

サクビトリルバルサルタン

桑原宏一郎 *Koichiro Kuwahara*

信州大学医学部循環器内科

開発の経緯と作用機序

□ 心不全に関与する液性因子

心不全においてはレニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系と交感神経系(SNS)の活性化が起こる。実際にこれらの経路を遮断するアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬, アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB), ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA), β 遮断薬などが, 特に心収縮力の低下した慢性心不全患者の治療には不可欠なものとして, 各国のガイドラインでもその使用が推薦されている。

一方, これら心不全の病態促進に関与する神経体液性因子に拮抗する作用を有する液性因子も活性化されることが知られている。これら“心保護”的な因子として代表的なものが, ナトリウム利尿作用, 利尿作用, 血管拡張作用を有するナトリウム利尿ペプチドである。心不全では不全心から心房性および脳性ナトリウム利尿ペプチド(ANPおよびBNP)の生合成, 分泌が亢進し, その血中濃度は病勢や予後と相関する。しかし, 心不全の進行過程ではこれら因子の保護的作用が相対的に不足し, RAA系やSNSなどの病的経路の活性化がそれを凌駕すると考えられる。

したがって, こうした心保護作用が期待できる経路を増強する治療がRAA系やSNS阻害の次なるアプローチとして期待されてきた。急性心不全に対してわが国ではヒトANP製剤であるカルペリチドが使用されており, また海外ではBNP製剤であるnesiritideが使用されていたが, いずれも静脈内持続投与を必要とする注射薬であることから, 慢性心不全に対して長期間使用することは不可能であった。

□ ネプリライシン阻害とRAA系阻害

そこでANP, BNPの分解に関与する中性エンドペプチダーゼであるネプリライシンが注目された。ネプリライシンは腎臓に特に強く発現するが, 血管平滑筋, 肺, 心筋など多くの組織でも発現が認

OVERTURE : Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events

OVERTURE 試験³⁾が行われた。しかし、残念なことに omapatrilat はエナラプリルに対して、死亡および心不全入院のリスクを低下させることはできず、有意に有症状の低血圧を増加させた。さらに重要なことに、より大規模な omapatrilat の高血圧に対する効果を検討した OCTAVE 試験⁴⁾において、エナラプリルと比較して血管性浮腫の副作用を3.17倍も増加させた。この結果は、omapatrilat が ACE, ネプリライシンに加えアミノペプチダーゼ P といった複数のブラジキニン分解に関わる酵素を阻害することで、ブラジキニン濃度が増加することによると考えられた。

OCTAVE : Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril

ARNI : Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor

□ アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 (ARNI)

上記の状況をうけて、より血管性浮腫の副作用が少ないと考えられるネプリライシン単独阻害とアンジオテンシン受容体阻害の組み合わせに興味もたれた。サクビトリルバルサルタンは、ネプリライシン阻害作用を持つサクビトリルと ARB であるバルサルタンを含有する単一の結晶複合体であり、体内に入ると、プロドラッグであるサクビトリルが活性体である LBQ657 に代謝されて、ネプリライシン阻害薬として働き、一方バルサルタンは ARB として作用を発揮する (図 1)。

臨床試験成績

臨床的に安定した HFrEF 患者へのサクビトリルバルサルタン投与試験では、血漿レニン濃度およびレニン活性の上昇と血漿 cGMP 濃度、尿中 ANP 濃度の上昇を認め、ARB およびネプリライシン阻害薬として働いていることが確認された。そこで高血圧患者にサクビトリルバルサルタンを投与する試験が行われ、バルサルタン単独と比べてより強い降圧効果を示すこと、同時に忍容性に大きな問題がないことも確認された^{5,6)}。

PARAMOUNT : Prospective Comparison of ARNI with ARB on Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction
HFpEF : heart failure with preserved ejection fraction

□ PARAMOUNT

続いて LVEF の保たれた心不全 (HFpEF) 患者に対する第 II 相、多施設ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である PARAMOUNT 試験が行われ、サクビトリルバルサルタンとバルサルタンとの効果の比較が行われた。主要評価項目である 12 週後の NT-proBNP の変化において、サクビトリルバルサルタンはバルサルタンより強い低下効果を示した。またこの試験でも、低血圧などの副作用はサクビトリルバルサルタンとバルサルタンで大きく変わらず、良好な忍容性も確認された⁷⁾。

