

オラデオカプセル 150 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、株式会社オーファンパシフィックに帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

株式会社オーファンパシフィック

オラデオカプセル 150 mg

第 1 部（モジュール 1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

株式会社オーファンパシフィック

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	3
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	3
1.5.2 開発の経緯.....	3
1.5.2.1 品質試験の概要.....	3
1.5.2.2 非臨床試験の概略.....	3
1.5.2.2.1 薬理試験.....	3
1.5.2.2.2 吸収、分布、代謝、排泄の試験.....	4
1.5.2.2.3 毒性試験.....	4
1.5.2.3 臨床試験の概要.....	5
1.5.2.4 開発の経緯図.....	6

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

遺伝性血管性浮腫（HAE）は、補体 C1 インヒビター（C1-INH）の遺伝子異常に起因する C1-INH の活性低下により、弱い刺激をきっかけに血漿中カリクレインにより高分子量キニノーゲンからブラジキニンの過剰な生成が起こり、皮膚や粘膜にある血管が局所的に拡張し、血管の透過性が亢進することから浮腫を起こす疾患である。

ベロトラルスタット塩酸塩（BCX7353）は、BioCryst Pharmaceuticals 社によって構造情報に基づくドラッグデザインを用いて開発された新規化合物である。ベロトラルスタット塩酸塩は、遺伝性血管性浮腫の発作を抑制することを期待して創薬されたものである。血中半減期がヒトで 89 時間と長く、1 日 1 回の経口投与で血漿中のカリクレインを抑制することができる。

1.5.2 開発の経緯

本製造販売承認申請の申請区分は、「(1) 新有効成分含有医薬品」に該当すると考えている。効能・効果としては「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」を予定している。

1.5.2.1 品質試験の概要

製剤（以下、本剤）は、1 カプセル中にベロトラルスタット 150 mg を含有する。

製剤の安定性試験として、7 カプセル PTP ブリスター包装（PVC/PCTFE/アルミニウム）された本剤について 2 条件（25°C/60%RH 及び 40°C/75%RH）で実施し、それぞれの期間（長期保存試験で 1、3、6、9、12、18、24 箇月、及び加速試験で 1、3、6 箇月）での結果が得られている。24 箇月の安定性試験の結果に基づき、本剤の有効期間は室温で 36 箇月とした。

1.5.2.2 非臨床試験の概略

1.5.2.2.1 薬理試験

薬効薬理試験として、血漿カリクレインに対する阻害作用を確認する試験（BR-7353-001 試験及び BR-7353-002 試験）が実施された。また、ヒト臍帯静脈内皮細胞における高分子量キニノーゲン／プレカリクレイン依存性のブラジキニン産生に対する阻害作用を確認する試験（BR-7353-004 試験）が実施され、健康被験者及び HAE 患者由来活性化ヒト血漿及び活性化動物血漿におけるカリクレイン活性阻害作用を確認する試験（BR-7353-005 試験及び BR-7353-006 試験）が実施された。

安全性薬理試験としてはヒト胎児由来腎臓（HEK）293 細胞で発現させた遺伝子組換え hERG イオンチャネル発現系における BCX7353 の *in vitro* 阻害作用について、電気生理学的手法を用いて検討した（150125 試験）。また、hERG チャネル電流に対する阻害作用を精査するため、APD に与える影響についてウサギ心臓プルキンエ線維を用いて検討した（141030 試験）。また、CHO 細胞での hCav1.2 及び hNav1.5 イオンチャネル発現系における阻害作用を検討した（150123 試験）。幹細胞由来ヒト心筋細胞（SC-hCMs）における *in vitro* での作用についても、心筋細胞の自律拍動の細胞外電位記録により電気生理学的に評価した（150217 試験）。また、現行の米国食品医薬品局（FDA）の包括的 *in vitro* 催不整脈アッセイ（CiPA）電位チャネルプロトコールに基づく方法で実施した追加 4 試験（190718 試験、190719 試験、190720 試験及び 190721 試験）では、hERG チャネルによって生じる遅延整流カリウム電流、Cav1.2 チャネルによって生じる L 型カルシウム電流、

Nav1.5 によって生じるピークナトリウム電流、及び Nav1.5 によって生じる遅延性ナトリウム電流の阻害を評価した。

カニクイザルに単回又は 28 日間反復投与した際に心血管系に及ぼす影響を評価した（████135 試験及び █████32 試験）。また、カニクイザルに 39 週間反復経口投与した際の毒性の可能性及びトキシコキネティクス特性を評価し、13 週間の回復期間後に認められた所見の潜在的不可逆性を評価した（████162 試験）。

ラットに経口投与した際の神経行動学的評価（████123 試験）及びラットに経口投与した際の呼吸器系の評価（████124 試験）が実施されている。

上記薬理試験の結果から、ヒトにおける十分な有効性が上記試験から予測された。また安全性薬理試験の結果には問題となる所見は見られなかった。薬理試験の結果の詳細については、[モジュール 2.4](#)に記載した。

1.5.2.2.2 吸収、分布、代謝、排泄の試験

ヒト肝ミクロソームにおけるチトクロム P450 の阻害を検討し（████P1R2 Study 1 試験）、時間依存的阻害の検討も行った（████P1R2 Study 2 試験及び █████OCP1 試験）。またヒト肝 S9 画分及び組換え型ヒト CYP を対照として、代謝回転を評価し（████154113 試験）、ヒト肝ミクロソームにおいてグルクロン酸抱合又はグルタチオン抱合が起こるか否かを検討した（████154130 試験）。

凍結保存された初代ヒト肝細胞における CYP 及び mRNA の発現及び酵素活性に対する BCX7353 の誘導能を評価し、乳酸脱水素酵素（LDH）の培地への放出（細胞膜の完全性の測定）及び肝細胞の検鏡評価に基づき、ベロトラルスタットが細胞傷害毒性を起こす可能性を検討した（████153126 試験）。

また、ヒトトランスポーター（及び BSEP トランスポーター）に対して阻害及び基質となる可能性について *in vitro* による評価を行った（████158009 試験及び █████178006 試験）。

ラット及びサルにおける単回静脈内投与試験を実施した（TD-PKR-7353-15-001 試験、TD-PKR-7353-15-002 試験）。また、ラットによるマスマランス試験を実施した（████1969 試験）。その他、血漿タンパク結合試験（████P1R2 Study 3 試験）、血液血漿分配試験（████P1R2 Study 4 試験）及び肝細胞における代謝安定性試験（████P1R2 Study 5 試験）、ヒト血漿検体における代謝物比較検討試験（████150086 試験）が実施された。

上記の、吸収、分布、代謝、排泄の試験の結果から、臨床試験を開始し、製造販売承認申請を行うにあたって問題がある結果はなかった。吸収、分布、代謝、排泄の試験の結果の詳細については、[モジュール 2.4](#)に記載した。

1.5.2.2.3 毒性試験

単回投与毒性試験がラット（████111 試験）及びカニクイザル（████116 試験）を用いて実施された。

反復投与毒性試験としては、13 週間の回復期間を設けたラット 26 週間強制経口投与毒性試験（████1291 試験）、13 週間の回復期間を設けたカニクイザル 39 週間強制経口投与毒性試験（████1292 試験）及び 13 週時の剖検及び 13 週間の回復期間を設けたカニクイザル 39 週間強制経口投与毒性試験（████162 試験）が実施されている。

遺伝毒性試験としては、細菌を用いた *in vitro* 復帰突然変異試験 [AMES 試験（AE02WJ████125 試験）] 及び哺乳類細胞を用いた染色体異常試験（AE02WJ.341████125 試験）で遺伝毒性を評価した。さらに、ラットを用いた *in vivo* 小核試験（AE02WJ.125████125 試験）で染色体異常誘発性を検討した。

生殖発生毒性試験として、ラット及びウサギを用いて最終的な胚・胎児発生に関する試験を実施した。また、2 つの追加の生殖発生毒性試験が実施されている：ラット及びウサギを

用いたベロトラルスタットの強制経口投与による胚・胎児発生に関する試験（████0644 試験及び████0815 試験）。

雌の性周期、管内輸送、着床及び胚の発生、並びに雄の受胎生殖機能に及ぼす影響について評価した（████156 試験）。

ラットを用いて出生前及び出生後の発生に関する試験を実施し、妊娠／授乳ラット並びに着床から離乳までの間の雌ラットに投与した際の受胎産物及び出生時の発生における有害作用について評価した（████157 試験）。

光毒性についても評価が行われた（████8288 試験）。

上記毒性試験の結果から、安全性プロファイルには大きな問題となる所見は観察されなかった。毒性試験の結果の詳細については、[モジュール 2.4](#)に記載した。

1.5.2.3 臨床試験の概要

本邦でのベロトラルスタット塩酸塩の臨床開発について、2015 年 10 月 27 日に先駆け審査指定品目の指定を受け、20██年██月██日、20██年██月██日及び20██年██月██日に医薬品医療機器総合機構の新薬審査第四部（第 6 分野の 1）と████相談を実施し、ベロトラルスタット塩酸塩の████について助言を得た。

海外において、健康被験者を対象とした第 1 相試験（101 試験）、生物学的同等性試験（103 試験）、臨床薬理試験（102 試験及び 105 試験）を実施した。

また、海外において、HAE 患者を対象とした第 1 相非盲検試験（109 試験）が実施され、HAE 患者を対象とした第 2 相試験が 2 試験 [202 試験及び 203 試験（APeX-1）] が実施された。その後、HAE 患者を対象とした主要な海外第 3 相試験 [302 試験（APeX-2）] が実施され、少なくとも 48 週の長期安全性を評価するために継続された。本邦においては HAE 患者を対象とした第 3 相試験 [301 試験（APeX-J）] が実施された。また、海外試験に参加した患者はさらなる長期安全性試験に組み入れられた [204 試験（APeX-S）、48 週以上]。本邦では、301 試験（APeX-J）に参加した患者において、同様に 52 週までの長期安全性の評価が実施された。

製造販売承認申請に充分と考えられる有効性と安全性が上記試験で確認された。ベロトラルスタット塩酸塩の各臨床試験デザイン及び結果の詳細については、[モジュール 2.5](#)に記載した。

1.5.2.4 開発の経緯図

ベロトラルスタット塩酸塩の製造販売承認申請における品質、非臨床試験及び臨床試験の開発の経緯を図 1.5-1 に示した。

図 1.5- 1 開発の経緯図

資料 区分	試験項目	
口	物理的・化学的性質	
	規格及び試験方法	
ハ	安定性	加速試験
		長期試験
二	単回投与毒性	ラット
		サル
	反復投与毒性	ラット[-26週間]
		サル[-39週間]
ホ	薬効薬理	
	安全性薬理	
へ	動物	吸収
		分布
		代謝
		排泄
	ヒトPK試験	
	ヒト生物学的同等性試験	
ト	第1相試験	
	第2相試験	
	第3相試験	
	本邦第3相試験	

オラデオカプセル 150 mg

第 1 部（モジュール 1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

株式会社オーファンパシフィック

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	3
----------------------------	---

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ベロトラルスタットは 2020 年 8 月の時点において、世界のいずれの国においても医薬品として承認されていない。米国においては、2019 年 12 月 3 日に新薬承認申請書を FDA に提出し、2020 年 2 月 1 日に受理され、審査期限は 2020 年 12 月 3 日とされた。欧州においては、2020 年 3 月 9 日に新薬承認申請書を EMA に提出した。新薬承認申請書のバリデーションは 2020 年 3 月 26 日に完了した。

なお、参考資料として米国の添付文書（案）を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ORLADEYO™ safely and effectively. See full prescribing information for ORLADEYO™.

ORLADEYO™ (berotralstat) capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 2020

INDICATIONS AND USAGE

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. (1)

Limitations of Use:

ORLADEYO should not be used for treatment of acute HAE attacks. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Recommended Dosage: One capsule (150 mg) taken orally once daily with food. (2.1)

See Full Prescribing Information for:

- Dosage adjustment in patients with moderate or severe hepatic impairment. (2.2)
- Dosage adjustment in patients with chronic administration of P-gp or BCRP inhibitors. (2.3)
- Dosage adjustment in patients with persistent gastrointestinal reactions. (2.4)

DOSAGE FORMS AND STRENGTH

Capsules: 150 mg, 110 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

None (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

An increase in QT prolongation can occur at dosages higher than the recommended 150 mg once daily dosage. Additional doses or doses of ORLADEYO higher than 150 mg once daily are not recommended. (5.1)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (≥10%) are abdominal pain, vomiting, diarrhea, back pain, and gastroesophageal reflux disease. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact BioCryst Pharmaceuticals, Inc. at 1-833-633-2279 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

P-gp or BCRP inhibitors – Reduce ORLADEYO dosage when co-administered. (7.1, 12.3)

P-gp inducers – Avoid use with ORLADEYO. (7.1)

CYP2D6, CYP3A4 or P-gp Substrates: Appropriately monitor or dose titrate narrow therapeutic index drugs that are predominantly metabolized by CYP2D6, CYP3A4 or are P-gp substrates when co-administered with ORLADEYO. (7.2, 12.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 12/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***1 INDICATIONS AND USAGE****2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- 2.1 Recommended Dosage
- 2.2 Recommended Dosage in Patients with Hepatic Impairment
- 2.3 Recommended Dosage for Concomitant Use with P-gp or BCRP Inhibitors
- 2.4 Dosage Adjustment in Patients with Persistent GI Reactions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Risk of QT Prolongation with Higher-Than-Recommended Dosages

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Potential for Other Drugs to Affect ORLADEYO
- 7.2 Potential for ORLADEYO to Affect Other Drugs

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

11 DESCRIPTION**12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING****17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

ORLADEYO™ is indicated for prophylaxis to prevent attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults and pediatric patients 12 years of age and older.

Limitations of Use:

The safety and effectiveness of ORLADEYO for the treatment of acute HAE attacks have not been established. ORLADEYO should not be used for treatment of acute HAE attacks. Additional doses or doses of ORLADEYO higher than 150 mg once daily are not recommended due to the potential for QT prolongation [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

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.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules:

- 150 mg: a white opaque body with a black imprint “150” and a light blue opaque cap with a black imprint “BCX”.
- 110 mg: light blue opaque capsules with a white imprint “110” on body and a white imprint “BCX” on cap.

4 CONTRAINDICATIONS

None

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risk of QT Prolongation with Higher-Than-Recommended Dosages

ORLADEYO should not be used for treatment of acute attacks of HAE. Additional doses or doses of ORLADEYO higher than 150 mg once daily are not recommended. An increase in QT was observed at dosages higher than the recommended 150 mg once daily dosage and was concentration dependent [see *Clinical Pharmacology (12.2)*].

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reaction is described elsewhere in the labeling:

- QT Prolongation [see *Warnings and Precautions (5.1)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of ORLADEYO is primarily based on 24-week (Part 1) data from a 3-part, double-blind, parallel-group, and placebo-controlled study (Trial 1) in 120 patients with Type I or II HAE randomized and dosed with either ORLADEYO 110 mg, 150 mg or placebo, once daily with food. After Week 24, patients who continued in the study received active treatment through 48 weeks.

In Trial 1, a total of 81 patients aged 12 years and older with HAE received at least one dose of ORLADEYO in Part 1. Overall, 66% of patients were female and 93% of patients were Caucasian with a mean age of 41.6 years. The proportion of patients who discontinued study drug prematurely due to adverse reactions was 7% and 3% for patients treated with 110 mg and 150 mg ORLADEYO, respectively, and 3% for placebo-treated patients. No deaths occurred in the trial.

The safety profile of ORLADEYO was generally similar across all subgroups of patients, including analysis by age, sex, and geographic region.

Table 1 shows adverse reactions occurring in $\geq 10\%$ of patients in any ORLADEYO treatment group that also occurred at a higher rate than in the placebo treatment group in Trial 1.

Table 1: Adverse Reactions Observed in $\geq 10\%$ of Patients in any ORLADEYO Treatment Group (Trial 1)

Adverse Reaction	Placebo (N=39)	ORLADEYO		
		110 mg (N=41)	150 mg (N=40)	Total (N=81)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Abdominal Pain*	4 (10)	4 (10)	9 (23)	13 (16)
Vomiting	1 (3)	4 (10)	6 (15)	10 (12)
Diarrhea†	0	4 (10)	6 (15)	10 (12)
Back Pain	1 (3)	1 (2)	4 (10)	5 (6)
Gastroesophageal Reflux Disease	0	4 (10)	2 (5)	6 (7)

* includes Abdominal pain, Abdominal discomfort, Abdominal pain upper, and Abdominal tenderness

† includes Diarrhea and Frequent bowel movements

Gastrointestinal reactions, including abdominal pain, vomiting, and diarrhea occurred more frequently in patients receiving ORLADEYO 150 mg versus ORLADEYO 110 mg or placebo. These reactions generally occurred early after initiation of treatment with ORLADEYO, became less frequent with time, and typically self-resolved. No patients in the ORLADEYO 150 mg dose group and 1 patient in the ORLADEYO 110 mg dose group discontinued treatment due to a gastrointestinal adverse reaction.

Less Common Adverse Reactions

Other adverse reactions that occurred in Part 1 of Trial 1 with an incidence between 5% and <10% at a higher incidence in ORLADEYO-treated patients compared to placebo included headache (9% versus 5%), fatigue (6% versus 3%), and flatulence (6% versus 3%).

A maculopapular drug rash was reported in less than 1% of patients treated with ORLADEYO. The rash resolved, including in subjects who continued dosing.

Safety data are also available from 227 patients enrolled in an ongoing, open-label, long-term safety study (Trial 2) who received ORLADEYO 110 mg (N=100) or 150 mg (N=127) once daily with food and are consistent with the 24-week controlled safety data from Trial 1 (Part 1).

Laboratory Abnormalities

Transaminase elevations

In Part 1 of Trial 1, a single 150 mg ORLADEYO-treated patient discontinued treatment due to asymptomatic elevated transaminases (ALT >8x the upper limit of normal [ULN] and AST >3x ULN). Total bilirubin was normal. No subject receiving 110 mg or placebo developed transaminase levels >3x ULN. In addition to this patient, 2 ORLADEYO-treated patients developed laboratory-related hepatic adverse events compared to 1 placebo-treated patient. No patient reported serious adverse reactions of elevated transaminases.

7 DRUG INTERACTIONS

This section describes clinically relevant drug interactions with ORLADEYO. Drug interaction studies are described elsewhere in the labeling [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

7.1 Potential for Other Drugs to Affect ORLADEYO

P-gp or BCRP inhibitors

ORLADEYO is a P-gp and BCRP substrate. A dose of 110 mg ORLADEYO is recommended for patients with chronic administration of P-gp or BCRP inhibitors (e.g., cyclosporine) [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

P-gp Inducers

Berotrastat is a substrate of P-gp and BCRP. P-gp inducers (e.g., rifampin, St. John's wort) may decrease berotrastat plasma concentration, leading to reduced efficacy of ORLADEYO. The use of P-gp inducers is not recommended with ORLADEYO.

7.2 Potential for ORLADEYO to Affect Other Drugs

CYP2D6 and CYP3A4 Substrates

ORLADEYO at a dose of 150 mg is a moderate inhibitor of CYP2D6 and CYP3A4. For concomitant medications with a narrow therapeutic index that are predominantly metabolized by CYP2D6 (e.g., thioridazine, pimozide) or CYP3A4 (e.g., cyclosporine, fentanyl), appropriate monitoring and dose titration is recommended [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

P-gp Substrates

ORLADEYO at a dose of 300 mg is a P-gp inhibitor. Appropriate monitoring and dose titration is recommended for P-gp substrates (e.g., digoxin) when co-administering with ORLADEYO [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are insufficient data in pregnant women available to inform drug-related risks with ORLADEYO use in pregnancy. Based on animal reproduction studies, no evidence of structural alterations was observed when berotralstat was administered orally to pregnant rats and rabbits during organogenesis at doses up to approximately 10 and 2 times, respectively, the maximum recommended human daily dose (MRHDD) in adults on an AUC basis (see *Data*).

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

In animal reproduction studies, oral administration of berotralstat to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis did not cause fetal structural alterations. The berotralstat dose in rats and rabbits was up to approximately 10 and 2 times, respectively, the MRHDD in adults (on an AUC basis at maternal doses of 75 and 100 mg/kg/day, respectively). In a pre- and postnatal development study in rats, oral administration of berotralstat to pregnant rats during the period of organogenesis and until delivery at doses up to 45 mg/kg/day (approximately 2 times of the MRHDD on a mg/m² basis) did not cause fetal structural alterations either. Berotralstat concentrations in the fetal blood were approximately 5-11% of the maternal blood.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of berotralstat in human milk, its effects on the breastfed infant, or its effects on milk production. However, when a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. Low levels of berotralstat were detected in the plasma of rat pups when dams were dosed with the drug orally during the lactation period. The berotralstat concentration in the pup plasma was approximately 2% of the maternal plasma (see *Data*).

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ORLADEYO and any potential adverse effects on the breastfed infant from ORLADEYO or from the underlying maternal condition.

Data

Animal Data

In the pre- and post-natal development study in rats, berotralstat was administered to dams during the pregnancy and lactation periods at doses up to 45 mg/kg/day (approximately 2 times of the MRHDD on a mg/m² basis). Berotralstat was detected in the plasma of pups during the lactation period. The berotralstat concentration in the pup plasma was approximately 2% of the maternal plasma. Both dams and pups at 45 mg/kg/day showed statistically significant decreases in body weight gain ($p < 0.05$). No treatment-related effects were observed at 25 mg/kg/day (approximately equal to the MRHDD on a mg/m² basis).

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of ORLADEYO for prophylaxis to prevent attacks of hereditary angioedema have been established in pediatric patients aged 12 and older. Use of ORLADEYO in this population is supported by evidence from an adequate and well-controlled study (Trial 1) that included adults and a total of 6 adolescent patients aged 12 to <18 years of age. The safety profile

and attack rate on study were similar to those observed in adults [see *Adverse Reactions* (6.1), *Clinical Pharmacology* (12.3) and *Clinical Studies* (14)]. An additional 10 adolescent patients aged 12 to <18 years were enrolled in the open-label study (Trial 2).

The safety and effectiveness of ORLADEYO in pediatric patients < 12 years of age have not been established.

8.5 Geriatric Use

The safety and effectiveness of ORLADEYO were evaluated in a subgroup of patients (N=9) aged $\geq$ 65 years in Trial 1. Results of the subgroup analysis by age were consistent with overall study results. The safety profile from an additional 5 elderly patients aged $\geq$ 65 years enrolled in the open-label, long-term safety study (Trial 2) was consistent with data from Trial 1 [see *Adverse Reactions* (6.1), *Clinical Pharmacology* (12.3) and *Clinical Studies* (14)].

