

フィネレノン（ケレンディア）の軽症心不全に対する効果

Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction

[This article was published on September 1, 2024, at NEJM.org.]

ステロイド性 MRA（ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬）は心不全患者の死亡率を下げ、心機能の改善に働くと考えられています。しかし軽症の心不全の効果には明白ではありませんでした。今回非ステロイド性 MRA であるフィネレノン（ケレンディア）の軽症～中等度の心不全に対する効果を調べた論文（FINEARTS-HF trial）が雑誌 NEJM に掲載されていたのでブログします。最近では SGLT-2 阻害薬が主要な治療選択ですが、SGLT-2 阻害薬すら軽症～中等症の心不全に関しては未だ十分なデータがないとの事です。以前のブログで紹介しましたがフィネレノンは腎臓病の進展を阻止し、心不全の入院率は下げています。

1) 方法

心不全だが駆出率が 40%以上の患者（HFpEF）をフィネレノン服用群（20mg 又は 40mg）とマッチングしたコントロール群とに 1対1でランダム化しています。

主要転帰は心不全の悪化（初回又は予期せぬ再発又は救急外来受診）と心血管疾患の死亡です。

心不全の二次転帰として QOL の KCCQ スコアと NYHA 分類を用いています。腎機能の転帰としては eGFR の 50%以上の継続した低下、eGFR の 15 以下の持続的低下、人工透析の導入、腎移植としています。ベースラインとして、 β ブロッカーが 84.9%、ACE 阻害薬が 35.9%、ARB が 35.0%、エンレストが 8.5%、SGLT-2 阻害薬が 13.6%それぞれ併用していました。

2) 結果

32 か月の経過観察です。フィネレノン群が 3003 人でプラセボ群が 2998 人です。

フィネレノン群では 3003 人中 624 人にイベントが起き、延べ 1083 例でした。コントロール群では 2998 人中 719 人にイベントが発症し延べ 1283 例でした。危険率は 0.84 です。

心不全の悪化はフィネレノン群で 842 例、プラセボ群では 1024 例でした。危険率は 0.82 です。

心血管疾患での死亡はフィネレノン群 8.1%に対してコントロール群は 8.7%で危険率は 0.93 です。

NYHA 分類の 12 か月後の改善はフィネレノン群で 557 人 (18.6%) に対してコントロール群は 553 人 (18.4%) で危険率は 1.01 でした。

腎機能の転帰を見ますと、フィネレノン群で 75 人 (2.5%)、コントロール群は 55 人 (1.8%) でした。危険率は 1.33 です。

何らかの死亡はフィネレノン群 491 人 (16.4%) でコントロール群は 522 人 (17.4%) で危険率は 0.93 です。

3) 考察

以前の TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist) 研究は、左室駆出率 (LVEF) が保たれた心不全患者 (HFpEF) に対する MRA のスピロノラクトン (アルダクトン A) の効果を調べた臨床試験です。スピロノラクトンは心不全による入院を減少させましたが、全体の主要な複合エンドポイント (心血管死または心不全による入院) においては有意な差は認められませんでした。

複合エンドポイントはスピロノラクトン群で 18.6%、プラセボ群で 20.4%で、統計的には有意差がなかったと報告されました。

試験データの解析から、地域による結果の違いが顕著で、特にロシアとジョージアでのデータの質に疑問が呈されました。

一部の副解析では、特にアメリカなどの一部の地域でスピロノラクトンが有効であった可能性が示されています。

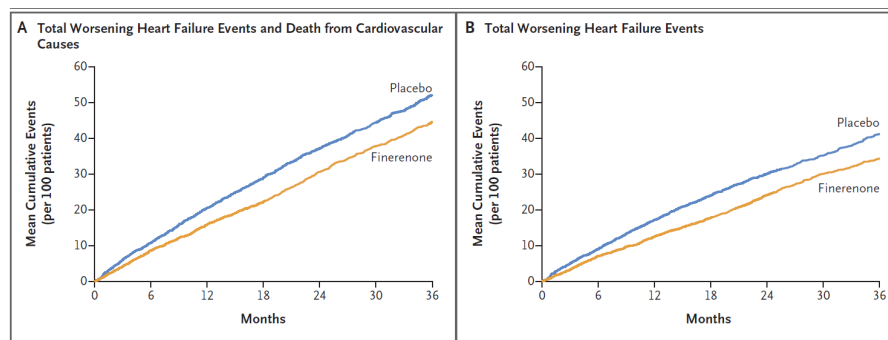
それでも、この研究は HFpEF におけるアルドステロン拮抗薬の効果を完全には証明できませんでした。

