

ミネラルコルチコイド受容体過剰活性化による 臓器障害と非ステロイド型選択的 ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬

—フィネレノンの臨床的意義—

片山 茂裕^{1,2)} 石田 洋輔³⁾
山下 哲史³⁾ 早崎 剛典³⁾

要 約

2型糖尿病を合併する慢性腎臓病の進行にはアルドステロンやその下流のミネラルコルチコイド受容体の過剰活性化が大きく関与している。ミネラルコルチコイド受容体が過剰活性化されると、炎症や線維化を介して臓器障害が引き起こされるため、これらの因子を抑制することが治療の鍵となる。フィネレノンは、非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬である。2型糖尿病を合併する慢性腎臓病を対象とした FIGARO-DKD 試験および FIDELIO-DKD 試験にて、フィネレノンをレニン・アンジオテンシン系阻害薬に追加投与することで、腎・心血管イベントリスクは有意に低下した。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、レニン・アンジオテンシン系阻害薬との併用意義が証明された初めてのミネラルコルチコイド受容体拮抗薬であり、今後の2型糖尿病を合併する慢性腎臓病の診療に変革をもたらすことが期待される。

はじめに

アルドステロンは1953年に発見された古典的なホルモンであり、血管収縮や腎臓での水やナトリウムイオンの再吸収など、さまざまな生理機能を有している。これらの作用は、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (renin-angiotensin-aldosterone system; 以下 RAAS と略す) を介して、腎臓や心臓、血管などの組織に発現しているミネラルコルチコイド受容体 (mineralocorticoid receptor; 以下 MR と略す) を活性化させることで発揮されている。MR はリガンド依存性転写因子であり、通常は細胞質に存在するが、アルドステロンなどのリガンドによって活性化されると核内に移行し、特定の遺伝子の発現を促す¹⁾。アルドステロンに関連する疾患としては、治療抵抗性の高血圧の原因にもなる原発性アルドステロン症があげられる。しかしながら、糖尿病や肥満、食塩の過剰摂取などにおいては、血中のアルドステロン濃度が高値でなくても、Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 (以下 Rac1 と略す) を介して、MR が過剰に活性化されることが明らか

Key words: フィネレノン, ミネラルコルチコイド受容体, アルドステロン, 糖尿病関連腎臓病

¹⁾ 埼玉医科大学医学部 ²⁾ 埼玉医科大学かわごえクリニック ³⁾ バイエル薬品株式会社メディカルアフケアーズ&ファーマコビジランス本部

にされている²⁾。MRの過剰活性化は炎症や線維化を促し、腎臓や心臓などにおいて臓器障害を惹起するため、このような病態ではアルドステロンやMRを抑制することが重要である^{3~5)}。

2022年3月、非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (mineralocorticoid receptor antagonist; 以下MRAと略す) であるフィネレノンが、わが国において「2型糖尿病を合併する慢性腎臓病 ただし末期腎不全又は透析施行中の患者を除く」の効能または効果で製造販売の承認を受けた。フィネレノンはMRを直接阻害する薬剤であり、2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus; 以下T2DMと略す) を合併する慢性腎臓病 (chronic kidney disease; 以下CKDと略す) 患者において、腎および心血管イベントリスクを低下させることが期待でき、糖尿病診療ガイドライン2024では、「ACE阻害薬あるいはARBによる治療中でアルブミン尿を有する糖尿病患者において、非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体 (MR) 拮抗薬 (フィネレノン) は、腎症の進行抑制に寄与し得る」と推奨グレードBで記載されている⁶⁾。

本稿では、T2DMを合併するCKDの病態としてのMR過剰活性化と臓器障害、フィネレノンの開発経緯や特徴、臨床成績、実臨床での投与方法などについて言及する。

I T2DMを合併するCKDの病態と治療課題

T2DMはCKDのリスク因子であり、T2DM患者のうち約20%~40%がCKDを発症すると推定される⁷⁾。CKDは腎障害や腎機能の低下が持続する疾患であり、進行すると末期腎不全に至り、透析や腎移植が必要となる⁸⁾。また、CKD患者では早期の段階から心血管疾患 (cardiovascular disease; 以下CVDと略す) の罹患率や死亡率が増加することが報告されており、早期発見、早期からの治療介入が重要である⁹⁾。

T2DMにおけるCKDの予防および治療は、食事療法や運動療法、禁煙などの生活習慣改善に加えて、薬剤介入による血糖、血圧、脂質の最適化が推奨されている。T2DMではRAASが

亢進しており、これがCKDの進展やCVDの発症に寄与していると考えられている。したがって、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (angiotensin-converting-enzyme inhibitor; 以下ACEiと略す) またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker; 以下ARBと略す) を用いたレニン・アンジオテンシン系阻害薬 (renin angiotensin system inhibitor; 以下RASiと略す) が、T2DMを合併するCKDの治療として国内外のガイドラインで長年第一選択薬として推奨されてきた^{3~5,10~14)}。