8.6 Renal Impairment

No dosage adjustment of ORLADEYO is recommended for patients with mild, moderate or severe renal impairment [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

ORLADEYO has not been studied in patients with End-Stage Renal Disease ($CL_{CR} < 15$ mL/min or $eGFR < 15$ mL/min/1.73 m² or patients requiring hemodialysis), and, therefore is not recommended for use in these patient populations [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

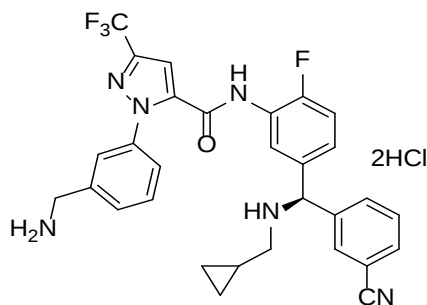
8.7 Hepatic Impairment

No dosage adjustment of ORLADEYO is recommended for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A) [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

In patients with moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh B or C), the recommended dose of ORLADEYO is 110 mg once daily with food [see *Dosage and Administration* (2.2) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

11 DESCRIPTION

ORLADEYO (berotralstat) capsules is a plasma kallikrein inhibitor. Berotralstat is presented as the dihydrochloride salt with the chemical name 1-[3-(aminomethyl)phenyl]-N-(5-[(*R*)-(3-cyanophenyl)[(cyclopropylmethyl)amino]methyl]-2-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide dihydrochloride. The chemical structure is:



Berotralstat dihydrochloride is a white to off-white powder that is soluble in water at pH $\leq$ 4. The molecular formula is C₃₀H₂₆F₄N₆O • 2HCl and the molecular weight is 635.49 (dihydrochloride).

ORLADEYO is supplied as 150 mg (equivalent to 169.4 mg berotralstat dihydrochloride) and 110 mg (equivalent to 124.2 mg berotralstat dihydrochloride) hard gelatin capsules for oral administration. Each capsule contains the active ingredient berotralstat dihydrochloride and the inactive ingredients colloidal silicon dioxide, crospovidone, magnesium stearate, and pregelatinized starch.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Berotralstat is a plasma kallikrein inhibitor that binds to plasma kallikrein and inhibits its proteolytic activity. Plasma kallikrein is a protease that cleaves high-molecular-weight-kininogen (HMWK) to generate cleaved HMWK (cHMWK) and bradykinin, a potent vasodilator that increases vascular permeability resulting in swelling and pain associated with HAE. In patients with HAE due to C1-inhibitor (C1-INH) deficiency or dysfunction, normal regulation of plasma kallikrein activity is not present, which leads to uncontrolled increases in plasma kallikrein activity and results in angioedema attacks. Berotralstat decreases plasma kallikrein activity to control excess bradykinin generation in patients with HAE.

12.2 Pharmacodynamics

Concentration-dependent inhibition of plasma kallikrein, measured as a reduction from baseline of specific enzyme activity, was demonstrated after oral administration of ORLADEYO once daily in patients with HAE.

Cardiac Electrophysiology

At the recommended dose of 150 mg once daily, ORLADEYO does not prolong the QT interval to any clinically relevant extent. At 3-times the recommended dose, the mean (upper 90% confidence interval) increase in QTcF was 15.9 msec (23.5 msec). The observed increase in QTcF was concentration-dependent.

12.3 Pharmacokinetics

Following oral administration of berotralstat 150 mg once daily, the steady state C_{max} and area under the curve over the dosing interval (AUC_{tau}) are 158 ng/mL (range: 110 to 234 ng/mL) and 2770 ng*hr/mL (range: 1880 to 3790 ng*hr/mL), respectively. Following oral administration of berotralstat 110 mg once daily, the steady-state C_{max} and AUC_{tau} are 97.8 ng/mL (range: 63 to 235 ng/mL) and 1600 ng*hr/mL (range: 950 to 4170 ng*hr/mL), respectively.

Berotralstat exposure (C_{max} and AUC) increases greater than proportionally with dose and steady state is reached by days 6 to 12. After once-daily administration, exposure of berotralstat at steady state is approximately 5 times that after a single dose.

The pharmacokinetics of berotralstat are similar between healthy adult subjects and in patients with HAE.

Absorption

The median time to maximum plasma concentration (T_{max}) of berotralstat when administered with food is 5 hours (range: 1 to 8 hours).

Effect of Food

No differences in the C_{max} and AUC of berotralstat were observed following administration with a high-fat meal, however the median T_{max} was delayed by 3 hours, from 2 hours (fasted) to 5 hours (fed).

Distribution

Plasma protein binding is approximately 99%. After a single dose of radiolabeled berotralstat 300 mg, the blood to plasma ratio was approximately 0.92.

Elimination

The median elimination half-life of berotralstat was approximately 93 hours (range: 39 to 152 hours).

Metabolism

Berotrastat is metabolized by CYP2D6 and by CYP3A4 with low turnover in vitro. After a single oral radiolabeled berotrastat 300 mg dose, berotrastat represented 34% of the total plasma radioactivity, with 8 metabolites, each accounting for between 1.8 and 7.8% of the total radioactivity.

Excretion

After a single oral radiolabeled berotrastat 300 mg dose, approximately 9% was excreted in urine (3.4% unchanged; range 1.8 to 4.7%) and 79% was excreted in feces.

Specific Populations

Body weight, age, gender, and race did not have a clinically meaningful influence on the systemic exposure of berotrastat.

Geriatric Patients

Based on the population pharmacokinetic analyses that included elderly patients (≥ 65 to 74 years, N=25), age does not have a clinically meaningful impact on the systemic exposure of berotrastat [see *Use in Specific Populations (8.5)*].

Pediatric Patients

Based on population pharmacokinetic analyses that included pediatric patients 12 to <18 years of age, exposure at steady state following oral administration of berotrastat 150 mg once daily was approximately 20% higher compared to adults. The higher exposure in adolescents is not considered to be clinically meaningful.

Patients with Renal Impairment

The pharmacokinetics of a single 200 mg oral dose of berotrastat were studied in subjects with severe renal impairment (CL_{CR} less than 30 mL/min). When compared to a concurrent cohort with normal renal function (CL_{CR} greater than 90 mL/min), no clinically relevant differences were observed; C_{max} was increased by 47%, while AUC_{0-last} was increased by 14% [see *Use in Specific Populations (8.6)*].

The pharmacokinetics of berotrastat has not been studied in patients with End-Stage Renal Disease (CL_{CR} less than 15 mL/min or eGFR less than 15 mL/min/1.73 m² or patients requiring hemodialysis).

Patients with Hepatic Impairment

The pharmacokinetics of a single 150 mg oral dose of berotrastat were studied in subjects with mild, moderate and severe hepatic function (Child-Pugh Class A, B, and C, respectively). The pharmacokinetics of berotrastat were unchanged in subjects with mild hepatic impairment compared to subjects with normal hepatic function. In subjects with moderate hepatic impairment; C_{max} was increased by 77%, while AUC_{0-inf} was increased by 78%. In subjects with severe hepatic impairment, C_{max} was increased by 27%, while AUC_{0-last} was decreased by 5%. The median half-life of berotrastat was increased by 37% and 22% in patients with moderate and severe hepatic impairment, respectively, in comparison to healthy subjects. The percent of unbound berotrastat increased 2-fold from a mean of 1.2% in healthy subjects to a mean of 2.4% in subjects with severe hepatic impairment [see *Use in Specific Populations (8.7)*].

Drug Interaction Studies

Effect of Other Drugs on the Pharmacokinetics of ORLADEYO

Berotrastat is a P-gp and BCRP substrate. Cyclosporine, a P-gp and BCRP inhibitor, increased berotrastat C_{max} by 25%, AUC_{0-last} by 55%, and AUC_{0-inf} by 69% [see *Drug Interactions (7.1)*].

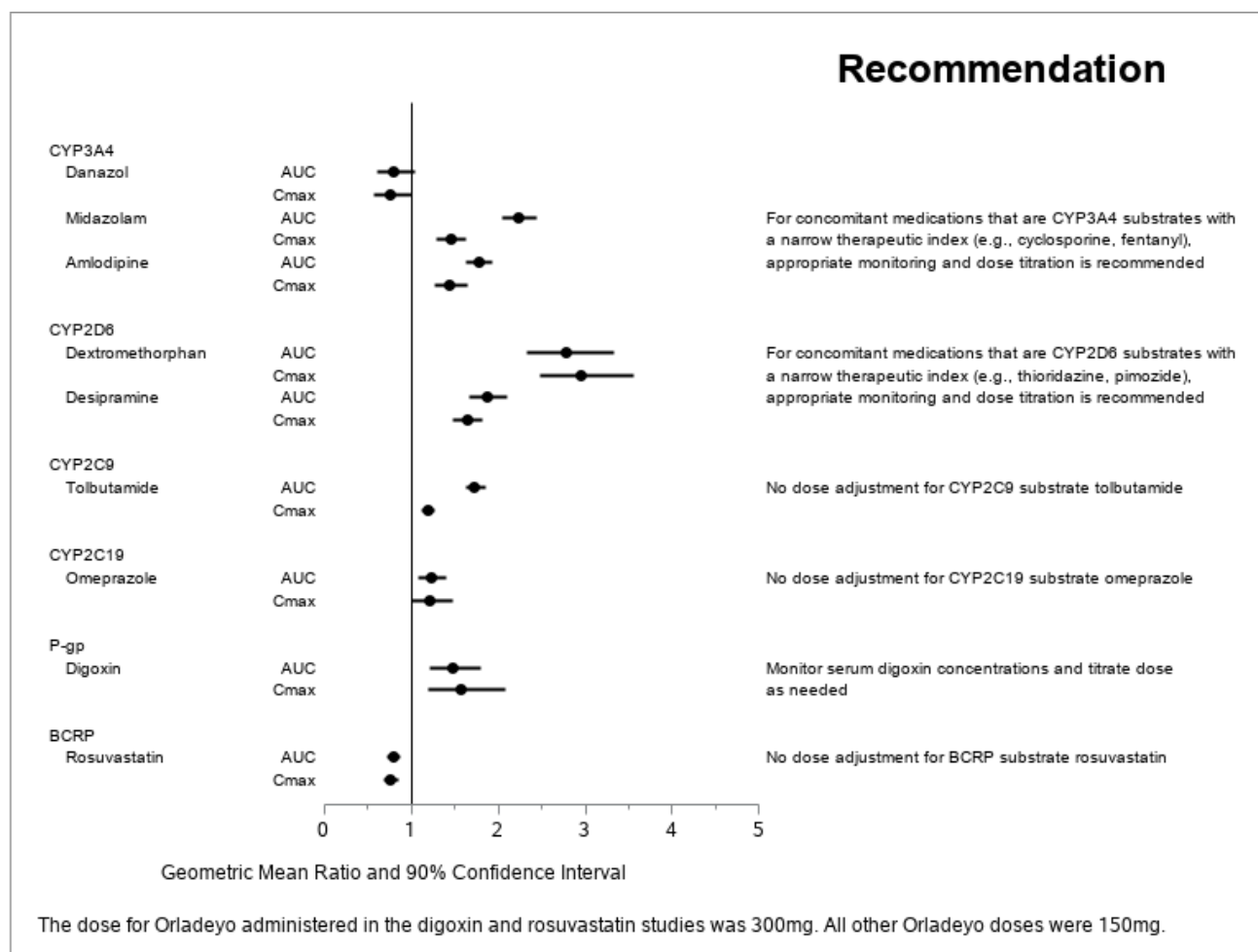
Effect of ORLADEYO on the Pharmacokinetics of Other Drugs

Berotrastat 150 mg once daily is a moderate inhibitor of CYP2D6 and CYP3A4, and a weak inhibitor of CYP2C9 and CYP2C19.

Berotrastat at 300 mg dose is an inhibitor of P-gp and is not an inhibitor of BCRP (rosuvastatin exposure was decreased by approximately 20%).

The effect of berotrastat on the pharmacokinetics of other drugs are presented in Figure 1 [see *Drug Interactions (7.2)*].

Figure 1: Effect of ORLADEYO on Concomitant Medications



13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Carcinogenicity of berotrastat was evaluated in a 2-year study in Wistar rats and a 26-week study in Tg.rasH2 transgenic mice. The berotrastat doses (oral gavage) were up to 20 and 50 mg/kg/day in rats and mice (approximately 5 and 10 times the MRHDD on a plasma AUC basis, respectively). No evidence of tumorigenicity was observed in either species.

Mutagenesis

Berotrastat tested negative in the *in vitro* bacterial reverse mutation assay (Ames test), the *in vitro* chromosomal aberration assay in human peripheral blood lymphocytes, and the *in vivo* rat micronucleus assay.

Impairment of Fertility

In a fertility study in rats, berotrastat at oral doses up to 45 mg/kg/day (approximately 2 times the MRHDD on a mg/m² basis) showed no effect on fertility in males or females.

14 CLINICAL STUDIES

Trial 1 (NCT3485911)

The efficacy of ORLADEYO for the prevention of angioedema attacks in patients 12 years of age and older with Type I or II HAE was demonstrated in Part 1 of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study (Trial 1).

The study included 120 adult and adolescent patients who experienced at least two investigator-confirmed attacks within the first 8 weeks of the run-in period and took at least one dose of study treatment. Patients were randomized into 1 of 3 parallel treatment arms, stratified by baseline attack rate, in a 1:1:1 ratio (berotrastat 110 mg, berotrastat 150 mg, or placebo by oral administration once daily, with food) for the 24-week treatment period (Part 1).

Patients discontinued other prophylactic HAE medications prior to entering the study; however, all patients were allowed to use rescue medications for treatment of breakthrough HAE attacks.

A history of laryngeal angioedema attacks was reported in 74% of patients and 75% reported prior use of long-term prophylaxis. The median attack rate during the prospective run-in period (baseline attack rate) was 2.9/month. Seventy percent of patients enrolled had a baseline attack rate of ≥ 2 attacks/month.

ORLADEYO 150 mg and 110 mg produced statistically significant reductions in the rate of HAE attacks compared to placebo for the primary endpoint in the Intent-to-Treat (ITT) population as shown in Table 2. The percent reductions in HAE attack rate were greater with ORLADEYO 150 mg and 110 mg relative to placebo regardless of attack rate during the run-in period.

Table 2. Primary Efficacy Endpoint (Trial 1): Reduction in HAE Attack Rate- ITT Population

Outcome	ORLADEYO		Placebo
	110 mg QD	150 mg QD	
	N = 41	N = 40	N = 40*
HAE Attack rate, rate per 28 days†	1.65	1.31	2.35
% Rate Reduction‡ (95% CI)	30.0% (4.6, 48.7)	44.2% (23.0, 59.5)	
p-value	0.024	<0.001	

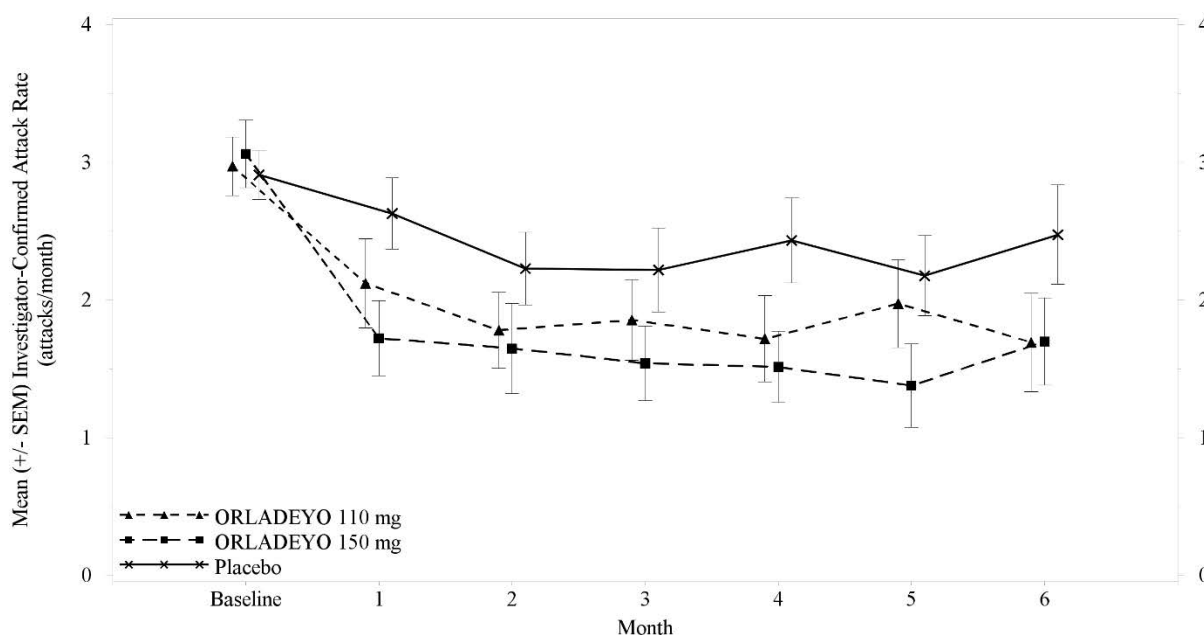
* One patient in the ITT analysis was randomized to placebo but was not treated.

† Statistical analysis based on a negative binomial regression model; number of attacks included as dependent variable, treatment included as fixed effect, baseline attack rate included as covariate, and logarithm of duration on treatment included as offset variable.

‡ Percent reduction relative to placebo.

Reductions in attack rates were observed in the first month of treatment with ORLADEYO 150 mg and 110 mg and were sustained through 24 weeks as shown in Figure 2.

Figure 2. Mean (+/- SEM) HAE Attack Rate/month Through 24 Weeks (Trial 1)- ITT Population



Pre-defined exploratory endpoints included the proportion of responders to study drug, defined as at least a 50% relative reduction in HAE attacks during treatment compared with the baseline attack rate; 58% of patients receiving 150 mg ORLADEYO and 51% of patients receiving 110 mg ORLADEYO had a $\geq 50\%$ reduction in their HAE attack rates compared to baseline versus 25% of placebo patients. In post-hoc analyses, 50% and 23% of patients receiving 150 mg ORLADEYO, and 27% and 10% of patients receiving 110 mg ORLADEYO, had a $\geq 70\%$ or $\geq 90\%$ reduction in their HAE attack rates compared to baseline versus 15% and 8% of placebo patients, respectively. The rate of attacks rated as moderate or severe was reduced by 40% and 10% in patients receiving 150 mg ORLADEYO and 110 mg ORLADEYO, respectively, versus placebo.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ORLADEYO (berotralstat) capsules:

- 150 mg: a white opaque body with a black imprint “150” and a light blue opaque cap with a black imprint “BCX”. NDC 72769-101-01.
- 110 mg: light blue opaque capsules with a white imprint “110” on body and a white imprint “BCX” on cap. NDC 72769-102-01.
- A 28-day supply of ORLADEYO is provided in a carton containing four child-resistant shellpaks, each containing a 7-capsule blister card.
- Each carton contains a tamper evident seal.
- Do not use if tamper evident seal is broken or missing.

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F). Excursions permitted between 15°C and 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Inform patients of the risks and benefits of ORLADEYO before prescribing or administering to the patient.

Drug Interactions

Advise patients that ORLADEYO may interact with other drugs [see *Drug Interactions (7) and Clinical Pharmacology (12.3)*]. Advise patients to report to their healthcare provider the use of any other prescription or nonprescription medication or herbal products.

Not for Acute Treatment of HAE Attacks

Advise patients to take their usual rescue medication to treat an acute attack of HAE. Inform patients that the safety and effectiveness of ORLADEYO has not been established as an acute treatment for HAE attacks. Advise patients that they should not take daily doses higher than 150 mg once daily or additional doses of ORLADEYO to treat an acute attack of HAE due to risk of QT prolongation [see *Limitations of Use (1) and Warnings and Precautions (5.1)*].

For more information, visit www.ORLADEYO.com

ORLADEYO™ is a trademark of BioCryst Pharmaceuticals, Inc.

Manufactured for:
BioCryst Pharmaceuticals, Inc.
Durham, NC 27703

214094-BC-000

PATIENT INFORMATION
ORLADEYO™ (or-luh-DAY-oh)
(berotralstat)
capsules, for oral use

What is ORLADEYO?

- ORLADEYO is a prescription medicine used to prevent attacks of Hereditary Angioedema (HAE) in adults and children 12 years of age and older.
- ORLADEYO is not used to treat an acute HAE attack.
- Do not take more than one capsule of ORLADEYO a day because extra doses can cause heart rhythm problems.
- It is not known if ORLADEYO is safe and effective to treat an acute HAE attack.
- It is not known if ORLADEYO is safe and effective in children under 12 years of age.

Before you take ORLADEYO, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have liver problems or are on kidney dialysis.
- are pregnant or planning to become pregnant. It is not known if ORLADEYO can harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if ORLADEYO passes into your breastmilk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby while taking ORLADEYO.

Tell your healthcare provider about all of the medicines you take, including other medicines for HAE, prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

Taking ORLADEYO with certain other medicines may affect the way other medicines work and other medicines may affect how ORLADEYO works.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take ORLADEYO?

- Take ORLADEYO exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Take 1 capsule, by mouth, 1 time every day with food.

What are the possible side effects of ORLADEYO?

Taking more than one capsule of ORLADEYO a day may cause serious side effects, including:

- **heart rhythm problems.** A heart rhythm problem called QT prolongation can happen in people who take more than one capsule of ORLADEYO a day. This condition can cause an abnormal heart beat. Do not take more than one capsule of ORLADEYO a day.

The most common side effects of ORLADEYO include:

- abdominal pain
- vomiting
- diarrhea
- back pain
- heartburn

Less common side effects include increases in liver function tests. Rarely, some patients had a brief, itchy rash.

These are not all of the possible side effects of ORLADEYO. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store ORLADEYO?

- Store ORLADEYO at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Each carton contains a tamper evident seal. Do not use ORLADEYO if the tamper evident seal is broken or missing.

Keep ORLADEYO and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of ORLADEYO.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use ORLADEYO for a condition for which it was not prescribed. Do not give ORLADEYO to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about ORLADEYO that is written for health professionals.

What are the ingredients in ORLADEYO?

Active ingredient: berotralstat dihydrochloride

Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, crospovidone, magnesium stearate, and pregelatinized starch

Manufactured for: BioCryst Pharmaceuticals, Inc., Durham, NC 27703

ORLADEYO™ and the BioCryst Logo are trademarks or registered trademarks of BioCryst Pharmaceuticals, Inc.

© 2020 BioCryst. All rights reserved.

