) - 無奏効(NR)
最良の NIH 肺スコア	2014 NIH 基準により定義される、達成された最良の NIH 肺スコア	0 1 2 3
最良の NIH 肺症状スコア	2014 NIH 基準により定義される、達成された最良の NIH 肺症状スコア	0 1 2 3
最良の%FEV1 奏効	ベースラインと比較した%FEV1 における最良の絶対的改善	≥10% 1-<10% ≤0%
FEV1 における最良の%改善 (L)	ベースラインと比較した FEV1 (L)における最良の相対的改善	≥10% 1-<10% ≤0% - 不明
最良の改善(mL)	ベースラインと比較した FEV1 (mL)における最良の絶対的改善	≥200 1-200 ≤0 - 不明
最良の改善 Lee 肺スコア	ベースラインと比較した肺の Lee 症状スコアにおける最良の絶対的改善	≥20 低下 10-15 低下 5 低下 - 変化なし又は増加

10

20

30

40

【0256】

BOSを有する患者は、登録時に≤79%の1秒での%予測努力呼気量(%FEV1)、及びcGVHDに起因する肺疾患の臨床医の帰属を有した。登録時のNIH cGVHD肺スコアは、1(n=30、59%)、2(n=23、39%)、又は3(n=6、10%)であった。NIH奏効基準によれば、肺cGVHDに対する最良ORRは、図17に示されるように、32%(PR17%、CR15%)であった。最初のNIH肺奏効までの時間中央値は5サイクル(範囲、3~39)であり、一方、最良のNIH肺奏効までの時間中央値は7サイクル(範囲3~41)であった。19人の奏効者のうち3人で、対象は、後に奏効基準(中央値11サイクル:範囲4~21)を満たす前に、肺進行に関する

50

るNIH基準（中央値4サイクル：範囲、3～7）を満たした。実施例2に記載される試験は、臨床的に意味のある進行が起こるまで対象が治療法を継続することを可能にし、したがってベルモスジルの継続的な投与を可能にするように設計された。

【0257】

NIH奏効基準は、%FEV1に基づくか、又はPFTの非存在下では、NIH肺症状スコアに基づく。NIH肺奏効は、12対象（63%）について、%FEV1単独の測定によって定義された。%FEV1の非存在下では、NIH症状スコアを使用して、5対象におけるNIH奏効を定義した（26%）。2対象では、NIH奏効を、NIH症状スコアに基づいてPR（%FEV1に従って）からCRにアップグレードした。PFT単独でNIH奏効を評価する場合、肺cGVHDに対する最良ORRは24%であった（PR14%、CR10%）。

10

【0258】

FEV1の評価に従ったBOS奏効

試験で収集された全ての%FEV1評価の軌跡を図16に示す。ベースラインからの%FEV1の最良の変化を図12に示す。23人の対象（39%）は、ベルモスジルによる治療中に、ベースラインからの%FEV1の $\geq 5\%$ の絶対的な改善を経験し、13人の対象（22%）は、%FEV1の $\geq 10\%$ の絶対的な改善を経験した。ベースラインからの%FEV1の $\geq 5\%$ の最良の絶対的な改善は、ベースラインNIH肺スコアに関わりなく対象において観察された（スコア1（ $n=17$ 、57%）、スコア2（ $n=3$ 、13%）、スコア3（ $n=3$ 、50%）。ベースラインからの%FEV1の $\geq 5\%$ の絶対的な改善は、それぞれNIH基準によって奏効者の84%及び非奏効者の18%で観察された。%FEV1が $\geq 10\%$ の絶対的改善を有した全ての13対象は、NIH基準（定義による）による奏効者であった。%FEV1が $\geq 5\%$ の最良の改善を有した対象については、2つの連続したFEV1評価にわたって、23奏効のうちの14が維持された。%FEV1が $\geq 10\%$ の最良の改善を有した対象については、2つの連続したFEV1評価にわたって、13奏効のうちの9が維持された。

20

【0259】

絶対的なFEV1測定値は、実施例2の試験に登録された対象についてのみ記録した。15対象（36%）が、ベルモスジルによる治療中にベースラインからのFEV1の少なくとも200mLの改善を経験した。この改善は、ベースライン肺スコアが1（ $n=10$ 、41%）又は2（ $n=5$ 、31%）のみの対象で観察された。ベースラインからのFEV1の200mLの改善は、それぞれNIH基準によって奏効者の66%及び非奏効者の19%で観察された。これらの15奏効のうちの9つは、2つの連続したFEV1評価にわたって維持された。

30

【0260】

肺のLee症状スケールスコア

ベースラインからの肺のLSSスコアの最良の変化を図13に示す。LSSに使用された方法論に従って、本発明者らは、10ポイント差（ベースラインスコアからの標準偏差の半分）を、このデータセットにおける臨床的に意味のある臓器特異的变化と特定した。

(Lee S et al. Development and validation of a scale to measure symptoms of chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2002; 8 (8): 444-452; Teh C et al. Reliability and Validity of the Modified 7-Day Lee Chronic Graft-versus-Host Disease Symptom Scale. Biol Blood Marrow Transplant 2020; 26 (3): 562-567)。40人の対象（68%）が、LSS肺スコアの臨床的に有意な改善（10ポイント低下）を経験した。臨床的に意味のある改善が、ベースラインNIH肺スコアに関わりなく対象において観察された（スコア1（ $n=20$ 、66%）、スコア2（ $n=14$ 、61%）、スコア3（ $n=$

