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 2 部 CTD の概要

2.2 緒言

株式会社オーファンパシフィック

目次

頁
2.2 緒言 3
2.2.1 緒言 3
2.2.2 参考文献 5

2.2 緒言

2.2.1 緒言

ベロトラルスタット塩酸塩は、BioCryst Pharmaceuticals, Inc.によって開発された血漿カリクレインの特異的阻害剤であり、遺伝性血管性浮腫（HAE）の急性発作の発症抑制を効能又は効果とする。この低分子合成化合物は、150 mg のカプセル剤として、成人及び 12 歳以上の小児患者における HAE の急性発作の予防薬として、本邦において 2021 年 1 月 22 日付で製造販売承認を取得している（承認番号：30300AMX00031000、販売名：オラデオ®カプセル 150 mg）。

ベロトラルスタット塩酸塩の経口投与コーティング顆粒剤（以下、本剤）は、2 歳以上の患者へ柔軟に投与できるよう、年齢に合った投与剤形として開発された。本剤の薬物動態、安全性及び有効性は、2 歳から 12 歳未満の小児 HAE 患者を対象とした第 III 相オープンラベル試験である BCX7353-304 試験で評価されている。本剤の製造販売承認申請により、 2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者に適応を拡大する。

HAE の疾患の病態生理学は、患者の年齢に関係なく同じである。SERPING1 遺伝子の変異により、C1 エステラーゼインヒビター（C1 INH）の減少又は機能不全が生じ、ブラジキニンのレベルが上昇して、組織浮腫の自発的な発作が引き起こされる可能性がある[Kaplan A, 2010]。成人及び小児患者における C1 INH 欠乏の分子メカニズムは同じであり、確定診断には同じ臨床検査評価を用いる。成人及び小児患者のいずれにおいても、顔、喉頭、舌、消化管、四肢又は性器の痛みを伴う皮下又は粘膜下の浮腫の予測不可能な急性発作が生じる。治療をしなければ、発作は最大 5 日間続くことがあり、致命的となる可能性がある[Frank MM, 2006]。HAE の症状の頻度と重症度は成人及び小児患者のいずれにおいても、患者間又は患者自身でばらつきがある。発作の頻度が稀な患者もいれば、数日おきに発作が起きる患者もいる[Bork K, 2006][Zuraw B, 2011][Nanda MK, 2015]。

BCX7353-304 試験は主にヨーロッパで実施された。複数のヨーロッパの疫学研究では、HAE の有病率は 1:65,000 から 1:92,000 と報告されており、人種差はみられない[Stray-Pedersen A, 2000][Roche O, 2005][Bygum A, 2009][Psarros F, 2014][Zanichelli A, 2015][Nordenfelt P, 2016]。

欧州経済領域（EEA）における HAE の有病率は、個別分析で観察された最高有病率に基づいて、最悪の場合として推定されている。ドイツで最近行われた研究によると、12 歳未満の小児患者における HAE の有病率は 2.51:100,000 と報告されている[Prenzel F, 2023]。欧州連合（EU）の 2 歳以上 12 歳未満の人口が 4400 万人であることに基づくと、EU における 12 歳未満の HAE 患者の推定人数は約 1100 人である[Eurostat, 2025]。

近年、アジア太平洋地域全体で実施された調査によると、HAE の全体的な最小有病率は人口 100,000 人あたり 0.02 とされている[Li PH, 2023]。日本における HAE の有病率は正式には確定していない。最近の日本の小児における HAE のレビューでは、HAE の症状を示す小児の総数の推定は約 40 人から 80 人、HAE 患者（成人と小児）の総数は約 1200 人から 2400 人とされている[Inage E, 2025]。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した〔医薬品[redacted]相談（オーファン）〕〔医薬品[redacted]相談（オーファン）記録、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日〕において、PMDA は 2 歳以上 12 歳未満の小児患者における HAE の病態生理が、成人及び青年期患者（12 歳以上）の病態生理と十分に類似しているため、成人及び青年期の臨床試験の有効性を小児患者に外挿することに合意した。2 歳以上 12 歳未満の小児集団で実施された BCX7353-304 試験は、PK 及び安全性の手法を利用して小児集団に外挿するために設計されており、有効性を評価するために設計されたものではない。

