



遺伝性血管性浮腫の急性発作治療薬 セベトラルスタット（エクテリー[®]錠 300 mg） 開発の経緯と臨床試験成績

長谷川 輝¹⁾／橋本 貴²⁾

● 要旨

遺伝性血管性浮腫（Hereditary Angioedema : HAE）は、皮下組織や粘膜組織の再発性浮腫を特徴とし、喉頭浮腫など致死的リスクを伴う希少疾患である。本稿では、HAE 急性発作に対する世界初の経口急性発作時（オンデマンド）治療薬として承認・薬価収載されたセベトラルスタットの、開発の経緯と臨床試験成績を概説する。HAE では、カリクレイン・キニン系の制御不全によりブラジキニンが過剰に産生され、血管透過性亢進を介して浮腫が生じる。セベトラルスタットは血漿カリクレイン活性を阻害することで、ブラジキニン産生を抑制する。HAE 急性発作における発現時期、部位、重症度は、患者間のみならず同一患者においても予測不能である。急性発作治療は症状の負担を最小限に抑え、患者の生活に支障をきたさないように、発作後できるだけ早期に浮腫の進行を止めることが重要である。また、急性発作への早期治療介入は、浮腫症状の早期緩和と重症化抑制、発作の早期消失に寄与することがわかっている。そのため、国内外のガイドラインにおいて、すべての発作に対して可能な限り早期に治療介入することが推奨されている。しかし、実臨床では医療アクセス、自己投与環境、携行性、投与経路・手技に関する負担などが治療開始時期に影響することが指摘されており、早期治療の実現に対するアンメット・メディカル・ニーズが存在する。国際共同第Ⅲ相試験（KONFIDENT 試験）では12歳以上のⅠ型またはⅡ型 HAE 患者136名が登録され、少なくとも1回試験薬を投与した110例、264発作を対象に有効性および安全性が評価された。発作発現から初回投与までの時間の中央値は41分で、25%は6分以内に投与を開始していた。12時間以内での症状緩和開始までの中央値（四分位範囲）は、セベトラルスタット300 mg 群1.61時間（0.78-7.04）、600 mg 群1.79時間（1.02-3.79）であり、プラセボ群6.72時間（1.34-12 超）と比較して有意な短縮が示された（300 mg 群： $p < 0.001$ ，600 mg 群： $p = 0.001$ ，それぞれ Gehan スコア変換検定，検証的な解析結果）（本邦での承認用量は300 mg）。投与後に発現した有害事象の発現率は、300 mg 群で19.8%、600 mg 群で15.1%であり、プラセボ群は20.5%であった。さらに、国際共同第Ⅲ相継続試験（KONFIDENT-S 試験）では、反復使用下での安全性および有効性に関する情報が蓄積されている。以上のことから、セベトラルスタットは、HAE 急性発作治療におけるアンメット・メディカル・ニーズを充たす治療薬として期待される。

キーワード：遺伝性血管性浮腫，オンデマンド治療，セベトラルスタット，血漿カリクレイン，早期治療

1 はじめに

遺伝性血管性浮腫（Hereditary Angioedema : HAE）は、皮膚・粘膜，消化管，気道などに反復性の血管性浮腫発作をきたす希少な常染色体顕性遺

伝性疾患である¹⁾²⁾。発作は予測不能に生じ、腹部発作では救急受診を要する場合があります、喉頭浮腫では窒息死に至る危険性がある²⁾³⁾。

HAE は C1-INH の欠損または機能不全に起因する HAE-C1-INH と、C1-INH 値が正常な HAE-nC1-

INH (HAE with normal C1-INH) に大別され、HAE-C1-INH は I 型 (約 85%) と II 型 (約 15%) に分類される²⁴⁾。近年では、第 XII 因子、プラスミノゲン、アンジオポエチン 1 などの遺伝子変異に起因する HAE-nC1-INH も認識されている^{5)~7)}。HAE の有病率は、HAE-C1-INH で 5 万人に 1 人、HAE-nC1-INH で 10 万人に 1 人と推定されている⁴⁾。本邦では潜在患者数が約 2,500 名と推計される一方、実際に把握されている患者数は約 400 ~ 500 名とされており⁸⁾⁹⁾、両者の間には乖離がある。疾患認知度の不足や他疾患との誤認により診断まで時間を要することに加え、約 25% は de novo 変異による孤発例であるため¹⁰⁾、家族歴の有無にかかわらず適切な鑑別が重要である。

HAE における浮腫形成にはブラジキニンが中心的に関与し、その産生はカリクレイン・キニン系を介して進行する (図 1A)¹¹⁾。活性化第 XII 因子 (FXIIa) は血漿プレカリクレインを血漿カリクレインへ活性化させ、血漿カリクレインは高分子キミノゲンを切断し、ブラジキニンを遊離させるとともに、第 XII 因子の活性化を促進して系を増幅する¹²⁾。健常時には C1-INH がこれらを制御しているが、HAE ではこの制御機構が機能不全に陥っているため、ブラジキニンの過剰産生を招く。過剰に放出されたブラジキニンが血管内皮細胞上のブラジキニン B2 受容体に結合すると、細胞間の密着結合が解離して血管透過性が亢進し、血漿成分が血管外へ漏出することで局所的な浮腫が誘発されると考えられている¹¹⁾¹³⁾。

HAE 急性発作は、四肢の腫脹、激しい腹痛や嘔吐を伴う消化器症状、顔面や生殖器の浮腫が繰り返され、通常 12 ~ 36 時間で悪化した後、2 ~ 5 日かけて軽減する^{14)~17)}。発作の部位、重症度、持続時間は患者間で異なるだけでなく、同一患者においても予測不能である。腹部症状は発作の最も一般的な症状であることが多く、発作ベースの解析では腹部症状のみからなる発作が全発作の 49% を占めたとする報告がある¹⁸⁾。腹部発作は強い疼痛や嘔吐を伴い、状況によっては救急受診を要することもある²⁾。喉頭浮腫は数時間で気道閉塞を起こす警戒すべき致命的イベントであり、未診断患者では死亡率は 30% に達するとされる³⁾。また、診断確定後であっても、生涯のうちに約半数の患者が少なくとも一度は喉頭浮腫を経験するという報告もある¹⁹⁾。こ

