

## 審議結果報告書

令和 8 年 7 月 28 日  
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名]      ①オラデオ顆粒分包72mg、②同顆粒分包96mg、同顆粒分包  
108mg、同顆粒分包132mg  
[一 般 名]      ベロトラルスタット塩酸塩  
[申 請 者 名]      株式会社オーファンパシフィック  
[申請年月日]      ①令和 8 年 2 月27日、②令和 7 年 6 月30日

### [審 議 結 果]

令和 8 年 7 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 6 年 1 日、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

令和 8 年 7 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] ①オラデオ顆粒分包 72 mg  
②オラデオ顆粒分包 96 mg、同顆粒分包 108 mg、同顆粒分包 132 mg
- [一 般 名] ベロトラルスタット塩酸塩
- [申 請 者] 株式会社オーファンパシフィック
- [申請年月日] ①令和 8 年 2 月 27 日、②令和 7 年 6 月 30 日<sup>1)</sup>
- [剤形・含量] 1 包中にベロトラルスタット塩酸塩 81.33 mg、108.44 mg、122.00 mg 又は 149.11 mg  
(ベロトラルスタットとして 72 mg、96 mg、108 mg 又は 132 mg) を含有する顆粒剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、(8) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの)
- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (30 薬) 第 425 号、令和 2 年 1 月 15 日付け薬生審査  
発 0115 第 3 号)
- [審査担当部] 新薬審査第四部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の 2 歳以上 12 歳未満の小児における遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

### [効能又は効果]

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

<sup>1)</sup> 令和 7 年 6 月 30 日付けで 1 包中にベロトラルスタット塩酸塩 88.11 mg (ベロトラルスタットとして 78 mg) を含有する顆粒剤の製造販売承認申請も行われたが、令和 7 年 12 月に米国で承認された製剤規格にあわせるため、当該製剤の申請は取り下げられ、新たにオラデオ顆粒分包 72 mg が申請された。

[用法及び用量]

通常、2歳以上12歳未満の小児には、ベロトラルスタットとして下記の体重別の用量を、1日1回、食後又は食事とともに経口投与する。

15 kg 以上 24 kg 未満：ベロトラルスタットとして 72 mg

24 kg 以上 32 kg 未満：ベロトラルスタットとして 96 mg

32 kg 以上 40 kg 未満：ベロトラルスタットとして 108 mg

40 kg 以上：ベロトラルスタットとして 132 mg

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

令和 8 年 6 月 11 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販 売 名] ①オラデオ顆粒分包 72 mg  
②オラデオ顆粒分包 96 mg、同顆粒分包 108 mg、同顆粒分包 132 mg
- [一 般 名] ベロトラルスタット塩酸塩
- [申 請 者] 株式会社オーファンパシフィック
- [申請年月日] ①令和 8 年 2 月 27 日、②令和 7 年 6 月 30 日<sup>1)</sup>
- [剤形・含量] 1 包中にベロトラルスタット塩酸塩 81.33 mg、108.44 mg、122.00 mg 又は 149.11 mg (ベロトラルスタットとして 72 mg、96 mg、108 mg 又は 132 mg) を含有する顆粒剤

## [申請時の効能・効果]

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

## [申請時の用法・用量]

通常、2 歳以上 12 歳未満の小児には、ベロトラルスタットとして下記の体重別の用量を、1 日 1 回、食後又は食事とともに経口投与する。

12 kg 以上 24 kg 未満：ベロトラルスタットとして 72 mg

24 kg 以上 32 kg 未満：ベロトラルスタットとして 96 mg

32 kg 以上 40 kg 未満：ベロトラルスタットとして 108 mg

40 kg 以上：ベロトラルスタットとして 132 mg

<sup>1)</sup> 令和 7 年 6 月 30 日付けで 1 包中にベロトラルスタット塩酸塩 88.11 mg (ベロトラルスタットとして 78 mg) を含有する顆粒剤の製造販売承認申請も行われたが、令和 7 年 12 月に米国で承認された製剤規格にあわせるため、当該製剤の申請は取り下げられ、新たにオラデオ顆粒分包 72 mg が申請された。

[目 次]

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....                | 3  |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....                       | 3  |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                  | 3  |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                | 4  |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                     | 4  |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... | 4  |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....          | 7  |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....         | 14 |
| 9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....                          | 14 |
| 10. その他 .....                                        | 14 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

オラデオ顆粒分包 72 mg、同顆粒分包 96 mg、同顆粒分包 108 mg 及び同顆粒分包 132 mg（本剤）の有効成分であるベロトラルスタット塩酸塩（本薬）は、米 BioCryst Pharmaceuticals 社が創製した低分子の血漿カリクレイン（pKal）阻害薬である。

遺伝性血管性浮腫（HAE）は、指定難病「原発性免疫不全症候群」（平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号 指定番号 65）の一つであり、外傷、医学的処置又は歯科処置、精神的ストレス、ホルモン変化等の要因により、皮膚、咽頭、喉頭、消化管等の様々な部位に血管性浮腫発作（HAE 発作）を繰り返す常染色体顕性遺伝性疾患である。HAE 患者では、ブラジキニン産生に寄与している pKal 等を不活性化させる補体 C1 エステラーゼ阻害因子（C1-INH）が、遺伝子 *SERPING-1* の変異により量的又は機能的に低下している。過剰産生したブラジキニンにより、過度の血管拡張、血管透過性亢進及び平滑筋収縮が引き起こされ、臨床症状としての血管性浮腫が生じる。HAE は身体機能、精神的健康等へ有害な影響を与え、特に喉頭に浮腫が生じた場合は窒息により死に至ることもあり、生命予後に関わることから適切な治療が必要である（国内ガイドライン）。

HAE の治療は、大別して発作発現時の治療と発作の発症抑制の二つに分けられる。本邦では、長期的な HAE 発作の発症抑制薬として、本薬を有効成分とするオラデオカプセル 150 mg（カプセル剤）が、成人及び 12 歳以上の小児における「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」を効能・効果として 2021 年 1 月に製造販売承認されている。その他、同じく pKal 阻害薬であるラナデルマブ製剤、活性型血液凝固第 XII 因子阻害薬であるガラダシマブ製剤、及び人 C1-インアクチベーター製剤（皮下注用）がそれぞれ承認されているが、本薬カプセル剤、ラナデルマブ製剤及びガラダシマブ製剤は 12 歳未満の小児に対する適応がなく、人 C1-インアクチベーター製剤（皮下注用）は 8 歳未満の小児等を対象とした臨床試験成績は得られていない。

2 歳以上の小児患者に対して適用可能な剤形として本剤の開発が進められ、2 歳以上 12 歳未満の小児における HAE の急性発作の発症抑制に対する本剤の臨床開発は 2022 年 10 月より開始された。今般、海外臨床試験成績等に基づき、2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者に対する本剤の製造販売承認申請が行われた。なお、当初の申請では 1 包中にベロトラルスタット塩酸塩 88.11 mg（ベロトラルスタットとして 78 mg）を含有する顆粒剤の製造販売承認申請も行われたが、令和 7 年 12 月に米国で承認された製剤規格に合わせるため、当該製剤の申請は取り下げられ、新たにオラデオ顆粒分包 72 mg が申請された。海外では、本剤は、米国で 2025 年 12 月に承認されており、欧州では 2025 年 5 月に承認申請がなされ、2026 年 5 月時点において審査中である。

