＊＊2026年８月改訂（第７版）
＊2026年２月改訂（第６版）

貯　　法：室温保存
有効期間：48箇月

日本標準商品分類番号
87449

承認番号	30300AMX00031000
販売開始	2021年４月

遺伝性血管性浮腫発作抑制用　血漿カリクレイン阻害剤

ベロトラルスタット塩酸塩カプセル

処方箋医薬品[注)]

オラデオ®カプセル150mg

ORLADEYO® Capsules 150mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

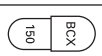
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販　売　名	オラデオカプセル150mg
有 効 成 分	１カプセル中 ベロトラルスタット塩酸塩172.5mg （ベロトラルスタットとして150mg）
添　加　剤	部分アルファー化デンプン、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体：ゼラチン、酸化チタン、青色２号

3.2 製剤の性状

販　売　名	オラデオカプセル150mg	
剤　　形	硬カプセル	
色	キャップ：青 ボディ：白	
外形・大きさ	表面 	号数：１号 総重量：約322mg 内容物：約246mg
識別コード	BCX150	

4. 効能又は効果
遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

5. 効能又は効果に関連する注意
臨床試験において、侵襲を伴う処置による急性発作の発症抑制に対する有効性及び安全性は検討されていない。

6. 用法及び用量
通常、成人及び12歳以上の小児には、ベロトラルスタットとして150mg（１カプセル）を１日１回経口投与する。

＊＊7. 用法及び用量に関連する注意
本剤とオラデオ顆粒分包の生物学的同等性は示されていないため、互換使用を行わないこと。

8. 重要な基本的注意
8.1 患者又はその家族に以下の内容を十分に説明し、理解を得た上で使用すること。
（1）急性発作の治療を目的に本剤を服用しないこと。
（2）本剤にはQT延長を含めた安全性の懸念があること。
8.2 QT延長があらわれるおそれがあるので、本剤投与前及び投与中は、心電図検査を行うなど患者の状態を十分に確認すること。また、QT延長を起こしやすい患者や、本剤の血中濃度が上昇する可能性のある患者では、QT延長等の副作用があらわれやすくなるので特に注意すること。［9.1.1、9.3.1、10.2、16.6.3参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 QT延長又はその既往歴のある患者、QT延長を起こしやすい患者（不整脈、虚血性心疾患、低カリウム血症等の患者）
QT延長が悪化する又はあらわれるおそれがある。［8.2、10.2参照］
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 中等度及び重度の肝機能障害（Child-Pugh分類B、C）のある患者
本剤の血中濃度が上昇し、QT延長があらわれやすくなるおそれがある。［8.2、10.2、11.1.2、16.6.2、17.3.1参照］
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
ラット及びウサギで胎盤を通過することが確認されている。ラットの胚・胎児発生に関する試験で妊娠６～17日に本剤の臨床曝露量（150mgを１日１回投与）の8.6倍の曝露がみられた用量を投与したとき、妊娠の維持や分娩、胚・胎児発生、生存又は成長には影響を及ぼさなかった。
ウサギの胚・胎児発生に関する試験で妊娠７～19日に本剤の臨床曝露量（150mgを１日１回投与）の1.5倍の曝露がみられた用量を投与したとき、胚・胎児発生、生存、成長には影響を及ぼさなかった[1)]。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
授乳14日目の仔ラットの血漿中にベロトラルスタットが母体血漿中の約５％の濃度で検出された[2)]。
9.7 小児等
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP2D6及びCYP3A4で代謝される(*in vitro*)。[16.4 参照]
また、本剤はP-糖蛋白質及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質であり、P-糖蛋白質、CYP2D6及びCYP3A4の阻害作用を有する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン［16.7.1 参照］	シクロスポリンの併用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	シクロスポリンがP-糖蛋白質、BCRP、及びCYP3A4を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。
CYP3A4で代謝される薬剤 ミダゾラム、アムロジピン等［16.7.2、16.7.3 参照］	本剤の併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤はCYP3A4を中程度に阻害するため、これらの薬剤の代謝を抑制し、血中濃度を上昇させると考えられる。
CYP2D6で代謝される薬剤 デキストロメトルファン等［16.7.4 参照］	本剤の併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤はCYP2D6を阻害するため、これらの薬剤の代謝を抑制し、血中濃度が上昇すると考えられる。
ジゴキシン［16.7.5 参照］	本剤の併用により、ジゴキシンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤はP-糖蛋白質を阻害するため、P-糖蛋白質を介したジゴキシンの輸送が阻害されることにより、ジゴキシンの血中濃度が上昇すると考えられる。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈薬等［8.2、9.1.1、9.3.1 参照］	QT延長があらわれるおそれがある。	併用によりQT延長作用が増強するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（3.8%）

