オラデオ顆粒分包 72 mg
オラデオ顆粒分包 96 mg
オラデオ顆粒分包 108 mg
オラデオ顆粒分包 132 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

ベロトラルスタット塩酸塩

オラデオ®顆粒分包 72 mg
オラデオ®顆粒分包 96 mg
オラデオ®顆粒分包 108 mg
オラデオ®顆粒分包 132 mg

第 1 部 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

頁
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 品質に関する試験の概略 3
1.5.2.2 非臨床試験成績の概略 3
1.5.2.3 臨床試験成績の概略 3

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

オラデオ®顆粒分包 72 mg、同 96 mg、同 108 mg 及び同 132 mg（以下、本剤という）の有効成分であるベロトラルスタット塩酸塩は血漿カリクレイン阻害作用を有する。

この有効成分を含有するオラデオ®カプセル 150 mg は、成人及び 12 歳以上の小児を対象とした遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema：HAE）の急性発作の発症抑制薬として 2021 年 1 月 22 日付で製造販売承認を取得している。

本剤は、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薬としての適用を可能とすべく顆粒剤としたものである。

本剤の起原又は発見の経緯を［2.5.1］に示す。

1.5.2　開発の経緯

本剤の開発の経緯を図 1.5-1 に示す。

1.5.2.1　品質に関する試験の概略

本剤は経口の顆粒剤であり、1 包中にベロトラルスタットとしてそれぞれ 72 mg、96 mg、108 mg 又は 132 mg を含む。詳細は［2.3.P.2］に示す。

なお、本剤の原薬は既承認のオラデオ®カプセル 150 mg と同じ製法で製造され、同じ規格及び試験方法で管理される。

1.5.2.2　非臨床試験成績の概略

［2.4］、［2.6］に示す。

1.5.2.3　臨床試験成績の概略

［2.5］に示す。

図 1.5-1　開発の経緯図

試験項目			2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	*
品質	製剤	製造方法（継続中）									
		規格及び試験方法									
		安定性(継続中)									
非臨床試験	毒性	遺伝毒性									
		生殖発生毒性 新生児を用いた試験：[redacted]319試験									
		生殖発生毒性 新生児を用いた試験：[redacted]333試験									
臨床試験	海外	BCX7353-304試験(継続中)					10				

*：2026

・数字は月を示す

・臨床試験の試験期間は最初の被験者の組入れ日から最後の被験者の最終来院日である

ベロトラルスタット塩酸塩

オラデオ®顆粒分包 72 mg
オラデオ®顆粒分包 96 mg
オラデオ®顆粒分包 108 mg
オラデオ®顆粒分包 132 mg

第 1 部 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

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本剤は 2 歳以上、12 歳未満を対象とした遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制を効能又は効果とし、ベロトラルスタットを有効成分とするコーティング顆粒剤である。

本剤は 2026 年 6 月現在、米国で承認（2025 年 12 月）されているが、その他の国では承認されていない（欧州：2025 年 5 月申請）。

参考資料として米国の添付文書（原文、和訳）及び欧州の添付文書（案）（原文、和訳）、並びに企業中核データシート（CCDS）を以下に添付する。

なお、本剤と同一の成分を有効成分とするカプセル剤は、成人及び 12 歳以上の小児を対象とした遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制を効能又は効果として、本邦では 2021 年 1 月に承認されている（販売名：オラデオ®カプセル 150 mg）。

また、2026 年 6 月現在、米国、欧州、イギリス、アラブ首長国連邦、サウジアラビア、スイス、カナダ、イスラエル、チリ、アルゼンチン、ブラジル、メキシコ、ペルー、セルビア、ボスニア・ヘルツェゴビナ、コロンビア及びトルコで承認されている。

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
ORLADEYO (berotralstat) oral pellets
Initial U.S. Approval: 2020

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1)	12/2025
Dosage and Administration (2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5)	12/2025
Warnings and Precautions (5.1)	12/2025

----------INDICATIONS AND USAGE----------

ORLADEYO is a plasma kallikrein inhibitor indicated for prophylaxis to prevent attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults and pediatric patients 2 years and older. (1)

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

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Recommended dosage in adult and pediatric patients aged 12 years and older: 150 mg capsule orally once daily with food. (2.1)
- Recommended dosage in pediatric patients aged 2 to less than 12 years is based on body weight as follows (2.2, 2.5):

Weight	Recommended Dosage (oral pellets)	Administration Instructions
12 kg to less than 24 kg	72 mg once daily	Pour directly in mouth and swallow immediately with non-acidic liquid, or, Sprinkle over 1 tablespoon (15 mL) of non-acidic soft food and consume immediately. A meal should be consumed just before or after administration.
24 kg to less than 32 kg	96 mg once daily	
32 kg to less than 40 kg	108 mg once daily	
40 kg or greater	132 mg once daily	

- See full prescribing information for recommended dosage in patients with hepatic impairment and dosage modification in patients with persistent gastrointestinal adverse reactions. (2.3, 2.4)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTH----------

- Capsules: 150 mg, 110 mg (3)
- Oral Pellets: 72 mg, 96 mg, 108 mg, or 132 mg in unit-dose packets (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

An increase in QTc interval prolongation can occur at dosages higher than the recommended dosage. Additional doses or doses of ORLADEYO higher than the recommended dosage 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 inducers: Avoid use with ORLADEYO. (7.1)
- CYP2D6, CYP3A4 or P-gp Substrates: When used concomitantly with ORLADEYO, closely monitor or modify the dosage of the substrates where minimal increases in concentration may lead to serious adverse reactions. (7.2, 12.3)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Avoid use of ORLADEYO in pediatric patients 2 years to less than 12 years of age with severe renal impairment (8.6)
- ORLADEYO is not recommended in patients with end-stage renal disease (8.6)

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

Revised: 12/2025

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage in Adults and Pediatric Patients 12 Years of Age and Older
2.2 Recommended Dosage for Pediatric Patients 2 Years to Less than 12 Years of Age
2.3 Recommended Dosage in Patients with Hepatic Impairment
2.4 Dosage Modification in Patients with Persistent GI Adverse Reactions
2.5 Administration Instructions for Oral Pellets
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Risk of QTc Interval Prolongation with Higher-Than-Recommended Dosages
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Other Drugs on ORLADEYO
7.2 Effect of ORLADEYO on 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 2 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 the prescribed once-daily dose are not recommended due to the potential for QTc interval prolongation *[see Warnings and Precautions (5.1)].*

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage in Adults and Pediatric Patients 12 Years of Age and Older

The recommended dosage of ORLADEYO capsules for adults and pediatric patients 12 years of age and older is 150 mg taken orally once daily with food.

2.2 Recommended Dosage in Pediatric Patients 2 Years to Less than 12 Years of Age

The recommended dosage of ORLADEYO oral pellets for pediatric patients 2 years to less than 12 years of age is based on the patient's body weight as provided in Table 1. Take ORLADEYO orally with food (a meal should be consumed just before or after dosing) *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

Table 1: Recommended Dosage of ORLADEYO Oral Pellets by Body Weight in Pediatric Patients 2 Years to Less than 12 Years of Age

Body Weight (kg)	Recommended Dosage of ORLADEYO Oral Pellets
12 kg to less than 24 kg	72 mg (one packet) once daily
24 kg to less than 32 kg	96 mg (one packet) once daily
32 kg to less than 40 kg	108 mg (one packet) once daily
40 kg or greater	132 mg (one packet) once daily

2.3 Recommended Dosage in Patients with Hepatic Impairment

Mild Hepatic Impairment (Child-Pugh Class A)

Adult and Pediatric Patients 2 Years of Age and Older

- No dosage modification of ORLADEYO is recommended *[see Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Moderate or Severe Hepatic Impairment (Child-Pugh Class B or C)

Adult and Pediatric Patients 12 Years of Age and Older

- Recommended dosage of ORLADEYO capsules is 110 mg taken orally once daily with food *[see Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Pediatric Patients 2 Years to Less than 12 Years of Age

- Avoid use of ORLADEYO *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

2.4 Dosage Modification in Patients with Persistent GI Adverse Reactions

Gastrointestinal (GI) reactions may occur in patients receiving ORLADEYO *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

- For adults and pediatric patients 12 years of age and older, if GI adverse reactions persist, consider a lower ORLADEYO capsules dosage of 110 mg once daily with food.
- For pediatric patients 2 to less than 12 years of age with persistent GI adverse reactions, consider the risks and benefits of continuing treatment with ORLADEYO.

2.5 Administration Instructions for Oral Pellets

Do not chew or crush ORLADEYO oral pellets because this will affect the film coating (taste masking) and result in bitter taste. Administer one packet of oral pellets as follows:

- Pour the entire contents of one packet directly into the mouth and swallow immediately with non-acidic liquid (e.g., water or milk).

OR

- Sprinkle the entire contents of one packet over approximately one tablespoon (15 mL) of soft, non-acidic food and consume immediately. Food should be at or below room temperature. Examples of soft, non-acidic foods include pudding, mashed potatoes, creamed corn, pureed peas, pureed bananas, and pureed carrots. Acidic foods such as yogurt and applesauce should not be used because they can dissolve the film coating (taste masking) and result in a bitter taste. The film coating (taste masking) remains intact for 10 minutes. If the pellets are not consumed within 10 minutes of sprinkling over food, they should be discarded.

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 body and cap with a white imprint “110” on body and a white imprint “BCX” on cap.

Oral Pellets:

- 72 mg, 96 mg, 108 mg, or 132 mg, white to off-white film-coated pellets in unit-dose packets.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risk of QTc Interval 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 the recommended dosage are not recommended. An increase in QTc interval was observed in adults at dosages higher than 150 mg once daily and was concentration dependent *[see Dosage and Administration (2) and Clinical Pharmacology (12.2)].*

6 ADVERSE REACTIONS

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

- QTc Interval 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.

Adverse Reactions in Adult and Pediatric Patients 12 Years of Age and Older

The safety of ORLADEYO is primarily based on 24-week (Part 1) data from a 3-part, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial (Trial 1) in 120 patients with Type I or II HAE who were 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 White 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 ORLADEYO 110 mg and 150 mg, 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 2 shows adverse reactions occurring in ≥10% of adult and pediatric patients aged 12 years and older in any ORLADEYO treatment group that also occurred at a higher rate than in the placebo treatment group in Trial 1.

Table 2: Adverse Reactions Observed in ≥10% of Adult and Pediatric Patients Aged 12 Years and Older with HAE 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 adverse reactions, including abdominal pain, vomiting, and diarrhea occurred more frequently in patients receiving ORLADEYO 150 mg versus ORLADEYO 110 mg or placebo. These adverse 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% to <10% and at a higher incidence in ORLADEYO-treated patients compared to placebo-treated patients 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 patients 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, one patient treated with ORLADEYO 150 mg discontinued treatment due to asymptomatic elevated transaminases (ALT >8x the upper limit of normal [ULN] and AST >3x ULN). Total bilirubin was normal. No patient receiving ORLADEYO 110 mg or placebo developed transaminase levels >3x ULN. In addition to this patient, 2 ORLADEYO-treated patients developed laboratory-related hepatic adverse reactions compared to 1 placebo-treated patient. No patient reported serious adverse reactions of elevated transaminases.

Adverse Reactions in Pediatric Patients 2 to Less than 12 Years of Age

The safety of ORLADEYO was evaluated in 29 pediatric patients aged 2 to <12 years with HAE in a multicenter, single-arm, open-label safety and pharmacokinetic study (Trial 3). Patients received ORLADEYO based on patient's body weight for at least 12 weeks, with 17 patients completing 48 weeks of treatment. No new safety signals were observed in these patients.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of ORLADEYO. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Gastrointestinal Disorders: nausea

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on ORLADEYO

P-gp Inducers

Berotralstat is a substrate of P-gp and BCRP. P-gp inducers may decrease berotralstat plasma concentration, leading to reduced efficacy of ORLADEYO. Avoid concomitant use of P-gp inducers with ORLADEYO.

7.2 Effect of ORLADEYO on Other Drugs

CYP2D6 and CYP3A4 Substrates

ORLADEYO at a dose of 150 mg is a moderate inhibitor of CYP2D6 and CYP3A4. Concomitant use of ORLADEYO with CYP2D6 or CYP3A4 substrates can increase exposure of the CYP2D6 or CYP3A4 substrates and may increase the risk of adverse reactions associated with the substrates. If ORLADEYO is concomitantly used with CYP2D6 or CYP3A4 substrates where minimal increases in the concentration of the substrates may lead to serious adverse reactions, closely monitor or modify the dosage of the CYP2D6 or CYP3A4 substrate *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Refer to the Prescribing Information of the CYP2D6 or CYP3A4 substrate.

Desogestrel

Concomitant use of ORLADEYO with desogestrel increases exposure to etonogestrel, the active metabolite of desogestrel, and may increase the risk of desogestrel-associated adverse reactions. Consider the benefits and risks when using ORLADEYO concomitantly with desogestrel *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

P-gp Substrates

ORLADEYO at 2-times the maximum recommended dose of 150 mg is a P-gp inhibitor and can increase exposure of P-gp substrates, leading to increased risk of adverse reactions associated with the substrates. Higher-than-recommended dosages of ORLADEYO are not recommended *[see Warnings and Precautions (5.1)].* If ORLADEYO is concomitantly used with P-gp substrates where minimal increases in the concentration of the substrates may lead to serious adverse reactions, closely monitor or modify the dosage of the P-gp substrate *[see Clinical Pharmacology (12.3)].* Refer to the Prescribing Information of the P-gp substrate.

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% to 4% and 15% to 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/m^2 basis) did not cause fetal structural alterations either. Berotralstat concentrations in the fetal blood were approximately 5% to 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/m^2 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/m^2 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 2 and older.

The use of ORLADEYO in pediatric patients aged 12 to <18 years with HAE is supported by evidence from an adequate and well-controlled trial (Trial 1) that included adults and a total of 6 pediatric patients aged 12 to <18 years. The safety profile and attack rate in the study were similar to those observed in adults *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14)]*. An additional 10 pediatric patients aged 12 to <18 years were enrolled in the open-label study (Trial 2).

The use of ORLADEYO in pediatric patients aged 2 to <12 years with HAE is supported by efficacy data from an adequate and well-controlled study in adults and pediatric patients aged 12 years and older (Trial 1), and pharmacokinetic and safety data from 29 pediatric patients aged 2 to less than 12 years enrolled in a multicenter, single-arm, open-label study with additional support from population pharmacokinetic analyses. Pediatric patients aged 2 to less than 12 years received a dosage of ORLADEYO based on the patient's body weight, which showed no clinically significant difference in drug exposures from those observed in adults treated with ORLADEYO 150 mg *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Pediatric patients aged 2 to less than 12 years were treated for at least 12 weeks, with 17 patients completing 48 weeks of treatment. No new safety signals were observed in pediatric patients aged 2 to less than 12 years *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

The safety and effectiveness of ORLADEYO have not been established in pediatric patients younger than 2 years of age.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of patients in clinical studies of ORLADEYO, 9 patients were 65 years of age and over in Trial 1, and 5 patients were 65 years of age and over in Trial 2 (open-label safety study). No overall differences in safety or effectiveness of ORLADEYO have been observed between patients 65 years of age and older and younger adult patients *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14)]*.

8.6 Renal Impairment

Mild to Moderate Renal Impairment:

Adult and Pediatric Patients Aged 2 Years and Older

- No dosage modification of ORLADEYO is recommended *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Severe Renal Impairment:

Adult and Pediatric Patients Aged 12 Years and Older

- No dosage modification of ORLADEYO is recommended.

Pediatric Patients Aged 2 to Less than 12 Years

- Avoid use of ORLADEYO.

End-Stage Renal Disease:

ORLADEYO has not been studied in patients with End-Stage Renal Disease (CL_{CR} <15 mL/min or eGFR <15 mL/min/1.73 m^2 or patients requiring hemodialysis) and therefore is not recommended for use in these patient populations *[see Clinical Pharmacology (12.3)].*

8.7 Hepatic Impairment

Mild Hepatic Impairment (Child-Pugh Class A):

Adult and Pediatric Patients Aged 2 Years and Older

- No dosage modification of ORLADEYO is recommended *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Moderate or Severe Hepatic Impairment (Child-Pugh B or C):

Adult and Pediatric Patients Aged 12 Years and Older

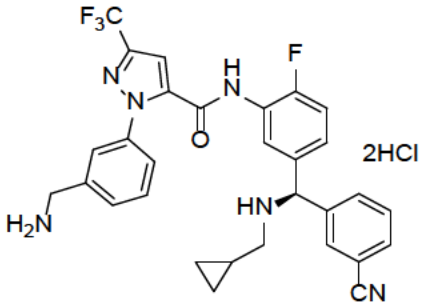
- The recommended dosage of ORLADEYO capsules is 110 mg once daily with food *[see Dosage and Administration (2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Pediatric Patients Aged 2 Years and Older

- Avoid use of ORLADEYO.

11 DESCRIPTION

ORLADEYO (berotralstat) 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 ≤4. The molecular formula is $C_{30}H_{26}F_4N_6O$ • 2HCl and the molecular weight is 635.49 (dihydrochloride).

ORLADEYO (berotralstat) capsules contain 150 mg of berotralstat (equivalent to 169.4 mg berotralstat dihydrochloride) or 110 mg of berotralstat (equivalent to 124.3 mg berotralstat dihydrochloride) in 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.

ORLADEYO (berotralstat) oral pellets are white to off-white film-coated pellets for oral administration and enclosed in a unit-dose packet containing berotralstat 72 mg (equivalent to 81.3 mg berotralstat dihydrochloride), 96 mg (equivalent to 108.4 mg berotralstat dihydrochloride), 108 mg (equivalent to 122.0 mg berotralstat dihydrochloride), or 132 mg (equivalent to 149.1 mg of berotralstat dihydrochloride). Each unit-dose packet contains the active ingredient berotralstat dihydrochloride and the inactive ingredients colloidal silicon dioxide, crospovidone, magnesium stearate, and pregelatinized starch. The oral pellets film coating contains butylated methacrylate copolymer, silicon dioxide, sodium lauryl sulphate, stearic acid, talc, and titanium dioxide.

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 maximum recommended dosage of 150 mg once daily in adults, clinically significant QTc interval prolongation was not observed. At 3-times the maximum recommended dosage, 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 in adults, the geometric mean steady-state C_{max} is 158 ng/mL (range: 110 to 234 ng/mL) and steady-state area under the curve over the dosing interval (AUC_{tau}) is 2770 ng*hr/mL (range: 1880 to 3790 ng*hr/mL). Following oral administration of berotralstat 110 mg once daily, the geometric mean steady-state C_{max} is 97.8 ng/mL (range: 63 to 235 ng/mL) and steady-state AUC_{tau} is 1600 ng*hr/mL (range: 950 to 4170 ng*hr/mL).

Berotralstat exposure (C_{max} and AUC) increases in a greater than dose-proportional manner and steady state is reached in approximately 6 to 12 days. Berotralstat accumulation at steady state is approximately 5-fold at the recommended dosage.

