

遺伝性血管性浮腫(HAE)における Deucricitibantと標準治療の比較

Akio Tanaka (広島大学皮膚科)、
Danny M. Cohn、Marc A. Riedl、
Maggie Chen、Peng Lu、Joan Mendivil

第74回日本アレルギー学会学術大会
東京、2025年10月24日～26日

利益相反の開示

A.T.: CSL Behring, Maruho, Otsuka, Sanofi, Tanabe-Mitsubishi, Torii; **D.M.C.:** Astria, BioCryst, CSL Behring, Ionis, Intellia, KalVista, Otsuka, Pharvaris, Takeda; **M.A.R.:** Astria, BioCryst, BioMarin, Celldex, CSL Behring, Cycle Pharma, Grifols, Intellia, Ionis, KalVista, Novartis, Pharming, Pharvaris, Sanofi-Regeneron, Takeda; **M.C., P.L., J.M.:** Pharvaris従業員(株式保有)

謝辞: メディカルライティングサービスはEnvision Pharma社のHolly Richendrfer, PhD, CMPPが担当し、Pharvaris社が資金を提供した。

RAPIDe-2試験は、Pharvaris社が治験依頼者の臨床試験である。ClinicalTrials.gov識別子: NCT05396105

背景

- **現在の標準治療:** 遺伝性血管性浮腫 (HAE) 発作に対するオンデマンド治療の選択肢は注射によるものであるが¹⁻⁵、これはHAE患者にとって負担であり、しばしば発作の治療が遅れたり、見送られたりすることにつながる。⁶⁻¹⁰
- **アンメットニーズ:** 経口オンデマンド治療の選択肢は有効かつ忍容性良好であり、迅速かつ慎重な投与を可能にすることで治療負担を軽減することができる。¹⁰
- **Deucricitibant:** ブラジキニンB2受容体に対する非常に強力な特異的拮抗薬であり、HAE発作の予防とオンデマンド治療を目的として開発中の経口投与薬である。¹¹⁻¹⁸
- **知識ギャップ:** これまでのところ、HAE発作のオンデマンド治療のためのdeucricitibant即時放出性カプセルと標準治療を比較する臨床試験は実施されていない。

HAE: 遺伝性血管性浮腫。1. Berinert® (添付文書)、<https://labeling.cslbehring.com/pi/us/berinert/en/berinert-prescribing-information.pdf>。アクセス日: 2025年9月29日。2. Cinryze® (製品特性概要書)、https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinryze-epar-product-information_en.pdf。アクセス日: 2025年9月29日。3. Firazyr® (添付文書)、https://www.shirecontent.com/PI/PDFs/Firazyr_USA_ENG.pdf。アクセス日: 2025年9月29日。4. Kalbitor® (添付文書)、https://www.shirecontent.com/PI/PDFs/Kalbitor_USA_ENG.pdf。アクセス日: 2025年9月29日。5. Ruconest® (添付文書)、https://www.ruconest.com/wp-content/uploads/Ruconest_PI_Apr2020.pdf。アクセス日: 2025年9月29日。6. Betschel SD, et al. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2024;20:43. 7. Christiansen S, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2025;134(5):570-579. 8. Center for Biologics Evaluation and Research. The voice of the patient - hereditary angioedema. 米国食品医薬品局、2018年5月。<https://www.fda.gov/media/113509/download>。アクセス日: 2025年9月29日。9. Betschel SD, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11:2315-23. 10. Covella B, et al. *Future Pharmacol.* 2024;4:41-53。<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04618211>。アクセス日: 2025年9月29日。11. Maurer M, et al. 発表場所: 米国アレルギー・喘息・免疫学会 (AAAAI)、2022年2月25~28日、米国テキサス州サンアントニオ。<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05396105>。アクセス日: 2025年9月29日。12. Maurer M, et al. 発表場所: 米国アレルギー・喘息・免疫学会 (AAAAI)、2022年2月25~28日、米国テキサス州サンアントニオ。<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06343779>。アクセス日: 2025年9月29日。13. Aygören-Pürsün E, et al. 発表場所: 欧州アレルギー臨床免疫学会 (EAACI)、2024年5月31日~6月3日、スペイン、バレンシア。<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05047185>。アクセス日: 2025年9月29日。14. Aygören-Pürsün E, et al. 発表場所: 欧州アレルギー臨床免疫学会 (EAACI)、2024年5月31日~6月3日、スペイン、バレンシア。<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06669754>。アクセス日: 2025年9月29日。15. Aygören-Pürsün E, et al. 発表場所: 欧州アレルギー臨床免疫学会 (EAACI)、2024年5月31日~6月3日、スペイン、バレンシア。<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06669754>。アクセス日: 2025年9月29日。16. Aygören-Pürsün E, et al. 発表場所: 欧州アレルギー臨床免疫学会 (EAACI)、2024年5月31日~6月3日、スペイン、バレンシア。<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05047185>。アクセス日: 2025年9月29日。17. Aygören-Pürsün E, et al. 発表場所: 欧州アレルギー臨床免疫学会 (EAACI)、2024年5月31日~6月3日、スペイン、バレンシア。<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06669754>。アクセス日: 2025年9月29日。18. Aygören-Pürsün E, et al. 発表場所: 欧州アレルギー臨床免疫学会 (EAACI)、2024年5月31日~6月3日、スペイン、バレンシア。<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06679881>。アクセス日: 2025年9月29日。