For more information, visit www.ORLADEYO.com or call 1-833-633-2279.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

12/2020

処方情報の重要点

これらのハイライトには、ORLADEYO™を安全かつ効果的に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではありません。
ORLADEYO™の完全な処方情報を参照してください。

ORLADEYO™ (ペロトラルスタット) カプセル、経口用
米国での初回承認: 2020 年

適応症と使用法

ORLADEYO™は、成人及び 12 歳以上の小児患者における遺伝性血管性浮腫 (HAE) の発作予防に適応される血漿カリクレイン阻害剤である。
(1)

使用の制限:

ORLADEYO™は急性 HAE 発作の治療に使用してはならない。(1)

用法及び用量

推奨用量: 1 日 1 回 1 カプセル (150 mg) を食事とともに経口投与。
(2.1)

以下については、完全な処方情報を参照のこと。

- 中等度又は重度の肝機能障害を有する患者での用量調節 (2.2)
- P-糖蛋白質又は BCRP 阻害剤を長期投与中の患者での用量調節 (2.3)
- 持続的な消化管反応のある患者での用量調節 (2.4)

剤形・規格

カプセル: 150 mg、110 mg (3)

禁忌

なし (4)

警告・使用上の注意

推奨用量 (150 mg 1 日 1 回投与) を超える投与量で QT 延長が増加するおそれがある。ORLADEYO™の追加投与、又は 150 mg 1 日 1 回投与を超える投与量は推奨されない。(5.1)

副作用

主な副作用 (発現率 10%以上) は腹痛、嘔吐、下痢、背部痛、胃食道逆流性疾患である。(6.1)

副作用と疑われる事象を報告するには、BioCryst Pharmaceuticals, Inc. (電話番号: 1-833-633-2279) 又は FDA (電話番号: 1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch) にご連絡ください。

薬物相互作用

P-糖蛋白質又は BCRP 阻害剤: 併用する場合は、ORLADEYO™を減量すること。(7.1、12.3)

P-糖蛋白質誘導剤: ORLADEYO™との併用は避けること。(7.1)

CYP2D6、CYP3A4 又は P-糖蛋白質基質: 主に CYP2D6 又は CYP3A4 で代謝される、又は P-糖蛋白質の基質で治療域の狭い薬剤を ORLADEYO™と併用する場合は、適切なモニタリングを行い、用量を調節すること。(7.2、12.3)

患者カウンセリング情報および FDA が承認した患者向けラベルについては 17 項を参照のこと。

2020 年 12 月改訂

添付文書の全文: 目次***1 適応症と使用法****2 用法及び用量**

- 2.1 推奨用量
- 2.2 肝機能障害を有する患者での推奨用量
- 2.3 P-糖蛋白質又は BCRP 阻害剤との併用投与時の推奨用量
- 2.4 持続的な消化管反応のある患者での用量調節

3 剤形及び規格**4 禁忌****5 警告・使用上の注意**

- 5.1 推奨用量を超える投与量での QT 延長のリスク

6 副作用

- 6.1 臨床試験における経験

7 薬物相互作用

- 7.1 他の薬剤が ORLADEYO™に影響を及ぼす可能性
- 7.2 ORLADEYO™が他の薬剤に影響を及ぼす可能性

8 特定の集団における使用

- 8.1 妊娠
- 8.2 授乳
- 8.4 小児等への投与
- 8.5 高齢者への投与
- 8.6 腎機能障害
- 8.7 肝機能障害

11 性状**12 臨床薬理**

- 12.1 作用機序
- 12.2 薬力学
- 12.3 薬物動態

13 非臨床毒性試験

- 13.1 発がん性、突然変異誘発、受胎能の障害

14 臨床成績**16 供給/保存および取扱い方法****17 患者カウンセリング情報**

* 完全な添付文書情報から省略されたセクション又はサブセクションは一覧にしていない

処方情報全文

1 適応症と使用法

ORLADEYO™は、成人及び12歳以上の小児患者の遺伝性血管性浮腫(HAE)の発作を予防するための予防薬として適応される。

使用の制限:

急性HAE発作の治療におけるORLADEYO™の安全性及び有効性は確立していない。ORLADEYO™は急性HAE発作の治療に使用してはならない。QT延長の可能性があるため、ORLADEYO™の追加投与、又は150 mg 1日1回投与を超える投与量は推奨されない[警告・使用上の注意(5.1)参照]。

2 用法・用量

2.1 推奨用量

ORLADEYO™の推奨用量は150 mgで、1カプセルを1日1回、食事とともに経口投与する。

2.2 肝機能障害を有する患者での推奨用量

軽度の肝機能障害を有する患者(Child-Pugh分類クラスA)でのORLADEYO™の用量調節は推奨されない[特定の集団における使用(8.7)及び臨床薬理(12.3)参照]。

中等度又は重度の肝機能障害を有する患者(Child-Pugh分類クラスB又はC)でのORLADEYO™の推奨用量は1日1回110 mg 1カプセル、食事とともに経口投与する[特定の集団における使用(8.7)及び臨床薬理(12.3)参照]。

2.3 P-糖蛋白質又はBCRP阻害剤との併用投与時の推奨用量

P-糖蛋白質又はBCRP阻害剤(例:シクロスポリン)を長期投与中の患者でのORLADEYO™の推奨用量は1日1回110 mg 1カプセル、食事とともに経口投与する[薬物相互作用(7.1)及び臨床薬理(12.3)参照]。

2.4 持続的な消化管反応のある患者での用量調節

ORLADEYO™投与中の患者で消化管反応がみられることがある[副作用(6.1)参照]。消化器系の事象が持続する場合、110 mgに減量し、1日1回食事とともに投与することを考慮する。

3 剤形及び規格

カプセル:

- 150 mg: 白色不透明の本体に「150」と黒色で印字され、淡青色不透明キャップに「BCX」と黒色で印字されている。
- 110 mg: 淡青色不透明のカプセルで、本体に「110」と白色で印字され、キャップに「BCX」と白色で印字されている。

4 禁忌

なし。

5 警告・使用上の注意

5.1 推奨用量を超える投与量での QT 延長のリスク

ORLADEYO™は HAE の急性発作の治療に使用してはならない。ORLADEYO™の追加投与、又は 150 mg 1 日 1 回投与を超える投与量は推奨されない。QT 延長は推奨用量 (150 mg 1 日 1 回投与) を超える投与量で認められており、濃度依存的であった[臨床薬理 (12.2) 参照]。

6 副作用

以下の臨床的に重大な副作用については、添付文書の別の箇所に記載した。

- QT 延長[警告・使用上の注意 (5.1) 参照]

6.1 臨床試験における経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある医薬品の臨床試験で認められた副作用発現率は、別の医薬品の臨床試験で認められた発現率と直接比較することはできず、実際に認められた発現率を反映していない可能性がある。

ORLADEYO™の安全性は、主に、I型又はII型HAE患者120例を対象に、3パートからなる二重盲検並行群間プラセボ対照比較試験(試験1)の24週間(パート1)のデータに基づいており、無作為化された患者には、ORLADEYO™ 110 mg、150 mg又はプラセボのいずれかが食事とともに1日1回投与された。24週以降、この試験を継続した患者には、48週まで実薬を投与した。

試験1では、12歳以上のHAE患者計81例に対し、パート1でORLADEYO™が少なくとも1回投与された。全体として、患者の66%は女性であり、患者の平均年齢は41.6歳、93%は白人であった。副作用により治験薬を早期に中止した患者の割合は、ORLADEYO™ 110 mg投与患者では7%、150 mg投与患者では3%、プラセボ投与患者では3%であった。本試験では死亡例は認められなかった。

ORLADEYO™の安全性プロファイルは、年齢、性別及び地理的地域別の解析を含むすべての患者サブグループでおおむね類似していた。

いずれかの ORLADEYO™投与群で 10%以上に発現し、試験 1 のプラセボ投与群よりも高率に発現した副作用は表 1 のとおりであった。

表 1: ORLADEYO™投与群で 10%以上に認められた副作用(試験 1)

副作用	プラセボ (N=39)	ORLADEYO™		
		110 mg (N=41)	150 mg (N=40)	合計 (N=81)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腹痛 ^a	4 (10)	4 (10)	9 (23)	13 (16)
嘔吐	1 (3)	4 (10)	6 (15)	10 (12)
下痢 ^b	0	4 (10)	6 (15)	10 (12)
背部痛	1 (3)	1 (2)	4 (10)	5 (6)
胃食道逆流性疾患	0	4 (10)	2 (5)	6 (7)

^a 腹痛、腹部不快感、上腹部痛、腹部圧痛が含まれる。

^b 下痢および頻回の排便が含まれる。

腹痛、嘔吐、下痢などの消化管反応は、ORLADEYO™ 110 mg又はプラセボと比較してORLADEYO™ 150 mgを投与された患者でより高頻度に発生した。これらの反応は、概してORLADEYO™による治療開始後早期に発生し、時間とともに頻度が低下し、通常、自然に消失した。消化器系の副作用のためにORLADEYO™投与を中止した患者は、ORLADEYO™ 150 mg群では0例、ORLADEYO™ 110 mg群では1例であった。

頻度の低い副作用

試験1のパート1において、発現率が5%以上10%未満で、かつプラセボと比較してORLADEYO™投与患者で発現率が高かったその他の副作用は、頭痛(9%対5%)、疲労(6%対3%)、鼓腸(6%対3%)であった。

ORLADEYO™を投与された患者の1%未満で斑状丘疹状薬疹が報告された。発疹は消失した(投与を継続した被験者を含む)。

安全性のデータは、進行中の非盲検長期安全性試験(試験2)に登録され、食事とともにORLADEYO™ 110 mg(N=100)又は150 mg(N=127)を1日1回投与された患者227例からも利用可能であり、試験1(パート1)の24週間のプラセボ比較の安全性のデータと整合している。

臨床検査値異常

トランスアミナーゼ上昇

試験1のパート1においてORLADEYO™ 150 mgを単回投与された患者1例が無症候性のトランスアミナーゼ上昇[ALTが基準値上限(ULN)の8倍超、ASTがULNの3倍超]のために投与を中止した。総ビリルビンは正常であった。ORLADEYO™ 110 mg又はプラセボを投与された患者では、ULNの3倍を超えるトランスアミナーゼ値は認められなかった。この患者以外に、ORLADEYO™を投与された患者2例で臨床検査関連の肝臓の有害事象が認められた(プラセボを投与された患者では1例)。トランスアミナーゼ上昇の重篤な副作用が報告された患者はいなかった。

7 薬物相互作用

本項では、ORLADEYO™との臨床的に重要な薬物相互作用について述べる。薬物相互作用試験については、添付文書の各項に記載されている[臨床薬理(12.3)参照]。

7.1 他の薬剤が ORLADEYO™に影響を及ぼす可能性

P-糖蛋白質又は BCRP 阻害剤

ORLADEYO™は P-糖蛋白質及び BCRP の基質である。P-糖蛋白質又は BCRP 阻害剤(例:シクロスポリン)を長期投与中の患者では ORLADEYO™ 110 mg の用量が推奨される[臨床薬理(12.3)参照]。

P-糖蛋白質誘導剤

ベロトラスタットは P-糖蛋白質及び BCRP の基質である。P-糖蛋白質誘導剤(例:リファンピシン、セント・ジョーンズ・ワート)はベロトラスタットの血漿中濃度を低下させ、ORLADEYO™の効果を減弱するおそれがある。P-糖蛋白質誘導剤と ORLADEYO™の併用投与は推奨されない。

7.2 ORLADEYO™が他の薬剤に影響を及ぼす可能性

CYP2D6 及び CYP3A4 基質

ORLADEYO™ 150 mg は CYP2D6 及び CYP3A4 の中程度の阻害剤である。主に CYP2D6(チオリダジン、ピモジド等)又は CYP3A4(シクロスポリン、フェンタニル等)で代謝される治療域の狭い併用薬については、適切なモニタリング及び用量調節が推奨される[臨床薬理(12.3)参照]。

P-糖蛋白質基質

ORLADEYO™ 300 mg は P-糖蛋白質の阻害剤である。P-糖蛋白質基質 (例: ジゴキシン) を ORLADEYO™ と併用する際には、適切なモニタリング及び用量調節が推奨される [臨床薬理 (12.3) 参照]。

8 特定の集団における使用

8.1 妊娠

リスクの要約

妊娠中の ORLADEYO™ の使用に関連するリスクについての妊婦での利用可能なデータは不十分である。動物の生殖発生毒性試験において、器官形成期の妊娠ラット及びウサギに、AUC に基づく成人での最大推奨ヒト 1 日投与量 (MRHDD) のそれぞれ約 10 倍及び 2 倍までの用量のベロトラスタットを経口投与したところ、構造変化は認められなかった (データ参照)。

適応となる患者に対する重大な先天異常及び流産の背景リスクは不明である。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常および流産の背景リスクの推定値は、それぞれ 2~4% および 15~20% である。

データ

動物データ

動物の生殖発生毒性試験において、器官形成期の妊娠ラット及びウサギにベロトラスタットを経口投与したところ、致死的な構造変化はみられなかった。ラット及びウサギでのベロトラスタットの最大用量は成人の MRHDD のそれぞれ約 10 倍及び 2 倍 (母動物にそれぞれ 75 及び 100 mg/kg/日 を投与したときの AUC に基づく) であった。ラットの胚・胎児発生に関する試験において、器官形成期から分娩時までの妊娠ラットに、45 mg/kg/日 (mg/m² 換算で MRHDD の約 2 倍) までの用量のベロトラスタットを経口投与した場合も致死的な構造変化はみられなかった。胎児での血中ベロトラスタット濃度は母動物での血中濃度の約 5~11% であった。

8.2 授乳

リスクの要約

ヒト母乳中のベロトラスタットの存在、母乳栄養児への影響、母乳産生への影響に関するデータはない。しかし、薬物が動物の母乳中に存在する場合、ヒト母乳中でも存在する可能性が高い。授乳期にベロトラスタットを経口投与された母ラットから生まれた仔ラットの血漿中では低濃度のベロトラスタットが検出された。仔ラットでのベロトラスタットの血漿中濃度は母動物での血漿中濃度の約 2% であった (データ参照)。

授乳による成長及び健康への利益は、母親にとっての ORLADEYO™ の臨床的必要性、母親の基礎疾患又は ORLADEYO™ による授乳を受けた子へのあらゆる潜在的な有害事象とともに考慮されるべきである。

データ

動物データ

ラットの胚・胎児発生に関する試験では、妊娠及び授乳期間中の母ラットに 45 mg/kg/日 (mg/m² 換算で MRHDD の約 2 倍) までの用量のベロトラスタットを投与した。授乳期間中の仔ラットの血漿中ではベロトラスタットが検出された。仔ラットでのベロトラスタットの血漿中濃度は母動物での血漿中濃度の約 2% であった。45 mg/kg/日 を投与された母及び仔ラットにおいて統計学的に有意な体重増加抑制が認められた ($p < 0.05$)。25 mg/kg/日 (MRHDD のほぼ等量 [mg/m² 換算]) の用量では、投与に関連した影響は認められなかった。

8.4 小児等への投与

年齢 12 歳以上の小児患者での遺伝性血管性浮腫の発作予防における ORLADEYO™ の安全性及び有効性は確立している。この集団での ORLADEYO™ 使用は、成人、及び 6 例の 12 歳以上 18 歳未満の青年患者を対象とした適切かつよく管理された試験(試験 1)からのエビデンスにより裏付けられている。試験における安全性プロファイル及び発作頻度は、成人で観察されたものと同様であった[副作用(6.1)、臨床薬理(12.3)及び臨床試験(14)の項参照]。さらに 10 例の青年患者(年齢 12 歳以上 18 歳未満)が非盲検試験(試験 2)に組み入れられた。

12 歳未満の小児患者に対する ORLADEYO™ の安全性及び効果は確立していない。

8.5 高齢者への投与

試験 1 では、65 歳以上の患者サブグループ(N=9)を対象に、ORLADEYO™ の安全性及び効果を評価した。年齢別のサブグループ解析の結果は、全体的な試験結果と一致していた。非盲検長期安全性試験(試験 2)に組み入れられた 65 歳以上の高齢患者 5 例の安全性プロファイルは、試験 1 のデータ[副作用(6.1)、臨床薬理(12.3)及び臨床試験(14)の項参照]と整合していた。

8.6 腎機能障害

軽度、中等度又は重度の腎機能障害患者に対し、ORLADEYO™ の用量調節は推奨されない[臨床薬理(12.3)の項参照]。

末期腎不全(ESRD)患者($CL_{CR} < 15$ mL/min 又は $eGFR < 15$ mL/min/1.73 m²、若しくは血液透析を要する患者)での ORLADEYO™ の試験は実施されていないため、これらの患者集団での ORLADEYO™ の使用は推奨されない[臨床薬理(12.3)の項参照]。

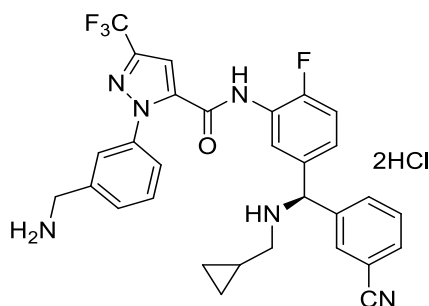
8.7 肝機能障害

軽度の肝機能障害(Child-Pugh 分類クラス A)を有する患者に対し、ORLADEYO™ の用量調節は推奨されない[臨床薬理(12.3)の項参照]。

中等度又は重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類クラス B 又は C)を有する患者での ORLADEYO™ の推奨用量は 110 mg 1 日 1 回であり、食事とともに投与する[用法及び用量(2.2)及び臨床薬理(12.3)の項参照]。

11 性状

ORLADEYO™ (ペトラルスタット)カプセルは、血漿カリクレインの阻害剤である。ペトラルスタットは二塩酸塩であり、化学名 1-[3-(アミノメチル)フェニル]-N-(5-((1R)-(3-シアノフェニル)[(シクロプロピルメチル)アミノ]メチル)-2-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド 二塩酸塩として示される。化学構造は以下の通りである。



ベロトラスタット二塩酸塩は白色～微黄白色又は微灰白色の粉末で、 $\text{pH} \leq 4$ で水に溶ける。分子式は $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_6\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ 、分子量は 635.49 (二塩酸塩) である。

ORLADEYO™ は、経口投与用のゼラチン硬カプセル 150 mg (ベロトラスタット二塩酸塩 169.4 mg に相当) 及び 110 mg (ベロトラスタット二塩酸塩 124.2 mg に相当) として供給される。1 カプセル中に有効成分ベロトラスタット二塩酸塩を含有し、不活性成分である軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、及び部分アルファ化デンプンを含有する。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

ベロトラスタットは血漿カリクレインに結合する血漿カリクレイン阻害剤であり、そのタンパク質分解活性を阻害する。血漿カリクレインは、高分子キニノーゲン (HMWK) を切断するプロテアーゼであり、切断された HMWK (cHMWK) と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生成することにより、HAE に関連した腫脹及び痛みを生じる。C1 インヒビター (C1-INH) の欠乏又は機能不全による HAE 患者では、血漿カリクレイン活性の正常な調節機能が存在しないため、血漿カリクレイン活性の制御不能な増加をもたらし、血管性浮腫発作を生じる。ベロトラ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。

12.2 薬力学

HAE 患者において ORLADEYO™ の 1 日 1 回経口投与により濃度依存的な血漿カリクレインの阻害が確認された。血漿カリクレイン阻害は、特異的酵素活性のベースラインからの減少として測定された。

心臓電気生理学

推奨用量 (150 mg 1 日 1 回投与) において、ORLADEYO™ は臨床的に意味のある程度の QT 間隔延長を生じない。推奨用量の 3 倍の投与量における QTcF の平均 (上側 90% 信頼区間) 増加量は 15.9 msec (23.5 msec) であった。観察された QTcF 増加は濃度依存的であった。

12.3 薬物動態

ベロトラスタット 150 mg を 1 日 1 回経口投与したときの定常状態における $C_{\max}$ 及び投与間隔の曲線下面積 (AUC_{tau}) は、それぞれ 158 ng/mL (範囲: 110 ~ 234 ng/mL) 及び 2770 ng·hr/mL (範囲: 1880 ~ 3790 ng·hr/mL) である。ベロトラスタット 110 mg を 1 日 1 回経口投与したときの定常状態における $C_{\max}$ 及び AUC_{tau} はそれぞれ 97.8 ng/mL (範囲: 63 ~ 235 ng/mL) 及び 1600 ng·hr/mL (範囲: 950 ~ 4170 ng·hr/mL) である。

ベロトラスタットの曝露量 ($C_{\max}$ 及び AUC) は用量比よりも大きく増加し、6 ~ 12 日目までに定常状態に達する。1 日 1 回投与後のベロトラスタットの定常状態での曝露量は単回投与後の約 5 倍である。

ベロトラスタットの薬物動態は、健康成人被験者と HAE 患者で同様である。

吸収

食事と一緒に投与した場合のベロトラスタットの最高血漿中濃度到達時間 ($T_{\max}$) の中央値は 5 時間 (範囲: 1 ~ 8 時間) である。

食事の影響

高脂肪食投与後のベロトラスタットの $C_{\max}$ と AUC に差は認められなかったが、 $T_{\max}$ の中央値は 2 時間 (絶食) から 5 時間 (摂食) へと 3 時間遅延した。

分布

血漿蛋白結合率は約99%である。放射性標識したベロトラルスタット300 mgを単回投与したとき、血液/血漿比は約0.92であった。

消失

ベロトラルスタットの消失半減期の中央値は約93時間(範囲:39～152時間)であった。

代謝

ベロトラルスタットはin vitroでCYP2D6およびCYP3A4により代謝され、代謝回転は低い。放射性標識したベロトラルスタット300 mgを単回経口投与したとき、ベロトラルスタットは血漿中総放射能の34%を占め、8種類の代謝物がそれぞれ総放射能の1.8～7.8%を占めた。

排泄

放射性標識したベロトラルスタット300 mgを単回経口投与したとき、約9%が尿中に排泄され(未変化体3.4%、範囲:1.8～4.7%)、79%が糞中に排泄された。

特定の集団

体重、年齢、性別及び人種はベロトラルスタットの全身曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

高齢患者

高齢患者(年齢65歳以上74歳以下、25例)を含む母集団薬物動態解析によれば、年齢はベロトラルスタットの全身曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった[特定の集団における使用(8.5)の項参照]。

小児患者

12歳以上18歳未満の小児患者を含む母集団薬物動態解析によれば、ベロトラルスタット150 mgを1日1回経口投与したときの定常状態における曝露量は、成人と比べて約20%高かった。青年での曝露量の高値は臨床的に意味があるとは考えられない。

腎機能障害を有する患者

重度腎機能障害(CL_{CR} が30 mL/min未満)の被験者を対象に、ベロトラルスタット200 mg単回経口投与時の薬物動態が検討された。正常な腎機能を有する同時コホート(CL_{CR} 90mL/min超)と比較したとき、臨床的に意味のある差は認められず、 C_{max} は47%増加したが、 AUC_{0-last} は14%増加した[特定の集団における使用(8.6)の項参照]。

末期腎不全(ESRD)患者($CL_{CR} < 15$ mL/min又は $eGFR < 15$ mL/min/1.73 m²、若しくは血液透析を要する患者)におけるベロトラルスタットの薬物動態は検討されていない。

