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

2.4 非臨床試験の概括評価

株式会社オーファンパシフィック

略号一覧表

略語・用語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
API	active pharmaceutical ingredient	医薬品有効成分
AUC	area under the concentration vs. time curve	濃度対時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the concentration vs. time curve from time zero to 24 hours	ゼロから 24 時間までの濃度対時間曲線下面積
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
eCTD	Electronic Common Technical Document	電子化コモン・テクニカル・ドキュメント
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GI	gastrointestinal	胃腸
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HAE	hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
ICH	International Council for Harmonisation	国際調和会議
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態学
QD	once daily	1 日 1 回

目次

頁
略号一覧表 2
2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.2 薬理試験 5
2.4.3 薬物動態試験 5
2.4.3.1 吸収 5
2.4.3.1.1 単回投与 5
2.4.3.1.2 反復投与 5
2.4.3.1.3 幼若ラットを用いた試験 5
2.4.3.2 分布 5
2.4.3.3 代謝 5
2.4.3.4 排泄 5
2.4.4 毒性試験 6
2.4.4.1 単回投与毒性試験 6
2.4.4.2 反復投与毒性試験 6
2.4.4.3 生殖発生毒性試験 6
2.4.4.4 光毒性試験 6
2.4.4.5 不純物 6
2.4.4.6 遺伝毒性試験 6
2.4.4.7 がん原性試験 6
2.4.4.8 幼若動物を用いた毒性試験 6
2.4.5 総括及び結論 7
2.4.6 参考文献 8

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

BCX7353（ベロトラルスタット[オラデオ®]；(R)-1-(3-(aminomethyl)phenyl)-N-(5-((3-cyanophenyl)(cyclopropylmethylamino)methyl)-2-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5 carboxamide dihydrochloride）は、強力で選択的な血漿カリクレインの阻害剤である。ベロトラルスタットのコーティング顆粒剤（以下、顆粒剤）は、2 歳以上の小児に投与できるよう、提供する年齢に応じた剤形として開発され、有効成分（API）と賦形剤をカプセル剤と同じ割合で含んでいる。顆粒のコアに、味をマスキングするために Eudragit® E PO ReadyMix White でコーティングしている。顆粒剤は、新規の賦形剤を含まないため、賦形剤の毒性評価のための毒性試験は実施しなかった。

BCX7353 は水に可溶なため、動物を用いた非臨床安全性評価には液体製剤を用いて経口投与した。BCX7353 の非臨床開発計画は、国際調和会議（ICH）、米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）の指針に従って立案した。過去に実施した全てのピボタルな安全性薬理試験及び幼若動物を用いた試験を含む各種毒性試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠し、経済協力開発機構加盟国で実施した。

今回の申請では、製品中に存在する可能性のある不純物 不純物X* （*N*-ニトロソ-ベロトラルスタット）の遺伝毒性試験と、BCX7353 の幼若動物を用いた毒性試験（トキシコキネティクスを含む）を提出する。BCX7353 の過去の非臨床試験についての概略は、カプセル剤の日本での新薬申請時の eCTD M2.4 を参照されたい。

幼若動物を用いた包括的な毒性評価を以下の 2 試験で実施した : 幼若ラットを用いた BCX7353 の 7 日間反復強制経口投与（忍容性）及び 28 日間反復強制経口投与試験（用量設定試験）、及び GLP に準拠した幼若ラットを用いた 7 週間反復経口投与試験（4 週間の回復期間を含む）。

*：新薬承認情報提供時に置き換え

2.4.2 薬理試験

新たな試験は実施しなかった。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 吸収

2.4.3.1.1 単回投与

新たな試験は実施しなかった。

2.4.3.1.2 反復投与

新たな試験は実施しなかった。

2.4.3.1.3 幼若ラットを用いた試験

BCX7353 の反復投与後の薬物動態（PK）は、幼若動物を用いた毒性試験の一環としてラットで評価した。28 日間の用量設定試験及び 7 週間の幼若動物を用いた毒性試験（本試験）のいずれにおいても、ラットにおける BCX7353 の曝露（最大濃度 [C_{max}] 又は時間 0 から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積 [AUC_{0-24}]）に明らかな性差は認められなかった。以前の成熟ラットにおける反復投与試験と同様に、BCX7353 をラットに一日一回（QD）経口投与した場合、BCX7353 の C_{max} 及び AUC_{0-24} 値は用量の増加に伴って増加した。7 週間の幼若動物を用いたラット試験においては蓄積性も認められた。