なお、本薬は、2020 年 1 月に「遺伝性血管性浮腫の発作抑制」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（30 薬）第 425 号）。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、本剤は剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質に関する資料が提出されている。本報告書では新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は既承認製剤（カプセル剤）の初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は既承認製剤（カプセル剤）の初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、幼若動物を用いた試験及び不純物の毒性試験の成績が提出された。

##### 5.1 幼若動物を用いた試験

幼若ラットを用いた反復投与毒性試験が実施された（表 1）。リン脂質症に関連した変化として胆管及び全身のマクロファージに空胞変性が認められた。既承認製剤（カプセル剤）申請時に提出された成獣ラットを用いた反復投与毒性試験の所見と比較して、幼若動物で新たな毒性所見は認められなかった。幼若ラットを用いた反復投与毒性試験での無毒性量（50 mg/kg/日）における生後 69 日の血漿中本薬曝露量（AUC<sub>0-24h,ss</sub>：16,800 ng・h/mL）は、小児 HAE 患者に申請用法・用量を投与したときの最大推定曝露量（AUC<sub>0-24h,ss</sub>：2,882 ng・h/mL）（6.2.2 項参照）の約 5.8 倍であった。

表 1 幼若動物を用いた毒性試験成績の概略

| 試験系                     | 投与経路 | 投与期間                                   | 用量<br>(mg/kg/日)              | 主な所見                                                                                                                                                                        | 無毒性量<br>(mg/kg/日) | 添付資料<br>CTD |
|-------------------------|------|----------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------|
| 雌雄<br>幼若ラット<br>(Wistar) | 経口   | 出生後 21～69 日<br>(1 回/日)<br>＋<br>休薬 4 週間 | 0 <sup>a)</sup> 、5、<br>20、50 | ≥20：胆管上皮細胞の肥大及び細胞質空胞化、<br>腸間膜リンパ節の洞のマクロファージ空胞化<br>50：コレステロール濃度の上昇、ナトリウム濃<br>度の低下、尿 pH の低下、肝重量増加、副腎皮<br>質空胞化、下顎リンパ節の洞・回腸及び空腸の<br>粘膜固有層・脾臓の白髄におけるマクロファージ<br>空胞化<br><br>回復性：あり | 50 <sup>b)</sup>  | 4.2.3.5.4.2 |

a) 脱イオン水

b) 認められた全ての所見について、関連する異常がないこと又は軽微であることから、毒性とは判断されなかった。

##### 5.2 不純物の毒性試験

ニトロソアミン原薬関連不純物（NDSRI）である *N*-ニトロソベロトラルスタット<sup>2)</sup>について、細菌を用いた復帰突然変異試験（Enhanced Ames 試験）が実施され、変異原性は認められなかった。

##### 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤の臨床使用に当たって、既承認製剤（カプセル剤）と比較して毒性学的観点から新たな懸念は認められていないと判断した。

#### 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

##### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際して実施された海外第Ⅲ相試験（304 試験）ではカプセル剤及び顆粒剤<sup>3)</sup>が用いられた。血漿中本薬濃度は LC-MS/MS（定量下限：1.0 ng/mL）により測定された。

<sup>2)</sup> (R)-1-(3-(Aminomethyl)phenyl)-N-(5-((3-cyanophenyl)((cyclopropylmethyl)(nitroso)amino)methyl)-2-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide

<sup>3)</sup> 1 包中にベロトラルスタット塩酸塩 88.11 mg（ベロトラルスタットとして 78 mg）を含有する顆粒剤、並びにオラデオ顆粒分包 96 mg 及び同顆粒分包 108 mg。これらの製剤は、分包される顆粒の数のみが異なる。

なお、カプセル剤と顆粒剤との生物学的同等性評価は実施されていない。

## 6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験に関する資料として、2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（304 試験）及び母集団薬物動態解析の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、製剤の用量は遊離塩基換算量として記載した。

### 6.2.1 患者における検討

#### 6.2.1.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.3.2.1：304 試験（2022 年 10 月～継続中（2024 年 9 月データカットオフ）））

2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者を対象とした 304 試験（7.1 項参照）において、体重に応じた用量で本薬を 1 日 1 回経口投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。

表 2 定常状態における本薬の薬物動態パラメータ

| 集団                            | 体重区分                            | 用量<br>(製剤)        | 例数              | C <sub>trough,ss</sub><br>(ng/mL)  | C <sub>max,ss</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>0-6h,ss</sub><br>(ng・h/mL) |
|-------------------------------|---------------------------------|-------------------|-----------------|------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| 2 歳以上 12 歳未満の小児 <sup>a)</sup> | 12 kg <sup>b)</sup> 以上 24 kg 未満 | 78 mg<br>(顆粒剤)    | 4               | 88.13 (54.5)<br>(6) <sup>c)</sup>  | —                              | —                                   |
|                               | 24 kg 以上 32 kg 未満               | 96 mg<br>(顆粒剤)    | 9               | 83.33 (29.5)<br>(17) <sup>c)</sup> | 180.4 (37.7)<br>(9)            | 911.2 (42.1)<br>(8)                 |
|                               | 32 kg 以上 40 kg 未満               | 108 mg<br>(顆粒剤)   | 8 <sup>d)</sup> | 105.6 (43.7)<br>(12) <sup>c)</sup> | 181.1 (28.1)<br>(8)            | 874.3 (44.9)<br>(3)                 |
|                               | 40 kg 以上                        | 150 mg<br>(カプセル剤) | 7               | 114.5 (43.5)<br>(11) <sup>c)</sup> | 271.4 (40.8)<br>(7)            | 1,605 (19.3)<br>(4)                 |
| 成人 <sup>e)</sup>              |                                 | 150 mg<br>(カプセル剤) | 50              | 91.37 (34.9)<br>(50)               | 156.9 (34.0)<br>(50)           | 768.9 (35.1)<br>(50)                |

上段：幾何平均値（CV%）、下段：例数、—：算出なし

a) 304 試験

b) 304 試験で実際に組み入れられた患者の最低体重は 14.9 kg であった。

c) 投与開始又は投与量変更の後 2 週間に降に得られたサンプル数

d) 9 例組み入れられたものの、1 例はプロトコル逸脱のため解析から除外された

e) 106 試験（令和 2 年 10 月 21 日付け審査報告書「オラデオカプセル 150 mg」参照）及び 116 試験（外国人健康成人を対象に本薬 150 mg を 1 日 1 回 13 日間経口投与した第 I 相試験）

#### 6.2.2 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5.2）

健康成人又は HAE 患者を対象とした 11 試験<sup>4)</sup>で得られた血漿中本薬濃度データ（786 例、12,394 測定点）を用いて母集団薬物動態解析が実施された（NONMEM version 7.5.1）。

