

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

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

オラデオ[®]カプセル150mg

ORLADEYO[®] Capsules 150mg

剤形	硬カプセル
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^(注) 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	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)
一般名	和名：ベロトラルスタット塩酸塩 (JAN) 洋名：Berotralstat Hydrochloride (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年1月22日 薬価基準収載年月日：2021年4月21日 販売開始年月日：2021年4月23日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：株式会社オーファンパシフィック 提携：バイオクリスト・ジャパン株式会社 販売提携：鳥居薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイオクリスト・ジャパン株式会社 TEL：03-4216-8260 E-mail：infojapan@biocryst.com

本IFは2024年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報

提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	61
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	61
2. 製品の治療学的特性	2	2. 禁忌内容とその理由	61
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	61
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	61
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 重要な基本的注意とその理由	61
6. RMPの概要	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	62
II. 名称に関する項目	4	7. 相互作用	63
1. 販売名	4	8. 副作用	66
2. 一般名	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	66
3. 構造式又は示性式	4	10. 過量投与	67
4. 分子式及び分子量	4	11. 適用上の注意	67
5. 化学名（命名法）又は本質	5	12. その他の注意	67
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	IX. 非臨床試験に関する項目	68
III. 有効成分に関する項目	6	1. 薬理試験	68
1. 物理化学的性質	6	2. 毒性試験	70
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	73
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	1. 規制区分	73
IV. 製剤に関する項目	8	2. 有効期間	73
1. 剤形	8	3. 包装状態での貯法	73
2. 製剤の組成	8	4. 取扱い上の注意	73
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	5. 患者向け資材	73
4. 力価	9	6. 同一成分・同効薬	73
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	7. 国際誕生年月日	73
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	73
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	74
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	74
9. 溶出性	9	11. 再審査期間	74
10. 容器・包装	10	12. 投薬期間制限に関する情報	74
11. 別途提供される資材類	10	13. 各種コード	74
12. その他	10	14. 保険給付上の注意	74
V. 治療に関する項目	11	XI. 文献	75
1. 効能又は効果	11	1. 引用文献	75
2. 効能又は効果に関連する注意	11	2. その他の参考文献	76
3. 用法及び用量	11	XII. 参考資料	77
4. 用法及び用量に関連する注意	12	1. 主な外国での発売状況	77
5. 臨床成績	13	2. 海外における臨床支援情報	79
VI. 薬効薬理に関する項目	42	XIII. 備考	80
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	42	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	80
2. 薬理作用	42	2. その他の関連資料	80
VII. 薬物動態に関する項目	46		
1. 血中濃度の推移	46		
2. 薬物速度論的パラメータ	54		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	54		
4. 吸収	56		
5. 分布	56		
6. 代謝	57		
7. 排泄	58		
8. トランスポーターに関する情報	58		
9. 透析等による除去率	59		
10. 特定の背景を有する患者	59		
11. その他	60		

略語表

略語・略号	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
aPTT	activated Partial Thromboplastin Time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration vs. time curve	濃度対時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	Area under the concentration vs. time curve from time 0 extrapolated to infinite time	0 時間から無限時間までの濃度対時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under the concentration vs. time curve from time 0 last measurable concentration	0 時間から定量可能な最終濃度までの濃度対時間曲線下面積
AUC _{tau}	Area under the concentration vs. time curve from time 0 to the end of the dosing interval	0 時間から投与間隔終了時までの濃度対時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistant protein	乳癌耐性蛋白
BMI	Body Mass Index	体格指数
BMP	di 22:6 bis(monoacylglycerol) phosphate	di 22:6 ビス (モノアシルグリセロール) リン酸塩
C1-INH	Complement 1 esterase inhibitor	C1 インヒビター
CI	Confidence Interval	信頼区間
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{tau}	Concentration in plasma at the end of a dosing interval	投与間隔終了時の血漿中濃度
CV	Coefficient of Variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DMID	Division of Microbiology and Infectious Diseases	微生物学・感染症部門
EC ₅₀	half-maximal effective concentration	50%有効濃度
E _{max}	maximal efficacy	最大有効性
E-R	Exposure-Response	曝露-反応
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GD	Gestation Day	妊娠日
GM	Geometric Mean	幾何平均
HAE	Hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
HPMC	Hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ITT	intent to treat	無作為化された全被験者
LD	Lactation Day	授乳日
LE	Long Evans	ロングエバンス (ラットの系統)

略語・略号	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
LFT	Liver Function Test	肝機能検査
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤及び毒素化合物排出タンパク質
MTD	Maximum-tolerated dose	最大耐量
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
PD	Pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P糖蛋白質
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PND	Postnatal day	出生後日数
PP	Per Protocol	PP 解析対象集団
PYE	Patient Years of Exposure	患者の曝露年数
QOL	Quality of life	生活の質
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔
$\Delta\Delta QTcF$	baseline-adjusted, placebo-corrected QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 法を用いてベースライン時に補正したプラセボ補正 QT 間隔
SD	Standard Deviation	標準偏差
SE	Standard Error	標準誤差
SN	Salt Nomenclature	塩分量
$T_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
WH	Wistar Hannover	ウイスターハノーバ（ラットの系統）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

オラデオカプセル 150 mg [一般名：ベロトラルスタット塩酸塩（以下、本剤）] は、遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema：HAE）の急性発作の発症抑制薬で、血漿カリクレイン阻害剤としてはじめての経口薬である。本剤の有効成分であるベロトラルスタット塩酸塩は、米国の BioCryst Pharmaceuticals, Inc.（以下、BioCryst 社）が発見した、低分子の血漿カリクレイン阻害剤である。

HAE は、皮膚、咽頭、喉頭、消化管、生殖器、四肢などのさまざまな部位における浮腫の再発エピソードを特徴とする常染色体優性遺伝性疾患であり¹⁾、C1 インヒビター（C1-INH）の欠損又は機能低下により発症する。中咽頭の浮腫は生命を脅かす可能性があり、四肢、生殖器、顔面、腸管など他の部位の発作は疼痛や障害を伴い¹⁾、患者の日常生活機能や QOL に重大な影響を及ぼす^{2,4)}。HAE の治療・管理には発作抑制と発作治療があるが、本邦ではこれまで、「HAE の急性発作の発症抑制」の適応を有する薬剤は承認されていなかった。

血漿カリクレインは高分子量キノーゲンを切断するセリンプロテアーゼであり⁵⁾、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⁶⁾。C1-INH の欠損又は機能不全を有する HAE 患者では、血漿カリクレイン活性の正常な調節が障害され、血漿カリクレイン活性及びブラジキニン放出が亢進され、血管透過性が異常に亢進し、結果として浮腫が生じると考えられている⁶⁾。

本剤の有効成分であるベロトラルスタット塩酸塩は、血漿カリクレインの選択的な阻害剤であり、血漿カリクレイン活性を低下させ、HAE 患者における過剰なブラジキニン生成を制御すると考えられる。150 mg の 1 日 1 回経口投与により HAE の長期的な発作抑制効果が期待され、本邦以外にも米国・EU・イギリス・アラブ首長国連邦において承認されている。（2021 年 12 月時点）本邦では、BioCryst 社が 12 歳以上の日本人 I 型又は II 型 HAE 患者を対象とした第 3 相臨床試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）を実施し、本剤の有効性及び安全性を確認した。その後、株式会社オーファンパシフィックが承認申請を行い、2021 年 1 月に「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」の効能又は効果で承認された。

本剤は、2015 年 10 月に先駆け審査指定制度^{注)}の対象品目に指定され、また、2018 年 12 月に希少疾病用医薬品の指定を受けている。

注) 先駆け審査指定制度：1.治療薬の画期性、2.対象疾患の重篤性、3.対象疾患に係る極めて高い有効性、4.世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思の4つのすべての要件を満たす医薬品に対して指定を行い、患者に世界で最先端の治療薬を最も早く提供することを目指す制度。[現在は法制化され、先駆的医薬品指定制度（令和元年法律第 63 号、令和 2 年 9 月 1 日施行）]

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、選択的血漿カリクレイン阻害作用を示し、遺伝性血管性浮腫（以下、「HAE」）における血管性浮腫の発作の原因となるブラジキニンの産生を抑制することにより、HAEの急性発作の発症を抑制する薬剤である*。
 （「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
 2. 国内外で行われた臨床試験（204、301、302 試験）において、HAE 患者における血管性浮腫の発作頻度をプラセボと比較し有意に減少させた。
 （「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
 3. 患者自身によって1日1回経口投与が可能なカプセル製剤である。
 （「IV. 1. 剤形」、「V. 3. 用法及び用量」の項参照）
 4. 重大な副作用として、肝機能障害（3.8%）があらわれることがある。また、QT 延長（頻度不明）があらわれるおそれがある。主な副作用として腹痛、下痢、鼓腸が5%以上10%未満に認められた。（承認時）
 （「VIII. 8. 副作用」の項参照）
- * 本剤の「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。

3. 製品の製剤学的特性

特になし。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「I. 6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	患者向け資料： 「オラデオカプセル150 mgを服用される患者さんとご家族のみなさまへ」 （「XIII. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について 令和3年4月20日保医発0420第3号） （「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

本剤は、2015年10月に先駆け審査指定制度^{注)}の指定要件に該当することが認められ、対象品目に指定された〔指定番号：先駆け審査（27薬）第4号〕。また、2018年12月に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号：（30薬）第425号）を受けている。

注) 先駆け審査指定制度：1.治療薬の画期性、2.対象疾患の重篤性、3.対象疾患に係る極めて高い有効性、4.世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思の4つのすべての要件を満たす医薬品に対して指定を行い、患者に世界で最先端の治療薬を最も早く提供することを目指す制度。〔現在は法制化され、先駆的医薬品指定制度（令和元年法律第63号、令和2年9月1日施行）〕

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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。
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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない。

6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・肝機能障害 ・QT延長	・該当なし	・該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用及び文献・学会情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動 ・一般使用成績調査 ・製造販売後臨床試験
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 ・患者向け資材の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

オラデオ®カプセル 150 mg

(2) 洋名

ORLADEYO® Capsules 150 mg

(3) 名称の由来

「Oral a day」(1日1回経口投与)の音に由来している。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ベロトラルスタット塩酸塩(JAN)

(2) 洋名(命名法)

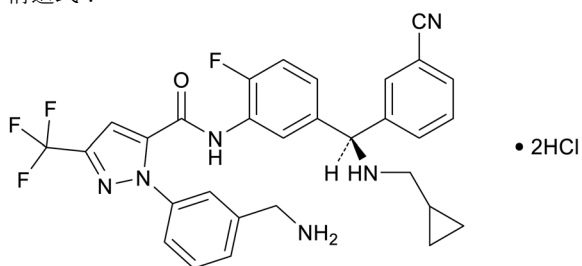
Berotrastat Hydrochloride (JAN)

(3) ステム

酵素活性阻害薬: -stat

3. 構造式又は示性式

構造式:



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{30}H_{26}F_4N_6O \cdot 2HCl$

分子量: 635.48

5. 化学名（命名法）又は本質

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

(*R*)-1-(3-(Aminomethyl)phenyl)-*N*-(5-((3-cyanophenyl)((cyclopropylmethyl)amino)methyl)-2-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide dihydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード : BCX7353

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色又は微灰白色の粉末

(2) 溶解性

ベロトラルスタット塩酸塩の各種 pH 緩衝液、及び有機溶媒に対する溶解度は以下の通りであった。

ベロトラルスタット塩酸塩の各種 pH 緩衝液に対する溶解度（室温）

条件	溶媒（精製水）1 mL に溶ける溶質量（mg）	日本薬局方の溶解度表記
pH 1.2	約 38.0 mg	やや溶けやすい
pH 4.0	約 47.0 mg	やや溶けやすい
pH 7.0	約 1.09 mg	溶けにくい
pH 9.1	約 0.01 mg	ほとんど溶けない

ベロトラルスタット塩酸塩の各種有機溶媒に対する溶解度（室温）

溶媒	推定溶解度（mg/mL）
ジメチルスルホキシド	800
エタノール（無水）	180
メタノール	400

(3) 吸湿性

室温、相対湿度 90%超で強制分解試験を実施した結果、吸湿性が認められ、試験開始 1 日後に平衡に達した。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：234.6°C（DSC 分析）

(5) 酸塩基解離定数

pKa：6.88、8.79、10.83

(6) 分配係数

分配係数（logP、1-オクタノール/水系）：約 4.2

(7) その他の主な示性値

pH：4.9（10mg/mL）

比旋光度： $[\alpha]_D^{22}$ ：+11.23°（9.3g、水/メタノール混液（1:1）、1000mL、50mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25°C/60%RH	ポリエチレン袋（二重）、 高密度ポリエチレンドラム	36 ヶ月 (試験継続中)	規格内
加速試験		40°C/75%RH	ポリエチレン袋（二重）、 高密度ポリエチレンドラム	6 ヶ月	規格内
苛酷試験	熱	80°C	ガラス容器・気密	6 週間	規格内
	湿度	>90%RH	ガラス容器・開放	3 週間	
光安定性試験		総照度 120 万 lux・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上	遮光（アルミ箔）	—	規格内
			直接曝光		類縁物質の増加が認められ、その一部は規格外であった

測定項目：性状、定量、類縁物質、水分等

RH (Relative Humidity)：相対湿度

3. 有効成分の確認試験法、定量法

試験項目	試験方法
確認試験法	赤外吸収スペクトル測定法
定量法	液体クロマトグラフィー

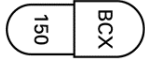
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

本剤は、粉末を封入した硬カプセルである。

(2) 製剤の外観及び性状

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 322 mg 内容物：約 246 mg
		

(3) 識別コード

表示部位：カプセル

表示内容：BCX150

(4) 製剤の物性

該当資料なし。

(5) その他

該当しない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	オラデオカプセル 150 mg
有効成分	1 カプセル中 ベロトラルスタット塩酸塩 172.5 mg (ベロトラルスタットとして 150 mg)
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

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし。

(3) 熱量

該当しない。

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない。

4. 力価

該当しない。

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP シート	48 ヶ月 (試験継続中)	規格に適合した
加速試験	40°C/75%RH	PTP シート	6 ヶ月	規格に適合した
苛酷試験 (湿度)	40°C/75%RH	ガラス製ペトリ皿 (開放)	14 日	規格に適合した
光安定性試験	総照度 120 万 lux・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上	遮光 (アルミ箱)	7 日	規格に適合した
		曝光 (石英製のペトリ皿及び蓋)		

測定項目：性状、含量、分解生成物、水分等

RH (Relative Humidity)：相対湿度

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし。

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない。

9. 溶出性

(方法)

日局溶出性試験法 (パドル法)

条件：回転数 50 回転/分

試験液：0.1mol/L 塩酸溶液 500mL

結果：溶出開始後 30 分の溶出率は規格値 (80%以上) に適合する。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない。

(2) 包装

PTP：7 カプセル×1

(3) 予備容量

該当しない。

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル・ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム／アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当しない。

12. その他

該当資料なし。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

[解説]

本剤の有効成分はベロトラルスタット塩酸塩であり、選択的な経口血漿カリクレイン阻害剤である。

12歳以上のI型又はII型HAE患者を対象に、HAEの急性発作の長期的な発症抑制を目的とした本剤の臨床試験として、第2相臨床試験[BCX7353-204 (APeX-S試験、以下204試験)]、及び第3相臨床試験[BCX7353-301 (APeX-J試験、以下301試験)、BCX7353-302 (APeX-2試験、以下302試験)]を実施し、本剤の有効性及び安全性を確認した。

よって、本剤の効能又は効果を「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」と設定した。

なお、本剤投与下においても急性発作は生じることから、急性発作に対するHAE発作治療薬による適切な処置ができる体制を整えておくことは重要である。

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

[解説]

HAE患者を対象とした本剤の臨床試験は、HAEの急性発作の長期的な発症抑制に対する本剤の有効性及び安全性を確認する目的で実施されており、侵襲を伴う処置による急性発作の発症抑制に対する効果は確認されていないため設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

第2相試験[BCX7353-203 (APeX-1試験、以下203試験)]では、55mg^{注)}、110mg^{注)}、218mg^{注)}、及び300mg^{注)}1日1回の用量を28日間投与した際の有効性、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学について評価した。その結果、110mg^{注)}1日1回以上の投与はHAE発作の抑制に有効であることが示されたが、218mg^{注)}及び300mg^{注)}の1日1回の投与では、消化器系有害事象が発現した。有効性とベロトラルスタット曝露量との相関は有意な線形関係を示し、用量別及び曝露量別の発作頻度の分析から、薬物曝露量を閾値濃度(EC₅₀の4倍)以上に維持することが有効性と相関することが示された。110mg^{注)}の用量では、EC₅₀の4.98倍の平均血漿中トラフ濃度(C_{tau})が得られ、プラセボと比較して約70%の発作頻度の減少が示された(p<0.001)。本剤110mg^{注)}の投与を受けた被験者のうち、64%及び43%の患者ではそれぞれEC₅₀の4倍及びEC₅₀の6倍を超えるC_{tau}が示された。また、シミュレーションの結果から、150mgの用量で反復投与することで、約93%の患者でトラフ濃度がEC₅₀の4倍超となることが示され、80%の患者でC_{tau}がEC₅₀の6倍超となることが推測された。これらのシミュレーションの結果から、150mgの選択が支持され、第3相試験でもこの用量を含めることとした。

第3相試験(301試験及び302試験)で検討された用法・用量は、第2相試験(203試験)の有効性及び安全性データに基づき、ベロトラルスタット110mg^{注)}及び150mg1日1回であった。

第3相試験（301試験及び302試験）の結果、いずれの試験においても本剤150mg1日1回の用量でより高い有効性を示す明確な用量反応が認められた。いずれの試験においても、150mg1日1回の用量は安全であり、概して忍容性は良好であった。よって、HAE患者の発作抑制のための用法・用量としては150mg1日1回が妥当であると考えた。

注）本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。
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。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

	試験番号	試験の概要			有効性	安全性	薬物動態	資料区分
		対象	目的	デザイン				
第1相試験								
海外	BCX7353-101 (101試験)	日本人を含む健康被験者122例 (日本人28例 ^{*1})	単回投与、反復投与、及び日本人健康被験者への単回/反復投与したときの安全性及び忍容性の評価	単施設、用量漸増、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験		●	●	評価
海外	BCX7353-102 (102試験)	健康被験者21例	チトクロームP450 (cytochrome P450 : CYP) 3A4、CYP2C9、CYP2C19及び2D6基質薬に対する本剤の薬物相互作用の検討	単施設、単一順序、非盲検、薬物相互作用試験		●	●	評価
海外	BCX7353-103 (103試験)	健康被験者24例	2つの異なるカプセル製剤 (SN製剤又は遊離塩基製剤) を単回経口投与したときの本剤の相対的なバイオアベイラビリティ、及び健康被験者における食事の影響を検討	単施設、単回投与、非盲検、無作為化、3期クロスオーバー試験		●	●	評価
海外	BCX7353-104 (104試験)	健康被験者7例	放射標識した本剤を単回経口投与したときのマスバランスの決定、吸収、代謝及び排泄の評価	単施設、単回投与、非盲検、非無作為化試験		●	●	評価
海外	BCX7353-105 (105試験)	健康被験者54例	乳癌耐性蛋白 (Breast Cancer Resistant Protein : BCRP)、及びP糖蛋白質 (P-glycoprotein : P-gp) 基質薬に対する本剤の薬物相互作用の検討	単施設、固定順序、非盲検、薬物相互作用試験		●	●	評価
海外	BCX7353-106 (106試験)	健康被験者40例	心再分極に対する本剤の影響の評価	単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、QT/QTc試験		●	●	評価
海外	BCX7353-107 (107試験)	腎機能が正常、又は障害を有する被験者14例	腎機能が正常、又は障害を有する被験者に単回経口投与したときの薬物動態の評価	単回投与、非盲検試験		●	●	評価
海外	BCX7353-108 (108試験)	肝機能が正常、又は障害を有する被験者24例	肝機能が正常、又は障害を有する被験者に単回経口投与したときの薬物動態の評価	単回投与、非盲検試験		●	●	評価
海外	BCX7353-109 (109試験)	I型又はII型HAE患者6例	本剤を単回経口投与したときのPK/PDプロファイルの評価	単回投与、非盲検試験		●	●	評価
海外	BCX7353-110 (110試験)	アレルギー反応を示す ^{*2} 既往歴を有する健康男性被験者12例	本剤による血漿カリクレイン阻害の治療可能性の評価	単回投与、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第1b相試験		●	●	参考
海外	BCX7353-112 (112試験)	健康被験者52例	CYP3A、CYP2D6、CYP2D6基質薬に対する本剤の薬物相互作用の検討	単施設、固定順序、非盲検、薬物相互作用試験		●	●	評価

	試験番号	試験の概要			有効性	安全性	薬物動態	資料区分
		対象	目的	デザイン				
海外	BCX7353-113 (113試験)	健康被験者60例	用量の異なるカプセル製剤を投与したときの生物学的同等性の判定	単施設、単回投与、非盲検、無作為化、2期クロスオーバー試験		●	●	評価
海外	BCX7353-115 (115試験)	健康被験者21例	CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19及び2D6基質薬に対する本剤の薬物相互作用の検討	単施設、単一順序、非盲検、薬物相互作用試験		●	●	評価
第2相試験								
海外	BCX7353-202 (202試験、ZENITH-1試験)	I型又はII型HAE患者58例	本剤を単回経口投与したときの急性発作治療における有効性、安全性及び忍容性の評価	多施設、単回投与、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験		●		評価
海外	BCX7353-203 (203試験、APeX-1試験)	I型又はII型HAE患者75例	本剤を経口投与したときの有効性、安全性及び忍容性、PK・PDの評価	多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定、並行群間試験	●	●	●	評価
海外	BCX7353-204 (204試験、APeX-S試験)	I型又はII型HAE患者227例	本剤を1日1回経口投与したときの有効性及び長期安全性の評価	多施設、非無作為化、非盲検、長期安全性試験		●		評価
第3相試験								
国内	BCX7353-301 (301試験、APeX-J試験)	I型又はII型日本人HAE患者19例（ヒスバニック又は、ラテン系1例を含む）	本剤2用量（110 mg ^注 ）及び150 mg）を1日1回24週間経口投与したときの有効性及び安全性の評価	多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	●	●	●	評価
海外	BCX7353-302 (302試験、APeX-2試験)	I型又はII型HAE患者121例	本剤2用量（110 mg ^注 ）及び150 mg）を1日1回24週間経口投与したときの有効性及び安全性の評価	多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	●	●	●	評価

※1：単回投与16例、反復投与12例

※2：18種のアレルゲンのうち少なくとも1種にアレルギー反応を示す。

注) 本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。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150 mg（1カプセル）を1日1回経口投与する。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

日本人を含む海外第1相試験 [101試験]：健康被験者を対象とした単回及び反復投与用量漸増試験⁷⁾

本剤を単回及び反復投与したときの安全性及び忍容性を評価するために、日本人健康被験者を以下のいずれかのコホートに組み入れ、本剤又はプラセボを以下の用量で単回又は1日1回7日間反復経口投与した^{※1}。

パート3の単回投与コホート

本剤 87 mg^注 群（6例）、本剤 436 mg^注 群（6例）、プラセボ群（4例）、計16例

パート3の反復投与コホート

本剤 218 mg^注 群（10例）、プラセボ群（2例）、計12例

単回投与コホートにおける有害事象は、本剤 87 mg^{注)} 群 0/6 例 (0 件)、本剤 436 mg^{注)} 群 1/6 例 (1 件)、プラセボ群 3/4 例 (5 件) であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、グレード 2^{※2)} の下痢が本剤 436 mg^{注)} 群に、グレード 2 の上腹部痛がプラセボ群に、各 1 件認められた。

反復投与コホートにおける有害事象は、本剤 218 mg^{注)} 群 8/10 例 (16 件)、プラセボ群 2/2 例 (2 件) であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、斑状丘疹状皮疹が本剤 218 mg^{注)} 群に 1 件認められた。

いずれの投与群においても、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡例は認められなかった。

また、臨床的に意義のある臨床検査値及び心電図所見の異常は認められなかった。

※1：本試験は、健康被験者を対象としたパート 1 (単回投与コホート)、パート 2 (反復投与コホート)、パート 3 (日本人コホート) の 3 つのパートから構成される、単回及び反復投与用量漸増試験である。ここでは、日本人データを要約した。

※2：重症度は、DMID 基準成人有害事象表 (出版日、2007 年 11 月) を用いて評価し、分類した。

Grade 1 (G1)：軽度、Grade 2 (G2)：中等度、Grade 3 (G3)：重度、Grade 4 (G4)：生命を脅かす

注) 本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。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 150 mg (1 カプセル) を 1 日 1 回経口投与する。

2) 薬力学的試験

海外第 2 相試験 [203 試験 (APeX-1 試験)]：I 型又は II 型 HAE 患者を対象とした用量設定並行群間試験⁸⁾
(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