11.1.2 QT延長（頻度不明）［9.3.1、16.6.2、17.3.1 参照］

11.2 その他の副作用

	5%以上10%未満	1%以上5%未満
消化器	腹痛、下痢、鼓腸	上腹部痛、胃食道逆流性疾患、嘔吐
皮膚および皮下組織障害		発疹
肝臓		ALT上昇、AST上昇、γ-GTP上昇

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外臨床試験において、アンドロゲン製剤の投与歴のある患者に基準範囲上限の3倍を超えるALTの上昇が認められている[3]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 非臨床薬理試験において、Kチャネル遮断作用、Naチャネル遮断作用及びCaチャネル遮断作用が認められた[4]。

15.2.2 ラット及びカニクイザルの反復投与毒性試験において、本剤投与後に、複数の器官・組織にリン脂質症に関連する所見（マクロファージ及び組織球系細胞の空胞化／泡沫化）が認められた[5]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人6例に本剤87mg[注3)]を単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[6]。

単回投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max}（ng/mL）	T_{max}[注1)]（時間）	$AUC_{0\text{-}96h}$（ng･h/mL）	$T_{1/2}$（時間）
幾何平均値（変動係数%）[a]	37.9（24）	4.99（2.00-5.00）	553（23）	55.6（26）

注1）T_{max}は中央値（範囲）

16.1.2 反復投与

外国人健康成人14例に本剤150mgを14日間反復投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[7]（外国人データ）。

反復投与時の薬物動態パラメータ（外国人データ）

	C_{max}（ng/mL）	T_{max}[注2)]（時間）	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）	$T_{1/2}$（時間）
幾何平均値（変動係数%）[a]	158（24.4）	2.50（1.0-8.1）	2770（24.0）	40（32）

注2）T_{max}は中央値（範囲）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人22例を対象に、高脂肪食摂取後に本剤300mg[注3)]を投与したとき、空腹時と比較してT_{max}（中央値）は空腹時が2時間であったのに対し、食後に5時間となり、3時間の遅延がみられたが、C_{max}及びAUCに変化はみられなかった[8]（外国人データ）。

16.3 分布

健康成人に本剤150mgを経口投与したときの本剤の血漿蛋白結合率は99%であった[9]（平衡透析法及びLC-MS/MS、外国人データ）。

16.4 代謝

本剤は主にCYP2D6及びCYP3A4で代謝される(*in vitro*)。[10. 参照]

16.5 排泄

本剤300mg[注3)]を単回投与したとき、投与1,176時間までに尿中に8.1%、糞便中に77.4%排泄された。投与120時間までの検体で代謝物の検討が行われ、主な成分は未変化体であった（尿中に4.1%排泄されたうち未変化体は2.79%、糞便中に45.5%排泄されたうち未変化体は17.2%）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害（eGFR 30mL/min未満）を有する被験者を対象に、本剤200mg[注3)]を単回投与したときの薬物動態を検討した。腎機能が正常（eGFR 80mL/min超）の被験者と比較して、C_{max}が39%増加したが、$AUC_{0\text{-}120h}$には差はみられなかった[10]（外国人データ）。血液透析を必要とする末期腎不全患者での薬物動態は検討されていない。

16.6.2 肝機能障害患者

軽度、中等度、重度の肝機能障害（それぞれChild-Pugh分類A、B、C）を有する被験者に本剤150mgを単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、投与6時間後の各群の血漿中本薬非結合分率は、正常な肝機能の患者で1.10%、軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者で1.24、1.57及び2.38%であった[9]（外国人データ）。[9.3.1、11.1.2、17.3.1 参照]

本剤150mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度	例数	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}240h}$（ng･h/mL）	$T_{1/2}$（時間）
正常	6	55.1±35	858±428	96.3±41.9
軽度	6	56.3±37.6	878±367	102±49.1
中等度	6	90.1±45	1,320±442	125±15.6
重度	6	64.5±36.3	730±261	125±41.8