本薬の薬物動態は、異なる吸収速度及びラグ時間を有する 2 つの並行する一次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルにより記述された。既存のモデル（令和 2 年 10 月 21 日付け審査報告書「オラデオカプセル 150 mg」参照）で選択された共変量を踏まえ、CL/F、Q/F、V<sub>d</sub>/F 及び V<sub>p</sub>/F に対して体重、早い吸収の速度定数に対して投与量及び剤形、早い吸収のラグ時間に対して剤形、並びに相対的バイオアベイラビリティに対して投与量、年齢及び剤形を考慮したモデルが基本モデルとされた。更なる共変量探索<sup>5)</sup>の結果、新たな共変量は追加されず、基本モデルが最終モデルとされた。

<sup>4)</sup> 健康成人を対象とした第 I 相試験（101 試験、103 試験、106 試験、113 試験、114 試験及び 116 試験）、並びに HAE 患者を対象とした第 II 相試験（203 試験及び 204 試験）及び第Ⅲ相試験（301 試験、302 試験及び 304 試験）

<sup>5)</sup> CL/F に対する共変量として、ベースライン時点における体重、理想体重、体格指数、年齢、性別、人種、民族、地域（日本又は日本以外）、腎機能（ベースラインの推定糸球体ろ過速度）、肝機能（ベースラインのアルブミン、ALT、AST 及び総ビリルビン）、投与量、剤形（カプセル入り原薬、カプセル入り混合薬又は顆粒剤）、投与時の食事の状況（食事中、食後又は空腹状態）、並びに対象集団（HAE 患者又は健康成人、12 歳未満の小児又は 12 歳以上の小児及び成人）が検討された。

最終モデルを用いて予測された、304 試験における用法・用量又は申請用法・用量で本薬を 1 日 1 回経口投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。

表 3 最終モデルを用いて予測された本薬反復投与時の定常状態における本薬の薬物動態パラメータ

| 集団                                | 体重区分              | 用量 <sup>a)</sup> | C <sub>trough,ss</sub><br>(ng/mL) | C <sub>max,ss</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>0-24h,ss</sub><br>(ng・h/mL) |
|-----------------------------------|-------------------|------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 2 歳以上 12 歳未満<br>の小児 <sup>b)</sup> | 12 kg 以上 24 kg 未満 | 72 mg            | 77 [29, 182]                      | 164 [88, 306]                  | 2,733 [1,357, 5,529]                 |
|                                   |                   | 78 mg            | 83 [31, 198]                      | 178 [96, 331]                  | 2,961 [1,471, 5,990]                 |
|                                   | 24 kg 以上 32 kg 未満 | 96 mg            | 84 [33, 200]                      | 165 [91, 289]                  | 2,846 [1,422, 5,711]                 |
|                                   |                   | 108 mg           | 84 [35, 188]                      | 156 [87, 274]                  | 2,740 [1,414, 5,341]                 |
|                                   | 32 kg 以上 40 kg 未満 | 132 mg           | 92 [38, 202]                      | 158 [87, 290]                  | 2,882 [1,439, 5,766]                 |
|                                   |                   | 150 mg           | 101 [41, 227]                     | 187 [105, 342]                 | 3,275 [1,635, 6,553]                 |
| 成人 <sup>c)</sup>                  |                   | 150 mg           | 78 [31, 180]                      | 133 [70, 251]                  | 2,412 [1,163, 4,981]                 |

中央値 [5 パーセンタイル値、95 パーセンタイル値]

a) いずれも 1 日 1 回経口投与

b) CDC の成長チャートに基づき発生させた仮想集団

c) 成人に対する母集団薬物動態モデルに基づき発生させた仮想集団

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者に対する本剤の用法・用量について

申請者は、2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者における本剤の申請用法・用量について、以下の観点から適切と考える旨を説明している。

2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者と、12 歳以上の小児及び成人 HAE 患者において、HAE の病態生理や期待される医薬品への反応は類似していることから（7.R.1 項参照）、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」（平成 12 年 12 月 15 日付け医薬審第 1334 号）を参考に、2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者において、成人 HAE 患者で有効性が確認された曝露量と同程度の曝露量が得られる用法・用量を決定することで、成人 HAE 患者に対する本薬の有効性を小児 HAE 患者に外挿可能と考える。

2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者を対象とした 304 試験で設定した用法・用量で投与したとき、体重 24 kg 以上 32 kg 未満及び体重 32 kg 以上 40 kg 未満の体重区分では成人 HAE 患者と同程度の曝露量が得られた一方、体重 12 kg 以上 24 kg 未満及び体重 40 kg 以上の体重区分では成人 HAE 患者と比較して曝露が高くなる傾向が認められた（6.2.1.1 項表 2 及び 6.2.2 項表 3 参照）。この結果を踏まえ、以下のとおり検討<sup>6)</sup>し、申請用法・用量を 304 試験で設定した用法・用量とは異なる設定とすることとした。

＜2 歳以上 12 歳未満かつ体重 12 kg 以上 24 kg 未満の小児 HAE 患者における用量＞

- 本薬 72 mg を投与したときの曝露は、本薬 78 mg 投与時と比較すると成人 HAE 患者での曝露に近づくものの、なお高くなると予測された（6.2.2 項参照）。しかしながら、304 試験において本薬 78 mg を投与したときの安全性上の明らかな懸念は認められていないこと（7.2 項参照）を踏まえると、本薬の有効性及び安全性を確保可能な用法・用量として本薬 72 mg と設定することは適切である。

＜2 歳以上 12 歳未満かつ体重 40 kg 以上の小児 HAE 患者における用量＞

- 本薬 114 mg から 132 mg を投与したときの C<sub>max,ss</sub> 及び AUC<sub>0-24h,ss</sub>（中央値）はそれぞれ 136～158 ng/mL 及び 2,489～2,882 ng・h/mL と予測され、成人 HAE 患者における曝露量（6.2.2 項表 3 参照）と同程度であった。

<sup>6)</sup> 分包される顆粒 1 粒にはペロトラルスタット 6 mg が含まれるため、本薬を 6 mg 刻みで投与したときの曝露予測が行われた。

- 上記の用量の範囲では、本薬による催不整脈リスクが懸念される血漿中本薬濃度（222 ng/mL（令和2年10月21日付け審査報告書「オラデオカプセル 150 mg」参照））を下回ると考えられることから、安全性上の懸念は低い。
- 2歳以上12歳未満かつ体重40 kg以上の日本人小児の大多数は思春期又は青年期に該当すると考えられ、当該年齢範囲のHAE患者では、より若年の患者と比較してHAE発作の頻度及び重症度が増加する傾向が示唆されており、有効性の観点から  $C_{trough,ss}$  を高く維持することが重要と考えられたことから、候補用量のうち最高用量である132 mgと設定することが適切である。

機構は、304試験に組み入れられなかった、体重12 kg以上約15 kg未満の小児患者の薬物動態データを含まない母集団薬物動態モデル（6.2.2項参照）に基づき、当該小児患者での曝露量を予測することの適切性について、申請者の見解を尋ねたところ、以下のように説明された。

