

糖尿病性腎臓病にフィネレノンの有効性？

Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes.

N Engl J Med. 2020;383:2219-2229. PMID: 33264825.

下河 舞子（五島中央病院 初期研修医）

露木 智久（長崎大学病院 腎臓内科）

宮崎 岳大（山内診療所 院長）

JHospitalist
Network Journal club

症例：70歳男性

【現病歴】 40歳頃に糖尿病を診断された。その後は経口血糖降下薬を調整されHbA1cは6~7%台で経過していた。

徐々に腎機能が低下（eGFR 60~70 mL/min/1.73 m²）し、尿中アルブミン/クレアチニン比 1181 mg/gを認めている。

【併存症】 60歳頃～ 高血圧 65歳～ 糖尿病性網膜症、高尿酸血症

【身体所見・バイタルサイン】 身長 167cm 体重 64kg BMI 23
自宅血圧:100-120 / 60-80 mmHg

【その他の検査所見】 HbA1c : 6.3% K : 4.0mEq/l

【社会生活歴】 妻と2人暮らし
喫煙：20~40歳 20本/日 飲酒：なし

【内服薬】 エンパグリフロジン10mg / リナグリプチン5mg 配合錠
(トラディアンズAP)、バルサルタン40mg、フェブキシソスタット10mg



ARB、SGLT-2阻害薬は導入されている
血圧も血糖コントロールも良好なのに
アルブミン尿を減らす方法はないかな？



フィネレノン(非ステロイド系ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、2022年3月保険承認)を知ってる？



糖尿病性腎臓病についてまとめて
フィネレノンについて調べてみよう

EBMの5つのステップ

1. 患者さんの疑問を定式化
2. 問題について情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1から4の評価

EBMの5つのステップ

1. 患者さんの疑問を定式化
2. 問題について情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1から4の評価

Step 1 疑問の定式化（PICO）

P： 糖尿病性腎症患者

I： 既存の薬剤+フィレネノンを追加

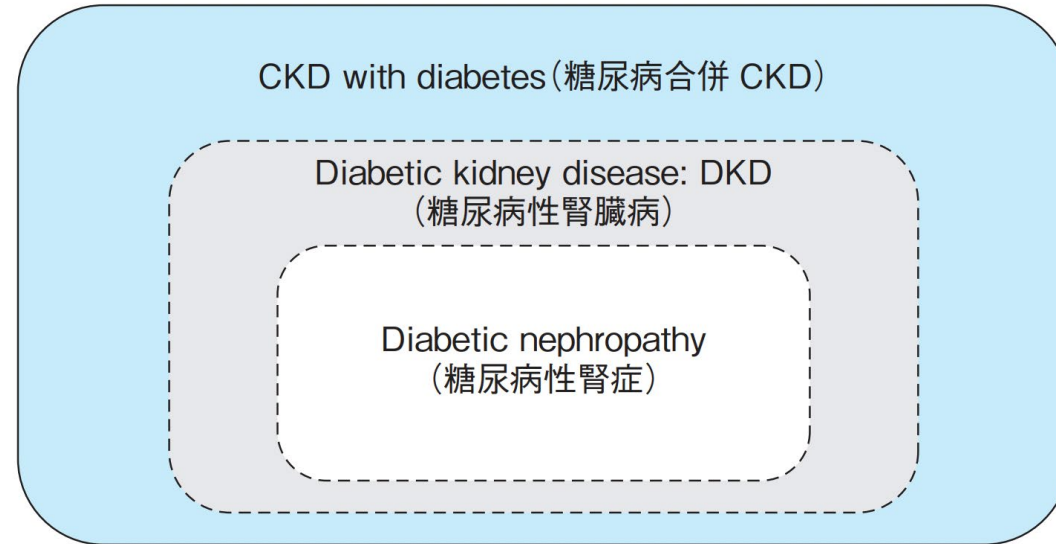
C： 既存の薬剤+プラセボ

O： 腎不全の進行を遅らせる

EBMの5つのステップ

1. 患者さんの疑問を定式化
2. 問題について情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1から4の評価

糖尿病性腎臓病(DKD)とは



- 糖尿病性腎症は、糖尿病の10年以上の病歴と共に網膜症を合併し、アルブミン尿の増多とeGFRの低下をきたした病態を指す。
- 糖尿病性腎臓病(DKD)は、糖尿病の発症時期が明らかではなかったり、網膜症を合併していない場合も含んだ疾患概念である。
- 糖尿病合併CKDは、IgA腎症などCKDを引き起こす他の疾患が診断されていて糖尿病を合併した場合を含む疾患概念である。

