

フィネレノンの心腎保護作用とメカニズム

西山 成¹⁾ 野口 哲郎²⁾
山下 哲史²⁾ 新田 大介²⁾

要約

慢性腎臓病および慢性心不全では、アルドステロンの受容体であるミネラルコルチコイド受容体 (mineralocorticoid receptor : MR) の過剰活性化による炎症や線維化が惹起され、臓器障害が引き起こされる。フィネレノンは非ステロイド型選択的 MR 拮抗薬であり、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした FIGARO-DKD 試験および FIDELIO-DKD 試験にて、腎・心血管イベントのリスクを有意に抑制し、左室駆出率が 40% 以上の心不全患者を対象とした FINEARTS-HF 試験では、心血管死および HF 増悪イベントのリスクを有意に抑制した。このような臨床における腎臓および心臓へのベネフィットが示されているものの、フィネレノンの詳細な作用機序は不明な点が残る。本総説では現在までに報告されているフィネレノンの腎臓および心臓の保護作用の詳細なメカニズムについて要約する。

はじめに

日本の慢性腎臓病 (CKD) 患者数は約 2000 万人 (成人 5 人に 1 人) とされており、2024 年末では日本の透析患者数は約 34 万人である¹⁾。CKD は腎障害や腎機能の低下が持続する疾患であるとともに、早期の段階から心血管疾患 (CVD) の罹患率や死亡率が増加する²⁾。また、

2 型糖尿病 (T2DM) は CKD のリスク因子であり、CKD 患者の約半数が T2DM を合併している³⁾。また、日本の心不全 (HF) 患者数は 120 万人と推定されているが、高齢化に伴い、その患者数は 2035 年まで増加し続けるとされており、“心不全パンデミック” が到来するといわれている⁴⁾。HF 患者は再入院も多く、総死亡率も高い予後不良の疾患である。フィネレノンは非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体 (mineralocorticoid receptor : MR) 拮抗薬 (MRA) であり、T2DM を合併する CKD 患者を対象とした FIGARO-DKD 試験および FIDELIO-DKD 試験において心血管および腎イベントのリスク低下を示し^{5,6)}、左室駆出率 (LVEF) 40% 以上の HF 患者を対象とした FINEARTS-HF 試験において心血管死およびすべての HF イベントのリスク低下を示した⁷⁾。一方でフィネレノンの心臓および腎臓における詳細な作用機序はまだ不明な点が残る。本総説では、フィネレノンの心臓および腎臓に対する作用機序に関して解説する。

I ミネラルコルチコイド受容体と心臓・腎臓への臓器障害

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、腎臓での水やナトリウム (Na) の再吸収などの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・

Key words: フィネレノン, ミネラルコルチコイド受容体 (MR), ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MRA), 慢性心不全, 慢性腎臓病

¹⁾ 香川大学医学部 薬理学 ²⁾ バイエル薬品株式会社 メディカルアフェアーズ&ファーマコビジランス本部

アルドステロン系 (renin-angiotensin-aldosterone system : RAAS) を介して、腎臓や心臓、血管などの組織に発現している MR を活性化させることで発揮されている。MR はアルドステロンによって RAAS を介して活性化されるアルドステロン依存経路に加えて、糖尿病、肥満、食塩の過剰摂取などにより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 (Rac1) を介して活性化される⁸⁾。これらのアルドステロン依存性、あるいは非依存性の経路により過剰に活性化された MR は炎症や線維化を促すことから、糖尿病、高血圧、CKD、HF といった疾患における心臓および腎臓の障害では、MR の過剰活性化が関与しているため、MR の過剰活性化を抑制することが臓器障害の進展抑制に重要と考えられる^{9~11)}。

II フィネレノン開発の経緯、従来の MRA との違い

MR を抑制する薬剤として従来のステロイド型 MRA が知られているが、高カリウム血症や腎機能障害といった副作用がしばしば問題になることが課題として残されていたため¹²⁾、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 として、フィネレノンは開発された。フィネレノンは、ジヒドロピリジン骨格を有し、ステロイド骨格をもたない非ステロイド型 MRA であり、嵩高い (bulky) 構造をもつ¹³⁾。フィネレノンは MR と結合する際、 α ヘリックスの位置をずらすことで MR の高次構造を変え、結果として遺伝子のプロモーター領域に結合するものの、転写共役因子のリクルートが妨げられ、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¹⁴⁾。その他、腎臓と心臓に 1:1 に分布すること¹⁵⁾、中枢神経系への移行性が低いこと¹⁶⁾、半減期が 2~3 時間と短く¹⁷⁾、活性代謝物を産生しないこと^{17~19)}、このようなフィネレノンの特徴から従来のステロイド型 MRA とは異なるプロファイルを示すことが予想された。