低体重域の小児HAE患者で現時点までに得られている薬物動態データは極めて少数であり、低年齢小児における肝機能成熟等を母集団薬物動態モデル（6.2.2項参照）で十分に評価できていないこと等も踏まえると、当該モデルによる低体重域の小児HAE患者の曝露予測結果は相当の不確実性を有すると考える。本薬の潜在的リスクとして催不整脈リスクが特定されていることも考慮すると、体重12 kg以上約15 kg未満の小児患者における本剤のベネフィット・リスクを十分に評価することは困難であることから、本剤の申請用法・用量における体重の下限を15 kgに変更する。なお、2歳以上12歳未満かつ体重15 kg以上24 kg未満の小児HAE患者に対して本薬72 mgを1日1回投与したときの  $C_{max,ss}$  及び  $AUC_{0-24h,ss}$  の予測値はそれぞれ155 ng/mL 及び 2,595 ng・h/mL である。

機構は、申請者の説明を了承し、申請時の用法・用量から変更された以下の用法・用量について、臨床薬理の観点から大きな問題はないと考える。

通常、2歳以上12歳未満の小児には、ベロトラルスタットとして下記の体重別の用量を、1日1回、食後又は食事とともに経口投与する。

15 kg 以上 24 kg 未満：ベロトラルスタットとして 72 mg

24 kg 以上 32 kg 未満：ベロトラルスタットとして 96 mg

32 kg 以上 40 kg 未満：ベロトラルスタットとして 108 mg

40 kg 以上：ベロトラルスタットとして 132 mg

## 7. 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表4に示す1試験の成績が提出された。

表4 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

| 相 | 試験名<br>(jRCT 番号等)    | 実施<br>地域 | 対象患者                        | 登録<br>例数 | 用法・用量の概略                    | 主な評価項目             |
|---|----------------------|----------|-----------------------------|----------|-----------------------------|--------------------|
| Ⅲ | 304<br>(NCT05453968) | 海外       | 2歳以上12歳未満の<br>小児Ⅰ型又はⅡ型HAE患者 | 29例      | 本薬を表6に示す体重別の用量で<br>1日1回経口投与 | 薬物動態<br>安全性<br>有効性 |

## 7.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.3.2.3 : 304 試験（2022 年 10 月～継続中（2025 年 3 月データカットオフ）））

2 歳以上 12 歳未満の小児Ⅰ型又はⅡ型 HAE 患者（表 5）（目標症例数約 30 例）を対象に、本剤の薬物動態、安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、フランス、英国、イタリア、ドイツ等の 10 カ国で実施された。

表 5 主な選択・除外基準

|          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ＜主な選択基準＞ |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 1.       | 2 歳以上 12 歳未満かつ体重 12 kg 以上                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 2.       | 以下のいずれかを満たし、HAE と診断されている                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• C1-INH タンパク量が正常基準範囲未満又は C1-INH 活性が 50%未満、かつ C4 値が正常基準範囲未満である</li> <li>• C1-INH 活性が正常基準範囲未満であった臨床検査記録がある</li> <li>• C1-INH 活性が 50%以上であるが正常基準範囲未満の患者の場合<sup>a)</sup>、スクリーニング期の評価で <i>SERPING-1</i> 遺伝子変異が認められる、あるいは再検査で C1-INH 活性が 50%未満である</li> <li>• <i>SERPING-1</i> 遺伝子変異が認められた記録がある</li> <li>• HAE 発作の発症抑制薬（血漿由来又は組換え C1-INH 製剤）投与を受けている患者の場合、C1-INH 欠損の家族歴が確認されている</li> </ul> |
| 3.       | HAE 発作の発症抑制薬の投与を受けていない患者の場合、組入れ前の 6 カ月間に 2 回以上の HAE 発作の記録がある。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 4.       | 実施国・地域の規制当局により承認されている HAE の急性発作の治療薬を使用できる。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| ＜主な除外基準＞ |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 1.       | 他の型の再発性の血管性浮腫が同時に診断されている。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

a) 結果的に 304 試験に組み入れられた患者全員が C1-INH 活性 50%未満であった。

本試験は、標準治療期<sup>7)</sup>（12 週間以上）及び本剤投与期（144 週間）で構成され、本剤投与期の用法・用量は、体重に応じて表 6 に示す用量で食事中又は食後に 1 日 1 回経口投与することと設定された。なお、用量は本剤投与期開始時点の体重に基づき決定され、本剤投与期 12 週以降、体重に基づく調節が可能とされた。

表 6 304 試験の本剤投与期における用法・用量

| 体重                | 本薬の用量         |
|-------------------|---------------|
| 12 kg 以上 24 kg 未満 | 78 mg（顆粒剤）    |
| 24 kg 以上 32 kg 未満 | 96 mg（顆粒剤）    |
| 32 kg 以上 40 kg 未満 | 108 mg（顆粒剤）   |
| 40 kg 以上          | 150 mg（カプセル剤） |

組み入れられた 29 例（体重 40 kg 以上：7 例、体重 32 kg 以上 40 kg 未満：9 例、体重 24 kg 以上 32 kg 未満：9 例、体重 12 kg 以上 24 kg 未満：4 例、以下同順）全例に本薬が投与され、薬物動態、安全性及び有効性に係る解析対象集団とされた。29 例全例が本剤投与期 12 週までを完了し、そのうち 27 例（7 例、7 例、9 例、4 例）が本剤投与期 48 週までを完了した。データカットオフ時点で、25 例（6 例、6 例、9 例、4 例）が本試験を継続中である。

試験中止例は 13.8%（4/29 例）に認められ、試験中止理由は有効性の欠如 3 例、同意撤回 1 例であった。

本剤投与期における有害事象は、86.2%（25/29 例）に認められ、主な事象は表 7 のとおりであった。死亡例及び投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象は、10.3%（3/29 例、事故、上肢骨折、急性肝炎及び不全片麻痺各 1 例、重複あり）に認められたが、いずれも治験薬との関連は否定された。

<sup>7)</sup> 試験組入れ前から使用していた発作発症抑制薬を継続使用することが可能とされた。なお、トラネキサム酸 4 例、ラナデルマブ 1 例のみが継続使用されていたが、当該薬剤は本剤投与期開始前に中止された。

