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

2.5 臨床に関する概括評価

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）
AE	adverse event	有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミ　トランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration vs. time curve	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24,ss}$	area under the concentration vs. time curve over the 24-hour dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔（24 時間）の AUC
$AUC_{0\text{-}6}$	area under the concentration vs. time curve from time 0 to 6 hours post dose	0 時間から投与後 6 時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}last}$	area under the concentration vs. time curve from time 0 to the last measurable timepoint	0 時間から最終測定可能時点までの AUC
BCX7353	berotralstat	ベロトラルスタット
BK	bradykinin	ブラジキニン
BMI	body mass index	ボディ・マス・インデックス
C1-INH	C1 esterase inhibitor	C1 エステラーゼインヒビター
C4	complement component 4	補体成分 4
$C_{ave,ss}$	average plasma concentration at steady state	定常状態における平均血漿中濃度
CDC	[United States] Centers for Disease Control and Prevention	［米国］疾病対策センター
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
C_{trough}	trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
$C_{trough,ss}$	trough plasma concentration at steady state	定常状態における血漿中トラフ濃度
eCTD	electronic Common Technical Document	電子コモン・テクニカル・ドキュメント
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ER	emergency room	救急治療室
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GM	geometric mean	幾何平均
HAE	hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
HAE-C1-INH	HAE due to C1-inhibitor deficiency	C1-INH 欠損による HAE
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
LTP	long-term prophylaxis	長期予防
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告書
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PDCO	Paediatric Committee	小児委員会

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）
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PPK	population PK	母集団 PK
PT	preferred term	基本語
PYE	person-years of exposure	曝露人年
QD	once daily	1 日 1 回
Q/F	apparent intercompartmental clearance	コンパートメント間の見かけのクリアランス
ΔΔQTcF	placebo-adjusted, baseline-corrected QT interval corrected using Fridericia's method	Fridericia 法で補正した QT 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ群との差
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	corrected QT interval using Fridericia's correction	Fridericia 補正式を用いて算出された補正 QT 間隔
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画
SD	standard deviation	標準偏差
SER	Signal Evaluation Report	シグナル評価報告書
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	standard of care	標準治療
204, 301, 302, 304 試験	Study BCX7353-204, BCX7353-301, BCX7353-302, BCX7353-304	BCX7353-204 試験、BCX7353-301 試験、BCX7353-302 試験、BCX7353-304 試験
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TESAE	treatment-emergent serious adverse event	治験薬投与下で発現した重篤な有害事象
ULN	upper limit of normal	基準値上限
US	United States	米国
Vc/F	apparent central volume of distribution	中心コンパートメントの見かけの分布容積
Vp/F	apparent peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
WAO/EAACI	World Allergy Organization in Collaboration with the European Academy of Allergy and Clinical Immunology	世界アレルギー機構／欧州アレルギー臨床免疫学会

目次

頁
略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 6
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 薬理学的分類 6
2.5.1.2 規制の状況 6
2.5.1.3 適応症 7
2.5.1.4 小児患者における遺伝性血管性浮腫の管理に用いられる主な治療薬 7
2.5.1.4.1 HAE の治療薬 8
2.5.1.4.2 小児における HAE 発作の発症抑制を適応として承認されている薬剤 8
2.5.1.4.2.1 短期的な発症抑制 8
2.5.1.4.2.2 長期的な発症抑制 8
2.5.1.4.3 HAE に適応がないその他の治療薬 9
2.5.1.4.3.1 アンドロゲン 9
2.5.1.4.3.2 抗線溶薬 9
2.5.1.4.4 小児 HAE 患者における予防薬に対するアンメットメディカルニーズ 9
2.5.1.5 HAE 治療における血漿カリクレイン阻害の科学的根拠 10
2.5.1.6 臨床開発計画の概略 11
2.5.1.6.1 外国臨床データの利用 11
2.5.1.7 臨床試験のデザイン、実施及び解析に関する検討 11
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.2.1 試験に用いた臨床試験用製剤及び市販用製剤 13
2.5.2.2 市販用製剤と第 III 相試験用製剤の生物学的同等性 13
2.5.2.3 食事の影響の評価 13
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1 薬物動態及び薬力学に関する概要 15
2.5.3.1.1 薬物動態 16
2.5.3.1.1.1 母集団薬物動態モデル 17
2.5.3.1.1.2 曝露量に影響を及ぼす内因性及び外因性要因に関する重要な分析結果 18
2.5.3.1.2 薬物相互作用 19
2.5.3.1.3 薬力学 19
2.5.3.2 顆粒剤の小児用法・用量に関する重要な分析結果 20
2.5.3.2.1 2 歳以上 12 歳未満の小児患者におけるベロトラルスタットの用量調節の妥当性の概要 20
2.5.3.2.2 304 試験のデータの日本人患者への適用可能性の根拠 23
2.5.4 有効性の概括評価 25
2.5.4.1 有効性を裏付ける 304 試験の概要 25
2.5.4.2 試験対象集団における有効性に関する重要な分析 27
2.5.4.2.1 地域的分布 29
2.5.4.2.2 人口統計学的特性 29

2.5.4.2.3 疾患特性 30
2.5.4.3 有効性に関する治験デザイン、統計手法及び結果の重要な解析 32
2.5.4.3.1 治験デザイン 32
2.5.4.3.2 統計手法 34
2.5.4.3.3 304 試験の有効性結果 34
2.5.4.3.4 試験間の有効性結果の比較 39
2.5.5 安全性の概括評価 41
2.5.5.1 HAE 治療において血漿カリクレインを標的とすることの安全性 41
2.5.5.2 薬理学的分類の有害事象の特性 41
2.5.5.3 安全性被験者集団及び曝露に関する重要な解析 41
2.5.5.4 小児における安全性の概括評価 42
2.5.5.5 よく見られた非重篤な有害事象 43
2.5.5.5.1 小児患者における器官別又は症候群別有害事象の解析 47
2.5.5.5.1.1 SMQ「過敏症」、「アナフィラキシー反応」及び「重症皮膚副作用」に含まれる有害事象 47
2.5.5.5.1.2 SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長」に含まれる PT 又は PT「動悸」の有害事象及び QTcF 解析 48
2.5.5.5.1.3 肝毒性 49
2.5.5.5.1.4 妊娠及び授乳 50
2.5.5.5.1.5 過量投与 50
2.5.5.5.1.6 成長及び発達 50
2.5.5.6 重篤な有害事象の重要な解析 51
2.5.5.7 安全性に関するサブグループ間の重要な解析 51
2.5.5.8 用量-有害事象の重要な解析 51
2.5.5.9 304 試験における TEAE の成人及び 12 歳以上の小児患者との比較解析 51
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 54
2.5.6.1 治療の背景 54
2.5.6.1.1 疾患又は症状 54
2.5.6.1.2 現行の治療 55
2.5.6.1.3 小児用顆粒剤の各試験用量及び推奨用量と承認済み成人用量の曝露量の類似性 55
2.5.6.2 ベネフィット 57
2.5.6.3 リスク 58
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 59
2.5.7 参考文献 62

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類

ベロトラルスタット（BCX7353；オラデオ®）の薬理学的分類に関する情報は、オラデオカプセルの日本での初回承認時電子コモン・テクニカル・ドキュメント（eCTD）M2.5.1.1 を参照のこと。

2.5.1.2　規制の状況

成人及び 12 歳以上の小児に対する既承認のベロトラルスタットカプセル剤の規制状況については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.1.2 を参照のこと。

2 歳以上 12 歳未満の小児遺伝性血管性浮腫（HAE）患者に対する経口治療薬には大きなアンメットニーズが存在する。申請者は、医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン E11 [ICH, 2024] に基づき、低年齢の小児集団に対する安全かつ有効な用量を決定するための薬物動態（PK）及び安全性の外挿アプローチにおいて、成人及び 12 歳以上の小児 HAE 患者にベロトラルスタットを使用した際に得られた強固なデータを活用した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した医薬品[redacted]相談（オーファン）において医薬品医療機器総合機構（PMDA）の同意を得た通り、2 歳以上 12 歳未満の小児患者における HAE の病態生理は、成人及び 12 歳以上の小児患者における HAE の病態生理と十分に類似している。このことから、ベロトラルスタットを投与した 2 歳以上 12 歳未満の小児患者は、成人及び 12 歳以上の小児患者と同様の反応を示すと考えられる［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付医薬品[redacted]相談（オーファン）対面助言記録］。

2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者を対象として、HAE 急性発作の発症抑制に対するベロトラルスタットの PK、安全性及び有効性を評価する第 III 相非盲検試験である BCX7353-304 試験（304 試験）を実施中であり、本試験において、開発したコーティング顆粒剤の評価を行っている。304 試験はカナダ、イスラエル、英国及び欧州連合の数ヵ国における治験届に基づいて実施している。

申請者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した医薬品[redacted]相談（オーファン）において、ベロトラルスタットの小児用医薬品開発プログラム及びベロトラルスタット顆粒剤の承認申請について、PMDA に相談し、小児用医薬品開発における外挿に関する ICH ガイドライン E11A にあるように、成人集団における有効かつ安全な曝露量と一致させる、PK 及び安全性に関するアプローチ[ICH, 2024]を用いて小児への外挿を行うことについて受け入れ可能であるとの見解を得た。また、日本人小児患者を対象とした臨床試験を別途行うことが困難であることを考慮し、海外で実施した 304 試験の中間解析データが日本人患者に適用可能であることの妥当性を十分に示した上で、本試験の結果を日本における承認申請の裏付けとすることは受け入れ可能であるとの見解を得た［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付医薬品[redacted]相談（オーファン）対面助言記録］。

臨床パッケージにおけるこのアプローチは「希少疾病等に用いる医薬品について海外においてのみ検証的な臨床試験が実施されている場合における日本人データに係る基本的考え方について」[令和 6 年 10 月 23 日付、医薬薬審発 1023 第 3 号]及び ICH E5(R1)「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」[ICH, 1998]にも沿っている。304 試験の結果を日本人患者に適用可能であることの妥当性については、2.5.3.2.2 に記載した。

さらに、母集団 PK（PPK）解析で得られた、成人患者に 150 mg カプセル剤を投与したときの曝露量及びその他のデータに基づいて小児患者に対する推奨用法・用量を定めることは受け入れ可能であるとの見解も得た［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付医薬品[redacted]相談（オーファン）機構見解］。

2.5.3.2.1 に概要を記載したこの戦略に基づく推奨用法・用量の妥当性については、[2.7.2.3.4.4]を参照のこと。

また、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した医薬品[redacted]相談（オーファン）において、本承認申請の臨床データパッケージ及び 2 歳以上 12 歳未満の小児患者に対する用量設定方針について追加の助言を得た。

本審査期間中に、米国食品医薬品局（FDA）は、2 歳以上 12 歳未満の患者における HAE 発作の発症を抑制する予防薬として本剤の小児用製剤を承認した。本申請において提示している用量は、米国 FDA に承認された用量を反映しており、地域間での調和を図ることにより、患者数の少ない希少疾患患者集団に対しても製品の十分な供給が可能となる。

2.5.1.3 適応症

成人及び 12 歳以上の小児患者における HAE の急性発作の発症抑制を適応とするオラデオ（ベロトラルスタット）カプセル剤の投与に関する情報については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.1.3 を参照のこと。推奨用量は、150 mg（1 カプセル）を 1 日 1 回（QD）経口投与する。

本承認申請は、2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者への適応拡大を裏付けるものである。申請するオラデオの適応拡大は以下の通りである。オラデオは、2 歳以上の患者における HAE の急性発作の発症抑制を適応とする。さらに、本承認申請では、2 歳以上の小児患者に対して柔軟に投与できるように年齢に適した剤形として、ベロトラルスタット顆粒剤に関する情報を記載している。

HAE の原因は、SERPING1 遺伝子の常染色体優性変異による C1 エステラーゼインヒビター（C1-INH）の欠損又は機能不全であり、それによって、ブラジキニン（BK）濃度が上昇することにより突発的な組織浮腫を引き起こす。詳細については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.1.3 を参照のこと。重要な点は、C1-INH 欠損の分子メカニズムは成人患者と小児患者で同様であり（SERPING1 の変異）、成人患者、小児患者ともに診断の確定に同じ臨床検査［C1-INH 活性値及び補体成分 4（C4）］が用いられることである。

2.5.1.4 小児患者における遺伝性血管性浮腫の管理に用いられる主な治療薬

オラデオカプセルの承認申請時に HAE の管理に使用されていた治療薬及び HAE 患者における急性発作の治療薬、並びに既承認薬がベロトラルスタットの開発に与えた影響の概要については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.1.4 を参照のこと。

年齢にかかわらず、HAE の管理には、急性発作の治療と急性発作の発症抑制の両方が含まれる[Cicardi, 2012][Horiuchi, 2012][Zuraw, 2013][Busse, 2021][Maurer, 2022]。日本を含む世界的な専門家によって作成された国際的なガイドラインでは、すべての患者が急性発作に対してオンデマンド治療薬を使用することができ、さらに毎回の診察時に、疾患の活動性、負担、コントロール及び患者の嗜好の評価を考慮して長期予防（LTP）の治療を検討することが推奨されている[Maurer, 2022]。

日本における HAE の治療及び管理は、発作発症時の治療（2.5.1.4.1）及び発作の管理（2.5.1.4.2）の 2 つの主要治療領域に従って行われている[日本補体学会ガイドライン, 2023]。

世界的にみると、HAE の管理に用いる既承認薬の作用機序は、大きく 4 つに分類される。

- C1-INH の補充：カリクレイン-キニン系の調節を正常に修復する

- BK B2 受容体拮抗薬：BK を競合的に阻害する
- カリクレイン阻害剤：血漿カリクレインを阻害し、高分子キニノーゲンの分解による BK の生成及び血管内皮の B2 受容体の活性化を抑制する
- 活性化第 XII 因子阻害剤：活性化第 XII 因子の触媒活性を阻害し、プレカリクレインのカリクレインへの活性化及びブラジキニンの産生を低下させる[アナエブリ添付文書, 2025]

2.5.1.4.1 HAE の治療薬

2022 年時点で国内において、小児における HAE 発作の治療薬として BK B2 受容体拮抗薬のイカチバント（フィラジル®）[フィラジル添付文書, 2022]が承認されている（表 2.5-1）。

表 2.5-1 12 歳未満の小児における HAE 発作の治療又は発症抑制を適応として現在日本で承認されている薬剤

Product name (General name) <Company>	Activity	Target Patients	Dosage (Route of Administration)
HAE Acute Attacks			
Firazyr® SC Inj. 30 mg syringes (Icatibant) <Takeda>	BK B2 receptor antagonist	≥ 2 years to adult	≥ 2 years: 10 to 30 mg/dose Adults: 30 mg/dose (SC)
Long-term Suppression of HAE Acute Attacks			
Berinert® SC Inj. 2000 (Human C1-inhibitor) <CSL Behring>	C1-INH replacement	Not evaluated in children ≤ 8 years; precaution noted for use in children[a]	60 IU/kg/dose, twice a week (SC)

Abbreviations: BK = bradykinin; C1-INH = C1 esterase inhibitor; CSL = Commonwealth Serum Laboratories; HAE = hereditary angioedema; Inj. = injection; IU = international unit; SC = subcutaneous.
[a] No lower age limit set for dosage and administration [ベリナート 2000 添付文書, 2024].

2.5.1.4.2 小児における HAE 発作の発症抑制を適応として承認されている薬剤

2.5.1.4.2.1 短期的な発症抑制

小児における HAE の急性発作の発症を短期的に抑制することを適応として承認されている薬剤はない。

2.5.1.4.2.2 長期的な発症抑制

ヒト血漿由来 C1-INH 製剤であるベリナート皮下注用 2000 は、HAE の急性発作の予防を適応としている[ベリナート 2000 添付文書, 2024]。添付文書に記載された推奨用量は、1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 2 回皮下投与であり、年齢の下限は設定されていないが（表 2.5-1）、8 歳以下の小児を対象とした評価は行われていない。

HAE 治療の最終目標は、疾患コントロールを達成し、患者の生活を正常化することである。LTP 薬の投与は、事象発現率を大幅に低下させ、患者の生活の質の低下を抑えることができる。国際的な治療ガイドラインでは、すべての患者に対して、疾患の活動性、負担、コントロール及び患者の嗜好を考慮した上で、LTP 薬の使用を個別に検討すべきとされている[Maurer, 2022]。重要なことは、予防薬の適応となる患者集団の臨床的特徴が年齢にかかわらず同様だということである[Maurer, 2022][日本補体学会ガイドライン, 2023]。日本補体学会による 2023 年版の HAE 診療ガイ

ドラインでは、C1-INH 欠損による HAE（HAE-C1-INH）に対する LTP 薬の第一選択として、ベロトラルスタット及びラナデルマブ（成人及び 12 歳以上の小児）又はヒト C1-INH 製剤（年齢制限は定められていない）の使用を推奨している[日本補体学会ガイドライン, 2023]。

2.5.1.4.3 HAE に適応がないその他の治療薬

2.5.1.4.3.1 アンドロゲン

HAE 発作の治療及び予防的投与のいずれにも適応がないが、日本では経口アンドロゲン（例：ダナゾール）が HAE 発作の発症抑制や、頻度は高くないが HAE の急性発作に対して使用されていることが最近の調査で報告されている[Iwamoto, 2021]。しかし、タンパク同化ホルモンには数多くの副作用（体重増加、月経障害、頭痛、男性化、肝障害）があり、投与、有効性、忍容性及び一部の集団（特に小児）への使用に制限があることが研究により一貫して示されている。世界アレルギー機構／欧州アレルギー・臨床免疫学会（WAO/EAACI）のガイドラインでは、タンパク同化アンドロゲンは短期の使用であっても、小児及び青年では自然な発育・成熟過程を障害し、長期投与では深刻な副作用を引き起こす可能性があることが指摘されている。そのため、アンドロゲンは、タナー段階 V 以前（約 15 歳未満）の小児及び青年に対する LTP として推奨されない。さらに、WAO/EAACI のガイドラインでは、アンドロゲン製剤は HAE 発作のオンデマンド治療における効果はないか極めて限定的であるため使用しないよう勧告している[Maurer, 2022]。

2.5.1.4.3.2 抗線溶薬

日本での適応はないが、最近の調査によると、主に第一選択の予防薬が使用できない場合やアンドロゲンが禁忌の場合、また HAE の急性発作に対する予防措置及び長期予防として、抗線溶薬のトランサミン®（トラネキサム酸）など他の経口薬が使用されている[Yamamoto, 2023]。ただし、トラネキサム酸の有効性についてはエビデンスが乏しく[Horiuchi, 2018]、HAE の急性発作の治療又は予防における有益性は証明されていないため、上記のような使用は推奨されていない[Maurer, 2022]。しかしながら、トラネキサム酸は日本において小児患者に対する LTP 治療として最も頻繁に使用されている薬剤の 1 つとして知られており[Yamamoto, 2023]、このことは有効な小児用治療薬に対するアンメットニーズがあることを示している[Maurer, 2022]。

2.5.1.4.4 小児 HAE 患者における予防薬に対するアンメットメディカルニーズ

2.5.1.4.3 に述べたように、HAE 発作の抑制のために経口アンドロゲン及び抗線溶薬のトラネキサム酸などその他の経口薬が使用されているが、日本では HAE の治療薬として承認されていない。最近の調査によると、日本の小児 HAE 患者の大多数は、WAO/EAACI が推奨する効果的な LTP の治療を受けておらず[Yamamoto, 2025]、小児（幼児及び思春期前）用として承認された予防薬は小児患者を対象とした評価が行われておらず、個々の医師の判断で適応外使用されているのが現状である。

日本では、12 歳以下の小児患者に対して承認されている予防薬はベリナート®皮下注用 2000 のみであり、非経口薬であるため投与には大きな負担がある。また、低年齢の小児に対して薬剤の非経口投与を繰り返すことは困難であり、潜在的にトラウマとなり将来の服薬遵守に影響を及ぼす可能性がある。非経口投与は、気持ちの面でのストレスや痛みを伴う可能性もあり、場合によっては急な診療が必要となることもある。ストレスは HAE 発作の大きな誘因の 1 つであり、感情調節の障害が生活上の出来事にうまく対処できないという認識につながるおそれがある。一例

として、自分自身の感情を認識し表現することができない失感情症がある。失感情症は小児のHAE-C1-INH 患者の 84%に認められ、疾患の重症度及び患者自身が感じるストレスと正の相関があることが報告されている。失感情症の小児は生活上の出来事に対しより大きなストレスを感じ、そのことによって全体的な疾病負担がさらに増大する可能性がある[Savarese, 2018][Savarese, 2021]。

特に小児の場合、こうした複合的な要因が早期治療の障害となっている。そのため、小児においては治療の負担を軽減する別の投与経路を有する新たな予防治療に対するアンメットメディカルニーズが存在し、ベロトラルスタットの顆粒剤はこれに対処する一助となりうる。小児患者における HAE 発作を予防すると同時に、注射薬の必要性を減らすことにより、生活の質を向上させ、最終的に患者の生活を正常化すると考えられる。

2.5.1.5 HAE 治療における血漿カリクレイン阻害の科学的根拠

HAE の治療において血漿カリクレインを阻害することの科学的根拠については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.1.5 を参照のこと。

年齢を問わず、カリクレイン濃度に影響を及ぼす可能性のある発達要因又は発生要因は明らかになっていない。したがって、ベロトラルスタット投与への反応は、2 歳以上 12 歳未満の小児患者と成人及び 12 歳以上の小児患者で同様であると考えられる。実際に、小児、青年及び成人患者における急性発作の予防又は治療を適応として現在承認されている HAE 治療薬について、投与への反応はすべての部分集団を通じて同様であることが示されている。タクザイロ®（ラナデルマブ；成人及び 12 歳以上の小児患者における HAE の急性発作の発症抑制を適応として日本で承認）、ベリナート®皮下注用 2000（ヒト C1 インヒビター；8 歳未満の小児を対象とした評価は行われていないが年齢の下限なく HAE の急性発作の発症抑制を適応として日本で承認）及びベロトラルスタット（成人及び 12 歳以上の小児における HAE の急性発作の発症抑制を適応として日本で承認）は、いずれもカリクレイン阻害を通じて BK の産生を抑制するものであり[Zeerleder, 2016]、カリクレイン阻害がそれぞれの年齢集団を通じて同様であることを示している。また、12 歳以上の患者における HAE の急性発作の発症抑制を適応として最近日本で承認されたアナエブリ®（ガラダシマブ）は、第 XIIa 因子の活性を阻害することでプレカリクレインからカリクレインへの変換を抑制し、循環血中の血漿カリクレインを間接的に減少させることによって作用する。

ベロトラルスタットは HAE 患者の血漿カリクレイン活性を低下させ、過剰な BK 産生を抑制する。臨床試験で成人及び 12 歳以上の HAE 患者にベロトラルスタットを 1 日 1 回経口投与したところ、濃度依存的な血漿カリク　イン阻害（特異的酵素活性のベースラインからの低下）が認められた［オラデオカプセル初回承認時 eCTD M5.3.5.1、BCX7353-301 試験（301 試験）の治験総括報告書（CSR）及び BCX7353-302 試験（302 試験）CSR］。ベロトラルスタット投与への反応は成人と 12 歳以上 18 歳未満の青年の部分集団で同様であることから、2 歳以上 12 歳未満の小児患者において同程度の薬物曝露量が得られれば、ベロトラルスタット投与への反応は同様であると考えられる。そのため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した医薬品[redacted]相談（オーファン）で PMDA の同意を得た通り、2 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした開発プログラムは、この年齢集団において、成人において臨床的有用性が確認されている曝露量と同様の曝露量を達成することに基づいている［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付医薬品[redacted]相談（オーファン）対面助言記録］。

2.5.1.6　臨床開発計画の概略

成人及び 12 歳以上の小児における HAE の急性発作の発症抑制を適応とするベロトラルスタットの臨床開発計画については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.1.6 を参照のこと。

2.5.1.2 で述べたように、申請者は、2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者を対象として、HAE 急性発作の発症抑制に対するベロトラルスタット顆粒剤の PK、安全性及び有効性を評価する、第 III 相非盲検試験（304 試験）を実施中である。この試験は、カナダ、イスラエル、英国及び欧州連合の数ヵ国において実施した。医薬品[redacted]相談（オーファン）で PMDA の同意を得た通り、本申請資料には、29 例［1 年間（48 週間）の投与を完了した 17 例を含む］のデータを用いた中間解析の CSR を含める［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付医薬品[redacted]相談（オーファン）対面助言記録］。また、医薬品[redacted]相談（オーファン）での PMDA からの要請を受けて、少なくとも Week 48 まで試験を継続中の全被験者のデータを用いた中間 CSR 補遺も本申請に含める［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付医薬品[redacted]相談（オーファン）対面助言記録］。試験は現在も継続中である。304 試験で得られた臨床薬理、安全性及び有効性の成績は、それぞれ［2.7.2］、［2.7.4］及び［2.7.3］に要約を示した。Week 48 中間解析までのデータを反映し、本文書を更新した。

2 歳以上 12 歳未満の小児患者に対するベロトラルスタット経口顆粒剤の投与を裏付ける 304 試験の要約を［2.7.6］に示す。過去に実施したベロトラルスタットの全臨床試験については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.6 を参照のこと。

2.5.1.6.1　外国臨床データの利用

オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.1.6.1 を参照のこと。

304 試験は、組み入れられたすべての被験者は海外の患者であった（表 2.5-2）。304 試験の成績の日本人患者集団への適用可能性については、2.5.3.2.2 を参照のこと。

表 2.5-2　2 歳以上の小児患者へのベロトラルスタット顆粒剤の投与を裏付ける BCX7353-304 試験に組み入れた被験者

Study	Brief Description	Main Study Objectives	Doses Studied (Weight Band)	Number of Participants in the Safety Population	Countries with Enrolled Participants
Study 304	Phase 3 open-label	PK and safety	150 mg capsules (≥ 40 kg) 108 mg granules (32 to < 40 kg) 96 mg granules (24 to < 32 kg) 78 mg granules (12 to < 24 kg)	29	Austria, Canada, France, Germany, Israel, Italy, Poland, Spain, and the UK

Abbreviations: CSR = Clinical Study Report; PK = pharmacokinetic; UK = United Kingdom.
Source: Study 304 Interim CSR.