40

50

6、100%)。臨床的に意味のある改善は、それぞれNIH基準によって奏効者の68%及び非奏効者の68%で観察された。

【0261】

奏効のサブグループ及び予測因子の分析

奏効とベースラインNIH肺スコアとの間に相関関係があった。最良のORRは、ベースラインNIH肺スコア1では50% (PR 23%、CR 27%)、ベースラインNIH肺スコア2では17% (PR 13%、CR 4%)、及びNIH肺スコア3では0%であった(表36)。

【0262】

【表93】

10

表36. ベースラインにおける肺スコアによる肺特異的NIH奏効。

ベースラインにおけるNIH肺スコア	対象の数	PR 率	CR 率	最良 ORR
1	30	23% (30 人中 7 人)	27% (30 人中 8 人)	50% (30 人中 15 人)
2	23	13% (23 人中 3 人)	4% (23 人中 1 人)	17% (23 人中 4 人)
3	6	0% (6 人中 0 人)	0% (6 人中 0 人)	0% (6 人中 0 人)
合計		17% (59 人中 10 人)	15% (59 人中 9 人)	32% (59 人中 19 人)

20

略語: CR:完全奏効; NIH: 国立衛生研究所; ORR: 全奏効率; PR: 部分奏効

【0263】

30

ロジスティック回帰分析を実施して、NIH基準に従って肺特異的奏効に関連する臨床因子を同定した(表37)。単変数分析により、奏効の予測因子として、ベルモスジル前の最後の治療に対する男性の性別、低いベースラインNIH cGVHD肺スコア、及び全体的なcGVHD PRが同定された。これらの変数は、多変数分析において有意なままであった(男性の性別、OR 14.07、 $p=0.0037$; NIH肺スコア1、OR 5.65、 $p=0.028$; 以前の治療法ラインへのPR、OR 7.89、 $p=0.024$)。

【0264】

40

50

【表 9 4】

表37. NIH肺奏効の予測因子のロジスティック回帰分析

		単変量				多変量			
		OR	95% CI		p-値	OR	95% CI		p-値
ベルモスジル用量	200 mg QD 対								
	200 mg BID	1.67	0.49	5.62	0.41				
	400 mg QD 対								
	200 mg BID	1.42	0.27	7.52	0.68				
年齢	<50 対 ≥50	0.90	0.30	2.69	0.85				
性別	男性対女性	7.22	1.81	28.8	0.005	14.07	2.36	83.70	0.0037
HLA ドナー 適合	部分適合対 適合	2.31	0.42	12.7	0.34				
最後の全身療法に対する奏効	PR 対 PR なし	4.36	1.11	17.2	0.036	7.89	1.31	47.71	0.024
移植前治療強度	MAC 対 NMA	3.14	0.62	16.0	0.17				
登録時の NIH 重症度	中等度対 重度	3.23	0.84	12.40	0.088	2.80	0.50	15.79	0.24
登録時の関与する臓器の数	≥4 対 <4	1.68	0.50	5.61	0.4				
登録時の NIH 肺スコア	1 対 2	4.33	1.32	16.6	0.023				
	3 対 2	0.33	0.002	3.85	0.5				
登録時の NIH 肺スコア	1 対(2 又は 3)	5.67	1.63	19.70	0.006	5.65	1.35	29.60	0.028
cGVHD から登録までの時間(月)	<24 対 ≥24	0.73	0.24	2.19	0.57				
	<36 対 ≥36	1.35	0.44	4.13	0.6				

略語: BID: 1H2回; cGVHD:慢性移植片対宿主病; CI: 信頼区間; HLA: ヒト白血球抗原; MAC:

骨髓破壊的移植前治療; NIH: 国立衛生研究所; NMA: 骨髓非破壊的; OR: オッズ比; PR: 部分

奏効; QD: 1H

【0265】

肺特異的奏効のメトリクス間の相関

BOS奏効の複数のメトリクス間の相関を調査した（NIH基準、NIH PFT奏効基準、NIH肺症状スコア、FEV1の絶対的な改善、肺のLSSスコア；定義は表35に提供される）。59患者における肺奏効メトリクスの最良の変化を示すヒートマップを図14に示す。NIH肺スコア（スコア0～3）とNIH肺症状スコア（スコア0～3）との間の関連性を検討する場合、24ペア（41%）は一致し、35ペア（59%）は不一致である。NIH肺症状スコアは、35不一致ペアの32においてNIH肺スコアよりも低い。加えて、LSS肺スコアは、他のメトリクスと相関しない。NIH基準による最

良の肺奏効については、19奏効者のうちの12（63.2%）及び40非奏効者（ $p = 0.77$ ）のうちの27（67.5%）が、LSS肺スコアの少なくとも10ポイントの低下を有した。%FEV1の最良の改善については、 $\geq 5\%$ %FEV1を有する23のうちの14（61%）及び $< 5\%$ %FEV1を有する36のうちの25（69%）が、LSS肺スコアの臨床的に有意な改善を示した（ $p = 0.58$ ）（図13）。

【0266】

メトリクス間の相関関係をさらに評価するために、治療中に捕捉された全ての時点からの測定値を集計した。NIH肺スコア（FEV1%に基づく）とNIH症状スコアとの間の583の対サンプルのうち、285ペア（49%）は一致しており、295ペア（51%）は不一致であった。不一致ペアの中で、266ペアはNIH肺症状スコアが低く、29ペアはNIH肺症状スコアが高かった（図15A）。これは、NIH肺症状スコアが、主に進行性の低い疾患を有する対象での奏効を概ね過大評価していることを示している。予想されるように、リットルでのFEV1は、NIH肺症状スコアよりも%FEV1及びNIH肺スコアとの関連が良好である（図15G、15B及び15D）。例えば、NIH肺スコア0を有する対サンプルは、FEV1 < 2 Lを有していなかったが、NIH肺症状スコア0を有する99対サンプルのうちの31は、FEV1 < 2 Lを有していた。LSS肺スコアは、一般的にNIH肺スコア ≥ 1 及びNIH肺症状スコアと大きく解離している（図15E及び図15F）。%FEV1とLSS肺スコアとの間の対サンプルのほとんどは、対角線（図15D）を下回り、リットルでのFEV1とLSS肺スコアとの間に解離があった（図15F）。