目的

- HAE発作をdeucricitibant即時放出性カプセルで治療した場合の臨床試験コホートの転帰を、標準治療で治療した場合の観察研究コホートの転帰と比較する。

方法

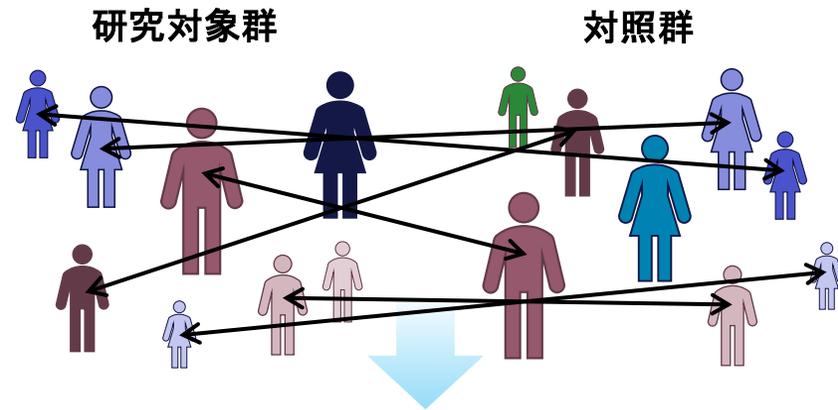
- 傾向スコアマッチング(PSM)法¹: HAE発作をdeucricitibant即時放出性カプセルで治療する臨床試験(RAPIDe-2試験)コホート²と、標準治療で治療する混合法のリアルワールド観察研究コホート³の臨床転帰を比較するために用いる。³

HAE: 遺伝性血管性浮腫、PSM: 傾向スコアマッチング。1. Rosenbaum PR, Rubin DB. *Biometrika*. 1983;70(1):41-55. 2. RAPIDe-2. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05396105>. アクセス日: 2025年9月29日。3. Mendivil J, et al. 発表場所: 蕁麻疹国際診療センター(UCARE)、2023年12月7~9日、ブラジル、サンパウロ