2.5.1.7　臨床試験のデザイン、実施及び解析に関する検討

PMDA [PMDA, 2024]、ICH [FDA, 2018]、米国食品医薬品局（FDA）[FDA, 2022]及び欧州医薬品庁（EMA）[EMA, 2006]が小児集団を対象とした医薬品開発に関するガイドラインを示している。

第 III 相試験の 304 試験は、HAE における現行の標準的方法に従い、GCP に準拠してデザインし、実施及び解析を行った（304 試験中間 CSR 9.6 項）。特に 12 歳以上の小児 HAE 患者を対象としたベロトラルスタットの臨床試験成績は、幼若動物を用いた毒性試験で得られた成績［2.6.6 参

照］とともに、試験のデザインを裏付けるものであった。304 試験において年齢に適した剤形としてベロトラルスタット顆粒剤を 2 歳以上の小児患者に投与する試験方法に関する事項は、HAE 専門家からの助言、並びに米国 FDA 及び EMA の小児委員会（PDCO）との検討に基づいて判断した。申請者は、20■ 年 ■ 月 ■ 日に実施した医薬品■ ■ ■■■■■■■■相談（オーファン）において、2 歳以上 12 歳未満の日本人小児 HAE 患者を対象とした承認申請の裏付けとして、304 試験のデザイン、外挿アプローチ及び 304 試験で得られた外国臨床データが受入れ可能であることについて合意した［20■ 年 ■ 月 ■ 日付医薬品■ ■ ■■■■■■■■相談（オーファン）対面助言記録］。米国 FDA との協議の結果、2 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象としてベロトラルスタットを開発するための要請書が発行された。また、PDCO との協議の結果、欧州連合における小児用医薬品開発計画について合意を得た。

304 試験の中間解析結果は、オラデオの適応を 2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者に拡大することを裏付けるものであり、また、2 歳以上の患者に対する柔軟な投与を可能とする年齢に適した剤形として顆粒剤の開発を支持するものである。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

ベロトラルスタットカプセル剤の概要については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.2 を参照のこと。

2.5.2.1 試験に用いた臨床試験用製剤及び市販用製剤

初期及び既承認のベロトラルスタットカプセル剤に関する情報については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.2.1 を参照のこと。

各顆粒はベロトラルスタット 6 mg を含有する。本製剤は、有効成分のベロトラルスタット塩酸塩及び添加剤のアルファー化デンプン、クロスポビドン、コロイド状二酸化ケイ素及びステアリン酸マグネシウムから成り、これらはカプセル剤と同じ成分であり、比率も同じである。

顆粒の核は矯味のためにコーティングされており、コーティング剤は、Eudragit® E PO ReadyMix White である。詳細については、［3.2.P.2.2］を参照のこと。

ベロトラルスタット顆粒剤は、市販承認されている原薬のベロトラルスタット塩酸塩の新剤形である。

2.5.2.2 市販用製剤と第 III 相試験用製剤の生物学的同等性

該当なし。

2.5.2.3 食事の影響の評価

オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.2.3 を参照のこと。

304 試験において投与した、申請する市販用ベロトラルスタット顆粒剤は、即放性ハードゼラチンカプセルに代えて即放性フィルムコーティングとした点を除き、既承認のカプセル製剤と同一組成である。したがって、以前実施したベロトラルスタットの試験で得られた食事の影響に関する結果は顆粒剤に適用可能であると考えられ、20■ 年■ 月■ 日に実施した医薬品■■■■■■相談で確認された通り、顆粒剤を用いた食事の影響に関する試験は実施しない。

20■ 年■ 月■ 日に実施した医薬品■■■■■相談で PMDA の同意を得た通り［20■ 年■ 月■ 日付医薬品■■■■■相談（オーファン）機構見解］、304 試験における被験者及び治験責任医師への指示と同様に、添付文書案には食後又は食事とともに投与する指示を記載した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

健康被験者、腎及び肝機能障害を有する患者並びに成人及び 12 歳以上の小児 HAE 患者におけるベロトラルスタットの臨床薬理に関する情報については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.3 を参照のこと。

ベロトラルスタットを顆粒剤として投与した際の PK は、2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者における PK、安全性及び有効性を評価する現在実施中の第 III 相試験（304 試験）において評価した。また、別の 2 つの解析でも検討し、報告書 BCX7353-MS-002 及び BCX7353-MS-003 に記載した。治験実施計画書に従い、最初のデータカットオフ日（2024 年 9 月 11 日）以降の PK データは収集しなかった。

304 試験で得られた血漿中ベロトラルスタット濃度の実測値を用　、ノンコンパートメント解析によって血漿中トラフ濃度（C_{trough}）、最高血漿中濃度（C_{max}）、0 時間から最終測定可能時点までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}last}$）及び 0 時間から投与後 6 時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}6}$）を算出し、コホート全体を通じて要約した。これらの曝露量を、ノンコンパートメント解析に必要な経時的な PK 用検体採取を行った試験でベロトラルスタットの市販用カプセル剤 150 mg を成人に 1 日 1 回投与したときの曝露量と比較した（2.5.3.1.1 及び報告書 BCX7353-MS-003）。また、成人及び 12 歳以上の小児患者を対象としたベロトラルスタットの過去の臨床試験及び 2 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした 304 試験で収集したデータを用い、ファーマコメトリクスの手法を用いてベロトラルスタットの PPK モデル（2.5.3.1.1.1）を構築した。2 歳以上 12 歳未満の小児患者におけるベロトラルスタットの定常状態 C_{trough}（$C_{trough,ss}$）及び定常状態 C_{max}（$C_{max,ss}$）、並びに、定常状態における投与間隔（24 時間）の AUC（$AUC_{0\text{-}24,ss}$）及び定常状態における平均血漿中濃度（$C_{ave,ss}$）のシミュレーションを行った。PPK モデル解析に基づき、シミュレーションで求めた 2 歳以上 12 歳未満の小児患者における曝露量と、シミュ　ーションで求めた成人患者の曝露量を比較した（2.5.3.2 及び報告書 BCX7353-MS-002）。

上述した曝露量に基づく用量設定基準に加え、規制当局からのフィードバックに従い、基準となる成人集団と比較して同程度の曝露量が得られた場合には、304 試験において安全性及び概ね良好な忍容性が認められた実際の用法・用量を優先的に選択した。さらに、米国 FDA により承認された用法・用量（2.5.1.2）との調和を含む、グローバルな規制当局からのフィードバックとの整合性も重視した。安全性の観点から投与量が慎重に設定されるようにすること（すなわち、成人にカプセル剤 150 mg を QD 投与したときと比べて、安全性に関する主要な PK パラメータである C_{max} の臨床的に意義のある上昇や QT 延長のリスクがないこと）及び低年齢の集団より疾病負担が大きい青年患者においては特にベネフィット・リスク比を最適化することにも留意した。

これらの解析結果及び留意事項は、2 歳以上 12 歳未満の小児患者に対してベロトラルスタット顆粒剤を体重に基づき、132 mg（40 kg 以上）、108 mg（32～40 kg 未満）、96 mg（24～32 kg 未満）及び 72 mg（15～24 kg 未満）を 1 日 1 回食後又は食事とともに服用する推奨用量を裏付けるものである。小児患者集団内（2 歳以上 12 歳未満の患者；2.5.3.1.1.2 参照）で年齢による用量調節は不要である。軽度から中等度の腎機能障害を有する 2 歳以上 12 歳未満の小児患者における用量調節は必要ないが、重度の腎機能障害を有する患者はベロトラルスタットを使用しないことが望ましい。軽度の肝機能障害を有する 2 歳以上 12 歳未満の小児患者に対する用量調節は必要ないが、中等度から重度の肝機能障害を有する患者はベロトラルスタットを使用しないことが望ましい。人種（日本人を含む）は、ベロトラルスタットの PK に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量ではない。したがって、304 試験で得られた PK データは、日本人の HAE 小児集団に適用可能

であると考えられる。

2 歳以上 12 歳未満の小児患者へのベロトラルスタット顆粒剤の投与における外因性要因に基づく用量調節についての試験は行っていない。

2.5.3.1 薬物動態及び薬力学に関する概要

ベロトラルスタットカプセル剤の臨床薬理に関する概要については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.2.1.4 を参照のこと。以下に特に記載のない限り、オラデオカプセルの臨床薬理の特性は、顆粒剤の小児への使用に適用可能であると考えられる。

本項には、2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者を対象とした実施中の第 III 相試験（304 試験）の PK データを含む。

2 歳以上 12 歳未満の小児患者におけるいくつかの内因性要因（腎及び肝機能障害、年齢、体重及び人種／日本人）に関する留意事項を表 2.5-3 に示す。

表 2.5-3 ベロトラルスタット顆粒剤の臨床薬理の概要：内因性要因（304 試験）

<table>
<tr><td colspan="2">Intrinsic factors (Study 304)</td></tr>
<tr><td>Age</td><td>In PPK analysis, age was not found to be an important modifier of berotralstat PK, as the differences in observed berotralstat exposures between pediatric participants 2 to < 12 years of age and adults were solely explained by differences in body weights.
• No dose adjustment is required for age within the pediatric patient population of 2 to < 12 years of age.</td></tr>
<tr><td>Weight</td><td>In PPK analysis, body weight was found to be a statistically significant modifier of berotralstat PK. Based on simulations using the final PPK model, steady-state exposures for pediatric patients 2 to < 12 years of age with HAE following daily dosing with the 150 mg commercial capsules (ie, without any dose adjustment for body weight) are expected to result in the changes displayed in the table below.
<table>
<tr><th>Body Weight Group</th><th>Ratio of Medians $C_{trough,ss}$ [peds] to $C_{trough,ss}$ [adults]</th><th>Ratio of Medians $C_{max,ss}$ [peds] to $C_{max,ss}$ [adults]</th></tr>
<tr><td>Adults[a]</td><td>Reference</td><td>Reference</td></tr>
<tr><td>≥ 40 kg</td><td>1.29</td><td>1.41</td></tr>
<tr><td>32 to < 40 kg</td><td>1.45</td><td>1.71</td></tr>
<tr><td>24 to < 32 kg</td><td>1.63</td><td>2.03</td></tr>
<tr><td>15 to < 24 kg</td><td>1.90</td><td>2.56</td></tr>
</table>
[a] Ranges for adult body weights were simulated with replacement from adult patients with HAE from the PPK model and ranged from 44 to 175 kg.
Source: Table 7 from BCX7353-MS-002 (all weight bands except 15 to < 24 kg). Source for 15 to < 24 kg: Sims-scenario304new-V3-run5903a-20250425.csv.
Pediatric patients 2 to < 12 years of age will therefore be dosed based on body weight with the recommended doses and weight bands with $C_{trough,ss}$ and $C_{max,ss}$ that are predicted to be similar to those in adult patients, as displayed in the table below:
<table>
<tr><th>Dose QD</th><th>Body Weight[a]</th><th>Ratio of Medians $C_{trough,ss}$ [peds] to $C_{trough,ss}$ [adults]</th><th>Ratio of Medians $C_{max,ss}$ [peds] to $C_{max,ss}$ [adults]</th></tr>
<tr><td>150 mg capsules (reference)</td><td>Adults</td><td>Reference</td><td>Reference</td></tr>
<tr><td>132 mg granules[b]</td><td>≥ 40 kg</td><td>1.18</td><td>1.19</td></tr>
<tr><td>108 mg granules[b]</td><td>32 to < 40 kg</td><td>1.08</td><td>1.17</td></tr>
<tr><td>96 mg granules[b]</td><td>24 to < 32 kg</td><td>1.08</td><td>1.24</td></tr>
<tr><td>72 mg granules[c]</td><td>15 to < 24 kg</td><td>0.95</td><td>1.17</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Intrinsic factors (Study 304)	
	[a] Body weight is based on US CDC growth charts. Body weights of pediatric patients 2 to < 12 years of age were simulated to range from 9 to 77 kg (note, only those weighing ≥ 15 kg were used for simulation of the proposed posology); adult body weights were generated based on patients with HAE in the PPK model with body weight ranging from 44 to 175 kg. Despite differences in the typical age vs. weight relationships in the US vs. Japan based on growth charts, the simulated berotralstat exposures by body weight remain valid for Japan; the country-specific growth charts define the distribution of weight by age, but do not influence the relationship of berotralstat exposure to weight [Isojima, 2016]. [b] Source: Table 11 from BCX7353-MS-002. [c] Source: Table 25 from BCX7353-MS-002.
Renal impairment	In Study 304, no pediatric patients 2 to < 12 years of age with renal impairment were evaluated. In adults with severe renal impairment, berotralstat C_{max} was increased by 39%. Berotralstat C_{max} may be increased by up to 24% in pediatric participants at recommended doses relative to adults dosed with the 150 mg capsules. The clinical impact of an additional C_{max} increase caused by severe renal impairment in this population is unknown; therefore: • It is preferable to avoid the use of berotralstat in pediatric patients 2 to < 12 years of age with severe renal impairment.
Hepatic impairment	In Study 304, no pediatric patients 2 to < 12 years of age with hepatic impairment were evaluated. In adults, the PK parameters of berotralstat were unchanged in participants with mild hepatic impairment compared to participants with normal hepatic function. In participants with moderate hepatic impairment, C_{max} was increased by 77%, while $AUC_{0\text{-}inf}$ was increased by 78%. In participants with severe hepatic impairment, C_{max} was increased by 27%, while $AUC_{0\text{-}last}$ was decreased by 5%. Berotralstat C_{max} may be increased by up to 24% in pediatric participants at recommended doses relative to adults dosed with the 150 mg capsules. The clinical impact of an additional C_{max} increase caused by moderate or severe hepatic impairment in this population is unknown; therefore: • Use of berotralstat is not recommended for pediatric patients 2 to < 12 years of age with moderate or severe hepatic impairment
Race/Japanese ethnicity	Race was not a statistically significant covariate affecting berotralstat PK in the final PPK model. Additionally, body weight was the only intrinsic covariate in the final PPK model, suggesting that no other differences between Japanese and non-Japanese populations have clinically meaningful impact on berotralstat exposures. Any regional differences (Japanese vs. non-Japanese) in the age vs. body weight relationship are accounted for based on the recommended weight-based dosing regimens for pediatric patients. Based on these considerations, there are no region-specific differences influencing berotralstat PK, and the PK data generated in Study 304 are considered applicable to Japanese patients.

Abbreviations: AUC = area under the concentration vs. time curve; $AUC_{0\text{-}inf}$ = AUC from time 0 extrapolated to infinite time; $AUC_{0\text{-}last}$ = AUC from time 0 to the last measurable timepoint; CDC = Centers for Disease Control and Prevention; C_{max} = maximum plasma concentration; $C_{max,ss}$ = maximum plasma concentration at steady state; C_{trough} = trough plasma concentration; $C_{trough,ss}$ = trough plasma concentration at steady state; HAE = hereditary angioedema; peds = pediatrics; PK = pharmacokinetics; PPK = population pharmacokinetic; QD = once daily; Study 304 = BCX7353-304; US = United States.

2.5.3.1.1 薬物動態

体重に基づく推奨用量である 132 mg（40 kg 以上）、108 mg（32～40 kg 未満）、96 mg（24～32 kg 未満）及び 72 mg（15～24 kg 未満）を裏付けるため、健康成人、成人及び 12 歳以上 18 歳未満の小児 HAE 患者、並びに 2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者におけるベロトラルスタットの PK を評価した。

304 試験の目的は、HAE の急性発作の発症抑制を適応としてベロトラルスタットを 2 歳以上の患者に使用することを裏付けるために小児患者におけるベロトラルスタットの PK、安全性及び有効性を評価することである。304 試験は、この稀な消耗性疾患に苦しむ低年齢の小児患者への経口治療薬の使用の承認申請に向けた最初の試験である。この試験では、29 例全例からベロトラ

ルスタットの血漿中濃度データを収集し、これらのデータを用いてノンコンパートメント PK 解析及び PPK 解析を行った。

組み入れた 29 例全例が Week 2 で PK 用検体採取を完了し、1 例（服薬不遵守による除外）を除く全例の濃度データを対象として要約統計量を算出した。全体として、304 試験における血漿中ベロトラルスタット濃度の実測値は、成人の参照集団と比較してコホート 2、3 及び 4 は同程度であり、コホート 1 はやや高かった。304 試験で得られた実測値を用いて、ノンコンパートメント解析による PK パラメータを算出し、過去のベロトラルスタットの臨床試験で成人に 150 mg カプセル剤を投与したときの実測値と比較した（報告書 BCX7353-MS-003）。

304 試験のコホート 1 及び 2 における C_{trough} の幾何平均（GM）は、成人における C_{trough} と比べてそれぞれ約 1.25 倍及び 1.16 倍であった。304 試験のコホート 3 及び 4 の C_{trough} は、成人と比べてそれぞれ約 9%及び 4%低かった。

治験実施計画書に従い、コホート 4 では採血量を許容範囲内にとどめるために PK 用検体の採取回数を減らしたため、C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}6}$ は算出していない。

コホート 1 における C_{max} の GM 値は、成人における対応するパラメータと比べて約 1.73 倍であった。コホート 2 及び 3 における C_{max} の GM 値は、成人の曝露量と比べて約 1.15 倍であった。

これらの結果から、304 試験で用いたコホート 2 及び 3 に対する投与量で、2 歳以上 12 歳未満の小児患者で成人と同程度の薬物曝露量が得られると推定され、これらの投与量の選択は体重群別の推奨用量として妥当であると考えられる。

コホート 4（体重 12 kg 以上 24 kg 未満）において投与された 78 mg 用量では、成人の参照集団と同程度の C_{trough} が得られた。前述のとおり、C_{max} 及び $AUC_{0\text{–}6}$ は算出されていない。したがって、本体重区分に対する推奨用量は、主として［2.7.2.3.4.4］に記載したモデリング及びシミュレーション解析に基づいて設定されている。

コホート 1 に 150 mg を投与したときの曝露量は、成人の参照集団での曝露量と比べて一貫して高かったため、2 歳以上 12 歳未満の小児患者における当該体重群に対する 150 mg 投与は支持されない。そのため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した医薬品[redacted]相談（オーファン）で PMDA と協議した主要基準（C_{trough}）及び副次的基準（C_{max}）に合わせて、2 歳以上 12 歳未満で体重 40 kg 以上の小児患者（高体重群、コホート 1）に対する推奨用量は 132 mg とする［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付医薬品[redacted]相談（オーファン）対面助言記録］。2 歳以上 12 歳未満で体重 40 kg 以上の小児患者に対する推奨用量を含め、それぞれの推奨用量の妥当性の詳細については、2.5.3.2.1 に記載した。

2.5.3.1.1.1 母集団薬物動態モデル

304 試験における開始用量を決定した PPK 解析に関する情報については、［2.7.2.3.3.2］を参照のこと。

2 歳以上 12 歳未満の小児患者におけるベロトラルスタットの PK を記述するため、304 試験の被験者から収集した PK データを用いて新たに PPK 解析を行った（報告書 BCX7353-MS-002）。PPK 解析に用いたデータセットには、304 試験のほか、第 II 相及び第 III 相試験の BCX7353-203 試験、BCX7353-204 試験（204 試験、日本人以外の HAE 患者を対象とした国際共同長期安全性試験）、301 試験（日本人 HAE 患者を対象とした第 III 相試験）[Honda, 2024]及び 302 試験（日本人以外の HAE 患者を対象とした無作為化国際共同第 III 相試験）を含む 11 試験で得られた PK データを含めた。最終の PPK モデルは、866 例から採取した 14,292 の評価可能 PK 用検体に基づいて

おり、このうち、232 の PK 用検体は 304 試験の 2 歳以上 12 歳未満の小児患者 29 例から採取したものであった。

血漿中ベロトラルスタット濃度の最終的な PPK モデルは、ラグタイムを考慮した並行する 2 つの一次吸収過程及び線形消失を仮定した 2-コンパートメント PPK モデルであった。この PPK モデルを用いて、見かけのクリアランス（CL/F）、コンパートメント間の見かけのクリアランス（Q/F）、中心コンパートメントの見かけの分布容積（Vc/F）及び末梢コンパートメントの見かけの分布容積（Vp/F）を求めた。薬物投与後の速やかなピークと遅れたピークの特徴を記述するため、モデルに速い吸収過程と遅い吸収過程を組み込み、投与量（バイオアベイラビリティ）の大部分（約 92%）は投与から 1 時間以内に吸収され、残りの部分は数時間後に吸収されると仮定した。初期吸収速度及び相対吸収量は、用量及び製剤依存性であった。モデルには、初回投与と比較して反復投与後の見かけのクリアランスが低下し、血漿中ベロトラルスタット濃度が相対的に上昇するのをより適切に表すため、初回投与後の CL/F に対するスケーリングパラメータも組み込んだ。CL/F、Vc/F、Q/F、Vp/F 及び 2 つの吸収速度の個体間変動を推定した。モデルでは、2 つの時期（1 つ目の時期は初回投与後の血漿中濃度に、2 つ目はその後のすべての血漿中濃度測定値に割り当てた）の CL/F 及び Vc/F に関する時期間変動も推定した。残差は、付加誤差項及び比例誤差項をモデルに組み入れ、比例誤差は少数回の検体採取と多数回の検体採取で層別化した。

PPK モデルの構築では、以下の共変量を検討した。ベースライン及び時点ごとの体重［固定アロメトリック指数（見かけのクリアランスは 0.75、見かけの分布容積は 1.0）又は PPK 解析の推定値のいずれか］並びにベースライン及び時点ごとの標準体重及び BMI、年齢、性別、人種、民族、地域（日本 vs.日本以外）、腎機能（ベースラインの推算糸球体濾過量）、肝機能［ベースラインのアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、総ビリルビン］、投与量、剤形［原薬封入カプセル剤、カプセル剤（blend-in-capsule）、顆粒剤］、食事の有無（食後若しくは食事とともに投与又は空腹時に投与）及び集団の種類（HAE vs. 健康成人；及び 12 歳未満の小児患者 vs. その他）。

これらの共変量を検討した結果、最終の PPK モデルには以下の共変量を採用した。

- すべての見かけのクリアランス及び分布容積（CL/F、Q/F、Vc/F、Vp/F）に関する経時的に変化する体重
- 吸収速度、ラグタイム及び相対的バイオアベイラビリティに関する製剤
- 12 歳以上の患者における吸収速度及び相対的バイオアベイラビリティに関する投与

曝露量に影響を及ぼす唯一の内因性要因は体重であった。2 歳以上 12 歳未満の小児患者におけるベロトラルスタットの PK に及ぼす体重の影響の評価を表 2.5-3 に示す。

最終の PPK モデルは実測データを適切に記述した。goodness-of-fit プロットでは、予測値と実測値の間の良い一致が示され、prediction-corrected visual prediction プロットは、この PPK モデルが血漿中ベロトラルスタット濃度の中心傾向及び範囲を適切に記述し、ノンパラメトリック・ブートストラップ法で求めた結果はパラメータの推定にバイアスがかかっていないことを示した。したがって、最終の PPK モデルはシミュ ーションに用いるのに適していると判断した。

これらの解析に関する詳細については、［2.7.2.3.3.3］を参照のこと。

2.5.3.1.1.2 曝露量に影響を及ぼす内因性及び外因性要因に関する重要な分析結果

検討した内因性要因を表 2.5-3 に示す。特に記載のない限り、成人及び 12 歳以上の小児患者へ

のベロトラルスタットカプセルの投与におけるその他の内因性要因は、いずれも 2 歳以上 12 歳未満の小児患者への顆粒剤投与に適用可能であると考えられる。

年齢はベロトラルスタットの PK における重要な修飾因子ではなかったが、体重はベロトラルスタットの PK における統計学的に有意な修飾因子であった。最終の PPK モデルを用いたシミュレーションによると、2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者に体重による用量調節をせずに市販用カプセル剤 150 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態曝露量は、体重の減少に比例して高くなると予測された（表 2.5-3）。したがって、この集団においては体重に基づく投与が適切であると考えられた。

304 試験において腎機能障害を有する 2 歳以上 12 歳未満の小児患者の評価は行わなかったが、重度の腎機能障害を有する成人ではベロトラルスタットの C_{max} が 39%上昇した。推奨用量を投与した小児患者では、150 mg カプセル製剤を成人に投与したときと比べてベロトラルスタットの C_{max} が最大で 24%上昇する可能性がある（表 2.5-3）。この患者集団において重度の腎機能障害のために C_{max} がさらに上昇した場合の臨床的影響は不明であるため、重度の腎機能障害を有する 2 歳以上 12 歳未満の小児患者に対してはベロトラルスタットを使用しないことが望ましい。

