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

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

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）
BCX7353	berotralstat	ベロトラルスタット
eCTD	electronic common technical document	電子化コモン・テクニカル・ドキュメント
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
304 試験	Study BCX7353-304	BCX7353-304 試験

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要 4
2.7.1.1 背景及び概要 4
2.7.1.1.1 緒言 4
2.7.1.1.2 製剤開発の概要 4
2.7.1.1.3 バイオアナリシス 4
2.7.1.1.3.1 血漿のバリデーション及びバイオアナリシス 4
2.7.1.1.3.1.1 304 試験 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.3.1 In Vitro 溶出特性 5
2.7.1.3.2 投与と食事の関係 5
2.7.1.4 付録 6

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

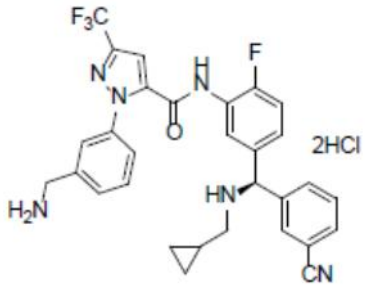
2.7.1.1　背景及び概要

2.7.1.1.1　緒言

ベロトラルスタット（BCX7353、(*R*)-1-(3-(aminomethyl)phenyl)-*N*-(5-((3-cyanophenyl)((cyclopropylmethyl)amino)methyl)-2-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide dihydrochloride）は血漿カリクレインの阻害薬である。構造式を図 2.7.1-1 に示す。

ベロトラルスタットのコーティング顆粒分包製剤は 1 日 1 回、食後又は食事とともに経口投与する。

図 2.7.1-1　ベロトラルスタットの構造式



2.7.1.1.2　製剤開発の概要

カプセル製剤については、オラデオカプセル初回承認時電子化コモン・テクニカル・ドキュメント（eCTD）M2.7.1.1.3 を参照のこと。ベロトラルスタットカプセル製剤の溶出特性の分析手順及び分析法バリデーションに関する詳細は、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M3.2.P.5.2.3 及び 3.2.P.5.3.2 を参照のこと。

経口投与用のベロトラルスタット顆粒製剤（本剤）は、2 歳以上の患者への投与に柔軟に対応できるように、年齢に適した剤形として開発されている。各顆粒中にベロトラルスタット 6 mg を含有する。本剤は、有効成分であるベロトラルスタット二塩酸塩と、賦形剤であるアルファ一化デンプン、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で構成されている。これらの成分はカプセル製剤と同一の成分であり、同じ比率で含まれている。

本剤のコアは、味をマスクするため、Eudragit® E PO ReadyMix White によりコーティングされている［3.2.P.2.2］。

2.7.1.1.3　バイオアナリシス

バイオアナリシスについては、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.1.1.5 を参照のこと。

2.7.1.1.3.1　血漿のバリデーション及びバイオアナリシス

2.7.1.1.3.1.1　304 試験

BCX7353-304 試験（304 試験）における血漿中薬物濃度は、[redacted] 社（[redacted], [redacted], [redacted] [redacted]）による液体クロマトグラフィー　タンデム質量分析を使用し、バリデート済みアッセイ（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M5.3.1.4Report[redacted]284QB02 を参照のこと）により測定した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

過去の生物薬剤学試験の要約については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.1.2 を参照のこと。本剤を対象とした生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 In Vitro 溶出特性

過去の試験で得られた in vitro 溶出試験結果については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.1.3.1 を参照のこと。本申請に際して in vitro 溶出特性を評価するための新たな生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.3.2 投与と食事の関係

ベロトラルスタットの薬物動態（PK）に対する食事の影響を評価するために実施した過去の臨床薬理試験については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.1.3.2 を参照のこと。過去の試験において、PK に対する食事の影響はないことが示されている。304 試験で投与されたベロトラルスタットの市販用顆粒剤は、即放性ハードゼラチンカプセルの代わりに即放性フィルムコーティングが用いられていること以外は既承認のカプセル製剤と同一の成分で構成されているため、ベロトラルスタットを用いた過去の試験で得られた食事の影響の評価結果を顆粒剤にも適用できると考えられた。そのため、本剤を用いた食事の影響を評価する試験は実施していない。20■ 年 ■ 月 ■ 日に実施した医薬品■■■■■相談（オーファン）［20■ 年 ■ 月 ■ 日付医薬品■■■■■相談（オーファン）機構見解］における医薬品医療機器総合機構（PMDA）との合意に基づき、304 試験で被験者及び治験責任医師に指示した方法に合わせて、本剤は食後又は食事とともに服用することを添付文書に記載する。

2.7.1.4 付録

該当なし。

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

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理の概要

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）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
API	active pharmaceutical ingredient	原薬
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
$AUC_{0\text{-last}}$	AUC from time 0 to the last measurable timepoint	0 時間から最終測定可能時間までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}6}$	AUC from time 0 to 6 hours post dosing	0 時間から投与後 6 時間までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24,ss}$	AUC from time 0 to 24 hours at steady state	定常状態での 0 時間から投与後 24 時間までの濃度－時間曲線下面積
$C_{ave,ss}$	average plasma concentration at steady state	定常状態における平均血漿中濃度
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
CI	confidence interval	信頼区間
C_{last}	last measurable concentration	最終測定可能濃度
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	トラフ血漿中濃度
$C_{trough,ss}$	trough plasma concentration at steady state	定常状態におけるトラフ血漿中濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
%CV	percent coefficient of variation	変動係数パーセント
EC_{50}	half-maximal effective concentration	50%有効濃度
eCTD	electronic Common Technical Document	電子化コモン・テクニカル・ドキュメント
EU	European Union	欧州連合
GM	geometric mean	幾何平均値
HAE	hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
Q/F	apparent intercompartmental clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
QD	once daily	1 日 1 回
QoL	quality of life	生活の質
ΔΔQTcF	placebo-adjusted, baseline-corrected QT interval corrected using Fridericia's method	Fridericia 補正法を用いてプラセボ及びベースラインで補正 た QT 間隔
RSE	relative standard error	相対標準誤差

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）
SOC	standard of care	標準治療
T_{max}	time to C_{max}	C_{max} 到達時間
UK	United Kingdom	英国
US	United States	米国
Vc/F	apparent central volume of distribution	見かけの中心コンパートメント分布容積
Vp/F	apparent peripheral volume of distribution	見かけの末梢コンパートメント分布容積

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.2 臨床薬理の概要 6
2.7.2.1 背景及び概要 6
2.7.2.1.1 疾患の背景 6
2.7.2.1.2 遺伝性血管性浮腫の治療におけるカリクレイン阻害の科学的根拠 6
2.7.2.1.3 ベロトラルスタットの臨床薬理開発プログラム 7
2.7.2.1.4 臨床薬理試験の概観 8
2.7.2.1.5 カリクレインの阻害及びベロトラルスタットの目標トラフ濃度の根拠 9
2.7.2.1.6 ヒトの生体試料を用いた非臨床試験の概観 10
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.2.2.1 薬物動態 11
2.7.2.2.1.1 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顆粒剤の薬物動態（304 試験） 11
2.7.2.2.2 薬力学及び薬物動態／薬力学関連性 13
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.2.3.1 臨床薬物動態 14
2.7.2.3.2 薬物動態／薬力学関係 21
2.7.2.3.3 母集団薬物動態 21
2.7.2.3.3.1 成人及び 12 歳以上の小児患者における母集団薬物動態 21
2.7.2.3.3.2 304 試験における 2 歳以上 12 歳未満の小児患者での用量の予測 22
2.7.2.3.3.3 2 歳以上 12 歳未満の小児患者の母集団薬物動態 23
2.7.2.3.3.3.1 方法 23
2.7.2.3.3.3.2 結果 25
2.7.2.3.3.3.3 体重とベロトラルスタット曝露量の関係 27
2.7.2.3.3.3.4 304 試験と同じ投与計画による 2 歳以上 12 歳未満の小児患者のベロトラルスタット曝露量のシミュ ーション 29
2.7.2.3.3.3.5 推奨用法用量投与時の 2 歳以上 12 歳未満の小児患者のベロトラルスタット曝露量のシミュレーション 31
2.7.2.3.4 薬物動態に影響する因子 35
2.7.2.3.4.1 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 35
2.7.2.3.4.1.1 304 試験で得られた薬物動態データの日本人小児 HAE 患者への適用可能性 36
2.7.2.3.4.2 薬物動態に対する外因性要因の影響 37
2.7.2.3.4.3 内因性及び外因性要因に基づくベロトラルスタットの用量調節を不要とする根拠 37
2.7.2.3.4.4 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根拠 37
2.7.2.3.4.4.1 体重 24 kg 以上 32 kg 未満及び 32 kg 以上 40 kg 未満の小児患者における推奨用量の根拠 40
2.7.2.3.4.4.2 体重 15 kg 以上 24 kg 未満の小児患者における臨床用量の根拠 41
2.7.2.3.4.4.3 体重 40 kg 以上の小児患者における推奨用量の根拠 42

2.7.2.4 特別な試験 46
2.7.2.5 考察と結論 47
2.7.2.6 参考文献 49
2.7.2.7 付録 51
感情的ストレス 53
社会的機能 53
学校関連の考慮事項 53

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概要

成人及び 12 歳以上の小児患者を対象とするベロトラルスタットの臨床薬理開発プログラムの背景情報及び概要については、オラデオカプセルの日本における新医薬品承認申請時の電子化コモン・テクニカル・ドキュメント（eCTD）M2.7.2.1 に記載する。

本新医薬品承認申請は以下のとおり、オラデオ®（ベロトラルスタット：BCX7353）の効能拡大を支持する。オラデオの適応症は 2 歳以上の患者における遺伝性血管性浮腫（HAE）の急性発作の発症抑制である。2 歳以上 12 歳未満の小児患者に対する体重別の推奨用量はベロトラルスタットコーティング顆粒剤 132 mg（40 kg 以上）、108 mg（32～40 kg 未満）、96 mg（24～32 kg 未満）、72 mg（15～24 kg 未満）であり、1 日 1 回（QD）食後又は食事とともに経口投与する。

2.7.2.1.1 疾患の背景

成人及び 12 歳以上の小児における HAE 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 M2.7.2.1.1 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 歳から 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 歳以上の青年期患者での HAE の病態生理と類似していることから、成人及び 12 歳以上の青年期患者の臨床試験で認められた有効性を小児患者に外挿可能であることについて医薬品医療機器総合機構（PMDA）から助言を得た（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）。

年齢にかかわらず、HAE 患者の病態生理は同じである。*SERPING1* 遺伝子の変異により、C1 エステラーゼインヒビターの減少又は機能不全が生じ、ブラジキニン濃度が上昇することで、組織浮腫のエピソードを自然に引き起こす可能性がある[Kaplan, 2010]。

小児患者での HAE の症状は成人と似ている。成人及び小児患者はいずれも、再発性で予測不能の急性発作として顔、喉頭、舌、消化管、四肢又は生殖器の皮下又は粘膜下に有痛性浮腫を発現し、治療しなければ最長 5 日間持続し、死に至ることもある[Frank, 2006]。HAE の臨床症状も似ており、例えば小児患者集団（n＝15）における HAE 発作の部位が報告されている（腹部、末梢及び喉頭発作を 1 回以上発現した小児患者はそれぞれ 93%、73%及び 27%）[Nanda, 2015]。成人 80 例を対象とした試験では、腹部、末梢及び喉頭発作（喉頭部、頸部又は食道部を含む）がそれぞれ 81.5%、85.2%及び 28.4%の患者に発現し[Magerl, 2020]、HAE は小児患者と成人で同様の症状プロファイルを示した。

成人及び小児において、HAE の症状の頻度及び重症度は個体間及び個体内で大きく変動し、発作の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]。喉頭浮腫は 11 歳以下の HAE 小児患者では成人患者と比較して少なかったが[Bork, 2003]、上気道の HAE 発作は年齢に関係なく生命を脅かす可能性がある。9 歳の男児で初期症状として致命的な喉頭浮腫及び 3 歳の小児患者に発現した喉頭浮腫が報告されている[Bork, 2000][Bork, 2003]。患者の半数近くが 18 歳までに上気道発作を発現する[MacGinnitie, 2014]。

2.7.2.1.2 遺伝性血管性浮腫の治療におけるカリクレイン阻害の科学的根拠

オラデオカプセルの初回承認時 eCTD M2.7.2.1.2 を参照のこと。

ベロトラルスタットは経口カリクレイン阻害薬（すなわち、ブラジキニンを生成する酵素の阻害薬）であることから、2 歳以上 12 歳未満の小児患者は、ベロトラルスタットを投与して同様の

薬物曝露が得られれば成人及び 12 歳以上の小児患者と同様の効果が期待される。また、異なる年齢群でカリクレイン濃度に影響を及ぼす可能性のある発達学的又は個体発生学的因子は特定されていない。したがって、PMDA の同意のもと（20■ 年■ 月■ 日付医薬品■ ■ [redacted]相談（オーファン）対面助言記録）、2 歳以上 12 歳未満の小児被験者を対象とした開発プログラムは、医薬品規制調和国際会議（ICH）E11A「小児用医薬品開発における外挿」ガイドライン（以下、「ICH E11A」）[ICH, 2024]に従って、成人において臨床的ベネフィットを示すことが確認されている曝露量と同様の曝露量を本年齢群で達成することを基本としている。

2.7.2.1.3 ベロトラルスタットの臨床薬理開発プログラム

ベロトラルスタットの臨床薬理プログラムに関する情報は、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.2.1.3 を参照のこと。

本項に記載するとおり、追加の臨床試験 1 試験のデータは、ベロトラルスタット顆粒剤を年齢に応じた用法・用量（柔軟な投与を許容）で投与したときの臨床薬理から 2 歳以上の小児患者に投与できることを裏付けている。

本概要には、2 歳以上 12 歳未満の HAE 小児患者を対象とする第 III 相薬物動態（PK）試験［BCX7353-304 試験（304 試験）］の PK に関する結果を含めた（表 2.7.2-1）。

医薬品■ ■ [redacted]相談（オーファン）において、PMDA は、ICH E11A に記載されている用量選択のための PK 及び安全性アプローチ（すなわち、成人集団における有効かつ安全な曝露量に一致させる）[ICH, 2024]を申請者が使用することに同意した。さらに PMDA は、母集団薬物動態（PPK）解析及びその他のデータから得られた 150 mg カプセル製剤を投与した場合の成人患者における曝露量に基づいて小児患者の申請用法・用量を設定する方針は可能であるとの見解を示した［20■ 年■ 月■ 日付医薬品[redacted]相談（オーファン）機構見解］。この戦略に従った推奨用法・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、PMDA は、日本人小児患者を対象とした試験実施を別途実現することが困難であることを考慮し、日本人患者への結果の適用可能性について十分な妥当性が示されれば、海外の 304 試験の中間データを日本における承認申請の裏付けとして受け入れ可能であるとの見解を示した。この臨床パッケージに対するアプローチは、「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]とも一致している。304 試験の PK データの日本人集団への適用可能性に関する妥当性は 2.7.2.3.4.1.1 に記載して る。このデータの適用可能性を裏付ける完全な根拠については［2.5.3.2.2］を参照のこと。

表 2.7.2-1 臨床薬理を評価した試験

Study Number	Study Design	Key Clinical Pharmacology Endpoint(s)
Study 304	Phase 3, single-arm, open-label study to evaluate the PK of berotralstat in pediatric participants 2 to < 12 years of age with HAE	Characterization of the PK profile of berotralstat in pediatric participants 2 to < 12 years of age

Abbreviations: HAE = hereditary angioedema; PK = pharmacokinetics.

304 試験の安全性データの要約は M2.7.4 に示す。ベロトラルスタットの非臨床 PK に関する詳細情報は M2.6.4 に示す。304 試験の有効性データの要約は M2.7.3 に示す。

2.7.2.1.4 臨床薬理試験の概観

ベロトラルスタットカプセル製剤の臨床薬理の要約については、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。以下に特段の記載がない限り、オラデオカプセル承認申請時に記載した臨床薬理学的特性は、小児患者への顆粒剤の使用にも適用できると考えられる。

本項には、2 歳以上の小児 HAE 患者を対象とする実施中の第 III 相 PK 試験（304 試験）の PK に関する結果を記載する。

2 歳以上 12 歳未満の小児患者における特定の内因性要因（腎機能障害、肝機能障害、年齢、体重及び人種／日本人）に関する考察を表 2.7.2-2 に示す。

表 2.7.2-2 ベロトラルスタット顆粒剤の臨床薬理の要点：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 capsule (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 capsule (reference)</td><td>Adults</td><td>Reference</td><td>Reference</td></tr>
<tr><td>132 mg granule[b]</td><td>≥ 40 kg</td><td>1.18</td><td>1.19</td></tr>
<tr><td>108 mg granule[b]</td><td>32 to < 40 kg</td><td>1.08</td><td>1.17</td></tr>
<tr><td>96 mg granule[b]</td><td>24 to < 32 kg</td><td>1.08</td><td>1.24</td></tr>
<tr><td>72 mg granule[c]</td><td>15 to < 24 kg</td><td>0.95</td><td>1.17</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	[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 capsule. 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 capsule. 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 = pediatric; PK = pharmacokinetic; PPK = population pharmacokinetic; QD = once daily; Study 304 = BCX7353-304; US = United States.

2.7.2.1.5 カリクレインの阻害及びベロトラルスタットの目標トラフ濃度の根拠

ベロトラルスタットによるカリクレイン阻害及び目標トラフ血漿中濃度（C_{trough}）に関する情報は、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.2.1.5 を参照のこと。

20■ 年■ 月■ 日に実施した医薬品■■■■■相談（オーファン）で検討されたように、2 歳以上 12 歳未満の HAE 小児患者は、ベロトラルスタットを投与して同様の全身曝露が得られれば成人及び 12 歳以上 18 歳未満の小児患者と同様の効果が期待される（20■ 年■ 月■ 日付医薬品■■■■■相談（オーファン）対面助言記録）。

無作為化二重盲検プラセボ対照試験である 301 試験において、ベロトラルスタット 150 mg QD を投与された日本人成人被験者では、110 mg QD を投与された被験者と比較して、一貫して薬物

濃度が高く、50%有効濃度（EC_{50}）の 4 倍超及び 6 倍超の濃度を維持した被験者の割合が高かった（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.2.2.1.3.1）。同様に、成人及び 12 歳以上の小児患者を対象にしたプラセボ対照の 302 試験（非日本人被験者を対象とした無作為化グローバル第 III 相試験）で、ベロトラルスタット血漿中濃度及びカリクレイン阻害の程度は、平均濃度が ex vivo の EC_{50} の 6 倍以上であった被験者の割合（%）及び 50%を超える阻害を示した被験者の割合（%）を指標とした場合、いずれも 150 mg 群で 110 mg 群よりも高値を示した（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.2.2.1.3.5）。150 mg 群ではベロトラルスタット濃度が高く、カリクレイン阻害が大きかったため、治療効果が 110 mg 群よりも大きかった（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.2.2.2.2.3.2）。

上記理由により、十分なカリクレイン阻害を確実にするためには十分高い C_{trough} 値を維持することが極めて重要である。血漿中濃度が低くカリクレイン阻害が不十分な場合、患者をより高い急性発作発症リスクに曝す可能性がある。

したがって、2 歳以上 12 歳未満の小児患者でのベロトラルスタットの有効性を最大化するために C_{trough} が重要な因子であると考えられる。301 試験及び 302 試験で観察された有効性並びに上述の小児適応症の外挿アプローチに基づき、成人に 150 mg カプセル製剤を投与した場合と同様の C_{trough}（すなわち、曝露量の一致）を達成することが、小児用量選択を裏付ける主要な PK 検討事項であると考えられた。

小児の推奨用法・用量及び体重範囲を裏付ける選択基準の詳細については、2.7.2.3.4.4 を参照のこと。

2.7.2.1.6 ヒトの生体試料を用いた非臨床試験の概観

オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.2.1.6 を参照のこと。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

ベロトラルスタットの臨床薬理プログラムに関する情報は、オラデオカプセル初回承認時eCTD M2.7.2.2 を参照のこと。

また、2 歳以上の患者における急性 HAE 発作の発現抑制のためのベロトラルスタットの使用を裏付けるために実施した臨床薬理試験の結果の要約は、本項、並びに付録 1 及び付録 2 に示す。

2.7.2.2.1 薬物動態

2.7.2.2.1.1 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顆粒剤の薬物動態（304 試験）

治験の標題：2 歳以上 12 歳未満の小児遺伝性血管性浮腫（HAE）患者を対象としたベロトラルスタットの安全性及び薬物動態を評価する第 III 相試験

実施場所：英国（UK）、カナダ、イスラエル及び欧州連合（EU）の多数の治験実施施設

治験デザイン：304 試験は、HAE を有し登録時に 2 歳以上 12 歳未満の被験者を対象としてベロトラルスタットの PK、安全性、忍容性及び有効性を評価する、実施中の逐次、3 パート、非盲検試験である。本治験の主要目的は、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 パラメータを記述することである。試験の目的は、2 歳以上の患者における急性 HAE 発作の発現抑制のためのベロトラルスタットの使用を裏付け、この消耗性の希少疾患に罹患した若年の小児患者に経口治療薬の選択肢を提供することである。

本治験の参加期間は最低でも次の期間が想定された。

- 標準治療（SOC）期間：12 週間
- 試験のパート 1 でのベロトラルスタット投与期間：12 週間
- 加えて、パート 2 でのベロトラルスタット投与期間：36 週間（Week 48 まで）
- 加えて、パート 3 でのベロトラルスタット投与期間：96 週間（Week 144 まで）

本治験は現在も継続中である。Week 48 終了後、被験者はパート 3 で非盲検のベロトラルスタット投与を継続できる（Week 48 より後から Week 144 まで、合計 96 週間）。ただし、治験実施計画書に従い、Week 48 より後の治験来院で PK 用検体を採取する計画はない。また、治験実施計画書に従い、2024 年 9 月 11 日の中間解析用データのカットオフ後は、試験のパートに関係なくすべての被験者で PK 用検体の採取を中止した。

試験では、ベロトラルスタットの開始用量を減じた 4 つのコホートに被験者を組み入れた（表 2.7.2-3）。被験者は Day 1　ベースラインの体重に基づいて各コホートに割り付けられた。各コホートの用量及び体重範囲は、2.7.2.3.3.2 及び 304 試験中間治験総括報告書（CSR）7.4.2 項で考察した PPK のモデリング及びシミュレーションを基に決定した。データモニタリング委員会は、継続中の安全性データ及びこれまでに得られた全 PK データに基づく PPK モデリングを検討し、コホート 3 及び 4 の被験者にベロトラルスタットを投与する前に、用量及び体重範囲を確定した。

用量変更は、安全性及び／又は PK を理由とする場合、試験中を通じて容認され、パート 2 及び 3 では体重の増加に応じて変更が認められた。小児患者の長期試験では、柔軟性のある投与デザインが適切であり、実際の臨床現場でのシナリオを取り入れることにより試験対象集団の利益になる。

表 2.7.2-3　304 試験の組入れ並びにコホートごとの用量及び体重範囲

Cohort	Dose	Number of Participants Enrolled	Weight Band (from PPK Modeling)
1	150 mg capsules[a]	n = 7	≥ 40 kg
2	108 mg granules	n = 9	32 to < 40 kg
3	96 mg granules	n = 9	24 to < 32 kg
4	78 mg granules	n = 4	12 to < 24 kg

Abbreviation: PPK = population pharmacokinetic.
[a] The 150 mg capsule was identical to commercial product (Orladeyo®), which was approved for adults and adolescent patients 12 years of age and older.

以下に記載するすべての PK 用検体について、投与及び各採血の正確な時間を記録した。

各コホートの Week 2 来院で、経時的な PK 用検体の採取を予定した。コホート 1、2 及び 3 では、投与前並びに投与後 1 ± 0.5、2 ± 0.5、4 ± 1 及び 6 ± 1 時間に PK 解析用の血漿検体を採取した。コホート 4 では、投与前、投与後 1～2 時間及び 4～6 時間に PK 解析用血漿検体を採取した。

Week 12、24、36 及び 48 に、PK 用血漿検体を 1 回採取した。

治験実施計画書第 3.0 版以降、血液検体は用量変更後 2～6 週にも採取した。検体は前回のベロトラルスタット投与後 20～24 時間に採取し、医療機関で変更された用量のベロトラルスタットを投与後 2～4 時間後にもう 1 回検体を採取した。

M2.7.2 の解析対象集団は PK 解析対象集団であり、安全性解析対象集団（1 回以上の治験薬投与を受けた被験者）のうち、評価可能かつ定量可能な投与後の PK 用検体が 1 回以上採取された被験者で構成される。

結果：

PK 解析対象集団について Week 2 のすべてのベロトラルスタット血漿中濃度を要約した。定常状態における平均血漿中濃度は、すべての名目上の検体採取時について、コホート 2、3 及び 4 で類似していた。投与前濃度の平均値はコホート 1 でその他のコホートよりも高く、コホート 1 の平均濃度は採取期間中を通じてその他のコホートよりも高かった。コホート 1 の 2 例は、Week 2 来院の濃度が PPK モデルで予測した成人の定常状態の最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）の 95%予測区間上限を大きく上回った。この 2 例の用量は 150 mg から 108 mg に減量された（304 試験中間 CSR 表 39）。

採血回数が少なかったことから、コホート 4 の被験者ではノンコンパートメント PK パラメータを算出しなかった。ベロトラルスタットの C_{max}、0 時間から最終測定可能時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC）（$AUC_{0\text{-}last}$）及び 0 時間から投与後 6 時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}6}$）はコホート 2 と 3 で同様であった。C_{max} 到達時間（T_{max}）の中央値はコホート 1 でコホート 2 及び 3 と比較してわずかに長く、C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}6}$ の幾何平均値（GM）はコホート 1 でコホート 2 及び 3 よりも大きかった。最終測定可能濃度（C_{last}）は概ねコホート間で一貫しており、予定された採血期間中を通して濃度が定量可能であった点も一貫していた（304 試験中間 CSR 表 41 及び付録 2）。

結論：

組み入れた 29 例が Week 2 の PK 来院を完了し、1 例（被験者番号[redacted]、304 試験中間 CSR10.2 項参照）を除く全被験者のデータを濃度の要約に含めた。Week 2 の一連の来院での検体採取はほぼ完全に実施され、採取できなかったのは 3 検体（3 例の被験者から各 1 検体）のみであった。コホート 1 の被験者の濃度はその他のコホートよりも高く、コホート 2、3 及び 4 の濃度は互い

におおむね同程度であった。体重増加による用量変更後の平均濃度はコホート 1 の対応する時点での値と同等であった。

コホート 4 の被験者はこの体重群に必要な採血数が少なかったため、PK パラメータの算出に含めなかった。定常状態でのベロトラルスタットの C_{max} 及び AUC_{0-6} の値はコホート 2 と 3 で同程度であり、コホート 1 でわずかに高かった。

本試験ではベロトラルスタットの血漿中濃度を測定し、PK パラメータを算出して、その後の PPK 解析（BCX7353-MS-002 にて報告）及び試験間解析（BCX7353-MS-003 にて報告）で使用した。

2.7.2.2.2 薬力学及び薬物動態／薬力学関連性

オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.2.2.2 を参照のこと。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 臨床薬物動態

健康被験者、並びに HAE を有する成人及び 12 歳以上の小児患者でのベロトラルスタットカプセル製剤の PK の曝露量パラメータ、吸収、分布、代謝、消失／排泄及び半減期の要約については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.2.3.1 を参照のこと。

2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者の急性発作の発現抑制のためベロトラルスタット顆粒剤の使用を裏付ける臨床 PK 解析については、以下の項に記述する（BCX7353-MS-003）。

304 試験で得られたデータを用いて算出したノンコンパートメント PK パラメータを成人の対照集団と比較した（表 2.7.2-4 及び図 2.7.2-1～図 2.7.2-4）。成人対照集団は 150 mg の承認用量を定常状態に到達するまで投与され、ノンコンパートメント解析に十分な PK 用の検体が経時的に得られた成人被験者と定義した。この用法・用量を評価した第 I 相臨床試験は 106 試験及び 116 試験の 2 試験のみであった。116 試験（ベロトラルスタットの追加投与の影響を評価する QT 試験）は、HAE のブレイクスルー発作の治療に関する適応の可能性を裏付けるため実施したが、BioCryst はこの適応での開発を中止したため、本承認申請では考察しない。第 III 相試験では、150 mg の市販用カプセル製剤の投与後に PK 検体を経時的に採取しなかった。ベロトラルスタット 150 mg を評価した 204 試験（非日本人被験者を対象とした長期グローバル安全性試験）、301 試験（日本人被験者）及び 302 試験（非日本人被験者）において、採血は一部の来院の単回採取に限定され、治験薬投与後の時間に関係なく採取された。これらの試験では第 I 相試験と比較して投与時間が厳密に管理されておらず、C_{trough}（すなわち、投与後 20～28 時間）に近い時点で採取された検体数は限られていた。そのため、本報告書の主要解析で使用した対照集団は第 I 相の 106 試験のコホート 1 の Day 14、並びに 116 試験のコホート 1、2 及び 3 の Day 13 の健康成人被験者に限定された。

304 試験のコホート 1 及び 2 の GM C_{trough} は、成人の C_{trough} のそれぞれ約 1.25 倍及び 1.16 倍であった。また、304 試験のコホート 3 及び 4 の C_{trough} は成人よりもそれぞれ約 9%及び 4%低値であった。

治験実施計画書に規定のとおり、コホート 4 では採血量を許容範囲内にするために PK 用採血量を減らしたため、コホート 4 について C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}6}$ は算出しなかった。

コホート 1 の GM C_{max} 値は成人の約 1.73 倍であった。コホート 2 及び 3 の GM C_{max} 値は成人の約 1.15 倍であった。

コホート 1 の GM $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}6}$ は成人の $AUC_{0\text{-}6}$ の約 1.54～2.09 倍であった。成人で算出した $AUC_{0\text{-}last}$ は 24 時間の投与間隔全体を含んだため、304 試験で 6 時間のみに対して計算した $AUC_{0\text{-}last}$ との比較には適さない。成人の $AUC_{0\text{-}6}$ と比較した 304 試験での $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}6}$ の比の間に相違が認められた。この差は $AUC_{0\text{-}6}$ を算出できた被験者が少なく、また 304 試験における経時的な採血の最終時点が異なっていたことによると考えられる。コホート 2 及び 3 の GM AUC 値は成人の約 1.01～1.19 倍であった。

上記の結果から、304 試験で使用したコホート 2 及び 3 の用量により 2 歳以上 12 歳未満の小児患者で成人と同様の薬物曝露が達成されることが示され、これらの用量を各体重範囲の推奨用量とすることが裏付けられた。

体重 12 kg 以上 24 kg 未満の小児患者に 78 mg を投与したコホート 4 では、成人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 $AUC_{0\text{-}6}$ は算出していない。このため、本体重区分の推奨用量は、主に 2.7.2.3.4.4 項に記載のモデリング及びシミュ　ーション解析に基づく。

コホート 1 で投与した用量 150 mg では成人対照集団での曝露量よりも一貫して高い曝露量となった。そのため、2 歳以上 12 歳未満でこの体重範囲の小児患者では 150 mg の用量は支持されなかった。その結果、2 歳以上 12 歳未満かつ体重 40 kg 以上の小児患者については高体重範囲（コホート 1）の用量である 132 mg が推奨用量とされ、これは 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}）及び副次基準（C_{max}）に合致する（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 歳未満の小児患者における、すべての推奨用量レベルの妥当性（実測値との比較、モデリング及びシミュ　ーション、規制当局からのフィードバック及び追加の臨床的考察）に関する詳細は、2.7.2.3.4.4 及び 2.7.2.5 を参照のこと。

表 2.7.2-4 BCX7353-304 試験：ベロトラルスタットの PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）及び成人集団との比較

Cohort	C_{max} (ng/mL)	Ratio of GM C_{max} [peds] to C_{max} [adults]	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng h/mL)	Ratio of GM $AUC_{0\text{-}last}$ [peds] to $AUC_{0\text{-}last}$ [adults]	$AUC_{0\text{-}6}$ (ng.h/mL)[a]	Ratio of GM $AUC_{0\text{-}6}$ [peds] to $AUC_{0\text{-}6}$ [adults]	C_{trough} (ng/mL)[b]	Ratio of GM C_{trough} [peds] to C_{trough} [adults]
Cohort 1 (n = 7) 150 mg ≥ 40 kg	271.4 (40.8) [150 – 453]	1.73	1182 (48.0) [601 – 2010]	1.54	1605 (19.3) [1320 – 2010]	2.09	114.5 (43.5) [68.8 – 193]	1.25
Cohort 2 (n = 8) 108 mg 32 - < 40 kg	181.1 (28.1) [128 – 266]	1.15	773.9 (34.9) [477 – 1420]	1.01	874.3 (44.9) [630 – 1420]	1.14	105.6 (43.7) [61.7 – 253]	1.16
Cohort 3 (n = 9) 96 mg 24 - < 32 kg	180.4 (37.7) [128 – 315]	1.15	869 (37.1) [654 – 1550]	1.13	911.2 (42.1) [654 – 1560]	1.19	83.33 (29.5) [54.9 – 160]	0.912
Cohort 4 (n = 4) 78 mg 12 - < 24 kg	NC	NC	NC	NC	NC	NC	88.13 (54.5) [35.8 – 154]	0.965
Adult (n = 50) 150 mg	156.9 (34.0) [91.3 – 248]	Reference	NA[c]	Reference	768.9 (35.1) [421 – 1250]	Reference	91.37 (34.9) [53.8 – 162]	Reference

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}6}$ = area under the concentration time curve from time 0 to 6 hours post dose; $AUC_{0\text{-}last}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{trough} = observed concentration at the end of the dosing interval; GM = geometric mean; J-NDA = Japanese New Drug Application; n = number of observations; NA = not applicable; NC = not calculable; Peds = pediatrics; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation.

[a] n = 4 (Cohort 1), n = 3 (Cohort 2), and n = 8 (Cohort 3)

[b] n = 11 (Cohort 1), n = 12 (Cohort 2), n = 17 (Cohort 3), and n = 6 (Cohort 4)

[c] Not applicable since the sampling window for $AUC_{0\text{-}last}$ in adults is 24 hours and the sampling window for Study 304 was only 6 hours.

[d] The mean (SD) weight for adult reference participants was 74.7 (9.0) kg.

Note: PK parameter data presented as geometric mean (CV%) and [5th percentile – 95th percentile].

Note: Cohort 1, ≥ 40 kg; Cohort 2, 32 to < 40 kg; Cohort 3, 24 to < 32 kg; and Cohort 4, 12 to < 24 kg (weights at baseline). Data are summarized by cohort at baseline, participants may have had dose modifications from the dose administered at Week 2.

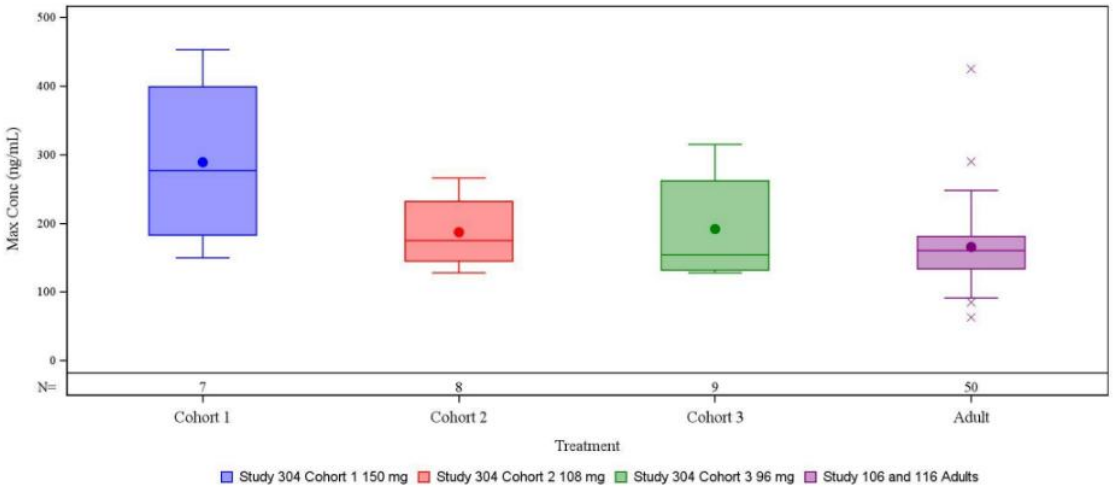
Note: Per protocol, reduced PK sampling was performed in Cohort 4, to maintain blood sample volumes within acceptable range.

The adult population includes adult participant data from BCX7353-106 and BCX7353-116; [redacted]

[redacted]

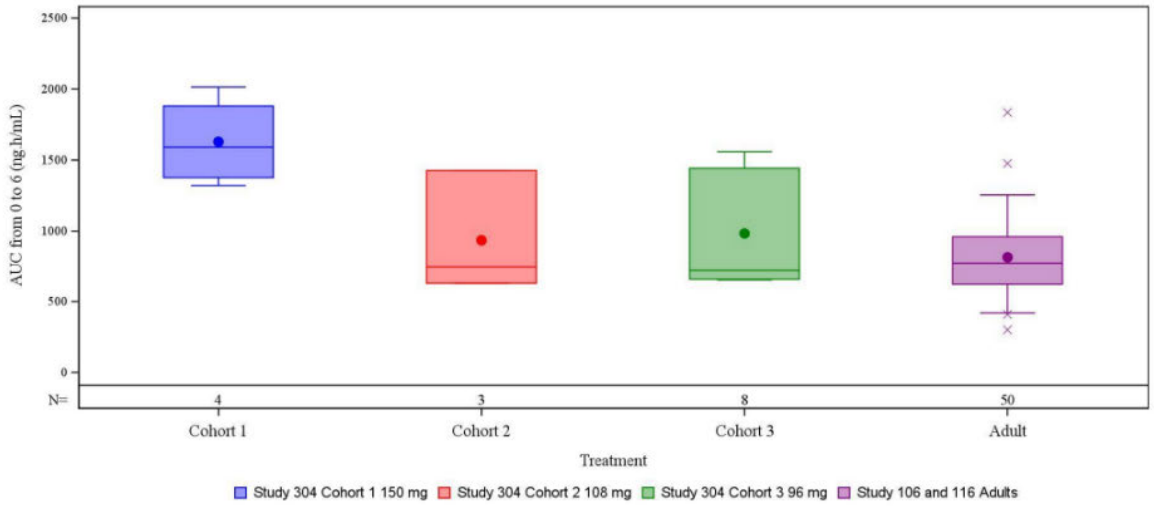
Source: Table 2 and Table 3 in BCX7353-MS-003.

図 2.7.2-1 BCX7353-304 試験の小児患者及び成人対照集団（BCX7353-106 試験及び BCX7353-116 試験）のベロトラルスタットの PK パラメータ：C_{max}



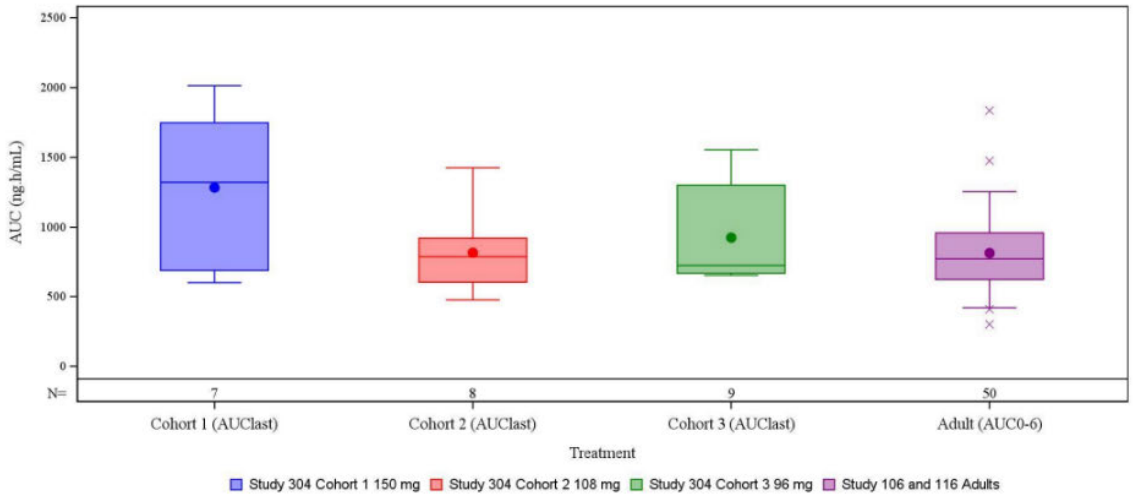
Abbreviations: C_{max} / max con c= maximum observed concentration; J-NDA = Japanese New Drug Application; PK = pharmacokinetic; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.
Note: Study 304 Cohort 1, ≥ 40 kg; Cohort 2, 32to < 40 kg; and Cohort 3, 24 to < 32 kg (weights at baseline). Per protocol, reduced PK sampling was performed in Study 304 Cohort 4, to maintain blood sample volumes within acceptable ranges. The box represents Q1, median, and Q3 of the distribution. The whiskers represent the 5th and 95th percentile values. The mean is represented by the circle point. Outliers are presented when they exist and values are more extreme than the upper and lower whiskers.
Note: Includes adult participant data from BCX7353-116; [redacted]
Source: Figure 1 in BCX7353-MS-003.

図 2.7.2-2 BCX7353-304 試験の小児患者及び成人対照集団（BCX7353-106 試験及び BCX7353-116 試験）のベロトラルスタットの PK パラメータ：AUC_{0-6}



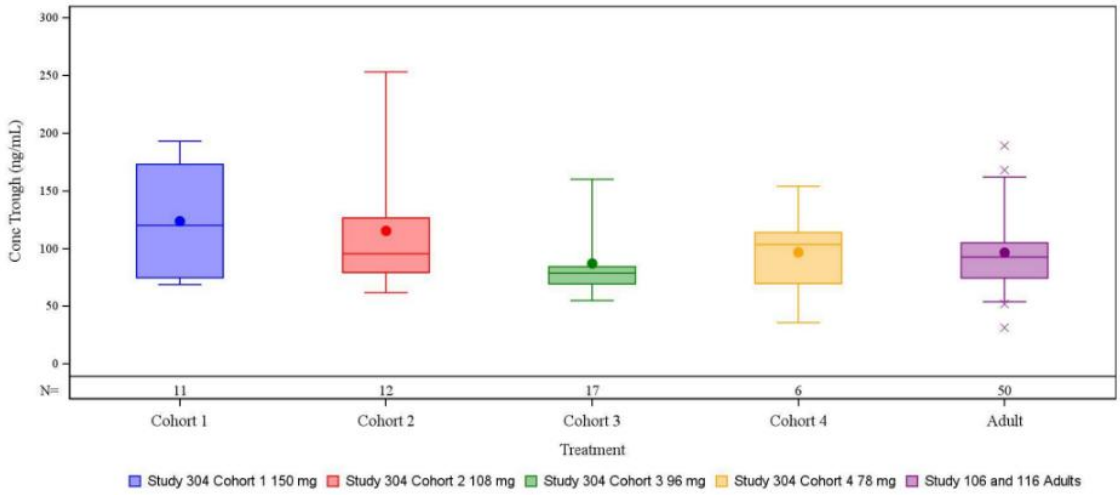
Abbreviations: AUC = area under the plasma drug concentration vs. time curve; AUC_{0-6} = AUC from time 0 to 6 hours post dose; J-NDA = Japanese New Drug Application; PK = pharmacokinetic; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.
Note: Study 304 Cohort 1, ≥ 40 kg; Cohort 2, 32 to < 40 kg; and Cohort 3, 24 to < 32 kg (weights at baseline). Per protocol, reduced PK sampling was performed in Study 304 Cohort 4, to maintain blood sample volumes within acceptable ranges. The box represents Q1, median, and Q3 of the distribution. The whiskers represent the 5th and 95th percentile values. The mean is represented by the circle point. Outliers are presented when they exist and values are more extreme than the upper and lower whiskers.
Note: Includes adult participant data from BCX7353-116; [redacted]
Source: Figure 2 in BCX7353-MS-003.

図 2.7.2-3 BCX7353-304 試験の小児患者及び成人対照集団（BCX7353-106 試験及び BCX7353-116 試験）のベロトラルスタットの PK パラメータ：小児の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び成人の $AUC_{0\text{-6}}$



Abbreviations: AUC = area under the plasma drug concentration vs. time curve; $AUC_{0\text{-6}}$ = AUC from time 0 to 6 hours post dose; $AUC_{0\text{-last}}$ = AUC from time 0 to the last measurable concentration; J-NDA = Japanese New Drug Application; PK = pharmacokinetic; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.
Note: Study 304 Cohort 1, ≥ 40 kg; Cohort 2, 32 to < 40 kg; and Cohort 3, 24 to < 32 kg (weights at baseline). Per protocol, reduced PK sampling was performed in Study 304 Cohort 4, to maintain blood sample volumes within acceptable ranges. The box represents Q1, median, and Q3 of the distribution. The whiskers represent the 5th and 95th percentile values. The mean is represented by the circle point. Outliers are presented when they exist and values are more extreme than the upper and lower whiskers.
Note: Includes adult participant data from BCX7353-116[redacted]
Source: Figure 3 in BCX7353-MS-003.

図 2.7.2-4 BCX7353-304 試験の小児患者及び成人対照集団（BCX7353-106 試験及び BCX7353-116 試験）のベロトラルスタットの PK パラメータ：C_{trough}



Abbreviations: C_{trough} / conc trough = observed concentration at the end of the dosing interval; J-NDA = Japanese New Drug Application; PK = pharmacokinetic; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.
Note: Study 304 Cohort 1, ≥ 40 kg; Cohort 2, 32 to < 40 kg; Cohort 3, 24 to < 32 kg; and Cohort 4, 12 to < 24 kg (weights at baseline). Per protocol, reduced PK sampling was performed in Study 304 Cohort 4, to maintain blood sample volumes within acceptable ranges. The box represents Q1, median, and Q3 of the distribution. The whiskers represent the 5th and 95th percentile values. The mean is represented by the circle point. Outliers are presented when they exist, and values are more extreme than the upper and lower whiskers.
Note: Includes adult participant data from BCX7353-116; [redacted]
Source: Figure 4 in BCX7353-MS-003.

2.7.2.3.2 薬物動態／薬力学関係

HAE を有する成人及び 12 歳以上の小児被験者における、ベロトラルスタットの PK と薬力学の関係については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.2.3.2 を参照のこと。

2.7.2.3.3 母集団薬物動態

2.7.2.3.3.1 成人及び 12 歳以上の小児患者における母集団薬物動態

オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.2.3.3 で提出した初期の PPK モデルは、審査期間中に改訂された。最終的な PPK モデルは BCX7353-PPK-01-A2 試験の補遺に記載したとおり、成人及び 12 歳以上の小児患者のデータを用いて構築したものである。PPK モデルは第 I 相から第 III 相の 13 試験［BCX7353-101（101）試験、BCX7353-102（102）試験、BCX7353-103（103）試験、BCX7353-105（105）試験、BCX7353-106（106）試験、BCX7353-107（107）試験、BCX7353-108（108）試験、BCX7353-112（112）試験、BCX7353-113（113）試験、BCX7353-203（203）試験、BCX7353-204（204）試験、BCX7353-301（301）試験及び BCX7353-302（302）試験］で、成人及び 12 歳以上の小児患者 876 例から得られた 11698 のベロトラルスタット血漿中濃度のデータに基づいている。

これらの解析には、8.7 mg から 871 mg（遊離体として）の用量で食事と共に又は空腹時に投与された混合剤及び原薬（API）の製剤のデータを使用している。最終 PPK モデルは一次吸収（吸収速度定数、吸収ラグタイムあり）及び線形消失を伴う 3-コンパートメントのマミラリーPPK モデルである。個体間変動の項は、見かけのクリアランス（CL/F）、見かけの中心コンパートメント分布容積（Vc/F）、吸収速度及び吸収ラグタイムについて組み入れた。CL/F については試験間変

動も推定した。残差変動は付加項と比例項を用いて推定した。

解析において、以下の共変量を探索した。年齢、性別、人種、体重、クレアチニンクリアランス、肝機能検査［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）、ビリルビン］、食事及び剤形の影響、並びに用量。最終 PPK モデルには、臨床的に意味のある次の共変量を含めた。相対的バイオアベイラビリティに対する用量、並びに CL/F 及び Vc/F に対する体重。

体重はベロトラルスタットの曝露量に影響を与える唯一の臨床的に意味のある内因性因子であった。成人及び 12 歳以上の青年については、体重に基づく用量調節は不要である（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.2.3.4.1.3 参照）。ただし、2 歳以上 12 歳未満の小児患者については、この集団で予測される体重範囲が非常に広いため、用量調節が必要である。したがって、2.7.2.3.3.2 で説明するように、304 試験では体重に基づく用法・用量で投与した。

2.7.2.3.3.2 304 試験における 2 歳以上 12 歳未満の小児患者での用量の予測

304 試験の開始用量を決定するため、最終 PPK モデル（BCX7353-PPK-01-A2 試験の補遺）を用いて、Pediatric Dose Selection Memo（OLA-MS-001）で報告した様々な投与シナリオを仮定し、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曝露量のモンテカルロシミュレーションを実施した。

304 試験は、2 歳以上 12 歳未満の小児患者及び体重 40 kg 未満の患者におけるベロトラルスタットの初めての評価であり、本試験より前には体重 40 kg 未満の患者におけるベロトラルスタットの使用に関するデータは得られていなかった。QT 延長はベロトラルスタットの潜在的リスクであり、ベロトラルスタットの血中濃度が上昇する可能性のある成人及び青年期の患者では特別な注意が必要である[オラデオ添付文書, 2024]。12 歳未満の小児患者は脆弱でデータがないため、304 試験のデザインでは用量設定にあたり保守的な方針が取られ、曝露量を一致させる主要パラメータは安全性を反映した C_{max} とした。小児患者で提案される各体重範囲に対して、成人対照での曝露量の目標値に最も近い GM C_{max} が予測される用量を選択した。副次パラメータとして定常状態での GM C_{trough} も算出した。

2 歳以上 12 歳未満の小児患者における投与量を予測するため、臨床的に意味のある共変量（相対的バイオアベイラビリティに対する用量、並びに CL/F 及び Vc/F に対する体重）を用いた。一様分布を用いて、12 kg から 62 kg の体重を 1000 個生成した。米国疾病予防管理センター（CDC）の成長チャートに基づき、2 歳男児の体重の 50 パーセンタイル値である 12 kg を下限値、12 歳男児の体重の 97 パーセンタイル値である 62 kg を上限値として選択した。

これらのシミュレーション体重を用いて、ベロトラルスタットの曝露量を予測した。次に、検討する投与シナリオについて、最終 PPK モデルのパラメータ及び個体間・個体内変動を用いて、ベロトラルスタットの定常状態 PK プロファイルを 1000 個生成した。シミュレーションで得られたそれぞれの PK プロファイルを C_{max} 及び C_{trough} を用いて要約した。両 PK パラメータの GM［変動係数パーセント（%CV）］を表 2.7.2-5 に示す。対照として、同様の方法を用い、体重を 75 kg と仮定した成人患者 1000 例のシミュレーションを行った。PPK モデルで予測した、成人に 150 mg のカプセル製剤を QD 投与したときの $C_{max,ss}$ 及び定常状態における C_{trough}（$C_{trough,ss}$）の GM は、それぞれ 159 ng/mL 及び 65.1 ng/mL であった。

シミュレーションの結果は以下のとおりであった。

- 体重 40 kg 以上の 2 歳以上 12 歳未満の小児患者では、定常状態で 150 mg カプセル製剤を

投与したときに予測される $C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の GM は、それぞれ 171 ng/mL 及び 68.0 ng/mL であった。これらの値は、成人と比べてそれぞれ 8%及び 4%高かった。

- 体重 32 kg 以上 40 kg 未満の小児患者では、定常状態で 108 mg 顆粒剤を投与したときに予測される $C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の GM は、それぞれ 155 ng/mL 及び 52.7 ng/mL であった。これらの値は、成人と比べてそれぞれ 3%及び 19%低かった。
- 体重 24 kg 以上 32 kg 未満の小児患者では、定常状態で 96 mg 顆粒剤を投与したときに予測される $C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の GM は、それぞれ 153 ng/mL 及び 48.1 ng/mL であった。これらの値は、成人と比べてそれぞれ 4%及び 26%低かった。
- 体重 12 kg 以上 24 kg 未満の小児患者では、定常状態で 78 mg 顆粒剤を投与したときに予測される $C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の GM は、それぞれ 151 ng/mL 及び 40.1 ng/mL であった。これらの値は、成人と比べてそれぞれ 5%及び 38%低かった。

表 2.7.2-5 に示した体重別の投与量は、成人の値の範囲と同様の PK パラメータが得られると考えられることから、304 試験の開始用量として選択した。

表 2.7.2-5 PPK モデリング及びシミュレーションで得られた小児の体重別コホートの推奨用量（304 試験）

Weight Group	Age Group	Berotralstat Dose and Formulation	Predicted $C_{max,ss}$ (ng/mL) GM (%CV)	Ratio of GM $C_{max,ss}$ [peds] to $C_{max,ss}$ [adults]	Predicted $C_{trough,ss}$ (ng/mL) GM (%CV)	Ratio of GM $C_{trough,ss}$ [peds] to $C_{trough,ss}$ [adults]
75 kg	Adult[a]	150 mg capsule QD	159 (35.1)	Reference	65.1 (51.9)	Reference
≥ 40 kg	Pediatric[b]	150 mg capsule QD	171 (38.2)	1.08	68.0 (53.1)	1.04
32 to < 40 kg		108 mg granules QD	155 (35.3)	0.97	52.7 (54.2)	0.81
24 to < 32 kg		96 mg granules QD	153 (35.4)	0.96	48.1 (55.1)	0.74
12 to < 24 kg		78 mg granules QD	151 (37.3)	0.95	40.1 (56.9)	0.62

Abbreviations: $C_{max,ss}$ = maximum plasma concentration at steady state; $C_{trough,ss}$ = trough plasma concentration at steady state; %CV = percent coefficient of variation; GM = geometric mean; Peds = pediatrics; PPK = population pharmacokinetic; QD = once daily.
[a] ≥ 18 years of age.
[b] Pediatric patients 2 to < 12 years of age.
Source: Table 4-2 of OLA-MS-001 in the Pediatric Dose Selection Memo.