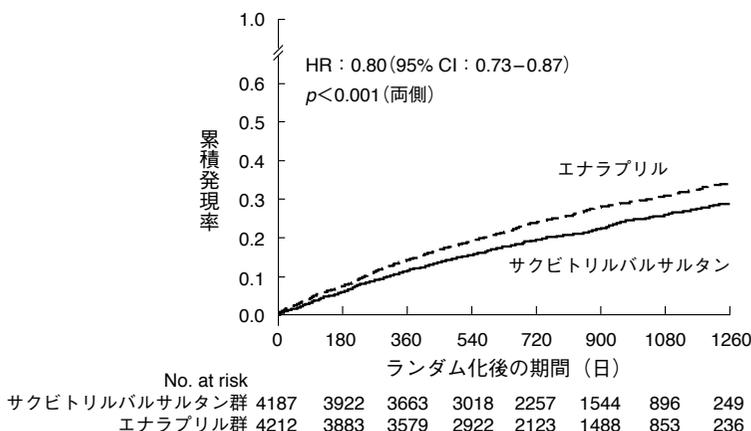


図2 PARADIGM-HF：心不全入院または心血管死亡

(文献8) McMurray JJ, et al. N Engl J Med 2014;371:993-1004 より)

PARADIGM-HF：Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure

PARADIGM-HF

慢性心不全治療薬のゴールドスタンダードであるACE阻害薬のエナラプリルと、サクビトリルバルサルタンとのHFrEFに対する効果を比較するために、海外第Ⅲ相、多施設ランダム化二重盲検試験であるPARADIGM-HFが行われた⁸⁾。主要評価項目は心血管死または心不全入院の複合イベントで、8442例のHFrEF患者が参加した。サクビトリルバルサルタン群とエナラプリル群のNYHA心機能分類Ⅱ度の割合は71.6%、69.3%であり、β遮断薬はそれぞれ93.1%、92.9%、利尿薬は80.3%、80.1%、MRAは54.2%、57.0%が服用していた。本試験ではエナラプリル群において、エナラプリルのHFrEFへの有効性を示したSOLVD試験やCONSENSUS試験に匹敵する用量が実際に服用されていたが、主要評価項目のリスクがサクビトリルバルサルタン群でエナラプリル群と比較して27ヵ月を超えた時点で20%有意に低下したこと(ハザード比0.80, 95%CI 0.73～0.87, $p < 0.001$)から、本試験は早期に中止された(図2)⁸⁾。サクビトリルバルサルタンはエナラプリルに対し心血管死、全死亡、心不全入院のいずれも有意に減少させた。加えてKCCQスコアもサクビトリルバルサルタン群で有意に改善していた。

SOLVD：Studies of Left Ventricular Dysfunction
CONSENSUS：Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study

KCCQ：Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

サブグループ解析では幅広いサブグループで有効性が認められ、エナラプリルに対するサクビトリルバルサルタンの全死亡抑制に対する有効性のNumber Needed to Treat(NNT)はわずか35であり、HFrEF患者においてβ遮断薬、ACE阻害薬、MRAのそれぞれの全死亡抑制効果をプラセボと比較した試験でのNNTと同程度であった。本試験が心不全に対する標準的治療を受けている患者群においてエナラプリルとサクビトリルバルサルタンの効果を比較したものであることを考えると、驚くべき結果であるともいえる。

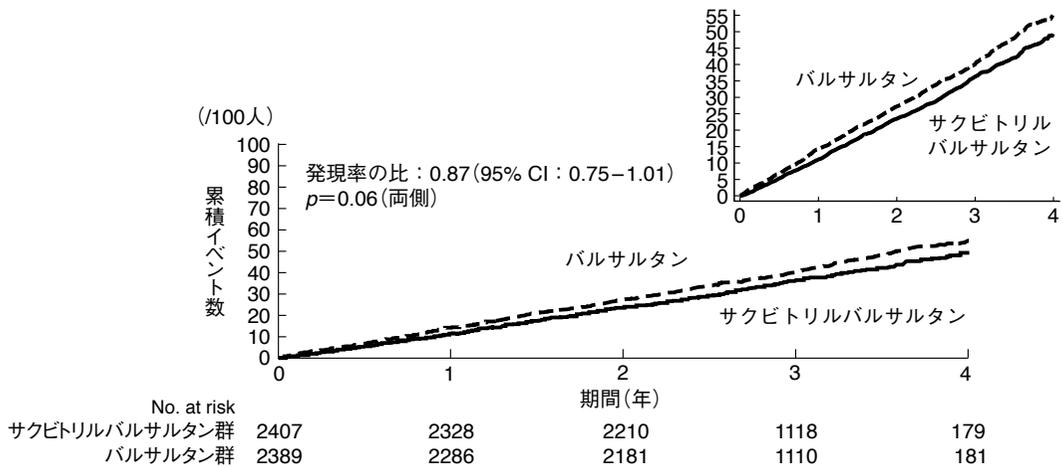


図3 PARAGON-HF：全心不全入院または心血管死亡
(文献9)Solomon SD, et al. N Engl J Med 2019;381:1609-20より)

安全性においては、サクビトリルバルサルタン群で低血圧症状が有意に多く認められたが、副作用による服薬中止率はエナラプリル群のほうがサクビトリルバルサルタンより多かった。血中クレアチニン上昇、血中カリウム値上昇、咳などの有害事象はサクビトリルバルサルタン群で少なかった。また、血管性浮腫の発現率はサクビトリルバルサルタン群とエナラプリル群で有意な差は認めなかった。