同様に、肝機能障害を有する 2 歳以上 12 歳未満の小児患者の評価は行っていない。中等度又は重度の肝機能障害を有する成人では、C_{max} がそれぞれ 77%及び 27%上昇した。推奨用量を投与した小児患者では、150 mg カプセル製剤を成人に投与したときと比べてベロトラルスタットの C_{max} が最大で 24%上昇する可能性がある（表 2.5-3）。この集団において中等度又は重度の肝機能障害のために C_{max} がさらに上昇した場合の臨床的な影響は不明であるため、中等度から重度の肝機能障害を有する 2 歳以上 12 歳未満の小児患者に対してはベロトラルスタットを使用しないことが望ましい。

オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.2.3.3.2 に記載した通り、成人用のカプセル剤の申請の裏付けとしたベロトラルスタットの PPK モデルにおいて、人種は有意な共変量ではなかった。304 試験で得られたデータを組み入れ人種の影響を再度評価した結果、統計学的に有意な影響は認められなかった（BCX7353-MS-002、10.4 項参照）。また、最終の PPK モデルでは体重が唯一の内因性要因の共変量であったことから、このほかに日本人患者と日本人以外の患者の差でベロトラルスタットの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼすものはないと考えられる。年齢と体重の関係における地域差（日本人 vs.日本人以外）は、小児患者に対する推奨用量を体重に基づいて設定することで考慮している。これらの考察に基づき、ベロトラルスタットの PK に影響を及ぼす地域特異的な差はなく、304 試験で得られた PK データは日本人患者に適用可能であると考えられる。

外因性要因が PK に及ぼす影響については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.3.1.1.2 を参照のこと。

2.5.3.1.2 薬物相互作用

ベロトラルスタットの一連の薬物相互作用試験の結果については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.3.1.2 を参照のこと。

2.5.3.1.3 薬力学

作用機序、血漿カリクレイン阻害における PK／薬力学（PD）関係及びベロトラルスタットと他の薬剤又は物質との薬力学的相互作用については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD

M2.5.3.1.3 を参照のこと。

2.5.3.2　顆粒剤の小児用法・用量に関する重要な分析結果

日本人小児集団に対するベロトラルスタットの推奨用法・用量及び体重群は、2 つの重要な原則を根拠としている。第一に、推奨用量及び体重群のグローバルでの妥当性は、304 試験で得られた曝露量の実測値及び安全性データに基づいており、最終の PPK モデルを用いたシミュレーションによる曝露量の比較によって裏付けられている。第二に、申請する用法・用量を日本人の小児 HAE 患者に用いることは、304 試験で得られたデータをこの集団に適用可能であることから正当化される。これらの原則については、それぞれ 2.5.3.2.1 及び 2.5.3.2.2 で詳述する。

2.5.3.2.1　2 歳以上 12 歳未満の小児患者におけるベロトラルスタットの用量調節の妥当性の概要

推奨用法・用量及び体重群の詳細については、その妥当性も含め、[2.7.2.3.4.4] を参照のこと。本項では概要を示す。

推奨用法・用量及び体重群の設定は、事前に規定した PPK モデルに基づく基準（すなわち、添付文書に記載の用量を投与した成人の参照集団と曝露量を一致させる）、PMDA 及び米国 FDA からのフィードバックで指摘された留意事項及び PMDA と協議した小児用医薬品開発における外挿の戦略など、多面的なアプローチに基づ　ている。日本人小児患者における用量設定に関して考慮した総合的な基準の概要を以下に示す。これらの基準に基づいて設定した体重群別の推奨用法・用量を表 2.5-4 に示す。この表には、曝露量の実測値及びモデルによる予測値と成人にカプセル剤 150 mg を QD 投与したときの曝露量の比較も記載した。

用量設定基準の概要

1) 曝露量の実測値及び／又は予測値と 150 mg カプセル剤を投与した成人の参照集団の曝露量との間に意味のある差があった場合を除き、304 試験において安全性及び概ね良好な忍容性が認められた実際の用法・用量を優先的に選択した。
2) PPK モデルを用いたシミュレーションによる有効性（$C_{trough,ss}$）及び安全性（$C_{max,ss}$）に関する重要な PK パラメータは、カプセル剤 150 mg を QD 投与した成人（参照）集団と同様でなければならない。
3) 304 試験で用いた用量において、304 試験における C_{trough} 及び C_{max} の実測値は、成人の参照集団と同様でなければならない。
4) 臨床的に意義のある QT 延長を伴う可能性のある C_{max} の実測値及び予測値を下回っていることを基準として、安全性の観点から用量を慎重に設定した。
5) 候補となる用法・用量が上記の基準で区別できなかった場合は、臨床上の留意事項も適用した［2.7.2.3.4.4.2］。
6) 40 kg 以上及び 12 kg 以上 24 kg 未満の体重範囲では、304 試験で使用された用量よりも低用量とする規制当局の推奨と整合した（小児用量選択の妥当性を支持する規制当局からの関連フィードバックの概要は、表 2.7.2-10 参照）

2 歳以上 12 歳未満で体重 32～40 kg 未満及び 24～32 kg 未満の小児患者に対する推奨用量は、それぞれ、108 mg 及び 96 mg QD であった。この推奨用量の主な根拠は、304 試験においてこれらの用量の安全性が認められたことである。さらに、これらの用量は曝露量を一致させるという基準（基準 2 及び 3）を満たしており、安全性の観点から慎重に設定され（基準 4）、2025 年 12 月

11 日に米国 FDA により承認された（基準 6）。

304 試験で 78 mg を投与された 2 歳以上 12 歳未満かつ体重 12 kg 以上 24 kg 未満の小児被験者の安全性及び良好な忍容性は確認されたが、シミュレーションにより得られた曝露量は成人の参照範囲及び他の小児用量と比較して中等度に高い値を示した。体重区分の下限は、最小のベースライン体重が 14.9 kg であったことに基づき、PMDA により 15 kg へ調整することが推奨された。加えて、用量を 72 mg（体重区分 12 kg 以上 24 kg 未満）に調整することが米国 FDA により要請され、2025 年 12 月 11 日に承認された（基準 6）。本用量は、試験で評価された用量より低用量であること（基準 1）に加え、曝露量一致に関する基準（基準 2 及び 3）を満たし、安全性の観点から慎重に設定されたものと考えられる（基準 4）。以上の考察に基づき、72 mg 用量は、体重 15 kg 以上 24 kg 未満の小児患者に対して上記に示した総合的用量選択基準のすべてを満たしており、小児集団における使用が支持される用量であると考えられる。

150 mg の用量は 304 試験において安全性及び概ね良好な忍容性が認められたが、304 試験でこの用量を投与したときの曝露量が成人の参照集団と比べてかなり高かったため、規制当局からのフィードバックに従い、これより低い用量を設定した。主要な用量設定基準を満たす用量として、132 mg QD を選択することとした。曝露量を一致させること及び安全性の基準（基準 2 及び 4）に加えて、上記の基準 5 に従って臨床面での基準も考慮した。具体的には、304 試験で用いた用量と比べて薬理学的に意味のある差を確保するために、150 mg カプセル剤に対して 10%以上減量した。次に、青年患者（ほとんどがこの体重群に当てはまる）における疾病負担の増大と（M2.7.2、補遺 3 参照）、それに対応して、この集団に効果をもたらすのに十分な高い C_{trough} を維持する必要性に留意した。したがって、他の基準によって除外されていない用量のうち、予測される C_{trough} が最も高い用量（132 mg）をそれより低い用量（114 mg～126 mg）に優先して選択した。これらの留意事項を全体的に考慮して、132 mg QD を 2 歳以上 12 歳未満で体重 40 kg 以上の小児患者に対する推奨用量とする。米国 FDA は、本用量及び体重区分を 2025 年 12 月 11 日に承認した。

表 2.5-4　小児患者における $C_{trough,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の実測値及び PPK モデルによる予測値と 150 mg カプセル剤を投与された成人の曝露量の比較

Weight Band	Dose	Observed Data Comparison[a]			PPK Model-Predicted Data Comparison[b]				
		GM ratio of pediatric vs. adult $C_{trough,ss}$	GM ratio of pediatric vs. adult $C_{max,ss}$	GM C_{max} [ng/mL][c]	Ratio of median $C_{trough,ss}$ [peds] to median $C_{trough,ss}$ [adults]	% of $C_{trough,ss}$ [peds] < 5th percentile of $C_{trough,ss}$ [adults]	Median $C_{max,ss,}$ [ng/mL][c]	Ratio of median $C_{max,ss}$ [peds] to median $C_{max,ss}$ [adults]	% of $C_{max,ss}$ [peds] > 95th percentile of $C_{max,ss}$ [adults]
≥ 40 kg	132 mg granules	NA[d]	NA[d]	NA[d]	1.18	2.8	158	1.19	10.6
32 to < 40 kg	108 mg granules	1.16	1.15	181.1	1.08	3.7	156	1.17	8.9
24 to < 32 kg	96 mg granules	0.912	1.15	180.4	1.08	3.8	165	1.24	10.4
15 to < 24 kg	72 mg granules	NA[d]	NA[d]	NA[d]	0.95	6.8	155	1.17	9.2

Abbreviations: CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; $C_{max,ss}$ = maximum concentration at steady state; $C_{trough,ss}$ = concentration at the end of the dosing interval at steady state; eCTD = electronic Common Technical Document; GM = geometric mean; J-NDA = Japanese New Drug Application; NA = not applicable; NC = not calculated; peds = pediatrics; PPK = population pharmacokinetic; ΔΔQTcF = placebo-adjusted, baseline-corrected QT interval corrected using Fridericia's method.

[a] Source: BCX7353-MS-003, Table 3. Observed pediatric exposure is from Study BCX7353-304, and reference adult exposure is from Studies BCX7353-106 and BCX7353-116.

[b] Source: BCX7353-MS-002, Table 11 (132, 108, and 96 mg dose levels) and Table 25 (72 mg dose level).

[c] The concentration at which berotralstat is estimated to have a 2-sided 90% upper CI for ΔΔQTcF of 10 msec is 222 ng/mL. Source: Capsule J-NDA, eCTD M2.7.2, Section 3.2.2.2.

[d] 132 mg and 72 mg dose levels were not tested in Study 304.

2.5.3.2.2　304 試験のデータの日本人患者への適用可能性の根拠

申請者は、20■ 年■ 月■ 日の医薬品■■■■■相談（オーファン）において、ベロトラルスタットの小児用医薬品開発プログラム及び計画中のベロトラルスタット顆粒の承認申請について、PMDA にフィードバックを求めた。20■ 年■ 月■ 日付機構見解及び 20■ 年■ 月■ 日付対面助言記録において、日本人小児患者を対象として別途試験を行うことが困難であることを考慮し、海外で実施した 304 試験の中間解析データについて、結果が日本人患者に適用可能であることの妥当性を十分に示した上で、承認申請の裏付けとすることは受け入れ可能であるとの見解を PMDA から得た。臨床パッケージにおけるこのアプローチは「希少疾病等に用いる医薬品について海外においてのみ検証的な臨床試験が実施されている場合における日本人データに係る基本的考え方について」[令和 6 年 10 月 23 日付、医薬薬審 1023 第 3 号]にも沿っている。

304 試験の選択及び除外基準は、日本における HAE 小児集団を代表するものであると考えられる。先に PMDA から指摘された通り［20■ 年■ 月■ 日付医薬品■■■■■相談（オーファン）対面助言記録］、HAE の臨床診断に関する基準の 1 つである「C1-INH 活性がアッセイの正常下限未満であった臨床検査記録がある」という選択基準は、症状及び家族歴に加えて「C1-INH 活性が 50%未満」である場合に HAE I 型又は II 型と確定診断できるとしている日本の診療ガイドラインと異なる。ただし、304 試験に組み入れた被験者は全例が C1-INH 活性が 50%未満であったため、日本の診断基準を満たす HAE 患者が組み入れられたと考えられる。したがって、この集団に基づいて本剤を評価することは受け入れ可能と考える。304 試験に組み入れた患者の特性（HAE の診断基準を含め、選択／除外基準によって規定される特性）は、対応する日本人集団の特性を代表するものであるため、304 試験の結果は、PK、安全性又は有効性に影響を及ぼす地域特異的な要因が他にない限り、日本人集団に適用可能とみなすべきである。

オラデオカプセル初回承認時 eCTD M.2.7.2.3.3.2 に記載した通り、成人用のカプセル剤の申請の裏付けとしたベロトラルスタットの PPK モデルにおいて、人種は有意な共変量ではなかった。304 試験で得られたデータを組み入れた後、再び人種を潜在的な共変量として評価したが、統計学的に有意ではなかった（BCX7353-MS-002、10.4 項参照）。

また、最終の PPK モデルでは体重が唯一の内因性要因の共変量であったことから、このほかに日本人集団と日本人以外の集団の差でベロトラルスタットの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼすものはないと考えられる。申請者は、日本人小児は米国やその他の地域の同年齢の小児と比べて低体重の傾向があることを認識している[Isojima, 2016]。しかし、前述したことから、体重と曝露量の関係に日本人集団と日本人以外の集団で差があるとは考えられない。体重の地域差は、小児患者に対する推奨用量を体重に基づいて設定することで考慮している。これらの考察に基づき、ベロトラルスタットの PK に影響を及ぼす地域特異的な差はなく、304 試験で得られた PK データは日本人患者に適用可能であると考えられる。

PMDA の同意を得た通り、2 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした開発プログラムは、ICH ガイドライン E11A に従って、この年齢集団において、成人において臨床的有用性が得られることが確認されている曝露量と同程度の曝露量を得ることを前提としている［20■ 年■ 月■ 日付医薬品■■■■■相談（オーファン）対面助言記録］。申請者は、有効性及び安全性を示す PK パラメータの曝露量を一致させることで、このアプローチを進めた。具体的には、有効性を示す主要な PK パラメータとして C_{trough} を用いた［2.7.2.1.5］。このように、304 試験で得られた PK データを日本人患者に適用可能であることを裏付ける考察は、これらの集団間での有効性データの適用可能性にもあてはまる。2.5.4.3.4 に詳述するように、このことは、304 試験における有効性デ

ータと、それぞれ 301 試験及び 302 試験における日本人及び日本人以外の成人における有効性データが類似していることによって裏付けられる。

同様に、安全性（QT 延長のリスク）に関する主要な PK パラメータは C_{max} であると考えられる。そのため、PK データを日本人患者に適用可能であることを裏付ける考察は、これらの集団間の QT 延長リスクにもあてはまる。また、304 試験で認められた安全性プロファイルは、それぞれ 301 試験及び 302 試験における日本人及び日本人以外の成人で認められたものと同様であり、304 試験において新たな安全性シグナルは認められなかった。安全性に関する試験間の比較の詳細については、2.5.5.9 を参照のこと。

以上の考察に基づいて、申請者は、日本人の HAE 小児患者における本製剤の PK、有効性及び安全性を評価するために 304 試験の結果を適用することは妥当であると考える。したがって、2.5.3.2.1 における推奨用法・用量及び体重群を 2 歳以上 12 歳未満の日本人小児 HAE 患者に用いることは支持されると考えられる。

2.5.4 有効性の概括評価

成人及び 12 歳以上の小児患者におけるベロトラルスタットの臨床的有効性の概要については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.4 を参照のこと。

2.5.4.1 有効性を裏付ける 304 試験の概要

ICH E11A [ICH, 2024]に基づき、日本人成人患者を対象とした 301 試験及び日本人以外の成人及び 12 歳以上の小児患者を対象とした 302 試験から、2 歳以上 12 歳未満の小児患者への有効性の外挿を行った。304 試験は、PK 及び安全性に関するアプローチを用　て小児への外挿を行うことを目的としたものであり、2 歳以上 12 歳未満の小児集団における有効性を評価することを目的としたものではなく、統計的な検出力も有していなかったが、本項に述べる有効性の補完データが得られた。304 試験の概要を表 2.5-5 に示す。

医薬品[redacted]相談（オーファン）にて PMDA と合意したように［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付医薬品[redacted]相談（オーファン）対面助言記録］、本申請は、15 例以上の被験者が 48 週間の投与（パート 2 まで）を完了した後に中間データ（データカットオフ日：2024 年 9 月 11 日）を用いて実施した PK、安全性及び有効性の中間解析によって裏付けられる。本概括評価では、試験を継続している全被験者が少なくとも Week 48 までの全治験来院を完了した後の、Week 48 中間解析（データカットオフ日：2025 年 3 月 24 日）に基づく追加の安全性及び有効性の結果を示す。

ベロトラルスタット投与を中止した症例は 4 例のみであり、中止理由は 3 例（10.3%）が効果不十分、1 例が治験薬の服薬不遵守があった後に被験者が同意を撤回したためであった。試験を継続している全被験者は Week 48 の来院を完了し、Week 48 中間解析のカットオフ日時点で、25 例がパート 3（Week 144 まで）を実施中であった。Week 48 中間解析の結果は、304 試験 CSR 補遺に示されており、2 歳以上の小児における HAE の急性発作の発症抑制を適応とするベロトラルスタットの臨床的有効性を裏付けるものである。

表 2.5-5 治験デザイン及び有効性評価項目の概要

Study Identifier Phase	No. of Sites	Study Dates (Start-Completion)[a]	Duration	No. of Participants Enrolled	Design/Control/ Route and Regimen	Effectiveness Endpoints
Study 304 Phase 3	11	04 Oct 2022 to ongoing	SOC: 12 weeks following screening Part 1: Day 1 through Week 12 Part 2: Weeks 13 through 48 Part 3: Weeks > 48 to end of study or Week 144	29 participants were enrolled in the study. Cohort 1: n = 7 Cohort 2: n = 9 Cohort 3: n = 9 Cohort 4: n = 4	Single-arm, open-label study designed to evaluate the PK of berotralstat to determine the appropriate weight-based dose for pediatric patients 2 to < 12 years of age. Participants were initially allocated to berotralstat capsules or granules taken orally, once daily with a meal or after consuming a meal and to the following cohorts: Cohort 1: 150 mg capsules (≥ 40 kg) Cohort 2: 108 mg granules (32 to < 40 kg) Cohort 3: 96 mg granules (24 to < 32 kg) Cohort 4: 78 mg granules (12 to < 24 kg)	The frequency (number and rate) of HAE attacks, duration of symptoms, anatomical location, number and proportion of attacks requiring on-demand treatment, number and proportion of days with angioedema symptoms, assessment of attack severity, discontinuations due to lack of efficacy, and number of hospitalizations and clinic visits from Week 1 through Weeks 12 and 48.

Abbreviations: HAE = hereditary angioedema; No. = number; PK = pharmacokinetic; SOC = standard of care.
[a] Date first participant screened to date last participant completed the study.

2.5.4.2 試験対象集団における有効性に関する重要な分析

304 試験は、2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者を対象とした LTP 試験として現時点で最も規模の大きい試験である。計 29 例が組み入れられ、試験期間中に少なくとも 1 回のベロトラルスタット投与を受けた。304 試験は、カナダ、イスラエル、英国及び欧州連合（オーストリア、フランス、ドイツ、イタリア、ポーランド及びスペイン）の 9 ヵ国、11 施設で実施中である。日本人患者は組み入れられていない。

被験者の地域的分布の詳細を、2.5.4.2.1 に示す。被験者の人口統計学的特性は、人種及び民族を除いて、年齢、体重、性別、身長及び BMI については適格基準の範囲内で全般に多様であった。2.5.4.2.2 に述べるように、体重別のコホートを用いるデザインであったことから予想される通り、被験者の年齢及び体重を除いて、被験者の特性はコホートを通じてほとんど同様であった。疾患特性については、LTP のベネフィットを受ける可能性のある小児 HAE 患者の集団を概ね代表するものであり、2.5.4.2.3 に要約を示す。

304 試験に組み入れた被験者の主な人口統計学的特性及び疾患特性の要約を表 2.5-6 に示す。

表 2.5-6 304 試験：被験者特性の要約（安全性解析対象集団）

	Dose of Berotralstat[a]				
	Cohort 1 150 mg Capsules (N = 7)	**Cohort 2 108 mg Granules (N = 9)**	**Cohort 3 96 mg Granules (N = 9)**	**Cohort 4 78 mg Granules (N = 4)**	**Total (N = 29)**
Age at time of assent/consent (years), n	7	9	9	4	29
Median (range)	10.0 (8, 11)	9.0 (6, 11)	8.0 (6, 11)	4.5 (3, 6)	8.0 (3, 11)
Race, n (%)[b]					
White	6 (85.7%)	8 (88.9%)	6 (66.7%)	2 (50.0%)	22 (75.9%)
Unknown	1 (14.3%)	1 (11.1%)	3 (33.3%)	2 (50.0%)	7 (24.1%)
Ethnicity, n (%)[b]					
Hispanic or Latino	0	0	0	0	0
Not Hispanic or Latino	6 (85.7%)	8 (88.9%)	7 (77.8%)	4 (100%)	25 (86.2%)
Unknown	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.4%)
Not reported	1 (14.3%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	3 (10.3%)
Sex at birth, n (%)					
Male	4 (57.1%)	3 (33.3%)	4 (44.4%)	4 (100%)	15 (51.7%)
Female	3 (42.9%)	6 (66.7%)	5 (55.6%)	0	14 (48.3%)
Height (cm), n	7	9	9	4	29
Median (range)	150.30 (139.5, 162.0)	138.50 (128.0, 145.0)	132.50 (125.5, 138.2)	112.00 (102.0, 120.0)	138.00 (102.0, 162.0)
Weight (kg), n	7	9	9	4	29
Median (range)	53.200 (40.19, 69.70)	35.800 (32.11, 37.80)	28.800 (26.20, 30.20)	19.300 (14.90, 20.40)	32.400 (14.90, 69.70)
Age at onset of first symptoms of HAE (years), n	7	9	9	4	29
Median (range)	4.0 (1, 7)	2.0 (1, 8)	2.00 (0.3, 7.0)	1.50 (1.0, 3.0)	2.00 (0.3, 8.0)
Family history of diagnosed Type 1 or 2 HAE					
Yes	5 (71.4%)	8 (88.9%)	9 (100%)	4 (100%)	26 (89.7%)
No	2 (28.6%)	1 (11.1%)	0	0	3 (10.3%)

	Dose of Berotralstat[a]				
	Cohort 1 150 mg Capsules (N = 7)	**Cohort 2 108 mg Granules (N = 9)**	**Cohort 3 96 mg Granules (N = 9)**	**Cohort 4 78 mg Granules (N = 4)**	**Total (N = 29)**
ER visits due to HAE symptoms in the past year, n[c]	3	3	7	2	15
Median (range)	3.0 (1, 5)	2.0 (2, 3)	8.0 (2, 43)	1.0 (1, 1)	3.0 (1, 43)
Participants with no ER visits due to HAE symptoms in the past year	4 (57.1%)	6 (66.7%)	2 (22.2%)	2 (50.0%)	14 (48.3%)
Number of ER visits part of treatment plan for acute attacks in the past year, n[c]	3	3	7	2	15
Median (range)	0.0 (0, 5)	0.0 (0, 3)	3.0 (0, 8)	0.0 (0, 0)	0.0 (0, 8)
Clinic visits required due to HAE in the past year	7	9	9	4	29
Median (range)	1.0 (0, 4)	1.0 (0, 4)	3.0 (0, 8)	2.5 (0, 4)	2.0 (0, 8)
Participants with no clinic visits due to HAE symptoms in the past year	3 (42.9%)	4 (44.4%)	2 (22.2%)	1 (25.0%)	10 (34.5%)
Hospitalizations due to HAE in the past year, n[c]	1	1	3	0	5
Median (range)	3.0 (3, 3)	1.0 (1, 1)	4.0 (1, 8)		3.0 (1, 8)
Participants with no hospitalizations due to HAE symptoms in the past year	6 (85.7%)	8 (88.9%)	6 (66.7%)	4 (100%)	24 (82.8%)
Approximate days of education missed in the past year, n	7	9	9	4	29
Median (range)	12.0 (0, 30)	17.0 (5, 90)	10.0 (0, 50)	5.0 (3, 20)	10.0 (0, 90)
Participants with no days of education missed in the past year due to HAE symptoms	1 (14.3%)	0	1 (11.1%)	0	2 (6.9%)
Any past prophylactic treatment for HAE[d]	3 (42.9%)	3 (33.3%)	4 (44.4%)	1 (25.0%)	11 (37.9%)
Berinert®	1 (14.3%)	2 (22.2%)	4 (44.4%)	0	7 (24.1%)
Tranexamic acid	2 (28.6%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)	1 (25.0%)	6 (20.7%)
Cinryze®	1 (14.3%)	0	0	0	1 (3.4%)
Takhzyro®	0	1 (11.1%)	0	0	1 (3.4%)
Androgens	0	0	0	0	0
Haegarda®	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
Any C1-INH[e]	2 (28.6%)	2 (22.2%)	4 (44.4%)	0	8 (27.6%)

Abbreviations: C1-INH = C1 esterase inhibitor; CRF = case report form; CSR = Clinical Study Report; ER = emergency room; HAE = hereditary angioedema; SD = standard deviation; WHO = World Health Organization.

Note: Height and weight were baseline values defined as the latest non-missing result prior to administration of the first dose of berotralstat.

Note: Data were as captured on the HAE Medical and Medication History CRF.

Note: Medications recorded as "Other" were coded using the WHODrug Global B3 March 2022. Medications displayed were responses to, "Please indicate prophylactic treatments for HAE that have been used by the participant in the past," which was collected at screening and recorded on the HAE Medical and Medication History Page - Part 2.

[a] Cohort 1: ≥ 40 kg, Cohort 2: 32 to < 40 kg, Cohort 3: 24 to < 32 kg, and Cohort 4: 12 to < 24 kg at baseline.

[b] Some French sites reported "Unknown" for race and "Not Reported" for ethnicity in accordance with local regulations.

[c] Number of participants for this category represented the number of participants responding to the related question as recorded on the CRF.