2.7.2.3.3.3 2 歳以上 12 歳未満の小児患者の母集団薬物動態

2.7.2.3.3.3.1 方法

2 歳以上 12 歳未満の小児患者の PK を明らかにし、これらの患者で推奨されるベロトラルスタットの投与法を裏付けるため、PPK 解析及びシミュレーションを実施した。解析結果は Pharmacometric ReportBCX7353-MS-002 （Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation of Berotralstat Exposures for Pediatric Patients with Hereditary Angioedema Who Are 2 to < 12 Years of Age）に示す。

PPK 解析のデータセットには以下の臨床試験 11 試験の PK データを含めた。

- 101 試験（8.7～871 mg の投与群を含む）

- 103 試験
- 106 試験
- 113 試験
- BCX7353-114 試験（114 試験）
- BCX7353-116 試験（116 試験）
- 203 試験
- 204 試験
- 301 試験
- 302 試験
- 304 試験（2024 年 9 月 11 日の中間データカットオフまで）
  - 注：304 試験の治験実施計画書に従い、2024 年 9 月 11 日の中間データカットオフ後、試験のパートを問わず全被験者の PK 用検体採取を中止した。そのため、本試験は継続中であるが、最終 PPK モデルには 304 試験から予測される完全な PK データセットが含まれる。

PPK 解析のためのデータ及び試験の選択に用いた詳細な選択／除外基準は BCX7353-MS-002 報告書に示す。

初期の PPK モデルは、経時的な PK 検体採取計画に従ったデータを用いて作成された（101 試験、103 試験、106 試験、113 試験、116 試験、203 試験の Day 14 来院まで、304 試験の Week 2 来院まで）。これらのデータは構造モデルの再評価に、続いて共変量の探索に使用した。この方法は、これらの決定に用いたデータが頑健であることを保証し、パラメータ推定値の高い不確実性（縮小）がモデル構造及び共変量の選択に及ぼす影響を最小に抑えるために採用した。最終 PPK モデルは、203 試験、204 試験、301 試験、302 試験及び 304 試験のスパースデータを PK データセットに追加してから確定した。広範な数値及び図によるモデルの診断的チェックにより各 PPK モデルを評価・比較した。最終 PPK モデルは、ブートストラップ解析によりバリデートした。最終 PPK モデルの予測性は、prediction-corrected visual predictive check を用いて評価した。

続いて、　リデートされた最終 PPK モデルを用いて、異なる用量（顆粒に含まれる含量にあわせ、増量幅を 6 mg としてシミュレート）のベロトラルスタット顆粒剤を投与した場合の 2 歳以上 12 歳未満の小児患者の定常状態でのベロトラルスタット曝露量のシミュ　ーション及び 150 mg カプセル製剤のシミュ　ーションを実施した。最終 PPK モデルを用いて、様々な用量及び体重における $C_{trough,ss}$、$C_{max,ss}$、定常状態での 0 時間から投与後 24 時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}24,ss}$）及び定常状態での平均血漿中濃度（$C_{ave,ss}$）をシミュ　ートした。各パラメータは中央値、5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイルを用いて要約した。2 歳以上 12 歳未満の小児患者の体重のシミュレーションには、米国の CDC 成長チャート[Kuczmarski, 2002]を用いた。これらのシミュレーションは米国の成長チャートのデータを用いて実施したが、結果は日本人集団にも有効であると考えられる。これは、PPK モデルにおいてベロトラルスタットの曝露量に影響を与える統計学的に有意な共変量は体重のみであり（すなわち年齢の有意な影響はない）、推奨用法・用量は体重に基づいているためである。したがって、年齢と体重の関係における地域差は、小児患者に対する推奨用法・用量に基づき考慮されている（2.7.2.3.4.1 及び 2.7.2.3.4.1.1 参照）。

小児患者の曝露量を、同じく最終 PPK モデルを用いて定常状態で 150 mg カプセル製剤を投与した場合をシミュ　ートした成人の曝露量と比較した。成人患者の体重は、PPK 解析に含めた 203

試験、204 試験、301 試験及び 302 試験の HAE 患者 434 例の体重を使用した。シミュレーションによるベロトラルスタットの曝露量は、5、50 及び 95 パーセンタイルにより要約した。用量選択の過程で、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での曝露量を生成し、304 試験で使用した投与量及び異なる体重範囲と用量を用いたその他の投与シナリオ検討に使用した。

このように、2 歳以上 12 歳未満の小児患者での用量及び体重範囲の候補は、有効性に関連するモデルに基づく主要な用量選択基準である $C_{trough,ss}$ が成人の場合と一致するように選択した（2.7.2.1.5）。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 と協議したように、第一の目標は小児患者でシミュレートした $C_{trough,ss}$ の 5 パーセンタイル及び中央値が成人の場合と一致することとした。また、用量選択の副次基準である C_{max} 中央値も各群で成人での値と一致するよう、用量及び体重範囲を選択した。PPK モデルに基づく選択基準については表 2.7.2-8、推奨用法用量及び体重範囲の選択を裏付ける包括的な基準及び根拠については 2.7.2.3.4.4 を参照のこと。

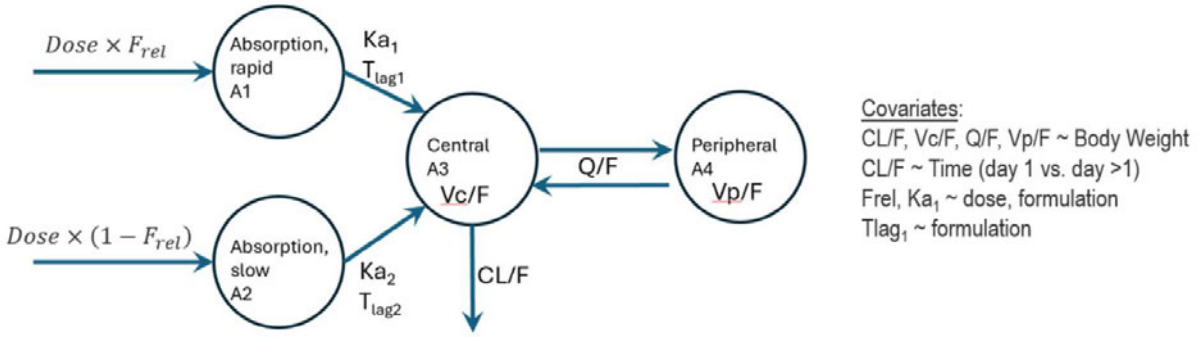
治験実施計画書に規定された用量を投与したときのベロトラルスタットの各曝露量（$AUC_{0\text{-}24,ss}$、$C_{ave,ss}$、$C_{trough,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び T_{max}）の予測に、304 試験の被験者のパラメータの post-hoc 推定値も使用した。

2.7.2.3.3.3.2 結果

最終 PPK モデルは、被験者 866 例から採取された 14292 の PK 用検体に基づいており、このうちの 232 検体は 304 試験の 2 歳以上 12 歳未満の小児被験者 29 例から採取されたものである。

ベロトラルスタットの血漿中濃度の最終 PPK モデルは、デュアルラグ並行一次吸収プロセスと線形消失の 2-コンパートメント PPK モデルである（図 2.7.2-5）。PPK モデルは、CL/F、見かけのコンパートメント間クリアランス（Q/F）、Vc/F 及び見かけの末梢コンパートメント分布容積（Vp/F）をパラメータとした。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、モデルに速い吸収プロセスと遅い吸収プロセスを組み込み、投与量（バイオアベイラビリティ）の大部分（約 92%）が投与後 1 時間以内に、残りは数時間後に吸収されるものとした。速い吸収速度及び相対的吸収率は、用量及び製剤依存とした。初回投与と比較して複数回投与後の見かけのクリアランスが低下し、ベロトラルスタットの血漿中濃度が相対的に増加するのをより適切に表すため、モデルには、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入れた。個体間変動は CL/F、Vc/F、Q/F、Vp/F 及び双方の吸収速度について推定した。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、付加誤差及び比例誤差の項によりモデル化し、比例誤差はスパースサンプリングとより経時的なサンプリング計画で層別した。

図 2.7.2-5　ベロトラルスタットの最終 PPK モデルの説明図



Abbreviations: $A_{1\text{-}4}$ = model compartments; CL/F = apparent clearance; Frel = relative bioavailability; Ka_1, Ka_2 = absorption rate constant; PPK = population pharmacokinetic; Q/F = apparent intercompartmental clearance; $Tlag_1$, $Tlag_2$ = lag time in absorption; Vc/F = apparent central volume of distribution; Vp/F = apparent peripheral volume distribution; WT = body weight.
Notes: The PPK model is a two-compartment model (A_3 and A_4) with elimination from the central compartment (A_3). The administered dose is absorbed via parallel rapid and slow absorption pathways (A_1 and A_2, respectively) into the central compartment.
Source: Figure 5 from BCX7353-MS-002 Report

PPK モデルの構築において次の共変量を検討した。ベースラインの体重及び経時的に変化する体重（見かけのクリアランスに対して 0.75 及び見かけの分布容積に対して 1.0 の固定アロメトリック指数又は PPK 解析での推定値）並びにベースライン及び経時的に変化する理想体重及び体格指数、年齢、性別、人種、民族、地域（日本又は日本以外）、腎機能（ベースラインの推定糸球体ろ過速度）、肝機能（ベースラインの ALT、AST、総ビリルビン）、用量、剤形（カプセル入り原薬、カプセル入り混合薬、顆粒剤）、食事の状況（食事と共に投与又は食後に投与又は空腹状態で投与）、並びに対象集団のタイプ（HAE 又は健康な成人、12 歳未満の小児患者又はその他）。

共変量を検討した結果、次の共変量を最終 PPK モデルに含めた。

- 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）に対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対する剤形
- 吸収速度に対する用量、12 歳以上の患者の相対的バイオアベイラビリティに対する用量

最終 PPK モデルは実測データを適切に記述した。Goodness-of-fit のプロットでは推定値と実測値はよく一致し、prediction-corrected visual prediction プロットは PPK モデルがベロトラルスタットの血漿中濃度の中心傾向と範囲を適切に記述することを示し、ノンパラメトリックブートストラップの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。以上より、最終 PPK モデルはシミュレーションに適していると考えられた。

最終 PPK モデルのパラメータは適切に推定された。体重 70 kg の成人に 150 mg カプセル製剤を投与する場合、CL/F は 134 L/h［相対標準誤差（RSE）：2.53%、変動係数（CV）：31.4%］、Q/F の典型値は 189 L/h（RSE：3.58%、CV：37.8%）、Vc/F の典型値は 177 L（RSE：7.65%、CV：66.6%）、Vp/F の典型値は 5040 L（RSE：3.56%、CV：39.1%）と推定され、Day 1 と比較した定常状態での CL/F の低下率は 0.437（RSE：2.78%）と推定された。投与量（バイオアベイラビリティ）の 92%が初期に吸収され［用量 450 mg 以下のカプセル製剤の初期吸収速度：0.14/h（RSE：3.02%）］、残りは約 4 時間後に吸収される［2 つ目の吸収速度は 0.46/h（RSE：9.14%）］と推定された。詳細は

PPK 報告書（BCX7353-MS-002 の表 6）を参照のこと。

2.7.2.3.3.3.3 体重とベロトラルスタット曝露量の関係

最終 PPK モデルに基づくモンテカルロシミュレーションを用いて、小児患者の体重がベロトラルスタットの PK に及ぼす影響を評価した（表 2.7.2-6）。18 歳以上の成人患者の体重は、PPK モデルの成人 HAE 患者データ（44～175 kg）を使用してシミュレートした。小児患者の体重は米国 CDC の成長チャートに基づいて生成し、9～77 kg であった。成人（18 歳以上）と 2 歳以上 12 歳未満の小児患者に同じ用量（150 mg のカプセル製剤）を投与すると仮定した場合の結果を以下に要約する。

- 体重 40 kg 以上の 2 歳以上 12 歳未満の小児患者での曝露量は、成人と比較して $C_{trough,ss}$ が約 29%高く、C_{max} が約 41%高いと予測された。
- 体重 32 kg 以上 40 kg 未満の 2 歳以上 12 歳未満の小児患者での曝露量は、成人と比較して $C_{trough,ss}$ が約 45%高く、$C_{max,ss}$ が約 71%高いと予測された。
- 体重 24 kg 以上 32 kg 未満の 2 歳以上 12 歳未満の小児患者での曝露量は、成人と比較して $C_{trough,ss}$ が約 63%高く、$C_{max,ss}$ は約 2.03 倍と予測された。
- 体重 15 kg 以上 24 kg 未満の 2 歳以上 12 歳未満の小児患者での曝露量は、成人と比較して $C_{trough,ss}$ が約 90%高く、$C_{max,ss}$ は約 2.56 倍と予測された。

上記の結果から、2 歳以上 12 歳未満の小児患者でのベロトラルスタットの投与量は成人の曝露量と一致するように調整する必要がある。

表 2.7.2-6　最終 PPK モデルを用いた、150 mg カプセル製剤の参照用量投与時における 2 歳以上 12 歳未満の小児患者と成人の $C_{trough,ss}$、$C_{max,ss}$、$AUC_{0-24,ss}$ 及び $C_{ave,ss}$ のシミュレーション値の比較

Body Weight Group	**$C_{trough,ss}$, ng/mL Median (5^{th};95^{th} Percentiles)**	**Ratio of Medians $C_{trough,ss}$ [peds] to $C_{trough,ss}$ [adults]**	**$C_{max,ss}$, ng/mL Median (5^{th};95^{th} Percentiles)**	**Ratio of Medians $C_{max,ss}$ [peds] to $C_{max,ss}$ [adults]**	**$AUC_{0-24,ss}$, ng/mL Median (5^{th};95^{th} Percentiles)**	**Ratio of Medians $AUC_{0-24,ss}$ [peds] to $AUC_{0-24,ss}$ [adults]**	**$C_{ave,ss}$, ng/mL Median (5^{th};95^{th} Percentiles)**	**Ratio of Medians $C_{ave,ss}$ [peds] to $C_{ave,ss}$ [adults]**
Adults[a]	78 (31;180)	Reference	133 (70;251)	Reference	2412 (1163;4981)	Reference	101 (48;208)	Reference
≥ 40 kg[b]	101 (41;227)	1.29	187 (105;342)	1.41	3275 (1635;6553)	1.36	136 (68;273)	1.36
32 to < 40 kg	113 (46;257)	1.45	227 (128;398)	1.71	3805 (1964;7418)	1.58	159 (82;309)	1.57
24 to < 32 kg	127 (49;309)	1.63	270 (150;468)	2.03	4447 (2223;8923)	1.84	185 (93;372)	1.83
15 to < 24 kg	148 (55;352)	1.90	340 (189;614)	2.56	5407 (2753;10857)	2.24	225 (115;452)	2.23

Abbreviations: $AUC_{0-24,ss}$ = area under the concentration vs. time curve over the 24-hour dosing interval at steady state; $C_{ave,ss}$ = average plasma concentration at steady state; CDC = Centers for Disease Control and Prevention; $C_{max,ss}$ = maximum plasma concentrations at steady state; $C_{trough,ss}$ = trough plasma concentration at steady state; HAE = hereditary angioedema; Peds = pediatric; PPK = population pharmacokinetic; US = United States.

[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.

[b] Ranges for pediatric patients were generated based on US CDC growth charts and ranged from 9 to 77 kg (note, only those weighing ≥ 15 kg were used for simulation of the proposed posology).

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.

2.7.2.3.3.3.4 304 試験と同じ投与計画による 2 歳以上 12 歳未満の小児患者のベロトラルスタット曝露量のシミュレーション

最終 PPK モデルを用いたモンテカルロシミュレーションにより、304 試験で用いた用量及び体重範囲での曝露量を予測した（表 2.7.2-7 及び図 2.7.2-6）。これらの解析の結果を以下に示す。

- 体重 40 kg 以上の小児患者に 150 mg カプセル製剤を投与したときの曝露量は、推定 $C_{trough,ss}$ が成人と比較して約 29%高く、成人の 5 パーセンタイル未満の $C_{trough,ss}$ となる患者は約 2.3%と予測され、$C_{max,ss}$ は成人と比較して約 41%高く、成人の 95 パーセンタイル超の $C_{max,ss}$ となる患者は約 20.8%と予測された。
- 体重 32 kg 以上 40 kg 未満の小児患者に 108 mg の顆粒剤を投与したときの曝露量は、推定 $C_{trough,ss}$ が成人と比較して約 8%高く、成人の 5 パーセンタイル未満の $C_{trough,ss}$ となる患者は約 3.7%と予測され、$C_{max,ss}$ は成人と比較して約 17%高く、成人の 95 パーセンタイル超の $C_{max,ss}$ となる患者は約 8.9%と予測された。
- 体重 24 kg 以上 32 kg 未満の小児患者に 96 mg の顆粒剤を投与したときの曝露量は、推定 $C_{trough,ss}$ が成人と比較して約 8%高く、成人の 5 パーセンタイル未満の $C_{trough,ss}$ となる患者は約 3.8%と予測され、$C_{max,ss}$ は成人と比較して約 24%高く、成人の 95 パーセンタイル超の $C_{max,ss}$ となる患者は約 10.4%と予測された。
- 体重 12 kg 以上 24 kg 未満の小児患者に 78 mg の顆粒剤を投与したときの曝露量は、推定 $C_{trough,ss}$ が成人と比較して約 6%高く、成人の 5 パーセンタイル未満の $C_{trough,ss}$ となる患者は約 5.0%と予測され、$C_{max,ss}$ は成人と比較して約 34%高く、成人の 95 パーセンタイル超の $C_{max,ss}$ となる患者は約 18.3%と予測された。

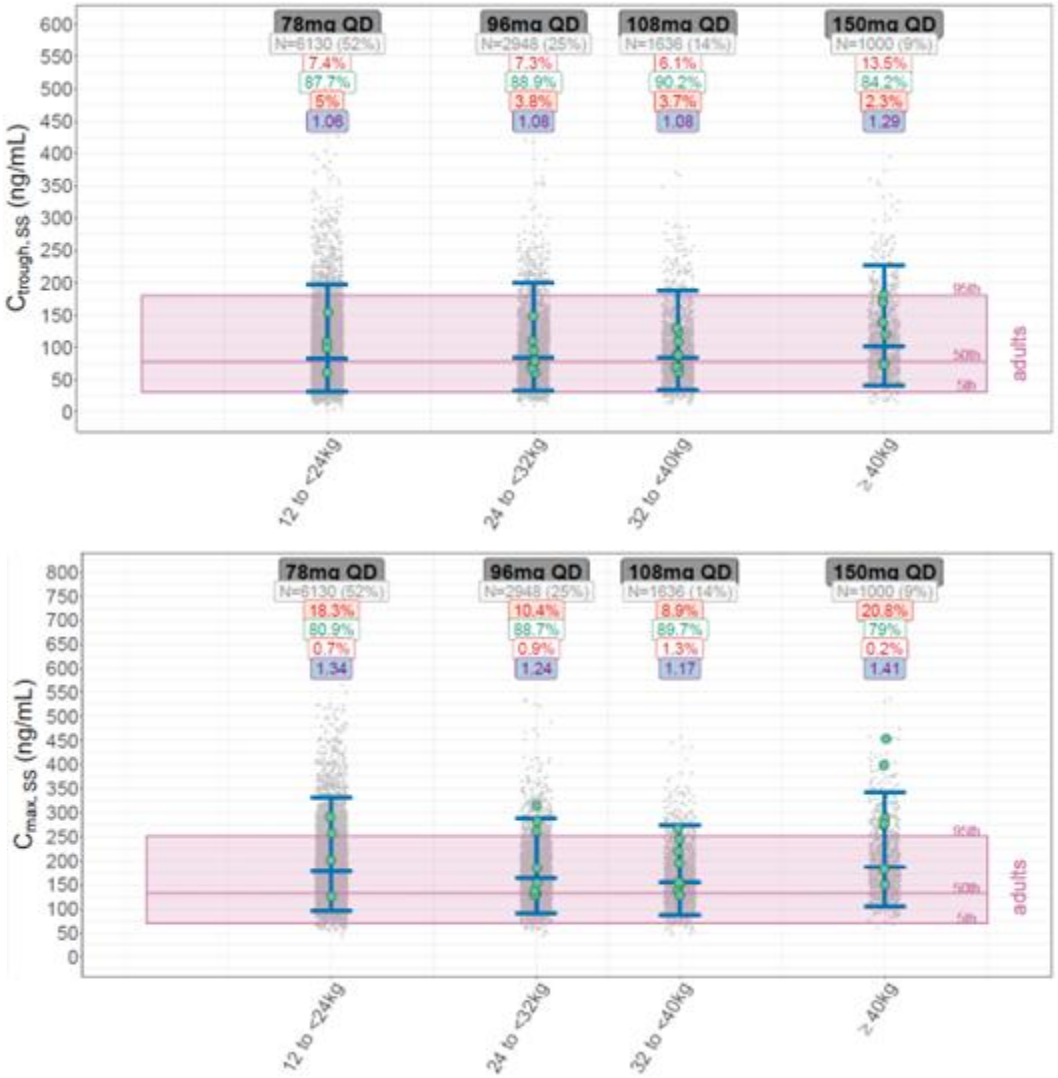
2 歳以上 12 歳未満の小児患者では、体重 32 kg 以上 40 kg 未満の患者に 108 mg の顆粒剤を、24 kg 以上 32 kg 未満の患者に 96 mg の顆粒剤を投与したときの曝露量は、成人に 150 mg のカプセル剤を投与したときの曝露量と同程度であった。78 mg の顆粒剤を 12 kg 以上 24 kg 未満の小児患者に投与したときの曝露量は、成人と比較して中程度に大きかった。150 mg のカプセル製剤を、体重 40 kg 以上の小児患者に投与したときの曝露量は成人での曝露量よりもかなり大きかった。そのため、追加用量のシミュレーションを実施した（PPK モデリング及びシミュレーション報告書、BCX7353-MS-002）。

表 2.7.2-7　304 試験で用いた体重別投与量を 2 歳以上 12 歳未満の小児患者に投与したときと成人に 150 mg カプセル製剤を投与したときの $C_{trough,ss}$、$C_{max,ss}$、$AUC_{0-24,ss}$ 及び $C_{ave,ss}$ の比較のシミュレーション（最終 PPK モデル）

Dose, QD	**Body Weight**	**$C_{trough,ss}$, [ng/mL] Median (5^{th};95^{th} Percentiles)**	**Ratio of Medians $C_{trough,ss}$ [peds] to $C_{trough,ss}$ [adults]**	**% of $C_{trough,ss}$ [peds] < 5^{th} Percentile of $C_{trough,ss}$ [adults]**	**$C_{max,ss}$, [ng/mL] Median (5^{th};95^{th} Percentiles)**	**Ratio of Medians $C_{max,ss}$ [peds] to $C_{max,ss}$ [adults]**	**% of $C_{max,ss}$ [peds] > 95^{th} Percentile of $C_{max,ss}$ [adults]**	**$AUC_{0-24,ss}$, [ng h/mL] Median (5^{th};95^{th} Percentiles)**	**$C_{ave,ss}$, [ng/mL] Median (5^{th};95^{th} Percentiles)**
150 mg capsule (reference)	Adults	78 (31;180)	Reference	Reference	133 (70;251)	Reference	Reference	2412 (1163;4981)	101 (48;208)
150 mg capsule	≥ 40 kg	101 (41;227)	1.29	2.3	187 (105;342)	1.41	20.8	3275 (1635;6553)	136 (68;273)
108 mg granule	32 to < 40 kg	84 (35;188)	1.08	3.7	156 (87;274)	1.17	8.9	2740 (1414;5341)	114 (59;223)
96 mg granule	24 to < 32 kg	84 (33;200)	1.08	3.8	165 (91;289)	1.24	10.4	2846 (1422;5711)	119 (59;238)
78 mg granule	12 to < 24 kg	83 (31;198)	1.06	5.0	178 (96;331)	1.34	18.3	2961 (1471;5990)	123 (61;250)

Abbreviations: $AUC_{0-24,ss}$ = area under the concentration vs. time curve over the 24-hour dosing interval at steady state; $C_{ave,ss}$ = average plasma concentration at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum plasma concentrations at steady state; $C_{trough,ss}$ = trough plasma concentration at steady state; Peds = pediatric; PPK = population pharmacokinetic; QD = once daily.
Source: Table 9 from BCX7353-MS-002.

図 2.7.2-6　304 試験で用いた体重別投与量を 2 歳以上 12 歳未満の小児患者に投与したときと成人に 150 mg カプセル製剤を投与したときの $C_{trough,ss}$（上図）及び $C_{max,ss}$（下図）の比較のシミュレーション（最終 PPK モデル）



Abbreviations: C_{max} = maximum plasma concentrations; $C_{max,ss}$ = maximum plasma concentrations at steady state; $C_{trough,ss}$ = trough plasma concentration at steady state; PPK = population pharmacokinetic; QD = once daily.
Note: Red horizontal lines correspond to 5th, 50th and 95th percentiles of the simulated $C_{trough,ss}$ and $C_{max,ss}$ for adults following steady-state dosing with the 150 mg commercial capsule; grey points correspond to simulated $C_{trough,ss}$ and $C_{max,ss}$ for pediatric patients following the dose levels specified in the grey boxes above each group, which are summarized with 5th, 50th and 95th percentiles presented in blue; grey shaded rectangles at the top represent the dosing regimen (granules formulation) for each weight bands; light grey rectangles summarize the number and percent of simulated values for each weight band; top red rectangle represents the percent of simulated pediatric values > 95th percentile of adults; green rectangle represents the percent of simulated pediatric values within 5th and 95th percentiles of adults; lower red rectangle represents the percent of simulated pediatric values < 5th percentile of adults; bottom purple rectangle represents the ratio of 50th percentile of pediatric values to 50th percentile of adults; green circle symbols represent the observed pre-dose plasma concentrations at Week 2 or the observed C_{max} at Week 2.
Source: Figure 14 from BCX7353-MS-002 Report

2.7.2.3.3.3.5　推奨用法用量投与時の 2 歳以上 12 歳未満の小児患者のベロトラルスタット曝露量のシミュレーション

用量選択のための PPK モデルに基づく基準を表 2.7.2-8 に示す。推奨用法用量及び体重範囲の選択を裏付ける包括的な基準及び根拠については 2.7.2.3.4.4 項を参照のこと。

表 2.7.2-8　小児患者への投与量選択に関する考慮事項

Rule	Rationale
1. $C_{trough,ss}$ in pediatric patients is similar to adults (ie, at most approximately 5% of pediatric patients are expected to fall below the 5th percentile of predicted $C_{trough,ss}$ for adults).	To match the primary dose selection criterion, which is associated with efficacy in adults.
2. $C_{max,ss}$ is similar to the simulated (median) $C_{max,ss}$ for adult values.	The doses and weight bands were selected such that the secondary exposure metric associated with safety is similar to adults.
3. Potential berotralstat doses were simulated in increments of 6 mg.	Each berotralstat granule contains 6 mg of berotralstat as free base.
4. The potential dosing scenarios were to be based on the weight bands utilized in Study 304 and not to exceed the actual doses administered during Study 304 (150 mg capsule to ≥ 40 kg, 108 mg granules for 32 to < 40 kg, 96 mg granules for 24 to < 32 kg, and 78 mg granules for 12 to < 24 kg).	The Study 304 doses were found to be safe and generally well tolerated.

Abbreviations: $C_{max,ss}$ = maximum plasma concentration at steady state; $C_{trough,ss}$ = trough plasma concentration at steady state.

上記基準、臨床及び薬事的な考察（2.7.2.3.4.4 項）に基づくと、以下に示す 2 歳以上 12 歳未満の小児患者の体重範囲と用量が最適な選択肢であった。体重 40 kg 以上の患者には顆粒剤 132 mg QD、体重 32 kg 以上 40 kg 未満の患者には顆粒剤 108 mg QD、体重 24 kg 以上 32 kg 未満の患者には顆粒剤 96 mg QD、体重 15 kg 以上 24 kg 未満の患者には顆粒剤 72 mg QD（表 2.7.2-9）。これらの小児用量と体重範囲についてシミュレートした曝露量を成人に 150 mg のカプセル製剤を QD 投与したときの曝露量と比較した。これらの解析の結果を以下に示す。

- 体重 40 kg 以上の小児患者に 132 mg 顆粒剤を投与したときの曝露量は、推定 $C_{trough,ss}$ が成人と比較して約 18%高く、成人の 5 パーセンタイル未満の $C_{trough,ss}$ となる患者は約 2.8%と予測され、$C_{max,ss}$ は成人と比較して約 19%高く、成人の 95 パーセンタイル超の $C_{max,ss}$ となる患者は約 10.6%と予測された。
- 体重 32 kg 以上 40 kg 未満の小児患者に 108 mg の顆粒剤を投与したときの曝露量は、推定 $C_{trough,ss}$ が成人と比較して約 8%高く、成人の 5 パーセンタイル未満の $C_{trough,ss}$ となる患者は約 3.7%と予測され、$C_{max,ss}$ は成人と比較して約 17%高く、成人の 95 パーセンタイル超の $C_{max,ss}$ となる患者は約 8.9%と予測された。
- 体重 24 kg 以上 32 kg 未満の小児患者に 96 mg の顆粒剤を投与したときの曝露量は、推定 $C_{trough,ss}$ が成人と比較して約 8%高く、成人の 5 パーセンタイル未満の $C_{trough,ss}$ となる患者は約 3.8%と予測され、$C_{max,ss}$ は成人と比較して約 24%高く、成人の 95 パーセンタイル超の $C_{max,ss}$ となる患者は約 10.4%と予測された。
- 体重 15 kg 以上 24 kg 未満の小児患者に 72 mg の顆粒剤を投与したときの曝露量は、推定 $C_{trough,ss}$ が成人と比較して約 5%低く、成人の 5 パーセンタイル未満の $C_{trough,ss}$ となる患者は約 6.8%と予測され、$C_{max,ss}$ は成人と比較して約 17%高く、成人の 95 パーセンタイル超の $C_{max,ss}$ となる患者は約 9.2%と予測された。

2 歳以上 12 歳未満の小児患者での推奨用法用量の 132 mg（体重 40 kg 以上）、108 mg（体重 32 kg 以上 40 kg 未満）、96 mg（体重 24 kg 以上 32 kg 未満）及び 72 mg（体重 15 kg 以上 24 kg 未満）では、成人にベロトラルスタット 150 mg カプセル製剤を投与したときと同程度のベロトラルスタ

ット曝露量が得られると推定される。これらの小児患者での推奨用法用量を裏付ける詳しい情報については 2.7.2.3.4.4 及び 2.7.2.5 を参照のこと。

表 2.7.2-9 最終 PPK 解析に基づく推奨小児用量を 2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者に投与したときと 150 mg カプセル製剤を成人に投与したときの定常状態の $C_{trough,ss}$、$C_{max,ss}$、$AUC_{0-24,ss}$ 及び $C_{ave,ss}$ の比較のシミュレーション

Dose, QD	Body Weight[a]	$C_{trough,ss}$, ng/mL Median (5^{th};95^{th} Percentiles)	Ratio of Medians $C_{trough,ss}$ [peds] to $C_{trough,ss}$ [adults]	% of $C_{trough,ss}$ [peds] < 5^{th} Percentile of $C_{trough,ss}$ [adults]	$C_{max,ss}$, ng/mL Median (5^{th};95^{th} Percentiles)	Ratio of Medians $C_{max,ss}$ [peds] to $C_{max,ss}$ [adults]	% of $C_{max,ss}$ [peds] > 95^{th} Percentile of $C_{max,ss}$ [adults]	$AUC_{0-24,ss}$, ng h/mL Median (5^{th};95^{th} Percentiles)	$C_{ave,ss}$, ng/mL Median (5^{th};95^{th} Percentiles)
150 mg capsule (reference)[b]	Adults	78 (31;180)	Reference	Reference	133 (70;251)	Reference	Reference	2412 (1163;4981)	101 (48;208)
132 mg granule[b]	≥ 40 kg	92 (38;202)	1.18	2.8	158 (87;290)	1.19	10.6	2882 (1439;5766)	120 (60;240)
108 mg granule[b]	32 to < 40 kg	84 (35;188)	1.08	3.7	156 (87;274)	1.17	8.9	2740 (1414;5341)	114 (59;223)
96 mg granule[b]	24 to < 32 kg	84 (33;200)	1.08	3.8	165 (91;289)	1.24	10.4	2846 (1422;5711)	119 (59;238)
72 mg granule[c]	15 to < 24 kg	74 (28;173)	0.95	6.8	155 (86;281)	1.17	9.2	2595 (1321;5211)	108 (55;217)

Abbreviations: $AUC_{0-24,ss}$ = area under the concentration vs. time curve over the 24-hour dosing interval at steady state; $C_{ave,ss}$ = average plasma concentration at steady state; CDC = Centers for Disease Control and Prevention; $C_{max,ss}$ = maximum plasma concentrations at steady state; $C_{trough,ss}$ = trough plasma concentration at steady state; HAE = hereditary angioedema; Peds = pediatrics; PK = pharmacokinetic; PPK = population pharmacokinetic; QD = once daily; US = United States.

Note: Simulation results for 2 additional PK parameters, $AUC_{0-24,ss}$ and $C_{ave,ss}$, while not considered as relevant for exposure matching as $C_{trough,ss}$ and $C_{max,ss}$, are also provided in this for completeness.

[a] Body weight is based on US CDC growth charts, and 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).

[b] Source: Table 11 from BCX7353-MS-002.

[c] Source: Table 25 from BCX7353-MS-002.

2.7.2.3.4 薬物動態に影響する因子

2.7.2.3.4.1 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

12 歳以上の成人及び青年期患者に投与したベロトラルスタットの PK に対する内因性要因の影響については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.2.3.4.1 を参照のこと。

2 歳以上 12 歳未満の小児患者について、特定の内因性要因（腎機能障害、肝機能障害、年齢及び体重）に関する追加の指針を以下に示す。特に記載のない限り、成人及び 12 歳以上の青年期の患者へのベロトラルスタットカプセル製剤の投与後について示した他のすべての内因性要因は、2 歳以上 12 歳未満の小児患者への顆粒剤の投与後にも適用可能と考えられる。

年齢：PPK 解析において、2 歳以上 12 歳未満の小児患者と成人の間で認められたベロトラルスタット曝露量の差は、体重差のみで説明できたことから、年齢はベロトラルスタット PK に対する重要な修飾因子ではなかった。

- 2 歳以上 12 歳未満の小児患者で（体重による調節後の）年齢による用量の調節は必要ない。

体重：PPK 解析において、体重は統計学的に有意なベロトラルスタット PK の修飾因子であった。最終 PPK モデルを用いたシミュ ーションによると、2 歳以上 12 歳未満の HAE 小児患者に 150 mg カプセルの市販品（体重による調節なし）を QD 投与したときの定常状態での曝露量は体重範囲 40 kg 以上､32 kg 以上 40 kg 未満､24 kg 以上 32 kg 未満及び 15 kg 以上 24 kg 未満で $C_{trough,ss}$ がそれぞれ約 29%、45%、63%及び 90%高く、$C_{max,ss}$ はそれぞれ約 41%、71%、2.03 倍及び 2.56 倍高かった。

- 2 歳以上 12 歳未満の小児患者には体重別の用量を投与する。$C_{trough,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ が成人の値と同程度になると予測される推奨用量と体重範囲を以下に示す。40 kg 以上で 132 mg、32 kg 以上 40 kg 未満で 108 mg、24 kg 以上 32 kg 未満で 96 mg、15 kg 以上 24 kg 未満で 72 mg。
- 最終 PPK モデルにおいて内因性共変量は体重のみであり、その他の日本人患者と非日本人患者との違いは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さないことを示している。体重と曝露量との関係において、日本人患者と非日本人患者との間に差異はないと考えられる。体重の地域差については、小児患者に対する体重に基づく推奨用法・用量により考慮されている。

腎機能障害：304 試験で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っていない。重度の腎機能障害を有する成人で、ベロトラルスタットの C_{max} は 39%増加した。推奨用量を投与された小児患者では、成人に 150 mg カプセル製剤を投与した場合と比較してベロトラルスタットの C_{max} が最大 24%増加する可能性がある。この患者集団において、重度の腎機能障害による C_{max} のさらなる増加の臨床的影響は不明である。

- 重度の腎機能障害を有する 2 歳以上 12 歳未満の小児患者ではベロトラルスタットの使用を避けることが望ましい。

肝機能障害：304 試験で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。成人の場合、軽度の肝機能障害を有する被験者でのベロトラルスタットの PK は肝機能正常の被験者と変わらなかった。中等度の肝機能障害を有する被験者では、C_{max} が 77%増加した一方

で、0 時間から無限大時間まで外挿した AUC は 78%増加した。重度の肝機能障害を有する被験者では、C_{max} が 27%増加したのに対して $AUC_{0\text{-}last}$ は 5%減少した。中等度又は重度の肝機能障害に起因する C_{max} の増加と 2 歳以上 12 歳未満の小児患者で推定される C_{max} の最大 24%の増加が同時に起こった場合の臨床的影響は不明である。

- 中等度又は重度の肝機能障害を有する 2 歳以上 12 歳未満の小児患者でベロトラルスタットの使用を推奨しない。

人種／日本人（民族性）：以下の 2.7.2.3.4.1.1 で考察する。

2.7.2.3.4.1.1 304 試験で得られた薬物動態データの日本人小児 HAE 患者への適用可能性

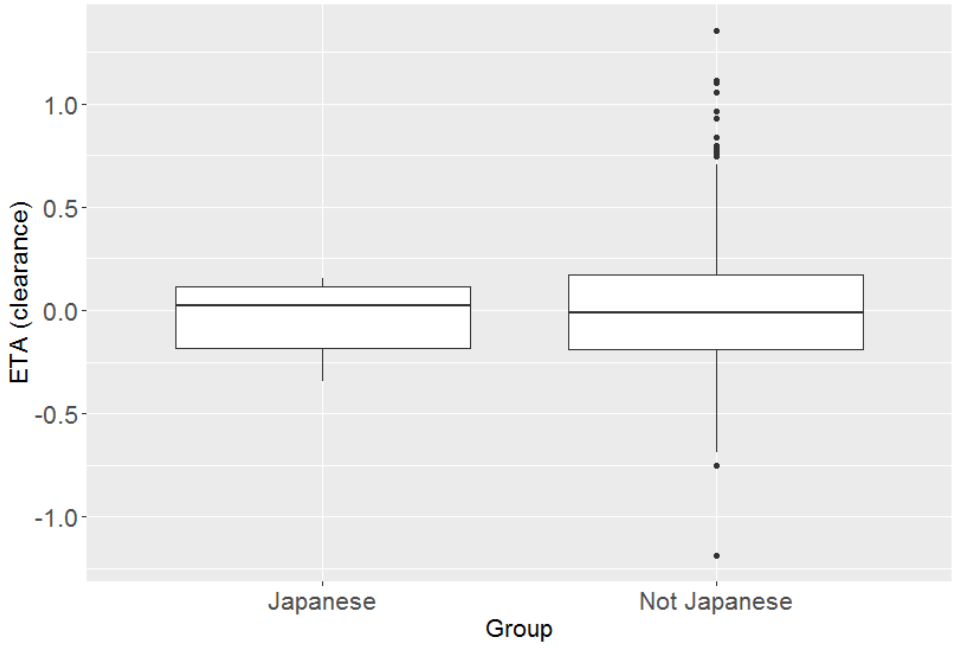
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した医薬品[redacted]後相談（オーファン）において、申請者はベロトラルスタット小児開発プログラム及び予定されているベロトラルスタット顆粒剤の承認申請について PMDA の助言を求めた。PMDA は、日本人小児患者を対象とした別途試験の実施が困難であることを考慮し、日本人患者への結果の適用可能性について十分な妥当性が示されれば、海外中間試験 304 のデータを承認申請の裏付けとすることは許容可能であることに同意した（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付け見解及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付け対面助言記録）。この臨床パッケージに対するアプローチは、「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]とも一致する。

本項では、304 試験から得られた PK データの日本人 HAE 小児集団への適用可能性について検討する。304 試験データの適用可能性（PK、有効性及び安全性を含む）の包括的な要約については、［2.5.3.2.2］を参照のこと。

オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.2.3.3.2 に記載したように、成人におけるオラデオカプセルの投与を支持するベロトラルスタット PPK モデルにおいて、人種は有意な共変量ではなかった（図 2.7.2-7）。304 試験のデータを組み込んだ後、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 の 10.4 項参照）。

さらに、最終 PPK モデルにおいて内因性共変量は体重のみであり、その他の日本人患者と非日本人患者との違いは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さないことを示唆している。申請者は、日本人の小児が米国及びその他の地域の同年齢の小児と比較して体重が低い傾向にあることを認識している[Isojima, 2016]。しかし、上記に基づき、体重と曝露量との関係において、日本人集団と非日本人集団との間に差異はないと考えられる。体重の地域差は、小児患者に対する体重に基づく推奨用法・用量により考慮されている。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異はなく、304 試験で得られた PK データは日本人患者に適用可能と考えられる。

図 2.7.2-7　ベロトラルスタットのクリアランスに対する人種の影響の事後解析（モデル 258）



Abbreviations: eCTD = electronic Common Technical Document; J-NDA = Japanese New Drug Application; PPK = population pharmacokinetic.
Note: ETA (clearance) represents the residual error in the PPK model for the clearance parameter (ie, the difference between each individual's clearance value and the population clearance value, after accounting for covariate effects).
Source: Capsule J-NDA, eCTD M2.7.2, Section 3.3.2

2.7.2.3.4.2　薬物動態に対する外因性要因の影響

オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.2.3.4.2 を参照のこと。

2.7.2.3.4.3　内因性及び外因性要因に基づくベロトラルスタットの用量調節を不要とする根拠

オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.2.3.4.3 を参照のこと。

2 歳以上 12 歳未満の小児患者にベロトラルスタット顆粒剤を使用する際の体重別の用量調節については 2.7.2.3.4.1 に記載する。

2.7.2.3.4.4　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根拠

最終 PPK 解析において、体重はベロトラルスタットの PK に対する統計学的に有意な修飾因子であった（2.7.2.3.3.3.3）。最終 PPK モデルを用いたシミュレーションに基づくと、市販の 150 mg カプセル製剤を QD 投与（すなわち、体重による用量調節なし）した場合の 2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者における定常状態での曝露量は、成人の参照集団と比較して増加すると予測される（表 2.7.2-6）。

したがって、2 歳以上 12 歳未満の小児患者では体重に基づく用量調節が必要である。そこで、304 試験の計画時に体重に基づく用法・用量を検討した。その後、304 試験のデータを最終 PPK モデルに組み込み、承認申請用の最終的な推奨用量及び体重範囲を裏付けるシミュレーションを実施した（2.7.2.3.3.3.5）。PPK モデルに基づく小児用量選択基準の詳細を表 2.7.2-8 に示す。

PPK モデルに基づく基準に加えて、BioCryst は小児患者における推奨用量選択に関して規制当

局からフィードバックを求め、表 2.7.2-10 に要約した追加の考察事項が得られた。

表 2.7.2-10 小児用量選択の考察事項に関する規制当局からのフィードバック

Consideration for Pediatric Dose Selection	Relevant Regulatory Feedback Supporting Consideration
Use of PK and safety approach to pediatric extrapolation for dose selection	• **PMDA** agreement (See Section 2.7.2.1.3)[a] • **US FDA** agreement[b] • **EU EMA** agreement[c]
Prioritization of actual dose regimens used in Study 304	• **PMDA:** [redacted] • **US FDA** [redacted] • **US FDA** [redacted] • **US FDA** [redacted] • **US FDA approved** the 96 mg and 108 mg dose levels for pediatric patients with HAE aged 2 to 12 years and weighing 24 to < 32 kg and 32 to < 40 kg, respectively, on 11 December 2025[i]
Use of lower dose than 150 mg (dose used in Study 304) for pediatric patients ≥ 40 kg	• **US FDA** [redacted] • **US FDA approved** the 132 mg dose level for pediatric patients with HAE aged 2 to 12 years and weighing ≥ 40 kg on 11 December 2025[i]
Ensuring no clinically relevant increase in risk of QT prolongation relative to adults dosed with the 150 mg capsule	• **PMDA** [redacted]
Lower weight limit for recommended posology to be based on actual observed weights in Study 304	• **PMDA** [redacted]
Use of 72 mg dose for the lowest pediatric weight band	• **US FDA** [redacted] • **US FDA** approved this dose and weight band on 11 December 2025[g]

Abbreviations: EMA = European Medicines Agency; EOP2 = End of Phase 2; EU = European Union; NDA = New Drug Application; PIP = Paediatric Investigation Plan; PK = pharmacokinetic; PPK = population pharmacokinetic PMDA = Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; Study 304 = Study BCX7353-304; US CDC = United States Centers for Disease Control and Prevention; US FDA = United States Food and Drug Administration.