のように HAE は単なる機能障害にとどまらず、患者の生命を常に脅かす疾患である。

HAE の浮腫発作は、血漿成分の血管外漏出に起因する。急性発作時治療 (オンデマンド治療) 薬は漏出した血漿成分を回収するものではなく、ブラジキニン介在性の血管透過性を抑制することで薬効を発揮する。漏出した血漿成分は少しずつしか回収されないため、血漿成分の漏出時点 (浮腫症状の発現) で、可能な限り速やかに治療介入し、血管透過性を抑制することが重要である。実際、早期の治療介入が浮腫症状の早期緩和、症状の重症化抑制、発作消失までの時間短縮につながる事が報告されている^{20)~23)}。このことから、国内外のガイドラインでは、HAE の浮腫発作は可能な限り早急に治療すること、すべての発作について治療を考慮することを推奨している²⁴⁾。一方、早期治療の具体的な時間的定義は必ずしも一様ではなかったが、近年の国際 Delphi 研究では、HAE 急性発作に対する早期治療の目安として、発作発現後 60 分以内に治療を開始することが提案されている²⁴⁾。しかし、Christiansen らは、HAE 患者 94 名を対象にした調査において、最後の HAE 急性発作に対する平均治療開始までの時間は 3.8 時間 (標準偏差 : 6.3 時間) であり、1 時間以内に治療を受けた成人は 21.3% (17/80)、青年期は 7.1% (1/14) であると報告しており²⁵⁾、実臨床における早期治療の達成はなお不十分である可能性がある。

本邦では、オンデマンド治療薬として「遺伝性血管性浮腫の急性発作」を効能・効果とする乾燥濃縮人 C1 インアクチベーター製剤、ブラジキニン B2 受容体拮抗薬であるイカチバント酢酸塩が承認され、保険適用されている。これらの普及により、急性発作時の選択肢が整備され、患者による自己管理と早期介入の機会も拡大した。一方で、発作発現から投与までの時間は、医療機関へのアクセス状況、自己投与環境、携行性、投与経路・手技に関する習熟度、心理的負担など、複数の要因の影響を受けることが報告されている²⁵⁾。実際、Betschel らは、HAE 急性発作に対する治療遅延の要因として、治療薬を携帯していなかったこと (53.3%)、活動を中断して治療の時間を取れなかったこと (38.0%)、治療の準備をする時間がなかったこと (16.3%) などを報告しており²⁶⁾、早期治療の実現にはなお障壁が

残っていることを示した。近年複数の長期予防 (LTP) 薬が発売されたことにより、発作頻度・重症度が軽減され、患者負担が改善されている。しかし、Lochbaum らは、26 例中 16 例 (61.5 %) が LTP 下でも生じる発作、いわゆるブレイクスルー発作を経験していたことを報告している²⁷⁾。このように、LTP 下においても完全に発作を抑制することは難しく、発作コントロールはなお不十分な場合があり、ブレイクスルー発作に対する治療も用意しておく必要がある²⁸⁾。以上のことから、患者がどのような状況下にあっても発作を認識した時点で直ちにオンデマンド治療を開始できる新たな治療選択肢の拡充が求められてきた。

このような治療環境を踏まえ、日本で利用可能な既存のオンデマンド治療薬とは投与経路と作用機序が異なる HAE の急性発作治療薬として、経口血漿カリクレイン阻害薬であるセベトラルスタット (販売名: エクテリー[®]錠 300 mg) が開発された。本邦においては、希少疾病用医薬品の指定を受け、2025 年 12 月に「遺伝性血管性浮腫の急性発作」を効能・効果として製造販売承認され、2026 年 3 月 18 日に薬価収載・発売された。なお、日本における商業化に関するライセンス契約を 2025 年 4 月に科研製薬株式会社と締結した。本稿では、HAE 急性発作に対する新たなアプローチとして血漿カリクレイン阻害薬セベトラルスタットについて、その作用機序、薬理的・薬物動態学的特徴および主要な臨床試験の結果を概説し、本剤が担う臨床的意義について考察する。

2 作用機序

セベトラルスタットは、経口血漿カリクレイン阻害薬であり、血漿カリクレイン活性の阻害を介してカリクレイン・キニン系の活性化を抑制し、ブラジキニン産生を阻害する (図 1B)。以下に、本剤の作用機序について薬力学的検討結果を含めて整理する。

2.1 血漿カリクレイン阻害によるブラジキニン産生阻害

セベトラルスタットは血漿カリクレインのセリンプロテアーゼドメインにある基質 S1 ポケット内の Asp189 残基と相互作用する、新規の P1 グループを有しており、血漿カリクレイン活性を競合的かつ

可逆的に阻害する。ヒト血漿より精製された血漿カリクレインに対する阻害定数 (K_i 値) は 3.02 nmol/L と報告されている。血漿カリクレイン活性が抑制されることにより、高分子キニノーゲンの特異的切断が抑制され、結果としてブラジキニンの遊離が抑制されると考えられる²⁹⁾。

薬力学的には、海外第 II 相試験 (KVD900-201)²⁹⁾ パート 1 において、HAE 患者の間欠期に本剤 600 mg を単回投与した際、患者由来血漿サンプルにおけるデキストラン硫酸 (DXS) 刺激による血漿カリクレイン活性は、投与後 15 分以内に 80% 以上、45 分後には 95% 以上の阻害が認められ、95% 以上の阻害は最終測定時点 (投与後 4 時間) にわたり維持された^{29),30)}。加えて、投与前血漿では DXS 刺激により高分子キニノーゲンがほぼ完全に枯渇し、切断型高分子キニノーゲンが増加したのに対し、投与後 15 分から 4 時間の血漿サンプルでは、DXS 刺激による高分子キニノーゲン枯渇から強く保護され、非刺激血漿と同等の切断型高分子キニノーゲンレベルを示した²⁹⁾。また、海外第 I 相試験 (KVD900-110) において、日本人健康成人 6 例にセベトラルスタット 300 mg を単回投与した際の血漿カリクレイン活性は、ベースラインから投与 15 分後に 47.3%、30 分後に 2.9%、6 時間後に 17.4% に低下した (図 2)³¹⁾。