[d] Responses for individual drugs may not be mutually exclusive. Percentages were based on the number of responses per category and may not sum to 100%.

[e] The summary of any C1-INH includes plasma-derived C1-INH replacement (brand names = Cinryze, Berinert, Haegarda),

recombinant C1-INH replacement (brand name = Ruconest®), and fresh frozen plasma.
Source: Study 304 Interim CSR Table 14.1.3.1.1, Table 14.1.3.2, and Table 14.1.3.3.1.

2.5.4.2.1 地域的分布

304 試験に組み入れた被験者の出身国は全例が日本以外である。試験中に収集したデータは、ICH E5(R1)：外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針[ICH, 1998]及び企業向けガイダンス E5－外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因に関するQ&A [ICH, 2006]（2.5.3.2.2）に従い、日本人患者集団に適用可能である。また、301 試験（日本人成人患者）と 302 試験（日本人以外の成人及び 12 歳以上の小児患者）間の有効性結果に有意差は認められなかった（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3.6.1.1 参照）。

HAE は民族的又は地域的偏りのない遺伝性の希少疾患であるが、疾患の認知度や疾患特異的な臨床検査の利用にばらつきがあるため、早期発見は地域によって異なる可能性がある。表現型の出現は、民族や地域にかかわらず全集団を通じて同様であり、診断・治療に関する国際的なガイドラインが HAE 患者に対する診断、急性発作の治療及び LTP に同様のアプローチを推奨する画一的なものであることにも表れている[Busse, 2021][Maurer, 2022]。組み入れられた全例が、HAE 発作の急性期治療のために標準治療（SOC）を受けることができた。

本承認申請時点で、ベロトラルスタットは、成人及び 12 歳以上の小児患者における HAE の急性発作の発症抑制を適応として、日本、米国、欧州連合／欧州経済地域、英国、カナダ、イスラエル及びその他の国々で承認されている。このように様々な地域で承認されていることは、成人集団の臨床試験データが適用可能であり、ベロトラルスタットを 12 歳未満の小児 HAE 患者に使用するための外挿アプローチを支持するものである。

304 試験には日本人患者を組み入れなかったが、以前実施したベロトラルスタットカプセル剤の試験（301 試験）には、日本の成人患者を独占的に組み入れた（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.4.2.2）。したがって、日本の成人及び 12 歳以上の小児患者については、ベロトラルスタットの使用を裏付ける過去のデータが利用可能である。

2.5.4.2.2 人口統計学的特性

304 試験に組み入れた被験者の年齢、体重及び性別の分布は、LTP のベネフィットを受ける可能性のある対象の小児集団を反映していることから、小児 HAE 患者を対象としたベロトラルスタットの評価に適していると考える。

1 コホートあたり最低 4 例が組み入れられた。各コホートに最小限の被験者を組み入れることで、試験における年齢及び体重幅を適切に代表し、それによって LTP のベネフィットを受ける可能性のある対象小児患者集団を広く反映するようにした。

人種及び民族の情報が得られたのは、被験者のそれぞれ 75.9%及び 86.2%であった。

人種及び民族が報告された被験者は全例が白人であり、ヒスパニック及びラテン系ではなかった。304 試験の被験者の人種及び民族に関する情報は、302 試験と同様であった。

性別、民族又は人種による HAE の罹患率の差は知られていない[Zuraw, 2010]。

オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.3.1.1.1.2 に述べたように、PPK モデルにおいて人種を共変量の 1 つとして検討したが（オラデオカプセル初回承認時 M5.3.3.5、BCX7353-PPK-01-A2）、ベロトラルスタットの PK への有意な影響は認められなかった。また、日本人患者を対象としたエスノブリッジング試験を含む BCX7353-101 試験において、ベロトラルスタットを単回投与及び

反復投与したときの PK 及び PD を検討した。曝露-反応解析では、ベロトラルスタットの薬力学的活性と血漿中濃度の間に高い相関が認められ、結果に人種（日本人コホートと欧米人コホート）による有意差はなかった。したがって、被験者の人種は、ベロトラルスタットを投与した被験者における PK、安全性／忍容性及び有効性の結果に影響を及ぼさないと考えられる。

301 試験及び 302 試験は、成人及び 12 歳以上の小児患者を組み入れるデザインであり、被験者の年齢範囲は 301 試験では 21～69 歳、302 試験では 12～72 歳であった。これに対して 304 試験は、2 歳以上 12 歳未満の小児患者を組み入れるデザインであり、被験者の年齢の中央値は 8.0 歳、年齢範囲は 3～11 歳であった。301 試験及び 302 試験に組み入れられた被験者は男性より女性が多かったが、これは成人の HAE を対象とした過去の臨床試験や、概して成人女性は、エストロゲンが HAE に悪影響を及ぼすため、発作の頻度の点で疾病負担が大きい集団であることから予想された通りであった[Bouillet, 2013][Gompel, 2020][Yakaboski, 2020]。304 試験に組み入れられた被験者の男女比はほぼ均等であったが（女性 48.3%、男性 51.7%）、女性において、より重度の症状発現が一般に認められる性成熟期前に被験者が組み入れられたことにより、本試験組入れ時の年齢を反映していると考えられた[Cancian, 2023]。

2.5.4.2.3 疾患特性

304 試験に組み入れられた集団は、LTP のベネフィットを受ける可能性のある 2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者の集団を代表するものである。この試験における被験者の疾患特性は、成人 HAE 患者を対象とした 301 試験及び成人及び 12 歳以上の小児 HAE 患者を対象とした 302 試験に組み入れられた患者集団と同様であった。

補体検査を用いて HAE-C1-INH の確定診断を下すには、C1-INH 欠損の裏付けが必要となる。HAE 急性発作の治療や予防に用いられる C1-INH ベースの治療薬を使用すると C1-INH 結果が正常範囲内にまで回復するため、これらの使用は C1-INH（C1-INH レベル及び C1-INH 活性）の測定値に交絡的な影響を及ぼし得る。301 試験と 302 試験では、適格性の評価にスクリーニング時の評価のみを採用可能とした。一方、304 試験の選択基準は、低年齢の小児患者に何度も採血を繰り返して血液検体を採取することや C1-INH 療法からのウォッシュアウトを行う必要性を最小限に抑えながら、HAE-C1-INH の被験者を組み入れるデザインとした。低年齢小児集団に対する採血回数を最低限に抑え、かつ C1-INH 療法を受けている患者の検査結果への交絡を回避するため、スクリーニング時の C4 値を用いた C1-INH の抗原評価及び機能評価又は過去の C1-INH 機能評価が認められた（組入れ基準 3b）。

304 試験に組み入れられた被験者はいずれも、国内の HAE 治療ガイドライン[日本補体学会ガイドライン, 2023]並びに 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した医薬品[redacted]相談（オーファン）での合意内容に従い、スクリーニング時又は過去の臨床検査記録での C1-INH 活性低下（C1-INH 活性が 50%未満）を根拠とした HAE の確定診断を受けていた［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付医薬品[redacted]相談（オーファン）対面助言記録］。304 試験に設けた基準は、301 試験及び 302 試験と同じ被験者集団（すなわち、I 型又は II 型 HAE 患者）を組み入れるようデザインしており、304 試験に組み入れられた患者集団の I 型及び II 型 HAE の診断は、国内ガイドライン並びに 301 試験及び 302 試験の患者集団と整合する。

304 試験では、標準治療の期間中、使用中の予防薬を継続することが認められたが、301 試験及び 302 試験では、スクリーニング及びベースラインの導入期では他の予防薬の使用が禁止された。301 試験及び 302 試験の選択基準とは異なり、304 試験では、予防薬として C1-INH 補充療法を使

用中の被験者も、C1-INH 欠損の家族歴の確認に基づいて組入れが可能であったが、国内の診断基準[日本補体学会ガイドライン, 2023]に準拠したこの基準に基づいて組み入れた被験者はいなかった。したがって、304 試験に組み入れた集団は、診断基準及び疾患重症度の点で 301 試験及び 302 試験の集団と同様に、LTP のベネフィットを受ける可能性のある C1-INH 欠損による HAE 患者であった。

大部分の被験者［26 例（89.7%）］に I 型又は II 型 HAE 診断の家族歴があり、この 26 例の親の一方が HAE の確定診断を受けていた。HAE が常染色体優性遺伝形式をとることや、幅広い HAE 患者集団で報告されている de novo 変異の発生率を考慮すると、これは予想される結果である[Pappalardo, 2000]。

HAE 症状の発症時の平均年齢は 2.91 歳（範囲：0～8 歳）であった。組み入れた被験者の大部分［24 例（82.8%）］は 6 歳未満に最初の症状があり、出生から 2 歳未満での発症が 11 例（37.9%）、2 歳以上 6 歳未満での発症が 13 例（44.8%）であった。304 試験における最初の症状発現時の平均年齢及び診断時の年齢は、301 試験及び 302 試験の統合解析［オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3（表 2.7.3-71）］で得られた年齢よりも明らかに低く、これは、幼少期に HAE 症状を発症している患者を選択したことに起因する可能性が高い。ただし、HAE の治療経験を有する日本人医師 25 名を対象とした近年の調査[Yamamoto, 2025]で報告された小児期発症の HAE 患者 26 名に関する詳細によると、これらの患者のなかで症状を呈している最も若い患者は 2 歳、発症年齢の中央値は 7 歳であり、2 歳から診断された患者の累積数はほぼ線形に増加していた。また、国内の 1 病院において、小児 HAE 患者 9 名中 4 名の最初の症状の発現が 6 歳未満であったとの報告がある[Inage, 2025]。これは、304 試験の組入れ被験者集団を反映しており、試験対象集団における疾患の負担を明確に示している。

これらの所見は、日本において 2 歳で症状が発現する患者はごく少数であることを示している。これらの患者は 15 kg 未満である可能性があり、ベロトラルスタットの推奨用量で設定されている体重下限を下回る。稲毛英介医師との文書でのやり取りによると、日本において 15 kg 未満で症候性の HAE を有する小児は、主としてオンデマンド治療薬の使用により管理され、LTP が用いられることは稀である。したがって、下限体重の設定により、日本の HAE 小児集団において重大な治療上のギャップが生じることは考えにくい。

なお、LTP を開始することの決定は、HAE の疾患活動性、疾病負担及びコントロール状況、並びに患者の希望に応じて、各医師及び患者ごとに個別に判断されるべきものである。これまで小児集団における HAE は重症とはみなされなかったが、304 試験やその他の試験[Maurer, 2024]では、成人患者と同様に疾病負担が大きく、十分な治療を受けていない小児患者集団が特定されており、LTP のベネフィットを受ける可能性を示している。近年の調査結果によると、日本の小児 HAE 患者の大多数が WAO/EACCI が推奨する効果的な LTP 治療を受けておらず[Yamamoto, 2025]、また日本では、小児（低年齢及び思春期前）に対する承認された予防薬の投与が、小児患者を対象とした評価が行われないまま個々の医師の裁量で適応外使用されているのが現状である。304 試験に組み入れた患者は、LTP のベネフィットを受ける可能性のある 2 歳以上 12 歳未満の HAE の小児患者集団、すなわち、臨床現場でベロトラルスタットを処方される可能性のある患者集団を代表すると考えられる。

全例が組入れ前の 6 ヵ月間に 2 回以上の HAE 発作を報告した。全コホートの評価可能例 29 例において、スクリーニング時に報告された組入れ前 6 ヵ月間の発作回数の中央値（範囲）は 11.0 回（範囲：2～24 回）、発作発現頻度の中央値は 1.8 回/月（範囲：0.3～4 回/月）であった。前述の

高い疾病負担にもかかわらず、304 試験に組み入れた被験者のうち 11 例（37.9%）のみが HAE に対して過去に治療薬を使用したことがあると報告した。C1-INH の使用が 8 例（27.6%）[内訳は、ベリナートが 7 例（24.1%）、Cinryze が 1 例（3.4%）]、WAO/EAACI ガイドライン[Maurer, 2022]や日本補体学会の HAE 診療ガイドライン[日本補体学会ガイドライン, 2023]で HAE の予防薬として推奨されていないトラネキサム酸の使用が 6 例（20.7%）であった。304 試験の患者集団にみられた LTP におけるトラネキサム酸への依存は Yamamoto らの報告[Yamamoto, 2025]とも一致しており、薬剤の入手可能性、注射針への抵抗感、患者／医療従事者の嗜好といったさらなる課題が、小児患者に対する LTP 推奨医薬品の使用を妨げている可能性を示唆している。統合解析によると、302 試験の被験者のほとんどがスクリーニング時に過去に予防療法を使用したと報告した。一方、301 試験の被験者については、その地域で HAE 発作の抑制に適応をもつ予防薬が承認されていなかったため、過去の予防薬使用率は低かった[オラデオカプセル承認申請時 eCTD M2.7.3（表 2.7.3-71）]。301 試験及び 302 試験の統合解析結果とは異なり、304 試験の被験者でアンドロゲンを使用したことがある被験者はいなかった。この結果は、組み入れた年齢範囲の患者に対して WAO/EAACI 及び米国のガイドラインがタンパク同化アンドロゲンの長期使用を推奨していないことと一致する[Busse, 2021][Maurer, 2022]。

喉頭発作は患者の約 50%に認められるが、発作の 0.9%を占めるに過ぎず、いずれの年齢でも発現する可能性があると報告されている[Bork, 2006]。喉頭発作は重大な死亡リスクを伴い、年齢を問わず、すべての患者の生命を脅かすリスクである。304 試験では、試験前の喉頭発作の発現頻度は他の部位の発作より低かったが、4 例（13.8%）で発現が報告された。これらの被験者が過去に経験したと推定される喉頭発作の回数の平均値［標準偏差（SD）］は 1.5 回（0.58）であり、4 例のうち 3 例が過去 1 年間に喉頭発作を経験していた。304 試験の小児患者で過去に喉頭発作を経験したことのある被験者の割合は、301 試験及び 302 試験で報告された割合（両試験で 74%）より低かった。304 試験で現在までに喉頭発作を経験した被験者の割合が低いことは、罹患期間が短いことによると考えられた。

組み入れた集団における疾病負担は大きく、HAE に対する LTP のベネフィットを受ける可能性のある集団として予想された通りであった。被験者の約半数（51.7%）が過去 1 年間に HAE 症状のために 3.0 回（中央値）の救急治療室（ER）受診を要し、5 例（17.2%）が過去 1 年間に HAE のために入院した。このことは、医療制度への負担に加えて、受診のために患者や家族が負う負担の一因となる。過去 1 年間に HAE 症状のために 1 日も学校を休まなかった被験者は 2 例（6.9%）のみであり、それ以外の 27 例（93.1%）は 1 日以上学校を休んでいた。HAE 症状による欠席日数の中央値は 10.0 日（範囲：0～90 日）であった。

304 試験に組み入れた小児患者の一般的な疾患特性は、HAE 小児患者全体によく見られるものであり、組み入れた患者の治療への反応は既に承認されている集団と同様であると考えられる。WAO/EAACI ガイドラインには、LTP は患者ごとに個別化され、すべての患者に対して検討すべきであり、疾患の活動性、疾病負担やコントロール状況、並びに患者の希望を考慮すべきであるとされている[Maurer, 2022]。

2.5.4.3 有効性に関する治験デザイン、統計手法及び結果の重要な解析

2.5.4.3.1 治験デザイン

304 試験は、2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者を対象としてベロトラルスタットの PK、安全性及び有効性を評価するための 3 パート、非盲検試験であり、現在進行中である。ベロトラルス

タットは成人及び 12 歳以上の小児患者に対する適応で既に承認されていることから、本試験の対象患者の年齢の上限を 12 歳未満とした。年齢の下限は、初めて HAE 症状が現れる時期、並びに試験開始時に試験実施国で 2 歳以上 6 歳未満の小児患者を適応として承認されている予防療法がないことに基づいて設定された。被験者は HAE と臨床的に診断された患者であり、HAE 予防薬を投与していない被験者については、組入れ来院前の 6 ヵ月間に HAE 発作が 2 回以上起こった記録があること及び HAE の急性発作の治療として承認されている 1 つ以上の急性治療薬にアクセス可能であることとした。2.5.1.2 及び 2.5.1.7 に記載したように、304 試験の治験デザインは成人及び 12 歳以上の小児患者におけるベロトラルスタットの臨床開発プログラムで得られた強固なデータに基づいており、小児用医薬品開発における外挿アプローチの要件を満たしており、ICH E11A [ICH, 2024]の基準及び PMDA との合意内容に基づいている［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付医薬品[redacted]相談（オーファン）対面助言記録］。

小児集団における有効性については、成人及び小児の集団における HAE の病態生理が類似していることから、成人及び 12 歳以上の小児患者を対象とした臨床試験の成績を 2 歳以上 12 歳未満の小児患者へ外挿することとした。このため、304 試験の主要目的は、2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者にベロトラルスタットを経口投与したときの PK パラメータを評価することであった。304 試験は、PK 及び安全性に関して小児集団への外挿アプローチを裏付けるためにデザインされ、2 歳以上 12 歳未満の小児集団における有効性を評価することを目的としたものではなく、統計的な検出力も有していない。ただし、304 試験では副次目的として有効性を要約し、成人で実施した臨床試験と同様の評価項目を含めたことから、有効性の裏付けとなるデータが得られた。

米国 FDA 及び PDCO との協議により、304 試験は 12 週間の SOC 期と 12 週間のベロトラルスタット投与期で構成し、試験の被験者は以下の期間への組入れが求められた：

- 12 週間の SOC 期
- 12 週間のベロトラルスタット投与を行うパート 1
- パート 1 に 36 週間追加し Week 48 までベロトラルスタット投与を行うパート 2
- パート 2 に 96 週間追加し Week 144 までベロトラルスタット投与を行うパート 3

SOC 期中の HAE 発作を最小限に抑え、LTP によりベネフィットが得られる可能性のある小児患者を広く組み入れることができるように、予防薬の継続投与が SOC 期中に認められた。パート 1 以降は、被験者は LTP としてベロトラルスタットのみが投与された。有効性データは SOC 期、パート 1 及びパート 2 で収集した。パート 3 ではベネフィットを得ている被験者がベロトラルスタットを継続して使用できるようにした。ただし、有効性データの収集は、被験者及び介護者の負担を軽減するために Week 48 以降は行わなかった。急性発作に対する治療薬の使用は治験期間を通して許容された。

304 試験の試験デザイン及び評価項目の概要を表 2.5-5 に示す。被験者は、Day 1 ベースラインの体重に基づいて 4 つの用量コホートに組み入れられた。各コホートの被験者の用量及び体重範囲は、［2.7.2.3.3.2］及び 304 試験中間 CSR 7.4.2 項に記載した方法で、PPK モデリング及びシミュ ーションにより決定された。304 試験において被験者を組み入れた最初のコホートはコホート 1 及び 2 であった。

ベロトラルスタットは、すべての被験者で食後又は食事とともに投与した。40 kg 未満の被験者に顆粒剤を投与し、顆粒を噛み砕かずにそのまま飲み込むよう指示した。顆粒を舌の上に散らした後に水又はミルクで飲み込む、若しくは顆粒を約大さじ 1 杯の柔らかい非酸性の食品にふりか

け速やかに服用するよう指示した。ふりかけて服用するための食品として pH が低い酸性の食品は使用しないよう指示し、服用前に顆粒の味をマスキングするコーティングが損なわれないようにした。

用量の変更は、治験期間を通じて安全性及び／又は PK を理由として認められ、パート 2 及び 3 では体重の増加に応じて認められた。小児患者の長期試験として実際の臨床現場における様々な状況が取り入れられた柔軟な投与デザインであり、試験の対象集団のベネフィットにつながる。

治験デザイン全体の詳細については、304 試験中間 CSR 9.1 項に記載している。試験手順に関して計画された変更事項は、304 試験中間 CSR 9.1 項及び 304 試験 CSR 補遺 9.1 項に示した。

2.5.4.3.2 統計手法

統計解析の方法は、304 試験の統計解析計画書（SAP）に従った。

症例数の設定は実施可能性を考慮した。304 試験の症例数は少なく有効性データの解釈に課題が生じる可能性があったが、曝露量を合わせるアプローチ及び成人からの有効性の外挿を行うことを踏まえると、結果は概ね支持的であると推定され、許容できる数であった。

被験者の体重は、通常の経時的成長により試験期間中に変化すると考えられ、パート 2 及び 3 では体重に応じて、また、試験期間を通して PK 又は安全性に応じて用量の変更が認められたが、用量の変更にかかわらず被験者は治験期間を通してベースライン時に割り付けられた体重に基づくコホートに留まった。したがって、同一コホート内で被験者ごとに異なる用量でベロトラルスタットが投与される場合があった。結果はコホート別及び全体で示し、サブグループ解析は計画しなかった。すべての統計解析は記述的なものであり、正式な検定は計画しなかった。

医薬品[redacted]相談（オーファン）にて PMDA と合意したように［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付医薬品[redacted]相談（オーファン）対面助言記録］、本承認申請を裏付けるために治験実施計画書及び SAP v2.0 に定義した通り、15 例以上の被験者が 48 週間の投与（パート 2 まで）を完了した後に中間データを用いて実施した PK、安全性及び有効性に関する最初の中間解析によって、本承認申請が裏付けられる。ここに提示するデータ（中間データカットオフ日：2025 年 3 月 24 日）は、試験を継続している全被験者が少なくとも Week 48（パート 2）までの全治験来院を完了した後の安全性及び有効性の結果を示す。

安全性及び有効性の解析は、治験でベロトラルスタットを 1 回以上投与されたすべての被験者（安全性解析対象集団）を対象とした。

被験者が報告した HAE 発作は、［2.7.3.1.2.4.1］に示した基準に合致したものに限り、プログラムによる調整済み発作とみなした。発作は、過去のベロトラルスタット試験における調整済み発作の判定基準と同一の基準を用い、プログラムにより承認又は却下した［204 試験、301 試験（Week 52 後）及び 302 試験（Week 48 後のみ；48 週間までの HAE 発作は治験責任医師により判断）］。

2.5.4.3.3 304 試験の有効性結果

ベロトラルスタットの投与を受けた被験者における HAE 発作の発現頻度は、48 週間のベロトラルスタット投与を通して低かった。

被験者が報告した発作は 304 試験 CSR 補遺 14 項（Week 48 中間解析 表 14.2.5.1.1～14.2.5.7.3）に示した。本項に示すすべてのデータはプログラムにより調整されている。調整済み発作データに認められた傾向は、被験者が報告した発作のデータと一致していた。

SOC 期間中の予防薬の使用は治験実施計画書により認められた。5 例が HAE の LTP 薬を SOC 期に使用し、3 例は必要時の短期予防薬としてベリナートを準備しており、うち 2 例もまた LTP 薬を使用した。このことは、304 試験のベースラインの全体の発作発現頻度に影響を及ぼした可能性がある。

12 週間の SOC 期間中に、調整済み発作が報告されなかった被験者は 1 例（3.4%）であった。SOC 期間中に比し、パート 1［12 例（41.4%）］並びにパート 1 及び 2［5 例（17.2%）］の期間中は発作のない被験者の割合が高く、ベロトラルスタット投与中は HAE による負担が軽減されたことが示された。

安全性解析対象集団における、SOC 期、パート 1（Day 1～Week 12）、パート 2（Week 13～48）、並びにパート 1 及び 2（Day 1～Week 48）の調整済み HAE 発作発現頻度を表 2.5-7 に示す。全コホートを通して、発作発現頻度の中央値は、SOC 期は 0.96 回／月、パート 1 は 0.33 回／月、パート 2 は 0.34 回　月、パート 1 及び 2 は 0.42 回／月であった。これらの結果から、ベースライン（SOC 期）に比べて Week 12 までのパート 1 では発作発現頻度が中央値で 63.5%低下し、パート 1 及び 2 では発作発現頻度が 68.9%低下したことが示された（304 試験中間 CSR 表 14.2.6.8.2.A 及び Week 48 中間解析 表 14.2.6.8.1.A）。いくつかの制限が、SOC 期及び各投与期における発作発現頻度の評価に影響を及ぼした可能性がある。必要最低限の発作発現頻度を規定しなかったこと及び一部の被験者における SOC 期間中の LTP 薬の使用は、観察された発作発現頻度の低下を抑制した要因である可能性がある。これらの制限にもかかわらず、301 試験、302 試験及び 304 試験全体で、発作発現頻度（中央値）のベースラインからの相対的な減少は同程度であった。