[a] 医薬品[redacted]相談（オーファン）相談記録 令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日

[b] US FDA[redacted] issued[redacted] 20[redacted], amended[redacted] 20[redacted]

[c] EU PIP (P/0151/2024)

[d] US FDA[redacted], [redacted] 20[redacted]

[e] 医薬品[redacted]相談（オーファン）機構見解　令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日付照会事項
[f] US FDA[redacted] issued[redacted] 20[redacted]
[g] US FDA NDA Approval Letter issued 11 December 2025

事前に定義した PPK モデルに基づく基準、PMDA 及び米国 FDA からのフィードバックに基づく追加の考察事項、並びに PMDA と検討した小児への外挿戦略（2.7.2.1.3）を考慮し、日本人患者における小児用用法・用量及び体重範囲の選択のための統合基準を以下のように設定した。これらの基準に基づいて選択した体重範囲別の推奨用法・用量を表 2.7.2-11 に示す。この表には、曝露量の観察値及びモデル予測値に関する、成人に 150 mg カプセル製剤を QD 投与した場合との比較も含まれている。

用量選択の統合基準

(1) 曝露量の観察値及び／又は予測値が 150 mg カプセル製剤を投与した成人の参照集団と大きく異なる場合を除き、304 試験で安全性が確認され、概して忍容性が良好であった実際の用法・用量を優先した。
  a) 全体的な体重下限は、304 試験で認められた最低体重（約 15 kg）に従って設定した。
(2) 表 2.7.2-8 に示すように、PPK モデルによりシミュ　ートされる有効性（$C_{trough,ss}$）及び安全性（$C_{max,ss}$）の指標となる重要な PK パラメータは、150 mg カプセル製剤を QD 投与した成人（参照）集団のパラメータと同様でなければならない（追加の根拠については 2.7.2.1.5 及び 2.7.2.3.3.1 を参照）。具体的には以下のとおりである。
  a) 成人の $C_{trough,ss}$ 予測値の 5 パーセンタイルを下回る小児患者の割合は約 5%以下と予測されること。
  b) $C_{max,ss}$ 値は成人のシミュ　ーション値（中央値）と同様であること。$C_{max,ss}$ 中央値の比（小児推奨用量と成人に 150 mg カプセル製剤を QD 投与した場合の比較）は 1.39 未満とした。これは、用量調節が推奨されない重度腎機能障害の成人患者における C_{max} の上昇に相当する[オラデオ添付文書, 2024]。
  c) この基準については、成人の $C_{max,ss}$ 値の 95 パーセンタイルを上回ると予測される小児患者の割合が 20%未満という追加の基準も設定した。
(3) 304 試験で使用した用量について、304 試験で観察された C_{trough} 値及び C_{max} 値は成人の参照集団の値と同様でなければならない。
(4) 用量は、安全性の観点から、C_{max}（安全性／QT 延長に関連する主要な PK パラメータ）に関する以下の考察事項に基づき保守的に設定した。
  a) 観察された C_{max} 値及びモデル予測した $C_{max,ss}$ 値は、成人に 150 mg QD カプセル製剤を投与した場合と比較して臨床的に意味のある増加を示さないと予測される（基準(2)a)で定義）
  b) 観察された GM C_{max} 値及び PPK モデルで予測した $C_{max,ss}$ 中央値は、臨床的に意味のある QT 延長の閾値を十分に下回る。ベロトラルスタットについて、Fridericia 補正法を用いてプラセボ及びベースラインで補正した QT 間隔（ΔΔQTcF）の両側 90%信頼区間（CI）上限が 10 msec となると推定される濃度は 222 ng/mL である（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.2.3.2.2.2 参照）。
    - 注：ICH ガイダンス[ICH, 2022]によると、QT 延長の可能性を評価するための臨床曝露量の比較では、中心傾向の測定値が最も適切である。したがって、臨床的に意味

のある QT 延長の閾値との比較では、個々の曝露量よりも中心傾向の測定値（得られた GM C_{max} 値及び PPK モデルで予測した $C_{max,ss}$ 中央値）を優先した。

(5) 上記の基準で候補用法・用量を区別できない場合は、追加の臨床的考察を適用した（2.7.2.3.4.4.3 で詳述）。

(6) 表 2.7.2-10 に示すとおり、40 kg 以上及び 15 kg 以上 24 kg 未満についての 304 試験で使用した実際の用量からの減量を含め、規制当局からのフィードバックに合わせた。

推奨用量レベルを裏付ける詳細な根拠を以下に示す。

2.7.2.3.4.4.1 体重 24 kg 以上 32 kg 未満及び 32 kg 以上 40 kg 未満の小児患者における推奨用量の根拠

体重 32 kg 以上 40 kg 未満及び 24 kg 以上 32 kg 未満の 2 歳以上 12 歳未満の小児患者にそれぞれ 108 mg 及び 96 mg の顆粒剤を QD 投与することを推奨する主な根拠は、304 試験においてこれらの用量レベルの安全性が確認されたことである［2.7.4.7.2］。観察された曝露量及び予測される曝露量に基づいて複数の候補用量を選択できる場合は、304 試験で実際に検討した用量を選択することが最も適切と考えられた。

これらの用量の $C_{trough,ss}$ の観察値及びモデル予測値は一貫しており、いずれも成人に 150 mg カプセル製剤を投与した場合の $C_{trough,ss}$ 値と同様であった。モデル予測に基づくと、これらの各用量レベルにおいて、成人に 150 mg カプセル製剤を投与した場合の 5 パーセンタイルを下回る $C_{trough,ss}$ 値を示す小児患者の割合は約 5%以下と予測された。同様に、観察された及び予測された C_{max} 値も一貫しており、成人に 150 mg カプセル製剤を投与した場合の値と同様であった。観察された GM とモデル予測した $C_{max,ss}$ 中央値の比は、いずれも 1.39 未満と算出された。モデル予測に基づき、これらの各用量レベルにおいて、成人に 150 mg カプセル製剤を投与した場合の 95 パーセンタイルを上回る $C_{max,ss}$ を示す小児患者の割合は 20%未満と予測された。

これらの用法・用量は、安全性の観点から保守的に設定している。C_{max} 比が 1.39 未満であることから、成人に 150 mg カプセル製剤を投与した場合と比較して、QT 延長のリスクを含む安全性プロファイルに臨床的に意味のある差異はないと予測される。また、観察された GM C_{max} 及び PPK モデル予測した $C_{max,ss}$ の中央値はすべて 181 ng/mL 以下であり、これは臨床的に意味のある QT 延長の閾値である 222 ng/mL を十分に下回っている。

上記の基準に基づき、これらの推奨用法・用量はいずれも 2.7.2.3.4.4 の用量の統合基準を満たすことから、対応する HAE 小児患者集団に推奨される。

これらの体重範囲において候補となる他の用量と比較して各推奨用量レベルの選択を支持する具体的な根拠を以下に示す。参照した追加のシミュレーションにつ　ては、BCX7353-MS-002 の表 11 を参照のこと。

体重 32 kg 以上 40 kg 未満の 2 歳以上 12 歳未満の小児患者における 108 mg 顆粒剤の QD 投与：

- 304 試験で使用され、安全かつ一般に忍容性が良好であることが確認された用量である（用量選択基準(1)を満たす）
- 曝露量に基づく用量選択基準(2)から(4)を満たす
- 米国 FDA から承認を受けた用量及び体重範囲の基準(6)を満たす
- 用量選択基準(2)a)を満たさない 96 mg 以下の用量の代わりに選択した
- モデルに基づく $C_{trough,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の基準を満たす他の用量（102 mg 及び 114～126 mg を

含む）は用量選択基準(1)を満たさないため、それらの代わりに選択した
- 注：108 mg はこの体重範囲で 2 番目に低い用法用量である。この用量とこれらの基準を満たす最低用量（102 mg）との間に、臨床的に意味のある安全性プロファイルの違いはないと考えられる

体重 24 kg 以上 32 kg 未満の 2 歳以上 12 歳未満の小児患者に対する 96 mg 顆粒剤の QD 投与：

- 304 試験で使用され、安全性が確認され、一般に忍容性が良好であった（用量選択基準(1)を満たす）
- 曝露量に基づく用量選択基準(2)から(4)を満たす
- 米国 FDA から承認を受けた用量及び体重範囲の基準(6)を満たす
- 用量選択基準(2)a)を満たさない 90 mg 以下の用量の代わりに選択した
- 用量選択基準(2)b)及び(4)を満たさない 108 mg 以上の用量の代わりに選択した（114 mg 以上の用量は基準(2)c)も満たさない）
- 用量選択基準(1)を満たさないモデルに基づく $C_{trough,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の基準を満たす他の用量（102 mg）の代わりに選択した
  - 注：96 mg はこの体重範囲で基準を満たす最低用法用量である

2.7.2.3.4.4.2 体重 15 kg 以上 24 kg 未満の小児患者における臨床用量の根拠

体重 12 kg 以上 24 kg 未満の 2 歳以上 12 歳未満の小児患者において、78 mg 顆粒の投与は 304 試験で安全かつ良好な忍容性を示した。当初提案した小児用量及び体重区分である「24 kg 未満の患者に 78 mg」は、モデリング及びシミュレーション解析により支持され、PMDA、米国 FDA 及び EMA との初期の協議において提示された。その後、PMDA との協議（表 2.7.2-10 に要約）を踏まえ、提案する用法用量は、304 試験における実測体重範囲に整合させるため、下限体重を 15 kg（すなわち「15 kg 以上 24 kg 未満の患者に 78 mg」）とするよう変更した。なお、304 試験におけるベースライン体重の最小値は 14.90 kg であった。

米国 FDA の審査過程においては、用量及び体重区分を「12 kg 以上 24 kg の患者に対して 72 mg」と変更することが推奨された。これは、78 mg よりも 72 mg の方が、成人の参照集団の範囲や、他の小児の体重範囲と一致するためである。申請者はこの勧告を受け入れ、当該体重区分における米国での用法用量を「12 kg 以上 24 kg 未満の患者に 72 mg」に変更した。この用法用量は、対象集団において良好なベネフィット・リスクバランスを有すると判断され、2025 年 12 月 11 日に米国 FDA により承認された。

本申請の審査において PMDA は、304 試験で観察された体重（ベースライン時の最低体重は 14.9 kg）の範囲外に外挿して曝露量を予測することには不確実性があると指摘した。したがって、この体重区分の下限は、304 試験に組み入れられた被験者の実際の最低体重に設定した。

これらの米国 FDA との協議結果を踏まえ、また HAE が希少疾患であることから製品供給の効率化を図るため、日本の 2 歳以上 12 歳未満の HAE 小児患者に対しても、72 mg を提案する。PMDA の見解を踏まえ、推奨用法用量は 15 kg 以上 24 kg 未満の患者に対して 72 mg である。

本用量設定に関する具体的な検討事項を以下に示す。なお、参照した追加シミュ ーションの結果は、BCX7353-MS-002 の表 22 に示されている。

体重 15 kg 以上 24 kg 未満の 2 歳以上 12 歳未満の小児患者における 72 mg 顆粒剤の QD 投与：

- 304 試験で評価され、安全性が確認され、一般に忍容性が良好であった 78 mg よりも低用

量である。78 mg の曝露量は成人参照集団と比較して中程度に高かった。（用量選択基準(1)及び(1)a)を満たす）

- 注：この体重区分の下限は、PMDA のフィードバック（表 2.7.2-10）及び用量選択基準(1)a)に従い、304 試験に組み入れられた被験者の実際の最低体重に設定した。15 kg 未満の患者を除外することによる臨床的影響は、この体重範囲で予防的 HAE 治療を必要とすると想定される患者数が極めて限られていることから、無視し得るものと考えられる［2.5.6.4］。

- 曝露量に基づく用量選択基準(2)から(4)を満たす
  - 注：この用法・用量について、PPK シミュレーションに基づくと、小児患者の 6.1%が成人の $C_{trough,ss}$ 予測値の 5 パーセンタイルを下回ると予測される。この割合が 5%と異なることは臨床的に意味がなく（依然として基準(2)a)を満たしている）、基準(1)及び(1)a)を満たすことの重要性を考慮すると、受け入れ可能である。
- 米国 FDA から承認を受けた用量及び体重範囲の基準(6)を満たす
- 用量選択基準(2)a)を満たさない 66 mg 以下の用量の代わりに選択した
- 用量選択基準(2)b)及び(4)を満たさない 84 mg 以上の用量の代わりに選択した
- モデルに基づく $C_{trough,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ 基準を満たす他の用量（78 mg）の代わりに選択した。78 mg はグローバルの規制当局のフィードバックと一致しない［用量選択基準(6)］。

2.7.2.3.4.4.3 体重 40 kg 以上の小児患者における推奨用量の根拠

体重 40 kg 以上の 2 歳以上 12 歳未満の小児患者について、304 試験において 150 mg カプセル製剤の投与は安全で忍容性が良好であったものの、観察された（2.7.2.3.1）及びシミュレーションによる（2.7.2.3.3）曝露量は成人の参照範囲と比較してかなり高かった。そのため、表 2.7.2-10 に要約した規制当局のフィードバックに従い、この集団には 304 試験で評価した用量よりも低い用量を推奨し、成人の曝露量にさらに近づけることとした（すなわち基準(1)の例外を満たす）。

この体重範囲について、114 mg から 138 mg の用量レベルはいずれも、成人の参照集団と同様の曝露量に関するすべての PPK モデルに基づく基準（基準(2)）を満たした。観察された及びモデル予測された $C_{trough,ss}$ 値はこれらの用量で一貫しており、いずれも成人に 150 mg カプセル製剤を投与した場合の $C_{trough,ss}$ 値と同様であった。モデル予測に基づくと、これらの各用量レベルにおいて、成人に 150 mg カプセル製剤を投与した場合の 5 パーセンタイルを下回る $C_{trough,ss}$ を示す小児患者の割合は約 5%以下と予測された。同様に、観察された及び予測された C_{max} 値は一貫しており、成人に 150 mg カプセル製剤を投与した場合の値と同様であった。モデル予測 $C_{max,ss}$ の中央値の比はいずれも 1.39 未満と算出された。モデル予測に基づくと、これらの各用量レベルにおいて、成人に 150 mg カプセル製剤を投与した場合の 95 パーセンタイルを上回る $C_{max,ss}$ を示す小児患者の割合は 20%未満と予測された。

これらの用量レベル候補はいずれも基準(4)を満たし、安全性の観点から保守的に設定されていると考えられた。C_{max} 比が 1.39 未満であることから、成人に 150 mg カプセル製剤を投与した場合と比較して、QT 延長のリスクを含む安全性プロファイルに臨床的に意味のある差異は予測されない。また、PPK モデルで予測した $C_{max,ss}$ の中央値はすべて 165 ng/mL 以下であり、これは臨床的に意味のある QT 延長の閾値である 222 ng/mL を十分に下回っている。304 試験でより高用量（150 mg）が安全で忍容性が良好であり、他のコホートと比較して安全性プロファイルに臨床的に意味のある差異が認められなかったことからも、これらの各用量レベルの臨床的安全性の予

測が更に支持される。

候補とした 114 mg から 138 mg の用量は基準(1)から(4)に基づいて区別できなかったため、この体重範囲に特に関連すると考えられる基準(5)に基づく追加の臨床的考慮事項を適用した。

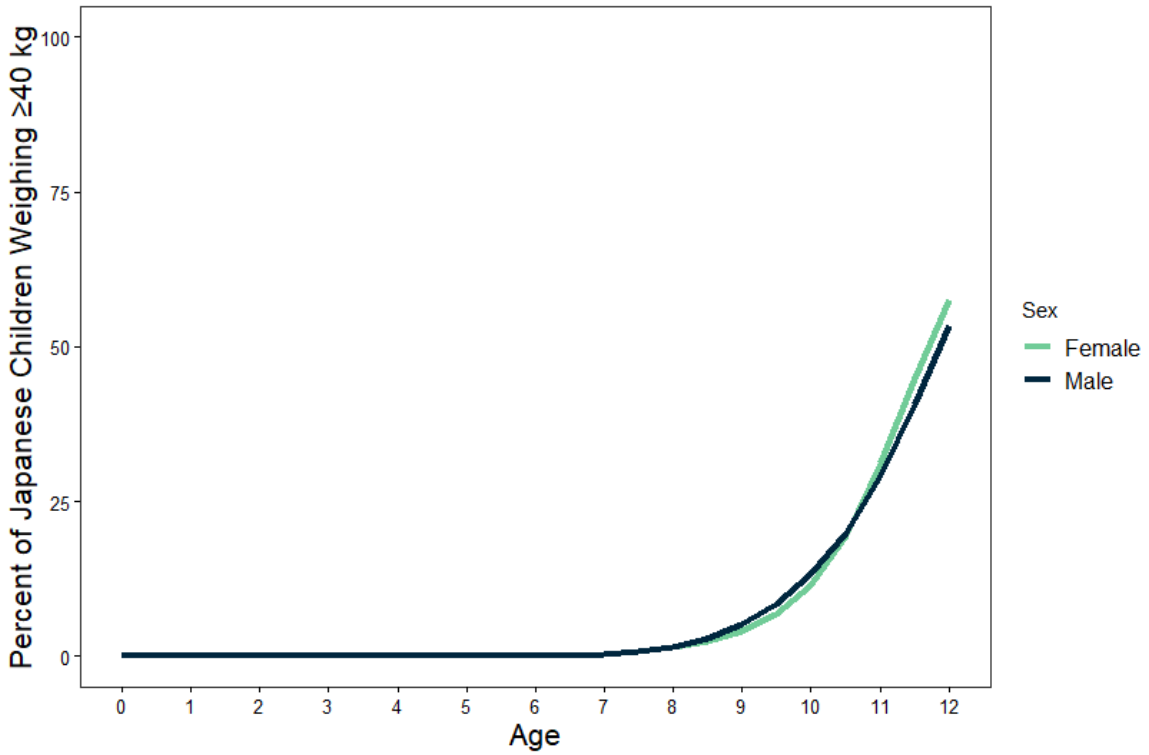
第一に、150 mg カプセル製剤と比較して 10%以上の減量が望ましいと考えられた。これは、304 試験で使用した用量と比較して、薬理学的に意味のある差異を確保するためである。304 試験で 150 mg において予測よりも高い曝露量が観察されたことを踏まえると、曝露量の基準に関して、これは $C_{max,ss}$ 高値の可能性を低減するための追加的な予防措置であった。したがって、138 mg（用量レベル 150 mg と比較した減量幅 10%未満）は検討対象から除外した。

第二に、114 mg から 132 mg の範囲で予測される安全性プロファイルに臨床的に意味のある差異が認められなかったため、この集団における有効性が高いと考えられる最も高い用量を選択することにより、ベネフィットとリスクのバランスを最適化することが望ましいと判断した。

図 2.7.2-8 に示すとおり、12 歳未満かつ体重 40 kg 以上の日本人小児の大多数は思春期又は青年期の年齢である。この年齢範囲の HAE 患者は、より若年の患者と比較して発作の頻度及び重症度が増加する傾向がある（この集団の疾患負担に関する詳しい情報は付録 3 を参照）。したがって、この集団における過少投与による HAE 突発発作の可能性を最小限に抑えるため、十分に高い C_{trough}（有効性に関する主要な PK パラメータ、2.7.2.1.5）を維持することの重要性が特に考慮された。したがって、他の基準により既に除外された用量以外で、予測される C_{trough} が最も高い用量レベル（132 mg）が、より低用量（114 mg から 126 mg）よりも優先された。

上記の考察に基づき、用量レベル 132 mg は関連するすべての統合的な用量選択基準を満たし、この体重範囲におけるすべての候補用量の中で最適なベネフィット・リスクプロファイルを有すると考えられる。したがって、2 歳以上 12 歳未満かつ体重 40 kg 以上の小児患者には 132 mg 顆粒剤の QD 投与が推奨される。

図 2.7.2-8 年齢及び男女別の体重 40 kg 以上の日本人小児の割合



Abbreviations: LMS = lambda-mu-sigma
Note: LMS data from the publication were used to estimate the z-score for a male and female 40 kg child for each age using the formula: Z = [(X/M)^L – 1]/(LS), where X = 40 kg. The area under the standard normal curve above the calculated z-score was used to determine the percentage of children weighing ≥ 40 kg for each combination of age and sex.
Source: Based on data from Isojima et al. Clin Pediatr Endocrinol 2016; 25(2), 71–76

表 2.7.2-11　小児患者において観察された及び PPK モデル予測された $C_{trough,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ と成人に 150 mg カプセル製剤を投与した場合との比較

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; 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] The 132 mg and 72 mg dose levels were not tested in Study 304.

2.7.2.4 特別な試験

該当しない。

2.7.2.5 考察と結論

健康被験者、並びに成人及び 12 歳以上の小児の HAE 患者を対象に検討したベロトラルスタットの臨床薬理に関する考察と結論については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.2.5 を参照のこと。

2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者での結論を以下に要約する。

- 304 試験の目的は、小児 HAE 患者におけるベロトラルスタットの PK、安全性及び忍容性を評価し、2 歳以上の小児患者で急性 HAE 発作の発症抑制のためのベロトラルスタットの使用を裏付けることであった。304 試験は、この消耗性の希少疾患に罹患した若年の小児患者における経口治療薬の選択肢の使用を支持する最初の試験である。
- 試験では全 29 例の被験者からベロトラルスタット血漿中濃度を得た。データは 2 種類の解析に使用した。
- 304 試験の被験者のデータ（PK 用検体採取スケジュールに従って検体を採取）から PK パラメータを算出し、成人における同様の PK データと比較した（BCX7353-MS-003 にて報告）。
- 304 試験の PK データは、健康な成人被験者、HAE を有する成人被験者及び HAE を有する 12 歳以上 18 歳未満の小児被験者の PK データと併合して PPK 解析に使用し、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 PK を記述した（BCX7353-MS-002 にて報告）。
- PPK モデルを用いたモンテカルロシミュレーションにより、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曝露量をシミュレートした（BCX7353-MS-002 にて報告）。
- 事前に規定した用量選択計画及び規制当局からのフィードバックに基づき、以下の主要な基準に従って用量を選択した。
  - 304 試験で観察されたデータを活用する。304 試験では以下の用量が安全かつ忍容性が良好であることが確認された。体重 40 kg 以上では 150 mg カプセル製剤、32 kg 以上 40 kg 未満では 108 mg 顆粒剤、24 kg 以上 32 kg 未満では 96 mg 顆粒剤、12 kg 以上 24 kg 未満では 78 mg 顆粒剤
  - PPK モデリング及びシミュレーションに基づき、有効性（$C_{trough,ss}$）及び安全性（$C_{max,ss}$）に関する重要な PK パラメータが、150 mg カプセル製剤を QD 投与した成人（参照）集団の値と同様であることを確認する
  - 該当する場合、304 試験で観察された C_{trough} 及び C_{max} 値が成人参照集団の値と同様であることを確認する
  - 安全性の観点から用量を保守的に設定し、特に QT 延長について、成人に 150 mg カプセル剤を QD 投与した場合と比較して臨床的に意味のある安全性リスクの増加がないことを確認する
  - 40 kg 以上及び 15 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一致する
  - 推奨用量が 304 試験で使用された用量と異なるため、体重 40 kg 以上の体重範囲における用量選択を支持する追加の臨床的考察（薬理学的に意味のある 150 mg からの減量及び潜在的な疾患負担）を行う
- 試験間比較の結果に基づき、2 歳以上 12 歳未満の小児患者における体重 32 kg 以上 40 kg

未満での 108 mg 顆粒剤及び 24 kg 以上 32 kg 未満での 96 mg 顆粒剤は、すべての主要な選択基準を満たし、304 試験で安全かつ忍容性が良好であることが確認され、成人に承認用量を投与した場合と同様の曝露量（したがって同様の有効性）が得られると予測される。そのため、これらの用量レベルを小児集団での使用に推奨する。

- 試験間比較の結果に基づくと、体重 12 kg 以上 24 kg 未満の小児患者に対する 78 mg 顆粒投与は 304 試験において安全かつ良好な忍容性を示したものの、シミュレーションにより得られた曝露量は、成人参照範囲及び他の小児用量と比較して中等度に高いことが示された。PMDA より、体重の下限は 15 kg に変更するよう推奨された。更に、米国 FDA より 72 mg への用量調整が要請された。体重 15 kg 以上 24 kg 未満に対して 72 mg という用量は、主要な用量選択基準をすべて満たしており、また、承認地域間で小児用量を整合させるものである。以上より、体重 15 kg 以上 24 kg 未満の小児患者に対しては、72 mg を 1 日 1 回投与することを推奨する。
- 試験間比較の結果に基づき、体重 40 kg 以上の小児患者への 150 mg カプセル製剤の投与は 304 試験で安全かつ忍容性が良好であったが、曝露量は成人の参照値と比較してかなり高かった。したがって、PMDA 及び米国 FDA のフィードバックに従い、PPK シミュレーションに基づく用量調節を必要とした。用量 132 mg の QD 投与は、上記の追加の臨床的考察により支持され、すべての主要な選択基準を満たすことから選択された。そのため、体重 40 kg 以上の小児患者には 132 mg の QD 投与を推奨する。

結論として、健康成人、HAE を有する成人、12 歳以上 18 歳未満の青年期患者及び 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 データから、体重に基づく推奨治療用量として 132 mg（40 kg 以上）、108 mg（32 kg 以上 40 kg 未満）、96 mg（24 kg 以上 32 kg 未満）及び 72 mg（15 kg 以上 24 kg 未満）が支持された。

2.7.2.6 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 [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.

Broderick L, Foster A, Waldman LT, Bordone L, Yarlas A. The adolescent experience of hereditary angioedema: a qualitative study of disease burden and treatment experience. J Rare Dis [Internet]. 2025;20(1):16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39794858/

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

ICH. Clinical and Nonclinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential Questions and Answers. 2022 Feb 21; Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E14-S7B_QAs_Step4_2022_0221.pdf

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

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

Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. Vital Heal Stat Ser 11, Data Natl Heal Surv [Internet]. 2002;(246):1–190. Available from: https://www.cdc.gov/growthcharts/2000growthchart-us.pdf

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/

Magerl M, Sala‐Cunill A, Weber‐Chrysochoou C, Trainotti S, Mormile I, Spadaro G. Could it be hereditary angioedema?—Perspectives from different medical specialties. Clin Transl Allergy [Internet]. 2023;13(9):e12297. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37746796/

Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, 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 Pract [Internet]. 2015;3(3):392–5. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8207479/

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

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.

van Roekel E, Ha T, Verhagen M, Kuntsche E, Scholte RHJ, Engels RCME. Social stress in early adolescents' daily lives: Associations with affect and loneliness. J Adolesc [Internet]. 2015;45(1):274–83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26545263/

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

2.7.2.7 付録

付録 1 すべての臨床薬理試験の一覧

健康被験者、並びに HAE を有する成人及び 12 歳以上の小児患者を対象としてベロトラルスタットカプセル製剤を検討したすべての臨床薬理試験の一覧については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.2 付録 1 を参照のこと。これらの試験で得られた PK の結果はオラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.2 付録 2～14 に要約する。

また、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顆粒剤を検討した臨床薬理試験の一覧を以下に示し、本試験から得られた PK の結果は付録 2 に要約する。

Number (Country/ies)/ Location	**Phase/Population**	**Design**	**Dose Regimen (Participant Treated)**	**Clinical Pharmacology Objective(s)**
BCX7353-304 (EU, UK, Canada, and Israel)	Phase 3/pediatric participants 2 to < 12 years of age	A single-arm, open-label study designed to evaluate the PK, safety, and effectiveness of berotralstat; plasma concentrations of berotralstat were measured.	Participants were initially allocated to berotralstat taken orally, once daily with a meal or after consuming a meal and to the following Cohorts: Cohort 1: 150 mg capsule (≥ 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)	Primary objective is to describe the PK parameters of berotralstat administered orally to pediatric participants 2 to < 12 years of age with HAE and weighing ≥ 12 kg.

Abbreviations: EU = European Union; HAE = hereditary angioedema; PK = pharmacokinetic(s); UK = United Kingdom.

付録 2　BCX7353-304 試験：薬物動態の結果の要約

Berotralstat Treatment	PK Population						
	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	C_{last} (ng/mL)	T_{last} (h)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng.h/mL)	$AUC_{0\text{-}6}$[a] (ng h/mL)
150 mg capsule (Cohort 1)	7	271 (40.8)	4.05 (3.67 – 6.00)	260 (42.4)	6.00 (5.08 – 6.13)	1182 (48.0)	1605 (19.3)
108 mg granules (Cohort 2)	8	181 (28.1)	2.09 (1.00 – 5.95)	161 (32.0)	5.09 (4.05 – 6.00)	774 (34.9.0)	874 (44.9)
96 mg granules (Cohort 3)	9	180 (37.7)	2.07 (0.92 – 4.00)	134 (42.0)	6.00 (5.00 – 6.08)	869 (37.1)	911 (42.1)
All cohorts	24	204 (39.5)	3.92 (0.92 – 6.00)	173 (47.9)	5.98 (4.05 – 6.13)	915 (42.3)	1051 (45.2)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}6}$ = area under the concentration vs. time curve from time 0 to 6 hours post dose; $AUC_{0\text{-}last}$ = area under the concentration vs. time curve from time 0 to the last measurable concentration; C_{last} = last measurable concentration; C_{max} = maximum plasma concentration; CSR = clinical study report; %CV = percent coefficient of variation; PK = pharmacokinetic; T_{last} = time to C_{last}; T_{max} = time to C_{max}.
Note: Data presented as geometric mean (%CV) except for T_{max} and T_{last}, which are presented as median (minimum – maximum).
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: Per protocol, reduced PK sampling was performed in Cohort 4, to maintain blood sample volumes within acceptable ranges; therefore, no data are presented.
[a] $AUC_{0\text{-}6}$ n = 4 (Cohort 1), 3 (Cohort 2), and 8 (Cohort 3).
Source: Study 304 Interim CSR Table 14.2.1.2.1.

付録 3　青年期の HAE 患者における特別な考慮事項

HAE の初期症状は生後 10 年ないし 20 年以内に発現し、年齢と共に発作頻度が増加することが多い[Magerl, 2023]。女性では思春期に症状が悪化又は発現することが多く、ホルモンの変化が HAE 発作の誘因となる。小児の HAE 発作の性質は成人の発作と同様であるが、青年期の HAE 患者の管理には、特に社会的機能及び情緒的機能、学校生活に関連する固有の課題がある[Broderick, 2025]。

感情的ストレス

一般的に、青年期の患者は成人や思春期前の患者よりもストレスフルな出来事を多く経験する[van Roekel, 2015]。青年期の患者は、成人と比較して感情の強度や変動性が増加する可能性があり、これは思春期や脳の発達における生物学的変化が一因となっている可能性がある[van Roekel, 2015]。親からの自立や友人との社会的関係への移行は、この時期の感情の変動性を高める要因となる。感情的ストレスは、青年期の HAE 患者における最も一般的な発作の誘因の 1 つである[Broderick, 2025]。年長の小児は、疾患による影響、家族への影響、疾患が時間と共に悪化する可能性、喉頭発作が致命的となる可能性について、より認識するようになる。HAE 発作の予測不可能性は、さらに恐怖や疾患関連ストレスを助長する。日本の小児 HAE に関する最近のレビューでは、喉頭発作による気道閉塞の潜在的な恐怖は、HAE 発作がない場合でも生活の質（QoL）を大きく損なう可能性があることが指摘されている。治療のための学校欠席や、学校でいじめを受ける可能性は感情的ストレスを増加させ、それによって HAE 発作や疾患の悪化の可能性が高まる[Inage, 2025]。

社会的機能

すべての年齢における HAE 管理の目的は、患者の生活を正常化することである。学齢期の小児の通常の生活は、学校での時間、社会活動、スポーツを中心に展開される。青年期には発作頻度が増加するため、学校や活動への予測不可能な欠席が増え、社会的関係に影響を及ぼす可能性がある。HAE の小児患者は、誕生日パーティー、学校、友人との時間など「典型的な」イベントを欠席することがあり、これは社会的孤立や自己孤立、活動やスポーツ中の発作への恐怖につながる[Broderick, 2025]。顔面の HAE 発作は著しい外見の変化を引き起こし、HAE の小児患者が数日間、鏡の中の自分を認識できないほどとなることがあり、これは学校や社会活動を避ける原因となる可能性がある[Broderick, 2025]。

学校関連の考慮事項

学校に関連する側面は、HAE の小児患者の管理に特有のものである。予測不可能な発作は、社会的側面を超えて全体的な学校生活に影響する可能性があり、特に欠席や授業の遅れは、さらにストレスの原因となる可能性がある。小児患者は、教師、コーチ、看護師に自分の希少疾患について説明しなければならない立場にいることがある。時には、学校のスタッフが特別な配慮に協力的でないことがあり、HAE 発作の急性期治療の遅れにつながる[Broderick, 2025]。

青年期の HAE 患者は、成人と比較して、全体的な生活の質に影響を与える固有の課題を抱えている。疾患の特徴や治療への反応は小児と成人で同じであるが、社会的機能や情緒的機能、学校に関連する側面は、青年期患者に異なる影響を与える可能性がある。青年期患者では、予防的治療と急性期治療の両方において、効果的な治療により、治療負担を最小限に抑えながら症状や

健康関連 QoL への影響が軽減されたと報告しており、これは HAE の予防と治療計画の個別化を考慮するという HAE ガイドラインを支持している[Maurer, 2022][Broderick, 2025]。

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

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性の概要

株式会社オーファンパシフィック

略号一覧表

以下の略語を本臨床的有効性の概要で使用した。

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）
BCX7353	berotralstat; Orladeyo®	ベロトラルスタット；オラデオ®
BK	bradykinin	ブラジキニン
C1-INH	C1 esterase inhibitor	C1 エステラーゼインヒビター
C4	complement component 4	補体第 4 成分
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
C_{trough}	trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology	欧州アレルギー臨床免疫学会
eCTD	electronic Common Technical Document	電子化コモン・テクニカル・ドキュメント
ER	emergency room	救急治療室
EU	European Union	欧州連合
HAE	hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
HAE-C1-INH	HAE due to C1-inhibitor deficiency	C1 インヒビター欠損による HAE
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LTP	long-term prophylaxis	長期予防
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QD	once daily	1 日 1 回
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SEM	standard error of the mean	標準偏差平均値の標準誤差
SOC	standard of care	標準治療
204 試験	Study BCX7353-204	BCX7353-204 試験
301 試験	Study BCX7353-301	BCX7353-301 試験
302 試験	Study BCX7353-302	BCX7353-302 試験
304 試験	Study BCX7353-304	BCX7353-304 試験
WAO	World Allergy Organization	世界アレルギー機構

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.3 臨床的有効性の概要 5
2.7.3.1 背景及び概要 5
2.7.3.1.1 背景 5
2.7.3.1.1.1 有病率並びに患者の適切な特定、評価及び治療に関する課題 5
2.7.3.1.1.2 疾患の背景 6
2.7.3.1.1.3 HAE 治療におけるカリクレイン阻害の科学的根拠 6
2.7.3.1.1.4 疾患の管理 6
2.7.3.1.1.5 ベロトラルスタットの臨床開発プログラム 8
2.7.3.1.2 臨床的有効性試験の概要 11
2.7.3.1.2.1 304 試験のデザイン 11
2.7.3.1.2.2 304 試験の試験方法 12
2.7.3.1.2.3 304 試験の有効性の評価基準 13
2.7.3.1.2.4 304 試験の統計手法の要約 13
2.7.3.1.2.4.1 HAE 発作の評価 14
2.7.3.1.2.4.1.1 調整済み HAE 発作 14
2.7.3.2 BCX7353-304 試験の結果の要約 16
2.7.3.2.1 統合解析 16
2.7.3.2.2 治験被験者 16
2.7.3.2.2.1 被験者の内訳 16
2.7.3.2.2.2 治験実施計画書からの逸脱 19
2.7.3.2.2.3 服薬の遵守 19
2.7.3.2.2.4 人口統計学的特性及びベースライン特性 19
2.7.3.2.3 ベースラインの HAE 疾患特性 21
2.7.3.2.3.1 HAE の診断及び症状の発現 21
2.7.3.2.3.2 これまでの HAE の発作発現頻度 22
2.7.3.2.3.3 試験前の HAE 発作の症状の部位 22
2.7.3.2.3.4 これまでの HAE に対する予防治療薬 22
2.7.3.2.3.5 試験前の HAE 治療及び医療機関受診 23
2.7.3.2.3.6 欠席 24
2.7.3.2.4 有効性の結果 25
2.7.3.2.4.1 304 試験：SOC 期の予防薬の使用 25
2.7.3.2.4.2 304 試験：調整済み HAE 発作の回数 25
2.7.3.2.4.3 304 試験：調整済み HAE 発作の発現頻度 27
2.7.3.2.4.4 304 試験：経時的な調整済み HAE 発作の発現頻度 29
2.7.3.2.4.5 304 試験：調整済み発作の持続期間 30
2.7.3.2.4.6 304 試験：調整済み発作の発現部位 31
2.7.3.2.4.7 304 試験：HAE に対するオンデマンド治療薬 33
2.7.3.2.4.8 304 試験：血管性浮腫の症状発現日数及び発現割合 35

2.7.3.2.4.9 304 試験：発作重症度の評価 36
2.7.3.2.4.10 304 試験：効果不十分による中止 37
2.7.3.2.4.11 304 試験：医療機関への入院回数及び受診回数 37
2.7.3.2.5 有効性の結論 38
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 40
2.7.3.3.1 試験対象集団 41
2.7.3.3.1.1 実施医療機関の地域及び人口統計学的特性 41
2.7.3.3.1.2 HAE の診断及び試験参加基準 41
2.7.3.3.1.3 ベースラインの疾患特性 42
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 43
2.7.3.3.2.1 被験者の内訳 43
2.7.3.3.2.2 発作発現頻度及び特性評価 44
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 46
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 47
2.7.3.6 参考文献 48

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概要

成人及び 12 歳以上の小児に対するベロトラルスタット（BCX7353；オラデオ®）の臨床的有効性の背景情報及び概要については、オラデオカプセル初回承認時電子コモン・テクニカル・ドキュメント（eCTD）M2.7.3.1 を参照のこと。

本新医薬品承認申請では、以下に示すオラデオの適応拡大を支持する。オラデオは、2 歳以上の患者における遺伝性血管性浮腫（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コーティング顆粒剤（以下、顆粒剤）の 2 歳以上 12 歳未満の小児患者に対し推奨する用法及び用量は、体重に基づき、132 mg（40 kg 以上）、108 mg（32 以上 40 kg 未満）、96 mg（24 以上 32 kg 未満）及び 72 mg（15 以上 24 kg 未満）を 1 日 1 回（QD）、食後又は食事とともに服用することとする。

本臨床的有効性の概要では、2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者の発作の発症抑制におけるベロトラルスタットの有効性を支持する臨床試験の結果を示す。

2.7.3.1.1 背景

2.7.3.1.1.1 有病率並びに患者の適切な特定、評価及び治療に関する課題

アジア太平洋地全体で実施された調査に基づく最新の推定では、HAE 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]。HAE の患者支援団体は疾患に対する認識を高める重要な手段であるが、このような団体の設立の遅れが広範なアジア太平洋諸国で有病率が低い一因となっている可能性がある[Wong, 2025]。

日本における HAE の有病率、明確には確立されていない。小児の HAE に関する最近の日本の報告では、HAE 症状を示す小児の総数は約 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、1 年間で年間 10 回以上の HAE 発作が生じた患者は 21.0%、1 日以上入院した患者は 21.1%、欠勤又は学校を欠席した患者は 28.7%であった[Ohsawa, 2015]。日本の HAE 患者団体が 2016 年から 2017 年に実施した調査では、患者は年間平均 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 の都市部の病院の救急センターでの調査では、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多いことが指摘され、前向き調査では過去に誤診された症例が数多く特定された[Hirose, 2017]。さらに、正確な診断までに要する期間は日本では特に長く、発作から診断までの期間の中央値は 15.6 ± 13.3 年と報告されている[Iwamoto, 2021]。

日本の医師を対象とした調査においても同様の意見が示されており、低年齢小児の 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 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、対象となる小児患者における適切な遺伝子検査とその同意の不足、疾患に対する地域及びコミュニティの認識不足、患者間のネットワークが不十分であること、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において小児適用の不足が指摘されている[Yamamoto, 2025]。これらの課題により、日本では特に、HAE 予防治療におけ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。

2.7.3.1.1.2 疾患の背景

HAE に関する一般的な疾患背景の情報は、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3.1.1.1 を参照のこと。小児患者の HAE に関する追加情報を以下に示す。

HAE は、患者の年齢に関わらず疾患の病態生理は同じである。*SERPING1* 遺伝子の突然変異により、C1 エステラーゼインヒビター（C1-INH）が減少又は機能不全となり、ブラジキニン（BK）の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[Kaplan, 2010]。

HAE 小児患者の症状は成人と同様である。成人患者及び小児患者のいずれも、再発性で予想不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皮下又は粘膜下浮腫を発現する。未治療の場合は発作が最長 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、小児患者コホート（n = 15）での HAE 発作が生じた部位に関する報告では、腹部、末梢部及び喉頭部の発作が小児患者のそれぞれ 93%、73%及び 27%に 1 回以上生じたことが報告されている[Nanda, 2015]。成人 80 例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）の発作がそれぞれ 81.5%、85.2%及び 28.4%の患者で発現したことが示されており[Magerl, 2020]、小児と成人で疾患の症状が類似していることを反映していた。

HAE の症状の発現頻度及び重症度は、成人及び小児で共に患者間又は個人内で大きくに変動し、発作の発現頻度がまれな患者もいれば数日ごとに発作が起こる患者もいる[Bork, 2006][Zuraw, 2011][Nanda, 2015]。喉頭浮腫は、HAE 成人患者と比較して 11 歳以下の小児患者での発現は少ないが[Bork, 2003]、上気道の HAE 発作は年齢に関わらず生命を脅かす可能性がある。9 歳の男児の初期症状で死亡に至った喉頭浮腫や 3 歳の小児患者に発現した喉頭浮腫の報告があり[Bork, 2000][Bork, 2003]、ほぼ半数の患者が 18 歳までに上気道発作を発現すると報告されている[MacGinnitie, 2014]。

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 歳未満の小児患者における HAE の病態生理は、成人及び 12 歳以上の患者における HAE の病態生理と十分に類似しているため、成人及び青少年を対象とした臨床試験から得た有効性結果を小児患者へ外挿すること可能であるとの助言を得た。ベロトラルスタットは経口カリクレイン阻害剤（BK を産生する酵素の阻害薬）であることから、2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者において成人及び 12 歳以上の小児患者と同様の曝露量を達成した場合、ベロトラルスタットの投与による反応は成人及び 12 歳以上の小児患者と同様であることが期待できる［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］。

2.7.3.1.1.3 HAE 治療におけるカリクレイン阻害の科学的根拠

HAE 治療におけるカリクレイン阻害の科学的根拠に関する一般情報は、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3.1.1.2 を参照のこと。

年齢層を問わず、カリクレイン濃度に影響を及ぼす可能性がある発育又は発生要因は特定されていない。したがって、ベロトラルスタット投与に対する反応は、成人及び 12 歳以上の小児患者と同様に、2 歳以上 12 歳未満の小児患者でも同じであると考えられる。

2.7.3.1.1.4 疾患の管理

HAE の管理に関する情報は、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3.1.1.3 を参照のこと。小児患者に関する追加情報を以下に示す。

HAE の管理は、年齢に関わらず急性発作の治療と急性発作の発症抑制の両面があり[Cicardi,

2012][Horiuchi, 2012][Zuraw, 2013][Busse, 2021][Maurer, 2022]、いずれにおいても 12 歳未満の小児患者の治療選択肢は限られている。

オラデオ（ベロトラルスタット）150 mg カプセルは、成人及び 12 歳以上の小児を対象とした予防治療薬として承認された最初の経口投与薬である。オラデオは 2021 年 1 月 22 日に日本で承認され、日本で承認された唯一の経口血漿カリクレイン阻害剤である[オラデオ添付文書, 2024]。日本で HAE の急性発作の発症抑制を目的として承認されているその他の治療には、カリクレインのモノクローナル抗体阻害剤であるタクザイロ®（成人及び 12 歳以上の青少年患者に 2 ml を 2～4 週間ごとに皮下注射）[タクザイロ添付文書, 2023]、活性化第 XII 因子モノクローナル抗体阻害剤であるアナエブリ®（成人及び 12 歳以上の青少年患者に月 1 回皮下注射）[アナエブリ添付文書, 2025]及びヒト血漿由来の C1-INH 製剤であるベリナート®皮下注用 2000（週 2 回皮下注射、8 歳未満の小児患者では評価されていないが用法・用量に年齢制限が設定されていない）[ベリナート 2000 添付文書, 2024]がある。ベリナート®皮下注用 2000 は 12 歳以下の小児に対し承認された唯一の予防療法である。

HAE の治療目標は、疾患の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。長期の予防的治療は、発作発現頻度を大幅に減少させ、患者の生活の質の障害を軽減することができる。国際的な治療ガイドラインによると、長期予防（LTP）の使用は、疾患活動性、負担、コントロール及び患者の嗜好の評価を考慮し、全ての患者に対し個別に検討すべきであるとされている[Maurer, 2022]。重要なことは、予防薬の対象となりうる小児 HAE 患者の臨床的特性が年齢に関係なく類似しているということである[Maurer, 2022][日本補体学会ガイドライン, 2023]。2023 年の日本補体学会 HAE 治療ガイドラインでは、C1-INH 欠損による HAE の第一選択の LTP 療法として、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）、あるいはヒト C1-INH 製剤（年齢制限の記載なし）の使用を推奨している[日本補体学会ガイドライン, 2023]。

経口アンドロゲン（例：ダナゾール）は HAE 発作治療又は予防的使用のいずれに対しても承認されていないが、最新の調査[Iwamoto, 2021]では、日本では HAE 発作の抑制にこれまで使用されており、まれに HAE の急性発作にも使用されている。しかし、タンパク同化ホルモンは多くの副作用（例：体重増加、月経障害、頭痛、男性化、肝障害）を有し、特定の集団、特に小児においては投与量、有効性、忍容性及び使用が限定的となることが研究で一貫して示されている。世界アレルギー機構（WAO）／欧州アレルギー臨床免疫学会（EAACI）のガイドラインでは、タンパク同化アンドロゲンの短期間の使用においても小児及び青少年の自然な成長及び成熟の過程を妨げ、長期使用に伴う深刻な副作用を引き起こす可能性があることを指摘している。このため、アンドロゲンはタナー段階 V 以前（約 15 歳未満）の小児及び青少年における長期的な予防に推奨されない。さらに、WAO／EAACI のガイドラインでは、HAE 発作のオンデマンド治療薬としてアンドロゲンには効果がない、もしくは非常にわずかな効果しかないため、使用しないよう勧告している[Maurer, 2022]。

トラネキサム酸のような抗線溶薬は一般的に HAE の LTP 薬として推奨されないが、第一選択の LTP 薬が使用できない場合、一部の患者には有用であり、小児ではアンドロゲンよりも好ましい[Maurer, 2022]。ベロトラルスタットは、日本における小児患者に対する最初の経口標的治療薬となる可能性がある。

急性発作の治療に関しては、日本では非経口の BK B2 受容体拮抗薬であるイカチバント（フィラジル®）[フィラジル添付文書, 2022]のみが 12 歳未満の小児患者で承認されている。

2020 年に BioCryst Pharmaceuticals, Inc.により実施された 75 例の成人 HAE 患者を対象とした調

査では、多くの患者が自身の予防治療の選択肢に満足していたが、注射は痛みを伴い負担が大きく、より簡便な投与経路の薬物療法が望まれていることが示された[Radojicic, 2021]。0 歳から 5 歳の小児患者の親に好まれる投与経路は経口経路である[Herziger, 2022]。HAE 患者は、新たな経口予防治療薬に加え、2 歳から 12 歳の小児 HAE 患者を対象とした製品開発のための研究及び臨床試験の進展だけでなく、新しい経口予防治療薬に対して強い期待を示している[Tachdjian, 2023]。自身の感情を認識したり表現したりすることが難しい失感情症が小児の HAE 患者にみられ、疾患の重症度と関連していることが報告されている[Savarese, 2018]。小児患者における LTP の早期開始は不安を軽減し疾病負担を改善する可能性があり、重度の HAE 患者の失感情症の予防戦略としての仮説が立てられていると指摘されており、さらなる発展が支持されている[Johnston, 2020]。

現在、日本の 12 歳未満の小児患者に対して、HAE に対する急性治療及び予防的治療はいずれも非経口投与しか利用できず、薬剤の投与及び保管に大きな負担がある。さらに、低年齢の小児患者に非経口的な薬剤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的な服薬コンプライアンスに影響を及ぼす可能性がある。したがって、投与の負担が少なく、注射剤の必要性を低減し、生活の質を向上させ患者の日常生活を正常化するような、新しい治療の選択肢に対するアンメットメディカルニーズが存在する。

2.7.3.1.1.5 ベロトラルスタットの臨床開発プログラム

ベロトラルスタットのカプセル製剤の臨床開発プログラムについてはオラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3.1.1.4 を参照のこと。

ベロトラルスタットの経口顆粒剤は、2 歳以上の患者に柔軟性に投与できるように、年齢に適した剤形として開発された。

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 と合意したとおり、本承認申請の根拠は、2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者集団におけるベロトラルスタット経口顆粒剤の安全かつ有効な使用を裏付ける実質的なエビデンスとして、成人集団における効果的かつ安全な曝露量と一致させるための薬物動態（PK）及び安全性のデータを用いた小児用医薬品開発における外挿である［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］。

本申請において、小児 HAE 患者を対象にベロトラルスタットの PK 及び安全性を評価した非盲検第 III 相試験［BCX7353-304 試験（304 試験）］の中間データ（カットオフ日：2024 年 9 月 11 日）は、体重に基づいてベロトラルスタットを少なくとも 15 例に 48 週間以上投与し、26 例に 24 週間以上投与したデータを含み、2 歳以上の患者における HAE の急性発作の発症抑制のためにベロトラルスタットを使用することを裏付ける情報を示した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施された医薬品[redacted]相談（オーファン）［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］及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施された医薬品[redacted]相談（オーファン）［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］での PMDA からの要請を受けて、試験を継続している全被験者が少なくとも Week 48 まで完了した時点で 2 回目の中間解析（以下、Week 48 中間解析）を実施した。304 試験の Week 48 中間解析データ（データカットオフ日：2025 年 3 月 24 日）は、体重に基づいてベロトラルスタットを 48 週間以上投与した 27 例及び 24 週間以上投与した 28 例が含まれ、2 歳以上の患者における HAE の急性発作の発症抑制のためにベロトラルスタットを使用することを裏付ける追加デ

ータを示す。本臨床的有効性の概要のデータは、304 試験でパート 2 の終了（Week 48）までに収集した全有効性データを含み、中間解析（データカットオフ日：2024 年 9 月 11 日）及び Week 48 中間解析［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中間データのカットオフ日 2025 年 3 月 24 日］で収集したものである。Week 48 中間解析時点のデータ変更を反映し、本文書を更新した。

外挿アプローチ及び小児集団における体重に基づいた投与の正当性に関する詳細な考察は［2.7.2］を参照のこと。

本臨床的有効性の概要では、非盲検第 III 相試験の 304 試験から得た有効性データについて示す。304 試験の概要を表 2.7.3-1 に示す。

試験デザイン及び対象集団、用量選択、並びに HAE 発作の評価に関する情報は、それぞれ 2.7.3.1.2.1、2.7.3.1.2.2 及び 2.7.3.1.2.4.1 を参照のこと。

表 2.7.3-1　試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 old. 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 capsule (≥ 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 (s); SOC = standard of care.
[a] Date first participant screened to date last participant completed the study.