2.2 血漿カリクレイン阻害による正のフィードバック機構阻害を介した FXIIa 生成の抑制

HAE の発作時には、接触相の活性化に伴い血漿カリクレインと第 XII 因子 /FXIIa が相互に活性化を促進することで、カリクレイン・キニン系の活性化が増幅される。すなわち、FXIIa が血漿プレカリクレインの活性化を促し、生成された血漿カリクレインがさらに第 XII 因子の活性化を促進するという正のフィードバックが形成され、それによってこの系の活性化が増幅される¹²⁾。

健康被験者の血漿サンプルを用いた検討²⁹⁾ では、DXS 刺激により血漿プレカリクレインが消費される一方、セベトラルスタット投与後 1 時間および 6 時間の血漿サンプルでは、DXS 刺激による血漿プレカリクレインが非刺激血漿の $82.7 \pm 4.4\%$ および $87.0 \pm 4.1\%$ にとどまり、投与前血漿と比較して DXS 刺激による血漿プレカリクレイン消費から保護されていた ($p < 0.005$, Dunnett 法による多

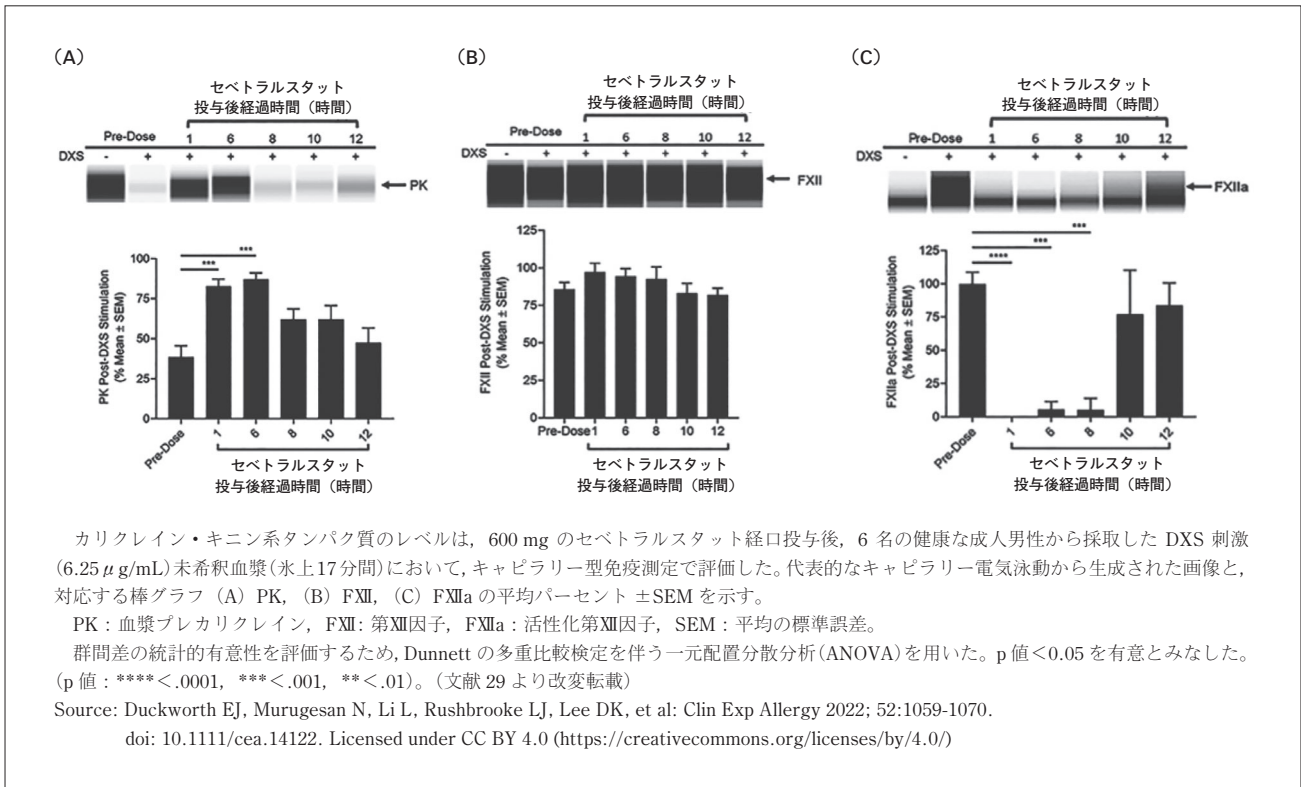


図3 経口投与されたセベトラルスタットがカリクレイン・キニン系タンパク質に及ぼす影響

重比較を行った一元配置分散分析) (図 3A)。また、セベトラルスタット投与後 1 時間および 6 時間の DXS 刺激血漿では、第 XII 因子保護の傾向が認められ (有意差なし) (図 3B)、さらに投与後 1, 6, 8 時間後に採取した血漿では、投与前血漿と比較して DXS 刺激による FXIIa の生成が 90% 以上減少した (p ≤ 0.001, Dunnett 法による多重比較を行った一元配置分散分析) (図 3C) と報告されている。これらの結果は、セベトラルスタットが血漿カリクレイン活性を阻害することにより、正のフィードバック機構の活性化を抑制する可能性を示唆する所見と考えられる。

2.3 標的選択性

セベトラルスタットは、血漿カリクレイン以外の複数のセリンプロテアーゼに対して選択性が高いことが特徴である。組織カリクレインや凝固・線溶系に関与する FXIIa, 活性化第 XI 因子, プラスミン, トロンビン等に対する阻害能 (IC50 値) は、血漿カリクレインに対する IC50 値と比較して 1,500 倍以上大きいと報告されている³²⁾。したがって、セベトラルスタットは血漿カリクレインへの選択性が高いことが示されており、他のセリンプロテアーゼに

