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
2.6.4 薬物動態試験の概要文

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）
AUC	area under the concentration vs. time curve	濃度対時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24}$	AUC from time 0 to 24 hours post dose	ゼロから 24 時間までの濃度対時間曲線下面積
AUC_{tlast}	AUC from the start of dose administration to the last observed quantifiable concentration	投与開始から定量可能な濃度までの AUC
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
eCTD	electronic Common Technical Document	電子化コモン・テクニカル・ドキュメント
HAE	hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態学
PND	postnatal day	出生後の日数
QD	once daily	1 日 1 回
R_{AUC}	AUC from T1 to T2 after repeat doses divided by AUC from T1 to T2 during the initial dosing interval	反復投与後の T1 から T2 までの AUC を初回投与後の T1 から T2 までの AUC で除したもの
T1	Time 1	時間 1
T2	Time 2	時間 2
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
T_{max}	time to maximum concentration	最高濃度到達時間

目次

頁
略号一覧表 2
2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 4
2.6.4.3 吸収 4
2.6.4.3.1 単回投与試験 4
2.6.4.3.2 反復投与試験 4
2.6.4.3.2.1 幼若動物を用いた試験 5
2.6.4.3.2.1.1 幼若ラットを用いた 7 日間反復強制経口投与（忍容性）及び 28 日間反復強制経口投与試験（用量設定試験） 5
2.6.4.3.2.1.2 幼若ラットを用いた 7 週間反復経口投与試験（4 週間の回復期間を含む） 5
2.6.4.4 分布 6
2.6.4.5 代謝 6
2.6.4.6 排泄 6
2.6.4.7 薬物動態学的相互作用 6
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 6
2.6.4.9 考察及び結論 6
2.6.4.10 図表 6
2.6.4.11 参考文献 7

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

2 歳以上の患者における急性遺伝性血管性浮腫（HAE）発作の発症抑制を目的とした BCX7353（ベロトラルスタット; オラデオ®）の使用を支持するための非臨床試験として、幼若ラットを用いた 2 つの毒性試験の中で薬物動態を検討した。すなわち 7 日間の忍容性試験及び 28 日間の用量設定試験（試験番号 [■■■319]）、と 7 週間の本試験（4 週間の回復期間を含む : 試験番号 [■■■333]）の 2 試験である。過去に成熟ラットで実施した試験と同様に、これらの幼若ラット試験では水に溶解した BCX7353 の製剤を経口投与し、全ての用量は遊離塩基体としての量で示した。

吸収

単回投与試験

新たな試験は実施しなかった。

反復投与試験

幼若ラットに反復投与した場合の BCX7353 の PK を評価した。ラットにおける 28 日間の用量設定試験及び 7 週間の幼若動物を用いた毒性試験（本試験）のいずれにおいても、BCX7353 の曝露（最大濃度 [C_{max}]又は時間 0 から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積 [AUC_{0-24}]）に明らかな性差は認められなかった。BCX7353 を幼若ラットに一日一回（QD）経口投与した場合、以前実施した成熟ラットにおける反復投与試験と同様に、BCX7353 の C_{max} 及び AUC_{0-24} 値は用量の増加に伴って増加し、7 週間の幼若ラット試験においては蓄積性も認められた。以前の成熟ラット 26 週間反復投与試験で観察された蓄積と比較して、幼若動物における蓄積は成熟動物よりも高かった。

分布

新たな試験は実施しなかった。

代謝

新たな試験は実施しなかった。

排泄

新たな試験は実施しなかった。

薬物相互作用試験

新たな試験は実施しなかった。

2.6.4.2 分析法

分析法については、前回の申請時の申請資料（eCTD）の M2.6.4.2 に記載した、毒性試験及び *in vivo* 安全性薬理での BCX7353 の血漿中濃度及び投与液分析での分析法を参照されたい。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与試験