2.7.3.1.2 臨床的有効性試験の概要

304 試験において、2 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした急性 HAE 発作の発症抑制におけるベロトラルスタットの有効性データが得られている。本試験は、欧州連合（EU）、英国、カナダ及びイスラエルで実施されている。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、日本人小児患者を対象とした臨床試験を別途実施することは困難であることを考慮し、海外で実施した 304 試験の中間データを日本人患者に適用することに十分な正当性があり、日本における承認申請の裏付けとすることに PMDA は合意した［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］。本臨床パッケージには、PMDA のガイドライン「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]及び医薬品規制調和国際会議（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]に従っている。

304 試験の結果を日本人の小児 HAE 患者に適用することの正当性については［2.5.3.2.2］を参照のこと。

2.7.3.1.2.1 304 試験のデザイン

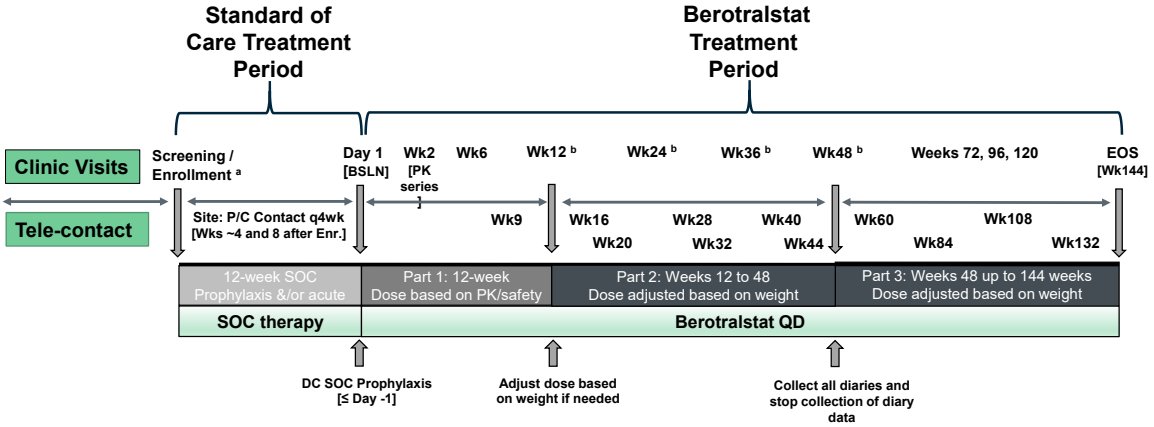
304 試験は、2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者を対象としたベロトラルスタット顆粒剤の非盲検、3 パート試験である。

本試験の主要目的は、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 パラメータを示すことであった。副次目的は、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安全性及び忍容性の評価、並びに有効性の要約であった。本試験は、PK 及び安全性に基づいた小児医薬品開発における外挿を目的としてデザインされており、2 歳以上 12 歳未満の小児集団での有効性の評価のために設計されておらず、また統計的な検出力も有していないが、本試験は有効性を支持する結果が得られており、本臨床的有効性の概要で考察する。

医薬品[redacted]相談（オーファン）で PMDA と合意したように、本承認申請は、304 試験の治験実施計画書及び統計解析計画書（SAP）第 2.0 版に規定したとおり、15 例以上が 48 週間の投与（パート 2 まで）を完了した中間データ（データカットオフ日：2024 年 9 月 11 日）を使用して実施された PK、安全性及び有効性の中間解析結果から裏付けられる。最初の中間解析の結果は、304 試験中間治験総括報告書（CSR）に示す。本臨床的有効性の概要は、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中間データのカットオフ日 2025 年 3 月 24 日における Week 48 中間解析から、追加の有効性の結果を示す。Week 48 中間解析の結果を 304 試験 CSR 補遺に示す。

治験実施計画書第 6.0 版に記載された治験来院スケジュールの概略図を図 2.7.3-1 に示す。

図 2.7.3-1　304 試験の試験デザイン概略図



Abbreviations: BSLN = baseline; DC = discontinue; Enr = enrollment; EOS = end-of-study; P/C = parents and/or caregivers; PK = pharmacokinetic; q4wk = every 4 weeks; QD = once daily; SOC = standard of care; Wk = week.
[a] Participants were enrolled at the screening visit. If, after the screening visit, laboratory results were returned that indicated the participant no longer meet the inclusion and exclusion criteria, the participant was considered a screen failure.
[b] Indicates visits where single, random, plasma sample was collected for PK.

2.7.3.1.2.2　304 試験の試験方法

304 試験は、組み入れ時の年齢が 2 歳以上 12 歳未満の HAE 患者を対象に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連続した 3 パート、非盲検試験であり、現在進行中である。本試験は以下の期間で構成された。

- 12 週間の標準治療（SOC）期
- ベロトラルスタットを 12 週間投与する本試験のパート 1
- ベロトラルスタットをさらに 36 週間投与するパート 2（Week 48 まで）
- ベロトラルスタットをさらに 96 週間投与するパート 3（Week 144 まで）

SOC 期では、被験者は HAE 発作発現率を最小限に抑えるために以前から使用していた予防薬を継続することが認められた。パート 1 以降の期間では、被験者は LTP を目的としてベロトラルスタットのみの投与を受けた。本試験期間中、急性発作治療薬の使用は可能であった。

本試験では、体重範囲の重い順に 4 つのコホートに被験者を組み入れた（表 2.7.3-2）。Day 1／ベースラインの体重に基づき、被験者を各コホートに割り付けた。各コホートの被験者の投与量及び体重範囲は、［2.7.2.3.3.2］及び 304 試験 CSR7.4.2 項で考察した PPK モデリング及びシミュレーションに基づいて決定した。コホート 1 及び 2 は、304 試験に被験者を組み入れた最初のコホートであった。これらのコホートへの組入れは並行して開始したため、被験者の年齢及び体重が承認された母集団と最も類似した被験者から PK、安全性及び有効性データを収集することが可能であった。コホート 3 及び 4 に被験者を組入れる前に、用量及び体重範囲を確認する上で、独立データモニタリング委員会による安全性評価の　ビュー及び入手可能な全ての PK データを用いた PPK モデリングが必要であった。コホート 3 は、コホート 1 及び 2 の被験者 4 例以上（このうちコホート 2 から 2 例以上）が Week 2 に達した後に組入れを開始し、コホート 4 は、コホート 3 の被験者 4 例以上が Week 2 に達した後に組入れを開始した。

安全性及び／又は PK の理由による用量の変更は試験全体を通して可能であった。また、パート 2 及び 3 では体重及び成長に基づいて用量を変更することが可能であった。柔軟な投与デザインは小児を対象とした長期試験に適しており、実際の臨床診療のシナリオを組み込むことで本試

験集団において有益である。

試験デザイン全般の詳細情報は、304 試験中間 CSR 9.1 項に示す。本試験の実施における計画された変更は、304 試験中間 CSR 9.8 項及び 304 試験 CSR 補遺 9.1 項に記載する。

表 2.7.3-2 コホートの用量及び体重範囲

Cohort	Dose	Enrolled	Weight Band (from PPK Modeling)
1	150 mg capsules[a]	n = 7	≥ 40 kg
2	108 mg granules	n = 9	32 to < 40 kg
3	96 mg granules	n = 9	24 to < 32 kg
4	78 mg granules	n = 4	12 to < 24 kg

Abbreviation: CSR = Clinical Study Report; PPK = population pharmacokinetic.
[a] The 150 mg capsules were identical to commercial product (Orladeyo®), which is approved for adult and pediatric patients 12 years of age and older.
Source: Week 48 Interim Analysis Table 14.1.1.1. Please note that while a new statistical disposition display (Table 14.1.1.1) was generated, enrollment numbers are the same as those provided in the initial granules J-NDA Table 2.

被験者は、ベロトラルスタットを QD で各投与日の概ね同じ時間帯に食後又は食事とともに服用することとした［2.5.4.3.1］。

2.7.3.1.2.3 304 試験の有効性の評価基準

以下に示す有効性評価項目は Week 48 まで評価した。

- HAE 発作の頻度（回数及び発現率）
- 症状の持続時間
- 発作の解剖学的部位
- オンデマンド治療薬を要した発作の回数及びその割合
- 血管性浮腫の症状が認められた日数及びその割合
- 発作の重症度の評価
- 効果不十分による中止
- 入院及び受診回数

日誌に記録された被験者報告による発作を全てデータベースに入力した。事前に規定した基準を満たす発作を調整済み発作として有効性解析に含めた（2.7.3.1.2.4.1.1）。有効性解析に含めるための基準の詳細及び得られた有効性の評価項目に関するその他の検討事項は 304 試験 SAP 第 2.0 版に示す。

2.7.3.1.2.4 304 試験の統計手法の要約

症例数は実施可能性を考慮し、4 つのコホートへの組入れは体重範囲に基づいた。被験者の体重は典型的な経時的成長により本試験期間に変化することが予想され、体重の変化（パート 2 及び 3）、あるいは PK 又は安全性に基づいて用量を変更することが認められたが、用量の変更に関わらず、被験者は本試験期間を通してベースラインで割り付けられた体重に基づくコホートに留まった。このため、同一のコホートの被験者で異なる用量の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として示し、詳細なサブグループ解析は計画されなかった。全ての統計解析は記述的なものであり、正式な統計検定は計画されなかった。

PK、安全性及び有効性の中間解析は、15 例以上が 48 週間の投与（パート 2 まで）を完了した

後に、治験実施計画書及び SAP 第 2.0 版に定義した中間データ（データカットオフ日：2024 年 9 月 11 日）を使用して、本申請を裏付けるために実施された。

安全性及び有効性の 2 回目の中間解析は、治験実施計画書及び SAP 第 2.0 版に規定したとおり、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）までの治験来院を完了した時点で、中間データ（データカットオフ日：2025 年 3 月 24 日）を使用して、本臨床的有効性の概要を裏付けるために実施された。

安全性及び有効性の解析は、試験期間にベロトラルスタットを 1 回以上投与された全ての被験者（安全性解析対象集団）に基づいて実施した。欠測データの補正は実施しなかった。有効性の評価項目は、SOC 期に発現した発作をベースライン値とした。本試験を早期に中止した被験者については、入手可能な全てのデータを本解析に含めた。計画された安全性及び有効性の解析は報告されたデータに基づ　た。

中間解析には、Week 12（パート 1）及び Week 48（パート 2）までのデータの要約も含めた。

本項の解析対象集団は以下のとおりである。

- 安全性解析対象集団（ベロトラルスタットを 1 回以上投与された全ての被験者）
- Week 12 完了集団（Week 12 来院まで投与を完了した安全性解析対象集団）
- Week 48 完了集団（Week 48 来院まで投与を完了した安全性解析対象集団）

2.7.3.1.2.4.1 HAE 発作の評価

被験者報告による発作の評価及び HAE 発作の評価の判断は 304 試験 SAP 第 2.0 版に詳述するが、オラデオカプセル初回承認時 CTD M2.7.3 に記載した過去の臨床試験［BCX7353-204 試験（204 試験；非日本人患者を対象とした国際共同長期安全性試験）、BCX7353-301 試験（301 試験；日本人患者を対象とした試験の 52 週間後の評価[Honda, 2024]）及び BCX7353-302 試験（302 試験：非日本人患者を対象とした無作為化、国際共同第 III 相試験の 48 週間後の評価）］と同様である。

304 試験では、発作（又は発作と疑われるもの）が起こった時はいつでも親及び／又は介護者が HAE 発作日誌に記録した。被験者が発作を報告した場合又は親若しくは介護者が発作の発現を疑った場合は、発作の開始時刻と終了時刻、発作の症状、腫脹の解剖学的部位（該当する場合）、重症度、治療及びその時刻、並びに発作に対する追加治療の有無などの詳細を日誌に記録した。日誌は組入れ時からパート 2 の終了時（Week 48）まで記録され、日誌に記録された発作は全てデータベースに入力した。事前に定義した基準を満たす発作を調整済み発作として有効性解析に含めた（2.7.3.1.2.4.1.1）。なお、304 試験で使用した発作日誌には、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3.1.1.4.4 に記載された発作と同様の特徴をもつ発作を収集した。このため、成人被験者及び 12 歳以上の小児被験者で報告されたものと同様に、2 歳以上 12 歳未満の小児集団の発作の特徴を要約した。

304 試験の組入れ基準として、HAE 予防薬の投与を受けていない被験者は、組入れ来院前の 6 ヵ月間に 2 回以上の HAE 発作の既往があることとした。

2.7.3.1.2.4.1.1 調整済み HAE 発作

HAE 発作の評価に関する一般情報については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3.1.1.4.4 を参照のこと。

304 試験では、被験者によって記録された全ての発作を　ビューし、調整済み発作として有効性解析に含める前に、事前に定義した規則に従ってプログラムにより確認又は却下した。この規

則は、成人及び 12 歳以上の小児患者を対象とした 204 試験、301 試験（Week 52 以降）及び 302 試験（Week 48 以降）で使用した規則と同様である。被験者報告による発作のうち、HAE 発作の病態生理に基づかない発作を除外するため、HAE 治療の専門医らと共同でこれらの規則を構築した。

プログラムにより調整した発作を調整済み有効性解析に含めるためには、被験者報告による発作が以下の基準（順に適応される）を満たす必要があった。

- 少なくとも 1 つ以上の腫脹の症状を有する発作であること。
- 日誌で「症状について思い返したときに、HAE 発作以外に説明可能な別の要因（アレルギー反応やウイルス性感冒など）があるか」の質問に対する被験者の回答が「いいえ」であること。
- 発作が単発の発作であること（前回の発作の終了から 24 時間超が経過して始まった発作）
- 前回の発作の終了から 24 時間以内に始まった発作は前回の発作に含める。
- 調整済みの発作全体が未治療である場合、持続時間は 24 時間超であること。

上記の基準を用いて、調整済み発作をプログラムにより決定した。被験者報告による 2 回以上の発作にまたがる調整済み発作について、発作の誘因、部位、症状、持続時間及びその他の特徴は、被験者報告による各発作の情報に基づいた。さらに、調整済み発作の開始日／開始時刻は最初の発作の開始日／開始時刻とし、調整済み発作の終了日／終了時刻はプログラムで非表示にされた最後の発作の終了日／終了時刻とした。

プログラムによる調整を行っていない被験者報告による発作の要約も示す。

2.7.3.2 BCX7353-304 試験の結果の要約

2.7.3.2.1 統合解析

希少疾患である HAE の 2 歳以上 12 歳未満の小児患者の治療を目的としたベロトラルスタットの臨床開発プログラムは、単一の安全性及び PK を評価する第 III 相、非盲検試験（304 試験）で構成される。試験デザイン及び被験者集団が異なることを考慮し、304 試験は過去のベロトラルスタットの臨床試験と統合しない。

2.7.3.2.2 治験被験者

2.7.3.2.2.1 被験者の内訳

コホートに組み入れられた全ての被験者の内訳を表 2.7.3-3 及び図 2.7.3-2 の Consolidated Standards of Reporting Trials（CONSORT）図に示す。

304 試験では 32 例をスクリーニングし、そのうち、29 例が 9 ヵ国の 11 の治験実施施設で登録された。内訳は、EU（オーストリア、フランス、ドイツ、ポーランド及びスペイン）で 19 例、英国で 5 例、カナダで 3 例、イスラエルで 2 例であった（304 試験中間 CSR 表 14.1.2.1.1.1 及び表 14.1.2.1.1.2、並びに Week 48 中間解析 Listing 16.2.3.2）。組み入れた被験者を Day 1 の体重に基づいてベロトラルスタットの開始用量の多い順に 4 つのコホートに割り付けた。組み入れた 29 例のうち、7 例をコホート 1（150 mg カプセル製剤）に、9 例をコホート 2（108 mg 顆粒剤）に、9 例をコホート 3（96 mg 顆粒剤）に、4 例をコホート 4（78 mg 顆粒剤）に割り付けた。

被験者は、試験中の用量変更に関わらず、組入れ時の当初の体重に基づき本試験期間を通してベースラインで割り付けられたコホートに留まった。

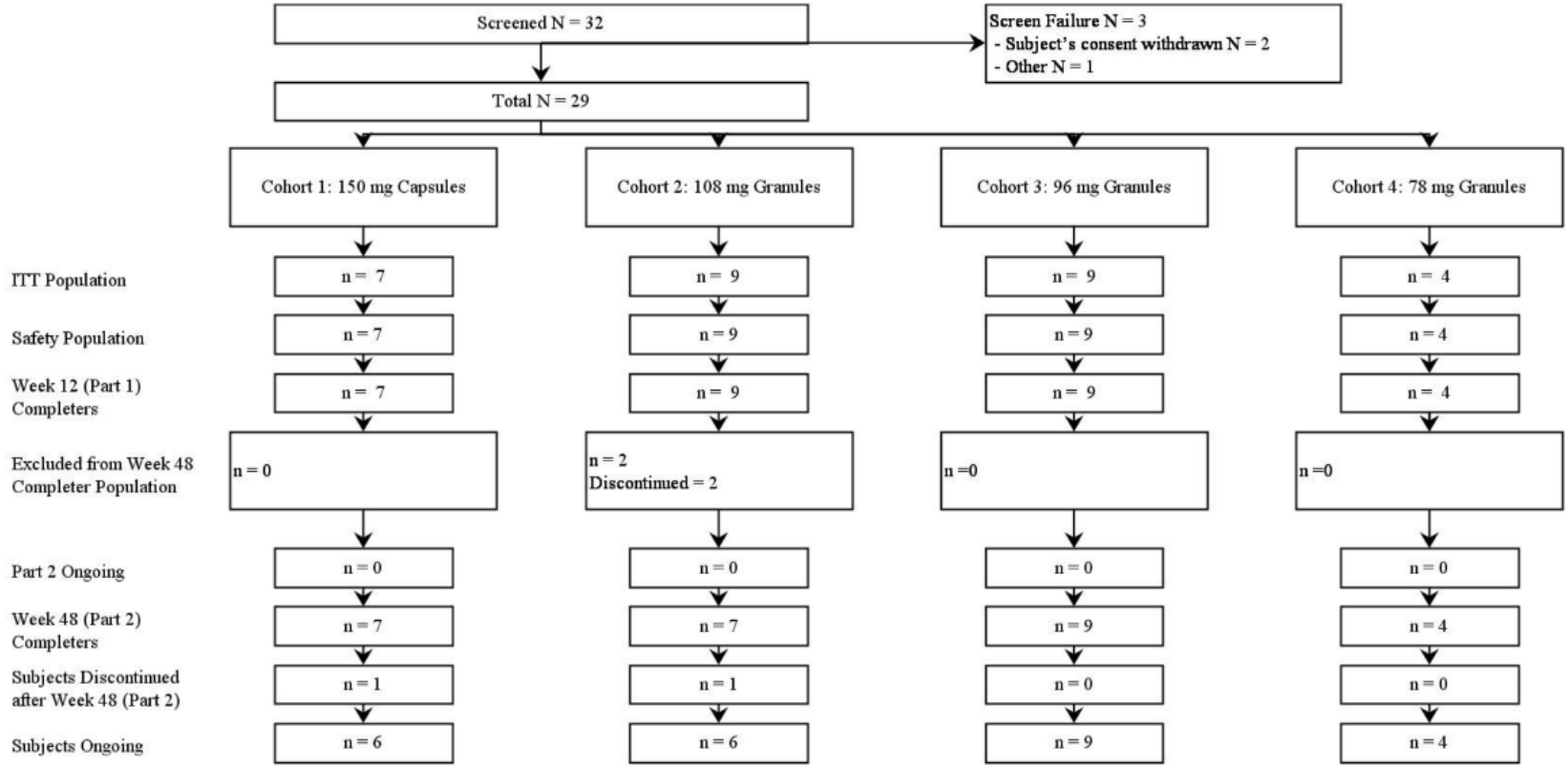
全 29 例が Week 12 完了集団に含まれた。このため、Week 12 までの安全性解析対象集団は Week 12 完了集団と同じであり、Week 12 完了集団で得られた有効性データは本試験対象集団全体を示す。2025 年 3 月 24 日の中間データカットオフ時点で、27 例が Week 48（パート 2）までの投与を完了した。試験を継続している全被験者が、少なくとも Week 48 まで完了した（Week 48 中間解析 Listing 16.2.2.3）。25 例（86.2%）が本試験を継続中である。本試験を中止した 4 例（13.8%）のうち、3 例（10.3%）は効果不十分と認められたため中止し（1 例は投与開始から 24 週間を前に、2 例は投与開始から 48 週間後に中止）、1 例（3.4%）は処方された治験薬の服薬不遵守が認められた後、Day 195 に被験者からの同意撤回により中止した。

表 2.7.3-3 304 試験：被験者の内訳（全被験者）

	Dose of Berotralstat[a]				
	Cohort 1 150 mg Capsules	**Cohort 2 108 mg Granules**	**Cohort 3 96 mg Granules**	**Cohort 4 78 mg Granules**	**All Participants[b]**
Participants screened	–	–	–	–	32 (100%)
Participants screen failed	–	–	–	–	3 (9.4%)
Did not meet inclusion criteria/met exclusion criteria	–	–	–	–	0
Participant's consent withdrawn	–	–	–	–	2 (6.3%)
Investigator discretion	–	–	–	–	0
Participant lost to follow-up	–	–	–	–	0
Other	–	–	–	–	1 (3.1%)
Intent-to-Treat Population (all entry criteria satisfied and enrolled)	7 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	4 (100%)	29 (100%)
Safety Population (received at least one dose of berotralstat)	7 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	4 (100%)	29 (100%)
Week 12 (Part 1) Completer Population (completed 12 weeks of dosing)	7 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	4 (100%)	29 (100%)
Part 2 ongoing	0	0	0	0	0
Participants discontinued before Week 48 (Part 2)	0	2 (22.2%)	0	0	2 (6.9%)
Week 48 (Part 2) Completer Population (completed 48 weeks of dosing)	7 (100%)	7 (77.8%)	9 (100%)	4 (100%)	27 (93.1%)
Participants discontinued after Week 48 (Part 2)	1 (14.3%)	1 (11.1%)	0	0	2 (6.9%)
Part 3 ongoing	6 (85.7%)	6 (66.7%)	9 (100%)	4 (100%)	25 (86.2%)
Participants ongoing	6 (85.7%)	6 (66.7%)	9 (100%)	4 (100%)	25 (86.2%)
Participants completed study[c]	0	0	0	0	0
Participants with early discontinuation from the study	1 (14.3%)	3 (33.3%)	0	0	4 (13.8%)
Withdrawn due to AE	0	0	0	0	0
Withdrawal by participant	0	1 (11.1%)	0	0	1 (3.4%)
Withdrawn due to investigator decision	0	0	0	0	0
Withdrawn due to protocol deviation	0	0	0	0	0
Withdrawn due to termination of study	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Perceived lack of efficacy	1 (14.3%)	2 (22.2%)	0	0	3 (10.3%)
Lack of compliance	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0
Participant died	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; CSR = Clinical Study Report.
Note: "All Participants" included those participants for whom informed written consent was provided by the parent/caregiver and assent was provided (where appropriate), whether the participant was allocated to study treatment or not.
[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] Percentages for reasons for screening failures were based on the number of participants screened. The remaining percentages were based on the number of participants enrolled.
[c] Completed study as noted on the electronic case report form.
Source: Week 48 Interim Analysis Table 14.1.1.1.

図 2.7.3-2　304 試験：CONSORT 図（全被験者）



Abbreviations: CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; ITT = intent to treat.
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: "All Participants" included those participants for whom informed written consent was provided by the parent/caregiver and assent was provided (where appropriate), whether the participant was allocated to study treatment or not.
Source: Week 48 Interim Analysis Figure 14.1.1.2.

2.7.3.2.2.2 治験実施計画書からの逸脱

試験データの完全性、正確性及び　又は信頼性に重大な影響を及ぼす可能性のある、あるいは被験者の権利、安全性又は福祉に重大な影響を及ぼす可能性のある重大な治験実施計画書からの逸脱は、ICH E3 ガイダンスに従って「重要」と分類される可能性があった。

治験依頼者が重大な治験実施計画書からの逸脱を検討した結果、5 件の重要な治験実施計画書からの逸脱が 4 例で確認された。これらの逸脱の詳細は Week 48 中間解析 Listing 16.2.2.2 に示す。5 件の重要な治験実施計画書からの逸脱のうち 3 件は治験薬の投与に関連し、2 件は同意説明文書に関連しスクリーニング前に地域の規則で要求される両親の署名がないものであった。さらに、被験者の全ての評価がなかった試験レベルの重要な逸脱が 1 件確認された（304 試験中間 CSR 10.2 項）。いずれの重要な治験実施計画書からの逸脱も、本試験のデータの全体的な品質又は解釈に影響を与えず、被験者の安全性に悪影響を与えなかった。中間解析（データカットオフ日：2024 年 9 月 11 日）以降、新たな重要な逸脱は発生していない。

2.7.3.2.2.3 服薬の遵守

コホート全体で、服薬遵守率の中央値は 97.60%（範囲：83.4%～107.2%）であり、被験者の 79.3%で服薬遵守率は 90%を超えていた（Week 48 中間解析 表 14.1.5.1.1）。服薬遵守率が 80%未満の症例は Day 1～Week 12（パート 1）で 3 例に認められ、Week 13～48（パート 2）では認められなかった。コホート間でベロトラルスタットの服薬遵守率に差はみられなかった。服薬遵守率は試験期間全体で一貫して高く、Week 1～12（服薬遵守率の中央値：98.80%）及び Week 13～48（服薬遵守率の中央値：96.80%）全体で服薬遵守率が維持されていた。

2.7.3.2.2.4 人口統計学的特性及びベースライン特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.3-4 に示す。

試験対象集団のスクリーニング時の年齢は 3～11 歳、ベースライン時の体重は 14.9～69.7 kg であった。3 つのコホート（コホート 2、3 及び 4）には 6 歳の被験者が含まれており、組み入れたほぼ同年齢の被験者の体重は広範な分布を示した。組入れに男女差はなかったが（男児 51.7%、女児 48.3%）、コホート 4 の 4 例は全て男児であった。人種及び民族が判明している被験者は全て白人であり、ヒスパニック系又はラテン系ではなかった。

年齢、体重及び性別の分布は対象となる集団を反映しており、小児 HAE 患者におけるベロトラルスタットの評価に適切であった［2.5.4.2.2］。

表 2.7.3-4 304 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（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
Mean	9.9	8.9	8.2	4.5	8.3
SD	1.35	1.45	1.39	1.29	2.12
Median	10.0	9.0	8.0	4.5	8.0
Min, Max	8, 11	6, 11	6, 11	3, 6	3, 11
Race, n (%)[b]					
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Asian	0	0	0	0	0
Black or African American	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0
White	6 (85.7%)	8 (88.9%)	6 (66.7%)	2 (50.0%)	22 (75.9%)
Other	0	0	0	0	0
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
Mean	151.00	136.83	131.66	111.50	135.15
SD	7.292	5.998	5.214	7.371	13.521
Median	150.30	138.50	132.50	112.00	138.00
Min, Max	139.5, 162.0	128.0, 145.0	125.5, 138.2	102.0, 120.0	102.0, 162.0
Weight (kg)					
n	7	9	9	4	29
Mean	55.570	35.218	28.752	18.475	35.814
SD	11.4278	2.1359	1.3896	2.4514	13.6803
Median	53.200	35.800	28.800	19.300	32.400
Min, Max	40.19, 69.70	32.11, 37.80	26.20, 30.20	14.90, 20.40	14.90, 69.70
BMI (kg/m^2)[c]					
n	7	9	9	4	29
Mean	24.33	18.90	16.62	14.80	18.94
SD	4.540	2.014	1.239	0.668	4.183
Median	23.40	17.90	16.90	14.70	17.80
Min, Max	18.9, 30.9	16.5, 22.5	14.7, 18.6	14.2, 15.6	14.2, 30.9

Abbreviations: BMI = body mass index; CSR = Clinical Study Report; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

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

[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] BMI is calculated as weight (kg)/[height (m)]^2.

Source: Study 304 Interim CSR Table 14.1.3.1.1.

2.7.3.2.3 ベースラインの HAE 疾患特性

被験者報告による HAE の病歴から認められる HAE 疾患特性は、以下の項で述べるように、2 歳以上 12 歳未満の小児患者における疾病負担及び HAE の急性発作の発症を抑制するための効果的な予防的治療の必要性を強く示している。

2.7.3.2.3.1 HAE の診断及び症状の発現

安全性解析対象集団における診断時及び症状の初発時の年齢を表 2.7.3-5 に示す。HAE 発症時の平均年齢は 2.91 歳であった。組み入れた被験者のほとんど［24 例（82.8%）］が 6 歳未満で最初の症状発現があり、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 試験中間 CSR 表 14.1.3.2）。早い年齢での HAE の症状発現は、年間の HAE エピソードの回数や入院回数の多さなど、重症度の高い疾病経過をたどる[Christiansen, 2016]。

C1-INH 機能は HAE C1-INH 欠損の重要な決定要因である。組み入れた全被験者は、スクリーニング時又は過去の臨床検査の記録で C1-INH 機能低下（C1-INH 機能レベルが 50%未満）に基づく HAE の臨床診断を受けたため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した医薬品[redacted]相談（オーファン）時に確認されたように、HAE 治療に関する日本のガイドライン[日本補体学会ガイドライン, 2023]に従った診断基準を満たしていた［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］。ほとんどの被験者（89.7%）は I 型又は II 型の HAE の家族歴があり（304 試験中間 CSR 表 14.1.3.2）、HAE の常染色体優性遺伝様式及び幅広い HAE 集団で報告されている de novo 突然変異の割合[Pappalardo, 2000]から予想されたとおりであった。

表 2.7.3-5 304 試験：HAE 診断時及び症状の初発時の年齢（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 diagnosis of HAE (years)					
n	7	9	9	4	29
Mean	4.3	2.4	1.76	2.17	2.63
SD	3.45	1.87	1.084	1.972	2.298
Median	3.0	2.0	2.00	1.50	2.00
Min, Max	1, 10	0, 6	0.3, 3.0	0.7, 5.0	0.2, 10.0
0 – < 2 years	2 (28.6%)	4 (44.4%)	4 (44.4%)	2 (50.0%)	12 (41.4%)
2 – < 6 years	2 (28.6%)	5 (55.6%)	5 (55.6%)	2 (50.0%)	14 (48.3%)
6 – < 12 years	3 (42.9%)	0	0	0	3 (10.3%)
Age at onset of first symptoms of HAE (years)					
n	7	9	9	4	29
Mean	3.9	3.1	2.47	1.75	2.91
SD	2.12	2.51	2.657	0.957	2.316
Median	4.0	2.0	2.00	1.50	2.00
Min, Max	1, 7	1, 8	0.3, 7.0	1.0, 3.0	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%)

Abbreviations: CRF = case report form; CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.
Note: Data are as captured on the HAE Medical and Medication History CRF.
Note: Categories were determined based on the criteria collected at screening on the eligibility form. Multiple diagnoses can be recorded to qualify the participant for study entry.

[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: Study 304 Interim CSR Table 14.1.3.2.

2.7.3.2.3.2 これまでの HAE の発作発現頻度

全ての被験者が組入れ前の 6 ヵ月間に少なくとも 2 回の HAE 発作を報告した。発作の回数は組入れ前の 6 ヵ月間に中央値で 11 回（範囲：2～24 回）又は 1.8 回／月（範囲：0.3～4 回／月）であった（304 試験中間 CSR 表 14.1.3.2）。

2.7.3.2.3.3 試験前の HAE 発作の症状の部位

組入れ前 1 年間に腫脹が最も発現した解剖学的領域は胃／腹部（89.7%）であり、これに対応して HAE 発作でよくみられた症状は腹痛（79.3%）、嘔吐（69.0%）及び悪心（62.1%）であった。過去 1 年間の HAE 発作中に目視で確認可能な腫脹が手及び腕（72.4%）、足部及び脚部（65.5%）、並びに顔面／頭部（55.2%）に認められた（304 試験中間 CSR 表 14.1.3.2）。

試験前の喉頭発作の報告は多くはなかったが、4 例（13.8%）で発現した（304 試験中間 CSR 表 14.1.3.2）。被験者がこれまで経験した喉頭発作の推定平均回数（標準偏差）は 1.5（0.58）回であった。過去に喉頭発作を発現した 4 例のうち、3 例が過去 1 年間に喉頭発作を報告した（304 試験中間 CSR 表 14.1.3.2）。

2.7.3.2.3.4 これまでの HAE に対する予防治療薬

被験者／介護者によって報告された安全性解析対象集団における過去の予防治療薬を表 2.7.3-6 に示す。11 例（37.9%）がこれまでに HAE に対する予防治療薬を使用したことを報告し、治療薬にはベリナート（24.1%）及びトラネキサム酸（20.7%）が含まれた。各コホートの少なくとも 1 例がこれまでにトラネキサム酸を予防的に使用したことを報告したが、WAO/EAACI 又は日本の診療ガイドラインでは HAE 予防薬として推奨されていない[Maurer, 2022][日本補体学会ガイドライン, 2023]。過去又は現在のアンドロゲンの使用を報告した被験者はいなかった。この結果は、組入れ時の年齢範囲の患者に対するタンパク同化アンドロゲンの長期使用を推奨しないとする WAO/EACCI 及び日本の HAE 診療ガイドラインと一致する[Maurer, 2022][日本補体学会ガイドライン, 2023]。

表 2.7.3-6 304 試験：HAE に対し過去に使用した予防治療薬（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)**
Any past prophylactic treatment for HAE[b]	3 (42.9%)	3 (33.3%)	4 (44.4%)	1 (25.0%)	11 (37.9%)
Androgens	0	0	0	0	0
Cinryze®	1 (14.3%)	0	0	0	1 (3.4%)
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%)
Haegarda®	0	0	0	0	0
Takhzyro®	0	1 (11.1%)	0	0	1 (3.4%)
Other	0	0	0	0	0
Any C1-INH[c]	2 (28.6%)	2 (22.2%)	4 (44.4%)	0	8 (27.6%)

Abbreviations: C1-INH = C1 esterase inhibitor; CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema; WHO = World Health Organization.
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] 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%.
[c] 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 14.1.3.3.1.

2.7.3.2.3.5 試験前の HAE 治療及び医療機関受診

試験前の HAE 治療及び医療機関受診について表 2.7.3-7 に示す。

本試験対象集団における試験前の医療の利用率は高く、組み入れた患者集団における疾病負担が大きいことが示された。29 例中約半数の 15 例（51.7%）は、過去 1 年間に HAE の症状により 3.0 回（中央値）の救急治療室（ER）受診の必要があり（範囲：1～43 回）、29 例中 5 例（17.2%）は 3.0 回（中央値）の入院を報告した（範囲：1～8 回）。

表 2.7.3-7 304 試験：ベースラインの HAE 疾患特性－試験前の HAE 治療及び医療機関受診
（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)**
ER visits due to HAE symptoms in the past year[b]					
n	3	3	7	2	15
Mean	3.0	2.3	13.6	1.0	7.5
SD	2.00	0.58	14.59	0.00	11.24
Median	3.0	2.0	8.0	1.0	3.0
Min, Max	1, 5	2, 3	2, 43	1, 1	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[b]					
n	3	3	7	2	15
Mean	1.7	1.0	2.7	0.0	1.8
SD	2.89	1.73	2.69	0.00	2.40
Median	0.0	0.0	3.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 5	0, 3	0, 8	0, 0	0, 8
Clinic visits required due to HAE in the past year					
n	7	9	9	4	29
Mean	1.3	1.3	2.8	2.3	1.9
SD	1.50	1.66	2.33	1.71	1.90
Median	1.0	1.0	3.0	2.5	2.0
Min, Max	0, 4	0, 4	0, 8	0, 4	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%)
Number of clinic visits part of treatment plan for acute attacks in the past year[b]					
n	4	5	7	3	19
Mean	1.3	0.2	2.1	0.7	1.2
SD	0.96	0.45	2.91	1.15	1.96
Median	1.5	0.0	1.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 2	0, 1	0, 8	0, 2	0, 8
Hospitalizations due to HAE in the past year[b]					
n	1	1	3	0	5
Mean	3.0	1.0	4.3		3.4
SD	NC	NC	3.51		2.88
Median	3.0	1.0	4.0		3.0
Min, Max	3, 3	1, 1	1, 8		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%)

Abbreviations: CRF = case report form; CSR = Clinical Study Report; ER = emergency room; HAE = hereditary angioedema; Max = maximum; Min = minimum; NC = not calculable; SD = standard deviation.
Note: Data are as captured on the HAE Medical and Medication History CRF.
[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] Number of participants for this category represents the number of participants responding to the related question as recorded on the CRF.
Source: Study 304 Interim CSR Table 14.1.3.2.

2.7.3.2.3.6 欠席

組入れ前 1 年間に HAE の症状によって学校を欠席しなかった被験者は 2 例（6.9%）のみであった。残りの 27 例（93.1%）は学校を 1 日以上欠席した。HAE の症状による欠席日数の中央値は

10.0 日であった（範囲：0～90 日）（304 試験中間 CSR 表 14.1.3.2）。

2.7.3.2.4 有効性の結果

被験者報告による発作は、2.7.3.1.2.4.1.1 に記載した基準を満たし、調整済み発作とみなされた。この基準は、204 試験、301 試験の Week 52 以降及び 302 試験の Week 48 以降で使用した調整済み発作の判定基準と同様である（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3）。

被験者が報告した発作を 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）に示す。本項に要約した全てのデータは、プログラムにより調整されている。調整済み発作のデータで認められた傾向は、被験者報告による発作のデータから得られた傾向と一致していた。

ベロトラルスタットの有効性データは、本試験のパート 1（Day 1～Week 12）及びパート 2（Week 13～Week 48）の最長 48 週間に収集した。ベースライン値は SOC 期に報告された HAE 発作に基づいた。

2.7.3.2.4.1 304 試験：SOC 期の予防薬の使用

SOC 期の予防薬の使用は治験実施計画書で認められており、ベースラインの発作発現頻度全体に影響を及ぼす可能性があった。SOC 期に 5 例が HAE に対する LTP 薬を使用しており、その内訳は 4 例がトラネキサム酸を 1 日 1 回、1 例がタクザイロを使用していた。3 例は必要に応じてベリナートを短期予防として使用し、このうちの 2 例は LTP としてトラネキサム酸を使用していた（304 試験中間 CSR 11.3.2 項）。全ての LTP 薬は、試験期間のベロトラルスタット投与開始前に中止した。

12 週間の SOC 期に続き、ベロトラルスタット投与期間（パート 1、2 及び 3）が開始された。

2.7.3.2.4.2 304 試験：調整済み HAE 発作の回数

12 週間の SOC 期に被験者全体で合計 135 回の調整済み発作が報告された（表 2.7.3-8）。ベロトラルスタット投与期間（パート 1）の投与開始から 12 週間に報告された調整済み発作回数は 50 回のみであり（表 2.7.3-9）、パート 1 からパート 2 までの期間（ベロトラルスタット投与期間の Week 48 まで）の発作回数は 162 回であった（表 2.7.3-10）。

本試験のパート 1 及び 2 の期間中は、12 週間の SOC 期よりも発作を発現しなかった被験者の割合が高かった。

- 1 例（3.4%）は 12 週間の SOC 期間中に調整済み発作を発現しなかった。
- 12 例（41.4%）は Day 1 から Week 12 まで調整済み発作を発現しなかった（パート 1）。
- 5 例（17.2%）は Day 1 から Week 48 までに調整済み発作を発現しなかった。

表 2.7.3-8 304 試験：SOC 期の調整済み HAE 発作（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)**
Number of participants with at least 1 adjusted attack	6 (85.7%)	9 (100%)	9 (100%)	4 (100%)	28 (96.6%)
Number of participants with 0 adjusted attacks	1 (14.3%)	0	0	0	1 (3.4%)
Total number of adjusted attacks	26	46	49	14	135
Number of participants with at least 1 treated adjusted attack (% of participants with at least 1 adjusted attack)[b]	6 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	3 (75.0%)	27 (96.4%)

Abbreviations: CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema; SAP = Statistical Analysis Plan; SOC = standard of care.
Note: Summary includes all adjusted attacks during the SOC period. An adjusted attack was defined per the rules specified in the SAP.
Note: Treated attacks were those attacks that were recorded in the diary as being treated with any medication.
[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] Denominator is number of participants with at least 1 adjusted attack.
Source: Study 304 Interim CSR Table 14.2.2.1.8.A and Table 14.2.2.2.2.A.

表 2.7.3-9 304 試験：Day 1～Week 12 の調整済み HAE 発作（Week 12 完了集団）

	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)**
Number of participants with at least 1 adjusted attack	5 (71.4%)	4 (44.4%)	5 (55.6%)	3 (75.0%)	17 (58.6%)
Number of participants with 0 adjusted attacks	2 (28.6%)	5 (55.6%)	4 (44.4%)	1 (25.0%)	12 (41.4%)
Total number of adjusted attacks	20	8	17	5	50
Number of participants with at least 1 treated adjusted attack (% of participants with at least 1 adjusted attack)[b]	5 (100%)	3 (75.0%)	5 (100%)	2 (66.7%)	15 (88.2%)

Abbreviations: CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema; SAP = Statistical Analysis Plan; SOC = standard of care.
Note: Summary includes all adjusted attacks during the SOC period (categorized as Baseline) and after the first dose of study intervention until Day 84 or 24 hours post last dose of the study intervention if the participant discontinued prior to Day 84. An adjusted attack was defined per the rules specified in the SAP.
Note: Treated attacks were those attacks that were recorded in the diary as being treated with any medication.
[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] Denominator is number of participants with at least 1 adjusted attack.
Source: Study 304 Interim CSR Table 14.2.2.1.8.A and Table 14.2.2.2.3.A.

表 2.7.3-10　304 試験：パート 1 及び 2 における調整済み HAE 発作（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)**
Number of participants with at least 1 adjusted attack	6 (85.7%)	9 (100%)	6 (66.7%)	3 (75.0%)	24 (82.8%)
Number of participants with 0 adjusted attacks	1 (14.3%)	0	3 (33.3%)	1 (25.0%)	5 (17.2%)
Total number of adjusted attacks	43	51	49	19	162
Number of participants with at least 1 treated adjusted attack (% of participants with at least 1 adjusted attack)[b]	5 (83.3%)	8 (88.9%)	6 (100%)	2 (66.7%)	21 (87.5%)

Abbreviations: HAE = hereditary angioedema; SAP = Statistical Analysis Plan.
Note: Summary includes all adjusted attacks occurring after the first dose of study intervention until 24 hours post last dose of the study intervention. An adjusted attack was defined per the rules specified in the SAP.
Note: Treated attacks were those attacks that were recorded in the diary as being treated with any medication.
[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] Denominator is number of participants with at least 1 adjusted attack.
Source: Week 48 Interim Analysis Table 14.2.2.1.8.A and Table 14.2.2.2.1.

2.7.3.2.4.3　304 試験：調整済み HAE 発作の発現頻度

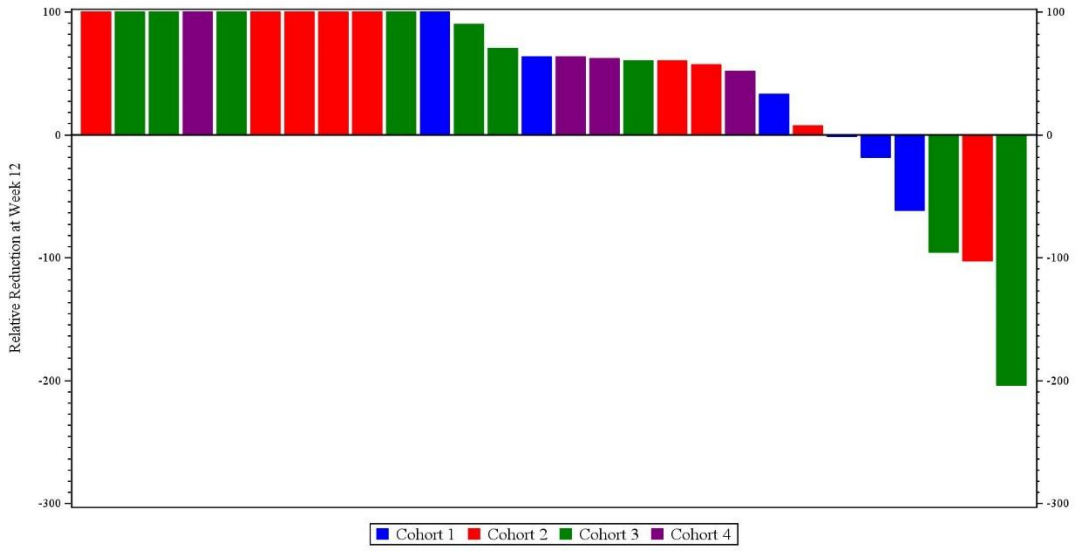
パート 1 及びパート 1 と 2 における調整済み発作の発現頻度の相対的減少の被験者別ウォーターフォールプロットをそれぞれ図 2.7.3-3 及び図 2.7.3-4 に示す。また、安全性解析対象集団における調整済み HAE 発作の発現頻度を表 2.7.3-11 に示す。

- 12 週間の SOC 期の発作の発現頻度の中央値（評価可能な 29 例に基づく）は 0.955 回／月であった（範囲：0.00～5.03 回／月）。
- パート 1（Day 1～Week 12）における発作の発現頻度の中央値は 0.333 回／月（範囲：0.00～2.33 回　月）であった。パート 2（Week 13～Week 48）における発作の発現頻度の中央値は 0.339 回／月（範囲：0.00～3.82 回／月）であった。
- 全体（パート 1 及び 2；Day 1～Week 48）の発作の発現頻度の中央値は 0.417 回／月（範囲：0～1.77 回／月）であった。

発作の発現頻度の中央値は、ベースライン（SOC 期）に比し、パート 1、パート 2、並びにパート 1 及び 2 の期間で低かった。Week 12 までの発作の発現頻度はベースラインと比較して 63.5%（中央値）減少し、パート 1 及び 2 の発作の発現頻度はベースラインよりも 68.9%減少した（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）。

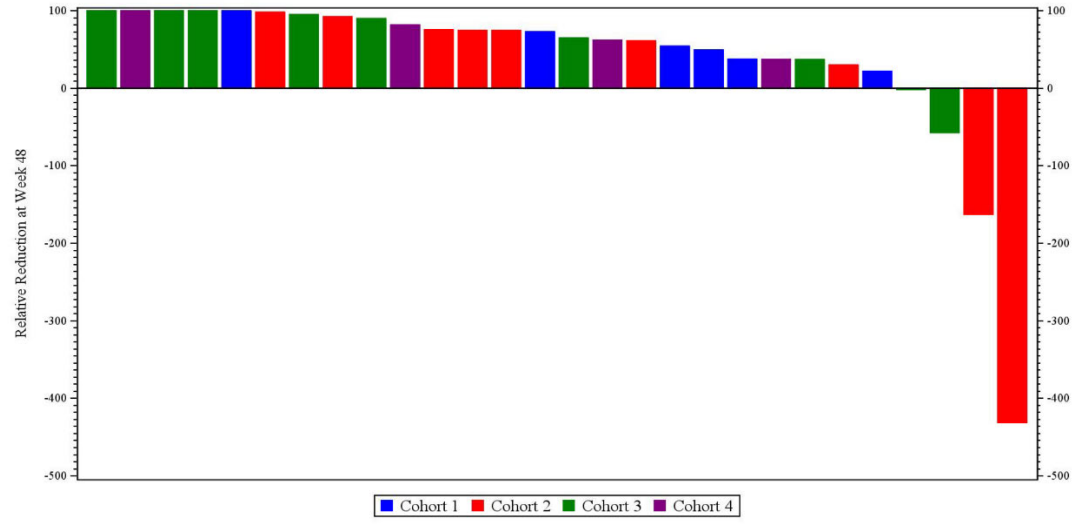
コホート 2 の 1 例（[redacted]）では、発作の発現頻度がベースラインと比較してパート 1 及び 2 で大幅に高かった。当該被験者は SOC 期に LTP 薬として[redacted]を使用しており、この期間に調整済み発作が 1 回のみ報告された。当該被験者は Week 13 から Week 48 の間に効果不十分と認められ投与を中止した（2.7.3.2.4.10）。

図 2.7.3-3 304 試験：Day 1～Week 12 における調整済み発作の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: 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.
Source: Study 304 Interim CSR Figure 14.2.6.8.5.A.

図 2.7.3-4 304 試験：パート 1 及び 2 における調整済み発作の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.
Source: Week 48 Interim Analysis Figure 14.2.6.8.4.A.

表 2.7.3-11 304 試験：調整済み HAE 発作の発現頻度（安全性解析対象集団）

Time Period[a] Statistic	Dose of Berotralstat[b]				
	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)
Baseline					
n	7	9	9	4	29
Mean	1.188	1.660	1.767	1.136	1.507
SD	0.8325	1.2896	1.6828	1.0285	1.2730
Median	0.977	1.647	0.913	0.794	0.955
Min, Max	0.00, 2.49	0.32, 4.28	0.33, 5.03	0.32, 2.64	0.00, 5.03
Day 1 – Week 12 (Part 1)					
n	7	9	9	4	29
Mean	0.958	0.297	0.631	0.415	0.577
SD	0.8913	0.3972	0.7369	0.4200	0.6748
Median	1.037	0.000	0.333	0.329	0.333
Min, Max	0.00, 2.33	0.00, 1.02	0.00, 2.00	0.00, 1.00	0.00, 2.33
Week 13 – Week 48 (Part 2)					
n	7	9	9	4	29
Mean	0.363	0.993	0.398	0.392	0.573
SD	0.2169	1.1600	0.5900	0.4495	0.7732
Median	0.339	0.567	0.112	0.284	0.339
Min, Max	0.00, 0.65	0.11, 3.82	0.00, 1.69	0.00, 1.00	0.00, 3.82
Day 1 – Week 48					
n	7	9	9	4	29
Mean	0.511	0.654	0.457	0.398	0.523
SD	0.3542	0.5672	0.5984	0.4377	0.5008
Median	0.503	0.423	0.334	0.295	0.417
Min, Max	0.00, 1.00	0.08, 1.75	0.00, 1.77	0.00, 1.00	0.00, 1.77

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 (categorized as Baseline) 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.
[a] The adjusted attack rate was calculated as the number of adjusted attacks observed during a given period and standardized to number of attacks per month, where 1 month is defined as a 28-day (4 week) period. The Baseline adjusted attack rate was calculated using adjusted attacks observed during the SOC period.
[b] 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 14.2.2.1.1.