肝機能障害を有する患者

軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者(Child-Pugh分類クラスA、B及びC)を対象に、ベロトラルスタット150 mg単回経口投与時の薬物動態が検討された。ベロトラルスタットの薬物動態は、肝機能が正常である被験者と比較して軽度の肝機能障害を有する被験者では変化しなかった。中等度の肝機能障害を有する被験者では、 C_{max} は77%、 AUC_{0-inf} は78%増加した。重度の肝機能障害を有する被験者では、 C_{max} は27%増加し、 AUC_{0-last} は5%低下した。中等度及び重度の肝機能障害を有する患者でのベロトラルスタットの半減期の中央値は健康被験者よりもそれぞれ37%及び22%長かった。非結合型のベロトラルスタットの割合は、健康被験者での平均1.2%から重度の肝機能障害を有する被験者での平均2.4%と2倍に増加した[特定の集団における使用(8.7)の項参照]。

薬物相互作用試験

ORLADEYO™ の薬物動態に及ぼす他剤の影響

ベロラルスタットはP-糖蛋白質及びBCRPの基質である。P-糖蛋白質及びBCRP阻害剤であるシクロスポリンは、ベロラルスタットのC_{max}を25%、AUC_{0-last}を55%、AUC_{0-inf}を69%増加させた[薬物相互作用(7.1)の項参照]。

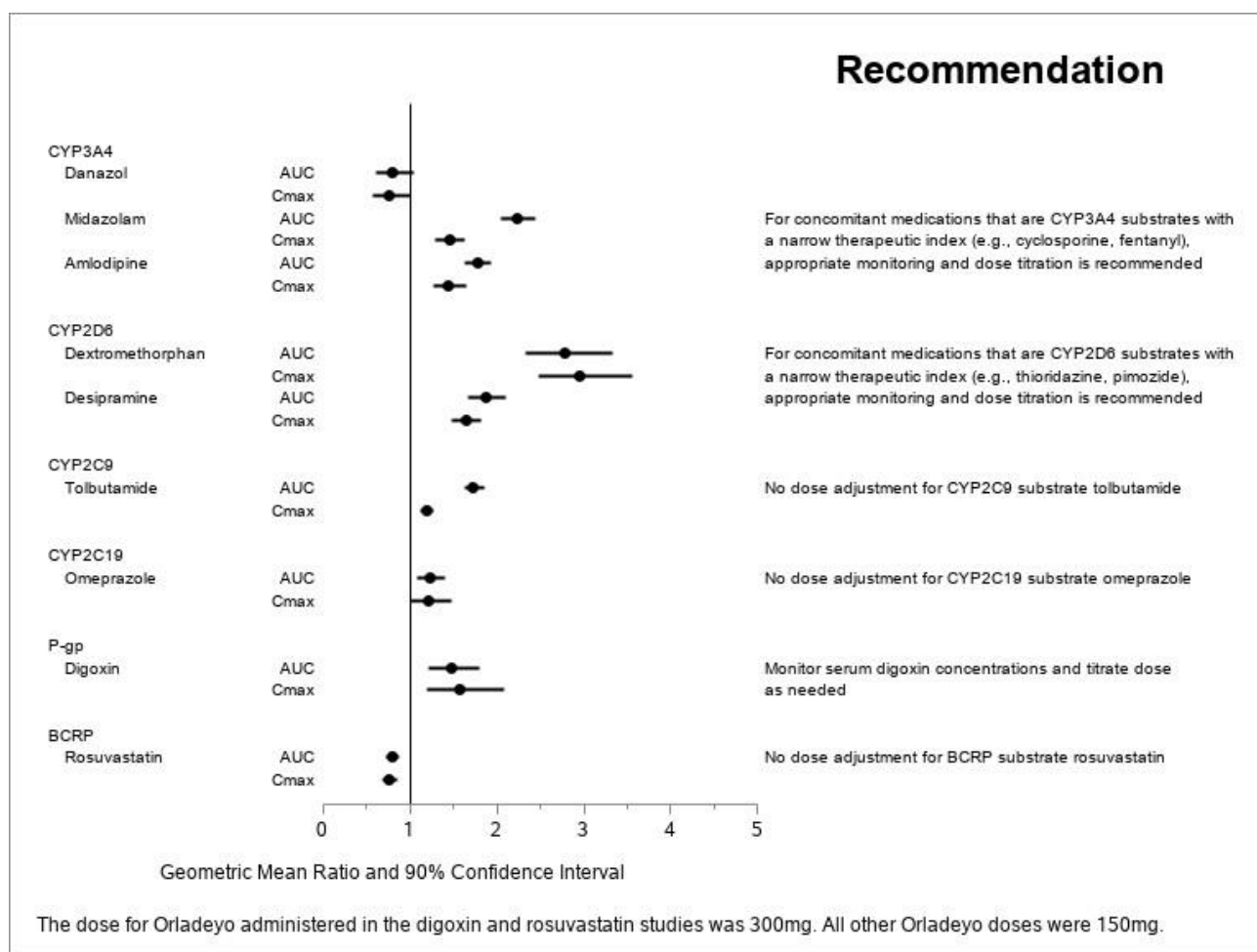
他剤の薬物動態に及ぼすORLADEYO™ の影響

ベロラルスタット 150 mg 1 日 1 回投与は CYP2D6 及び CYP3A4 の中程度阻害剤であり、CYP2C9 及び CYP2C19 の弱い阻害剤である。

ベロラルスタット 300 mg は P-糖蛋白質の阻害剤であり、BCRP の阻害剤ではない(ロスバスタチンの曝露量は約 20%減少)。

他剤の薬物動態に及ぼすベロラルスタットの影響を図 1 に示す[薬物相互作用(7.2)の項参照]。

図1:ORLADEYO™ が併用薬に及ぼす影響



13 非臨床毒性試験

13.1 発がん性、変異原性、受胎能の障害

発がん性

Wistar ラットを用いた 2 年間試験及び Tg.rasH2 トランスジェニックマウスを用いた 26 週間試験により、ペロトラルスタットのがん原性を評価した。ラット及びマウスにおけるペロトラルスタットの用量(強制経口投与)は最大 20 及び 50 mg/kg/日(血漿中 AUC に基づく MRHDD のそれぞれ約 5 及び 10 倍)であった。いずれの動物種においてもがん原性は認められなかった。

変異原性

ペロトラルスタットは、細菌を用いた *in vitro* 復帰突然変異試験(Ames)、*in vitro* ヒト末梢血リンパ球染色体異常試験及び *in vivo* ラット小核試験において陰性であった。

受胎能の障害

ラット受胎能試験において、ペロトラルスタットは、45 mg/kg/日 (mg/m² 換算で MRHDD の約 2 倍)までの用量で、雌雄ラットの受胎能に影響を示さなかった。

14 臨床成績

試験 1(NCT3485911)

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(試験1)のパート1において、12歳以上のI型又はII型HAEの患者における血管性浮腫発作の予防に対するORLADEYO™の有効性が検証された。

本試験には、8週間のrun-in期間に治験担当医師判定による発作を2回以上経験し、治験薬を1回以上服用した成人及び青年患者120例が組み入れられた。24週間の治療期間(パート1)に、ベースラインの発作頻度で層別化し、3群のうち1つに患者を1:1:1の比率で無作為に割り付けた(ペロトラルスタット110 mg、ペロトラルスタット150 mg、又はプラセボを1日1回食事と共に経口投与)。

患者は試験に参加する前に他の予防的 HAE 治療薬を中止したが、全患者は HAE 発作の治療のためにレスキュー薬を使用することが許容された。

血管性浮腫喉頭発作の既往が患者の74%に報告され、75%が過去に長期予防薬の使用歴があった。run-in期間中の発作頻度(ベースライン時の発作頻度)の中央値は2.9回/月であった。登録された患者の70%はベースラインの発作頻度が2回/月以上であった。

表2に示すように、Intent-to-Treat(ITT)解析対象集団において、主要評価項目であるHAE発作の発現頻度は、プラセボと比較してORLADEYO™ 150 mg及び110 mgで統計学的に有意な低下を示した。HAE発作頻度の低下率は、run-in期間中の発作頻度にかかわらず、プラセボと比較してORLADEYO™ 150 mg及び110 mgで大きかった。

表2: 有効性主要評価項目 (試験1): HAE発作の低下率—ITT解析対象集団

評価項目	ORLADEYO™		プラセボ
	110 mg QD	150 mg QD	
	41 例	40 例	
28 日あたりの HAE 発作頻度†	1.65	1.31	2.35
%低下率* (95%CI)	30.0% (4.6, 48.7)	44.2% (23.0, 59.5)	
p 値	0.024	< 0.001	

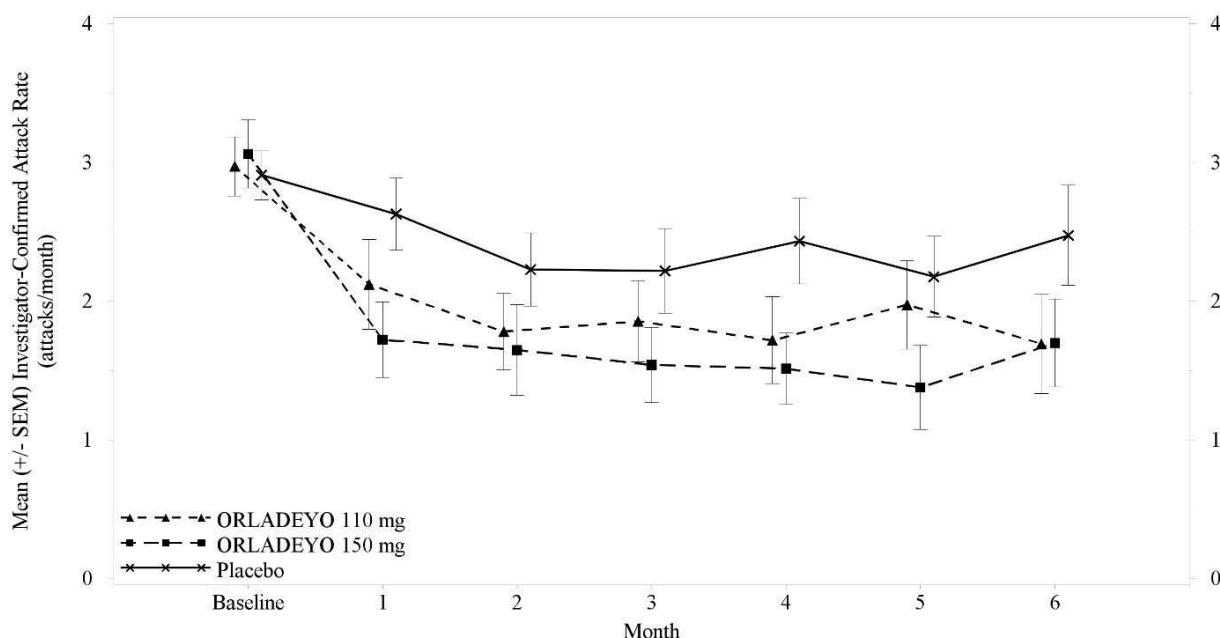
* ITT 解析の 1 例はプラセボ群に無作為に割り付けられたが、治療は行われなかった。

† 負の二項回帰モデルに基づく統計解析: 従属変数として含まれる発作回数、固定効果として含まれる治療、共変量として含まれるベースライン発作頻度、オフセット変数として含まれる治療期間の対数。

‡ プラセボに対する低下率。

発作頻度の減少は、ORLADEYO™ 150 mg 及び 110 mg による治療の最初の 1 か月間に観察され、図 2 に示すように 24 週間持続した。

図 2: 24 週までの平均 (+/- SEM) HAE 発作頻度/月 (試験 1) ITT 解析対象集団



事前に定義した探索的評価項目にはレスポンス率が含まれており、ベースライン時の発作頻度と比較して治療薬投与中の HAE 発作が 50% 以上相対的に減少した場合と定義された。ORLADEYO™ 150 mg を投与した患者の 58% 及び ORLADEYO™ 110 mg を投与した患者の 51% では、ベースライン時と比較して HAE 発作頻度が 50% 以上減少したのに対し、プラセボ群では 25% であった。事後解析では、ベースラインと比較して HAE 発作頻度がそれぞれ 70% 以上及び 90% 以上減少したのは、ORLADEYO™ 150 mg を投与された患者では 50% 及び 23%、ORLADEYO™ 110 mg を投与された患者では 27% 及び 10% であったのに対し、プラセボ群では 15% 及び 8% であった。ORLADEYO™ 150 mg 及び 110 mg を投与された患者における中程度又は重度と判定された発作の頻度はプラセボと比べてそれぞれ 40% 及び 10% 減少した。

16 供給/保存および取扱い方法

ORLADEYO™ (ベロトラルスタット) カプセル:

- 150 mg: 白色不透明の本体に「150」と黒色で印字され、淡青色不透明キャップに「BCX」と黒色で印字されている。NDC 72769-101-01。
- 110 mg: 淡青色不透明のカプセルで、本体に「110」と白色で印字され、キャップに「BCX」と白色で印字されている。NDC 72769-102-01。
- ORLADEYO™ は、7 カプセルの PTP シートを収納した、チャイルドレジスタンスのシェルパック 4 個を収納したカートンで 28 日分が供給される。
- 各カートンには、封緘シールが施されている。
- 封緘シールが破損又は欠落している場合は使用しないこと。

20°C～25°C (68°F～77°F) で保存する。温度逸脱は 15°C と 30°C (86°F に対する 59°F) の間で許容される [米国薬局方の管理室温の項を参照のこと]。

17 患者カウンセリング情報

FDA が承認した患者用説明書 (患者情報) を読むよう患者に助言すること。

患者に処方又は投与する前に、ORLADEYO™ のリスク及びベネフィットを患者に伝える。

薬物相互作用

ORLADEYO™ が他の薬剤と相互作用を生じる可能性があることを患者に助言すること [薬物相互作用 (7) 及び臨床薬理 (12.3) の項参照]。他の処方薬、一般用医薬品、又は生薬の使用について、医療従事者に報告するよう患者に助言すること。

HAE 発作の急性期治療には使用しないこと。

HAE の急性発作の治療には通常のレスキュー薬を使用するように患者に助言すること。HAE 発作に対する急性期治療としての本剤の安全性及び効果は確立していないことを患者に伝えること。QT 延長のリスクがあるため、HAE の急性発作を治療するために、ORLADEYO™ の 150 mg 1 日 1 回投与を超える 1 日投与量での投与、又は追加投与を行うべきではないことを患者に助言すること [使用の制限 (1)、警告及び使用上の注意 (5.1) の項参照]。

詳しくは、www.ORLADEYO.com を参照すること。

「ORLADEYO™」は、BioCryst Pharmaceuticals, Inc. の商標です。

製造者:

BioCryst Pharmaceuticals, Inc.

ノースカロライナ州ダーラム (27703)

214094-BC-000

患者向け情報
ORLADEYO™ (or-luh-DAY-oh)
(ペロトラルスタット)
経口用カプセル剤

ORLADEYO™とは

- ORLADEYO™は、成人及び 12 歳以上の小児の遺伝性血管性浮腫(HAE)の発作を予防するために使用される処方薬です。
- ORLADEYO™は急性 HAE 発作の治療に用いることはできません。
- 過量投与による心臓のリズムの問題が生じるおそれがあるため、ORLADEYO™を 1 日 2 カプセル以上服用しないでください。
- ORLADEYO™が急性 HAE 発作の治療に安全で有効であるかどうかは不明です。
- ORLADEYO™が 12 歳未満の小児に安全で有効であるかどうかは不明です。

ORLADEYO™を服用する前に、以下の場合を含め、すべての病状について医療従事者に伝えてください。

- 肝臓の問題がある、又は腎透析を行っている。
 - 妊娠中又は妊娠を予定している— ORLADEYO™が胎児に害を及ぼすかどうかは不明です。
 - 授乳中又は授乳を計画している— ORLADEYO™が母乳に入るかどうかは不明です。
- ORLADEYO™の服用中に赤ちゃんに食事を与える最善の方法については、担当の医療従事者にご相談ください。

他の HAE 治療薬、処方薬、市販薬、ビタミン剤、ハーブサプリメントなど、服用しているすべての薬について医療提供者に伝えましょう。

ORLADEYO™と他の薬を併用すると、他の薬の作用に影響を及ぼすことがあります。また、他の薬が ORLADEYO™の作用に影響を及ぼすこともあります。

服用する薬を知っておきましょう。新しい薬をもらった場合は、薬のリストを手元に置いておき、医療従事者や薬剤師に見せてください。

ORLADEYO はどうやって服用すればいいですか？

- ORLADEYO™は、医療従事者が指示したとおりに服用してください。
- 1 カプセルを 1 日 1 回、食事とともに内服します。

ORLADEYO™の副作用としてはどのようなものが考えられますか。

ORLADEYO™を 1 日 2 カプセル以上服用した場合、以下の重篤な副作用が生じるおそれがあります。

- **心臓のリズムの問題**: ORLADEYO™を 1 日 2 カプセル以上服用した人では、「QT 延長」と呼ばれる心臓のリズムの問題が生じるおそれがあります。この状態は異常な心拍を生じることがあります。ORLADEYO™を 1 日 2 カプセル以上服用しないでください。

ORLADEYO™の最も一般的な副作用には、以下のようなものがあります。

- 腹痛
- 嘔吐
- 下痢
- 背部痛
- 胸やけ

あまり一般的ではない副作用には肝機能検査値の上昇があります。まれに、短時間のかゆみを伴う発疹がみられる患者もいました。

これらは、ORLADEYO™で生じる可能性のある副作用のすべてではありません。詳しくは、担当の医療従事者又は薬剤師にお問い合わせください。

副作用について医学的なアドバイスを受けるために主治医に電話しましょう。副作用については、1-800-FDA-1088 で FDA に報告することができます。

ORLADEYO™はどのように保存すればよいでしょうか？

- ORLADEYO™は室温(68°F～77°F[20°C～25°C])で保管しましょう。
- 各カートンは封かんシールを含みます。封かんシールが破損又は欠落している場合は、ORLADEYO™を使用しないでください。

乳幼児、小児の手の届かないところで、ORLADEYO™及びすべての医薬品を保管してください。

ORLADEYO™の安全かつ効果的な使用に関する一般的な情報。

患者情報リーフレットに記載されている以外の目的で薬が処方されることもあります。処方されていない症状には、ORLADEYO™を使用しないでください。あなたと同じ症状があっても、他の人に ORLADEYO™をあげないでください。他の人にとっては害となる可能性があります。医療従事者が利用可能な ORLADEYO™に関する情報は、薬剤師又は医療従事者にお問い合わせください。

ORLADEYO™の成分は何ですか？

主成分:ペロトラルスタット二塩酸塩

非活性成分:軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、部分アルファー化デンプン

製造: BioCryst Pharmaceuticals, Inc., Durham, NC 27703

ORLADEYO™ および BioCryst のロゴは、BioCryst Pharmaceuticals, Inc の商標又は登録商標です。

©2020 BioCryst. 無断転載を禁止します。

詳しくは、www.ORLADEYO.com をご覧いただくか、又は 1-833-633-2279 までご連絡ください。

この患者情報は米国食品医薬品局より承認を受けています。

オラデオカプセル 150 mg

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.7 同種同効品一覧表

株式会社オーファンパシフィック

目次

1.7 同種同効品一覧表.....	3
-------------------	---

1.7 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品は存在しない。

オラデオカプセル 150mg

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

株式会社オーファンパシフィック

目次

1.8.1 添付文書（案）	3
1.8.2 効能・効果（案）とその設定根拠	8
1.8.3 用法・用量（案）とその設定根拠	10
1.8.4 使用上の注意（案）とその設定根拠	11

1.8 添付文書（案）
オラデオカプセル 150mg

株式会社オーファンパシフィック

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

貯 法：室温保存
有効期間：36箇月

遺伝性血管性浮腫発作抑制用 血漿カリクレイン阻害剤
ペロトラルスタット塩酸塩カプセル

承認番号	XXXXXXXXXXXXXX
販売開始	—

処方箋医薬品^注

オラデオカプセル150mg

ORLADEYO Capsules 150mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オラデオカプセル150 mg
有効成分	1カプセル中 ペロトラルスタット塩酸塩172.5mg (ペロトラルスタットとして150mg)
添加剤	部分アルファー化デンプン、クロスボ ピドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン 酸マグネシウム カプセル本体：ゼラチン、酸化チタ ン、青色2号

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

5. 効能又は効果に関する使用上の注意

臨床試験において、侵襲を伴う処置による急性発作の発症抑制に対する有効性及び安全性は検討されていない。

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児には、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。

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。

- 急性発作の治療を目的に本剤を服用しないこと。
- 本剤にはQT延長を含めた安全性の懸念があること。

8.2 QT延長があらわれるおそれがあるので、本剤投与前及び投与中は、心電図検査を行うなど患者の状態を十分に確認すること。また、QT延長を起こしやすい患者や、本剤の血中濃度が上昇する可能性のある患者では、QT延長等の副作用があらわれやすくなるので特に注意すること。
[9.1.1、9.3.1、10.2、16.6.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 QT延長又はその既往歴のある患者、QT延長を起こしやすい患者（不整脈、虚血性心疾患、低カリウム血症等の患者）

QT延長が悪化する又はあらわれるおそれがある。[8.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度及び重度の肝機能障害（Child-Pugh分類B、C）のある患者

本剤の血中濃度が上昇し、QT延長があらわれやすくなるおそれがある。[8.2、11.1.2、16.6.2、17.3.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

ラット及びウサギで胎盤を通過することが確認されている。ラットの胚・胎児発生に関する試験で妊娠6～17日に本剤の臨床曝露量（150mgを1日1回投与）の8.6倍の曝露がみられた用量を投与したとき、妊娠の維持や分娩、胚・胎児発生、生存又は成長には影響を及ぼさなかった。ウサギの胚・胎児発生に関する試験で妊娠7～19日に本剤の臨床曝露量（150mgを1日1回投与）の1.5倍の曝露がみられた用量を投与したとき、胚・胎児発生、生存、成長には影響を及ぼさなかった¹⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

授乳14日目の仔ラットの血漿中にペロトラルスタットが母体血漿中の約5%の濃度で検出された²⁾。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP2D6及びCYP3A4で代謝される（*in vitro*）。[16.4参照]

また、本剤はP-糖蛋白質及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質であり、高用量でP-糖蛋白質を阻害する。CYP2D6及びCYP3A4の中程度の阻害剤、CYP2C9の弱い阻害剤である。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン [16.7.1参照]	シクロスポリンの併用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	シクロスポリンがP-糖蛋白質、BCRP、及びCYP3A4を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。
CYP3A4で代謝される薬剤 ミダゾラム、アムロジピン等 [16.7.2、16.7.3参照]	本剤の併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤はCYP3A4を中程度に阻害するため、これらの薬剤の代謝を抑制し、血中濃度を上昇させると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2D6で代謝される薬剤 デキストロメトर्फ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。	本剤は高用量で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、9.1.3参照]	QT延長があらわれおそれがある。	併用によりQT延長作用が増強するおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（3.8%）