2.4.3.2 分布

新たな試験は実施しなかった。

2.4.3.3 代謝

新たな試験は実施しなかった。

2.4.3.4 排泄

新たな試験は実施しなかった。

2.4.4　毒性試験

2.4.4.1　単回投与毒性試験

新たな試験は実施しなかった。

2.4.4.2　反復投与毒性試験

新たな試験は実施しなかった。

2.4.4.3　生殖発生毒性試験

新たな試験は実施しなかった。

2.4.4.4　光毒性試験

新たな試験は実施しなかった。

2.4.4.5　不純物

BCX7353 API における不純物について新たな試験は実施しなかった。

2.4.4.6　遺伝毒性試験

不純物X*　は、ベロトラルスタットの *N*-ニトロソアミンであり、製剤中に微量に含まれる不純物である。これを、*Salmonella typhimurium* の 4 つの菌株（TA98、TA100、TA1535、TA1537）及び *Escherichia coli* WP2 uvrA 菌株において、2 種類の外因性代謝活性化系（S9：フェノバルビタール/5.6-ベンゾフラボンで誘導したラット（RS9）　及びハムスター（HS9）肝臓ホモジネートと適切なバッファー及び補因子）の存在下及び非存在下で、強化された細菌復帰突然変異（enhanced Ames）試験で評価した。その結果、全ての試験菌株において、S9 存在下及び非存在下で　不純物X*　の全ての用量の復帰突然変異の頻度が、溶媒対照の値と同等かそれ以下であった。以上より、*N*-ニトロソアミンの評価に用いられる enhanced Ames 試験において今回の試験条件下で　不純物X*　は陰性と判断された。

2.4.4.7　がん原性試験

新たな試験は実施しなかった。

2.4.4.8　幼若動物を用いた毒性試験

2 歳以上の患者における急性遺伝性血管性浮腫（HAE）発作の発症抑制の目的での BCX7353 の使用を支持するための非臨床試験として、幼若ラットを用いた 2 つの毒性試験を実施した。すなわち 7 日間の忍容性及び 28 日間の用量設定試験（試験番号[redacted]319［M4.2.3.5.4.1］）と 7 週間の GLP 本試験（試験番号[redacted]333［M4.2.3.5.4.2］）の 2 試験である。出生後（PND）21 日から 69 日までの 7 週間、幼若ラットに最大で 50 mg/kg/日を投与し、いずれの用量レベルにおいても生存率、一般状態、体重/体重増加量、性的成熟、大腿骨/脛骨の長さ及び幅、血液学的パラメーター、又は肉眼的所見に BCX7353 の影響は見られなかった。試験物質に関連した影響は、主に最高用量（50 mg/kg/日）で観察されたが、いずれも毒性ではないと判断された。所見には以下のものが含まれた。コレステロールとナトリウム濃度の変動（雌）、尿 pH 値の軽微な減少（雄）、肝重量の増加（雌）、及び回復性のある病理組織学的所見として、胆管上皮細胞の肥大及び細胞質空胞化（雄・雌）、副腎皮質の空胞化（雌）、下顎及び腸間膜リンパ節、回腸、空腸、脾臓におけるマクロファージの空胞化である。胆管上皮細胞、副腎皮質細胞、マクロファージの空胞化はリン脂質症を示唆するものであった[Reasor M, 2006]。胆管上皮細胞の肥大及び空胞化の重症度は、50 mg/kg/日群の雄・雌で増加し、雌では肝重量の増加も伴っていたが、これらの所見は可逆性であり、胆管損傷を示唆する臨床化学データがないことから、毒性ではないと判断された。したがって、雄及び雌の無毒性量（NOAEL）は、最高用量である 50 mg/kg/日と判断した。この用量での PND 69 における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ 値はそれぞれ 1,170 ng/mL 及び 16,800 ng•hr/mL であった。NOAEL の

*：新薬承認情報提供時に置き換え

AUC_{0-24}は、体重に基づく BCX7353 の小児への推奨用量（1 日 1 回）である 72mg（15 kg 以上 24 kg 未満）、96 mg（24 kg 以上 32 kg 未満）、108 mg（32 kg 以上 40 kg 未満）、132 mg（40 kg 以上）でのAUC_{0-24}曝露（シミュレーション）よりもそれぞれ 6.5 倍、5.9 倍、6.1 倍、及び 5.8 倍高く、この結果は 2 歳から 12 歳未満の小児患者での使用を支持するものである（表 2.4-1 を参照）。

表 2.4-1　幼若動物を用いた毒性試験の NOAEL におけるAUC_{0-24}と BCX7353 を小児患者に投与した時のAUC_{0-24}（シミュレーション）との比較

Juvenile Toxicity Species	**NOAEL (mg/kg)**	**AUC_{0-24} at NOAEL (ng•h/mL)[a]**	**Safety Margin for BCX7353 Dosing in Pediatric Patients 2 to < 12 years of age AUC_{0-24} (ng•h/mL)[b]**
Rat ([redacted]333)	50	16,800	**Dose 72 mg (15 to < 24 kg) AUC_{0-24} (2595)**
			6.5
			Dose 96 mg (24 to < 32 kg) AUC_{0-24} (2846)
			5.9
			Dose 108 mg (32 to < 40 kg) AUC_{0-24} (2740)
			6.1
			Dose 132 mg (≥ 40 kg) AUC_{0-24} (2882)
			5.8

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration vs. time curve from time 0 to 24 hours post dose; NOAEL = no-observed-adverse-effect level; PND = postnatal day.
[a]: Sex combined data from PND 69.
[b]: Simulated pediatric exposure from BCX7353-MS-002 Table 11, Table 22, and Table 25.