このRAAS過剰活性化による臓器障害は、アルドステロンの作用であると考えられている。慢性腎不全の残存腎臓モデルラットでは血中アルドステロン濃度が上昇し蛋白尿がもたらされているが、RASiが投与されることで、それらの上昇は部分的に抑制された。また、このモデルにRASiとアルドステロンを投与すると、蛋白尿が上昇することも示されている¹⁵⁾。さらに、片腎摘出ラットに食塩とアルドステロンを投与すると、腎障害や蛋白尿が発現することも報告されている¹⁶⁾。上昇したアルドステロンはMRを過剰に活性化させることで、腎臓や心臓などに炎症や線維化を促進させ、臓器障害を引き起こすと考えられている (図1)^{4,5)}。したがって、T2DMを合併するCKD診療において、CKD進展抑制やCVD予防のために、アルドステロンやMR過剰活性化を抑制する治療が必要となる。

II RASiによる腎イベント抑制と残余リスク

これまでの多くの大規模臨床試験の結果より、RASiは腎イベントの抑制に有用であることが示されている。RENAAL試験では、腎症を伴うT2DMにロサルタンを投与した結果、腎複合エンドポイント (クレアチニン倍化、末期腎不全、全死亡) のリスクを16%減少させた ($p=0.02$)。なお、心血管複合エンドポイント (心筋梗塞、脳卒中、心不全または不安定狭心症による入院、冠状動脈または末梢血行再建術、心血管死) のリスクは10%減少したが、有意差には至らなかった ($p=0.26$)¹⁷⁾。IDNT試験では、蛋

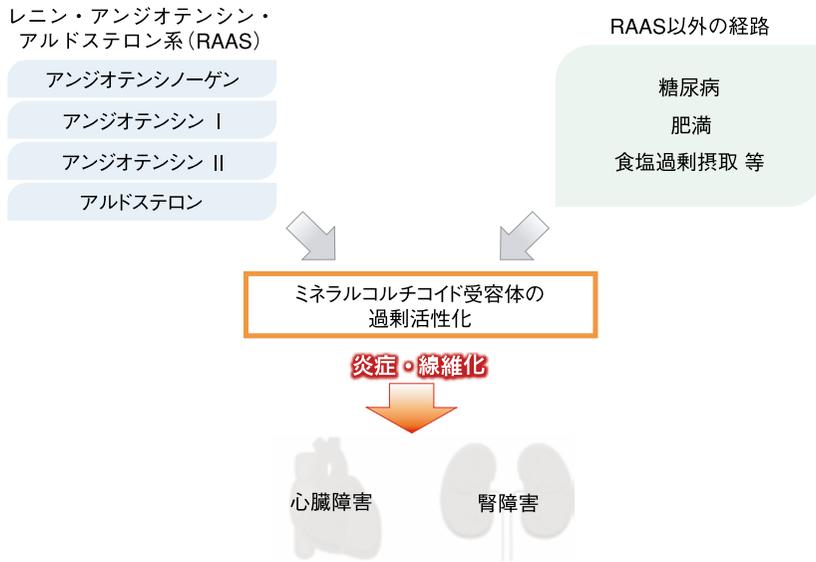


図1 ミネラルコルチコイド受容体過剰活性化の経路と影響
RAAS：renin-angiotensin-aldosterone system

白尿を伴う高血圧合併 T2DM にイルベサルタンを投与した結果、腎複合エンドポイント（クレアチニン倍化，末期腎不全，全死亡）のリスクを 20%減少させた ($p=0.02$)。本試験においても，心血管複合エンドポイント（心血管死，非致死的心筋梗塞，心不全による入院，脳血管イベントまたは下肢切断）のリスクは 9%減少したが，有意差はなかった ($p=0.40$)¹⁸⁾。

これらの試験結果では，いずれも腎複合エンドポイントを有意に抑制したが，腎イベントを“完全に”抑制できたわけではない。また，心血管複合エンドポイントを有意差をもって減少させることはできなかった。したがって，今まで第一選択薬として推奨されてきた RASi でも，残余リスクが存在するといえる。では，この残余リスクとして，一体どのようなものが存在するのだろうか。その一つとして，前述した MR 過剰活性化があげられる。RASi は RAAS を抑制して血中アルドステロン濃度を低下させるが，慢性的に服用し続けるといったん低下したアルドステロンが再上昇することがある。この現象をアルドステロンブレイクスルーとよび，その