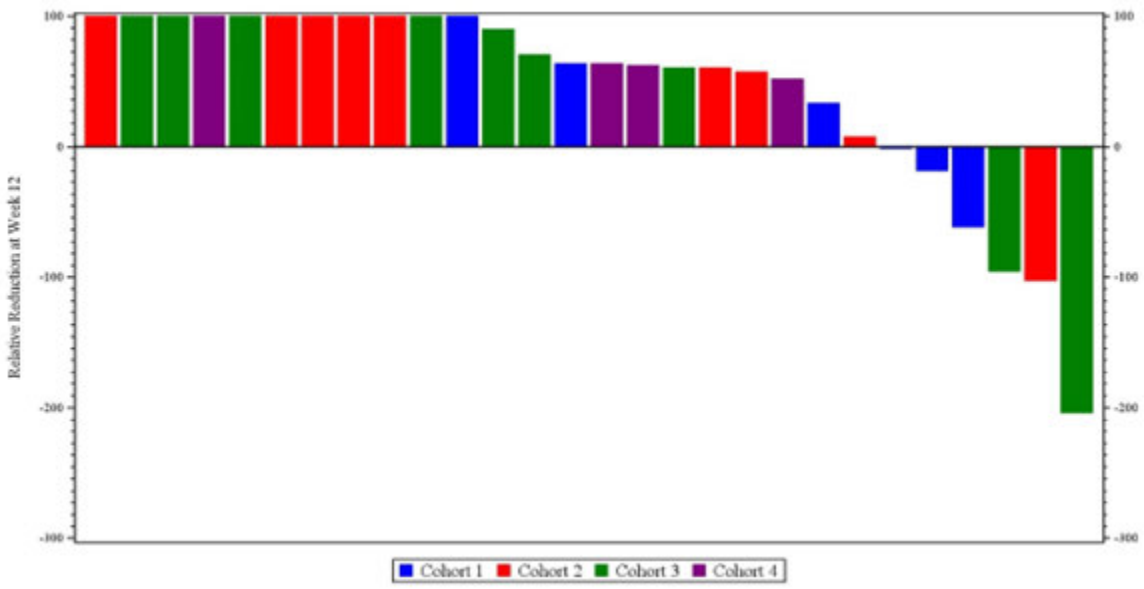
パート 1、並びにパート 1 及び 2 の、調整済み発作発現頻度の相対的減少の被験者別ウォーターフォールプロットをそれぞれ図 2.5-1 及び図 2.5-2 に示す。コホート 2 の 1 例（[redacted]）で、パート 1 及び 2 の発作発現頻度にベースラインに比べて大幅な上昇が報告された。この被験者は SOC 期間中に LTP 薬としてタクザイロを使用しており、SOC 期間中に報告された調整済み発作は 1 回のみであった。この被験者は、Week 13 から Week 48 の間に効果不十分の理由で中止した。被験者の大多数ではベロトラルスタット投与中に調整済み発作発現頻度が低下し、治療によるベネフィットが示された。

表 2.5-7　304 試験：調整済み HAE 発作発現頻度（安全性解析対象集団）

Statistic	Berotralstat (N = 29)			
	SOC Period	Part 1 (Day 1 through Week 12)	Part 2 (Weeks 13 through 48)	Parts 1 and 2 (Day 1 through Week 48)
Mean (SD)	1.5 (1.3)	0.58 (0.67)	0.57 (0.77)	0.52 (0.50)
Median (min, max)	0.96 (0, 5.0)	0.33 (0, 2.3)	0.34 (0, 3.8)	0.42 (0, 1.8)

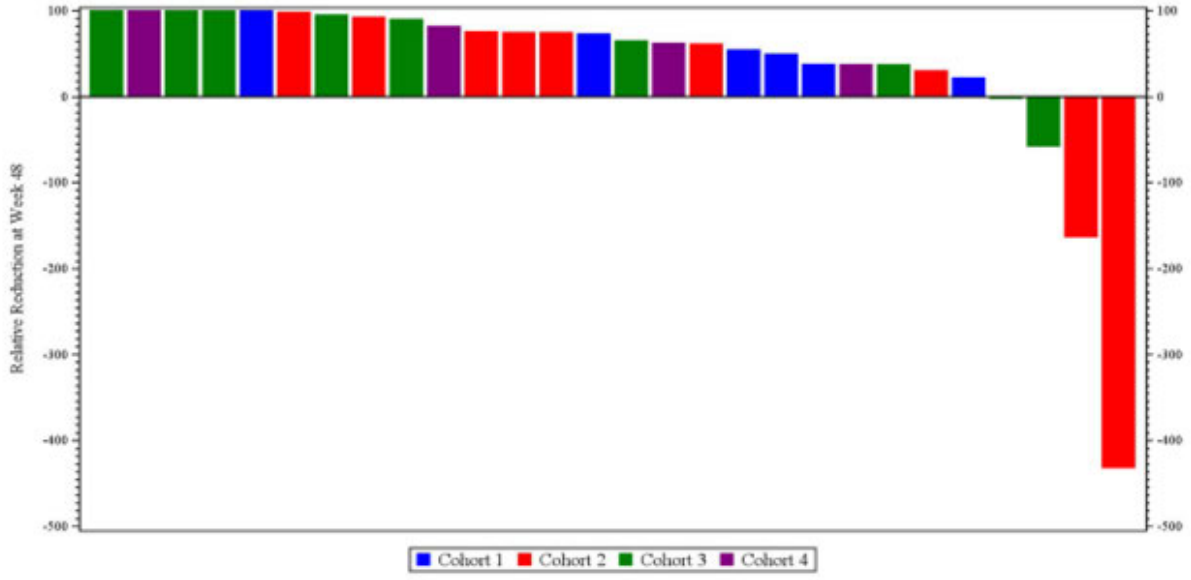
Abbreviations: HAE = hereditary angioedema; max = maximum; min = minimum; SAP = Statistical Analysis Plan; SD = standard deviation; SOC = standard of care.
Note: Summary includes all adjusted attacks occurring during the SOC period and after the first dose of study intervention through the last day of the period or 24 hours post last dose of the study intervention if the participant discontinued during the period. An adjusted attack was defined per the rules specified in the SAP.
Source: Week 48 Interim Analysis Table 14.2.2.1.1.

図 2.5-1　304 試験：Day 1～Week 12 における調整済み発作発現頻度のベースラインからの相対的減少のウォーターフォールプロット（Week 12 完了集団）



Abbreviation: CSR = Clinical Study Report.
Note: The Week 12 Completer Population was defined as all participants in the Safety Population who completed dosing through the Week 12 visit.
Note: Cohort 1: ≥ 40 kg, Cohort 2: 32 to < 40 kg Cohort 3: 24 to < 32 kg, and Cohort 4: 12 to < 24 kg at baseline.
Note: Relative reduction is defined as (baseline attack rate - adjusted Week 12 attack rate)×100/baseline attack rate.
Note: 1 patient had a baseline attack rate of 0 (Cohort 1), so relative reduction could not be derived. Refer to Table 14.2.6.8.1.A
Source: Study 304 Interim CSR Figure 14.2.6.8.5.A.

図 2.5-2　304 試験：パート 1 及び 2 における調整済み発作発現頻度のベースラインからの相対的減少のウォーターフォールプロット（安全性解析対象集団）

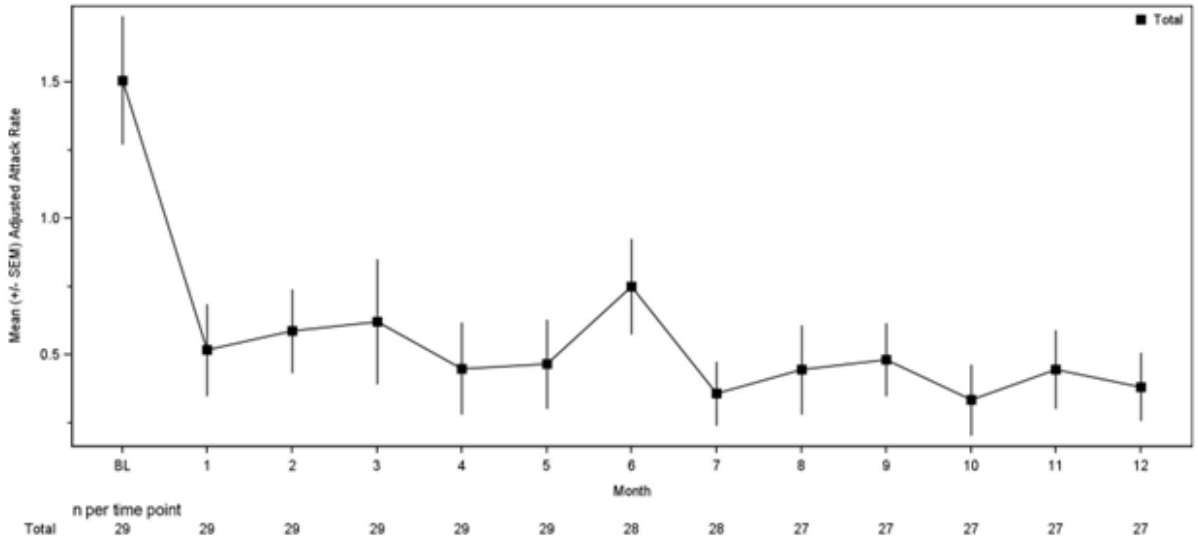


Note: Cohort 1: ≥ 40 kg, Cohort 2: 32 to < 40 kg, Cohort 3: 24 to < 32 kg, and Cohort 4: 12 to < 24 kg at baseline.
Note: Relative Reduction is defined as (baseline attack rate - adjusted Week 48 attack rate)×100/baseline attack rate.
Note: 1 patient had a baseline attack rate of 0 (Cohort 1), so relative reduction could not be derived. Refer to Table 14.2.6.8.1.A.
Source: Week 48 Interim Analysis Figure 14.2.6.8.4.A.

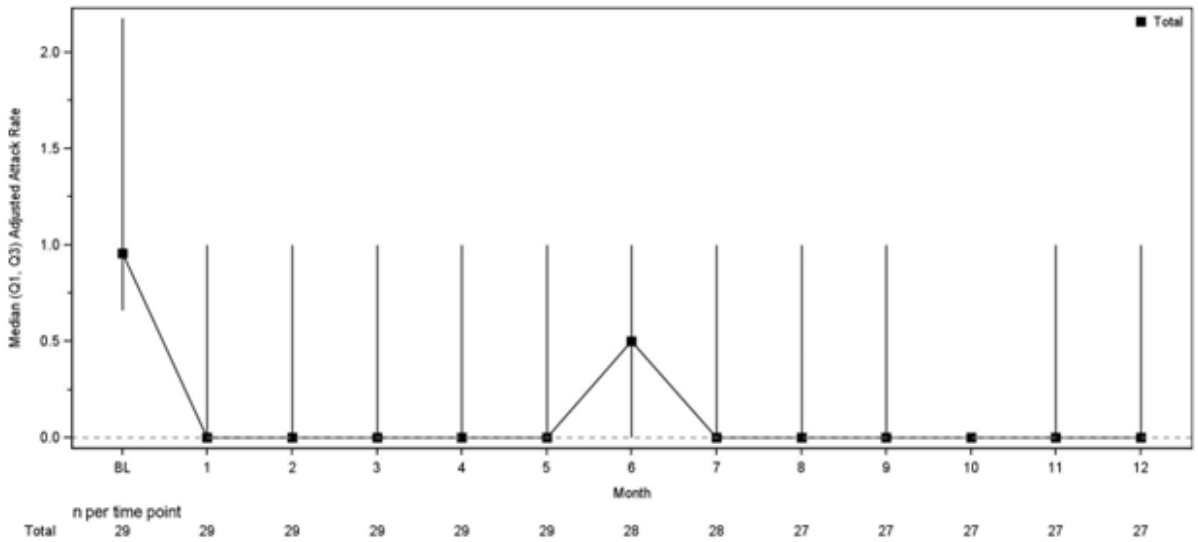
全29例の安全性解析対象集団における月ごとの調整済みHAE発作発現頻度の平均値(± SEM)及び中央値を図 2.5-3（それぞれA及びB）に示す。発作発現頻度の平均値（± SEM）は、SOC期の 1.51（± 0.24）回／月から投与 1 ヵ月後には 0.52（± 0.17）回　月に低下し、パート 1 及び 2（Week 48 まで）の期間中では SOC 期より低い頻度が維持された。発作発現頻度の中央値は、SOC期の 0.96 回／月（範囲：0.00～5.03 回／月）から投与 1 ヵ月後には 0.00 回／月に低下し、パート 1 及び 2（Week 48 まで）の期間を通して 0.00 回／月が維持された。ただし、発作発現頻度中央値が 0.500 回／月（範囲：0.00～3.00 回／月）であった投与 6 ヵ月後を除く（Week 48 中間解析 表 14.2.3.2.1)。これらの結果から、48 週間の観察期間にわたり発作発現頻度の低下が維持されたことが明らかに示され、観察期間中の有効性の欠如を示すエビデンスはなかった。

図 2.5-3　304 試験：月ごとの調整済み HAE 発作発現頻度の平均値（± SEM）及び中央値のプロット（安全性解析対象集団）

(A) 調整済み発作発現頻度の平均値（±SEM）



(B) 調整済み発作発現頻度の中央値（Q1、Q3）



Abbreviations: HAE = hereditary angioedema; Q1 = quartile 1; Q3 = quartile 3; SEM = standard error of the mean.

Note: Total includes all of the following cohorts: Cohort 1 - 150 mg capsules: ≥ 40 kg, Cohort 2 - 108 mg granules: 32 to < 40 kg, Cohort 3 - 96 mg granules: 24 to < 32 kg, and Cohort 4 - 78 mg granules: 12 to < 24 kg at baseline.
Source: Week 48 Interim Analysis Figure 14.2.3.2.10.A.

表 2.5-5 に示した 12 週間の SOC 期、パート 1（Day 1～Week 12）、パート 1 及び 2（Day 1～Week 48）におけるその他の有効性評価項目の結果を以下に記載する。

- 症状の持続期間：調整済み発作の持続期間の中央値は SOC 期（18.0 時間）、パート 1（17.2 時間）、並びにパート 1 及び 2（18.6 時間）の期間で同程度であった（304 試験中間 CSR 表 14.2.3.3.1.1.A 及び表 14.2.3.3.2、並びに Week 48 中間解析 表 14.2.3.3.1）。
- 解剖学的部位：ベロトラルスタット投与により、被験者の HAE 発作症状発現部位に明らかな変化は生じなかった。発作発現回数及び発現頻度の低減は、発現部位にかかわらず概ね同程度であった。
  - 試験中に 1 回以上の発作を報告した被験者のうち、咽頭発作は 12 週間の SOC 期では被験者の 14.3%（全発作の 5.2%）、パート 1 では被験者の 17.6%（全発作の 6.0%）、パート 1 及び 2 では被験者の 29.2%（全発作の 4.9%）に報告された（304 試験中間 CSR 表 14.2.2.2.2.A 及び表 14.2.2.2.3.A、並びに Week 48 中間解析 表 14.2.2.2.1）。
- オンデマンド治療薬を要した発作の割合：12 週間の SOC 期では発作の 85.2%、パート 1 では発作の 82.0%、パート 1 及び 2 では発作の 78.4%が急性 HAE に対する標的治療薬を投与された（304 試験中間 CSR 表 14.1.4.4.4.A 及び表 14.1.4.4.2、並びに Week 48 中間解析 表 14.1.4.4.1）。試験中に発生した発作の治療に使用した HAE 標的治療薬はベリナート®及びフィラジル®であった（Week 48 中間解析 表 14.1.4.4.1）。
  - 標的治療を要した発作の頻度の中央値は、SOC 期の 0.69 回 月から、パート 1 では 0.30 回 月、パート 1 及び 2 では 0.17 回／月に低下した（Week 48 中間解析 表 14.2.3.6.1）。
- 血管性浮腫の症状があった日数の割合：血管性浮腫の症状があった日数の割合の中央値は、SOC 期では 9%であり、パート 1 及びパート 2 はいずれも 2%で低下が見られた。パート 1 及び 2 の血管性浮腫の症状があった日数の割合の中央値は 3%であった（Week 48 中間解析 表 14.2.4.1.1）。
- 発作の重症度の評価：12 週間の SOC 期では発作の 32.6%、パート 1 では発作の 16.0%、パート 1 及び 2 では発作の 29.0%が重症と評価された。被験者が中等度又は重度と評価した発作の割合は、ベースライン時（SOC 期）と Week 48 までで同程度であった。ベロトラルスタット投与中の被験者で発現した総発作回数の減少［2.7.3.2.4.2］は、全重症度で概ね一致した（304 試験中間 CSR 表 14.2.3.4.1 及び表 14.2.3.4.3、並びに Week 48 中間解析 表 14.2.3.4.2）。
- 効果不十分が原因の中止：Week 12（パート 1）前に、効果不十分の理由で投与を中止した被験者はいなかった。1 例（3.4%）が Week 13 から Week 48 の間に、2 例（6.9%）が Week 48 の投与後に効果不十分の理由で投与を中止した。
- 入院及び専門医療来院回数：専門医療［診療所、urgent care（応急手当て施設）、ER 又は訪問診療／往診など］を要した発作は、SOC 期で 22 回（16.3%）、パート 1 で 3 回（6.0%）、パート 1 及び 2 で 9 回（5.6%）発現した（304 試験中間 CSR 表 14.2.3.4.1 及び表 14.2.3.4.3、並びに Week 48 中間解析 表 14.2.3.4.2）。

発作の持続時間に関しては、SOC 期とベロトラルスタット投与期で変化は見られなかった。

HAE の急性発作に対して有効なオンデマンド治療薬を使用するまでの時間と発作の持続期間及び重症度には相関が見られることが知られている。WAO/EAACI ガイドラインにおいて HAE 発作に対して早期治療が推奨されており[Maurer, 2022]、Icatibant Outcomes Survey のデータからも早期治療により HAE 発作の持続期間の短縮及びより速やかな症状の回復／消失につながることが示されている[Maurer, 2022]。小児集団においては、急性発作の早期同定や同定後の小児用に承認されている急性治療の実施に様々な課題があり、早期治療が困難な場合がある。急性治療の時期が影響することが知られているにもかかわらず、報告された発作発現頻度は、重症と評価されたものを含め全重症度で SOC 期に比べ減少し、ベロトラルスタットにより発作の回数や頻度が低減していることが示された。

304 試験は、小児用量を推奨するための外挿アプローチを裏付けるためにデザインされており、ノンコンパートメント法による 304 試験のデータの解析及び最終 PPK モデルによるモンテカルロシミュレーションを採用している。4 つの推奨用量のうち 2 用量（108 mg 及び 96 mg）は 304 試験のコホート 2 及び 3 で評価した用量であり、もう 2 つの推奨用量（132 mg 及び 72 mg ）はコホート 1（150 mg ）及びコホート 4（78 mg）で評価した用量と同程度である。また、これらの用量レベルで観察された曝露量及び／又は PPK モデルを用いてシミュレーションした曝露量（有効性に関する重要な PK パラメータである $C_{trough,ss}$ を含む）は、互いに類似しているとともに、カプセル剤の 150 mg QD 投与を受けた成人の比較参考集団における曝露量とも同様であった（2.5.3.2）。したがって、推奨小児用量で投与したとき、304 試験で評価された投与、並びに承認されている成人及び 12 歳以上の小児患者での投与の両方と同様の効果を有すると考えられる。

全体として、疾病負担は SOC 期に比べベロトラルスタット投与期の被験者の方が軽いことが、有効性データで一貫して示された。これは、発作発現頻度の低下、HAE の症状があった日数の割合の低下、標的治療を要する発作の発現頻度の低下及び HAE 症状の管理のために専門医療を求めた割合の低下から示された。試験のパート 1 及び 2 で認められた傾向にはコホート及び評価した用量のすべてにおいて一致が見られ、試験に含まれた年齢／体重範囲全体で有効性が同程度であることが示された。効果不十分の理由で中止したことによりベロトラルスタットに対して不満足とした例はまれであり、Week 48 以前にこの理由で投与を中止した被験者は 1 例のみであった。

2.5.4.3.4 試験間の有効性結果の比較

成人及び 12 歳以上の小児患者におけるベロトラルスタットの有効性のプラセボとの比較については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.2.5.4.3.4 を参照のこと。

有効性は 304 試験の副次評価項目である。プログラムによる調整済み発作の判定と治験責任医師による確定又は専門家による確定、プラセボ対照の有無及び治験期間など、304 試験と過去の 301 試験及び 302 試験の主要な試験デザインに違いがあるため、これら試験間の有効性の直接比較はできなかった。しかしながら、304 試験の評価項目は、オラデオカプセル承認申請時における成人及び 12 歳以上の小児患者と同様の有効性のパターンを示し、2 歳以上 12 歳未満の小児患者で評価した用量においてベースライン（SOC 期）と比較し良好な結果が得られた。

ベロトラルスタットを投与した被験者では、低い発作発現頻度が維持され、報告された発作発現頻度（中央値）はベースライン（SOC 期）と比較して、パート 1（Day 1～Week 12）では 63.5%、パート 1 及び 2（Day 1～Week 48）の期間では 68.9%低下した。これらの割合は、302 試験のパート 1 及び 301 試験のパート 1 の 150 mg 投与群におけるベースラインからの相対的な減少率の中央値（それぞれ、67.9%及び 59.8%）と同程度であった。304 試験では発作発現頻度低下の評価に

影響する可能性のあるいくつかの制限があったにもかかわらず（2.5.4.3.3）、301 試験、302 試験及び 304 試験ではいずれも同様の発作発現頻度の低下が認められた。

発作の確認方法は試験間で異なったが、304 試験のパート 1 及び 2 で観察された調整済み発作発現頻度は、301 試験及び 302 試験のパート 1 の 150 mg 投与群における専門家又は治験責任医師により判断された発作の頻度と概ね同程度又はやや低い値であった。301 試験及び 302 試験の有効性結果に試験間での有意な差はみられなかった（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3.6.1.1 参照）。また、301 試験及び 302 試験と同様に、304 試験でも薬剤耐性の獲得を示す所見は確認されなかった。

304 試験の被験者では、パート 1 及びパート 2 で HAE 発作症状が発現した日数の中央値はいずれも 2%、パート 1 及び 2 全体では 3%であり、ベースライン時（SOC 期）の 9%より低かった。観察期間が異なることから、304 試験でみられたこれらのデータを 301 試験及び 302 試験と直接比較することはできない（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3.2.2.2.3.7）。しかし、血管浮腫の症状が報告された日数に関しては 301 試験及び 302 試験で同様の傾向がみられた。ベロトラルスタット 150 mg を投与した成人及び 12 歳以上の小児患者では、血管浮腫の症状が認められた日数の割合は、301 試験及び 302 試験のパート 1 の統合解析の結果（0.077 日）において、ベースライン（0.235 日）と比較して低かった（パート 1 統合解析のそれぞれ表 14.2.5.1.1.C 及び表 14.1.3.7.1.C）。

304 試験では、Week 12 まで発作が報告されなかった被験者の割合（41.4%）及び Week 48 まで発作が報告されなかった被験者の割合（17.2%）が SCO 期間中（3.4%）よりも高かった。ただし、試験間で観察期間が異なることから、304 試験でみられたこれらのデータを 301 試験及び 302 試験と直接比較することはできなかった。

304 試験において、専門医療を要した発作の回数及び割合はベロトラルスタットの投与期間の方がベースライン（SOC 期）よりも低かった。これらの結果は、専門医療を要した発作の割合がベロトラルスタット 150 mg QD 群（43.5%）の方がプラセボ群（87.2%）よりも低かった 301 試験の結果と一致している。一方、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3.3.2.1.3.3 に記したように、302 試験のパート 1 では、専門医療を要した発作の割合は投与群間で同程度であった。小児患者集団では急性発作の早期発見及び承認済みの急性治療薬の投与経路の課題によって、304 試験ではベースラインにおける医療の利用頻度が高くなった可能性がある。このため、304 試験の投与期間中に全重症度（重症と評価されたものを含む）で認められた発作の発現頻度の低下により HAE 発作による医療の利用頻度の低下が促進された可能性がある。

304 試験の Week 48 中間解析時点で、304 試験から得られた有効性結果は 301 試験及び 302 試験で得られた結果と概ね一致しており、48 週間のベロトラルスタット投与期間にわたり、2 歳以上 12 歳未満の小児患者におけるベロトラルスタットの有効性が裏付けられている。

2.5.5 安全性の概括評価

成人及び 12 歳以上の小児患者におけるベロトラルスタットの臨床安全性の概要については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.5 を参照のこと。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した医薬品[redacted]相談（オーファン）において、2 歳以上 12 歳未満の日本人小児 HAE 患者を対象とした試験を別途改めて実施することは困難であること、並びに 304 試験から得られた中間データカットオフ日時点での安全性データを承認申請時の裏付けデータとして利用可能であることについて PMDA との合意に至った。304 試験から得られた安全性データは日本人小児患者集団に適用できると考える（2.5.3.2.2）。

2.5.5.1 HAE 治療において血漿カリクレインを標的とすることの安全性

HAE 治療の実証されている標的としての血漿カリクレインについては、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.5.1 を参照のこと。

HAE の病因及び病態生理は小児患者と成人患者で同じであることから、小児患者及び成人患者も治療に対して同様の反応を示すものと考えられる。国内で現在承認されている HAE 治療薬にはラナデルマブとベロトラルスタットがあり、いずれも成人及び 12 歳以上の小児における HAE 急性発作の発症抑制に適応承認を取得している。両剤ともにカリクレイン阻害を通して BK の産生を制御し[Zeerleder, 2016]、治療に対する反応は患者部分集団にかかわらず同様であることから、異なる年齢層においても類似のカリクレイン阻害作用を示すと考えられる。血漿カリクレインを標的とすることの小児患者における安全性は、ベリナート皮下注用 2000（日本では年齢下限なく HAE 急性発作の抑制の適応で承認）で評価されており、認められたベネフィットを考慮すると許容できると考えられる。