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

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.2 非臨床試験成績に基づく情報

ラット及びカン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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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

単回投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (時間)	AUC _{0-t} (ng・h/mL)	T _{1/2} (時間)
幾何平均値 (変動係数%) ^a	37.9 (24)	4.99 (2.00-5.00)	553 (23)	55.6 (26)

a) T_{max}は中央値（範囲）

16.1.2 反復投与

外国人健康成人14例に本剤150mgを14日間反復投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁴⁾（外国人データ）。

反復投与時の薬物動態パラメータ（外国人データ）

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (時間)	AUC _{tau} (ng・h/mL)	T _{1/2} (時間)
幾何平均値 (変動係数%) ^a	158 (24.4)	2.50 (1.0-8.1)	2770 (24.0)	40 (32)

a) T_{max}は中央値（範囲）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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

16.3 分布

健康成人に本剤150mgを経口投与したときの血漿蛋白結合率は99%であった⁶⁾（平衡透析法及びLC-MS/MS、外国人データ）。

16.4 代謝

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

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害（eGFR 30mL/min未満）を有する被験者を対象に、本剤200mg^(注)を単回投与したときの薬物動態を検討した。腎機能が正常（eGFR 80mL/min超）の被験者と比較して、C_{max}が39%増加したが、AUC_{0-t}には差はみられなかった⁷⁾（外国人データ）。血液透析を必要とする末期腎不全患者での薬物動態は検討されていない。

16.6.2 肝機能障害患者

軽度、中等度、重度の肝機能障害（それぞれChild-Pugh分類A、B、C）を有する被験者に本剤150mgを単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、投与6時間後の各群の血漿中本薬非結合率は、正常な肝機能の患者で1.10%、軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者で1.24、1.57及び2.38%であった⁸⁾（外国人データ）。[9.3.1、11.1.2、17.3.1参照]

本剤150mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng・h/mL)	T _{1/2} (時間)
正常	6	55.1±35	858±428	96.3±41.9
軽度	6	56.3±37.6	878±367	102±49.1
中等度	6	90.1±45	1,320±442	125±15.6
重度	6	64.5±36.3	730±261	125±41.8

幾何平均値±標準偏差

本剤150mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ（続き）

肝機能障害の程度	例数	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能障害/正常肝機能)	
		C _{max}	AUC ₀₋₄
正常	6		
軽度	6	1.01 [0.54, 1.88]	1.04 [0.62, 1.77]
中等度	6	1.77 [0.95, 3.29]	1.70 [1.00, 2.87]
重度	6	1.27 [0.68, 2.37]	0.95 [0.56, 1.61]

16.6.3 低体重の患者

ペロトラ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スタットの血中濃度が上昇することが示唆された。[8.2参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 シクロスポリン

健康成人17例にシクロスポリン600mgを投与し、1時間後に本剤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ペロトラスタットのC_{max}が25%、AUC₀₋₄が55%上昇した⁹⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.2 ミダゾラム

健康成人21例に本剤150mgを定常状態になるまで1日1回9日間反復経口投与し、ミダゾラム（CYP3A4基質）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%、AUC₀₋₄が124%上昇した⁹⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.3 アムロジピン

健康成人13例に本剤150mgを定常状態になるまで1日1回12日間反復経口投与し、アムロジピン（CYP3A基質）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%、AUC₀₋₄が77%上昇した¹⁰⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.4 デキストロメトルフアン

健康成人21例に本剤150mgを定常状態になるまで1日1回9日間反復経口投与し、デキストロメトルフアン（CYP2D6基質）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ルフアンのC_{max}が196%、AUC₀₋₄が178%上昇した⁹⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.5 ジゴキシシン

健康成人17例に本剤300mg^(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時間後にジゴキシシン0.25 mgを投与したところ、ジゴキシシンのC_{max}が58%、AUC₀₋₄が48%上昇した⁹⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.6 トルブタミド

健康成人21例に本剤150mgを定常状態になるまで1日1回9日間反復経口投与し、トルブタミド（CYP2C9基質）500 mg（経口）を併用したところ、非併用時と比較してトルブタミドのC_{max}が19%、AUC₀₋₄が73%上昇した⁹⁾（外国人データ）。

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第3相試験（APeX-J試験）

12歳以上のI型又はII型遺伝性血管性浮腫（HAE）患者19例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験（本剤110mg^(注)、150mg、又はプラセボを1日1回経口投与）において、主要評価項目である投与24週

時におけるHAE発作の頻度（28日あたりの発作回数）は、本剤150mg投与群で1.11回、プラセボ群で2.18回であり、本剤150mg群でプラセボ群と比較して49%減少した（p=0.003）。

副作用は、本剤150mg投与群の33.3%（3/9例）に認められ、発現した副作用は上腹部痛、胃炎、傾眠、発熱、肝酵素上昇が各1例であった¹¹⁾。

17.1.2 海外第3相試験（APeX-2試験）

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

副作用は、本剤150mg投与群の37.5%（15/40例）に認められ、主な副作用は、下痢（4例、10%）、消化不良（3例、7.5%）、鼓腸（3例、7.5%）、腹痛（2例、5.0%）、上腹部痛（2例、5.0%）であった¹²⁾（外国人データ）。

17.3 その他

17.3.1 Thorough QT試験

健康被験者40例を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験において、本剤治療用量（150 mg、n=14）、高用量（450 mg^(注)、n=14）、又はプラセボ（n=12）を14日間投与した際の最高血中濃度（C_{max}）及びプラセボ補正したQTcF（Fridericia法）は、本剤150 mgを投与したとき158 ng/mL及び3.4 msec（両側90%信頼区間：0.0, 6.8 msec）であり、本剤450 mg^(注)を投与したとき577ng/mL及び21.9msec（両側90%信頼区間：14.4, 29.4 msec）であった¹³⁾（外国人データ）。[9.3.1、11.1.2、16.6.2参照]

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ペロトラ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。ペロトラスタットは血漿カリクレイン活性を低下させ、遺伝性血管性浮腫患者における過剰なブラジキニン生成を制御する。

18.2 血漿カリクレイン選択的阻害作用

ペロトラスタットの血漿カリクレインに対するIC₅₀は0.88 nmol/Lであった（*in vitro*）¹⁴⁾。

18.3 カリクレイン依存性ブラジキニン産生阻害作用

ペロトラスタットはヒト臍帯静脈内皮細胞におけるカリクレイン依存性ブラジキニンの産生を阻害した [EC₅₀：5.56 nmol/L（平均）]（*in vitro*）¹⁴⁾。

18.4 ヒト血漿中のカリクレイン活性阻害作用

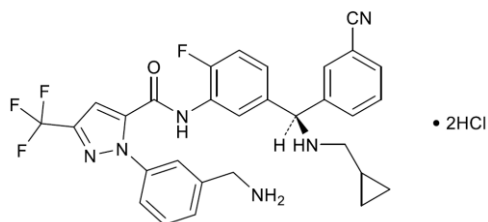
正常ヒト血漿中の血漿カリクレイン活性に対するペロトラスタットの平均EC₅₀は5.4 nmol/Lであり、HAE患者から採取した血漿では15.9 nmol/L（平均）であった（*ex vivo*）¹⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ペロトラスタット塩酸塩（JAN）

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

構造式：



分子式：C₃₀H₂₆F₄N₆O•2HCl

分子量：635.48

性 状：白色～微黄白色又は微灰白色の粉末

21. 承認条件

22. 包装

PTP：（7カプセル×1）

23. 主要文献

- 1) 社内資料（非臨床：妊娠ラット）
- 2) 社内資料（非臨床：乳汁分布）
- 3) 社内資料（薬物動態試験：101試験）
- 4) 社内資料（薬物動態試験：106試験）
- 5) 社内資料（薬物動態試験：103試験）
- 6) 社内資料（肝機能障害患者における薬物動態試験：108試験）
- 7) 社内資料（腎機能障害患者における薬物動態試験：107試験）
- 8) 社内資料（薬物相互作用試験：105試験）
- 9) 社内資料（薬物相互作用試験：115試験）
- 10) 社内資料（薬物相互作用試験：112試験）
- 11) 社内資料（国内第3相試験：301試験， APeX-J試験）
- 12) 社内資料（海外第3相試験：302試験， APeX-2試験）
- 13) 社内資料（海外第1相試験：106試験， Thorough QT/QTc試験）
- 14) 社内資料（非臨床：薬理試験）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

鳥居薬品株式会社 お客様相談室
TEL 0120-316-834
東京都中央区日本橋本町3-4-1

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

株式会社オーファンパシフィック
東京都港区芝浦1-1-1

26.2 販売元

鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

1.8.2 効能・効果（案）とその設定根拠

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema：HAE）は、接触活性化経路の調節不全によって生じる重篤かつ生命を脅かす可能性のある遺伝的疾患である。HAE は、皮膚、咽頭、喉頭、消化管、生殖器、および四肢における血管性浮腫（発作）を繰り返すことが臨床的特徴である。

HAE はほとんどの症例で、接触活性化経路の主要調節因子である補体 C1 エステラーゼ阻害因子（C1-INH）の遺伝子である SERPING1 の変異によって引き起こされ、ブラジキニン（BK）の調節異常を引き起こす。C1-INH が不足すると、血漿カリクレインによって高分子量キニノーゲンの切断が異常に亢進し、血管性浮腫を引き起こす BK が放出される。C1-INH 欠損症による HAE（C1-INH-HAE）はまれな常染色体優性遺伝性疾患であり、症例の約 4 分の 3 は家族性、4 分の 1 は SERPING1 の新たな変異から生じる。

血漿カリクレインの阻害は、発作の治療および抑制のための有効な標的であることが実証されている。日本においては、選択的ブラジキニン B2 受容体拮抗薬であるフィラジル®（イカチバント酢酸塩）が HAE の急性発作の適応で承認されている。また、ベリナート®P（C1-インアクチベータ）が、HAE の急性発作および侵襲を伴う処置による HAE の急性発作の発症抑制の適応で承認されている。日本で承認されたカリクレイン阻害剤はこれまでにない。ベロトラルスタットは強力かつ特異的な経口血漿カリクレイン阻害剤である。

ベロトラルスタットの有効性及び安全性は、第 3 相試験 2 試験で評価されている。

301 試験（APeX-J 試験）パート 1 では、日本人 I 型又は II 型 HAE で、8 週間のスクリーニング期間に 2 回以上の HAE 発作が認められた患者 19 例を、ベロトラルスタット 150 mg 1 日 1 回投与群、ベロトラルスタット 110 mg 1 日 1 回投与群又はプラセボ投与群のいずれかに無作為に割り付け、24 週間投与した。主要評価項目は、24 週間の治療期間における専門医判定による HAE 発作の頻度とした。HAE 発作に対するベロトラルスタットの効果として、150 mg 投与群で発作頻度が 49%減少し（ $p=0.003$ ）、統計学的に有意かつ臨床的に意義がある結果であると考えられた。追加のレスポンス解析では、ベースラインと比較して発作頻度が 50%以上減少した被験者が 57%、70%以上減少した被験者が 29%であった。ベロトラルスタットは安全であり、全般的に良好な忍容性を示した。ベロトラルスタット 150 mg 投与群で発現した副作用は上腹部痛、胃炎、傾眠、発熱および肝酵素上昇各 1 例であった。

日本人 HAE 患者における有効性及び安全性プロファイルは、海外第 3 相試験で得られたものと同様であった。

302 試験（APeX-2 試験）パート 1 では、欧米人の I 型又は II 型 HAE で、2～8 週間のスクリーニング期間に 2 回以上の HAE 発作が認められた被験者 121 例を、ベロトラルスタット 150 mg 1 日 1 回投与群、ベロトラルスタット 110 mg 1 日 1 回投与群又はプラセボ投与群のいずれかに無作為に割り付け、24 週間投与した。主要評価項目は、24 週間の治療期間における治験担当医師判定による HAE 発作の頻度とした。

HAE 発作に対するベロトラルスタットの効果として、150 mg 投与群で発作頻度が 44%減少し（ $p < 0.001$ ）、この結果は統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるものと考えられた。追加のレスポンス解析では、ベースラインと比較して発作頻度が 70%以上減少した被験者が 50%、90%以上減少した被験者が 23%であった。ベロトラルスタットは安全であり、全般的に良好な忍容性を示した。いずれかのベロトラルスタット投与群で 10%以上に発現し、プラセボ投与群よりも高頻度に発現した主な副作用を表 1 に示す。

表 1 いずれかのベロトラルスタット投与群で 10%以上に認められた副作用（302 試験）

副作用	プラセボ (N=39)	ベロトラルスタット		
		110 mg (N=41)	150 mg (N=40)	合計 (N=81)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腹痛*	4 (10)	4 (10)	9 (23)	13 (16)
嘔吐	1 (3)	4 (10)	6 (15)	10 (12)
下痢†	0	4 (10)	6 (15)	10 (12)
背部痛	1 (3)	1 (2)	4 (10)	5 (6)

* 腹痛、腹部不快感、腹痛上部、腹部圧痛が含まれる

† 下痢および頻回の排便が含まれる

1.8.3 用法・用量（案）とその設定根拠

第3相試験（301試験及び302試験）に用いた治験薬の用法・用量は、健康な欧米人被験者及び日本人被験者を対象とした薬物動態（PK）試験（101試験）及びHAE患者を対象としたPK試験（109試験）のPK及び薬力学（PD）データ、並びにHAE患者を対象としたProof of concept試験（203試験）の安全性、有効性、PK及びPDプロファイルの結果を用いて選択した。

101試験では、健康被験者を対象に、各種用量の治験薬を用いてPK及びPD（ex vivo カリクレイン阻害試験における薬剤の効果）を評価し、HAEの病態生理及び治療に関連した血漿中PKデータとPD反応との関係を検討した。

これらの試験の結果から、ベロトラルスタットの血漿中PKプロファイルは、健康被験者とHAE被験者で類似していることが示された。吸収相は延長し、腸肝循環が示唆された。また曝露量は投与量の増加よりも大きく増加する。さらに食事は曝露の程度に影響しないが、 T_{max} を3時間遅らせる。定常状態（6～12日後に達する）での蓄積は3～5倍であり、緩徐なクリアランスおよび93時間の長い半減期（ $t_{1/2}$ ）と一致する。ベロトラルスタットの曝露量は、欧米人被験者で観察された曝露量と概ね類似していた。

101試験では、カリクレイン抑制とベロトラルスタット濃度との関連性は、シグモイド E_{max} モデル（ $R^2=0.85$ ）でよく説明でき、予測 EC_{50} は9.7 ng/mLであった。また、203試験（HAE被験者）においても曝露反応（E-R）解析が実施され、その関連性は推定 EC_{50} 11 ng/mLのシグモイド E_{max} モデル（ $R^2 = 0.75$ ）でよく説明でき、健康被験者における結果と一貫していた。

第1相試験でのPK/PDの結果に基づき、第2相試験（203試験）では、55 mg、110 mg、218 mg および 300 mg 1日1回の用量を28日間評価した。本試験の結果から、1日1回110 mg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、218 mg及び300 mgの1日1回の投与は全般的に軽度の消化器系有害事象と関連していた。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、用量別およ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以上に維持することが有効性と相関することを裏付ける根拠が得られた。110 mgの用量では、 EC_{50} 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70%の発作頻度の減少が示された（ $p < 0.001$ ）。110 mg投与では、被験者の64%及び43%でトラフ濃度がそれぞれ EC_{50} の4倍及び EC_{50} の6倍を超えていた。

203試験の有効性及び安全性データに基づき、301試験及び302試験で検討された用法・用量は、ベロトラルスタット110 mg及び150 mg 1日1回であった。

臨床試験において EC_{50} に基づく目標濃度を満たすか、それを超える可能性がある被験者の割合を推定するために、110～218 mgの用量についてモンテカルロシミュレーションを実施した。さらに線形回帰パラメータ推定値を用いて、推定用量のトラフ濃度推定値を補間した。シミュレーションの結果から、ベロトラルスタット150 mg 1日1回の投与により、トラフ濃度は患者の約93%で EC_{50} の4倍超、患者の80%で EC_{50} の6倍超になると予測された。

第3相試験2試験の結果、いずれの試験においても150 mg 1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、150 mg 1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。HAE患者の発作抑制のための用法・用量としては150 mg 1日1回が妥当であると考ええる。

1.8.4 使用上の注意（案）とその設定根拠

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

〔設定根拠〕

一般的な留意事項として設定した。

5. 効能又は効果に関する使用上の注意
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。

〔設定根拠〕

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。

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〕

〔設定根拠〕

- 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）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。

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 参照]

〔設定根拠〕

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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、11.1.2、16.6.2、17.3.1 参照]

〔設定根拠〕

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。

Thorough QT 試験において、本剤高用量（450 mg）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。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

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。

〔設定根拠〕

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため設定した。

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。

〔設定根拠〕

非臨床試験において乳汁移行が確認されている。本剤の授乳中の投与に関する安全性は確立していないため設定した。

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。

〔設定根拠〕

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。

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、高用量で P-糖蛋白質を阻害する。CYP2D6 及び CYP3A4 の中程度の阻害剤、CYP2C9 の弱い阻害剤である。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン [16.7.1 参照]	シクロスポリンの併用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	シクロスポリンが P-糖蛋白質、BCRP、及び CYP3A4 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。
CYP3A4 で代謝される薬剤 ミダゾラム、アムロジピン等 [16.7.2, 16.7.3 参照]	本剤の併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤は CYP3A4 を中程度に阻害するため、これらの薬剤の代謝を抑制し、血中濃度を上昇させると考えられる。
CYP2D6 で代謝される薬剤 デキストロメトルファン等 [16.7.4 参照]	本剤の併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤は CYP2D6 を阻害するため、これらの薬剤の代謝を抑制し、血中濃度が上昇すると考えられる。
ジゴキシン [16.7.5 参照]	本剤の併用により、ジゴキシンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤は高用量で 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、9.1.3 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。

〔設定根拠〕

本剤は *in vitro* で、CYP3A4 及び CYP2D6 で代謝されることが確認されている。また、P-糖蛋白質及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質であり、高用量で P-糖蛋白質を阻害する。CYP2D6 及び CYP3A4 の中程度の阻害剤、CYP2C9 の弱い阻害剤である。

- シクロスポリン
本剤は P-糖蛋白質及び BCRP の基質であり、CYP3A4 で一部代謝されることが *in vitro* で確認されている。シクロスポリンは P-糖蛋白質、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（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-t} が 55%上昇した（外国人データ）。〔105 試験〕
- 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 150mg を定常状態になるまで 1 日 1 回 9 日間反復経口投与し、ミダゾラム 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-t} が 124%上昇した（外国人データ）。〔115 試験〕
- 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-t} が 77%上昇した（外国人データ）。〔112 試験〕
- 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-t} が 178%上昇した（外国人データ）。〔105 試験〕
- ジゴキシシン
ジゴキシシンは P-糖蛋白質の基質である。本剤は P-糖蛋白質の弱い阻害剤であり、高用量で P-糖蛋白質を阻害することが *in vitro* で確認されている。
健康成人 17 例に本剤 300 mg（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、その後ジゴキシシン 0.25 mg 投与 1 時間後に本剤 300 mg を投与したところ、ジゴキシシンの C_{max} が 58%、 AUC_{0-t} が 48%上昇した（外国人データ）。〔115 試験〕

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) 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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（3.8%）

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

[設定根拠]

11.1.1 肝機能障害

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 ALT 上昇、肝酵素上昇及び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 QT 延長

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）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。

11. 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

[設定根拠]

国内第 3 相試験（301 試験）および海外臨床試験（204 試験および 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。

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。

〔設定根拠〕

一般的な留意事項として設定した。

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。

〔設定根拠〕

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。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験成績に基づく情報

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。

〔設定根拠〕

非臨床試験の結果に基づき設定した。

オラデオカプセル 150 mg

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.9 一般的名称に係る文書

株式会社オーファンパシフィック

目次

1.9 一般的名称に係る文書.....	3
1.9.1 JAN.....	3
1.9.2 構造式及び分子式.....	3

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

日本での一般的名称 については、日本名「ベロトラルスタット」、英名「Berotralstat」として申請し、令和 2 年 1 月 9 日付け薬生薬審発 0109 第 1 号通知の通り決定され、令和 2 年 4 月 14 日付け薬生薬審発 0414 第 3 号通知の通り変更された。

登録番号：301-3-A3

JAN：

日本名：ベロトラルスタット塩酸塩

英 名：Berotralstat Hydrochloride

化学名：

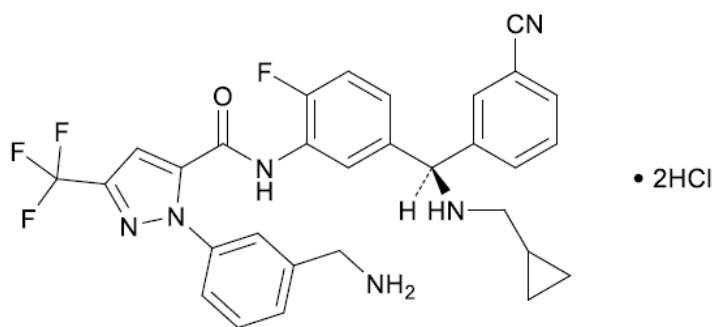
日本名：

1-[3-(アミノメチル)フェニル]-N-(5-{(1*R*)-(3-シアノフェニル)[(シクロプロピルメチル)アミノ]メチル}-2-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-5-カルボキシアミド 二塩酸塩

英名：

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

1.9.2 構造式及び分子式



分子式：C₃₀H₂₆F₄N₆O·2HCl

分子量：635.48

オラデオカプセル 150 mg

第 1 部（モジュール 1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

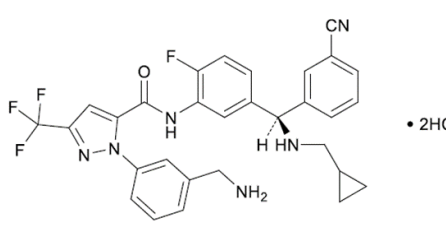
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