III フィネレノンの臨床試験の概要

フィネレノンの臨床試験結果の概略を図 1 に示す。T2DM 合併 CKD 患者に対する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 FIGARO-DKD 試験と FIDELIO-DKD 試験にて評価され、それぞれの主要評価項目を達成した^{5,6)}。事前規定された両試験の統合解析 FIDELITY において、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 ($p=0.0018$)²⁰⁾。

LVEF の軽度低下した HF (HFmrEF) および LVEF の保たれた HF (HFpEF) 患者に対する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 FINEARTS-HF 試験にて評価され、フィネレノンは主要評価項目である心血管死およびすべての HF イベントのリスクをプラセボと比較して 16% 減少させた ($p=0.007$)⁷⁾。

IV フィネレノンの作用機序：腎臓

臨床試験によって示されたフィネレノンの心臓、腎臓の保護作用は MR 過剰活性による炎症線維化を抑制することがおもな機序であり、deoxycorticosterone acetate (DOCA) 一食塩誘発高血圧モデル、腎虚血再灌流誘発 CKD モデルなどの腎障害を惹起する動物モデルにおいて、フィネレノンは心臓および腎臓における抗炎症、抗線維化作用を示している^{15,21)}。また db/db マウスの片腎を摘出し塩分食を負荷した糖尿病関連腎臓病モデルでは、Rac1-MR 経路の亢進を介した糸球体障害をフィネレノンは抑制し、Rac1 を介する非アルドステロン経路に対する作用が示された²²⁾。

これらの研究に加え、フィネレノンの腎臓に

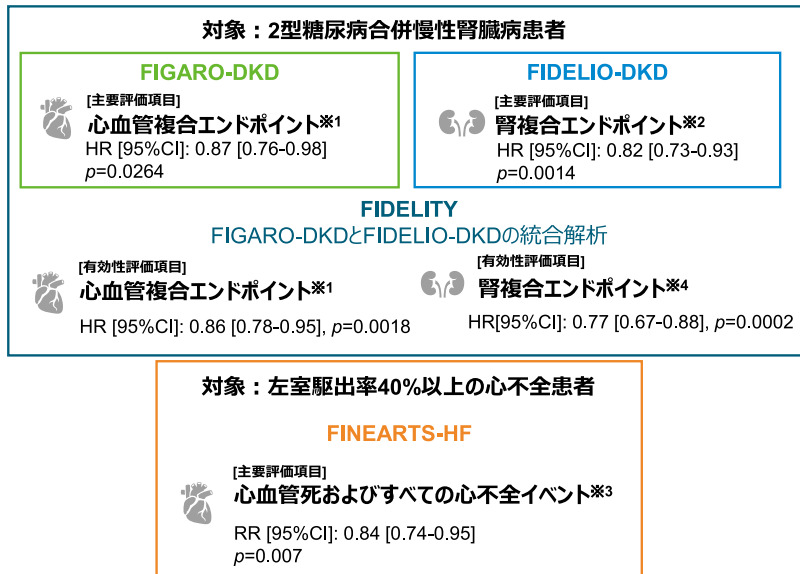


図1 フィネレノンの臨床試験結果の概略

- ※1：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
 - ※2：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
 - ※3：心血管死およびすべての心不全イベント（初回および再発を含む心不全による入院または緊急受診）
 - ※4：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，RR：rate ratio，eGFR：estimated glomerular filtration rate

おける作用機序としてアルブミン尿低下作用にフォーカスした研究が最近発表された。アルブミン尿発現の機序の一つに，transient receptor potential canonical (TRPC) channels のとくにTRPC5 および TRPC6 サブタイプがポドサイトのCa流入を増加させることが，ポドサイトの形態を変化させ，アルブミン尿発現に関与していることが示唆されている^{23~25}。MRの活性化はreactive oxygen species (ROS) を産生し，TRPC5，TRPC6は酸化ストレスによっても活性化される²⁶。1型糖尿病マウスに片腎摘出および高塩分食により腎障害を誘発したモデルにおいて，フィネレノンはアルブミン尿のおよび糸球体障害を抑制した²⁷。これらの作用には単一ネフロン糸球体濾過率低下のような血行動態