対する阻害は限定的であることが報告されている。

3. 薬物動態

3.1 薬物動態プロファイル

日本人健康成人 (6 名) にセベトラルスタット 300 mg を単回投与した時、最高血漿中濃度 (Cmax) の幾何平均値は 2,830 ng/mL であり、最高血漿中到達時間 (Tmax) の中央値は 1.26 時間 (範囲: 0.55 ~ 1.75)、消失半減期 (T1/2) の平均値は 3.75 時間 (標準偏差: ± 1.75) であった³¹⁾。

海外第 I 相試験 (KVD900-101 試験) において、健康男性被験者にセベトラルスタット 600 mg を高脂肪食摂取後または空腹時に単回経口投与した時、高脂肪食摂取後では空腹時と比較して Cmax が約 17% 低下し、Tmax が 1.75 時間遅延した。空腹時に対する高脂肪食摂取後の AUC_{0-t} および AUC_{0-inf} の幾何最小二乗平均 (GLSM) 比 (90% 信頼区間) は、それぞれ 113.38% (103.51-124.20) および 106.92% (98.46-116.11) であり、90% 信頼区間は事前に設定された同等性範囲 (80.00 ~ 125.00%) 内であった³³⁾³⁴⁾。以上より、高脂肪食摂取後と空腹時で AUC によって評価される曝露量は同等性範囲内に

あることが示された。

海外第Ⅱ相試験 (KVD900-201 試験)³⁰⁾ のパート 1 では、HAE 急性発作の間欠期にセベトラルスタット 600 mg を単回投与した時の薬物動態が評価された。セベトラルスタットは経口投与後速やかに吸収され、15 分後に測定可能な血漿中濃度 (幾何平均値: 501 ng/mL) が確認され、Cmax (幾何平均値) は 6,080 ng/mL であった。Tmax の中央値は 1.00 時間 (範囲: 0.433 ~ 3.00), T1/2 の平均値は 1.56 時間 (標準偏差: ± 0.371) と報告されている³³⁾。

4. 国際共同第Ⅲ相試験 (KONFIDENT 試験: KVD900-301 試験)³⁵⁾

4.1 試験デザインと評価項目

セベトラルスタットの臨床的有効性および安全性を評価するため、12 歳以上のⅠ型またはⅡ型 HAE 患者 136 名を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (KONFIDENT 試験) が実施された。本試験は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3 剤クロスオーバー比較試験として計画され、各被験者は自身が経験した 3 回の発作に対して、セベトラルスタット 300 mg, 600 mg およびプラセボを各 1 回ずつ単回経口投与した。セベトラルスタットまたはプラセボの使用後に症状の悪化が認められる、あるいは希望する場合は、従来のオンデマンド治療を行うことが認められていた。主要評価項目は「12 時間以内での症状緩和開始までの時間」とし、重要な副次評価項目として「12 時間以内での発作の重症度低下までの時間」および「24 時間以内での発作の消失までの時間」が設定された。

4.2 被験者背景と発作特性

有効性解析集団 (FAS) 110 例における被験者背景では、年齢の中央値は 39.5 歳 [四分位範囲 (IQR): 25.0-49.0] で、女性が 60.0% を占めた。人種は白人が 83.6% と最多で、アジア人が 9.1% であった。HAE Ⅰ型が 91.8%, Ⅱ型が 8.2% であり、診断からの期間の中央値は 12 年 (IQR: 7-22) であった。長期予防療法 (LTP) 併用例は 24 例 (21.8%) で、内訳としてベロトラルスタット、ラナデルマブ、C1 インヒビター補充療法が含まれていた。

解析対象となった 264 発作における主な発作部位として、腹部が 43.2% と最も多く、次いで上肢 (手を含む) 28.8%, 下肢 (足を含む) 23.5%, 頭

部 / 顔面 / 頸部 11.0%, 胴体 5.7%, 性器 3.4%, 喉頭 / 咽頭は 3.0% であった。ベースラインの発作重症度は、軽度 42.8%, 中等度 38.6%, 重度または非常に重度 17.0% であり、重症度の分布は群間で同様であった。

4.3 有効性

有効性評価発作における発作発現から治験薬初回投与までの時間の中央値は 41 分 (IQR: 6-140) であり、全体の 25% は発作発現から 6 分以内に投与を開始していた。

主要評価項目および重要な副次評価項目において、セベトラルスタットはいずれもプラセボと比較して統計学的に有意な短縮が報告された (表 1)。主要評価項目である 12 時間以内での症状緩和開始までの時間の中央値 (IQR) は、セベトラルスタット 300 mg 群で 1.61 時間 (0.78-7.04), 600 mg 群で 1.79 時間 (1.02-3.79) であり、プラセボ群の 6.72 時間 (1.34-12 超) と比較して短縮が示された (300 mg 群: $p < 0.001$, 600 mg 群: $p = 0.001$, それぞれ Gehan スコア変換検定, 検証的な解析結果)。12 時間以内に症状緩和に達した発作のうち、300 mg 群の 93.9%, 600 mg 群の 95.8% において、2 回目の投与を行う前、あるいは追加投与なしであったと確認された。

重要な副次評価項目として、12 時間以内での発作の重症度低下までの時間の中央値 (IQR) は、300 mg 群で 9.27 時間 (1.53-12 超), 600 mg 群で 7.75 時間 (2.19-12 超) であり、プラセボ群の 12 時間超 (6.23-12 超) と比較して短縮が報告された (300 mg 群: $p = 0.004$, 600 mg 群: $p = 0.003$, それぞれ Gehan スコア変換検定, 検証的な解析結果)。24 時間以内での発作の完全消失までの時間の中央値 (IQR) は、300 mg 群で 24 時間超 (8.58-24 超), 600 mg 群で 24.00 時間 (7.54-24 超) であり、プラセボ群の 24 時間超 (22.78-24 超) と比較して短縮が示された (300 mg 群: $p = 0.002$, 600 mg 群: $p < 0.001$, それぞれ Gehan スコア変換検定, 検証的な解析結果)。投与 24 時間以内に完全消失に至った発作の割合は、300 mg 群で 42.5%, 600 mg 群で 49.5% であったのに対し、プラセボ群では 27.4% であった。

