2.2 緒言

フィネレノン（INN：finerenone、JAN：フィネレノン）は Bayer 社により合成された新規の非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗薬である。フィネレノンは強い MR 阻害作用及び高い MR 選択性を有し、抗線維化作用及び抗炎症作用を介して心臓及び腎臓に対する臓器保護作用を有することから、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病（CKD）を適応症として開発を行った。

CKD は腎障害や腎機能の低下が持続する疾患である。CKD が進行すると末期腎不全に至り、透析療法や腎移植術が必要となり、生活の質に大きな影響を及ぼす[1)]。また、CKD は心血管（CV）系疾患による死亡率又は CV 系疾患の罹患率の増加とも関連することが報告されている[2)]。CKD の主な原因の一つは糖尿病である。

2017 年の全世界における 2 型糖尿病患者数は約 4 億 5100 万人であり、2045 年までに 6 億 9300 万人に増加するとされている[3)]。国内では、2017 年患者調査の概要によると糖尿病の通院患者数は 328.9 万人であり、2014 年の調査と比較して約 12.3 万人増加し、世界的な傾向と同様に患者数が増加している[4)]。2 型糖尿病患者のうち約 20%～40%が CKD を発症すると推定される[5)]。また、世界的に 2 型糖尿病は ESRD の主な原因であり、ESRD を有する患者数は 2 型糖尿病の有病率の大幅な増加と並行して上昇することが予測される[6)]。

2 型糖尿病患者における CKD の予防及び治療として、食事及び生活への介入と並んで、血糖コントロール、血圧、血中脂質濃度の最適化が行われている。ACEI 又は ARB を用いたレニンアンジオテンシン系の阻害は国内外のガイドラインで標準的治療として推奨されている[1,7,8,9,10,11)]。国外では SGLT2 阻害薬であるカナグリフロジンが 2 型糖尿病を合併する CKD の治療薬としても承認されており、国外のガイドラインで SGLT2 阻害薬の使用が推奨されている。

2 型糖尿病を合併する CKD においては、血行動態、代謝及び炎症／線維化が、それぞれ CKD 進展の独立且つ相互に関連する病態生理学的因子と位置付けられている[12,13)]。しかしながら、2 型糖尿病を合併する CKD に対する既存の治療法は、主に血行動態又は代謝への作用を標的としている。フィネレノンは抗炎症作用及び抗線維化作用を有し、2 型糖尿病を合併する CKD 患者において、腎臓病の進展及び心血管疾患の発症を抑制する新たな治療選択肢となることが期待される。

フィネレノンの製剤は経口投与用の即放性のフィルムコーティング錠として開発され、市販用製剤は、一錠中にフィネレノンとして 10 又は 20mg を含有する。

非臨床試験では、フィネレノンの 2 型糖尿病を合併する CKD に対する有効性が期待され、また、臨床使用上問題となるような所見は認められなかった。

国内第Ⅰ相試験（試験 15171）では、日本人健康男性被験者を対象として、フィネレノン錠を単回及び反復投与したときの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を検討した。後期第Ⅱ相試験としては、糖尿病性腎症と臨床診断された 2 型糖尿病患者を対象とした国外試験である試験 16243、及び国内試験である試験 16816 の 2 試験を実施した。これらの試験の成績から、フィネレノンの 2 型糖尿病を合併する CKD に対する効果に関して明らかな民族差が認められなかったことから、第Ⅲ相試験は日本も参加する国際共同試験として計画した。国際共同第Ⅲ相試験としては、2 型糖尿病を合併する CKD 患者においてフィネレノンを ACEI 又は ARB の標準的治療に上乗せ投与した際の、腎臓病の進展の抑制及び心血管疾患の発症抑制に対する効果を検討することを目的に、試験 16244（FIDELIO）及び試験 17530（FIGARO）の 2 試験を実施した。

イベント主導型大規模臨床試験である試験 16244 及び試験 17530 から、2 型糖尿病を合併する CKD 患者において、標準的治療にフィネレノンを上乗せ投与した際の有効性、並びに良好な安全

性及び忍容性が示された。[redacted]に実施した[redacted]及び[redacted]との協議において、[redacted]し、2020 年 11 月に米国及び欧州連合で承認申請を行い、米国では 2021 年 7 月に承認された。試験 16244 では日本人集団においても全体集団と概ね一貫した有効性が示され、安全性プロファイルも良好であったことから、日本でも試験 16244 の成績に基づいて製造販売承認申請を行うこととした。また、本承認申請後に結果が得られた試験 17530 については、追加で臨床データパッケージに含めることとした。

日本における申請の概要を表 2.2-1 に示す。

表 2.2-1 申請の概要

申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
販売名	ケレンディア錠 10mg 及び同 20mg
一般名	フィネレノン（JAN）
申請効能・効果	2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者における腎臓病の進展抑制及び心血管疾患の発症抑制
申請用法・用量	通常、成人にはフィネレノンとして 20mg を 1 日 1 回経口投与する。

参考文献

1) 日本腎臓学会、エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018、東京医学社 2018

2) Hill NR et al., PLoS One 2016:11:e0158765

3) Cho NH et al., Diabetes Res Clin Pract 2018:138:271-281

4) 厚生労働省、平成 29 年（2017）患者調査の概況
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/index.html>（Accessed 2020 Oct 12）

5) Persson F et al., Kidney International Supplements 2018:8:2-7

6) Liyanage T et al., Lancet 2015:385:1975-1982

7) KDIGO, Kidney Int 2020:98:S1-S115

8) American Diabetes Association, Diabetes Care 2019a:42:S90-S102

9) American Diabetes Association, Diabetes Care 2019b:42:S103-S123

10) American Diabetes Association, Diabetes Care 2020:43:S135-S151

11) Cosentino F et al., Eur Heart J 2020:41:255-323

12) Vallon V et al., Compr Physiol 2011:1:1175-1232

13) Alicic RZ et al., Clin J Am Soc Nephrol 2017:12:2032-2045