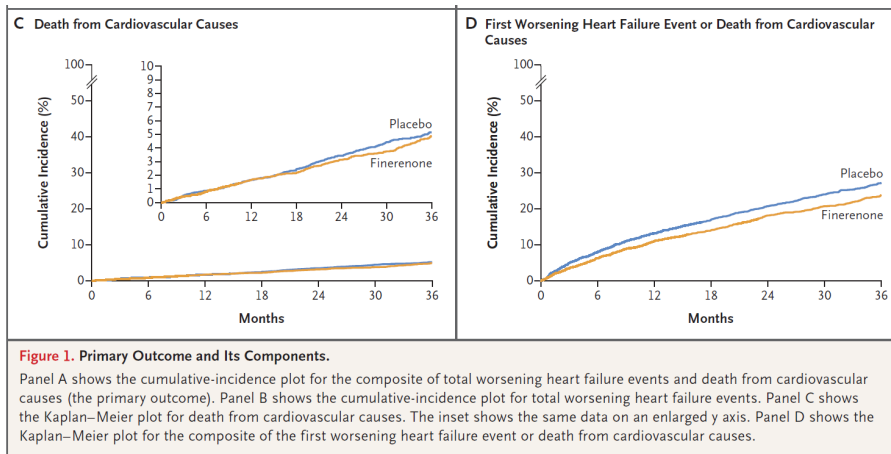
本研究（FINEARTS-HF trial）では、SGLT-2 阻害薬が心不全の治療選択肢の主流になっている現在ですら、SGLT-2 阻害薬の服用の有無に関わりなく同等の効果がフィネレノン群に認められたことはその有効性の証です。

