

ベルイシグアト

田中寿一 *Toshikazu Tanaka*

東京慈恵会医科大学 循環器内科

はじめに

LVEF : left ventricular ejection fraction
HFrEF : heart failure with reduced ejection fraction

sGC : soluble guanylate cyclase
VICTORIA : Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

左室駆出率(LVEF)の低下した心不全(HFrEF)に対しエビデンスを有する心不全薬物治療としては、これまでアンジオテンシン変換酵素阻害薬(またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬)、 β 遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の3クラスの薬剤がその地位を占めてきた。しかし、2014年以降、HFrEFに対する大規模臨床試験において有効性と安全性を示す薬剤が次々と登場した。

本稿では、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬(sGC)であるベルイシグアトについて、主要臨床試験であるVICTORIA試験を中心に概要を述べる。

薬剤開発の背景と経緯

2001年にバイエル社のStaschらにより、sGCの α サブユニットの調節部位に結合する経口可溶性sGC刺激薬BAY 41-2272の開発が初めて報告された¹⁾。2003年には大動物の心不全モデルにおいて、BAY 41-2272が全身および腎血管拡張作用を介して血圧を低下させ、心拍出量を上昇させる作用を有することが報告された²⁾。その後、研究と開発を経て、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬として初の経口薬である「リオシグアト」が誕生することとなり、肺高血圧症の治療薬として正式に承認された。

一方、2013年から2015年にかけて欧州、北米、アジアを中心に、経口可溶性sGC刺激薬の別の薬剤である「ベルイシグアト」の、臨床的に安定した心不全患者に対する有効性を検証すべく、ランダム化比較試験(第II相)であるSOCRATES-REDUCED試験が実施された³⁾。結果、主要評価項目であるベースラインから12週にかけてのNT-proBNP値の変化に関して、ベルイシグアト群はプラセボ群と比較して有意な低下が認められなかったものの、サブ解析において高用量のベルイシグアト群でNT-proBNP値が低下傾向であることが認められたため、用量依存的な効果が示唆された(図1)。

このSOCRATES-REDUCED試験の結果を受け、Armstrongらは

SOCRATES-REDUCED : Soluble Guanylate Cyclase Stimulator in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

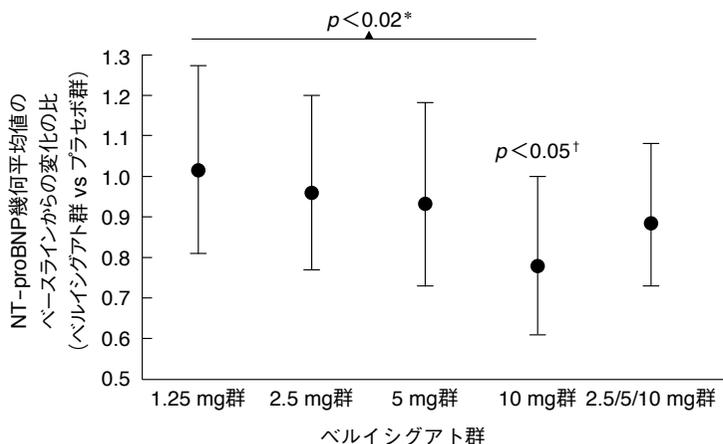


図1 ベルイシグアト各用量群におけるNT-proBNPのベースラインからの変化
データは、ベースラインから12週時までの幾何平均値の変化の、プラセボ群の値に対する各用量群の値の比(90%信頼区間)
y軸1.0は差がないことを示す
症例数：プラセボ群69, 1.25 mg 群69, 2.5 mg 群73, 5 mg 群67, 10 mg 群73, 2.5/5/10 mg 群213
* ベルイシグアト各用量群間の低下の傾きの解析
† 10 mg 群 vs プラセボ群(片側, ペアワイズ検定)
(文献3)Gheorghiadu M, et al. JAMA 2015;314:2251-62より)