新たな試験は実施しなかった。

2.6.4.3.2 反復投与試験

後に示す幼若動物を用いた試験を除き、新たな試験は実施しなかった。

2.6.4.3.2.1 幼若動物を用いた試験

2.6.4.3.2.1.1 幼若ラットを用いた 7 日間反復強制経口投与（忍容性）及び 28 日間反復強制経口投与試験（用量設定試験）

［試験番号：[redacted]319、資料番号：4.2.3.5.4.1］

雌雄 Wistar-Han 系幼若ラットの 28 日間の用量設定試験における BCX7353 の暴露を評価した。性別/群あたり、8 匹のラットを用い、生後 21 日目（PND 21）から 48 日目（PND 48）まで、BCX7353 を 0（媒体対照；超純水）、5、20、又は 50 mg/kg/日の用量で強制経口投与した。さらに、トキシコキネティクス（TK）評価のために、媒体群として雌雄各 4 匹、及び各 BCX7353 投与群として雌雄各 10 匹に同様に投与した。媒体投与 TK 動物からは、PND 21 の投与 1 時間後及び PND 48 の投与 1 時間及び 4 時間後に血液を採取し、BCX7353 投与 TK 動物からは PND 21 及び 48 の投与前及び投与 1、2、4、8、24 時間後に、各時点各群雌雄 2 匹ずつ（PND21 は 3 コホート、PND48 は 2 コホート）となるように交互に血液を採取した。TK パラメータは、血漿中の BCX7353 濃度から併合解析で算出した。

BCX7353 を投与した際の忍容性は良好であった。試験デザインの詳細及び毒性評価の結果は最終報告書に記載しており、また、［M2.6.6.6.1.1］に要約した。

最大血漿濃度到達時間（T_{max}）は投与後 1 時間から 4 時間の間であった。5 mg/kg/日群の雌では、PND 21 の投与 2 時間後に大部分のサンプルが定量下限を下回ったため、TK の評価は 20 及び 50 mg/kg/日群に対して行った。BCX7353 の全身暴露において、明らかな性差は認められなかった（C_{max} 及び AUC_{tlast} [線形補間法を用いた線形台形法で計算した、投与開始から定量可能な最終時点までの AUC]に基づく）。雌：雄の比は、C_{max} で 1.39 から 1.57、AUC_{tlast} で 1.01 から 1.72 の範囲であった。20 から 50 mg/kg/日の範囲において、BCX7353 の暴露は PND 21 及び 48 の両方でおおむね用量比例的に増加した。20 及び 50 mg/kg/日群の双方において、PND 48 の AUC_{tlast} は PND 21 と比較して明らかな差は無かった。反復投与後の時間 1（T1）から時間 2（T2）までの AUC を初回投与後の T1 から T2 までの AUC で割った値（R_{AUC}）は、それぞれ 0.849 及び 1.11 であった。

PND 21 及び 48 の TK パラメータの要約は概要表［M2.6.5.4］に示した。

2.6.4.3.2.1.2 幼若ラットを用いた 7 週間反復経口投与試験（4 週間の回復期間を含む）

［試験番号：[redacted]333、資料番号：4.2.3.5.4.2］

雌雄の幼若ラットを用いた 7 週間反復経口投与毒性試験（本試験）における BCX7353 の暴露を評価した。各群雌雄 19 から 21 匹のラットを用い、PND 21 から 69 までの 7 週間、BCX7353 を 0（媒体対照；脱イオン水）、5、20、又は 50 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回（QD）強制経口投与した。7 週間の投与後、各群雌雄 10 匹の動物を 4 週間の回復期間に供した。さらに、TK 評価のために、媒体群として雌雄各 3 匹、及び各 BCX7353 投与群として雌雄各 9 匹に同様に投与し、PND 21 及び PND 69 に TK 評価した。詳細な試験デザイン及び毒性評価の結果は最終報告書に記載し、［M2.6.6.6.1.2］に要約した。