副作用は、13.8% (4/29 例) に認められた。

表 7 2 例以上に発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

| 事象名        | 体重 40 kg 以上<br>(7 例) | 体重 32 kg 以上<br>40 kg 未満<br>(9 例) | 体重 24 kg 以上<br>32 kg 未満<br>(9 例) | 体重 12 kg 以上<br>24 kg 未満<br>(4 例) | 全体<br>(29 例) |
|------------|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------|
| 上咽頭炎       | 1 (14.3)             | 3 (33.3)                         | 5 (55.6)                         | 1 (25.0)                         | 10 (34.5)    |
| 上気道感染      | 2 (28.6)             | 2 (22.2)                         | 3 (33.3)                         | 1 (25.0)                         | 8 (27.6)     |
| 嘔吐         | 0                    | 2 (22.2)                         | 2 (22.2)                         | 1 (25.0)                         | 5 (17.2)     |
| 頭痛         | 1 (14.3)             | 1 (11.1)                         | 2 (22.2)                         | 0                                | 4 (13.8)     |
| ウイルス性上気道感染 | 2 (28.6)             | 1 (11.1)                         | 0                                | 0                                | 3 (10.3)     |
| 胃腸炎        | 2 (28.6)             | 0                                | 1 (11.1)                         | 0                                | 3 (10.3)     |
| 咳嗽         | 0                    | 0                                | 3 (33.3)                         | 0                                | 3 (10.3)     |
| 鼻炎         | 2 (28.6)             | 0                                | 0                                | 0                                | 2 (6.9)      |
| 耳垢分泌過多     | 1 (14.3)             | 1 (11.1)                         | 0                                | 0                                | 2 (6.9)      |
| 急性中耳炎      | 1 (14.3)             | 0                                | 1 (11.1)                         | 0                                | 2 (6.9)      |
| 咽頭炎        | 1 (14.3)             | 0                                | 1 (11.1)                         | 0                                | 2 (6.9)      |
| 耳感染        | 1 (14.3)             | 0                                | 0                                | 1 (25.0)                         | 2 (6.9)      |
| 耳痛         | 1 (14.3)             | 0                                | 0                                | 1 (25.0)                         | 2 (6.9)      |
| 気管支炎       | 0                    | 1 (11.1)                         | 1 (11.1)                         | 0                                | 2 (6.9)      |
| 消化管感染      | 0                    | 1 (11.1)                         | 1 (11.1)                         | 0                                | 2 (6.9)      |
| インフルエンザ    | 0                    | 1 (11.1)                         | 1 (11.1)                         | 0                                | 2 (6.9)      |
| 四肢痛        | 0                    | 1 (11.1)                         | 1 (11.1)                         | 0                                | 2 (6.9)      |
| 感情不安定      | 0                    | 1 (11.1)                         | 1 (11.1)                         | 0                                | 2 (6.9)      |
| 結膜炎        | 0                    | 0                                | 2 (22.2)                         | 0                                | 2 (6.9)      |
| アレルギー性鼻炎   | 0                    | 0                                | 2 (22.2)                         | 0                                | 2 (6.9)      |
| 腹痛         | 0                    | 0                                | 2 (22.2)                         | 0                                | 2 (6.9)      |
| 悪心         | 0                    | 0                                | 2 (22.2)                         | 0                                | 2 (6.9)      |
| インフルエンザ様疾患 | 0                    | 0                                | 2 (22.2)                         | 0                                | 2 (6.9)      |
| 口腔咽頭痛      | 0                    | 0                                | 1 (11.1)                         | 1 (25.0)                         | 2 (6.9)      |
| 発熱         | 0                    | 0                                | 1 (11.1)                         | 1 (25.0)                         | 2 (6.9)      |
| 眼挫傷        | 0                    | 0                                | 1 (11.1)                         | 1 (25.0)                         | 2 (6.9)      |
| 発疹         | 0                    | 0                                | 1 (11.1)                         | 1 (25.0)                         | 2 (6.9)      |
| 頭部損傷       | 0                    | 0                                | 0                                | 2 (50.0)                         | 2 (6.9)      |

例数 (%)

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の 2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者に対する開発計画について、以下のように説明している。

HAE は遺伝性疾患であり、成人と小児で、HAE の原因、発作の発症機序、症状の特徴及び診断基準は類似している。また、本薬の標的である pKal の濃度が成長及び発達により影響を受けることを示唆する知見は確認されていないことも踏まえると、成人及び 12 歳以上の小児に対して既承認製剤（カプセル剤）を投与したときと同程度の曝露が得られれば、成人及び 12 歳以上の小児を対象とした臨床試験で得られた有効性及び安全性データを 2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者へ外挿可能と考える。

本邦における本剤の開発計画時点で、304 試験の組入れは既に終了していた。また、申請者が実施した本邦でのフィージビリティ調査の結果、小児 HAE 患者を対象とした臨床試験に参加可能と想定される 2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者は 1 例であり、国内での臨床試験の実施は困難であった。成人及び 12 歳以上の小児 HAE 患者に対する開発において、本薬の薬物動態、有効性及び安全性に明らかな国内外差が認められていないことを考慮し、日本人小児患者を対象とした臨床試験を実施せずに、外国人小児患者を対象とした 304 試験成績を用いた外挿戦略に基づき、2 歳以上 12 歳未満の日本人小児 HAE 患者における本剤の有効性及び安全性を説明することとした。

機構は、以下のように考える。

本来であれば、304 試験に本邦からも参加し、その試験成績を用いて 2 歳以上 12 歳未満の日本人小児 HAE 患者に対する本薬の薬物動態、有効性及び安全性を説明することが適切であった。しかしながら、304 試験への本邦からの参加が不可能となった状況下において、日本人小児 HAE 患者を対象とした追加の臨床試験を新たに実施することに関しては、HAE が極めて希少な疾病であり、困難であった旨の申請者の説明については理解可能である。成人及び 12 歳以上の小児 HAE 患者において本薬の薬物動態、有効性及び安全性に明らかな民族差が認められていないことから（令和 2 年 10 月 21 日付け審査報告書「オラデオカプセル 150 mg」参照）、「希少疾病等に用いる医薬品について海外においてのみ検証的な臨床試験が実施されている場合における日本人データに係る基本的考え方について」（令和 6 年 10 月 23 日付け医薬薬審発 1023 第 3 号）も踏まえ、304 試験の成績を中心とした臨床データパッケージにより、2 歳以上 12 歳未満の日本人小児 HAE 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

## 7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

成人と小児における HAE の病態生理は類似しており、申請用法・用量で本剤を投与したとき、成人 HAE 患者で有効性が確認された曝露量と同程度の曝露量が得られると考えられる（6.2.2 及び 6.R.1 項参照）ことから、小児 HAE 患者においても成人 HAE 患者と同様の有効性が期待できる。加えて、304 試験において副次評価項目とした 48 週時までの HAE 発作<sup>8)</sup>の発現頻度（回／月）、及び発現頻度のベースラインからの減少率（正の値は頻度の減少、負の値は頻度の増加を示す）は、それぞれ表 8 及び図 1 のとおりであり、本剤投与による発作発現頻度の低下が認められた。

表 8 HAE 発作の発現頻度（回／月<sup>a)</sup>）（304 試験）

|           | 体重 40 kg 以上<br>(7 例) | 体重 32 kg 以上<br>40 kg 未満<br>(9 例) | 体重 24 kg 以上<br>32 kg 未満<br>(9 例) | 体重 12 kg 以上<br>24 kg 未満<br>(4 例) | 全体<br>(29 例) |
|-----------|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------|
| 標準治療期     | 1.188±0.8325         | 1.660±1.2896                     | 1.767±1.6828                     | 1.136±1.0285                     | 1.507±1.2730 |
| 1 日目～12 週 | 0.958±0.8913         | 0.297±0.3972                     | 0.631±0.7369                     | 0.415±0.4200                     | 0.577±0.6748 |
| 13～48 週   | 0.363±0.2169         | 0.993±1.1600                     | 0.398±0.5900                     | 0.392±0.4495                     | 0.573±0.7732 |
| 1 日目～48 週 | 0.511±0.3542         | 0.654±0.5672                     | 0.457±0.5984                     | 0.398±0.4377                     | 0.523±0.5008 |