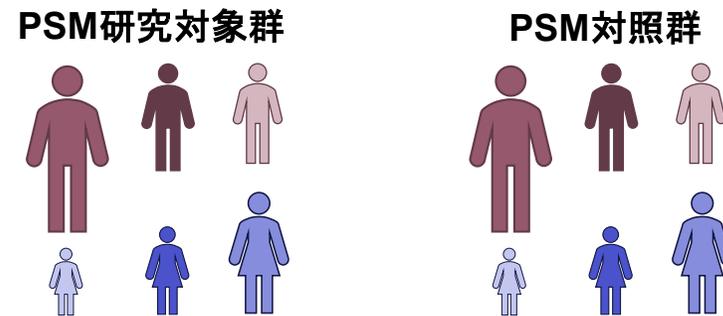
傾向スコアマッチング (PSM) 法の概要

- 非介入試験で使用される統計的手法で、無作為化が不可能な場合に直接比較をシミュレートすることで、実験的無作為化を模倣することを目的とする。¹
- 目的は、傾向スコアを用いて被験者の特性を一致させることにより、投与群と潜在的対照群で観察された差のバランスをとることである。¹
- 性別、年齢、疾患の型など、ベースライン特性が類似している被験者を、研究対象群と対照群でマッチングさせ、その後、PSM群間で転帰を比較する。¹
- PSMは、多発性硬化症など他の疾患の比較解析に用いられている。²

性別、年齢、疾患の型など、ベースライン特性が類似している被験者を、研究対象群と対照群でマッチングさせる。



その後、PSM研究対象群とPSM対照群で転帰を比較する。



データソース

- **RAPIDe-2試験(NCT05396105)¹**: 実施中の、HAE発作の治療を目的とした deucricribant即時放出性カプセルの2パートからなる第2/3相非盲検継続投与試験。
 - HAE発作の再発に対するdeucricribant即時放出性カプセルの長期投与の転帰を評価する。
- **混合法研究²**: HAE発作の治療を目的とした標準治療の観察研究。
 - 患者報告アウトカム(PRO)を用いて、Deucricribant即時放出性カプセルのオンデマンド治療臨床試験を評価した。
 - 標準治療で発作を治療したHAE患者の臨床転帰を評価した。

PSMのデータソース及び試験パラメータ

	RAPIDe-2試験 ¹	混合法研究 ²
試験の種類	臨床試験	観察研究
データ収集日	2022年12月28日～2024年12月18日	2022年11月20日～2023年4月17日
HAE発作の治療	Deucricitbant即時放出性カプセル10 mg、20 mg、30 mg	標準治療(イカチバント、C1阻害剤など)
主な選択基準	HAE 1型又は2型の18歳以上の被験者	HAE 1型又は2型の16歳以上の被験者
試験の評価項目/目的	<p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> TEAE、臨床検査、バイタルサイン及びECG所見を含む安全性。 <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 症状緩和発現までの時間: PGI-Cが、投与後連続する2つの時点で、「A little better (少し改善)」以上であること。^a 症状の大幅な緩和までの時間: PGI-Cが、投与後連続する2つの時点で「better (改善)」以上であること。^a 発作の重症度低下までの時間: PGI-Sが、連続する2つの時点で、投与前から1レベル以上低下すること。^a 消失を達成した発作の割合: 投与後のPGI-S評価が「None (なし)」であること。 	<p>主要目的</p> <ul style="list-style-type: none"> PRO評価から収集した結果間の関係及び相関を探索する。 HAE発作中に患者が呈した主な症状に関連する所見を作成し、PRO尺度の内容の妥当性を裏付ける。 患者の理解及び解釈を確認するため、PRO尺度の認知に関する報告を行う。 HAE発作症状における、患者が感じた臨床的に意味のある変化に関する知見を得る。
PRO評価	PGI-C、PGI-S及びAMRA	
PSM解析評価項目	PGI-Cが「A little better (少し改善)」以上と定義される症状緩和発現までの時間 PGI-Cが「Better (改善)」以上と定義される大幅な症状緩和までの時間 PGI-Sが、1レベル以上改善したと定義される発作の重症度低下までの時間 PGI-Sが「None (なし)」と定義される発作消失までの時間	

AMRA: 血管性浮腫症状評価スケール、ECG: 心電図、HAE: 遺伝性血管性浮腫、PGI-C: 患者による全般的印象度評価、PGI-S: 患者による全般的重症度評価、PRO: 患者報告アウトカム、PSM: 傾向スコアマッチング、TEAE: 治験薬投与下で発現した有害事象。^a ただし、最終規定時点(48時間)において、最終時点から12時間以内にレスキュー薬を使用しなかった場合。

1. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05396105>. アクセス日: 2025年9月29日。2. Mendivil J, et al. 発表場所: UCARE、2023年12月7～9日、ブラジル、サンパウロ。

PRO評価

- HAE発作中、両試験の被験者は3つのPRO評価を完了した。



- いずれの試験(研究)でも、PRO評価は、投与前、投与後4時間まで1時間ごとに記入し、その後8、12、24及び48時間時点に記入する。

AMRA: 血管性浮腫症状評価スケール、HAE: 遺伝性血管性浮腫、PGI-C: 患者による全般的印象度評価、PGI-S: 患者による全般的重症度評価、PRO: 患者報告アウトカム。1. Cohn DM, et al. *Clin Transl Allergy*. 2023;e12288. 2. Mendivil J, et al. 発表場所: UCARE、2023年12月7~9日、ブラジル、サンパウロ。3. Myles PS, Urquhart N. *Anaesth Intensive Care*. 2005;33(1):54-8.

PSM解析パラメータ

- **投与までの時間**: 混合法研究の被験者全員について入手できたわけではなかったため、マッチングパラメータには含めなかった。
 - ただし、RAPIDe-2試験で治験薬投与の対象となるには、1つ以上の発作症状(皮膚疼痛、皮膚腫脹、腹痛)がAMRAスコア30以上に達しなければならなかった。
- **Kaplan-Meier推定値**: 各評価項目について、HAE発作をdeucricitibant即時放出性カプセルで治療するRAPIDe-2試験コホートと標準治療で治療する混合法研究コホートを比較することにより算出した。

	特定の発作	マッチングアルゴリズム	マッチさせた被験者特性
ベースケース	最初の連続10回の発作	キャリパー = 0.5を伴う最近傍マッチング(1:1)の場合	性別、年齢、ベースライン時の発作の重症度 ^a 、及び正確な発作の主要部位
感度分析1	最初の連続10回の発作	キャリパー = 0.5を伴う最近傍マッチング(1:1)の場合	性別、年齢、及びベースライン時の発作の重症度 ^a
感度分析2	最大10回の発作を無作為に選択	キャリパー = 0.5を伴う最近傍マッチング(1:1)の場合	性別、年齢、及びベースライン時の発作の重症度 ^a
感度分析3	最初の連続10回の発作	キャリパー = 0.5を伴う最近傍マッチング(最適比)の場合	性別、年齢、及びベースライン時の発作の重症度 ^a

AMRA: 血管性浮腫症状評価スケール、HAE: 遺伝性血管性浮腫、PSM: 傾向スコアマッチング。^a: AMRAスコアにより定義。

治験対象集団

混合法研究：成人29例で報告された喉頭以外のHAE発作に対するオンデマンド治療(N=98)^a

治療	発作発現時に服用 n(%) ^b	追加投与として服用 n(%) ^b	追加の新たな治療として服用 n(%) ^b
イカチバント	59 (60.2)	8 (8.2)	0 (0)
血漿由来C1-INH	22 (22.5)	0 (0)	0 (0)
遺伝子組換えC1-INH	9 (9.2)	2 (2.0)	0 (0)
その他 ^c	9 (9.2)	4 (4.1)	6 (6.1)

- RAPIDe-2試験パートAの最終データには、438件の喉頭以外の発作を報告した18例が含まれた。発作は全てdeucricribant即時放出性カプセルで治療した。

- 混合法研究には、2022年11月20日から2023年4月17日までに97件の喉頭以外の発作を報告した29例が含まれた。全ての発作が治療され、最も多く報告された薬剤はイカチバント(60.2%)及びC1阻害剤(31.7%)であった。

C1-INH: C1阻害薬、HAE: 遺伝性血管性浮腫。^a 被験者は各発作発現時に、追加投与(イカチバント2回投与など)として、又は新たな治療(イカチバント及びジフェンヒドラミンなど)を追加のいずれかとして複数の薬剤を服用できる。