高カリウム血症はフィネレノン群で多く認められていますが、そのための入院はフィネレノン群で 0.5% に対し、コントロール群は 0.2% と差はありませんでした。

4) 結論

フィネレノンは軽症～中等度の心不全の悪化を予防し、心血管疾患の死亡を低下させました。





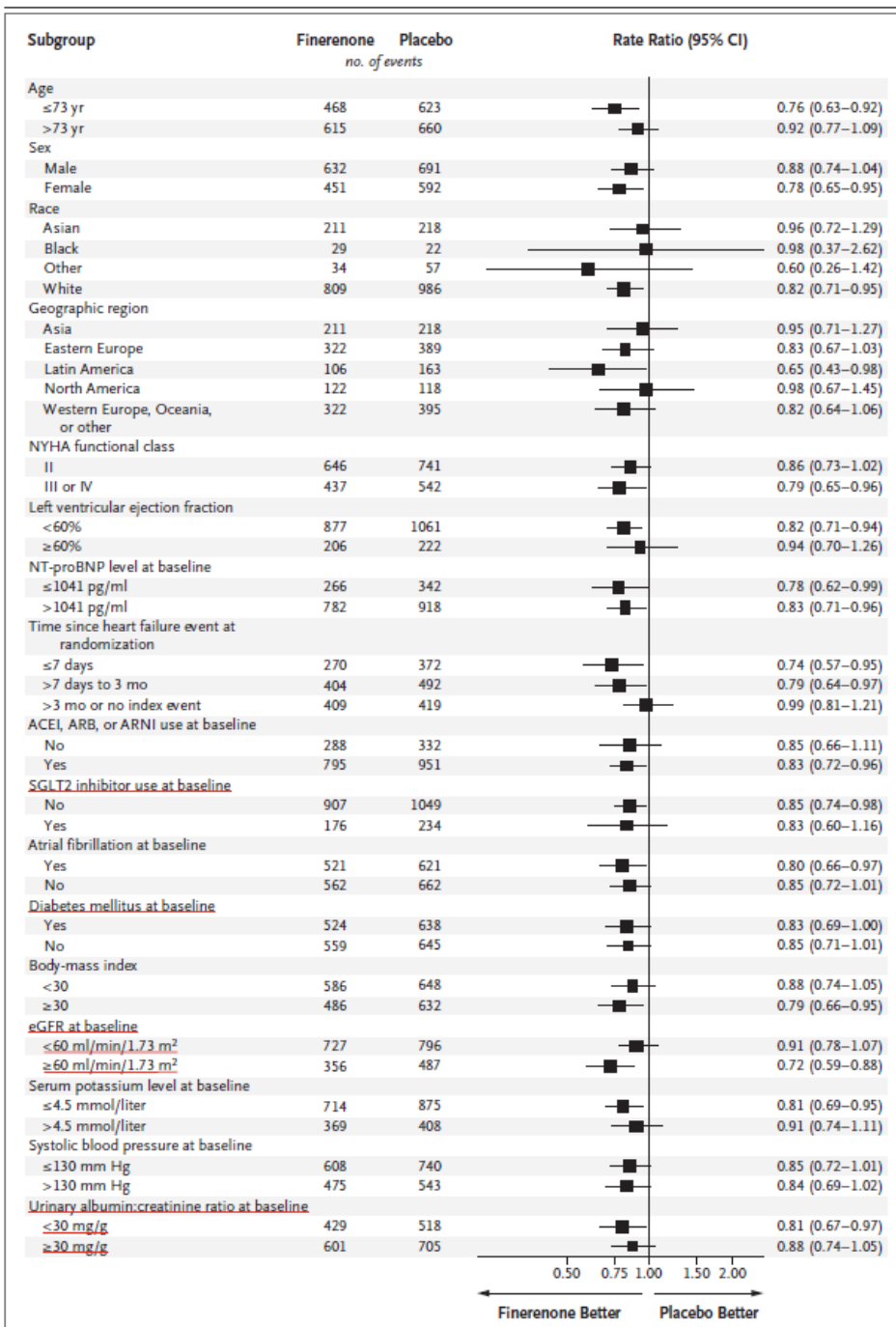


Table 3. Safety Outcomes.*		
Event	Finerenone (N = 2993)	Placebo (N = 2993)
	no. of patients/total no. (%)	
Any serious adverse event	1157/2993 (38.7)	1213/2993 (40.5)
Serum creatinine level ≥ 3.0 mg/dl	57/2897 (2.0)	34/2888 (1.2)
<u>Serum potassium level</u>		
<u>>5.5 mmol/liter</u>	<u>413/2898 (14.3)</u>	<u>199/2889 (6.9)</u>
>6.0 mmol/liter	86/2898 (3.0)	41/2889 (1.4)
<3.5 mmol/liter	127/2898 (4.4)	281/2889 (9.7)
Investigator-reported hyperkalemia	289/2993 (9.7)	125/2993 (4.2)
<u>Hyperkalemia that led to hospitalization</u>	<u>16/2993 (0.5)</u>	<u>6/2993 (0.2)</u>
<u>Hyperkalemia that led to death</u>	<u>0/2993</u>	<u>0/2993</u>
Systolic blood pressure <100 mm Hg	538/2911 (18.5)	361/2904 (12.4)

* Events that occurred in patients who had received at least one dose of finerenone or placebo and occurred during treatment or up to 3 days after permanent discontinuation of finerenone or placebo are reported. All safety events that occurred at any time during the trial period are shown in Table S2. All safety analyses were restricted to the 5986 patients who had received at least one dose of finerenone or placebo. The data reported on creatinine, potassium, and systolic blood pressure levels were further restricted to patients with at least one assessment (5785, 5787, and 5815 patients, respectively).

(高カリウム血症に関してはやはり 14.3%の注意が必要です。

更に血圧にも注意がひつような様です)

Table S3.1: Number of subjects with a treatment-emergent* SAE ($\geq 0.5\%$ in Finerenone group), by preferred term

	Finerenone n=2993	Placebo n=2993
Pneumonia	87 (2.9 %)	110 (3.7 %)
Atrial fibrillation	77 (2.6 %)	74 (2.5 %)
COVID-19	69 (2.3 %)	71 (2.4 %)
Acute kidney injury	54 (1.8 %)	28 (0.9 %)
Death	29 (1.0 %)	52 (1.7 %)
Angina unstable	38 (1.3 %)	36 (1.2 %)
Anaemia	34 (1.1 %)	31 (1.0 %)
COVID-19 pneumonia	28 (0.9 %)	30 (1.0 %)
Urinary tract infection	29 (1.0 %)	26 (0.9 %)
Syncope	25 (0.8 %)	22 (0.7 %)
Chest pain	23 (0.8 %)	22 (0.7 %)
Chronic obstructive pulmonary disease	18 (0.6 %)	27 (0.9 %)
Angina pectoris	17 (0.6 %)	26 (0.9 %)
Cellulitis	17 (0.6 %)	24 (0.8 %)
Sepsis	25 (0.8 %)	16 (0.5 %)
Coronary artery disease	20 (0.7 %)	17 (0.6 %)
Cardiac failure	18 (0.6 %)	18 (0.6 %)
Sudden death	16 (0.5 %)	17 (0.6 %)
Femur fracture	15 (0.5 %)	17 (0.6 %)
Fall	15 (0.5 %)	14 (0.5 %)
Gastrointestinal haemorrhage	17 (0.6 %)	8 (0.3 %)
Hyperkalaemia	19 (0.6 %)	6 (0.2 %)

* Treatment emergent SAE is defined as any event occurring after a patient has received one dose of study drug and within 3 days of permanent discontinuation

(急性腎障害も若干多いようです)