平均値±標準偏差

a) 1 カ月間は 28 日間（4 週間）と定義された。

<sup>8)</sup> 親又は介護者が発作（又は発作と疑われるもの）を発作日誌に記録した。そのうち、①少なくとも 1 つ以上の腫脹の症状を有し、② HAE 発作以外に説明可能な別の要因（アレルギー反応、ウイルス性感冒等）がなく、③発作が単発の発作（前回の発作の終了から 24 時間超が経過して始まった発作のこと。前回の発作の終了から 24 時間以内に始まった発作は前回の発作に含める。）であり、④未治療である場合、24 時間を超えて持続した発作を HAE 発作として定義した。

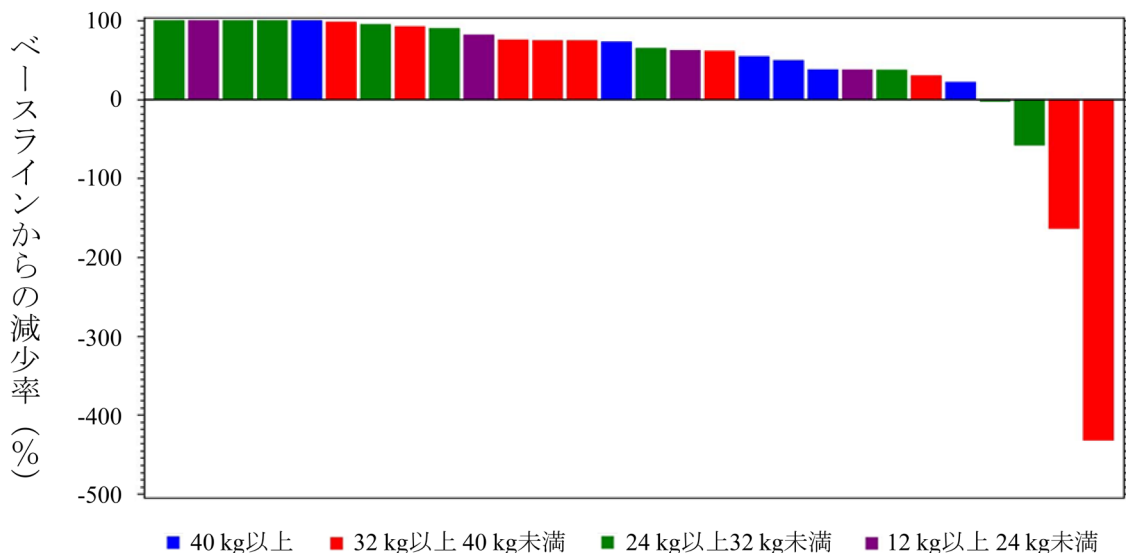


図 1：48 週目までにおける HAE 発作の発現頻度のベースラインからの減少率のウォーターフォールプロット  
(304 試験、ベースラインでの HAE 発作が 1 回／月以上であった集団)

機構は、以下のように考える。

304 試験において、対照群との比較ではないものの、ベースラインと比較して HAE 発作発現頻度の減少が認められている。成人と小児における HAE の病態生理の類似性、及び申請用法・用量によって成人 HAE 患者で有効性が確認された曝露量と同程度の曝露量が小児 HAE 患者でも得られると考えられること（6.2.2 及び 6.R.1 項参照）を踏まえると、成人及び 12 歳以上の小児を対象とした臨床試験で得られた有効性データを 2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者に外挿し、小児 HAE 患者においても成人 HAE 患者と同様の有効性が期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

### 7.R.3 安全性について

申請者は、小児 HAE 患者における本剤の安全性について、小児 HAE 患者を対象とした 304 試験成績及び成人 HAE 患者を対象とした国内外の臨床試験 3 試験の併合データに基づき、以下のように説明している。

304 試験の本剤投与期に認められた有害事象の発現割合及び 100 人・年当たりの発現率は、体重区分によらず同程度であり、成人 HAE 患者における発現割合とも類似していた（表 9）。

表 9 本剤の安全性の概要

|                | 2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者 <sup>a)</sup> |                      |                      |                      |                 | 成人及び 12 歳以上の小児 HAE 患者 <sup>b)</sup> |
|----------------|--------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------|-------------------------------------|
|                | 体重 40 kg 以上                          | 体重 32 kg 以上 40 kg 未満 | 体重 24 kg 以上 32 kg 未満 | 体重 12 kg 以上 24 kg 未満 | 全集団             | 全集団                                 |
| 例数             | 7                                    | 9                    | 9                    | 4                    | 29              | 213                                 |
| 総曝露期間 (人・年)    | 12.3                                 | 11.7                 | 12                   | 4                    | 40              | 160.5                               |
| 有害事象           | 6 (85.7) 259.6                       | 7 (77.8) 256         | 9 (100) 525          | 3 (75.0) 425.3       | 25 (86.2) 354.6 | 177 (83.1) 643.6                    |
| 重篤な有害事象        | 2 (28.6) 24.3                        | 0                    | 1 (11.1) 8.3         | 0                    | 3 (10.3) 10     | 16 (7.5) 12.5                       |
| 死亡             | 0                                    | 0                    | 0                    | 0                    | 0               | 0                                   |
| 試験中止に至った有害事象   | 0                                    | 0                    | 0                    | 0                    | 0               | 21 (9.9) 18.7                       |
| 副作用            | 0                                    | 2 (22.2) 17.1        | 2 (22.2) 16.7        | 0                    | 4 (13.8) 10     | 91 (42.7) 147.7                     |
| 2 例以上に発現した有害事象 |                                      |                      |                      |                      |                 |                                     |
| 上咽頭炎           | 1 (14.3) 8.1                         | 3 (33.3) 34.1        | 5 (55.6) 66.7        | 1 (25.0) 25          | 10 (34.5) 35    | 66 (31.0) 86.6                      |
| 上気道感染          | 2 (28.6) 16.2                        | 2 (22.2) 17.1        | 3 (33.3) 33.3        | 1 (25.0) 50          | 8 (27.6) 25     | 27 (12.7) 18.7                      |
| 嘔吐             | 0                                    | 2 (22.2) 17.1        | 2 (22.2) 16.7        | 1 (25.0) 25          | 5 (17.2) 12.5   | 21 (9.9) 16.8                       |
| 頭痛             | 1 (14.3) 16.2                        | 1 (11.1) 8.5         | 2 (22.2) 25          | 0                    | 4 (13.8) 15     | 30 (14.1) 28                        |
| ウイルス性上気道感染     | 2 (28.6) 40.6                        | 1 (11.1) 8.5         | 0                    | 0                    | 3 (10.3) 15     | 6 (2.8) 3.7                         |
| 胃腸炎            | 2 (28.6) 16.2                        | 0                    | 1 (11.1) 8.3         | 0                    | 3 (10.3) 7.5    | 9 (4.2) 7.5                         |
| 咳嗽             | 0                                    | 0                    | 3 (33.3) 33.3        | 0                    | 3 (10.3) 10     | 6 (2.8) 3.7                         |
| 鼻炎             | 2 (28.6) 16.2                        | 0                    | 0                    | 0                    | 2 (6.9) 5       | 9 (4.2) 6.9                         |
| 耳垢分泌過多         | 1 (14.3) 8.1                         | 1 (11.1) 8.5         | 0                    | 0                    | 2 (6.9) 5       | 0                                   |
| 急性中耳炎          | 1 (14.3) 16.2                        | 0                    | 1 (11.1) 16.7        | 0                    | 2 (6.9) 10      | 0                                   |
| 咽頭炎            | 1 (14.3) 8.1                         | 0                    | 1 (11.1) 8.3         | 0                    | 2 (6.9) 5       | 5 (2.3) 3.1                         |
| 耳感染            | 1 (14.3) 8.1                         | 0                    | 0                    | 1 (25.0) 25          | 2 (6.9) 5       | 4 (1.9) 4.4                         |
| 耳痛             | 1 (14.3) 8.1                         | 0                    | 0                    | 1 (25.0) 25          | 2 (6.9) 5       | 1 (0.5) 0.6                         |
| 気管支炎           | 0                                    | 1 (11.1) 8.5         | 1 (11.1) 8.3         | 0                    | 2 (6.9) 5       | 12 (5.6) 8.1                        |
| 消化管感染          | 0                                    | 1 (11.1) 8.5         | 1 (11.1) 8.3         | 0                    | 2 (6.9) 5       | 2 (0.9) 1.9                         |
| インフルエンザ        | 0                                    | 1 (11.1) 8.5         | 1 (11.1) 8.3         | 0                    | 2 (6.9) 5       | 13 (6.1) 10                         |
| 四肢痛            | 0                                    | 1 (11.1) 17.1        | 1 (11.1) 8.3         | 0                    | 2 (6.9) 7.5     | 4 (1.9) 2.5                         |
| 感情不安定          | 0                                    | 1 (11.1) 8.5         | 1 (11.1) 8.3         | 0                    | 2 (6.9) 5       | 0                                   |
| 結膜炎            | 0                                    | 0                    | 2 (22.2) 16.7        | 0                    | 2 (6.9) 5       | 4 (1.9) 3.1                         |
| アレルギー性鼻炎       | 0                                    | 0                    | 2 (22.2) 25          | 0                    | 2 (6.9) 7.5     | 1 (0.5) 0.6                         |
| 腹痛             | 0                                    | 0                    | 2 (22.2) 25          | 0                    | 2 (6.9) 7.5     | 28 (13.1) 25.5                      |
| 悪心             | 0                                    | 0                    | 2 (22.2) 16.7        | 0                    | 2 (6.9) 5       | 23 (10.8) 18.1                      |
| インフルエンザ様疾患     | 0                                    | 0                    | 2 (22.2) 16.7        | 0                    | 2 (6.9) 5       | 0                                   |
| 口腔咽頭痛          | 0                                    | 0                    | 1 (11.1) 8.3         | 1 (25.0) 25          | 2 (6.9) 5       | 10 (4.7) 8.1                        |
| 発熱             | 0                                    | 0                    | 1 (11.1) 8.3         | 1 (25.0) 25          | 2 (6.9) 5       | 3 (1.4) 1.9                         |
| 眼挫傷            | 0                                    | 0                    | 1 (11.1) 8.3         | 1 (25.0) 25          | 2 (6.9) 5       | 0                                   |
| 発疹             | 0                                    | 0                    | 1 (11.1) 8.3         | 1 (25.0) 25          | 2 (6.9) 5       | 5 (2.3) 3.1                         |
| 頭部損傷           | 0                                    | 0                    | 0                    | 2 (50.0) 50          | 2 (6.9) 5       | 1 (0.5) 0.6                         |