3) QT/QTc 評価試験

海外第 1 相試験 [106 試験]：健康被験者を対象とした Thorough QT/QTc 試験⁹⁾

健康被験者に治療用量及び治療用量を上回る用量の本剤を投与したときの、曝露量並びに QT 間隔 (QTcF) 及び QTcF サブインターバルへの影響を評価するために、健康被験者 40 例を以下の 2 つのコホートに組み入れ、本剤又はプラセボを以下の用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。投与 1 日目及び 14 日目に PK 解析用検体を採取し、投与後 24 時間までの複数の評価時点で 12 誘導心電図を測定し、投与後 16～18 日に追跡調査を実施した。

コホート 1 (治療用量)

本剤 150 mg 群 (14 例) 又はプラセボ群 (6 例)

コホート 2 (治療用量を上回る用量)

本剤 450 mg^{注)} 群 (14 例) 又はプラセボ群 (6 例)

プラセボ補正した QTcF^{※1)} のベースラインからの変化量 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) [両側 90%信頼区間 (CI) 上限値] は、本剤 150 mg 群では 3.4 [6.8] msec、本剤 450 mg^{注)} 群では 21.9 [29.4] msec であった。

※1：Fridericia 式により補正

(「VII. 1. (2). 2) 反復投与 (健康被験者) 【106 試験】」の項参照)

海外第 1 相試験 [108 試験]：肝機能障害患者における薬物動態試験¹⁰⁾

肝機能障害患者における薬物動態試験を検討した。軽度、中等度、重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 A、B、C) 患者各 6 例、及び健康被験者 6 例に本剤 150 mg を単回経口投与したときの、心電図への影響を評価するために、12 誘導心電図を測定した。

健康被験者及び軽度肝機能障害患者において、QTcF 区分^{*}の閾値を超えた QTcF を示さなかった。

全体として、中等度及び重度の肝機能障害群における被験者 9 例 (中等度 3 例、重度 6 例) が QTcF 区分の閾値を超えた。9 例の被験者のうち 6 例が、複数の治験来院で QTcF 区分の閾値を超えた QTcF 間隔を経験した。QTcF 間隔 30

msec 超のベースラインからの変化が認められた被験者はいなかった。

※：QTcF は、絶対値のカテゴリ別（450 以下、450～480 未満、500 msec 以上）及びベースラインからの変化量のカテゴリ別（30 以下、30 超から 60 以下、60 msec 以上）に区分して求めた。
（「Ⅷ. 6. (3) 肝機能障害患者」の項参照）

注）本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。
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150 mg（1カプセル）を1日1回経口投与する。

(3) 用量反応探索試験

海外第2相試験 [BCX7353-203 (APeX-1 試験)] : I型又はII型HAE患者を対象とした用量設定並行群間試験⁸⁾

目的	<p>I型又はII型HAE患者の発作抑制治療として、本剤を1日1回350^{注)}、250^{注)}、125^{注)}、及び62.5 mg^{注)} [SN] [*]の用量範囲で28日間経口投与したときの有効性、安全性、忍容性、PK、及びPDを評価する。</p> <p>※：二塩酸塩としての表記 (SN量)。すべての臨床試験ではペロトラルスタット塩酸塩が投与された。原薬の変更はないが、早期臨床試験での投与薬剤の含量は「薬物塩としてのmg」(塩分表記 [SN] を記載) で、後期の臨床試験での投与薬剤の含量は「遊離塩基としてのmg」で表記した。ペロトラルスタット塩酸塩の遊離塩基への換算表を「XIII. 備考」に示す。</p>
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定、並行群間試験
対象	I型又はII型のHAE患者75例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ I型又はII型HAEの臨床診断を受けた18歳以上の患者 ・ 低C1-INH抗原レベル (I型) 又は低C1-INH機能レベル (II型) の患者 ・ スクリーニング前6ヵ月以内の連続した3ヵ月間[*]の中で1ヵ月間に2回以上のHAE発作が認められた患者 <p>※：93日間と定義した。</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験責任医師が不適格と判断した患者 ・ スクリーニング又は試験開始前7日以内にC1-INH製剤、アンドロゲン製剤、又はトラネキサム酸 (本邦ではHAEの適応症はなし) によるHAE発作抑制の治療を受けた患者 (HAE発作治療としてのC1-INH製剤使用は除外されない) ・ 臨床的に重大なECG異常、狭心症、心筋梗塞、失神、臨床的に重大な心不整脈、左心室肥大、心筋症、又はその他の心血管異常の臨床的に重要な病歴を有する患者 ・ HAE以外の原因による突然死の家族歴を有する患者 ・ 植込み型除細動器又はペースメーカーの使用又は使用歴を有する患者 ・ スクリーニング時の検査にて、治験責任医師により臨床的に重大と判断された検査値異常を有する患者 (クレアチニンクリアランス60 mL / min以下、又はAST又はALT値が基準値の上限の2倍以上) ・ C1-INH製剤に耐性の疑いがある患者 ・ 妊娠中、試験開始から30日以内に妊娠予定、又は授乳中の患者
試験方法	<p>本試験は4つのパートで構成された[*]。対象患者は、本剤及び/又は対応するプラセボを1日1回28日間経口投与した。</p> <p><u>パート1</u> 対象患者36例を、1 : 1 (プラセボ群 : 本剤350 mg [SN]^{注)} 群) の比で無作為に割り付けた。</p> <p><u>パート2</u> すべての組入れ基準を満たした患者14例を、1 : 3 : 3 (プラセボ群 : 本剤125 mg [SN]^{注)} 群 : 本剤250 mg [SN]^{注)} 群) の比で無作為に割り付けた。</p> <p><u>パート3</u> すべての組入れ基準を満たした患者21例を、1 : 3 : 3 : 3 (プラセボ群 : 本剤125 mg [SN]^{注)} 群 : 本剤250 mg [SN]^{注)} 群 : 本剤62.5 mg [SN]^{注)} 群) の比で無作為に割り付けた。</p> <p><u>パート4[*]</u> パート3の本剤62.5 [SN]^{注)} 群及び125 mg [SN]^{注)} 群で250 mg [SN]^{注)} 群よりも効果が低いことが示された場合、約14例の患者を、1 : 6 (プラセボ群 : 本剤175 mg [SN]^{注)} 群) の比で</p>

	<p>無作為に割り付けた。あるいは、パート3のデータ解析後に本剤62.5 mg [SN]^{注)}群の有効性が否定されなかった場合、約20例を1:6:3 (プラセボ群:本剤175 mg [SN]^{注)}群:本剤62.5 mg [SN]^{注)}群)の比で無作為に割り付けた。</p> <p>※:治験実施計画書に記載されているパート4は実施されなかった。</p>																				
主要評価項目	専門医により確認及び判定された発作回数に基づく発作発現頻度																				
副次評価項目	発作部位、発作の重症度、発作の持続期間、発作の症状、治験薬の最終投与時と関連する発作の発現、等																				
臨床薬理評価項目	HAE患者における本剤の定常状態時のPKプロファイル及びPD																				
安全性評価項目	バイタルサイン、体重、ECGパラメータ、臨床検査値、有害事象等																				
解析計画	<p>解析対象集団</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>定義</th> <th>評価項目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>最大の解析対象集団 (FAS)</td> <td>無作為化され、治験薬を1回以上投与され、ベースライン以降にHAE日誌データが記録された全患者</td> <td>有効性評価項目</td> </tr> <tr> <td>PK解析対象集団</td> <td>薬物動態パラメータの推定が可能であった全患者</td> <td>臨床薬理評価項目</td> </tr> </tbody> </table> <p>FAS: Full Analysis Set; PK: Pharmacokinetic=薬物動態</p> <p>HAE発作回数は、週間発作率、発作数、発作のない被験者の割合、無発作日数の記述統計量を用いて、治療群別に解析した。</p> <p>有効性の解析は、全投与期間 (初回投与から28日間+24時間又は治験薬の最終投与の24時間後のいずれか早い方 [1~28日間で参照]) 及び本剤が定常状態である有効投与期間 (最初の投与日+7日~28日間+24時間又は治験薬の最終投与後のいずれか早い方 [8~28日間で参照]) の期間中に報告されたHAE発作に対して有効性解析を実施した。</p>		定義	評価項目	最大の解析対象集団 (FAS)	無作為化され、治験薬を1回以上投与され、ベースライン以降にHAE日誌データが記録された全患者	有効性評価項目	PK解析対象集団	薬物動態パラメータの推定が可能であった全患者	臨床薬理評価項目											
		定義	評価項目																		
最大の解析対象集団 (FAS)	無作為化され、治験薬を1回以上投与され、ベースライン以降にHAE日誌データが記録された全患者	有効性評価項目																			
PK解析対象集団	薬物動態パラメータの推定が可能であった全患者	臨床薬理評価項目																			
結果	<p><u>主要評価項目</u></p> <p>専門医により確認及び判定された発作回数に基づく発作発現頻度は、プラセボと比較して、本剤350 mg [SN]^{注)}群で42.4% (p = 0.006*), 250 mg [SN]^{注)}群で48.9% (p = 0.003*) 及び125 mg [SN]^{注)}群で70.3% (p < 0.001*) であり、本剤125 mg [SN]^{注)}以上の用量群で統計学的に有意な発作発現頻度の減少が認められた。</p> <p>全投与期間中^{※1)}に確認されたHAE発作発現頻度 (FAS)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>例数 n</th> <th>1週あたりの発作回数、最小二乗平均 [標準誤差]</th> <th>発作回数のプラセボとの差、最小二乗平均 [95%CI] (p値)*</th> <th>プラセボからの減少率、%^{※2)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤350 mg [SN]^{注)}群</td> <td>18</td> <td>0.525 [0.103]</td> <td>-0.387 [-0.663~-0.112] (0.006)</td> <td>42.446</td> </tr> <tr> <td>本剤250 mg [SN]^{注)}群</td> <td>14</td> <td>0.467 [0.117]</td> <td>-0.446 [-0.742~-0.150] (0.003)</td> <td>48.865</td> </tr> <tr> <td>本剤125 mg [SN]^{注)}群</td> <td>14</td> <td>0.271 [0.117]</td> <td>-0.642 [-0.938~-0.346] (< 0.001)</td> <td>70.327</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	例数 n	1週あたりの発作回数、最小二乗平均 [標準誤差]	発作回数のプラセボとの差、最小二乗平均 [95%CI] (p値)*	プラセボからの減少率、% ^{※2)}	本剤350 mg [SN] ^{注)} 群	18	0.525 [0.103]	-0.387 [-0.663~-0.112] (0.006)	42.446	本剤250 mg [SN] ^{注)} 群	14	0.467 [0.117]	-0.446 [-0.742~-0.150] (0.003)	48.865	本剤125 mg [SN] ^{注)} 群	14	0.271 [0.117]	-0.642 [-0.938~-0.346] (< 0.001)	70.327
投与群	例数 n	1週あたりの発作回数、最小二乗平均 [標準誤差]	発作回数のプラセボとの差、最小二乗平均 [95%CI] (p値)*	プラセボからの減少率、% ^{※2)}																	
本剤350 mg [SN] ^{注)} 群	18	0.525 [0.103]	-0.387 [-0.663~-0.112] (0.006)	42.446																	
本剤250 mg [SN] ^{注)} 群	14	0.467 [0.117]	-0.446 [-0.742~-0.150] (0.003)	48.865																	
本剤125 mg [SN] ^{注)} 群	14	0.271 [0.117]	-0.642 [-0.938~-0.346] (< 0.001)	70.327																	

投与群	例数 n	1週あたりの発作回数、 最小二乗平均 [標準誤差]	発作回数のプラセボと の差、最小二乗平均 [95%CI] (p値)*	プラセボから の減少率、 % ^{※2}
本剤62.5 mg [SN] ^{注)} 群	7	0.867 [0.166]	-0.046 [-0.423~-0.332] (0.811)	5.001
本剤全用量 [SN] ^{注)} 群	53	0.488 [0.060]	-0.425 [-0.645~-0.205] (<0.001)	46.561
プラセボ群	22	0.913 [0.093]	—	—

CI : Confidence Interval = 信頼区間 ; SN : Salt Nomenclature = 塩分量

※1 : 初回投与日から28日目の最終投与日+24時間、又は治験薬の最終投与後24時間のいずれか早い時点

※2 : 最小二乗平均値のプラセボとの差 / プラセボの最小二乗平均値×100

* : 治療期間と組入れ時に確認された調整した発作発現頻度を共変量としたANCOVA

臨床薬理評価項目

PKの結果にて、本剤250 mg [SN]^{注)}以上の用量レベルで得られた血漿中ペロトラルスタット濃度は、発作の抑制に必要な最小閾値濃度 (EC₅₀の4倍) を超えることが示された。

本試験で本剤125 mg [SN]^{注)}の投与を受けた被験者のうち、64%及び43%の患者ではそれぞれEC₅₀の4倍及びEC₅₀の6倍を超えるC_{tau}が示された。

平均 C_{tau} が EC₅₀ の 4 倍超、EC₅₀ の 6 倍超及び EC₅₀ の 8 倍超の
患者数及び割合 (PK 解析対象集団)

C _{tau} (ng/mL)	本剤 350 mg [SN] ^{注)} 群	本剤 250 mg [SN] ^{注)} 群	本剤 125 mg [SN] ^{注)} 群	本剤 62.5 mg [SN] ^{注)} 群
例数、n	16	14	14	7
> 4 × EC ₅₀	16 / 16 (100%)	13 / 13 (100%)	9 / 14 (64%)	0 / 7 (0%)
> 6 × EC ₅₀	16 / 16 (100%)	13 / 13 (100%)	6 / 14 (43%)	0 / 7 (0%)
> 8 × EC ₅₀	16 / 16 (100%)	13 / 13 (100%)	0 / 14 (0%)	0 / 7 (0%)

n : 各群の例数

125 mg [SN]^{注)} 超250 mg [SN]^{注)} 未満の用量レベルでは、薬物濃度が有効性の目標範囲 (平均で5~6×EC₅₀^{※1}、又はEC₅₀の4倍超に到達する患者の割合がより高い) となる患者が増加すると仮定されることから、125 mg [SN]^{注)}の用量レベルよりも治療効果が大きくなる可能性がある。このため、本剤125~250 mg [SN]^{注)}の各用量レベルでモンテカルロシミュレーション^{※2}を実施し、これらと同じEC₅₀目標濃度を満たす又は上回る患者の割合を推定した。推定用量に対するトラフ推定値を補完するため、線形回帰パラメータ推定値を用いた。シミュレーションの結果から、175 mg [SN] (150 mgの遊離塩基に相当)の本剤反復投与により、約93%の患者でトラフ濃度がEC₅₀の4倍超となることが示され、80%の患者でC_{tau}がEC₅₀の6倍超となることが推測された。これらのシミュレーションの結果から、150 mg (遊離塩基)の選択が支持され、第3相試験でもこの用量を含めることとした。

※1 : 血漿中カリクレインのEC₅₀ 5~6倍のC1-INH血中濃度を維持する事により、HAE発作を抑制することを示したC1-INH製剤による臨床試験 (COMPACT試験¹⁾)の結果に基づく。

※2 : モンテカルロシミュレーション : 統計力学の計算手法の一つ。乱数を用い確率論的にシミュレーションを繰り返し、数式を解いて近似値の解を求める方法。

	<p><u>安全性</u></p> <p>副作用は、本剤投与群18/53例（34.0%）に認められた。発現頻度の高い副作用は消化器系であり、本剤350 mg [SN]^注群（33.3%）、本剤250 mg [SN]^注群（35.7%）、本剤125 mg [SN]^注群（21.4%）、本剤62.5 mg [SN]^注群（0%）と用量依存的に認められた。主な副作用は、悪心（11.3%）、腹痛（7.5%）、下痢及び疲労（各5.7%）であった。</p> <p>投与中止に至った副作用、及び重篤な副作用は、本剤250 mg [SN]^注、125 mg [SN]^注及び62.5 mg [SN]^注群では認められず、本剤350 mg [SN]^注群では、肝障害、腹痛及び嘔吐が認められた。</p> <p>臨床的に意義のある臨床検査値及び心電図所見は認められなかった。</p> <p>いずれの投与群においても死亡例は認められなかった。</p>
--	--

注) 本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。
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150 mg（1カプセル）を1日1回経口投与する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第3相試験 [BCX7353-301 (APeX-J 試験)]¹²⁾

目的	I型又はII型HAE患者の発作抑制治療として、本剤を1日1回110mg ^{注)} 又は150mgで24週間経口投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較検討する。 注) 本剤の承認された用法及び用量は「ペ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。 本試験は用量設定を目的の1つとした試験であり、かつ承認時評価資料であるため、一部承認外の用法及び用量の結果が含まれる。
試験デザイン	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
対象	I型又はII型の日本人HAE患者19例(ヒスパニック又は、ラテン系1例を含む)
主な登録基準	1) I型又はII型HAEの確定診断を受けた12歳以上の患者 2) 血漿由来ヒトC1-INH製剤 ^{※1} 、又はイカチバント酢酸塩 ^{※1} の使用歴がある、又は使用可能である患者 3) スクリーニング来院～56日間の導入期中に、以下の条件をすべて満たすHAE発作を2回以上発現している患者 ・固有の発作 ^{※2} ・治療が行われた発作、医学的注意を要する事象、又は患者により記録した電子日誌に基づき機能障害 ^{※3} を引き起こす旨を記録した発作 ・腫脹の症状を含む事象 ^{※4} ・専門医により、HAE発作であると確認された発作 ※1: HAEの急性発作に対する標準治療薬(本邦承認薬) ※2: 先の発作が消失してから48時間以内に発現していないものと定義した。 ※3: 機能障害は、患者が制限なく日常活動を行うことができない状態と定義した(すなわち、患者が発作中、日常活動に何らかの制限があったと記録したもの)。 ※4: 腫脹の症状として、外見上明らかな腫脹に加え、体内の腫脹を示す口腔咽頭や腹部の症状も含まれることがある。
主な除外基準	・スクリーニング又は試験期間中に、HAE発作抑制の治療を受けた患者 ・HAE以外の血管性浮腫の診断を受けた患者 ・臨床的に重大なECG異常、狭心症、心筋梗塞、失神、心不整脈、左心室肥大、心筋症、制御不良の高血圧、又は臨床的に重大な心血管異常の病歴を有する患者 ・心臓突然死の既知の家族歴を有する患者 ・植込み型除細動器又はペースメーカーの使用又は使用歴を有する患者 ・スクリーニング時の検査にて、治験責任医師により臨床的に重大と判断された検査値異常を有する患者(クレアチニンクリアランス30mL/min以下、又はAST又はALT値が基準値の上限の3倍以上) ・C1-INH製剤に耐性の疑いがある患者 ・妊娠中、試験中に妊娠予定、又は授乳中の患者 ・スクリーニング又は試験開始前28日以内に、アンドロゲン製剤、又はトラネキサム酸(本邦ではHAEの適応症はなし)によるHAE発作抑制の治療を受けた患者 ・スクリーニング又は試験開始前14日以内に、C1-INH製剤によるHAE発作抑制の治療を受けた患者(HAE発作治療としてのC1-INH製剤使用は除外されない) ・試験開始又はその7日前に、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19、及びCYP3A4で代謝される薬剤、又はP糖蛋白質の基質となる薬剤を使用した患者 ・スクリーニング又は試験開始56日以内にエストロゲン含有ホルモン避妊薬を使用した患者

<p>試験方法</p>	<p>本試験は3つのパートで構成され、対象患者は本剤 110 mg^{注)}、150 mg 又はプラセボを1日1回反復投与した。試験は継続中であり、ここではパート1及びパート2の結果について要約する。</p> <p><u>パート1 (24週間までの盲検下での有効性及び安全性評価)</u></p> <p>パート1では、対象患者19例を1:1:1の比で、ベースライン時のHAE発作の発現頻度(1ヵ月あたりの発作が2回以上、2回未満)を層別因子として、盲検下で無作為に割り付け、1日1回24週間経口投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤 110 mg^{注)} 群: 6例 ・本剤 150 mg 群: 7例 ・プラセボ群: 6例 <p><u>パート2 (52週までの盲検下での安全性評価)</u></p> <p>パート2では、パート1で本剤群に割り付けられた患者は同じ用量を盲検下で継続投与した。パート1でプラセボ群に割り付けられた患者は、24週目の来院時に、1:1の比で本剤 110 mg^{注)} 又は 150 mg 群のいずれかに再度無作為化割り付けられ、盲検下で各用量の本剤を1日1回28週間経口投与した。</p> <p><u>パート3 (最長104週間の非盲検下での安全性評価)</u></p> <p>パート3では、パート2で割り付けられた群にて、150 mgを非盲検下で継続投与する計画とした。なお、パート2で110 mg^{注)} に割り付けられた患者は、52週の来院時に150 mgに変更した。</p>									
<p>主要評価項目</p>	<p><u>パート1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・24週間の投与期間における専門医判定によるHAE発作の頻度(28日あたりの発作回数) <p><u>パート2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与52週までの本剤投与に関連する有害事象の発現数及び割合等 									
<p>副次評価項目</p>	<p><u>パート1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・24週間をとおしてHAEの症状が認められた日数及びその割合 ・有効な治療期間(8日~24週まで)^{※1}における専門医判定によるHAEイベントの発現頻度 ・24週時のHAEのQOL(AE-QOL)^{※2}のベースラインからの変化量(総スコア) <p>※1: 血漿中ペロトラルスタット濃度が定常状態に達した後、パート1が終了するまでの期間 ※2: 血管性浮腫患者QOL低下状況を特異的に把握するための質問票</p> <p><u>パート2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与52週までのHAE発作の発現回数及び発現頻度 ・投与52週までのHAEのQOLスコアの持続性 									
<p>解析計画</p>	<p>解析対象集団</p> <table border="1" data-bbox="443 1608 1457 1720"> <thead> <tr> <th></th> <th>定義</th> <th>評価項目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ITT解析対象集団</td> <td>無作為化された全患者</td> <td>有効性評価項目</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象集団</td> <td>治験薬を1回以上投与された全患者</td> <td>安全性評価項目</td> </tr> </tbody> </table> <p>ITT: intent to treat</p> <p>本試験では、主要評価項目1項目及び副次評価項目3項目に対して順位付けした階層的な検定を行った。各評価項目について、本剤群とプラセボ群の間でそれぞれ検定した。第1種の過誤率は、順位付けした階層的な検定とHochberg法との組み合わせを用いて試験レベルで管理した。4つの評価項目に対して順位付けした階層的な検定を行い、各順位レベルで2種類の用量に対してHochbergのstep-up法を用いてそれぞれ検定した。</p>		定義	評価項目	ITT解析対象集団	無作為化された全患者	有効性評価項目	安全性解析対象集団	治験薬を1回以上投与された全患者	安全性評価項目
	定義	評価項目								
ITT解析対象集団	無作為化された全患者	有効性評価項目								
安全性解析対象集団	治験薬を1回以上投与された全患者	安全性評価項目								

階層的な検定の順位は、① 24 週間の投与期間における専門医判定による血管性浮腫発作の発現頻度、② 24 週間の投与期間における専門医判定による血管性浮腫症状が認められた日数及びその割合、③ 有効な治療期間（投与 8 日目から 24 週まで）における専門医判定による血管性浮腫発作の発現頻度、④ 24 週目の AE-QOL 総スコアのベースラインからの変化量とした。②において、オラデオ 150mg 群とプラセボ群の間に有意な差が認められなかったため、③以降については、正式な検定を行わなかった。

本剤の長期有効性については、記述的解析のみを行い、統計学的解析は実施しなかった。

パート 1：患者背景（ITT）※				
	本剤 110 mg ^注 群	本剤 150 mg 群	プラセボ群	合計
例数、n	6	7	6	19
年齢、中央値（範囲）				
歳	46.0 (31~69)	39.0 (21~49)	38.0 (25~60)	39.0 (21~69)
性別、n（%）				
男性	1 (16.7)	1 (14.3)	1 (16.7)	3 (15.8)
女性	5 (83.3)	6 (85.7)	5 (83.3)	16 (84.2)
人種、n（%）				
アジア	6 (100.0)	6 (85.7)	6 (100.0)	18 (94.7)
その他	0	1 (14.3)	0	1 (5.3)
体重、平均値（SD）				
kg	65.50 (11.539)	56.83 (9.914)	72.77 (15.531)	64.60 (13.518)
BMI、平均値（SD）				
kg/m ²	25.50 (3.520)	22.31 (4.953)	28.3 (5.924)	25.21 (5.276)
既往及び治療歴等、n（%）				
喉頭発作	5 (83.3)	4 (57.1)	5 (83.3)	14 (73.7)
過去 1 年間の喉頭発作	3 (50.0)	0	3 (50.0)	6 (31.6)
HAE による過去 1 年間の 欠勤/欠席	5 (83.3)	5 (71.4)	4 (66.7)	14 (73.7)
アンドロゲン製剤投与歴	0	2 (28.6)	1 (16.7)	3 (15.8)
トラネキサム酸（本邦では HAE の適応症はなし） 投与歴	5 (83.3)	3 (42.9)	3 (50.0)	11 (57.9)
C1-INH 製剤による発作抑制の 投与歴	1 (16.7)	1 (14.3)	1 (16.7)	3 (15.8)
ベースライン時における 28 日あたりの発作頻度、 平均（SD）	2.42 (1.29)	1.97 (1.07)	2.50 (1.50)	2.28 (1.24)