平均値±標準偏差

本剤150mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ（続き）

肝機能障害の程度	例数	最小二乗幾何平均値の比［90%CI］（肝機能障害/正常肝機能）	
		C_{max}	$AUC_{0\text{-}240h}$
正常	6		
軽度	6	1.01［0.54, 1.88］	1.04［0.62, 1.77］
中等度	6	1.77［0.95, 3.29］	1.70［1.00, 2.87］
重度	6	1.27［0.68, 2.37］	0.95［0.56, 1.61］

16.6.3 低体重の患者
ベロトラルスタットの母集団薬物動態解析において、体重が共変量として選択され、低体重の患者ではベロトラルスタットの血中濃度が上昇することが示唆された。［8.2参照］

16.7 薬物相互作用
16.7.1 シクロスポリン
健康成人17例にシクロスポリン600mgを投与し、1時間後に本剤300mg[注3)]（臨床用量の約2倍）を投与したところ、非併用時と比較してベロトラルスタットのC_{max}が25%、$AUC_{0\text{-}72h}$が55%上昇した[11)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 ミダゾラム
健康成人21例に本剤150mgを定常状態になるまで1日1回9日間反復経口投与し、ミダゾラム（CYP3A4基質）4mg（経口）を併用したところ、非併用時と比較してミダゾラムのC_{max}が45%、$AUC_{0\text{-}48h}$が124%上昇した[12)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 アムロジピン
健康成人13例に本剤150mgを定常状態になるまで1日1回12日間反復経口投与し、アムロジピン（CYP3A基質）5mg（経口）を併用したところ、非併用時と比較してアムロジピンのC_{max}が45%、$AUC_{0\text{-}144h}$が77%上昇した[13)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.4 デキストロメトルファン
健康成人21例に本剤150mgを定常状態になるまで1日1回9日間反復経口投与し、デキストロメトルファン（CYP2D6基質）30mg（経口）を併用したところ、非併用時と比較してデキストロメトルファンのC_{max}が196%、$AUC_{0\text{-}48h}$が178%上昇した[12)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.5 ジゴキシン
健康成人17例に本剤300mg[注3)]（臨床用量の約2倍）を定常状態になるまで1日1回8日間投与し、本剤300mg[注3)]投与1時間後にジゴキシン0.25mgを投与したところ、ジゴキシンのC_{max}が58%、$AUC_{0\text{-}72h}$が48%上昇した[11)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.6 トルブタミド
健康成人21例に本剤150mgを定常状態になるまで1日1回9日間反復経口投与し、トルブタミド（CYP2C9基質）500mg（経口）を併用したところ、非併用時と比較してトルブタミドのC_{max}が19%、$AUC_{0\text{-}48h}$が73%上昇した[12)]（外国人データ）。

注3）本剤の承認された用法用量は「ベロトラルスタットとして150mgを1日1回経口投与する」である。

17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
17.1.1 国内第3相試験（APeX-J試験）
12歳以上のⅠ型又はⅡ型遺伝性血管性浮腫（HAE）患者19例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験（本剤110mg[注)]、150mg、又はプラセボを1日1回経口投与）において、主要評価項目である投与24週時におけるHAE発作の頻度（28日あたりの発作回数）は、本剤150mg投与群で1.11回、プラセボ群で2.18回であり、本剤150mg群でプラセボ群と比較して49%減少した（p=0.003）。

副作用は、本剤150mg投与群の33.3%（3/9例）に認められ、発現した副作用は上腹部痛、胃炎、傾眠、発熱、肝酵素上昇が各1例であった[14)]。

17.1.2 海外第3相試験（APeX-2試験）
12歳以上のⅠ型又はⅡ型遺伝性血管性浮腫（HAE）患者121例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験（本剤110mg[注)]、150mg、又はプラセボを1日1回経口投与）において、主要評価項目である投与24週時におけるHAE発作の頻度（28日あたりの発作回数）は、本剤150mg投与群で1.31回、プラセボ群で2.35回であり、本剤150mg投与群でプラセボ群と比較して44%減少した（p<0.001）。

副作用は、本剤150mg投与群の37.5%（15/40例）に認められ、主な副作用は、下痢（4例、10%）、消化不良（3例、7.5%）、鼓腸（3例、7.5%）、腹痛（2例、5.0%）、上腹部痛（2例、5.0%）であった[15)]（外国人データ）。