No clinically significant difference in the pharmacokinetics of berotralstat was observed between healthy adult subjects and 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).

No clinically significant difference in ORLADEYO exposure was observed following oral administration of either the pellets or capsules at the recommended adult dosage for 7 days.

Effect of Food

No clinically significant 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 at 2-times the maximum recommended dosage of 150 mg, the blood to plasma ratio was approximately 0.92.

Elimination

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

Metabolism

Berotralstat is metabolized by CYP2D6 and by CYP3A4 with low turnover *in vitro*. After a single oral dose of radiolabeled berotralstat at 2-times the maximum recommended dosage of 150 mg,

berotralstat 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 dose of radiolabeled berotralstat at 2-times the maximum recommended dosage of 150 mg, approximately 9% was excreted in urine (3.4% unchanged; range: 1.8 to 4.7%) and 79% was excreted in feces.

Specific Populations

In adults and pediatric patients 12 to <18 years of age, no clinically significant differences in the pharmacokinetics of ORLADEYO were observed based on age (12 to 74 years), sex, race, and body weight.

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 berotralstat 150 mg once daily was approximately 20% higher compared to adults. The higher exposure in pediatric patients 12 to <18 years of age is not considered to be clinically significant.

Based on population pharmacokinetics analyses that included pediatric patients 2 to <12 years of age, body weight was the only covariate with a clinically significant impact on the systemic exposure of berotralstat. In pediatric patients 2 to <12 years of age at the recommended dosage based on body weight, median C_{max} at steady state is expected to be up to 24% higher compared to adults. However, this difference is not considered to be clinically significant *[see Dosage and Administration (2.2*) *and Use in Special Populations (8.4)]*.

Patients with Renal Impairment

The pharmacokinetics of a single oral dose of berotralstat at 1.33-times the highest recommended dosage of 150 mg were studied in adult subjects with severe renal impairment (CL_{CR} less than 30 mL/min, estimated by Cockcroft-Gault). When compared to a concurrent cohort with normal renal function (CL_{CR} greater than 90 mL/min, estimated by Cockcroft-Gault), no clinically significant difference was observed; C_{max} was increased by 47%, while $AUC_{0\text{-last}}$ was increased by 14% *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

The pharmacokinetics of berotralstat 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 m^2 or patients requiring hemodialysis).

Patients with Hepatic Impairment

The pharmacokinetics of a single 150 mg oral dose of berotralstat were studied in adult subjects with mild, moderate, and severe hepatic function (Child-Pugh Class A, B, and C, respectively). The pharmacokinetics of berotralstat 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 $AUC_{0\text{-inf}}$ was increased by 78%. In subjects with severe hepatic impairment, C_{max} was increased by 27%, while $AUC_{0\text{-last}}$ was decreased by 5%. The median half-life of berotralstat was increased by 37% and 22% in patients with moderate and severe hepatic impairment, respectively, in comparison to healthy subjects. The percent of unbound berotralstat 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

Berotralstat is a P-gp and BCRP substrate. Cyclosporine, a P-gp and BCRP inhibitor, decreased berotralstat 150 mg C_{max} by 7%, while $AUC_{0\text{-last}}$ and $AUC_{0\text{-inf}}$ increased by 27% and 24%, respectively.

Effect of ORLADEYO on the Pharmacokinetics of Other Drugs

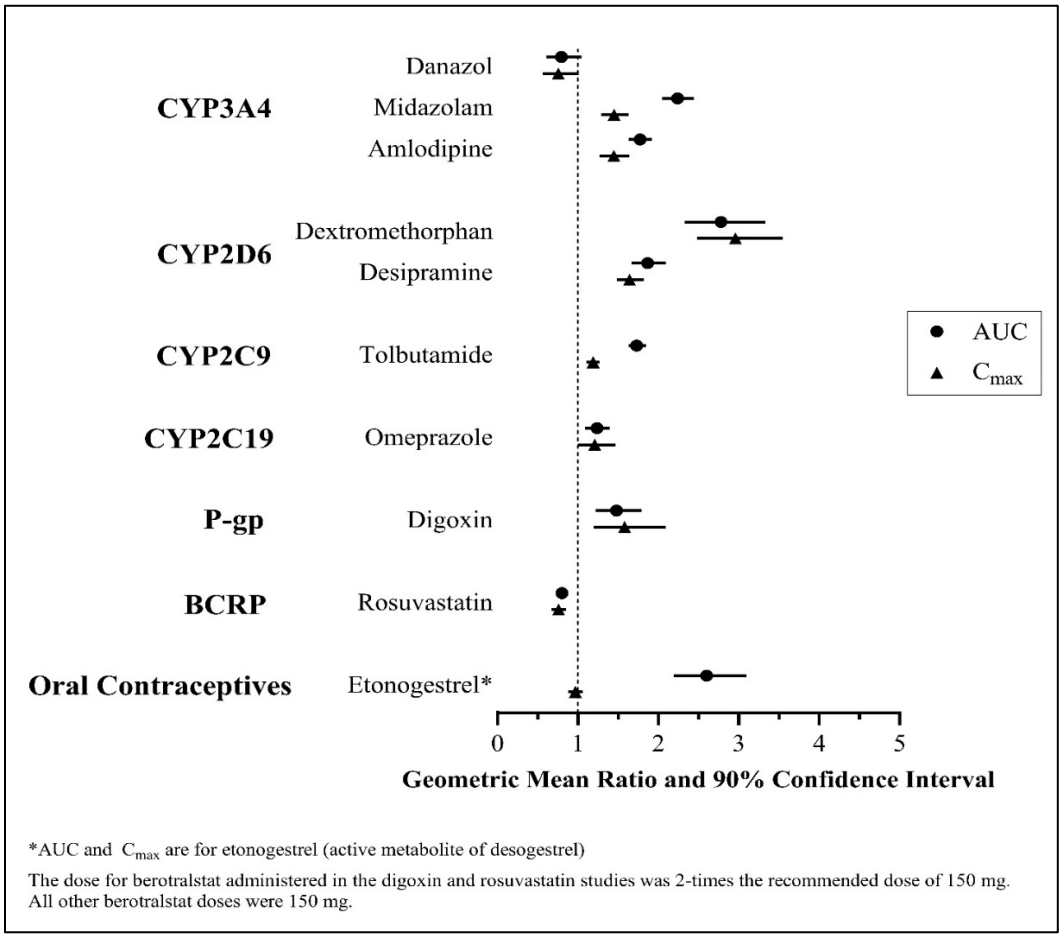
Berotralstat 150 mg once daily is a moderate inhibitor of CYP2D6 and CYP3A4, and a weak inhibitor of CYP2C9 and CYP2C19.

At 2-times the maximum recommended dosage of 150 mg, berotralstat is an inhibitor of P-gp and is not an inhibitor of BCRP (rosuvastatin exposure was decreased by approximately 20%).

In a drug interaction study conducted in healthy females of reproductive potential (N=22), concomitant administration of berotralstat 150 mg once daily with 0.15 mg/0.03 mg desogestrel/ethinyl estradiol led to a 2.6-fold increase in the $AUC_{0\text{-last}}$ of etonogestrel, the active metabolite of desogestrel.

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

Figure 1: Effect of ORLADEYO on Concomitant Medications



*AUC and C_{max} are for etonogestrel (active metabolite of desogestrel)

The dose for berotralstat administered in the digoxin and rosuvastatin studies was 2-times the recommended dose of 150 mg. All other berotralstat doses were 150 mg.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Carcinogenicity of berotralstat was evaluated in a 2-year study in Wistar rats and a 26-week study in Tg.rasH2 transgenic mice. The berotralstat 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

Berotralstat 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, berotralstat at oral doses up to 45 mg/kg/day (approximately 2-times the MRHDD on a mg/m^2 basis) showed no effect on fertility in males or females.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of ORLADEYO for the prevention of angioedema attacks in adult and pediatric 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 trial (Trial 1 [NCT3485911]).

The trial included 120 adults and pediatric patients 12 to <18 years of age 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 (ORLADEYO 110 mg, ORLADEYO 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 trial; 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 3. 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 3. Primary Efficacy Endpoint (Trial 1): Reduction in HAE Attack Rate - ITT Population (Adult and Pediatric Patients 12 Years of Age and Older)

	ORLADEYO		Placebo
	110 mg QD	150 mg QD	
Outcome	**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	-

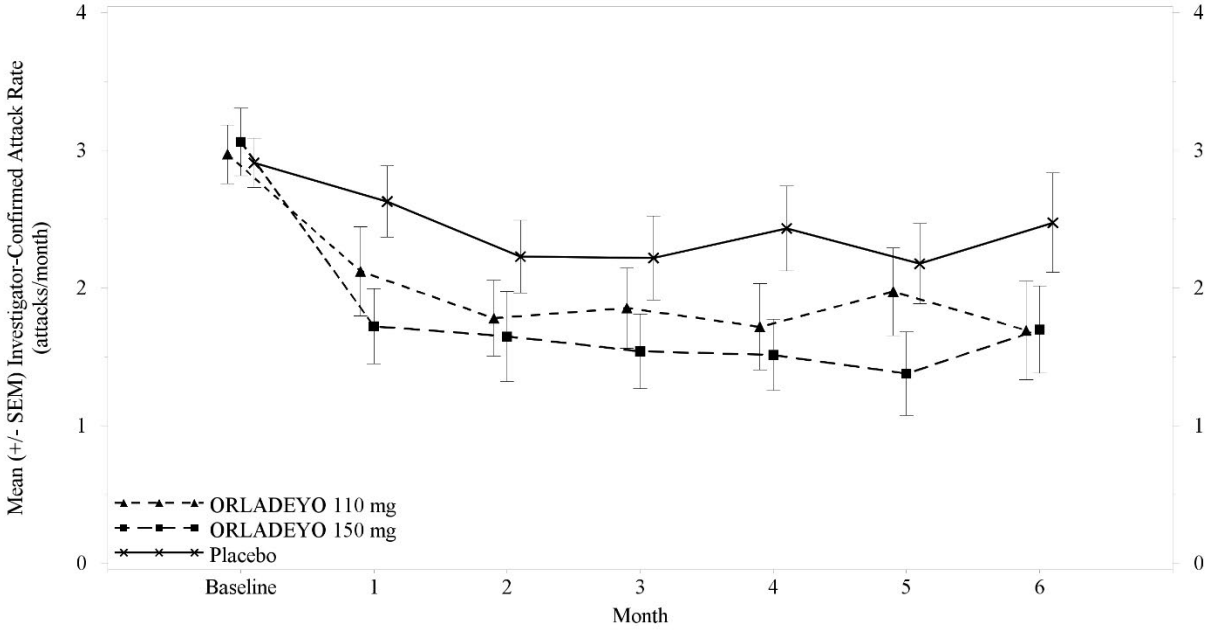
* One patient in the ITT analysis was randomized to placebo but was not treated.

† 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 (Adult and Pediatric Patients 12 Years of Age and Older)



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

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ORLADEYO (berotralstat) capsules and oral pellets are supplied as follows in Table 4:

Table 4. Dosage Form, Strength, and Package Configuration for ORLADEYO

Dosage Form	Strength	Description	Package Configuration	NDC
Capsule	110 mg	light blue opaque body and cap with a white imprint “110” on body and a white imprint “BCX” on cap	A 28-day supply of ORLADEYO is provided in a carton containing 4 child-resistant shellpacks, 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.	72769-102-01
	150 mg	white opaque body with a black imprint “150” and a light blue opaque cap with a black imprint “BCX		72769-101-01
Pellets	72 mg	white to off-white, film-coated pellets	A 28-day supply of ORLADEYO oral pellets is provided in a carton containing 4 wallets, each containing 7 child-resistant unit-dose packets. Each carton contains a tamper-evident seal. Do not use if tamper-evident seal is broken or missing.	72769-111-02
	96 mg			72769-112-02
	108 mg			72769-113-02
	132 mg			72769-114-02

Store at 20ºC to 25ºC (68ºF to 77ºF). Excursions permitted between 15ºC and 30ºC (59ºF to 86ºF) *[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.

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 a treatment for acute HAE attacks *[see Indications and Usage (1)]*.

QTc Prolongation with Higher Than Recommended Dosages

Advise patients that they should not take daily doses higher than their prescribed once-daily dose or additional doses of ORLADEYO to treat an acute attack of HAE due to risk of QTc interval prolongation *[see Indications and Usage (1) and Warnings and Precautions (5.1)].*

Administration Instructions for Oral Pellets

Instruct patients that ORLADEYO oral pellets should not be chewed or crushed because this will affect the film coating, which masks the bitter taste. Advise patients to take ORLADEYO oral pellets by pouring one packet directly into the mouth and swallowing with a non-acidic liquid (e.g., water or milk), or to sprinkle one packet over one tablespoon of soft, non-acidic food and consume immediately *[see Dosage and Administration (2.5)].*

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.

For more information, visit www.ORLADEYO.com

ORLADEYO® is a registered trademark of BioCryst Pharmaceuticals, Inc.

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

ORL:4PI

PATIENT INFORMATION

ORLADEYO® (or-luh-DAY-oh) (berotralstat) capsules, for oral use	**ORLADEYO® (or-luh-DAY-oh) (berotralstat) oral pellets**

What is ORLADEYO?

- ORLADEYO is a prescription medicine used to prevent attacks of Hereditary Angioedema (HAE) in adults and children 2 years of age and older.
- ORLADEYO is not used to treat an acute HAE attack.
- Do not take more than 1 dose 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 2 years of age.

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

- have liver problems or kidney problems.
- 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 ORLADEYO with food.
- ORLADEYO capsules (for adults and children ages 12 years and older): Take 1 capsule, by mouth, 1 time every day.
- ORLADEYO oral pellets (ages 2 years to under 12 years): Take 1 packet, by mouth, 1 time every day.
  - Eat a meal either right before or right after you take your dose.
  - Do not chew or crush the oral pellets because this will affect the film coating and result in bitter taste.
  - Hold the packet with the cut line on top.
  - Gently tap the packet to settle the oral pellets.
  - Open the packet along the cut line.
  - Take ORLADEYO oral pellets in 1 of the following ways:
    - Pour all the oral pellets in the packet directly into the mouth and swallow right away with a non-acidic liquid such as water or milk.

      or
    - Carefully sprinkle all the oral pellets in the packet over 1 tablespoon (about 15mL) of soft, non-acidic food and take right away. Food should be at or below room temperature.
      Examples of soft, non-acidic foods include pudding, mashed potatoes, creamed corn, pureed peas, pureed bananas, and pureed carrots.
  - To prevent the taste-masking coating from dissolving and resulting in a bitter taste:
    - Take the oral pellets within 10 minutes of being sprinkled over food. Throw the oral pellets away if not taken within 10 minutes of sprinkling over food.
    - Do not sprinkle the oral pellets on acidic foods such as yogurt and applesauce.

What are the possible side effects of ORLADEYO?

Taking more than 1 dose of ORLADEYO a day may cause serious side effects, including:

- **heart rhythm problems**. A heart rhythm problem called QTc interval prolongation can happen in people who take more than 1 dose of ORLADEYO a day. This condition can cause an abnormal heart beat. Do not take more than 1 dose 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 people 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 68ºF to 77ºF (20ºC to 25ºC).
- 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?

ORLADEYO capsules:

Active ingredient: berotralstat dihydrochloride

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

ORLADEYO oral pellets:

Active ingredient: berotralstat dihydrochloride

Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, crospovidone, magnesium stearate, and pregelatinized starch.
The oral pellets film-coating contains: butylated methacrylate copolymer, silicon dioxide, sodium lauryl sulphate, stearic acid, talc, and titanium dioxide.

Manufactured for: BioCryst Pharmaceuticals, Inc., Durham, NC 27703
ORLADEYO® is a registered trademark of BioCryst Pharmaceuticals, Inc.
© 2025 BioCryst. All rights reserved.
ORL:2PPI
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. Issued: 12/2025

処方情報のハイライト
以下のハイライトにはオラデオ®を安全かつ効果的に使用するために必要な情報がすべて含まれているわけではない。オラデオの全処方情報を参照のこと。

オラデオ（ベロトラルスタット）カプセル、経口用
オラデオ（ベロトラルスタット）経口顆粒剤
米国における初回承認：2020 年

----------最近の主な変更点----------

効能又は効果（1）	12/2025
用法及び用量（2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5）	12/2025
警告及び使用上の注意（5.1）	12/2025

----------効能又は効果----------

オラデオは、成人及び2歳以上の小児患者における遺伝性血管性浮腫（HAE）の発作予防を適応とする血漿カリクレイン阻害剤である。(1)

使用制限：
本剤は、急性 HAE 発作の治療には使用しないこと。(1)

----------用法及び用量----------

- 成人及び 12 歳以上の小児患者における推奨用量： 150 mg カプセルを 1 日 1 回、食事とともに経口投与する。(2.1)
- 2 歳以上 12 歳未満の患者における推奨用量は以下のとおりである（2.2、2.5）。

体重	推奨用量（経口顆粒剤）	投与方法に関する指示
12 kg 以上 24 kg 未満	72mg 1 日 1 回	直接口に入れ、すぐに非酸性の液体と一緒に飲み込むこと、又は 大さじ 1 杯（15 mL）以上の非酸性の軟らかい食べ物に振りかけて、速やかに摂取すること。 投与直前又は直後に食事を摂取すること。
24 kg 以上 32 kg 未満	96 mg 1 日 1 回	
32 kg 以上 40 kg 未満	108 mg 1 日 1 回	
40 kg 以上	132 mg 1 日 1 回	

- 肝機能障害患者における推奨用量及び消化器系副作用が認められる患者における用量調節については全処方情報を参照のこと（2.3, 2.4）

----------剤形及び含量----------

- カプセル剤：150 mg、110 mg（3）
- 経口顆粒剤：72 mg、96 mg、108 mg、132 mg 分包（3）

----------禁忌----------

なし（4）

----------警告及び使用上の注意----------

推奨用量を超える用量で QTc の延長が発現する可能性がある。追加投与又は推奨用量を超える用量は推奨されない。(5.1)

----------副作用----------

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

副作用が疑われる場合は、BioCryst Pharmaceuticals, Inc.（1-833-633-2279 ） 又 は FDA （ 1-800-FDA-1088 又 は www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

----------薬物相互作用----------

P-糖蛋白質誘導剤：本剤との併用は避けること。(7.1)

CYP2D6、CYP3A4 又は P-糖蛋白質の基質：本剤と併用する場合、血中濃度のわずかな上昇により重篤な副作用を来す可能性がある基質については、厳密にモニタリングするか用量を調整すること。(7.2、12.3)

----------特定の集団における使用----------

- 重度の腎機能障害を有する2歳以上12歳未満の小児患者では、本剤の使用を避けること。(8.6)
- 末期腎疾患の患者における本剤の使用は推奨されない。（8.6）