2.7.3.2.4.4 304 試験：経時的な調整済み HAE 発作の発現頻度

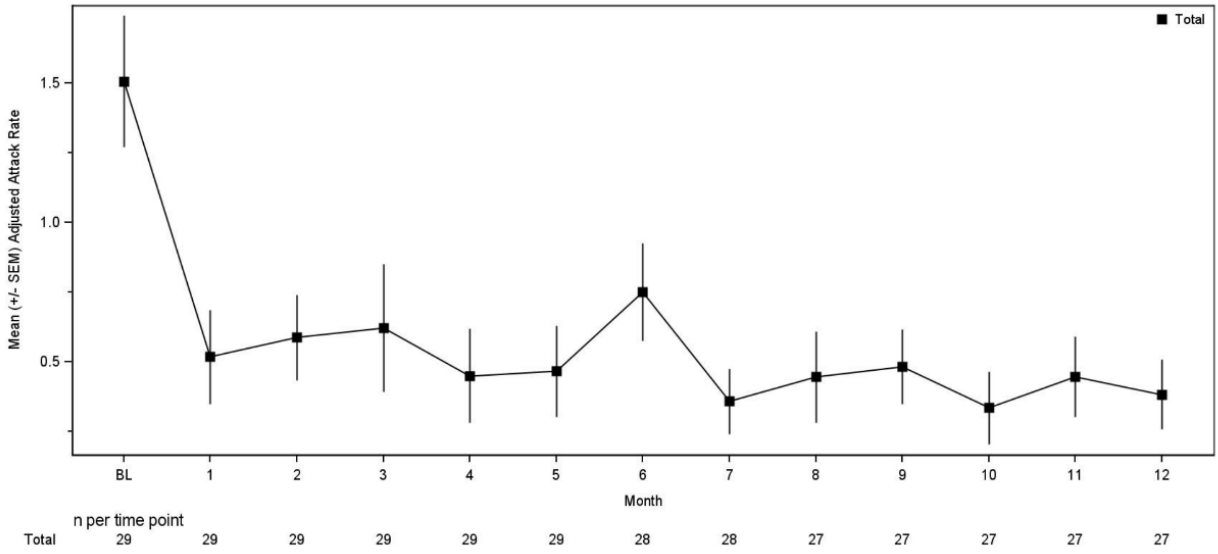
発作発現頻度の中央値は、ベロトラルスタット投与開始から 1 ヵ月後の早い時期に減少し、パート 1 及び 2（Week 48 まで）の期間中、毎月低い値を維持した。

安全性解析対象集団全体の発作発現頻度の中央値は、ベースライン（SOC 期）時の 0.955 回／月（範囲：0.00～5.03 回／月）から投与開始 1 ヵ月後に 0 回／月に減少し、パート 1 及び 2（Week 48 まで）の期間中は 0 回／月で推移した。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 Month 6 を除く（Week 48 中間解析 表 14.2.3.2.1）。

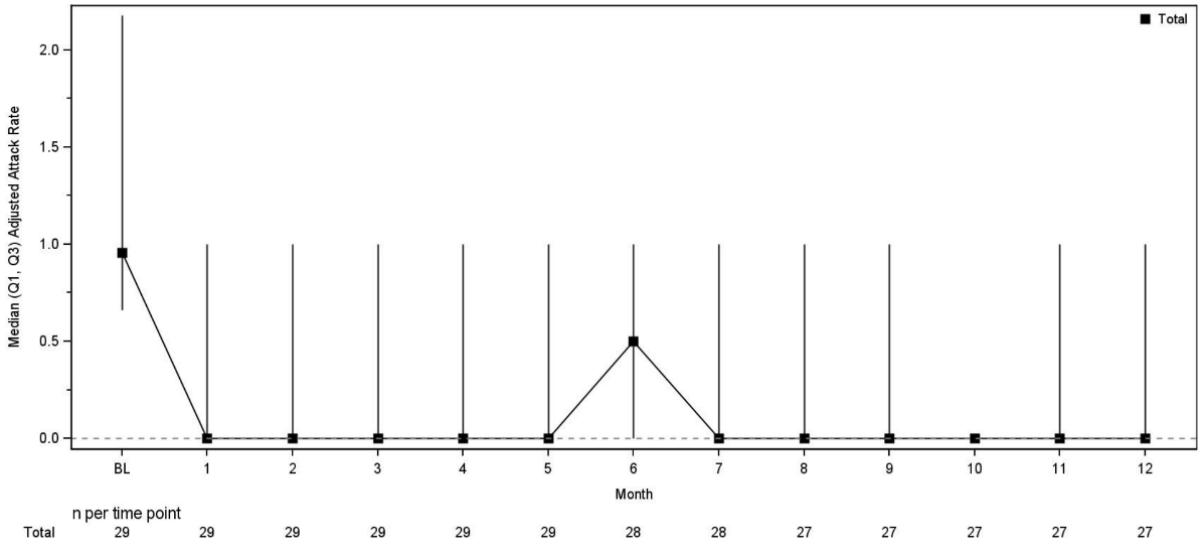
安全性解析対象集団の全 29 例の調整済み HAE 発作の月ごとの総発現頻度の平均値［± 平均値の標準誤差（SEM）］及び中央値（Q1、Q3）を図 2.7.3-5（それぞれ A 及び B）に示す。安全性解析対象集団全体の発作発現頻度の平均値（± SEM）は、ベースライン（SOC 期）時での 1.507（± 0.2364）回／月から投与 1 ヵ月後には 0.517（± 0.1692）回／月まで減少し、パート 1 及び 2（Week 48 まで）の期間中ではベースラインより低く推移した。

図 2.7.3-5　304 試験：月ごとの調整済み HAE 発作の発現頻度の平均値（± 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; SEM = standard error of the mean; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.
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.

2.7.3.2.4.5　304 試験：調整済み発作の持続期間

調整済み発作の持続期間の中央値は、ベースライン（SOC 期）で 18.0 時間（範囲：0.5～129.0 時間、304 試験中間 CSR 表 14.2.3.3.1.1.A）、Week 12 までで 17.2 時間（範囲：0.5～80.0 時間、304 試験中間 CSR 表 14.2.3.3.2）及び Week 48 までで 18.6 時間（範囲：0.3～132.0 時間、Week 48 中間解析 表 14.2.3.3.1）であり、いずれも同程度であった。

2.7.3.2.4.6 304 試験：調整済み発作の発現部位

ベロトラルスタット投与により、HAE 発作症状の部位に明らかな変化はなかった。発作の回数及び発現頻度の減少は発作部位を問わず概ね同程度であった。

喉頭発作には口腔／舌／唇の目に見える腫脹、喉のつまり（絞扼感）、声の変化、嚥下困難又は呼吸困難などの症状が含まれた。唇の腫脹は一般的に咽頭症状とみなされないが、被験者の日誌では唇の腫脹と口腔又は舌の腫脹が区別されていなかったため、過去のベロトラルスタットの臨床試験の定義に従って喉頭発作の症状とみなした。

喉頭発作は、12 週間の SOC 期では 4 例（14.3%）に 7 回（総発作回数の 5.2%）（表 2.7.3-12）、パート 1 では 3 例（17.6%）に 3 回（総発作回数の 6.0%）（表 2.7.3-13）、パート 1 及び 2 では 7 例（29.2%）に 8 回（総発作回数の 4.9%）（表 2.7.3-14）報告された。

表 2.7.3-12 304 試験：日誌から収集した SOC 期の調整済み HAE 発作に関する症状の発作部位（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)**
Abdominal-only attacks					
Number of participants with at least 1 attack (% of total participants)[b]	1 (16.7%)	5 (55.6%)	7 (77.8%)	2 (50.0%)	15 (53.6%)
Number of attacks (% of total attacks)	1 (3.8%)	15 (32.6%)	19 (38.8%)	7 (50.0%)	42 (31.1%)
Number of treated attacks (% of abdominal-only attacks)	1 (100%)	15 (100%)	19 (100%)	7 (100%)	42 (100%)
Non-abdominal peripheral attacks					
Number of participants with at least 1 attack (% of total participants)[b]	4 (66.7%)	6 (66.7%)	5 (55.6%)	2 (50.0%)	17 (60.7%)
Number of attacks (% of total attacks)	12 (46.2%)	19 (41.3%)	8 (16.3%)	5 (35.7%)	44 (32.6%)
Number of treated attacks (% of non-abdominal peripheral attacks)	10 (83.3%)	12 (63.2%)	8 (100%)	2 (40.0%)	32 (72.7%)
Laryngeal attacks					
Number of participants with at least 1 attack (% of total participants)[b]	1 (16.7%)	2 (22.2%)	1 (11.1%)	0	4 (14.3%)
Number of attacks (% of total attacks)	2 (7.7%)	2 (4.3%)	3 (6.1%)	0	7 (5.2%)
Number of treated attacks (% of laryngeal attacks)	2 (100%)	2 (100%)	3 (100%)	0	7 (100%)
Mixed location					
Number of participants with at least 1 attack (% of total participants)[b]	4 (66.7%)	7 (77.8%)	3 (33.3%)	1 (25.0%)	15 (53.6%)
Number of attacks (% of total attacks)	13 (50.0%)	11 (23.9%)	22 (44.9%)	2 (14.3%)	48 (35.6%)
Number of treated attacks (% of mixed location attacks)	12 (92.3%)	11 (100%)	22 (100%)	2 (100%)	47 (97.9%)

Abbreviations: CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema; SAP = Statistical Analysis Plan; SOC = standard of care.
Note: Summary included all adjusted attacks during the SOC period. An adjusted attack was defined per the rules specified in the SAP. Abdominal-only, non-abdominal, mixed, peripheral, and laryngeal attacks were defined per the categories specified in the SAP. Note that both peripheral and laryngeal attacks were defined as sub-categories of non-abdominal attacks. Treated attacks were those attacks that were recorded in the diary as being treated with any medication.
[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] Denominator is number of participants with at least 1 adjusted attack.
Source: Study 304 Interim CSR Table 14.2.2.2.2.A.

表 2.7.3-13　304 試験：日誌から収集した Day 1 から Week 12 までの調整済み HAE 発作に関する症状の発作部位（Week 12 完了集団）

	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)**
Abdominal-only attacks					
Number of participants with at least 1 attack (% of total participants)[b]	3 (60.0%)	3 (75.0%)	4 (80.0%)	1 (33.3%)	11 (64.7%)
Number of attacks (% of total attacks)	4 (20.0%)	5 (62.5%)	11 (64.7%)	2 (40.0%)	22 (44.0%)
Number of treated attacks (% of abdominal-only attacks)	4 (100%)	4 (80.0%)	11 (100%)	2 (100%)	21 (95.5%)
Non-abdominal peripheral attacks					
Number of participants with at least 1 attack (% of total participants)[b]	3 (60.0%)	0	1 (20.0%)	2 (66.7%)	6 (35.3%)
Number of attacks (% of total attacks)	5 (25.0%)	0	2 (11.8%)	2 (40.0%)	9 (18.0%)
Number of treated attacks (% of non-abdominal peripheral attacks)	4 (80.0%)	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)	6 (66.7%)
Laryngeal attacks					
Number of participants with at least 1 attack (% of total participants)[b]	1 (20.0%)	1 (25.0%)	0	1 (33.3%)	3 (17.6%)
Number of attacks (% of total attacks)	1 (5.0%)	1 (12.5%)	0	1 (20.0%)	3 (6.0%)
Number of treated attacks (% of laryngeal attacks)	1 (100%)	1 (100%)	0	1 (100%)	3 (100%)
Mixed location					
Number of participants with at least 1 attack (% of total participants)[b]	5 (100%)	2 (50.0%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	9 (52.9%)
Number of attacks (% of total attacks)	11 (55.0%)	2 (25.0%)	4 (23.5%)	1 (20.0%)	18 (36.0%)
Number of treated attacks (% of mixed location attacks)	8 (72.7%)	1 (50.0%)	3 (75.0%)	1 (100%)	13 (72.2%)

Abbreviations: CSR = Clinical Study Report; HAE = hereditary angioedema; SAP = Statistical Analysis Plan; SOC = standard of care.

Note: Summary includes all adjusted attacks during the SOC period (categorized as Baseline) and after the first dose of study intervention until Day 84 or 24 hours post last dose of the study intervention if the participant discontinued prior to Day 84. An adjusted attack was defined per the rules specified in the SAP. Abdominal-only, non-abdominal, mixed, peripheral, and laryngeal attacks were defined per the categories specified in the SAP. Note that both peripheral and laryngeal attacks were defined as sub-categories of non-abdominal attacks. Treated attacks were those attacks that were recorded in the diary as being treated with any medication.

[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] Denominator is number of participants with at least 1 adjusted attack.

Source: Study 304 Interim CSR Table 14.2.2.2.3.A.

表 2.7.3-14 304 試験：日誌から収集したパート 1 及び 2 の調整済み HAE 発作に関する症状の発作部位（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)**
Abdominal-only attacks					
Number of participants with at least 1 attack (% of total participants)[b]	5 (83.3%)	7 (77.8%)	4 (66.7%)	2 (66.7%)	18 (75.0%)
Number of attacks (% of total attacks)	12 (27.9%)	25 (49.0%)	22 (44.9%)	10 (52.6%)	69 (42.6%)
Number of treated attacks (% of abdominal-only attacks)	10 (83.3%)	21 (84.0%)	21 (95.5%)	10 (100%)	62 (89.9%)
Non-abdominal peripheral attacks					
Number of participants with at least 1 attack (% of total participants)[b]	4 (66.7%)	6 (66.7%)	3 (50.0%)	2 (66.7%)	15 (62.5%)
Number of attacks (% of total attacks)	13 (30.2%)	11 (21.6%)	9 (18.4%)	4 (21.1%)	37 (22.8%)
Number of treated attacks (% of non-abdominal peripheral attacks)	7 (53.8%)	6 (54.5%)	6 (66.7%)	2 (50.0%)	21 (56.8%)
Laryngeal attacks					
Number of participants with at least 1 attack (% of total participants)[b]	3 (50.0%)	2 (22.2%)	1 (16.7%)	1 (33.3%)	7 (29.2%)
Number of attacks (% of total attacks)	4 (9.3%)	2 (3.9%)	1 (2.0%)	1 (5.3%)	8 (4.9%)
Number of treated attacks (% of laryngeal attacks)	4 (100%)	2 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	8 (100%)
Mixed location					
Number of participants with at least 1 attack (% of total participants)[b]	5 (83.3%)	5 (55.6%)	1 (16.7%)	2 (66.7%)	13 (54.2%)
Number of attacks (% of total attacks)	18 (41.9%)	14 (27.5%)	18 (36.7%)	5 (26.3%)	55 (34.0%)
Number of treated attacks (% of mixed location attacks)	13 (72.2%)	12 (85.7%)	17 (94.4%)	5 (100%)	47 (85.5%)

Abbreviations: HAE = hereditary angioedema; SAP = Statistical Analysis Plan.
Note: Summary included all adjusted attacks occurring after the first dose of study intervention until 24 hours post last dose of the study intervention. An adjusted attack was defined per the rules specified in the SAP. Abdominal-only, non-abdominal, mixed, peripheral, and laryngeal attacks were defined per the categories specified in the SAP. Note that both peripheral and laryngeal attacks were defined as sub-categories of non-abdominal attacks. Treated attacks were those attacks that were recorded in the diary as being treated with any medication.
[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] Denominator is number of participants with at least 1 adjusted attack.
Source: Week 48 Interim Analysis Table 14.2.2.2.1.

2.7.3.2.4.7 304 試験：HAE に対するオンデマンド治療薬

本試験期間中、全ての被験者は HAE 発作の治療のために承認済みの急性治療薬を使用することができた。

急性治療薬を要する発作の発現頻度の中央値は、ベースライン（SOC 期）で 0.691 回／月（範囲：0.00～5.03 回／月）であり、Week 12 までに 0.295 回／月（範囲：0.00～2.33 回／月）に減少し、Week 48 まで低いまま維持した［中央値：0.169 回／月（範囲：0.00～1.75 回／月）］（表 2.7.3-15）。本試験で発現した発作の治療に用いられた急性 HAE 治療薬はベリナート及びフィラジルのみであった（Week 48 中間解析 表 14.1.4.4.1）。

急性 HAE 治療薬による治療を必要とした調整済み HAE 発作の月ごとの発現頻度の平均値を Week 48 中間解析 表 14.2.3.7.1 に示す。月ごとの発作発現頻度と同様に（2.7.3.2.4.4）、安全性解析対象集団における治療を必要とした発作の発現頻度の中央値は、ベースライン（SOC 期）の 0.691 回／月（範囲：0～5.03 回／月）から投与後 1 ヵ月には 0 回　月まで減少し、本試験のパート 1 及

び 2（Week 48 まで）の期間では 0 回／月を維持した。

12 週間の SOC 期では、合計 135 回の調整済み発作のうち 115 回の発作（85.2%、中央値：0.691 回／月）が急性 HAE 治療薬によって治療された（304 試験の中間 CSR 表 14.1.4.4.4.A 及び Week 48 中間解析 表 14.2.3.6.1）。12 週間のパート 1 では 50 回の調整済み発作のうち 41 回（82.0%、中央値：0.295 回／月）が急性 HAE 治療薬で治療され（304 試験中間 CSR 表 14.1.4.4.2 及び Week 48 中間解析 表 14.2.3.6.1）、パート 1 及び 2 の期間では 162 回の調整済み発作のうち 127 回（78.4%、中央値：0.169 回／月）が急性 HAE 治療薬で治療された（Week 48 中間解析 表 14.1.4.4.1 及び表 14.2.5.6.1）。

表 2.7.3-15 304 試験：急性 HAE 治療薬による治療を要する調整済み HAE 発作の発現頻度（安全性解析対象集団）

Time Period[a] Statistic	Dose of Berotralstat[b]				
	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)
Baseline					
n	7	9	9	4	29
Mean	1.004	1.296	1.694	0.827	1.284
SD	0.8093	1.4293	1.7500	1.2465	1.3671
Median	0.913	0.659	0.913	0.337	0.691
Min, Max	0.00, 2.18	0.00, 4.28	0.00, 5.03	0.00, 2.64	0.00, 5.03
Day 1 – Week 12 (Part 1)					
n	7	9	9	4	29
Mean	0.764	0.221	0.557	0.331	0.471
SD	0.8535	0.3779	0.6035	0.4714	0.6095
Median	0.346	0.000	0.333	0.163	0.295
Min, Max	0.00, 2.33	0.00, 1.02	0.00, 1.35	0.00, 1.00	0.00, 2.33
Week 13 – Week 48 (Part 2)					
n	7	9	9	4	29
Mean	0.222	0.776	0.312	0.364	0.441
SD	0.2308	1.2030	0.5754	0.4755	0.7733
Median	0.226	0.226	0.000	0.229	0.114
Min, Max	0.00, 0.56	0.00, 3.82	0.00, 1.58	0.00, 1.00	0.00, 3.82
Day 1 – Week 48					
n	7	9	9	4	29
Mean	0.357	0.492	0.374	0.356	0.404
SD	0.3647	0.5883	0.5549	0.4735	0.4930
Median	0.417	0.169	0.083	0.211	0.169
Min, Max	0.00, 1.00	0.00, 1.75	0.00, 1.52	0.00, 1.00	0.00, 1.75

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 (categorized as Baseline) 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. Targeted HAE medications included Berinert®, Cinryze®, Kalbitor®, Firazyr®, Ruconest®, and fresh frozen plasma.

[a] The adjusted attack rate was calculated as the number of adjusted attacks observed during a given period and standardized to number of attacks per month, where 1 month is defined as a 28-day (4 week) period. The Baseline adjusted attack rate was calculated using adjusted attacks observed during the SOC period.

[b] 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 14.2.3.6.1.

2.7.3.2.4.8 304 試験：血管性浮腫の症状発現日数及び発現割合

HAE 発作による血管性浮腫の症状発現日数及び発現割合を試験のパート別に表 2.7.3-16 に示す。12 週間の SOC 期では、血管性浮腫の発現日数の割合の中央値は 9%（範囲：0%～40%）であり、コホート間で概ね同様であった。症状発現日数の割合の中央値は、パート 1 で 2%（範囲：0%～20%）、パート 2 で 2%（範囲 0%～20%）まで減少した。全体（パート 1 及び 2）では、症状発現日数の割合の中央値は 3%（範囲：0%～10%）であった。

表 2.7.3-16 304 試験：調整済み発作に基づく血管性浮腫の症状発現日数及びその割合（安全性解析対象集団）

Parameter Timepoint	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 days with reported angioedema symptoms					
Baseline					
n	7	9	9	4	29
Mean	9.3	9.8	9.8	6.5	9.2
SD	7.99	7.14	11.23	5.07	8.27
Median	8.0	10.0	3.0	5.5	8.0
Min, Max	0, 25	1, 18	1, 35	2, 13	0, 35
Day 1 – Week 12 (Part 1)					
n	7	9	9	4	29
Mean	5.1	1.7	3.6	2.3	3.2
SD	4.63	2.60	4.90	1.71	3.95
Median	7.0	0.0	2.0	2.5	2.0
Min, Max	0, 10	0, 7	0, 15	0, 4	0, 15
Change from Baseline to Day 1 – Week 12 (Part 1)					
n	7	9	9	4	29
Mean	-4.1	-8.1	-6.2	-4.3	-6.0
SD	7.34	6.95	8.21	4.27	7.02
Median	-1.0	-9.0	-3.0	-4.5	-3.0
Min, Max	-17, 2	-18, 0	-20, 4	-9, 1	-20, 4
Week 13 – Week 48 (Part 2)					
n	7	9	9	4	29
Mean	8.3	10.0	6.6	4.8	7.8
SD	8.22	5.02	9.49	4.86	7.31
Median	6.0	9.0	2.0	4.0	6.0
Min, Max	0, 26	2, 16	0, 27	0, 11	0, 27
Day 1 – Week 48					
n	7	9	9	4	29
Mean	13.6	11.7	10.1	7.0	11.0
SD	10.81	6.87	13.78	6.48	10.08
Median	13.0	11.0	5.0	6.5	9.0
Min, Max	0, 33	2, 22	0, 42	0, 15	0, 42
Proportion of days with reported angioedema symptoms[b]					
Baseline					
n	7	9	9	4	29
Mean	0.11	0.11	0.11	0.07	0.11
SD	0.089	0.082	0.127	0.059	0.094
Median	0.09	0.12	0.04	0.06	0.09
Min, Max	0.0, 0.3	0.0, 0.2	0.0, 0.4	0.0, 0.2	0.0, 0.4

Parameter Timepoint	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)
Day 1 – Week 12 (Part 1)					
n	7	9	9	4	29
Mean	0.06	0.02	0.04	0.03	0.04
SD	0.056	0.032	0.058	0.020	0.047
Median	0.08	0.00	0.02	0.03	0.02
Min, Max	0.0, 0.1	0.0, 0.1	0.0, 0.2	0.0, 0.0	0.0, 0.2
Change from Baseline to Day 1 – Week 12 (Part 1)					
n	7	9	9	4	29
Mean	-0.04	-0.09	-0.07	-0.05	-0.07
SD	0.083	0.080	0.093	0.049	0.080
Median	-0.01	-0.11	-0.04	-0.05	-0.04
Min, Max	-0.2, 0.0	-0.2, 0.0	-0.2, 0.0	-0.1, 0.0	-0.2, 0.0
Week 13 – Week 48 (Part 2)					
n	7	9	9	4	29
Mean	0.03	0.07	0.03	0.02	0.04
SD	0.032	0.068	0.038	0.019	0.049
Median	0.02	0.05	0.01	0.02	0.02
Min, Max	0.0, 0.1	0.0, 0.2	0.0, 0.1	0.0, 0.0	0.0, 0.2
Change from Baseline to Week 13 – Week 48 (Part 2)					
n	7	9	9	4	29
Mean	-0.07	-0.04	-0.09	-0.06	-0.07
SD	0.099	0.116	0.110	0.048	0.100
Median	-0.06	-0.04	-0.03	-0.06	-0.04
Min, Max	-0.3, 0.0	-0.2, 0.2	-0.3, 0.0	-0.1, 0.0	-0.3, 0.2
Day 1 – Week 48					
n	7	9	9	4	29
Mean	0.04	0.05	0.03	0.02	0.04
SD	0.032	0.039	0.041	0.019	0.036
Median	0.04	0.04	0.02	0.02	0.03
Min, Max	0.0, 0.1	0.0, 0.1	0.0, 0.1	0.0, 0.0	0.0, 0.1
Change from Baseline to Day 1 – Week 48					
n	7	9	9	4	29
Mean	-0.07	-0.07	-0.08	-0.05	-0.07
SD	0.092	0.090	0.105	0.048	0.087
Median	-0.04	-0.07	-0.03	-0.05	-0.05
Min, Max	-0.2, 0.0	-0.2, 0.1	-0.3, 0.0	-0.1, 0.0	-0.3, 0.1

Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; SAP = Statistical Analysis Plan; SD = standard deviation; SOC = standard of care.
Note: Summary includes days calculated from all adjusted attacks occurring during the SOC period (categorized as Baseline) and after the first dose of study intervention until the visit indicated or 24 hours post last dose of the study intervention if the participant discontinued on or prior to the visit indicated. An adjusted attack was defined per the rules specified in the SAP.
[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] The proportion of days with angioedema symptoms was based on the number of days with reported symptoms and the number of days the participant was on treatment.
Source: Week 48 Interim Analysis Table 14.2.4.1.1.

2.7.3.2.4.9 304 試験：発作重症度の評価

本試験の SOC 期、パート 1（Week 12）、並びにパート 1 及び 2 の調整済み HAE 発作の特性を 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 にそれぞれ示す。Day 1 から Week 48 の期間の調整済み HAE 発作（Week 48 完了集団）の特性を Week 48 中間解析 表 14.2.3.4.4 に示す。

被験者が中等度又は重度と評価した発作の割合は、本試験のベースライン（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、全重症度で概ね同様であった。

本試験期間の発作重症度は、以下のようにパート別及び重症度別に評価した。

- 12 週間の SOC 期：軽度（19.3%）、中等度（43.7%）及び重度（32.6%）
- パート 1（Day 1～Week 12）：軽度（22.0%）、中等度（56.0%）及び重度（16.0%）
- パート 1 及び 2（Day1～Week 48）：軽度（24.7%）、中等度（42.0%）及び重度（29.0%）

2.7.3.2.4.10 304 試験：効果不十分による中止

パート 1（Week 12）に効果不十分により投与を中止した被験者はいなかった。コホート 2 の 1 例（3.4%）はパート 2（Week13～48）に効果不十分により投与を中止した。48 週以降の効果不十分又はその他の理由による中止は 2.7.3.2.2.1 に示す。

2.7.3.2.4.11 304 試験：医療機関への入院回数及び受診回数

12 週間の SOC 期（ベースライン）、パート 1（Week 12 まで）、並びにパート 1 及び 2（Week 48 まで）に専門医による治療を受けた発作の回数及びその割合を表 2.7.3-17 に示す。

12 週間の SOC 期に、安全性解析対象集団で専門医による治療（クリニック、緊急治療、ER 又は自宅のいずれかで実施と定義）を要した発作は 22 回（16.3%）であった。これらの発作の大部分は、コホート 3 の被験者に発現した（22 回の発作のうち 19 回）。調整済み発作によって入院した被験者はいなかった。

本試験のパート 1 では、専門医による治療を要した発作は 3 回（6.0%）であり、パート 1 及び 2 では 9 回（5.6%）であった。これらの発作の大部分はコホート 3 の被験者に発現した（9 回の発作のうち 5 回）。専門医による治療を要する発作回数は、コホート全体で SOC 期よりもパート 1 及び 2 で少なく、その割合も低かった。本試験の SOC 期又はパート 1 及び 2 において、調整済み発作によって入院した被験者はいなかった。

入院又は治療を要した調整済み発作の発現頻度の中央値は、安全性解析対象集団及び各コホートの被験者で SOC 期及び Week 12～48 の投与期間で 0 回／月であった（Week 48 中間解析 表 14.2.6.1）。

表 2.7.3-17　304 試験：被験者が受けた専門医による治療（安全性解析対象集団）

Timepoint Parameter	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)
Baseline[b]					
Number of attacks where professional care was sought[c]	2 (7.7%)	1 (2.2%)	19 (38.8%)	0	22 (16.3%)
Physician office	1 (3.8%)	0	11 (22.4%)	0	12 (8.9%)
Hospital emergency department	1 (3.8%)	1 (2.2%)	6 (12.2%)	0	8 (5.9%)
Urgent care	0	0	2 (4.1%)	0	2 (1.5%)
Professional home care	0	0	0	0	0
Number of attacks where the participant was admitted as an inpatient to the hospital[c]	0	0	0	0	0
Day 1 – Week 12 (Part 1)[d]					
Number of attacks where professional care was sought[c]	1 (5.0%)	0	1 (5.9%)	1 (20.0%)	3 (6.0%)
Physician office	0	0	0	1 (20.0%)	1 (2.0%)
Hospital emergency department	1 (5.0%)	0	1 (5.9%)	0	2 (4.0%)
Urgent care	0	0	0	0	0
Professional home care	0	0	0	0	0
Number of attacks where the participant was admitted as an inpatient to the hospital[c]	0	0	0	0	0
Day 1 to Week 48 (Parts 1 and 2)[e]					
Number of attacks where professional care was sought[c]	2 (4.7%)	1 (2.0%)	5 (10.2%)	1 (5.3%)	9 (5.6%)
Physician office	0	0	4 (8.2%)	1 (5.3%)	5 (3.1%)
Hospital emergency department	2 (4.7%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	4 (2.5%)
Urgent care	0	0	0	0	0
Professional home care	0	0	0	0	0
Number of attacks where the participant was admitted as an inpatient to the hospital[c]	0	0	0	0	0

Abbreviations: CSR = Clinical Study Report; SAP = Statistical Analysis Plan; SOC = standard of care.
Note: An adjusted attack was defined per the rules specified in the SAP.
[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] Summary includes all adjusted attacks occurring during the SOC period (categorized as Baseline).
[c] The denominator for calculating percentages was based on the number of adjusted attacks.
[d] Summary includes all adjusted attacks occurring after the first dose of study intervention until the Week 12 visit or until 24 hours post last dose of the study intervention if the participant discontinued on or prior to Week 12.
[e] Summary includes all adjusted attacks occurring after the first dose of study intervention until the Week 48 visit or until 24 hours post last dose of the study intervention if the participant discontinued on or prior to Week 48.
Source: Study 304 Interim CSR Table 14.2.3.4.1 and Table 14.2.3.4.3 and Week 48 Interim Analysis Table 14.2.3.4.2.

2.7.3.2.5　有効性の結論

ベロトラルスタット 150 mg カプセル（コホート 1）又は顆粒剤（コホート 2、3 及び 4）を投与した被験者において、Week 12 までの期間（パート 1）の HAE の発作発現頻度は低く、有効性をモニタリングした Week 48 までの期間（パート 2）を通して維持した。

本試験の SOC 期とパート 1 及び 2 の有効性の比較は、以下の理由によって限定される。

- SOC 期では、対象集団全体で基礎療法の調整を求めなかった。被験者は制限なく選択した HAE 治療薬を継続することができたため、被験者間で統一した比較ができなかった。SOC 期の LTP 又は短期予防薬の使用によって被験者の発作発現頻度が低下し、その結果、治療期間中に経験する疾病負担の減少が見かけ上減少した可能性がある。
- 各被験者の適格性は試験前の発作発現頻度又は服薬中の LTP に基づき判断された。このため、ベロトラルスタット投与前の SOC 期に被験者は最低限の発作回数を必要としなかった。このため、SOC 期に発作がない場合でも被験者は本試験のパート 1 及び 2 に移行が可能であり、有効性を直接比較することには制限があった。

有効性解析は記述的であるが、収集された有効性データからベロトラルスタット投与期における被験者の疾病負担が SOC 期と比較して軽減したことが一貫して示された。これは発作発現頻度の低下（中央値は SOC 期で 0.96 回　月、パート 1 で 0.33 回　月、パート 1 及び 2 で 0.42 回／月）、HAE 症状発現日数の割合の低下（SOC 期で 9%、パート 1 で 2%、パート 1 及び 2 で 3%）、急性治療薬を要する発作の発現頻度の低下（SOC 期で 0.69 回／月、パート 1 で 0.30 回／月、パート 1 及び 2 で 0.17 回／月）、全重症度での発作の発現頻度の低下及び HAE 症状の専門医による治療を必要とした回数の低下［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%）］によって示された。本試験のパート 1 及び 2 で認められた傾向は、全てのコホート及び検討した用量全体で一貫しており、本試験で対象とした年齢及び体重範囲全体で有効性の程度が同程度であることが示された。ベロトラルスタットに対する不満は効果不十分による中止とみなされるが、この理由による中止例は Week 48 までに 1 例のみであった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

小児用医薬品開発における外挿に関する ICH E11（R1）ガイドライン[ICH, 2017]では、成人及び小児患者の疾患経過及び治療介入への反応が十分に類似しており、有効性の確立のために曝露量を一致させることが可能であるという根拠がある場合に、小児用医薬品開発おいて PK 及び安全性に基づいて外挿を考慮すべきであるとされている。2 歳以上 12 歳未満の小児患者における HAE の急性発作の発症抑制を目的としたベロトラルスタットの使用は、成人及び 12 歳以上の小児 HAE 患者を対象とした適切かつ十分にコントロールされた試験から得たエビデンスによって裏付けられる（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3 に示した 301 試験及び 302 試験を含む）。

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 歳以上の小児の患者における HAE の病態生理と十分に類似しており、成人と青少年の臨床試験から得た有効性を小児患者に外挿することが可能であるという助言を得た。ベロトラルスタットは経口カリクレイン阻害剤（BK を産生する酵素の阻害薬）であることから、2 歳以上 12 歳未満の小児患者において成人及び 12 歳以上の小児患者と同様の曝露量を達成した場合、ベロトラルスタットの投与による反応は成人及び 12 歳以上の小児患者と同様であることが期待できる。このため、304 試験は HAE の 2 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象に予防治療薬としてのベロトラルスタットの PK パラメータを評価するためにデザインされた。2 歳以上 12 歳未満の日本人小児患者における HAE の急性発作の発症抑制を目的としたベロトラルスタットの有効性を裏付けるために、304 試験から得た海外臨床データを利用することは、PMDA のガイドライン「希少疾病等に用いる医薬品について海外においてのみ実施されている場合における日本人データにかかわ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]にも対応する。

また、医薬品[redacted]相談（オーファン）において、日本人の小児患者を対象とした臨床試験を別途実施することは困難であることの理解から、海外の 304 試験の中間データの試験成績を用いることの妥当性を十分に説明した上で、日本人小児試験を実施することなく臨床データパッケージを構築する開発方針は受入れ可能であることの助言を得た。これは上記の PMDA のガイドラインに従うものである。

有効性を含めた 304 試験の試験成績を日本人の小児 HAE 患者に適用することの根拠は、人種（日本人の民族性を含む）はベロトラルスタットの曝露量に影響を及ぼす統計学的に有意な共変数として特定されず、日本人集団と非日本人集団との間の PK データの適用可能性に基づくものである［2.5.3.2.2］。また、ICH ガイドライン E11A [ICH, 2024]に従い、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、臨床的有用性を示すことが認められている成人の曝露量とこの年齢群の曝露量が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］。BioCryst Pharmaceuticals, Inc.は有効性及び安全性の情報を提供する PK パラメータを用いて曝露量を一致させる手法を行った。具体的には、有効性情報を提供する主要な PK パラメータとして血漿中トラフ濃度（C_{trough}）を使用した［2.7.2.1.5］。したがって、304 試験の PK データを日本人患者へ適用できることを裏付けるための検討は、成人と 2 歳以上 12 歳未満の小児患者との間で有効性データの適用可能性にも当てはまる。これは、以下に記載するように、304 試験の有効性データが 301 試験及び 302 試験のそれぞれの日本人成人患者及び外国人成人患者の有効性データと同様であることから裏付けられる。

有効性は 304 試験の副次評価項目であった。症例数が少ないこと及び ICH E11（R1）[ICH, 2017]

及び ICH E11A [ICH, 2024]に概要される小児の成長に対する検討事項を考慮し有効性は主要評価項目としなかった。このため、ベロトラルスタット開発プログラムにおける試験間の直接比較は含まれていない。304 試験は、2 歳以上 12 歳未満の小児患者における臨床的有効性を評価するために対照試験として設定されておらず統計的な検出力もなかった。しかしながら、試験評価項目全体の結果は、オラデオカプセル初回承認時 CTD 及び日本のオラデオ添付文書[オラデオ添付文書, 2024]に記載された成人及び 12 歳以上の小児の被験者のデータと同程度の有効性の結果を一貫して示した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 実施医療機関の地域及び人口統計学的特性

301 試験及び 302 試験の被験者の国別の比較をオラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3.3.1.1 で考察する。

302 試験では EU、北マケドニア共和国、英国、カナダ及び米国で被験者が組み入れられ、大部分は米国の被験者であった。304 試験では 302 試験と同様の国及び地域（EU、英国及びカナダ）の多くから被験者を組み入れたが、米国の被験者は含まれなかった。304 試験には日本人被験者は組み入れなかった。302 試験の被験者の大部分は白人で、ヒスパニック系又はラテン系ではなく（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3.3.1.2 参照）、304 試験で組み入れた集団と類似していた［2.5.4.2.2］。301 試験には日本人被験者のみを組み入れた。

人種及び民族を除き、304 試験の安全性解析対象集団は概して多様であり、年齢は 3～11 歳、体重は 14.9～69.7 kg であった。3 歳未満の被験者は組み入れなかったが、2 歳児における HAE の病態生理及び用量反応は 3 歳児と同程度と考えられる。304 試験の安全性及び有効性の結果から、ベロトラルスタットは体重 15 kg 以上で年齢を 2 歳まで引き下げた小児患者における HAE の治療として適切であることを示した。

304 試験に組み入れられた被験者に男女差はなかったが（男児 51.7%、女児 48.3% ）、成人被験者及び 12 歳以上の小児被験者を対象として実施された 301 試験及び 302 試験を含めた過去の試験は 304 試験とは異なり、女性の割合の方が高かった（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3.2.1.14 及び M2.7.3.2.2.1.4）。HAE は男性及び女性に同程度の頻度で影響を及ぼすが、成人患者及び 12 歳以上の小児患者を対象とした試験では組み入れられた患者は女性の割合の方が高く、これは女性の方がエストロゲンの有害な影響による HAE の負担が大きいことに基づくと考えられる[Bouillet, 2013][Gompel, 2020][Yakaboski, 2020]。304 試験の結果は思春期前の集団を対象としたこれまでの HAE の評価と同様であり[Cancian, 2023]、本試験に組み入れられた被験者に男女差がないことは年齢の低い HAE 小児集団を反映していることを示す。

2.7.3.3.1.2 HAE の診断及び試験参加基準

臨床診断の確認は、小児用医薬品開発における外挿アプローチの妥当性及び日本人の HAE 患者への適用を理解する上で重要である。301 試験及び 302 試験の適格性基準は、それぞれ 301 試験パート 1 の CSR（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M5.3.5.1）及び 302 試験パート 1 の CSR（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M5.3.5.1）に示す。304 試験の選択基準は、304 試験中間 CSR に示す。

C1 エステラーゼインヒビター欠損による HAE（HAE-C1-INH）の診断を確認するためには、C1-INH 欠損のエビデンスが必要である。C1-INH の測定（レベル及び機能）は、HAE の急性発作

の治療又は予防のための C1-INH ベースの治療薬の使用により影響を受ける可能性があり、C1-INH の結果が正常範囲内に戻る場合がある。301 試験及び 302 試験では、スクリーニング時の評価で適格性を決定した。304 試験の選択基準は、低年齢の少児患者における複数回の採血又は C1-INH 治療薬の休薬の必要性を最小限に抑え、HAE-C1-INH 被験者を組み入れることとした。この低年齢小児患者集団の採血回数を最小限に抑え、C1-INH 治療薬を投与されている患者の結果が交絡することを避けるため、スクリーニング時における補体第 4 成分（C4）を用いた C1-INH の抗原評価及び機能評価又は過去の C1-INH 機能評価が許容された（選択基準 3b）。

304 試験に組み入れたすべての被験者は、スクリーニング時又はこれまでの臨床検査で C1-INH 機能レベル低値（C1-INH 機能レベルが 50%未満）が記録されていることに基づいて HAE の診断を受けた。これは HAE 治療のための日本のガイドライン[日本補体学会ガイドライン, 2023]を準拠し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した医薬品[redacted]相談（オーファン）時に PMDA と合意したものであった［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 試験の基準は 301 試験及び 302 試験と同様の被験者集団（I 型又は II 型の HAE を有する被験者）を組み入れるためにデザインされた。このため、304 試験に組み入れた集団における I 型又は II 型の HAE 診断は、日本のガイドライン並びに 301 試験及び 302 試験に組み入れた集団と一致する。

304 試験に組み入れた被験者の特性は、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 試験の結果は日本人集団に適用可能と考えられる。304 試験の成績が日本人の HAE 小児患者に適用可能であることの正当性は［2.5.3.2.2］を参照のこと。

このため、304 試験に組み入れられた小児患者は、C1-INH 欠損に起因する HAE であると確定診断された被験者に限定され、これは世界及び本邦の治療ガイドライン[Maurer, 2022][日本補体学会ガイドライン, 2023]に準拠している。また、304 試験の被験者集団は、診断基準の観点で 301 試験及び 302 試験に組み入れられた成人及び 12 歳以上の小児患者と同様であると考えられ、日本の診断ガイドラインと整合する。

2.7.3.3.1.3 ベースラインの疾患特性

302 試験に組み入れられた被験者の HAE の症状発現年齢、HAE 診断時の年齢及びベースラインにおける発作発現頻度（該当する場合）を含めたベースラインの疾患特性は、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3 表 71 で考察している。301 試験及び 302 試験の被験者の特性は、一般的な HAE 患者集団を代表するものである（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3.3.1.3）[Nielsen, 1994][Bork, 2006][Farkas, 2010][Caballero, 2014][Banerji, 2018]。

HAE はこれまで小児集団では重度とみなされていなかったが、304 試験やその他の試験[Maurer, 2024]では、成人集団と同様に疾病負担が大きく十分な医療を受けていない小児集団が特定されている。304 試験に組み入れられた被験者では HAE 症状の早期発現（平均年齢 2.91 歳）が認められ、医学文献及び過去に実施されたベロトラルスタットの 301 試験及び 302 試験（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3 表 71）で報告された疾患の発現年齢（平均年齢 6～13 歳）と異なるが、本邦の医療機関において小児患者 9 例のうち 4 例の症状発現時の年齢が 6 歳未満であったという最新の報告と一致している [Yamamoto, 2025][Inage, 2025]。さらに、日本人の小児 HAE 患者 26 例のデータを含む調査では、症状の初発時の年齢が 2 歳の HAE 小児患者の累積罹患率に線形的な増加が認められた[Yamamoto, 2025]。

組み入れられた被験者は疾病負担が大きいことを報告しており、組入れ前の 1 年間に学校を欠

席した日の中央値は 10.0 日、成人集団と同様に医療の利用頻度が高いことを報告している[Banerji, 2020]。被験者 29 例のうち約半数（15 例、51.7%）は過去 1 年間に 3.0 回（中央値）の ER の受診を要し、5 例（17.2%）は症状の管理のために入院を要した。被験者の大部分は 6 歳未満で HAE の初発発作を経験し、組入れ前の 6 ヵ月間に中央値で 11 件の発作を報告した。過去の試験では、HAE の発作発現頻度、重症度の認識及び生活への悪影響を含め、症状が早期に発現した HAE 患者は重度の疾患経過をたどることが認められている[Christiansen, 2016]。HAE に対する ER 受診回数、医療機関受診回数及び入院回数は 304 試験と 301 試験及び 302 試験の統合解析結果（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3 表 71）では異なっているが、HAE に対する医療の利用回数は、301 試験、302 試験及び 304 試験全体でベースライン時に多く報告された。

統合解析では、302 試験の被験者の大部分がスクリーニング時に予防薬の投与を報告した。301 試験の被験者では、予防薬の使用率は低かったが、当該地域では HAE 発作の抑制のために承認された治療薬がないためであった（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3 表 71）。304 試験を実施した地域では、試験開始時点で 6 歳未満の HAE 患者に対する LTP 薬は承認されていなかったため、試験の組入れ前に LTP の使用を報告した被験者は 37.9%のみであった。304 試験の集団における LTP としてのトラネキサム酸への依存は、薬剤の入手しやすさ、注射針に対する嫌悪感又は患者／提供者の好みなどの課題によって、小児患者に推奨される LTP 薬の使用を妨げている可能性があることを示唆している[Yamamoto, 2025]。301 試験及び 302 試験の統合解析で得られた結果（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3 表 71）と異なり、304 試験に組み入れられた被験者でアンドロゲンを使用した被験者はいなかった。この相違は、組入れ時の年齢範囲の患者に対するタンパク同化アンドロゲンの長期使用を推奨しないという WAO/EAACI 及び日本の診療ガイドラインに基づいていると考えられた[Maurer, 2022][日本補体学会ガイドライン, 2023]。

以上の結果から、304 試験に組み入れられた被験者の疾病負担が高いことが立証され、過去の成人を対象とした試験で報告された結果と同様であった。発作の再発、重度の発作及び治療が困難な発作の他に、疾病負担に関連する要因として、発作に対する恐怖や発作やその治療に関連する過去の否定的な経験が考えられる。ストレスは HAE 発作の主な誘因であり、感情調節に障害があると、人生の出来事に対処する能力が低いと考えてしまう場合がある。一例を挙げると、自身の感情の認識又は表現が困難な失感情症がある。失感情症は HAE-C1-INH 小児患者の 84%に影響を及ぼしており、疾患の重症度及び各患者が感じるストレスと正の相関関係があることを明らかにした。失感情症を有する小児は人生の出来事をよりストレスがたまるものと認識し、疾病負担をさらに助長すると報告されている[Savarese, 2018][Savarese, 2021]。

疾病負担を軽減し、患者の日常生活を正常化させる（学校を欠席する日数を減らすなど）ことはLTPによってのみ達成可能であり、小児患者は既存の治療では十分な治療を受けられていない。304 試験に組み入れられた患者は、LTP からベネフィットを得る可能性がある重症 HAE 小児患者である。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 被験者の内訳

301 試験及び 302 試験の被験者の内訳の統合解析は、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3 表 72 に示す。304 試験は外挿アプローチを裏付けるために PK 及び安全性試験としてデザインされ、組み入れた被験者数は 29 例であり、301 試験及び 302 試験と比較して非常に少なかった。301 試験及び 302 試験の統合解析結果と同様に、304 試験で中止した被験者は少なく、29 例全例がパ

ート 1（Week 12 まで）を、27 例がパート 2（Week 48 まで）を完了した。304 試験は進行中であるが、2025 年 3 月 24 日の Week 48 中間解析データのカットオフ日時点でベロトラルスタットの投与を中止したのは 4 例のみであり、その内訳は 3 例が効果不十分（10.3%）、1 例が治験薬の服薬不遵守後に本人からの同意撤回によるものであった。301 試験及び 302 試験では臨床検査値異常又は有害事象による中止が認められたが、304 試験では中間解析データのカットオフ日時点で臨床検査値異常又は有害事象による中止は認められなかった。

2.7.3.3.2.2 発作発現頻度及び特性評価

304 試験でベロトラルスタットを投与した被験者は持続的に低い発作発現頻度を示し、薬剤耐性の発現を示すエビデンスは認められなかった。発作発現頻度は、ベースライン（SOC 期）と比較してパート 1（Week 12）で 63.5%（中央値）減少し、パート 1 及び 2（Week 48 まで）の期間で 68.9%減少した。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 群におけるベースラインからの相対的減少率の中央値（それぞれ 67.9%及び 59.8%）と同程度であった。304 試験の調整済み発作の発現頻度及びベースラインからの相対的減少率は、301 試験及び 302 試験のパート 1 の統合解析結果と同程度であった（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3 表 77）。301 試験と 302 試験で有効性に有意な違い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）。いくつかの制約が 304 試験の SOC 期、パート 1、並びにパート 1 及び 2 との発作発現頻度の比較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複数の被験者が SOC 期に LTP を使用したことは、観察された発作発現頻度の減少を抑制した要因である可能性がある。これらの制約にもかかわらず、301 試験、302 試験、及び 304 試験全体でベースラインからの相対的減少率の中央値は同程度であった。

発作発現頻度の減少に加え、投与期間中に HAE 発作の症状が認められた日数の割合は 3%（中央値）、ベースライン（SOC 期）の 9%よりも低かった。発作が認められなかった被験者の割合は、Week 12 までの期間（41.4%）及び Week 48 までの期間（17.2%）でベースライン（3.4%）よりも持続して高かった。これらのデータを 304 試験と 301 試験及び 302 試験（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3.2.2.2.3.7）とで直接比較することはできないが、これは観察期間が異なるためである。しかし、血管浮腫の症状が認められた日数については、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 の統合解析のそれぞれ表 14.2.5.1.1.C 及び 14.1.3.7.1.C）。

304 試験では、専門的な医療を要する発作の回数及びその割合は、ベロトラルスタット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 301 試験の結果と同様であり、301 試験では専門的な医療を要する発作の割合はプラセボと比較してベロトラルスタット 150 mg QD 群の方で低かった。このことは専門的な医療を要する発作の割合が投与群間で同程度であった 302 試験パート 1 とは異なる（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3.3.2.1.3.3）。本小児患者集団における急性発作の早期発見及びその後の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 試験の投与期間に観察された全重症度での発作（重度と判定されたものを含む）の発現頻度の低下によって HAE の発作に対する医療の利用頻度の低下が促進された可能性がある。

プログラムによる発作の判定と治験責任（分担）医師による確認又は専門家による確認、プラ

セボ対照の使用及び試験期間など、304 試験と 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、これらの試験間の有効性の直接比較はできなかった。しかし、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、検討した用量においてベースライン（SOC 期）と比較して良好な結果が得られた。すなわち、304 試験の試験成績は、301 試験及び 302 試験で得られた有効性の結果と概ね同様であったことが示された。304 試験の結果は、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を裏付けている。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

304 試験で評価したベロトラルスタットの用量は、母集団薬物動態（PPK）モデリング及びシミュ　ーションを用いて決定した［2.7.2.3.3.2］。

304 試験のコホートで体重に基づいて検討した用量は、体重群全体で成人の曝露量と一致させるためにデザインされた。このため、検討した用量間の比較することは適切ではない。コホート全体で、304 試験の中間データのデータカットオフ日時点で得られた有効性の結果は、小児医薬品開発における外挿アプローチに基づく予想のとおり、成人及び 12 歳以上の小児 HAE 患者を対象とした過去の臨床試験で得られた有効性の結果と概ね同様であった。

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推奨用法・用量は、304 試験で認められた安全性及び PK のデータに基づき、最終的な PPK モデル（150 mg カプセル剤を QD で投与した成人に一致させた曝露量）を用いてシミュ　ーションされた曝露量によって裏付けられる。

上記の考察に基づき、2 歳以上 12 歳未満の小児患者における HAE の急性発作の発症抑制のために、ベロトラルスタット経口顆粒剤 132 mg（40 kg 以上）、108 mg（32 以上 40 kg 未満）、96 mg（24 以上 32 kg 未満）、及び 72 mg（15 以上 24 kg 未満）を QD で食後又は食事とともに服用することが推奨される。2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者における推奨用量での曝露量は、成人及び 12 歳以上の小児 HAE 患者で有効であることが示された。

推奨する投与レジメン及び体重範囲の妥当性は［2.7.2.3.4.4］を参照のこと。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

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効果の持続及び有効性については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3.5 を参照のこと。

2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者を対象に、HAE 発作抑制に対してベロトラルスタットを評価した結果、48 週間にわたって持続的な有効性が確認された（2.7.3.2.4.4）。中間データのカットオフ日（2025 年 3 月 24 日）時点で、試験を継続している全例が Week 48 まで完了した。ベロトラルスタットを投与された被験者では発作発現頻度が低く維持され、耐薬性の発現を示すエビデンスは認められなかった。発作の月ごとの解析では、発作発現頻度の中央値は投与後 1 ヵ月後に 0 回であり、Month 12 までの全ての月で 0 回のままであった。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 Month 6 を除く。全体的に、急性 HAE 治療薬の投与を要する調整済み発作の発現頻度の平均値、Week 48 までに専門医による治療を受けた発作の回数及びその割合は持続的に減少し（2.7.3.2.4.7 及び 2.7.3.2.4.11）、Week 48 までの血管性浮腫の症状が認められた日数の割合の中央値も持続的に減少した（2.7.3.2.4.8）。これら全てが 2 歳以上 12 歳未満の HAE 小児患者におけるベロトラルスタットの有効性の維持を示す根拠となった。調整済み発作の発現頻度及び急性 HAE 治療薬による治療を必要とした発作の持続的な減少は、301 試験及び 302 試験の 150 mg 投与群の結果と一致していた（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.3.3.2.1.1.1）。

2.7.3.6 参考文献

Andembry-JPI. Andembry SC Injection 2000 mg Pens. 2025.