発現率は 40~50%にも上る。アルドステロンブレイクスルーの原因は明確には解明されていないが，比較的長期投与した際に現れる ACE (angiotensin-converting-enzyme；以下 ACE と略す)活性阻害からのエスケープや非 ACE 経路を介するアンジオテンシン II 合成などが考えられている¹⁹⁾。このように，RASi では抑制しきれないアルドステロンが MR を過剰活性化させ，臓器障害を引き起こす可能性が考えられている。さらに，MR は RAAS 以外の経路によっても制御されていることも知られており，高血糖や肥満，食塩過剰摂取などが RAAS を介さずに，Rac1 を介して MR の発現を亢進させたり過剰活性化させたりすることも知られている (図 1)^{2,4)}。

したがって，T2DM を合併する CKD において RASi 単剤による RAAS 抑制は重要であるが，それでも残余リスクがあり，さらなる治療介入が求められる。

III RAAS 阻害薬の試験の歴史

このような状況を受けて，RASi 同士の併用を

検討した多くの臨床試験が実施された。まず、ONTARGET 試験では、CVD または高リスクの T2DM 患者に、テルミサルタンとラミプリルの併用時の心血管複合エンドポイント(心血管死、心筋梗塞、脳卒中、心不全による入院)を検討したが、併用によるさらなる有用性は認められず、低血圧や腎機能障害など安全性に懸念が残る結果となった²⁰⁾。VA NEPHRON-D 試験では、T2DM を合併する CKD 患者にロサルタンとリシノプリルとの併用がロサルタン単独に対する、腎複合エンドポイント(eGFR 低下までの期間、末期腎不全、死亡)の優越性を検討したが、併用群における重篤な有害事象や高カリウム血症、急性腎障害といった安全性の理由で早期中止になった²¹⁾。RASi による標準治療を行っている心血管・腎イベントのリスクが高い T2DM 患者に直接的レニン阻害薬であるアリスキレンを投与した ALTITUDE 試験では、心血管・腎複合イベントを抑制するかを検証したが、本試験でもアリスキレン群で高カリウム血症や低血圧といった有害事象の発現率が高く、安全性の観点から早期中止に至っている²²⁾。

RASi と MRA の併用について、ハードエンドポイントにてリスクを低下させたというエビデンスは、後述するフィネレノンを除いて報告はない。糖尿病性腎症患者に対して RASi に MRA を追加した場合の有効性および安全性を評価したメタ解析では、併用群でアルブミン尿を低下させることが示されたが、高カリウム血症のリスクが有意に増加したと報告されている²³⁾。T2DM ではないが、左室駆出率の低下した重症心不全患者を対象とした RALES 試験において、ACEi を含む標準治療にスピロラクソンを追加投与した結果、一次エンドポイントである総死亡率が有意に抑制され、試験は早期に終了となっている²⁴⁾。しかしながら、その後、実臨床にて高カリウム血症の増加が報告されており、安全性への問題が指摘されている²⁵⁾。

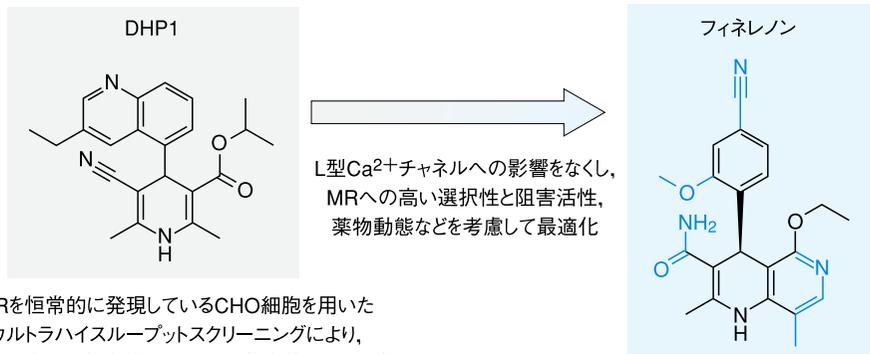
これらの臨床試験の結果、RASi と MRA の併用はアルブミン尿を低下させたり、心不全の予後を改善させたりすることが示されたが、高カ

リウム血症や低血圧といったリスクもあり、どのようにこれらの薬剤を使用するのかという課題が残されてきた。

IV フィネレノンの開発の経緯と特徴

このような状況のなか、高カリウム血症や低血圧などの副作用発現リスクが少ない新規の MRA の開発が望まれており、フィネレノンもこのようなコンセプトで開発が進められた薬剤の一つである。フィネレノンの開発の第一段階としては、その基となるリード化合物の探索から始まった。迅速かつ効率的なウルトラハイスループットスクリーニングという技術を用い、100 万を超える候補化合物から、リード化合物として dihydropyridine 1 (以下 DHP1 と略す)が選出された。DHP1 は MR に対する選択性、阻害活性がすぐれていたものの、L 型 Ca²⁺チャネルへの影響があることや、代謝安定性の低さに課題があった。そこで DHP1 の側鎖をさまざまな官能基で置換し、これらの課題を乗り越えて誕生したのがフィネレノンである(図 2)。フィネレノンは、ニフェジピンと同様のジヒドロピリジン骨格を有しており、スピロラクソンやエプレレノンのようなステロイド骨格をもたない。ステロイド型 MRA と比較すると、フィネレノンは嵩高い(bulky)構造をしており、MR の高次構造を変えながら結合し、核内に移行するとされている。その結果、遺伝子のプロモーター領域に結合するものの、転写共役因子(コアクチベーター)の集簇が妨げられ、ステロイド型 MRA とは異なる遺伝子発現パターンを示すことが報告されている^{26~29)}。