患者カウンセリング情報及び FDA 承認済みの患者向け添付文書については、17 項を参照のこと。

Revised:12/2025

全処方情報：目次*

1 効能又は効果

2 用法及び用量

2.1 成人及び 12 歳以上の小児患者における推奨用量

2.2 2 歳以上 12 歳未満の小児患者に対する推奨用量

2.3 肝機能障害患者における推奨用量

2.4 持続性の消化器系副作用が認められる患者における用量調節

2.5 経口顆粒剤の投与に関する指示

3 剤型及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

5.1 推奨用量を超える用量による QTc の延長のリスク

6 副作用

6.1 臨床試験データ

6.2 市販後データ

7 薬物相互作用

7.1 他の薬剤が本剤に及ぼす影響

7.2 本剤が他の薬剤に及ぼす影響

8 特別な集団への投与

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 がん原性、変異原性、受胎能障害

14 臨床成績

16 供給形態／保存及び取扱い

17 患者カウンセリング情報

* 全処方情報から省略された項又は小項目は記載していない。

全処方情報

1　効能又は効果

オラデオ®は、成人及び 2 歳以上の小児患者における遺伝性血管性浮腫（HAE）の発作予防を適応とする。

使用制限：

急性 HAE 発作の治療における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。本剤は、急性 HAE 発作の治療には使用しないこと。QTc の延長の可能性があるため、本剤の追加投与又は 1 日 1 回の処方用量を超える用量は推奨されない*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

2　用法及び用量

2.1　成人及び 12 歳以上の小児患者における推奨用量

通常、成人及び 12 歳以上の小児には本剤（カプセル）150 mg を 1 日 1 回、食事とともに経口投与する。

2.2.　2 歳以上 12 歳未満の小児患者における推奨用量

2 歳以上 12 歳未満の小児患者に対するオラデオ経口顆粒剤の推奨用量は体重に基づくものである。推奨用量を表 1 に示す。本剤は食事とともに経口投与すること（投与の直前又は直後に食事を摂取すること）*［用法及び用量（2.5）参照］*。

Table 1: Recommended Dosage of ORLADEYO Oral Pellets by Body Weight in Pediatric Patients 2 Years to Less than 12 Years of Age

Body Weight (kg)	Recommended Dosage of ORLADEYO Oral Pellets
12 kg to less than 24 kg	One 72 mg (one packet) once daily
24 kg to less than 32 kg	One 96 mg (one packet) once daily
32 kg to less than 40 kg	One 108 mg (one packet) once daily
40 kg or greater	One 132 mg (one packet) once daily

2.3　肝機能障害患者における推奨用量

軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）

成人及び 12 歳以上の小児患者

- 本剤の用量調節は推奨されない*［特別な集団への投与（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（Child-Pugh 分類 B 又は C）

成人及び 12 歳以上の小児患者

- 本剤の推奨用量は 1 日 1 回 110 mg を食事とともに経口投与する*［特別な集団への投与（8.7）及び臨床薬理（12.3）参照］*。

2 歳以上 12 歳未満の小児患者

- 本剤の使用を避けること*［特別な集団への投与（8.7）参照］*。

2.4　持続性の消化器系副作用が認められる患者における用量調節

本剤を服用している患者で消化管反応が発現する可能性がある*［副作用（6.1）参照］*。

- 12 歳以上の患者で消化器系副作用が持続する場合、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。
- 2 歳以上 12 歳未満の患者で消化器系副作用が持続する場合、本剤の治療の継続のリスクとベネフィットを比較検討すること。

2.5　経口顆粒剤の投与に関する指示

本剤を咀嚼又は粉砕しないこと。これはフィルムコーティング（味マスキング）に影響し、苦味を生じる。本剤 1 包を以下のように投与する：

- 1 包の内容物全量を直接口に入れ、非酸性の液体（例、水又は牛乳）とともにすぐに飲み込むこと。

又は

- 1 包の内容物全量を、約大さじ 1 杯（15 mL）分の非酸性の軟らかい食べ物に振りかけ、速やかに摂取すること。食事の温度は室温以下とする。
  非酸性の軟らかい食べ物の例には、プリン、マッシュポテト、クリームコーン、裏ごしした豆、裏ごししたバナナ、又は裏ごししたニンジンなどがある。ヨーグルトやアップルソースなどの酸性食品は、味マスキングコーティングが溶けて苦みを呈することがあるため、使用しないこと。
  味マスキングコーティングは 10 分間維持されるため、この間に顆粒剤を摂取すること。顆粒剤を食物にふりかけてから 10 分以内に摂取しなかった場合は、廃棄すること。

3　剤型及び含量

カプセル剤：

- 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：淡青色不透明の本体とキャップで、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。

経口顆粒剤：

- 72 mg、96 mg、108 mg 又は 132 mg、白色～灰白色のフィルムコーティング顆粒、分包。

4　禁忌

なし。

5　警告及び使用上の注意

5.1　推奨用量を超える用量による QTc の延長のリスク

本剤は、HAE の急性発作の治療には使用しないこと。追加投与又は推奨用量を超える用量は推奨されない。成人では、150 mg 1 日 1 回を超える用量で QTc の延長が認められ、濃度依存性であった*［用法及び用量（2）及び臨床薬理（12.2）参照］*。

6　副作用

以下の臨床的に重大な副作用は、添付文書の別項に記載されている。

- QTc の延長 *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*

6.1　臨床試験データ

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、また臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。

成人及び 12 歳以上の小児患者の副作用

本剤の安全性は主に、I 型又は II 型 HAE 患者 120 例を無作為割付けし、本剤 110 mg、150 mg 又はプラセボを 1 日 1 回とともに投与した 3 パート、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験（試験 1）の 24 週間（パート 1）のデータに基づいている。24 週目以降、試験を継続した被験者には実薬を 48 週目まで投与した。

試験 1 では、12 歳以上の HAE 患者計 81 例がパート 1 で本剤の投与を 1 回以上受けた。全体として、被験者の 66%が女性、93%が白人であり、平均年齢は 41.6 歳であった。副作用のため治験薬の投与を早期に中止した被験者の割合は、本剤 110 mg 群及び 150 mg 群でそれぞれ 7%及び 3%、プラセボ群で 3%であった。本試験では死亡例は認められなかった。

本剤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め、被験者の全部分集団を通じて概して同様であった。

表 2 に、試験 1 において本剤投与群のいずれかで 10%以上の成人及び 12 歳以上の小児の被験者に発現した副作用のうち、プラセボ群よりも発現率が高かった副作用を示す。

Table 2: Adverse Reactions Observed in ≥10% of Adult and Pediatric Patients Aged 12 Years and Older with HAE 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

腹痛、嘔吐及び下痢を含む消化器系副作用は、本剤 150 mg 群で本剤 110 mg 群又はプラセボ群よりも発現頻度が高かった。これらの反応は一般に本剤の投与開始後早期に発現し、経時的に頻度が低下

し、通常は自然に回復した。消化器系副作用により投与を中止した被験者は、本剤 150 mg 投与群にはおらず、本剤 110 mg 投与群では 1 例であった。

低頻度の副作用

試験 1 のパート 1 において発現率が 5%～10%未満で、プラセボ群よりも本剤群において発現率が高かったその他の副作用には、頭痛（9% vs. 5%）、疲労（6% vs. 3%）及び鼓腸（6% vs. 3%）があった。

斑状丘疹状皮疹は本剤を投与した被験者の 1%未満で報告された。投与を継続した被験者を含め、発疹は回復した。

進行中の非盲検長期安全性試験（試験2）に組み入れられ、本剤110 mg（100例）又は150 mg（127例）を 1 日 1 回食事とともに投与した被験者 227 例からも安全性データが得られており、試験 1（パート 1）の 24 週間の比較対照安全性データと一致する。

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、本剤 150 mg の単回投与を受けた被験者 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 倍超及び 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。110 mg 又はプラセボの投与を受けた被験者に、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。この被験者に加え、臨床検査に関連する肝臓の有害事象が本剤投与群の 2 例で発現したのに対し、プラセボ投与群では 1 例であった。トランスアミナーゼ上昇の重篤な副作用を報告した被験者はいなかった。

2歳以上12歳未満の小児患者の副作用

多施設共同、単群、非盲検安全性及び薬物動態試験（試験3）に登録した2歳から12歳未満のHAE小児患者29例を対象に本剤の安全性を評価した。体重に基づく用量で本剤を被験者に12週間以上投与し、17例が48週間の投与を完了した。これらの患者において新たな安全性のシグナルは認められなかった。

6.2 市販後データ

承認後の本剤の使用中に以下の副作用が確認されている。これらの副作用は被験者数不明の集団から自発的に報告されたものであるため、信頼性の高い発現頻度の推定や薬剤曝露との因果関係の確立は必ずしも可能ではない。

*胃腸障害：*悪心

7 薬物相互作用

7.1 他の薬剤が本剤に及ぼす影響

P-糖蛋白質誘導剤

ベロトラルスタットは P-糖蛋白質及び BCRP の基質である。P-糖蛋白質誘導剤は、血漿中ベロトラルスタット濃度を低下させ、本剤の有効性を低下させる可能性がある。本剤と P-糖蛋白質誘導剤の併用は避けること。

7.2 本剤が他の薬剤に及ぼす影響

CYP2D6 及び CYP3A4 の基質

本剤 150 mg は、CYP2D6 と CYP3A4 の中程度の阻害剤である。本剤と CYP2D6 又は CYP3A4 の基質の併用により、CYP2D6 又は CYP3A4 の基質の曝露量が増加し、当該基質に関連する有害事象のリスクが増加する可能性がある。基質濃度のわずかな上昇でも重篤な有害事象につながるおそれがある CYP2D6 又は CYP3A4 の基質と本剤を併用する場合は、当該基質の厳密なモニタリング又は用量の調整を行うこと *[臨床薬理（12.3）参照]*。CYP2D6 又は CYP3A4 の基質の処方情報を参照すること。

デソゲストレル

本剤とデソゲストレルの併用により、デソゲストレルの活性代謝物であるエトノゲストレルの曝露量が増加し、デソゲストレルに関連する副作用のリスクが増加する可能性がある。デソゲストレルとの併用に際しては、リスクとベネフィットを比較検討すること *[臨床薬理（12.3）参照]*。

P-糖蛋白質の基質

本剤は、最大推奨用量 150 mg の 2 倍では P-糖蛋白質阻害剤であり、P-糖蛋白質の基質の曝露量を増加させ関連する有害事象のリスクが増加する可能性がある。推奨用量を超える用量の本剤の投与は推奨されない［警告及び注意事項（5.1）参照］。基質濃度のわずかな上昇でも重篤な有害事象につながるおそれがある。P-糖蛋白質の基質と本剤を併用する場合には、当該 P-糖蛋白質の基質の厳密なモニタリング又は用量の調整を行うこと *[臨床薬理（12.3）参照]*。当該 P-糖蛋白質の基質の処方情報を参照すること。

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠

リスクの概要

妊娠中に本剤を使用した場合の薬剤関連リスクを報告するために利用可能な妊婦におけるデータは不十分である。動物を用いた生殖試験に基づき、器官形成期の妊娠ラット及びウサギに、成人の最大臨床推奨用量（MRHDD）のそれぞれ約 10 倍及び 2 倍の用量（AUC 換算）でベロトラルスタットを経口投与した場合、構造的変化のエビデンスは認められなかった *（データ参照）*。

適応集団における重大な先天性欠損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性欠損及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

データ

動物データ

動物生殖試験では、妊娠ラット及び妊娠ウサギの器官形成期にベロトラルスタットを経口投与したところ、胎児の構造的変化は認められなかった。ラット及びウサギにおけるベロトラルスタットの用量は、成人の MRHDD のそれぞれ最大約 10 倍及び 2 倍であった（母体用量である 75 及び 100 mg/kg/日での AUC 換算）。ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、器官形成期及び分娩までの妊娠ラットに最大 45 mg/kg/日（mg/m^2 換算で MRHDD の約 2 倍）の用量でベロトラルスタットを経口投与したところ、胎児の構造的変化は認められなかった。胎児血液中のベロトラルスタット濃度は母体血液の約 5%～11%であった。

8.2　授乳

リスクの概要

ヒト母乳中へのベロトラルスタットの移行、母乳栄養児に対する影響、又は母乳産生に対する影響に関するデータはない。しかし、動物の乳汁中に薬物が移行する場合、その薬物はヒト母乳中にも移行する可能性が高い。授乳期に母動物に経口投与したとき、ラット出生仔の血漿中に低濃度のベロトラルスタットが検出された。出生仔の血漿中のベロトラルスタット濃度は母体血漿の約 2%であった*（データ参照）*。

授乳の発達及び健康上のベネフィットは、母親の本剤に対する臨床的必要性及び本剤又は母体の基礎疾患による授乳児への有害作用の可能性と併せて考慮する必要がある。

データ

動物データ

ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験では、妊娠及び授乳期間中の母動物に最大 45 mg/kg/日（mg/m^{2}換算で MRHDD の約 2 倍）の用量でベロトラルスタットを投与した。授乳期間中の出生仔の血漿中にベロトラルスタットが検出された。出生仔の血漿中のベロトラルスタット濃度は母体血漿の約 2%であった。45 mg/kg/日の用量で母動物及び出生仔の両方に統計学的に有意な体重増加量の減少が認められた（$p<0.05$）。25 mg/kg/日（mg/m^2 換算で MRHDD にほぼ等しい）では、投与に関連する影響は認められなかった。

8.4　小児等への投与

2 歳以上の小児患者において、遺伝性血管性浮腫の発作予防に対する本剤の安全性及び有効性が確立されている。

12 歳以上 18 歳未満の患者における本剤の使用は、成人及び 12 歳以上 18 歳未満の青年被験者計 6 例を対象とした適切かつ十分に管理された試験（試験 1）からのエビデンスによって裏付けられている。試験中の安全性プロファイル及び発作発生率は、成人で認められたものと同様であった*［副作用（6.1）、臨床薬理（12.3）及び臨床成績（14）参照］*。さらに、12 歳以上 18 歳未満の青年被験者 10 例が非盲検試験（試験 2）に登録された。

2 歳以上 12 歳未満の HAE 患者における本剤の使用は、成人及び 12 歳以上の小児の被験者を対象とした適切かつ十分に管理された試験（試験 1）の有効性データ並びに多施設共同、単群、非盲検試験に登録された 2 歳以上 12 歳未満の小児患者 29 例から得られた薬物動態及び安全性データ、及び母集団薬物動態解析による追加的な裏付けによって支持されている。2 歳以上 12 歳未満の小児患者には患者の体重に基づく用量で本剤を投与し、成人に 150 mg を投与した場合と同程度の薬物曝露量を達成した*［臨床薬理（12.3）参照］*。2 歳以上 12 歳未満の小児患者は少なくとも 12 週間の治療を受け、17 例が 48 週間の治療を完了した。2 歳以上 12 歳未満の小児患者において新たな安全性シグナルは認められなかった*［副作用（6.1）参照］*。

2 歳未満の小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5　高齢者への投与

本剤の臨床試験における被験者全体のうち、試験 1 では 9 例、試験 2（非盲検安全性試験）では 5 例が 65 歳以上であった。65 歳以上の患者と若年成人患者との間で、本剤の安全性又は有効性に全体的な差は認められていない*［副作用（6.1）、臨床薬理（12.3）及び臨床成績（14）参照］*。

8.6　腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害：

成人及び 12 歳以上の小児患者

・本剤の用量調節は推奨されない*［臨床薬理（12.3）参照］*。

重度の腎機能障害：

成人及び 12 歳以上の小児患者

·本剤の用量調節は推奨されない。

2 歳以上 12 歳未満の小児患者

・本剤の使用は避けること。

末期腎不全：

末期腎疾患（CL_{CR} が 15 mL/min 未満若しくは eGFR が 15 mL/min/1.73 m^2 未満、又は血液透析を必要とする患者）を有する患者を対象とした本剤の試験は実施されていないため、これらの患者集団における使用は推奨されない*［臨床薬理（12.3）参照］*。

8.7　肝機能障害

軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）：

成人及び 12 歳以上の小児患者

・本剤の用量調節は推奨されない*［臨床薬理（12.3）参照］*。

中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 又は C）：

成人及び 12 歳以上の小児患者

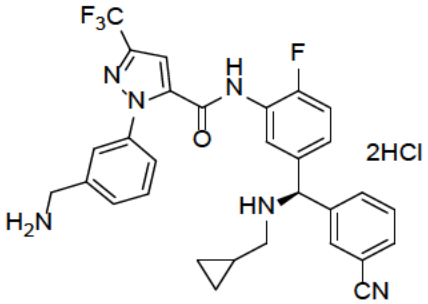
•本剤の推奨用量は 110 mg 1 日 1 回であり、食事とともに投与する*［用法及び用量（2.3）及び臨床薬理（12.3）参照］*。

2 歳以上の小児患者

•本剤の使用は避けること。

11　性状

本剤（ベロトラルスタット）は、血漿カリクレイン阻害剤である。ベロトラルスタットは化学名 1-[3-(aminomethyl)phenyl]-*N*-(5-{(*R*)-(3-cyanophenyl)[(cyclopropylmethyl)amino]methyl}-2-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide dihydrochloride の二塩酸塩である。化学構造：



ベロトラルスタット塩酸塩は白色～灰白色の粉末で、pH 4 以下で水に溶ける。分子式は $C_{30}H_{26}F_4N_6O \cdot 2HCl$、分子量は 635.49（二塩酸塩）である。

本剤（ベロトラルスタット）のカプセル製剤は、150 mg（ベロトラルスタット塩酸塩 169.4 mg に相当）又は 110 mg（ベロトラルスタット塩酸塩 124.3 mg に相当）を硬ゼラチンカプセルに含有する経口投与製剤である。各カプセルには、有効成分としてベロトラルスタット塩酸塩、添加剤として軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、部分アルファ一化デンプンが含まれる。

本剤（ベロトラルスタット）の顆粒剤は白色～灰白色の経口投与用フィルムコーティング顆粒剤であり、これをベロトラルスタット 72 mg（ベロトラルスタット塩酸塩 81.3 mg に相当）、96 mg（ベロトラルスタット塩酸塩 108.4 mg に相当）、108 mg（ベロトラルスタット塩酸塩 122.0 mg に相当）又は 132 mg（ベロトラルスタット塩酸塩 149.1 mg に相当）を含有する分包に封入している。各分包には、有効成分としてベロトラルスタット塩酸塩、添加剤として軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、部分アルファ一化デンプンが含まれる。経口顆粒フィルムコーティングは、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ラウリル硫酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸、タルク、及び酸化チタンを含有する。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

ベロトラルスタットは血漿カリクレイン阻害剤であり、血漿カリクレインに結合して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）を切断して切断 HMWK（cHMWK）及びブラジキニン（強力な血管拡張物質であり、血管透過性を亢進して HAE に伴う腫脹及び疼痛を引き起こす）を生成するプロテアーゼである。C1 インヒビター（C1-INH）の欠損又は機能不全に起因する HAE 患者では、血漿カリクレイン活性の正常な調節が認められないため、血漿カリクレイン活性の制御不能な上昇を引き起こし、血管性浮腫発作が発現する。ベロトラルスタットは血漿カリクレイン活性を低下させ、HAE 患者における過剰なブラジキニン産生を制御する。