Banerji A, Davis KH, Brown TM, Hollis K, Hunter SM, Long J, et al. Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. Ann Allergy Asthma Immunol [Internet]. 2020;124(6):600–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32169514

Banerji A, Li Y, Busse P, Riedl MA, Holtzman NS, Li HH, et al. Hereditary angioedema from the patient's perspective: A follow-up patient survey. Allergy Asthma Proc [Internet]. 2018;39(3):212–23. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29669666

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 [Internet]. 2000;75(4):349–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10761488/

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

Caballero T, Aygoren-Pursun E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. Allergy Asthma Proc [Internet]. 2014;35(1):47–53. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24268449

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/

Christiansen S, Davis D, Castaldo A, Zuraw B. Pediatric Hereditary Angioedema: Onset, Diagnostic Delay,

and Disease Severity. Clin Pediatr (Phila) [Internet]. 2016;55(10):935–42. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26581355

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

Farkas H, Czaller I, Csuka D, Vas A, Valentin S, Varga L, et al. The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedema-a longitudinal study. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 2010;66(4):419–26. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20024535

Firazyr-JPI. FIRAZYR (icatibant) subcutaneous injection [Internet].Takeda; 2022 [cited2024 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/

Herziger B, Jeschke S, Müller RM, Neininger MP, Bertsche T, Bertsche A. Drug-handling problems and expectations of the ideal pediatric drug—reported by children and their parents. Eur J Pediatr [Internet]. 2022;181(5):2161–71. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9056485/

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. World Allergy Organ J [Internet]. 2024;17(3):100882. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38445295/

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. Addendum to ICH E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population E11 (R1) [Internet]. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2017 [cited 2025 Feb 3]. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E11_R1_Addendum.pdf

ICH. E11A Pediatric Extrapolation [Internet]. International Council for Harmonisation of Technical

Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2024. 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.

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

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, 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 IJ, 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 Pract [Internet]. 2015;3(3):392–5. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8207479/

Nielsen EW, Johansen HT, Holt J, Mollnes TE. C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. Pediatr Res [Internet]. 1994;35(2):184–7. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8165053

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 Jun 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.

Radojicic C, Riedl MA, Craig TJ, Best JM, Rosselli J, Hahn R, et al. Patient perspectives on the treatment burden of injectable medication for hereditary angioedema. Allergy Asthma Proc [Internet]. 2021;42(3):S4–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33980327/

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 withC1 inhibitor deficiency: a multicenter, prospective study. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2018;13(1):115. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30005674

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

Takhzyro-JPI. TAKHZYRO (lanadelumab-flyo subcutaneous injection) [Internet]. Takeda; 2023 [cited 2024 June 12]. Available from: Package Insert: https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/400256_4490407G1023_1_03; Interview form:

https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/400256_4490407G1023_1_002_1F.pdf

Wong JCY, Tsui CCW, Lao KCW, Abong J, Ali A, Bhattarai D, et al. Advocacy in Action: International Patient Group Improves Hereditary Angioedema Diagnosis and Care Across the Asia–Pacific. Clin Exp Allergy [Internet]. 2025 Jan 12;(0):1–3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39800561/

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, 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.

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

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

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性の概要

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
ALP	alkaline phosphatase	アルカ　ホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミ　トラ　スフェラーゼ
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BCX7353	berotralstat	ベロトラルスタット
BMI	body mass index	ボディマス指標
CL_{CR}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
DAIDS	Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome	後天性免疫不全症候群領域
DLP	data lock point	データロックポイント
eCTD	Electronic Common Technical Document	電子化コモン・テクニカル・ドキュメント
ECG	electrocardiogram	心電図
HAE	hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
LFT	liver function test	肝機能検査
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 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
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PT	preferred term	基本語
PYE	person-years of exposure	曝露人年
QD	once daily	1 日 1 回
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	corrected QT interval using Fridericia’s correction	Fridericia 補正式を用いた QT 間隔
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SER	signal evaluation report	シグナル評価報告書
SOC	standard of care	標準治療
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor	選択的セロトニン取込み阻害薬
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	正常値上限
WHO	World Health Organization	世界保健機関

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.4 臨床的安全性の概要 6
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1 総括的安全性評価計画 6
2.7.4.1.1.2 ヒトを対象とした試験に関連する非臨床データ 8
2.7.4.1.1.3 304 試験 8
2.7.4.1.1.3.1 安全性の評価及び評価項目 10
2.7.4.1.1.3.2 安全性の結果 10
2.7.4.1.2 治験薬への全般的な曝露状況（304 試験） 11
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（304 試験） 13
2.7.4.2 有害事象 16
2.7.4.2.1 有害事象の解析 16
2.7.4.2.1.1 304 試験 16
2.7.4.2.1.1.1 SOC 期間中の有害事象 16
2.7.4.2.1.1.2 ベロトラルスタット投与期間中の治験薬投与下で発現した有害事象 17
2.7.4.2.1.2 304 試験の有害事象の表示 18
2.7.4.2.1.2.1 SOC 期間中に最も発現頻度の高かった有害事象 18
2.7.4.2.1.2.2 治験薬投与期間中に最も発現頻度の高かった TEAE（パート 1、2、3） 19
2.7.4.2.1.2.3 SOC 期の有害事象とパート 1 期間中の TEAE との比較（安全性解析対象集団） 20
2.7.4.2.1.2.4 治験薬投与との因果関係別の TEAE 21
2.7.4.2.1.2.5 重症度別の TEAE 22
2.7.4.2.1.2.6 100 曝露人年あたりの TEAE 22
2.7.4.2.2 死亡、その他の SAE 及びその他の重要な有害事象（304 試験） 23
2.7.4.2.2.1 死亡 23
2.7.4.2.2.2 その他の SAE 23
2.7.4.2.2.3 その他の重要な有害事象 23
2.7.4.2.2.3.1 用量の減量及び／又は変更に至った TEAE 23
2.7.4.2.2.3.2 投与中断に至った TEAE 23
2.7.4.2.2.3.3 治験薬投与中止に至った TEAE 24
2.7.4.2.3 小児を対象とした器官別大分類又は症候群別の有害事象の解析 24
2.7.4.2.3.1 過敏症 SMQ、アナフィラキシー反応 SMQ 又は重症皮膚副作用 SMQ における有害事象 24
2.7.4.2.3.2 トルサード ド ポアント／QT 延長 SMQ 又は動悸 PT の AE 24
2.7.4.2.3.3 肝毒性 25
2.7.4.2.3.4 薬物間相互作用 25
2.7.4.2.3.5 リン脂質症 25
2.7.4.2.3.6 発がん性 25

2.7.4.2.3.7 過量投与 25
2.7.4.2.3.8 成長及び発達 25
2.7.4.2.4 304 試験の TEAE と成人及び 12 歳以上の小児患者の TEAE の比較 25
2.7.4.2.5 個別有害事象の文章による説明 28
2.7.4.3 臨床検査値の評価 29
2.7.4.3.1 血液生化学検査 29
2.7.4.3.1.1 Grade 3 又は 4 の臨床検査値の異常 29
2.7.4.3.1.2 臨床検査値のグレードのベースラインからの変化 30
2.7.4.3.1.3 肝機能検査（ALT、AST、ビリルビン、ALP） 31
2.7.4.3.2 血液学的検査及び凝固検査 32
2.7.4.3.2.1 Grade 3 又は 4 の臨床検査値の異常 32
2.7.4.3.2.2 臨床検査値のグレードのベースラインからの変化 32
2.7.4.3.3 尿検査 32
2.7.4.3.3.1 個々の Grade 3 又は 4 の臨床検査値の異常 32
2.7.4.3.3.2 臨床検査値のグレードのベースラインからの変化 33
2.7.4.3.4 その他の臨床検査パラメータ 33
2.7.4.3.5 304 試験の臨床検査パラメータと成人及び 12 歳以上の小児の臨床検査パラメータの比較 33
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 34
2.7.4.4.1 バイタルサイン及び身体検査 34
2.7.4.4.1.1 成長 34
2.7.4.4.2 心電図 34
2.7.4.4.3 304 試験のバイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目と成人及び 12 歳以上の小児のバイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の比較 36
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 37
2.7.4.5.1 内因性要因 37
2.7.4.5.1.1 人口統計学的因子 37
2.7.4.5.1.2 地理的地域 37
2.7.4.5.1.3 肝機能及び腎機能障害 37
2.7.4.5.2 外因性要因 37
2.7.4.5.2.1 薬物間相互作用 37
2.7.4.5.3 その他の安全性所見 37
2.7.4.5.3.1 妊娠及び授乳時の使用 37
2.7.4.5.3.2 生殖能力 38
2.7.4.5.3.3 過量投与 38
2.7.4.5.3.4 薬物乱用 38
2.7.4.5.3.5 離脱症状及び反跳現象 38
2.7.4.5.3.6 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 38
2.7.4.6 市販後データ 39
2.7.4.7 考察及び結論 42

2.7.4.7.1 ベースラインの人口統計学的特性.....43
2.7.4.7.2 安全性.....43
2.7.4.7.3 結論.....45
2.7.4.8 参考文献.....46

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 総括的安全性評価計画

オラデオ®（ベロトラルスタット、BCX7353）は、成人及び 12 歳以上の小児患者を対象に遺伝性血管性浮腫（HAE）の急性発作の発症抑制を適応として承認されている。本新医薬品承認申請は、オラデオの適応拡大を裏付けるものであり、2 歳以上の HAE 患者の急性発作の発症抑制を適応とする。

HAE はまれな疾患であり、2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者を対象としたベロトラルスタットの臨床開発プログラムは、安全性及び薬物動態（PK）を評価するための非盲検第 III 相臨床試験である BCX7353-304 試験（304 試験）のみで構成された（表 2.7.4-1）。治験デザイン及び被験者集団が異なるため、304 試験成績は過去のベロトラルスタットの臨床試験成績と統合しなかった。

本概要では、304 試験における 2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者に対するベロトラルスタットの曝露及び安全性の成績について示す。

本申請において、初回の中間データカットオフ時点（2024 年 9 月 11 日）では、本試験に組み入れられ、ベロトラルスタットの投与を Week 12（パート 1）まで完了した 29 例及びベロトラルスタットの投与を Week 24 まで完了した 26 例から得られた情報を提示した。17 例はベロトラルスタットの投与を Week 48（パート 2）まで完了していた。パート 2 の 10 例及びパート 3 の 15 例の 25 例は試験を継続中であった（48 週間超）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した医薬品[redacted]相談（オーファン）［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］及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した医薬品[redacted]相談（オーファン）での医薬品医療機器総合機構（PMDA）の助言に基づき、2 回目の中間解析（以下、Week 48 中間解析）を実施し、データカットオフ日は試験を継続している全被験者が少なくとも Week 48 まで完了した 2025 年 3 月 24 日であった。本臨床的安全性の概要のデータは、304 試験で 2025 年 3 月 24 日のデータカットオフ日までに収集した全安全性データを含む。Week 48 中間解析時点のデータ変更を反映し、本文書を改訂した。

本試験に組み入れられた全 29 例（100%）が試験のパート 1（Week 12 まで）を完了し、29 例中 27 例（93.1%）がパート 2（Week 48 まで）を完了した。パート 3 に組み入れられた 27 例中、2 例は中止し、25 例（86.2%）がパート 3（Week 48 から Week 144）で継続中である（Week 48 中間解析 表 14.1.1.1 及び Listing 16.2.2.3）。試験を完了した被験者はいない。

表 2.7.4-1　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安全性データ（304 試験）

Study Number	**Study Design**	**Number of Participants Enrolled**	**Mean Age (Range), Years**	**Dosage and Dosage Regimen**	**Primary Endpoint(s)**
BCX7353-304	Phase 3, single-arm, open-label study to evaluate the PK of berotralstat; plasma concentrations of berotralstat were measured and used in population PK analyses, allowing for determination of the appropriate weight-based dose for pediatric patients aged 2 to < 12 years. Study parts: 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	Twenty-nine participants assigned by weight and treated. Cohort 1: n = 7 Cohort 2: n = 9 Cohort 3: n = 9 Cohort 4: n = 4	8.3 (3-11)	Berotralstat PO QD for up to 144 weeks Participants were initially allocated to berotralstat capsules or granules taken orally QD, with a meal or after consuming a meal. 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 oral granules (12 to < 24 kg)	The primary endpoint was the characterization of the PK profile of berotralstat in participants aged 2 to < 12 years.

Abbreviations: AE = adverse event; ECG = electrocardiogram; HAE = hereditary angioedema; n = number of participants; PE = physical examination; PK = pharmacokinetic; PO = orally; QD = once daily; SAE = serious adverse event; SOC = standard of care.

幼若動物を用いた毒性試験では、ラットを用いて BCX7353 の毒性及び標的臓器について評価した。これらの試験から BCX7353 による幼若動物への毒性は低いことが示唆された。幼若ラットを用いた 7 週間の毒性試験では、いずれの用量レベルにおいても生存率、一般所見、体重／体重増加、性成熟、大腿骨／脛骨長及び幅の測定、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査パラメータ、臓器重量又は肉眼的／病理組織学的所見に有害な作用は認められなかった。BCX7353 を用いて過去に実施した慢性毒性試験での安全性マージン及び今回実施した幼若動物を用いた毒性試験に基づいて算出された、小児投与に対する安全マージンは、小児への安全な投与を支持する上で適切と考えられる。以上のように、これらの毒性試験から、2 歳以上の患者における HAE の急性発作の発症抑制に対して BCX7353 を投与することが支持される。これらの所見に基づき、新たなモニタリングを行う必要はない。

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曝露及び安全性データに関する情報、背景情報及び潜在的なリスクの考察については、それぞれオラデオカプセル初回承認時の電子化コモン・テクニカル・ドキュメント（eCTD）M2.7.4.1、M2.7.4.1.1.1 及び M2.7.4.1.1.3 を参照のこと。

2.7.4.1.1.2 ヒトを対象とした試験に関連する非臨床データ

ベロトラルスタットの非臨床所見の考察は、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.1.1.2 を参照のこと。

本項は、2 歳以上 12 歳未満の小児患者に関連する非臨床所見についての情報を示す。

幼若動物を用いた試験を［2.4.4.8］に要約する。幼若毒性の包括的な評価からは、過去に成熟動物で観察された毒性所見以外に新たな所見は認められなかった。幼若動物における BCX7353 関連の所見としては、最高用量を投与した動物の最終剖検時での肝臓重量の増加が認められたが、以前に実施した毒性試験と同様に、肝臓の重量はその後の回復期間に回復したと判断された。また、ラットを用いた過去の反復投与毒性試験と同様に、BCX7353 投与に関連した病理組織学的所見として、肝臓、副腎、リンパ節、回腸、空腸及び／又は脾臓などの複数の臓器及び組織において泡沫状　空胞化マクロファージがみられた。これらの病理組織学的所見が幼若動物の体重、成長及び発達に影響を及ぼさなかったこと、病理組織学的所見が本幼若動物毒性試験の 4 週間の回復期間終了時には明らかではなかったこと及び肝臓の障害を示す血液生化学的変化がなかったことから、肝臓所見は毒性ではないと判断され、雄及び雌の無毒性量は最高用量である 50 mg/kg/日と判断された。

2.7.4.1.1.3 304 試験

成人及び 12 歳以上の小児患者を対象とした臨床開発プログラムにおける試験については、オラデオカプセル初回承認時の eCTD M2.7.4.1.1.4 を参照のこと。

本項には、304 試験の治験デザイン、安全性評価項目及び安全性の結果を示す。304 試験は現在進行中である。

試験の標題： 2 歳以上 12 歳未満の小児遺伝性血管性浮腫患者を対象としたベロトラルスタットの安全性及び薬物動態を評価する第 III 相試験

試験方法：

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連続した 3 パート、非盲検試験であり、現在進行中である。本試験の主要目的は、2 歳以上 12 歳未満かつ体重 12 kg 以上の小児 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。副次目的は、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投与したときの安全性、忍容性及び有効性の評価であった。

本試験は、最低 12 週間の標準治療（SOC）期、ベロトラルスタットを 12 週間投与するパート 1、その後ベロトラルスタットを最大 132 週間投与するパート 2（Week 13～48）及びパート 3（Week 48～144）で構成された。

本試験は 9 ヵ国、11 施設にて実施された。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、スペイン）で 19 例、カナダで 3 例、イスラエルで 2 例及び英国で 5 例の患者が組み入れられた。

初回中間解析（データカットオフ日：2024 年 9 月 11 日）の結果は 304 試験の中間治験総括報告書（CSR）に示す。Week 48 中間解析（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結果を示す。Week 48 中間解析の結果は 304 試験 CSR 補遺に示す。

本試験は、被験者をベロトラルスタットの投与量ごとに 4 コホートに組み入れた。各コホートに割り付けは、Day 1　ベースラインの体重に基づいて行った。各コホートの被験者の用量及び体重の範囲は、2.7.2.3.3.2 で検討したとおり、PK モデリング及びシミュ　ーションに基づいて決定した。（表 2.7.4-2）。

被験者の体重は成長により試験期間中に変化することが予測され、パート 2 及び 3 では体重の変化、あるいは PK 又は安全性に基づいて随時用量の変更が認められたが、被験者は用量の変更に関わらず、試験期間を通してベースライン時の体重に基づいて割り付けられたコホートに留まった。計 16 例が試験中に少なくとも 1 回の用量の変更又は中断を行った。個々の用量変更は 304 試験中間 CSR 及び CSR 補遺に記載する。

表 2.7.4-2　コホートの用量及び体重の範囲（304 試験）

Cohort	Dose	Enrolled	Weight Band (from PK Modeling)
1	150 mg capsules[a]	n = 7	≥ 40 kg
2	108 mg granules	n = 9	32 to < 40 kg
3	96 mg granules	n = 9	24 to < 32 kg
4	78 mg granules	n = 4	12 to < 24 kg

Abbreviation: J-NDA = Japan New Drug Application; PK = pharmacokinetic.
[a] The 150 mg capsules were identical to commercial product (Orladeyo), which is approved for adult and pediatric patients aged 12 years and older.
Source: Week 48 Interim Analysis Table 14.1.1.1. Please note that while a new statistical disposition display (Table 14.1.1.1) was generated, enrollment numbers are the same as those provided in the initial granules J-NDA Table 2.

コホート 1 及び 2 には被験者を並行して組み入れた。コホート 3 は、コホート 1 及び 2 で 4 例以上（このうちコホート 2 で 2 例以上）が Week 2 に到達した後に組入れを開始した。コホート 4 は、コホート 3 の 4 例以上が Week 2 に到達した後に組入れを開始した。コホート 3 及び 4 の被験者にベロトラルスタットを投与する前に、コホートの用量と体重範囲を確定するために入手可能な全ての PK データからの PK モデリングを行い、治験依頼者及びデータモニタリング委員会により安全性評価が実施された。コホート 1 及び 2 の安全性観察期間は同程度であり、コホート

の開始時期が早いため、コホート 3 及び 4 よりも長期間である。

曝露量が許容可能な安全性範囲に確実に入るように、安全性所見又は被験者の体重の変化によりベロトラルスタットの投与　ジメン及び　又はコホートの体重範囲を変更することができ、用量の増量又は減量が生じる可能性があった。パート 1 の期間中には、被験者の体重の変化に基づくベロトラルスタットの用量変更はなかった。

計 29 例が組み入れられ、ベロトラルスタットが投与された。その内訳は、Day 1 の体重に基づき、コホート 1 に 7 例、コホート 2 及び 3 にそれぞれ 9 例、並びにコホート 4 に 4 例であった。

スクリーニング時点での年齢の範囲は 3 歳～11 歳、ベースライン時点での体重の範囲は 14.9～69.7 kg であった。

2.7.4.1.1.3.1　安全性の評価及び評価項目

本試験の安全性の評価は副次評価項目であった。安全性の評価には、AE 及び重篤な有害事象（SAE）の発現頻度及び重症度のモニタリング、臨床検査値の解析（血液生化学検査、血液学的検査、凝固検査）、身長、体重、バイタルサイン、心電図（ECG）及び身体検査所見が含まれた。

2.7.4.1.1.3.2　安全性の結果

ベロトラルスタットは安全であり、忍容性は概ね良好であった。安全性シグナルは特定されなかった。安全性に関する事象は、成人及び 12 歳以上の小児患者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験、並びに承認済みのベロトラルスタット添付文書に記載されている事象と一致していた。

12 週間の SOC 期間中に 18 例（62.1%）に AE が発現し、12 週間のベロトラルスタット投与期間中に、21 例（72.4%）に治験薬投与下で発現した AE（TEAE）が発現した。ベロトラルスタット投与期のパート 1 における安全性評価は、SOC 期が対照とされた。ベロトラルスタット投与期間中に、25 例（86.2%）に TEAE が発現した。SOC 期及びベロトラルスタット投与期間中に発現した AE の事象は同様であった。

ベロトラルスタット投与期間中に、3 例で 4 件の治験薬投与下で発現した SAE（TESAE）が報告された［報告された用語：[redacted]、[redacted]、急性肝炎（acute hepatitis）、左側の慢性脱力及び疼痛の悪化］。そのうち、2 件の TESAE（報告された用語：[redacted]及び[redacted]）が Grade 3 であった。治験責任医師によりベロトラルスタットの投与と関連ありと評価された TESAE はなかったが、1 件の Grade 2 の TESAE は治験薬投与の一時的な中断に至った。

本試験で死亡例は報告されなかった。2 件の Grade 3 の TESAE（報告された用語：[redacted]及び[redacted]）を除き、全ての TEAE の重症度は Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。4 例に治験薬投与に関連のある TEAE が発現し、Grade 1 の嘔吐、Grade 1 の悪心、Grade 1 の体重増加及び Grade 2 の頭痛が各 1 例であった。

TEAE はコホート間で概ね類似しており、ほとんどが「感染症および寄生虫症」の器官別大分類の事象であった。この器官別大分類で、上咽頭炎が 10 例（34.5%）及び上気道感染が 8 例（27.6%）であり、発現割合が最も高かった。

器官別大分類「胃腸障害」の TEAE が 7 例（24.1%）に 14 件報告された。器官別大分類「胃腸障害」の中で最も発現割合の高かった TEAE は嘔吐であり、5 例（17.2%）に発現した。また、腹痛が 2 例（6.9%）に 3 件、悪心が 2 例（6.9%）に 2 件発現した。

過敏症の ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）で 6 例（20.7%）に 9 件、アナ

フィラキシー反応 SMQ で 6 例（20.7%）に 9 件の TEAE が認められた。重症皮膚副作用 SMQ で TEAE は認められなかった。これらの TEAE は軽度又は中等度であり、いずれも治験薬との関連はなかった。過敏症の事象は主に局所的で皮膚症状に限定された。本プログラムにおいてアナフィラキシーの症例は特定されなかった。

治験薬の投与に関連のある治験薬投与下で発現した臨床検査値の変化は認められなかった。肝機能検査（LFT）［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）、ビリルビン、アルカリホスファターゼ（ALP）］において治験薬投与と関連する臨床的に意味のある変化は認められなかった。バイタルサイン又は世界保健機関（WHO）子どもの成長基準（Child Growth Standards）に基づく正常な身長及び体重の発達からの逸脱に及ぼす影響は認められなかった。コホート 1 の 2 例は、ベロトラルスタット投与期間中の Day 347 及び Day 176 に初経を迎えた。この 2 例は、スクリーニング時点でそれぞれ [redacted] 歳及び [redacted] 歳であった。

心臓に関する TEAE の発現はなく、臨床的に意味のある QT 観察項目の発現は認められなかった。Fridericia 補正式を用いた臨床的に有意な補正 QT 間隔（QTc）（QTcF）、PR 間隔又は QRS 時間の延長は認められなかった。450 msec を超える QTcF は観察されず、ベースラインからの QTcF の変化は 60 msec を超えなかった。トルサード ド ポアント／QT 延長 SMQ に含まれる基本語（PT）はなく、動悸又は痙攣発作の事象は認められなかった。

2.7.4.1.2 治験薬への全般的な曝露状況（304 試験）

成人及び 12 歳以上の小児に対するベロトラルスタットの曝露状況については、オラデオカプセル初回承認時の M2.7.4.1.2 を参照のこと。

本項には、304 試験の 2 歳以上 12 歳未満の小児に対する曝露状況について示す。

最初の用量割付けに基づくコホート別及び全体における本剤の曝露状況を表 2.7.4-3 に示す（データカットオフ日：2025 年 3 月 24 日）。曝露期間は、中間データカットオフ日前の来院時までが集計され、最後の来院時から中間データカットオフ日までの曝露期間が含まれていないため、ベロトラルスタットの実際の曝露期間は、さらに長い可能性がある。計 29 例が組み入れられ、ベロトラルスタットが投与された。本治験は進行中であり、被験者は投与を継続しているため、曝露データは累積中である。

コホート 1 及び 2 で最初に並行して組入れを開始し、コホート 3 及び 4 は前のコホートに対する特定の基準を満たすまで組入れは開始されなかった。被験者は組入れ時の体重に基づき個々のコホートに割り付けられ、コホート 1 及び 2 が最初に組み入れられたため、これらのコホートの被験者（体重範囲が大きい被験者）の全体的な曝露期間が長く、累積曝露量が多かった。結果として、コホート 1 及び 2 の被験者のベロトラルスタットへの曝露期間（週）はコホート 4 の被験者の約 1.5 倍であった（中央値は、コホート 4 での 48.14 週間に対して、コホート 1 で 81.86 週間、コホート 2 で 71.29 週間）。

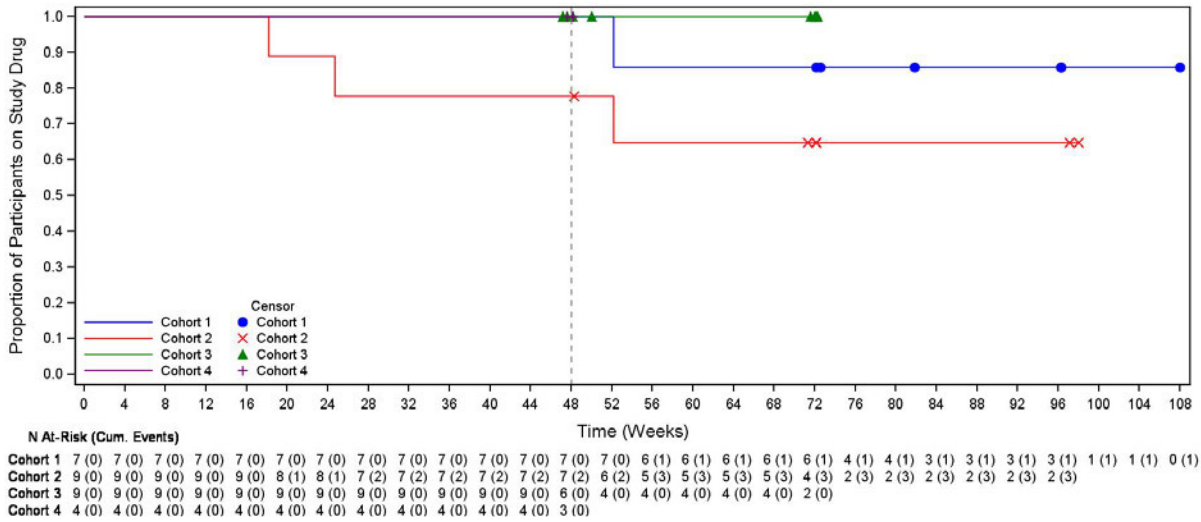
表 2.7.4-3　304 試験：治験薬への曝露状況（安全性解析対象集団）

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)
Overall duration of exposure (weeks)[b]					
n	7	9	9	4	29
Mean	82.76	61.56	58.67	48.00	63.91
SD	18.964	28.329	12.679	0.286	22.087
Median	81.86	71.29	50.00	48.14	71.29
Min, max	52.1, 108.0	18.1, 98.0	47.1, 72.3	47.6, 48.1	18.1, 108.0
Overall duration of exposure categories (days)[c]					
≤ 84 days	0	0	0	0	0
85 to 168 days	0	1 (11.1%)	0	0	1 (3.4%)
169 to 252 days	0	1 (11.1%)	0	0	1 (3.4%)
253 to 336 days	0	0	3 (33.3%)	1 (25.0%)	4 (13.8%)
337 to 504 days	1 (14.3%)	3 (33.3%)	4 (44.4%)	3 (75.0%)	11 (37.9%)
505 to 672 days	3 (42.9%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)	0	7 (24.1%)
> 672 days	3 (42.9%)	2 (22.2%)	0	0	5 (17.2%)
Overall cumulative exposure (mg)[d]					
n	7	9	9	4	29
Mean	75,655.7	48,232.0	38,928.7	24,297.0	48,662.9
SD	19,759.71	23,418.59	7838.57	1351.75	23,571.08
Median	71,550.0	58,164.0	33,528.0	24,297.0	46,596.0
Min, max	52,602, 102,750	13,716, 73,332	30,528, 50,286	23,088, 25,506	13,716, 102,750
Day 1 to Week 12 (Part 1) cumulative exposure (mg)[d]					
n	7	9	9	4	29
Mean	11723.1	8484.0	7893.3	6123.0	8756.9
SD	1294.75	801.15	229.09	809.35	2020.43
Median	12450.0	8856.0	7968.0	6474.0	8100.0
Min, max	9300, 12750	6588, 9072	7392, 8064	4914, 6630	4914, 12750
Week 13 to Week 48 (Part 2) cumulative exposure (mg)[d]					
n	7	9	9	4	29
Mean	33,042.9	22,836.0	24,198.0	18,174.0	25,079.4
SD	5186.67	9559.47	1291.37	1090.14	7550.60
Median	35,400.0	26,352.0	24,192.0	18,525.0	24,840.0
Min, max	24,840, 37,800	4644, 34,572	22,560, 26,400	16,614, 19,032	4644, 37,800

Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.
Note: Summary table is based on initial dose assignment. See Week 48 Interim Analysis Listing 16.2.5.2 for participants with a change in dosing. Exposure may be under-estimated because last visit prior to interim data cutoff date is used for the calculation of exposure duration.
[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] The duration of exposure in weeks was calculated as the duration of exposure in days divided by 7.
[c] The duration of exposure in days was calculated as last dose date - first dose date + 1.
[d] Cumulative exposure in milligrams was calculated as the number of doses multiplied by the dose amount of the period. Missing return information may have prevented this calculation for some participants.
Source: Week 48 Interim Analysis Table 14.1.5.1.1.

治験薬に対する曝露期間のプロットを図 2.7.4-1 に示す。ベロトラルスタットへの曝露期間中央値は 71.29 週間（範囲：18.1～108.0 週間）であった。29 例の全てが Week 12 の治験来院を完了し、27 例（93.1%）が Week 48 の治験来院を完了した。なお、Week 48（Day 337）の来院には±1 週間の来院許容期間があったため、被験者によって曝露期間がわずかに異なる可能性があることに留意する。

図 2.7.4-1　304 試験：治験薬への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.

100 曝露人年（PYE）あたりの AE を 2.7.4.2.1.2.6 に示す。PYE は、本試験を完了又は中止した各被験者では（最終投与日 － 初回投与日 ＋1） / 365.25、進行中の各被験者では（2025 年 3 月 24 日 － 初回投与日 ＋1） / 365.25 として算出し、特定の投与群の全ての被験者の総和とした。割合は 100 PYE あたりの事象数として算出する。全ての事象（1 例の被験者に同一事象が複数回発現）は 100 PYE あたりの事象発現率で表される。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（304 試験）

成人及び 12 歳以上の小児の人口統計学的特性は、オラデオカプセル初回承認時の eCTD M2.7.4.1.3 を参照のこと。304 試験の人口統計学的特性についての情報を本項に記載する。

304 試験の安全性解析集団における人口統計学的特性を表 2.7.4-4 に示す。

年齢、体重、性別、身長及びボディマス指数（BMI）について概ね多様であったが、人種及び民族性は多様ではなかった。人種及び民族性は全て白人であり、ヒスパニック系又はラテン系ではなく、7 例の人種は不明であった。

スクリーニング及びベースライン時点で、それぞれ治験集団の年齢は 3 歳～11 歳、体重は 14.9～69.7 kg の範囲であった。コホート 1（8 歳～11 歳）、コホート 2（6 歳～11 歳）及びコホート 3（6 歳～11 歳）の年齢の範囲は同様であり、組み入れられた同年齢の被験者間の体重にはばらつきがあった。コホート 4 のみに 6 歳未満（3 歳～6 歳）の被験者が組み入れられた。コホート 4 の低い年齢範囲は、6 歳 0 ヵ月時点での男児及び女児の体重の 50 パーセンタイル値（それぞれ 21.3 kg 及び 20.6 kg）[Kuczmarski, 2002]及び治験実施計画書に記載されたコホート 4 の体重範囲（12 kg～24 kg 未満）に基づき予測された。BMI はコホート 1 で最も高く、以降のコホートでは低下した。成長曲線に基づく特定の年齢における体重が 15 kg 未満の小児の割合は日本及び米国で異

なる（例：日本人の 6 歳児では男児及び女児の体重の 50 パーセンタイルはそれぞれ 19.6 kg 及び 19.4 kg）が、ベロトラルスタットの体重に基づく推定曝露量は日本においても有効である。国別の成長曲線は、年齢別の体重分布を定義しているが、ベロトラルスタットの曝露と体重の関係に影響しない[Isojima, 2016]。

組入れ例数は、男児（51.7%）及び女児（48.3%）で同程度であった。コホート 4 の全ての被験者は男児であった。

年齢、体重及び性別の分布は対象集団を反映しており、小児 HAE 患者に対するベロトラルスタットの評価において適切である。

表 2.7.4-4 304 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（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
Mean	9.9	8.9	8.2	4.5	8.3
SD	1.35	1.45	1.39	1.29	2.12
Median	10.0	9.0	8.0	4.5	8.0
Min, max	8, 11	6, 11	6, 11	3, 6	3, 11
Race, n (%)[b]					
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Asian	0	0	0	0	0
Black or African American	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0
White	6 (85.7%)	8 (88.9%)	6 (66.7%)	2 (50.0%)	22 (75.9%)
Other	0	0	0	0	0
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
Mean	151.00	136.83	131.66	111.50	135.15
SD	7.292	5.998	5.214	7.371	13.521
Median	150.30	138.50	132.50	112.00	138.00
Min, max	139.5, 162.0	128.0, 145.0	125.5, 138.2	102.0, 120.0	102.0, 162.0
Weight (kg)					
n	7	9	9	4	29
Mean	55.570	35.218	28.752	18.475	35.814
SD	11.4278	2.1359	1.3896	2.4514	13.6803
Median	53.200	35.800	28.800	19.300	32.400
Min, max	40.19, 69.70	32.11, 37.80	26.20, 30.20	14.90, 20.40	14.90, 69.70
BMI (kg/m^2)[c]					

	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)**
n	7	9	9	4	29
Mean	24.33	18.90	16.62	14.80	18.94
SD	4.540	2.014	1.239	0.668	4.183
Median	23.40	17.90	16.90	14.70	17.80
Min, max	18.9, 30.9	16.5, 22.5	14.7, 18.6	14.2, 15.6	14.2, 30.9

Abbreviations: BMI = body mass index; CRF = case report form; CSR = Clinical Study Report; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.
Note: Height, weight, and BMI were baseline values defined as the latest non-missing result prior to administration of the first dose of berotralstat. Day 1 height, weight, and BMI for [redacted] were measured with participant wearing shoes; thus, screening data were used as baseline for this participant.
[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] BMI was collected on the CRF. If missing, it was calculated as weight (kg)/[height (m)]^2.
Source: Study 304 Interim CSR Table 14.1.3.1.1.

2.7.4.2 有害事象

成人及び 12 歳以上の小児の AE については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.2 を参照のこと。

日本人以外の HAE 患者を対象に海外で実施された長期安全性試験の 204 試験における安全性の成績は、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.2 に示す。

日本人の成人 HAE 患者を対象とした 301 試験のパート 1 において、ベロトラルスタットを投与した投与群の被験者の 100%（13 例）に TEAE が発現した。2 例以上に発現した TEAE は、上咽頭炎が 4 例、並びに腹痛、下痢、咳漱及び発熱が各 2 例であった。消化器系の事象の大半はベロトラルスタットを投与した被験者 1 例に発現した。大多数の TEAE の重症度は軽度から中等度であった。301 試験の安全性の成績は、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.2 に示す。

日本人以外の成人及び 12 歳以上の小児 HAE 患者を対象とした海外の無作為化、第 III 相臨床試験である 302 試験のパート 1 では、ベロトラルスタットを投与した投与群（N = 68）の被験者の 84%に TEAE が発現した。最も発現割合の多かった器官別大分類の TEAE は胃腸障害であった。消化器系の TEAE の発現割合はベロトラルスタットの投与群間において同程度であった（110 mg 投与群で 49%、150 mg 投与群で 50%）。プラセボ群では 41%に消化器系の TEAE が発現し、この種類の AE の発現は投与群に関係なく多いことが示された。器官別大分類又は個々の TEAE のいずれにおいても用量との関連性はないと考えられ、ベロトラルスタット投与群間の TEAE の発現率は同程度であった。302 試験の安全性の成績は、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.2 に記載する。

301 試験及び 302 試験において、ベロトラルスタット 150 mg の投与は概ね安全で、かつ忍容性は良好であり、2 試験で得られたベロトラルスタットの安全性プロファイルは同様であった[Honda, 2024][Kiani-Alikhan, 2024]。詳細な情報は 2.7.4.2.4 を参照のこと。

304 試験において、2 歳以上 12 歳未満の小児で最も高い頻度で報告された TEAE の発現割合は、301 試験及び 302 試験の成人及び 12 歳以上の小児の TEAE の発現割合と概ね同様であった。投与期間全体（パート 1、2 及び 3）で、被験者の 86.2%に TEAE が発現し、TEAE の発現割合はコホート間で同程度であった。最も高い頻度で TEAE が報告された器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」（65.5%）であった。304 試験の 2 歳以上 12 歳未満の小児被験者の AE について以下に示す。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 304 試験

2.7.4.2.1.1.1 SOC 期間中の有害事象

ベロトラルスタット投与期のパート 1（Day 1～Week 12）の安全性評価において、12 週間の SOC 期間を対照とした。304 試験の SOC 期間中の AE の概要を表 2.7.4-5 に示す。

SOC 期間中に、AE は 18 例（62.1%）に発現した。Grade 3、4 又は 5 の AE、治験薬の投与中止に至った AE 又は死亡例は認められなかった。SOC 期に SAE は報告されなかった。

表 2.7.4-5 304 試験：SOC 期間中の AE の概要（安全性解析対象集団）

Summary	Total (N = 29)
Number (%) of participants with:	
Any AE	18 (62.1%)
Any SAE	0
Any DAIDS Grade 3, 4 or 5 AE	0
Any AE leading to discontinuation of study	0
Any AE leading to death	0

Abbreviations: AE = adverse event; CSR = Clinical Study Report; DAIDS = Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome; SAE = serious adverse event; SOC = standard of care.
Source: Study 304 Interim CSR Table 14.3.1.15.

2.7.4.2.1.1.2 ベロトラルスタット投与期間中の治験薬投与下で発現した有害事象

304 試験のいずれのコホートにおいても安全性に関する懸念は確認されなかった。異なるコホート又は用量に起因すると考えられる TEAE 又は TESAE の発現傾向は認められなかった。

パート 1（Day 1～Week 12）における TEAE を表 2.7.4-6 に示す。パート 1 の来院頻度は以降のパートよりも高かったことから、来院の頻度が TEAE の報告に影響し、パート 1 の TEAE 発現割合が他のパートと比較して高かった可能性がある。

パート 1 では、21 例の被験者（72.4%）に TEAE が発現し、2 例（6.9%）に治験薬投与に関連のある TEAE が発現した。治験薬投与や治験の中断又は中止に至った TEAE は認められなかった。死亡例の報告はなかった。

表 2.7.4-6 304 試験：Day 1～Week 12 における TEAE の概要（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)
Number (%) of participants with:					
Any TEAE	5 (71.4%)	6 (66.7%)	8 (88.9%)	2 (50.0%)	21 (72.4%)
Any TESAE	0	0	0	0	0
Any drug-related TEAE[b]	0	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	2 (6.9%)
Any drug-related TESAE[b]	0	0	0	0	0
Any DAIDS Grade 3, 4 or 5 TEAE	0	0	0	0	0
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]	0	0	0	0	0
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; CSR = Clinical Study Report; 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 is marked as "Drug Interrupted."
Source: Study 304 Interim CSR Table 14.3.1.1.2.

全投与期間（パート 1、2、3）に発現した TEAE の概要を表 2.7.4-7 に示す。TEAE は 25 例（86.2%）に発現し、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 例及びコホート 3 の 2 例に治験責任医師により治験薬投与と関連すると判断された TEAE が発現した（2.7.4.2.1.2.4）。3 例（10.3%）に TESAE が発現した。治験責任医師によりベロトラルスタットの投与と関連ありと評価された TESAE はなかった。死亡例の報告はなかった。

表 2.7.4-7 304 試験：パート 1、2 及び 3 における TEAE の概要（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.

2.7.4.2.1.2 304 試験の有害事象の表示

2.7.4.2.1.2.1 SOC 期間中に最も発現頻度の高かった有害事象

SOC 期における AE の詳細は、304 試験中間 CSR 表 14.3.1.16 に MedDRA の器官別大分類及び PT 別に示されている。最も高い頻度で TEAE が報告された器官別大分類は「感染症および寄生虫症」［15 例（51.7%）］であり、上咽頭炎が 3 例（10.3%）に、気管支炎、COVID-19、耳感染、上気道感染、ウイルス性上気道感染が各 2 例（6.9%）に発現した。「感染症および寄生虫症」の器官別大分類以外で 2 例に発現した唯一の他の PT は、四肢痛（器官別大分類：「筋骨格系および結合組織障害」）であった。「胃腸障害」の事象（PT：食中毒）を含め、その他の事象は全て 1 例で報告された。SOC 期の AE 及びパート 1 に報告された TEAE の比較は 2.7.4.2.1.2.3 を参照のこと。

2.7.4.2.1.2.2 治験薬投与期間中に最も発現頻度の高かった TEAE（パート 1、2、3）

ベロトラルスタット投与期全体（パート 1、2、3）で高い頻度で報告された器官別大分類及び PT 別の TEAE（安全性解析対象集団全体で 2 例以上に発現した TEAE）を表 2.7.4-8 に示す。TEAE のプロファイルは異なるコホート間で概ね同程度であった。発現割合の高い TEAE の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」[19 例（65.5%）]及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」[8 例（27.6%）]であった。発現割合が高かった TEAE は、上咽頭炎[10 例（34.5%）]及び上気道感染[8 例（27.6%）]であった。一般的に、これらの事象の発現率は小児集団で高いことが示されている[Schaad, 2005]。

7 例（24.1%）で「胃腸障害」（器官別大分類）の TEAE が報告され、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%）が含まれた。コホート 1 で当該器官別大分類の TEAE は報告されなかった。「胃腸障害」の中で嘔吐の発現割合が最も高く、コホート 2 及び 3 の各 2 例とコホート 4 の 1 例を含む 5 例（17.2%）に発現した。嘔吐の TEAE は相対的に短期間（4 日以内）の一時的なものであり、自然治癒し、治験薬投与の中断には至らなかった。腹痛の TEAE がコホート 3 の 2 例（6.9%）に 3 件、悪心の TEAE がコホート 3 の 2 例（6.9%）で報告された。その他に「胃腸障害」（器官別大分類）で 2 例以上に発現した TEAE はなかった。

成人及び 12 歳以上の小児患者でみられたベロトラルスタットによる消化器系事象の重症度の悪化は、本試験では認められなかった。

表 2.7.4-8 304 試験：2 例以上で報告された TEAE（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	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]
咳漱	0	0	3 (33.3%) [4]	0	3 (10.3%) [4]

器官別大分類 基本語	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]
口腔咽頭痛	0	0	1 (11.1%) [1]	1 (25.0%) [1]	2 (6.9%) [2]
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%) [3]	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]
臨床検査	1 (14.3%) [1]	1 (11.1%) [2]	1 (11.1%) [1]	0	3 (10.3%) [4]
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]
免疫系障害	0	1 (11.1%) [1]	0	1 (25.0%) [1]	2 (6.9%) [2]
代謝および栄養障害	0	0	2 (22.2%) [2]	0	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]

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.

2.7.4.2.1.2.3 SOC 期の有害事象とパート 1 期間中の TEAE との比較（安全性解析対象集団）

ベロトラルスタット投与期のパート 1 の安全性評価において SOC 期を対照とした。12 週間の SOC 期及びパート 1 に発現した器官別大分類別の AE は同様であった（表 2.7.4-9）。両期間に最も多く発現した器官別大分類別の事象は、「感染症および寄生虫症」、「呼吸器、胸郭および縦隔障

害」及び「胃腸障害」であり、概ね小児集団でみられる典型的な AE であった。

表 2.7.4-9　304 試験：SOC 期における AE 及びパート 1 における 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]	N/A
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	N/A	4 (13.8%) [4]
免疫系障害	N/A	2 (6.9%) [2]
精神障害	N/A	2 (6.9%) [2]
血液およびリンパ系障害	N/A	1 (3.4%) [1]
腎および尿路障害	N/A	1 (3.4%) [1]

Abbreviations: AE = adverse event; CSR = Clinical Study Report; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A = not applicable; 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 Study 304 Interim CSR Table 14.3.1.2.1.A.