in vitro での非臨床試験の結果、フィネレノンはアルドステロンの作用を濃度依存的に阻害し、また、MR に対する IC₅₀は 17 nM であるのに対し、アンドロゲン受容体や糖質コルチコイド受容体、プロゲステロン受容体、エストロゲン受容体といった他のステロイドホルモン受容体に対する IC₅₀は約 10,000 nM と、選択性が高いことも示された²⁶⁾。*in vivo* における試験結果では、deoxycorticosterone acetate (DOCA)-食



MRを恒常的に発現しているCHO細胞を用いた
ウルトラハイスループットスクリーニングにより、
100万を超える化合物から、リード化合物として同定

図2 フィネレノンの開発

DHP1: dihydropyridine 1, MR: mineralocorticoid receptor, CHO: chinese hamster ovary

塩誘発高血圧モデルにおいて、フィネレノンは腎重量および尿タンパクの増加を抑制し、さらに収縮期血圧に影響を及ぼさない用量で、炎症、線維化およびリモデリングマーカーの遺伝子である *PAI-1* や *OPN*, *MCP-1*, *MMP-2* の発現を低下させたことも示されている³⁰⁾。腎虚血再灌流誘発CKDモデルラットにおいては、フィネレノンは血中クレアチニン濃度、血中尿素濃度、尿タンパクの増加を抑制し、腎血流量や腎臓の形態学的変化も改善させたことが示された³¹⁾。さらに、片腎摘出したT2DMモデルマウスに食塩を投与するとアルブミン尿や糸球体損傷が認められたが、フィネレノンはそれらを抑制した³²⁾。

薬物動態に関して、フィネレノンは血液脳関門を通過せず、心臓と腎臓に約1:1で分布することも明らかになっており、他のMRAと比較すると腎臓への分布が低く、半減期も約2~3時間と短く、カリウムやナトリウムなど電解質への影響も限定的であることが予想される^{30,33)}。

このようにフィネレノンは、その分子構造やMR阻害活性、MRへの選択性、薬理作用、薬物動態など既存のステロイド型MRAとはまったく異なるプロファイルを示しているのが特徴となる。

V フィネレノンの大規模臨床試験成績

フィネレノンの有効性および安全性は日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験であるFIGARO-DKD試験とFIDELIO-DKD試験にて評価された^{34,35)}。FIGARO-DKD試験は、T2DMを合併した比較的重症度の低いCKD患者7352例を対象としてCVDの罹患率および死亡率の低下に関して、FIDELIO-DKD試験は、T2DMを合併した比較的進行したCKD患者5674例を対象として腎疾患の罹患率および死亡率の低下に関して、RASiの標準治療に上乘せしたときのフィネレノンの有効性および安全性を検討することを目的として実施された。また、これら2試験に関して事前に規定された統合解析FIDELITYも13,026例を対象として実施されている³⁶⁾。結果は図3のとおりであり、FIDELITYの結果、フィネレノンは腎複合エンドポイント（腎不全の発症、4週間以上持続するベースライン時点から57%以上の持続的なeGFR低下、腎臓死）のリスクをプラセボと比較して23%減少させ（ $p=0.0002$ ）、心血管複合エンドポイント（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中、心不全による入院）のリスクをプラセボと比較して14%有意に減少させた（ $p=0.0018$ ）。なお、フィネレノン群での収縮期血圧の低下は、4ヵ月時点で平均3.2 mmHgとわずかであり、以後

FIGARO-DKD (n=7352)	FIDELIO-DKD (n=5674)	FIDELITY (n=13,026)	
有効性主要評価項目 心血管複合 エンドポイント※2	有効性主要評価項目 腎複合 エンドポイント※1	有効性評価項目(探索的解析)	
プラセボに対するHR 0.87 (95%CI 0.76-0.98) p=0.0264	プラセボに対するHR 0.82 (95%CI 0.73-0.93) p=0.0014	腎複合 エンドポイント※3 プラセボに対するHR 0.77 (95%CI 0.67-0.88) p=0.0002	心血管複合 エンドポイント※2 プラセボに対するHR 0.86 (95%CI 0.78-0.95) p=0.0018