【0267】

NIH肺スコア（%FEV1に基づく）とNIH症状スコアとの間に観察された不一致は、症状スコアが、主に進行性の低い疾患を有する対象におけるPFT奏効を概ね過大評価することを示唆している。加えて、LSS肺スコアは、一般的にNIH肺スコア ≥ 1 及びNIH肺症状スコアと大きく解離している。

【0268】

実施例1及び2の試験のこの複合分析では、主に進行性の低い疾患を有する集団において、2014年のNIH奏効基準によれば、ベルモスジルは、BOSについて32%の最良のORRと関連していた。奏効率は、NIH cGVHD肺スコアに反比例し、ベースライン肺スコアが1の対象で最も高い奏効率を示した。ベースライン肺スコアが3の対象については、奏効は観察されなかった。さらに、登録前の以前の全身療法ラインに対する低いベースラインNIH cGVHD肺スコア及び全体的なcGVHD部分奏効の両方が、多変数分析において臓器特異的奏効の高い率と関連していた。これは、疾患の初期段階で患者の治療を開始することの重要性を強調しており、より進行した疾患は不可逆的な線維化変化及び肺破壊を有し得る。奏効を有する対象では、最良の奏効までの時間の中央値は7サイクル（範囲、3～41）であり、cGVHDの炎症様症状と比較して、BOSが奏効を達成するために長い治療期間を必要とし得ることを示唆している。治療中、FEV1測定の軌道は、ほとんど直線的ではない。この分析で注目されるように、絶対%FEV1の5%又は10%の改善のうち60～70%のみが連続評価で達成される。それにもかかわらず、FEV1における奏効は、BOSの初期形態を有する対象のサブセットでは、肺機能の臨床的に意味のある改善を示唆している。

【0269】

本分析では、主に軽度又は中等度の疾患におけるFEV1（%FEV1又はFEV1（L））の測定値と症状測定値（NIH症状スコア又はLSS肺スコア）との間に有意な相関は確認されておらず、治療奏効を評価する際に、そのようなメトリクスが最良に統合され得ることへの疑問が生じる。第1の症状は通常、BOSの後期徴候であり、肺機能のより有意な低下が起こるまで現れない場合がある。したがって、FEV1測定の非存在下でのNIH症状スコアのNIH奏効基準の使用は、特に進行性の低い疾患を有する患者において、奏効の過大評価をもたらし得る。このデータセットでは、NIH症状スコアを使用して、NIH反応を達成した19対象のうちの7（37%）における臨床奏効を定義又は

改善した。加えて、症状スコアの臨床的意味は、臨床状況に依存することであり得る。例えば、BOSでは、症状測定値は、より進行した疾患を有する患者においてより多くの重みをもたらす得、この場合、有意なFEV1奏効はより低い可能性がある。多くのcGVHDデータセットにおける標準化されたフォローアップの欠如のサイズが限られていることを考えると、個々のメトリクス（PFT、症状）及び他の測定値（機能評価、生物学的マーカー）をどのように統合してBOSの奏効基準を洗練させることができるかは不明のままである。

【0270】

本実施例のデータは、ベルモスジルが、早期BOSを含むがこれに限定されない軽度～中等度のBOSを有する対象の肺特異的臨床奏効に関連することを示す。

10

【0271】

実施例4：この実施例は、両側肺移植後の慢性肺同種移植片機能不全（CLAD）を有する成人参加者における経口ベルモスジルの有効性を評価するための第III相試験を説明する

この試験では、両側肺移植後の少なくとも1年後の ≥ 18 歳のCLADステージ1又は2の男性又は女性参加者におけるベルモスジル治療の有効性及び安全性を評価する。

【0272】

対象適格性

適格な患者は、両側肺移植のレシピエントであり、併用アジスロマイシン療法及び免疫抑制の標準治療レジメンを有する進行性CLADステージ1及び2（移植後ピークの $> 50\% \sim 80\%$ の1秒での努力呼気量（FEV1））のエビデンスを有する少なくとも18歳の参加者である。

20

【0273】

組み入れ基準。参加者は、以下の基準の全てが適用される場合にのみ試験に含める資格がある。参加者は、インフォームドコンセントに署名する時点で少なくとも18歳でなければならない。参加者のタイプ及び疾患特性：スクリーニング時に両側肺移植後 ≥ 1 年の参加者。スクリーニング前の9ヶ月以内にCLADと診断された参加者。スクリーニング時及び無作為化時に、CLADステージ1又は2；PTBLの $> 50\% \sim 80\%$ のFEV1を呈する参加者。進行性CLADを呈する参加者。センタープロトコルに従って全ての標準治療を継続する意思がある参加者。CLADの診断後に少なくとも6週間のアジスロマイシンを受けた参加者。参加者の肥満度指数が $\geq 18 \text{ kg/m}^2$ 。

30

【0274】

除外基準。以下の基準のいずれかが適用される場合、参加者は試験から除外される：医学的状态：FEV1 $\leq 50\%$ の移植後ベースライン値（CLAD3及び4）。他の臨床試験に登録されている参加者。ベルモスジル又はその成分のいずれかに不耐容である参加者。肺機能検査を実施する能力に影響を及ぼす可能性のある任意の状態。非CLAD原因によって説明できる肺機能低下。皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮細胞癌の完全切除、上皮内悪性腫瘍、又は治療療法後の低リスク前立腺癌を除いて、無作為化前の3年以内に悪性腫瘍と診断又は治療された。未治療の症候性胃食道逆流症（GERD）。室内空気でのベースライン安静酸素飽和度 $< 88\%$ 、又は安静時の補助酸素の使用。QT間隔の既知の延長（ $> 480 \text{ msec}$ ）。