糖尿病性腎症は透析導入原疾患の39.6%を占める

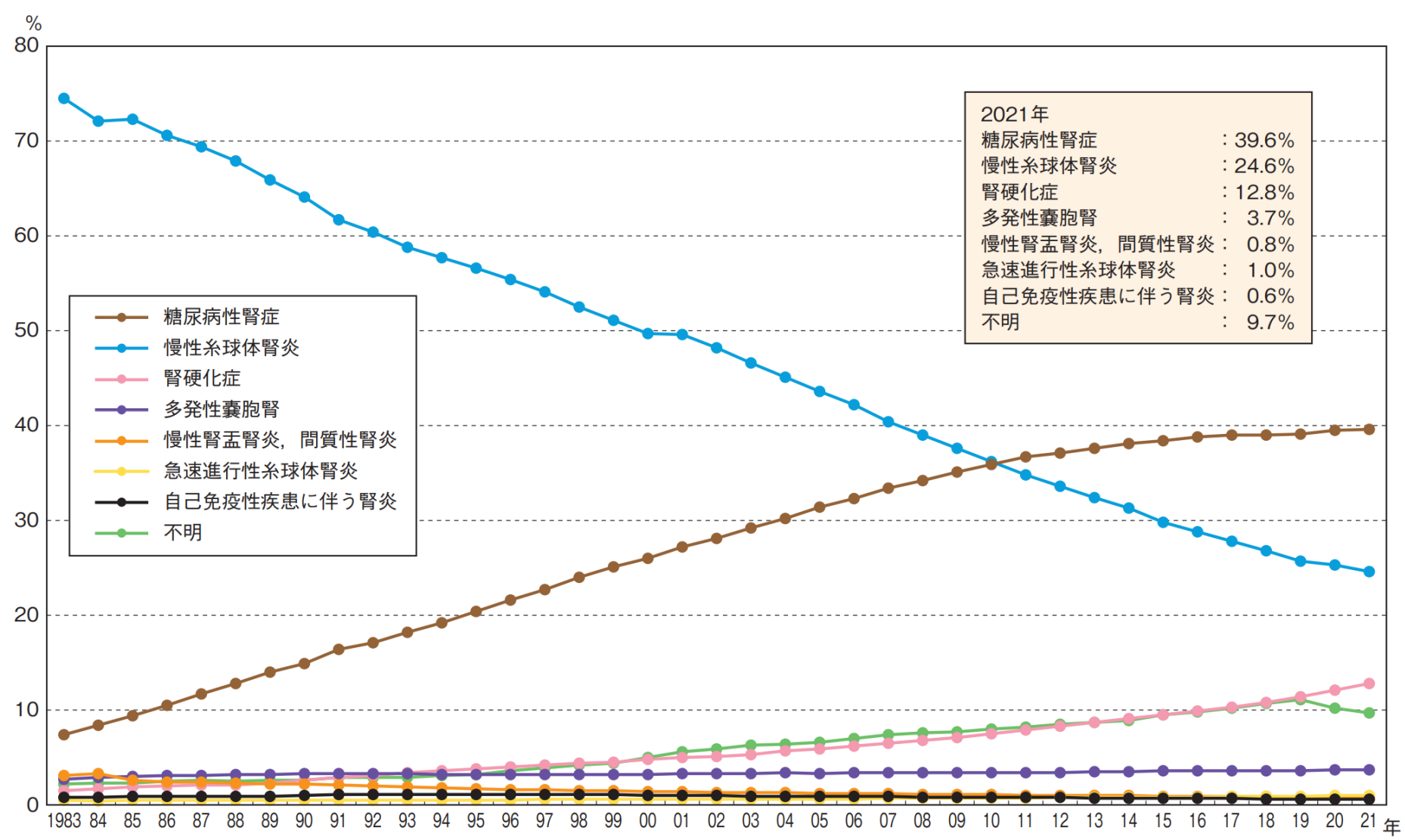


図 10 慢性透析患者 原疾患割合の推移, 1983-2021

ミネラルコルチコイド受容体(MR)の作用

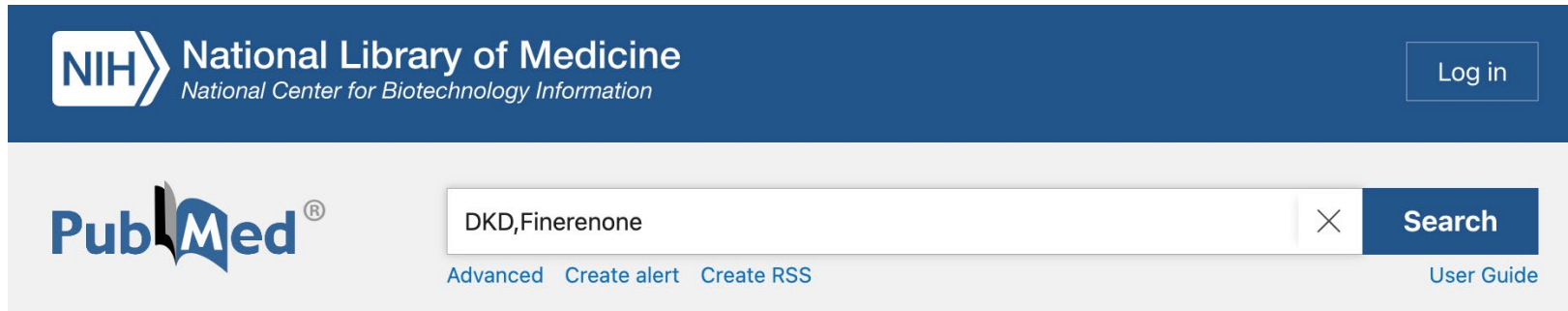
発現部位

- 血管系 (内皮細胞・平滑筋細胞)
- 腎臓 (尿細管・足細胞・メサングウム細胞)
- 線維芽細胞
- 免疫細胞 (T細胞・マクロファージ)

働き

- 血圧上昇
- Na保持
- 動脈硬化
- 腎臓や心臓の線維化
- 心血管系のリモデリング

PubMed で調べた



✓ Filters applied: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, in the last 5 years. [Clear all](#)

☐ 1 **Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses From the FIGARO-DKD Trial.**

Cite Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, Ruilope LM, Rossing P, Bakris GL, Tasto C, Joseph A, Kolkhof P, Lage A, Pitt B; FIGARO-DKD Investigators.