HFrEF患者に対するベルイシグアトの有効性と安全性を検証すべく、第III相のグローバル試験であるVICTORIA試験の立案に至ったのである⁴⁾。

作用機序

NO : nitric oxide
cGMP : cyclic guanosine
monophosphate

ベルイシグアトは、sGCを一酸化窒素(NO)非依存的に直接刺激すると同時に、sGCの内因性NOに対する感受性を増強させる作用をもち、慢性心不全で低下しているcGMPを補強することにより心筋および血管障害を抑制する作用を有する(図2)⁴⁾。

心不全では、酸化ストレスや炎症に伴い内皮機能が障害されることにより、NOのbioavailability(生体利用率)が減少する。その結果sGCの活性が低下し、cGMPが欠如することで心筋および血管障害をもたらされる(図2左)。ベルイシグアトは、NO非依存的にsGCを直接刺激し、sGCの内因性NOに対する感受性を増強させる(図2右)。

VICTORIA 試験

ベルイシグアトの主要臨床試験であるVICTORIA試験⁵⁾について概説する。

対象は、LVEFが低下(<45%)し、ナトリウム利尿ペプチド値の

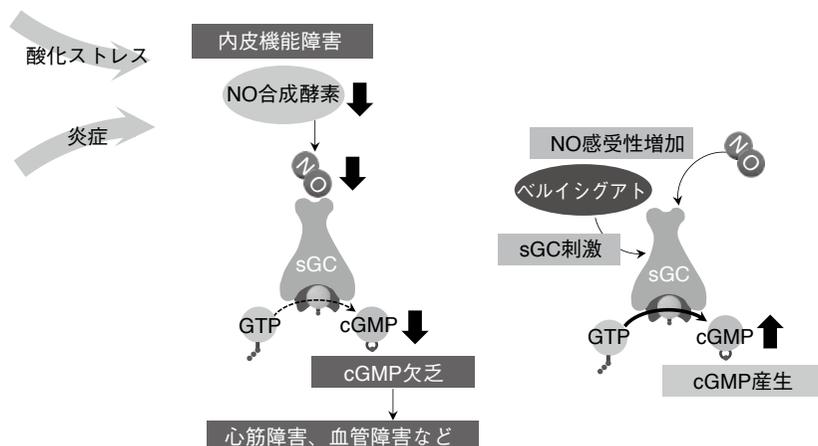


図2 心不全の新たなターゲットとしてのsGC-cGMPシグナル

(文献4)Armstrong PW, et al. JACC: Heart Failure 2018;6:96-104. Copyright(2018) The Authors., with permission from Elsevier on behalf of the American College of Cardiology Foundation.)

上昇^{*}、心不全増悪が認められるNYHA心機能分類II～IV度の慢性心不全患者5050例。除外基準は、収縮期血圧<100 mmHg、長時間作用型硝酸薬/sGC刺激薬/PDE5阻害薬のいずれかの投与を予定している患者、強心薬を静脈内投与中の患者、植込型左室補助人工心臓装着患者などとされた。

^{*}ランダム化30日前のBNP値が洞調律時 ≥ 300 pg/mL、心房細動時には ≥ 500 pg/mLの患者、またはNT-proBNP値が洞調律時 ≥ 1000 pg/mL、心房細動時には ≥ 1600 pg/mLの患者

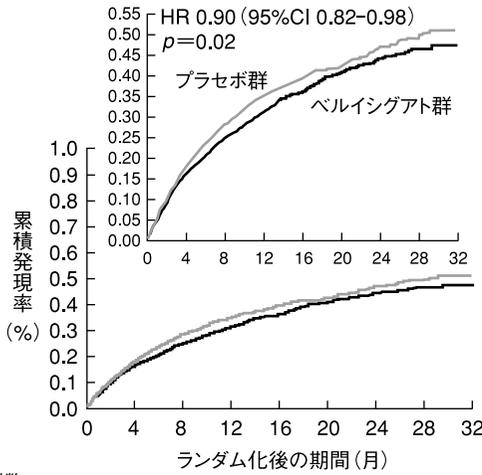
対象を、ガイドラインに基づく心不全の薬物治療にベルイシグアトを追加投与する群(2526例)と、プラセボを追加投与する群(2524例)に割付け。ベルイシグアト群では1日1回2.5 mgから開始し、最終目標の1日1回10 mgまで増量した。