BMI：Body Mass Index = 体格指数；C1-INH = C1 インヒビター；SD = 標準偏差
 ※：パート 1 で無作為化された患者

主要評価項目

○パート1：24週間の投与期間における専門医判定によるHAE発作の頻度（28日あたりの発作回数）

パート1における主要評価項目である専門医判定によるHAE発作の頻度（28日あたりの発作回数）は、本剤150mg群で1.11回、110mg^注群で1.64回、プラセボ群で2.18回であり、本剤150mg群ではプラセボ群と比較して、約49%（95%CI：20.4～67.5、p=0.003）*有意に減少した。

*：専門医判定によるHAE発作発現数を従属変数、投与群を固定効果、層別変数（ベースラインの1ヵ月あたりの発作発現頻度）を共変量、及び対数変換した投与期間をオフセット変数として含めた負の二項回帰モデル

主要評価項目結果要約（ITT）

	本剤150mg群 (n=7)	本剤110mg ^注 群 (n=6)	プラセボ群 (n=6)
専門医判定による HAE発作の頻度 (28日あたりの発作回数)	1.11	1.64	2.18
プラセボ群に対する 減少率* (%) [95%CI]	49.1 [20.4～67.5]	24.6 [50.1～14.0]	—
p値*	0.003	0.181	—

CI=信頼区間

*：専門医判定によるHAE発作発現数を従属変数、投与群を固定効果、層別変数（ベースラインの1ヵ月あたりの発作発現頻度）を共変量、及び対数変換した投与期間をオフセット変数として含めた負の二項回帰モデル

注）本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。

通常、成人及び12歳以上の小児には、ペ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。

副次評価項目

パート1における主要評価項目の解析結果で、本剤150mg群でプラセボ群に対する統計学的有意差が認められたため、副次的評価項目では、本剤150mg群を対象として階層的な検定を行った。

○パート1における副次評価項目（第1項目）：24週間をとおしてHAE症状が認められた日数及びその割合

24週間をとおしてHAE症状が認められた日数（平均値）は、本剤150mg群で16.6日、プラセボ群で41.5日であった。

24週間をとおしてHAE症状が認められた日数の割合（最小二乗平均）において、本剤150mg群のプラセボ群との差は、-0.122（95%CI：-0.280～0.036、p=0.120、6ヵ月間で無症状の日数が約20日増加）*1であった*。

*1：ANCOVA、専門医判定による血管性浮腫発作発現頻度を共変量、投与群を固定効果とした。

※：副次評価項目（第1項目）の解析結果で、本剤群においてプラセボ群に対する統計学的有意差が認められなかったため、以降の副次評価項目については、統計学的推定を目的とした正式な階層的検定は行わなかった。

○パート1における副次評価項目（第2項目）：有効な治療期間（8日～24週間）における専門医判定によるHAE発作の発現頻度

本剤150mg群の有効な治療期間（8日～24週間）における専門医判定によるHAE発作の発現頻度は、プラセボ群と比較して47.6%（95%CI：17.7～66.6、nominal p=0.005）*2減少した。

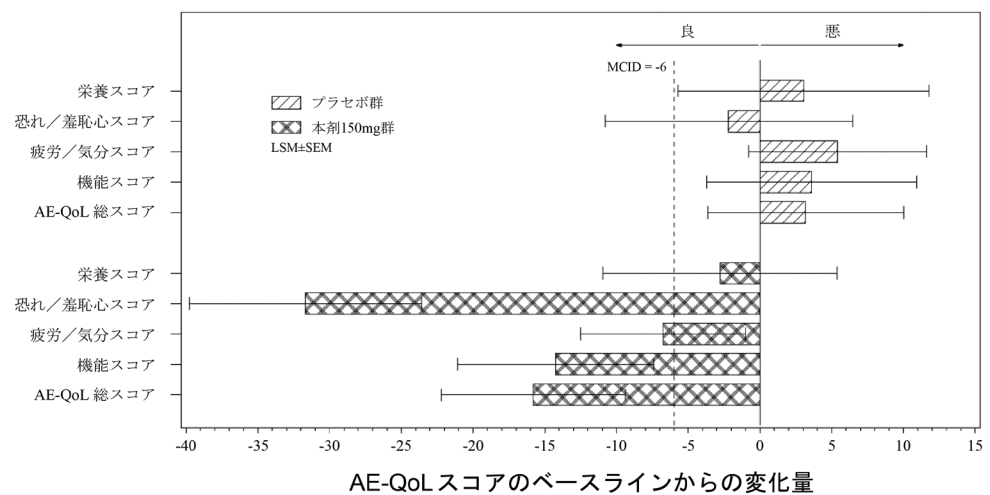
*2：専門医判定によるHAE発作発現数を従属変数、投与群を固定効果、層別変数（ベースラインの1ヵ月あたりの発作発現頻度）を共変量、及び対数変換した投与期間をオフセット変数として含めた負の二項回帰モデル

○[参考情報]パート1における副次評価項目（第3項目）：24週間のHAEのQOLのベースラインからの変化量（総スコア）

本剤150mg群の24週間のHAEのQOLのベースラインからの変化量（総スコア）の最小二乗平均値は-15.8であり、最小臨床的重要差（MCID）を超えるQOLの改善が認められた。また本剤150mg群とプラセボ群との差は19.0（95%CI：-39.0～1.0、nominal p=0.061）*3であった。

*3：ベースラインの専門家医判定によるHAEイベント発現頻度、ベースラインのHAEのQOL、投与群、来院、来院×投与群を固定効果、患者をランダム効果とした混合効果モデル

24週時のHAEのQOLのベースラインからの変化量（ITT）

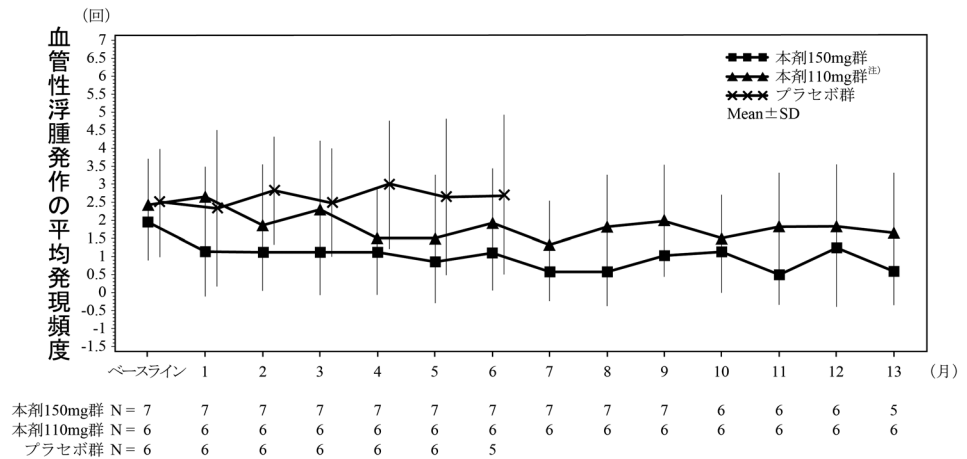


AE-QoL：Angioedema Quality of Life Questionnaire；MCID：Minimal Clinically Important Difference = 最小臨床的重要差；LSM：Least Squares Mean = 最小二乗平均；SEM：Standard Error of Mean = 標準誤差
 ベースライン値は、試験薬投与前の最後の測定値と定義
 AE-QoLスコアの範囲は0（良）～100（悪）

○パート2における副次評価項目：HAE発作の発現回数及び発現頻度

本剤 150 mg 群の 52 週間の投与を完了した 7 例での 1 ヶ月あたり（28 日間）の発作発現頻度の平均値±SD はベースライン時 2.0±1.07 回、1 ヶ月目に 1.1±1.22 回、6 ヶ月目に 1.1±1.03 回、13 ヶ月終了時に 0.6±0.89 回であった。

専門医判定による HAE 発作の月ごとの平均発作発現頻度の経時的变化（来院時期調整済み^{※1}）（ITT）



※1：プラセボ投与後に実薬投与を受けた患者については、実薬投与の初回投与日に従って月を調整した。例えば、7 ヶ月目の来院は、1 ヶ月目の来院として調整した。

注) 本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。

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 150 mg（1 カプセル）を 1 日 1 回経口投与する。

安全性

副作用は、本剤 150 mg 群 3/9 例（33.3%）、本剤 110 mg^{注)} 群 2/8 例、プラセボ群 2/6 例（33.3%）に認められた。

副作用は、本剤 150 mg 群では上腹部痛、胃炎、傾眠、発熱、肝酵素上昇が各 1 件（各 11.1%）、本剤 110 mg^{注)} 群では、腹部不快感、下痢、悪心、頭痛各 1 件（各 12.5%）、プラセボ群では腹部不快感、蕁麻疹が各 1 件（各 16.7%）であった。

重篤な副作用は、いずれの群においても認められなかった。

本剤 150 mg 群の 1 例（14.3%）が、肝酵素上昇のためパート 2 の 246 日目に治験薬投与を中止した。プラセボ投与後に本剤 110 mg^{注)} 投与を受けた 1 例（50.0%）がパート 2 の間に同意撤回のため治験薬投与を中止した。

死亡例は、いずれの群においても認められなかった。

注) 本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。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 150 mg（1 カプセル）を 1 日 1 回経口投与する。

②海外第3相試験 [BCX7353-302 (APeX-2 試験)]¹³⁾

目的	<p>I型又はII型 HAE 患者の発作抑制治療として、本剤を 110 mg^{注)} 又は 150 mg 1 日 1 回で 24 週間経口投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較検討する。</p> <p>注) 本剤の承認された用法及び用量は「ペロトラルスタットとして 150 mg を 1 日 1 回経口投与する」である。</p> <p>本試験は、用量設定を目的の 1 つとした試験であり、かつ承認時評価資料であるため、一部承認外の用法及び用量の結果が含まれる。</p>
試験デザイン	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
対象	I型又はII型の HAE 患者 121 例
主な登録基準	<p>1) I型又はII型 HAE の確定診断を受けた 12 歳以上の患者</p> <p>2) 体重 40 kg 以上の患者</p> <p>3) スクリーニング来院～56 日間の導入期中に、以下の条件をすべて満たす HAE 発作を少なくとも 2 回発現した患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・固有の発作^{※1} ・治療が行われた発作、診察が必要とされた発作、又は患者により記録した電子日誌に基づき機能障害^{※2}を引き起こす旨を記録した発作のいずれか ・腫脹の症状を伴う発作^{※3} ・治験担当医師により、HAE 発作であると確認された発作^{※4} <p>※1：先の発作が消失してから 48 時間以内に発現しないものと定義した。</p> <p>※2：機能障害は、患者が制限なく日常活動を行うことができない状態と定義した（すなわち、患者が発作中、日常活動に何らかの制限があったと記録したもの）。</p> <p>※3：腫脹の症状として、外見上明らかな腫脹に加え、体内の腫脹を示す口腔咽頭や腹部の症状も含まれることがある。</p> <p>※4：発作から 2 営業日以内に患者に連絡を取り、発作について協議し、必要に応じて電子日誌に入力された内容について質問を行った。</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング又は試験期間中に、HAE 抑制の治療を受けた患者 ・HAE 以外の血管性浮腫の診断を受けた患者 ・臨床的に重大な ECG 異常、狭心症、心筋梗塞、失神、心不整脈、左心室肥大、心筋症、制御不良の高血圧、又は臨床的に重大な心血管異常の病歴を有する患者 ・心臓突然死の既知の家族歴を有する患者 ・植込み型除細動器又はペースメーカーの使用又は使用歴を有する患者 ・スクリーニング時の検査にて、治験責任医師により臨床的に重大と判断された検査値異常を有する患者（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 以下、又は AST 又は ALT 値が基準値の上限の 3 倍以上） ・C1-INH 製剤に耐性の疑いがある患者 ・妊娠中、試験中に妊娠予定、又は授乳中の患者 ・スクリーニング又は試験開始前 28 日以内に、アンドロゲン製剤、又はトラネキサム酸（本邦では HAE の適応症はなし）による HAE 発作抑制の治療を受けた患者 ・スクリーニング又は試験開始前 14 日以内に、C1-INH 製剤による HAE 発作抑制の治療を受けた患者（HAE 発作治療としての C1-INH 製剤使用は除外されない） ・試験開始又はその 7 日前に、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP3A4 で代謝される薬剤、又は P 糖蛋白質の基質となる薬剤を使用した患者 ・スクリーニング又は試験開始 56 日以内にエストロゲン含有ホルモン避妊薬を使用した患者

試験方法	<p>本試験は3つのパートで構成され、対象患者は本剤 110 mg^{注)}、150 mg 又はプラセボを1日1回24週間経口投与した。試験は継続中であり、ここではパート1の結果について要約する。</p> <p><u>パート1 (24週間の盲検下での有効性及び安全性評価)</u></p> <p>パート1では、対象患者96例を、1:1:1の比で、スクリーニング時の来院から無作為割り付けまでの期間に確認された発作発現頻度(1ヵ月あたりの発作が2回以上、2回未満)を層別因子として、盲検下で無作為に割り付けし、1日1回24週間経口投与する計画とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤 110 mg^{注)} 群: 32例 ・本剤 150 mg 群: 32例 ・プラセボ群: 32例 <p>本試験は96例の患者を登録する予定であったが、計160例の患者がスクリーニングを受け、121例が無作為化された。その後120例にいずれかの薬剤が投与された(intent to treat [ITT] 集団)。</p> <p><u>パート2 (48週間の盲検下での安全性評価)</u></p> <p>パート2では、パート1で本剤群に割り付けられた患者は同じ用量を盲検下で継続投与した。パート1でプラセボ群に割り付けられた患者は、24週目の来院時に、1:1の比で本剤 110 mg^{注)} 又は 150 mg 群のいずれかに再度無作為化割り付けされ、盲検下で各用量の本剤を1日1回24週間経口投与した。</p> <p><u>パート3 (最長192週間の非盲検下での安全性評価)</u></p> <p>パート3では、パート2で割り付けた本剤の用量を非盲検下で投与した。パート1の解析において有効性及び安全性が認められた場合、パート3の全患者を本剤 150 mg 投与に移行することとした。移行時期は24週目の来院時の割り付けに関わらず、48週目の来院時以降とした。</p>									
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・24週間の投与期間における治験担当医師判定によるHAE発作の頻度(28日あたりの発作回数) 									
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・24週時のHAEのQOLのベースラインからの変化量(総スコア) ・24週間をとおしてHAE症状が認められた日数及びその割合 ・有効な治療期間(8日~24週まで)における治験担当医師判定によるHAE発作の発現頻度 ・本剤投与に関連する副作用の発現数及び割合等 									
解析計画	<p>有効性解析対象集団</p> <table border="1" data-bbox="440 1379 1457 1496"> <thead> <tr> <th></th> <th>定義</th> <th>評価項目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ITT解析対象集団</td> <td>無作為化された全患者</td> <td>有効性評価項目</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象集団</td> <td>治験薬を1回以上投与された全患者</td> <td>安全性評価項目</td> </tr> </tbody> </table> <p>ITT: intent to treat</p> <p>本試験では、主要評価項目1項目及び副次評価項目3項目に対して順位付けした階層的な検定を行った。各評価項目について、本剤群とプラセボ群の間でそれぞれ検定した。第1種の過誤率は、順位付けした階層的な検定とHochberg法との組み合わせを用いて試験レベルで管理した。4つの評価項目に対して順位付けした階層的な検定を行い、各順位レベルで本剤の用量に対してHochbergのstep-up法を用いて検定した。</p> <p>階層的な検定の順位は、① 24週間の投与期間における治験担当医師判定による血管性浮腫発作の発現頻度、② 24週目のAE-QOL総スコアのベースラインからの変化量、③ 24週間の投与期間における治験担当医師判定による血管性浮腫症状が認められた日数及びその割合、④ 有効な治療期間(投与8日目から24週まで)における治験担当医師判定による血管性浮腫発作の発現頻度とした。②において、オラデオ150mg群とプラセボ群の間に有意な差が認められなかったため、③以降は正式な検定を行わなかった。</p>		定義	評価項目	ITT解析対象集団	無作為化された全患者	有効性評価項目	安全性解析対象集団	治験薬を1回以上投与された全患者	安全性評価項目
	定義	評価項目								
ITT解析対象集団	無作為化された全患者	有効性評価項目								
安全性解析対象集団	治験薬を1回以上投与された全患者	安全性評価項目								

パート1の投与期間中の治験担当医師判定による発作発現頻度に対する本剤の各用量とプラセボ間での投与間比較は、負の二項回帰モデルを用いて解析した。治験担当医師判定による発作発現数を従属変数、投与群を固定効果、層別変数（ベースラインの発作頻度）を共変量、及び対数変換した治療期間をオフセット変数として含めた。投与群ごとの発作発現頻度の推定値、投与群間差（プラセボ群に対する本剤群の発作発現頻度の比として表記）及びその95%CIを、負の二項回帰モデルから算出した。

パート1の主要解析で使用した発作発現頻度は、パート2の投与開始時まで又は投与中止時までのいずれか早い時点までに観察されたデータに基づいた。

患者背景 (ITT) *				
	本剤 110 mg ^{注)} 群	本剤 150 mg 群	プラセボ群	合計
例数、n	41	40	40	121
年齢、中央値 (範囲)				
歳	39.0 (12~74)	39.0 (12~69)	43.5 (14~72)	40.0 (12~74)
性別、n (%)				
男性	11 (26.8)	17 (42.5)	13 (32.5)	41 (33.9)
女性	30 (73.2)	23 (57.5)	27 (67.5)	80 (66.1)
人種、n (%)				
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0	0	0	0
アジア	1 (2.4)	0	0	1 (0.8)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (4.9)	1 (2.5)	2 (5.0)	5 (4.1)
ハワイ先住民/太平洋諸島系	0	0	0	0
白人	38 (92.7)	38 (95.0)	37 (92.5)	113 (93.4)
その他	0	1 (2.5)	1 (2.5)	2 (1.7)
体重、平均値 (SD)				
kg	78.75 (21.508)	87.62 (20.378)	84.87 (21.351)	83.70 (21.242)
BMI、平均値 (SD)				
kg/m ²	27.50 (7.267)	30.35 (6.736)	29.29 (6.816)	29.03 (6.991)
既往及び治療歴等、n (%)				
喉頭発作	30 (73.2)	26 (65.0)	34 (85.0)	90 (74.4)
過去1年間の喉頭発作	10 (24.4)	9 (22.5)	17 (42.5)	36 (29.8)
HAEによる過去1年間の欠勤/欠席	21 (51.2)	26 (65.0)	23 (57.5)	70 (57.9)
アンドロゲン製剤投与歴	19 (46.3)	21 (52.5)	25 (62.5)	65 (53.7)
ベースライン時における28日あたりの発作頻度、平均 (SD)	2.97 (1.36)	3.06 (1.56)	2.91 (1.12)	2.98 (1.35)

BMI : Body Mass Index = 体格指数 ; SD = 標準偏差
 ※ : パート1で無作為化された患者

主要評価項目

主要評価項目である治験担当医師判定による HAE 発作の頻度（28 日あたりの発作回数）は、本剤 150 mg 投与群で 1.31 回、110mg^{注)} 投与群で 1.65 回、プラセボ群で 2.35 回であり、本剤 150 mg 投与群でプラセボ群と比較して約 44%（95%CI：23.0～59.5、p<0.001）*有意に減少した。

*：治験担当医師判定による発作発現数を従属変数、投与群を固定効果、層別変数（ベースラインの発作頻度）を共変量、及び対数変換した治療期間をオフセット変数として含めた、負の二項回帰モデル

主要評価項目の結果要約（ITT）

	本剤 150 mg 群 (n = 40)	本剤 110 mg ^{注)} 群 (n = 41)	プラセボ群 (n = 40)
治験担当医師判定による HAE発作の頻度 (28日あたりの発作回数)	1.31	1.65	2.35
プラセボに対する 減少率 (%) [95%CI] *	44.2 [23.0～59.5]	30.1 [4.6～48.7]	—
p値*	< 0.001	0.024	—

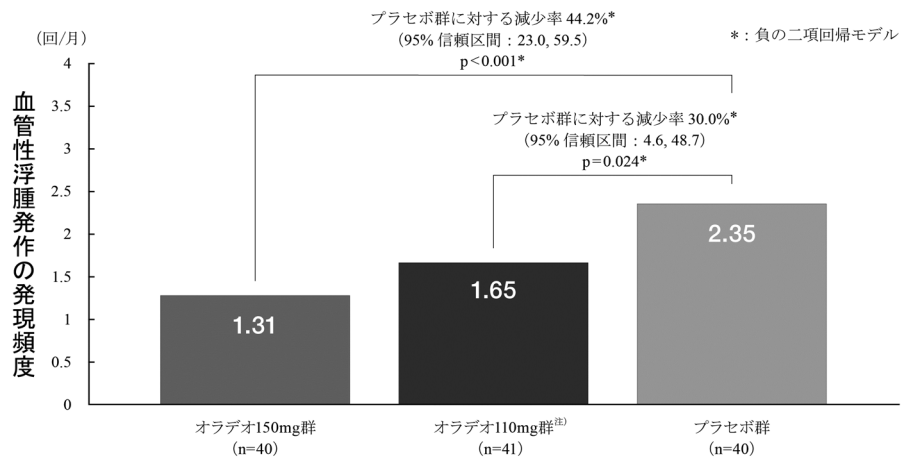
CI=信頼区間

注) 本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。

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 150 mg（1 カプセル）を 1 日 1 回経口投与する。

*：治験担当医師判定による発作発現数を従属変数、投与群を固定効果、層別変数（ベースラインの発作頻度）を共変量、及び対数変換した治療期間をオフセット変数として含めた、負の二項回帰モデル

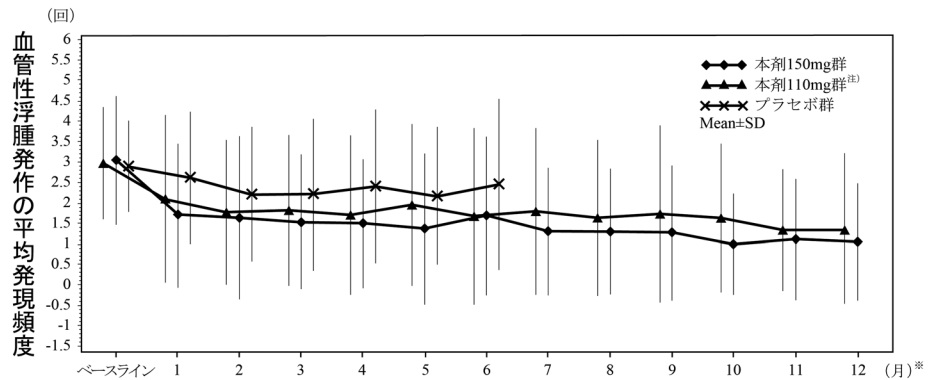
24 週間の投与期間における治験担当医師判定による HAE 発作の発現頻度



注) 本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。

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 150 mg（1 カプセル）を 1 日 1 回経口投与する。

治験担当医師判定による HAE 発作の月ごとの平均発作発現頻度の経時変化（来院時期調整済み*）



本剤150mg群	N = 40	40	37	37	37	37	37	37	36	34	33	32	32
本剤110mg群	N = 41	41	41	41	39	39	37	37	36	35	34	33	32
プラセボ群	N = 39	39	38	37	36	34	34						

※：1カ月を28日間と定義した。

*：プラセボ投与後に実薬投与を受けた患者については、実薬投与の初回投与日に従って月を調整した。例えば、7カ月目の来院は、1カ月目の来院として調整した。

注）本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。

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150 mg（1カプセル）を1日1回経口投与する。

副次評価項目

主要評価項目の解析結果で、本剤150 mg群でプラセボ群に対する統計学的有意差が認められたため、副次的評価項目では、本剤150 mg群を対象として階層的な検定を行った。

○ [参考情報] 副次評価項目（第1項目）：24週時のHAEのQOLのベースラインからの変化量（総スコア）

本項目では、QOLに対する本剤の影響を調べるためのHAEに限定した質問票を用いて評価した*1。

24週時のHAEのQOLのベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、本剤150 mg群で-14.6、プラセボ群で-9.7であり、最小臨床的重要差（MCID）*2を超えるQOLの改善が認められた。また本剤150 mg群とプラセボ群との差（最小二乗平均）は、-4.90（95% CI：-12.23～2.43；p=0.188）*であった*3。