株式会社オーファンパシフィック

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....	3
-----------------------------	---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	1-[3-(アミノメチル)フェニル]-N-(5-{(1R)-(3-シアノフェニル)[(シクロプロピルメチル)アミノ]メチル}-2-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド 二塩酸塩					
構造式						
効能・効果	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制					
用法・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150 mg（1カプセル）を1日1回経口投与する。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	市販名（予定）：オラデオカプセル 150mg 有効成分・分量：1カプセル中ペロトラルスタット塩酸塩 172.5 mg（ペロトラルスタットとして150 mg）含有					
毒性	急性		LD ₅₀ (mg/kg)		経口	
	ラット♂♀				750 mg/kg 以上	
	カニクイザル♂♀				700 mg/kg 以上	
	慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量	最大無影響量
		ラット	26週間	経口	1、2.5、7.5及び20 mg/kg/day	20 mg/kg/day
		カニクイザル	39週間	経口	1、2.5、7.5及び20 mg/kg/day	20 mg/kg/day
						退行性の鼻腔上皮変化の局所作用と関連する流涎及び／又は下顎の被毛湿潤の有害ではない臨床症状（≥2.5 mg/kg/day）、多様な臓器及び組織における組織球の浸潤を伴う有害ではない可逆的な血液学的検査への影響、有害ではない可逆的な尿量及び尿比重への影響、尿中BMP バイオマーカー増加並びに複数組織での泡沫及び／又は色素性組織マクロファージの浸潤に加えて肝臓及び肝外胆管での顕微鏡所見を伴う軽微から著しい可逆的なペロトラルスタットに関連するリンパ球の細胞質空胞化、杯状細胞の肥大／過形成及び胆管の過形成、胆管（肝外）での部分的に可逆的な肉眼での拡大及び肥厚並びに粘膜の空胞化。 Week 26 及び 39 に可逆的で軽微から軽度の ALT 濃度の増加が認められたが、関連する顕微鏡所見はみられなかった。 PLD のバイオマーカーである BMP の尿中濃度の用量相関的な増加が、7.5 及び 20 mg/kg/day の雌雄で認められたが、1 mg/kg/day では認められなかった。2.5 mg/kg/day の雌で尿中 BMP 濃度の増加が認められたが、雄ではわずかに増加したのみであった。7.5 及び 20 mg/kg/day の雌雄のいずれにおいても、Week 29 に尿中 BMP 濃度がプラセボに比べて増加し、その増加は残りの投与期間に

							わたって継続した。また、その増加は、雌雄いずれにおいても 13 週間の回復期間後に部分的又は完全な可逆性を示した。 ペロトラルスタットを 20 mg/kg/day の用量で雌 1 例に単回投与したとき、臨床病理学的パラメータの変化を伴わない軽度の肝臓の単細胞壊死が認められた。回復期の剖検では組織病理学的所見は認められなかった。PLD の顕微鏡所見が認められなかったことから、本試験における BMP の増加と PLD に関連した組織学的所見の発生との間に明らかな相関はないように思われた。	
		カ ニ ク イ ザ ル	39 週 間	経 口	30、55 及び 80 mg/kg/day	30 mg/kg/day	55 及び 80 mg/kg/day を投与した動物での嘔吐、軟便及び／又は水様便、並びに 80 mg/kg/day を投与した動物での瘦削及び食欲不振が含まれた。これらの徴候は低体重及び体重増加の減少と相関があり、また、80 mg/kg/day を投与した動物でみられたアルブミン、リン及びコレステロールの減少とも相関があるようである。30、55 及び 80 mg/kg/day の雌雄で、リン脂質症のバイオマーカーである di-22:6-BMP の尿中濃度の用量依存的な増加が認められた。最終剖検では、55 及び 80 mg/kg/day の雌雄で、腎臓の黄褐色の変色、腎尿細管過形成、及び／又は単核球浸潤が認められた。ペロトラルスタットによるこれらの影響は、13 週間の回復期間の終了時には完全に又は部分的に回復した。腎尿細管過形成及び肝臓の汎小葉性肝細胞肥大は、その所見の重症度に基づき、55 mg/kg/day 以上では有害とみなされた。	
副作用 (海外 試験統 合解析、 N=223)	副作用発現率 96/223 例 (43.0%)						臨床検査値異常の発現率 14/223 例 (6.3%)	
	副作用の種類				発現例数(%) [件数]		臨床検査値異常	発現例数(%) [件数]
	下痢				19 (8.5%) [24]		ALT 上昇	8 (3.6%) [17]
	腹痛				18 (8.1%) [28]			
	鼓腸				13 (5.8%) [14]			
上腹部痛				10 (4.5%) [16]				
会社	株式会社オーファンパシフィック							

オラデオカプセル 150mg

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.12 添付資料一覧

株式会社オーファンパシフィック

目次

1.12 添付資料一覧.....	3
------------------	---

1.12 添付資料一覧
オラデオカプセル 150mg

株式会社オーファンパシフィック

1.12 添付資料一覧

第3部 品質に関する文書

3.2.S 原薬（ペロラルスタット塩酸塩、XXXXXXXXXX）

	実施期間	施設	掲載誌等	評価資料／参考資料
3.2.S.1 一般情報 (ペロラルスタット塩酸塩、 XXXXXXXXXX)	NA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	NA	評価資料
3.2.S.2 製造 (ペロラルスタット塩酸塩、 XXXXXXXXXX)	XXXX 20 XX - XXXX 20 XX	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	NA	評価資料
3.2.S.3 特性 (ペロラルスタット塩酸塩、 XXXXXXXXXX)	NA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	NA	評価資料
3.2.S.4 原薬の管理 (ペロラルスタット塩酸塩、 XXXXXXXXXX)	NA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	NA	評価資料
3.2.S.5 標準品又は標準物質 (ペロラルスタット塩酸塩、 XXXXXXXXXX)	NA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	NA	評価資料
3.2.S.6 容器及び施栓系 (ペロラルスタット塩酸塩、 XXXXXXXXXX)	NA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	NA	評価資料
3.2.S.7 安定性 (ペロラルスタット塩酸塩、 XXXXXXXXXX)	XXXX 20 XX - XXXX 20 XX	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	NA	評価資料

第3部 品質に関する文書

3.2.P 製剤 (オラデオカプセル150 mg、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX)

	実施期間	施設	掲載誌等	評価資料／参考資料
3.2.P.1 製剤及び処方 (オラデオカプセル150 mg)	NA	XXXXXXXXXX (manufacture)	NA	評価資料
	NA	XXXXXXXXXX XXXXXX (packaging)	NA	評価資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯 (オラデオカプセル150 mg)	NA	XXXXXXXXXX (manufacture)	NA	評価資料
	NA	XXXXXXXXXX XXXXXX (packaging)	NA	評価資料
3.2.P.3 製造 (オラデオカプセル150 mg)	XXXXXX 20 XXXXXX - XXXXXX 20 XXXXXX	XXXXXXXXXX (manufacture)	NA	評価資料
	XXXXXX 20 XXXXXX - XXXXXX 20 XXXXXX	XXXXXXXXXX XXXXXX (packaging)	NA	評価資料
3.2.P.4 添加剤の管理 (オラデオカプセル150 mg)	NA	XXXXXXXXXX (manufacture)	NA	評価資料
	NA	XXXXXXXXXX XXXXXX (packaging)	NA	評価資料
3.2.P.5 製剤の管理 (オラデオカプセル150 mg)	NA	XXXXXXXXXX (manufacture)	NA	評価資料
	NA	XXXXXXXXXX XXXXXX (packaging)	NA	評価資料
3.2.P.6 標準品又は標準物質 (オラデオカプセル150 mg)	NA	XXXXXXXXXX (manufacture)	NA	評価資料
	NA	XXXXXXXXXX XXXXXX (packaging)	NA	評価資料
3.2.P.7 容器及び施栓系 (オラデオカプセル150 mg)	NA	XXXXXXXXXX XXXXXX (packaging)	NA	評価資料
	NA	XXXXXXXXXX (packaging)	NA	評価資料
3.2.P.8 安定性 (オラデオカプセル150 mg)	XXXXXX 20 XXXXXX	XXXXXXXXXX (manufacture)	NA	評価資料
	XXXXXX 20 XXXXXX	XXXXXXXXXX XXXXXX (packaging)	NA	評価資料

第3部 品質に関する文書
3.2.A その他

	実施期間	施設	掲載誌等	評価資料／参考資料
なし				

第3部 品質に関する文書
3.2.R その他の要求資料

	実施期間	施設	掲載誌等	評価資料／参考資料
なし				

第4部 非臨床試験報告書

4.2.1 薬理試験

		著者	タイトル	実施期間	実施施設	掲載誌等	評価資料／参考資料
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	BR-7353-001	BioCryst	BCX7353: Inhibition of Human Plasma Kallikrein by BCX7353	2020-2020	BioCryst, Birmingham, AL, USA	NA	評価資料
4.2.1.1-2	BR-7353-002	BioCryst	BCX7353: Inhibition of human serine proteases by BCX7353	2020-2020	BioCryst, Birmingham, AL, USA	NA	評価資料
4.2.1.1-3	BR-7353-004	BioCryst	Evaluation of the Effect of BCX7353 on Bradykinin Release from the Surface of Endothelial Cells	2020-2020	BioCryst, Birmingham, AL, USA	NA	評価資料
4.2.1.1-4	BR-7353-005-REV01	BioCryst	BCX7353: Inhibition of Kallikrein Activity in Human Plasma by BCX7353	2020-2020	BioCryst, Birmingham, AL, USA	NA	評価資料
4.2.1.1-5	BR-7353-006-REV01	BioCryst	BCX7353: Inhibition Kallikrein Activity in Ex-Vivo Activated Human Plasma from Hereditary Angioedema (HAE) Patients	2020-2020	BioCryst, Birmingham, AL, USA	NA	評価資料
4.2.1.1-6	TD-BR-18-002-DEV	BioCryst	Method Development for the Measurement of Kallikrein Activity in Human Plasma	2020-2020	BioCryst, Birmingham, AL, USA	NA	評価資料
4.2.1.1-7	TD-BR-18-002-VAL	BioCryst	Qualification of an Assay for the Quantitative Determination of Kallikrein Activity in Human Plasma	2020-2020	BioCryst, Birmingham, AL, USA	NA	評価資料
4.2.1.1-8	TD-BR-18-7353-011	BioCryst	Assessment of Kallikrein Stability in Plasma Samples from Hereditary Angioedema Patients Orally Dosed with BCX7353	2020-2020	BioCryst, Birmingham, AL, USA	NA	評価資料
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	BR-7353-003	BioCryst	BCX7353: Evaluation of BCX7353 on Prothrombin Time in Human and Animal Plasma	2020-2020	BioCryst, Birmingham, AL, USA	NA	評価資料
4.2.1.2-2	TD-BR-18-7353-010	BioCryst	BCX7353: Evaluation of BCX7353 on ACTIVATED PARTIAL Prothrombin Time in Human and Animal Plasma	2020-2020	BioCryst, Birmingham, AL, USA	NA	評価資料
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	123		Neurobehavioral Evaluation of BCX7353 Administered Orally in Rats	2020-2020	USA	NA	評価資料
4.2.1.3-2	124		Respiratory Evaluation of BCX7353 Administered Orally in Rats	2020-2020	USA	NA	評価資料
4.2.1.3-3	125		Evaluation of the Effects of BCX7353 on Cloned hERG Channels Expressed in Human Embryonic Kidney (HEK293) Cells	2020-2020	USA	NA	評価資料
4.2.1.3-4	135		Cardiovascular Evaluation of BCX7353 Administered Orally in the Cynomolgus Monkey	2020-2020	USA	NA	評価資料
4.2.1.3-5	141030		Effect of BCX7353 on Action Potentials in Isolated Rabbit Cardiac Purkinje Fibers	2020-2020	USA	NA	評価資料
4.2.1.3-6	150123		Effect of BCX7353 on Ion Channels Expressed in Mammalian Cells	2020-2020	USA	NA	評価資料
4.2.1.3-7	150217		Effect of BCX7353 on Human Stem Cell-Derived Cardiomyocytes	2020-2020	USA	NA	評価資料
4.2.1.3-8	6402		GPCR Screen	2020-	Taiwan	NA	評価資料
4.2.1.3-9	190718		Effect of BCX7353 on Late Sodium Currents from Cloned hNav1.5 Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	2020-2020	USA	NA	評価資料
4.2.1.3-10	190719		Effect of BCX7353 on Cloned Human Cardiac L type Calcium Channels (hCav1.2) Expressed in Chinese Hamster Ovary Cells	2020-2020	USA	NA	評価資料
4.2.1.3-11	190720		Effect of BCX7353 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	2020-2020	USA	NA	評価資料
4.2.1.3-12	190721		Effect of BCX7353 on Cloned hNav1.5 Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	2020-2020	USA	NA	評価資料
4.2.1.3-13	TD-DEV-20-7353-001		Simulation of Pro-arrhythmic Risk for BCX7353		UK	NA	評価資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
	なし						

第4部 非臨床試験報告書

4.2.2 薬物動態試験

		著者	タイトル	実施期間	実施施設	掲載誌等	評価資料／参考資料
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	14-BCX7353-01		HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of BCX7353 from Rat K3EDTA Plasma (5-2000 ng/mL)	2014-2014	USA	NA	評価資料
4.2.2.1-2	14-BCX7353-02		HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of BCX7353 from Cynomolgus Monkey K3EDTAPlasma (5 to 2000 ng/mL)	2014-2014	USA	NA	評価資料
4.2.2.1-3	15-BCX7353-01		HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of BCX7353 from Rat K3EDTAPlasma (1 to 1000 ng/mL)	2015-2015	USA	NA	評価資料
4.2.2.1-4	15-BCX7353-03		HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of BCX7353 from Rabbit K3EDTA Plasma (1 to 1000 ng/mL)	2015-2015	USA	NA	評価資料
4.2.2.1-5	16-BCX7353-01		HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of BCX7353 from Mouse K3EDTAPlasma (1 to 1000 ng/mL)	2016-2016	USA	NA	評価資料
4.2.2.1-6	114		Full Validation of an HPLC-UV Assay for BCX7353 in Deionized Water	2014-2014	USA	NA	評価資料
4.2.2.1-7	1440		Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method for the Determination for BCX7353 in Dose Formulations	2014-2014	Canada	NA	評価資料
4.2.2.1-8	134		Partial Validation of an HPLC-UV Assay for BCX7353 in Physiological Salt Solution	2014-2014	USA	NA	評価資料
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	TD-PKR-7353-15-001		Pharmacokinetic Results for BCX7353 Rat Study; a Single Intravenous Injection at 3.0 mg/kg Compared with a Single Oral Gavage Dose at 30 mg/kg	2014	USA	NA	評価資料
4.2.2.2-2	TD-PKR-7353-15-002		Pharmacokinetic Results for BCX7353 Monkey Crossover Study; a Single Intravenous Injection at 2.5 mg/kg Compared with a Single Oral Gavage Dose at 25 mg/kg	2014	USA	NA	評価資料
4.2.2.2-3	0611		Radiolabeled Mass Balance and QWBA of BCX7353 in Rats	2014-2014	Japan	NA	評価資料
4.2.2.2-4	0612		Radiolabeled Mass Balance Study of [14C]BCX7353 in Monkeys	2014-2014	Japan	NA	評価資料
4.2.2.2-5	1969		Pharmacokinetics, Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion after a Single Oral Administration of [14C]BCX7353 to Rats	2014-2014	USA	NA	評価資料
4.2.2.2-6	4069		Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C] BCX7353 Following Oral Administration to Monkeys	2014	USA	NA	評価資料
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	P1R2_Study 4		Blood Partitioning of BCX7353	2014	USA	NA	評価資料
4.2.2.3-2	P1R2_Study 3		Plasma Protein Binding of BCX7353	2014	USA	NA	評価資料

		著者	タイトル	実施期間	実施施設	掲載誌等	評価資料／参考資料
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	██████ P1R2_Study 5	██████████	Metabolic Stability of BCX7353 in Hepatocytes	██████ 20██	██████████ USA	NA	評価資料
4.2.2.4-2	██████ 150086	██████████	Comparative Characterization of BCX7353 Metabolites in Select Human Plasma Samples	██████ 20██ ██████ 20██	██████████ USA	NA	評価資料
4.2.2.4-3	██████ 154113	██████████	Metabolic Stability and Metabolite Characterization of BCX7353 in Human Hepatocytes and Recombinant	██████ 20██ ██████ 20██	██████████ USA	NA	評価資料
4.2.2.4-4	██████ 154130	██████████	In-vitro UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) Reaction Phenotyping	██████ 20██ - ██████ 20██	██████████ USA	NA	評価資料
4.2.2.4-5	██████ 5711	██████████ ██████	Identification of Metabolites of BCX7353 in Selected Rat and Monkey Plasma, Urine and Feces Samples	██████ 20██ - ██████ 20██	██████████ USA	NA	評価資料
4.2.2.4-6	██████ 3049	██████████ ██████	Identification of BCX7353 Metabolites in Selected Human Urine Samples after Oral Administration of BCX7353	██████ 20██ - ██████ 20██	██████████ USA	NA	評価資料
4.2.2.4-7	██████ 090617	██████████	Evaluation of Test Articles for Carnitine and Glycine Conjugation in Primary Cultured Rat and Human Hepatocytes	██████ 20██ - ██████ 20██	██████████ USA	NA	評価資料
4.2.2.4-8	██████ 0917	██████████	Metabolism of BCX7353 by Substrate Depletion in Pooled Cryopreserved Human Hepatocytes	██████ 20██ - ██████ 20██	██████████ USA	NA	評価資料
4.2.2.4-9	██████ 0918	██████████	Recombinant CYP Phenotyping (RCP) for BCX7353	██████ 20██	██████████ USA	NA	評価資料
4.2.2.4-10	██████ 166	██████████	BCX7353: A 14-Day Oral Study in Tg(HRAS) Wild-Type Mice	██████ 20██ - ██████ 20██	██████████ USA	NA	評価資料
4.2.2.5 排泄							
	なし						
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
4.2.2.6-1	██████ P1R2_Study 1	██████████	CYP IC50 of BCX7353	██████ 20██	██████████ USA	NA	評価資料
4.2.2.6-2	██████ P1R2_Study 2	██████████	CYP Time Dependent Inhibition of BCX7353	██████ 20██	██████████ USA	NA	評価資料
4.2.2.6-4	██████ 153126	██████████	In Vitro evaluation of BCX7353 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	██████ 20██ - ██████ 20██	██████████ USA	NA	評価資料
4.2.2.6-5	██████ 158009	██████████	In Vitro evaluation of BCX7353 as an Inhibitor and a Substrate of Human P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K Transporters	██████ 20██ - ██████ 20██	██████████ Japan	NA	評価資料
4.2.2.6-6	██████ 178006	██████████	In Vitro evaluation of BCX7353 as an Inhibitor of Human BSEP Transporter	██████ 20██ - ██████ 20██	██████████ USA	NA	評価資料
4.2.2.6-7	██████ 178099	██████████	In Vitro evaluation of BCX7353 as an Inhibitor of Human ABC and SLC Transporters (MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1A2, and OATP2B1)	██████ 20██ - ██████ 20██	██████████ Japan	NA	評価資料
4.2.2.6-3	██████ OCP1	██████████	Evaluation of the potential for Time-Dependent Inhibition of CYP P450 Enzymes in Human Liver Microsomes by BCX7353 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, and CYP2E1)	██████ 20██	██████████ USA	NA	評価資料
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
	なし						

第4部 非臨床試験報告書

4.2.3 毒性試験

		著者	タイトル	実施期間	実施施設	掲載誌等	評価資料／参考資料
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
	なし (反復投与毒性試験に含まれる)						
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	111		BCX7353: An Acute and 7-Day Oral Dose Range-Finding Toxicity and Toxicokinetics Study in Rats	20 - 20	USA	NA	評価資料
4.2.3.2-2	116		BCX7353: An Acute and 7-Day Oral Dose Range-Finding Toxicity and Toxicokinetics Study in Monkeys	20 - 20	USA	NA	評価資料
4.2.3.2-3	131		BCX7353: A 4-Week Toxicity and Toxicokinetics Study in Rats with a 2-Week Recovery Period	20 - 20	USA	NA	評価資料
4.2.3.2-4	132		BCX7353: A 4-Week Toxicity and Toxicokinetics Study in Monkeys with a 2-Week Recovery Period	20 - 20	USA	NA	評価資料
4.2.3.2-5	144		BCX7353: A 13-Week oral Toxicity and Toxicokinetics Study in Rats with a 6-Week Recovery Period	20 - 20	USA	NA	評価資料
4.2.3.2-6	145		BCX7353: A 13-Week oral Toxicity and Toxicokinetics Study in Monkeys with a 6-Week Recovery Period	20 - 20	USA	NA	評価資料
4.2.3.2-7	1291		A 26-week oral gavage toxicity study of BCX7353 by in the rat with a 13-week recovery period	20 - 20	Canada	NA	評価資料
4.2.3.2-8	1291		Peer Review of Liver and Bile Duct Sample from: A 26 Week Oral Gavage toxicity Study of BCX7353 in the Rat Followed by a 13-Week Recovery Period		NA	NA	評価資料
4.2.3.2-9	1292		A 39-week study of BCX7353 by oral gavage in the Cynomolgus monkey with a 13-week recovery period	20 - 20	Canada	NA	評価資料
4.2.3.2-10	162		39 week repeat dose tox - monkey	20 - 20	USA	NA	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 In Vitro試験							
4.2.3.3.1-1	AE02WJ		BCX7353: Bacterial Reverse Mutation Assay	20 - 20	USA	NA	評価資料
4.2.3.3.1-2	AE02WJ 341		BCX7353: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Assay in Human Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL)	20 - 20	USA	NA	評価資料
4.2.3.3.1-3	AE54DK		不純物D* : Bacterial Reverse Mutation Assay	20 - 20	USA	NA	評価資料
4.2.3.3.1-4	AE54DL		不純物C* : Bacterial Reverse Mutation Assay	20 - 20	USA	NA	評価資料
4.2.3.3.1-5	AE54DM		不純物A* : Bacterial Reverse Mutation Assay	20 - 20	USA	NA	評価資料
4.2.3.3.2 In Vivo試験							
4.2.3.3.2-1	AE02WJ.125		BCX7353: In Vivo Mammalian Erythrocyte Micronucleus Assay in Rats	20 - 20	USA	NA	評価資料

	著者	タイトル	実施期間	実施施設	掲載誌等	評価資料／参考資料
4.2.3.4 がん原性試験（トキシコキネティクスの評価を含む）						
4.2.3.4.1 長期がん原性試験						
4.2.3.4.1-1	161	BCX7353: A 104 Week Oral Oncogenicity Study in Rats Final report amendment No.1	20 - 20	USA	NA	評価資料
4.2.3.4.1-2	8905	A 26-week Carcinogenicity Study of BCX7353 by Oral Gavage in CByB6F1/Tg rasH2 Hemizygous Mice	20 - 20	USA	NA	評価資料
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験						
4.2.3.4.2-1	8903	A 5-day and 28-day Dose Range Finding Study of BCX7353 by Oral Gavage Administration in CByB6F1 Hybrid Mice	20 - 20	USA	NA	評価資料
4.2.3.4.3 その他の試験						
	なし					
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
4.2.3.5.1-1	156	BCX7353: A Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats	20 - 20	USA	NA	評価資料
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2-1	0642	A Dose Range-Finding Embryo-fetal Development Study of BCX7353 by Oral Gavage in Rats	20 - 20	Canada	NA	評価資料
4.2.3.5.2-2	0643	A Dose Range-Finding Embryo-fetal Development Study of BCX7353 by Oral Gavage in Rabbits	20 - 20	Canada	NA	評価資料
4.2.3.5.2-3	0644	An Embryo-fetal Development Study of BCX7353 by Oral Gavage in Rats	20 - 20	Canada	NA	評価資料
4.2.3.5.2-4	0645	An Dose-Range Finding Embryo-fetal Development Study of BCX7353 by Oral Gavage in Rabbits	20 - 20	Canada	NA	評価資料
4.2.3.5.2-5	0815	An Embryo-fetal Development Study of BCX7353 by Oral Gavage in Rabbits	20 - 20	Canada	NA	評価資料
4.2.3.5.3 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						
4.2.3.5.3-1	157	BCX7353: A Toxicity Study to Evaluate Pre and Postnatal Development Including Maternal Function in Rats	20 - 20	USA	NA	評価資料
4.2.3.7.7 その他の試験						
4.2.3.7.7-1	3288	Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of BCX7353 in BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts	20 - 20	USA	NA	評価資料
4.3 参考文献						
4.3-01	Antzelevitch, C.,L.Belardinelli, A. C. Zygmunt, A. Burashnikov, J. M. D. Diego, J. M. Fish, J. M. Cordeiro and G.Thomas (2004).” Electrophysiological Effects of Ranolazine, a Novel Antianginal Agent With Antiarrhythmic Properties” Am Heart J Circulation 2004;110;904-910					
4.3-02	Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs, and course. Am J Med. 2006;119:267-74.					
4.3-03	Chang, K. C., S. Dutta, G. R. Mirams, K. A. Beattie, J. Sheng, P. N. Tran, M. Wu, W. W. Wu, T. Colatsky, D. G. Strauss and Z. Li (2017). "Uncertainty Quantification Reveals the Importance of Data Variability and Experimental Design Considerations for in Silico Proarrhythmia Risk Assessment." Front Physiol 8: 917.					
4.3-04	Cicardi M, Johnston DT. Hereditary and acquired complement component 1 esterase inhibitor deficiency: A review for the hematologist. Acta Haematol. 2012b;127:208-20.					
4.3-05	Cicardi, M. and B. L. Zuraw (2018). "Angioedema Due to Bradykinin Dysregulation." J Allergy Clin Immunol Pract 6 (4): 1132-1141.					
4.3-06	Colatsky, T., B. Fermini, G. Gintant, J. B. Pierson, P. Sager, Y. Sekino, D. G. Strauss and N. Stockbridge (2016). "The Comprehensive in Vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) initiative - Update on progress." J Pharmacol Toxicol Methods 81: 15-20.					
4.3-07	Cugno M, Hack CE, de Boer JP, Eerenberg AJ, Agostoni A, Cicardi M. Generation of plasmin during acute attacks of hereditary angioedema. J Lab Clin Med. 1993;121:38-43.					
4.3-08	Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, Agostoni A. Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. Int Immunopharmacol. 2003;3:311-7.					