40

【0275】

以前の／併用療法：アジスロマイシン及び標準治療免疫抑制剤以外のCLADの治療法を受けた参加者。

【0276】

本試験のために、任意の治験薬、又は任意の治験装置若しくは手順、又は禁止された治療法を受けた。参加者は、以前のベルモスジルへの曝露を有する。

【0277】

その他の除外基準。試験介入のいずれか、又はその成分、又は治験責任医師の意見では試験への参加を禁忌とする薬物又は他のアレルギーに対する感受性。アジスロマイシン、

50

エリスロマイシン、任意のマクロライド、又はケトライド薬物に対する既知の過敏症を有する参加者は、試験から除外される。

【0278】

試験デザイン及び治療

患者は、26週間の二重盲検治療期間中にベルモスジル又はプラセボのいずれかを受ける。参加者はアジスロマイシンで治療され、標準治療免疫抑制療法に加えて、継続的なアジスロマイシン治療を受ける。この試験では、肺機能低下を有する参加者のパーセンテージによって評価される肺機能低下に対するベルモスジル200mgの経口QD（又は参加者が強力なCYP3A誘導剤又はプロトンポンプ阻害剤を服用する場合には、200mg BID）又はプラセボの効果を評価する。例えば、肺機能の低下は、試験期間にわたるFEV1の変化によって評価され得る。

10

【0279】

この試験は、4週間までのスクリーニング期間と、その後の26週間の二重盲検治療期間とからなる。26週間の二重盲検治療期間の完了後、全ての試験参加者は、26週間、ベルモスジル200mg経口（QD：又は参加者が強力なCYP3A誘導剤又はプロトンポンプ阻害剤を服用している場合、BID）のOLE期間に登録するように提案される。

【0280】

試験エンドポイント

エンドポイントの目的：両側肺移植後のステージ1及び2のCLAD進行におけるプラセボと比較したベルモスジルの有効性を実証し、CLADを有する参加者においてベルモスジルが肺機能にどのように影響するかを評価すること；両側肺移植後にCLADを有する参加者においてFEV1によって測定される肺機能に対するプラセボと比較したベルモスジルの有効性を実証すること、努力肺活量（FVC）、総肺容量（TLC）及び一酸化炭素に対する肺の拡散容量（DLCO）などの他の肺機能の測定値を使用することができ；CLAD進行に対するベルモスジルの効果を評価すること（二重盲検治療期間中のCLAD進行までの時間）；患者報告アウトカムにおけるベースラインから26週目までの変化など、患者報告アウトカム（PRO）に対するベルモスジルの効果を評価すること；両側肺移植後のCLADを有する参加者におけるベルモスジルの安全性を評価すること（治療創発有害事象（TEAE）、特に注目すべき有害事象（AE SI）、及び検査結果）。

20

30

【0281】

本発明は、明確化及び理解の目的のために例示及び例によって幾分か詳細に説明されているが、説明及び実施例は、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。本明細書で引用される全ての特許及び科学文献の開示は、参照によりその全体が本明細書に明示的に組み込まれる。

