

## DI 委員会トピックス

### 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 ケレンディア<sup>®</sup>錠

ミネラルコルチコイド受容体（MR）は主に腎尿細管上皮細胞において電解質の貯留・排泄や体液量の調整を司ることが知られている。しかし近年、MR は尿細管以外の腎糸球体、心臓、血管等全身に広く発現していること、さらにその過剰発現・活性化が炎症及び線維化等を直接惹起することで、心臓や腎臓等における病態形成に重要な役割を担うことが明らかとなっている。そのため、MR の過剰活性の抑制は、心臓や腎臓をはじめとする臓器保護に寄与すると考えられている。

ケレンディア<sup>®</sup>錠（一般名：フィネレノン）は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（mineralocorticoid receptor antagonist：MRA）である。フィネレノンは化学構造中にステロイド骨格を有さず、MR に結合することでMR の過剰活性化を抑制する。

フィネレノンは、*in vitro* において、選択的にMR に結合することでその活性化を抑制し、他のステロイドホルモン受容体に対して影響を示さなかった。さらに、*in vivo* では、心臓や腎臓における炎症及び線維化を抑制し、臓器障害の進展を抑制した。これらの特性から、フィネレノンは心血管・腎臓障害の発症や進展抑制に有用と考えられた。

慢性腎臓病（CKD）は腎障害や腎機能の低下が持続する疾患で、近年は糖尿病を起因とする透析導入が増加の一途をたどっている。また、CKD は心血管疾患の増加とも関連し、腎不全に至るまでの経過中に死亡に至るリスクが高いことも知られている。糖尿病を合併するCKD においては、血行動態、代謝、炎症及び線維化が、心血管・腎臓障害の発症や進展に関与すると考えられている。しかしながら、これら疾患に対する既存治療は、主に血行動態又は代謝への作用を標的としており、炎症及び線維化を標的とするフィネレノンは新たな治療選択肢となりうると考えられる。

一般名	フィネレノン
商品名	ケレンディア <sup>®</sup> 錠 10mg、20mg
化学名	(4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide
分子式	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
分子量	378.42
構造式	
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。
規格薬価	ケレンディア <sup>®</sup> 錠 10mg：149.10 円／錠 ケレンディア <sup>®</sup> 錠 20mg：213.10 円／錠
吸収	1. バイオアベイラビリティ 健康成人被験者 15 例にフィネレノン 5mg を空腹時に単回経口投与したときの

	<p>絶対的バイオアベイラビリティは 44%であった (外国人データ)。</p> <p>2. 食事の影響</p> <p>健康成人被験者 18 例にフィネレノン 20mg を食後に単回経口投与したとき、空腹時投与時と比較して AUC は 21%増加し、Cmax は 19%低下した (外国人データ)。</p>								
分布	健康成人被験者 15 例にフィネレノン注射剤 1mg を単回静脈内投与した際の、分布容積は 52.6L であった (外国人データ)。In vitro 試験におけるフィネレノンのヒト血漿タンパク結合率は 91.7%であり、主に血清アルブミンに結合した。								
代謝	ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験において、フィネレノンは主に CYP3A4 により代謝され、CYP2C8 の寄与も認められた。ヒト血漿中における主代謝物は 4 種類認められ、フィネレノンのジヒドロピリジン部分が酸化されピリジンとなった代謝物 M-1a 及び M-1b、引き続きメチル基が水酸化された代謝物 M-2a、更に酸化を受けたカルボン酸代謝物 M-3a であった。いずれの主代謝物も薬理活性は認められなかった。								
排泄	健康成人被験者 4 例に [ <sup>14</sup> C] フィネレノン経口服液剤 10mg を単回経口投与したとき、投与後 10 日までに尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の約 80%及び約 20%が排泄された (外国人データ)。								
用法・用量	<p>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。</p> <p>eGFR が 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上 : 20mg</p> <p>eGFR が 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>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。</p>								
用法・用量に関連する注意	<p>1. 投与開始又は再開、増量から 4 週間後、その後も定期的に血清カリウム値及び eGFR を測定し、表に従って用量を調節すること。</p> <table border="1" data-bbox="416 1240 1374 1585"> <thead> <tr> <th>血清カリウム値 (mEq/L)</th> <th>用量調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4.8 以下の場合</td> <td>20mg1 日 1 回の場合 : 維持 10mg1 日 1 回の場合 : 20mg1 日 1 回に増量 (ただし、eGFR が前回の測定から 30%を超えて低下していない場合に限る。)</td> </tr> <tr> <td>4.8 超 5.5 以下の場合</td> <td>維持</td> </tr> <tr> <td>5.5 超の場合</td> <td>中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与中止後、血清カリウム値が 5.0mEq/L 以下に下がった場合には、10mg を 1 日 1 回から投与を再開することができる。</p> <p>2. 10mg 錠と 20mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、20mg を投与する際には 10mg 錠を使用しないこと。</p>	血清カリウム値 (mEq/L)	用量調節	4.8 以下の場合	20mg1 日 1 回の場合 : 維持 10mg1 日 1 回の場合 : 20mg1 日 1 回に増量 (ただし、eGFR が前回の測定から 30%を超えて低下していない場合に限る。)	4.8 超 5.5 以下の場合	維持	5.5 超の場合	中止
血清カリウム値 (mEq/L)	用量調節								
4.8 以下の場合	20mg1 日 1 回の場合 : 維持 10mg1 日 1 回の場合 : 20mg1 日 1 回に増量 (ただし、eGFR が前回の測定から 30%を超えて低下していない場合に限る。)								
4.8 超 5.5 以下の場合	維持								
5.5 超の場合	中止								
禁忌	<p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. イトラコナゾール、リトナビルを含有する製剤、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、コビシスタットを含有する製剤、クラリスロマイシン、エンシトレルビルを投与中の患者</p> <p>3. 本剤投与開始時に血清カリウム値が 5.5mEq/L を超えている患者 [高カリウム血</p>								