12.2　薬力学

HAE 患者に本剤を 1 日 1 回経口投与した後、特異的酵素活性のベースラインからの低下として測定した血漿カリクレインの濃度依存性の阻害が認められた。

<u>心臓電気生理学</u>

成人に推奨最大用量の 150 mg を 1 日 1 回投与した場合、本剤は QTc を臨床的に問題となる程度まで延長しない。推奨最大用量の 3 倍では、QTcF の平均（90%信頼区間の上限）延長は 15.9 msec（23.5 msec）であった。QTcF の延長は濃度依存的であった。

12.3　薬物動態

成人にベロトラルスタットを 1 日 1 回 150 mg の用量で経口投与した場合、定常状態における C_{max} の幾何平均及び投与間隔における曲線下面積（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。ベロトラルスタット 110 mg を 1 日 1 回、経口投与した場合の定常状態における C_{max} の幾何平均及び 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。

ベロトラルスタットの曝露量（C_{max}及びAUC）は用量比を上回る増加を示し、Day 6からDay 12までに定常状態に達する。推奨用量において定常状態でのベロトラルスタットの曝露量は、単回投与後の約5倍である。

健康な成人被験者と HAE 患者間で、ベロトラルスタットの薬物動態に有意な差は認められない。

吸収

食事とともに投与した場合のベロトラルスタットの最大血漿中濃度到達時間（T_{max}）中央値は 5 時間（範囲：1～8 時間）である。

オラデオ顆粒剤とカプセル剤の成人の推奨用量における 7 日間投与後の曝露量に有意な差異は認められない。

食事の影響

高脂肪食摂取後に本剤を投与したとき、空腹時と比較して C_{max} 及び AUC に変化はみられなかったが、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。

分布

血漿蛋白結合率は約 99%である。放射標識したベロトラルスタットを推奨最大用量である 150mg の 2 倍量を単回投与後、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 及び CYP3A4 により低代謝回転で代謝される。放射標識したベロトラルスタットを推奨最大用量である 150mg の 2 倍量を単回経口投与後、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

放射標識したベロトラルスタットを推奨最大用量である 150mg の 2 倍量を単回経口投与後、約 9%が尿中に排泄され（3.4%が未変化体として排泄、範囲：1.8%～4.7%）、79%が糞中に排泄された。

特別な集団

成人及び 12 歳以上 18 歳未満の小児患者では、年齢（12～74 歳）、性別、人種、体重に基づく本剤の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

小児患者

12 歳以上 18 歳未満の小児患者を組み入れた母集団薬物動態解析によれば、ベロトラルスタット 150 mg 1 日 1 回経口投与後の定常状態における曝露量は、成人と比較して約 20%高かった。12 歳以上 18 歳未満の小児患者における高い曝露量は、臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

2 歳以上 12 歳未満の小児患者を組み入れた母集団薬物動態解析によれば、体重のみが、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す共変量であった。体重に基づく推奨用量で投与された 2 歳以上 12 歳未満の小児患者においては、定常状態における C_{max} は成人と比較して最大 24%高くなると予想されるが、この差は臨床的に意味のあるものではないと考えられる *［用法及び用量（2.2）及び特別な集団への投与（8.4）参照］*。

腎機能障害患者

重度腎機能障害（Cockcroft-Gault 法による CL_{CR} が 30 mL/分未満）の成人被験者を対象として、推奨最大用量の 150 mg の 1.33 倍に相当するベロトラルスタットを単回経口投与した場合の薬物動態を検討した。腎機能正常（Cockcroft-Gault 法による CL_{CR} が 90 mL/min 超）の同時コホートと比較した

場合、臨床的に有意な差は認められなかった。C_{max} は 47%増加し、$AUC_{0\text{-}last}$ は 14%増加した*［特別な集団への投与（8.6）参照］*。

末期腎疾患患者（CL_{CR} が 15 mL/分未満若しくは eGFR が 15 mL/分/1.73 m^2 未満、又は血液透析を必要とする患者）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。

肝機能障害患者

軽度、中等度、及び重度の肝機能障害（それぞれ Child-Pugh 分類 A、B、C）を有する成人被験者を対象として、ベロトラルスタット 150 mg を単回経口投与した場合の薬物動態を検討した。軽度肝機能障害を有する被験者におけるベロトラルスタットの薬物動態は、肝機能正常な被験者と比較して変化しなかった。中等度肝機能障害を有する被験者では、C_{max} は 77%上昇し、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 78%上昇した。重度肝機能障害を有する被験者では、C_{max} は 27%上昇し、$AUC_{0\text{-}last}$ は 5%低下した。中等度及び重度の肝機能障害患者では、健康被験者と比較して、ベロトラルスタットの半減期の中央値がそれぞれ 37%及び 22%延長した。ベロトラルスタットの非結合型の割合は、健康被験者の平均 1.2%から重度肝機能障害を有する被験者では平均 2.4%へと 2 倍に増加した*［特別な集団への投与（8.7）参照］*。

<u>薬物相互作用試験</u>

他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響

ベロトラルスタットは 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、ベロトラルスタット 150 mg の C_{max} を 7%低下させ、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ をそれぞれ 27%及び 24%上昇させた。

本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響

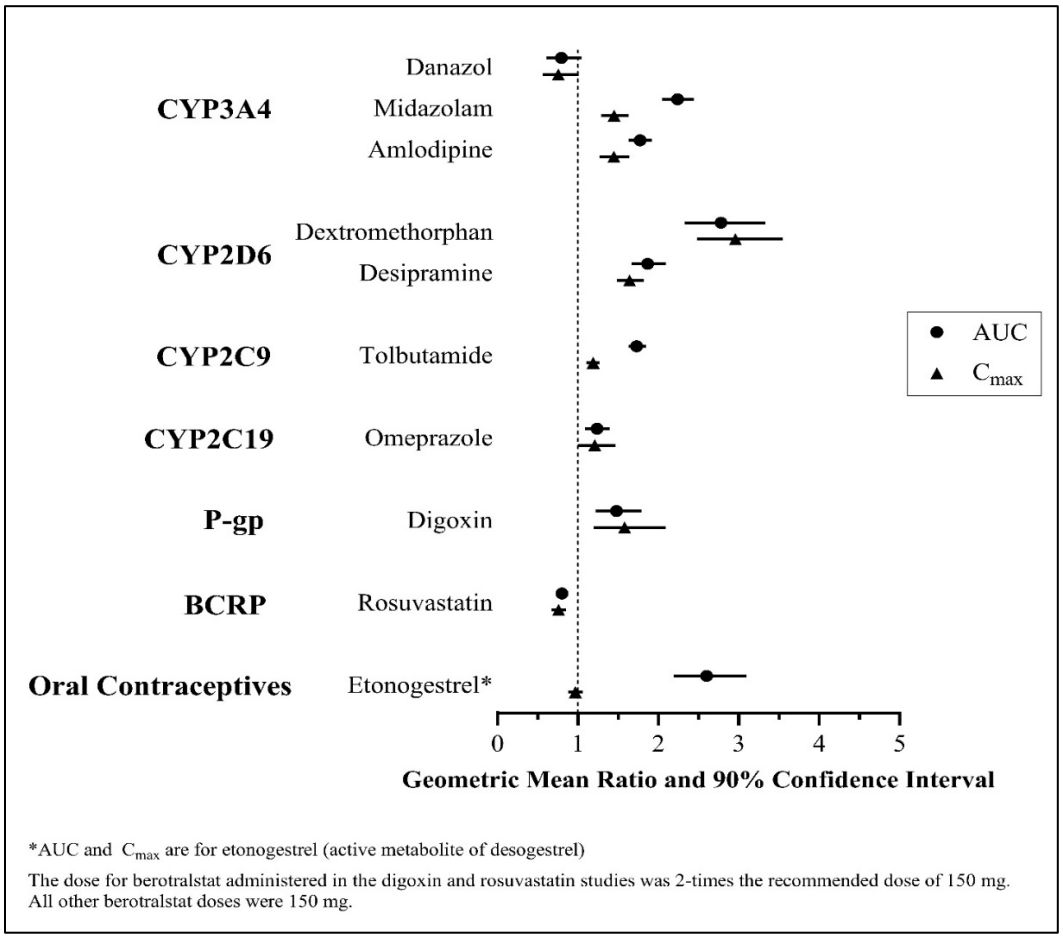
ベロトラルスタット 150 mg の 1 日 1 回投与は、CYP2D6 及び CYP3A4 の中程度の阻害剤であり、CYP2C9 及び CYP2C19 の弱い阻害剤である。

推奨最大用量である 150 mg の 2 倍の用量ではベロトラルスタットは 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が約 20%減少した）。

妊娠可能な健常女性（N=22）を対象として実施した薬物相互作用試験において、ベロトラルスタット 150 mg 1 日 1 回とデソゲストレル/エチニルエストラジオール 0.15 mg/0.03 mg の併用投与により、デソゲストレルの活性代謝物であるエトノゲストレルの $AUC_{0\text{-}last}$ が 2.6 倍上昇した。

他剤の薬物動態に対するベロトラルスタットの影響を図 1 に示す*［薬物相互作用（7.2）参照］*。

Figure 1: Effect of ORLADEYO on Concomitant Medications



*AUC and C_{max} are for etonogestrel (active metabolite of desogestrel)

The dose for berotralstat administered in the digoxin and rosuvastatin studies was 2-times the recommended dose of 150 mg. All other berotralstat doses were 150 mg.

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

<u>がん原性</u>

Wistar ラットを用いた 2 年間投与試験及び Tg.rasH2 トランスジェニックマウスを用いた 26 週間投与試験において、ベ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ベロトラルスタット経口強制投与時の用量は、最大 20 及び 50 mg/kg/日であった（血漿中 AUC 換算で MRHDD のそれぞれ約 5 及び 10 倍）。いずれの動物種においても、腫瘍形成のエビデンスは認められなかった。

<u>変異原性</u>

ベロトラルスタットは、*in vitro* 細菌復帰突然変異試験（Ames 試験）、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 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。

<u>受胎能障害</u>

ラットを用いた受胎能試験では、最大 45 mg/kg/日（mg/m^2 換算で MRHDD の約 2 倍）のベロトラルスタットを経口投与したところ、雌雄ともに受胎能への影響は認められなかった。

14　臨床成績

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、I 型又は II 型 HAE を有する 12 歳以上の成人及び小児患者の血管性浮腫発作の予防における本剤の有効性が示された。（試験 1（NCT3485911））

本試験には、導入期間の最初の 8 週間以内に治験責任医師が確認した発作を 2 回以上発現し、治験薬を 1 回以上投与された成人及び 12 歳以上 18 歳未満の小児患者 120 例を組み入れた。24 週間の投与期間（パート 1）に、ベースラインの発作発生率により層別化した 3 つの並行投与群のいずれかに 1:1:1 の比率で被験者を無作為に割り付けた（本剤 110 mg、本剤 150 mg 又はプラセボを 1 日 1 回食事とともに経口投与）。

被験者は試験参加前に他の HAE 予防薬の投与を中止した。ただし、いずれの被験者もブレイクスルーHAE 発作に対するレスキュー薬の使用は可能とした。

喉頭血管性浮腫発作の既往は被験者の 74%で報告され、75%が長期予防の使用歴を報告した。前向き導入期間中の発作発生率中央値（ベースラインの発作発生率）は 2.9 回/月であった。登録被験者の 70%において、ベースラインの発作発生率が 2 回以上/月であった。

表 3 に示すとおり、Intent-to-Treat（ITT）集団において、本剤 150 mg 及び 110 mg 群でプラセボ群と比較して、主要評価項目である HAE 発作発生率の統計学的に有意な低下が認められた。導入期間中の発作発生率に関わらず、プラセボ群と比較して本剤 150 mg 及び 110 mg 群で HAE 発作発生率の低下率が大きかった。

Table 3. Primary Efficacy Endpoint (Trial 1): Reduction in HAE Attack Rate - ITT Population (Adult and Pediatric Patients 12 Years of Age and Older)

	ORLADEYO		Placebo
	110 mg QD	150 mg QD	
Outcome	**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	-

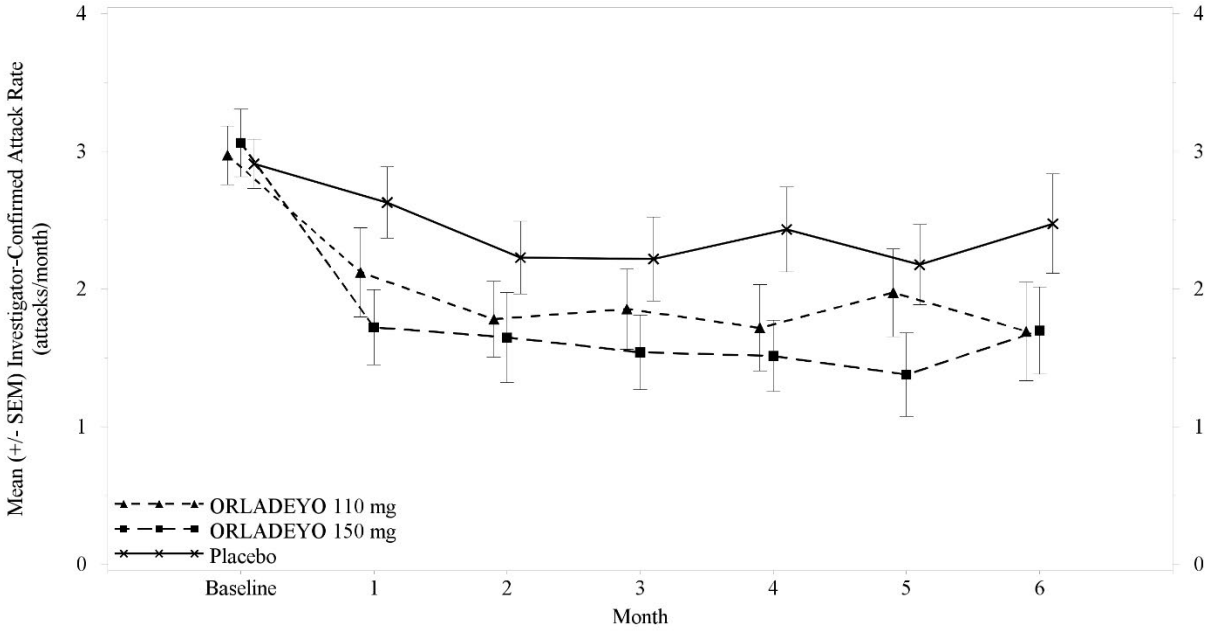
* One patient in the ITT analysis was randomized to placebo but was not treated.

† 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.

図 2 に示すように、発作発生率の低下は本剤 150 mg 及び 110 mg 投与の最初の 1 ヵ月間に認められ、24 週間にわたって持続した。

Figure 2. Mean (+/- SEM) HAE Attack Rate/Month Through 24 Weeks (Trial 1) - ITT Population (Adult and Pediatric Patients 12 Years of Age and Older)



事前に規定した探索的評価項目は、本剤に対する奏効例（投与期間中の HAE 発作発生率がベースラインの発作発生率と比較して 50%以上相対的に低下することと定義）の割合であった。本剤 150 mg 群の 58%及び本剤 110 mg 群の 51%において、HAE 発作発生率がベースラインに比べて 50%以上低下したのに対し、プラセボ群では 25%の低下であった。事後解析において、HAE 発作発生率がベースラインに比べて 70%以上又は 90%以上低下した被験者の割合は、本剤 150 mg 群で 50%及び 23%、本剤 110 mg 群で 27%及び 10%であったのに対し、プラセボ群ではそれぞれ 15%及び 8%であった。中等度又は重度と評価された発作の発生率は、プラセボ群と比較して本剤 150 mg 群で 40%、本剤 110 mg 群で 10%低下した。

16 供給形態／保存及び取扱い

本剤のカプセル及び経口顆粒剤は、表 4 に示すとおり供給される：

Table 4. Dosage Form, Strength, and Package Configuration for ORLADEYO

剤形	規格	性状	包装形態	NDC
カプセル	110mg	淡青色不透明のカプセル本体及びキャップで、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	本剤 28 日間分は、それぞれ 7 カプセルの PTP シート入りの 4 個のチャイルドレジスタントのシェルパックを梱包した箱で提供される。 各箱には開封明示シールが貼付されている。 開封明示シールが破損している、又は紛失している場合は使用しないこと。	72769-102-01
	150mg	白色の不透明な本体に「150」と黒色で印字され、薄青色の不透明のキャップに「BCX」と黒色で印字されている。		72769-101-01
	72mg			72769-111-02

顆粒	96mg	·白色～灰白色の小型のフィルムコーティング顆粒	本剤 28 日間分は、それぞれ 7 つのチャイルドレジスタント分包入りのウォレット 4 個を梱包した箱で提供される。 各箱には開封明示シールが貼付されている。　開封明示シールが破損している、又は紛失している場合は使用しないこと。	72769-112-02
	108mg			72769-113-02
	132mg			72769-114-02

20ºC～25ºC（68°F～77°F）で保存すること。15ºC～30ºC（59°F～86°F）の逸脱は許容される *［USP Controlled Room Temperature を参照］*。

17　患者カウンセリング情報

FDA 承認済みの患者向け添付文書（患者向け情報）を読むよう患者に指導すること。

患者に処方又は投与する前に、本剤のリスク及びベネフィットについて患者に説明すること。

HAE 発作の急性期治療を目的としていない

HAE の急性発作の治療には、通常使用しているレスキュー薬を服用するよう患者に指導すること。HAE 発作の急性期治療としての本剤の安全性及び有効性は確立されていないことを患者に説明すること *［効能又は効果（1）参照］*。

推奨用量を超える用量での QTc の延長

QTc の延長のリスクがあるため、HAE の急性発作の治療では、本剤の処方された 1 日 1 回の用量を超える用量又は追加用量を服用しないよう患者に指導すること *［効能又は効果（1）及び警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

経口顆粒剤の投与に関する指示

本剤の顆粒剤は噛んだり砕いたりしないよう指示すること。これは、苦味をマスキングするフィルムコーティングに影響するためである。本剤 1 袋を直接口に入れて非酸性の液体（例：水又は牛乳）で嚥下するか、1 袋を大さじ 1 杯の柔らかい非酸性食品にふりかけて直ちに摂取するよう患者に指導するすること *［用法・用量（2.5）参照］*。

薬物相互作用

本剤が他の薬剤と相互作用する可能性があることを患者に伝えること *［薬物相互作用（7）及び臨床薬理（12.3）参照］*。その他の処方薬、一般用医薬品、又は生薬の使用について担当の医療提供者に報告するよう患者に指導すること。

詳細については、www.ORLADEYO.com を参照のこと。

オラデオ®は、BioCryst Pharmaceuticals, Inc.の登録商標である。

製造販売元：
BioCryst Pharmaceuticals, Inc.