40

50

【図 4】

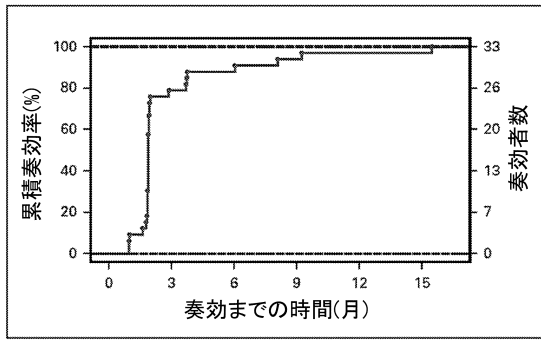


図 4

【図 5】

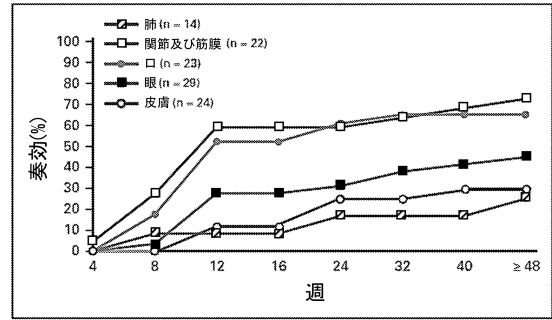


図 5

【図 6 A】

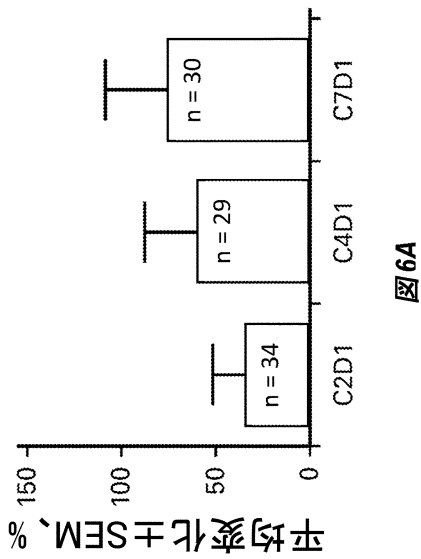


図 6A

【図 6 B】

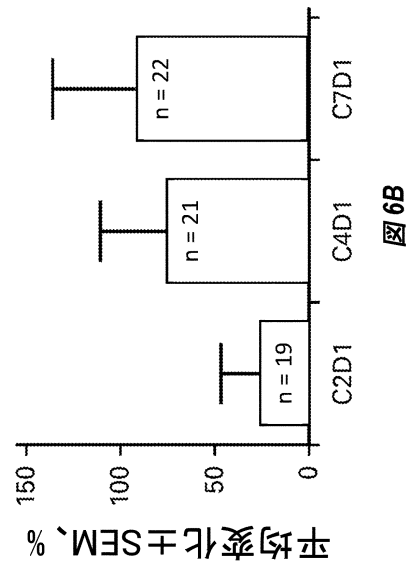


図 6B

10

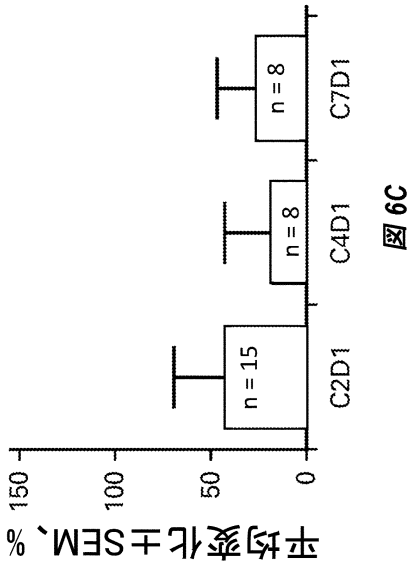
20

30

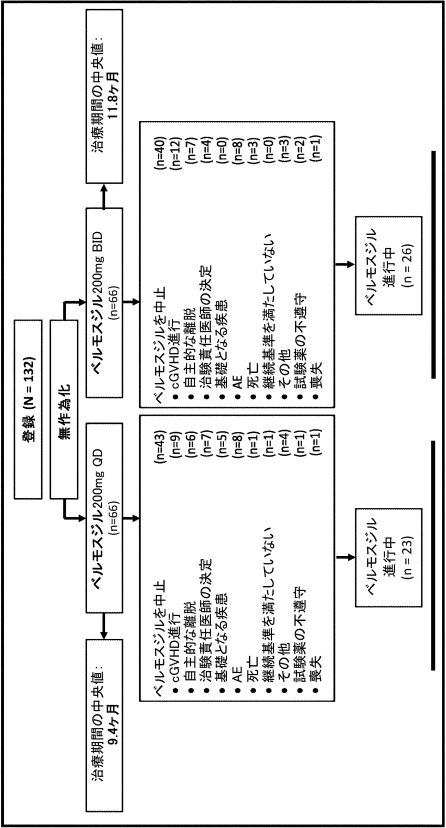
40

50

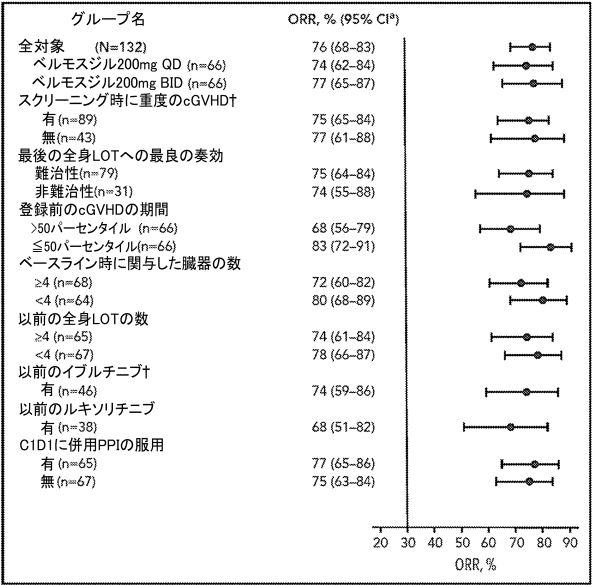
【図 6 C】



【図 7】



【図 8】



【図 9】

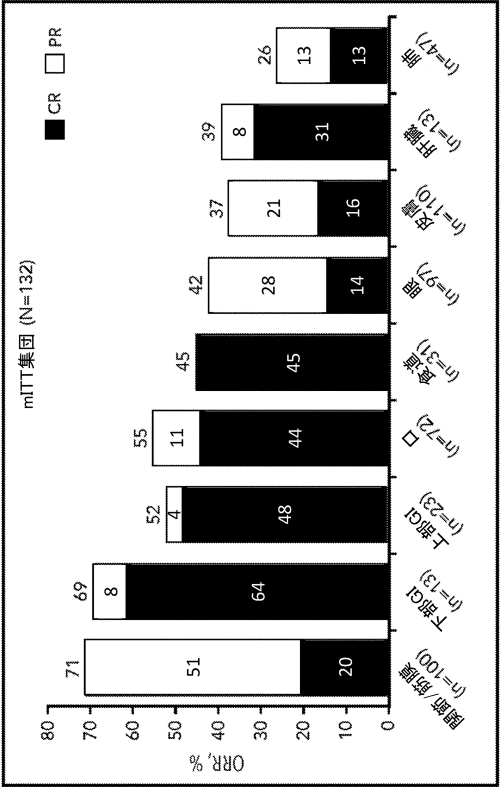


図 8

図 9

【図 10 A】

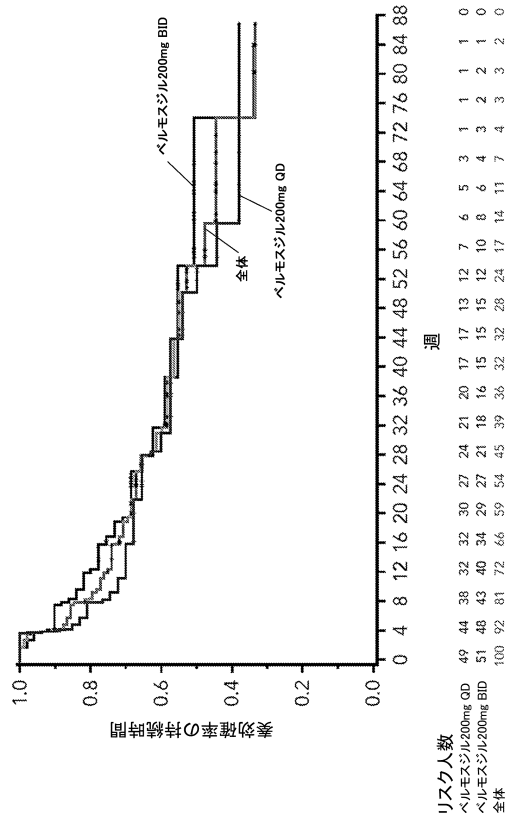


図 10A

【図 10 B】

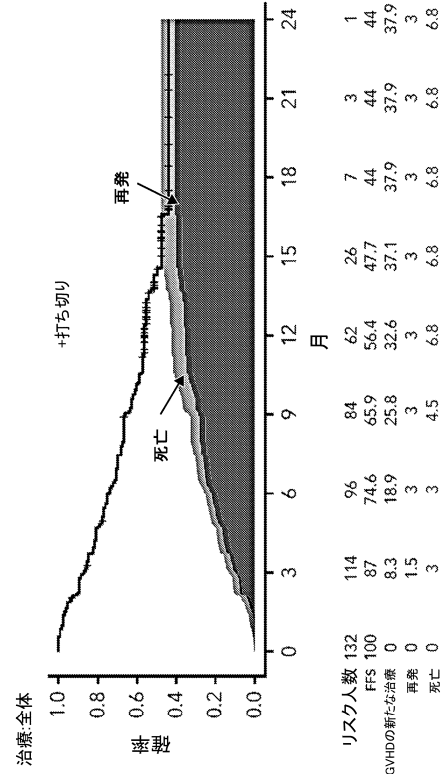


図 10B

【図 10 C】

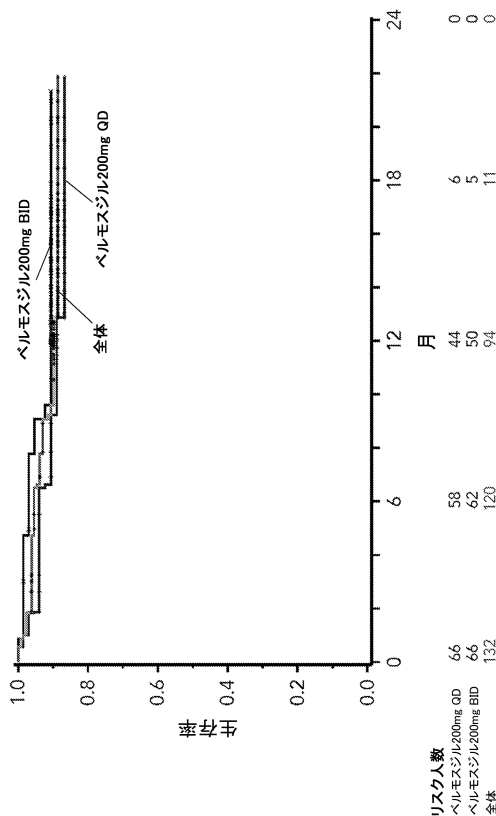


図 10C

【図 11】

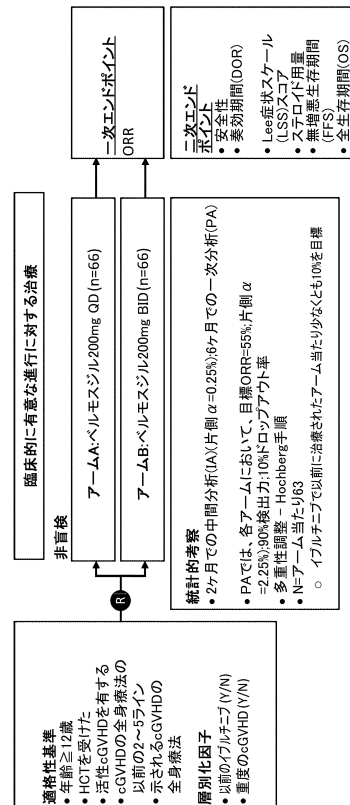


図 11

【図 1 2】

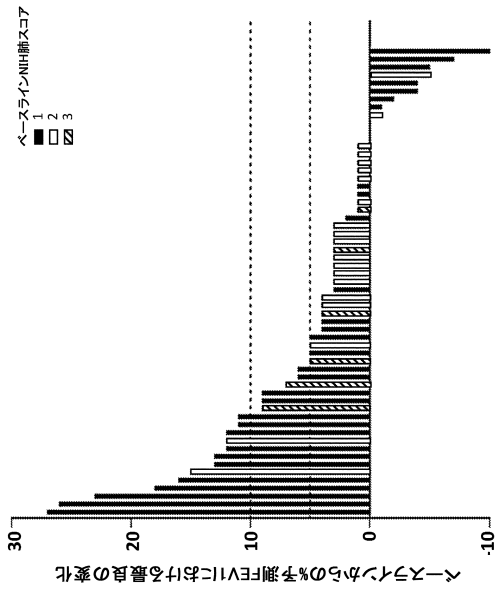


図 12

【図 1 3】

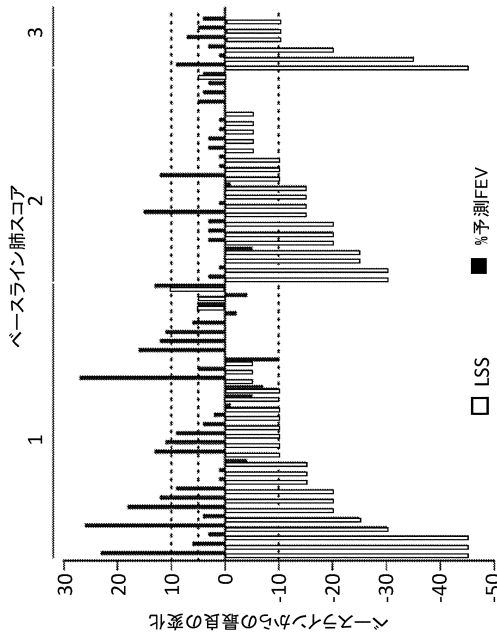


図 13

【図 1 4 - 1】

対象ID	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
対象の性別	M	M	M	M	F	M	M	M	M	M	F	M	M	F	M	M	M	M	M	F
登録時のNIH重症度	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.	Mod.
ベースライン以前の最良スコア	PD	SD	UNK	UNK	PR	UNK	SD	SD	PD	PD	PR	SD	PR	PR	PR	PR	SD	PR	PD	SD
登録時のNIH肺スコア	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	1