☐ 4 **Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes.**

Cite Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A, Filippatos G; FIDELIO-DKD Investigators.
Share N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33264825 **Free article.** Clinical Trial.

The incidence of hyperkalemia-related discontinuation of the trial regimen was higher with **finerenone** than with placebo (2.3% and 0.9%, respectively). CONCLUSIONS: In patients with CKD and type 2 diabetes, treatment with **finerenone** resulted in lower risks of CKD pro ...

FIDELIO-DKD FIGARO-DKD

この2つの試験が良さそう

FIDELIO-DKD FIGARO-DKD

1. FIDELIO-DKD（フィデリオ・ディケイディー）：

1. 対象患者：2型糖尿病を有する患者で、重度のアルブミン尿または中等度のアルブミン尿と網膜症を有している患者が含まれた
2. デザイン：フィネレノン（非ステロイド性MRA）とプラセボを比較するランダム化、二重盲検、プラセボ対照の試験
3. 主要エンドポイント：腎複合エンドポイント(eGFRの40%以上の低下、全死亡率、腎不全 (eGFR <15 mL/min/1.73 m²または慢性透析の必要性))

2. FIGARO-DKD（フィガロ・ディケイディー）：

1. 対象患者：2型糖尿病を有する患者で、中等度の腎機能障害を有する患者が含まれた
2. デザイン：フィネレノンとプラセボを比較するランダム化、二重盲検、プラセボ対照の試験
3. 主要エンドポイント：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)

FIDELIO-DKDが、患者さんに当てはまりそう

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes

George L. Bakris, M.D., Rajiv Agarwal, M.D., Stefan D. Anker, M.D., Ph.D.,
Bertram Pitt, M.D., Luis M. Ruilope, M.D., Peter Rossing, M.D., Peter Kolkhof, Ph.D.,
Christina Nowack, M.D., Patrick Schloemer, Ph.D., Amer Joseph, M.B., B.S.,
and Gerasimos Filippatos, M.D., for the FIDELIO-DKD Investigators*

EBMの5つのステップ

1. 患者さんの疑問を定式化
2. 問題について情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1から4の評価

論文の背景

- 2型糖尿病は、世界的に慢性腎臓病の主要な原因となっている。
- 2型糖尿病患者におけるCKDの管理に関する国際的なガイドラインでは、高血圧、高血糖の制御、RAS阻害薬の使用が勧められている。
- 近年ではSGLT2阻害剤の使用も推奨されている。
- しかし、推奨された治療にもかかわらず、CKD進行のリスクが残存しており、新しい治療法が必要である。

論文の背景

- ミネラルコルチコイド受容体の過剰活性化が、炎症と線維症を介して進行性の腎臓および心血管機能障害を引き起こすことで、心腎疾患を引き起こすことが言われている
- メタ解析で、ステロイド系ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬はCKD患者の尿中タンパク排泄を31%減少させることが示されていたが、腎不全進行を遅らせるなどのハードアウトカムが不足していた

論文の背景

- 非ステロイド系選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬であるフィネレノンは、ステロイド系ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬よりも強力な抗炎症・抗線維症効果があった
- フィネレノンは、RAS阻害薬を内服しているCKD患者において尿中アルブミン/クレアチニン比を減少させ、スピロノラクトンより血清カリウムレベルに対する影響が小さいことが示されている

この研究の目的

FIDELIO-DKD試験は

糖尿病性腎臓病患者において、フィネレノンが

腎不全進行を遅らせるという仮説を検証するための試験である

論文のPICO

研究デザイン：ランダム化比較試験

P：糖尿病性腎臓病＋アルブミン尿を有する患者

I：フィネレノン群

C：プラセボ群

O：主要複合アウトカム：

1. 腎不全(※)の発症
2. ベースラインから40%以上のeGFRの低下が4週間以上持続
3. 腎臓を原因とした死亡

(※) KDIGO分類より、末期腎不全(持続的な腎代替療法を必要とする状態)
またはeGFR15未満を腎不全と定義されている

Inclusion Criteria

- 18歳以上
- 2型糖尿病
- (1)または(2)を満たす、アルブミン尿陽性のCKD患者
 - (1) UACR (尿中アルブミン/クレアチニン比) 30~300 mg/g の中等度のアルブミン尿が持続している、かつeGFR 25~90 mL/min/m²
 - (2) UACR 300~5000 mg/g の重度のアルブミン尿が持続している、かつeGFRは 60 mL/min/1.73m²以上
- 許容最大量のACE阻害薬またはARBを使用している
- 血清 K 4.8 mEq/L 以下

Inclusion Criteria

GFR区分	eGFR mL/min/1.73m2	A1 (<30 mg/gCr) 正常	A2 (30-299 mg/gCr) 微量アルブミン尿	A3 (≥300 mg/gCr) 顕性アルブミン尿
G1	≥90			
G2	60~89		対象患者	
G3a	45~59			
G3b	30~44			
G4	15~29			
G5	<15			

中等度～高度
(eGFR≥25)まで
腎機能が低下した患者
が含まれている

Exclusion Criteria

- 明らかに糖尿病性以外を原因とした腎臓病がある
- $\text{UACR} > 5000 \text{mg/gCr}$
- $\text{HbA1c} > 12\%$
- コントロール不良な高血圧症 (収縮期血圧 $\geq 170 \text{mmHg}$ または拡張期血圧 $\leq 110 \text{mmHg}$)
- 収縮期血圧 $\leq 90 \text{mmHg}$
- HFrEFの診断があり、NYHA class II ~ IV