2.5.5.2 薬理学的分類の有害事象の特性

当該分類の AE については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.5.2 を参照のこと。

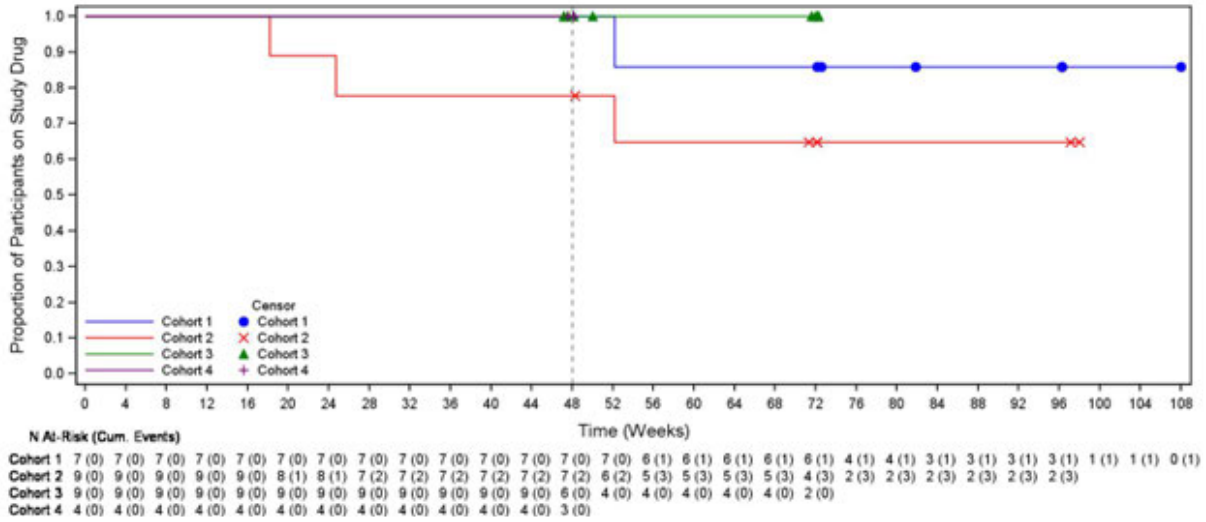
2.5.5.3 安全性被験者集団及び曝露に関する重要な解析

304 試験は 2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者を対象とした長期予防試験として、これまでで最大規模の試験である。被験者の人口統計学的特性に関する重要な解析については 2.5.1.4.2 で考察する。304 試験に組み入れた集団は、LTP によりベネフィットが得られる可能性があり、小児への外挿アプローチ及び安全性の解釈の裏付けに適している小児 HAE 患者を代表する集団である。

Week 48 中間解析のデータカットオフ日時点で、29 例が組み入れられ、1 回以上ベロトラルスタットが投与され、27 例が少なくとも 48 週間（パート 2 まで）の投与を完了した。304 試験に組み入れられた被験者は少数ではあるが、カリクレインの阻害は生理学的に適切でありこの集団において良好な忍容性が示された。ベロトラルスタットの安全性は、12 歳以上の患者で確認され、既知のリスクはなく、2020 年 12 月 3 日に米国及びその後 2021 年 1 月 22 日に日本で承認されて以降ベネフィット・リスクプロファイルに変更はない。小児患者の成長及び発達に対する影響に関する既知のリスクはない。幼若動物毒性試験のデータから、幼若ラットにベロトラルスタットを投与後、成長及び発達に変化はないことが示された［2.4.4.8］。組み入れた小児患者の体重及び年齢の範囲は、より低年齢の小児患者にベロトラルスタットを投与したときに異なるリスクプロファイルが示される可能性が低いと考えると、安全性シグナルを検出する上で十分である。

治験薬曝露期間のプロットを図 2.5-4 に示す。全 29 例の曝露期間の平均値（SD）は 63.91（22.087）週間であり、曝露期間の中央値は 71.29 週間（範囲：18.1～108.0 週間）であった。予想された通り、コホート 1 及び 2 の組入れを最初に並行して開始したため、これらのコホートの被験者では曝露期間が長かった（2.5.4.3.1）。本試験は現在も進行中で被験者への投与が継続されているため、曝露量データも蓄積中である。

図 2.5-4　304 試験：治験薬曝露期間のプロット（安全性解析対象集団）



Abbreviations: CRF = case report form; cum = cumulative.
Note: Cohort 1: ≥ 40 kg; Cohort 2: 32 to < 40 kg; Cohort 3: 24 to < 32 kg; and Cohort 4: 12 to < 24 kg at baseline. Duration of exposure in days was calculated as last dose date – first dose date + 1. Participants who discontinued the study were considered to have an event at the treatment end date. Ongoing participants were censored at the last known date of treatment per the Drug Accountability CRF. Dotted vertical line represents Day 337 (Week 48).
Source: Week 48 Interim Analysis Figure 14.1.5.2.

2.5.5.4　小児における安全性の概括評価

304 試験の 12 週間の SOC 期中、AE は 18 例（62.1%）に認められた。Grade 3、4 又は 5 の AE、治験中止に至った AE、重篤な AE（SAE）及び死亡の報告はなかった。

パート 1 においては、全被験者の 72.4%に治験薬投与下で発現した AE（TEAE）が認められ、治験薬投与と関連がある TEAE は 2 例（6.9%）で認められた。Grade 3、4 又は 5 の TEAE、治験薬投与若しくは治験の中断又は中止に至った TEAE、治験薬投与下で発現した SAE（TESAE）及び死亡の報告はなかった。

投与期全体（パート 1、2 及び 3）で認められた TEAE を表 2.5-8 に示す。TEAE は 25 例（86.2%）に認められた。TEAE の発現割合はコホート間で同程度であった。コホート 2 の 2 例とコホート 3 の 2 例に治験責任医師により治験薬投与との関連ありと判断された TEAE が発現した。これには、悪心、頭痛、嘔吐、体重増加が含まれた。3 例に 4 件の TESAE（PT：事故、上肢骨折、急性肝炎、不全片麻痺）が発現し、そのうち急性肝炎の TESAE では治験薬投与の一時的な中断に至った（2.5.5.5.1.3）。ベロトラルスタットの投与と関連ありと治験責任医師が判断した TESAE はなかった。治験薬投与若しくは治験の中断又は中止に至ったその他の TEAE は認められなかった。死亡の報告はなかった。

12 週間の SOC 期、パート 1 及び投与期全体の間に、安全性プロファイルに臨床的に意味のあ

る差は認められなかった。

表 2.5-8 304 試験：投与期全体における TEAE（安全性解析対象集団）

Summary	Dose of Berotralstat[a]				
	Cohort 1 150 mg Capsules (N = 7)	Cohort 2 108 mg Granules (N = 9)	Cohort 3 96 mg Granules (N = 9)	Cohort 4 78 mg Granules (N = 4)	Total (N = 29)
Number (%) of participants with:					
Any TEAE	6 (85.7%)	7 (77.8%)	9 (100%)	3 (75.0%)	25 (86.2%)
Any TESAE	2 (28.6%)	0	1 (11.1%)	0	3 (10.3%)
Any drug-related TEAE[b]	0	2 (22.2%)	2 (22.2%)	0	4 (13.8%)
Any drug-related TESAE[b]	0	0	0	0	0
Any DAIDS Grade 3, 4, or 5 TEAE	1 (14.3%)	0	0	0	1 (3.4%)
Any drug-related DAIDS Grade 3, 4, or 5 TEAE[b]	0	0	0	0	0
Any TEAE leading to interruption of study intervention[c]	1 (14.3%)	0	0	0	1 (3.4%)
Any TEAE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0	0	0
Any TEAE leading to discontinuation of study	0	0	0	0	0
Any TEAE leading to death	0	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; CRF = case report form; DAIDS = Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.
Note: TEAEs were defined as those events that occurred after initiation of study intervention through 30 days post the last dose of study intervention. Missing severity was imputed to Severe/Grade 3.
[a] Cohort 1: ≥ 40 kg, Cohort 2: 32 to < 40 kg, Cohort 3: 24 to < 32 kg, and Cohort 4: 12 to < 24 kg at baseline.
[b] A drug-related TEAE was defined as any AE where the investigator defines the relationship as “Related.”
[c] An AE leading to interruption of study intervention was any AE where the action taken on the AE CRF was marked as “Drug Interrupted.”
Source: Week 48 Interim Analysis Table 14.3.1.1.1.

2.5.5.5 よく見られた非重篤な有害事象

Week 48 中間解析カットオフ日（2025 年 3 月 24 日）時点までの 304 試験の被験者の安全性に関する要約は 304 試験 CSR 補遺に記載している。重要な結果の考察を以下に示す。

SOC 期間中、TEAE が最も高い割合で報告された器官別大分類は「感染症および寄生虫症」の 15 例（51.7%）であった。この器官別大分類に含まれる基本語（PT）別で最もよく見られた TEAE は上咽頭炎が 3 例（10.3%）、並びに気管支炎、COVID-19、耳感染、上気道感染及びウイルス性上気道感染が各 2 例（6.9%）であった。SOC 期間中に 304 試験の全体集団において認められた AE は、国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類及び PT 別に 304 試験中間 CSR 表 14.3.1.16 に記載している。

安全性解析対象集団において、ベロトラルスタット投与期全体（パート 1、2 及び 3）で 2 例以上に認められた TEAE を器官別大分類及び PT 別に表 2.5-9 に示す。SOC 期と同様に、TEAE が報告された被験者数が最も多かった器官別大分類は「感染症および寄生虫症」の 19 例（65.5%）であった。この器官別大分類に含まれる PT 別で最もよく見られた TEAE は、上咽頭炎が 10 例（34.5%）及び上気道感染が 8 例（27.6%）であった。TEAE の発現状況は、コホート間で概ね同様であった。

注目すべき点として、ベロトラルスタット投与時の消化器系の AE の重症度は、成人及び 12 歳

以上の小児患者と比較して、本試験の小児集団で増加しなかったことが挙げられる。投与期全体で 7 例（24.1%）に器官別大分類として「胃腸障害」に含まれる TEAE が報告され、内訳はコホート 2 の 9 例中 2 例（22.2%）、コホート 3 の 9 例中 4 例（44.4%）及びコホート 4 の 4 例中 1 例（25.0%）であった。この器官別大分類で最も高い割合で報告された事象は嘔吐であり、5 例（17.2%）で認められた。ただし、これらの事象は一過性で持続期間は比較的短く（4 日以下）、自然治癒的であり、治験薬投与の中断には至らなかった。器官別大分類の「胃腸障害」に含まれる事象のうち治験薬投与と関連ありと治験責任医師が判断した事象は 2 件であり、コホート 2 の 1 例に発現した Grade 1 の嘔吐及びコホート 3 の 1 例に発現した Grade 1 の悪心であった。これらの事象はいずれもベロトラルスタットの用量変更なく消失した。

表 2.5-9　304 試験：2 例以上に認められた器官別大分類及び基本語別 TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Dose of Berotralstat[a]				
	Cohort 1 150 mg Capsules (N = 7) n (%) [events]	Cohort 2 108 mg Granules (N = 9) n (%) [events]	Cohort 3 96 mg Granules (N = 9) n (%) [events]	Cohort 4 78 mg Granules (N = 4) n (%) [events]	Total (N = 29) n (%) [events]
Participants reporting TEAEs	6 (85.7%) [32]	7 (77.8%) [30]	9 (100%) [63]	3 (75.0%) [17]	25 (86.2%) [142]
感染症および寄生虫症	5 (71.4%) [18]	4 (44.4%) [11]	8 (88.9%) [26]	2 (50.0%) [5]	19 (65.5%) [60]
上咽頭炎	1 (14.3%) [1]	3 (33.3%) [4]	5 (55.6%) [8]	1 (25.0%) [1]	10 (34.5%) [14]
上気道感染	2 (28.6%) [2]	2 (22.2%) [2]	3 (33.3%) [4]	1 (25.0%) [2]	8 (27.6%) [10]
胃腸炎	2 (28.6%) [2]	0	1 (11.1%) [1]	0	3 (10.3%) [3]
ウイルス性上気道感染	2 (28.6%) [5]	1 (11.1%) [1]	0	0	3 (10.3%) [6]
気管支炎	0	1 (11.1%) [1]	1 (11.1%) [1]	0	2 (6.9%) [2]
結膜炎	0	0	2 (22.2%) [2]	0	2 (6.9%) [2]
耳感染	1 (14.3%) [1]	0	0	1 (25.0%) [1]	2 (6.9%) [2]
消化管感染	0	1 (11.1%) [1]	1 (11.1%) [1]	0	2 (6.9%) [2]
インフルエンザ	0	1 (11.1%) [1]	1 (11.1%) [1]	0	2 (6.9%) [2]
急性中耳炎	1 (14.3%) [2]	0	1 (11.1%) [2]	0	2 (6.9%) [4]
咽頭炎	1 (14.3%) [1]	0	1 (11.1%) [1]	0	2 (6.9%) [2]
鼻炎	2 (28.6%) [2]	0	0	0	2 (6.9%) [2]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (14.3%) [1]	1 (11.1%) [2]	5 (55.6%) [9]	1 (25.0%) [1]	8 (27.6%) [13]
咳嗽	0	0	3 (33.3%) [4]	0	3 (10.3%) [4]
口腔咽頭痛	0	0	1 (11.1%) [1]	1 (25.0%) [1]	2 (6.9%) [2]

System Organ Class Preferred Term	Dose of Berotralstat[a]				
	Cohort 1 150 mg Capsules (N = 7) n (%) [events]	Cohort 2 108 mg Granules (N = 9) n (%) [events]	Cohort 3 96 mg Granules (N = 9) n (%) [events]	Cohort 4 78 mg Granules (N = 4) n (%) [events]	Total (N = 29) n (%) [events]
アレルギー性鼻炎	0	0	2 (22.2%) [3]	0	2 (6.9%) [3]
胃腸障害	0	2 (22.2%) [4]	4 (44.4%) [8]	1 (25.0%) [2]	7 (24.1%) [14]
嘔吐	0	2 (22.2%) [2]	2 (22.2%) [2]	1 (25.0%) [1]	5 (17.2%) [5]
腹痛	0	0	2 (22.2%) [3]	0	2 (6.9%) [3]
悪心	0	0	2 (22.2%) [2]	0	2 (6.9%) [2]
筋骨格系および結合組織障害	3 (42.9%) [3]	2 (22.2%) [3]	2 (22.2%) [2]	0	7 (24.1%) [8]
四肢痛	0	1 (11.1%) [2]	1 (11.1%) [1]	0	2 (6.9%) [3]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	4 (44.4%) [4]	1 (25.0%) [1]	5 (17.2%) [5]
インフルエンザ様疾患	0	0	2 (22.2%) [2]	0	2 (6.9%) [2]
発熱	0	0	1 (11.1%) [1]	1 (25.0%) [1]	2 (6.9%) [2]
傷害、中毒および処置合併症	1 (14.3%) [2]	1 (11.1%) [1]	1 (11.1%) [1]	2 (50.0%) [5]	5 (17.2%) [9]
眼挫傷	0	0	1 (11.1%) [1]	1 (25.0%) [1]	2 (6.9%) [2]
頭部損傷	0	0	0	2 (50.0%) [2]	2 (6.9%) [2]
神経系障害	1 (14.3%) [2]	1 (11.1%) [1]	3 (33.3%) [4]	0	5 (17.2%) [7]
頭痛	1 (14.3%) [2]	1 (11.1%) [1]	2 (22.2%) [3]	0	4 (13.8%) [6]
耳および迷路障害	2 (28.6%) [2]	1 (11.1%) [1]	0	1 (25.0%) [1]	4 (13.8%) [4]
耳痛	1 (14.3%) [1]	0	0	1 (25.0%) [1]	2 (6.9%) [2]
耳垢分泌過多	1 (14.3%) [1]	1 (11.1%) [1]	0	0	2 (6.9%) [2]
精神障害	0	2 (22.2%) [2]	1 (11.1%) [1]	0	3 (10.3%) [3]
感情不安定	0	1 (11.1%) [1]	1 (11.1%) [1]	0	2 (6.9%) [2]
皮膚および皮下組織障害	0	1 (11.1%) [1]	1 (11.1%) [3]	1 (25.0%) [1]	3 (10.3%) [5]
発疹	0	0	1 (11.1%) [1]	1 (25.0%) [1]	2 (6.9%) [2]
臨床検査	1 (14.3%) [1]	1 (11.1%) [2]	1 (11.1%) [1]	0	3 (10.3%) [4]
免疫系障害	0	1 (11.1%) [1]	0	1 (25.0%) [1]	2 (6.9%) [2]
腎および尿路障害	1 (14.3%) [1]	0	1 (11.1%) [1]	0	2 (6.9%) [2]

System Organ Class Preferred Term	Dose of Berotralstat[a]				
	Cohort 1 150 mg Capsules (N = 7) n (%) [events]	Cohort 2 108 mg Granules (N = 9) n (%) [events]	Cohort 3 96 mg Granules (N = 9) n (%) [events]	Cohort 4 78 mg Granules (N = 4) n (%) [events]	Total (N = 29) n (%) [events]
代謝および栄養障害	0	0	2 (22.2%) [2]	0	2 (6.9%) [2]

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: AEs were coded using MedDRA v25.0. TEAEs were defined as those events that occurred after initiation of study intervention through 30 days post the last dose of study intervention. For participants who experienced the same coded event more than once, only 1 event is presented for the n (%), but all events are displayed in the events column.
[a] Cohort 1: ≥ 40 kg, Cohort 2: 32 to < 40 kg, Cohort 3: 24 to < 32 kg, and Cohort 4: 12 to < 24 kg at baseline.
Source: Week 48 Interim Analysis Table 14.3.1.2.

ベロトラルスタット投与期であるパート 1（Day 1～Week 12）の安全性評価において、12 週間の SOC 期を対照とした。試験のパート 1 において、21 例（72.4%）に 61 件の TEAE が認められた。器官別大分類別では、12 週間の SOC 期とパート 1 で認められた AE は同様であり、小児集団で一般的に見られる事象であった（表 2.5-10）。

表 2.5-10　BCX7353-304：SOC 期に認められた AE 及びパート 1 の TEAE、器官別大分類別（安全性解析対象集団）

System Organ Class	SOC Period	Part 1
	Total (N = 29) n (%) [events]	Total (N = 29) n (%) [events]
Participants reporting AEs (during the SOC period) and TEAEs (during Day 1 to Week 12)	18 (62.1%) [36]	21 (72.4%) [61]
感染症および寄生虫症	15 (51.7%) [24]	14 (48.3%) [21]
筋骨格系および結合組織障害	2 (6.9%) [3]	1 (3.4%) [2]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (6.9%) [2]	5 (17.2%) [7]
胃腸障害	1 (3.4%) [1]	5 (17.2%) [8]
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.4%) [1]	2 (6.9%) [2]
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.4%) [1]	1 (3.4%) [1]
臨床検査	1 (3.4%) [2]	-
神経系障害	1 (3.4%) [1]	4 (13.8%) [6]
皮膚および皮下組織障害	1 (3.4%) [1]	2 (6.9%) [4]
耳および迷路障害	-	4 (13.8%) [4]
免疫系障害	-	2 (6.9%) [2]
精神障害	-	2 (6.9%) [2]
血液およびリンパ系障害	-	1 (3.4%) [1]
腎および尿路障害	-	1 (3.4%) [1]

Abbreviations: AE = adverse event; CSR = Clinical Study Report; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC = standard of care; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: AEs were coded using MedDRA v25.0. For participants who experienced the same coded event more than once, only 1 event is presented for the n (%), but all events are displayed in the events column.
Source: Study 304 Interim CSR Table 14.3.1.16 and Table 14.3.1.2.1.A.

治験薬投与と関連がある TEAE は 4 例（13.8%）で 4 件に認められ、Grade 1 の悪心、Grade 2 の頭痛、Grade 1 の嘔吐及び Grade 1 の体重増加がそれぞれ 1 例に認められた。いずれの症例もベロ

トラルスタットの用量は変更されず、すべて回復／消失した（Week 48 中間解析 表 14.3.1.8 及び Listing 16.2.7.2.4）。

大多数の TEAE は重症度が Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 の TEAE 2 件がコホート 1 の 1 例（3.4%）で認められ、PT は事故及び上肢骨折であり TESAE に該当した。本件の詳細は 2.5.5.6 に記載する。この症例以外に、Grade 3 又は 4 の TEAE の報告はなかった（Week 48 中間解析 表 14.3.1.3 及び表 14.3.1.7）。

1 例に Grade 2 の TEAE として感情不安定が認められ、用量の変更に至った。治験責任医師は被験者の家族から得た情報から、この感情不安定の TEAE は、顆粒剤（当該被験者が試験中に慣れていた製剤）から 150 mg QD カプセル剤への変更に対する情動的な反応と判断し、ベロトラルスタットの投与を顆粒剤 108 mg QD 投与に戻して投与を継続した。この被験者は、感情不安定の TEAE 消失後に、150 mg カプセル製剤の QD 投与に戻った。本件の詳細は［2.7.4.2.2.3.1］に記載する。

TEAE は 304 試験で 100 曝露人年（PYE）あたりの割合としても評価し、被験者ごとに異なる観察期間を考慮した（Week 48 中間解析 表 14.3.1.17.A）。すべてのイベント（1 被験者における同一事象の発現は複数の発現とする）を対象として 100 PYE あたりの割合で示した。304 試験における 100 PYE 解析の結果は、TEAE に関する結果と一致した。これらの解析において、新たな安全性上のシグナルは認められなかった。

よく見られた非重篤な TEAE の解析から、考慮すべき安全性シグナルとして検出されたものはなかった。2 歳以上 12 歳未満の小児患者において認められたベロトラルスタットのリスクは、成人及び 12 歳以上の小児患者で認められているものと同様であった。

2.5.5.5.1 小児患者における器官別又は症候群別有害事象の解析

2.5.5.5.1.1 SMQ「過敏症」、「アナフィラキシー反応」及び「重症皮膚副作用」に含まれる有害事象

MedDRA 標準検索式（SMQ）の「過敏症」、「アナフィラキシー反応」及び「重症皮膚副作用」に含まれる AE は、安全性のために注意深くモニタリングを行った。さらに、過敏症リスクに関する安全性上の懸念について注意深くモニタリングするようにとの EMA ファーマコヴィジランスリスク評価委員会からの要請に従い、シグナル検出に向けた評価の一環として過敏症リスクに関するモニタリングを月に 1 回の頻度で実施した。

304 試験では、上記の 3 つの SMQ に含まれる TEAE は 9 例に 15 件認められた（Week 48 中間解析 表 14.3.1.13.4）。重症度は、すべての TEAE で軽度又は中等度と評価され、治験薬投与と関連があるものはなかった。発現した事象は、ベロトラルスタットの投与継続中に用量変更なく回復／消失した。

- SMQ「過敏症」に含まれる TEAE は、6 例（20.7%）に 9 件（発疹、斑状丘疹状皮疹、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性好酸球増加症及び過敏症）認められた（Week 48 中間解析 表 14.3.1.13.1）。MedDRA 狭域用語として過敏症が含まれている症例の考察は［2.7.4.2.3.1］に記載した。
- SMQ「アナフィラキシー反応」に含まれる TEAE は、6 例（20.7%）に 9 件（咳嗽が 4 件、発疹が 2 件、喘息、そう痒症及び蕁麻疹が各 1 件）認められた（Week 48 中間解析 表 14.3.1.13.2）。
- SMQ「重症皮膚副作用」に含まれる TEAE は認められなかった（Week 48 中間解析 表

14.3.1.13.3）。

成人及び 12 歳以上の小児患者を対象としたベロトラルスタットの臨床試験では、5 件の過敏症発疹が報告された（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.6.4）。認められた事象の重症度は軽度から中等度であり、投与継続中に回復／消失し再発はなかった。

2024 年 12 月 2 日までの市販後データから、247 例で PT 別で 291 件が報告されており、その大多数は非重篤（262 件）で、重篤な事象のほとんどは基礎疾患が原因であり、ベロトラルスタットとの関連はない、若しくは情報不足により評価不能な事象であった。6 例（PT は、アナフィラキシー様反応が 2 件、過敏症が 2 件、蕁麻疹、そう痒症、舌腫脹が各 1 件）は関連があると判断されたが、併用薬、アナフィラキシーやその他のア　ルギーの既往、基礎疾患である HAE などの交絡因子が存在した。2025 年 2 月 28 日に PMDA に提出済みの定期的ベネフィット・リスク評価報告書（PBRER）#6 を参照のこと［5.3.6.1］。

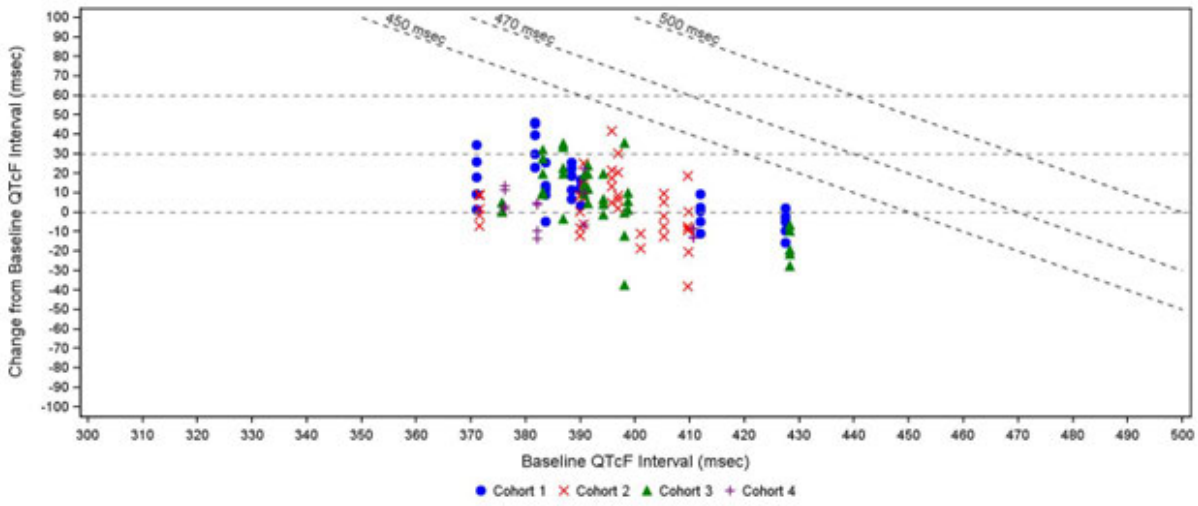
304 試験で 2 歳以上 12 歳未満の小児患者で認められたデータは、これまで得られている所見と同様であった。

2.5.5.5.1.2　SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長」に含まれる PT 又は PT「動悸」の有害事象及び QTcF 解析

補正 QT 間隔（QTc）延長の AE に対する綿密なモニタリングを行った。

SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長」に含まれる PT 又は PT「動悸」の TEAE は認められなかった（Week 48 中間解析 表 14.3.1.14）。また、痙攣発作の報告もなかった。Fridericia 補正式を用いて算出された QTc（QTcF）のベースラインからの変化を図 2.5-5 に示す。

図 2.5-5　304 試験：ベースラインからの QTcF 変化の分布プロットー全観察結果（安全性解析対象集団）



Abbreviations: ECG = electrocardiogram; QTcF = corrected QT interval using Fridericia's correction.
Note: Cohort 1 - 150 mg capsules: ≥ 40 kg, Cohort 2 - 108 mg granules: 32 to < 40 kg, Cohort 3 - 96 mg granules: 24 to < 32 kg, and Cohort 4 - 78 mg granules: 12 to < 24 kg at baseline.
Note: ECG parameters were captured in triplicate at pre-dose on Day 1 and all other ECGs were single assessments. Baseline was defined as the average of the non-missing pre-dose values obtained prior to administration of the first dose on Day 1. If these values were missing, then the last non-missing value obtained prior to administration of the first dose was utilized for the baseline value. ECGs were not required at Week 6 until Protocol Version 3.0.
Source: Week 48 Interim Analysis Figure 14.3.5.3.1.3.