17.3 その他
17.3.1 Thorough QT試験
健康被験者40例を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験において、本剤治療用量（150mg、n=14）、高用量（450mg[注)]、n=14）、又はプラセボ（n=12）を14日間投与した際の最高血中濃度（C_{max}）及びプラセボ補正したQTcF（Fridericia法）は、本剤150mgを投与したとき158ng/mL及び3.4msec（両側90%信頼区間：0.0, 6.8msec）であり、本剤450mg[注)]を投与したとき577ng/mL及び21.9msec（両側90%信頼区間：14.4, 29.4msec）であった[7)]（外国人データ）。［9.3.1、11.1.2、16.6.2参照］

注）本剤の承認された用法用量は「ベロトラルスタットとして150mgを1日1回経口投与する」である。

18. 薬効薬理
18.1 作用機序
ベロトラルスタットは経口投与可能な血漿カリクレイン阻害剤である。血漿カリクレインは、高分子量キニノーゲンを切断するセリンプロテアーゼであり、血管透過性を亢進させる強力な血管拡張物質であるブラジキニンを放出する。ベロトラルスタットは血漿カリクレイン活性を低下させ、遺伝性血管性浮腫患者における過剰なブラジキニン生成を制御する。

18.2 血漿カリクレイン選択的阻害作用
ベロトラルスタットの血漿カリクレインに対するIC_{50}は0.88nmol/Lであった[16)]（*in vitro*）。

18.3 カリクレイン依存性ブラジキニン産生阻害作用
ベロトラルスタットはヒト臍帯静脈内皮細胞におけるカリクレイン依存性ブラジキニンの産生を阻害した［EC_{50}：5.56nmol/L（平均）］[16)]（*in vitro*）。

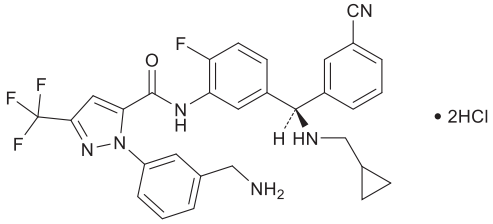
18.4 ヒト血漿中のカリクレイン活性阻害作用
正常ヒト血漿中の血漿カリクレイン活性に対するベロトラルスタットの平均EC_{50}は5.4nmol/Lであり、遺伝性血管性浮腫患者から採取した血漿では15.9nmol/L（平均）であった[16)]（*ex vivo*）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ベロトラルスタット塩酸塩
（Berotralstat Hydrochloride）（JAN）

化学名：1-[3-(Aminomethyl)phenyl]-*N*-(5-{(1*R*)-(3-cyanophenyl)[(cyclopropylmethyl)amino]methyl}-2-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide dihydrochloride

構造式：



分子式：$C_{30}H_{26}F_4N_6O \cdot 2HCl$

分子量：635.48

性　状：白色～微黄白色又は微灰白色の粉末

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

PTP：（7カプセル×1）

23. 主要文献

1）社内資料：妊娠ラット・ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（2021年1月22日承認、CTD 2.6.6.6.1）

2）社内資料：授乳中ラットにおけるトキシコキネティクス試験（2021年1月22日承認、CTD 2.6.4.3.2.4）

3）社内資料：アンドロゲン使用歴（2021年1月22日承認、CTD 2.7.4.5.1.3）

4）社内資料：*In vitro*安全性薬理試験（2021年1月22日承認、CTD 2.6.2.4.1）

5）社内資料：反復投与毒性試験（2021年1月22日承認、CTD 2.6.6.3）

6）社内資料：薬物動態試験（101試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.3）

7）社内資料：海外第1相試験（106試験，Thorough QT/QTc試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.11）

8）社内資料：薬物動態試験（103試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.1）

9）社内資料：肝機能障害患者における薬物動態試験（108試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.6）

10）社内資料：腎機能障害患者における薬物動態試験（107試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.5）

11）社内資料：薬物相互作用試験（105試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.8）

12）社内資料：薬物相互作用試験（115試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.10）

13）社内資料：薬物相互作用試験（112試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.9）

14）社内資料：国内第3相試験（301試験，APeX-J試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.15）

15）社内資料：海外第3相試験（302試験，APeX-2試験）（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.16）

16）社内資料：薬理試験（2021年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.1）

＊24. 文献請求先及び問い合わせ先

バイオクリスト・ジャパン株式会社
〒102-0083　東京都千代田区麹町2-10-3 TERADA麹町ビル
TEL 03-4216-8260
E-mail infojapan@biocryst.com

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

株式会社オーファンパシフィック
東京都港区芝浦1-1-1

26.2 販売提携

鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

＊26.3 提携

バイオクリスト・ジャパン株式会社
東京都千代田区麹町2-10-3 TERADA麹町ビル