	著者	タイトル	実施期間	実施施設	掲載誌等	評価資料／参考資料
4.3-09	Dutta, S., K. C. Chang, K. A. Beattie, J. Sheng, P. N. Tran, W. W. Wu, M. Wu, D. G. Strauss, T. Colatsky and Z. Li (2017).	"Optimization of an In silico Cardiac Cell Model for Proarrhythmia Risk Assessment."			Front Physiol 8: 616.	
4.3-10	Eichenbaum, G., S. Damsch, A. Looszova, J. Vandenberghe, K. Van den Bulck, K. Roels, A. Megens, E. Knight, V. Hillsamer, B. Feyen, M. F. Kelley, A. Tonelli and L. Lammens (2011).	"Impact of gavage dosing procedure and gastric content on adverse respiratory effects and mortality in rat toxicity studies."			J Appl Toxicol 31(4): 342-354.	
4.3-11	FDA. (2019, 18 September 2019).	"Recommended voltage protocols to study drug-cardiac ion channel interactions using recombinant cell lines."			Retrieved 10 June 2020, 2020, from https://www.fda.gov/media/131157/download .	
4.3-12	Giknis, M. L. A. C., C.B. (2011).	Neoplastic and Non-neoplastic Lesions in the Charles River Wistar Hannover [CrI:WI(Han)] Rat. Charles River, Charles River: 61.				
4.3-13	Hailey, J. R., J. B. Nold, R. H. Brown, J. M. Cullen, J. C. Holder, H. L. Jordan, D. Ennulat and R. T. Miller (2014).	"Biliary proliferative lesions in the Sprague-Dawley rat: adverse/non-adverse."			Toxicol Pathol 42(5): 844-854.	
4.3-14	Hall, A. P., C. R. Elcombe, J. R. Foster, T. Harada, W. Kaufmann, A. Knippel, K. Kuttler, D. E. Malarkey, R. R. Maronpot, A. Nishikawa, T. Nolte, A. Schulte, V. Strauss and M. J. York (2012).	"Liver hypertrophy: a review of adaptive (adverse and non-adverse) changes--conclusions from the 3rd International ESTP Expert Workshop."			Toxicol Pathol 40(7): 971-994	
4.3-15	Hood, R. D. E. (2012).	"Developmental and Reproductive Toxicology, A Practical Approach."				
4.3-16	Johannesen, L., J. Vicente, J. W. Mason, C. Sanabria, K. Waite-Labott, M. Hong, P. Guo, J. Lin, J. S. Sorensen, L. Galeotti, J. Florian, M. Ugander, N. Stockbridge and D. G. Strauss (2014).	"Differentiating drug-induced multichannel block on the electrocardiogram: randomized study of dofetilide, quinidine, ranolazine, and verapamil."			Clin Pharmacol Ther 96(5): 549-558.	
4.3-17	Johnstone, R. H., R. Bardenet, D. J. Gavaghan and G. R. Mirams (2016).	"Hierarchical Bayesian inference for ion channel screening dose-response data."			Wellcome Open Res 1: 6.	
4.3-18	Kanazu, T. and T. Yamaguchi (1997).	"Comparison of in Vitro Carnitine and Glycine Conjugation with Branched-Side Chain and Cyclic Side Chain Carboxylic Acids in Rats."			Drug Metabolism and Disposition 25(2): 149-153.	
4.3-19	Kaplan, A. P., K. Joseph and M. Silverberg (2002).	"Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease."			J Allergy Clin Immunol 109 (2): 195-209.	
4.3-20	Kaplan AP.	Enzymatic pathways in the pathogenesis of hereditary angioedema: The role of c1 inhibitor therapy.			J Allergy Clin Immunol. 2010a;126:918-25.	
4.3-21	Kaplan AP, Ghebrehwet B.	The plasma bradykinin-forming pathways and its interrelationships with complement.			Mol Immunol. 2010b;47:2161-9.	
4.3-22	Kaplan, A. P. and K. Joseph (2014).	"Pathogenic mechanisms of bradykinin mediated diseases: dysregulation of an innate inflammatory pathway."			Adv Immunol 121: 41-89.	
4.3-23	Kolte D, Bryant JW, Holsworth D, Wang J, Akbari P, Gibson GW, Shariat-Madar Z.	Biochemical characterization of a novel high-affinity and specific plasma kallikrein inhibitor.			British Journal of Pharmacology. 2011;162:1639-49.	
4.3-24	Li, Z., S. Dutta, J. Sheng, P. N. Tran, W. Wu, K. Chang, T. Mdluli, D. G. Strauss and T. Colatsky (2017).	"Improving the In Silico Assessment of Proarrhythmia Risk by Combining hERG (Human Ether-a-go-go-Related Gene) Channel-Drug Binding Kinetics and Multichannel Pharmacology."			Circ Arrhythm Electrophysiol 10(2): e004628.	
4.3-25	Li, Z., B. J. Ridder, X. Han, W. W. Wu, J. Sheng, P. N. Tran, M. Wu, A. Randolph, R. H. Johnstone, G. R. Mirams, Y. Kuryshv, J. Kramer, C. Wu, W. J. Crumb, Jr. and D. G. Strauss (2019).	"Assessment of an In Silico Mechanistic Model for Proarrhythmia Risk Prediction Under the CiPA Initiative."			Clin Pharmacol Ther 105(2): 466-475.	
4.3-26	Longhurst H, Cicardi M.	Hereditary angio-oedema.			Lancet. 2012;379:474-81.	
4.3-27	Martello JL, Woytowish MR, Chambers H.	Ecallantide for treatment of acute attacks of hereditary angioedema.			Am J Health Syst Pharm. 2012;69:651-7.	
4.3-28	Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A.	Plasma bradykinin in angio-oedema.			Lancet. 1998;351:1693-7.	
4.3-29	Nussberger J, Cugno M, Cicardi M.	Bradykinin-mediated angioedema.			N Engl J Med. 2002;347:621-2.	
4.3-30	Pappalardo, E., M. Cicardi, C. Duponchel, A. Carugati, S. Choquet, A. Agostoni and M. Tosi (2000).	"Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema."			J Allergy Clin Immunol 106(6): 1147-1154.	
4.3-31	Radi, Z. A. and D. Morton (2012).	"Human safety risk assessment of lymph node angiomias observed in 2-year carcinogenicity studies in rats."			Regul Toxicol Pharmacol 64(3): 435-441.	
4.3-32	Redfern WS, Carlsson L, Davis AS, Lynch WG, MacKenzie I, Palethorpe S, Siegl PK, Strang I, Sullivan AT, Wallis R, Camm AJ, Hammond TG.	Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical qt interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: Evidence for a provisional safety margin in drug development.			Cardiovasc Res. 2003;58:32-45.	
4.3-33	Sager, P. T., G. Gintant, J. R. Turner, S. Pettit and N. Stockbridge (2014).	"Rechanneling the cardiac proarrhythmia safety paradigm: a meeting report from the Cardiac Safety Research Consortium."			Am Heart J 167(3): 292-300.	
4.3-34	Saxena P, Thompson P, d'Udekem Y, Konstantinov IE.	Kallikrein-kinin system: A surgical perspective in post-aprotinin era.			J Surg Res. 2011;167:70-7.	
4.3-35	Suffritti C, Zanichelli A, Maggioni L, Bonanni E, Cugno M, Cicardi M.	High-molecular-weight kininogen cleavage correlates with disease states in the bradykinin mediated angioedema due to hereditary c1-inhibitor deficiency.			Clin Exp Allergy. 2014;	
4.3-36	Vandenberg, J. I., E. Perozo and T. W. Allen (2017).	"Towards a Structural View of Drug Binding to hERG K(+) Channels."			Trends Pharmacol Sci 38(10): 899-907.	
4.3-37	Zuraw BL, Christiansen SC.	Pathophysiology of hereditary angioedema.			Am J Rhinol Allergy. 2011;25:373-8.	

第5部 臨床試験報告書

		著者	タイトル	実施期間	実施施設	掲載誌等	評価資料／参考資料
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	全臨床試験一覧表						
5.3 試験報告書及び関連情報							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.2-1	BCX7353-103	BioCryst	A Phase 1, Single-Dose, 3-Period Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Two BCX7353 Capsule Formulations and to Evaluate the Effect of Food on BCX7353 Pharmacokinetics in Healthy Subjects	27FEB2017-02MAY2017	██████████ ██████████UK	NA	参考資料
5.3.1.2-2	BCX7353-113	BioCryst	A Phase 1, Open-label Randomized Single-Dose, Two-Period Crossover Study to Evaluate the Bioequivalence of BCX7353 Capsules	OCT2018-NOV2018	██████████ ██████████ ██████████USA	NA	参考資料
5.3.1.4-1	171354V██████████	██████████	Validation of an LC/MS/MS Method for the Quantitation of BCX7353 in human plasma (1 to 1000 ng/mL)	07DEC2017-15JUN2019	██████████ USA	NA	参考資料
5.3.1.4-2	██████████_171354_VP	██████████	Validation of an LC/MS/MS Method for the Quantitation of BCX7353 in human plasma	28NOV2017	██████████ USA	NA	参考資料
5.3.1.4-3	██████████284QB02	██████████	Validation of an LC-MS/MS Method for the Measurement of BCX7353 in Human Plasma (1 to 1000 ng/mL)	01APR2015-31OCT2016	██████████ UK	NA	参考資料
5.3.1.4-4	██████████625QB02	██████████	Validation of an LC-MS/MS Method for the Measurement of BCX7353 in Human Urine (5 to 5000 ng/mL)	16APR2015-30AUG2016	██████████ UK	NA	参考資料
5.3.1.4-5	██████████637QB02	██████████	Partial validation of a bioanalytical method for the use of deuterated BCX7353 internal standard for the determination of BCX7353 in human plasma by LC-MS/MS	15AUG2017-21AUG2017	██████████ UK	NA	参考資料
5.3.1.4-6	██████████637QB03	██████████	Partial validation of a bioanalytical method for the use of deuterated BCX7353 internal standard for the determination of BCX7353 in acidified human urine by LC-MS/MS (1 to 1000 ng/mL)	14SEP2017-01DEC2017	██████████ UK	NA	参考資料
5.3.1.4-7	██████████080QB01	██████████	Method Establishment Summary Sheet	09MAR2018	NA	NA	参考資料
5.3.1.4-8	██████████080QB10	██████████	Qualified Plasma Method for Total Drug Concentrations and Free Drug Concentrations with Partially Validated Method Fit for Use and Bioanalysis	26MAR2018-02AUG2018	██████████ UK	NA	参考資料
5.3.1.4-9	██████████263QB10	██████████	Validation of an LC MS/MS Method for the Measurement of BCX7353 in CHAPS Stabilised Human Urine	18JAN2018-19APR2018	██████████ UK	NA	参考資料

第5部 臨床試験報告書

		著者	タイトル	実施期間	実施施設	掲載誌等	評価資料／参考資料
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1-1	BCX7353-101	BioCryst	A Phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single and multiple doses of BCX7353 in healthy subjects	13MAY2015-18DEC2015	██████████ ██████████ UK	Cornpropst, AAAAI, 2016	評価資料
5.3.3.1-2	BCX7353-101 QT	BioCryst	Evaluation of Sub-intervals of the QT	19JUN2019	██████████ ██████████	NA	評価資料
5.3.3.1-3	BCX7353-104	BioCryst	A Phase 1 study to Evaluate the Absorption, Metabolism and Excretion of BCX7353 Following Administration of a Single, Oral Dose of [14C] Radiolabeled BCX7353 to Healthy Male Subjects	07SEP2017-15NOV2017	██████████ ██████████ NL	NA	参考資料
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.3-1	BCX7353-107	BioCryst	An Open Label Study of the Pharmacokinetics of Single Oral Doses of BCX7353 in Subjects with Varying Degrees of Renal Function	AUG2017-FEB2018	USA: FL, MN, CO, TN	NA	参考資料
5.3.3.3-2	BCX7353-108	BioCryst	A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Single Oral Doses of BCX7353 in Subjects with Hepatic Impairment	SEP2018-DEC2018	USA: FL, TX	NA	参考資料
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.4-1	BCX7353-102	BioCryst	A single sequence, open-label drug-drug interaction study to evaluate the effect of BCX7353 on cytochrome P450 3A4, 2C9, 2C19 and 2D6 enzyme activity using probe substrates in healthy subjects	29MAR2016-31MAY2017	██████████ ██████████ UK	NA	参考資料
5.3.3.4-2	BCX7353-105	BioCryst	A Phase 1 Study to Evaluate the Effect of BCX7353 on the Single Dose Pharmacokinetics of the P-gp Substrate Digoxin and the BCRP Substrate Rosuvastatin and the Effect of the P-gp Inhibitor Cyclosporine on the Single Dose Pharmacokinetics of BCX7353	16FEB2017-27APR2017	██████████ UK	NA	参考資料
5.3.3.4-3	BCX7353-112	BioCryst	A Phase 1 Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effect of BCX7353 on the Pharmacokinetics of Danazol, Amlodipine and Desipramine in Healthy Subjects	27APR2018-13JUL2018	██████████ ██████████ ██████████	NA	参考資料
5.3.3.4-4	BCX7353-115	BioCryst	A single sequence, open-label drug-drug interaction study to evaluate the effect of BCX7353 at steady-state on cytochrome P450 3A4, 2C9, 2C19 and 2D6 enzyme activity using probe substrates in healthy subjects	FEB2019-APR2019	██████████	NA	参考資料
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	BCX7353-PPK-01-A2	██████████	Population Pharmacokinetic Modeling of BCX7353 Addendum 2	01JUN2020	██████████ ██████████	NA	評価資料
5.3.3.5-2	BCX7353-PPK-01-A2-Sim 1	██████████	Simulations of BCX7353 in Japanese Adolescent Population	01JUL2020	██████████ ██████████	NA	評価資料

第5部 臨床試験報告書

	著者	タイトル	実施期間	実施施設	掲載誌等	評価資料／参考資料
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書						
5.3.4.1-1	BCX7353-106	BioCryst	A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Thorough QT/QTc Study to Evaluate the Effects of BCX7353 on Cardiac Repolarization in Healthy Subjects	FEB2019-MAR2019	██████████ ██████████ ██████████	NA 評価資料
5.3.4.1-2	BCX7353-106 PD ECG	██████████ ██████████	Pharmacodynamic ECG Analysis	31OCT2019	██████████ ██████████ ██████████	NA 評価資料
5.3.4.2-1	BCX7353-109	BioCryst	An Open-label Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Oral Dose Administration of BCX7353 in Subjects with Hereditary Angioedema	16NOV2016-05SEP2017	██████████ ██████████ ██████████ Germany	NA 参考資料
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1-1	BCX7353-202 Interim	BioCryst	A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of single doses of BCX7353 as an acute attack treatment in subjects with hereditary angioedema	JUL2017-SEP2018	Study centers in Europe and Israel	総括報告書参照 参考資料
5.3.5.1-2	BCX7353-203	BioCryst	A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of BCX7353 as a preventative treatment to reduce the frequency of attacks in subjects with hereditary angioedema	11AUG2016-08AUG2017	24 study centers in sites in Germany, Italy, UK, Hungary, France, Australia, Macedonia, Denmark, Switzerland, Spain, and Austria	総括報告書参照 評価資料
5.3.5.1-3	BCX7353-301 Interim	BioCryst	A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema	27DEC2018-15NOV2019	Multiple study centers in Japan	総括報告書参照 評価資料
5.3.5.1-4	BCX7353-302 Part 1	BioCryst	A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema	実施中	Multiple study centers in North America and Europe	総括報告書参照 評価資料
5.3.5.1-5	BCX7353-301 2nd Interim	BioCryst	A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema	27DEC2018-20APR2020(Data cut off)	Multiple study centers in Japan	総括報告書参照 評価資料
5.3.5.1-6	BCX7353-301 Addendum to the 2nd Interim	BioCryst	A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema	27DEC2018-29MAY2020(Data cut off)	Multiple study centers in Japan	総括報告書参照 評価資料

第5部 臨床試験報告書

		著者	タイトル	実施期間	実施施設	掲載誌等	評価資料／参考資料
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	BCX7353-204 Interim Report	BioCryst	An open-label study to evaluate the long-term safety of daily oral BCX7353 in subjects with Type I and II hereditary angioedema	実施中	Multiple study centers in Asia-Pacific, North America, Europe, Israel, South Africa	総括報告書参照	評価資料
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	274 SAP	BioCryst	274 SAP	NA	NA	NA	評価資料
5.3.5.3-2	274 TLFs	BioCryst	274 TLFs	NA	BioCryst, Durham, NC	NA	評価資料
5.3.5.3-3	Additional Narratives	BioCryst	Additional Narratives - 302, 301, 203	NA	BioCryst, Durham, NC	NA	評価資料
5.3.5.3-4	██████-100	██████	██████-100 Prevalence of Hereditary Angioedema in the United States	13SEP2019	NA	NA	評価資料
5.3.5.3-5	BCX7353-204 and 302	BioCryst	120-DAY SAFETY UPDATE REPORT	27MAR2020	Multiple study centers in Asia-Pacific, North America Europe	NA	評価資料
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
5.3.5.4-1	BCX7353-110	BioCryst	A randomized double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the therapeutic potential of plasma kallikrein inhibition with BCX7353 in ██████████	11APR2017-30OCT2018	BioCryst, Durham, NC	NA	評価資料
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
	なし						
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
			上記の各報告書に含まれる				
5.4 参考文献							
5.4-01	Aygören-Pürsün, E., A. Bygum, V. Grivcheva-Panovska, M. Magerl, J. Graff, U. C. Steiner, O. Fain, A. Huissoon, T. Kinaciyan, H. Farkas, R. Leonart, H. J. Longhurst, W. Rae, M. Triggiani, W. Aberer, M. Cancian, A. Zanichelli, W. B. Smith, M. L. Baeza, A. Du-Thanh, M. Gompels, T. Gonzalez-Quevedo, J. Greve, M. Guilarte, C. Katelaris, S. Dobo, M. Cornpropst, D. Clemons, L. Fang, P. Collis, W. Sheridan, M. Maurer and M. Cicardi (2018). "Oral Plasma Kallikrein Inhibitor for Prophylaxis in Hereditary Angioedema." N Engl J Med 379(4): 352-362.						
5.4-02	Babu, Y. S., R. Wilson, J. Zhang, M. Cornpropst, P. Collis and W. Sheridan (2014). A simple, sensitive and selective fluorogenic assay to monitor plasma kallikrein inhibitory activity of BCX4161 in activated plasma. J Allergy Clin Immunol. 133: AB40, Abstract 143.						
5.4-03	Bafunno, V., D. Firinu, M. D'Apolito, G. Cordisco, S. Loffredo, A. Leccese, M. Bova, M. P. Barca, R. Santacroce, M. Cicardi, S. Del Giacco and M. Margaglione (2017). "Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema." J Allergy Clin Immunol 141(3): 1009-1017.						
5.4-04	Bal, J. S. and P. J. Thuluvath (2003). "Prolongation of QTc interval: relationship with etiology and severity of liver disease, mortality and liver transplantation." Liver Int 23(4): 243-248.						
5.4-05	Banerji, A., Y. Li, P. Busse, M. A. Riedl, N. S. Holtzman, H. H. Li, M. Davis-Lorton, J. A. Bernstein, M. Frank, A. J. Castaldo, J. Long, B. Zuraw, W. Lumry and S. Christiansen (2018). "Hereditary angioedema from the patient's perspective: A follow-up patient survey." Allergy Asthma Proc 39(3): 212-223.						
5.4-06	Banerji, A., M. A. Riedl, J. A. Bernstein, M. Cicardi, H. J. Longhurst, B. L. Zuraw, P. J. Busse, J.Anderson, M. Magerl, I. Martinez-Saguer, M. Davis-Lorton, A. Zanichelli, H. H. Li, T. Craig, J. Jacobs, D. T. Johnston, R. Shapiro, W. H. Yang, W. R. Lumry, M. E. Manning, L. B. Schwartz, M. Shennak, D.Soteres, R. H. Zaragoza-Urdaz, S. Gierer, A. M. Smith, R. Tachdjian, H. J. Wedner, J. Hebert, S. M.Rehman, P. Staubach, J. Schranz, J. Baptista, W. Nothaft, M. Maurer and H. Investigators (2018). "Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial." JAMA 320(20): 2108-2121.						
5.4-07	Bork, K., G. Meng, P. Staubach and J. Hardt (2006). "Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course." Am J Med 119(3): 267-274.						
5.4-08	Bork, K. (2006). "Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity including hereditary angioedema with coagulation factor XII gene mutations." Immunol Allergy Clin North Am 26(4): 709-724.						
5.4-09	Bork, K., R. Kleist, J. Hardt and G. Witzke (2009). "Kallikrein-kinin system and fibrinolysis in hereditary angioedema due to factor XII gene mutation Thr309Lys." Blood Coagul Fibrinolysis 20(5): 325-332.						