最良のNIH薬効	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	PR	PR	PR	PR	PR	PR	PR	PR	PR	NR
PFTIによる最良のNIH薬効	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	PR	PR	PR	PR	PR	PR	PR	PR	PR	NR	NR	NR	NR
最良のNIH肺スコア	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1
最良のNIH肺症状スコア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0
最良の%予測FEV1	1-<	≥	≥	≥	≥	≥	≥	≥	1-<	≥	≥	≥	≥	≥	≥	≥	1-<	1-<	1-<	≤0%
薬効	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
FEV1の最良の%改善(L)	1-<	UNK	≥	≥	≥	≥	≥	≥	1-<	≥	UNK	≥	≥	≥	≥	≥	1-<	UNK	UNK	≤0%
最良の改善(mL)	1-200	UNK	>200	>200	>200	>200	>200	>200	1-200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	1-200	UNK	UNK	>200
最良の改善 Leeスコア	≥0†	≥0†	≥20↓	≥20↓	≥20↓	5↓	≥20↓	15↓	15↓	15↓	15↓	15↓	15↓	15↓	15↓	15↓	15↓	≥20↓	5↓	≥0†

図 14

【図 1 4 - 2】

対象ID	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
対象の性別	F	M	F	M	F	F	F	M	F	F	F	M	F	F	M	M	M	M	M	F
登録時のNIH重症度	Mod.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Mod.	Sev.	Mod.	Sev.
ベースライン以前の最良スコア	PD	SD	PR	SD	UNK	PR	PD	PR	PR	SD	UNK	SD	PD	SD	SD	PR	PD	UNK	UNK	PD
登録時のNIH肺スコア	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	1	2	2	2
最良のNIH薬効	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
PFTIによる最良のNIH薬効	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