Durham, NC 27703
ORL:4PI

患者向け情報

オラデオ®（or-luh-DAY-oh） （ベロトラルスタット） カプセル、経口用	**オラデオ®（or-luh-DAY-oh） （ベロトラルスタット） 経口顆粒剤**

オラデオとは

- オラデオは、成人及び 2 歳以上の小児における遺伝性血管性浮腫（HAE）の発作を予防するために使用される処方薬です。
- 本剤は、急性 HAE 発作の治療には使用されません。
- 本剤を 1 日に 2 回以上服用しないでください。過剰に服用すると、心拍リズムに問題が生じることがあります。
- 急性 HAE 発作の治療における本剤の安全性及び有効性は明らかにされていません。
- 2 歳未満の小児における本剤の安全性及び有効性は明らかにされていません。

本剤を服用する前に、以下を含むすべての医学的状態について担当の医療提供者に伝えてください。

- 肝臓又は腎臓に障害がある場合。
- 妊娠している、又は妊娠を計画している。本剤が胎児に害を及ぼすかどうかはわかっていません。
- 授乳中である、又は授乳を予定している。本剤が母乳に移行するかどうかはわかっていません。本剤服用中の最善の授乳方法について、担当の医療提供者に相談してください。

HAE に対する他の治療薬、処方薬、市販薬、ビタミン剤、ハーブ系サプリメントなど、**あなたが使用しているすべての薬剤を担当の医療提供者に伝えてください。**
他の特定の薬剤と本剤を併用すると、他の薬剤の作用に影響を及ぼしたり、他の薬剤が本剤の作用に影響を及ぼすことがあります。
あなたが服用している薬剤を把握してください。薬剤のリストを保管して、新しい薬を入手する際に担当の医療提供者や薬剤師に見せてください。

本剤の服用方法

- 担当の医療提供者が指示した通りに本剤を服用してください。
- 本剤は、食事と一緒に服用してください。
- オラデオカプセル（成人及び 12 歳以上の小児）：1 回 1 カプセルを毎日服用してください。
- オラデオ経口顆粒剤（2 歳以上 12 歳未満）：1 回 1 包を毎日服用してください。
  - 服用の直前又は直後に食事を摂ってください。
  - 顆粒剤を噛んだり、砕いたりしないでください。これは、苦味をマスキングするフィルムコーティングに影響し、苦味を生じるためです。
  - 切れ目を上にして分包を持ちます。
  - 分包を軽く叩いて顆粒をまとめます。
  - 切れ目に沿って分包を開きます。
  - オラデオ経口顆粒剤を以下のいずれかの方法で服用します。
    - 分包のすべての顆粒を直接口に入れ、水又は牛乳などの非酸性の液体とともにすぐに飲み込みます。
      又は
    - 分包のすべての顆粒を、大さじ 1 杯（約 15 mL）分の非酸性の軟らかい食べ物に慎重に振りかけ、すぐに服用します。食事の温度は室温以下とします。
      非酸性の軟らかい食べ物の例には、プリン、マッシュポテト、クリームコーン、裏ごしした豆、裏ごししたバナナ、又は裏ごしたニンジンなどがあります。
  - 苦みを感じないようにする味マスキングコーティングが溶けるのを防ぐため、
    - 顆粒剤は食べ物に振りかけてから 10 分以内に服用してください。食品にふりかけてから 10 分以内に摂取しない場合は、破棄してください。
    - ヨーグルトやアップルソースなどの酸性の食べ物には顆粒剤を振りかけないでください。

本剤の副作用としてどのようなものが考えられますか。

本剤を 1 日に 2 回以上服用すると、以下のような重篤な副作用が生じる可能性があります。

- **心拍リズムの問題。**本剤を 1 日に 2 回以上服用している人では、QTc の延長と呼ばれる心拍リズムの問題が生じる可能性があります。この状態は心拍異常を引き起こす可能性があります。本剤を 1 日に 2 回以上服用しないでください。

本剤の主な副作用には以下が含まれます：

- 腹痛
- 嘔吐
- 下痢
- 背部痛
- 胸やけ

低頻度に発現する副作用として、肝機能検査値の上昇があります。まれに、かゆみを伴う短時間の発疹が認められた患者さんもいました。

これらは本剤で起こりうる副作用のすべてではありません。詳細については、担当の医療提供者又は薬剤師にお尋ねください。
副作用に関する医学的な助言については、担当医師に連絡してください。FDA（1-800-FDA-1088）に副作用を報告することができます。

本剤はどのように保管すればいいですか。

- 本剤は、68ºF～77ºF（20ºC～25ºC）の室温で保管してください。
- 各箱には開封明示シールが貼付されています。開封明示シールが破損している、又は紛失している場合は本剤を使用しないでください。

本剤及びすべての薬剤は、子供の手の届かないところに保管してください。

本剤の安全で効果的な使用に関する一般情報。

医薬品は、患者向け情報リーフレットに記載されている以外の目的で処方されることがあります。処方されていない疾患には本剤を使用しないでください。害となる可能性もあるため、症状が同じであっても、他の人には本剤を渡さないでください。医療専門家向けに書かれた本剤に関する情報については、担当の薬剤師又は医療提供者に尋ねることができます。

本剤の成分はどんなものですか。

オラデオカプセル：
有効成分：ベロトラルスタット塩酸塩
添加剤：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、部分アルファ一化デンプン
オラデオ経口顆粒剤：
有効成分：ベロトラルスタット塩酸塩
添加剤：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、部分アルファ一化デンプン。
顆粒フィルムコーティングは、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ラウリル硫酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸、タルク、及び酸化チタンを含有します。

製造販売元：BioCryst Pharmaceuticals, Inc., Durham, NC 27703
オラデオ®は、BioCryst Pharmaceuticals, Inc.の登録商標です。
© 2025 BioCryst.無断複写・複製・転載を禁ず。
ORL:2PPI
詳細については、www.ORLADEYO.com をご覧いただくか、1-833-633-2279 にお電話ください。

この患者向け情報は米国食品医薬品局の承認を得ています。 12/2025

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

2～67頁は非公表のため削除した

付録 I

製品概要

2～70頁は非公表のため削除した

COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)

Berotralstat

BioCryst Pharmaceuticals, Inc.
4505 Emperor Blvd.,
Suite 200
Durham, NC
27703

[redacted]

Version: 7.0
Date of this version: 14 January 2026
[redacted]

2～25頁は非公表のため削除した

ベロトラルスタット塩酸塩

オラデオ®顆粒分包 72 mg
オラデオ®顆粒分包 96 mg
オラデオ®顆粒分包 108 mg
オラデオ®顆粒分包 132 mg

第 1 部 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

1.7 同種同効品一覧表

本剤と同じ効能又は効果である「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」を有する品目のうち、本剤の使用対象である 12 歳未満の小児への投与が認められているベリナート®皮下注用 2000 を同種同効薬とした（表 1.7-1）。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	オラデオ®顆粒分包 72 mg オラデオ®顆粒分包 96 mg オラデオ®顆粒分包 108 mg オラデオ®顆粒分包 132 mg	ベリナート®皮下注用 2000
一般名	ベロトラルスタット塩酸塩	人 C1-インアクチベーター
会社名	株式会社オーファンパシフィック	CSL ベーリング株式会社
効能又は効果	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制
添付文書改訂日	－	2024 年 3 月改訂（第 5 版）
最新の添付文書	－	https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/100806_6343426D1023_1_03

CSL Behring

＊2024年３月改訂（第５版）
2023年12月改訂（第４版）

貯　　法：凍結を避けて30℃以下で保存
＊有効期間：製造日から36箇月

日本標準商品分類番号
876343

承認番号	30400AMX00436
販売開始	2022年11月

BS604

血漿分画製剤（乾燥濃縮人C1-インアクチベーター製剤）

特定生物由来製品、処方箋医薬品注）

ベリナート®皮下注用2000
Berinert® S.C. Injection 2000

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

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

成分		1バイアル中の分量	備考
有効成分	人C1-インアクチベーター	2000国際単位	ヒト血液由来成分 採血国：米国 採血の区分注）：非献血及び 採血国：ドイツ 採血の区分注）：献血
添加剤	グリシン	40mg	
	クエン酸ナトリウム水和物	10mg	
	塩化ナトリウム	34mg	
添付溶解液（日局注射用水）		4 mL	

注）「献血又は非献血の区別の考え方」参照

3.2 製剤の性状

性状	本剤は、白色～淡黄色の粉末であり、表示量に従い添付の注射用水で溶解した場合、無色澄明～僅かに白濁した液剤となる。
pH	6.5～7.5
浸透圧比	約1.7（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、皮下投与する。
通常、１回体重１kg当たり60国際単位を週２回投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

投与間隔は原則３～４日間隔とすること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

8.2 本剤の原材料となる血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV、HCV及びHAVについて核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。また、ヒトパルボウイルスB19についてもNATによるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。
その後の製造工程である60℃、10時間液状加熱処理及びナノフィルトレーションは、HIV、HBV、HCV等のエンベロープを有するウイルス及びエンベロープを有しないHAV、ヒトパルボウイルスB19をはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果が確認されているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。
血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。［9.1.1、9.1.2、9.5 参照］

8.3 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

8.4 肝炎ウイルス等の感染症の危険性を完全に否定できないので、観察を十分に行い、肝障害があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

8.5 頻回輸注した場合、患者の血清中にC1-インアクチベーターに対するインヒビターの発生を完全に否定できないので、観察を十分に行うこと。

8.6 在宅自己注射を行う場合、患者に投与方法及び製剤と医療機器の安全な廃棄方法の指導を行うこと。

8.6.1 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者又は介護者が本剤投与による危険性と対処法について理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある

場合には、直ちに自己投与を中止させるなど、適切な処置を行うこと。

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 溶血性・失血性貧血の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。[8.2 参照]

9.1.2 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。[8.2 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。生殖発生毒性試験は実施していない。また、本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。[8.2 参照]

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。

9.7 小児等

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。

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 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

頻脈、血圧上昇、血圧低下、潮紅、じん麻疹、呼吸困難、頭痛、めまい、悪心等が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、アナフィラキシーは遺伝性血管性浮腫の発作と同様の症状を示すため、観察を十分に行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応（紅斑[18.7%]、疼痛[16.8%]、内出血[9.3%]、反応[8.4%]、硬結[6.5%]、腫脹[4.7%]、出血[3.7%]、血腫[3.7%]、そう痒感[1.9%]、発疹[1.9%]、分泌物[0.9%]、熱感[0.9%]、冷感[0.9%]、浮腫、じん麻疹）(43.0%)		
免疫系障害		じん麻疹	過敏症、そう痒症、発疹
感染症及び寄生虫症			上咽頭炎
神経系障害			浮動性めまい

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤及び添付溶解液を冷所保存している場合、調製前に室温に戻しておくこと。

14.1.2 本剤の溶解及び注射器への吸引は衛生的な環境で行うこと。

14.1.3 添付の溶解液以外は使用しないこと。本剤に溶解液全量を加えた後、バイアルを静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。

14.1.4 他剤と混合しないこと。

14.1.5 本剤は溶解後速やかに使用することが望ましいが、すぐに投与しない場合は、バイアル内で室温保存（30℃以下）し、8時間以内に使用しない場合は廃棄すること。本剤は細菌の増殖に好適な蛋白であり、保存剤を含有していない。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射器に吸引後、投与前に微粒子又は変色の有無を目視検査すること。濁り又は沈殿のある薬液は使用しないこと。

14.2.2 本剤は腹部等に皮下投与すること。

14.3 薬剤交付時の注意

使用後の残液や医療機器は施設の指示に従い適切に廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外において、体外循環下の心臓外科手術の前後でのCapillary Leak Syndrome（毛細血管漏出症候群）を予防又は治療するために静注用C1-インアクチベーター製剤を投与した場合において、致死的な血栓症を発現したとの報告がある。（承認外用法・用量）

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人遺伝性血管性浮腫（HAE）患者9例における本剤60国際単位（IU）/kg週2回16週間皮下投与後の実測値に基づく定常状態でのC1-インアクチベーター活性の薬物動態パラメータは以下のとおりである。

薬物動態パラメータ	平均値（標準偏差）
C_{trough}（%）[注1)]	59.8（19.5）
$AUC_{0\text{-}\tau}$（%･hr）	5317（1348）

C_{trough}=血漿中C1-インアクチベーター活性トラフ値、$AUC_{0\text{-}\tau}$=投与後0時間から投与期間終了時までの血漿中C1-インアクチベーター活性－時間曲線下面積

注1）最終投与前の濃度

本剤の薬物動態は母集団薬物動態解析を用いて検討した（外国人データ）。母集団薬物動態解析に基づく本剤60IU/kg週2回皮下投与後のC1-インアクチベーター活性の薬物動態パラメータを以下に示す。

日本人HAE患者の薬物動態は外国人と同様であり、人種は統計的に有意な影響を及ぼさないことが示された。

薬物動態パラメータ	平均値	95%CI
CL（mL/hr/kg）[注2)]	1.03	0.90-1.17
Vd（L/kg）[注2)]	0.05	0.04-0.06
Bioavailability（%）	42.7	35.2-50.2
C_{max}（%）[注3)]	60.7[注4)]	31.8-128[注5)]
C_{trough}（%）[注3)]	48.0[注4)]	25.1-102[注5)]
T_{max}（hr）[注3)]	58.7[注6)]	23-134[注5)]
Half-life（hr）[注7)]	68.7[注6)]	24.0-251[注5)]
$AUC_{0\text{-}\tau}$（%･hr）[注3)]	2540[注4)]	837-7670[注5)]

CI=信頼区間、CL=クリアランス、Vd=分布容積、C_{max}=最高血漿中C1-インアクチベーター活性、C_{trough}=最低（トラフ）血漿中C1-インアクチベーター活性、T_{max}=C_{max}到達時間、$AUC_{0\text{-}\tau}$=投与後0時間から投与期間終了時までの血漿中C1-インアクチベーター活性－時間曲線下面積

注2）体重の中央値80.7kgに基づき算出

注3）定常状態での薬物動態パラメータ

注4）幾何平均値

注5）2.5～97.5パーセンタイル
注6）中央値
注7）見かけの半減期

性別、人種又は腎機能障害や肝機能障害を有する特定の患者集団を対象とした薬物動態試験は実施していない。母集団薬物動態解析（年齢範囲：８～72歳）において体重は統計的に有意な共変量であったが、年齢及び人種は有意な共変量ではなかった[1)]。

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Ⅲ相臨床試験

遺伝性血管性浮腫（HAE）１型又は２型の患者９例を対象とした多施設共同非ランダム化非盲検単一群試験において、主要評価項目の１つである期間で調整したHAE発作頻度（１ヵ月あたりのHAE発作回数）の平均（標準偏差）は、導入期の3.69（1.091）回／月から治療期（本剤60国際単位/kg週２回16週間皮下投与）において0.30（0.482）回／月に減少した[2)]。

副作用は、計３例に認められ、注射部位紅斑、注射部位反応、注射部位疼痛及び倦怠感各１例であった[3)]。

17.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験

遺伝性血管性浮腫（HAE）１型又は２型の患者90例を対象とした多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験（４通りの投与群[注1)]のいずれか１つに従い、連続する治療期１及び治療期２で本剤［40国際単位（IU）/kg[注2)] 又は60IU/kg］又はプラセボ[注3)] を週２回16週間皮下投与）において、主要評価項目である期間で調整したHAE発作頻度の最小二乗平均（標準誤差）は、プラセボ投与の4.03（0.263）回／月から本剤60IU/kg投与で0.52（0.261）回／月に減少し、その差は統計的に有意であった（p<0.001）。本剤40IU/kg[注2)] 投与では、プラセボ投与の3.61（0.327）回／月から1.19（0.327）回／月に減少した（p<0.001）[2, 4)]。

副作用は、本剤投与期において86例中29例（33.7%）（40IU/kg及び60IU/kg投与期においてそれぞれ43例中14例［32.6%］及び43例中15例［34.9%］）に発現し、プラセボ投与期において86例中22例（25.6%）に発現した。主な副作用は、注射部位紅斑（本剤40IU/kg［43例］、60IU/kg［43例］、プラセボ投与［86例］でそれぞれ７例［16.3%］、８例［18.6%］、12例［14.0%］）、注射部位疼痛（７例［16.3%］、７例［16.3%］、９例［10.5%］）、注射部位硬結（３例［7.0%］、４例［9.3%］、２例［2.3%］）、注射部位内出血（２例［4.7%］、３例［7.0%］、５例［5.8%］）、注射部位腫脹（１例［2.3%］、４例［9.3%］、４例［4.7%］）、注射部位浮腫（５例［11.6%］、０例、３例［3.5%］）であった[5)]。

注1）・プラセボ（0.12mL/kg）→本剤40IU/kg（0.08mL/kg）
・本剤40IU/kg（0.08mL/kg）→プラセボ（0.12mL/kg）
・プラセボ（0.08mL/kg）→本剤60IU/kg（0.12mL/kg）
・本剤60IU/kg（0.12mL/kg）→プラセボ（0.08mL/kg）
注2）本剤の承認された用量は60IU/kgである。
注3）本剤の添加剤及びアルブミンを注射用水で溶解（0.12mL/kg又は0.08mL/kg）

17.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験（長期投与試験）

遺伝性血管性浮腫（HAE）１型又は２型の患者126例を対象とした多施設共同ランダム化非盲検並行群間比較試験（本剤40国際単位［IU］/kg[注4)] 又は60IU/kgを週２回最長52週間又は最長140週間［米国の被験者のみ］皮下投与[注5)]）において、副作用は60IU/kg投与で70例中32例（45.7%）に認められ、主な副作用は、注射部位紅斑12例（17.1%）、注射部位疼痛10例（14.3%）、注射部位反応８例（11.4%）及び注射部位内出血７例（10.0%）であった[6, 7)]。

注4）本剤の承認された用量は60IU/kgである。
注5）治療期１（固定用量期）：24週間
治療期２（用量調整期）：28週間
継続投与期（米国の被験者のみ）：最長88週間

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

C1-インアクチベーターは分子量105kDaの糖蛋白であり、プロテアーゼC1r及びC1sを不活化することで補体活性化経路を阻害する。また、血液凝固第Ⅻa因子、血漿カリクレインに対して阻害作用を有する。本剤は遺伝性血管性浮腫において欠如しているC1-インアクチベーターを補充することにより治療効果を示す[8, 9)]。

18.2 血漿中補体活性への影響

ヒト又はラット血漿を用い、両受容体で被覆したヒツジ赤血球の溶解を指標とした*in vitro*試験において、本剤の補体阻害活性が認められた[10)]。

20. 取扱い上の注意

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも20年間保存すること。

21. 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。

22. 包装

１バイアル（日局注射用水４mL×１バイアル付）

23. 主要文献

1）社内資料：臨床薬理試験（2022年９月26日承認、CTD2.7.2.3）
2）社内資料：臨床概要（2022年９月26日承認、CTD2.7.3.2及び2.7.3.3）
3）社内資料：国内第Ⅲ相試験（CSL830_3003）（2022年９月26日承認、CTD2.7.6.5）
4）Longhurst, H., et al.：New Engl. J. Med., 376(12), 1131, 2017
5）社内資料：海外第Ⅲ相試験（CSL830_3001）（2022年９月26日承認、CTD2.7.6.3）
6）Craig, T., et al.：J. Allergy Clin. Immunol. Pract., 7(6), 1793, 2019
7）社内資料：海外第Ⅲ相試験（CSL830_3002）（2022年９月26日承認、CTD2.7.6.4）
8）Agostoni, A., et al.：J. Allergy Clin. Immunol., 114(3), S51, 2004
9）Davis III, A.E., et al.：Mol. Immunol., 45(16), 4057, 2008
10）社内資料：薬理試験の概要（2022年９月26日承認、CTD 2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