主要評価項目である心血管死または心不全による初回入院の複合エンドポイントの発現は、ベルイシグアト群897例(35.5%) vs プラセボ群972例(38.5%)(HR 0.90, 95%CI 0.82～0.98, $p=0.02$)であり(図3A)、主要評価項目を構成する各イベントの発現は、心血管死がベルイシグアト群206例(8.2%) vs プラセボ群225例(8.9%)(図3B)、心不全入院がベルイシグアト群691例(27.4%) vs プラセボ群747例(29.6%)(図3C)であった。

副次評価項目である全死亡または心不全による初回入院の複合の発現は、ベルイシグアト群957例(37.9%) vs プラセボ群1032例(40.9%)(HR 0.90, 95%CI 0.83～0.98, $p=0.02$)であった(図3D)。

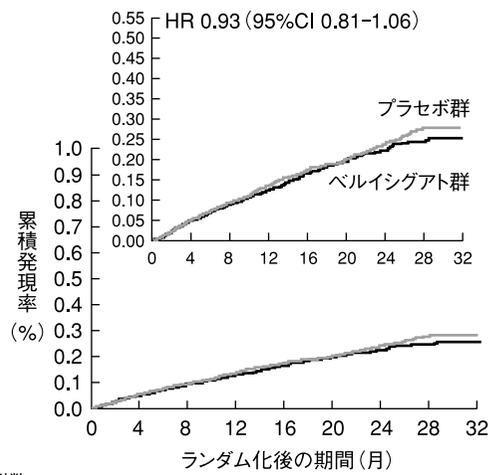
有害事象の発現率は、重篤な有害事象がベルイシグアト群32.8% vs プラセボ群34.8%(以下同順)、症候性低血圧が9.1% vs 7.9%(p

A 心血管死または心不全による入院



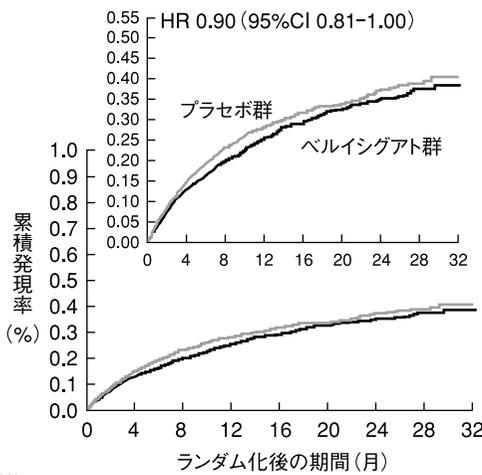
症例数	2524	2053	1555	1097	772	559	324	110	0
プラセボ群	2524	2099	1621	1154	826	577	348	125	1
ベルイシグアト群	2526	2099	1621	1154	826	577	348	125	1

B 心血管死



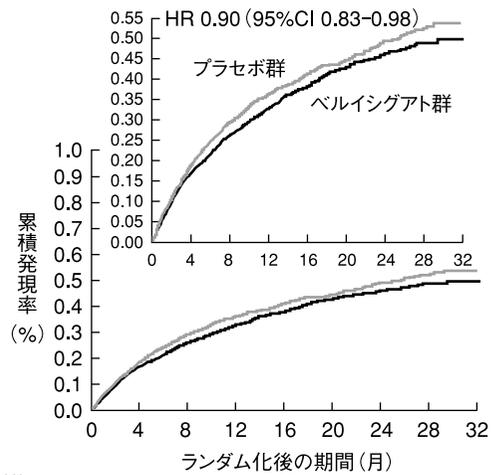
症例数	2524	2370	1951	1439	1045	768	471	157	0
プラセボ群	2526	2376	1968	1468	1070	779	487	185	1
ベルイシグアト群	2526	2376	1968	1468	1070	779	487	185	1