有効性は BCX7353-301 試験（日本人）及び無作為化されたグローバル第 III 相 BCX7353-302 試験（非日本人）から外挿されるが、BCX7353-304 試験は 2 歳以上 12 歳未満の小児患者における補足的な有効性データを提供している。BCX7353-304 試験では、2 歳以上 12 歳未満の小児患者に対する 150 mg カプセル及び顆粒製剤の 3 投与量を評価した。

医薬品[redacted]相談（オーファン）では、日本人小児患者を対象とした別の治験を実施することが困難であることを考慮し、海外の BCX7353-304 試験結果が日本の患者に適用可能であることを十分説明されるのであれば、BCX7353-304 試験の中間成績を用いた承認申請は受け入れ可能であるとの PMDA の見解を得た。この臨床パッケージへのアプローチは、令和 6 年 10 月 23 日付　医薬薬審発 1023 第 3 号「希少疾病等に用いる医薬品について海外においてのみ検証的な臨床試験が実施されている場合における日本人データに係る基本的考え方について」に沿っており〔医薬品[redacted]相談（オーファン）記録、20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日〕、日本の HAE 小児集団への BCX7353-304 試験結果の適用可能性は、有効性指標（トラフ濃度）及び安全性指標（QT 延長のリスク；最大濃度）を含む重要な PK パラメータにおいて、日本人と非日本人集団間で臨床的に意味のある差が認められないことに基づいている。このことは、さらに BCX7353-304 試験における有効性及び安全性データが、BCX7353-301 試験、BCX7353-302 試験それぞれにおける成人日本人集団や非日本人集団のデータと類似していることによってもサポートされる。

2 歳以上 12 歳未満の小児患者と成人におけるベロトラルスタットの曝露の試験間比較（BCX7353-MS-003）及び母集団 PK モデルに基づくシミュレーション（BCX7353-MS-002）に基づき、2 歳以上 12 歳未満の小児患者において、体重に応じた顆粒の 4 つの投与量が推奨される。この投与量では、成人と同様の曝露が得られる。体重に応じた 2 歳以上 12 歳未満の患者の推奨投与量は 1 日 1 回食事とともに又は食後に、ベロトラルスタットとして 132 mg（40 kg 以上）、108 mg（32 kg 以上 40 kg 未満）、96 mg（24 kg 以上 32 kg 未満）又は 72 mg（15kg 以上 24 kg 未満）を服用することである。

幼若動物を用いた非臨床毒性試験、及び実施中の小児集団を対象とした BCX7353-304 試験のいずれにおいても新たな安全性シグナルは検出されていない。2 歳以上 12 歳未満の小児患者における急性 HAE 発作の発症抑制に対する本剤のベネフィットは、BCX7353-304 試験で示されたとおり、潜在的リスクを上回っている。したがって、BCX7353-304 試験の結果は、BCX7353-301 試験及び BCX7353-302 試験から有効性を外挿することで、この患者集団に対するベロトラルスタットの効果的で安全性かつ忍容性の高い治療を行うことが可能である。2 歳以上 12 歳未満の小児の急性 HAE 発作の発症抑制のための本剤の使用を支持する情報を本承認申請資料に記載する。

2.2.2 参考文献

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. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16490473

Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. Br J Dermatol [Internet]. 2009;161(5):1153–8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19709101

Eurostat. Population on 1 January by age group and sex [Internet]. 2025. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/product/page/DEMO_PJANGROUP

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. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085283

Inage E. Hereditary Ductal Oedema in Children. Journal of the Japanese Pediatric Society. 2025;129(4):540–50.

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. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20889195

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 [Internet]. 2023 Apr 1;11(4):1253–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36584968/

Nanda MK, Elenburg S, Bernstein JA, Assa'ad AH. Clinical features of pediatric hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2015;3(3):392–5. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8207479/

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

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. Pharmaceutical and Medical Device Review No. 1023, Document No. 3 October 23, 2024

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. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38006382

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

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. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15875532/

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

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

Zuraw B, Christiansen S. Pathophysiology of hereditary angioedema. Am J Rhinol Allergy [Internet]. 2011;25(6):373–8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22185738