例数 (%) 総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率

a) 304 試験、b) 204 試験、301 試験及び 302 試験

カプセル剤では重要な特定されたリスクとして「肝機能障害」及び「QT 延長」が挙げられている。304 試験における肝機能障害関連の有害事象の発生率は 6.9% (7.5/100 人・年) であり、成人及び 12 歳以上の小児 HAE 患者における発生率 7.0% (16.8/100 人・年) と同等であった。また、304 試験では QT 延長 (ベースラインから 60 ms 超の QTcF 間隔延長、450 ms 超の QTcF、心臓関連の有害事象、臨床的に意味のある QT 所見、動悸や痙攣等の QT 延長を示唆する事象) は報告されなかった。

以上より、2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者に特徴的な有害事象は発生しておらず、小児集団における安全性は、204 試験、301 試験及び 302 試験で報告された成人及び 12 歳以上の小児 HAE 患者における本剤の安全性プロファイルと一致していた。

機構は、以下のように考える。

検討例数は限られているものの、304 試験において、成人及び 12 歳以上の小児 HAE 患者における本剤投与時の安全性プロファイルと比較して、現時点で新たな懸念を示唆する成績は示されていないこと

から、成人 HAE 患者に対する本剤投与時と同様の安全対策が実施されることを前提として、2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者に対する本剤投与時の安全性リスクは管理可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の想定される臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦では、12 歳未満の小児患者に対して承認されている HAE 発作の発症抑制薬は人 C1-インアクチベーター製剤（皮下注用）のみである。本剤は、2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者における負担を軽減する可能性のある、経口投与可能な新たな治療選択肢となり得ると考える。

機構は、提出された資料並びに 7.R.1、7.R.2 及び 7.R.3 項における検討を踏まえると、本剤は 2 歳以上 12 歳未満の小児患者における HAE 発作の発症抑制薬の選択肢になり得ると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 7.R.5 用法・用量について

機構は、提出された資料並びに 6.R.1、7.R.2 及び 7.R.3 項における検討を踏まえ、用法・用量を以下のとおり設定することは可能と判断した。

通常、2 歳以上 12 歳未満の小児には、ベロトラルスタットとして下記の体重別の用量を、1 日 1 回、食後又は食事とともに経口投与する。

15 kg 以上 12 kg 以上 24 kg 未満：ベロトラルスタットとして 72 mg

24 kg 以上 32 kg 未満：ベロトラルスタットとして 96 mg

32 kg 以上 40 kg 未満：ベロトラルスタットとして 108 mg

40 kg 以上：ベロトラルスタットとして 132 mg

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査等の要否について、以下のように説明している。

2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者において、成人及び 12 歳以上の小児 HAE 患者における臨床試験、並びに本邦における一般使用成績調査（全例調査）の中間結果（安全性解析対象症例数 100 例）と比較した結果、特有の副作用は認められなかったことから、本剤の 2 歳以上 12 歳未満の小児における安全性は、現時点で成人及び 12 歳以上の小児における安全性と大きな差異がないものとする。

HAE が希少疾病であり、本剤の推定使用患者数<sup>9)</sup>が限られることも考慮すると、製造販売後調査等を行わなくとも症例把握が容易であり、市販直後調査により早期の副作用情報を収集し、通常の医薬品安

<sup>9)</sup> 申請者は、本邦における 12 歳未満の小児 HAE 患者数を約 190 人、このうち治療を受ける 2 歳以上の患者数を約 26 人と推定している。