*：ベースラインの治験担当医師判定によるHAEイベント発現頻度、ベースラインのHAEのQOL、投与群、来院、来院×投与群を固定効果、患者をランダム効果とした混合効果モデル

※1：スコア低下は、QOLの改善を示す。

※2：スコアが6ポイント以上減少。

※3：副次評価項目（第1項目）の解析結果で、本剤群においてプラセボ群に対する統計学的有意差が認められなかったため、以降の副次評価項目については、統計学的推定を目的とした検定は行わなかった。

	<p>○副次評価項目（第2項目）：24週間をとおしてHAE症状が認められた日数及びその割合 24週間をとおしてHAE症状が認められた日数（平均値）は、本剤150mg群で19.4日、プラセボ群で29.2日であった。</p> <p>24週間をとおしてHAE症状が認められた日数の割合（最小二乗平均値）において、本剤150mg群のプラセボ群との差は、-0.078（95%CI：-0.133~-0.023、nominal p=0.006）*であった。 *：ベースラインの治験担当医師判定によるHAE発作発現頻度を共変量、投与群を固定効果としたANCOVA</p> <p>○副次評価項目（第3項目）：有効な治療期間（8日~24週まで）における治験担当医師判定によるHAE発作の発現頻度 本剤150mg群の有効な治療期間（8日~24週まで）における治験担当医師判定によるHAE発作の発現頻度は、プラセボ群と比較して46.5%（95%CI：25.6~61.5、nominal p<0.001）*減少した。 *：治験担当医師判定による発作発現数を従属変数、投与群を固定効果、層別変数（ベースラインの発作頻度）を共変量、及び対数変換した治療期間をオフセット変数として含めた負の二項回帰モデル</p> <p><u>安全性</u> 副作用は、本剤150mg群15/40例（37.5%）、本剤110mg^注群で17/41例（41.5%）、プラセボ群13/39例（33.3%）に認められた。</p> <p>主な副作用は、本剤150mg群では下痢が4例（10.0%）、消化不良が3例（7.5%）、鼓腸が3例（7.5%）、腹痛2例（5.0%）、上腹部痛2例（5.0%）など、本剤110mg^注群では悪心及び消化不良各4例（9.8%）、下痢、胃食道逆流性疾患及び嘔吐各3例（7.3%）など、プラセボ群では鼻咽頭炎9例（23.1%）悪心が7例（17.9%）、消化不良3例（7.7%）、腹部不快感3例（7.7%）などであった。</p> <p>重篤な副作用は、いずれの群においても認められなかった。</p> <p>投与中止に至った副作用は、本剤150mg群で肝機能検査値異常1例、本剤110mg^注群で消化不良、悪心、嘔吐1例並びに紫斑1例、プラセボ群でうつ病1例が認められた。死亡例は、認められなかった。</p>
--	---

注）本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。
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。

③国内第3相試験 [BCX7353-301 (APeX-J 試験)] 及び海外第3相試験 [BCX7353-302 (APeX-2 試験)] の併合解析¹²⁾

目的	APeX-J試験パート1とAPeX-2試験パート1の併合解析により、本剤のHAE発作の発症抑制における有効性を評価する。							
試験デザイン	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							
対象	I型又はII型のHAE患者140例							
登録基準及び除外基準	・「V.5. (4) 検証的試験1) 有効性検証試験 ①国内第3相試験 [BCX7353-301 (APeX-J 試験)]、②海外第3相試験 [BCX7353-302 (APeX-2 試験)]」の項参照							
試験方法	<p>APeX-J 試験及び APeX-2 試験は3つのパートで構成され、各試験のパート1を併合解析した。各試験の投与方法は、以下のとおりであった。</p> <p><u>パート1</u></p> <p>最長70日間のスクリーニング期間*の後、対象患者を以下の3群に1:1:1の比で無作為に割り付け、1日1回24週間経口投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤110mg^{注)}群:6例 ・本剤150mg群:7例 ・プラセボ群:6例 <p>*:スクリーニング来院時から56日間で適格性(HAE発作を2回以上発現)を確認した。また無作為化までの最長70日間に発現した発作に基づき、ベースラインのHAE発作発現頻度を算出した。</p> <p>注)本剤の承認された用法及び用量は「ペ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。</p> <p>APeX-J試験及びAPeX-2試験は、用量設定を目的の1つとした試験であり、かつ承認時評価資料である。ここでは、承認内の用法及び用量の症例群に限定し、一部改変して示す。</p>							
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・24週間の投与期間における医師判定*1によるHAE発作の頻度 <p>*1:併合解析では、APeX-J試験の専門医判定によるHAE発作とAPeX-2試験の治験担当医師判定によるHAE発作を同等として扱い、「医師判定によるHAE発作」とした。</p>							
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・24週間の投与期間における医師判定によるHAEの症状が認められた日数及びその割合 ・有効な治療期間*2における医師判定によるHAEイベントの発現頻度 ・24週目のHAEのQOL(AE-QOL)のベースラインからの変化量(総スコア) <p>*2:血漿中ペロトラルスタット濃度が定常状態に達していると予想される投与8日目~24週(パート1終了)までの期間</p>							
探索的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・治験薬に対するレスポンド率*3の割合 <p>*3:医師判定によるHAE発作の発現頻度がベースラインと比較して定義した閾値(50、70、90%)を上回る相対的減少率を認めた患者</p>							
解析計画	<p>解析対象集団</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:30%;"></th> <th style="width:40%;">定義</th> <th style="width:30%;">評価項目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ITT解析対象集団</td> <td>無作為化された全患者</td> <td>有効性評価項目</td> </tr> </tbody> </table> <p>ITT: intent to treat</p> <p>国内第3相試験(APeX-J試験)の患者数の設定では、検出力は限定的であるため、海外第3相試験(APeX-2試験)との併合データを用いて事前規定された解析を行った。主要評価項目である24週間の投与期間における医師判定によるHAE発作の発現頻度は、負の二項回帰モデルを用いて算出した。また、24週間の投与期間における医師判定によるHAE症状が認められた日数の割合は、ANCOVA、24週目のAE-QOL総スコアのベースラインからの変化量は、反復測定による混合効果モデル(MMRM)、治験薬に対するレスポンド率の割合は</p>			定義	評価項目	ITT解析対象集団	無作為化された全患者	有効性評価項目
	定義	評価項目						
ITT解析対象集団	無作為化された全患者	有効性評価項目						

	<p>ロジスティック回帰モデル、その他の評価項目は負の二項回帰モデルを用いて算出した。</p> <p>検定の多重性を調整するため、主要評価項目及び3つの副次評価項目について順位付けした階層的な検定を行い、さらに各順位レベルで本剤2用量群に対して、Hochbergのstep-up法を用いてそれぞれ検定を行った。階層的な検定の順位は、①24週間の投与期間における医師判定によるHAE発作の発現頻度、②24週間の投与期間における医師判定によるHAE症状が認められた日数及びその割合、③有効な治療期間（投与8日目～24週まで）における医師判定によるHAE発作の発現頻度、④24週目のAE-QOL総スコアのベースラインからの変化量とした。</p> <p>④において、本剤110mg^注群とプラセボ群の間に有意な差が認められなかったことから、本剤150mg群の検定ではp値が0.025を下回った場合に統計学的有意差が認められることとした。</p> <p>主要評価項目である24週間の投与期間における医師判定によるHAE発作の発現頻度等について、年齢、性別、人種、地域、ベースラインの発作回数に基づき、事前規定されたサブグループ解析が行われた。</p> <p>1ヵ月は28日間と定義した。</p>																
<p>結果</p>	<p><u>主要評価項目</u></p> <p><u>○24週間の投与期間における医師判定によるHAE発作の発現頻度</u></p> <p>24週間の投与期間における医師判定によるHAE発作の発現頻度は、本剤150mg群で1.27回/月、プラセボ群で2.34回/月であった。</p> <p>プラセボ群に対する24週間の投与期間における医師判定によるHAE発作の発現頻度の減少率は、本剤150mg群で45.6% (95%CI: 27.7～59.1, p<0.001)*であり、プラセボ群と比較して医師判定によるHAE発作の発現頻度の有意な減少が認められた。</p> <p style="text-align: center;">主要評価項目の結果要約 (ITT)</p> <table border="1" data-bbox="438 1115 1445 1395"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤150mg群 (n=47)</th> <th>本剤110mg^注群 (n=47)</th> <th>プラセボ群 (n=46)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>専門医判定によるHAE発作の頻度</td> <td>1.27</td> <td>1.65</td> <td>2.34</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群に対する減少率 (%) [95%CI] *</td> <td>45.6 [27.7～59.1]</td> <td>29.5 [7.1～46.6]</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>p値*</td> <td><0.001</td> <td>0.013</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : 医師判定によるHAE発作発現数を従属変数、投与を固定効果、層別変数（ベースラインの1ヵ月あたりの発作発現頻度）を共変量、及び対数変換した投与期間をオフセット変数として含めた負の二項回帰モデル</p> <p>注) 本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。通常、成人及び12歳以上の小児には、ペ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。</p> <p><u>○ [サブグループ解析] 24週間の投与期間における患者背景別にみた医師判定によるHAE発作の発現頻度</u></p> <p>24週間の投与期間における患者背景（年齢、性別、人種、地域、ベースラインの発作回数）別にみた本剤150mg群及びプラセボ群の医師判定による1ヵ月あたりのHAE発作の発現頻度は、次表のとおりであった。</p>		本剤150mg群 (n=47)	本剤110mg ^注 群 (n=47)	プラセボ群 (n=46)	専門医判定によるHAE発作の頻度	1.27	1.65	2.34	プラセボ群に対する減少率 (%) [95%CI] *	45.6 [27.7～59.1]	29.5 [7.1～46.6]	—	p値*	<0.001	0.013	—
	本剤150mg群 (n=47)	本剤110mg ^注 群 (n=47)	プラセボ群 (n=46)														
専門医判定によるHAE発作の頻度	1.27	1.65	2.34														
プラセボ群に対する減少率 (%) [95%CI] *	45.6 [27.7～59.1]	29.5 [7.1～46.6]	—														
p値*	<0.001	0.013	—														

24 週間の投与期間における患者背景別にみた医師判定による HAE 発作の発現頻度						
	本剤 150 mg 群 (n = 47)				プラセボ群 (n = 46)	
患者背景	例数 n	1 ヶ月 あたりの 回数	プラセボ群に対する 減少率 (%) [95%CI] *	p 値*	例数 n	1 ヶ月 あたりの 回数
全体	47	1.27	45.6% [27.7~59.1]	<0.001	46	2.34
年齢						
12~17 歳	2	0.11	-289.5% [-10118.8~85.2]	0.415	2	0.03
18~64 歳	44	1.37	45.9% [29.2~58.7]	<0.001	40	2.54
≥65 歳	1	0.58	62.0% [-79.3~91.9]	0.222	3	1.53
性別						
男性	18	0.85	65.6% [47.8~77.3]	<0.001	14	2.48
女性	29	1.51	33.0% [5.1~52.7]	0.024	31	2.25
人種						
白人	38	1.39	42.9% [20.9~58.9]	<0.001	37	2.44
その他	9	0.88	54.2% [26.5~71.4]	0.001	8	1.92
地域						
北米	27	1.20	46.1% [19.1~64.1]	0.003	27	2.23
欧州	13	1.50	42.5% [6.1~64.7]	0.027	12	2.61
日本	7	1.11	49.1% [20.4~67.5]	0.003	6	2.18
ベースラインの発作回数						
≥2 回/月	34	1.79	39.0% [16.1~55.7]	0.002	30	2.94
<2 回/月	13	0.47	67.4% [35.9~83.5]	0.001	15	1.44

* : 医師判定による HAE 発作発現数を従属変数、投与を固定効果、層別変数 (ベースラインの 1 ヶ月あたりの発作発現頻度) を共変数、及び対数変換した投与期間をオフセット変数として含めた負の二項回帰モデル

副次評価項目

○24週間の投与期間における医師判定によるHAE症状が認められた日数及びその割合

24週間の投与期間における医師判定によるHAE症状が認められた日数(平均値)は、本剤150mg群で19.0日、プラセボ群で30.8日であった。24週間の投与期間における医師判定によるHAE症状が認められた日数の割合(最小二乗平均値)の本剤150mg群とプラセボ群との差は、 -0.085 (95%CI: $-0.138 \sim -0.033$, $p=0.002$) *であり、有意差が認められた。

*: 医師判定によるHAE発作発現頻度を共変量、投与を固定効果としたANCOVA

○有効な治療期間(投与8日目から24週まで)における医師判定によるHAE発作の発現頻度

有効な治療期間(投与8日目から24週まで)における医師判定によるHAE発作の発現頻度は、本剤150mg群で1.27回/月、プラセボ群で2.36回/月であった。本剤150mg群のプラセボ群に対する有効な治療期間における医師判定によるHAE発作の発現頻度の減少率は、47.2% (95%CI: $29.3 \sim 60.5$, $p<0.001$) *で、有意差が認められた。

*: 医師判定によるHAE発作発現数を従属変数、投与を固定効果、層別変数(ベースラインの1ヵ月あたりの発作発現頻度)を共変量、及び対数変換した投与期間をオフセット変数として含めた負の二項回帰モデル

○[参考情報] 24週目のAE-QOL総スコアのベースラインからの変化量

24週目のAE-QOL総スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は、本剤150mg群で -15.16 、プラセボ群で -7.72 であった。24週目のAE-QOL総スコアのベースラインからの変化量の本剤150mg群とプラセボ群との差は、 -7.44 (95%CI: $-14.31 \sim -0.57$, nominal $p=0.034$) *であった。

*: ベースラインの医師判定によるHAE発作発現頻度、ベースラインのAE-QOL、治療群、来院、来院×治療群を固定効果、患者をランダム効果としたMMRM

探索的評価項目

○治験薬に対するレスポンドの割合

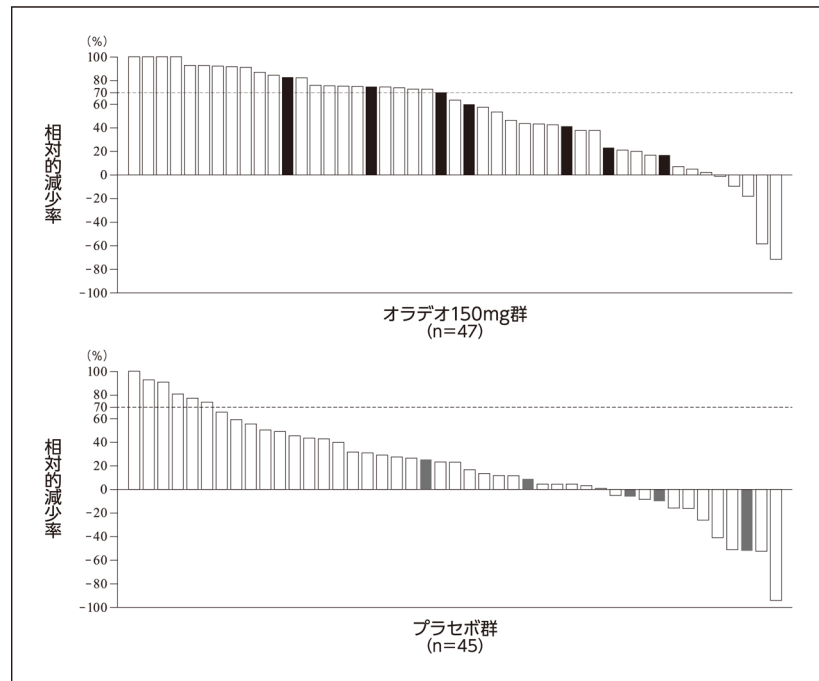
24週間の投与期間における医師判定によるHAE発作の発現頻度がベースラインと比較して50%以上減少した患者の割合は、本剤150mg群で57.4%、プラセボ群で21.7%であり、本剤150mg群のプラセボ群に対するオッズ比は4.736 (95%CI: $1.905 \sim 11.771$, $p<0.001$) *で、有意差が認められた。

同様に、70%以上減少した患者の割合は、本剤150mg群で46.8%、プラセボ群で13.0%であり、本剤150mg群のプラセボ群に対するオッズ比は5.760 (95%CI: $2.047 \sim 16.207$, $p<0.001$) *で、有意差が認められた。

また、90%以上減少した患者の割合は、本剤150mg群で19.1%、プラセボ群で6.5%であり、本剤150mg群のプラセボ群に対するオッズ比は3.324 (95%CI: $0.834 \sim 13.258$, $p=0.089$) *であった。

*: レスポンドステータスを結果変数、投与及び医師判定によるベースラインのHAE発作発現頻度を独立変数としたロジスティック回帰モデル

24 週間の投与期間における医師判定による HAE 発作の発現頻度の
ベースラインからの相対的減少率（ウォーターフォールプロット）※2



※2：棒グラフの塗りつぶしは APeX-J 試験、白抜きは APeX-2 試験を表す。

安全性

本併合解析において安全性の解析は実施していない。

安全性については、「V.5. (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験 ①国内第 3 相試験 [BCX7353-301 (APEX-J 試験)、②海外第 3 相試験 [BCX7353-302 (APEX-2 試験)]」の項参照。

注) 本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。
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 150 mg (1 カプセル) を 1 日 1 回経口投与する。

④海外第2相試験 [BCX7353-204 (APeX-S 試験)]¹⁴⁾

目的	I 型又はII型 HAE 患者に対し、本剤を1日1回 110 mg ^{注)} 又は 150 mg で 96 週間経口投与したときの有効性及び長期安全性を評価する。 注) 本剤の承認された用法及び用量は「ペ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。
試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検、長期安全性試験
対象	12 歳以上の I 型又はII型の HAE 患者 227 例
主な登録基準	<p>1) I 型又はII型 HAE の確定診断を受けた 12 歳以上の患者^{※1}</p> <p>2) 以下のいずれかに該当する患者</p> <p>a) 過去に本剤の先行試験に参加したことある患者</p> <p>b) (本剤の治療経験のない患者を募集する国の場合) 治験担当医師が、本剤の経口投与により HAE 発作の予防が期待されると判断し、I 型又はII型の HAE の臨床診断が得られている患者</p> <p>HAE の臨床診断は以下のように定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング期間中に C1-INH 機能レベルが 50%未満かつ補体 4 成分 (C4) レベルが基準範囲下限 (Lower Limit of Normal : LLN) 未満 ・(米国のみ) 臨床的に確認された過去の C1-INH 機能レベルが 50%未満、かつ C4 レベルが LLN 未満 <p>症状の間欠期間^{※2}、又はスクリーニング時 (米国のみ) に C4 の低値が認められない場合、以下の 1 つに該当した場合に HAE の診断を確認したものとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング期間中に <i>SERPING-1</i> 遺伝子^{※3} 変異が認められた。 ・C1-INH 欠損症の家族歴が確認された。 ・スクリーニング期間中の発作時に C4 検査用検体を再採取し、その結果が LLN 未満 (C1-INH 機能が 50%以上で LLN 未満の患者については、スクリーニング期間中に <i>SERPING-1</i> 遺伝子変異が認められた場合、又は再検査で C1-INH 機能レベルが 50%未満となった場合は登録可能と判断した)。 <p>※1: 主試験は 18 歳以上、サブスタディは 12 歳～17 歳の男性 ※2: 患者が発作を発現していない期間 ※3: I 型又はII型 HAE に関連することが知られている、又はその可能性が高い遺伝子 (C1-INH の遺伝子)</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床的に重大な ECG 異常、狭心症、心筋梗塞、失神、心不整脈、左心室肥大、心筋症、又は臨床的に重大な心血管異常の病歴を有する患者 ・心臓突然死の既知の家族歴を有する患者 ・植込み型除細動器又はペースメーカーの使用又は使用歴を有する患者 ・スクリーニング時の検査にて、治験責任医師により臨床的に重大と判断された検査値異常を有する患者 (クレアチニンクリアランス 30 mL/min 以下、又は AST 又は ALT 値が基準値の上限の 3 倍以上) ・妊娠中、試験中に妊娠予定、又は授乳中の患者 ・試験開始又はその 7 日前に、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP3A4 で代謝される薬剤、又は P 糖蛋白質の基質となる薬剤を使用した患者
試験方法	<p>対象患者を、本剤 110 mg^{注)} 群、又は本剤 150 mg 群のいずれかに非無作為に割り付け、各用量を 1 日 1 回、最長 96 週間 (米国) 又は最長 240 週間 (欧州、アジア太平洋地域、南アフリカ、イスラエル)、経口反復投与した。</p> <p>本試験は約 475 例の患者を組み入れる計画で、現在継続中であり、また、本剤 150 mg 1 日 1 回経口反復投与については、米国で組入れを継続中である (申請時)。</p>

主要評価項目	遺伝性血管性浮腫（HAE）患者を対象にベロトラルスタットを1日1回経口投与したときの長期安全性及び忍容性を評価する。			
副次評価項目	長期投与時のベロトラルスタットの有効性（すなわち、HAE発作の発現頻度、重症度及び経時的な疾患活動性）を評価する。			
解析計画	解析対象集団			
		定義	評価項目	
	安全性解析対象集団	治験薬を1回以上投与された全患者	安全性評価項目 有効性評価項目 QOL評価	
	<p>有効性解析には安全性解析対象集団を用い、複数の評価項目に対して実施した。適切な記述統計を用いて、被験者報告及びプログラムにより調整した発作発現件数を、投与群別に解析した。特に記載のない限り、本報告書で報告された発作関連の有効性解析はすべて、調整した発作発現件数を用いて行われた。調整した発作発現頻度を、1ヵ月（4週間）あたり及び投与期間全体で示した。</p> <p>欠測データの補完は行わなかった。</p>			
結果	計 250 例の患者がスクリーニングされ、227 例が本剤投与に割り付けられた。このうち、100 例が 110 mg ^{注)} 投与、127 例が 150 mg 投与に割り付けられた。			
	患者背景（安全性解析対象集団）			
		110 mg ^{注)} 群	150 mg 群	合計
	例数、n	100	127	227
	年齢、中央値（範囲）			
	歳	37.00 (14.0~72.0)	44.00 (12.0~72.0)	41.00 (12.0~72.0)
	性別、n (%)			
	男性	38 (38.0)	50 (39.4)	88 (38.8)
	女性	62 (62.0)	77 (60.6)	139 (61.2)
	人種、n (%)			
	アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0	0	0
	アジア	12 (12.0)	10 (7.9)	22 (9.7)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	2 (1.6)	2 (0.9)
	ハワイ先住民/太平洋諸島系	1 (1.0)	0	1 (0.4)
	白人	82 (82.0)	110 (86.6)	192 (84.6)
	その他	5 (5.0)	5 (3.9)	10 (4.4)
	体重、平均値 (SD)			
	kg	75.7 (19.14)	78.7 (18.88)	77.4 (19.01)
	BMI、平均値 (SD)			
	kg/m ²	26.2 (5.30)	27.5 (5.92)	26.9 (5.68)
<p>BMI : Body Mass Index = 体格指数 前治療薬は、アンドロゲン製剤、C1-INH 製剤、トラネキサム酸（本邦では HAE の適応症はなし）など。</p>				

主要評価項目

安全性（外国人データ）

副作用は本剤 150 mg を投与した 127 例のうち 57 例（44.9%）に認められ、主な副作用は、腹痛 10 例（7.9%）、悪心 10 例（7.9%）、下痢 9 例（7.1%）、ALT 増加 8 例（6.3%）、腹部膨張 7 例（5.5%）であった。

また本剤 110 mg^注 を投与した 100 例のうち 56 例（56.0%）に認められ、主な副作用は、腹痛 12 例（12.0%）、上腹部痛 8 例（8.0%）、下痢 7 例（7.0%）、頭痛 6 例（6.0%）、腹部膨張、腹部不快感、ALT 増加、AST 増加及び便秘が各 5 例（5.0%）であった。

本剤を投与した 227 例のうち 3 例（1.3%）で重篤な副作用が認められた。

重篤な副作用は、肝機能異常、腹痛、胃腸炎であった。

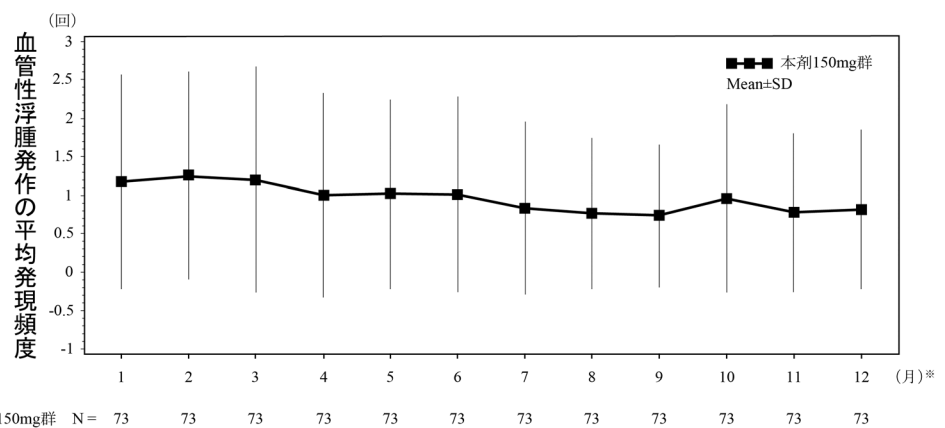
また 19 例（8.4%）が有害事象により投与を中止した。その内訳は、トランスアミナーゼ上昇（主に ALT 増加）が 8 例（3.5%）、上腹部痛が 3 例（1.3%）であった。死亡例は認められなかった。

