

## イバブラジン

佐野元昭 *Motoaki Sano*  
慶應義塾大学医学部循環器内科

### はじめに

心不全を含む多くの心血管疾患では、その予後と心拍数との間に負の相関関係が認められている。そのため、慢性心不全治療でも徐拍化効果のある $\beta$ 遮断薬が広く用いられてきたが、陰性の変力作用があり、身体活動を支える交感神経の活動も抑えてしまうなどのマイナス効果を伴う。

イバブラジン塩酸塩(商品名コララン錠)は、フランスのセルヴィエ社の研究施設で創製された過分極活性化環状ヌクレオチド依存性(HCN)チャンネル遮断薬である。洞結節のペースメーカー電流である過分極活性化陽イオン電流(I<sub>f</sub>)は主にHCN4チャンネルにより形成され、本剤によりHCN4チャンネルが阻害されると、活動電位の拡張期脱分極相における立ち上がり時間が遅延し、心拍数を減少させる。

本剤は、2005年10月に欧州において安定狭心症の適応で承認された。慢性心不全については、海外第Ⅲ相試験(SHIFT試験)<sup>1)</sup>の成績に基づいて、2012年2月に欧州で承認された。わが国では健康成人を対象とした第Ⅰ相試験を2012年11月に開始し、第Ⅱ相試験および第Ⅲ相試験<sup>2)</sup>により、慢性心不全患者に対する本剤の有効性および安全性が確認され、2019年9月に「洞調律かつ投与開始時の安静時心拍数が75回/分以上の慢性心不全(ただし、 $\beta$ 遮断薬を含む慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。)」の効能または効果で製造販売承認を取得した。

HCN : hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated

SHIFT : Systolic Heart Failure Treatment with the I<sub>f</sub> Inhibitor Ivabradine Trial

### 作用機序

一言でいうと、イバブラジンは「純粋に心拍数だけを減らすことによって心拍出量を落とさずに心筋酸素消費量を抑えることができる心不全治療薬」である。左心室の収縮機能が低下した心不全の予後を改善させるためには、血行動態を乱さずに心臓にかかる負荷を軽減して、左心室のリバース・リモデリングを促すことが重要である。

レニン・アンジオテンシン(RA)系の阻害薬や $\beta$ 遮断薬は、左心室のリバース・リモデリングを促して心不全患者の予後を改善させることが示されてきたが、これらの治療は、少なくとも短期的には、低血圧が強められたり、陰性変力作用によって心拍出量がさらに減少するなどによって、心不全の症状をさらに悪化させることがあり、導入や増量にはリスクを伴い、忍容性も決して高くない。

### □ イバブラジンによる徐拍化は心機能にどのような影響を及ぼすのか？

心拍出量は一回拍出量と心拍数の積であるから、イバブラジンによる徐拍化で心拍出量があまり減少しないということは、一回拍出量が増加することを意味する。一回拍出量が増加する機序として、心拍数が下がると拡張期時間が延びて前負荷が増加するので一回拍出量が増えると考えがちであるが、これは正しくない。徐拍化から数心拍における理解はこれでもよいかもしれないが、心拍数が変わって平衡点になったときの前負荷の理解はガイトンのコンセプトで考えるほうが妥当である(図1)。つまり、前負荷は心機能と静脈還流で成り立つという考え方である。

心拍出量が低下すれば、図1に示すように、静脈圧(=左室拡張末期圧)の上昇、すなわち前負荷の増加につながる。この考え方をふまえると、イバブラジンで徐拍化しても心拍出量はあまり減少しないということは、前負荷はそれほど増加しないことになる。