2.7.4.2.1.2.4　治験薬投与との因果関係別の TEAE

治験薬投与との因果関係は「関連なし」又は「関連あり」として評価した。

治験責任医師により治験薬投与と関連ありと評価された TEAE を Week 48 中間解析 表 14.3.1.4 に示す。以下の 4 例（13.8%）に治験責任医師により治験薬投与と関連ありと判断された 4 件の TEAE が発現した：

- コホート 3 の 1 例（3.4%）において、Day 4 に Grade 1 の悪心（報告された用語：間欠的な悪心）が発現した。ベロトラルスタットの用量は変更されず、悪心の事象は Day 43 に消失した。
- コホート 2 の 1 例（3.4%）において、Day 28 に Grade 2 の頭痛（報告された用語：頭痛）が発現した。ベロトラルスタットの用量は変更されず、頭痛の事象は Day 41 に消失した。
- コホート 2 の 1 例（3.4%）において、2024 年 8 月（日付の記載なし）に、Grade 1 の嘔吐（報告された用語：粉砕した顆粒剤摂取後の嘔吐の 1 日エピソード）が発現した。ベロトラルスタット用量は変更されず、事象は回復／消失した。
- コホート 3 の 1 例（3.4%）において、Day 336 に Grade 1 の体重増加［報告された用語：体重増加（weight gain）］が発現した。ベロトラルスタット用量は変更されず、事象は Day 546 に回復／消失した。

治験薬投与と関連のある Grade 3 又は Grade 4 の TEAE は報告されなかった（Week 48 中間解析 表 14.3.1.8）。

2.7.4.2.1.2.5 重症度別の TEAE

Week 48 中間解析 表 14.3.1.3 に、全てのコホートの TEAE を器官別大分類、基本語 PT 及び重症度別に示した。TEAE の大多数の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった。コホート 1 の 1 例に Grade 3 の事故及び上肢骨折の TESAE が発現した（2.7.4.2.2.2）（Week 48 中間解析 表 14.3.1.7）。本事象以外に Grade 3 又は 4 の TEAE は報告されなかった。

2.7.4.2.1.2.6 100 曝露人年あたりの TEAE

304 試験の TEAE は、個々の被験者間の観察時間の差によるバイアスを説明する上で、PYE 当たりの発現割合についても算出した。

304 試験の 100 PYE 解析の結果は、報告された TEAE で認められた結果と一致した（Week 48 中間解析 表 14.3.1.17.A）。新たな安全性上のシグナルは認められなかった。

2.7.4.2.2 死亡、その他の SAE 及びその他の重要な有害事象（304 試験）

2.7.4.2.2.1 死亡

現在までに 304 試験において死亡例は認められていない。

2.7.4.2.2.2 その他の SAE

パート 2 において、1 例（コホート 1）に Grade 3 の事故（報告用語：[redacted]）及び上肢骨折（報告用語：[redacted]）の 2 件の TESAE が発現した（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]）に治験薬投与と関連なしと評価された Grade 2 の急性肝炎［報告された用語：急性肝炎（acute hepatitis）］の TESAE が発現した。AST 及び ALT の増加が 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 が正常値上限（ULN）の 3 倍超、かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超、図 2.7.4-3］を満たし、投与が中断されたが、LFT 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。この TESAE は Grade 1 の TEAE に改善し、転帰は回復／消失であった。

また、パート 3 の期間中に、コホート 3 の 1 例（[redacted]）に Grade 1 の不全片麻痺（報告された用語：左側の慢性脱力及び疼痛の悪化）の TESAE が発現した。

全ての TESAE が治験薬投与と関連なしと評価された（Week 48 中間解析 表 14.3.1.6 及び Listing 16.2.7.2.3）。

TESAE の概要は 304 試験 CSR 補遺の別添に示す。

2.7.4.2.2.3 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.2.3.1 用量の減量及び／又は変更に至った TEAE

用量の変更に至った TEAE が 1 例に発現した。被験者[redacted]は体重に基づきコホート 2 に割り付けられ、Day 1 からベロトラルスタット 108 mg 顆粒剤の 1 日 1 回（QD）の投与を受けた。体重が増加したため、Day 169 に用量が 150 mg カプセル QD に増量された。Day 175 に Grade 2 の感情不安定の TEAE が発現した。被験者の家族との話合いを踏まえ、治験責任医師は当該 TEAE を顆粒剤（当該被験者が本試験中慣れていた剤形）から 150 mg QD カプセル製剤へ剤形変更したことによる情動的な反応と判断し、Day 225 にベロトラルスタット 108 mg 顆粒剤の QD 投与に戻し、投与を継続した。被験者の状態は安定し、108 mg 顆粒剤への用量減量後は発作の増加は認められなかった。減量の理由は、治験責任医師による医学的管理と記載された。本 TEAE は、治験責任医師によりベロトラルスタットの投与と関連なしと判定された。感情不安定の事象は Day 232（58 日後）に回復した。被験者は、Day 449 にベロトラルスタット 150 mg カプセル製剤 QD 投与に戻った（Listing 16.2.5.2）。

2.7.4.2.2.3.2 投与中断に至った TEAE

急性肝炎（acute hepatitis）（PT：急性肝炎）が発現した 1 例（[redacted]）で、投与中断が報告された（Week 48 中間解析 表 14.3.1.9 及び Listing 16.2.7.2.8）。

2.7.4.2.2.3.3 治験薬投与中止に至った TEAE

治験薬投与中止に至った TEAE は認められなかった（Week 48 中間解析 表 14.3.1.10 及び Listing 16.2.7.2.9）。

2.7.4.2.3 小児を対象とした器官別大分類又は症候群別の有害事象の解析

成人及び 12 歳以上の小児に発現した発疹／過敏症の AE については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.2.1.6 を参照のこと。

本項は、304 試験の発疹　過敏症及びトルサード ド ポアント／QT 延長 SMQ の AE に関する情報を示す。

2.7.4.2.3.1 過敏症 SMQ、アナフィラキシー反応 SMQ 又は重症皮膚副作用 SMQ における有害事象

成人及び 12 歳以上の小児の過敏症所見については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.2.1.6.1 及び 2025 年 2 月 28 日に PMDA に提出した、定期的ベネフィット・リスク評価報告書（PBRER）#6［5.3.6.1］を参照のこと。

現在までに、過敏症 SMQ で 6 例（20.7%）に 9 件の TEAE（発疹、斑状丘疹状皮疹、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、ア　ルギー性好酸球増加症、過敏症）が発現した（Week 48 中間解析 表 14.3.1.13.1）。

MedDRA の狭域検索用語での過敏症を含む以下の症例は、過敏症のリスクに対して臨床的に関連性を示す可能性があるため、詳細に検討した。

- 被験者 [redacted] に Day 74 に過敏症が発現した。本 TEAE は治験責任医師により治験薬投与と関連なしと判断され、Day 75 に消失した。これに先立ち、本被験者には Day 70 に気管炎の TEAE（関連なし）が発現し、Day 73 に消失した。
- 被験者 [redacted] に Day 15 に斑状丘疹状皮疹が発現した。本 TEAE は治験責任医師により治験薬投与と関連なしと判断され、Day 20 に消失した。本被験者は Day 7 に上気道感染の TEAE が発現し Day 15 に消失した。
- 被験者 [redacted] に Day 1～Day 85 にアレルギー性好酸球増加症の TEAE が発現した。この TEAE は治験責任医師により治験薬投与と関連なしと判断された。本被験者はアレルギーの既往歴があった（Week 48 中間解析 Listing 16.2.4.3.1）。
- 被験者 [redacted] に Day 160 に Grade 1 の発疹（報告用語：[redacted]）の TEAE が発現し、Day 162 に消失した。この TEAE は治験責任医師により治験薬投与と関連なしと判断された。

6 例（20.7%）にアナフィラキシー反応 SMQ の 9 件の TEAE が発現し、その内訳は咳漱 4 件、発疹 2 件、並びに喘息、そう痒症及び蕁麻疹が各 1 件であった（Week 48 中間解析 表 14.3.1.13.2）。重症皮膚副作用 SMQ では TEAE は認められなかった（Week 48 中間解析 表 14.3.1.13.3）。

いずれの TEAE も治験責任医師により治験薬投与とは関連なしと判断された。これらの事象は、用量の変更なく、ベロトラルスタットの投与継続中に回復した。

2.7.4.2.3.2 トルサード ド ポアント／QT 延長 SMQ 又は動悸 PT の AE

成人及び 12 歳以上の小児患者における重要な特定されたリスクである QT 延長は、シグナル評

価報告書（SER）形式のシグナル管理プロセスの下で評価され、選択的セロトニン再取込み阻害薬（SSRI）との薬物間相互作用の可能性の観点から新たなリスクの要素が評価された。成人及び12 歳以上の小児の心電図所見は、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.4.2 及び PBRER #6を参照のこと。

QTc 延長は、日本において重要な特定されたリスクであり、安全性について注意深くモニタリングされた。トルサード ド ポアント／QT 延長 SMQ の PT、痙攣発作又は動悸 PT の TEAE を報告した 304 試験の被験者の表及び一覧が作成された。

トルサード ド ポアント／QT 延長 SMQ 又は動悸 PT の TEAE は報告されなかった（Week 48 中間解析 表 14.3.1.14）。また、痙攣事象も報告されなかった。

2.7.4.2.3.3 肝毒性

コホート 1 の 1 例（[redacted]）に、治験薬投与と関連なしと評価された Grade 2 の急性肝炎［報告された用語：急性肝炎（acute hepatitis）］の TESAE が発現した（Week 48 中間解析 表 14.3.1.6 及び Listing 16.2.7.2.3）（2.7.4.2.2.2）。この TESAE の文章による説明は、304 試験 CSR 補遺の別添に示す。

2.7.4.2.3.4 薬物間相互作用

304 試験では薬物間相互作用に関連する TEAE は認められなかった。

2.7.4.2.3.5 リン脂質症

304 試験ではリン脂質症に関連する TEAE は認められなかった。

2.7.4.2.3.6 発がん性

304 試験で発がん性に関連する TEAE は認められなかった。

2.7.4.2.3.7 過量投与

304 試験では過量投与に関連する TEAE は認められなかった。

2.7.4.2.3.8 成長及び発達

成長及び発達に関連する TEAE（体重増加）が 1 件認められた（2.7.4.2.1.2.4）。

2.7.4.2.4 304 試験の TEAE と成人及び 12 歳以上の小児患者の TEAE の比較

日本人の成人 HAE 患者を対象とした BCX7353-301 試験（301 試験）及び日本人以外の HAE 患者を対象とした海外第 III 相試験［BCX7353-302 試験（302 試験）］では、成人及び 12 歳以上の小児 HAE 患者においてベロトラルスタット 150 mg の投与は安全かつ忍容性は概ね良好であり、これらの試験の安全性プロファイルは同様であった[Honda, 2024][Kiani-Alikhan, 2024]。302 試験及び301 試験の AE の詳細な情報はオラデオカプセル初回承認時 M2.7.4.2.1.2.1.3 及び M2.7.4.2.1.2.1.4 を参照のこと。

これらの 2 試験及び 304 試験の TEAE を同一の方法を用いて収集し、MedDRA を用いてコード化した。試験間の固有の違いにより TEAE の発現割合の解釈が混乱する可能性はあるが、これらの試験の TEAE の確認方法やコード化の方法は一貫しているため、有用な比較が可能である。

304 試験、302 試験及び 301 試験において、ベロトラルスタットは安全で、かつ忍容性は概ね良好であった。301 試験、302 試験及び 304 試験の安全性所見は概ね同様であり、2 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした 304 試験において、新たな安全性シグナルは特定されなかった。以下について 304 試験の試験成績も同様であった。

- 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 以上の薬剤に関連する TEAE、薬剤に関連する 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 試験において最も高い頻度で報告された TEAE は、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」の器官別大分類であった。
- 301 試験又は 302 試験においてベロトラルスタットの投与による臨床的に重要な心電図所見の異常は認められなかった。

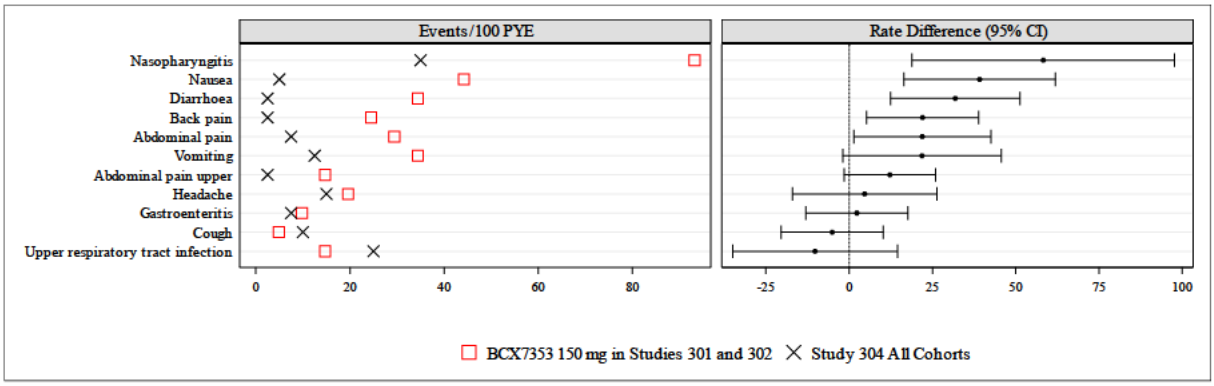
304 試験で収集されたデータは、成人及び 12 歳以上の小児集団を対象とする過去のベロトラルスタットの報告書と一致し、新たな安全性所見はみられなかった。本集団におけるベロトラルスタットのベネフィットーリスクは肯定的である。304 試験の結果から、2 歳以上の患者における HAE 発作の発症抑制に対する安全かつ忍容性の良好な治療薬として、ベロトラルスタットを使用することが裏付けられる。

304 試験におけるベロトラルスタットの安全性プロファイルは、成人及び 12 歳以上の小児 HAE 患者を対象とした過去の 301 試験及び 302 試験と同様であった。

301 試験及び 302 試験において、ベロトラルスタット 150 mg を投与した I 型又は II 型 HAE の成人及び 12 歳以上の小児患者と、304 試験でベロトラルスタットを投与した小児患者の TEAE を比較したフォレストプロットを図 2.7.4-2 に示す。304 試験における事象/100 PYE の発現率は、両試験でみられた発現率と同様であった。

2 歳以上 12 歳未満の小児の安全性プロファイルは、成人及び 12 歳以上の小児で確立された安全性プロファイルと同様であった。301 試験及び 302 試験では上咽頭炎、並びに悪心及び下痢などの消化器症状の AE が最も多く、成人及び 12 歳以上の小児患者での発現割合は 304 試験（2 歳以上 12 歳未満の小児）より高かった。304 試験では、ベロトラルスタットの曝露時間で標準化した場合、小児で最も多く報告された TEAE の発現割合は、成人及び 12 歳以上の小児で認められた発現割合と概ね同程度であることが示された。

図 2.7.4-2　5%以上に発現した TEAE のプロット（安全性解析対象集団）、301 試験及び 302 試験のパート 1（Week 24）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との比較



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 Study 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 Study 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 and Khurshid, 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 ofBCX7353 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.

図 2.7.4-2 に示した 304 試験、並びに 301 試験及び 302 試験の 100 PYE 当たりの TEAE 発現割合の比較を表 2.7.4-10 に示す。304 試験の曝露人年データは、症例数が少ないこと及び中間データカットのタイミングから限定的であった。しかし、標準化データから、301 試験、302 試験及び 304 試験で観察された事象の発現割合は同程度であった。

表 2.7.4-10 最も高頻度に発現した TEAE の 100 曝露人年当たりの発現率の要約；301 試験及び 302 試験のパート 1（Week 24）までにベロトラルスタット 150 mg の投与を受けた成人及び 12 歳以上の小児と 304 試験においてベロトラルスタットの投与を受けた小児との比較（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Study 304 Total (N = 29) Events/100 PYE (events)	Studies 301 and 302 150 mg Total (N = 47) Events/100 PYE (events)
PYE	40.0	20.4
Any event	354.6 (142)	682.1 (139)
上咽頭炎	35.0 (14)	93.2 (19)
上気道感染	25.0 (10)	14.7 (3)
嘔吐	12.5 (5)	34.4 (7)
悪心	5.0 (2)	44.2 (9)
頭痛	15.0 (6)	19.6 (4)
腹部痛	7.5 (3)	29.4 (6)
下痢	2.5 (1)	34.4 (7)
背部痛	2.5 (1)	24.5 (5)
咳漱	10.0 (4)	4.9 (1)
胃腸炎	7.5 (3)	9.8 (2)
上腹部痛	2.5 (1)	14.7 (3)

Abbreviations: BCX7353 = Orladeyo (berotralstat); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PYE = person-years of exposure
; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: 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 Study 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.The total number of events of a given type is presented. PYE is calculated as duration of treatment (during Part 1) / 365.25 the treatment group. For Study 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. PYE is calculated for each participant who completed or discontinued the study as (last dose date - first dose date + 1) / 365.25 and for each ongoing participant as (24 March 2025 - first dose date + 1) / 365.25 and then summed across all participants. Rate is calculated as the number of events / PYE * 100. For participants who experienced the same coded event more than once, every event is used in the calculation of rate (Events/100 PYE) and every event is presented for the Events in brackets. Any event includes all adverse events. Frequent events were defined as those that occurred in at least 5% of total participants.
Source: Week 48 Interim Analysis Table 2A.

2.7.4.2.5 個別有害事象の文章による説明

報告された SAE の文章による説明及び症例報告書を 304 試験中間 CSR 及び CSR 補遺の別添に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

成人及び 12 歳以上の小児患者の臨床検査値の評価については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.3 を参照のこと。

304 試験の 2 歳以上 12 歳未満の小児の臨床検査値の一覧及び要約を 304 試験中間 CSR に記載する。

本試験中に、臨床検査評価（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）を定期的に実施した。

304 試験における臨床検査値に臨床的に重要な異常は認められなかった。

2.7.4.3.1 血液生化学検査

2.7.4.3.1.1 Grade 3 又は 4 の臨床検査値の異常

治験薬投与下で発現した Grade 3 又は 4 の臨床検査値の異常（血液生化学検査）について、後天性免疫不全症候群領域（DAIDS）分類のグ ード別に表 2.7.4-11 に示す。急性肝炎に関連する Grade 3 及び 4 の ALT、AST 及びビリルビンの上昇（2.7.4.2.2.2）を除き、臨床的に重要ではない CL_{CR} の上昇が Grade 3 以上と報告された。

- クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）：コホート 2 の 1 例、コホート 3 の 2 例及びコホート 4 の 4 例に最高で Grade 3 の臨床検査値の異常が認められた。コホート 3 の 1 例には最高で Grade 4 の臨床検査値の異常が認められた。これらの異常値のグ ードは血清ク アチニンがベースラインから変化した結果であり、2.7.4.3.1.2 で考察する。
- 非空腹時血糖：コホート 2 の 1 例に最高で Grade 3 の臨床検査値の異常が認められた。本被験者（[redacted]）には I 型糖尿病の併存疾患があり、尿糖の高値も報告された（2.7.4.3.3.1）。

304 試験では、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.3.1.1.4 で報告された ALT 又は AST の他には、Grade 3 又は 4 の臨床検査値の異常は報告されなかった。

表 2.7.4-11 304 試験：DAIDS グレード別の治験薬投与下で発現した Grade 3 及び 4 の臨床検査値異常（安全性解析対象集団）

PANEL Parameter (units) Time Point DAIDS Grade	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)
Chemistry					
Creatinine clearance (mL/min/1.73 m^2)					
Week 2 – Day 15					
Grade 3	0	1/9 (11.1%)	0	0	1/28 (3.6%)
Grade 4	0	0	0	0	0
Week 6 – Day 43					
Grade 3	0	1/9 (11.1%)	0	2/4 (50.0%)	3/28 (10.7%)
Grade 4	0	0	0	0	0
Week 12 – Day 85					
Grade 3	0	1/8 (12.5%)	1/8 (12.5%)	1/4 (25.0%)	3/27 (11.1%)
Grade 4	0	0	0	0	0
Week 24 – Day 169					
Grade 3	0	1/7 (14.3%)	0	2/4 (50.0%)	3/27 (11.1%)
Grade 4	0	0	0	0	0
Week 36 – Day 253					
Grade 3	0	1/7 (14.3%)	1/9 (11.1%)	4/4 (100%)	6/27 (22.2%)
Grade 4	0	0	0	0	0
Week 48 – Day 337					
Grade 3	0	1/7 (14.3%)	1/9 (11.1%)	2/4 (50.0%)	4/27 (14.8%)
Grade 4	0	0	1/9 (11.1%)	0	1/27 (3.7%)
Glucose, Non-fasted (mg/dL) – High					
Week 6 – Day 43					
Grade 3	0	1/7 (14.3%)	0	0	1/18 (5.6%)
Grade 4	0	0	0	0	0
Week 36 – Day 253					
Grade 3	0	1/6 (16.7%)	0	0	1/19 (5.3%)
Grade 4	0	0	0	0	0

Abbreviation: AE = adverse event; DAIDS = Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome.
Note: Laboratory results were graded according to criteria specified in the Protocol using the DAIDS Table for Grading AEs for Adults and Pediatrics (2017). Only treatment-emergent events, defined as events occurring following the initiation of study intervention through 30 days after the last dose and having at least 1-grade increase from the baseline assessment, were displayed. If more than 1 event occurred for a given participant, the event with the greatest severity was reported. The percentages were based on the number of participants in a given cohort with results for the given laboratory parameter at the given week.
[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 14.3.4.3.

2.7.4.3.1.2 臨床検査値のグレードのベースラインからの変化

Week 48 中間解析 表 14.3.4.4.1 は、血液生化学検査パラメータにおける治験薬投与下で発現した異常値について、ベースライン（ベロトラルスタットの初回投与前直近の欠測していない結果と定義）から最も悪化したベースライン後の評価までの変化を示している。ほとんどの臨床検査パラメータの異常はベースラインからの 1 又は 2 グレードの変化であった。

29 例中 1 例（[redacted]）で、ベースライン時に正常であった ALT、AST 及び総ビリルビンが、Day 573 にそれぞれ Grade 4、3 及び 3 に変動した（Listing 16.2.8.1.1）。これらの変動は、Grade 2 の TESAE である急性肝炎に関連したが、本事象は Grade 1 の TEAE に改善し、Day 607 に消失した（2.7.4.2.2.2）。

試験期間中のいずれの時点でも、クレアチニン値の上昇及び CL_{CR} 値の低下は認められなかった。しかし、CL_{CR} が DAIDS グレードで異常に該当した症例がみられた。DAIDS 分類の CL_{CR} 毒性グレードは、ベースラインからの変化率又は CL_{CR} 絶対値のいずれか高い方の毒性グ ードに基づいている。変化率の結果が最も高い毒性グレードとなるが、ベースラインの血清クレアチニン値が低かった本試験の小児患者では誤解を招きやすい。小児集団の血清クレアチニンは一般的に低く、ベースラインの範囲は 0.2～0.6 mg/dL であった。本集団で検出可能な血清クレアチニンの最小の変化（0.1 mg/dL）は、臨床的に意味のない大きな CL_{CR} 変化であったが、腎機能に関連した変化を示すものではなかった。本試験で認められた Grade 3 及び 4 の CL_{CR} の変化は一過性のものであり、治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断された。注目すべき点を以下に示す。

- コホート 2：9 例中 1 例（11.1%、[redacted]）の CL_{CR} が、ベースライン時の正常から Grade 3 に変化した。
  - ✓ [redacted] のクレアチニン値は、Day 1 で 0.2 mg/dL を示し、その後いずれの評価地点でも 0.3 mg/dL に変化した。
- コホート 3：9 例中 2 例（22.2%）の CL_{CR} が、ベースライン時の正常から Grade 4（[redacted]）及び Grade 3（[redacted]）に変化した。
  - ✓ [redacted] のクレアチニン値は Day 1 に 0.3 mg/dL を示し、Week 48 で 0.6 mg/dL に変化した。
  - ✓ [redacted] のクレアチニン値は Day 1 に 0.3 mg/dL を示し、Week 48 に 0.5 mg/dL に変化した。
- コホート 4：4 例中 4 例（100.0%、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）の CL_{CR} が、ベースライン時の正常から Grade 3 に変化した。
  - ✓ 各被験者のクレアチニン値は Day 1 に 0.2 mg/dL を示し、投与期間中に最大 0.3 mg/dL に変化した。

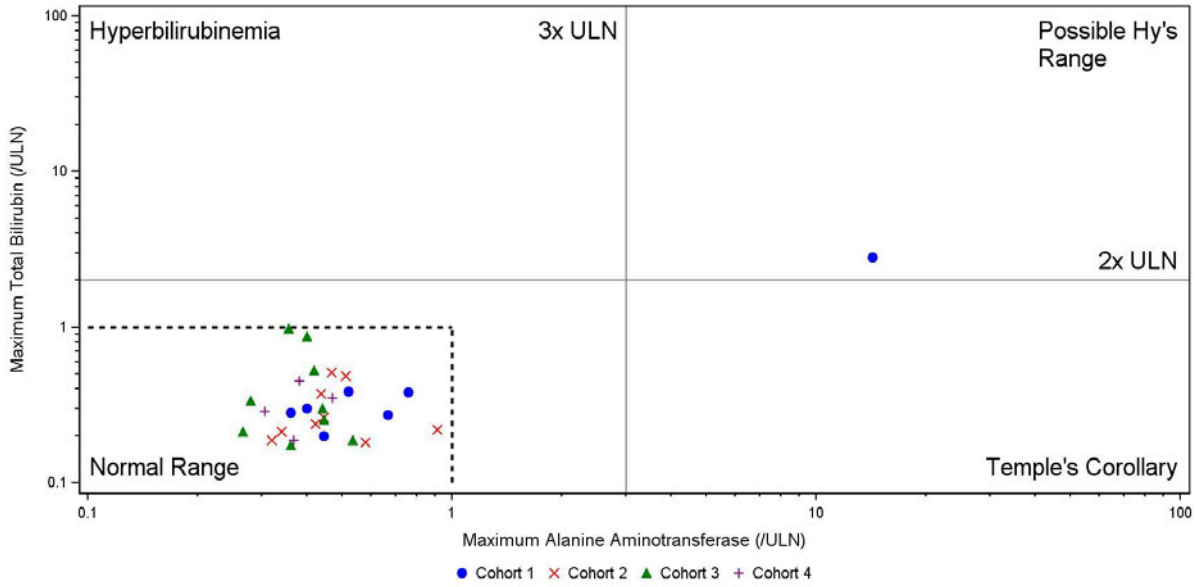
2.7.4.3.1.3 肝機能検査（ALT、AST、ビリルビン、ALP）

成人及び 12 歳以上の小児の血液生化学検査値の異常については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.3.2 を参照のこと。

Week 48 中間解析 表 14.3.4.2.1 に、ULN を基準としたベースライン以降の LFT の上昇の概要を示す。急性肝炎の TESAE 及び TEAE による臨床的に重要な LFT の上昇が、1 例（[redacted]、コホート 1）で認められた。詳細は 2.7.4.2.2.2 に示す。

ベロトラルスタットの過去の臨床試験において観察されたベースライン後の ALT 上昇の頻度は、アンドロゲン投与歴のパターンと有意な相関があり、オラデオカプセル初回承認時の eCTD M2.7.4.3.2 に記載されているとおり、主要な因子は極めて直近のアンドロゲン投与の中止であった。304 試験にアンドロゲンの投与歴のある被験者はいなかった。

図 2.7.4-3　304 試験：総ビリルビン最大値 vs. ALT 最大値の Hy's Law プロット（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.

2.7.4.3.2　血液学的検査及び凝固検査

2.7.4.3.2.1　Grade 3 又は 4 の臨床検査値の異常

血液学的検査及び凝固検査パラメータについて、治験薬投与下で発現した Grade 3 又は 4 の臨床検査値の異常は認められなかった。オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.3.1.1.4 では白血球数に Grade 3 又は 4 の臨床検査値の異常が報告された。304 試験では Grade 3 又は 4 の臨床検査値の異常は報告されなかった。

2.7.4.3.2.2　臨床検査値のグレードのベースラインからの変化

血液学的検査及び凝固検査パラメータにおけるベースライン（ベロトラルスタットの初回投与前直近の欠測していない結果と定義する）からの変化について、Week 48 中間解析 表 14.3.4.4.2 に示す。

血液学的検査又は凝固検査の評価では、ベースラインから Grade 2 以上への変化は認められなかった。特筆すべき点は、ベースライン値に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱のため、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）データのベースラインからの変化が算出できなかったことである（304 試験中間 CSR 10.2 項を参照）。その後、29 例のうち 22 例について、少なくとも 1 つの aPTT 値が中央臨床検査機関から報告された。aPTT 値の臨床的に重要な異常は報告されなかった。

2.7.4.3.3　尿検査

2.7.4.3.3.1　個々の Grade 3 又は 4 の臨床検査値の異常

コホート 2 の 9 例中 1 例（11.1%）に Grade 3 の尿糖の臨床検査値の異常が認められた。被験者

[redacted]にはI型糖尿病の併存疾患があり、高い血糖値の異常が報告された。臨床的に重要と判断された尿検査の結果は認められなかった（2.7.4.3.1.1）。

2.7.4.3.3.2 臨床検査値のグレードのベースラインからの変化

臨床検査値にベースラインからの顕著な変化は認められなかった。

Week 48 中間解析 表 14.3.4.4.3 に、尿検査臨床パラメータにおけるベースライン（ベロトラルスタットの初回投与前直近の欠測していない結果と定義）から最も悪化したベースライン後の評価までの変化を示す。ほとんどの臨床検査パラメータの異常はベースラインからの 1 グレードの変化であった。コホート 2 の 9 例中 1 例（11.1%）において、尿糖がベースライン時の Grade 1 から Grade 3 に変化した（2.7.4.3.3.1）。

2.7.4.3.4 その他の臨床検査パラメータ

12 歳以上の HAE 患者のその他の臨床検査パラメータは、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.3.3 を参照のこと。

304 試験では、その他の臨床検査パラメータは収集されなかった。

2.7.4.3.5 304 試験の臨床検査パラメータと成人及び 12 歳以上の小児の臨床検査パラメータの比較

304 試験では、治験薬投与下で発現した治験薬の投与に関連する臨床検査値の変化は認められなかった。臨床的に意味のある LFT（ALT、AST 及びビリルビン）の変化のみが、治験薬の投与と関連なしと評価された急性肝炎の TESAE と関連した。試験期間中に Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった。治療ガイダンスに従い、304 試験のいずれの被験者にもアンドロゲン投与歴はなかった。

301 試験のパート 1 では、臨床的に重要な LFT 値の変化は認められなかった。Grade 3 又は Grade 4 の LFT 値の上昇は認められず、Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった。また、301 試験では過去にアンドロゲンを投与していた被験者は 3 例であった。

302 試験のパート 1 では、DMID の Grade 3 又は Grade 4 の臨床検査毒性はほとんど報告されず、報告された事象の件数は投与群間で同様であった。ベロトラルスタット 150 mg を投与したアンドロゲン投与歴のある 1 例に、症状の発現又はビリルビンの上昇を伴わない Grade 4 の ALT 及び Grade 3 の AST が発現し、治験薬の投与中止後に回復した。

301 試験のパート 1、302 試験のパート 1 及び 304 試験の臨床検査所見は一致しており、3 試験間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

成人及び 12 歳以上の小児のバイタルサイン、身体検査所見及び安全性に関連する他の観察項目は、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.4 を参照のこと。カプセル製剤の投与により、バイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

本項は、304 試験における 2 歳以上 12 歳未満の小児に関するバイタルサイン、身体検査所見及び安全性に関連する他の観察項目について示す。バイタルサイン及び身体検査結果の一覧を 304 試験中間 CSR に示す。

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び身体検査

バイタルサインのデータ（拡張期血圧、収縮期血圧、心拍数、体温、呼吸数）は投与期間を通して比較的一定であり、コホート間で顕著な差は認められなかった。

ベースライン後のバイタルサインのモニタリングから、ベロトラルスタットの投与による安全性の懸念は認められなかった。全ての被験者の検査値は概ね正常範囲内であり、治験責任医師により臨床的に重要と判断された事象や TEAE として報告された事象はなかった。

2.7.4.4.1.1 成長

小児集団では身長及び体重は経時的に変化する可能性がある。小児集団において成長又は発達に及ぼす影響はこれまで観察されていない。

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 と Day 176 に初経を経験し、スクリーニング時点でそれぞれ l■ 歳及び l■ 歳であった。

これらのことから、本試験の小児集団においては、予想される成長及び発達からの逸脱は示されなかった。

2.7.4.4.2 心電図

12 歳以上の HAE 患者の心電図の結果は、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.4.2 を参照のこと。

本項は、304 試験の 2 歳以上 12 歳未満の小児の心電図の結果を示す。

心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔、QTcF 間隔）の平均値及び中央値は、投与期間を通して比較的一定であった。1 件を除く全ての心電図結果は、正常又は臨床的に有意ではない異常と解釈された（Week 48 中間解析 表 14.3.5.1.2）：

- コホート 3 の 1 例において、Week 6（Day 40）の 1 回の心電図が、「インフルエンザ様症候群に伴う頻脈」の説明で異常（臨床的に有意）と判断された。本被験者には、Day 38 から Grade 1 のインフルエンザ様疾患の TEAE が発現し、Day 43 に消失しており、本事象は治験薬投与との関連はなかった。その後の心電図は正常と評価された。

心電図の異常による投与中止例はなく、QT 延長の TEAE は認められなかった（Week 48 中間解析 表 14.3.1.14）。トルサード ド ポアント／QT 延長 SMQ、痙攣発作及び動悸 PT の TEAE は認められなかった（2.7.4.2.3.2）。

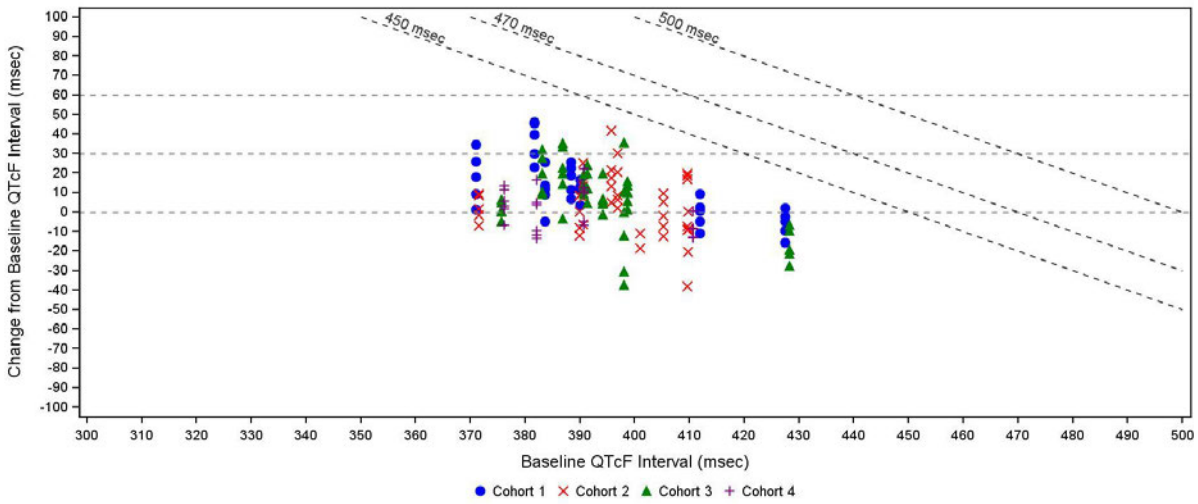
安全性解析対象集団における 12 誘導心電図の QTcF 間隔を表 2.7.4-12 に示す。本試験のいずれの時点においても QTcF が 450 msec を超えた被験者及びベースラインからの延長が 60 msec を超えた被験者は認められなかった。ベースライン後に最も悪化した QTcF のベースラインからの変化量が 30 msec 以上 60 msec 以下であった被験者は 7 例（24.1%）であった。この測定値の変化は、症例数が少ないこと、単一の心電図測定の長期的なモニタリング中に予測されるばらつきの程度に基づき、ある程度のばらつきがあることが予測された。治験実施計画書に規定された QTcF の中止基準に該当した被験者は認められなかった（図 2.7.4-4）。

表 2.7.4-12 304 試験：QTcF カテゴリの所見（安全性解析対象集団）

Parameter (units) **Time Point** **Interval**	**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)**
QTcF interval					
Worst QTcF post-baseline					
≤ 450 msec	7/7 (100%)	9/9 (100%)	9/9 (100%)	4/4 (100%)	29/29 (100%)
> 450 msec and ≤ 470 msec	0	0	0	0	0
> 470 msec and ≤ 500 msec	0	0	0	0	0
> 500 msec	0	0	0	0	0
Increase from baseline to worst QTcF post-baseline					
< 30 msec	5/7 (71.4%)	7/9 (77.8%)	6/9 (66.7%)	4/4 (100%)	22/29 (75.9%)
≥ 30 to ≤ 60 msec	2/7 (28.6%)	2/9 (22.2%)	3/9 (33.3%)	0	7/29 (24.1%)
> 60 msec	0	0	0	0	0

Abbreviations: ECG = electrocardiogram; ICH = International Council for Harmonisation; QTcF = corrected QT interval using Fridericia's correction.
Note: Categories for QTcF interval and QTcF interval increases were based on ICH E14 guidelines. 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 of berotralstat on Day 1. If these values were missing, then the last non-missing value obtained prior to administration of the first dose of berotralstat was utilized for the baseline value. Denominators were based on the number of participants with a non-missing value at a given visit. ECGs were not required at Week 6 until Protocol Version 3.0.
[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 14.3.5.1.3.

図 2.7.4-4 304 試験：ベースラインと比較して観察された QTcF の変化の分布プロット—全ての観察（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.

2.7.4.4.3 304 試験のバイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目と成人及び 12 歳以上の小児のバイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の比較

304 試験では、バイタルサインへの影響又は WHO 子どもの成長基準（Child Growth Standards）に基づく正常な身長及び体重の発達からの逸脱は認められなかった。バイタルサイン（拡張期血圧、収縮期血圧、脈拍、呼吸数、体温）は投与期間を通して一定であり、コホート間で大きな差は認められなかった。心臓に関する TEAE は報告されず、臨床的に重要な QTcF、PR 間隔又は QRS 時間の延長は認められなかった。心電図の異常により投与を中止した被験者はなく、QT 延長の TEAE は認められなかった。

301 試験のパート 1 では、いずれの投与群においても脈拍を含むバイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。本試験期間中の平均血圧に重要な変化は認められなかった。ベロトラルスタットの投与後に臨床的に意味のある心電図の変化は認められず、ベースライン後の QTcF は 480 msec を超えなかった。

302 試験のパート 1 も同様に、いずれの投与群でも脈拍を含むバイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。本試験期間中の平均血圧に有意な変化は認められなかった。ベロトラルスタットの投与後に臨床的に有意な心電図の異常所見は認められなかった。QTcF 値が 450 msec 超 480 msec 以下の発現率は低く、150 mg 投与群とプラセボ間で同程度であった（それぞれ 4.4%及び 4.6%）。

バイタルサイン及び他の所見は 304 試験、301 試験及び 302 試験間で同様であり、新たな安全性所見は特定されなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

成人及び 12 歳以上の小児の特別な患者集団及び状況下における安全性は、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.5 を参照のこと。ベロトラルスタットのカプセル製剤を使用して異なる安全性プロファイルが発現した集団及び特別な患者集団はなかった。本項には、304 試験の 2 歳以上 12 歳未満の小児患者に関する情報を示す。

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 人口統計学的因子

人口統計学的部分集団別の安全性解析は、症例数が少ないため実施しなかった。しかし、組入れは男女のバランスが取れていた（男性 51.7%、女性 48.3%）。

2.7.4.5.1.2 地理的地域

ベロトラルスタットの用量は地理的地域間で違いはなかった。地理的地域別の安全性解析は、症例数が少ないため実施しなかった。

2.7.4.5.1.3 肝機能及び腎機能障害

小児を対象とした本開発プログラムでは、肝機能又は腎機能障害のある患者は組み入れなかった。腎臓及び肝臓の血液生化学検査結果を包括的に検討した結果、治験薬投与により臨床的に重要な転帰が生じたことを示唆する結果は認められなかった。成人及び 12 歳以上の小児における同様の検討においても、治験薬投与により臨床的に有意な転帰が生じたことを示唆する結果は認められなかった（オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.5 を参照）。

曝露量が相加的に増加する可能性があること及び腎機能障害のある 12 歳未満の小児患者に関する臨床データがないことから、重度の腎機能障害を有する 2 歳以上 12 歳未満の小児患者ではベロトラルスタットの使用を避ける必要がある。同様の理由により、中等度又は重度の肝機能障害のある 2 歳以上 12 歳未満の患者についてもベロトラルスタットの投与は避ける必要がある［2.7.2.1.4］。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 薬物間相互作用

成人及び 12 歳以上の小児の薬物相互作用は、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.5.2 を参照のこと。

304 試験において薬物間相互作用による TEAE は認められなかった。

2.7.4.5.3 その他の安全性所見

成人及び 12 歳以上の小児のその他の安全性所見は、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.5.4 を参照のこと。

2.7.4.5.3.1 妊娠及び授乳時の使用

成人及び 12 歳以上の小児の妊娠及び授乳について、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.5.4.1 を参照のこと。

304 試験では妊娠は報告されなかった。妊娠は引き続きモニタリングされる。妊娠についての

最新情報は PBRER #6 に示す。

2.7.4.5.3.2 生殖能力

生殖能力について、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.5.4.2 を参照のこと。

2.7.4.5.3.3 過量投与

成人及び 12 歳以上の小児に対する過量投与について、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.5.4.3 を参照のこと。遵守率が 100 を超えており、より多くのベロトラルスタットカプセル剤が服用されたことが示された場合でも、関連する AE の報告はなかった。

304 試験中に過量投与の報告はなかった。

2.7.4.5.3.4 薬物乱用

成人及び 12 歳以上の小児に対する薬物乱用については、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.5.4.4 を参照のこと。ベロトラルスタットの乱用の可能性は示唆されなかった。

304 試験でベロトラルスタットの誤用はなかった。

2.7.4.5.3.5 離脱症状及び反跳現象

成人及び 12 歳以上の小児の離脱症状及び反跳現象について、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.5.4.5 を参照のこと。

離脱症状又は反跳現象は、通常、乱用の可能性及び離脱現象の履歴のある薬剤で生じる。ベロトラルスタットの離脱症状又は反跳現象に関する正式な臨床試験は実施していない。しかし、投与中止後に発現した AE において識別可能なパターンはみられなかった。

2.7.4.5.3.6 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

成人及び 12 歳以上の小児患者の自動車運転及び機械操作の能力に対する影響又は精神機能の障害についてはオラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.5.4.6 を参照のこと。ベロトラルスタットの投与による神経学的影響は示されなかった。

2 歳以上 12 歳未満の小児が自動車運転や機械操作をすることは想定していないが、精神機能の障害の可能性は学齢期の小児にとって重要である。304 試験のベロトラルスタットの投与期間中、浮動性めまい及び錯乱などの神経系障害の事象は認められなかった。

2.7.4.6 市販後データ

成人及び 12 歳以上の小児被験者に対する市販後データについてはオラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.6 を参照のこと。

ベロトラルスタットは 2020 年 12 月 3 日に米国において 12 歳以上の患者に対し初めて承認され、その後日本で 2021 年 1 月 22 日に承認されて以降、市販後の経験に基づく新たな安全性の懸念事項は特定されていない。日本人の集団では新たなシグナルは検出されていない。自発報告の情報源からの重篤な副作用の集計は、2025 年 2 月 28 日に PMDA に提出されたベロトラルスタット PBRER #6（2025 年 2 月 28 日に PMDA に提出）の付録 2B を参照のこと。

曝露人年は、WHO 推奨の定義された 1 日の用量 0.15 g（150 mg）に基づく算出で、PBRER#6（2023 年 12 月 3 日～2024 年 12 月 2 日）の報告期間で 1764、市販後期間の販売データに基づく累積期間で 4577 と推定される。

市販後の曝露量の推定は、所定の地域で販売されたベロトラルスタットの単位数（個々のカプセル）に基づいている（表 2.7.4-13）。製品を投与した正確な患者数は不明である。販売された薬剤が必ずしも全て患者に投与されたとは限らないため、この方法は実際の患者の曝露量よりも若干多い推定になっている可能性がある。

表 2.7.4-13 累積及び報告期間の市販後の曝露量

Patient-Years Calculation	**PBRER #6**
Interval	1764
Cumulative	4577

Abbreviations: PBRER = Periodic Benefit Risk Evaluation Report; WHO = World Health Organization.
Note: Cumulative exposure based on the cumulative of previous report submitted and the sales data available at the time of PBRER #6. Interval data based on latest sales figures at the time of the report.
Patient years Formula = Total mg product sold / WHO Defined Daily Dose*365.25
Example calculation:
PBRER #6 interval Patient-Years = 96,647,040 mg / (150 mg * 365.25)
PBRER #6 interval Patient-Years = 96,647,040 / 54,787.5
PBRER #6 interval Patient-Years = 1764

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安全性上の懸念事項一覧は、現在、ベロトラルスタット PBRER #6［データロックポイント（DLP）：2024 年 12 月 2 日］に記載されている。2 歳以上 12 歳未満の小児患者に適用可能と考えられる安全性上の懸念事項を以下に示す：

重要な潜在的リスク

これまでに得られた安全性情報の評価に基づき、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潜在的リスクは認められていない。

重要な特定されたリスク

重要な特定されたリスクについての詳細は、日本におけるリスク管理計画書を参照のこと。以下の安全性上の懸念事項をベロトラルスタットの重要な潜在的リスクとして含めることを裏付ける臨床データ、作用機序、リスク因子及びリスク群、予防可能性並びにリスク最小化対策については、PBRER #6 の 16.4 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 HAE 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、GGT 上昇、LFT 値の異常、血中ビリルビンの上昇、肝酵素の上昇及び肝臓脂肪症が認められている。ビリルビンの上昇は肝酵素の上昇と同時に起こらないことに留意することが重要である。204 試験、301 試験及び 302 試験では、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。アンドロゲンを投与した被験者に ULN の 3 倍を超える ALT の上昇が認められたが、ALT 上昇増加の転帰は全て回復した。

上記理由から、「肝機能障害」を「重要な特定されたリスク」に設定した。

PBRER#6（2025 年 2 月 28 日に PMDA に提出され、本申請の M5.3.6 に含まれる）に記載されているとおり、中間期間のデータによるこのリスクの全体的な評価に変更はな 。

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、平均 QT 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、成人向けの用量である 150 mg の被験薬群とプラセボ群の平均値の差（ベースライン値による調整後）（ΔΔQTcF）の平均値と 90% 信頼区間の上限は、規制当局が関心を持つ臨床的に有意な QT 延長の基準値の 10 msec を下回った［3.4 msec（両側 90%信頼区間上限 : 6.8 msec）］。最大投与量以上の用量（450 mg）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%信頼区間上限 : 29.4 msec）であった。204 試験、301 試験及び 302 試験において、臨床的に有意な 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。

QT 延長のリスク（EU-RMP に基づき重要な潜在的リスクに分類）は、SSRI との薬物間相互作用の可能性の観点から本リスクの新たな要素が評価されたため、シグナル管理プロセス下で SER フォーマットを用いて評価された。QT 延長の評価は、欧州医薬品庁の医薬品安全性監視リスク評価委員会（Pharmacovigilance Risk Assessment Committee）により、PBRER #6 で対処するべき問題として要求された。QT 延長の詳細な SER（v 1.0）は、PBRER #6 の Appendix 8 に記載する。

また、2 歳以上 12 歳未満の小児を対象とした国内臨床試験は実施されていないが、海外第 III 相臨床試験である 304 試験においては、小児に特異的な事象は認められなかった。

欠測情報

小児患者（12～17 歳）における長期安全性

PBRER #6 の DLP までに、161 例の市販後症例に 323 件の PT が報告されている。これらの 323 件のうち、121 件がベロトラルスタットの投与と関連あり、85 件が評価不能、115 件が関連なしと評価された。関連ありと評価された 121 件のうち、以下の器官別大分類が最も高い頻度で報告

された：胃腸障害（94 件）、神経系障害（12 件）及び皮膚および皮下組織障害（8 件）。報告された 323 件の PT のうち、23 件が重篤、300 件が非重篤と評価された。小児集団に新たな安全性上の懸念事項は認められなかった。

オラデオは長期投与が予測されるが、小児の成長及び発達に関する情報は不足している。そのため、長期安全性は重要な欠測情報として特定されている。

2.7.4.7 考察及び結論

成人及び 12 歳以上の小児に対する考察及び結論は、オラデオカプセル初回承認時 eCTD M2.7.4.7 を参照のこと。

本臨床的安全性の概要は、2 歳以上の HAE 患者の急性発作の発症抑制に対してベロトラルスタットを投与することを支持するために、ベロトラルスタットの承認申請を裏付ける安全性エビデンスを評価した。

2 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした本適応症の裏づけとして、304 試験（2 歳以上 12 歳未満の小児 HAE 患者に対する発作予防薬としてのベロトラルスタットの安全性及び PK を評価する進行中の第 III 相非盲検試験）において、ベロトラルスタットの安全性が評価された。304 試験で得られた成績は、301 試験及び 302 試験、並びに成人及び 12 歳以上の小児集団を対象としたベロトラルスタットの過去の臨床試験成績と同様であり、新たな安全性の所見は認められなかった。

304 試験は、医薬品規制調和国際会議（ICH）[ICH, 2024]、米国 FDA [FDA, 2022]、EMA [EMA, 2006]のガイドラインに従い、小児集団の医薬品開発において PK 及び安全性アプローチを利用して、小児集団の医薬品開発に外挿するようにデザインされた。HAE の治療におけるベロトラルスタットの使用は、ICH E11（R1）ガイドラインの PK 及び安全性の外挿のためのアプローチの基準[ICH, 2024]を満たしており、成人及び 12 歳以上の小児患者と比較して疾患経過及び治療介入に対する反応が十分に類似しており、有効性を確立するために曝露量を一致させることが可能であることが含まれる。

このような海外の臨床試験データの利用を含む、2 歳以上 12 歳未満の小児を対象としたベロトラルスタットの開発に関するアプローチは、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 PMDA により同意が得られ［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］、さらに PMDA ガイドライン「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）とも一致する。また、日本の小児患者を対象とした臨床試験を別途実施することは困難であるとの理解から、上述の ICH ガイダンスに基づいて、日本人小児 HAE 患者における本剤の PK、有効性及び安全性について 304 試験成績を用いて説明することの妥当性について十分に説明したうえで、日本人小児試験を実施することなく臨床データパッケージを構築する開発方針につ て合意が得られた。304 試験の主要目的は、2 歳以上 12 歳未満及び体重 12 kg 以上の小児 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。米国の疾病管理予防センター（Centers for Disease Control and Prevention, CDC）の成長曲線に基づき、2 歳男児の 50 パーセントタイルとして 12 kg の体重下限を選択し、12 歳男児の体重上限の 97 パーセンタイルとして 62 kg を選択した。副次目的は、この集団における HAE 発作の長期発症予防薬としてベロトラルスタットの安全性、忍容性及び有効性を評価することであった。

安全性を含む 304 試験の日本人 HAE 小児患者への適用が妥当な理由は［2.5.3.2.2］を参照のこと。ベロトラルスタットの曝露量に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として人種（日本人の民族性を含む）が特定されなかったことを踏まえ、この根拠は日本人集団と日本人以外の集団の間の PK データの適用可能性に基づいている。PMDA により同意が得られた通り［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 歳未満の小児患者を対象とした本開発プログラムは、ICH ガイドライン E11A に従い、成人における臨床的有用

性が得られる既知の曝露量と同様の曝露量をこの年齢の集団で達成することに基づいている。申請者は、有効性及び安全性についての情報を提供する PK パラメータと一致する曝露量によりこのアプローチを実施した。特に、C_{max} は、安全性（すなわち QT 延長リスク）の重要な PK パラメータと考えられる。そのため、PK データの日本人被験者への適用可能性を裏づける検討は、QT 延長のリスクに対しても適用される。さらに、これは 304 試験における安全性データと、301 試験及び 302 試験のそれぞれ日本人及び日本人以外の成人集団の安全性データとの類似性により裏付けられる。

2.7.4.7.1 ベースラインの人口統計学的特性

304 試験の安全性解析対象集団は、年齢、体重、性別、身長及び BMI について概ね多様であったが、人種及び民族性は多様ではなかった。年齢の範囲は 3～11 歳、体重の範囲は 14.9～69.7 kg であった。3 歳未満の小児は組み入れられなかったが、2 歳の HAE の病態生理及び曝露-反応は 3 歳と同様と考えられた。3 歳以上の小児におけるベロトラルスタットの安全性及び有効性は、2 歳まで引き下げた HAE 小児の治療薬としてベロトラルスタットが適切であると考えられた。

年齢、体重及び性別の分布は対象集団を反映しており、HAE 小児患者を対象とするベロトラルスタットの評価に適切であった。

2.7.4.7.2 安全性

304 試験におけるベロトラルスタットの経口投与は、全てのコホートにわたり安全かつ忍容性は概ね良好と考えられた。新たな安全性シグナルは特定されなかった。安全性の事象は、成人及び 12 歳以上の小児を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験（301 試験を含む）で過去に記録された事象、並びに承認されたベロトラルスタットの添付文書の事象と同様であった。2020 年にベロトラルスタットが 12 歳以上の患者に承認されて以降、市販後経験に基づく新たな安全性の懸念事項は特定されていない。

2025 年 3 月 24 日の中間データカットオフ日時点で、継続中の全被験者が少なくとも Week 48 の治験来院を完了した。ベロトラルスタットの曝露期間中央値は 71.29 週間（範囲：18.1～108.0 週間）であった。Week 48（Day 337）の来院には±1 週間の来院許容期間があったため、結果として一部の被験者では Week 48 の来院時の曝露量がわずかに多い又は少ない場合があった。コホート 1 及び 2 は最初に組入れが開始されたため、これらのコホートの全体的な曝露期間及び累積曝露量はコホート 3 又は 4 に比べて多かった。

12 週間の SOC 期、12 週間及び 48 週間のベロトラルスタット投与期の期間中、AE はそれぞれ 18 例（62.1%）、21 例（72.4%）及び 25 例（86.2%）に発現した。ベロトラルスタット投与期のパート 1 の安全性評価において、SOC 期を対照とした。本試験の SOC 期とベロトラルスタット投与期に発現した AE は同様であった。