最良のNIH肺スコア	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2
最良のNIH肺症状スコア	0	0	0	1	1	1	1	1	2	2	2	0	0	0	0	0	1	1	1	1
最良の%予測FEV1	≥	≥	≥	≤0%	≤0%	≤0%	≥	≥	≥	≥	≥	≥	≤0%	≤0%	≥	≥	≤0%	≤0%	1-<	1-<
薬効	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
FEV1の最良の%改善(L)	1-<	UNK	10%	UNK	≤0%	≥	1-<	1-<	1-<	1-<	UNK	≤0%	≥	1-<	UNK	10%	UNK	UNK	UNK	≤0%
最良の改善(mL)	1-200	UNK	1-200	UNK	≤0	>200	1-200	1-200	1-200	1-200	UNK	≤0	>200	UNK	1-200	UNK	UNK	>200	UNK	≤0
最良の改善 Leeスコア	10-	5↓	≥0†	10-	15↓	15↓	15↓	15↓	15↓	15↓	15↓	15↓	15↓	15↓	15↓	15↓	15↓	15↓	15↓	15↓

図 14(続き)

10

20

30

40

50

【図 14 - 3】

対象ID	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59
対象の性別																			
登録時のNIH																			
重症度																			
ペルモスジル以前の																			
最良薬効																			
登録時のNIH肺																			
スコア																			
最良のNIH薬効																			
PFTによる最良のNIH																			
薬効																			
最良のNIH肺スコア																			
最良のNIH肺症状																			
スコア																			
最良の予測FEV1																			
薬効																			
FEV1の最良の%																			
改善(L)																			
最良の改善																			
(mL)																			
最良の改善 Lee肺																			
スコア																			

図 14 (続き)