改善作用に加え，ポドサイトに発現するTRPC5のCa流入抑制およびROS産生抑制によるポドサイトの形態変化の抑制が関与していることが示された²⁷。このような血行動態改善とは独立したアルブミン尿の低下作用はフィネレノンの腎保護作用の特徴といえるかもしれない。

V フィネレノンの作用機序：心臓

MRは上皮細胞におけるナトリウムチャネル(ENaC)の活性を制御することで体内のNa恒常性維持に重要な役割を担うが，MRが過剰活性化すると心臓や血管を含むさまざまな組織でNaが蓄積し，炎症などを介して組織障害をもたらす²⁸。われわれはこのMR過剰活性化に伴う心臓組織へのNa蓄積に着目し，フィネレノ

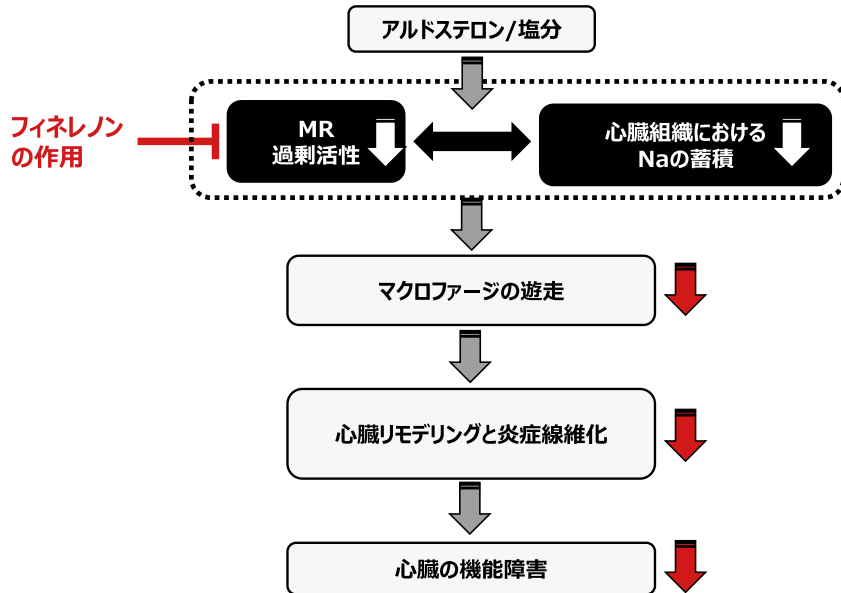


図2 アルドステロンと塩分により誘発される心臓障害に対するフィネレノンの作用機序

MR 過剰活性と相互的に関連している心臓組織における Na の蓄積をフィネレノンは抑制することで、マクロファージの遊走抑制と分極化により、心臓リモデリングと炎症線維化、さらに心臓の機能障害を抑制する（文献 29）。

ンの心臓保護作用のメカニズムを検討した。片腎摘出したラットにアルドステロンと食塩水を負荷することにより誘発した高血圧と心臓障害モデルにおいて、フィネレノンは心筋リモデリングと心筋線維化、さらに心臓の拡張機能障害を抑制した²⁹⁾。この心臓保護作用は降圧薬であるヒドララジンでは認められず、フィネレノンによる MR 阻害に特異的な作用といえる。このアルドステロンおよび Na 誘発の臓器障害モデルにおいて、フィネレノンは心臓組織内のナトリウム蓄積を抑制し、間質浮腫の水分含有量を減らしたが、このような変化を伴って心臓リモデリングと心機能の改善に至ったと考えられた。加えて、フィネレノンは Na の組織蓄積阻害を介して、心臓組織におけるマクロファージの遊走を抑制し、さらに炎症性の M1 マクロファージの発現を抑制し、抗炎症性の M2 マクロファージを増加させた²⁹⁾。以上の結果から、フィネレノンが心臓の Na の蓄積を抑制し、マ

クロファージの遊走抑制と分極化により、心臓リモデリングと炎症線維化、さらに心臓の機能障害を抑制することが示唆された（図 2）。一方、Na は Rac1 を介して MR を活性化することも明らかとなっているため、組織局所における MR 活性化と Na 蓄積の悪循環が病態に密接に関わっているのではないかと考えられた。