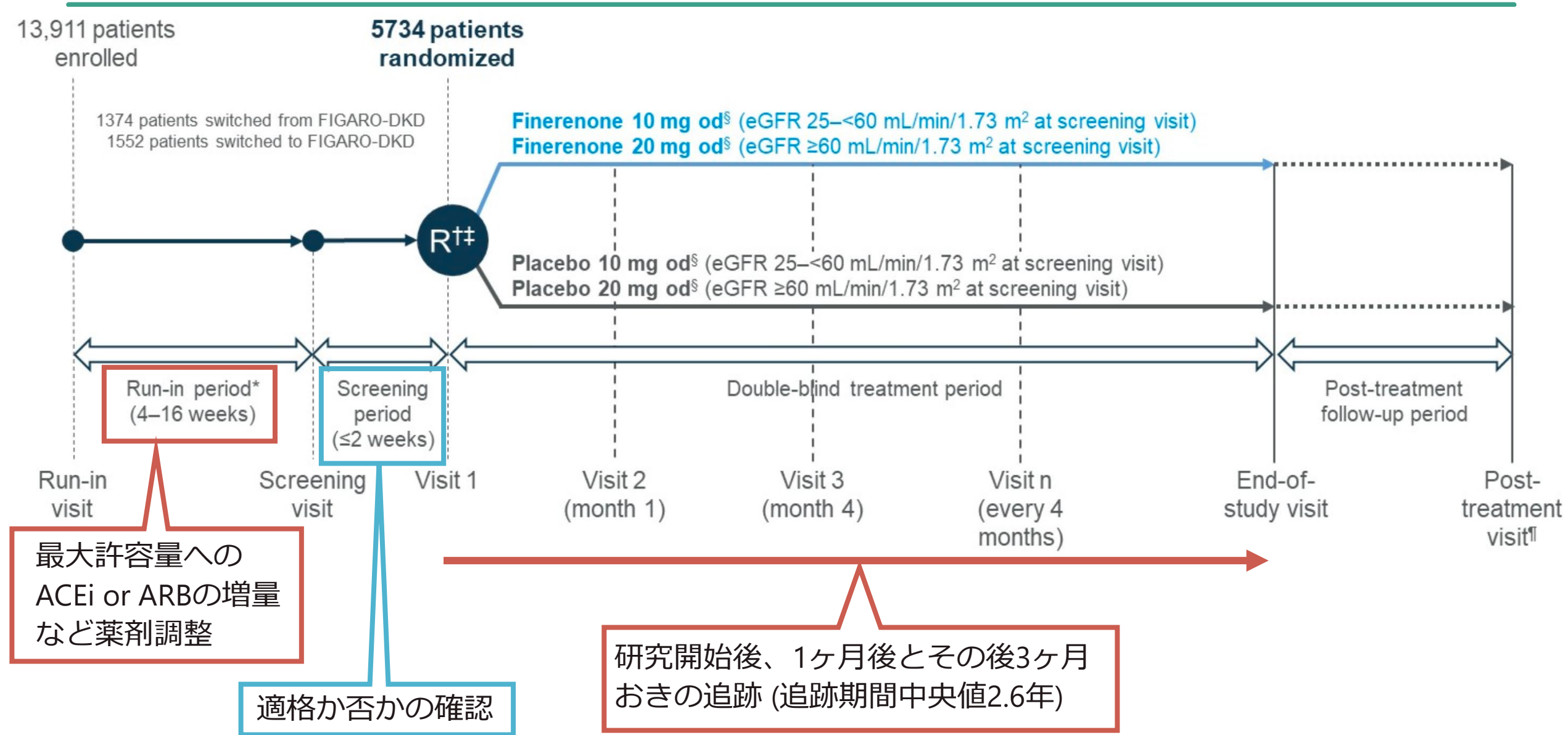
Exclusion Criteria

- 30日以内の脳卒中・一過性脳虚血発作(TIA)・急性冠症候群・
心不全増悪による入院の既往がある
- 12週間以内の急性腎障害による血液透析をした既往がある
- 腎移植後または12ヶ月以内に腎移植を予定している
- 治療薬に対する過敏症がある
- アジソン病
- Child-Pugh分類class Cの肝不全がある

研究デザイン

- 開始時のeGFR25以上60未満の場合 →10mg/日より開始
- 開始時のeGFR60以上の場合 →20mg/日より開始
- 1か月後に血清K値が4.8mmol/L以下かつeGFRが安定している場合、10mgから20mgへ増量とされた
- 20mgから10mgへの減量に関してはいつでも可能とされた
- 血清K値が5.5mmol/Lを超えた場合には投与を中止され、その後血清K値が5.0mmol/L以下となった場合に投与再開された
- 両群ともに、用量調整や中止は同じ条件で行われた

研究デザイン



論文の妥当性を吟味

1. 患者の割り振りはランダム化されているか？
2. 隠蔽化されているか？
3. 患者背景は両群で等しいか？
4. サンプルサイズは十分か？
5. 追跡率・追跡期間は予測通りか？
6. 患者は割り付けられた集団で解析されたか？