副次的評価項目

有効性

本剤 150 mg を投与し、48 週間の投与を完了した 73 例の 28 日あたりの調整済み HAE 発作発現頻度の平均値（SD）は、1 ヶ月で 1.18（1.40）回、6 ヶ月で 1.01（1.26）回、12 ヶ月で 0.81（1.03）回であった。

48 週間までの 1 ヶ月あたりの調整済み発作発現頻度の平均値の経時変化（安全性解析対象集団、追加解析）



本剤150mg群 N = 73 73 73 73 73 73 73 73 73 73 73 73

※：1 ヶ月を 28 日間と定義

注) 本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。
通常、成人及び 12 歳以上の小児には、ペロトラルスタットとして 150 mg（1 カプセル）を 1 日 1 回経口投与する。

2) 安全性試験

海外第 2 相試験 [BCX7353-204 (APeX-S 試験)]¹⁴⁾

(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

本剤は承認条件として、医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること、とされている。

また、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、とされていることから、全例調査方式による一般使用成績調査を実施中である。

(7) その他

該当資料なし。

VI. 薬効薬理に関する項目

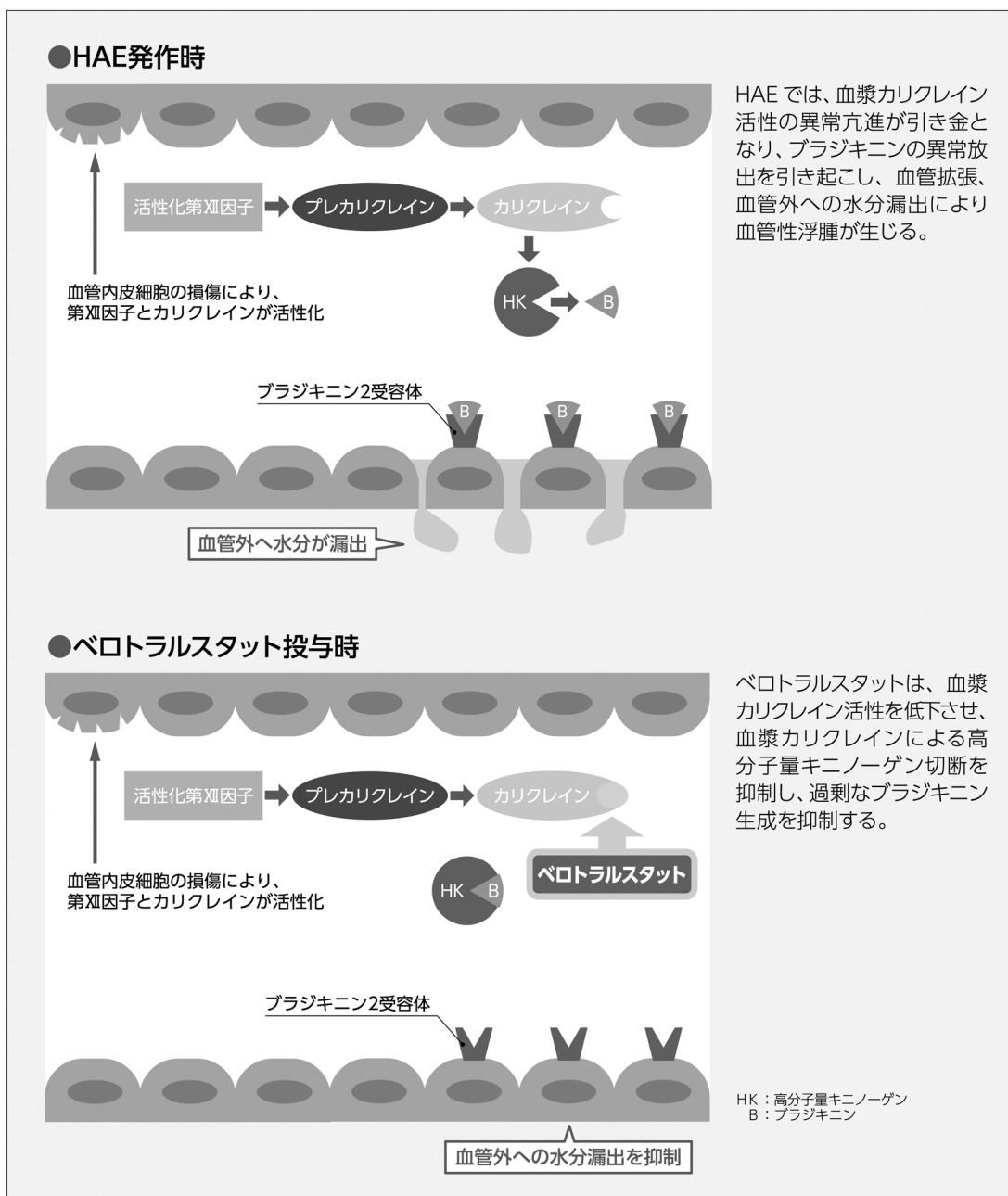
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当資料なし。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁶⁾

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、HAE患者における過剰なブラジキニン生成を制御する。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血漿カリクレイン選択的阻害作用 (*in vitro*)¹⁵⁾

ベロトラルスタットの血漿カリクレイン単離酵素に対する阻害定数 (Ki) は 0.44 nmol/L であり、他の関連セリンプロテアーゼに対する阻害作用を上回り、血漿カリクレインに対する選択性を維持した。9 種類のセリンプロテアーゼに対するベロトラルスタットの IC₅₀ は、血漿カリクレインに対するベロトラルスタットの IC₅₀ (0.88 nmol/L) の約 4500~56000 倍超であった。

血漿カリクレインと他のセリンプロテアーゼに対するベロトラルスタットの選択性指数の比較

セリンプロテアーゼ ^a	IC ₅₀ (nmol/L)	効力の低下倍率 ^c
血漿カリクレイン	0.88	—
トリプシン	11000±555 ^b	12500
トロンピン	> 50000	> 56818
プラスミン	3967±1139 ^b	4508
組織プラスミノゲン活性化因子 (tPA)	> 50000	> 56818
活性化タンパク質 C (APC)	> 30000	> 34091
補体 C1s	> 50000	> 56818
活性化第 X 因子	> 50000	> 56818
活性化第 XIIa 因子	> 50000	> 56818
組織カリクレイン	> 30000	> 34091

IC₅₀=50%阻害濃度；SE=標準誤差

a：すべての酵素について、96ウェルプレートを用いて2回測定した。

b：3つの独立した実験から得られたIC₅₀の平均値±SE

c：血漿カリクレインに対するベロトラルスタットのIC₅₀ (0.88 nmol/L) との比較

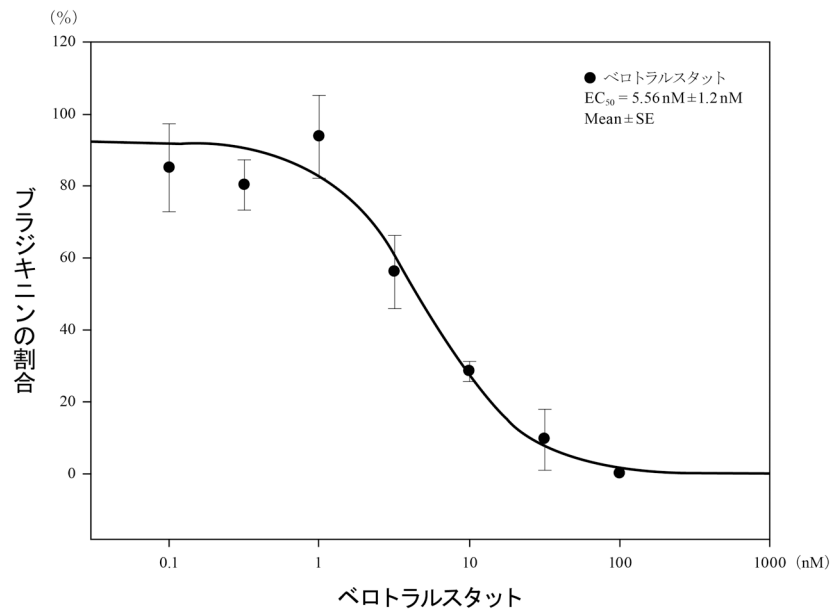
2) カリクレイン依存性ブラジキニン産生阻害作用 (*in vitro*)¹⁵⁾

プレカリクレイン (Prekallikrein : PKK) は活性化されてカリクレインとなり、高分子量キノーゲン (High-molecular-weight Kininogen : HK) を切断してブラジキニンを遊離する。

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (Human Umbilical Vein Endothelial Cells : HUVEC) を HK でコーティングし、PKK を各種濃度のベトラルスタット存在下でインキュベート後、ブラジキニンの産生量を測定した。その結果、ベトラルスタットによるブラジキニン遊離阻害の EC₅₀ は 5.56 ± 1.2 nmol/L (平均 ± SE) *であり、HK/PKK 依存性ブラジキニン産生の阻害が認められた。

※ : 2つの独立した試験で得られた4つの別々のアッセイの平均値 ± SE

ベトラルスタットの HUVEC におけるブラジキニン遊離阻害作用



3) 活性化ヒト血漿カリクレイン活性阻害作用¹⁵⁾

血漿カリクレイン活性の蛍光アッセイ法^{※1}を用いて、ヒト血漿中のペロトラルスタットの効力を測定した。

①健康被験者血漿におけるカリクレイン活性阻害作用 (*ex vivo*)^{※2}

健康被験者 2 例から採取した血漿におけるカリクレイン活性に対するペロトラルスタットの平均 EC₅₀ は 5.4 nmol/L であった。

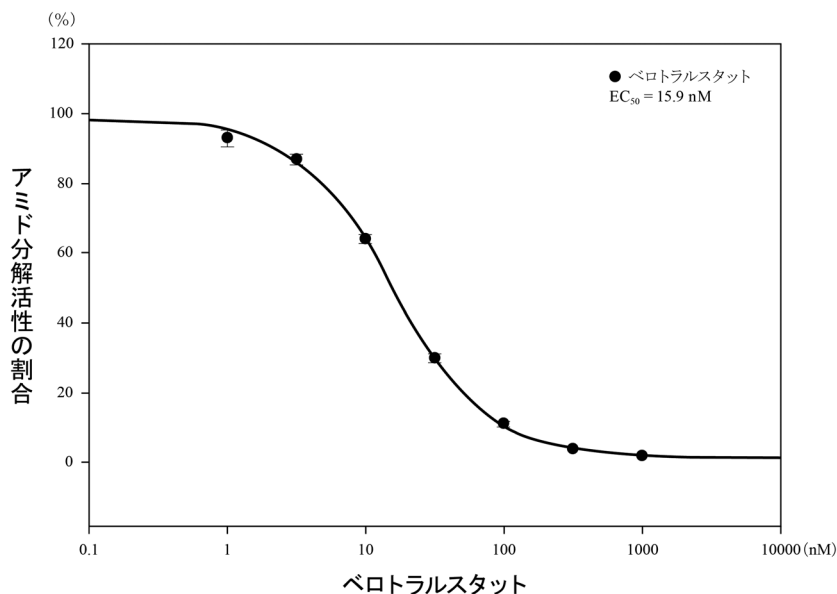
②HAE 患者血漿におけるカリクレイン活性阻害作用 (*ex vivo*)

HAE 患者 14 例から採取した血漿におけるカリクレイン活性に対するペロトラルスタットの各 EC₅₀ は、正常ヒト血漿中の値よりも高く 11.7~20.0 nmol/L の範囲であり、EC₅₀ (平均値±SE) は 15.9±0.57 nmol/L であった。

※1：エラグ酸活性化剤 (EAA) によって血漿が刺激されることにより PKK がカリクレインに変換され、これにより特異的な蛍光発生基質が切断される。カリクレイン活性は、この蛍光測定により定量することができる。

※2：生体そのものに薬剤を投与する *in vivo* と異なり、生体から血液、細胞や組織、臓器を取り出して薬剤を投与して反応を調べる方法。ラテン語の「生体外」に由来する。

ペロトラルスタットの HAE 患者血漿中のカリクレイン活性阻害作用^{※3}



※3：血漿試料は2回分析し、データを1分間当たりの相対蛍光単位でエクスポートした。カリクレイン活性率は、酵素反応の平均速度 (V_{mean}) として報告し、アミド分解活性の割合 (%) に変換した。すべてのHAE患者の濃度反応曲線からEC₅₀を算出した。図示したデータは対照に対する割合 (%) の平均値±SEである。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（健康被験者）

【101 試験】⁷⁾

健康被験者に本剤 10 mg [SN]^{注)}、30 mg [SN]^{注)}、100 mg [SN]^{注)}、250 mg [SN]^{注)}、500 mg [SN]^{注)}、1000 mg [SN]^{注)} を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下の通りであった^{※1)}。

※1：本試験は、健康被験者を対象としたパート 1（単回投与コホート）、パート 2（反復投与コホート）、パート 3（日本人コホート）の 3 つのパートから構成される、単回及び反復投与用量漸増試験である。ここでは、日本人データを要約した。

パート 1（外国人データ）

絶食下で本剤を最大 1000 mg [SN]^{注)} 単回経口投与したとき、欧米人被験者では、約 2～5 時間（中央値）で C_{max} に到達した。本剤を単回投与した時の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、30 mg [SN]^{注)} から 1000 mg [SN]^{注)} において用量比以上の増加を示したが、250 mg [SN]^{注)} から 500 mg [SN]^{注)} の間では C_{max} は用量比に応じた増加を示した。

本剤の尿中排泄及び腎クリアランス（CLR）は低く、いずれの用量コホートでも、未変化体として尿中に排泄されたのは投与量の 3%未満であった。

パート 3（日本人データ）

日本人被験者に本剤を 100 mg [SN]^{注)}、500 mg [SN]^{注)} 単回経口投与したとき、ベロトラルスタット濃度対時間プロファイルは、欧米人被験者のプロファイルと同様であった。

単回漸増投与後のペロトラルスタット血漿 PK パラメータ

本剤の投与量	30 mg [SN] ^{注)}	100 mg [SN] ^{注)}		250 mg [SN] ^{注)}		500 mg [SN] ^{注)}		1000 mg [SN] ^{注)}
人種 絶食/摂食 例数	欧米人 絶食 (n = 4) ^a	欧米人 絶食 (n = 6)	日本人 絶食 (n = 6)	欧米人 絶食 (n = 6)	欧米人 摂食 (n = 6)	欧米人 絶食 (n = 6)	日本人 絶食 (n = 6)	欧米人 絶食 (n = 6)
C _{max} (ng/mL) ^b	3.75 (23)	22.8 (46)	37.9 (24)	104 (24)	98.1 (42)	245 (59)	311 (24)	680 (19)
T _{max} (h) ^c	2.00 (1.00~ 3.00)	5.00 (5.00~ 5.00)	4.99 (2.00~ 5.00)	2.00 (2.00~ 5.00)	5.00 (1.00~ 6.00)	2.50 (2.00~ 5.00)	4.99 (2.00~ 5.18)	5.00 (3.00~ 6.00)
AUC _{0-24h} (ng·h/mL) ^b	21.9 (11)	203 (45)	348 (25)	995 (25)	944 (28)	2700 (43)	3420 (24)	7010 (11)
AUC _{0-96h} (ng·h/mL) ^b	19.2 (14)	354 (41)	553 (23)	1550 (20)	1850 (24)	4560 (38)	5740 (25)	13300 (9)
AUC _{0-inf} (ng·h/mL) ^b	25.0 (15) ^d	391 (48) ^e	720 (22)	1930 (16)	2720 (30)	5830 (36)	6940 (27)	16800 (13)
T _{1/2} (h) ^b	2.75 (42) ^d	45.1 (8) ^e	55.6 (26)	51.6 (32)	62.2 (35)	53.5 (18)	45.8 (13)	46.8 (20)
CL/F (L/h) ^b	1200 (15) ^d	256 (48) ^e	139 (22)	129 (16)	91.8 (30)	85.7 (36)	72.1 (27)	59.7 (13)
V _z /F (L) ^b	4760 (31) ^d	16600 (58) ^e	11100 (32)	9620 (42)	8240 (30)	6610 (42)	4760 (28)	4020 (17)

C_{max} = 最高血漿中濃度；T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間；AUC_{0-24h} = 0 時間から 24 時間までの濃度対時間曲線下面積；

AUC_{0-inf} = 0 時間から無限時間までの濃度対時間曲線下面積；T_{1/2} = 消失半減期；CL/F = 投与後の経口クリアランス；

V_z/F = 見かけの分布容積；CV = 変動係数；PK = 薬物動態

a : 合計 6 例が登録され、4 例のみが採用

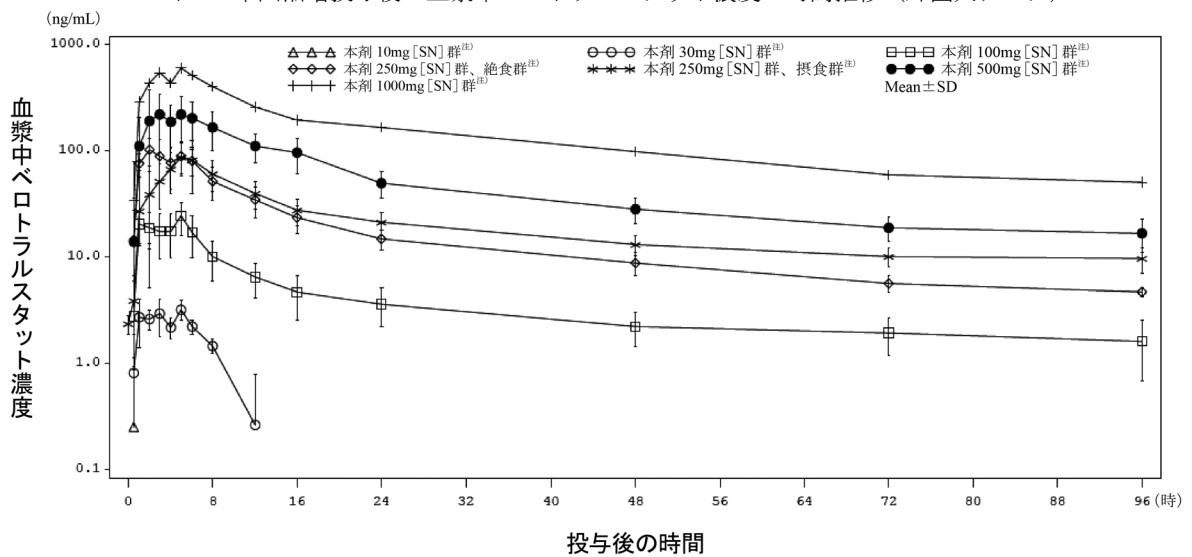
b : 幾何平均 (CV%)

c : 中央値 (範囲)

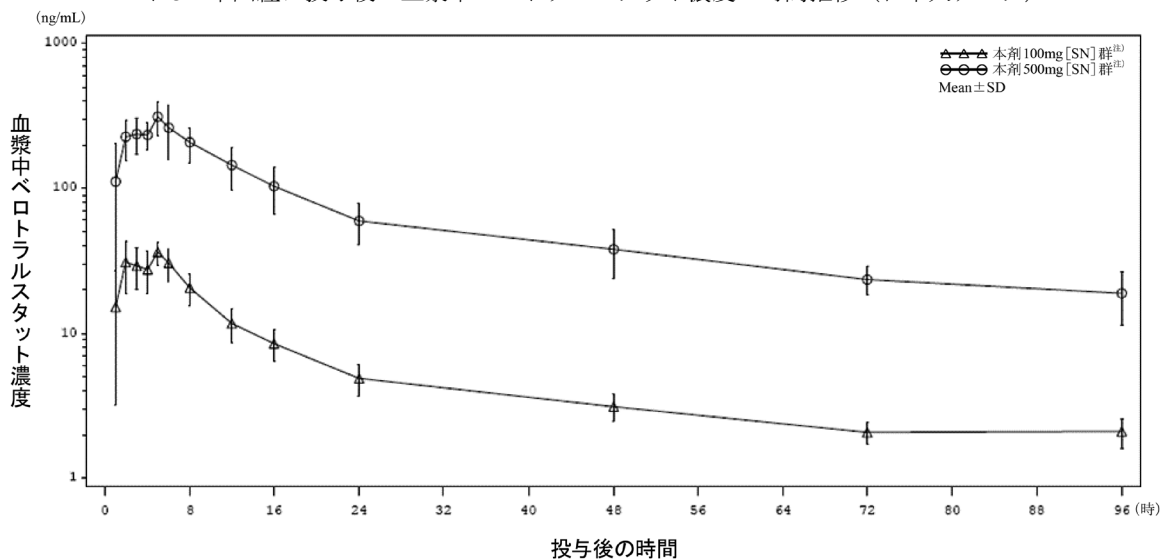
d : n = 3；e : n = 2

※：本剤 10 mg [SN]^{注)} 群において、本剤の血漿濃度は、投与後 0.5 時間時点での 1 例を除いたすべての被験者で検出下限値を下回り、PK パラメータは推定できなかった。

パート1：単回漸増投与後の血漿中ベロトラスタット濃度—時間推移（外国人データ）



パート3：単回経口投与後の血漿中ベロトラスタット濃度—時間推移（日本人データ）



注) 本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。
 通常、成人及び12歳以上の小児には、ベロトラスタットとして150mg（1カプセル）を1日1回経口投与する。

2) 反復投与（健康被験者）

【106試験】⁹⁾（外国人データ）

健康被験者に本剤 150 mg 又は 450 mg^{注)} を 14 日間反復投与した結果は以下の通りであった。

本剤 150 mg 投与群について、14 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値 (CV%) はそれぞれ 158 ng/mL (24.4%) 及び 2770 ng·h/mL (24%) であった。投与 1 日目に比べて蓄積比は 5.9 であった。PK 解析対象集団における本剤 450 mg^{注)} 投与時の 14 日目の C_{max} 及び AUC_{tau} の幾何平均値 (CV%) は、それぞれ 601 ng/mL (26.6%) 及び 10700 ng·h/mL (24.6%) であった。本剤の用量が 3 倍増加すると (450 mg^{注)})、14 日目のベロトラスタットの曝露量は約 4 倍増加した。

反復投与後のベロトラルスタット血漿 PK パラメータ (1 日目)

	PK 解析対象集団		PK/PD 解析対象集団 ^a
	150 mg (n=14)	450 mg ^{注)} (n=14)	450 mg ^{注)} (n=13)
AUC _{tau} (ng·h/mL) ^b	473.6 (21.4)	3340 (23.3)	3290 (23.9)
AUC _{0-24h} (ng·h/mL) ^b	471.7 (21.4)	3330 (23.4)	3270 (24.0)
C _{max} (ng/mL) ^b	48.58 (24.0)	258.9 (27.2)	256.8 (28.4)
T _{max} (h) ^c	2.00 (2.0~6.0)	5.00 (2.00~6.1)	4.00 (2.0~6.1)

PD = 薬力学 ; PK = 薬物動態

a : 本剤 450 mg^{注)} 群の 1 例が PK/PD 集団から除外され、1 日目は 13 例のデータを採用した。

b : 幾何平均 (算術%CV)

c : 中央値 (範囲)

反復投与後のベロトラルスタット血漿 PK パラメータ (14 日目)

	PK 解析対象集団		PK/PD 解析対象集団 ^a
	150 mg (n=14)	450 mg ^{注)} (n=11)	450 mg ^{注)} (n=10)
AUC _{0-24h} (ng·h/mL) ^b	2770 (24.0)	10700 (24.6)	10290 (21.8)
C _{max} (ng/mL) ^b	158.2 (24.4)	601.2 (26.6)	577.1 (24.2)
T _{max} (h) ^c	2.50 (1.0, 8.1)	3.00 (1.0~5.0)	3.05 (1.0~5.0)
T _{1/2} (h) ^{b,d}	40.00 (32.3)	39.27 (37.0)	39.12 (38.9)
C _{24h} (ng/mL) ^b	98.93 (22.4)	379.4 (27.3)	365.9 (26.4)
CL/F (mL/h) ^b	54120 (24.2)	42040 (28.7)	43740 (26.8)
V _z /F (mL) ^b	3123000 (39.9)	2383000 (49.5)	2470000 (48.8)
蓄積比 ^b	5.85 (13.9)	3.08 (21.9)	3.01 (22.2)