^b この表に示す計98件の喉頭以外の発作に基づき算出した割合。^c その他の治療にはトラネキサム酸(n=6)、ジフェンヒドラミン(n=1)及びラナデルマブ(n=1)があり、1件は記載されていない。

マッチング後のベースライン特性

- ベースライン特性はコホート間で概ね同様であった。

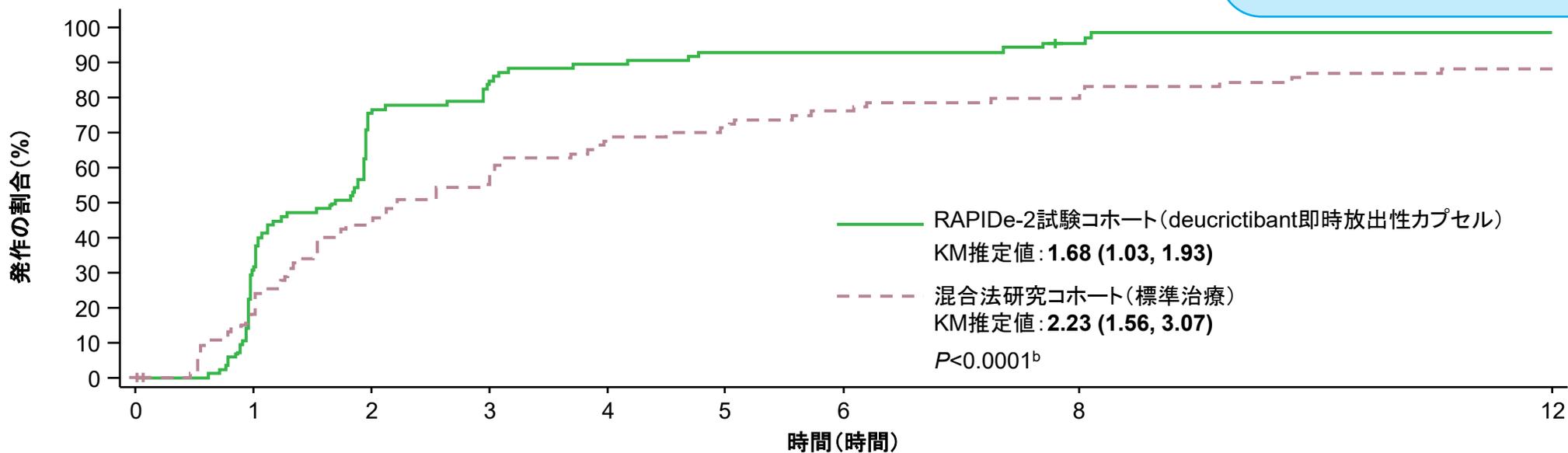
	RAPIDe-2試験コホート (Deucricitibant 即時放出性カプセル)	混合法研究コホート (標準治療)
被験者、n	18 ^a	29
被験者1人あたりの治療した発作、平均値(最小値、最大値)	24.3 (3、78)	3.3 (1, 9)
年齢、平均値(最小値、最大値)	43.3 (22、73)	41.0 (18, 70)
性別:女性、n(%)	12 (66.7)	20 (69.0)
民族:非ヒスパニック系、n(%)	14 (77.8)	28 (96.6)
HAEの型、n(%)		
HAE 1型	16 (88.9)	28 (96.6)
HAE 2型	2 (11.1)	-
C1-INH正常HAE	-	1 (3.4)

C1-INH: C1阻害剤、HAE: 遺伝性血管性浮腫、max: 最大値、min: 最小値。^a RAPIDe-2試験パートAの1例は、傾向スコアをマッチさせた検体の解析にマッチさせる発作がなかったため、表から除外した。

イベント発現までの期間中央値 (95%CI) のKaplan-Meier推定値、PSMベースケース解析^a

症状緩和発現までの時間
RAPIDe-2: 1.68時間
標準治療: 2.23時間

PGI-Cが「A little better (少し改善)」以上と定義される症状緩和発現までの時間



リスクのある人数:

RAPIDe-2試験コホート
 (Deucricitibant即時放出性カプセル):

混合法研究コホート (標準治療):

	0	1	2	3	4	5	6	8	12
RAPIDe-2試験コホート (Deucricitibant即時放出性カプセル):	59	21	14	9	6	6	3	1	
混合法研究コホート (標準治療):	68	47	37	27	24	20	17	10	

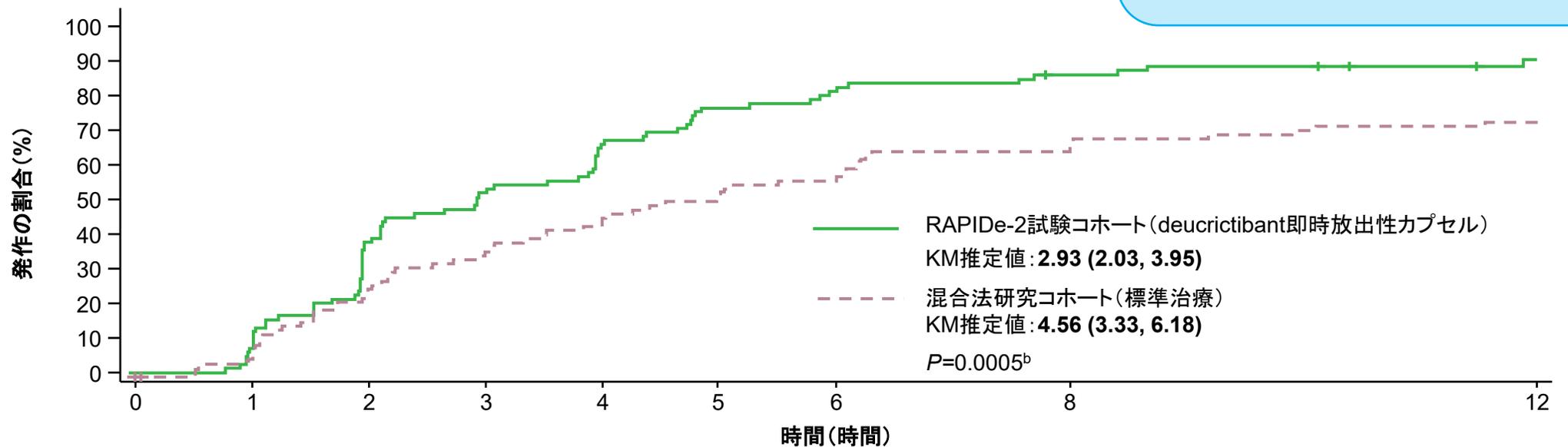
AMRA: 血管性浮腫症状評価スケール、CI: 信頼区間、KM: Kaplan-Meier、PGI-C: 患者による全般的印象度評価、PSM: 傾向スコアマッチング。両コホートともN=85。

^a パラメータ: 各被験者について、最初の連続した10回の発作を選択した。キャリパー = 0.5で1:1の最近傍マッチングを用いた。被験者を性別、年齢、ベースライン時の発作の重症度 (AMRAスコアで定義) 及び発作の正確な主要部位でマッチングさせた。^b 名目上のp値はログランク検定から算出し、調整も事前指定もしていない。