1. 患者の割り振りはランダム化されているか

■ ランダム化比較試験

- 48か国の多施設共同研究（本邦を含む）
- 2015年9月から2018年6月まで

■ フィネレノン群：プラセボ群 = 1 : 1

2. 隠蔽化されているか？

- 医者・患者は盲検されていた。
- 割り付けは隠蔽化されていた。

3. 患者背景は群間で等しいか？

既知の予後因子は群間で似ていたか？

→まずは、地域、eGFR、アルブミン尿で層別化された。

既知の予後因子は両群で似ていたか？

Characteristic	Finerenone (N = 2833)	Placebo (N = 2841)	Total (N = 5674)
Age — yr	65.4±8.9	65.7±9.2	65.6±9.1
Male sex — no. (%)	1953 (68.9)	2030 (71.5)	3983 (70.2)
Race — no. (%)†			
White	1777 (62.7)	1815 (63.9)	3592 (63.3)
Black	140 (4.9)	124 (4.4)	264 (4.7)
Asian	717 (25.3)	723 (25.4)	1440 (25.4)
Other	199 (7.0)	179 (6.3)	378 (6.7)
Duration of diabetes — yr	16.6±8.8	16.6±8.8	16.6±8.8
Glycated hemoglobin — %	7.7±1.3	7.7±1.4	7.7±1.3
Systolic blood pressure — mm Hg	138.1±14.3	138.0±14.4	138.0±14.4
Estimated glomerular filtration rate			
Mean	44.4±12.5	44.3±12.6	44.3±12.6
Distribution — no. (%)			
≥60 ml/min/1.73 m ²	318 (11.2)	338 (11.9)	656 (11.6)
45 to <60 ml/min/1.73 m ²	972 (34.3)	928 (32.7)	1900 (33.5)
25 to <45 ml/min/1.73 m ²	1476 (52.1)	1505 (53.0)	2981 (52.5)
<25 ml/min/1.73 m ²	66 (2.3)	69 (2.4)	135 (2.4)
Missing data	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)

糖尿病の治療期間・
管理・血圧の管理に
差はなかった。

eGFRの急速な低下
は予後不良因子として
知られている。
本研究でも層別化の
のち、主要評価項目と
されている。

Characteristic	Finerenone (N = 2833)	Placebo (N = 2841)	Total (N = 5674)
Urinary albumin-to-creatinine ratio†			
Median (IQR)	833 (441–1628)	867 (453–1645)	852 (446–1634)
Distribution — no. (%)			
<30	11 (0.4)	12 (0.4)	23 (0.4)
30 to <300	350 (12.4)	335 (11.8)	685 (12.1)
≥300	2470 (87.2)	2493 (87.8)	4963 (87.5)
Missing data	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
Serum potassium — mmol/liter	4.37±0.46	4.38±0.46	4.37±0.46
Baseline medications — no. (%)			
ACE inhibitor§	950 (33.5)	992 (34.9)	1942 (34.2)
Angiotensin-receptor blocker§	1879 (66.3)	1846 (65.0)	3725 (65.7)
Diuretic	1577 (55.7)	1637 (57.6)	3214 (56.6)
Statin	2105 (74.3)	2110 (74.3)	4215 (74.3)
Potassium-lowering agent¶	70 (2.5)	66 (2.3)	136 (2.4)
Glucose-lowering therapy	2747 (97.0)	2777 (97.7)	5524 (97.4)
Insulin	1843 (65.1)	1794 (63.1)	3637 (64.1)
GLP-1 receptor agonist	189 (6.7)	205 (7.2)	394 (6.9)
SGLT2 inhibitor	124 (4.4)	135 (4.8)	259 (4.6)

尿中アルブミンの急速な増加は予後不良因子として知られている。
本研究でも層別化の
のち、secondary
outcomeとされている。

アルブミン尿の長期の
持続も糖尿病性腎臓病の
予後不良因子として知ら
れている。
しかし本研究では
**アルブミン尿の持続期間
について記載を見つけれ
なかった。**

SGLT2阻害薬と GLP-1
受容体作動薬の導入の
有無は両群間で差は
なかった。

4. サンプルサイズは十分か？

研究時に先行研究より

- ・プラセボの年間イベント発生率を 12%
 - ・フォローアップから離脱する人の割合を年間 0.7%
 - ・フィネレノンを中断する人の割合を年間 5%
- と推測した。