CSLベーリング株式会社
くすり相談窓口
〒107-0061　東京都港区北青山一丁目２番３号
電話：0120-534-587

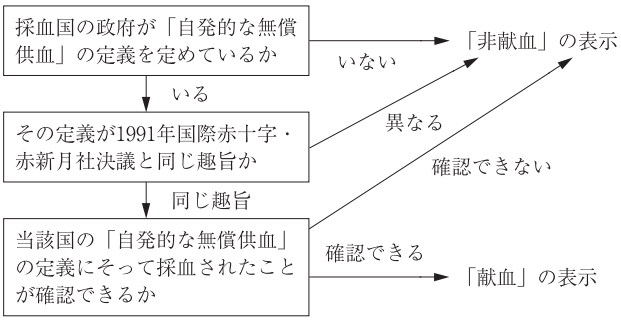
26. 製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

CSLベーリング株式会社
東京都港区北青山一丁目２番３号

[献血又は非献血の区別の考え方]

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



ベロトラルスタット塩酸塩

オラデオ®顆粒分包 72 mg
オラデオ®顆粒分包 96 mg
オラデオ®顆粒分包 108 mg
オラデオ®顆粒分包 132 mg

第 1 部 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）

株式会社オーファンパシフィック

目次

頁
1.8 添付文書（案）.....3
1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠.....3
1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠.....4
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....5
1.8.4 添付文書（案）.....11

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

【効能又は効果（案）】

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

【効能又は効果（案）の設定根拠】

本剤は、既承認のオラデオ®カプセル 150 mg に剤形追加を行い 2 歳以上 12 歳未満の小児に対する用法・用量を追加するものであるため、オラデオ®カプセル 150 mg と同じ効能又は効果とした。

【効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠】

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

小児 HAE 患者を対象とした本剤の臨床試験において、侵襲を伴う処置による急性発作に対する有効性及び安全性は確認されていないため設定した。

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

【用法及び用量（案)】

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。

15kg 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

【用法及び用量（案）の設定根拠】

2 歳以上 12 歳未満の小児患者のデータを含む母集団薬物動態解析の結果、ベロトラルスタットの曝露に臨床的に意味のある影響を及ぼす共変量は体重のみであった。2 歳以上 12 歳未満の小児に、成人及び 12 歳以上の小児の用量であるベロトラルスタットとして 150mg を投与した時と同様の曝露量を得るためには、体重に応じた投与量を決定する必要がある。小児に対する推奨用量で投与した場合、小児の曝露量は成人と同様であり、定常状態の C_{max} は成人よりも最大で 24%高かったが、この差は臨床的に意味はないと考えられる。304 試験において 96 mg 及び 108 mg のそれぞれの該当する体重範囲の患者への投与は安全かつ忍容性であり、曝露量は成人に 150 mg カプセルを投与した時と同様であった。

304 試験において、78 mg 顆粒剤の投与は安全かつ忍容であったが、成人の参照範囲の曝露量と比較してやや高かった。このため、体重 15 kg 以上 24 kg 未満の小児患者には成人の曝露量に近い 72 mg を選択した。

体重 40 kg 以上の小児患者への 150 mg カプセル投与は安全かつ忍容であったが、曝露量が成人と比較してかなり高かった。このため、体重 40 kg 以上の小児患者には成人の曝露量に近い 132 mg を選択した（外国人データ)。

1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

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】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与によって重篤な過敏症状が発現する可能性があるため設定した。

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うることから、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 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、成人を対象とした QT/QTc 試験でベロトラルスタットの高用量（450 mg）投与時に QT 間隔の延長がみられ、ベロトラルスタット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成人及び 12 歳以上の小児に適応のあるオラデオカプセル®150 mg と同様の注意喚起を行うこととした。なお、本剤の臨床試験と成人及び 12 歳以上の小児を対象とした臨床試験、ベロトラルスタットとして 150 mg 投与による製造販売後の使用も含めて QT 延長の報告はなかった。

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、 10.2 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。

9.3 肝機能障害患者 9.3.1 中等度及び重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B、C）のある患者 本剤の血中濃度が上昇し、QT 延長があらわれやすくなるおそれがある。［8.2、10.2、11.1.2、16.6.2、16.6.3、17.3.1 参照］

【設定根拠】
成人の中等度肝機能障害患者では、ベロトラルスタットの AUC が健康成人と比較して 78%増加した。血中濃度が上昇した場合には QT 延長があらわれやすくなるおそれがあるため注意喚起を行う目的で設定した。

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 日にベロトラルスタットの成人及び 12 歳以上の小児の臨床用量を 1 日 1 回投与時の 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 日にベロトラルスタットの成人及び 12 歳以上の小児の臨床曝露量（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。
成人及び 12 歳以上の小児に適応のあるオラデオ®カプセル 150 mg と同様の注意喚起を行うこととした。

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 [2)]。

【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。
成人及び 12 歳以上の小児に適応のあるオラデオ®カプセル 150 mg と同様の注意喚起を行うこととした。

9.7 小児等
臨床試験において 3 歳未満及び体重 15 kg 未満の幼児に対する使用経験はない。

【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、P-糖蛋白質、CYP2D6 及び CYP3A4 の阻害作用を有する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン [16.7.1 参照]	シクロスポリンの併用により、ベロトラルスタット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、ベロトラルスタット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］	ベロトラルスタットの併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	ベロトラルスタットは 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］	ベロトラルスタットの併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	ベロトラルスタットは 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］	ベロトラルスタットの併用により、ジゴキシンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	ベロトラルスタットは P-糖蛋白質を阻害するため、P-糖蛋白質を介したジゴキシンの輸送が阻害されることにより、ジゴキシンの血中濃度が上昇すると考えられる。
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈薬等 ［8.2、9.1.1、9.3.1 参照］	QT 延長があらわれるおそれがある。	併用により QT 延長作用が増強するおそれがある。

【設定根拠】
ベロトラルスタットは *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 の中程度の阻害剤である。以上のことから、オラデオ®カプセル 150 mg と同様の注意喚起を行うこととした。

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】
2 歳以上 12 歳未満の HAE 患者を対象とした海外臨床試験（304 試験） において新たな安全性の懸念がみられなかったことから、成人及び 12 歳以上の小児に適応のあるオラデオ®カプセル 150 mg と同様の注意喚起を行うこととした。

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
皮膚及び皮下組織障害		発疹
肝臓		ALT 上昇、AST 上昇、γ-GTP 上昇

【設定根拠】
オラデオ®カプセル 150 mg の国内第 3 相試験（301 試験）及び海外臨床試験（204 試験及び 302 試験）においてベロトラルスタット 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
14.1.1 本剤は主薬の苦味を避けるためコーティングをほどこしてあるので、顆粒を噛んだり砕いたり、又は溶かしたりすることなく、顆粒のまま服用するよう指導すること。なお、オレンジジュースのような酸性の食品は、本剤の味をマスキングするコーティングを溶かし苦味を引き起こす可能性があるため、使用しないよう指導すること。
14.1.2 以下のいずれかの方法で本剤 1 包を服用するよう指導すること。
・1 包の全量を直接口に含み、酸性飲料を避け、速やかに水又は牛乳で飲み込む。
・1 包の全量を約大さじ 1 杯（15 mL）の柔らかい非酸性の食品に混合し、混合後 10 分以内に服用する。食品は室温以下のものとする。

【設定根拠】
本剤は小児に適した剤形として苦味を避けるため、本剤の味をマスキングするコーティングをしている。噛んだり砕いたりせず顆粒のまま服用することを注意喚起する目的で設定した。

また、「オレンジジュースのような酸性の食品は、味をマスキングするコーティングを溶かし苦味を引き起こす可能性があるため使用しないこと、味をマスキングするコーティングは 10 分間保持されるため、本剤を食品に混合した後は、この時間内に本剤を服用すること」を注意喚起する目的で設定した。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
成人及び 12 歳以上の小児を対象とした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】
オラデオ®カプセル 150 mg の承認取得時に実施した海外の第 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り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ことから、成人及び 12 歳以上の小児に適応のあるオラデオ®カプセル 150 mg と同様の注意喚起を行うこととした。
なお、2 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした海外第 3 相試験（304 試験）では、治療ガイダンスに従い、アンドロゲン製剤の投与歴がある患者はいなかった。また、臨床的に重要な肝機能検査値（ALT、AST、ビリルビン及び ALP）の変化は見られなかった。

15.2 非臨床試験に基づく情報
15.2.1 非臨床薬理試験において、K チャネル遮断作用、Na チャネル遮断作用及び Ca チャネル遮断作用が認められた。
15.2.2 ラット及びカニクイザルの反復投与毒性試験において、本剤投与後に、複数の器官・組織にリン脂質症に関連する所見（マクロファージ及び組織球系細胞の空胞化／泡沫化）が認められた。

【設定根拠】
非臨床試験の結果に基づき成人及び 12 歳以上の小児に適応のあるオラデオ®カプセル 150 mg と同様の注意喚起を行うこととした。

1.8.4 添付文書（案）

添付文書（案）を次ページ以降に示した。

2026 年○月作成（第○版）

日本標準商品分類番号
87449

貯　　法：室温保存
有効期間：24 箇月

	顆粒分包 72 mg	顆粒分包 96 mg	顆粒分包 108 mg	顆粒分包 132 mg
承認番号	XXXXXAMI000001000	XXXXXAMI000001000	XXXXXAMI000001000	XXXXXAMI000001000
販売開始				

遺伝性血管性浮腫発作抑制用　血漿カリクレイン阻害剤
ベロトラルスタット塩酸塩顆粒
処方箋医薬品注）

オラデオ®顆粒分包 72 mg
オラデオ®顆粒分包 96 mg
オラデオ®顆粒分包 108 mg
オラデオ®顆粒分包 132 mg

ORLADEYO® Granules

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	オラデオ顆粒分包 72 mg	オラデオ顆粒分包 96 mg	オラデオ顆粒分包 108 mg	オラデオ顆粒分包 132 mg
有効成分	1 包中ベロトラルスタット塩酸塩 81.33 mg（ベロトラルスタットとして 72 mg）	1 包中ベロトラルスタット塩酸塩 108.44 mg（ベロトラルスタットとして 96 mg）	1 包中ベロトラルスタット塩酸塩 122.00 mg（ベロトラルスタットとして 108 mg）	1 包中ベロトラルスタット塩酸塩 149.11 mg（ベロトラルスタットとして 132 mg）
添加剤	部分アルファー化デンプン、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸、タルク、酸化チタン			

3.2 製剤の性状

販売名	オラデオ顆粒分包 72 mg	オラデオ顆粒分包 96 mg	オラデオ顆粒分包 108 mg	オラデオ顆粒分包 132 mg
色・剤形	白色の円柱状のコーティング顆粒剤			
直径 (mm)	約 2			
厚さ (mm)	約 3			

4. 効能又は効果

遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

通常、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. 用法及び用量に関連する注意

本剤とオラデオカプセルの生物学的同等性は示されていないため、互換使用を行わないこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 患者又はその家族に以下の内容を十分に説明し、理解を得た上で使用すること。
(1) 急性発作の治療を目的に本剤を服用しないこと。
(2) 本剤には QT 延長を含めた安全性の懸念があること。

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

患者）
QT 延長が悪化する又はあらわれるおそれがある。［8.2、10.2 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度及び重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B、C）のある患者
本剤の血中濃度が上昇し、QT 延長があらわれやすくなるおそれがある。［8.2、10.2、11.1.2、16.6.2、16.6.3、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 日にベロトラルスタットの成人及び 12 歳以上の小児の臨床用量を 1 日 1 回投与時の 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 日にベロトラルスタットの成人及び 12 歳以上の小児の臨床曝露量（150mg [注)] を 1 日 1 回投与）の 1.5 倍の曝露がみられた用量を投与したとき、胚・胎児発生、生存、成長には影響を及ぼさなかった [1)]。

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
授乳 14 日目の仔ラットの血漿中にベロトラルスタットが母体血漿中の約 5%の濃度で検出された [2)]。

9.7 小児等
臨床試験において 3 歳未満及び体重 15kg 未満の幼児に対する使用経験はない。

[注)] 本剤の承認された用法用量は「体重に応じベロトラルスタットとして 72 mg、96 mg、108 mg 又は 132 mg を 1 日 1 回投与する」である。

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン［16.7.1 参照］	シクロスポリンの併用により、ベロトラルスタット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、ベロトラルスタット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］	ベロトラルスタットの併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	ベロトラルスタットは 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］	ベロトラルスタットの併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	ベロトラルスタットは 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］	ベロトラルスタットの併用により、ジゴキシンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	ベロトラルスタットは P-糖蛋白質を阻害するため、P-糖蛋白質を介したジゴキシンの輸送が阻害されることにより、ジゴキシンの血中濃度が上昇すると考えられる。
QT 延長を起こすことが知られている薬剤抗不整脈薬等［8.2、9.1.1、9.3.1 参照］	QT 延長があらわれるおそれがある。	併用により QT 延長作用が増強するおそれがある。

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（3.8%）

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

11.2 その他の副作用

	5%以上 10%未満	1%以上 5%未満
消化器	腹痛、下痢、鼓腸	上腹部痛、胃食道逆流性疾患、嘔吐
皮膚及び皮下組織障害		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

14.1.1 本剤は主薬の苦味を避けるためコーティングをほどこしてあるので、顆粒を噛んだり砕いたり、又は溶かしたりすることなく、顆粒のまま服用するよう指導すること。なお、オレンジジュースのような酸性の食品は、本剤の味をマスキングするコーティングを溶かし苦味を引き起こす可能性があるため、使用しないよう指導すること。

14.1.2 以下のいずれかの方法で本剤 1 包を服用するよう

指導すること。
•1 包の全量を直接口に含み、酸性飲料を避け、速やかに水又は牛乳で飲み込む。
•1 包の全量を約大さじ 1 杯（15 mL）の柔らかい非酸性の食品に混合し、混合後 10 分以内に服用する。
食品は室温以下のものとする。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

成人及び 12 歳以上の小児を対象とした海外臨床試験において、アンドロゲン製剤の投与歴のある患者に基準範囲上限の 3 倍を超える ALT の上昇が認められている [3]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人 6 例にベロトラルスタットカプセル 87mg [注 3)] を単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった [6]。

ベロトラルスタットカプセル 87mg [注 3)] 単回投与時の薬物動態パラメータ

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

注 1) T_{max} は中央値（範囲）

16.1.2 反復投与

外国人健康成人 14 例にベロトラルスタットカプセル 150mg [注 3)] を 14 日間反復投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった [7]（外国人データ）。

ベロトラルスタットカプセル 150mg [注 3)] 反復投与時の薬物動態パラメータ（外国人データ）

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

注 2）T_{max} は中央値（範囲）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人 22 例を対象に、高脂肪食摂取後にベロトラルスタットカプセル 300 mg [注 3)] を投与したとき、空腹時と比較して T_{max}（中央値）は空腹時が 2 時間であったのに対し、食後に 5 時間となり、3 時間の遅延がみられたが、C_{max} 及び AUC に変化は見られなかった [8]（外国人データ）。なお、本剤で食事の影響は確認していない。

16.3 分布

健康成人にベロトラルスタットカプセル 150mg [注 3)] を経口投与したときのベロトラルスタットの血漿蛋白結合率は 99%であった [9]（平衡透析法及び LC-MS/MS、外国人データ）。

16.4 代謝

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

16.5 排泄

外国人健康成人 7 例を対象にベロトラルスタットとして 300mg [注 3)] を単回投与したとき、投与 1,176 時間までに尿中に 8.1%、糞便中に 77.4%排泄された。投与 120 時間までの検体で代謝物の検討が行われ、主な成分は未変化体であった（尿中に 4.1%排泄されたうち未変化体は 2.79%、糞便中に 45.5%排泄されたうち未変化体は 17.2%）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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

16.6.2 肝機能障害患者

軽度、中等度、重度の肝機能障害（それぞれ Child-Pugh 分類 A、B、C）を有する成人被験者にベロトラルスタットカプセル 150mg [注 3)] を単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、投与 6 時間後の各群の血漿中本薬非結合分率は、正常な肝機能の患者で 1.10%、軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者で 1.24、1.57 及び 2.38%であった [9]（外国人データ）。［9.3.1、11.1.2、17.3.1 参照］

ベロトラルスタットカプセル 150mg [注 3)] 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差

ベロトラルスタットカプセル 150mg [注 3)] 単回経口投与時の薬物動態パラメータ（続き）

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

16.6.3 小児

2 歳以上 12 歳未満の遺伝性血管性浮腫患者から得られた

血漿中ベロトラルスタット濃度データを含む母集団薬物動態解析を実施した結果、ベロトラルスタットを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 $AUC_{0\text{-}24h}$ は以下のとおりであり、成人と同程度であった[11]。[8.2、9.3.1参照]

小児遺伝性血管性浮腫患者にベロトラルスタットを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 $AUC_{0\text{-}24h}$

体重区分	投与量	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng· h/mL）
15kg以上24kg未満	72mg	155 [86, 281]	2,595 [1,321, 5,211]
24kg以上32kg未満	96mg	165 [91, 289]	2,846 [1,422, 5,711]
32kg以上40kg未満	108mg	156 [87, 274]	2,740 [1,414, 5,341]
40kg以上	132mg	158 [87, 290]	2,882 [1,439, 5,766]

中央値［5パーセンタイル値, 95パーセンタイル値］

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時間後にベロトラルスタットカプセルの300mg[注3)]（成人及び12歳以上の小児の臨床用量の約2倍）を投与したところ、非併用時と比較してベロトラルスタットの C_{max} が25%、$AUC_{0\text{-}72h}$ が55%上昇した[12]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.2 ミダゾラム

健康成人21例にベロトラルスタットカプセル150mg[注3)]を定常状態になるまで1日1回9日間反復経口投与し、ミダゾラム（CYP3A4基質）4mg（経口）を併用したところ、非併用時と比較してミダゾラムの C_{max} が45%、$AUC_{0\text{-}48h}$ が124%上昇した[13]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.3 アムロジピン

健康成人13例にベロトラルスタットカプセル150mg[注3)]を定常状態になるまで1日1回12日間反復経口投与し、アムロジピン（CYP3A基質）5mg（経口）を併用したところ、非併用時と比較してアムロジピンの C_{max} が45%、$AUC_{0\text{-}144h}$ が77%上昇した[14]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.4 デキストロメトルファン

