

Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction

HFmrEF/HFpEF に対するフィネレノンの効果 —FINEARTS-HF—

Scott D. Solomon, M.D., John J.V. McMurray, M.D., Muthiah Vaduganathan, M.D., Brian Claggett, Ph.D., Pardeep S. Jhund, M.B., Ch.B., Ph.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., Alasdair D. Henderson, Ph.D., et al., for the FINEARTS-HF Committees and Investigators*Author Info & Affiliations

DOI: 10.1056/NEJMoa2407107

背景

ステロイド系ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)は、駆出率が低下した心不全患者(HFrEF)の罹患率と死亡率を減少させるが、駆出率が軽度低下(HFmrEF)または維持された(HFpEF)心不全患者における有効性は確立されていない。非ステロイド性 MRA であるフィネレノンの、HFmrEF/HFpEF 患者における有効性と安全性に関するデータが必要である。

方法

左室駆出率が 40%以上の心不全患者を、通常治療に加えてフィネレノン (20mg または 40mg1 日 1 回) を投与する群と、プラセボ群に 1:1 に無作為に割り付けた国際共同二重盲検試験である。主要評価項目は、心不全増悪(心不全による初回または再発の予定外の入院または緊急受診)および心血管死の合計とした。主要評価項目の構成要素と安全性も評価された。

結果

追跡期間中央値 32 ヶ月の間に、3003 名のフィネレノン群では 624 名に 1083 件、2998 名のプラセボ群では 719 名に 1283 件の心不全増悪/心血管死が発生した(相対リスク 0.84、95%CI 0.74-0.95、P=0.007)。心不全増悪はフィネレノン群で 842 件、プラセボ群で 1024 件であった(相対リスク 0.82、95%CI 0.71-0.94、P=0.006)。心血管死の割合はそれぞれ 8.1%と 8.7%であった(相対リスク 0.93、95%CI 0.78~1.11)。フィネレノンは高カリウム血症のリスク増加と低カリウム血症のリスク減少と関連していた。

結論

HFmrEF/HFpEF 患者において、フィネレノンはプラセボと比較して心不全増悪および心血管死を有意に低下させた。

コメント

HFrEF に対する治療として、Fantastic4 など有用性が明らかな薬剤が複数存在する。一方で、HFmrEF/HFpEF に対しては SGLT2 阻害薬がガイドラインで推奨されている唯一の治療薬である。ステロイド系 MRA(スピロノラクトン)をプラセボと比較した TOPCAT 試験では、HFmrEF/HFpEF 患者を対象とし、主要アウトカム(心血管死、心停止、心不全増悪による入院の

複合)はスピロノラクトン群の方が少なかったが有意差が出なかった。FINEARTS-HF 試験では、非ステロイド性 MRA(フィネレノン)がプラセボと比較された。アウトカムの詳細を見ると、フィネレノン群で心不全増悪イベントは 12%減少したが、心血管死は有意差を認めなかった。TOPCAT 試験でも有意差はつかなかったもののスピロノラクトン群で心不全増悪は少なかったことを踏まえると、似た傾向にあると言える。

患者背景として、平均年齢は 72 歳、46%が女性、平均 LVEF は 53%で、69%が NYHAI であった。85%が β 遮断薬、36%がアンジオテンシン変換酵素阻害薬、35%がアンジオテンシン受容体遮断薬、8%がアンジオテンシン受容体-ネプリライシン阻害薬による治療を受けていたが、これらの服用の有無で有効性は変化しない傾向であった。フィネレノン群で主要アウトカムが少なかったことを考えると、フィネレノンは HFmrEF/HFpEF に対して有効性があると考えられる。ただしすでに有益性が示されている SGLT2 阻害剤を投与されていた患者は 13%にとどまっており、SGLT2 阻害薬に加えてフィネレノンによってさらなる効果が期待できるかどうかは今後検討が必要である。

高 K 血症の副作用に関してはプラセボ群と比較してフィネレノン群で頻度が高かった。ただし入院を要する程度の重篤なものに関してはさほど差はなく、死亡につながる高 K 血症は両群で認めていない。FIDELIO-DKD にてフィネレノンは糖尿病性腎症の患者における腎不全イベントを抑制することが示されたが、今回の試験では腎不全イベントに差は出なかった。これは背景に慢性腎臓病を合併している患者が比較的少なかったことが影響した可能性がある。

本研究では対象者のうちアジア人は約 20%、BMI $\geq$ 30 が半数以上を占めており、約 40%で 2 型糖尿病を合併していた。日本で比較的多く認める HFpEF 患者層とは一部異なる印象もあり、実際の臨床で必ずしも期待した効果を得られるかどうかはまだ断定できない。現在日本ではフィネレノンは 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病に対して適応とされているが、肥満や低 K 血症を合併した心不全患者など、効果的な患者層に合わせて使い分けていくことが求められる。また HFpEF に絞った群でも同様の効果が期待できるのかは今後のサブ解析を待ちたい。

現在、HFmrEF/HFpEF における心不全増悪と心血管死を主要アウトカムとした RCT である SPIRIT-HF 試験(スピロノラクトン vs プラセボ)や SPIRRIT-HF 試験(スピロノラクトン+標準治療 vs 標準治療のみ)が進行中であり、その結果が待たれる。

千葉大学医学部附属病院 循環器内科
青木 薫子