	症を増悪させるおそれがある。]		
	4. 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者		
	5. アジソン病の患者 [本剤の作用により病態を悪化させるおそれがある。]		
副作用	1. 重大な副作用 高カリウム血症（8.8%）		
	2. その他の副作用 低血圧、糸球体ろ過率減少、低ナトリウム血症、高尿酸血症		
食事の影響	健康成人男性 18 例に、フィネレノン 20mg を食後（高脂肪・高カロリー食）に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して、tmax（中央値）は 1.72 時間遅延、AUC は 21%増加し、Cmax は 19%低下した。		
ケレンディア、ミネプロ、セララの比較			
商品名	ケレンディア <sup>®</sup> 錠	ミネプロ <sup>®</sup> 錠（OD 錠）	セララ <sup>®</sup> 錠
一般名	フィネレノン	エサキセレノン	エプレレノン
販売開始年	2022 年	2019 年	2007 年
製造販売元	バイエル薬品	第一三共	ヴィアトリス製薬
効能・効果	2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病	高血圧症	高血圧症 慢性心不全
薬価	10mg : 149.10 円/錠 20mg : 213.10 円/錠	1.25mg : 47.80 円/錠 2.5mg : 91.60 円/錠 5mg : 137.40 円/錠	25mg : 36.70 円/錠 50mg : 70.80 円/錠 100mg : 131.70 円/錠
用法・用量	eGFR に応じて 1 回 10mg 又は 20mg を 1 日 1 回	1 回 2.5mg を 1 日 1 回 （最大 5mg）	高血圧: 1 回 50mg を 1 日 1 回（最大 100mg） 慢性心不全: 1 回 25mg を 1 日 1 回（最大 50mg）
ステロイド骨格	無し	無し	有り
併用禁忌	上記参照	カリウム保持性利尿剤、 アルドステロン拮抗剤又 はカリウム製剤	カリウム保持性利尿薬、 イトラコナゾール、リト ナビル及びネルフィナビ ル、カリウム製剤（高血圧 症のみ）
腎機能による禁忌	無し	重度の腎機能障害	高血圧症の場合： 微量アルブミン尿又は蛋 白尿を伴う糖尿病患者 中等度以上の腎機能障害
2023 年 10 月作成			

参考資料

- ・ ケレンディア<sup>®</sup>錠 添付文書、インタビューフォーム

- ・ ミネブロ®錠 添付文書、インタビューフォーム
- ・ セララ®錠 添付文書、インタビューフォーム
- ・ バイエル薬品株式会社 ケレンディア製品 WEB サイト

<https://renal-connect.bayer.jp/kerendia>