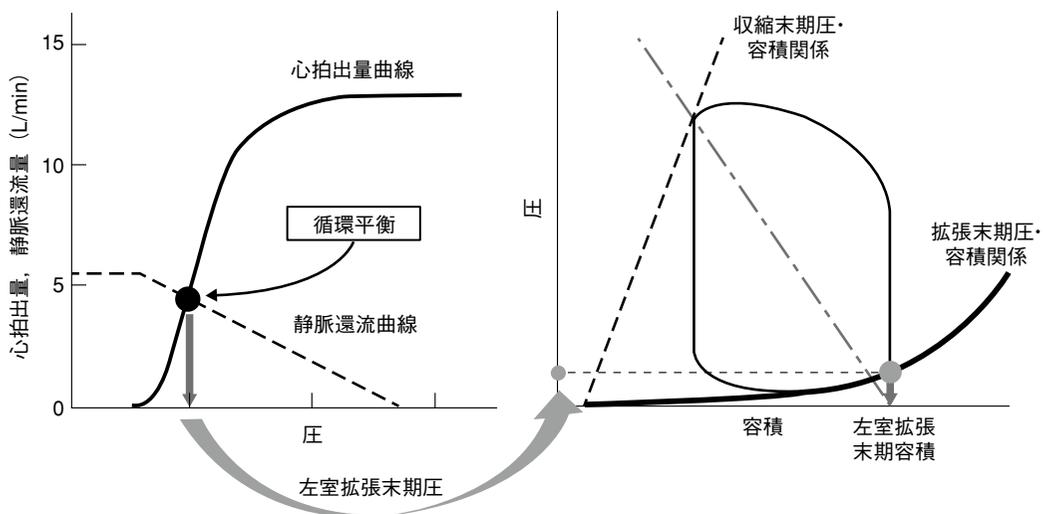


図1 前負荷を決めている循環平衡

心拍出量が低下すれば、静脈圧(=左室拡張末期圧)と左室拡張末期容量の上昇、すなわち、前負荷の増加につながる。

健全心筋では、心拍数依存性に心筋収縮力が増加する(Bowditch効果, Treppe現象とも呼ばれる)。不全心筋ではこの効果が減弱しているため、陰性変力作用のないイブプラジンによる徐拍化は心収縮力(Ees)にはほとんど影響がないと想定される。

心室圧容積関係の観点からは、実効大動脈エラスタンス(Ea)は心拍数と末梢血管抵抗の積で規定されるため、イブプラジンによる徐拍化でEaは左方にシフト(低下)する結果、一回拍出量が増加する(図2)。徐拍化しても一回拍出量の増加で補われるために、心拍出量はあまり減少せず、したがって、静脈圧(=左室拡張末期圧)もほぼ変わらない。つまり、イブプラジンは不全心筋において、心拍出量や心筋収縮力を減少させずに心拍数を低下させることによって、心筋のエネルギー代謝や興奮収縮連関によい影響を与えて、リバーズ・リモデリングを促すと推定される<sup>3)</sup>。

一方、β遮断薬では、陰性変力作用でEesが低下するので、徐拍化による一回拍出量増加作用が相殺されてしまうため、心拍出量が減少し、静脈圧(=左室拡張末期圧)も上昇して血行動態の安定性が

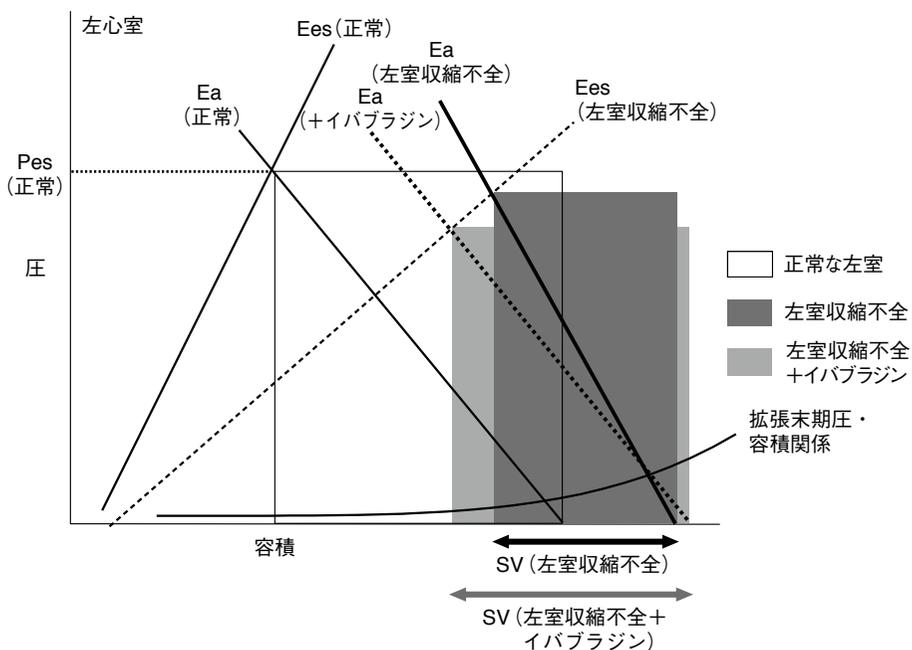


図2 血行動態を悪化させないイブプラジンによる徐拍化

心室圧容積関係の観点からは、実効大動脈エラスタンス(Ea)は心拍数と末梢血管抵抗の積で規定されているので、心拍数が低下すればEaが低下する。Eaの低下は一回拍出量(SV)の増加と収縮末期圧(Pes)の低下を引き起こす。心拍出量はSVと心拍数の積なので、イブプラジンにより心拍数が低下してもSVの上昇で補われるため、心拍出量は大きく減少しないことから、左室拡張末期圧も左室拡張末期容量も大きく増えない。

Ea : arterial elastance, Ees : end-systolic elastance, SV : stroke volume, Pes : end-systolic pressure