図3 フィネレノンの臨床試験結果の概略

※1: 腎不全の発症, 4週間以上持続するベースライン時点から40%以上の持続的なeGFR低下, 腎臓死の複合エンドポイント

※2: 心血管死, 非致死的心筋梗塞, 非致死の脳卒中, 心不全による入院の複合エンドポイント

※3: 腎不全の発症, 4週間以上持続するベースライン時点から57%以上の持続的なeGFR低下, 腎臓死の複合エンドポイント

HR: hazard ratio, CI: confidence interval

も同程度であった。安全性に関して、高カリウム血症に関連する有害事象はプラセボ群では6.9%、フィネレノン群では14.0%に発現し、そのうち治験薬の中止に至った事象はプラセボ群で0.6%、フィネレノン群で1.7%とフィネレノン群のほうが高値であった³⁶⁾。

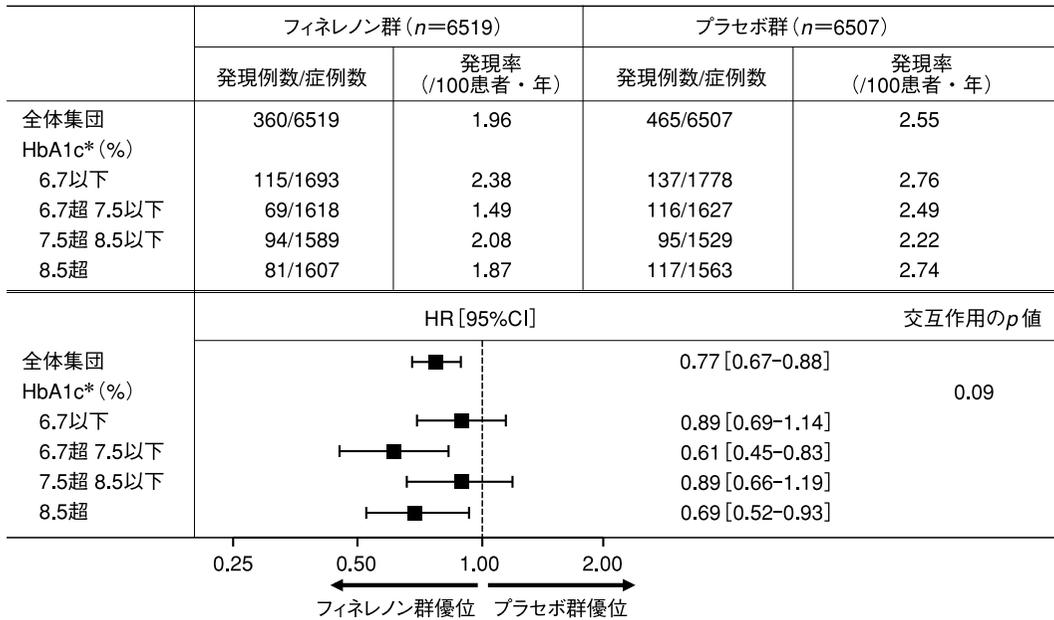
FIGARO-DKD 試験, FIDELIO-DKD 試験, 統合解析 FIDELITY の成績より, T2DM を合併するCKDに対して, フィネレノンとRASiとの併用の臨床的意義が初めて証明されたといえる。

VI 実臨床への応用

これまでフィネレノンの特徴や臨床成績を述べてきたが, 実際の臨床への応用はどのように行うべきであろうか。CKDは進行性の疾患であることを考慮すると, 早期発見, 早期からの治療介入が重要になる。日本腎臓学会が出版しているエビデンスに基づくCKDガイドライン2023では, CKDの定義は①「尿異常, 画像診断, 血液検査, 病理診断で腎障害の存在が明らか, 特に0.15 g/gCr以上の蛋白尿(30 mg/gCr以上のアルブミン尿)の存在が重要」, ②「GFR < 60 mL/分/1.73 m²」のいずれか, または①②の両方が3ヵ月を越えて持続することとされて

いる⁸⁾。したがって, 日常診療においては蛋白尿やアルブミン尿, eGFRといった腎機能検査を定期的に行うことが, 早期診断に重要となる。では, T2DM患者においてCKDが診断された場合, 血糖管理の状況が良好であった場合はどうであろうか。FIDELITYの解析にて, ベースラインのHbA1cを四分位に分けて解析したところ, ベースラインのHbA1cの値にかかわらず, フィネレノンは腎および心血管イベントリスクを低下させていることが示されている(図4)³⁷⁾。したがって, 血糖管理の状況が良好であってもフィネレノンの投与は有用であると予想される。また, 近年ナトリウム・グルコース共役輸送体2阻害薬(sodium glucose cotransporter 2 inhibitor: SGLT2i)が糖尿病治療だけでなく, CKDにも適応が拡大され, 使用することが推奨されている。SGLT2iのCKDに対する作用メカニズムは, さまざま考えられているが, 尿細管糸球体フィードバックが増強されることで糸球体内圧が低下することや浸透圧利尿による体液過剰の補正, 血圧低下, 前負荷および後負荷の軽減等の血行動態の改善作用などが考えられ³⁸⁾, フィネレノンとは作用メカニズムが異なる。また, FIDELITYの部分集団解析