イベント発現までの期間中央値 (95%CI) のKaplan-Meier推定値、PSMベースケース解析^a

PGI-Cが「Better (改善)」以上と定義される大幅な症状緩和までの時間

症状の大幅な緩和までの時間:
RAPIDe-2: 2.93時間
標準治療: 4.56時間



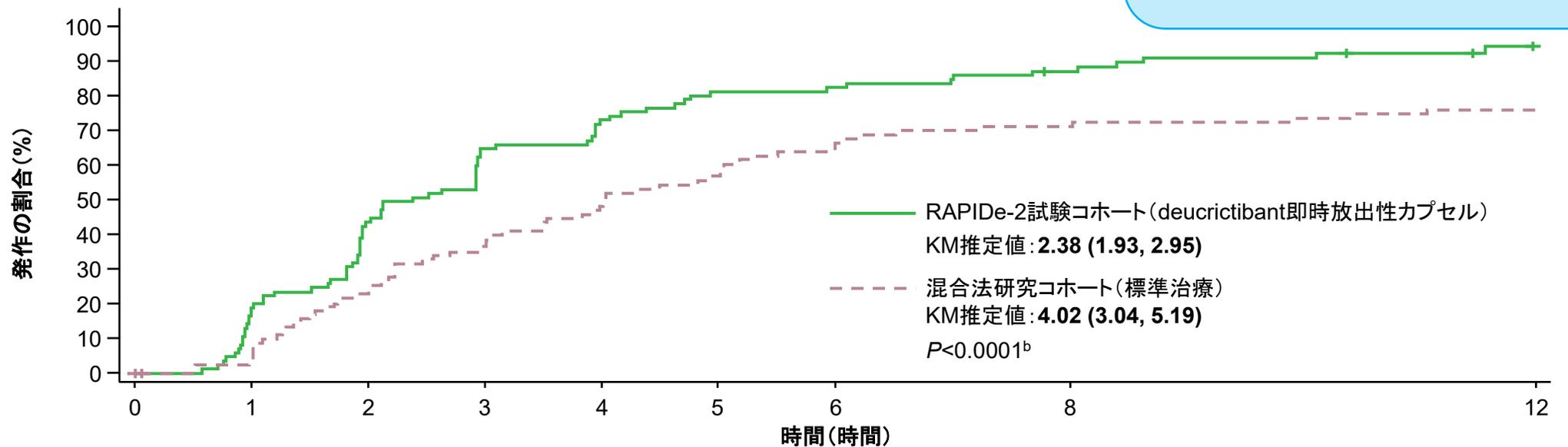
リスクのある人数:	0	1	2	3	4	5	6	8	12
RAPIDe-2試験コホート (deucricitibant即時放出性カプセル):	79	53	41	30	20	16	11	5	
混合法研究コホート (標準治療):	79	64	54	47	40	36	29	22	

AMRA: 血管性浮腫症状評価スケール、CI: 信頼区間、KM: Kaplan-Meier、PGI-C: 患者による全般的印象度評価、PSM: 傾向スコアマッチング。両コホートともN=85。
^a パラメータ: 各被験者について、最初の連続した10回の発作を選択した。キャリパー = 0.5で1:1の最近傍マッチングを用いた。被験者を性別、年齢、ベースライン時の発作の重症度 (AMRAスコアで定義) 及び発作の正確な主要部位でマッチングさせた。^b 名目上のp値はログランク検定から算出し、調整も事前指定もしていない。

イベント発現までの期間中央値 (95%CI) のKaplan-Meier推定値、PSMベースケース解析^a

PGI-Sが、1レベル以上改善したと定義される発作の重症度低下までの時間

発作の重症度低下までの時間
RAPIDe-2: 2.38時間
標準治療: 4.02時間



リスクのある人数:

RAPIDe-2試験コホート
 (Deucricitibant即時放出性カプセル):

混合法研究コホート (標準治療):

	0	1	2	3	4	5	6	8	12
RAPIDe-2試験コホート (Deucricitibant即時放出性カプセル):		71	48	30	23	16	15	10	2
混合法研究コホート (標準治療):		81	64	53	43	36	30	24	20