損なわれる。これが心不全の増加、忍容性の低下をもたらし、 $\beta$ 遮断薬の導入、増量が難航する理由である。

## 主要な臨床試験成績

### SHIFT試験

SHIFT試験<sup>1)</sup>では、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)、 $\beta$ 遮断薬、利尿薬を含む慢性心不全に対する最善の既存治療下にあっても、左室駆出率が低下した症候性心不全患者を対象に、イバブラジンが心血管系死または心不全悪化による入院を減少させることができるか否かが検証された。

解析対象は6505例、年齢は18歳以上、洞調律、左室駆出率(LVEF)35%以下、かつ安静時心拍数70回/分以上、至適治療下で4週間以上安定している症候性慢性心不全で、かつ過去12ヵ月以内の心不全悪化による入院歴のある症例であった。

イバブラジン群の安静時心拍数のベースラインからの変化量は、投与後28日で-15.4回/分(平均)、最終評価時点では-12.0回/分(平均)であり、試験期間を通じてイバブラジン群の安静時心拍数はプラセボ群に比べて有意に低値であった。一方、血圧の推移はイバブラジン群とプラセボ群で同様であり、低下させなかった。SHIFT試験の主要評価項目である「心血管系死または心不全悪化による入院」のイベント発現率はイバブラジン群24.5%、プラセボ群28.7%で、イバブラジン群のほうが有意に低下させることが検証された(ハザード比0.82,  $p < 0.0001$ )。

SHIFT試験によって、純粋に心拍数を低下させることが、左室駆出率が低下した症候性心不全患者の予後改善に有効であることが初めて実証された。

J-SHIFT : Japanese SHIFT phase III study

### J-SHIFT試験

本試験は、左室収縮能が低下した日本人心不全患者(標準治療下にあるNYHA心機能分類II~IV度、LVEF 35%以下、かつ観察期開始前52週以内に心不全悪化による入院の既往があり、洞調律下での安静時心拍数75回/分以上)を対象にイバブラジンの有効性および安全性を検討した第III相二重盲検無作為化並行群間比較試験である<sup>2)</sup>。薬剤の用量調節方法は、イバブラジン2.5 mg 1日2回投与で開始し、投与後2週以降に、安静時心拍数が60回/分超であれば5 mg、最大7.5 mg 1日2回と段階的に増量していき、安静時心拍数が50回/分未満であれば減量または中止するというプロトコールであった。

全体で254例が組み入れられ、主要評価項目である「心血管系死または心不全悪化による入院までの期間」の推移における累積イベ

ント発現率は、イバブラジン群20.5% (26/127例)およびプラセボ群29.1% (37/127例)で、ハザード比(推定値)は0.67であった。ハザード比は事前に規定していた1未満であったことから、SHIFT試験の結果との類似性が確認された。

## 使用における注意点

イバブラジンは主として肝代謝(CYP3Aで代謝)されるため、腎機能による用量調節は必要としない。本剤の血中濃度が大きく上昇する可能性があるため、重度の肝機能障害のある患者、強いCYP3A阻害剤(抗真菌剤、マクロライド系抗菌剤、抗ウイルス剤)を投与中の患者は禁忌である。ベラパミルおよびジルチアゼムは中等度のCYP3A阻害作用に加えて、心拍数減少作用を有しており、本剤と併用することで過度の徐脈が引き起こされる可能性があるため併用禁忌である。

グレープフルーツジュースは、CYP3Aによる本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇することによって過度の徐脈があらわれることがあるため、安静時心拍数を十分に観察する。第一度および第二度房室ブロックのある患者、心室内電気伝導障害(脚ブロック)および心室同期不全のある患者は、症状が悪化するおそれがあるので、投与する場合には心電図検査を行うなど観察を十分に行う。

### ☑ 光視症

光視症(視野の一部に一瞬光が走って見えるなど)があらわれる場合がある。イバブラジンはHCN4チャネルのみならずHCN1チャネルも阻害するため、視細胞においてHCN1チャネルを阻害することにより、光刺激を減衰する作用が弱まり、光に対する感受性が亢進し、光視症を起こすと説明されている。光視症を認めた場合は、減量や投与中止も含めた対応を検討したうえで、自動車の運転など危険を伴う操作に従事しないよう指導する必要がある。

## 用法・用量

SHIFT試験を参考にして規定した用法・用量の調節範囲および調節基準により日本人を対象としてJ-SHIFT試験が実施され、SHIFT試験と類似した用量の分布ならびに有効性および安全性の成績が示されたことから、本用法・用量の設定の妥当性が示された。