腎複合エンドポイント※1



心血管複合エンドポイント※2

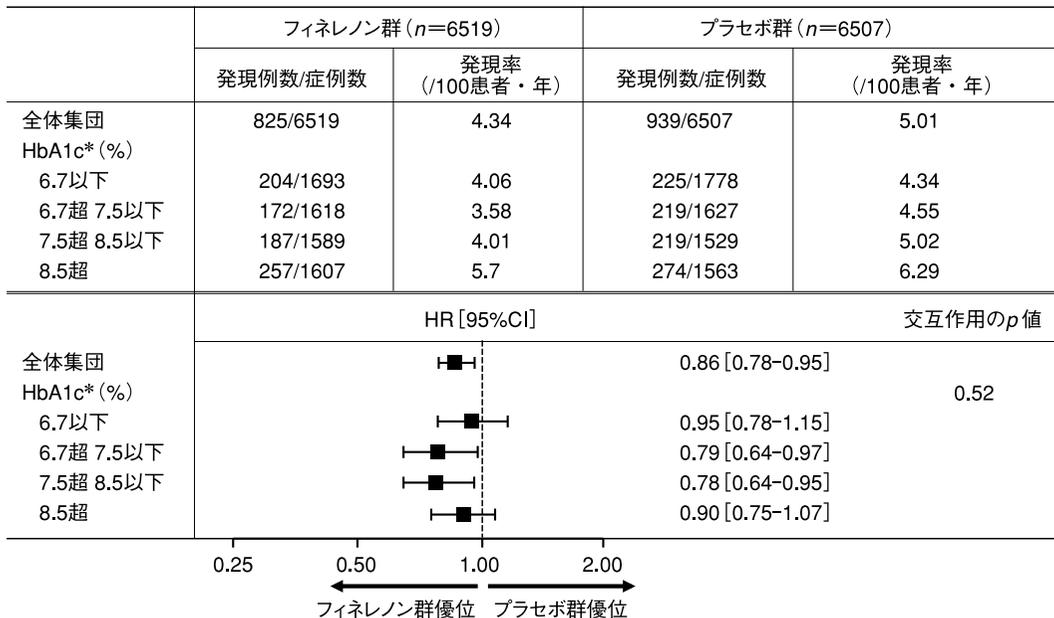


図4 FIDELITYにおけるベースライン時のHbA1c値別の部分集団解析 (文献36より引用, 一部抜粋改変)

※1: 腎不全の発症, 4週間以上持続するベースライン時点から57%以上の持続的なeGFR低下, 腎臓死の複合エンドポイント

※2: 心血管死, 非致死的心筋梗塞, 非致死の脳卒中, 心不全による入院の複合エンドポイント

*: 四分位

HR: hazard ratio, CI: confidence interval, HbA1c: hemoglobin A1c

腎複合エンドポイント※1

	フィネレノン群 (n=6519)		プラセボ群 (n=6507)	
	発現例数/症例数	発現率 (%/年)	発現例数/症例数	発現率 (%/年)
SGLT2i あり	9/438	0.70	17/439	1.37
SGLT2i なし	351/6081	2.06	448/6068	2.64
	HR [95%CI]			交互作用のp値
SGLT2i あり				0.29
SGLT2i なし				0.80 [0.69-0.92]

0.05 0.25 0.5 1.00 2.00 4.00
 フィネレノン群優位 プラセボ群優位

心血管複合エンドポイント※2

	フィネレノン群 (n=6519)		プラセボ群 (n=6507)	
	発現例数/症例数	発現率 (%/年)	発現例数/症例数	発現率 (%/年)
SGLT2i あり	39/438	2.95	52/439	4.08
SGLT2i なし	786/6081	4.44	887/6068	5.08
	HR [95%CI]			交互作用のp値
SGLT2i あり				0.46
SGLT2i なし				0.87 [0.79-0.96]

0.05 0.25 0.5 1.00 2.00 4.00
 フィネレノン群優位 プラセボ群優位

図5 FIDELITYにおけるベースライン時のSGLT2i有無別の部分集団解析

(文献38より引用、一部抜粋改変)

※1: 腎不全の発症, 4週間以上持続するベースライン時点から57%以上の持続的なeGFR低下, 腎臓死の複合エンドポイント

※2: 心血管死, 非致死的心筋梗塞, 非致死の脳卒中, 心不全による入院の複合エンドポイント

HR: hazard ratio, CI: confidence interval, SGLT2i: sodium glucose co-transporter 2 inhibitor