治験責任医師によりベロトラルスタットの投与と関連ありと評価された TESAE はなかった。1 例に治験責任医師により治験薬投与と関連なしと評価された Grade 3 の TESAE が 2 件発現した［PT（報告された用語）：事故（[redacted]）及び上肢骨折（[redacted]）］。さらに 2 例に、それぞれ 1 件の治験薬の投与と関連なしと評価された TESAE（投与中断に至った Grade 2 の急性肝炎及び Grade 1 の不全片麻痺）が発現した。死亡例は報告されなかった。

2 件の Grade 3 の TESAE を除き、全ての TEAE の重症度は Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。

1 例に Grade 2 の感情不安定の TEAE が発現した。治験責任医師は、本被験者の家族との話合いを踏まえ、当該 TEAE は顆粒剤（本被験者が本試験期間中に慣れていた剤形）から 150 mg QD カプセル製剤への製剤の変更に対する情動反応と判断し、ベロトラルスタットの投与を 108 mg 顆粒剤の QD 投与に戻して投与を継続した。感情不安定の TEAE は顆粒剤の投与に戻ってから 7 日後に消失した。減量の理由は、治験責任医師による医学的管理と記載された。本 TEAE は治験責任医師によりベロトラルスタットの投与と関連なしと判断された。被験者は、ベロトラルスタット 150 mg カプセル製剤 QD 投与に戻った。

4 例（13.8%）に治験薬投与に関連のある TEAE が発現し、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 例であった。

TEAE は、コホート間で概ね同様であり、SOC 期及びベロトラルスタット投与期間中に「感染症および寄生虫症」の器官別大分類の事象の発現割合が最も高かった。最も高い頻度で報告された TEAE は上咽頭炎 10 例（34.5%）及び上気道感染 8 例（27.6%）であった。一般的に、これらの事象の発現率は小児集団で高いことが示されている[Schaad, 2005]。

7 例（24.1%）に 14 件の胃腸障害（器官別大分類）の TEAE が発現した。本器官別大分類で嘔吐の報告が最も多く、5 例（17.2%）に発現した。2 例（6.9%）で腹痛（3 件）及び 2 例（6.9%）で悪心（2 件）の TEAE が発現した。胃腸障害の TEAE の発現率は成人及び青年のそれと同程度であり、ほとんどの TEAE がベロトラルスタットの投与と関連なしと評価された。

治験薬投与と関連のある治験薬投与下で発現した臨床検査値の変化は認められなかった。LFT（ALT、AST 及びビリルビン）の臨床的に意味のある変化のみが、治験薬の投与と関連なしと評価された急性肝炎の TESAE と関連した。過去の第 II 相及び第 III 相臨床試験では、アンドロゲン使用歴のある被験者に肝機能検査値の上昇が認められた。しかし、投与ガイダンスに従い[Busse, 2021][Maurer, 2022]、304 試験ではアンドロゲン使用歴のある被験者はいなかった。

バイタルサインに及ぼす影響又は成長及び発達障害（WHO の子どもの成長標準値に基づく）はみられなかった。1 例（[redacted]）に、短期間で国別の子どもの成長及び体重曲線に対する Grade 1 の体重増加の TEAE が認められ、治験責任医師はベロトラルスタットの投与に関連すると評価した。ベロトラルスタット用量の変更はなかった。観察期間が比較的短いことは、成長及び発達の評価における制限要因となるが、本試験は継続中であり、追加データが収集され、304 試験の最終的なデータ解析と共に報告される予定である。

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、スクリーニング時点でそれぞれ 1[redacted] 歳及び 1[redacted] 歳であった。

全身症状の有無を問わず、発疹のリスクが増加するエビデンスは認められなかった。本試験期間中に 3 例が発疹を報告し［PT：発疹（2 例、いずれも Grade 1）及び斑状丘疹状皮疹（1 例、Grade 2）］、いずれも治験責任医師により治験薬投与と関連なしと判断された。過敏症反応はベロトラルスタットの潜在的リスクであるため、過敏症 SMQ、アナフィラキシー反応 SMQ 及び重症皮膚副作用 SMQ 下の全ての過敏症反応を評価した。12 例にこれらの SMQ 下の 18 件の TEAE が発現した。しかし、全てが Grade 1 又は 2 であり、治験薬投与とは関連ないと判断された。過敏症の事象は主に局所的で皮膚症状に限定された。本試験でアナフィラキシーの症例は特定されなかった。

ベロトラルスタットは、青年及び成人に推奨されている 150 mg の QD 投与を超える用量では QT 延長の潜在的なリスクがあるため、入手可能な心電図データと心臓に関する AE を注意深く評価した。心臓に関する TEAE の発現は認められず、臨床的に意味のある QT 観察項目は認めら

れなかった。また、一部の被験者は、シタロプラム、クラリスロマイシン、リスデキサンフェタミン、セルトラリンなどの QT を延長させる可能性のある薬剤を服用していたが、臨床的に意味のある QT 延長のエビデンスは認められなかった。QTcF、PR 間隔又は QRS 時間に、臨床的に有意な延長は認められなかった。QTcF は 450 msec を超えることはなく、ベースラインから 60 msec を超える QTcF の変化は認められなかった。QT 延長、動悸及び痙攣発作を示唆する事象は報告されなかった。

ベロトラルスタットは、検討された全ての用量で安全かつ忍容性は概ね良好であり、12 歳以上の患者を対象に過去に説明された安全性及び忍容性のシグナル以外の新たなシグナルは認められなかった。QT 延長の AE 又は過敏症の AE に対する曝露-安全性関係は認められなかった。

304 試験における AE は、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添付文書に記載された安全性情報と同様であり、肝機能障害（3.8%）及び QT 延長（頻度不明）が重大な副作用に含まれ、臨床試験で 5%以上 10%未満の割合で発現した他の副作用として腹痛、下痢及び鼓腸が含まれた。304 試験では、小児患者で最も高い頻度で報告された AE の発現割合は、301 試験及び 302 試験で成人及び青年でみられた AE の発現割合と概ね同様であり、上咽頭炎が 3 試験の全てで最も一般的な TEAE であった。

2.7.4.7.3 結論

304 試験の結論は以下のとおりである：

- 12 歳未満の小児集団においてベロトラルスタットの安全性及び忍容性は概ね良好であり、29 例に安全性シグナルは認められなかった。現在までに治験薬投与に関連ありと判断された 4 件の TEAE（PT：悪心、頭痛、嘔吐、体重増加）が発現し、いずれも治験薬投与の中止又は中断に至らなかった。治験薬投与と関連のある臨床的に重要な Grade 3 又は 4 の臨床検査値の異常、治験薬投与と関連のある TESAE 及び死亡例は認められなかった。安全性プロファイルは、成人及び青年集団を対象とした過去のベロトラルスタット試験で観察された安全性プロファイルと一致している。
- 過敏症 SMQ、アナフィラキシー反応 SMQ 及び重症皮膚副作用 SMQ において治験薬投与と関連のある TEAE は認められなかった。
- 肝機能検査値に治験薬投与と関連のある臨床的に重要な上昇はみられなかった。
- 臨床的に重要な QTc 延長及び持続する QTc 延長は観察されなかった。450 msec を超える QTcF は認められず、ベースラインからの 60 msec を超えた QTcF の延長は認められなかった。トルサード ド ポアント／QT 延長 SMQ に含まれる PT は認められず、動悸及び痙攣発作の事象は報告されなかった。
- ベロトラルスタットが 2020 年に 12 歳以上の患者を対象に承認されて以降、市販後経験に基づく新たな安全性の懸念事項は特定されていない。

本試験で収集されたデータは、301 試験及び 302 試験、並びに成人及び青年集団を対象としたベロトラルスタットの以前の報告書と一致しており、新たな安全性所見は認められなかった。本集団におけるベロトラルスタットのベネフィット-リスク評価は肯定的である。304 試験の結果は、2 歳以上の患者における HAE の急性発作の発症抑制に有効で安全かつ忍容性が良好な治療法として、ベロトラルスタットの投与を支持するものである。

2.7.4.8 参考文献

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

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

FDA. FDA Guidance for Industry Drug-induced liver injury premarketing clinical evaluation [Internet]. 2009. Available from: https://www.fda.gov/media/116737/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

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. World Allergy Organ J. 2024;17(3):100882.

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

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. 2016;25(2):71.

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: Pr. 2024;12(3):733-743.e10.

Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. Vital Heal Stat Ser 11, Data Natl Heal Surv [Internet]. 2002;(246):1–190. Available from: https://www.cdc.gov/growthcharts/2000growthchart-us.pdf

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

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

Schaad UB. Prevention of paediatric respiratory tract infections: emphasis on the role of OM-85: TABLE 1—. Eur Respir Rev. 2005;14(95):74–7.

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

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

株式会社オーファンパシフィック

2.7.5 参考文献

Andembry-JPI. Andembry SC Injection 2000 mg Pens. 2025.

Banerji A, Davis KH, Brown TM, Hollis K, Hunter SM, Long J, et al. Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;124(6):600–7.

Banerji A, Li Y, Busse P, Riedl MA, Holtzman NS, Li HH, et al. Hereditary angioedema from the patient's perspective: A follow-up patient survey. Allergy Asthma Proc. 2018;39(3):212–23.

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. 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.

Bouillet L, Gompel A. Hereditary Angioedema in Women Specific Challenges. Immunol Allergy Clin North Am. 2013;33(4):505–11.

Broderick L, Foster A, Waldman LT, Bordone L, Yarlas A. The adolescent experience of hereditary angioedema: a qualitative study of disease burden and treatment experience. Orphanet J Rare Dis. 2025;20(1):16.

Busse P, Christiansen S, Riedl M, Banerji A, Bernstein J, Castaldo A, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(1):132-150.e3.

Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. Br J Dermatol. 2009;161(5):1153–8.

Caballero T, Aygoren-Pursun E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. Allergy Asthma Proc. 2014;35(1):47–53.

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. 2023;11:1141073.

Christiansen S, Davis D, Castaldo A, Zuraw B. Pediatric Hereditary Angioedema: Onset, Diagnostic Delay, and Disease Severity. Clin Pediatr (Phila) [Internet]. 2016;55(10):935–42.

Cicardi M, Johnston D. Hereditary and acquired complement component 1 esterase inhibitor deficiency: a review for the hematologist. Acta Haematol. 2012;127(4):208–20.

EMA. Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population [Internet]. 2006 [cited 2024 Jun 12].

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

Farkas H, Czaller I, Csuka D, Vas A, Valentin S, Varga L, et al. The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedema-a longitudinal study. Eur J Clin Pharmacol. 2010;66(4):419–26.

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. FDA Guidance for Industry Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation [Internet]. 2009.

FDA. General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies of Drugs, Including Biological Products [Internet]. CDER; 2022 [cited 2023 Mar 28].

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

Gompel A, Fain O, Boccon-Gibod I, Gobert D, Bouillet L. Exogenous hormones and hereditary angioedema. Int Immunopharmacol. 2020;78:106080.

Herziger B, Jeschke S, Müller RM, Neininger MP, Bertsche T, Bertsche A. Drug-handling problems and expectations of the ideal pediatric drug—reported by children and their parents. Eur J Pediatr. 2022;181(5):2161–71.

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. World Allergy Organ J. 2024;17(3):100882.

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.

ICH. Clinical and Nonclinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential Questions and Answers. 2022 Feb 21; Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E14-S7B_QAs_Step4_2022_0221.pdf

ICH. Addendum to ICH E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population E11 (R1) [Internet]. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2017 [cited 2025 Feb 3]. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E11_R1_Addendum.pdf

ICH. E5 Implementation Working Group Questions & Answers (R1) Current version dated June 2, 2006 [Internet]. ICH; 2006 [cited 2024 May 27].

ICH. E11A Pediatric Extrapolation [Internet]. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2024 [cited 2025 Jan 10].

ICH Expert Working Group. ICH Harmonised Tripartite Guideline - Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data E5(R1) [Internet]. ICH; 1998.

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. 2016;25(2):71.

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. 2021;70(2):235–43.

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. 2020;41(Suppl 1):S43–6.

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.

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.

Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. Vital Heal Stat 11, 2002;(246):1–190.

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. 2023;11(4):1253–60.

MacGinnitie A. Pediatric hereditary angioedema. Pediatr Allergy Immunol. 2014;25(5):420–7.

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. 2020;15:221.

Magerl M, Sala-Cunill A, Weber-Chrysochoou C, Trainotti S, Mormile I, Spadaro G. Could it be hereditary angioedema?—Perspectives from different medical specialties. Clin Transl Allergy. 2023;13(9):e12297.

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.

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. 2024;12(1):201-211.e6.

Maurer M, Aberer W, Caballero T, Bouillet L, Grumach AS, Botha J, Andresen I, Longhurst HJ; IOS Study Group. The Icatibant Outcome Survey: 10 years of experience with icatibant for patients with hereditary angioedema. Clin Exp Allergy. 2022 Sep;52(9):1048-1058.

Nanda MK, Elenburg S, Bernstein JA, Assa'ad AH. Clinical features of pediatric hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015;3(3):392–5.

Nielsen EW, Johansen HT, Holt J, Mollnes TE. C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. Pediatr Res [Internet]. 1994;35(2):184–7.

Nordenfelt P, Nilsson M, Bjorkander J, Mallbris L, Lindfors A, Wahlgren C. Hereditary Angioedema in Swedish Adults: Report From the National Cohort. Acta Derm Venereol [Internet]. 2016;96(4):540–5. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26540175

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 Jun 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. 2000;106(6):1147–54.

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

Prenzel F, Abraham S, Hirche C, Müller G, Kaiser S, Serdani-Neuhaus L, et al. Epidemiology and treatment of children with hereditary angioedema in Germany: A retrospective database study. Clin Transl Allergy. 2023;13(11):e12313.

Psarros F, Koutsostathis N, Farmaki E, Speletas M, Germenis A. Hereditary angioedema in Greece: the first results of the greek hereditary angioedema registry. Int Arch Allergy Immunol [Internet]. 2014;164(4):326–32. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25277223

Radojicic C, Riedl MA, Craig TJ, Best JM, Rosselli J, Hahn R, et al. Patient perspectives on the treatment burden of injectable medication for hereditary angioedema. Allergy Asthma Proc. 2021;42(3):S4–10.

Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;94(4):498–503.

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.

Savarese, 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. 2018;13(1):115.

Savarese L, Mormile I, Bova M, Petraroli A, Maiello A, Spadaro G, et al. Psychology and hereditary angioedema: A systematic review. Allergy Asthma Proc. 2021;42(1):e1–7.

Schaad UB. Prevention of paediatric respiratory tract infections: emphasis on the role of OM-85. Eur Respir Rev. 2005;14(95):74–77.

Stray-Pedersen A, Abrahamsen T, Frøland S. Primary immunodeficiency diseases in Norway. J Clin Immunol [Internet]. 2000;20(6):477–85. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11202238

Tachdjian R, Desai B, Ray T, Richardson K. Disease and Treatment Burden of Hereditary Angioedema (HAE) in Pediatric Patients: Assessment by Caregivers. J Allergy Clin Immunol. 2023;151(2 Suppl):AB136. Available from: https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(22)02079-6/fulltext

Takhzyro-JPI. TAKHZYRO (lanadelumab-flyo subcutaneous injection) [Internet]. Takeda; 2023 [cited 2024 Jun 12]. Available from: Package Insert: https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/400256_4490407G1023_1_03; Interview form: https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/400256_4490407G1023_1_002_1F.pdf

Van Roekel E, Ha T, Verhagen M, Kuntsche E, Scholte RHJ, Engels RCME. Social stress in early adolescents' daily lives: Associations with affect and loneliness. J Adolesc. 2015;45(1):274–83.

Wong JCY, Tsui CCW, Lao KCW, Abong J, Ali A, Bhattarai D, et al. Advocacy in Action: International Patient Group Improves Hereditary Angioedema Diagnosis and Care Across the Asia–Pacific. Clin Exp Allergy. 2025; Available from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cea.14623

Yakaboski E, Motazedi T, Banerji A. Hereditary angioedema: Special considerations in women. Allergy Asthma Proc. 2020;41(6):S47–50.

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

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/

Zanichelli A, Arcoleo F, Barca M, Borrelli P, Bova M, Cancian M, et al. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2015;10(1):11. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25758562

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 2013;1(5):458–67

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

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 events	有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミ　トラ　スフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミ　トラ　スフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-6}	AUC from time 0 to 6 hours post dose	投与後 0 時間から 6 時間までの AUC
AUC_{0-last}	AUC from time 0 to the last measurable concentration	投与後 0 時間から最終測定可能時間までの濃度-時間曲線下面積
BCX7353	berotralstat	ベロトラルスタット
C1-INH	C1 esterase inhibitor	C1 エステラーゼイ　ヒビター
C_{last}	last measurable concentration	最終測定可能濃度
C_{max}	maximum concentration	最高血中濃度
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
DMC	data monitoring committee	データモニタリング委員会
ECG	electrocardiograms	心電図
HAE	hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
PK	pharmacokinetic	薬物動態
QD	once daily	1 日 1 回
QTcF	corrected QT interval using Fridericia’s correction	Fridericia 式で補正した QT 間隔
SMQ	Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	standard of care	標準治療
TdP	Torsade de pointes	トルサード ド ポアント
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TESAE	treatment-emergent SAE	治験薬投与下で発現した重篤な有害事象
T_{last}	time to last observable concentration	最終測定可能時間
T_{max}	time to last observable concentration	最高血中濃度到達時間

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 BCX7353-304 試験 5

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表

Phase	ID/ CSR Location/ Status	Objective(s)	Study Design and Type of Control	Test Product(s), Dosage, Route of Administration, (# of Participants Dosed)	Number of Participants Enrolled	Healthy Participants or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment
Phase 3	BCX7353-304/ Module 5.3.3.2.1/ Ongoing	**Primary:** To describe the PK parameters of berotralstat administered orally to pediatric participants with HAE aged 2 to < 12 years old and weighing ≥ 12 kg. **Secondary:** To assess the safety and tolerability of berotralstat administered orally to pediatric participants with HAE aged 2 to < 12 years old and weighing ≥ 12 kg. To summarize the effectiveness of berotralstat in pediatric participants with HAE aged 2 to < 12 years old and weighing ≥ 12 kg.	Single-arm, open-label study	Participants were initially allocated to berotralstat capsules or granules taken orally, QD, with a meal or after consuming a meal in the following cohorts. Cohort 1 (n = 7): 150 mg capsule (≥ 40 kg) Cohort 2 (n = 9): 108 mg granules (32 to < 40 kg) Cohort 3 (n = 9): 96 mg granules (24 to < 32 kg) Cohort 4 (n = 4): 78 mg granules (12 to < 24 kg)	29	HAE patients 2 to < 12 years of age	SOC: 12 weeks following screening Part 1: Day 1 through Week 12 Part 2: Week 13 through Week 48 Part 3: Weeks > 48 to EOS or Week 144

Abbreviations: CSR = Clinical Study Report; EOS = end of study; HAE = hereditary angioedema; ID = identification; PK = pharmacokinetic(s); QD = once daily; SOC = standard of care.

2.7.6.1 BCX7353-304 試験

治験の標題：

2 歳以上 12 歳未満の小児遺伝性血管性浮腫患者を対象としたベロトラルスタットの安全性及び薬物動態を評価する第 III 相試験

治験実施施設：

カナダ、イスラエル、英国及び欧州連合の 11 施設

治験期間（年数）：

最初の被験者のスクリーニング日：2022 年 10 月 4 日

最後の被験者の観察日［中間治験総括報告書（CSR）時点の最後の被験者の最終来院日］: 2024 年 9 月 11 日

最後の被験者の観察日（中間 CSR 補遺時点の最後の被験者の最終来院日）: 2025 年 3 月 24 日

開発のフェーズ：

第 III 相

目的：

主要目的：

2 歳以上 12 歳未満で体重 12 kg 以上の小児遺伝性血管性浮腫（HAE）患者にベロトラルスタットを経口投与したときの薬物動態（PK）パラメータを評価する。

副次的目的：

- 2 歳以上 12 歳未満で体重 12 kg 以上の小児 HAE 患者にベロトラルスタットを経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 2 歳以上 12 歳未満で体重 12 kg 以上の小児 HAE 患者おけるベロトラルスタットの有効性について要約する。

探索的目的：

2 歳以上 12 歳未満で体重 12 kg 以上の小児 HAE 患者におけるベロトラルスタット経口顆粒剤の許容性／嗜好性を評価する。

評価項目：

主要評価項目：

主要評価項目は、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 プロファイルを明らかにすることであった。

副次評価項目：

安全性の副次評価項目は、有害事象（AE）及び重篤な有害事象の発現頻度及び重症度、臨床検査値の解析（血液生化学検査、血液学的検査、凝固検査）、身長、体重、バイタルサイン、心電図（ECG）及び身体検査所見に基づいて評価した。

安全性評価項目は、各パートの終了時［Week 12（パート 1）、Week 48（パート 2）及び Week 144／試験終了時］に評価した。

有効性の副次評価項目は、HAE 発作の頻度（回数及び割合）、症状の持続期間、解剖学的部位、オンデマンド治療を要した発作の回数及び割合、血管性浮腫症状が発現した日数及び割合、発作の重症度、有効性欠如による投与中止、並びに Week 1 から Week 12 及び Week 48 までの入院及び来院の回数に基づいて評価した。

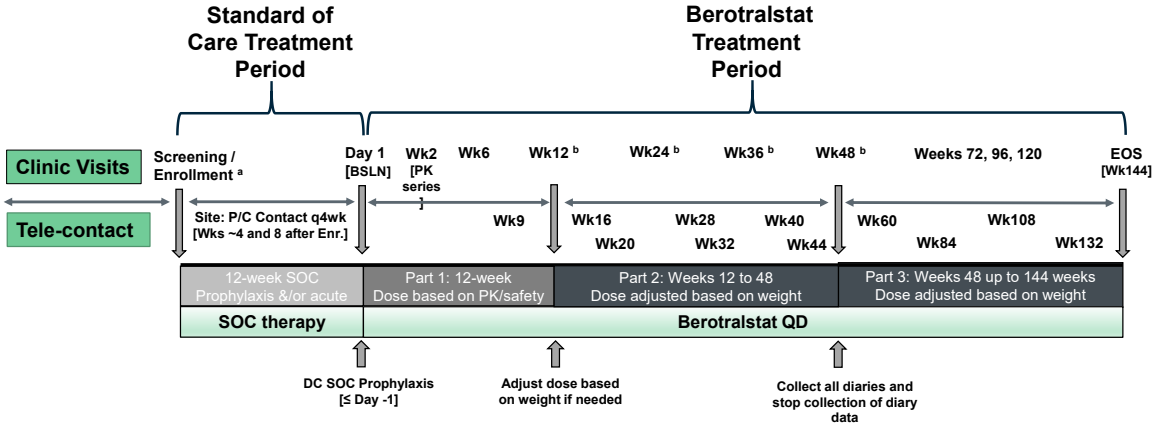
探索的評価項目：

ベロトラルスタット経口顆粒剤の許容性／嗜好性について、コホート 2、3 及び 4 の初回投与時（Day 1）に治験実施医療機関の担当者が年齢に応じた尺度を用いて評価した。

試験方法：

本試験は、組入れ時に 2 歳以上 12 歳未満であった小児 HAE 患者を対象に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、連続した 3 パート、非盲検試験であり、現在実施中である。本試験は、最低 12 週間の標準治療（SOC）期、パート 1 としてベロトラルスタットを 12 週間投与、さらにパート 2 及びパート 3 として最長 132 週間の投与を予定した。治験スケジュールの概要を図 2.7.6.1-1 に示す。

図 2.7.6.1-1 治験の概要



Abbreviations: BSLN = baseline; DC = discontinue; Enr = enrollment; EOS = end of study; P/C = parents and/or caregivers; PK = pharmacokinetic; QD = once daily; SOC = standard of care; Wk = Week.

[a] Participants were enrolled at the screening visit. If, after the screening visit, laboratory results were returned that indicated the participant no longer met the inclusion and exclusion criteria, the participant was considered a screen failure.

[b] Indicates visits where single, random, plasma sample is collected for PK.

本試験では、被験者をベロトラルスタットの投与量を漸減する 4 コホートに組み入れた。各コホートへの割付けは、Day 1 の体重に基づいて行った。表 2.7.6.1-1 に示した各コホートにおける被験者への投与量及び体重範囲は、PK モデル解析及びシミュ　ーションに基づいて決定した。

表 2.7.6.1-1 各コホートの投与量及び体重範囲

Cohort	Dose	Minimum Target Enrollment[a]	Weight Band (from PK Modeling)
1	150 mg capsule[b]	n = 4	≥ 40 kg
2	108 mg oral granules	n = 4	32 to < 40 kg
3	96 mg oral granules	n = 4	24 to < 32 kg
4	78 mg oral granules	n = 3	12 to < 24 kg

Abbreviation: PK = pharmacokinetic.

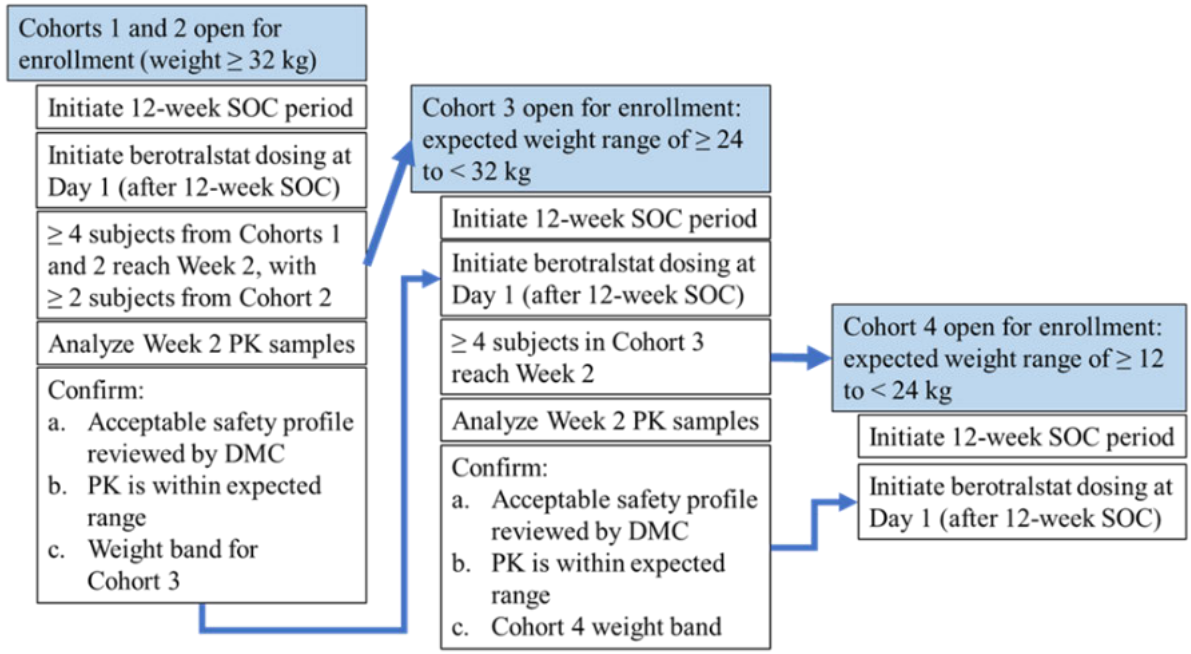
[a] The n represents the minimum number who were enrolled into each cohort. Since the total target enrollment was planned to be approximately 30 participants, additional participants were enrolled into one or more of the cohorts. Participant enrollment in any one or more cohorts may have been suspended to ensure sufficient enrollment of participants in each cohort.

[b] The 150 mg capsule is identical to commercial product (Orladeyo®), which is approved for adult and pediatric patients 12 years of age and older.

図 2.7.6.1-2 に示すように、コホート 1 及びコホート 2 への組入れは並行して行った。コホート 1 及び／又はコホート 2 のいずれかの 4 例が Week 2 の来院を完了後、母集団 PK モデル解析を用いて以降のコホートの投与量の妥当性を確認した。

コホート 3 及びコホート 4 の被験者へのベロトラルスタット投与に先立ち、コホートの投与量及び体重範囲の確認に有効なすべての PK データに基づく PK モデル解析の結果、並びに安全性の評価について、治験依頼者及びデータモニタリング委員会（DMC）が確認した。

図 2.7.6.1-2 コホートへの組入れ方法



Abbreviations: DMC = Data Monitoring Committee; PK = pharmacokinetic; SOC = standard of care.

本中間 CSR には、2 歳以上 12 歳未満の小児患者における HAE 発作抑制を目的としたベロトラルスタットの承認申請を裏付けるために、15 例以上の被験者が 48 週間（パート 2 まで、データカットオフ日：2024 年 9 月 11 日）の投与を完了後に実施した PK、安全性、有効性及び嗜好性データの解析結果を示した。中間 CSR の補遺には、治験継続中のすべての被験者が少なくとも Week 48 までの治験来院を完了したときに実施した 2 回目の中間解析（以後、Week 48 中間解析）から

得たデータが記載されている。本概要には、2024 年 9 月 11 日の中間データカットオフで得たデータに加えて、この Week 48 中間解析（データカットオフ日：2025 年 3 月 24 日）から得たデータが含まれている。本文書は、Week 48 中間解析結果の時点でのデータ変更を反映し、改訂した。

Week 48 以降は有効性データの収集を行わなかった。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時の被験者数は約 30 例であった。

計 32 例のスクリーニングを行い、29 例を組み入れた。コホート 1（150 mg カプセル剤）に 7 例、コホート 2（108 mg 顆粒剤）に 9 例、コホート 3（96 mg 顆粒剤）に 9 例及びコホート 4（78 mg 顆粒剤）に 4 例を組み入れた。

Week 48 中間解析（2025 年 3 月 24 日）の時点で、全 29 例（100%）が本治験のパート 1（Week 12 まで）を完了し、29 例中 27 例（93.1%）がパート 2（Week 48 まで）を完了している。計 4 例が中止に至り、そのうち 2 例は Week 48 を完了する前に、2 例は Week 48 を完了した後に治験を中止した。現在、治験継続中の被験者［25 例（86.2%）］はいずれもパート 3（Week 48～144）を実施中である。本治験を完了した被験者はまだいない。

診断及び主要な選択基準：

臨床的に HAE と診断された 2 歳以上 12 歳未満、体重 12 kg 以上の男性及び妊娠、授乳中でない女性で、C1 エステラーゼインヒビター（C1-INH）抗原レベル、C1-INH 活性及び／又は補体成分 4 に関して定められた生化学検査の要件に該当する被験者。HAE の診断は、HAE との関連が知られているか又はその可能性のある SERPING-1 の変異に関する過去又は新規の臨床検査記録で確認されたか、C1-INH 製剤を予防投与中の被験者では C1-INH 欠乏の家族歴によって確認された場合もあった。

選択基準及び除外基準の完全なリストは治験実施計画書に記載した。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

コホート 1 での経口投与に用いた BCX7353 150 mg カプセル剤；ロット番号：3191838R

コホート 2 での経口投与に用いた BCX7353 108 mg 顆粒剤；ロット番号：0000127373、0000129046、0000142804

コホート 3 での経口投与に用いた BCX7353 96 mg 顆粒剤；ロット番号：0000129055、0000142800

コホート 4 での経口投与に用いた BCX7353 78 mg 顆粒剤；ロット番号：0000129039、0000142796

投与期間：

ベロトラルスタットの総投与期間は最長で 144 週間であり、内訳はパート 1 で 12 週間、パート 2 で 36 週間、パート 3 で最長 96 週間であった。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：

該当なし

評価基準：

薬物動態：

コホート 1、2 及び 3 では、Week 2 の来院時に PK 解析用の血漿検体を投与前、投与後 1±0.5、2±0.5、4±1 及び 6±1 時間に採取した（投与及び各採血の正確な時期を記録した）。コホート 4 では、PK 解析用の血漿検体を投与前、投与後 1～2 時間及び 4～6 時間に採取した。PK 解析対象集団には、安全性解析対象集団のうち、評価可能かつ定量可能な投与後の PK 検体が 1 検体以上得られた被験者を含めた。PK パラメータ［最高血漿中濃度（C_{max}）、投与後 0 時間から最終測定可能時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}last}$）、投与後 0 時間から 6 時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}6}$）、C_{max} 到達時間（T_{max}）、最終測定可能濃度（C_{last}）及び C_{last} 到達時間（T_{last}）を含む］はノンコンパートメント法を用いて算出した。

Week 12、24、36 及び 48 に単一の PK 解析用血漿検体を採取し、必要に応じて追加の検体を採取した。

安全性：

安全性の解析では、安全性解析対象集団（ベロトラルスタットを 1 回以上投与された全ての被験者）を用い、上記の副次評価項目の項に記載した評価項目について評価した。

有効性：

有効性の解析では、安全性解析対象集団を用い、上記の副次評価項目の項に記載した複数の評価項目について評価した。

探索的解析：

安全性解析対象集団で経口顆粒剤を投与された被験者を対象として、TASTY スケールを用いてベロトラルスタット経口顆粒剤の許容性／嗜好性を評価した。

統計手法：

統計解析計画書第 2.0 版（2024 年 7 月 8 日付）を作成し、中間解析のデータベースロック前に確定した。連続データは、有効データを有する被験者数、平均値、標準偏差又は平均値の標準誤差、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。カテゴリーデータは、計数／頻度及び割合を用いて要約した。割合（%）は、特に記載のない限りコホートあたりの総被験者数を用いて算出した。

薬物動態：

ベロトラルスタットの血漿中濃度データを本治験の統計解析の一部として記載、要約し、本中間 CSR に記載した。濃度データの解析には PK 解析対象集団を用いた。ベロトラルスタットの濃度データは、いずれも被験者、コホート及び時点別に一覧にした。Week 2 の来院時に収集した PK 濃度データは、コホート別及び全体を採取予定時間別に要約した。用量調節後、規定の時間に収集した濃度データは、コホート別及び全体を採取予定時間別に要約した。規定の時間以外に収集した濃度データは、PK 解析用血液検体採取の採取予定時間が定められていなかったため要約しなかったが、濃度データの一覧にはこれらの濃度を記載した。

本中間 CSR に記載した PK パラメータは、ノンコンパートメント法を用いて算出した。個々の

被験者について、標準的なノンコンパートメント法を用いて血漿中濃度の実測値から以下の PK パラメータを算出した：C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}6}$、T_{max}、C_{last} 及び T_{last}（データが許す限り）。コホート 4 の被験者については、PK 用検体の採取回数が少なかったため、ノンコンパートメント解析を実施していない。各パラメータについて記述統計量を算出し、必要に応じてコホート及び投与別に層別化した。ノンコンパートメント解析で得られた PK パラメータは、別途作成した複数試験にまたがる併合解析報告書（BCX7353-MS-003）において、観察された成人の基準範囲と比較した。

母集団 PK モデル解析を用いて以下の PK パラメータを推定した：定常状態における 1 投与間隔の AUC、定常状態 C_{max}、T_{max}、定常状態における平均血漿中濃度、定常状態における投与間隔終了時の濃度、経口クリアランス及び見かけの分布容積。母集団 PK モデル解析の詳細な方法は、モデリング・シミュ　ーション計画に記載した。これらの解析の結果は、モデリング・シミュレーション報告書（BCX7353-MS-002）として別途報告した。

安全性：

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）、治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（TESAE）、治験薬投与と関連のある TEAE、治験薬投与と関連のある TESAE、Grade 3 又は 4 の TEAE、治験薬投与と関連のある Grade 3 又は 4 の TEAE、ベロトラルスタットの投与中断に至った TEAE、ベロトラルスタットの投与中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE について、被験者数及び発現割合を器官別大分類、基本語（PT）、重症度及びコホート別に要約した。また、MedDRA 標準検索式（SMQ）の過敏症（狭域）、アナフィラキシー反応（狭域及び広域）又は重症皮膚副作用（狭域）に該当する PT の TEAE が報告された被験者の表及び一覧を作成した。さらに、SMQ でトルサード ド ポアント（TdP）／QT 延長に該当する PT の TEAE 又は PT が動悸の TEAE のいずれかが報告された被験者の表及び一覧も作成した。

ECG パラメータ、バイタルサイン（身長及び体重を含む）及び臨床検査値を一覧にした。臨床検査値異常の重症度を Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome 重症度分類に基づいて判定した。DMC が手順書に基づいて定期的に安全性データの確認を行った。

有効性：

有効性の解析は、安全性解析対象集団を用い、複数の評価項目について評価した。一部の評価項目は Week 12 又は Week 48 完了例の集団を用いて行った。有効性の解析は、特に記載のない限り、いずれも Day 1（ベロトラルスタットの初回投与）から Week 12 までの間及び Day 1 から Week 48 までの間の試験結果について実施した。HAE 発作についても、定常状態（Week 2 以降）から Week 12 の来院までの間及び Week 48 の来院までの間の発現頻度を算出した。要約はすべての被験者についてコホート別及び全体で示した。ベースライン値は、SOC 期に報告された HAE 発作を基準とした。

被験者報告による発作は、調整済み発作として有効性の解析に含めるための以下の基準（順に適用する）を満たした。

(1) 少なくとも 1 つ以上の腫脹の症状を有する発作であること
(2) 日誌で「症状について思い返したときに、HAE 発作以外に説明可能な別の要因（ア　ルギー反応やウイルス性感冒など）があるか」の質問に対する被験者の回答が「いいえ」であること。
(3) 発作が単発の発作であること（前回の発作の終了から 24 時間超が経過して始まった発作）

(4) 前回の発作の終了から 24 時間以内に始まった発作は前回の発作に含める。
(5) 調整済み発作全体が未治療である場合、持続期間は 24 時間超であること。

上記の基準を用い、成人及び 12 歳以上の小児を対象としたベロトラルスタットの過去の試験に合わせ、プログラムに従って調整済み発作を判定した。被験者報告による 2 回以上の発作にまたがる調整済み発作について、発作の誘因、部位、症状、持続時間及びその他の特性は、被験者報告による発作から得た情報を基にした。さらに、調整済み発作の開始日時は最初の発作の開始日時とし、調整済み発作の終了日時はプログラムに従った最後の発作の終了日時とした。

結果の要約

被験者の内訳及び人口統計学的特性：

29 例のうち、4 例（13.8%）が治験を中止し、25 例（86.2%）が Week 48 中間解析のデータカットオフ日時点で治験を継続中であった。中止の理由は、3 例（10.3%）は効果不十分と感じられたため（2 例は 48 週間の投与後）、1 例（3.4%）は規定投与量の服薬不遵守があり Day 195 に被験者が同意を撤回した。被験者の年齢は 3 歳～11 歳（スクリーニング時）、体重は 14.90～69.70 kg（ベースライン時）であった。男女の組入れ割合は同程度（それぞれ、51.7%及び 48.3%）であり、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アメリカ系ではなかった。

ベースライン時の疾患特性：

全例がスクリーニング時又は過去の臨床検査結果で C1-INH 活性低下（C1-INH 活性が 50%未満）に基づく HAE の臨床診断を受けていた。被験者の 89.7%で I 型又は II 型 HAE の家族歴が報告された。組み入れた被験者の大部分は 6 歳未満で初発症状が認められ（出生から 2 歳未満が 37.9%、2 歳から 6 歳未満が 44.8%）、29 例全例で組入れ前の 6 か月間に 2 回以上の HAE 発作が認められた。

スクリーニング時において、11 例（37.9%）が過去に HAE の予防薬を使用したと報告し、HAE 発作の 90%（中央値）を急性治療薬で治療したと報告した。

大半の被験者（51.7%）は、3.0 回（中央値）の救急室来院を要し、29 例中 5 例が過去 1 年間に HAE 症状のために 3.0 回（中央値）入院した。HAE 症状による欠席日数は、27 例（93.1%）の中央値で 10.0 日であった。

服薬遵守状況の結果：

すべてのコホートを通して、Week 48 中間解析のデータカットオフ日時点で試験全体の服薬遵守率（中央値）は 97.6%であり、被験者の 79.3%は遵守率が 90%以上であった。

薬物動態の結果：

29 例が Week 2 の PK 評価来院を完了し、1 例（被験者[redacted]）を除く全例のデータを PK 濃度の要約に含めた。Week 2 の来院における経時的採血はほぼ完全に実施され、採取できなかったのは 3 検体のみ（3 例でそれぞれ 1 検体）であった。コホート 1 の被験者の PK 濃度はその他のコホートより高く、コホート 2、3 及び 4 における PK 濃度は概ね同程度であった。体重増加による用量調整後の平均 PK 濃度は、コホート 1 の対応する時点の値と同程度であった。

コホート 4 の被験者は、規定の採血回数が少なかったため、PK パラメータの算出に含めなかった。ベロトラルスタットの定常状態 C_{max} 及び AUC_{0-6} の値は、コホート 2 とコホート 3 で同程度であり、コホート 1 ではやや高かった。

本試験では、以降の母集団 PK 解析（BCX7353-MS-002 として報告）及び複数試験にまたがる併合解析（BCX7353-MS-003 として報告）を実施するための PK 濃度データ及びいくつかの PK パラメータを得た。

安全性の結果：

Week 48 中間解析のデータカットオフ日時点で、ベロトラルスタットはすべてのコホートを通じて安全かつ良好な忍容性を示した。安全性シグナルは検出されなかった。安全性事象は第 II 相及び第 III 相試験で認められた事象、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既承認の添付文書に記載された事象と同様であった。

Week 48 中間解析のデータカットオフ日時点で、全 29 例が Week 12 の治験来院を完了し、27 例（93.1%）が Week 48 の来院を完了した。ベロトラルスタットの投与期間の中央値は 71.29 週間（範囲：18.1～108.0 週間）であった。コホート 1 及び 2 の組入れはコホート 3 及び 4 より先に開始されたため、コホート 1 及び 2 でベロトラルスタットの投与期間が長かった。

12 週間の SOC 期、12 週間（パート 1）及び 48 週間（パート 1 及び 2）のベロトラルスタット投与期に、それぞれ 18 例（62.1%）、21 例（72.4%）及び 25 例（86.2%）に AE が認められた。ベロトラルスタット投与期のパート 1 における安全性評価は SOC 期を対照とした。本試験の SOC 期及びベロトラルスタット投与期に認められた AE は同程度であった。治験責任医師がベロトラルスタット投与との関連ありと判断した TESAE はなかった。Week 48 中間解析のデータカットオフ日時点で、3 例に TESAE が計 4 件［PT（症例報告書に記載された用語）：事故（スケートボードの事故）、上肢骨折（肘の骨折）、急性肝炎（急性肝炎（acute hepatitis））及び不全片麻痺（慢性的な左側の脱力及び疼痛の増悪）］報告された。4 件の TESAE はいずれも治験薬投与と関連なしと判断された。Grade 2 の TESAE である急性肝炎は治験薬の投与中断に至った。治験薬の投与中止に至った TEAE は認められず、死亡は報告されなかった。1 例に Grade 2 の TEAE として感情不安定が認められた。治験責任医師は、被験者の家族との会話に基づき、TEAE の感情不安定は経口顆粒剤（治験期間中、被験者が慣れていた製剤）からカプセル剤 150 mg を 1 日 1 回（QD）投与に変更したことへの感情的な反応ではないかと考えた。そのため、この被験者には、顆粒剤投与を継続するためベロトラルスタット経口顆粒剤 108 mg QD 投与に戻した。減量の理由は、治験責任医師による医学的管理とされた。この TEAE は、治験責任医師によってベロトラルスタット投与と関連なしと判断され、この被験者は TEAE から回復後に 150 mg 投与に戻した。

2 件の TESAE（事故、上肢骨折、いずれも Grade 3）を除き、TEAE の重症度はいずれも Grade 1（軽度）又は 2（中等度）であった。治験薬投与と関連のある TEAE が 4 例（13.8%）に認められ、1 例は Grade 1 の悪心、1 例は Grade 2 の頭痛、1 例は Grade 1 の嘔吐、1 例は Grade 1 の体重増加であった。治験薬投与と関連のあるこれらの TEAE によるベロトラルスタット投与の中断や変更はなく、すべての事象は回復した。

コホートを通して TEAE は概ね同様であり、器官別大分類の感染症及び寄生虫症に分類される事象が最も多かった。多く報告された 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。器官別大分類の胃腸障害に分類される TEAE が 7 例（24.1%）で 14 件認められた。胃腸障害に分類される事象として嘔吐が最も多く 5 例（17.2%）に認められた。腹痛

（3 件）及び悪心（2 件）の TEAE が各 2 例（6.9%）に報告された。

全体で、過敏症、アナフィラキシー反応及び重症皮膚副作用の 3 つの SMQ に該当する TEAE が 9 例で 15 件認められた。注記：PT は複数の SMQ に分類することができる。そのため、同じコードの事象が認められた被験者では、当該 PT が両方の SMQ（過敏症及びアナフィラキシー反応）に存在した。SMQ の過敏症に該当する TEAE が 6 例（20.7%）で 9 件認められ、SMQ のアナフィラキシー反応に該当する TEAE が 6 例（20.7%）で 9 件認められた。SMQ の重症皮膚副作用に該当する TEAE は認められなかった。これらの TEAE は軽度又は中等度に分類され、治験薬投与と関連のあるものはなかった。過敏症に該当する事象は主に限局性で、皮膚症状に限られた。本試験において、アナフィラキシーの症例は認められなかった。

治験薬投与下で発現し、治験薬投与と関連のある臨床検査値の変化は認められなかった。肝機能検査値に 1 件の臨床的に意味のある変化が認められ、治験薬投与と関連なしと判断された TESAE である急性肝炎に関連していた。バイタルサインへの影響、並びに WHO の子ども成長基準（World Health Organization Child Growth Standards）に基づく身長及び体重の正常な発達への障害は認められなかった。

心臓関連の TEAE は報告されず、QT に臨床的に意味のある所見は認められなかった。Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）、PR 間隔及び QRS 時間に臨床的に重要な延長は認められなかった。450 msec を超える QTcF は認められず、QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec を超える被験者はいなかった。SMQ の TdP/QT 延長に該当する PT はなく、動悸及び痙攣発作の事象は報告されなかった。

有効性の結果：

ベロトラルスタットカプセル剤 150 mg（コホート 1）又は経口顆粒剤（コホート 2、3 及び 4）を投与した被験者において、Week 12（パート 1）までの HAE 発作の発現頻度は低く、有効性のモニタリングを行ったパート 2 を通して（Week 48 まで）持続した。有効性の解析は記述的に行ったが、投与中の被験者では標準治療投与と比べて疾患による負担が軽減したことがデータから一貫して示され、発作の発現頻度の低下（SOC 期は 0.955 回/月に対し、パート 1 では 0.333 回/月、パート 1 及び 2 では 0.417 回/月）、HAE 症状の発現日数の割合の低下（SOC 期は 9%に対し、パート 1 では 2%、パート 1 及び 2 では 3%）、対症的治療を要した発作の発現割合の低下（SOC 期は 0.691 回/月に対し、パート 1 では 0.295 回/月、パート 1 及び 2 では 0.169 回/月）及び HAE 症状管理のための医療機関の受診を要した発作割合の減少［SOC 期は 22 回の発作（16.3%）に対し、パート 1 では 3 回の発作（6.0%）、パート 1 及び 2 では 9 回の発作（5.6%）］が示された。SOC 期には被験者の 3.4%が無発作であったが、ベロトラルスタットを投与した被験者の 41.4%がパート 1 を通して無発作、17.2%がパート 2 を通して無発作であった。本試験のパート 1 及び 2 で認められた傾向は、すべてのコホート及び検討した投与量を通して一貫しており、本試験に組み入れた年齢及び体重範囲の全体を通して同程度の有効性が示された。ベロトラルスタットに対する不満（効果不十分と感じられたことによる投与中止）は少なく、Week 48 までにこの理由で投与を中止したのは 1 例（3.4%）のみであった。

嗜好性の結果：

22 例（コホート 2 の 9 例、コホート 3 の 9 例及びコホート 4 の 4 例）がベロトラルスタット経口顆粒剤の許容性／嗜好性を評価した。評価可能なコホートにおいて、ベロトラルスタット経口

顆粒剤の許容性／嗜好性は中程度と報告され、TASTY スコアの中央値は 3.0 であった。

結論：

Week 48 中間解析のデータカットオフ日である 2025 年 3 月 24 日時点の結論は、以前に報告された結論（2024 年 9 月 11 日の中間解析のデータカットオフ日時点でのデータに基づく）と同様であり、以下のとおりであった：

- ベロトラルスタットの濃度データの収集は、以降の母集団 PK 解析（BCX7353-MS-002 として報告）を可能とするのに足る確実なものであった。
- ベロトラルスタットの曝露量は、コホート 2 とコホート 3 で同程度であり、コホート 1 ではやや高かった。ベロトラルスタットの定常状態 C_{max} 及び AUC_{0-6} の値は、コホート 2 とコホート 3 で同程度であり、コホート 1 ではやや高かった。本試験で算出したいくつかの PK パラメータは、対照の成人集団との比較を行った（BCX7353-MS-003）。
- 12 歳未満の小児集団において、ベロトラルスタットは安全かつ良好な忍容性を示し、29 例において安全性シグナルは認められなかった。治験薬投与と関連のある TEAE が計 4 件（PT：悪心、頭痛、嘔吐及び体重増加）報告され、いずれも治験薬投与の中止又は中断に至らなかった。治験薬投与と関連のある臨床的に重要な Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常、治験薬投与と関連のある TESAE 及び死亡は報告されなかった。安全性プロファイルは、成人及び青少年を対象としたベロトラルスタットの過去の試験で認められたものと一致していた。
- 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該当する治験薬投与と関連のある TEAE は認められなかった。
- 肝機能検査値に、ベロトラルスタット投与と関連のある臨床的に意義のある上昇は認められなかった。
- 臨床的に重要な又は持続的な QTc 延長は認められなかった。450 msec を超える QTcF は認められず、QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec を超える被験者はいなかった。SMQ の TdP/QT 延長に該当する PT はなく、動悸及び痙攣発作の事象は認められなかった。
- 有効性の結果は、すべてのコホート及び検討した投与量を通じて概ね一貫していた。
- 嗜好性はこの集団において許容されるものであり、投与中止の原因とはならなかった。

本試験で得られた成績は、ベロトラルスタットに関して過去に成人及び 12 歳以上の小児で報告された成績と一致しており、新たな安全性所見は認められなかった。ベロトラルスタットのリスク・ベネフィット評価は、この集団においても肯定的であった。304 試験の結果は、2 歳以上の患者における HAE 発作抑制のための効果的、安全かつ忍容性が良好な治療薬としてベロトラルスタットを使用することを支持するものであった。