ベロトラルスタットの QT 試験で、QTc 延長に関するリスク（結果として不整脈につながる）は小さいことが示された（2.5.6.3）。

新たなリスク要素として選択的セロトニン再取込み阻害薬との薬物相互作用の可能性を評価したことから、日本では QT 延長を成人及び 12 歳以上の小児患者におけるベロトラルスタットの重要なリスク要因として特定し、シグナル評価報告書（SER）形式のシグナル管理プロセスとして評価した。これは、PBRER #6 で検討すべき課題としての EMA ファーマコヴィジランスリスク評価委員会からの要請であった。QT 延長に関する完全な SER（第 1.0 版）は PBRER #6 の付録 8 に提示する。

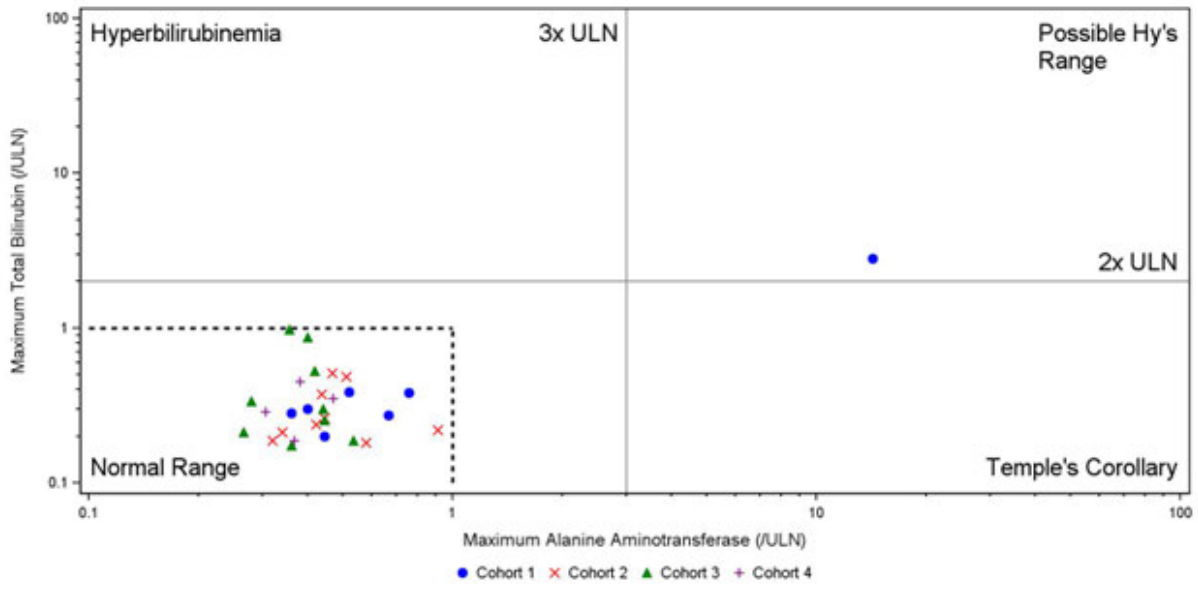
304 試験における 2 歳以上 12 歳未満の小児患者に小児特有の QT 延長事象は認められなかった。

2.5.5.5.1.3　肝毒性

コホート 1 の 1 例（[redacted]）に、Grade 2 の急性肝炎［報告者の用語：急性肝炎（acute hepatitis）］の TESAE が発現し、治験責任医師により治験薬投与との関連なしと判断された（Week 48 中間解析 表 14.3.1.6 及び Listing 16.2.7.2.3）。認められた AST 及び ALT の増加は、FDA Guidance Drug Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation（FDA 薬物性肝障害の市販前臨床評価ガイダンス）（FDA 2009）に従った投与中止を検討する基準［ALT 又は AST が基準値上限（ULN）の 3 倍超、かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超、図 2.5-6］を満たし、投与が中断されたが、肝機能検査値の変動が薬剤の作用と一致せず、投与の中断前に肝酵素が改善し始め、最終診断がウイルス由来の急性肝炎であったため、この被験者は中止しなかった。

経時的な（ベースライン vs. 試験中）肝機能安全性パネル検査については Week 48 中間解析 図 14.3.4.2.3 に示した。Week 48 中間解析 図 14.3.4.2.4 は、経時的な肝機能検査値［ALT、AST、アルカリホスファターゼ及びビリルビン］の分布を示す。

図 2.5-6　304 試験：Hy's Law プロット、総ビリルビン最高値及び ALT 最高値（安全性解析対象集団）



Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; ULN = upper limit of normal.
Note: Cohort 1 - 150 mg capsules: ≥ 40 kg, Cohort 2 - 108 mg granules: 32 to < 40 kg, Cohort 3 - 96 mg granules: 24 to < 32 kg, and Cohort 4 - 78 mg granules: 12 to < 24 kg at baseline.
Source: Week 48 Interim Analysis Figure 14.3.4.2.2.

オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.6.4 において考察したように、肝機能検査値の上昇がベロトラルスタット臨床開発プログラムにおいて成人及び 12 歳以上の小児患者で認められた。この集団における ALT/AST の増加は、概して一過性で、無症候性であり、用量依存的ではなく、アンドロゲン投与歴が大きな交絡因子であった。304 試験にアンドロゲン使用歴のある被験者はいなかった。

肝毒性は、成人及び 12 歳以上の小児患者においてベロトラルスタットの重要な特定されたリスクと日本ではみなされている。PBRER #6 で述べているように、今回の報告期間から得られたデータにおいて、このリスクに対する総合的な評価の変更はない［5.3.6.1］。

2.5.5.5.1.4 妊娠及び授乳

304 試験で妊娠は報告されなかった。

妊娠に関する最新情報については、PBRER #6 を参照のこと［5.3.6.1］。

これまでに得たすべての安全性情報に基づき、妊娠及び授乳に関するベロトラルスタットの安全性プロファイルに変更はない。

妊娠中の女性におけるベロトラルスタットの使用に関する薬物関連リスクを評価するための十分なデータはない。したがって、妊娠中のベロトラルスタットの使用は推奨されない。

2.5.5.5.1.5 過量投与

304 試験において、過量投与と関連がある TEAE は報告されなかった。

成人及び 12 歳以上の小児患者を対象とした臨床試験において、過量投与例は報告されなかった。PBRER #6 を参照のこと［5.3.6.1］。

2.5.5.5.1.6 成長及び発達

304 試験で 1 例の被験者に体重増加［報告者の用語 : 体重増加（weight gain）］の Grade 1 の TEAE が発現し、ベロトラルスタットと関連があると評価された。ベロトラルスタットの用量は変更せず、ベロトラルスタット投与中に事象は消失した。

被験者の成長による体重変化に対応するために、パート 2 及び 3 で用量変更が行われた。12 例で体重変化による用量の増量が報告され、そのうち 5 例がコホート 2（108 mg 顆粒剤）に、7 例がコホート 3（96 mg 顆粒剤）に割り付けられた（Week 48 中間解析 Listing 16.2.5.2）。

コホート 1 の 2 例は、ベロトラルスタット投与中の Day 347 及び Day 176 に初経を経験し、スクリーニング時の年齢はそれぞれ 1[redacted] 歳及び 1[redacted] 歳であった。

上述したデータを総合した結果からは、試験対象の小児集団において予想される成長及び発達からの逸脱は示されなかった。観察期間が比較的短いことは、成長及び発達を評価する上で制限因子となるが、304 試験は実施中であり、追加のデータを収集し、最終データ解析時に報告される。

2.5.5.6 重篤な有害事象の重要な解析

12 週間の SOC 期間中に SAE は認められず（304 試験中間 CSR Listing 16.2.7.1.2）、パート 1（Day 1～Week 12）の期間中にも TESAE は認められなかった（304 試験中間 CSR 表 14.3.1.5.2）。コホート 1 の 1 例（3.4%）でパート 2 において 2 件の TESAE が認められ、Grade 3 の事故（報告者の用語：[redacted]）及び上肢骨折（報告者の用語：[redacted]）であった。いずれの TESAE も治験薬投与との関連はないと判断された（Week 48 中間解析 表 14.3.1.5.1 及び Listing 16.2.7.2.2）。

パート 3 において、コホート 1 の 1 例（[redacted]）に Grade 2 の急性肝炎［報告者の用語：急性肝炎（acute hepatitis）］（2.5.5.5.1.3）及びコホート 3 の 1 例（[redacted]）に Grade 1 の不全片麻痺（報告者の用語：左側の慢性脱力及び疼痛の悪化）の TESAE が発現した。両 TESAE は治験薬投与との関連はないと評価された（Week 48 中間解析 表 14.3.1.5.1 及び Listing 16.2.7.2.3）。

304 試験及び臨床開発プログラム全体から得られた安全性データに基づき、2 歳以上の患者にベロトラルスタットを投与したときの TESAE に関する懸念は少ないと考えられる。

2.5.5.7 安全性に関するサブグループ間の重要な解析

304 試験は症例数が少ないため、サブグループ解析は実施していない。ただし、成人及び 12 歳以上の小児患者では、ベロトラルスタットの安全性又は忍容性に、性別、人種、年齢又は民族に基づく明らかな差は見られなかった。オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.5.7 を参照のこと。

2.5.5.8 用量 - 有害事象の重要な解析

304 試験は、2 歳以上 12 歳未満の小児患者における安全かつ有効な用量について、成人及び 12 歳以上の小児患者の曝露量を一致させるための外挿アプローチを用いて決定することを目的としてデザインされた。ベロトラルスタットの用量は、治験期間を通じて安全性及び／又は PK を理由とした変更が認められ、パート 2 及び 3 では体重に応じて変更が認められた。Week 48 中間解析（データカットオフ日：2025 年 3 月 24 日）時点までに、用量は 16 例で変更された（一部の被験者で複数回の用量変更があった可能性がある）。304 試験の各コホートは、成人における曝露量と合わせるために体重範囲別の群とした。したがって、用量別の TEAE の比較は行わなかった。

パート 1（Day 1～Week 12）において、21 例（72.4%）に 61 件の TEAE が認められた。投与期全体（パート 1、2 及び 3）では、25 例（86.2%）に 142 件の TEAE が認められた。

コホート 1 及び 2 は、被験者の組入れをコホート 3 及び 4 に先立って開始したため、曝露期間が長かった。TEAE を報告した被験者の割合及び発現頻度は、コホート 1 及び 2 で高いと判断されず、より長い投与期間においても追加の安全上の問題は発生しないことが示唆された。

中間データカットオフ日時点までに認められた安全性プロファイルは、2 歳以上の患者において推奨用量が安全で良好な忍容性を示すことの結論を裏付けている。

2.5.5.9 304 試験における TEAE の成人及び 12 歳以上の小児患者との比較解析

301 試験（日本人成人患者）及び 302 試験（日本人以外の成人及び 12 歳以上の小児患者）では、ベロトラルスタット 150 mg 投与は安全かつ概ね良好な忍容性を示し、両試験から得られた総合的な安全性プロファイルは同様であった[Honda, 2024][Kiani-Alikhan, 2024]。301 試験及び 302 試験で報告された AE に関する追加情報については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.5.4 及び 2.5.5.5 を参照のこと。204 試験（日本人以外の成人及び 12 歳以上の小児患者）における安全性データは、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.2 に記載する。

304 試験と 301 試験及び 302 試験では、TEAE を同一の方法で収集し MedDRA を用いてコード化した。試験間の相違は TEAE 発現率の解釈において交絡因子となり得るが、TEAE に対して同一の確認方法及びコード化方法を試験全体で適用することにより有用な比較が可能であった。

304 試験でのベロトラルスタット投与は安全かつ概ね良好な忍容性を示した。304 試験から得られたベロトラルスタットの安全性プロファイルは、301 試験及び 302 試験の結果と一致しており、2 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした 304 試験にて新たな安全性上のシグナルは特定されなかった。304 試験からのデータと同様に、301 試験と 302 試験では以下の所見が得られた：

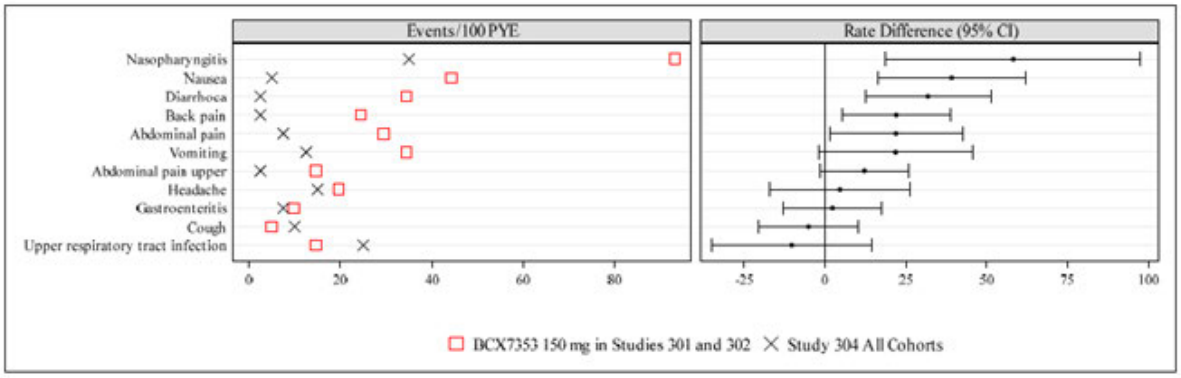
- 301 試験及び 302 試験のパート 1 の 150 mg 投与群において、Grade 3 以上の治験薬と関連がある TEAE、治験薬と関連がある TESAE 又は死亡は認められなかった。
- 大多数の TEAE の重症度は軽度から中等度であった。
- 301 試験及び 302 試験で最も高い頻度で発現した TEAE は、器官別大分類「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」に属する事象であった。
- 301 試験及び 302 試験でベロトラルスタット投与による臨床的に重要な心電図異常所見は認められなかった。

301 試験及び 302 試験の成人及び 12 歳以上の小児患者と 304 試験の小児患者の比較は、観察期間が異なることを考慮し、100 PYE あたりの発現率を算出して行った。最も多く発現した TEAE について、算出した発現率を発現率差及び 95% CI とともに図 2.5-7 に示す。

304 試験における 100 PYE あたりの発現率は、301 試験及び 302 試験で認められた発現率と概ね一致していた。この解析で、304 試験における TEAE 発現率は、301 試験及び 302 試験でベロトラルスタット 150 mg を投与した成人及び 12 歳以上の小児患者で最もよく報告された AE の発現率と概ね同程度であることが示された。

この結果は、2 歳以上 12 歳未満の小児患者における安全性プロファイルは、確立されている成人及び 12 歳以上の小児患者における安全性プロファイルと同様であるという結論を裏付けている。

図 2.5-7 5%以上に発現した TEAE のプロット、発現率差順（安全性解析対象集団）、301 試験及び 302 試験のパート 1（Week 24 まで）でベロトラルスタット 150 mg を投与した成人及び 12 歳以上の小児と 304 試験でベロトラルスタットを投与した小児の比較



Abbreviations: BCX7353 = Orladeyo® (berotralstat); CI = confidence interval; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PYE = person-years of exposure; TEAE = treatment-emergent adverse event..
Note: Study BCX7353-304 data as of 24 March 2025. Study BCX7353-301 + BCX7353-302 includes data through Part 1 (Week 24) for participants originally randomized to 150 mg. For BCX7353-301 + BCX7353-302, adverse events were coded using MedDRA v19.1. TEAEs were defined as those events that occurred after initiation of study intervention through the initiation of dosing in Part 2 or through the last dose of study intervention in Part 1 + 30 days for participants who did not

continue into Part 2. For BCX7353-304, adverse events were coded using MedDRA v25.0. TEAEs were defined as those events that occurred after initiation of study intervention through 30 days post the last dose of study intervention. Rate difference and 95% confidence interval are constructed based on [Sahai, 1996]. Values of rate difference less than 0 indicate lower event rate relative to Study 304 All Cohorts. Only adverse events that occurred in at least 5% of the total number of BCX7353 participants (150 mg in Studies 301 and 302 and all cohorts in Study 304) are presented. These adverse events are considered to be frequent.
Source: Week 48 Interim Analysis Figure 3.A.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.6.1.1 を参照のこと。

アジア・太平洋全域で実施した調査に基づく最新統計によると、HAE 全体の最小有病率は人口 10 万人当たり 0.02 人とされている[Li, 2023]。日本における HAE の有病率は明確には確立されていない。小児の HAE に関する最新の日本の報告では、HAE 症状を呈している小児の総数は約 40～80 人、成人及び小児の HAE 患者の総数は約 1200～2400 人と推定されている[Inage, 2025]。

日本では、患者の 21.0%が年間 10 回を超える発作を起こしており、21.1%が 2 日以上の入院を経験し、28.7%が仕事や学校を休んでいる[Ohsawa, 2015]。日本人 HAE 患者団体が 2016 年から 2017 年に実施した調査によると、患者は 1 年間に平均 15.7 回の HAE 発作を報告し、重度の HAE 発作による平均入院期間は 4.3 日であった[Iwamoto, 2021]。

大阪府の 13 の都市部病院の救急医療センターで実施した調査では、日本における特別な課題の 1 つとして、HAE の診断が救急科で見逃されることが指摘され、前向き調査では過去に誤診されていた症例が数多く特定された[Hirose, 2017]。また、日本では正確な診断までに要する期間が特に長く、発作発症から診断までの期間（中央値）が 15.6 ± 13.3 年であると報告されている[Iwamoto, 2021]。

日本人医師を対象とした近年の調査においても同様の意見が示されており、低年齢の小児 HAE 患者を適切に特定、診断、研究及び管理することが困難である要因として、小児 HAE の専門医の不足、医療従事者への疾患情報の提供不足、小児診断ガイドラインの不足、適切な遺伝学的検査の不足や検査適応となる小児患者の同意の不足、疾患に対する地域及びコミュニティの認識不足、不十分な患者ネットワーク、既存の治療へのアクセス及び治療薬の使用が困難であること及び治療薬の小児適応の不足が指摘されている[Yamamoto, 2025]。文献等で指摘されてきたこれらの課題により、日本では、HAE 予防治療の対象候補と考えられる適切な例数の小児患者を臨床試験に組み入れることは困難である。

HAE の病態生理は、HAE 患者の年齢にかかわらず、同一である。HAE は *SERPING1* 遺伝子の突然変異が原因で C1-INH の減少又は機能不全が生じることで BK 濃度が上昇し、結果として自発的な組織浮腫発作が生じる[Kaplan, 2010]。

小児 HAE 患者における HAE の症状は成人と類似している。成人及び小児の患者はいずれも、再発性で予測不可能な急性発作として顔、喉頭、舌、消化管、四肢又は生殖器に有痛性の皮下又は粘膜下腫脹を発現し、治療しなければ最長 5 日間持続することがあり、死に至ることもある[Frank, 2006]。臨床症状は類似しており、例えば、15 例の小児患者を対象としたコホート研究で腹部、末梢部及び喉頭部の発作が 1 回以上生じた患者はそれぞれ 93%、73%及び 27%と報告され[Nanda, 2015]、80 例の成人患者を対象とした研究では腹部、末梢部及び喉頭部（喉頭、頸部又は食道部を含む）の発作が生じた患者はそれぞれ 81.5%、85.2%及び 28.4%と報告されており[Magerl, 2020]、小児及び成人で症状の臨床像が類似していることを示している。

HAE の症状の発現頻度及び重症度は、成人及び小児でともに患者間又は個人内で大きく変動し、発作の発現頻度はまれな患者から数日ごとの患者まで幅がある[Bork, 2006][Zuraw, 2011][Nanda, 2015]。喉頭発作は約 50%の患者に発生し[Bork, 2006]、年齢を問わず予期せず発現する可能性がある[Bork, 2003]。上気道の HAE 発作は、年齢を問わず生命を脅かすおそれがある。9 歳男児に初発症状として現れた致死的な喉頭浮腫及び 3 歳の小児患者で認められた喉頭浮腫の報告があり

[Bork, 2000][Bork, 2003]、ほぼ半数の患者が 18 歳までに上気道の発作を発現すると報告されている[MacGinnitie, 2014]。

304 試験の中間結果から、2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者で疾患負担が大きい場合に LTP によりベネフィットが得られることが示唆されている。304 試験の大多数の被験者では 6 歳未満（平均 2.91 歳、範囲：0～8 歳）で最初の症状の発現が認められた。また、304 試験の被験者は、試験開始前の 1 年間に HAE 症状が原因の ER 受診、医療機関受診及び入院が高い頻度で行われていた。さらに、試験組入れ前の 1 年間に HAE 症状が原因で学校を休んだ日数の中央値は 10.0 日（範囲：0～90 日）であった。HAE の罹患期間が相対的に短いことから予想された通り、喉頭発作の既往があると報告した被験者の割合は、過去のベロトラルスタット試験（301 試験及び 302 試験の両試験で 74%）に比べて 304 試験（13.8%）で低かった（2.5.4.2.3）。被験者から報告された病歴から、この患者集団における疾患負担が大きいことが強く示されている。疾患負担の軽減及び患者の生活の正常化することは LTP によってのみ実現可能であり、現在利用できる治療法は小児集団に対して十分ではない。そのため、2 歳以上 12 歳未満の小児患者における HAE 急性発作の発症を抑制するための有効な予防療法に対する大きなニーズがある。

2.5.6.1.2 現行の治療

オラデオカプセル申請時点における国内で HAE 急性発作の発症抑制又は HAE 発作の急性期治療薬として承認されている治療法は、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.6.1.2 を参照のこと。

国際的な WAO/EAACI ガイドラインでは、成人及び小児患者双方に対する LTP 療法の使用及び小児を対象とした試験を含む既存の LTP 療法の最適化が推奨されている[Maurer, 2022]。成人と同様に、小児患者は頻回の発作や重度の発作、潜在的に致命的な発作を発現する可能性がある。ただし、日本国内では 8 歳未満の小児患者を対象とした経口又は注射剤による予防療法の評価は行われていない。

ベリナート®皮下注用 2000 は、日本で小児患者に対する HAE 発作の発症抑制に対し承認された唯一の薬剤であり、年齢の下限は設定されていない[ベリナート 2000 添付文書, 2024]。HAE 患者は、新たな経口予防治療薬に対して強く期待し、小児 HAE 患者を対象とした治療法の開発に対する研究及び臨床試験の進展を望んでいる[Tachdjian, 2023]。自身の感情を認識又は表現できない失感情症の併発が小児 HAE 患者に報告されており、疾患の重症度と関連している[Savarese, 2018]。論文でも追加的な開発を支持しており、小児患者における早期の LTP は不安［304 試験の 22 例（75.9%）でベースライン時に HAE 発作の誘発因子として報告］を潜在的に減らし、疾病負担を軽減させる可能性があるとしており、より重度の HAE 患者における失感情症に対する予防戦略としての仮説が立てられている[Johnston, 2020]。

したがって、低年齢の小児患者を対象として HAE 急性発作の発症抑制に関する評価が行われたベロトラルスタット顆粒剤のように、適切な経口製剤の承認は緊急の優先事項であると考えられる。

2.5.6.1.3 小児用顆粒剤の各試験用量及び推奨用量と承認済み成人用量の曝露量の類似性

2 歳以上の小児 HAE 患者において、治療の負担を軽減する新たな予防療法に対する重大なアンメットメディカルニーズが存在している。PMDA も認めている通り、ベロトラルスタットを投与

した小児患者では成人及び青年と同様の反応が期待されるため、ベロトラルスタット顆粒剤による曝露量が同程度のとき、12 歳以上の HAE 患者で認められている治療ベネフィットと同様のベネフィットを得られると考えられる［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付医薬品[redacted]相談（オーファン）対面助言記録］。