主要評価項目のイベント発生が20%減少したことの
検出力を90%にするには、
4800人をランダム化する必要があった。



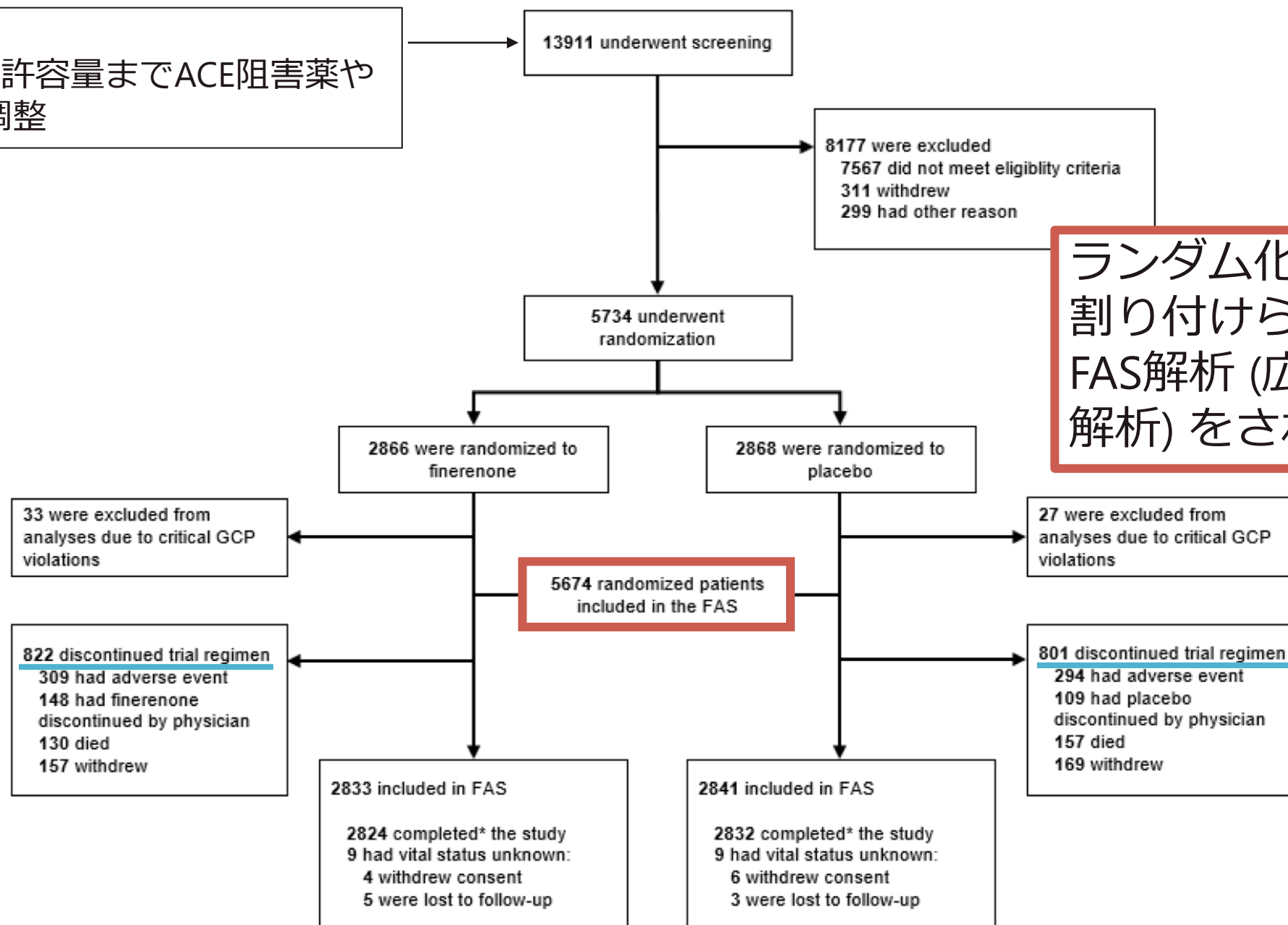
スクリーニングで適格とならない確率を50%と推測し、
2倍の**9600人をスクリーニングする予定とした。**

実際には、
2015年9月から2018年6月までに
13911人がスクリーニングされ、
5734人がランダム化された。
→概ね計画通りのサンプルサイズ
となっている

6. 患者は割り付けられた集団で解析されたか？

run-in期間

4-8週間で最大許容量までACE阻害薬やARBの用量を調整



ランダム化され、
割り付けられた集団で
FAS解析 (広義のITT
解析) をされている

5. 追跡率・追跡期間は予測通りか？

■ 試験終了時の追跡期間

- 追跡期間の中央値は2.6年であり、この期間内に試験が終了した。

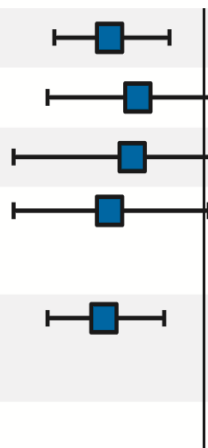
■ 試験中止と生命状態の確認

- フィネレノン群で822例 (29.0%)、プラセボ群で801例 (28.2%)が試験を中断した。
- 18例を除くすべての症例で生命状態が確認された。

■ 遵守度

- 試験レジメンの遵守度の平均値は、フィネレノン群が92.1%、プラセボ群が92.6%だった。
- 1日の平均投与量は、フィネレノン群15.1mg、プラセボ群が16.5mgだった。

Outcome

Outcome	Finerenone (N=2833)	Placebo (N=2841)	Finerenone (N=2833)	Placebo (N=2841)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>no. of patients with event (%)</i>	<i>no. of patients with event per 100 patient-yr</i>	<i>no. of patients with event per 100 patient-yr</i>				
Primary composite outcome	504 (17.8)	600 (21.1)	7.59	9.08		0.82 (0.73–0.93)	0.001
Kidney failure	208 (7.3)	235 (8.3)	2.99	3.39		0.87 (0.72–1.05)	—
End-stage kidney disease	119 (4.2)	139 (4.9)	1.60	1.87		0.86 (0.67–1.10)	—
Sustained decrease in eGFR to <15 ml/min/1.73 m²	167 (5.9)	199 (7.0)	2.40	2.87		0.82 (0.67–1.01)	—
Sustained decrease of ≥40% in eGFR from baseline	479 (16.9)	577 (20.3)	7.21	8.73		0.81 (0.72–0.92)	—
Death from renal causes	2 (<0.1)	2 (<0.1)	—	—		—	—

中央値2.6年の追跡期間中にイベントは、

フィネレノン群 504/2833名 (17.8%)