PD = 薬力学 ; PK = 薬物動態

a : 本剤 450 mg^{注)} 群の 1 例が PK/PD 集団から除外され、14 日目は 10 例のデータを採用した。

b : 幾何平均 (算術%CV)

c : 中央値 (範囲)

d : 14 日目の採取時間が 24 時間に制限されたため、より長い時間で採取された以前の研究でデータと比較し、平均値は過小評価された。

注) 本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。
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。

3) 単回投与 (HAE 患者)

【109 試験】¹⁶⁾ (外国人データ)

HAE 患者を対象に本剤 350 mg [SN]^{注)} (カプセル剤) 又は 750 mg [SN]^{注)} (カプセル又は液剤) ※を単回経口投与した薬物動態パラメータ及び薬力学的パラメータは以下の通りであった。

750 mg^{注)} 液剤の投与を受けた 6 例の T_{max} の中央値は投与後 2.05 時間 (範囲 : 1~5 時間) であった。

C_{max} の幾何平均値 (% CV) は 584 ng/mL (25.5%) で、0 時間から 24 時間までの濃度対時間曲線下面積 (AUC₀₋₂₄) の幾何平均値 (% CV) は 5670 ng·h/mL (17.3%) であった。液剤投与後のベロトラルスタット濃度の平均値は、投与後 1~24 時間ではカリクレイン阻害の EC₅₀ (9 ng/mL) の 16 倍以上を維持した。さらに、大部分の患者では、4 倍希釈アッセイで測定した *ex vivo* でのカリクレイン阻害率は、投与後 30 分~24 時間では 80%以上であった。

※ : 本試験では最終的に 750 mg 液剤のみが 6 例の患者に投与された。

4) 反復投与 (HAE 患者)

【301 試験】¹²⁾

HAE 患者を対象に本剤 110 mg^{注)}、150 mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した薬物動態パラメータ及び薬力学的パラメータは以下の通りである。

全体の血漿中ベロトラルスタット薬物濃度 (平均値±SD) は、本剤 110 mg^{注)} 及び 150 mg 群でそれぞれ 71±25ng/mL 及び 96±45ng/mL であった。本剤 150 mg 群では、血漿検体の 94%では血漿中ベロトラルスタット濃度がカリクレイン阻害の EC₅₀ の 4 倍を超えており、77%では EC₅₀ の 6 倍を超えていた。

すべての採取検体における血漿中ベロトラルスタット濃度 (ng/mL)

	本剤 110 mg ^{注)} (n = 6)	本剤 150 mg (n = 7)	プラセボ (n = 6)
要約統計量：すべての採取検体における血漿中ベロトラルスタット濃度 ^a			
測定検体数	30	35	27
平均値 (SD)	70.65 (50.219)	95.72 (58.299)	1.00 (0.000)
中央値	54.30	89.30	1.00
範囲	30.5~298.0	25.0~328.0	1.0~1.0
閾値濃度を超えた検体の割合 (%)			
> 4 × EC ₅₀	26/30 (86.7%)	33/35 (94.3%)	0/27
> 6 × EC ₅₀	15/30 (50.0%)	27/35 (77.1%)	0/27
> 8 × EC ₅₀	11/30 (36.7%)	20/35 (57.1%)	0/27

EC₅₀ = 50%有効濃度；PK = 薬物動態；SD = 標準偏差

a：採取タイミングに関係なく、被験者が治験薬を服用開始後のサンプルの要約統計

※：カリクレイン阻害 EC₅₀ は、*in vitro* で確認されたように 9 ng / mL であったが、本試験ではサンプルはさまざまな時点で採取された可能性があり、治験薬を服用開始後の評価が含まれていた。

【302 試験】¹³⁾ (外国人データ)

HAE 患者を対象に本剤 110 mg^{注)}、150mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した結果は以下の通りである。

HAE 患者の薬物濃度 (平均±SD) は、本剤 110 mg^{注)} 及び 150 mg 群でそれぞれ 66±30 ng/mL 及び 94±41ng/mL であった。本剤 150 mg 投与群では、血漿サンプルの 98%がカリクレイン阻害の EC₅₀ の 4 倍超のベロトラルスタット濃度であり、89%が EC₅₀ の 6 倍超であった。

すべての採取検体における血漿中ベロトラルスタット濃度 (ng/mL)

	本剤 110 mg ^{注)} (n = 41)	本剤 150 mg (n = 40)	プラセボ (n = 39)
要約統計量：すべての採取検体における血漿中ベロトラルスタット濃度 ^a			
測定検体数	194	185	179
平均値 (SD)	65.7 (30.42)	94.0 (41.01)	1.0 (0.00)
中央値	58.90	84.20	1.00
範囲	8.3~159.0	17.6~266.0	1.0~1.0
閾値濃度を超えた検体の割合 (%)			
> 4 × EC ₅₀	174/194 (89.7%)	182/185 (98.4%)	0/179
> 6 × EC ₅₀	114/194 (58.8%)	164/185 (88.6%)	0/179
> 8 × EC ₅₀	61/194 (31.4%)	129/185 (69.7%)	0/179

EC₅₀ = 50%有効濃度；PK = 薬物動態；SD = 標準偏差

a：採取タイミングに関係なく、被験者が治験薬を服用開始後のサンプルの要約統計。

※：カリクレイン阻害 EC₅₀ は、*in vitro* で確認されたように 9 ng / mL であったが、本試験ではサンプルはさまざまな時点で採取された可能性があり、治験薬を服用開始後の評価が含まれていた。

注) 本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。
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 150 mg (1 カプセル) を 1 日 1 回経口投与する。

(3) 中毒域

該当資料なし。

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

【103 試験】(外国人データ) ¹⁷⁾

健康被験者 22 例に本剤 300mg ^{注)} を高脂肪食^{*}摂取後及び空腹時に投与した。最小二乗幾何平均比 [食後投与/空腹時投与] (90%CI) は、 C_{max} 112 (103~122) %、 AUC_{0-72h} 103 (95.3~111) %、及び AUC_{0-inf} 102 (93.2~111) %であった。 T_{max} の中央値は空腹時が 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、ベロトラルスタットの曝露量に影響はなかった。 C_{max} 及び AUC において 90%CI は 80~125%境界の範囲内であり、食事の影響は認められなかった。

※：高脂肪食：摂取カロリーの 50%以上が脂肪由来の食事

本剤 300 mg ^{注)} の食後と空腹時に対する選択薬物動態パラメータの統計解析^{***}

パラメータ	例数 食後/空腹時	最小二乗幾何平均 食後/空腹時	最小二乗幾何平均比 (%) 食後/空腹時	90%CI
AUC_{0-last} (ng·h/mL)	22/22	2487/2415	103.0	95.3~111.2
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	22/22	3347/3286	101.9	93.2~111.3
C_{max} (ng/mL)	22/22	142/126	112.0	102.8~122.0

AUC_{0-last} = 0 時間から測定可能な最終時点までの濃度対時間曲線下面積

※※：混合効果モデルにおいて、治療順序、期間、治療は固定効果、被験者はランダム効果とみなされた。

2) 併用薬の影響

①シクロスポリン ¹⁸⁾ (外国人データ)

健康被験者に本剤 350 mg [SN] ^{注)} 及びシクロスポリン 600 mg を単回経口投与したときの、ベロトラルスタットの薬物動態を検討した。

- 1 日目 (単独投与時)：本剤 350 mg [SN] ^{注)}
- 14 日目 (シクロスポリン併用時)：シクロスポリン 600 mg 単回投与、1 時間後に本剤 350 mg 投与 [SN] ^{注)}

ベロトラルスタットの T_{max} 中央値は、単独投与時 3 時間、シクロスポリン併用時 6 時間であった。また、被験者間の T_{max} の差の中央値 (90%CI) は 2.00 時間 (-3.00~4.00) であった。シクロスポリンと併用した場合、ベロトラルスタットの幾何平均 C_{max} は、単独投与時 140 ng/mL であり、シクロスポリン併用時は 174 ng/mL に増加した。幾何平均 AUC_{0-72h} は、単独投与時 2460 ng·h/mL からシクロスポリン併用時 3810 ng·h/mL に増加した。単独投与時幾何平均 (90%CI) に対するシクロスポリン併用時の C_{max} 比は 1.25 (1.05~1.48) であった。 AUC_{0-72h} 及び AUC_{0-inf} 比は、それぞれ 1.55 (1.40~1.72) 及び 1.69 (1.50~1.91) であった。ベロトラルスタットの幾何平均 $T_{1/2}$ は、1 日目と 14 日目は共にほぼ同じであったものの 14 日目の方が長かった。

ベロトラルスタットの薬物動態に及ぼすシクロスポリンの影響※

パラメータ	例数 単独投与時/ シクロスポリン併用時	幾何平均 単独投与時/ シクロスポリン併用時	比率 ^a	90%CI	CV _w ^b (%)
AUC _{0-72h} (ng・h/mL)	17/17	2460/3810	1.55	1.40~1.72	17.7
AUC _{0-inf} ^c (ng・h/mL)	17/15	3020/5100	1.69	1.50~1.91	19.2
C _{max} (ng/mL)	17/17	140/174	1.25	1.05~1.48	29.6

a：幾何平均比

b：CV_w (%)：被験者内変動係数

c：AUC_{0-inf}は、T_{1/2}のR²が0.7未満であったため1被験者について算出できなかった。この被験者はAUC_{0-72h}及びC_{max}の解析に含めた。

※：固定効果として対象日、ランダム効果として被験者を含む、自然対数変換したPKパラメータの混合効果モデルから得られた結果を示した。

②ミダゾラム²⁰⁾ (外国人データ)

健康被験者に本剤150 mg、ミダゾラム (CYP3A4 基質) 4 mg を経口投与したときの、ミダゾラムの薬物動態を検討した。

- 1日目：ミダゾラム4 mg、トルブタミド500 mg、オメプラゾール40 mg、デキストロメトルファン30 mg を経口投与
- 3~11日目：本剤150 mg を定常状態になるまで1日1回9日間反復経口投与
- 12日目：ミダゾラム4 mg、トルブタミド500 mg、オメプラゾール40 mg、デキストロメトルファン30 mg、本剤150 mg を経口投与
- 13日目：本剤150 mg を経口投与

本剤はCYP3A4の阻害剤であり、ミダゾラムの幾何最小二乗平均比 [12日目 (併用) / 1日目 (非併用)] (90%CI) は、C_{max} で145% (129~163)、AUC_{0-48h} で224% (205~1244)、及びAUC_{0-inf} で222% (203~1242) であった。

③アムロジピン¹⁹⁾ (外国人データ)

健康被験者に本剤150 mg、アムロジピン (CYP3A 基質) 5 mg を経口投与したときの、アムロジピンの薬物動態を検討した。

- 1日目：アムロジピン5 mg
- 14~25日目：本剤150 mg
- 23日目：アムロジピン5 mg、本剤150 mg

アムロジピンのAUC_{inf}及びAUC_{0-144h}の最小二乗幾何平均 (95%CI) 比率 [23日目 (アムロジピン + ベロトラルスタット) / 1日目 (アムロジピン単独)] は、各々177.3% (158.6~198.3) 及び177.2% (163.1~192.5) であった。C_{max}の最小二乗幾何平均 (95%CI) 比率も上昇しているが程度は低かった [144.63% (127.21~164.45)]。

1日用量150 mgの本剤はアムロジピン代謝の阻害剤であり、曝露量の増加は2倍未満であった。

④デキストロメトルファン²⁰⁾ (外国人データ)

健康被験者に本剤150 mg、デキストロメトルファン (CYP2D6 基質) 30 mg を経口投与したときの、デキストロメトルファンの薬物動態を検討した。

- 1日目：ミダゾラム4 mg、トルブタミド500 mg、オメプラゾール40 mg、デキストロメトルファン30 mg を経口投与
- 3~11日目：本剤150 mg を定常状態になるまで1日1回9日間反復経口投与
- 12日目：ミダゾラム4 mg、トルブタミド500 mg、オメプラゾール40 mg、デキストロメトルファン30 mg、本剤150 mg を経口投与
- 13日目：本剤150 mg を経口投与

本剤は CYP2D6 の阻害剤であり、デキストロメトルファン[®]の幾何最小二乗平均比 [12 日目 (併用) / 1 日目 (非併用)] (90%CI) は C_{max} 及び AUC_{0-48h} は、それぞれ 196% 及び 178% であった。

⑤ ジゴキシシ 18[®] (外国人データ)

健康被験者に本剤 350 mg [SN]^{注)} 投与 1 時間後にジゴキシシ 0.25 mg を反復経口投与 (各 2 回) したときの、薬物動態を検討した。

- 1 日目: ジゴキシシ 0.25 mg
- 11~18 日目: 本剤 350 mg [SN]^{注)}
- 19 日目: 本剤 350 mg [SN]^{注)} 投与 1 時間後にジゴキシシ 0.25 mg
- 20~21 日目: 本剤 350 mg [SN]^{注)}

ジゴキシシの T_{max} の中央値は、ジゴキシシ単独投与時 1.50 時間、本剤併用時 1.00 時間であった。また、被験者間の T_{max} (90%CI) の差の中央値は -0.500 (-0.500~0) 時間であった。ジゴキシシの C_{max} は、ジゴキシシ単独投与時 0.850 ng/mL から本剤併用時 1.35ng/mL に増加した。幾何平均 AUC_{0-72h} は、ジゴキシシ単独投与時 8.68 ng·h/mL から本剤併用時 12.8ng·h/mL に増加した。ジゴキシシ単独投与時幾何平均 (90%CI) に対する本剤併用時の C_{max} 比は 1.58 であった (1.20~2.09)。ジゴキシシ単独投与時幾何平均 (90%CI) に対する本剤併用時の AUC_{0-72h} 及び AUC_{0-inf} 比は、それぞれ 1.48 (1.22~1.79) 及び 1.31 (1.15~1.50) であった。ジゴキシシの T_{1/2} はジゴキシシ単独投与時と本剤併用時共にほぼ同じであった。

ジゴキシシの薬物動態に及ぼすベロトラルスタットの影響^{*}

パラメータ	例数 単独投与時/ 本剤併用時	幾何平均 単独投与時/ 本剤併用時	比率 ^a	90% CI	CV _w ^b (%)
AUC _{0-72h} (ng·h/mL)	17/17	8.68/12.8	1.48	1.22~1.79	33.2
AUC _{0-inf} ^c (ng·h/mL)	17/16	14.2/18.6	1.31	1.15~1.50	33.2
C _{max} (ng/mL)	17/17	0.850/1.35	1.58	1.20~2.09	50.1

a : 比率 = 比較用の幾何平均比

b : CV_w (%) : 被験者内変動係数

c : AUC_{0-inf} は、T_{1/2} の R² が 0.7 未満であったため被験者 1 例について算出できなかった。この被験者は AUC_{0-72h} 及び C_{max} の解析に含めた。

※ : 対象日を固定効果、被験者をランダム効果として含む、自然対数変換した PK パラメータの混合効果モデルから得られた結果を示した。

⑥ トルブタミド 20[®] (外国人データ)

健康被験者に本剤 150 mg、トルブタミド (CYP2C9 基質) 500 mg を経口投与したときの、薬物動態を検討した。

- 1 日目: トルブタミド 500 mg、ミダゾラム 4 mg、オメプラゾール 40 mg、デキストロメトルファン 30 mg を経口投与
- 3~11 日目: 本剤 150 mg を定常状態になるまで 1 日 1 回 9 日間反復経口投与
- 12 日目: トルブタミド 500 mg、ミダゾラム 4 mg、オメプラゾール 40 mg、デキストロメトルファン 30 mg、本剤 150 mg を経口投与
- 13 日目: 本剤 150 mg を経口投与

本剤は CYP2C9 の弱い阻害剤であり、トルブタミドの幾何最小二乗平均比 (12 日目/1 日目) (90%CI) は、C_{max} で 1.19 (1.11~1.27)、AUC_{0-48h} で 1.73 (1.63~1.85)、及び AUC_{0-inf} で 2.02 (1.87~2.19) であった。

注) 本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。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 150 mg (1 カプセル) を 1 日 1 回経口投与する。

2. 薬物速度論的パラメータ⁷⁾

(1) 解析方法

日本人健康被験者を対象に薬物動態を検討した 101 試験（パート3）において、本剤 100 mg [SN]^{注)}、500 mg [SN]^{注)}を単回経口投与後、96 時間後までの血中濃度測定データ 14 点、及び 72 時間後までの尿中濃度測定データを収集し、ノンコンパートメント解析（WinNonlin Version 6.4、米国 Pharsight Corp 社）を用いて推定した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし。

(3) 消失速度定数

$\lambda_z = 0.012$ (26) h^{-1} [幾何平均値 (%CV)] (100 mg 単回投与時)

(4) クリアランス

$\text{CL/F} = 139$ (22) L/h [幾何平均値 (%CV)] (100 mg 単回投与時)

(5) 分布容積

$V_z/F = 11,100$ (32) L [幾何平均値 (%CV)] (100 mg 単回投与時)

(6) その他

該当資料なし。

注) 本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。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 150 mg (1 カプセル) を 1 日 1 回経口投与する。

3. 母集団（ポピュレーション）解析²¹⁾

(1) 解析方法

3-コンパートメント線形排泄モデル

(2) パラメータ変動要因

本剤の薬物動態パラメータのうち、クリアランスについて年齢、ビリルビン、ALT、体重及び臓器障害が与える影響を検討するために、母集団薬物動態解析を 12 試験（101、102、103、105、106、107、108、112、113、203、204、302 試験）より得られた 753 例（10087 検体）について実施した（101 試験には、日本人被験者 22 例の PK データが含まれる）。

CL 及び分布容積に及ぼす体重の影響を考慮し、最終モデル（シミュレーション被験者 1000 例）に基づいてシミュレーション^{*}し、体重別のそれぞれの集団における PK プロファイル及びパラメータを予測した（表 1）。

※：シミュレーションは、HAE 患者に臨床試験用製剤（ベロトラルスタットとして 150 mg 含有）を 1 日 1 回食後に投与することを想定し、その他の共変量（ビリルビン、ALT、年齢）は、203、204、302 試験の HAE 患者集団に由来する多変量の対数正規分布からシミュレートした。

表1 母集団別の本剤 150 mg を 1 日 1 回投与したときの PK パラメータの幾何平均値 (%CV) の予測

	AUC, 初回投与 (ng・h/mL)	C _{max} , 初回投与 (ng/mL)	AUC, 定常状態 (ng・h/mL)	C _{max} , 定常状態 (ng/mL)
体重 40～60 kg	816 (31.3)	67 (34.4)	2574 (36.7)	155 (33.9)
体重 60～80 kg	644 (31.2)	51 (33.9)	2211 (38.3)	129 (35.6)
体重 80～100 kg	509 (30.1)	40 (32.5)	1951 (37.0)	111 (34.3)
体重 100～120 kg	438 (32.0)	34 (34.0)	1818 (36.9)	101 (34.7)
年齢 12～18 歳 体重 40～60kg	820 (34.4)	67 (38.2)	2515 (38.6)	153 (36.8)

AUC = 濃度対時間曲線下面積 ; C_{max} = 最高血漿中濃度 ; CV = 変動係数 ; PK = 薬物動態

クレアチニンクリアランス、推定糸球体濾過率、BMI、性別及び人種は PK に影響を及ぼさなかった。

クリアランス及び分布容積に対し影響した共変量は体重であり、体重 40～60kg の HAE 患者は、体重 80～100kg の患者よりも C_{max} 及び AUC が約 1.6 倍高いと予想された (表 2)。また、年齢が 12～18 歳、体重 40～60kg の HAE 患者は、体重 80～100kg の HAE 患者よりも C_{max} 及び AUC が 1.5 倍高いと予測された。

表 2 曝露量の増加が予想されるサブグループにおける本剤 150 mg 1 日 1 回の曝露量の母集団 PK 推定値

母集団 PK モデルの シミュレーション集団	シミュレーション C _{max} (ng/mL)		シミュレーション AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	
	最小二乗幾何平均 (%CV)	比	最小二乗幾何平均 (%CV)	比
体重 80～100 kg (参考)	132 (8.8)	1	2232 (10.5)	1
体重 60～80 kg	162 (10.6)	1.2	2693 (12.2)	1.2
体重 40～60 kg	215 (13.0)	1.6	3492 (14.2)	1.6
年齢 12～18 歳 体重 40～60 kg	200 (16.4)	1.5	3273 (16.9)	1.5

中等度及び重度の肝機能障害患者では、健康被験者に比べて C_{max} は約 50% 高く、AUC_{0-inf} は 38% 増加した。また、中等度及び重度の肝機能障害患者での定常状態の C_{max} は 240 ng/mL と予測され、QT 延長の規制上の閾値である ΔΔQTcF の両側 90%CI 上限値が 10 msec となる血漿中ベロトラルスタット濃度 222 ng/mL を超えた。

<参考情報>

ΔΔQTcF の両側 90%CI 上限が 10 msec になると想定される患者の体重は、106 試験の結果を用いたモデルシミュレーションの推定で、30 kg と想定されている。(「VII. 10. (3) 低体重の患者」の項参照)

体重 (kg)	幾何平均C _{max} (ng/mL)	平均ΔΔQTcF (msec)	両側90% CI 上限 (msec)
30	222	6.2	10

食事又は腎機能障害は曝露量に影響を及ぼさなかった。

4. 吸収⁷⁾ (外国人データ)

臨床薬物動態試験の結果、本剤経口投与後の C_{max} は単回投与及び反復投与のいずれにおいても約 2~6 時間後に到達した。絶食下で本剤最大 1000 mg [SN]^{註)} を単回経口投与及び最大 500 mg [SN]^{註)} 1 日 1 回反復経口投与した被験者群において、長い吸収相の後に、分布/排泄相が認められ、第 2 のピークは投与後約 5 時間の食後に認められたことより、本剤が腸肝再循環を受ける可能性があることが示された。

注) 本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。
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 150 mg (1 カプセル) を 1 日 1 回経口投与する。

<参考>

Wistar Han (WH) ラットに経口投与後、本剤は効率的に吸収され、 T_{max} は 2 時間であった。 $T_{1/2}$ は 18.5 時間であった。静脈内投与と比較した経口投与時のバイオアベイラビリティは 33%と推定された。また、サルにおいて本剤は経口投与後に吸収され T_{max} は 2~6 時間であった。平均 $T_{1/2}$ は 22.7 時間であった。静脈内投与と比較した経口投与時のバイオアベイラビリティは 45%と推定された。

雄カニクイザル (n=3) に [¹⁴C] BCX7353 を強制経口投与 (注射用水中 30 mg/kg) して BCX7353 の吸収を測定した。その結果、経口投与後の吸収率は 51.5%と算出された。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし。

<参考>²²⁾

妊娠ラット、妊娠ウサギを用いた生殖発生毒性試験の一環として、ベロトラルスタットの反復投与後のトキシコキネティックスを評価した。妊娠ラット及び妊娠ウサギで本剤の胎盤移行が示されたが、ラット及びウサギの胎児血漿中の C_{max} は母動物血漿中の C_{max} のそれぞれ 4~7%及び 7~11%であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし。

<参考>²³⁾

妊娠ラットを用いた生殖発生毒性試験の一環として、ベロトラルスタットの反復投与後のトキシコキネティックスを評価した。ラットを用いて乳汁による曝露量を評価したところ、授乳 (LD) 14 日目の出生児における本剤の C_{max} は、母体血漿中の約 5%の濃度で検出された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし。

<参考>²⁴⁾

雄 WH ラット並びに無処置雄 LE ラットに [¹⁴C] ベロトラルスタット [(目標投与量; 30 mg/kg) を単回経口投与した後の組織分布を検討した。投与後 0.5 時間までに全組織に広く分布し、大部分の組織で投与後 8 時間までに C_{max} に達し、脊髄における C_{max} 濃度は 128 ng eq/g であった。

(5) その他の組織への移行性

血球への移行性²⁵⁾

一晚絶食後の男性被験者 7 例に、放射標識した本剤 100 μCi ^{14}C (3.7 MBq)^{注)} と非標識の本剤 350 mg [SN]^{注)} (遊離塩基約 300 mg) の混合液を単回経口投与し、血液及び血漿試料を投与後 336 時間まで採取した。血漿中では、総放射能の C_{max} (幾何平均値) は 398 ng eq/mL で、本剤の C_{max} (幾何平均値) 182 ng/mL の約 2 倍であり、大部分の未変化体が代謝物に変換されたことが示され、血漿中 $T_{1/2}$ の平均値は、総放射能で 87.1 時間及びベロトラルスタットで 84.8 時間と同様であった。

総放射能の全血中と血漿中の C_{max} の平均比率は 0.92 (範囲: 0.8~1.05) であり、総放射能は主に血漿中に存在し、赤血球への移行性は低いことが示された。