150 mg カプセル剤に加えて、3 用量の顆粒剤（108 mg 顆粒剤、96 mg 顆粒剤及び 78 mg 顆粒剤）を 304 試験で使用した。Week 48 中間解析（データカットオフ日：2025 年 3 月 24 日）時点で、ベロトラルスタットの経口投与は、2 歳以上 12 歳未満の小児患者ですべての用量コホートにわたって安全で概ね良好な忍容性を示すと考えられた。安全性所見は、第 II 相及び第 III 相臨床試験並びに成人及び 12 歳以上の小児患者を対象としたベロトラルスタットの承認済み添付文書において既に挙げられている事象と一致した所見であり、新たな安全性シグナルは認められなかった。また、12 週間の SOC 期に比べて、パート 1 における HAE 発作発現頻度の平均値及び中央値は低く、パート 2（Week 48 まで）でも維持され、ベロトラルスタット投与期に小児患者における疾患負担が軽減されることが示唆された。

304 試験で認められた曝露量と成人で認められた曝露量の比較（BCX7353-MS-003）及び最終 PPK モデルを用 たモンテカルロシミュレーション（BCX7353-MS-002）により、2 歳以上 12 歳未満の小児患者に 108 mg 顆粒剤（体重 32～40 kg 未満の患者）及び 96 mg 顆粒剤（体重 24～32 kg 未満の患者）の用量で投与したときの曝露量は 150 mg カプセルを投与した成人における曝露量と同程度であるとの結論が裏付けられている。78 mg 顆粒剤投与後の曝露量（体重 12 kg 以上 24 kg 未満の患者）は成人と比較して中等度に高く、150 mg カプセル投与後の曝露量（体重 40 kg 以上の患者）は成人と比較して著しく高かった。このため、これらの体重区分における 2 歳以上 12 歳未満の小児患者に対する推奨用量シナリオを確認するためにベロトラルスタットの曝露量についてモンテカルロシミュ ーションが実施された。

観察された安全性データ、曝露量及び PPK モデルを用いた推定曝露量、並びに追加の臨床的な考察［2.7.2.3.4.4］（2.5.3.2.1 及び表 2.5-4 に要約）を基に、4 つの用量レベル及び体重範囲が 2 歳以上 12 歳未満の小児患者用に推奨された。

- 体重 40 kg 以上の患者は 132 mg 顆粒剤 QD
- 体重 32～40 kg 未満の患者は 108 mg 顆粒剤 QD
- 体重 24～32 kg 未満の患者は 96 mg 顆粒剤 QD
- 体重 15～24 kg 未満の患者は 72 mg 顆粒剤 QD

これらの用量レベルにおいて、有効性に関する主要な用量選択指標である $C_{trough,ss}$ は成人 HAE 患者における値よりも低くなることはないと予測され、安全性に関する主要な PK パラメータである $C_{max,ss}$ はベロトラルスタットの承認済み添付文書において示されている安全性の許容範囲を逸脱しないと予測された。150 mg の用量では安全で良好な忍容性が示されたものの、成人よりも高い曝露量が認められたため、推奨用量は 132 mg に減量した。同様に、体重 12 kg 以上 24 kg 未満の小児患者において 78 mg 用量は安全性及び忍容性に問題は認められなかったものの、成人と比較して曝露量が増加していたことから、推奨用量は 72 mg へ減量した。304 試験において、提示した 4 用量と同等又はより高い用量で安全性及び忍容性が良好であったこと、並びにこれら用量が成人の参照曝露量と同程度の曝露量をもたらすことから、提示したすべての 4 用量は安全であり、忍容性も良好であると予想される。このように、304 試験の PK、安全性及び有効性データは、成人患者における曝露量に合わせるための推奨用量として、132 mg（40 kg 以上）、108 mg（32

～40 kg 未満）、96 mg（24～32 kg 未満）及び 72 mg（15～24 kg 未満）を裏付けている。

2.5.6.2 ベネフィット

ベロトラルスタットの有効性は、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5 において成人及び 12 歳以上の小児患者において示されている。ベロトラルスタットは成人及び 12 歳以上の小児患者における HAE 急性発作の発症抑制を適応として承認を取得している[オラデオ添付文書, 2024]。推奨用量は 150 mg QD であり、この用量で第 III 相臨床試験の 301 試験ではプラセボとの比較で発作発現頻度に 49%の低下が、301 試験と 302 試験の統合解析ではプラセボとの比較で 47%の低下が認められた（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.6.2）。ICH ガイドライン[ICH, 2024]及び米国 FDA ガイダンス[FDA, 2022]に従い、2 歳以上 12 歳未満の小児患者における有効性は 301 試験及び 302 試験から外挿することとした。したがって、304 試験は、PK 及び安全性に関して小児集団への外挿アプローチを用いるためにデザインされ、2 歳以上 12 歳未満の小児集団における有効性を評価することを目的としたものではなく統計的な検出力は有していないが、裏付けとなる有効性データが得られた。

304 試験の主要目的は、体重 12 kg 以上の 2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者を対象としてベロトラルスタット経口投与時の PK パラメータを評価することであった。臨床的意義のある共変量（相対的バイオアベイラビリティには用量、CL/F 及び Vc/F には体重）を用いて、2 歳以上 12 歳未満の小児患者に対する用量を推定した。一様分布モデルを用いて、12 kg から 62 kg までの 1000 通りの体重について検討した。12 kg の体重下限は米国疾病予防管理センター（CDC）の成長曲線における 2 歳男児の 50 パーセンタイル値、62 kg の体重上限は同成長曲線における 12 歳男児の 97 パーセンタイル値から選択した。

304 試験の Week 48 中間解析データに基づき、ベロトラルスタットは 2 歳以上 12 歳未満の小児患者における HAE 急性発作の発症抑制に関して、成人及び 12 歳以上の小児患者を対象とした過去のベロトラルスタット臨床試験と同程度の有効性を有することが示された。ベロトラルスタット投与期に経時的に発作発現頻度が低下し、ベネフィットは全コホートで評価可能な被験者において 48 週間維持した（図 2.5-3）。304 試験の被験者におけるパート 1 及び 2 の発作発現頻度はベースライン（SOC 期）に比べて中央値で 68.9%の減少が認められた。これはオラデオカプセル初回承認時 M2.7.3（表 2.7.3-77）で述べた 301 試験と 302 試験の統合解析で認められたベースラインからの減少と同程度であった。これらのデータは、2 歳以上 12 歳未満の小児患者における HAE 急性発作の発症抑制に対するベロトラルスタットの使用を支持するものである。

パート 2（Week 48）まで試験に参加した被験者では、12 ヵ月にわたり効果が維持され、1 ヵ月あたりの発作発現頻度の中央値は 12 ヵ月中 11 ヵ月で 0 であった。全被験者での血管浮腫の症状が報告された日数の割合の中央値は、12 週間の SOC 期では 9%であり、パート 1 では 2%、パート 1 及び 2（Week 48 まで）では 3%に低下した。全体で、パート 2（Week 48 まで）を通して HAE に対する標的治療薬の投与を要する発作の発現頻度、並びに専門医療を要した発作の件数及び割合の中央値は持続的に減少し、2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者におけるベロトラルスタットの効果の持続性を裏付けるエビデンスが示された。調整済み発作の発現頻度及び HAE に対する標的治療薬を要する発作の発現頻度の持続的な低下は、301 試験及び 302 試験の 150 mg 投与群から得られた結果と一致していた（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3）。

全コホートを通して服薬遵守率は高く、中央値で 97.6%（範囲：83.4%～107.2%）であり、ベロトラルスタットの服薬遵守状況にコホート間で明らかな差はなかった。これらの結果は 301 試験

及び 302 試験のパート 1 と同様であり、QD 経口投与の全体的な服薬遵守率はそれぞれ 98.8%及び 99.4%であった。被験者のベロトラルスタット曝露期間中央値は 71.29 週間（範囲 : 18.1～108.0 週間）であった。Week 48 中間解析のカットオフ日時点で、全 29 例が 12 週間の治験来院を終了しており、27 例 (93.1%) は 48 週間の治験来院を終了していた。試験を継続している全被験者は、少なくとも Week 48 まで完了している。

304 試験の Week 48 中間解析で示された 2 歳以上 12 歳未満の小児患者におけるベロトラルスタットの服薬遵守状況は、ベロトラルスタットがこの患者集団において利便性の高い経口予防薬であることを示すエビデンスでもあり、SOC 期に比べてベロトラルスタット投与期に、全重症度（重症と評価されたものを含む）で発作発現頻度及び専門医療受診の減少が認められているように、疾病負担の軽減や非経口投与による予防療法及び急性治療の必要を減らす可能性を有している。

2.5.6.3 リスク

成人及び 12 歳以上の小児患者を対象とした対照試験及び長期非盲検試験で得られた安全性データについては、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.5.6.3 を参照のこと。

2020 年 12 月 3 日の米国でのベロトラルスタットの初回承認とそれに続く 2021 年 1 月 22 日の日本での承認から PBRER #6 のデータカットオフ日である 2024 年 12 月 2 日までの市販後データを綿密に　ビューした結果、承認されている適応集団におけるベロトラルスタットの安全性プロファイルに変化はなかった。

Week 48 中間解析のデータカットオフ日（2025 年 3 月 24 日）時点における安全性データは、成人及び 2 歳以上 12 歳未満の小児患者における HAE 急性発作の発症抑制におけるベロトラルスタットの安全性の評価に十分なデータである。12 歳以上の小児患者を対象とした過去の試験における所見と同様の安全性及び有効性所見が 304 試験で認められた。新たなリスクは認められず、ベロトラルスタットは組み入れた被験者の成長及び発達を損なわなかった。関連する幼若動物毒性試験データにおいて、ベロトラルスタットの投与後に幼若ラットの成長及び発達に変化がないことが示された。

重要な特定されたリスクに関する追加詳細については、リスク管理計画を参照のこと。現時点で、日本における成人及び 12 歳以上の小児患者に対するベロトラルスタットの重要な特定されたリスクは、204 試験、301 試験及び 302 試験に基づき以下の 2 つがある：

肝機能障害

ヒトへの投与で、ALT 上昇、AST 上昇、γ グルタミルトランスフェラーゼ上昇、肝機能検査値異常、血中ビリルビンの上昇、肝酵素の上昇及び脂肪肝が認められている。なお、ビリルビンの上昇と肝酵素の上昇が同時に発生しなかったことは注目すべき点である。長期抑制効果を評価した 3 試験（204 試験、301 試験及び 302 試験）において、150 mg を投与した被験者の 3.7%に ULN の 3 倍を超える ALT 又は AST が認められ、150 mg を投与した被験者の 2.4%に ULN の 5 倍を超える ALT 又は AST が認められた。アンドロゲン投与を受けている被験者に ULN の 3 倍を超える ALT 上昇が認められたが、これらの被験者の ALT 上昇はいずれも回復した。

QT 延長

安全性薬理試験では複数の心臓に関わるイオンチャネルに及ぼす影響が示された。

また、第 I 相用量依存試験では、QT の平均値に、臨床的に有意ではない用量依存的な延長が認められた。

さらに、QT 評価を目的とした Thorough QT／QTc 試験では、添付文書記載の成人用量である 150 mg 投与時のプラセボ調整済みかつベースライン補正済みの QTcF（ΔΔQTcF）の平均値及び 90% 信頼区間（CI）上限値は、臨床的に重要な QT 延長の判断基準として規制当局が定める 10 msec を下回った［3.4 msec（両側 90%CI 上限値：6.8 msec）］。治療用量を上回る 450 mg の用量では承認用量と比較して曝露量が 4 倍に増加し、平均 ΔΔQTcF は 21.9 msec（両側 90%CI 上限：29.4 msec）であった。204 試験、301 試験及び 302 試験の被験者に臨床的に重要な QT 延長は認められなかった。

上記の理由からベロトラルスタットには QT 延長のリスクがあるとみなされ、「QT 延長」を「重要な特定されたリスク」に設定した。

また、2 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした国内臨床試験は実施していないが、海外の第 III 相試験の 304 試験からは小児に特異的な事象は報告されていない。304 試験に基づくリスクカテゴリに関する添付文書の変更は不要である。総合的に判断すると、2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者において、ベロトラルスタットの治療上のベネフィットを上回るリスクは確認されなかった。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

ベロトラルスタットの有効性は、301 試験（日本人成人 HAE 患者）及び 302 試験（成人及び 12 歳以上の小児 HAE 患者）で証明されている。2020 年 12 月 3 日の米国での初回承認とそれに続く 2021 年 1 月 22 日の日本での承認以降の市販後データの綿密なレビューにおいて、ベネフィット・リスクプロファイルに変化が生じるような新たな安全性シグナルは特定されていない。2 歳以上 12 歳未満の小児患者は成人と同様の薬物曝露がある場合、ベロトラルスタットを投与された成人と同様の反応が期待できる。

304 試験に組み入れられた外国人小児患者から得られた PK、有効性及び安全性データは、日本人の小児 HAE 患者集団に適用できると考えられる（2.5.3.2.2）。すなわち、以下に示すベネフィット・リスク評価は、日本人小児患者集団に対しても有効といえる。

304 試験において小児患者を対象に 150 mg カプセル剤及び 3 用量の顆粒剤の評価を行った。304 試験で評価したベロトラルスタットの用量は、安全で概して良好な忍容性を示し、最高用量コホート（150 mg QD）以外では、150 mg QD を投与した成人と同程度の曝露が小児で認められた。最高用量では成人で認められた曝露量よりも高い曝露であった（2.5.3.2）。ベロトラルスタットの 2 歳以上 12 歳未満の小児患者における曝露量と、基準とした成人曝露量との試験間比較（BCX7353-MS-003）及び PPK シミュレーション（BCX7353-MS-002）に基づき、2 歳以上 12 歳未満の小児患者で成人曝露量と比較して同様の曝露量を得るために、体重に基づく 4 用量の顆粒剤の投与が推奨され、301 試験及び 302 試験の成人患者における有効性の成績を 2 歳以上 12 歳未満の小児患者に外挿することが支持された。体重に基づく推奨用量は、体重 40 kg 以上の患者では顆粒剤 132 mg QD、体重 32～40 kg 未満の患者では顆粒剤 108 mg QD、体重 24～32 kg 未満の患者では顆粒剤 96 mg QD、体重 15～24 kg 未満の患者では顆粒剤 72 mg QD である。

非臨床幼若動物毒性試験や進行中の 304 試験に組み入れた小児集団において、新たな安全性シグナルは認められなかった。ベロトラルスタットは、304 試験で示された通り、2 歳以上 12 歳未満の小児患者における HAE 発作の発症抑制において、潜在的リスクを上回るベネフィットを有する。したがって、304 試験で得られた結果と 301 試験及び 302 試験からの有効性の外挿により、

この患者集団における有効で安全かつ良好な忍容性を示す治療薬としてベロトラルスタットの使用を支持するものである。

304 試験から得られた結果は、2 歳以上 12 歳未満の小児患者における HAE 発作の抑制に対する効果的な治療薬としてベロトラルスタットを投与することの妥当性を裏付けるものである。ベロトラルスタットの投与期間中に経時的な発作発現頻度の減少が確認され、全コホートの評価可能な被験者においてベネフィットは最長 48 週間持続した。304 試験のパート 1 及び 2、並びに 301 試験と 302 試験の統合解析結果では、ベースラインと比較した発作発現頻度の中央値に同様の減少が確認された［オラデオカプセル初回承認時 M2.7.3（表 2.7.3-77）］。2.5.1.4 及び 2.5.6.1.2 に示したように、12 歳未満の小児患者に対する HAE 治療法は限られている。小児に対する HAE 急性発作の予防薬として国内で唯一承認されている薬剤はベリナート皮下注用 2000（年齢下限の設定なし）であるが、投与方法が皮下投与であり、小児患者及び親や介護者にとって大きな負担となる可能性がある。日本で承認されていないトラネキサム酸は、国内の小児患者に対する LTP 治療薬として最も多く利用されている薬剤の 1 つであるが[Yamamoto, 2023]、その有効性はエビデンスに欠けている[Horiuchi, 2018]。こうした状況から、治療の負担を軽減させる新たな予防療法に対する大きなアンメットニーズが存在する。

2 歳以上 12 歳未満の小児患者における HAE の病態生理と成人及び 12 歳以上の小児患者における HAE の病態生理は十分に類似しているため、成人及び 12 歳以上の小児患者から得られた有効性を 2 歳以上 12 歳未満の小児患者に外挿することが可能である。

成長曲線上にみられる年齢と体重の関係性は米国と日本で異なるものの、体重別にシミュレーションしたベロトラルスタットの曝露量は日本に対しても有効といえる。各国の成長曲線は年齢に対する体重分布を基に定めるが、成長曲線がベロトラルスタットの曝露量と体重の関係性に影響は及ぼさない[Isojima, 2016]。

LTP を開始するかどうかの判断は、医師と家族において共同で決定することが重要である。一部の小児患者では症状を発症する前に HAE と診断される場合があることから、LTP の開始の判断は診断に依存するものではない。症状を発症した小児患者でも症状が軽度又は頻度が少ない患者がおり、オンデマンド治療や LTP の必要性の定期的な再評価がより適切であるという共有された意思決定が必要である。以上より、推奨用量が設定されている最低体重である 15 kg 未満の小児患者で LTP の適応となる症例は比較的少ないと考えられる。このことは、当初の計画を上回る被験者が登録されたにもかかわらず、304 試験において 15 kg 未満の被験者が登録されなかった事実によって裏付けられる。

国内で HAE 患者を治療している医師を対象とした全国調査の結果、症状を呈している最も若い患者の年齢は 2 歳であった[Yamamoto, 2025]。稲毛英介医師とのやり取りによると、この年齢で診断された患者の体重は 15 kg を下回る場合があるが、長期予防薬の使用が必要となるような反復性の発作（腫脹）を伴う HAE と診断される小児患者数は非常に少ない。日本において 15 kg 未満で症候性の HAE を有する小児は、主にオンデマンド治療薬で治療され、LTP が用いられることは稀である。

これらを総合すると、体重 15 kg に達する前に症状を呈し予防投与の対象となり得る小児が一部存在する可能性はあるものの、患者数は少ないと考えられる。日本において 15 kg 未満の小児の大多数は 5 歳未満であり、これは日本の最近の調査[Yamamoto, 2025]における症状発現年齢の中央値（7 歳）を下回っており、大規模コホート研究[Cancian, 2023]とも整合する。したがって、PMDA のフィードバック［20■ 年■ 月■ 日付医薬品■■■■相談（オーファン）機構見解及び 20■

年■月■日付照会事項］に基づき設定されたベロトラルスタット 72 mg QD 投与における体重下限 15 kg の推奨は、日本の HAE 小児集団において重大な治療上のギャップを生じさせるものではないと考える。

304 試験において、Week 48 中間解析カットオフ日まで、ベロトラルスタットは安全で概して良好な忍容性を示しており、死亡、治験薬と関連がある TESAE、TEAE による治験薬投与又は治験の中止は認められていない。ベロトラルスタットと関連がある臨床的に重要な臨床検査値異常の傾向は見られなかった。新たな安全性シグナルは認められなかった。安全性事象は、第 II 相及び第 III 相臨床試験、並びに成人及び 12 歳以上の小児患者を対象としたベロトラルスタットの承認済み添付文書において既に挙げられている事象と一致していた。

この年齢群における用量は、ベロトラルスタットの曝露を一致させること、並びに成人及び 2 歳以上 12 歳未満の小児患者からの有効性の外挿に基づいた。HAE の病態生理及びベロトラルスタットの治療効果が年齢に関係なく同一であることから、この集団に対する有効性の外挿は適切であり、2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者でもベネフィットが得られると期待される。有効性は、HAE 発作に経時的な減少が認められたことから裏付けられた。SOC 期との比較で、急性 HAE に対する標的治療薬の投与及び専門医療を要する発作回数の減少も試験のパート 1 及び 2 の全コホートを通じて認められた。これらの有効性の結果から、301 試験及び 302 試験の成人及び 12 歳以上の小児患者における有効性を 2 歳以上 12 歳未満の小児患者に外挿することの裏付けが得られた。

臨床試験及び市販後データの結果から、ベロトラルスタットは概して良好な忍容性を示すことが示唆された。ベロトラルスタットを投与した患者に最もよく見られた AE は消化器症状であり、腹痛、嘔吐及び下痢などであった。SAE はほとんど認められなかった。臨床試験において、成人集団と小児集団の間で AE に明らかな違いはなく、ほとんどの AE は治験薬投与との関連がない事象であった。アナフィラキシーの発現は認められず、ベロトラルスタットに対する過敏症を示すエビデンスはなかった。

304 試験で新たな安全性シグナルは認められなかった。本申請で提示したエビデンスは、2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者を含める適応拡大の裏付けに十分なものである。申請するオラデオの適応拡大は、2 歳以上の患者に対する遺伝性血管性浮腫（HAE）の急性発作の発症抑制とする。2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者にベロトラルスタット顆粒剤が安全かつ効果的に投与されるように、ベロトラルスタット顆粒剤の国内添付文書を申請書類に添付する。成人及び 12 歳以上の小児を対象としたオラデオカプセル 150 mg の国内添付文書の改訂は予定していない。

2 歳以上 12 歳未満の小児患者における、まれで重篤な疾患である HAE の急性発作の発症を抑制するためのベロトラルスタット顆粒剤のベネフィット・リスクプロファイルは良好である。

2.5.7 参考文献

Andembry Prescribing Information [Internet]. 2025 [cited 2025 Aug 7]. Available from: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/100806_4490411G1020_1_01

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

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

Bork K, Ressel N. Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. Transfus Apher Sci [Internet]. 2003;29(3):235–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14572815/

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.

Bouillet L, Gompel A. Hereditary Angioedema in Women: Specific Challenges. Immunol Allergy Clin North Am [Internet]. 2013;33(4):505–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24176215/

Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol: Pr [Internet]. 2021;9(1):132-150.e3. Available from: https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198(20)30878-3/fulltext

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 [Internet]. 2023;11:1141073. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37144145/

Cicardi M, Johnston D. Hereditary and acquired complement component 1 esterase inhibitor deficiency: a review for the hematologist. Acta Haematol [Internet]. 2012;127(4):208–20. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22456031

EMA. Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population [Internet]. 2006 [cited 2024 June 12]. Available from: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/scientific-guideline/wc500003066_en.pdf

FDA. Guidance for Industry: Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation [Internet]. 2009. Available from: https://www.fda.gov/media/116737/download

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

FDA. General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies of Drugs, Including Biological Products [Internet]. CDER; 2022 [cited 2023 Mar 28]. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/general-clinical-pharmacology-considerations-pediatric-studies-drugs-including-biological-products

Firazyr-JPI. FIRAZYR (icatibant) subcutaneous injection [Internet]. Takeda; 2022 [cited 2024 June 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

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

Gompel A, Fain O, Boccon-Gibod I, Gobert D, Bouillet L. Exogenous hormones and hereditary angioedema. Int Immunopharmacol [Internet]. 2020;78:106080. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31855692/

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

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 [Internet]. World Allergy Organization Journal; 2024. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38445295/

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

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. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23093794

ICH. E5 Implementation Working Group Questions & Answers (R1) Current version dated June 2, 2006 [Internet]. ICH; 2006 [cited 2024 May 27]. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E5_Q%26As__R1_Q%26As.pdf

ICH. E11A Pediatric Extrapolation [Internet]. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2024 [cited 2025 Jan 25]. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E11A_Guideline_Step4_2024_0821.pdf

ICH Expert Working Group. ICH Harmonised Tripartite Guideline - Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data E5(R1) [Internet]. ICH; 1998. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E5_R1__Guideline.pdf

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

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 [Internet]. 2016;25(2):71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27212799/

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 [Internet]. 2021 Apr 1;70(2):235–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33168485/

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

Johnston D, Smith R. Hereditary angioedema: Special considerations in children. Allergy Asthma Proc [Internet]. 2020;41(Suppl 1):S43–6. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33109326

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

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.

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/

MacGinnitie A. Pediatric hereditary angioedema. Pediatr Allergy Immunol [Internet]. 2014;25(5):420–7. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24313851

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 [Internet]. 2020;15:221. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32843072/

Maurer M, Aberer W, Caballero T, Bouillet L, Grumach AS, Botha J, et al. The Icatibant Outcome Survey: 10 years of experience with icatibant for patients with hereditary angioedema. Clin Exp Allergy [Internet]. 2022;52(9):1048–58. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35861129

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 [Internet]. 2024;12(1):201-211.e6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37730089/

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. Available from: https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551(22)00003-5/fulltext

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

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

Orladeyo-JPI. Orladeyo capsules 150 mg [Internet]. OrphanPacific, Inc.; 2024 [cited 2024 June 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

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 [Internet]. 2000;106(6):1147–54. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11112899

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.

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

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. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8614740

Savarese L, 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 [Internet]. 2018;13(1):115. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6043996/pdf/13023_2018_Article_871.pdf

Savarese L, Mormile I, Bova M, Petraroli A, Maiello A, Spadaro G, et al. Psychology and hereditary angioedema: A systematic review. Allergy Asthma Proc [Internet]. 2021;42(1):e1–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33404395

Tachdjian R, Desai B, Ray T, Richardson K. Disease and Treatment Burden of Hereditary Angioedema (HAE) in Pediatric Patients: Assessment by Caregivers. AAAAI [Internet]. 2023; Available from: https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(22)02079-6/fulltext

Yakaboski E, Motazedi T, Banerji A. Hereditary angioedema: Special considerations in women. Allergy

Asthma Proc [Internet]. 2020;41(6):S47–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33109327/

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/

Yamamoto B, Ohsawa I, Toriumi S, Matsuyama M, Saito T, Shimizu T, et al. A nationwide questionnaire-based surveillance on pediatric hereditary angioedema in Japan. Pediatr Int. 2025;67:e70077..

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

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

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 [Internet]. 2013;1(5):458–67. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24565617

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