【図 15 - 2】

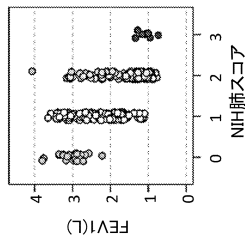
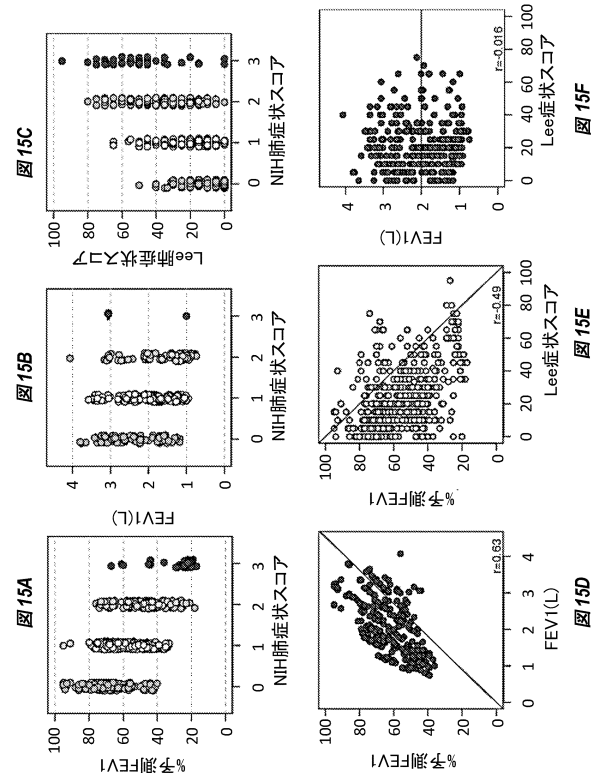


図 15G

【図 15 - 1】



【図 16】

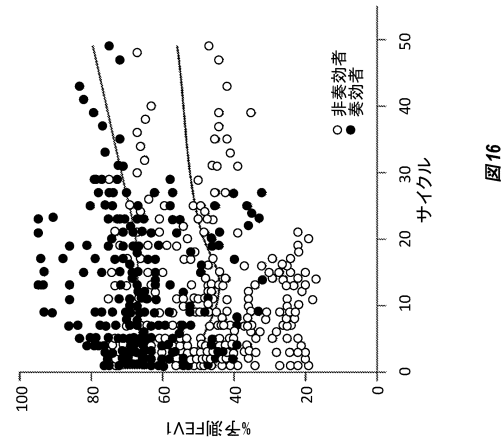


図 16

10

20

30

40

50

【 図 1 7 】

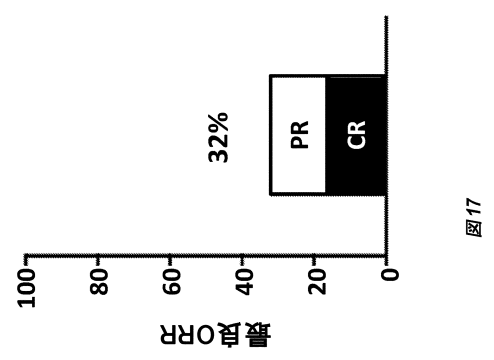


図 17

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/018952

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. **A61K31/517 A61K45/06 A61P11/00 A61P37/06**
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CUTLER COREY ET AL: "Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study", BLOOD, vol. 138, no. 22, 2 December 2021 (2021-12-02), pages 2278-2289, XP055906256, abstract page 2280, column 1, last paragraph - column 2, paragraph 5 tables 1, 2 figure 3 page 2288, column 1, paragraph 3 page 2279, column 2, paragraph 3 ----- -/--	1-58

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 July 2023

Date of mailing of the international search report

27/07/2023

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rodríguez-Palmero, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/018952

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015/157556 A1 (KADMON CORP LLC [US]; UNIV MINNESOTA [US]) 15 October 2015 (2015-10-15) figure 19A; example 214 -----	1-58
X	R. FLYNN ET AL: "Targeted Rho-associated kinase 2 inhibition suppresses murine and human chronic GVHD through a Stat3-dependent mechanism", BLOOD, vol. 127, no. 17, 28 April 2016 (2016-04-28), pages 2144-2154, XP055544499, US ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2015-10-678706 cited in the application abstract page 2145, column 2, last paragraph figure 1 -----	1-58
A	Anonymous: "NCT03640481: Efficacy and Safety of KD025 in Subjects With cGVHD After At Least 2 Prior Lines of Systemic Therapy", ClinicalTrials.gov, 9 March 2022 (2022-03-09), XP093065465, Retrieved from the Internet: URL:https://classic.clinicaltrials.gov/ct2 /history/NCT03640481?V_34=View#StudyPageTo P [retrieved on 2023-07-19] page 3, Study Description -----	1-58
X,P	DEFFILIPP Z ET AL: "Clinical response to belumosudil in bronchiolitis obliterans syndrome: a combined analysis from 2 prospective trials", BLOOD ADVANCES, vol. 6, no. 24, 9 September 2022 (2022-09-09), pages 6263-6270, XP093004968, DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008095 the whole document ----- -/--	1-58

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/018952

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ARJUNA ASHWINI ET AL: "An update on current treatment strategies for managing bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation", EXPERT REVIEW OF RESPIRATORY MEDICINE, vol. 15, no. 3, 25 October 2020 (2020-10-25), pages 339-350, XP093005271, GB ISSN: 1747-6348, DOI: 10.1080/17476348.2021.1835475 the whole document -----	1-58

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No PCT/US2023/018952	
Information on patent family members					
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2015157556	A1	15-10-2015	US 2017112832	A1	27-04-2017
			US 2022395501	A1	15-12-2022
			WO 2015157556	A1	15-10-2015

フロントページの続き

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,D
E,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,S
M,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,
AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,
ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,L
A,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,P
H,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,
UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

コーポレイテッド

(72)発明者 ザッカライアー・マイケル・デフィリップ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02114. ボストン. フルート・ストリート55. ザ・ジェ
ネラル・ホスピタル・コーポレイション

(72)発明者 ヘスク・ティー・キム

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02215. ボストン. ブルックライン・アヴェニュー450
. デナーファーバー・キャンサー・インスティテュート・インコーポレイテッド

Fターム (参考) 4C086 AA01 AA02 BC46 GA07 GA14 MA01 MA04 MA52 NA06 NA07
NA14 ZA59 ZC20 ZC41 ZC51 ZC61