サブグループ解析を表 2 に示す。治療法別の解析では、オンデマンドのみのグループにおける 12

表1 国際共同第III相試験 (KONFIDENT 試験) における有効性評価

	セベトラルスタット 300 mg (N = 87)	セベトラルスタット 600 mg (N = 93)	プラセボ (N = 84)
主要評価項目			
12時間以内での症状緩和開始までの時間 ^a 中央値, 時間 (IQR) プラセボと比較した調整後 p 値 ^b	1.61 (0.78-7.04) < 0.001	1.79 (1.02-3.79) 0.001	6.72 (1.34-12 超) —
重要な副次評価項目			
12時間以内での重症度低下までの時間 ^c 中央値, 時間 (IQR) プラセボと比較した調整後 p 値 ^b	9.27 (1.53-12 超) 0.004	7.75 (2.19-12 超) 0.003	12 超 (6.23-12 超) —
24時間以内での完全な発作消失までの時間 ^d 中央値, 時間 (IQR) プラセボと比較した調整後 p 値 ^b 完全消失に至った発作割合 (%)	24 超 (8.58-24 超) 0.002 42.5	24.00 (7.54-24 超) < 0.001 49.5	24 超 (22.78-24 超) — 27.4

^a12時間以内の連続する2時点以上で PGI-C (変化に関する患者の全般的印象度) が「やや改善した」以上の評価。

^bGehan スコア変換検定, Bonferroni 調整による調整済み p 値, 検証的な解析結果。

^c12時間以内の連続する2時点以上で PGI-S (重症度に関する患者の全般的印象度) による評価が改善。

^d24時間以内に PGI-S による評価が「なし」。

IQR: 四分位範囲。

表2 国際共同第III相試験 (KONFIDENT 試験) におけるサブグループ解析結果

	セベトラルスタット 300 mg (N = 87)	セベトラルスタット 600 mg (N = 93)	プラセボ (N = 84)
12時間以内での症状緩和開始までの時間^a - 中央値, 時間 (IQR)			
発作時の重症度別 (PGI-S) ^a			
なし ^b /軽度	1.70 (0.78-3.47), n = 36	1.82 (1.08-3.97), n = 41	7.22 (2.04-12 超), n = 38
中等度	1.56 (0.78-7.95), n = 35	2.11 (1.30-5.94), n = 34	2.07 (1.30-12 超), n = 33
重度/非常に重度	1.41 (0.79-2.78), n = 14	1.51 (0.79-2.98), n = 18	12 超 (2.69-12 超), n = 13
統合された発作部位別			
粘膜 (腹部または喉頭/咽頭) ^c	1.29 (0.77-12 超), n = 36	1.32 (0.79-2.78), n = 44	5.90 (0.85-12 超), n = 40
皮下 (その他すべて) ^c	1.65 (0.98-2.78), n = 49	2.12 (1.30-9.04), n = 49	7.27 (1.78-12 超), n = 44
治療法別			
オンデマンドのみ	1.35 (0.78-6.54), n = 68	1.77 (1.02-3.79), n = 72	12 超 (1.32-12 超), n = 66
オンデマンド + LTP	1.85 (0.79-10.12), n = 19	2.03 (0.78-3.89), n = 21	4.71 (2.28-12 超), n = 18

^a300 mg 群の被験者2名は, 発作時の PGI-S スコアを報告しなかった。

^bプラセボ群の被験者2名は, 発作時の PGI-S 重症度が「なし」であった。

^c発作は粘膜または皮下のいずれかに分類された。

PGI-S: 重症度に関する患者の全般的印象度。

12時間以内での症状緩和開始までの時間の中央値 (IQR) は, 300 mg 群で 1.35 時間 (0.78-6.54), 600 mg 群で 1.77 時間 (1.02-3.79), プラセボ群で 12 時間超 (1.32-12 超) であった。一方, オンデマンドと LTP 併用グループでは, 300 mg 群で 1.85 時間 (0.79-10.12), 600 mg 群で 2.03 時間 (0.78-

3.89), プラセボ群で 4.71 時間 (2.28-12 超) であった。初回投与後 12 時間以内に従来のオンデマンド治療 [乾燥濃縮人 C1 インアクチベーター製剤 (静注) またはイカチバント酢酸塩] による追加治療を必要とした発作の割合は, 300 mg 群で 13.8%, 600 mg 群で 8.6%, プラセボ群で 25.0% であった。

表3 国際共同第Ⅲ相試験 (KONFIDENT 試験) における有害事象の概要

	セベトラルスタット 300 mg (N = 86)	セベトラルスタット 600 mg (N = 93)	プラセボ (N = 83)
全ての TEAE	17 (19.8)	14 (15.1)	17 (20.5)
投与後 3 日以内の TEAE (治験薬と関連あり)			
消化不良	1 (1.2)	0	0
吐き気	0	1 (1.1)	1 (1.2)
疲労	1 (1.2)	0	0
頭痛	0	1 (1.1)	1 (1.2)
味覚異常	0	0	1 (1.2)
月経不順	0	0	1 (1.2)
発疹	0	0	1 (1.2)

例数 (%)。

TEAE : 治療中に発現した有害事象。

4.4 安全性

本試験における安全性を表3に示す。投与後に発現した有害事象 (TEAE) の発現率は、300 mg 群で 19.8%、600 mg 群で 15.1%であり、プラセボ群の 20.5%と同程度であった。報告された主な有害事象は疲労、頭痛、めまいなどであったが、その多くは軽度かつ一過性であった。また、治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象や試験中止例は報告されておらず、肝機能検査値、心電図 (QT 延長)、バイタルサインについては臨床的に重要な変動は認められなかった。

5 国際共同第Ⅲ相継続試験 (KONFIDENT-S 試験 : KVD900-302 試験)³⁶⁾

5.1 試験デザインと評価項目

KONFIDENT 試験の結果に基づき、セベトラルスタットの長期的な安全性および有効性の一貫性を評価することを目的として、国際共同第Ⅲ相オープンラベル継続試験 (KONFIDENT-S 試験) が実施された。本試験では、KONFIDENT 試験を完了した被験者、または新規に登録された 12 歳以上の遺伝性血管性浮腫患者を対象とした。各発作に対してセベトラルスタット 600 mg を自己投与し、発作の重症度や部位にかかわらず可能な限り早期に投与するプロトコルで運用された。また、セベトラルスタットの使用後に症状の悪化が認められる、あるいは希望する場合は、セベトラルスタットの代替として従来のオンデマンド治療を行うことが認められていた。主要評価項目は安全性であるが、「12 時間以