注) 本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。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 150 mg (1 カプセル) を 1 日 1 回経口投与する。

(6) 血漿蛋白結合率²⁶⁾

健康被験者に本剤 150 mg を経口単回投与した試験において薬物動態を検討した。この結果から、健康被験者において本剤の血漿蛋白結合率は約 99%であった。

肝機能障害を有する被験者及び健康被験者を対象とした
臨床試験で推定された血漿ベロトラルスタットの非結合型分画 (%) の概要

群	健康被験者	軽度肝機能障害患者	中等度肝機能障害患者	重度肝機能障害患者
1 時間後の非結合型分画 (%) (中央値)	0.90	1.55	1.70	2.35
範囲	0.80~1.10	1.50~1.60	1.70~1.70	1.80~2.80

<参考>²⁸⁾

ヒト、ラット、マウス、サル及びウサギの血漿に対するベロトラルスタットの血漿タンパク結合率を、迅速平衡透析及び LC-MS/MS を用いて評価した。(in vitro)

ベロトラルスタット (3 μM) の血漿タンパク結合率は、ヒト、ラット、マウス、サル及びウサギの血漿でそれぞれ 98.7%、98.9%、99.4%、74.1%及び 81.9%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²⁵⁾ (外国人データ)

一晚絶食後の男性被験者 7 例に、放射標識した本剤 100 μCi ^{14}C (3.7 MBq)^{注)} と非標識の本剤 350 mg [SN]^{注)} の混合液を単回経口投与した。ベロトラルスタットの未変化体は血漿 AUC の 34%を占め、代謝物全体が 39%を占めた。主な代謝部位は肝臓であった。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率²⁷⁾ (外国人データ)

健康被験者において、プローブ基質薬を用いて、ベロトラルスタット、プローブ基質、及びプローブ代謝産物の血漿中濃度を測定し、血漿中のプローブ及び代謝物の濃度から PK パラメータを推定し、肝臓及び腸の CYP3A4 (ミダゾラム静脈内及び経口投与)、CYP2C9 (トルブタミド)、CYP2C19 (オメプラゾール)、CYP2D6 (デキストロメトルファン) 酵素活性に対するベロトラルスタットの影響を評価した。ベロトラルスタットは、 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ により測定した

デキストロメトर्फアン (CYP2D6)、経ロミダゾラム (CYP3A4)、トルブタミド (CYP2C9) 及びオメプラゾール (CYP2C19) の曝露量をそれぞれ 7.9 倍、3.7 倍、3.9 倍及び 2.1 倍増加させ、静脈内投与ミダゾラム (肝 CYP3A4) の曝露量を 1.9 倍増加させた。

これらのことより、ベロトラスタットは CYP2D6、CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19 の阻害作用を有することが示された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率²⁵⁾ (外国人データ)

一晚絶食後の男性被験者 7 例に、放射標識した本剤 100 μCi ^{14}C (3.7 MBq)^{注)} と非標識の本剤 350 mg [SN]^{注)} の混合液を単回経口投与し、血液及び血漿試料を投与後 336 時間まで、また、ベロトラスタット定量用血漿試料を投与後 144 時間まで採取し評価した。

血漿中には、8 種類のベロトラスタットの代謝物が認められ、そのうち 5 種類は断片パターンや既存の標準物質に基づいて同定されたが、3 種類は未同定である。8 種類の代謝物はいずれも薬理活性を示すか確認されていない。24 時間までの総放射能の曝露量に占める割合が単独で 10%を超える循環代謝物はなかった。

注) 本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。

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

7. 排泄²⁵⁾ (外国人データ)

一晚絶食後の男性被験者 7 例に、放射標識した本剤 100 μCi ^{14}C (3.7 MBq)^{注)} と非標識の本剤 350 mg [SN]^{注)} (遊離塩基約 300 mg) の混合液を単回経口投与した。投与 1176 時間 (49 日目) までに投与された放射能の 85.5%が糞便中及び尿中に排泄された (糞便中：77.4%、尿中：8.1%)。

注) 本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。

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

8. トランスポーターに関する情報²⁹⁾

主要なヒトトランスポーターの阻害剤及び基質としてのベロトラスタットを一連の試験で評価した。

in vitro 試験において、P-gp、BCRP、有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター (OAT) 1、OAT3、有機カチオントランスポーター (OCT) 2、多剤及び毒素化合物排出タンパク質 (MATE) 1、及び MATE2-K をベロトラスタットが阻害するかを評価したところ、ベロトラスタットは、P-gp (IC_{50} : 0.492 μM)、BCRP (IC_{50} : 12.0 μM)、MATE1 (IC_{50} : 3.53 μM)、及び MATE2-K (IC_{50} : 4.60 μM) を阻害した。OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、及び OCT2 に対するベロトラスタットの IC_{50} は、8.9 μM までの濃度が測定できなかった。

追加の *in vitro* 試験では、多剤耐性蛋白質 (MRP) 2、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1A2、及び OATP2B1 をベロトラスタットが阻害するかを、それ以前の試験よりも高い濃度で評価したところ、ベロトラスタットは、OATP1B1 (IC_{50} : 13.2 μM)、OCT2 (IC_{50} : 13.3 μM)、及び OATP1A2 (IC_{50} : 11.3 μM) を阻害した。ベロトラスタットの濃度 30 μM まででは、OATP1B3、OAT1、OAT3、及び OATP2B1 に対する阻害は 50%未満であり、ベロトラスタットの濃度 100 μM まででは、MRP2 に対する阻害は 50%未満であった。また、ベロトラスタットは、10 μM までの濃度では胆汁酸塩排出ポンプの阻害剤とはならなかった。

また、トランスポーター基質としてベロトラルスタットを *in vitro* で評価したところ、イヌ腎尿細管上皮細胞由来 (MDCK) II-多剤耐性 (MDR) 1 と MDCKII-BCRP のベロトラルスタットの排出比は、阻害剤の非存在下では 2 を上回り、阻害剤の存在下では 2 未満であり、ベロトラルスタットは、少なくとも *in vitro* では、P-gp 及び BCRP の基質であることが示された。OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、及び MATE-2K を発現細胞におけるベロトラルスタットの取り込み比は、阻害剤の非存在下及び存在下のいずれでも 2 未満であり、ベロトラルスタットは OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、及び MATE2-K の基質ではないことが示された。

9. 透析等による除去率

該当資料なし。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者 (外国人データ) ³⁰⁾

異なる程度の腎機能を有する患者を対象として、本剤 200 mg ^{注)} の単回経口投与時の薬物動態を評価した。最小二乗幾何平均比 (重度の腎機能障害患者 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m² と定義、透析には至らない) 対健康被験者) (90%CI) は、C_{max} で 139% (87.4~220)、AUC_{0-120h} で 109% (68.9~171)、及び AUC_{0-inf} で 105% (66.9~165) であった。重度の腎機能障害患者ではベロトラルスタットの C_{max} が健康被験者に比し約 39%上昇したが、AUC_{0-120h} 及び AUC_{0-inf} にはほとんど影響を及ぼさなかった。ベロトラルスタット未変化体の尿中排泄量は、重度の腎機能障害患者 (n = 5) では健康被験者の 1/4 であり、腎クリアランス (CL_R) は、重度の腎機能障害患者では健康被験者の 1/5 であったが、本試験の健康被験者のベロトラルスタット尿中排泄量は投与量の 3%未満であり、重度の腎機能障害を有する患者の CL_R 低値に関しては、曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

ベロトラルスタットの血漿 PK パラメータ

PK パラメータ ^a	健康被験者 (n = 7)	重度の腎機能障害患者 (n = 7)	最小二乗幾何平均比 (%) (90% CI) ^d
AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	2070 (44)	2160 (56)	105 (66.9~165)
AUC _{0-120h} (ng・h/mL)	1610 (41)	1740 (59)	109 (68.9~171)
C _{max} (ng/mL)	88.7 (39)	123 (62)	139 (87.4~220)
T _{1/2} (h)	66.1 (27)	59.2 (13)	N/A
T _{max} (h) ^b	6 (1.5~6)	5 (1.5~6)	N/A
CL _R (mL/h) ^c	2930 (20)	508 (96)	N/A

AUC_{0-inf} = 0時間から無限時間までの濃度対時間曲線下面積；AUC_{0-120h} = 0時間から120時間までの濃度対時間曲線下面積；CL_R = 腎クリアランス；C_{max} = 最高血漿中濃度；N/A = 該当なし；PK = 薬物動態；T_{1/2} = 消失半減期；T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間

a : 幾何平均 (CVb%)

b : 中央値 (範囲)

c : 重度の腎機能障害患者 n=5

d : 重度の腎機能障害患者対健康被験者

注) 本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。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 150 mg (1 カプセル) を 1 日 1 回経口投与する。

(2) 肝機能障害患者 (外国人データ) ¹⁰⁾

異なる程度の肝機能を有する患者を対象として、本剤 150mg 単回経口投与時の薬物動態を評価した。軽度の肝機能障害を有する患者と健康被験者の比は、C_{max} で 101%、AUC_{0-240h} は 102%、AUC_{0-inf} は 104%であった。軽度の肝機能障害を有する患者のベロトラルスタットの血漿中曝露量は、健康被験者と類似していた。

健康被験者と比較して、中等度の肝機能障害を有する患者では血漿中ペロトラルスタットの C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、それぞれ約 64%及び 62%高かった。(「V. 5. (2). 3) QT/QTc 評価試験」の項参照)

ペロトラルスタットの血漿 PK パラメータ

PK パラメータ	健康被験者 (n = 6)	軽度の肝機能障害 Child-Pugh 分類 A (n = 6)	中等度の肝機能障害 Child-Pugh 分類 B (n = 6)	重度の肝機能障害 Child-Pugh 分類 C (n = 6)
AUC_{0-inf} 平均値±標準偏差 (ng·h/mL)	1050±537	1090±462	1700±560	861±164
AUC_{0-240h} 平均値±標準偏差 (ng·h/mL)	858±428	878±367	1320±442	730±261
C_{max} 平均値±標準偏差 (ng/mL)	55.1±35	56.3±37.6	90.1±45	64.5±36.3
$T_{1/2}$ 平均値±標準偏差 (h)	96.3±41.9	102±49.1	125±15.6	125±41.8
$T_{1/2}$ 中央値 (範囲) (h)	93 (39~152)	110 (20~165)	127 (100~146)	113 (92~184)
T_{max} 平均値±標準偏差 (h)	3.5±2.43	3.3±2.2	5±1.3	2.9±1.9
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}	/	1.01 [0.54~1.88]	1.77 [0.95~3.29]
	AUC_{0-240h}	/	1.04 [0.62~1.77]	1.70 [1.00~2.87]

PK = 薬物動態； AUC_{0-inf} = 0時間から無限時間までの濃度対時間曲線下面積； AUC_{0-240h} = 0時間から240時間までの濃度対時間曲線下面積； C_{max} = 最高血漿中濃度； $T_{1/2}$ = 消失半減期； T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間

(3) 低体重の患者²¹⁾

ペ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、低体重の患者ではペ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。

(「VII. 3. (2) パラメータ変動要因」の項参照)

11. その他

該当資料なし。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない。

2. 禁忌内容とその理由

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

[解説]

医薬品における一般的な注意事項であり、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者においては、重篤な過敏症の症状が発現するおそれがあることから設定した。

本剤に含まれる有効成分及び添加剤は、「Ⅳ. 2. 製剤の組成」の項を参照すること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない。

5. 重要な基本的注意とその理由

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]

[解説]

8.1 (1) HAE 患者を対象とした本剤の臨床試験は、HAE の長期の発作抑制に対する有効性及び安全性を確認する目的で実施されており、本剤の急性発作に対する治療効果は確認されていないため設定した。なお、本剤投与下においても急性発作は生じることから、急性発作に対する HAE 発作治療薬による適切な処置ができる体制を整えておくことは重要である。

8.1 (2) 非臨床試験及び臨床試験の成績から肝機能障害や QT 延長等が発現する可能性も否定できないことから、これらの内容について注意喚起を行うことが重要であるため設定した。

8.2 本剤の臨床試験において、QT 延長を起こしやすい患者は除外されていたこと、また、承認時までに本剤 150 mg 投与による QT 延長の報告はないが、QT/QTc 試験で本剤の高用量 (450 mg^{注)}) 投与時に QT 間隔の延長がみられ、本剤の血中濃度上昇時に QT 延長等が発現する可能性が否定できないことから設定した。

注) 本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。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 150 mg (1 カプセル) を 1 日 1 回経口投与する。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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]

[解説]

これらの合併症・既往歴等を有する患者は本剤の臨床試験から除外されており、QT 延長の悪化又は発現のリスクに関する情報がないことから、注意喚起を行う目的で設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない。

(3) 肝機能障害患者

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]

[解説]

肝機能障害を有する患者を対象とした本剤の薬物動態試験において、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者では定常状態の推定 C_{max} が 240 ng/mL まで上昇する可能性があることから設定した¹⁰⁾。

Thorough QT 試験において、本剤高用量（450 mg^{注1)}）投与時の曝露量は承認用量である 150 mg 投与時の約 4 倍に増加し、プラセボ補正した QTcF（Friedricia 法、 $\Delta \Delta QTcF$ ）は 21.9 msec であり、QT 延長のリスクがあると考えられる 10 msec を上回った。本試験から、 $\Delta \Delta QTcF$ の両側 90%信頼区間上限が 10 msec になると想定される血漿中濃度を、QTcF と血漿中ベロトラルスタット濃度の曝露-反応モデルを用いて推定したところ、当該の血漿中ベロトラルスタット濃度は 222 ng/mL と算出された。

（「V. 5. (2) 臨床薬理試験」、「VII. 3. 母集団（ポピュレーション）解析」、及び「VII. 10. (2) 肝機能障害患者」の項参照）

注) 本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。
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 150 mg（1 カプセル）を 1 日 1 回経口投与する。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない。

(5) 妊婦

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。

[解説]

動物実験（ラット、ウサギ）で胎盤を通過することが確認されていることや、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ものの、最大用量で母動物に有害な兆候（摂餌量及び体重増加の減少）が認められたため、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が適切であると考え設定した。

（「VII. 5. (2) 血液－胎盤関門通過性」、及び「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

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。

[解説]

授乳婦に関しては、国内臨床試験での使用例はなく、非臨床試験結果を考慮して設定した。動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が認められている。

（「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

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。

[解説]

国内外において、これらの患者を対象とした臨床試験を実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない。

7. 相互作用

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。

[解説]

本剤は *in vitro* で CYP2D6 及び CYP3A4 で代謝されることが確認されている。また、P-gp 及び BCRP の基質であり、高用量で P-gp を阻害する。また本剤は CYP2D6、CYP3A4、及び CYP2C9 の阻害剤であるため、同じ代謝酵素で代謝を受ける薬剤の血中濃度が上昇すると考えられる²⁹⁾。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない。

(2) 併用注意とその理由

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アン等 [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。

[解説]

本剤の有効成分である、ベロトラルスタットは P-gp 及び BCRP 基質である。P-gp、BCRP、CYP3A4 の阻害薬であるシクロスポリンの併用投与により C_{max} は軽度増加したが、臨床的に問題とならない程度の増加と予測され、他剤との併用投与では、本剤の用量減量は推奨しなかった。

本剤 150 mg 1 日 1 回投与では、ベロトラルスタットは CYP3A4 及び CYP2D6 を阻害する。そのため、CYP3A4 及び CYP2D6 によって代謝される薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、CYP3A4 で代謝される薬剤（ミダゾラム、アムロジピン等）、CYP2D6 で代謝される薬剤（デキストロメトルフアン等）を併用注意として設定した。

ベロトラルスタットは P-gp の阻害剤であるため、ジゴキシン等の P-gp 基質と本剤を併用投与する場合注意が必要であることから設定した。

本剤は、非臨床安全性薬理試験において本剤投与と QT 間隔の延長との関連性が否定できないこと及び Thorough QT 試験において高用量（450 mg^{注)}）投与時に QT 間隔の延長が報告されている。また、QT 延長を起こすことが知られている薬剤（抗不整脈薬等）はいずれも、単独でも QT 間隔を延長させる可能性があるが、本剤と併用したときの QT 延長の発現リスクに関する情報がないことから、注意喚起を行う目的で設定した。

（「VII. 1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照）

表 併用注意設定根拠

薬剤名等		背景	臨床試験
シクロスポリン		本剤は P-gp 及び BCRP の基質であり、CYP3A4 で一部代謝されることが <i>in vitro</i> で確認されている。シクロスポリンは P-gp、BCRP、及び CYP3A4 を阻害する。	健康成人 17 例にシクロスポリン 600 mg を投与し、1 時間後に本剤 300 mg ^{注)} (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 _{0-72h} が 55%上昇した (外国人データ) ¹⁸⁾ 。
CYP3A4 で代謝される薬剤	ミダゾラム	ミダゾラムは CYP3A4 の基質であり、本剤は CYP3A4 の中程度の阻害剤である。	健康成人 21 例に本剤 150 mg 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 4 mg (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 _{0-48h} が 124%上昇した (外国人データ) ²⁰⁾ 。
	アムロジピン	アムロジピンは CYP3A の基質であり、本剤は CYP3A4 の中程度の阻害剤である。	健康成人 13 例に本剤 150 mg 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) 5 mg (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 _{0-144h} が 77%上昇した (外国人データ) ¹⁹⁾ 。
CYP2D6 で代謝される薬剤 デキストロメトर्फアン		デキストロメトर्फアンは CYP2D6 の基質であり、本剤は CYP2D6 の中程度の阻害剤である。	健康成人 21 例に本剤 150 mg 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र्फアン 30 mg (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र्फアンの C _{max} が 196%、AUC _{0-48h} が 178%上昇した (外国人データ) ²⁰⁾ 。
ジゴキシン		本剤は P-gp を阻害することが <i>in vitro</i> で確認されている。ジゴキシンは P-gp の基質である。	健康成人 17 例に本剤 300 mg ^{注)} (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 300 mg ^{注)} 投与 1 時間後にジゴキシン 0.25 mg を投与したところ、ジゴキシンの C _{max} が 58%、AUC _{0-72h} が 48%上昇した (外国人データ) ¹⁸⁾ 。
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 (抗不整脈薬等)		本剤は、非臨床安全性薬理試験において本剤投与と QT 間隔の延長との関連性が否定できないこと及び Thorough QT 試験において高用量 (450 mg ^{注)}) 投与時に QT 間隔の延長が報告されている。また QT 延長を起こすことが知られている薬剤 (抗不整脈薬等) はいずれも、単独でも QT 間隔を延長させる可能性があるが、本剤と併用したときの QT 延長の発現リスクに関する情報がないことから、注意喚起を行う目的で設定した。	本剤の臨床試験において、QT 延長を起こしやすい患者は除外されていたこと、また、承認時までに本剤 150 mg 投与による QT 延長の報告はないが、QT/QTc 試験で本剤の高用量 (450 mg ^{注)}) 投与時に QT 間隔の延長がみられた。

注) 本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。
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 150 mg (1 カプセル) を 1 日 1 回経口投与する。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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]

[解説]

- 11.1.1 ラット及びサルにおける反復投与毒性試験において肝機能障害に関連する所見が認められていること並びに国内外の臨床試験においてグレード3以上の肝機能検査値異常等が認められていることから設定した。
- 11.1.2 非臨床安全性薬理試験において本剤投与と QT 間隔の延長との関連性が否定できないこと及び Thorough QT 試験において QT 間隔の延長が認められていることから設定した。本剤の臨床試験において承認時までには本剤 150 mg 投与による QT 延長の報告はないものの、Thorough QT 試験において本剤の高用量 (450 mg ^{注)}) 投与時に QT 間隔の延長がみられ、本剤の血中濃度上昇時に QT 延長等が発現する可能性が否定できないことから設定した。

(2) その他の副作用

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

[解説]

国内第3相試験 (301 試験) 及び海外臨床試験 (204 試験及び 302 試験) において本剤 150 mg を投与された群の成績から設定した。

注) 本剤の「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」に対して承認されている用法及び用量は下記のとおりである。
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 150 mg (1 カプセル) を1日1回経口投与する。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

10. 過量投与

設定されていない。

11. 適用上の注意

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。

[解説]

PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号）に則り、設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

[解説]

海外の第 2 相試験（204 試験）及び第 3 相試験（302 試験）の併合解析において、基準範囲上限の 3 倍を超える ALT の上昇が認められた患者は全例アンドロゲン製剤の投与歴があったことから設定した。アンドロゲン投与歴のある患者のうち、7.4%（16/216 例）に基準範囲上限の 3 倍を超える ALT の上昇が認められた。

(2) 非臨床試験に基づく情報

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。

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。

[解説]

非臨床試験の結果に基づき設定した。（「IX. 1. (2) 安全性薬理試験」の項参照）

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験³¹⁾

ベロトラルスタットの安全性薬理コアバッテリー試験

試験項目	動物種	投与量又は濃度	結果
一般症状、中枢神経系に及ぼす影響 FOB評価	WHラット (雄、n=30)	25、100、450 mg/kg (単回)	一般状態又は神経行動測定値に影響は認められなかった。
呼吸系に及ぼす影響	WHラット (雄、n=24)	25、100、450 mg/kg (単回)	呼吸機能に対する影響は認められなかった。
心血管系に及ぼす影響	カニクイザル (雌、n=4)	15、50、150 mg/kg (単回経口投与)	50 mg/kg以上の用量で軽微なQT間隔の延長等がみられた
	hERG導入 HEK293細胞	0.03、0.1、1.0、3.0、 10及び30 µM	hERGの阻害濃度 IC ₅₀ : 0.29 µM

ベロトラルスタットの心臓電気生理学的データ (抜粋)

	IC ₅₀ (µM)	ヒト単離酵素親和性 (0.88 nmol/L) に対する選択性マージン	ヒト血漿中カリクレイン阻害 (5.4 nmol/L) に対する選択性マージン	HAE患者の血漿中カリクレイン阻害 (15.9 nmol/L) に対する選択性マージン
hERG ^a	0.29	329	53	18
APD ^b	> 93.7	> 100,000	> 17,351	> 5,893
hCav1.2	1.3	1,477	240	82
hNav1.5 (ピーク)	4.79	5,443	887	301
FPD ^c	0.3 ^d	341	55	18

hERG=ヒト遅延整流性カリウムイオンチャンネル関連遺伝子；APD = 活動電位持続時間；FPD = 細胞外電位持続時間；hCav1.2 = CHO 細胞に発現させたクローン化ヒト L 型カルシウムチャンネル 1.2；hNav1.5 = CHO 細胞に発現させたクローン化ヒトナトリウムチャンネル 1.5；IC₅₀=50%阻害濃度

a：HEK293 細胞に発現させた hERG チャンネル

b：ウサギ心筋プルキンエ線維における APD

c：ヒト幹細胞由来心筋細胞の FPD

d：アッセイにおける最小有効薬理濃度

安全性薬理試験では、ベロトラルスタットが呼吸器系及び中枢神経系に影響を及ぼす可能性が低いことが示された。ラット中枢神経系及び呼吸器系の安全性薬理試験におけるベロトラルスタットの無影響量は、評価した最高用量である 450 mg/kg であった。

ベロトラルスタットの心血管系に対する作用については、コアバッテリー試験に加えて一連の *in vitro* 試験及び *in silico* モデルでの不整脈発現リスク評価を実施した。その結果、ベロトラルスタットは混合イオンチャンネル阻害作用を有しており、ウサギ心臓プルキンエ線維試験で APD への影響がなく、また、*in vitro* 試験結果を用いた *in silico* モデルでも臨床的に意義のある血漿中濃度での不整脈を引き起こすリスクは低いことが確認された。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし。

<参考情報>

①プロトロンビン時間延長作用 (*in vitro*)³²⁾

ヒト血漿及び各種動物種の血漿を用いた血漿凝固アッセイ [PT (プロトロンビン時間) 測定] により、ベロトラルスタットの凝固に対する作用を評価したところ、ベロトラルスタットの濃度の増加に伴う PT 延長が示された。凝固時間は濃度依存的に増加し、最高濃度 (100 µM) で認められた PT 延長は、80%であった。

プールされたヒト血漿中で PT の 2 倍延長に必要と推定されるベロトラルスタット濃度 (100 µM 超) は、ヒト血漿中のカリクレイン活性の 50% 阻害に必要な濃度 (EC₅₀=5.4 nmol/L) の 17000 倍超高かった。

本アッセイで検討した最高濃度 (100 µM) で認められた PT 延長は、動物種により異なり、30% (イヌ)、67% (ウサギ)、68% (ラット)、86% (マウス)、123% (ブタ)、及び 144% (サル) であった。