第5部 臨床試験報告書

	著者	タイトル	実施期間	実施施設	掲載誌等	評価資料／参考資料
5.4-10	Bork, K., J. Hardt and G. Witzke (2012).	"Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency." J Allergy Clin Immunol 130(3): 692-697.				
5.4-11	Bork, K., K. Wulff, G. Witzke and J. Hardt (2017).	"Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII)." Allergy 72(2): 320-324.				
5.4-12	Bork, K., K. Wulff, H. Rossmann, L. Steinmuller-Magin, I. Braenne, G. Witzke and J. Hardt (2019).	"Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin." Allergy.				
5.4-13	Bouillet, L., H. Longhurst, I. Boccon-Gibod, K. Bork, C. Bucher, A. Bygum, T. Caballero, C. Drouet, H. Farkas, C. Massot, E. W. Nielsen, D. Ponard and M. Cicardi (2008).	"Disease expression in women with hereditary angioedema." Am J Obstet Gynecol 199(5): 484 e481-484.				
5.4-14	Bygum, A. (2009).	"Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey." Br J Dermatol 161(5): 1153-1158.				
5.4-15	Caballero, T., E. Aygoren-Pursun, A. Bygum, K. Beusterien, E. Hautamaki, Z. Sisic, S. Wait and H. B. Boysen (2014).	"The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe." Allergy Asthma Proc 35(1): 47-53.				
5.4-16	CDC (2001).	"Data Table of Weight for Age Charts ".				
5.4-17	Chapel, S., M. M. Hutmacher, H. Bockbrader, R. de Greef and R. L. Lalonde (2011).	"Comparison of QTc data analysis methods recommended by the ICH E14 guidance and exposure-response analysis: case study of a thorough QT study of asenapine." Clin Pharmacol Ther 89(1): 75-80.				
5.4-18	Chatman, L. A., D. Morton, T. O. Johnson and S. D. Anway (2009).	"A strategy for risk management of drug-induced phospholipidosis." Toxicol Pathol 37(7): 997-1005.				
5.4-19	Chen, T. K., D. H. Knicely and M. E. Grams (2019).	"Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review." JAMA 322(13): 1294-1304.				
5.4-20	Cheung, P. P., S. P. Kunapuli, C. F. Scott, Y. T. Wachtfogel and R. W. Colman (1993).	"Genetic basis of total kininogen deficiency in Williams' trait." J Biol Chem 268(31): 23361-23365.				
5.4-21	Cicardi, M. and D. T. Johnston (2012).	"Hereditary and acquired complement component 1 esterase inhibitor deficiency: a review for the hematologist." Acta Haematol 127(4): 208-220.				
5.4-22	Cicardi, M., K. Bork, T. Caballero, T. Craig, H. H. Li, H. Longhurst, A. Reshef, B. Zuraw and Hawk (2012).	"Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group." Allergy 67(2): 147-157.				
5.4-23	Cicardi, M. and B. L. Zuraw (2018).	"Angioedema Due to Bradykinin Dysregulation." J Allergy Clin Immunol Pract 6(4): 1132-1141.				
5.4-24	Colman, R. W., A. Bagdasarian, R. C. Talamo, C. F. Scott, M. Seavey, J. A. Guimaraes, J. V. Pierce and A. P. Kaplan (1975).	"Williams trait. Human kininogen deficiency with diminished levels of plasminogen proactivator and prekallikrein associated with abnormalities of the Hageman factor-dependent pathways." J Clin Invest 56(6): 1650-1662.				
5.4-25	Craig, T., E. Aygoren-Pursun, K. Bork, T. Bowen, H. Boysen, H. Farkas, A. Grumach, C. H. Katelaris, R. Lockey, H. Longhurst, W. Lumry, M. Magerl, I. Martinez-Saguer, B. Ritchie, A. Nast, R. Pawankar, B. Zuraw and M. Maurer (2012).	"WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema." World Allergy Organ J 5(12): 182-199.				
5.4-26	Cugno, M., C. E. Hack, J. P. de Boer, A. J. Eerenberg, A. Agostoni and M. Cicardi (1993).	"Generation of plasmin during acute attacks of hereditary angioedema." J Lab Clin Med 121(1): 38-43.				
5.4-27	Cugno, M., J. Nussberger, M. Cicardi and A. Agostoni (2003).	"Bradykinin and the pathophysiology of angioedema." Int Immunopharmacol 3(3): 311-317.				
5.4-28	Czaller, I., B. Visy, D. Csuka, G. Füst, F. Tóth and H. Farkas (2010).	"The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 152(1): 44-49.				
5.4-29	Deroux, A., I. Boccon-Gibod, O. Fain, P. Pralong, Y. Ollivier, A. Pagnier, K. Djenouhat, A. Du-Thanh, A. Gompel, C. Faisant, D. Launay and L. Bouillet (2016).	"Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: a series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema." Clinical & Experimental Immunology 185(3): 332-337.				
5.4-30	Dewald, G. and K. Bork (2006).	"Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor." Biochem Biophys Res Commun 343(4): 1286-1289.				
5.4-31	DHHS (2003).	"Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling."				
5.4-32	DHHS (2009).	"Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims"				
5.4-33	DHHS (2010).	"Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling."				
5.4-34	DHHS (2017).	"Clinical Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications: Guidance for Industry - Draft Guidance."				
5.4-35	DHHS (2018).	"Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry."				
5.4-36	DHHS (2019).	"Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs - Clinical Pharmacology Considerations Guidance for Industry Draft Guidance."				
5.4-37	Drummond MB, Schwartz PF, Duggan WT, Teeter JG, Riese RJ, Ahrens RC, Crapo RO, England RD, MacIntyre NR, Jensen RL and W. RA (2008).	"Intersession Variability in Single-Breath Diffusing Capacity in Diabetics without Overt Lung Disease." Am J Respir Crit Care Med 178: 225-232.				

第5部 臨床試験報告書

	著者	タイトル	実施期間	実施施設	掲載誌等	評価資料／参考資料
5.4-38	EMA (2011).	"Guideline on bioanalytical method validation."				
5.4-39	eu-smpc-cinryze Dyax Corp (2018).	"Takhzyro (lanadelumab-flyo) injection for subcutaneous use Eu SMPC."				
5.4-40	Fanous, M., L. Hamed and C. Margo (1991).	"Pseudotumor cerebri associated with danazol withdrawal." JAMA 266(9): 1218-1219.				
5.4-41	Farkas, H., I. Czaller, D. Csuka, A. Vas, S. Valentin, L. Varga, G. Szeplaki, L. Jakab, G. Fust, Z. Prohaszka, G. Harmat, B. Visy and I. Karadi (2010).	"The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedema-a longitudinal study." Eur J Clin Pharmacol 66(4): 419-426.				
5.4-42	Farkas, H., I. Martinez-Saguer, K. Bork, T. Bowen, T. Craig, M. Frank, A. E. Germentis, A. S. Grumach, A. Luczay, L. Varga, A. Zanichelli and Hawk (2017).	"International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency." Allergy 72(2): 300-313.				
5.4-43	FDA (2012).	"Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations Guidance for Industry." 1-75.				
5.4-44	FDA/ICH (2017).	"E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs — Questions and Answers (R3)." Guidance for Industry.": 1-15.				
5.4-45	Glube, N. v. M., L.; Duchateau, G. (2013).	"Capsule shell material impacts in vitro disintegration and dissolution behavior of a green tea extract." Results in Pharma Sci 3: 6.				
5.4-46	GlaxoSmithKline (2011).	"LANOXIN (digoxin) Tablets, USP."				
5.4-47	Hathaway, W. E., L. P. Belhasen and H. S. Hathaway (1965).	"Evidence for a new plasma thromboplastin factor. I. Case report, coagulation studies and physicochemical properties." Blood 26(5): 521-532.				
5.4-48	Hirose, T., F. Kimbara, M. Shinozaki, Y. Mizushima, H. Yamamoto, M. Kishi, T. Kiguchi, S. Shiono, M. Noborio, A. Fuke, H. Akimoto, T. Kimura, S. Kaga, T. Horiuchi and T. Shimazu (2017).	"Screening for hereditary angioedema (HAE) at 13 emergency centers in Osaka, Japan: A prospective observational study." Medicine (Baltimore) 96(6): e6109.				
5.4-49	Honda, D., I. Ohsawa, Y. Shimizu, M. Maiguma, T. Hidaka, H. Suzuki, H. Io, S. Mano, H. Takahara, H. Rinno, Y. Tomino and Y. Suzuki (2018).	"Suffocation due to Acute Airway Edema in a Patient with Hereditary Angioedema Highlighted the Need for Urgent Improvements in Treatment Availability in Japan." Intern Med 57(21): 3193-3197.				
5.4-50	Horiuchi, T., H. Ohi, I. Ohsawa, T. Fujita, M. Matsushita, N. Okada, T. Seya, T. Yamamoto, Y. Endo, M. Hatanaka, N. Wakamiya, M. Mizuno, M. Nakao, H. Okada, H. Tsukamoto, M. Matsumoto, N. Inoue, M. Nonaka, T. Kinoshita and R. Japanese Association for Complement (2012).	"Guideline for hereditary angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research - secondary publication." Allergol Int 61(4): 559-562.				
5.4-51	Horiuchi, T. (2014).	"[Guideline for hereditary angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research: points for diagnosis and treatment]." Arerugi 63(6): 749-753.				
5.4-52	Horiuchi, T. (2018).	"Hereditary Angioedema from 1888 to 2018 -Progress and Problems." Intern Med 57(21): 3065-3066.				
5.4-53	ICH (2005).	"ICH Harmonised Tripartite Guideline: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs E14."				
5.4-54	Iwamoto, K., S. Mihara, Z. Ikezawa and M. Hide (2011).	"[National prevalence survey of hereditary angioedema in Japan]." Arerugi 60(1): 26-32.				
5.4-55	Johannesen, L., J. Vicente, R. A. Gray, L. Galeotti, Z. Loring, C. E. Garnett, J. Florian, M. Ugander, N. Stockbridge and D. G. Strauss (2014).	"Improving the assessment of heart toxicity for all new drugs through translational regulatory science." Clin Pharmacol Ther 95(5): 501-508.				
5.4-56	Johannesen, L., et al. (2014).	"Differentiating drug-induced multichannel block on the electrocardiogram: randomized study of dofetilide, quinidine, ranolazine, and verapamil." Clin Pharmacol Ther 96(5): 549-558.				
5.4-57	Kaplan, A. P., K. Joseph and M. Silverberg (2002).	"Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease." J Allergy Clin Immunol 109(2): 195-209.				
5.4-58	Kaplan, A. P. (2010).	"Enzymatic pathways in the pathogenesis of hereditary angioedema: the role of C1 inhibitor therapy." J Allergy Clin Immunol 126(5): 918-925.				
5.4-59	Kaplan, A. P. and B. Ghebrehiwet (2010).	"The plasma bradykinin-forming pathways and its interrelationships with complement." Mol Immunol 47(13): 2161-2169.				
5.4-60	Kaplan, A. P. and K. Joseph (2014).	"Pathogenic mechanisms of bradykinin mediated diseases: dysregulation of an innate inflammatory pathway." Adv Immunol 121: 41-89.				
5.4-61	Koster, T., F. R. Rosendaal, E. Briet and J. P. Vandenbroucke (1994).	"John Hageman's factor and deepvein thrombosis: Leiden thrombophilia Study." Br J Haematol 87(2): 422-424.				
5.4-62	Liu, N., E. A. Tengstrand, L. Chourb and F. Y. Hsieh (2014).	"Di-22:6-bis(monoacylglycerol)phosphate: A clinical biomarker of drug-induced phospholipidosis for drug development and safety assessment." Toxicol Appl Pharmacol 279(3): 467-476.				
5.4-63	Longhurst, H. and M. Cicardi (2012).	"Hereditary angio-oedema." Lancet 379(9814): 474-481.				
5.4-64	Longhurst, H., et al. (2017).	"Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor." N Engl J Med 376(12): 1131-1140.				
5.4-65	Longhurst, H. J. and K. Bork (2019).	"Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment." Br J Hosp Med (Lond) 80(7): 391-398.				
5.4-66	Lumry, W. R., A. J. Castaldo, M. K. Vernon, M. B. Blaustein, D. A. Wilson and P. T. Horn (2010).	"The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression." Allergy Asthma Proc 31(5): 407-414.				
5.4-67	Maia, L. S. M., A. S. Moreno, M. P. L. Ferriani, F. L. Nunes, M. F. Ferraro, M. M. Dias, P. Roxo-Junior, F. C. Dias, S. O. R. Valle, S. Levy, M. L. O. Alonso, A. T. Franca, F. S. Serpa, A. A. Motta, F. G. M. Maia, D. C. Aragon, W. Sarti, W. A. Silva, Jr., S. Cichon, K. Bork and L. K. Arruda (2018).	"Genotype-phenotype correlations in Brazilian patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency." Allergy.				

第5部 臨床試験報告書

	著者	タイトル	実施期間	実施施設	掲載誌等	評価資料／参考資料
5.4-68	Martello, J. L., M. R. Woytowish and H. Chambers (2012).	"Ecallantide for treatment of acute attacks of hereditary angioedema."	Am J Health Syst Pharm 69(8): 651-657.			
5.4-69	Martinez-Saguer, I., E. Rusicke, E. Aygören-Pürsün, C. Heller, T. Klingebiel and W. Kreuz (2010).	"Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate."	Am J Obstet Gynecol 203: 131.e131-137.			
5.4-70	Maurer, M., M. Magerl, I. Ansotegui, E. Aygören-Pürsün, S. Betschel, K. Bork, T. Bowen, H. Balle Boysen, H. Farkas, A. S. Grumach, M. Hide, C. Katelaris, R. Lockey, H. Longhurst, W. R. Lumry, I. Martinez-Saguer, D. Moldovan, A. Nast, R. Pawankar, P. Potter, M. Riedl, B. Ritchie, L. Rosenwasser, M. Sanchez-Borges, Y. Zhi, B. Zuraw and T. Craig (2018).	"The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update."	Allergy 73(8): 1575-1596.			
5.4-71	McDowell, M. A., J. P. Hughes and L. G. Borrud (2006).	"Health characteristics of U.S. adults by body mass index category: results from NHANES 1999-2002."	Public Health Rep 121(1): 67-73.			
5.4-72	Nielsen, E. W., H. T. Johansen, J. Holt and T. E. Mollnes (1994).	"C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns."	Pediatr Res 35(2): 184-187.			
5.4-73	Nielsen, E., Gran JT, B. STRAUME, O. MELLBYE, H. JOHANSEN and T. MOLLNES (1996).	"Hereditary angio-oedema: new clinical observations and autoimmune screening, complement and kallikrein-kinin analyses."	Journal of Internal Medicine 239: 119-130.			
5.4-74	Nordenfelt, P., S. Dawson, C. F. Wahlgren, A. Lindfors, L. Mallbris and J. Bjorkander (2014).	"Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden."	Allergy Asthma Proc 35(2): 185-190.			
5.4-75	Nordenfelt, P., M. Nilsson, J. Bjorkander, L. Mallbris, A. Lindfors and C. F. Wahlgren (2016).	"Hereditary Angioedema in Swedish Adults: Report From the National Cohort."	Acta Derm Venereol 96(4): 540-545.			
5.4-76	Nussberger, J., M. Cugno, C. Amstutz, M. Cicardi, A. Pellacani and A. Agostoni (1998).	"Plasma bradykinin in angio-oedema."	Lancet 351(9117): 1693-1697.			
5.4-77	Nussberger, J., M. Cugno and M. Cicardi (2002).	"Bradykinin-mediated angioedema."	N Engl J Med 347(8): 621-622.			
5.4-78	Ohsawa, I., D. Honda, S. Nagamachi, A. Hisada, M. Shimamoto, H. Inoshita, S. Mano and Y. Tomino (2015).	"Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema: survey data from 94 physicians in Japan."	Ann Allergy Asthma Immunol 114(6): 492-498.			
5.4-79	Pappalardo, E., M. Cicardi, C. Duponchel, A. Carugati, S. Choquet, A. Agostoni and M. Tosi (2000).	"Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema."	J Allergy Clin Immunol 106(6): 1147-1154.			
5.4-80	Patston, P. A., P. Gettins, J. Beechem and M. Schapira (1991).	"Mechanism of serpin action: evidence that C1 inhibitor functions as a suicide substrate."	Biochemistry 30(36): 8876-8882.			
5.4-81	Psarros, F., N. Koutsostathis, E. Farmaki, M. G. Speletas and A. E. Germeis (2014).	"Hereditary angioedema in Greece: the first results of the greek hereditary angioedema registry."	Int Arch Allergy Immunol 164(4): 326-332.			
5.4-82	Riedl, M. (2012).	"Hereditary angioedema therapies in the United States: movement toward an international treatment consensus."	Clin Ther 34(3): 623-630.			
5.4-83	Roche, O., A. Blanch, T. Caballero, N. Sastre, D. Callejo and M. Lopez-Trascasa (2005).	"Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain."	Ann.Allergy Asthma Immunol. 94(4): 498-503.			
5.4-84	Sanchez-Osorio, M., A. Duarte-Rojo, B. Martinez-Benitez, A. Torre and M. Uribe (2007).	"Anabolic-androgenic steroids and liver injury."	Liver Int 28(2): 278-282.			
5.4-85	Saxena, P., P. Thompson, Y. d'Udekem and I. E. Konstantinov (2011).	"Kallikrein-kinin system: a surgical perspective in post-aprotinin era."	J Surg Res 167(1): 70-77.			
5.4-86	Shah, A., T. Roberts, I. McQueen and J. Graham (1987).	"Danazol and benign intracranial hypertension."	British Med J 294: 1323.			
5.4-87	Statistics Bureau of Japan (2019).	"Japan Statistical Yearbook 2020."				
5.4-88	Stray-Pedersen, A., T. G. Abrahamsen and S. S. Froland (2000).	"Primary immunodeficiency diseases in Norway."	J Clin Immunol 20(6): 477-485.			
5.4-89	Suffritti, C., A. Zanichelli, L. Maggioni, E. Bonanni, M. Cugno and M. Cicardi (2014).	"High-molecular-weight kininogen cleavage correlates with disease states in the bradykinin mediated angioedema due to hereditary c1-inhibitor deficiency."	Clin Exp Allergy.			
5.4-90	Urhausen, A., A. Torsten and K. Wilfried (2003).	"Reversibility of the effects on blood cells, lipids, liver function and hormones in former anabolic-androgenic steroid abusers."	The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 84(2-3): 369-375.			
5.4-91	uspi-takhzyro-2018 Dyax Corp (2018).	"Takhzyro (lanadelumab-flyo) injection for subcutaneous use USPI."				
5.4-92	Veronez, C. L., A. S. Moreno, R. N. Constantino-Silva, L. S. M. Maia, M. P. L. Ferriani, F. F. M. Castro, S. R. Valle, V. K. Nakamura, N. Cagini, R. F. Goncalves, E. Mansour, F. S. Serpa, G. A. Coelho Dias, M. A. Piccirillo, E. Toledo, M. de Souza Bernardes, S. Cichon, C. Stieber, L. K. Arruda, J. B. Pesquero and A. S. Grumach (2018).	"Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor and F12 Mutations in 42 Brazilian Families."	J Allergy Clin Immunol Pract 6(4): 1209-1216 e1208.			
5.4-93	Weiss, A. S., J. I. Gallin and A. P. Kaplan (1974).	"Fletcher factor deficiency. A diminished rate of Hageman factor activation caused by absence of prekallikrein with abnormalities of coagulation, fibrinolysis, chemotactic activity, and kinin generation."	J Clin Invest 53(2): 622-633.			

第5部 臨床試験報告書

	著者	タイトル	実施期間	実施施設	掲載誌等	評価資料／参考資料
5.4-94	Weller, K., A. Groffik, M. Magerl, N. Tohme, P. Martus, K. Krause, M. Metz, P. Staubach and M. Maurer (2013). "Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score." Allergy 68(9): 1185-1192.					
5.4-95	Weller, K., M. Magerl, A. Peveling-Oberhag, P. Martus, P. Staubach and M. Maurer (2016). "The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference." Allergy 71(8): 1203-1209.					
5.4-96	Wu Y, Chen S, Li T, Liu J, Lan M and C. Y (2007). "Intracranial Hypertension Associated with Danazol Withdrawal: A Case Report." Acta Neurol Taiwan 16: 173-176.					
5.4-97	Wuepper, K. D. (1973). "Prekallikrein deficiency in man." J Exp Med 138(6): 1345-1355.					
5.4-98	Zanichelli, A., F. Arcoleo, M. P. Barca, P. Borrelli, M. Bova, M. Cancian, M. Cicardi, E. Cillari, C. De Carolis, T. De Pasquale, I. Del Corso, P. C. Di Rocco, M. D. Guarino, I. Massaro, P. Minale, V. Montinaro, S. Neri, R. Perricone, S. Pucci, P. Quattrocchi, O. Rossi, M. Triggiani, G. Zanierato and A. Zoli (2015). "A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy." Orphanet J Rare Dis 10: 11.					
5.4-99	Zuraw, B. L. and S. C. Christiansen (2011). "Pathophysiology of hereditary angioedema." Am J Rhinol Allergy 25(6): 373-378.					
5.4-100	Zuraw, B. L. and I. Kalfus (2012). "Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema." Am J Med 125(9): 938 e931-937.					
5.4-101	Zuraw, B. L., A. Banerji, J. A. Bernstein, P. J. Busse, S. C. Christiansen, M. Davis-Lorton, M. M. Frank, H. H. Li, W. R. Lumry, M. Riedl and U. S. H. A. A. M. A. Board (2013). "US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency." J Allergy Clin Immunol Pract 1(5): 458-467.					
5.4-102	Zuraw, B., T. Craig, M. Cicardi and H. Longhurst (2016). "O002 A randomized trial of subcutaneous C1-inhibitor for the prevention of hereditary angioedema attacks." Annals of Allergy, Asthma & Immunology 117(5): S1.					
5.4-103	Zuraw, B. L. (2018). "Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting." J Allergy Clin Immunol 141(3): 884-885.					