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拮抗薬（MRA）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[1)]ことから、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病及び慢性心不全を適応症として開発を行った。これまでに、フィンレノンは 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病の治療薬として国内外で承認されており、日本では 2022 年 3 月に当該適応における製造販売承認を取得した。

心不全は世界で約 6,400 万人が罹患しているとされる。心不全の有病率は世界的に増加しているが、その要因として、高齢化に加え、高血圧、糖尿病、肥満、腎機能障害などの併存疾患に寄与する生活習慣が関係すると考えられている[2)]。心不全は、QoL の悪化と密接に関連しており、医療制度への経済的負担が大きい[3)]。また、治療法の改善にもかかわらず死亡率は依然として高い[4,5,6)]。

最新のガイドラインにおいて、心不全は左室駆出率（LVEF）の低下した心不全（HFrEF）（LVEF が 40%未満）、LVEF が軽度低下した心不全（HFmrEF）（LVEF が 40%～49%）又は LVEF の保たれた心不全（HFpEF）（LVEF が 50%以上）に大別される[7,8,9)]。HFmrEF 及び HFpEF は、共通して心臓の器質的異常（左室肥大又は左心房リモデリング）及び拡張機能障害を有する[10,11)]。HFmrEF 患者及び HFpEF 患者はその臨床イベント発現率の高さから入院回数が多くなりやすく、疾病負荷を軽減するためには早期の治療介入が不可欠である[2)]。

ナトリウム-グルコース共輸送体（SGLT）2 阻害薬であるエンパグリフロジンとダパグリフロジンは、LVEF が 40%超の心不全患者（HFmrEF 患者及び HFpEF 患者）を対象とした大規模臨床試験で心血管複合エンドポイントの発現を有意に減少させ、臨床アウトカムの改善を示し[12,13)]、その使用が国内外において推奨されている[7,8,14)]。しかしながら、HFmrEF 又は HFpEF に対して承認され、ガイドラインで推奨されている治療法は少なく、中でも、心不全の急性増悪に対して安全かつ有効な治療法はほとんど確立されておらず、更なる治療選択肢が望まれている。

フィネレノンは MR の過剰活性化を阻害することにより、酸化ストレス及び組織リモデリングを抑制し、ナトリウム利尿作用、抗心肥大作用、抗炎症作用及び抗線維化作用を示すことが明らかにされており[1)]、HFmrEF 及び HFpEF の病態生理で重要な因子に作用する[1,15)]。心不全の複雑な病態、そしてフィネレノンの作用機序に基づく非臨床及び臨床の有効性のエビデンスを考慮すると、フィネレノンは心不全患者に対する新たな治療選択肢となる可能性がある。

心不全動物モデル（DOCA-salt ラットモデル、慢性心筋梗塞ラットモデル、慢性腎臓病ラットモデル及び ZSF-1 ラットモデル）において、フィネレノンは収縮機能及び拡張機能障害を改善し、心保護作用（心肥大及び心筋線維化の抑制）を示した。総じて、フィネレノンの非臨床プロファイルは、慢性心不全の治療における使用を支持するものであった。

LVEF 40%以上の心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験である試験 20103（FINEARTS-HF）の結果から、フィネレノンによる心血管複合エンドポイントのリスク減少、並びに患者報告アウトカムの改善をもたらすベネフィットが、高カリウム血症などのリスクを上回ることが示され、当該患者集団におけるフィネレノンのベネフィット・リスクバランスは良好であると考えられた。また、日本人集団でも全体集団とおおむね一貫したフィネレノンの有効性及び安全性が示されたことから、日本においても慢性心不全の適応追加に関する製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

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 (4) 新効能医薬品、 (6) 新用量医薬品
申請効能・効果	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。 慢性心不全
申請用法・用量	〈2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉 通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を 1 日 1 回経口投与する。 eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上：20mg eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満：10mg から投与を開始し、血清カリウム値、eGFR に応じて、投与開始から 4 週間後を目安に 20mg へ増量する。 〈慢性心不全〉 通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を 1 日 1 回経口投与する。 eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上：20mg から投与を開始し、血清カリウム値、eGFR に応じて、投与開始から 4 週間後を目安に 40mg へ増量する。 eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満：10mg から投与を開始し、血清カリウム値、eGFR に応じて、投与開始から 4 週間後を目安に 20mg へ増量する。

下線部：本申請に伴う変更箇所

参考文献

1) Kolkhof P et al., Int J Mol Sci 2022:23:9243

2) Desai N et al., Heart Fail Rev 2024:29:631-662

3) Bozkurt B et al., JACC Heart Fail 2023:11:1320-1332

4) Shahim B et al., Card Fail Rev 2023:9:e11

5) Jones NR et al., Eur J Heart Fail 2019:21:1306-1325

6) Ide T et al., Circ J 2021:85:1438-1450

7) McDonagh TA et al., Eur Heart J 2023:37:3627-3639

8) Heidenreich PA et al., Circulation 2022:145:e895-e1032

9) 筒井裕之ら、2021年JCS/JHFSガイドライン フォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療

10) Ponikowski P et al., Eur Heart J 2016:37:2129-2200

11) Savarese G et al., Nat Rev Cardiol 2022:19:100-116

12) Anker SD et al., N Engl J Med 2021:385:1451-1461

13) Solomon SD et al., N Engl J Med 2022:387:1089-1098

14) 日本循環器学会・日本心不全学会、心不全治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation（2023年6月16日）

15) Kintscher U et al., Br J Pharmacol 2022:179:3220-3234