PND 21 及び 69 の BCX7353 の TK パラメータの要約を表 2.6.4-1 に示した。TK 評価の結果、BCX7353 は投与後 24 時間まで血漿中で定量可能であり、T_{max} は 1 から 4 時間の間であった。BCX7353 の全身暴露には明らかな性差はなかった。幼若ラットへ BCX7353 を 1 日 1 回経口投与した場合、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ 値は、PND 21 及び 69 のいずれにおいても、用量の増加に伴い用量

比例以上に増加した。また、幼若ラットにおける BCX7353 の反復投与後の AUC_{0-24} は、初回投与後よりも高かった。反復投与後と初回投与後の AUC_{0-24} の比は、5、20、及び 50 mg/kg でそれぞれ 5.85、3.26、及び 2.99 であった。

表 2.6.4-1 幼若ラットに BCX7353 を投与したときの TK パラメータ（雌雄併合）

Dose (mg/kg)	Day (PND)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng•h/mL)	R_{AUC}[a]
5	21	7.43	1	130	NA
	69	58.4	2	764	5.85
20	21	161	4	1560	NA
	69	384	1	5080	3.26
50	21	382	2	5620	NA
	69	1170	2	16,800	2.99

Abbreviations: AUC = area under the concentration vs. time curve; AUC_{0-24} = AUC from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum concentration; NA = not applicable; PND = postnatal day; R_{AUC} = AUC from T1 to T2 after repeat doses divided by AUC from T1 to T2 during the initial dosing interval; T1/T2 = Time 1/Time 2; T_{max} = time to maximum concentration.
[a]: $R_{AUC} = AUC_{0-24\ PND\ 69}/AUC_{0-24\ PND\ 21}$.

PND 21 と PND 69 の TK パラメータを概要表［M2.6.5.4］に示した。

2.6.4.4 分布
新たな試験は実施しなかった。

2.6.4.5 代謝
新たな試験は実施しなかった。

2.6.4.6 排泄
新たな試験は実施しなかった。

2.6.4.7 薬物動態学的相互作用
新たな試験は実施しなかった。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験
新たな試験は実施しなかった。

2.6.4.9 考察及び結論
2 歳以上の患者における HAE 発作の発症抑制を目的とした BCX7353 の使用を支持するための非臨床試験として以下の試験を実施した：すなわち 7 日間の忍容性及び 28 日間の用量設定試験（試験番号［[redacted]319］）、と 7 週間の本試験（試験番号［[redacted]333］）である。

以前に実施した BCX7353 の毒性試験と同様に、幼若ラットを用いた毒性試験には水を媒体とした BCX7353 の製剤を使用した。その結果、以前の成熟ラットを用いた試験と同様に、幼若ラットにおいて BCX7353 は良好に吸収され、T_{max} は 1 から 4 時間であった。また、反復投与後全ての用量で蓄積が確認された。幼若ラットにおける薬物動態は、以前実施した成熟ラットに BCX7353 を投与した際に観察された蓄積プロファイルと類似しており、幼若動物を用いた毒性試験により、2 歳以上の患者における急性 HAE 発作の発症抑制のための BCX7353 の使用が支持される。

2.6.4.10 図表
図表は本文中に示した。

2.6.4.11 参考文献

参考文献無し。

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

2.6.5 薬物動態試験概要表

株式会社オーファンパシフィック

目次

頁
2.6.5 薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 4
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 4
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 4
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 6
2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合 6
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 6
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 6
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 6
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 6
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 6
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 6
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 6
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 6
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 6
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 6

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

Overview			Test Article: Berotralstat Hydrochloride		
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Location**
28-Day DRF	Rats	Oral	[redacted]	[redacted]319	4.2.3.5.4.1
7-week toxicity	Rats	Oral	[redacted]	[redacted]333	4.2.3.5.4.2