HFpEF の動物モデルである ZSF1 ラットでは、フィネレノンは左室拡張機能を改善し、左室心筋の線維化を抑制し³⁰⁾、肥満・糖尿病・高血圧を含む複合ストレス負荷により生じる HFpEF モデルでもフィネレノンは心筋リモデリングおよび心肥大を血圧に影響を与えない用量で抑制した³¹⁾。複合ストレス負荷モデルにおける心筋細胞の単一細胞トランスクリプトミクス解析により、これらの心臓保護作用は心肥大に関わる転写の抑制だけでなくグルココルチコイド受容体 (GR) シグナリングも upregulation していることが示された³¹⁾。

VI フィネレノンの作用機序： 臨床バイオマーカー

臨床においてもプロテオミクス解析を用いたフィネレノンの抗炎症および抗線維化作用を示した研究が報告されている。FIGARO-DKDにおいて血漿サンプルの使用可能な929例について、Olink Explore 3072を用いて炎症や線維化に関連する2941のマーカーの変動をプロテオミクス解析し、変動したマーカーの関連する生物学的経路をエンリッチメント解析にて検討した。フィネレノン群において、代表的な線維化関連マーカーであるfibronectin, 炎症性アディポカインであるangiopoietin-related protein 2 (ANGPTL2) やT細胞活性化のマーカーであるCD69をはじめとする273のバイオマーカーがプラセボ群と比較して有意に変動し、これらのバイオマーカーの関連する生物学的経路を検討した結果、線維化および細胞外マトリックスリモデリングの経路がもっとも関連が強かった³²⁾。

日本のT2DM合併CKD患者101例を対象とした臨床試験(FIVE-STAR試験)においてもプロテオミクス解析が実施され、フィネレノンによりosteopontinなどの炎症および線維化に関連するバイオマーカーが変動した³³⁾。

これら2つの臨床における検討結果は、フィネレノンの心臓および腎臓保護が抗炎症および抗線維化作用によることを支持している。

結 語

フィネレノンはMR過剰活性化の抑制を通じて、多様な作用機序で心腎保護作用を示すことが明らかになってきた。MR過剰活性化はCKDおよびHFの病勢進行に関与していることから、現在のフィネレノンの適応症であるT2DM合併CKDおよびLVEF40%以上のHF以外のより幅広い集団にも有効性を示す可能性がある。現在進行中のLVEFの低下したHF(HFrEF)患者を対象としたFINALITY-HF試験、非糖尿病性CKD患者を対象としたFIND-CKD試験の結果を待つとともに、フィネレノンがCKDおよ

びHFに対する包括的な治療薬となることを期待する。

【利益相反】 西山成はバイエル薬品株式会社から講演料を受け取っている。また、共同研究も実施した。野口哲郎, 山下哲史, 新田大介はバイエル薬品株式会社の社員である。

【謝 辞】 FIGARO-DKD試験, FIDELIO-DKD試験, FINEARTS-HF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深謝いたします。

文 献

- 1) 正木崇生, 花房規男, 阿部雅紀, 常喜信彦, 星野純一, 菊地勘ほか. わが国の慢性透析療法の現況(2024年12月31日現在). 透析会誌 2025;58:524-90.
- 2) 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.
- 3) Wada T, Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K, et al. Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. Clin Exp Nephrol 2014;18:613-20.
- 4) Shimokawa H, Miura M, Nochioka K, Sakata Y. Heart failure as a general pandemic in Asia. Eur J Heart Fail 2015;17:884-92.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS, Desai AS, et al. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med 2024;391:1475-85.
- 8) Nagase M, Fujita T. Role of Rac1-mineralocorticoid-receptor signalling in renal and cardiac disease. Nat Rev Nephrol 2013;9:86-98.
- 9) 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.