全性監視活動で長期的な安全確保を行うことが可能であることから、製造販売後調査等の追加実施は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 項における検討のとおり、現時点では 2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者において成人及び 12 歳以上の小児 HAE 患者と比較して新たな安全性上の懸念は示唆されていないこと等から、成人 HAE 患者に対する本剤投与時と同様の安全対策が実施されることを前提として、2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者に対する本剤投与時の安全性リスクは管理可能であり、現時点で製造販売後調査等の追加実施は不要とする申請者の考えは理解可能である。しかしながら、304 試験における検討例数は極めて限られること、2 歳以上 12 歳未満の日本人小児 HAE 患者に対して本剤を投与した成績は得られていないこと、並びに成人及び 12 歳以上の小児 HAE 患者におけるカプセル剤の全例調査が終了していないことを踏まえると、2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者における本剤の安全性については引き続き慎重な検討が必要である。市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において安全性に関する新たに明らかにすべき懸念事項が生じた場合や、成人及び 12 歳以上の小児 HAE 患者における全例調査の最終結果から新たな安全性に関するシグナルが認められた場合には、適宜医療現場に情報提供を行うとともに、製造販売後調査等の実施の必要性を検討する必要があると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.3.2.1、CTD 5.3.3.2.3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の 2 歳以上 12 歳未満の小児における HAE の急性発作の発症抑制に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。本品目は小児 HAE 患者の急性発作の発症抑制において新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

## 10. その他

7.R.3 項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

| 項目           | 定義                                                                                                                         |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 肝機能障害関連の有害事象 | 肝胆道系障害（SOC）の全ての PT、臨床検査（SOC）から申請者が選択した 4 つの PT（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇） |
| 心臓関連の有害事象    | 心臓障害（SOC）                                                                                                                  |

以上

## 審査報告（2）

令和 8 年 7 月 8 日

### 申請品目

[販 売 名] ①オラデオ顆粒分包 72 mg  
②オラデオ顆粒分包 96 mg、同顆粒分包 108 mg、同顆粒分包 132 mg  
[一 般 名] ベロトラルスタット塩酸塩  
[申 請 者] 株式会社オーファンパシフィック  
[申請年月日] ①令和 8 年 2 月 27 日、②令和 7 年 6 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性、臨床的位置付け及び用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の有効性、臨床的位置付け及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

#### 1.2 安全性、製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の安全性及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、臨床試験に組み入れられた症例数は極めて限られることから、製造販売後の情報収集を徹底することが重要である旨の意見が出された。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討、専門協議での議論等を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 10 に示す安全性検討事項を設定した上で、表 11 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、当面は市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動により安全性情報を収集し、海外で実施されている又は実施予定の臨床試験等を含め、新たな懸念を示唆する情報が得られた段階で製造販売後調査等の実施の要否を検討することが適切と判断した。

以上より、機構は、上記に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに対応する旨を回答した。

表 10 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

(カプセル剤における内容から変更なし)

表 11 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動                    | 有効性に関する調査・試験 | 追加のリスク最小化活動                          |
|----------------------------------|--------------|--------------------------------------|
| ・一般使用成績調査（カプセル剤）<br>・市販直後調査（顆粒剤） | 該当なし         | ・市販直後調査による情報提供（顆粒剤）<br>・患者向け資材の作成と提供 |

(下線部：今回追加)

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は希少疾病用医薬品に該当すること、本申請は小児に係る新用量医薬品としての申請であり、本邦において成人に対して一定の使用経験を有することから、本品目の再審査期間は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条の 4 第 1 項第 1 号イの規定に基づき、「6 年を超え 10 年を超えない範囲」として、6 年 1 日と設定することが適切と判断する。

### [効能・効果]

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

(変更なし)

### [用法・用量]

通常、2 歳以上 12 歳未満の小児には、ベロトラルスタットとして下記の体重別の用量を、1 日 1 回、食後又は食事とともに経口投与する。

15 kg 以上 ~~12 kg 以上~~ 24 kg 未満：ベロトラルスタットとして 72 mg

24 kg 以上 32 kg 未満：ベロトラルスタットとして 96 mg

32 kg 以上 40 kg 未満：ベロトラルスタットとして 108 mg

40 kg 以上：ベロトラルスタットとして 132 mg

(申請時より下線部追加、取消線部削除)

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

| 略語                      | 英語                                                         | 日本語                                                                            |
|-------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| ALT                     | Alanine aminotransferase                                   | アラニンアミノトランスフェラーゼ                                                               |
| AST                     | Aspartate aminotransferase                                 | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ                                                            |
| AUC                     | Area under the concentration versus time curve             | 濃度－時間曲線下面積                                                                     |
| AUC <sub>0-6h,ss</sub>  | AUC from the time of dosing to 6 hours at steady state     | 定常状態の投与後 6 時間までの AUC                                                           |
| AUC <sub>0-24h,ss</sub> | AUC from the time of dosing to 24 hours at steady state    | 定常状態の投与後 24 時間までの AUC                                                          |
| C <sub>max,ss</sub>     | Maximum plasma concentration at steady state               | 定常状態の最高血漿中濃度                                                                   |
| C <sub>trough,ss</sub>  | Trough plasma concentration at steady state                | 定常状態の血漿中トラフ濃度                                                                  |
| CDC                     | Centers for Disease Control and Prevention (United States) | 米国疾病予防管理センター                                                                   |
| CL/F                    | Apparent clearance                                         | 見かけのクリアランス                                                                     |
| CV                      | Coefficient of variation                                   | 変動係数                                                                           |
| C1                      | Complement component 1                                     | 補体 C1                                                                          |
| C1-INH                  | Complement 1 esterase inhibitor                            | 補体 C1 エステラーゼ阻害因子                                                               |
| C4                      | Complement component 4                                     | 補体 C4                                                                          |
| HAE                     | Hereditary angioedema                                      | 遺伝性血管性浮腫                                                                       |
| jRCT                    | Japan Registry of Clinical Trials                          | 臨床研究等提出・公開システム                                                                 |
| LC-MS/MS                | Liquid chromatography-tandem mass spectrometry             | 液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析                                                          |
| NDSRI                   | Nitrosamine Drug Substance-Related Impurity                | ニトロソアミン原薬関連不純物                                                                 |
| pKal                    | Plasma kallikrein                                          | 血漿カリクレイン                                                                       |
| PT                      | Preferred terms                                            | 基本語                                                                            |
| Q/F                     | Apparent inter-compartment clearance                       | コンパートメント間の見かけのクリアランス                                                           |
| QT                      | QT interval                                                | QT 間隔                                                                          |
| QTcF                    | QT interval corrected using Fridericia's method            | Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔                                                 |
| SOC                     | System organ class                                         | 器官別大分類                                                                         |
| V <sub>c</sub> /F       | Apparent central volume of distribution                    | 中央コンパートメントの見かけの分布容積                                                            |
| V <sub>p</sub> /F       | Apparent peripheral volume of distribution                 | 末梢コンパートメントの見かけの分布容積                                                            |
| カプセル剤                   | —                                                          | オラデオカプセル 150 mg                                                                |
| 機構                      | —                                                          | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構                                                             |
| 国内ガイドライン                | —                                                          | 遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema: HAE) 診療ガイドライン改訂 2023 年版 (補体 2023; 60: 103-31) |
| 本剤                      | —                                                          | オラデオ顆粒分包 72 mg、同顆粒分包 96 mg、同顆粒分包 108 mg 及び同顆粒分包 132 mg                         |
| 本薬                      | —                                                          | ベロトラルスタット塩酸塩                                                                   |

※ 生物製剤の一般名については、「(遺伝子組換え)」を省略して記載した。また、臨床試験番号については、「BCX7353-」を省略して記載した。