DRF: dose range finding

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

新たな試験は実施しなかった。

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

新たな試験は実施しなかった。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

2 歳以上の患者における急性遺伝性血管性浮腫発作の発症抑制のための BCX7353 の使用を支持するための反復投与試験を示す。

表 2.6.5-1 [redacted]379 幼若ラットを用いた 7 日間反復強制経口投与（忍容性）及び 28 日間反復強制経口投与試験（用量設定試験）

Report Title		**Study Type**	**Test Article**	**Report Number**
A 7-day Tolerability and 28-Day Dose Range-Finding Study of BCX7353 by Oral Gavage in Juvenile Rats		Repeat-Dose Toxicokinetics	BCX7353	[redacted]319
Species/strain		Wistar-Han IGS		
Method of administration		Oral gavage		
Vehicle/formulation		Ultrapure water		
Feeding condition		Not fasted		
Sample		Plasma		
Analyte		BCX7353		
Assay		LC-MS/MS		
28-day study:				
Dose (mg/kg/day)		**5**	**20**	**50**
Sex/no. of animals		**M/4; F/4**	**M/4; F/4**	**M/4; F/4**
PK parameters				
C_{max} (ng/mL)	Day 1	29.4	343	514
	Day 28	35.3	258	733
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	Day 1	245	3940	8390
	Day 28	313	3360	9300

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration vs. time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum concentration; F = female; IGS = International Genetic Standardization; LC-MS/MS = high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry; M = male; no. = number; PK = pharmacokinetic; PND = postnatal day.
[a] Sexes combined; 3 animals/time for 6 timepoints on either Day 1 or 28 (PND 21 and 49).

表 2.6.5-2 幼若ラットを用いた 7 週間反復経口投与試験（4 週間の回復期間を含む）

Report Title		**Study Type**		**Test Article**		**Report Number**	
A 7-Week Study of BCX7353 by Oral Gavage in Juvenile Rats with a 4-Week Recovery Period		Repeat-Dose Toxicokinetics		BCX7353		[redacted]333	
Species/strain		Wistar-Han					
Method of administration		Oral gavage					
Vehicle/formulation		Deionized water					
Feeding condition		Not fasted					
Sample		Plasma					
Analyte		BCX7353					
Assay		LC-MS/MS					
Dose (mg/kg/day)		**5**		**20**		**50**	
Sex/no. of animals		**M/9**	**F/9**	**M/9**	**F/9**	**M/9**	**F/9**
TK parameters[a]							
C_{max} (ng/mL)	Day 1	12.7	6.96	136	186	372	460
	Day 49	32.5	85.6	319	482	1110	1340
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	Day 1	204	57.1	1260	1840	5480	5760
	Day 49	435	1090	4720	5510	14800	18800
AUC_{0-24}/D (ng•h/mL/mg/kg)	Day 1	40.8	11.4	63.2	91.8	110	115
	Day 49	86.9	219	236	275	296	376
T_{max} (h)	Day 1	1	4	4	4	1	2
	Day 49	4	2	1	1	2	1
R_{AUC} (Ratio)[b]	Day 49	2.13	19.1	3.73	3.00	2.70	3.26

Abbreviations: AUC = area under the concentration vs. time curve; AUC_{0-24} = AUC from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum concentration; D = dose; F = female; LC MS/MS = high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry; M = male; no. = number; PND = postnatal day; R_{AUC} = AUC from T1 to T2 after repeat doses divided by AUC from T1 to T2 during the initial dosing interval; T1/T2 = Time 1/Time 2; TK = toxicokinetic; T_{max} = time to maximum concentration.

[a]: Day 1 and Day 49 correspond to PND 21 and PND 69, respectively.

[b]: $R_{AUC} = AUC_{0-24\ Day49}/AUC_{0-24\ Day1}$.

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

新たな試験は実施しなかった。

2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合

新たな試験は実施しなかった。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

新たな試験は実施しなかった。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

新たな試験は実施しなかった。

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

新たな試験は実施しなかった。

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

新たな試験は実施しなかった。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

新たな試験は実施しなかった。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

新たな試験は実施しなかった。

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

新たな試験は実施しなかった。

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

新たな試験は実施しなかった。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

新たな試験は実施しなかった。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

新たな試験は実施しなかった。