内での症状緩和開始までの時間」、「12 時間以内での発作の重症度低下までの時間」および「24 時間以内での発作の消失までの時間」も取得された。

5.2 被験者背景と発作特性

本試験は 2022 年 10 月 21 日に開始され、2024 年 1 月 31 日をデータカットオフとした中間解析が報告されている。この期間に 113 例が登録され、安全性解析集団および全解析集団には、少なくとも 1 回の発作をセベトラルスタットで治療した 84 例が含まれた。ベースライン背景では、女性が 64.3% を占め、年齢の中央値は 35.0 歳 (IQR : 22.0-47.0) であった。12 ~ 17 歳の被験者は 12 例 (14.3%) であった。治療背景としては、オンデマンドのみが 59 例 (70.2%) であり、LTP 併用例は 25 例 (29.8%) であった。LTP の内訳としては、血漿カリクレイン阻害薬 (ラナデルマブやベロトラスタット) が 18 例 (21.4%)、C1 インヒビター補充療法が 7 例 (8.3%) であった。

合計 762 件の HAE 急性発作が報告され、このうち 640 件 (84.0%) がセベトラルスタットで治療された。セベトラルスタットで治療された発作のうち、オンデマンド治療のみの被験者による治療は 486 件、LTP 併用被験者による治療は 154 件であった。セベトラルスタットで治療された発作の解剖学的部位は、粘膜 (主要部位が腹部および / または喉頭・咽頭) が 257 件 (40.2%)、皮下 (粘膜部位を含まない) が 376 件 (58.8%) であり、7 件 (1.1%) は不明であった。治療時の発作重症度は、軽度 30.0%、中等度 43.3%、重度または非常に重度

表4 国際共同第Ⅲ相継続試験 (KONFIDENT-S 試験) における有効性評価 (中間解析)

	セベトラルスタット 600 mg		
	全発作 (n = 640)	腹部発作 (n = 237)	喉頭発作 (n = 14)
12 時間以内での症状緩和開始までの時間 ^a 中央値, 時間 (IQR) ^b	1.80 (0.95-5.45)	1.32 (0.76-5.05)	1.27 (0.50-5.31)
12 時間以内での重症度低下までの時間 ^c 中央値, 時間 (IQR)	6.57 (1.61-12 超)	2.52 (0.98-12 超)	1.48 (0.80-6.07)
24 時間以内での完全な発作消失までの時間 ^d 中央値, 時間 (IQR)	21.02 (7.22-24 超)	15.07 (3.52-24 超)	6.82 (1.78-24 超)

^a12 時間以内の連続する 2 時点以上で PGI-C (変化に関する患者の全般的印象度) が「やや改善した」以上の評価。

^b欠損データを除外した解析 (without missing data entries) に基づく。

^c12 時間以内の連続する 2 時点以上で PGI-S (重症度に関する患者の全般的印象度) による評価が改善。

^d24 時間以内に PGI-S による評価が「なし」。

IQR : 四分位範囲。

25.0%であった。被験者あたりの治療発作数の中央値は 5 件 (範囲 : 1-37) であり, 9 件以上の発作を治療した被験者は 20 例であった。なお, 発作部位および重症度の分布は, オンデマンド単独群と LTP 併用群で同様であった。

5.3 有効性

中間解析時点 (2024 年 1 月 31 日データカットオフ) で, 84 例がセベトラルスタットにより計 640 件の急性発作治療を受けた。

全発作における発作発現からセベトラルスタット投与までの時間の中央値 (IQR) は 9.0 分 (1.0-69.0) であり, 12 ~ 17 歳では 3.0 分 (1.0-40.0), 喉頭が関与した発作では 8.0 分 (1.0-27.0) であった。

欠損データを除外した評価可能な発作に基づく解析結果を表 4 に示す。12 時間以内での症状緩和開始までの時間の中央値 (IQR) は 1.80 時間 (IQR : 0.95-5.45) であった。症状緩和が認められた発作のうち 93.2%は追加投与を必要とせず, 初回投与のみで症状緩和が達成されたと報告されている。また, 12 時間以内での発作の重症度低下までの時間の中央値 (IQR) は 6.57 時間 (IQR : 1.61-12 超), 24 時間以内での発作の完全消失までの時間の中央値 (IQR) は 21.02 時間 (IQR : 7.22-24 超) であった。

部位別の解析結果についても表 4 に示す。腹部発作 (237 件) における 12 時間以内での症状緩和開始までの時間の中央値 (IQR) は 1.32 時間 (0.76-5.05), 12 時間以内での重症度低下までの時間の中

表5 国際共同第Ⅲ相継続試験 (KONFIDENT-S 試験) における有害事象の概要 (中間解析)

	全被験者 (N = 84)
全ての TEAE	47 (56.0)
治験薬と関連あり	8 (9.5)
下痢	1 (1.2)
吐き気	1 (1.2)
嘔吐	1 (1.2)
インフルエンザ様疾患	1 (1.2)
関節痛	1 (1.2)
頭痛	3 (3.6)
振戦	1 (1.2)
皮膚の灼熱感	1 (1.2)
蕁麻疹	1 (1.2)

例数 (%)。

TEAE : 治療中に発現した有害事象。

央値 (IQR) は 2.52 時間 (0.98-12 超), 24 時間以内での発作の完全消失までの時間の中央値 (IQR) は 15.07 時間 (3.52-24 超) であった。喉頭発作 (14 件) では, 12 時間以内での症状緩和開始までの時間の中央値 (IQR) は 1.27 時間 (0.50-5.31), 12 時間以内での重症度低下までの時間の中央値 (IQR) は 1.48 時間 (0.80-6.07), 24 時間以内での発作の完全消失までの時間の中央値 (IQR) は 6.82 時間 (1.78-24 超) であった。