- 10) Nishiyama A. Pathophysiological mechanisms of mineralocorticoid receptor-dependent cardiovascular and chronic kidney disease. *Hypertens Res* 2019;42:293-300.
- 11) Shibata H, Itoh H. Mineralocorticoid receptor-associated hypertension and its organ damage: clinical relevance for resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2012;25:514-23.
- 12) Peikert A, Solomon SD. Contemporary treatment options in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2024;25:1517-24.
- 13) Bärfacker 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 cardiorenal diseases. *Chem Med Chem* 2012;7:1385-403.
- 14) 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.
- 15) Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, Steinke W, Hartmann E, Bärfacker L, et al. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014;64:69-78.
- 16) Kolkhof P, Nowack C, Eitner F. Nonsteroidal antagonists of the mineralocorticoid Receptor. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24:417-24.
- 17) Lentini S, Heinig R, Kimmeskamp-Kirschbaum R, 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.
- 18) Gerisch M, Heinig R, Engelen A, Lang D, Kolkhof P, Radtke M, et al. Biotransformation of finerenone, a novel nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist, in dogs, rats, and humans, in vivo and in vitro. *Drug Metab Dispos* 2018;46:1546-55.
- 19) Heinig R, Kimmeskamp-Kirschbaum N, Halabi A, Lentini S. Pharmacokinetics of the novel nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone (BAY 94-8862) in individuals with renal impairment. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2016;5:488-501.
- 20) 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.
- 21) Lattenist L, Lechner SM, Messaoui S, Mercier AL, Moghrabi SEI, 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.
- 22) 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.
- 23) Tian D, Jacobo SM, Billing D, Rozkalne A, Gage SD, Anagnostou T, et al. Antagonistic regulation of actin dynamics and cell motility by TRPC5 and TRPC6 channels. *Sci Signal* 2010;3:ra77.
- 24) Reiser J, Polu KR, Moller CC, Kenlan P, Altintas MM, Wei C, et al. TRPC6 is a glomerular slit diaphragm-associated channel required for normal renal function. *Nat Genet* 2005;37:739-44.
- 25) Eckel J, Lavin PJ, Finch EA, Mukerji N, Burch J, Gbadegesin R, et al. TRPC6 enhances angiotensin II-induced albuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:526-35.
- 26) Iwashima F, Yoshimoto T, Minami I, Sakurada M, Hirono Y, Hirata Y. Aldosterone induces superoxide generation via Rac1 activation in endothelial cells. *Endocrinology* 2008;149:1009-14.
- 27) Iwakura T, Kidokoro K, Tatsugawa R, Hirano A, Kajimoto E, Takasu M, et al. Finerenone improves albuminuria via MR-TRPC signaling in diabetic kidney disease. *Hypertension* 2026;83:e25739. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.125.25739
- 28) Fu Y, Vallon V. Mineralocorticoid-induced sodium appetite and renal salt retention: evidence for common signaling and effector mechanisms. *Nephron Physiol* 2014;128:8-16.
- 29) Rahman A, Sawano T, Kitada K, Jahan N, Fujisawa Y, Yamakawa K, et al. Cardioprotective effects of finerenone associated with the suppression of myocardial sodium accumulation in aldosterone/salt-loaded rats. *J Am Heart Assoc* 2026;15:e044798.
- 30) Lima-Posada I, Stephan Y, Soulié M, Palacios-Ramirez R, Bonnard B, Nicol L, et al. Benefits of the non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone in metabolic syndrome-related heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Mol Sci* 2023;24:2536.
- 31) Morikawa K, Arima Y, Nagakura T, Xu Y, Fujiyama A, Kataoka M, et al. Nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone ameliorates cardiac

- hypertrophy with increasing glucocorticoid signaling sensitivity. *Biochem Biophys Res Commun* 2026;802:153332.
- 32) Berger M, MacNamara A, Ferreira JP, Kolkhof P, Voss S, Skubala A, et al. Finerenone effects on biomarkers: an analysis from the FIGARO-DKD trial. *Eur Heart J* 2025;46:3382-6.
- 33) Tanaka A, Vaduganathan M, Imai T, Okada Y, Sonoda S, Torimoto K, et al. Effects of finerenone on arterial stiffness and cardiorenal biomarkers in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised placebo-controlled mechanistic trial (FIVE-STAR). *Cardiovasc Diabetol* 2025;24:454.

The Cardiorenal Protective Mechanism of Finerenone

Akira Nishiyama¹⁾, Tetsuro Noguchi²⁾, Satoshi Yamashita²⁾
and Daisuke Nitta²⁾

¹⁾*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Kagawa University*

²⁾*Medical Affairs & Pharmacovigilance, Bayer Yakuhin, Ltd.*

Mineralocorticoid receptor overactivation causes organs injury following inflammatory and fibrosis in chronic kidney disease (CKD) and heart failure. Finerenone, a non-steroidal selective mineralocorticoid receptor antagonist, significantly lowered the risk of cardiovascular and kidney events in patients with CKD and type 2 diabetes in the FIGARO-DKD and FIDELIO-DKD trials. In the FINEARTS-HF trial, finerenone significantly reduced the incidence of cardiovascular death and worsening heart failure events compared to placebo in heart failure patients with a left ventricular ejection fraction of 40% or greater. Although these clinical benefits for the kidney and heart have been shown, the detailed mechanism of finerenone remains unclear. This review summarizes the mechanisms of the kidney and heart protective effects of finerenone reported to date.

<2026年2月26日 受稿>