プラセボ群 600/2841名 (21.1%)に発生し、

ハザード比 0.82 (95%CI 0.73-0.93 p=0.001) だった

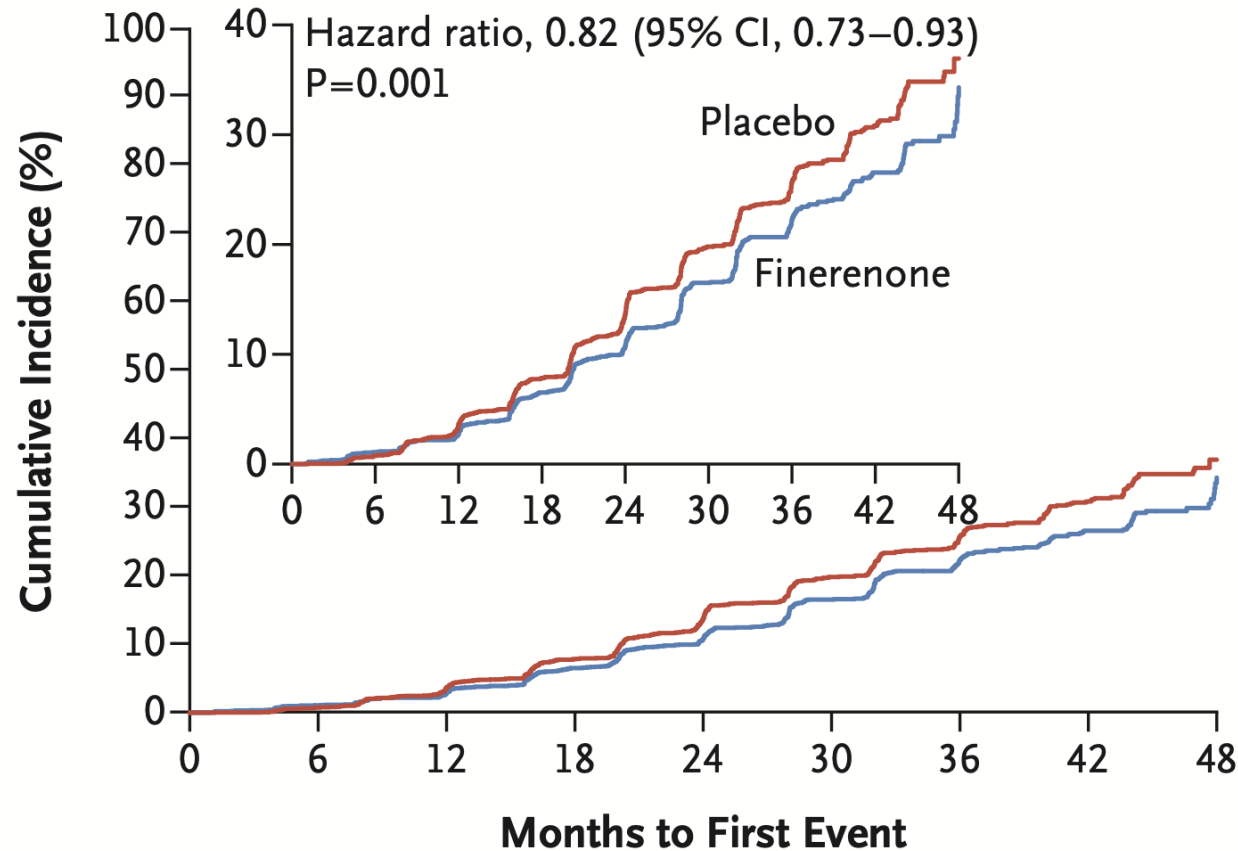
主要複合評価項目

	イベントあり	イベントなし	合計
フィネレノン群	a. 504	b. 2329	a+b. 2833
プラセボ群	c. 600	d. 2241	c+d. 2841
合計	a+c. 1104	b+d. 4570	5674

- 介入群の発生率 (EER: experimental event rate) $= a/(a+b) \div 17.8\%$
- 対照群の発生率 (CER: control event rate) $= c/(c+d) \div 21.1\%$
- 相対リスク減少率 (RRR: relative risk reduction) $= (CER-EER)/CER \div 15.6\%$
- 絶対リスク減少率 (ARR: absolute risk reduction) $= CER-EER \div 3.3\%$
- 治療必要数 (NNT: number needed to treat) $= 1/ARR \div 30$