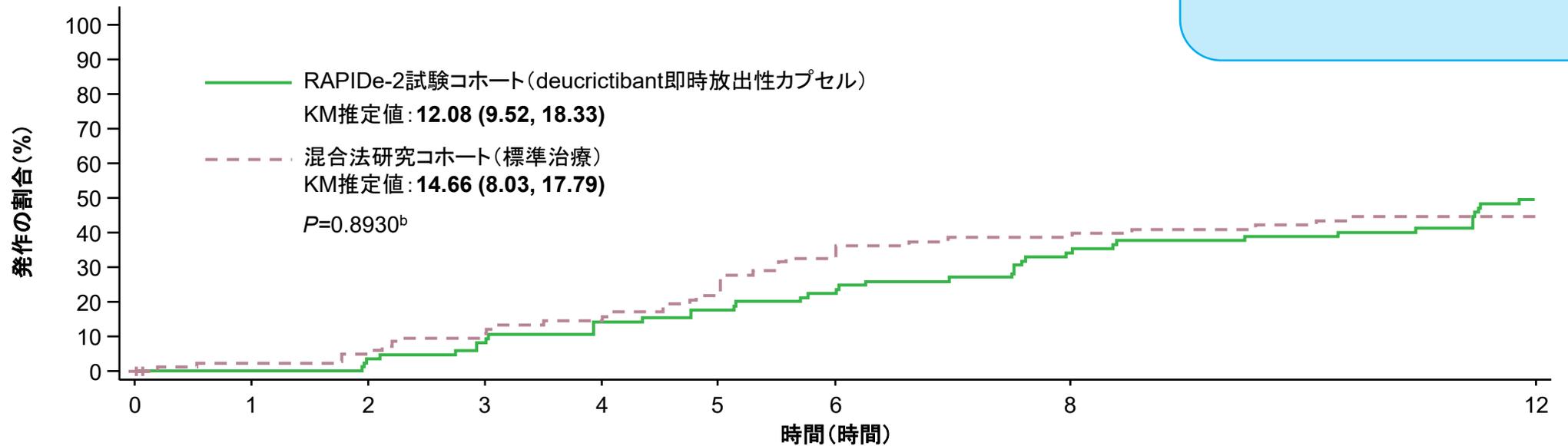
AMRA: 血管性浮腫症状評価スケール、CI: 信頼区間、KM: Kaplan-Meier、PGI-S: 患者による全般的重症度評価、PSM: 傾向スコアマッチング。両コホートともN=85。

^a パラメータ: 各被験者について、最初の連続した10回の発作を選択した。キャリパー = 0.5で1:1の最近傍マッチングを用いた。被験者を性別、年齢、ベースライン時の発作の重症度 (AMRAスコアで定義) 及び発作の正確な主要部位でマッチングさせた。^b 名目上のp値はログランク検定から算出し、調整も事前指定もしていない。

イベント発現までの期間中央値(95%CI)のKaplan-Meier推定値、PSMベースケース解析^a

PGI-Sが「None(なし)」と定義される発作消失までの時間

発作消失までの時間
 RAPIDe-2: 12.08時間
 標準治療: 14.66時間



リスクのある人数:

RAPIDe-2試験コホート (Deucrichtibant即時放出性カプセル):	85	82	78	73	70	66	56	43
混合法研究コホート(標準治療):	81	79	74	71	65	56	51	46

AMRA: 血管性浮腫症状評価スケール、CI: 信頼区間、KM: Kaplan-Meier、PGI-S: 患者による全般的重症度評価、PSM: 傾向スコアマッチング。両コホートともN=85。
^a パラメータ: 各被験者について、最初の連続した10回の発作を選択した。キャリパー = 0.5で1:1の最近傍マッチングを用いた。被験者を性別、年齢、ベースライン時の発作の重症度 (AMRAスコアで定義) 及び発作の正確な主要部位でマッチングさせた。^b 名目上のp値はログランク検定から算出し、調整も事前指定もしていない。

結論

- この傾向スコアマッチング解析から、deucricitbant即時放出性カプセルを投与した臨床試験のHAE患者コホートは、混合法のリアルワールド観察研究で標準治療を行ったコホートと比較して、PGI-C及びPGI-Sに基づく評価でより良好な転帰を示したエビデンスが得られた。

臨床試験でdeucricitbantを投与したコホートと
混合法観察研究で標準治療を受けたコホート



1.68時間 対
2.23時間

PGI-Cで測定した
症状緩和発現
までの時間中央値



2.93時間 対
4.56時間

PGI-Cで測定した
大幅な症状緩和までの時間中央値



2.38時間 対
4.02時間

PGI-Sで測定した
発作の重症度低下までの時間中
央値