以上より、わが国における本剤の用法・用量は、1回2.5 mg 1日2回から開始し、安静時心拍数および忍容性に基づき2週間以上の間隔で1回2.5 mgの用量幅で調節を行い、最高用量を1回7.5 mg 1日2回と設定することが適切であると考えられた。

## こんな患者が適している

イバブラジンは心臓の洞結節に作用し、心拍数のみを低下させる。心拍数の速い洞調律の心不全患者が適応となる。心拍数が80～90回/分というのは、一般的には速い心拍数ではないが、心筋細胞数の絶対的な減少と残存心筋細胞の機能不全をもつ心臓にとっては、大きな負担となる。どこまで心拍数を下げるべきであるかは、症状と血行動態をみながら個別に最適化すべきであるが、安静時心拍数で60回/分前後に仮の目標を設定して、イバブラジン2.5 mg 1日2回投与で開始し、以後、心拍数の下がり具合をみながら用量調節していくのが妥当である。

欧州心臓病学会が提唱している治療指針によれば、 $\beta$ 遮断薬を忍容性のある最大投与量まで増量してから、それでもなおリバース・リモデリングが不十分(EF 35%以下)で、心不全症状が残っている安静時心拍数が70回/分以上(添付文書上は、安静時心拍数が75回/分以上)の患者に、イバブラジンを導入と記載されている。

イバブラジンは $\beta$ 遮断薬とは異なり、 $\beta$ 受容体をブロックすることによる悪影響をもたらさない。すなわち、イバブラジンは、 $\beta$ 遮断薬と比較して、低血圧を強めたり、心拍出量の低下によって心不全の症状をさらに悪化するといったリスクが少ない。また、イバブラジンは、運動時の生理的な交感神経活動を保ちながら徐拍化のみを誘導できるため、 $\beta$ 遮断薬とは異なり、運動耐容能が損なわれることがない<sup>4,5)</sup>。これらのことから、 $\beta$ 遮断薬の導入や増量による心不全増悪のリスクの高い患者にこそ、忍容性の高いイバブラジンによる徐拍化からまずは始めて、左心室の早期リカバリーをはかる治療戦略が有効ではないかと筆者は考える<sup>6)</sup>。

## ま と め

$\beta$ 遮断薬には陰性変力作用があるため、長い間、心不全患者には禁忌とされてきた。しかし、多くの大規模臨床試験によって $\beta$ 遮断薬の予後改善効果が確認され、いまや左心室の収縮力が低下した心不全患者の治療に欠かすことができない治療薬となっている。しかし、一方で、陰性の変力作用があり、身体活動を支える交感神経の活動も抑えてしまうなどの望ましくない効果があるのも事実である。 $\beta$ 遮断薬の心不全患者予後改善効果は、しばしば、「無理をしている心臓を少し休める作用」として説明される。特に洞調律の患者に対しては、徐拍化効果が「心臓を休める」うえで大きな役割を果たしていることは間違いない<sup>7)</sup>。

イバブラジンは不全心筋において、心拍出量や心筋収縮力を減少させずに、心拍数だけを低下させることが可能な薬剤であり、この

特徴が心筋のエネルギー代謝や興奮収縮連関により影響を与えて、リバース・リモデリングを促すと考えられる。同じ徐拍化効果のある心不全治療薬として、忍容性や運動耐容能の改善という点においては、イブラジンのほうが $\beta$ 遮断薬よりも優れているという評価になると考えられる。

**【謝辞】** イブラジンによる徐拍化効果が心機能に及ぼす影響を理解するうえで、ご指導を賜り適切なるご助言をいただきました国立循環器病研究センター循環動態制御部 朔 啓太先生に心から御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376(9744): 875–85.
- 2) Tsutsui H, Momomura SI, Yamashina A, et al. J-SHIFT Study Investigators. Efficacy and Safety of Ivabradine in Japanese Patients With Chronic Heart Failure—J-SHIFT Study. *Circ J* 2019;83:2049–60.
- 3) Reil JC, Tardif JC, Ford I, et al. Selective heart rate reduction with ivabradine unloads the left ventricle in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2013;62: 1977–85.
- 4) Simon L, Ghaleh B, Puybasset L, et al. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275:659–66.
- 5) Volterrani M, Cice G, Caminiti G, et al. Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial). *Int J Cardiol* 2011;151:218–24.
- 6) Lopatin YM, Cowie MR, Grebennikova AA, et al. Optimization of heart rate lowering therapy in hospitalized patients with heart failure: Insights from the Optimize Heart Failure Care Program. *Int J Cardiol* 2018;260:113–7.
- 7) Okamoto H, Hori M, Matsuzaki M, et al. J-CHF Investigators. Minimal dose for effective clinical outcome and predictive factors for responsiveness to carvedilol: Japanese chronic heart failure (J-CHF) study. *Int J Cardiol* 2013; 164:238–44.