動物種別プロトロンビン時間の 2 倍延長に要したベロトラルスタット濃度

動物種 (血漿)	PT の 2 倍延長に要したベロトラルスタット濃度 (µM)			
	アッセイ 1	アッセイ 2	アッセイ 3	平均値±SE
ヒト	>100	>100	>100	>100
サル	76.8	74.6	91.6	81.0±5.3
ラット	>100	>100	>100	>100
ウサギ	>100	>100	>100	>100
マウス	>100	>100	>100	>100
イヌ	>100	>100	>100	>100
ブタ	80.1	79.7	86.7	82.2±2.3

②活性化部分トロンボプラスチン時間延長作用 (*in vitro*)³³⁾

ヒト血漿及び各種動物種の血漿を用いた血漿凝固アッセイで、ベロトラルスタットの活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) に対する作用を評価した。

ベロトラルスタットは濃度 6 µM までヒトの aPTT を延長しなかったが、濃度 10~100 µM ではヒト aPTT を濃度依存的に延長した。ヒト aPTT のベースラインの平均値は 53.9 秒で、対照と比較して aPTT を 2 倍延長するベロトラルスタット濃度の平均値は 73.4 µM であった。ヒト血漿中で aPTT を 2 倍延長する濃度は、ヒト血漿中のカリクレイン活性の 50% 阻害に必要な濃度 (EC₅₀=5.4 nmol/L) の 12000 倍超高かった。

サル、ラット、マウス、イヌ及びウサギの血漿をベロトラルスタットで処理したところ、aPTT 延長が認められ、凝固時間は濃度依存的な延長を示した。サル、マウス、ラット、ウサギ及びイヌの血漿におけるベースライン aPTT の平均値は、それぞれ 38.6、39.9、44.1、84.0、21.5 秒で、aPTT の 2 倍の延長が生じたベロトラルスタット濃度はそれぞれ 53.5、37.7、73.6、10.3 及び 24.6 µM であった。

動物種別活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) の 2 倍延長に要したベロトラルスタット濃度

動物種 (血漿)	aPTT の 2 倍延長に要したベロトラルスタット濃度 (µM)			
	アッセイ 1	アッセイ 2	アッセイ 3	平均値±SE
ヒト	80.5	71.0	68.6	73.4±3.6
サル	53.7	51.8	54.9	53.5±0.9
ラット	73.8	72.7	74.2	73.6±0.4
イヌ	17.7	35.6	20.6	24.6±5.5
ウサギ	9.6	10.9	10.3	10.3±0.4
マウス	38.0	35.7	39.5	37.7±1.1

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁴⁾

動物種 (例数/群)	投与方法 投与量	概略の致死量	主な所見
WHラット (雌雄各3)	単回経口投与 150、250、450、 750 mg/kg	750 mg/kg超 MTD: 450 mg/kg	750 mg/kg: 活動性の低下、瞳孔反射の減少、異常発声(雌のみ)、円背位、立毛及び皮膚の冷感、体重増加抑制、死亡(MTD: 450 mg/kg)
カニクイザル (雌雄各1)	単回経口投与 75、150、300、 500、700 mg/kg	— (500~700 mg/kgは大量嘔吐のため) MTD: 300 mg/kg	150 mg/kg以上: 吐物、嘔吐、一過性の体重減少、いずれの群でも死亡なし

(2) 反復投与毒性試験³⁵⁾

動物種 (例数/群)	投与方法/投与期間 投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
WHラット 雌雄各15	経口/4週 0、5、10、25、75 mg/kg/日	10 mg/kg/日	75 mg/kg/日: 好中球増加、単球増加、フィブリノゲン増加、アルブミン減少、網状赤血球増加、可聴呼吸、浅速呼吸、呼吸困難、体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少、死亡 25 mg/kg/日: 軽微から軽度の胆管変性、壊死
WHラット 雌雄各20	経口/13週 0、2.5、7.5、20 mg/kg/日	20 mg/kg/日	20 mg/kg/日: 胆管過形成 7.5 mg/kg/日以上: 尿中BMP増加、胆管肥大
WHラット 雌雄各20	経口/26週 0、1.0、2.5、7.5、20 mg/kg/日	20 mg/kg/日	20 mg/kg/日: 流涎、下顎の被毛湿潤、軽微な好中球絶対数増加、単球数増加、軽微な尿量増加、尿比重減少
カニクイザル 雌雄各3~5 (30mg/kg: n=3)	経口/4週 0、10、30、100 mg/kg/日	10 mg/kg/日	100 mg/kg/日: 嘔吐/吐物、異常便、心拍数低下、RR間隔、QT及びQTc間隔延長、心室脱分極(QRS)時間を表すQ波開始とS波終了との間の心電図上の振れの延長、アルブミン軽度低下、グロブリン上昇、トリグリセリド上昇、腎臓平均絶対重量増加、コレステロール低下、胸腺重量減少 30 mg/kg/日以上: 肝臓重量増加、肝細胞空胞化、大型肝細胞、卵形細胞過形成、単核細胞浸潤増加、ALT上昇、AST上昇、絨毛浸潤 10 mg/kg/日以上: 脾臓の濾胞性過形成
カニクイザル 雌雄各6	経口/13週 0、2.5、7.5、20 mg/kg/日	20 mg/kg/日	20 mg/kg/日: ALT上昇 7.5 mg/kg/日以上: 尿中BMPの上昇
カニクイザル 雌雄各4	経口/39週 0、1.0、2.5、7.5、20 mg/kg/日	20 mg/kg/日	20 mg/kg/日: 軽微から軽度のALT上昇 7.5 mg/kg/日以上: 過剰流涎、BMP増加
カニクイザル 雌雄各7~9	経口/39週 0、30、55、80 mg/kg/日	30 mg/kg/日	80 mg/kg/日: 吐物、軟便及び/又は水様便、外観の痩せ、食欲不振、軽微から軽度の血小板数増加、胸腺重量減少 55 mg/kg/日以上: 体重減少及び体重増加の抑制軽微な単球数増加、フィブリノゲン濃度低下、アルブミン濃度低下、軽度から中等度の腎臓褐色化、軽度から中等度の肝臓褐色化、肝重量増加 30 mg/kg/日以上: 軽度から中等度のAST及びALT上昇、BMP増加、腎重量増加

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ;
BMP= di 22:6 ビス (モノアンルグリセロール) リン酸塩 (リン脂質症のバイオマーカー)

慢性毒性試験に基づく、本剤 150 mg で 1 日 1 回投与した場合のヒトの安全域

試験	無毒性量 (mg/kg/日)	ヒト等価用量 (mg/kg)	無毒性量における AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	ヒト用量である 150 mg の安全域	
				用量 2.5 mg/kg ^a	AUC _{tau} 2850 ng・h/mL ^b
26週間 WHラット	20	3.2	9710	1.3	3.4
39週間 カニクイザル	30	9.7	3950	3.9	1.6

AUC_{0-24h}=0 時間から 24 時間までの濃度対時間曲線下面積； AUC_{tau}=0 時間から投与間隔終了時までの濃度対時間曲線下面積

a：60 kg のヒト体重に基づく

b：BCX7353-106 試験で得られたヒト曝露量（算術平均値）

(3) 遺伝毒性試験³⁶⁾

1) 細菌を用いる復帰突然変異試験 (*in vitro*)

サルモネラ菌/大腸菌を用いる復帰突然変異試験によって検討した結果、変異原性は認められなかった。

2) 哺乳類細胞を用いる染色体異常試験 (*in vitro*)

ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験によって検討した結果、染色体異常誘導は認められなかった。

3) 哺乳類赤血球小核試験 (*in vivo*)

ラットを用いた小核試験（骨髄）の結果、500 mg/kg までの投与量で陰性と判断された。

(4) がん原性試験³⁷⁾

トランスジェニック (Tg.rasH2) マウス及びラットがん原性において、いずれの動物種においてもペロトラルスタットに関連する腫瘍発生率の増加は認められなかった。

マウス 6 ヶ月間がん原性試験に基づく本剤 150 mg で 1 日 1 回投与した場合のヒトの安全域

マウス			ヒト用量である 150 mg の安全域	
用量 (mg/kg)	ヒト等価用量 (mg/kg)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL) ^a	用量 2.5 mg/kg ^b	AUC _{tau} 2850 ng・h/mL ^c
50	4.1	17450	1.6	9.6

AUC_{0-24h}=0 時間から 24 時間までの濃度対時間曲線下面積； AUC_{tau}=0 時間から投与間隔終了時までの濃度対時間曲線下面積

a：Day 182 からの雌雄統合データ

b：60 kg のヒト体重に基づく

c：BCX7353-106 試験で得られたヒト曝露量（算術平均値）

ラット 2 年間がん原性試験に基づく本剤を 150 mg で 1 日 1 回投与した場合のヒトの安全域

ラット			ヒト用量である 150 mg の安全域	
用量 (mg/kg)	ヒト等価用量 (mg/kg)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL) ^a	用量 2.5 mg/kg ^b	AUC _{tau} 2850 ng・h/mL ^c
20	3.2	11500	1.3	4.0

AUC_{0-24h}=0 時間から 24 時間までの濃度対時間曲線下面積； AUC_{tau}=0 時間から投与間隔終了時までの濃度対時間曲線下面積

a：Week 52 からの雌雄統合データ

b：60 kg のヒト体重に基づく

c：BCX7353-106 試験で得られたヒト曝露量（算術平均値）

(5) 生殖発生毒性試験³⁸⁾

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

<ラット：0、10、25、45 mg/kg/日、1日1回投与>

25 mg/kg/日以上の群で軽度の呼吸不整及び流涎の発現率上昇が認められた。45 mg/kg/日群の雄では、被験物質に関連した影響として、Day 64 の投与終了時の低体重（5%）、投与期間全体での体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。最高用量の 45 mg/kg/日まで雌雄の生殖能及び着床までの初期胚発生に影響は認められず、本試験条件下における親動物の無毒性量は 25 mg/kg/日で、生殖能及び着床までの初期胚発生に対する無毒性量は 45 mg/kg/日であった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

<ラット：0、10、25、75 mg/kg/日投与>

75 mg/kg/日群で母動物に流涎等の一般状態の変化と体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。いずれの用量でも、胚・胎児死亡、胎児毒性又は形態異常（催奇形性）は認められなかった。本試験条件下における親動物の無毒性量は 25 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 75 mg/kg/日であった。

<ウサギ：0、20、50、100 mg/kg/日投与>

100 mg/kg/日群では一般状態、体重及び摂餌量に対する影響が認められ、一般状態の不良及び/又は悪化がみられた 2 例並びに長期的な摂餌不良に起因すると考えられる流産例 2 例の合計 4 例を早期に安楽死させた。最高用量の 100 mg/kg/日まで、黄体数、着床部位、生存胎児数、死亡胎児数、吸収胚数、性比並びに着床前及び着床後死亡について影響は認められなかった。また、いずれの用量でも胎児への体重への影響はなく、ペロトラルスタットに関連する胎児の外表、内臓及び骨格の所見は認められなかった。本試験条件下における親動物の無毒性量は 50 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 100 mg/kg/日であった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

<ラット：0、10、25、45 mg/kg/日投与>

45 mg/kg/日群の母動物において、妊娠中の体重増加抑制、授乳中の低体重（LD 14 及び 17）、授乳中の摂餌量減少、並びに LD 14、LD 21 及び PND 28 の F1 動物の低体重が認められた。

母動物の妊娠率、分娩パラメータ、同腹子数、離乳前の F1 動物の発育（身体、感覚、反射検査）、性比、生存状況又は一般状態に対する本剤の影響は認められなかった。F1 動物の体重（発育中又は妊娠中）、性成熟、一般状態、行動（運動、学習及び記憶）、生殖能/受胎率、GD 13 の子宮着床データ又は肉眼所見には、最高用量の 45 mg/kg/日まで影響は認められなかった。

本試験条件下における母動物の毒性に対する無毒性量は 25 mg/kg/日、F1 動物の機能発達及び生殖機能に対する無毒性量は 45 mg/kg/日であった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし。

(7) その他の特殊毒性³⁹⁾

1) 光毒性試験（マウス）

被験物質及び紫外線照射（+UVR）に曝露した BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞の生存率の相対的減少を測定し、紫外線照射非存在下（-UVR）で被験物質に曝露された線維芽細胞の生存率と比較して、ペロトラルスタットの光毒性の可能性を評価したところ、光毒性係数（PIF）は 5.0 未満、平均光作用（MPE）は 0.15 未満であり、本剤に光毒性の可能性はないと結論付けた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：オラデオカプセル 150mg 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ペロトラルスタット塩酸塩 劇薬

2. 有効期間

48 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：あり「オラデオカプセル 150mg を服用される患者さんご家族のみなさまへ」（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一薬：なし

同効薬：なし

7. 国際誕生年月日

2020 年 12 月 3 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2021 年 1 月 22 日

承認番号：30300AMX00031000

薬価基準収載年月日：2021 年 4 月 21 日

販売開始年月日：2021 年 4 月 23 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない。

11. 再審査期間

10年：2021年1月22日～2031年1月21日（希少疾病医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
オラデオカプセル 150mg	4490036M1020	4490036M1020	1285468010101	622854601

14. 保険給付上の注意

保険適用上の留意事項通知

本製剤の効能又は効果が「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」であることを踏まえ、関連する学会のガイドライン等を参考に、遺伝性血管性浮腫の確定診断がされ、急性発作のおそれがある患者に対して使用すること。

使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和3年4月20日 保医発 0420 第3号）

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Longhurst H, et al. : Lancet. 2012; 379(9814): 474-481. (PMID: 22305226)
- 2) Lumry WR, et al. : Allergy Asthma Proc. 2010; 31(5): 407-414. (PMID: 20929608)
- 3) Caballero T, et al. : Allergy Asthma Proc. 2014; 35(1): 47-53. (PMID: 24268449)
- 4) Nordenfelt P, et al. : Allergy Asthma Proc. 2014; 35(2): 185-190. (PMID: 24411585)
- 5) Saxena P, et al. : J Surg Res. 2011; 167(1): 70-77. (PMID: 20605589)
- 6) Kaplan AP, et al. : Adv Immunol. 2014; 121: 41-89. (PMID: 24388213)
- 7) 社内資料（薬物動態試験：健康被験者におけるベロトラルスタットの薬物動態（101試験））（2021年1月22日承認，CTD 2.7.6.3）
- 8) 社内資料（海外第2相試験：APeX-1試験（203試験））（2021年1月22日承認，CTD 2.7.6.14）
- 9) 社内資料（薬物動態試験：Thorough QT/QTc試験、及びベロトラルスタットの反復投与における薬物動態（106試験））（2021年1月22日承認，CTD 2.7.6.11）
- 10) 社内資料（薬物動態試験：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）
- 11) Longhurst H, et al. : N Engl J Med. 2017; 376(12): 1131-1140. (PMID: 28328347)
- 12) 社内資料（国内第3相試験：APeX-J試験（301試験））（2021年1月22日承認，CTD 2.7.6.15）
- 13) 社内資料（海外第3相試験：APeX-2試験（302試験））（2021年1月22日承認，CTD 2.7.6.16）
- 14) 社内資料（海外第2相試験：APeX-S試験（204試験））（2021年1月22日承認，CTD 2.7.6.17）
- 15) 社内資料（非臨床薬理試験：血漿カリクレイン選択的阻害作用）（2021年1月22日承認，CTD 2.6.2.2.1.1）
- 16) 社内資料（薬物動態試験：ベロトラルスタットの薬物動態及び薬力学を評価する第1相試験（109試験））（2021年1月22日承認，CTD 2.7.6.12）
- 17) 社内資料（薬物動態試験：健康被験者におけるベロトラルスタットの食事の影響（103試験））（2021年1月22日承認，CTD 2.7.6.1）
- 18) 社内資料（薬物相互作用試験：ベロトラルスタットとシクロスポリン、ジゴキシンとの薬物相互作用試験（105試験））（2021年1月22日承認，CTD 2.7.6.8）
- 19) 社内資料（薬物相互作用試験：ベロトラルスタットとアムロジピンとの薬物相互作用試験（112試験））（2021年1月22日承認，CTD 2.7.6.9）
- 20) 社内資料（薬物相互作用試験：ベロトラルスタットとミダゾラム、デキストロメトルファン、トルブタミドとの薬物相互作用試験（115試験））（2021年1月22日承認，CTD M2.7.6.10）
- 21) 社内資料（母集団薬物動態：ベロトラルスタットの母集団における薬物動態）（2021年1月22日承認，CTD 2.7.2.3.3）
- 22) 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）
- 23) 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）
- 24) 社内資料（非臨床試験：ベロトラルスタットの髄液への移行性（ラット））（2021年1月22日承認，CTD 2.6.4.4.2.1）
- 25) 社内資料（薬物動態試験：ベロトラルスタットの吸収、代謝及び排泄を評価する第1相試験（104試験））（2021年1月22日承認，CTD 2.7.6.4）
- 26) 社内資料（薬物動態試験：ベロトラルスタットの血漿蛋白結合試験（108試験））（2021年1月22日承認，CTD 2.7.2.1.6.1）
- 27) 社内資料（薬物動態試験：ベロトラルスタットの代謝に関与する酵素（102試験））（2021年1月22日承認，CTD 2.7.6.7）
- 28) 社内資料（薬物動態試験：ベロトラルスタットの血漿蛋白結合率）（2021年1月22日承認，CTD 2.6.4.4.1.1）
- 29) 社内資料（臨床薬理試験：トランスポーター試験）（2021年1月22日承認，CTD 2.7.2.1.6.4）
- 30) 社内資料（薬物動態試験：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）
- 31) 社内資料（非臨床試験：安全性薬理試験）（2021年1月22日承認，CTD 2.6.2.4）
- 32) 社内資料（副次的薬理試験：プロトロンビン時間延長作用）（2021年1月22日承認，CTD 2.6.2.3.1.1）
- 33) 社内資料（副次的薬理試験：トロンボプラスチン時間延長作用）（2021年1月22日承認，CTD 2.6.2.3.1.2）
- 34) 社内資料（非臨床試験：単回投与毒性試験）（2021年1月22日承認，CTD 2.6.6.2）
- 35) 社内資料（非臨床試験：反復投与毒性試験）（2021年1月22日承認，CTD 2.6.6.3）
- 36) 社内資料（非臨床試験：遺伝毒性試験）（2021年1月22日承認，CTD 2.6.6.4）

- 37) 社内資料（非臨床試験：がん原性試験）（2021年1月22日承認，CTD 2.6.6.5）
- 38) 社内資料（非臨床試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）（2021年1月22日承認，CTD 2.6.6.6.2）
- 39) 社内資料（非臨床試験：光毒性試験）（2021年1月22日承認，CTD 2.6.6.8）

2. その他の参考文献

該当資料なし。

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、米国・EU・イギリス等において承認されている。(2021年12月時点)。

なお、本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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

6. 用法及び用量
通常、成人及び12歳以上の小児には、ペ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。

国名	米国
販売名	ORLADEYO® capsules
剤形・規格	硬カプセル剤 150 mg, 110 mg
会社名	BioCryst Pharmaceuticals, Inc.
発売年 ^{注)}	2020年12月
効能又は効果	ORLADEYO is a plasma kallikrein inhibitor indicated for prophylaxis to prevent attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults and pediatric patients 12 years and older.
用法及び用量	2.1 Recommended Dosage The recommended dosage of ORLADEYO is one 150 mg capsule taken orally once daily with food. 2.2 Recommended Dosage In Patients with Hepatic Impairment No dosage adjustment of ORLADEYO is recommended for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A) [see Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)]. In patients with moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh B or C), the recommended dosage of ORLADEYO is one 110 mg capsule taken orally once daily with food [see Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)]. 2.3 Recommended Dosage for Concomitant Use with P-gp or BCRP Inhibitors In patients with chronic administration of P-gp or BCRP inhibitors (e.g., cyclosporine), the recommended dosage of ORLADEYO is one 110 mg capsule taken orally once daily with food [see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]. 2.4 Dosage Adjustment in Patients with Persistent GI Reactions Gastrointestinal (GI) reactions may occur in patients receiving ORLADEYO [see Adverse Reactions (6.1)]. If GI events persist, a reduced dose of 110 mg once daily with food may be considered.
規格・容量等	Capsules: 150 mg, 110 mg

注)：承認年

国名	欧州 (EMA)
販売名	Orladeyo® 150 mg hard capsules
剤形・規格	硬カプセル剤 150 mg
会社名	BioCryst Ireland Limited
発売年 ^{注)}	2021年4月
効能又は効果	Orladeyo is indicated for routine prevention of recurrent attacks of hereditary angioedema (HAE) in adult and adolescent patients aged 12 years and older.
用法及び用量	<p>The recommended dose for adults and adolescents aged 12 years and older weighing ≥ 40 kg is 150 mg berotralstat once daily.</p> <p>-Special populations</p> <p>Elderly population No dose adjustment is required for patients above 65 years of age.</p> <p>Renal impairment No dose adjustment is required for patients with mild or moderate renal impairment. In patients with severe renal impairment, it is preferable to avoid the use of berotralstat. If treatment is required, appropriate monitoring (e.g. ECGs) should be considered. There are no available clinical data for the use of berotralstat in patients with end stage renal disease (ESRD) requiring haemodialysis. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of berotralstat in patients with ESRD.</p> <p>Hepatic impairment No dose adjustment is required for patients with mild hepatic impairment. Use of berotralstat in patients with moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh Class B or C) should be avoided (see section 5.2).</p> <p>Paediatric population The safety and efficacy of berotralstat in children under 12 years of age have not yet been established. No data are available.</p>
規格・容量等	Capsules: 150 mg

注) : 承認年

<参考>

本剤は、本邦において、2015年10月27日に先駆け審査指定制度^{注)}の指定品目、2018年12月27日に希少疾病用医薬品の指定を受けている。

米国では2017年11月1日に希少疾病用医薬品指定、2018年8月2日にファストトラック指定、欧州連合では2018年5月15日にオーファン製品指定、及び英国では2018年5月15日に有望な画期的新薬の指定を付与されている。

注) 先駆け審査指定制度：1.治療薬の画期性、2.対象疾患の重篤性、3.対象疾患に係る極めて高い有効性、4.世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思の4つのすべての要件を満たす医薬品に対して指定を行い、患者に世界で最先端の治療薬を最も早く提供することを目指す制度。[現在は法制化され、先駆的医薬品指定制度（令和元年法律第63号、令和2年9月1日施行）]

2. 海外における臨床支援情報

＜妊婦に関する海外情報＞

ベロトラルスタットの臨床開発プログラムにおいて計3件の妊娠が報告されており、2件は被験者の妊娠、1件は被験者のパートナーの妊娠であった。1例の被験者の妊娠は継続中である。胎児の推定治験薬曝露量は24日間（2019年8月27日の受胎推定日に基づく）で、最終月経（LMP）に基づき、出産推定日は2020年5月21日である。もう1例の被験者の妊娠では、胎児の推定曝露量は8～29日であり、妊娠38週時に健康な女児が生児出生した。新生児体重は2,900g、出生後1分及び5分の皮膚の色、心拍数、刺激による反射、筋緊張、呼吸数に関する（APGAR）スコアは、それぞれ9及び10であった。被験者のパートナーの妊娠では、妊娠39週時に健康な女児が生児出生した。新生児の体重は3,412gであり、APGARスコアは出生後1及び5分の両方で9であった。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし。

2. その他の関連資料

(1) ペロトラルスタット二塩酸塩から遊離塩基への換算表

臨床試験	塩分量	遊離塩基換算 ^a	投与の表記
101	10 mg	8.7 mg	SN
101	30 mg	26 mg	SN
203	62.5 mg	55 mg	SN
101	100 mg	87 mg	SN
113	125 mg	109 mg (110 mg に切上げ)	遊離塩基
203			SN
204			遊離塩基
301			遊離塩基
302			遊離塩基
106	175 mg	153 mg (150 mg に切捨て)	遊離塩基
108			遊離塩基
112			遊離塩基
113			遊離塩基
115			遊離塩基
204			遊離塩基
301			遊離塩基
302			遊離塩基
107	230 mg	200 mg	遊離塩基
101	250 mg	218 mg	SN
203			SN
101	350 mg	305 mg (300 mg に切捨て)	SN
102			SN
103			遊離塩基及びSN
104 ^b			SN
105			SN
203			SN
101	500 mg	436 mg (450 mg に切上げ)	SN
106			遊離塩基
109	750 mg	654 mg (650 mg に切捨て)	SN
101	1000 mg	871 mg	SN

SN=塩分表記

a : 87%の平均効力に基づく。実際の遊離塩基用量換算値は、個々のバッチの効力によって若干異なる可能性がある。

b : 放射標識試験。全被験者に、100 µCi ¹⁴C (3.7 MBq) 含有の [¹⁴C] ペロトラルスタット、及びペロトラルスタット遊離塩基約 300 mg 含有の非標識ペロトラルスタット二塩酸塩の混合物で構成される [¹⁴C] ペロトラルスタット二塩酸塩 350 mg を1回経口投与した。

- (2) 患者向け資材：「オラデオカプセル150 mgを服用される患者さんご家族のみなさまへ」（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「X. 5. 患者向け資材」の項参照）