の結果, SGLT2iの使用率はベースラインで7.2%と低かったものの, SGLT2iの使用の有無にかかわらず, フィネレノンは腎および心血管イベントリスクを下げていること(図5)や, SGLT2iが使用されていても尿中アルブミン排泄量を低下させたことも示されている³⁹⁾。さらに, SGLT2iを用いた大規模介入試験のメタ解析から, 高カリウム血症のリスクが減少する(ハザード比: 0.84, $p < 0.001$)ことが報告された⁴⁰⁾。実際 FIDELITYの結果でも, フィネレノンの投与群でSGLT2iが併用されていた群ではフィネレノン単独群にくらべて, 高カリウム血

症(血清カリウム濃度が5.5 mEq/L超)の頻度が減少していた(7.9% vs. 17.4%)³⁹⁾。したがって, フィネレノンとSGLT2iとの併用は, 両薬剤の相加効果も期待できることから, SGLT2iが投与されているT2DMでCKDがあれば, 腎およびCVDイベントリスクをさらに低下させるために, フィネレノンの追加投与は重要な治療戦略の一つになりうるであろう。

結 語

SGLT2iがCKDまたはT2DMを合併するCKDの適応を取得し, さらにフィネレノンが

臨床応用されたことから、T2DMを合併するCKD診療は大きな転換期を迎えたといえるかもしれない。今後、フィネレノンはSGLT2iとともに使用されていくことが予想されるが、まだ併用でのエビデンスは十分とはいえない。現在、日本人を含むT2DMを合併するCKD患者を対象として、フィネレノンとエンパグリフロジンとの併用投与の有効性および安全性を評価する国際共同第II相臨床試験（CONFIDENCE試験）が実施中であり⁴¹⁾、その試験結果が待たれる。まだフィネレノンが臨床応用されてから約2年と日が浅いが、今後エビデンスがさらに蓄積されることで、T2DMを合併するCKD診療に大きな変革をもたらす可能性があり、わが国での透析導入患者数が減少することが期待される。

【利益相反】 片山茂裕はバイエル薬品株式会社から講演料を受け取っている。石田洋輔、山下哲史、早崎剛典はバイエル薬品株式会社の社員である。

【謝辞】 FIDELIO-DKD試験およびFIGARO-DKD試験はBayer AGが実施した臨床試験であり、ご協力いただきました医師の方々ならびに関係者の皆様、ご参加いただきました患者様に感謝いたします。

文 献

- 1) Connell JM, Davies E. The new biology of aldosterone. *J Endocrinol* 2005;186:1–20.
- 2) Nagase M, Fujita T. Role of Rac1–mineralocorticoid–receptor signalling in renal and cardiac disease. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:86–98.
- 3) Roscioni SS, Heerspink HJ, de Zeeuw D. The effect of RAAS blockade on the progression of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:77–87.
- 4) Nishiyama A. Pathophysiological mechanisms of mineralocorticoid receptor–dependent cardiovascular and chronic kidney disease. *Hypertens Res* 2019;42:293–300.
- 5) Shibata H, Itoh H. Mineralocorticoid receptor–associated hypertension and its organ damage: clinical relevance for resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2012;25:514–23.
- 6) 日本糖尿病学会. 糖尿病性腎症, 糖尿病診療ガイドライン 2024. 南江堂; 2024. p.189–206.
- 7) Persson F, Rossing P. Diagnosis of diabetic kidney

- disease: state of the art and future perspective. *Kidney Int (Suppl)* 2011;8:2–7.
- 8) 日本腎臓学会. CKD診断とその臨床的意義, エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2023, 東京医学社; 2023. p.1–19.
 - 9) Giorgino F, Vora J, Fenici P, Solini A. Renoprotection with SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes over a spectrum of cardiovascular and renal risk. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:196.
 - 10) 日本腎臓学会. 薬物治療, エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2023, 東京医学社; 2023. p.113–43.
 - 11) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2022;102:S1–127.
 - 12) American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of care in diabetes–2024. *Diabetes Care* 2024;47:S179–218.
 - 13) American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic kidney disease and risk management: standards of care in diabetes–2024. *Diabetes Care* 2024;47:S219–30.
 - 14) Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023;44:4043–140.
 - 15) Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest* 1996;98:1063–8.
 - 16) Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawachi H, Fujita T. Podocyte as the target for aldosterone: roles of oxidative stress and Sgk1. *Hypertension* 2007;49:355–64.
 - 17) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–9.
 - 18) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin–receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–60.
 - 19) Bombardieri AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:486–92.
 - 20) ONTARGET Investigators; Yusuf S, Teo KK, Pogue