初回投与後 12 時間以内に従来のオンデマンド治療 [乾燥濃縮人 C1 インアクチベーター製剤 (静注) またはイカチバント酢酸塩] による追加治療を必要とした発作の割合は, 5.6%であった。

5.4 安全性

本試験における安全性を表5に示す。治験薬に関連する有害事象は8例(9.5%)に認められた。報告された主な事象は頭痛3例(3.6%)であり、消化器症状(下痢, 悪心, 嘔吐)は2例(2.4%)に認められたが、腹部発作の症状と併発していたことが報告されている。

治験薬に関連する重篤な有害事象は報告されておらず、喉頭発作や腹部発作の際にも、セベトラルスタットの服用に伴う嚥下困難の報告は認められていない。臨床検査値については、肝機能、腎機能、血液学的指標のほか、心電図およびバイタルサインが評価され、セベトラルスタット反復使用に起因する臨床的に重要な変動は示されなかったと報告されている。

6 終わりに

セベトラルスタットは、HAE急性発作に対する世界初の経口血漿カリクレイン阻害薬として、本邦では、2025年12月に「遺伝性血管性浮腫の急性発作」を効能・効果として「エクテリー®錠300mg」の販売名で承認された。

本稿で述べた臨床試験成績から、セベトラルスタットはHAE急性発作に対するオンデマンド治療薬として、有効性が示されるとともに安全性上の大きな懸念は認められなかった。また、発作発現から初回投与まで、KONFIDENT試験で41分、KONFIDENT-S試験では9.0分という短い時間での治療介入が確認され、国内外のガイドラインが推奨する早期治療の実現可能性が示唆された。

本剤は室温で保管できるため、患者が常時携帯することが容易な製剤である。また、本剤の使用にあたっては、特別なトレーニングを必要とせず、周囲の環境に左右されずに発作が起こったその場でただちに経口投与することが可能である。

このように、セベトラルスタットは、治療の遅れに起因したアンメット・メディカル・ニーズを充たす新たなオンデマンド治療薬の選択肢として、LTP下のブレイクスルー発作を含む様々なHAE急性発作に対する早期治療の実現に寄与することが期待される。

今後は、実臨床における投与タイミング、患者背景、長期安全性、有効性およびリアルワールドデー

タの蓄積を通じて、本剤のより具体的な位置づけが明らかになることが望まれる。

謝 辞

セベトラルスタットの臨床試験に参加された全ての患者様とご家族の皆様、ならびに医療機関の医師、スタッフの皆様へ深く感謝申し上げます。

利益相反

長谷川輝はKalVista Pharmaceuticals Japan株式会社の社員である。橋本貴は科研製薬株式会社の社員である。KalVista Pharmaceuticals, IncおよびKalVista Pharmaceuticals Japan株式会社は本論文の内容確認およびレビューに関与した。本論文作成および投稿に関する費用はKalVista Pharmaceuticals Japan株式会社が負担した。長谷川輝は本論文の構想、文献調査、原稿執筆および改訂を担当した。橋本貴は原稿の学術的内容についてレビューおよび改訂を行った。

参考文献

- 1) Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J: Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006; **119**: 267-274.
- 2) Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, et al: The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy* 2022; **77**: 1961-1990.
- 3) Bork K, Hardt J, Witzke G: Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; **130**: 692-697.
- 4) 堀内孝彦, 大澤 勲, 宮田敏行, 赤津裕康, 井上徳光, 他: 遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema : HAE) 診療ガイドライン 改訂 2023年版. 補体 2023; **60**: 103-131.
- 5) Dewald G, Bork K: Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; **343**: 1286-1289.
- 6) Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Staubach-Renz P, et al: Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy* 2018; **73**: 442-450.
- 7) Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, Cordisco G, Loffredo S, et al: Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2018; **141**: 1009-1017.
- 8) 木庭幸子: 遺伝性血管性浮腫の診断と治療. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 2019; **122**: 1457-1459.
- 9) Yamashita K, Nomoto Y, Hirose T, Yutani A, Okada A, et al: Early diagnosis of hereditary angioedema in Japan