健康成人21例にベロトラルスタットカプセル150mg[注3)]を定常状態になるまで1日1回9日間反復経口投与し、デキストロメトルファン（CYP2D6基質）30mg（経口）を併用したところ、非併用時と比較してデキストロメトルファンの C_{max} が196%、$AUC_{0\text{-}48h}$ が178%上昇した[13]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.5 ジゴキシン

健康成人17例にベロトラルスタットカプセルの300mg[注3)]（成人及び12歳以上の小児の臨床用量の約2倍）を定常状態になるまで1日1回8日間投与し、ベロトラルスタットカプセルの300mg[注3)]投与1時間後にジゴキシン0.25mgを投与したところ、ジゴキシンの C_{max} が58%、$AUC_{0\text{-}72h}$ が48%上昇した[12]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.6 トルブタミド

健康成人21例にベロトラルスタットカプセル150mg[注3)]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%、$AUC_{0\text{-}48h}$ が73%上昇した[13]（外国人データ）。

注3) 本剤の承認された用法用量は「体重に応じベロトラルスタットとして72 mg、96 mg、108 mg又は132 mgを1日1回投与する」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 海外第3相試験（2歳以上12歳未満の小児）（NCT05453968）

2歳以上12歳未満のI型又はII型遺伝性血管性浮腫（HAE）患者29例を対象とした多施設共同単一群非盲検試験（体重に応じてベロトラルスタットカプセル150mg[注)]、並びに本剤（顆粒剤）108mg、96mg又は78mg[注)]を1日1回食後又は食事とともに投与）において、本剤の投与期間（48週間まで）の1ヵ月当たりのHAE発作頻度の平均値は、本剤投与時0.523回/月であり、標準治療期の1.507回/月と比較して低かった。

副作用は13.8%（4/29例）に認められ、発現した副作用は悪心、頭痛、嘔吐及び体重増加が各1例であった（外国人データ）[15]。

17.1.2 国内第3相試験、APeX-J試験（成人及び12歳以上の小児）（NCT03873116）

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（ベロトラルスタットカプセル110mg[注)]、150mg[注)]、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、ベロトラルスタット150mg[注)]投与群で1.11回、プラセボ群で2.18回であり、ベロトラルスタット150mg[注)]群でプラセボ群と比較して49%減少した（p=0.003）。

副作用は、ベロトラルスタット150mg[注)]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[16]。

17.1.3 海外第3相試験、APeX-2試験（成人及び12歳以上の小児）（NCT03485911）

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（ベロトラルスタットカプセル110mg[注)]、150mg[注)]、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、ベロトラルスタット150mg[注)]投与群で1.31回、プラセボ群で2.35回であり、ベロトラルスタット150mg[注)]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、ベロトラルスタット150mg[注)]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[17]（外国人データ）。

17.3 その他

17.3.1 Thorough QT試験

健康成人被験者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、ベロトラルスタットの成人及び12歳以上の小児の治療用量（ベロトラルスタットカプセルの150mg[注)]、n=14）、高用量（ベロトラルスタッ

トカプセルの 450mg [注)]、n=14）、又はプラセボ（n=12）を 14 日間投与した際の最高血中濃度（C_{max}）及びプラセボ補正した QTcF（Fridericia 法）は、ベロトラルスタットカプセルの 150mg [注)] を投与したとき 158 ng/mL 及び 3.4msec（両側 90%信頼区間 : 0.0, 6.8msec）であり、ベロトラルスタットカプセルの 450mg [注)]を投与したとき 577ng/mL 及び 21.9msec（両側 90%信頼区間 : 14.4, 29.4msec）であった [7]（外国人データ）。［9.3.1、11.1.2、16.6.2 参照］

[注)] 本剤の承認された用法用量は「体重に応じベロトラルスタットとして 72 mg、96 mg、108 mg 又は 132 mg を 1 日 1 回投与する」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 血漿カリクレイン選択的阻害作用

ベロトラルスタットの血漿カリクレインに対する IC_{50} は 0.88 nmol/L であった（*in vitro*）[18]。

18.3 カリクレイン依存性ブラジキニン産生阻害作用

ベロトラルスタットはヒト臍帯静脈内皮細胞におけるカリクレイン依存性ブラジキニンの産生を阻害した［EC_{50} : 5.56 nmol/L （平均）］（*in vitro*）[18]。

18.4 ヒト血漿中のカリクレイン活性阻害作用

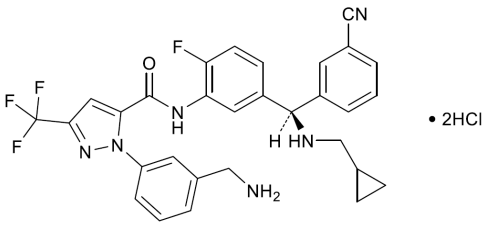
正常ヒト血漿中の血漿カリクレイン活性に対するベロトラルスタットの平均 EC_{50} は 5.4 nmol/L であり、成人 HAE 患者から採取した血漿では 15.9 nmol/L（平均）であった（*ex vivo*）[18]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ベロトラルスタット塩酸塩（JAN）

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

構造式：



分子式：$C_{30}H_{26}F_4N_6O$•2HCl

分子量：635.48

性　状：白色～微黄白色又は微灰白色の粉末

22. 包装

〈オラデオ顆粒分包 72 mg〉
7 包
〈オラデオ顆粒分包 96 mg〉
7 包
〈オラデオ顆粒分包 108 mg〉
7 包
〈オラデオ顆粒分包 132 mg〉
7 包

23. 主要文献

1) 社内資料：妊娠ラット・ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（オラデオカプセル 150mg:2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.6.6.1）
2) 社内資料：授乳中ラットにおけるトキシコキネティクス試験（オラデオカプセル 150mg:2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.4.3.2.4）
3) 社内資料：アンドロゲン使用歴（オラデオカプセル 150mg:2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.4.5.1.3）
4) 社内資料：*In vitro* 安全性薬理試験（オラデオカプセル 150mg:2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.2.4.1）
5) 社内資料：反復投与毒性試験（オラデオカプセル 150mg:2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.6.3）
6) 社内資料 : 薬物動態試験（101 試験）（オラデオカプセル 150mg:2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.6.3）
7) 社内資料 : 海外第 1 相試験（106 試験, Thorough QT/QTc 試験）（オラデオカプセル 150mg:2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.6.11）
8) 社内資料：薬物動態試験（103 試験）（オラデオカプセル 150mg:2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.6.1）
9) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態試験（108 試験）（オラデオカプセル 150mg:2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.6.6）
10) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態試験（107 試験）（オラデオカプセル 150mg:2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.6.5）
11) 社内資料：MS-002 試験（CTD 2.7.2.3.3）
12) 社内資料：薬物相互作用試験（105 試験）（オラデオカプセル 150mg:2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.6.8）
13) 社内資料 : 薬物相互作用試験（115 試験）（オラデオカプセル 150mg:2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.6.10）
14) 社内資料 : 薬物相互作用試験（112 試験）（オラデオカプセル 150mg:2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.6.9）
15) 社内資料：海外第 3 相試験（304 試験）（CTD 2.7.6.1）
16) 社内資料：国内第 3 相試験（301 試験，APeX-J 試験）（オラデオカプセル 150mg:2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.6.15）
17) 社内資料：海外第 3 相試験（302 試験，APeX-2 試験）（オラデオカプセル 150mg:2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.7.6.16）
18) 社内資料：薬理試験（オラデオカプセル 150mg:2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.6.2.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

株式会社オーファンパシフィック
〒105-0023　東京都港区芝浦 1-1-1

26.2 販売提携

鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町 3-4-1

26.3 提携

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

ベロトラルスタット塩酸塩

オラデオ®顆粒分包 72 mg
オラデオ®顆粒分包 96 mg
オラデオ®顆粒分包 108 mg
オラデオ®顆粒分包 132 mg

第 1 部 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

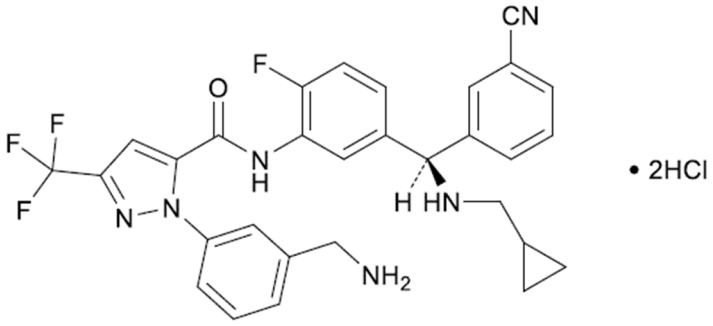
1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 医薬品一般的名称（JAN）

日本での一般的名称については、令和 2 年 4 月 14 日付け薬生薬審発 0414 第 3 号通知により以下のとおりとされた。

JAN（日本名）：ベロトラルスタット塩酸塩
JAN（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

構造式及び分子式



分子式：$C_{30}H_{26}F_4N_6O \cdot 2HCl$
分子量：635.48

ベロトラルスタット塩酸塩

オラデオ®顆粒分包 72 mg
オラデオ®顆粒分包 96 mg
オラデオ®顆粒分包 108 mg
オラデオ®顆粒分包 132 mg

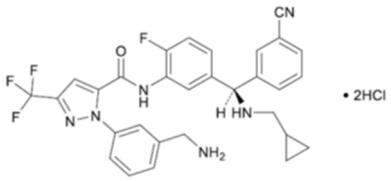
第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

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

1.10　毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

［現行］オラデオ®カプセル 150 mg

化学名・別名	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						
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、ベロトラルスタットとして 150 mg（1 カプセル）を 1 日 1 回経口投与する。						
劇薬等の指定	原体：劇薬 製剤：該当せず						
市販名及び有効成分・分量	市販名：オラデオカプセル 150 mg 有効成分・分量：1 カプセル中ベロトラルスタット塩酸塩 172.5 mg（ベロトラルスタットとして 150 mg）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	主な所見
		ラット	26 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ベ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。
		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	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

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="3">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。ベ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。</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>カニクイザル</td><td>39 週間</td><td>経口</td><td>30、55 及び 80 mg/kg/day</td><td>30 mg/kg/day</td><td colspan="3">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痩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。ベ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。</td></tr>
<tr><td rowspan="6">副作用
（海外試験統合解析、
N=223）</td><td colspan="4">副作用発現率　96/223 例（43.0%）</td><td colspan="3">臨床検査値異常の発現率　14/223 例（6.3%）</td></tr>
<tr><td colspan="3">副作用の種類</td><td>発現例数（%）［件数］</td><td>臨床検査値異常</td><td colspan="2">発現例数（%）［件数］</td></tr>
<tr><td colspan="3">下痢</td><td>19（8.5%）［24］</td><td rowspan="4">ALT 上昇</td><td colspan="2" rowspan="4">8（3.6%）［17］</td></tr>
<tr><td colspan="3">腹痛</td><td>18（8.1%）［28］</td></tr>
<tr><td colspan="3">鼓腸</td><td>13（5.8%）［14］</td></tr>
<tr><td colspan="3">上腹部痛</td><td>10（4.5%）［16］</td></tr>
<tr><td>会社</td><td colspan="8">株式会社オーファンパシフィック</td></tr>
</table>

［追加］オラデオ®顆粒分包 72 mg、オラデオ®顆粒分包 96 mg、オラデオ®顆粒分包 108 mg、オラデオ®顆粒分包 132 mg

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="6">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</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="6">市販名：
オラデオ®顆粒分包 72 mg〔1 包中ベロトラルスタット塩酸塩 81.3 mg（ベロトラルスタットとして 72 mg）含有〕、オラデオ®顆粒分包 96 mg〔1 包中ベロトラルスタット塩酸塩 108.4 mg（ベロトラルスタットとして 96 mg）含有〕、オラデオ®顆粒分包 108 mg〔1 包中ベロトラルスタット塩酸塩 122.0 mg（ベロトラルスタットとして 108 mg）含有〕、オラデオ®顆粒分包 132 mg〔1 包中ベロトラルスタット塩酸塩 149.1 mg（ベロトラルスタットとして 132 mg）含有〕</td></tr>
<tr><td rowspan="3">毒性</td><td colspan="6">幼若動物を用いた試験</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量（mg/kg/日）</td><td>無毒性量（mg/kg/日）</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット（3 週齢）</td><td>7 週間</td><td>経口</td><td>5、20 及び 50 mg/kg/日</td><td>50 mg/kg/日</td><td>20 mg/kg/日以上の投与群で、胆管上皮細胞、副腎皮質細胞、及びリンパ系組織でのマクロファージの空胞化が認められ、リン脂質症であることが示唆された。
障害性を示す臨床病理学的検査所見は無く、可逆性の変化であり、毒性学的な意義は乏しいと判断された。</td></tr>
<tr><td rowspan="6">副作用（海外試験 N=29）</td><td colspan="3">副作用発現率　4 / 29 例（13.8%）</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="2">副作用の種類</td><td colspan="2">発現例数（%）［件数］</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="2">悪心</td><td colspan="2">1（3.4%）［1］</td><td colspan="2" rowspan="4"></td></tr>
<tr><td colspan="2">頭痛</td><td colspan="2">1（3.4%）［1］</td></tr>
<tr><td colspan="2">嘔吐</td><td colspan="2">1（3.4%）［1］</td></tr>
<tr><td colspan="2">体重増加</td><td colspan="2">1（3.4%）［1］</td></tr>
<tr><td colspan="2">－</td><td colspan="2">－</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>会社</td><td colspan="6">株式会社オーファンパシフィック</td></tr>
</table>

第3部　品質に関する文書

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
3.2 データ又は報告書						
3.2.S　Drug Substance (Berotralstat Hydrochloride)						
3.2.S.1　General Information						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―
3.2.S.2　Manufacture						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―
3.2.S.3　Characterization						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―
3.2.S.4　Control of Drug Substance						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―
3.2.S.5　Reference Standards or Material						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―
3.2.S.6　Container Closure System						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―
3.2.S.7　Stability						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―
3.2.P　Drug Product						
3.2.P.1　Description and Composition of the Drug Product						
3.2.P.1	―	DESCRIPTION OF THE DOSAGE FORM	―	―	―	評価資料
3.2.P.2　Pharmaceutical Development						
3.2.P.2.1	―	COMPONENTS OF THE DRUG PRODUCT	―	―	―	評価資料
3.2.P.2.2	―	DRUG PRODUCT	―	―	―	評価資料

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.2.3	—	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.4	—	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.5	—	MICROBIOLOGICAL ATTRIBUTES	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.6	—	COMPATIBILITY	—	—	—	評価資料
3.2.P.3　Manufacture						
3.2.P.3.1	—	MANUFACTURER(S)	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.2	—	BATCH FORMULA	—	—	—	評価資料

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.3.3	—	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.4	—	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.5	—	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION	—	—	—	評価資料
3.2.P.4 Control of Excipients						
3.2.P.4.1	—	SPECIFICATIONS	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.2	—	ANALYTICAL PROCEDURES	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.3	—	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.4	—	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.5	—	EXCIPIENTS OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.6	—	NOVEL EXCIPIENTS	—	—	—	評価資料
3.2.P.5 Control of Drug Product						
3.2.P.5.1	—	SPECIFICATIONS	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2	—	ANALYTICAL PROCEDURES	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2.1	—	Description	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2.2	—	Identification, Assay, Degradants, and Content Uniformity by High Performance Liquid Chromatography (HPLC)	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2.3	—	Dissolution Testing of Berotralstat Coated Granules by High Performance Liquid Chromatography	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2.4	—	Water Content by Volumetric Karl Fischer Titration	—	—	—	評価資料

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.5.2.5	―	Determination of N-Nitroso-Berotralstat (不純物X*　) Content in Berotralstat Coated Granules by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	―	―	―	評価資料
3.2.P.5.2.6	―	Microbial Examination of Berotralstat Coated Granules	―	―	―	評価資料

*：新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.5.3	—	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.3.1	—	Identification, Assay, Degradants, and Content Uniformity by High Performance Liquid Chromatography (HPLC)	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.3.2	—	Dissolution Testing of Berotralstat Coated Granules by High Performance Liquid Chromatography	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.3.3	—	Water Content by Volumetric Karl Fischer Titration	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.3.4	—	Validation of N- Nitroso-berotralstat (不純物X*) Content in Berotralstat Coated Granules by Liquid Chromatography- Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.3.5	—	Microbiological Examination of Berotralstat Coated Granules	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.4	—	BATCH ANALYSES	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.5	—	CHARACTERIZATION OF IMPURITIES	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.6	—	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS	—	—	—	評価資料
3.2.P.6 Reference Standards or Materials						
3.2.P.6	—	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS	—	—	—	評価資料
3.2.P.7 Container Closure System						
3.2.P.7	—	Container Closure System	—	—	—	評価資料
3.2.P.8 Stability						
3.2.P.8.1	—	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.2	—	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3	—	STABILITY DATA	—	—	—	評価資料

*：新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.8.3.1	—	Long-Term Stability Studies for Primary Stability Batches	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3.2	—	Accelerated Stability Studies for Primary Stability Batches	—	—	—	評価資料

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	評価資料・ 参考資料の別
3.2.A その他						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
3.2.R 各極の要求資料						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
3.3 参考文献						
該当資料なし						

第4部　非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
該当資料なし						
4.2.1.2 副次的薬理試験						
該当資料なし						
4.2.1.3 安全性薬理試験						
該当資料なし						
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験						
該当資料なし						

第4部　非臨床試験報告書

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
該当資料なし						
4.2.2.2 吸収						
該当資料なし						
4.2.2.3 分布						
該当資料なし						

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.4 代謝						
該当資料なし						
4.2.2.5 排泄						
該当資料なし						
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
該当資料なし						
4.2.2.7 その他の薬物動態試験						
該当資料なし						

第4部　非臨床試験報告書

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
該当資料なし						
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
該当資料なし						
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	[redacted]410	不純物X* ：Enhanced Ames Test for N-Nitrosamines	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], United States	海外	評価資料
4.2.3.3.2 In Vivo試験						
該当資料なし						

*：新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	評価資料・ 参考資料の別
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						
該当資料なし						
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験						
該当資料なし						
4.2.3.4.3 その他の試験						
該当資料なし						
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						
該当資料なし						
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
該当資料なし						

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	評価資料・ 参考資料の別
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						
該当資料なし						
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験						
4.2.3.5.4.1	[redacted]319	A 7-day Tolerability and 28-Day Dose Range-Finding Study of BCX7353 by Oral Gavage in Juvenile Rats	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], Canada	海外	参考資料
4.2.3.5.4.2	[redacted]333	A 7-Week Study of BCX7353 by Oral Gavage in Juvenile Rats with a 4-Week Recovery Period	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted] United States	海外	評価資料
4.2.3.7 その他の試験						
該当資料なし						
4.3 参考文献						
4.3-01	Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. Am J Med. 2006;119(3):267–74.					
4.3-02	Bork K, Ressel N. Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. Transfus Apher Sci. 2003;29(3):235–8.					
4.3-03	Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by Laryngeal Edema in Patients With Hereditary Angioedema. Mayo Clin Proc. 2000;75(4):349–54.					
4.3-04	Frank MM. Hereditary Angioedema: The Clinical Syndrome and its Management in the United States. Immunol Allergy Clin North Am. 2006;26(4):653–68.					
4.3-05	MacGinnitie A. Pediatric hereditary angioedema. Pediatr Allergy Immunol. 2014;25(5):420–7.					
4.3-06	Reasor M, Hastings K, Ulrich R. Drug-induced phospholipidosis: issues and future directions. Expert Opin Drug Saf. 2006;5(4):567–83.					
4.3-07	Zuraw B, Christiansen S. Pathophysiology of hereditary angioedema. Am J Rhinol Allergy. 2011;25(6):373–8.					