- J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
- 21) Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-903.
 - 22) Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-13.
 - 23) Sun LJ, Sun YN, Shan JP, Jiang GR. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on the progression of diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig* 2017;8:609-18.
 - 24) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized aldactone evaluation study investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
 - 25) Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. *N Engl J Med* 2004;351:543-51.
 - 26) Bäracker L, Kuhl A, Hillisch A, Grosser R, Figueroa-Pérez S, Heckroth H, et al. Discovery of BAY 94-8862: a nonsteroidal antagonist of the mineralocorticoid receptor for the treatment of cardio-renal diseases. *ChemMedChem* 2012;7:1385-403.
 - 27) Amazit L, Le Billan F, Kolkhof P, Lamribet K, Viengchareun S, Fay MR, et al. Finerenone impedes aldosterone-dependent nuclear import of the mineralocorticoid receptor and prevents genomic recruitment of steroid receptor coactivator-1. *J Biol Chem* 2015;290:21876-89.
 - 28) Grune J, Beyhoff N, Smeir E, Chudek R, Blumrich A, Ban Z, et al. Selective mineralocorticoid receptor cofactor modulation as molecular basis for finerenone's antifibrotic activity. *Hypertension* 2018;71:599-608.
 - 29) Le Billan F, Perrot J, Carceller E, Travers S, Viengchareun S, Kolkhof P, et al. Antagonistic effects of finerenone and spironolactone on the aldosterone-regulated transcriptome of human kidney cells. *FASEB J* 2021;35:e21314.
 - 30) Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, Steinke W, Hartmann E, Bäracker L, et al. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardio-renal injury. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014;64:69-78.
 - 31) Lattenist L, Lechner SM, Messaoudi S, Le Mercier A, El Moghrabi S, Prince S, et al. Nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone protects against acute kidney injury-mediated chronic kidney disease: role of oxidative stress. *Hypertension* 2017;69:870-8.
 - 32) Hirohama D, Nishimoto M, Ayuzawa N, Kawarazaki W, Fujii W, Oba S, et al. Activation of rac1-mineralocorticoid receptor pathway contributes to renal injury in salt-loaded db/db mice. *Hypertension* 2021;78:82-93.
 - 33) Lentini S, Heinig R, Kimmeskamp-Kirschbaum N, Wensing G. Pharmacokinetics, safety and tolerability of the novel, selective mineralocorticoid receptor antagonist finerenone—results from first-in-man and relative bioavailability studies. *Fundam Clin Pharmacol* 2016;30:172-84.
 - 34) Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:2252-63.
 - 35) Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219-29.
 - 36) Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;43:474-84.
 - 37) McGill JB, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Filippatos G, Pitt B, et al. Effects of finerenone in people with chronic kidney disease and type 2 diabetes are independent of HbA1c at baseline, HbA1c variability, diabetes duration and insulin use at baseline. *Diabetes Obes Metab* 2023;25:1512-22.
 - 38) Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of cardio-renal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:422-34.
 - 39) Rossing P, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, Ruilope LM, Birkenfeld AL, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment: the FIDELITY analysis. *Diabetes Care* 2022;45:2991-8.
 - 40) Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, Arnott C, Cherney DZ, Edwards R, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of hyperkalemia in people with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomized, controlled trials. *Circulation* 2022;145:1460-70.

41) Green JB, Mottl AK, Bakris G, Heerspink HJL, Mann JFE, McGill JB, et al. Design of the combination effect of finerenone and empagliflozin in partici-

pants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using a UACR endpoint study (CONFIDENCE). *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:894-903.

Organ Impairment by Overactivation of Mineralocorticoid Receptor and Clinical Importance of Non-steroidal MRA

Finerenone

Shigehiro Katayama^{1,2)} Yosuke Ishida³⁾ Satoshi Yamashita³⁾
and Takanori Hayasaki³⁾

¹⁾ *Faculty of Medicine, Saitama Medical University*

²⁾ *Kawagoe Clinic, Saitama Medical University*

³⁾ *Medical Affairs & Pharmacovigilance, Bayer Yakuhin, Ltd.*

Chronic kidney disease (CKD) with type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a progressive disease with a poor prognosis, and the progression is strongly associated with overactivation of aldosterone and its downstream mineralocorticoid receptor (MR). Overactivation of MR causes organ injury through inflammation and fibrosis, therefore suppression of these factors plays the pivotal role to treat CKD with T2DM. Finerenone is a non-steroidal selective mineralocorticoid receptor antagonist (MRA). In FIGARO-DKD and FIDELIO-DKD trials, finerenone could significantly reduce renal and cardiovascular event risk in CKD with T2DM patients who were treated with a maximum tolerated labelled dose of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or angiotensin receptor blocker (ARB). Since finerenone is the first MRA that has been proven to be effective in combination with ACEi or ARB for CKD with T2DM, finerenone is expected to change the future treatment for CKD with T2DM patients.

<2024年7月16日 受稿>