C 心不全による入院



症例数	2524	2052	1554	1096	771	558	323	110	0
プラセボ群	2526	2098	1620	1153	825	577	348	125	1
ベルイシグアト群	2526	2098	1620	1153	825	577	348	125	1

D 全死亡または心不全による入院



症例数	2524	2053	1555	1097	772	559	324	110	0
プラセボ群	2526	2099	1621	1154	826	577	348	125	1
ベルイシグアト群	2526	2099	1621	1154	826	577	348	125	1

図3 主要評価項目と副次評価項目の累積発現率

(文献5)Armstrong PW, et al. N Engl J Med 2020;382:1883-93より)

= 0.12), 失神が4.0% vs 3.5% ($p = 0.30$)であった。

以上の結果から、LVEFの低下した(<45%)慢性心不全患者に対し、ガイドラインに基づく心不全の薬物治療にベルイシグアトを追加投与することで、心血管死と心不全入院から構成される主要評価項目が有意に減少し、安全性に関しても許容範囲であることが明らかになった。

使用における注意点

ベルイシグアトの副作用として、その作用機序から血管拡張作用による低血圧の出現が懸念されたが、VICTORIA試験においてプラセボ群と比較して症候性低血圧と失神がより多く認められたものの有意差はなく、許容範囲と考えられた。また、肺高血圧治療薬のリオシグアトと同様、わずかに貧血傾向を認めたことも指摘されている。

用法・用量

本稿作成時(2020年12月時点)、わが国においてベルイシグアトは心不全治療薬として未承認であるため、現時点において正式な用法や用量は不詳である。ただし、VICTORIA試験において高用量ベルイシグアト(10 mg/日)の内服でポジティブな結果が得られたことから、心不全増悪を認めるHFrEF患者に対し、従来の心不全治療薬に加え、経口ベルイシグアト10 mg 1日1回を投与することにより効果が期待できると考えられる。本薬剤が適応を取得した後の、用法・用量を含めた詳細な報告が待たれる。

本薬剤に対する期待

sGC刺激薬であるリオシグアトが肺高血圧症(肺動脈性肺高血圧症)治療薬として正式に承認され現場で安全に使用されていることから、同じクラスの薬剤であるベルイシグアトも、肺高血圧合併のHFrEF症例に対し、少なからず肺高血圧改善効果を有することが期待される。また、肺高血圧を合併したHFrEFは患者数も多く、かつ臨床的に不安定な病態であるため、ベルイシグアトの肺高血圧改善効果への期待はさらに高まっている。残念ながら今回のVICTORIA試験において肺高血圧合併例に対する具体的な検証はなされなかったが、本試験の主任研究者らもこの点は重要な課題と位置づけており、今後さらなる検証が必要である⁶⁾。

まとめ

最近の臨床研究から、sGC刺激薬であるベルイシグアトの、心不全増悪を認めるHFrEF患者に対する標準心不全治療薬への上乗せ効果を示された。投与のタイミングや他の心不全治療薬との組み合わせなどさらなる検証が必要な点もあるが、ベルイシグアトは今後HFrEFに対する新たな標準治療薬の1つとして、心不全治療へ貢献することが期待される。

文 献

- 1) Stasch JP, Becker EM, Alonso-Alija C, et al. NO-independent regulatory site on soluble guanylate cyclase. *Nature* 2001;410:212-15.
- 2) Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Cataliotti A, et al. Cardiorenal and humoral properties of a novel direct soluble guanylate cyclase stimulator BAY 41-2272 in experimental congestive heart failure. *Circulation* 2003;107:686-89.
- 3) Gheorghide M, Greene SJ, Butler J, et al. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial. *JAMA* 2015;314:2251-62.
- 4) Armstrong PW, Roessig L, Patel MJ, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Efficacy and Safety of the Oral Soluble Guanylate Cyclase Stimulator: The VICTORIA Trial. *JACC: Heart Failure* 2018;6:96-104.
- 5) Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883-93.
- 6) Ryan JJ, Maron BA. Vericiguat in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020;383:1497.