2.4.5　総括及び結論

BCX7353 は、ヒトの血漿カリクレインを強力に抑制する低分子阻害剤であり、12 歳以上の患者における急性 HAE 発作の発症抑制のため、1 日 1 回 150 mg カプセル剤が承認されている。今回、ベロトラルスタットの顆粒剤が、2 歳以上の小児患者に投与できる剤形として開発された。

今回の申請には、BCX7353 の *N*-ニトロソアミン不純物である 不純物X* の遺伝毒性試験、及び BCX7353 の幼若動物を用いた毒性試験（トキシコキネティクスを含む）が含まれている。

ベロトラルスタットの *N*-ニトロソアミンである 不純物X* は、*Salmonella typhimurium* の 4 つの菌株（TA98、TA100、TA1535、TA1537）及び Escherichia coli WP2 uvrA 菌株を用いて、2 種類の外因性代謝活性化系（S9：フェノバルビタール/5.6-ベンゾフラボンで誘導したラット（RS9）及びハムスター（HS9）肝臓ホモジネートと適切なバッファーと補因子）を使用して評価した。その結果、全ての菌株において S9 存在下及び非存在下で 不純物X* の全ての用量の復帰突然変異の頻度が、溶媒対照の値と同等かそれ以下であった。以上より、本試験条件下で、*N*-ニトロソアミンの評価に用いられる enhanced Ames 試験において 不純物X* は陰性と判断された。

BCX7353 の臨床薬物動態試験（カプセル剤の申請資料 eCTD M2.7.2 に要約）により、ヒトでの吸収、代謝、排泄の特性は、ラット及びサルと類似していることが判明している。消化管、肝臓、及び腎臓の機能は 2 歳までに成熟するため、吸収、代謝、排泄については、成人、12 歳以上の小児患者、及び 2 歳から 12 歳未満の小児患者の間では異なるとは考えにくい。以上の理由から、以前実施した成人及び 12 歳以上の小児患者のための薬物動態試験（カプセル剤の申請資料に記載）により、2 歳以上の小児患者での BCX7353 の使用は十分に支持される。

*：新薬承認情報提供時に置き換え

幼若ラットにおける毒性試験では、PND21 から 69 に BCX7353 を投与したが、この日齢での投与試験により 2 歳以上 12 歳未満の小児患者への投与が支持される。

幼若動物を用いた毒性試験の包括的な評価では、特段の新たな所見すなわち以前に成熟動物で観察されたもの以外の毒性所見は認められなかった。BCX7353 投与に関連した所見として、最終剖検時の最高用量群において肝重量の増加が認められているが、従来の試験と同様に、回復期間後に肝重量は回復したと判断された。さらに、以前のラットにおける反復投与試験と同様に、BCX7353 投与に関連する病理組織学的所見として、肝臓、副腎、リンパ節、回腸、空腸、脾臓を含むいくつかの臓器や組織での泡沫状/空胞化マクロファージが観察された。以前に実施した成熟ラットを用いた 13 週間ラット毒性試験においては、電子顕微鏡評価により肝臓でのリン脂質症が確定診断されており（カプセル剤の申請資料 M2.4.4.2 を参照）、今回認められた胆道上皮細胞、副腎皮質細胞、マクロファージの空胞化はリン脂質症であると判断される。この病理組織学的所見は幼若動物の体重、成長及び発達に影響を与えず、4 週間の回復終了時には回復が認められ、また、胆道損傷を示唆する臨床化学的な変化は認められなかったことから、毒性ではないと判断され、雌雄の無毒性量（NOAEL）は 50 mg/kg/日と判断された。今回の幼若動物を用いた毒性試験における NOAEL と曝露に基づく安全マージンから、推奨用量 72 mg（15 kg 以上 24 kg 未満）、96 mg（24 kg 以上 32 kg 未満）、108 mg（32 kg 以上 40 kg 未満）、132 mg（40 kg 以上）の用量を用いての、2 歳から 12 歳未満の患者における急性 HAE 発作の発症抑制のための投与が支持される（表 2.4-1 参照）。

2.4.6 参考文献

・Reasor M, Hastings K, Ulrich R. Drug-induced phospholipidosis: issues and future directions. Expert Opin Drug Saf. 2006;5(4):567–83.