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
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.1 緒言

株式会社オーファンパシフィック

目次

頁
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表 3
2.6.1 緒言 3
2.6.1.1 参考文献 3

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

今回の本邦での承認申請 は、オラデオ®（ベロトラルスタット）の適応を、2 歳以上の患者における急性遺伝性血管性浮腫（HAE）発作の発症抑制に拡大するためのものである。

小児患者における HAE の分子メカニズムと症状の現れ方は成人と同様である。成人及び小児患者のいずれにおいても、顔、咽頭、舌、消化管、四肢、又は生殖器における痛みを伴う皮下又は粘膜下浮腫の再発性で予測不可能な急性発作が生じる。治療を施さない場合、発作は最大 5 日間続くことがあり、致命的となる可能性がある[Frank MM, 2006]。HAE 発作の頻度と重症度は、全ての年齢層で個人間及び個人内で著しいばらつきがある。成人及び小児患者の両方において、発作の頻度が稀な患者もいれば数日置きに発作が起きる患者もいる[Bork K, 2006]; [Zuraw B, 2011]。HAE を持つ成人と比較して、11 歳以下の小児患者では喉頭浮腫はあまり一般的でない[Bork K, 2003]が、年齢に関わらず上気道に関わる HAE 発作は潜在的に命に関わるものである。Bork らは、9 歳の男児で最初の症状にして致命的となった喉頭浮腫の症例を、最も若くて 3 歳の小児患者における喉頭浮腫の症例を報告している[Bork K, 2000]; [Bork K, 2003]。患者のほぼ半分が 18 歳までに上気道発作を経験する[MacGinnitie A, 2014]。

経口投与用のベロトラルスタットコーティング顆粒剤（以下、顆粒剤）は、有効成分であるベロトラルスタット塩酸塩と、賦形剤としてプレゼラチン化デンプン、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を含み、これらはカプセル製剤と同じ成分かつ同じ割合である。顆粒のコアは、味をマスクする目的で Eudragit® E PO ReadyMix White でコーティングされている。ベロトラルスタットの構造式を図 2.6.1-1 に示す。

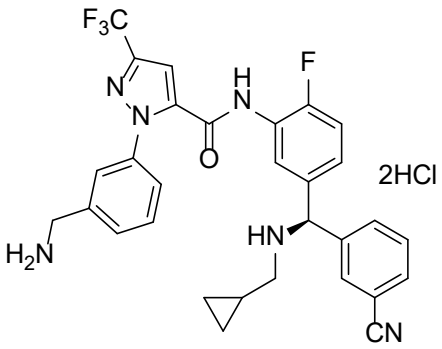


図 2.6.1-1 ベロトラルスタット塩酸塩の構造

成人及び 12 歳以上の小児に対して示されたのと同様に、経口投与可能な低分子であるベロトラルスタットによるカリクレインの持続的な抑制により、HAE を持つ、より若い小児患者にとって発作の頻度を減少させ、意義のある治療効果を提供することが期待される。

2.6.1.1 参考文献

- Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. Am J Med. 2006;119(3):267–74.
- Bork K, Ressel N. Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. Transfus Apher Sci. 2003;29(3):235–8.

・ 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.
・ Frank MM. Hereditary Angioedema: The Clinical Syndrome and its Management in the United States. Immunol Allergy Clin North Am. 2006;26(4):653–68.
・ MacGinnitie A. Pediatric hereditary angioedema. Pediatr Allergy Immunol. 2014;25(5):420–7.
・ Zuraw B, Christiansen S. Pathophysiology of hereditary angioedema. Am J Rhinol Allergy. 2011;25(6):373–8.

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
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.2 薬理試験の概要文

株式会社オーファンパシフィック

2.6.2 薬理試験の概要文

本申請において新規の薬理試験は実施しなかった。

ベロトラルスタット塩酸塩
オラデオ®顆粒分包 72 mg
オラデオ®顆粒分包 96 mg
オラデオ®顆粒分包 108 mg
オラデオ®顆粒分包 132 mg

第 2 部 CTD の概要
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.3 薬理試験概要表

株式会社オーファンパシフィック

2.6.3 薬理試験概要表

本申請において新規の薬理試験は実施しなかった。