第5部　臨床試験報告書

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内・海外）	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データの 提出有無
5.2 全臨床試一覧表							
5.2		全臨床試験一覧表					
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
該当資料なし							
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							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内・海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
該当資料なし							
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
該当資料なし							
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
該当資料なし							
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							
該当資料なし							
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2.1	BCX7353-304-interim	A PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF BEROTRALSTAT PROPHYLAXIS IN CHILDREN WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA WHO ARE 2 TO < 12 YEARS OF AGE	04OCT2022-Ongoing	11 study centers in Canada, Israel, the United Kingdom, and the European Union	海外	評価資料	有
5.3.3.2.2	BCX7353-304-PMDA-listings	Listings of [redacted] and [redacted]	NA	NA	海外	評価資料	無
5.3.3.2.3	BCX7353-304-interim-add	A PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF BEROTRALSTAT PROPHYLAXIS IN CHILDREN WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA WHO ARE 2 TO < 12 YEARS OF AGE	04OCT2022-Ongoing	11 study centers in Canada, Israel, the United Kingdom, and the European Union	海外	評価資料	有
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5.1	OLA-MS-001	Berotralstat dose selection for pediatric patients with hereditary angioedema	17MAY2021	NA	海外	評価資料	有
5.3.3.5.2	BCX7353-MS-002	Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation of Berotralstat Exposures for Pediatric Participants with Hereditary Angioedema Who Are 2 to < 12 Years of Age	07FEB2025	NA	海外	評価資料	有
5.3.3.5.3	BCX7353-MS-003	BEROTRALSTAT CROSS-STUDY COMPARISON ANALYSIS	12FEB2025	NA	海外	評価資料	有
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当資料なし							
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内・海外）	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データの 提出有無
該当資料なし							
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							
該当資料なし							
5.3.5.2 非対照試験報告書							

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内・海外）	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データの 提出有無
該当資料なし							
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
該当資料なし							
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
該当資料なし							
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1	PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report #6	03DEC2023-02DEC2024	EU, UK, Japan, USA, UAE, Canada, Switzerland, Kingdom of Saudi Arabia, Israel, Chile, Argentina, Brazil, Mexico, Peru, Serbia	海外	参考資料	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
該当資料なし							
5.4 参考文献							
5.4-1	Andembry-JPI. Andembry SC Injection 2000 mg Pens. 2025.						
5.4-2	Banerji A, Davis KH, Brown TM, Hollis K, Hunter SM, Long J, et al. Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;124(6):600–7.						
5.4-3	Banerji A, Li Y, Busse P, Riedl MA, Holtzman NS, Li HH, et al. Hereditary angioedema from the patient's perspective: A follow-up patient survey. Allergy Asthma Proc. 2018;39(3):212–23.						
5.4-4	Berinert 2000-JPI. BERINERT® SC Injection 2000 C1 Esterase Inhibitor (Human) 2000-JPI [Internet]. CSL Behring; 2024 [cited 2025 Feb 14]. Available from: Package Insert: https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/100806_6343426D1023_1_03; Interview Form: https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/100806_6343426D1023_1_004_1F.pdf						

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内・海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.4-5	Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. Am J Med [Internet]. 2006;119(3):267–74.						
5.4-6	Bork K, Ressel N. Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. Transfus Apher Sci. 2003;29(3):235–8.						
5.4-7	Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by Laryngeal Edema in Patients With Hereditary Angioedema. Mayo Clin Proc. 2000;75(4):349–54.						
5.4-8	Bouillet L, Gompel A. Hereditary Angioedema in Women Specific Challenges. Immunol Allergy Clin North Am. 2013;33(4):505–11.						
5.4-9	Broderick L, Foster A, Waldman LT, Bordone L, Yarlas A. The adolescent experience of hereditary angioedema: a qualitative study of disease burden and treatment experience. Orphanet J Rare Dis. 2025;20(1):16.						
5.4-10	Busse P, Christiansen S, Riedl M, Banerji A, Bernstein J, Castaldo A, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(1):132-150.e3.						
5.4-11	Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. Br J Dermatol [Internet]. 2009;161(5):1153–8.						
5.4-12	Caballero T, Aygoren-Pursun E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. Allergy Asthma Proc. 2014;35(1):47–53.						
5.4-13	Cancian M, Triggianese P, Modica S, Arcoleo F, Bignardi D, Brussino L, et al. The impact of puberty on the onset, frequency, location, and severity of attacks in hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency: A survey from the Italian Network for Hereditary and Acquired Angioedema (ITACA). Front Pediatr. 2023;11:1141073.						
5.4-14	Christiansen S, Davis D, Castaldo A, Zuraw B. Pediatric Hereditary Angioedema: Onset, Diagnostic Delay, and Disease Severity. Clin Pediatr (Phila) [Internet]. 2016;55(10):935–42.						
5.4-15	Cicardi M, Johnston D. Hereditary and acquired complement component 1 esterase inhibitor deficiency: a review for the hematologist. Acta Haematol. 2012;127(4):208–20.						
5.4-16	EMA. Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population [Internet]. 2006 [cited 2024 Jun 12].						
5.4-17	Eurostat. Population on 1 January by age group and sex [Internet]. 2025. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/product/page/DEMO_PJANGROUP						
5.4-18	Farkas H, Czaller I, Csuka D, Vas A, Valentin S, Varga L, et al. The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedema-a longitudinal study. Eur J Clin Pharmacol. 2010;66(4):419–26.						
5.4-19	FDA. E11(R1) Addendum: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population [Internet]. DHHS; 2018 [cited 2024 Mar 5]. Available from: https://www.fda.gov/media/101398/download						
5.4-20	FDA. FDA Guidance for Industry Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation [Internet]. 2009.						
5.4-21	FDA. General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies of Drugs, Including Biological Products [Internet]. CDER; 2022 [cited 2023 Mar 28].						
5.4-22	Firazyr-JPI. FIRAZYR (icatibant) subcutaneous injection [Internet]. Takeda; 2022 [cited 2024 Jun 12]. Available from: Package Insert: https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/400256_4490406G1029_2_02; Interview Form: https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/2/400256_4490406G1029_2_002_1F.pdf						
5.4-23	Frank MM. Hereditary Angioedema: The Clinical Syndrome and its Management in the United States. Immunol Allergy Clin North Am [Internet]. 2006;26(4):653–68.						
5.4-24	Gompel A, Fain O, Boccon-Gibod I, Gobert D, Bouillet L. Exogenous hormones and hereditary angioedema. Int Immunopharmacol. 2020;78:106080.						
5.4-25	Herziger B, Jeschke S, Müller RM, Neininger MP, Bertsche T, Bertsche A. Drug-handling problems and expectations of the ideal pediatric drug—reported by children and their parents. Eur J Pediatr. 2022;181(5):2161–71.						
5.4-26	Hirose T, Kimbara F, Shinozaki M, Mizushima Y, Yamamoto H, Kishi M, et al. Screening for hereditary angioedema (HAE) at 13 emergency centers in Osaka, Japan: A prospective observational study. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2017;96(6):e6109. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28178173						
5.4-27	Honda D, Hide M, Fukuda T, Koga K, Morita E, Moriwaki S, et al. Berotralstat for long-term prophylaxis of hereditary angioedema in Japan: Parts 2 and 3 of the randomized APeX-J Phase III trial. World Allergy Organ J. 2024;17(3):100882.						
5.4-28	Horiuchi T. Hereditary Angioedema from 1888 to 2018 -Progress and Problems. Intern Med [Internet]. 2018;57(21):3065–6. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30210137						
5.4-29	Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, Fujita T, Matsushita M, Okada N, et al. Guideline for hereditary angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research - secondary publication. Allergol Int [Internet]. 2012;61(4):559–62.						
5.4-30	ICH. Clinical and Nonclinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential Questions and Answers. 2022 Feb 21; Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E14-S7B_QAs_Step4_2022_0221.pdf						
5.4-31	ICH. Addendum to ICH E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population E11 (R1) [Internet]. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2017 [cited 2025 Feb 3]. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E11_R1_Addendum.pdf						
5.4-32	ICH. E5 Implementation Working Group Questions & Answers (R1) Current version dated June 2, 2006 [Internet]. ICH; 2006 [cited 2024 May 27].						

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内・海外）	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データの 提出有無
5.4-33	ICH. E11A Pediatric Extrapolation [Internet]. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2024 [cited 2025 Jan 10].						
5.4-34	ICH Expert Working Group. ICH Harmonised Tripartite Guideline - Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data E5(R1) [Internet]. ICH; 1998.						
5.4-35	Inage E. Hereditary Ductal Oedema in Children. Journal of the Japanese Pediatric Society. 2025;129(4):540-50.						
5.4-36	Isojima T, Kato N, Ito Y, Kanzaki S, Murata M. Growth standard charts for Japanese children with mean and standard deviation (SD) values based on the year 2000 national survey. Clin Pediatr Endocrinol. 2016;25(2):71.						
5.4-37	Iwamoto K, Yamamoto B, Ohsawa I, Honda D, Horiuchi T, Tanaka A, et al. The diagnosis and treatment of hereditary angioedema patients in Japan: A patient reported outcome survey. Allergol Int. 2021;70(2):235–43.						
5.4-38	Japanese Association for Complement Research Guideline. Guideline for hereditary angioedema (HAE) by the Japanese Association for Complement Research: The 2023 revision and update. Complements. 103-131, 2023. 2023;Vol.60(No.2):103–31. Available from: https://square.umin.ac.jp/compl/common/images/disease-information/hae/HAEGuideline2023_final.pdf						
5.4-39	Johnston D, Smith R. Hereditary angioedema: Special considerations in children. Allergy Asthma Proc. 2020;41(Suppl 1):S43–6.						
5.4-40	Kaplan A. Enzymatic pathways in the pathogenesis of hereditary angioedema: the role of C1 inhibitor therapy. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2010;126(5):918–25.						
5.4-41	Kiani-Alikhan S, Gower R, Craig T, Wedner HJ, Kinaciyan T, Aygören-Pürsün E, et al. Once-daily oral berotralstat for long-term prophylaxis of hereditary angioedema: The open-label extension of the APeX-2 randomized trial. J Allergy Clin Immunol Pract. 2024;12(3):733-743.e10.						
5.4-42	Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. Vital Heal Stat 11, 2002;(246):1–190.						
5.4-43	Li PH, Pawankar R, Thong BYH, Fok JS, Chantaphakul H, Hide M, et al. Epidemiology, Management, and Treatment Access of Hereditary Angioedema in the Asia Pacific Region: Outcomes From an International Survey. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023;11(4):1253–60.						
5.4-44	MacGinnitie A. Pediatric hereditary angioedema. Pediatr Allergy Immunol. 2014;25(5):420–7.						
5.4-45	Magerl M, Gothe H, Krupka S, Lachmann A, Ohlmeier C. A Germany-wide survey study on the patient journey of patients with hereditary angioedema. Orphanet J Rare Dis. 2020;15:221.						
5.4-46	Magerl M, Sala-Cunill A, Weber-Chrysochoou C, Trainotti S, Mormile I, Spadaro G. Could it be hereditary angioedema?—Perspectives from different medical specialties. Clin Transl Allergy. 2023;13(9):e12297.						
5.4-47	Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2021 revision and update. World Allergy Organ J [Internet]. 2022;15(3):100627.						
5.4-48	Maurer M, Lumry WR, Li HH, Aygören-Pürsün E, Busse PJ, Jacobs J, et al. Lanadelumab in Patients 2 to Less Than 12 Years Old With Hereditary Angioedema: Results From the Phase 3 SPRING Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2024;12(1):201-211.e6.						
5.4-49	Maurer M, Aberer W, Caballero T, Bouillet L, Grumach AS, Botha J, Andresen I, Longhurst HJ; IOS Study Group. The Icatibant Outcome Survey: 10 years of experience with icatibant for patients with hereditary angioedema. Clin Exp Allergy. 2022 Sep;52(9):1048-1058.						
5.4-50	Nanda MK, Elenburg S, Bernstein JA, Assa'ad AH. Clinical features of pediatric hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015;3(3):392–5.						
5.4-51	Nielsen EW, Johansen HT, Holt J, Mollnes TE. C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. Pediatr Res [Internet]. 1994;35(2):184–7.						
5.4-52	Nordenfelt P, Nilsson M, Bjorkander J, Mallbris L, Lindfors A, Wahlgren C. Hereditary Angioedema in Swedish Adults: Report From the National Cohort. Acta Derm Venereol [Internet]. 2016;96(4):540–5. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26540175						
5.4-53	Ohsawa I, Honda D, Nagamachi S, Hisada A, Shimamoto M, Inoshita H, et al. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema: survey data from 94 physicians in Japan. Ann Allergy Asthma Immunol [Internet]. 2015;114(6):492–8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25872948						
5.4-54	Orladeyo-JPI. Orladeyo capsules 150 mg [Internet]. OrphanPacific, Inc. 2024 [cited 2024 Jun 12]. Available from: Package Insert: https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/181251_4490036M1020_1_05; Interview Form: https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/181251_4490036M1020_1_001_4F.pdf						
5.4-55	Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Agostoni A, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2000;106(6):1147–54.						
5.4-56	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Basic Concept Regarding Japanese Data When Confirmatory Clinical Trials for Drugs Used in Rare Diseases, etc., Are Conducted Only Overseas. 2024.						
5.4-57	PMDA. Pharmaceuticals and Medical Device Agency Pediatric and Orphan Drugs Reviews and Related Services [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 4]. Available from: https://www.pmda.go.jp/english/review-services/regulatory-info/0012.html#pediatric_drugs						
5.4-58	Prenzel F, Abraham S, Hirche C, Müller G, Kaiser S, Serdani-Neuhaus L, et al. Epidemiology and treatment of children with hereditary angioedema in Germany: A retrospective database study. Clin Transl Allergy [Internet]. 2023;13(11):e12313.						
5.4-59	Psarros F, Koutsostathis N, Farmaki E, Speletas M, Germenis A. Hereditary angioedema in Greece: the first results of the greek hereditary angioedema registry. Int Arch Allergy Immunol [Internet]. 2014;164(4):326–32. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25277223						
5.4-60	Radojicic C, Riedl MA, Craig TJ, Best JM, Rosselli J, Hahn R, et al. Patient perspectives on the treatment burden of injectable medication for hereditary angioedema. Allergy Asthma Proc. 2021;42(3):S4–10.						

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内・海外）	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データの 提出有無
5.4-61	Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. Ann Allergy Asthma Immunol [Internet]. 2005;94(4):498–503.						
5.4-62	Sahai H, Khurshid A. Formulae and tables for the determination of sample sizes and power in clinical trials for testing differences in proportions for the two-sample design: a review. Stat Med [Internet]. 1996;15(1):1–21.						
5.4-63	Savarese, Bova M, De Falco R, Guarino MD, De Luca Picione R, Petraroli A, et al. Emotional processes and stress in children affected by hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency: a multicenter, prospective study. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):115.						
5.4-64	Savarese L, Mormile I, Bova M, Petraroli A, Maiello A, Spadaro G, et al. Psychology and hereditary angioedema: A systematic review. Allergy Asthma Proc. 2021;42(1):e1–7.						
5.4-65	Schaad UB. Prevention of paediatric respiratory tract infections: emphasis on the role of OM-85. Eur Respir Rev. 2005;14(95):74–77.						
5.4-66	Stray-Pedersen A, Abrahamsen T, Frøland S. Primary immunodeficiency diseases in Norway. J Clin Immunol [Internet]. 2000;20(6):477–85. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11202238						
5.4-67	Tachdjian R, Desai B, Ray T, Richardson K. Disease and Treatment Burden of Hereditary Angioedema (HAE) in Pediatric Patients: Assessment by Caregivers. J Allergy Clin Immunol. 2023;151(2 Suppl):AB136. Available from: https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(22)02079-6/fulltext						
5.4-68	Takhzyro-JPI. TAKHZYRO (lanadelumab-flyo subcutaneous injection) [Internet]. Takeda; 2023 [cited 2024 Jun 12]. Available from: Package Insert: https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/400256_4490407G1023_1_03; Interview form: https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/400256_4490407G1023_1_002_1F.pdf						
5.4-69	Van Roekel E, Ha T, Verhagen M, Kuntsche E, Scholte RHJ, Engels RCME. Social stress in early adolescents' daily lives: Associations with affect and loneliness. J Adolesc. 2015;45(1):274–83.						
5.4-70	Wong JCY, Tsui CCW, Lao KCW, Abong J, Ali A, Bhattarai D, et al. Advocacy in Action: International Patient Group Improves Hereditary Angioedema Diagnosis and Care Across the Asia–Pacific. Clin Exp Allergy. 2025; Available from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cea.14623						
5.4-71	Yakaboski E, Motazedi T, Banerji A. Hereditary angioedema: Special considerations in women. Allergy Asthma Proc. 2020;41(6):S47–50.						
5.4-72	Yamamoto B, Ohsawa, Toriumi, Matsuyama, Saito, Shimizu, et al. A nationwide questionnaire-based surveillance on pediatric hereditary angioedema in Japan. Pediatr Int. 2025;67:e70077.						
5.4-73	Yamamoto B, Honda D, Ohsawa I, Iwamoto K, Horiuchi T, Fukunaga A, et al. Burden of illness seen in hereditary angioedema in Japanese patients: Results from a patient reported outcome survey. Intractable Rare Dis Res [Internet]. 2023;12(1):35–44. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36873666/						
5.4-74	Zanichelli A, Arcoleo F, Barca M, Borrelli P, Bova M, Cancian M, et al. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2015;10(1):11. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25758562						
5.4-75	Zeerleder S, Levi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor-dependent angioedema: from pathophysiology to treatment. Ann Med [Internet]. 2016;48(4):256–67. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27018196						
5.4-76	Zuraw B. The pathophysiology of hereditary angioedema. World Allergy Organ J [internet]. 2010;3(9 Suppl):S25-8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23282866						
5.4-77	Zuraw B, Banerji A, Bernstein J, Busse P, Christiansen S, Davis-Lorton M, et al. 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 2013;1(5):458–67						
5.4-78	Zuraw B, Christiansen S. Pathophysiology of hereditary angioedema. Am J Rhinol Allergy. 2011;25(6):373–8.						