- based on a US medical dataset: Algorithm development and validation. *JMIR Med Inform* 2024; **12**: e59858.
- 10) Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, et al: Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; **106**: 1147-1154.
 - 11) Cicardi M, Zuraw BL: Angioedema due to bradykinin dysregulation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; **6**: 1132-1141.
 - 12) Cohn DM, Renné T: Targeting factor XIIa for therapeutic interference with hereditary angioedema. *J Intern Med* 2024; **296**: 311-326.
 - 13) Kaplan AP, Joseph K: Pathogenesis of hereditary angioedema: The role of the bradykinin-forming cascade. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017; **37**: 513-525.
 - 14) Bork K, Anderson JT, Caballero T, Craig T, Johnston DT, et al: Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: a consensus report. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2021; **17**: 40.
 - 15) Zuraw BL: Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008; **359**: 1027-1036.
 - 16) Gower RG, Busse PJ, Aygören-Pürsün E, Barakat AJ, Caballero T, et al: Hereditary angioedema caused by C1-esterase inhibitor deficiency: a literature-based analysis and clinical commentary on prophylaxis treatment strategies. *World Allergy Organ J* 2011; **4**: S9-S21.
 - 17) Banerji A: The burden of illness in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; **111**: 329-336.
 - 18) Rubinstein E, Stolz LE, Sheffer AL, Stevens C, Bousvaros A: Abdominal attacks and treatment in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *BMC Gastroenterol* 2014; **14**: 71.
 - 19) Agostoni A, Cicardi M: Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients: Biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; **71**: 206-215.
 - 20) Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke H-O, Bernstein JA: Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; **111**: 211-215.
 - 21) Banta E, Horn P, Craig TJ: Response to ecallantide treatment of acute attacks of hereditary angioedema based on time to intervention: results from the EDEMA clinical trials. *Allergy Asthma Proc* 2011; **32**: 319-324.
 - 22) Maurer M, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Fabien V, et al: Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS One* 2013; **8**: e53773.
 - 23) Cohn DM, Aygören-Pürsün E, Bernstein JA, Farkas H, Lumry WR, et al: Evaluation of patient-reported outcome measures for on-demand treatment of hereditary angioedema attacks and design of KONFIDENT, a phase 3 trial of sebetralstat. *Clin Transl Allergy* 2023; **13**: e12288.
 - 24) Banerji A, Aygören-Pürsün E, Bara N-A, Bernstein JA, Betschel S, et al: An international Delphi study on barriers to on-demand treatment of hereditary angioedema attacks. *Clin Transl Allergy* 2026; **16**: e70159.
 - 25) Christiansen S, O'Connor M, Craig T, Radojicic C, Wedner HJ, et al: On-demand treatment of hereditary angioedema attacks: Patient-reported utilization, barriers, and outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2024; **134**: 570-579.
 - 26) Betschel SD, Caballero T, Jones DH, Longhurst HJ, Manning M, et al: The complexities of decision-making associated with on-demand treatment of hereditary angioedema (HAE) attacks. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2024; **20**: 43.
 - 27) Lochbaum R, Hoffmann TK, Greve J, Hahn J: Analysis of prodromal symptoms and need for short-term prophylaxis in angioedema patients under long-term prophylaxis. *Orphanet J Rare Dis* 2025; **20**: 47.
 - 28) Longhurst HJ, Cancian M, Grivcheva-Panovska V, Koleilat M, Magerl M, et al: Hereditary angioedema attacks in patients receiving long-term prophylaxis: A systematic review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2024; **67**: 83-95.
 - 29) Duckworth EJ, Murugesan N, Li L, Rushbrooke LJ, Lee DK, et al: Pharmacological suppression of the kallikrein kinin system with KVD900: An orally available plasma kallikrein inhibitor for the on-demand treatment of hereditary angioedema. *Clin Exp Allergy* 2022; **52**: 1059-1070.
 - 30) Aygören-Pürsün E, Zanichelli A, Cohn DM, Cancian M, Hakl R, et al: An investigational oral plasma kallikrein inhibitor for on-demand treatment of hereditary angioedema: a two-part, randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover phase 2 trial. *Lancet* 2023; **401**: 458-469.
 - 31) KalVista Pharmaceuticals. 社内資料: 承認時評価資料: 海外第 I 相臨床試験 (KVD900-110 試験).
 - 32) Davie RL, Edwards HJ, Evans DM, Hodgson ST, Stocks MJ, et al: Sebetralstat (KVD900): A potent and selective small molecule plasma kallikrein inhibitor featuring a novel P1 group as a potential oral on-demand treatment for hereditary angioedema. *J Med Chem* 2022; **65**:

- 13629-13644.
- 33) KalVista Pharmaceuticals, 科研製薬株式会社 : エクテリ[®]錠 300 mg インタビューフォーム第2版. 2026.
- 34) Maetzel A, Smith MD, Duckworth EJ, Hampton SL, De Donatis GM, et al: KVD900, an oral on-demand treatment for hereditary angioedema: Phase 1 study results. *J Allergy Clin Immunol* 2022; **149**: 2034-2042.
- 35) Riedl MA, Farkas H, Aygören-Pürsün E, Psarros F, Soteris DF, et al: Oral sebetralstat for on-demand treatment of hereditary angioedema attacks. *N Engl J Med* 2024; **391**: 32-43.
- 36) Farkas H, Anderson J, Bouillet L, Caballero T, Cancian M, et al: Long-term safety and effectiveness of sebetralstat: Interim analysis of KONFIDENT-S open-label extension. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2025; **13**: 3094-3103.

Development History and Clinical Trial Results of Sebetralstat (Ekterly[®] Tablets 300 mg) for the Treatment of Acute Attacks of Hereditary Angioedema

Akira HASEGAWA¹⁾ / Takashi HASHIMOTO²⁾

1) KalVista Pharmaceuticals Japan K.K., Medical Affairs Department

2) Kaken Pharmaceutical Co., Ltd., Medical Affairs Department

Abstract

Hereditary angioedema (HAE) is a rare disease characterized by recurrent edema of subcutaneous or mucosal tissue and associated with a fatal risk, such as laryngeal edema. This article provides an overview of the development history and clinical study results of sebetralstat, which was approved and priced as the world's first oral on-demand treatment drug for acute attack HAE. In HAE, uncontrollable kallikrein-kinin system causes excessive bradykinin production, resulting in edema via increased vascular permeability. Sebetralstat inhibits plasma kallikrein activity, thereby inhibiting bradykinin production. HAE attacks are unpredictable in terms of timing, sites, and severity not only among patients but also in the same patients. It is important for the treatment of an acute attack to stop the progression of edema as early as possible after an attack so that the burden of symptoms is minimized and patients' lives are not disturbed. In addition, early therapeutic intervention for acute attacks is known to contribute to early relief of edema symptoms, suppression of aggravation, and early disappearance of attacks. Therefore, Japanese and overseas guidelines recommend therapeutic intervention for all attacks as early as possible. However, it has been pointed out in actual clinical practice that the timing of treatment initiation is affected by burdens such as healthcare access, self-administration environment, portability, and administration route/procedure, and there are unmet medical needs for realization of early treatment. In the global Phase 3 study (KONFIDENT trial), 136 patients with Type I or II HAE aged 12 years or older were enrolled, and the efficacy and safety were evaluated for 264 attacks in 110 patients who received at least 1 dose of the study drug. The median time from an attack onset to the first dose was 41 minutes, and 25% of attacks began administration within 6 minutes. The median time to the start of symptom relief within 12 hours was 1.61 hours in the sebetralstat 300 mg group and 1.79 hours in the 600 mg group, showing a significant reduction compared to 6.72 hours in the placebo group (300 mg group: $p < 0.001$; 600 mg group: $p = 0.001$, Gehan Score conversion test for each; confirmatory analysis results) (The approved dose in Japan is 300 mg). The incidence of Treatment-Emergent Adverse Event was 19.8% in the 300 mg group, 15.1% in the 600 mg group, and 20.5% in the placebo group. In addition, information on efficacy and safety under repeated use has been accumulated in the multinational phase III extension study (KONFIDENT-S trial). Based on the above, sebetralstat is expected to meet the unmet medical need in the treatment of HAE attacks.

Key words: Hereditary angioedema, on-demand therapy, Sebetralstat, plasma kallikrein, early treatment