本試験結果を受け、米国および欧州において、サクビトリルバルサルタンは慢性心不全患者の入院と死亡リスクを低下させる薬剤として2015年に承認された。

PARAGON-HF：Prospective Comparison of ARNI With ARB Global Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction

PARAGON-HF

また、HFpEFを対象に、心血管死または全心不全入院の複合イベントを主要評価項目としてサクビトリルバルサルタンとバルサルタンを比較する国際共同第Ⅲ相、多施設ランダム化二重盲検試験であるPARAGON-HFが、日本人患者も含めて4822例を対象に行われた。サクビトリルバルサルタンはバルサルタンに対し主要評価項目のリスクを低下させる傾向は示したものの、統計学的に有意差を示すまでには至らなかった(図3)⁹⁾。サブグループ解析では、女性、LVEF 57%以下、eGFR 60 mL/分/1.73m²未満の患者群などに対してサクビトリルバルサルタンの有効性がより期待できることが示唆された⁹⁾。

PARALLEL-HF：Prospective Comparison of ARNI with ACE Inhibitor to Determine the Novel Beneficial Treatment Value in Japanese Heart Failure Patients

PARALLEL-HF

サクビトリルバルサルタンの日本への導入にあたっては、HFrfEFに対しPARADIGM-HFで認められたサクビトリルバルサルタン

の有効性が日本人HFrEF患者でも同様に認められるかを評価するため、国内第III相試験のPARALLEL-HFが225例を対象に行われた¹⁰⁾。PARALLEL-HFの結果がPARADIGM-HFのそれと齟齬のないものであったこと、前述した日本を含む国際共同第III相試験であるPARAGON-HFの結果から、わが国でも慢性心不全に対する適応が2020年に承認された。

注意点

ACE阻害薬、レニン阻害薬(糖尿病患者に投与する場合)との併用は禁忌である。またARB、レニン阻害薬、カリウム保持性利尿薬などとの併用に注意が必要である。前述したように、臨床試験ではACE阻害薬やARBより血中クレアチニン上昇、血中カリウム値上昇などの有害事象は少なかったが、腎機能障害を有する患者に投与する場合は、やはり血中クレアチニン上昇、血中カリウム値上昇などに注意する必要がある。アトルバスタチンとの併用はアトルバスタチンの血中濃度を上昇させる可能性があること、PDE5阻害薬との併用では血圧低下がより顕著となる可能性があることから、いずれも注意が必要である。

用法・用量

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして1回50 mgを開始用量として1日2回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4週間の間隔で段階的に1回200 mgまで増量する。1回投与量は50 mg、100 mgまたは200 mgとし、いずれの投与量においても1日2回経口投与する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。PARADIGM-HFおよびPARAGON-HFでは、ともにサクビトリルバルサルタンの目標用量は1回200 mg 1日2回投与であった。

このような患者が適している

わが国では、2021年時点で本剤の効能または効果は、「慢性心不全、ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る」とされ、また「アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンII受容体拮抗薬から切り替えて投与すること」とされている。そのため、ACE阻害薬またはARB、 β 遮断薬、MRAなど心不全の標準的治療をすでに受けている慢性心不全患者でNYHA心機能分類II度以上の症状がある場合、BNPが高値(200あるいは100 pg/mL以上)の場合、心機能が低下したままの状態などへのACE阻害薬またはARBからの切り替え投与が適しているものと考えらる。

一方、すでに数年前からサクビトリルバルサルタンが使用可能となっており使用経験が蓄積してきている欧米では、その有効性と安全性のプロファイルからも、HFrEFに対してACE阻害薬/ARBに先んじて早期に使用したほうがよいとの考えもすでにある。

文 献

- 1) Bevan EG, Connell JM, Doyle J, et al. Candoxatril, a neutral endopeptidase inhibitor: efficacy and tolerability in essential hypertension. *J Hypertension* 1992;10:607-13.
- 2) Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure; IMPRESS randomised trial. *Lancet* 2000;356:615-20.
- 3) Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al for the OVERTURE study group. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure; the omapatrilat versus enalapril randomized trial of utility in reducing events (OVERTURE). *Circulation* 2002;106:920-6.
- 4) Kostis JB, Packer M, Black HR, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004;17(2):103-11.
- 5) Ruilope LM, Dukat A, Bohm M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet* 2010;375:1255-66.
- 6) Kario K, Sun N, Chiang FT, et al. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension* 2014;63:698-705.
- 7) Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. for the Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fracTion (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1387-95.
- 8) McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. for the PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
- 9) Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. for the PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609-20.
- 10) Tsutsui H, Momomura S, Saito Y, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in Japanese patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: Rationale for and design of the randomized, double-blind PARALLEL-HF study. *J Cardiol* 2017;70:225-231.