主要複合評価項目

A Primary Composite Outcome



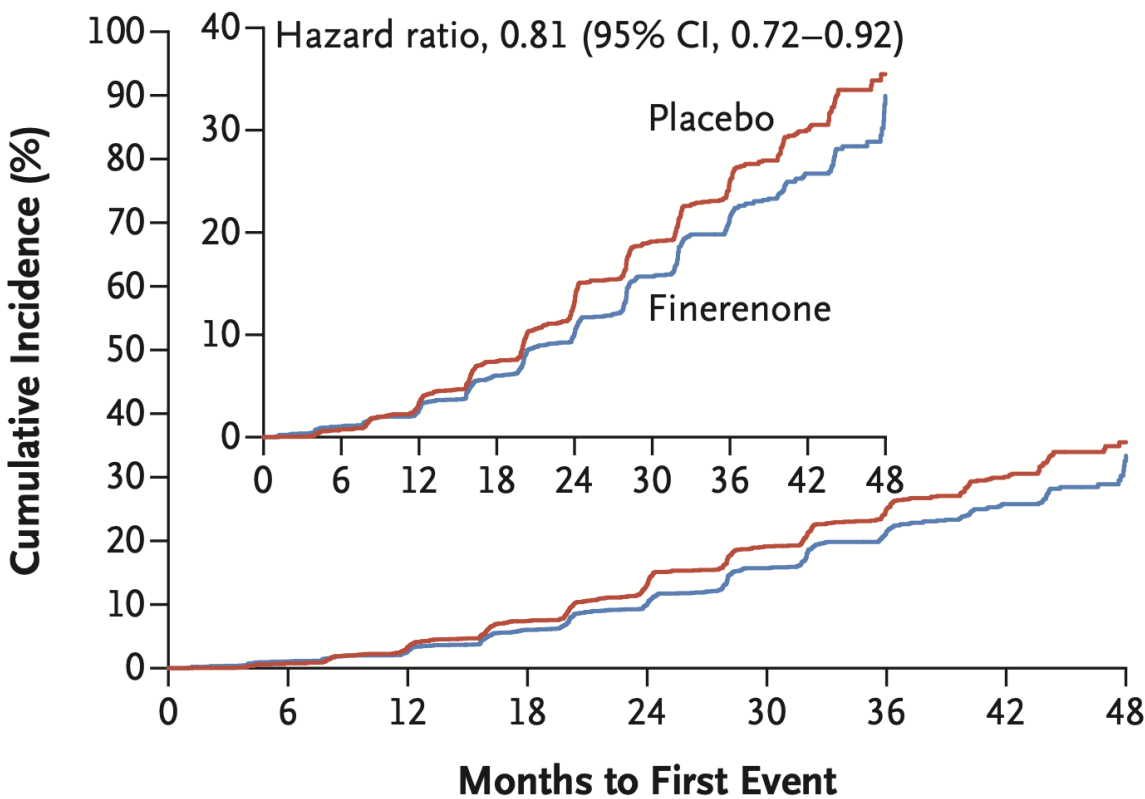
No. at Risk

Placebo	2841	2724	2586	2379	1758	1248	792	453	82
Finerenone	2833	2705	2607	2397	1808	1274	787	441	83

- 解析には生存時間解析が用いられた。
- イベントの発生は、ランダム化～研究終了まで数えられた。
- ハザード比 0.82
(95%信頼区間 0.73-0.93)
- P=0.001

主要複合評価項目の内訳

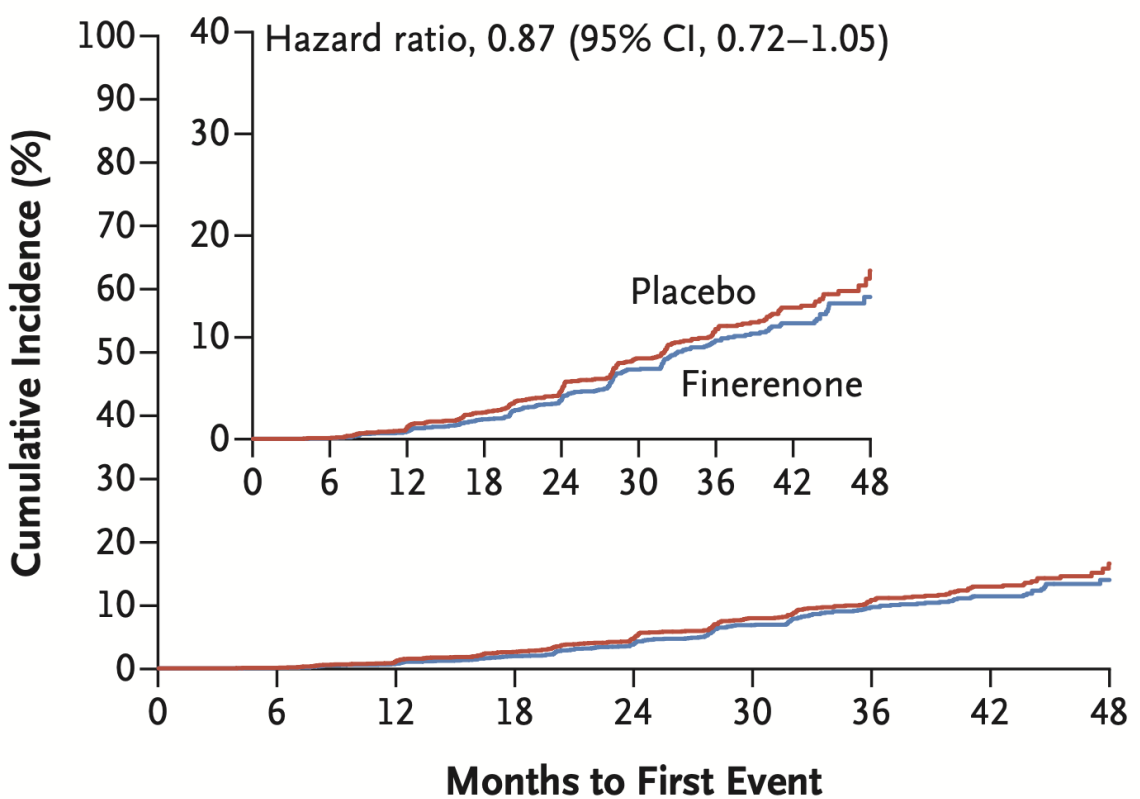
B Sustained Decrease of $\geq 40\%$ in the eGFR from Baseline



No. at Risk

Placebo	2841	2722	2588	2379	1758	1249	793	453	82
Finerenone	2833	2703	2606	2396	1808	1275	788	442	83

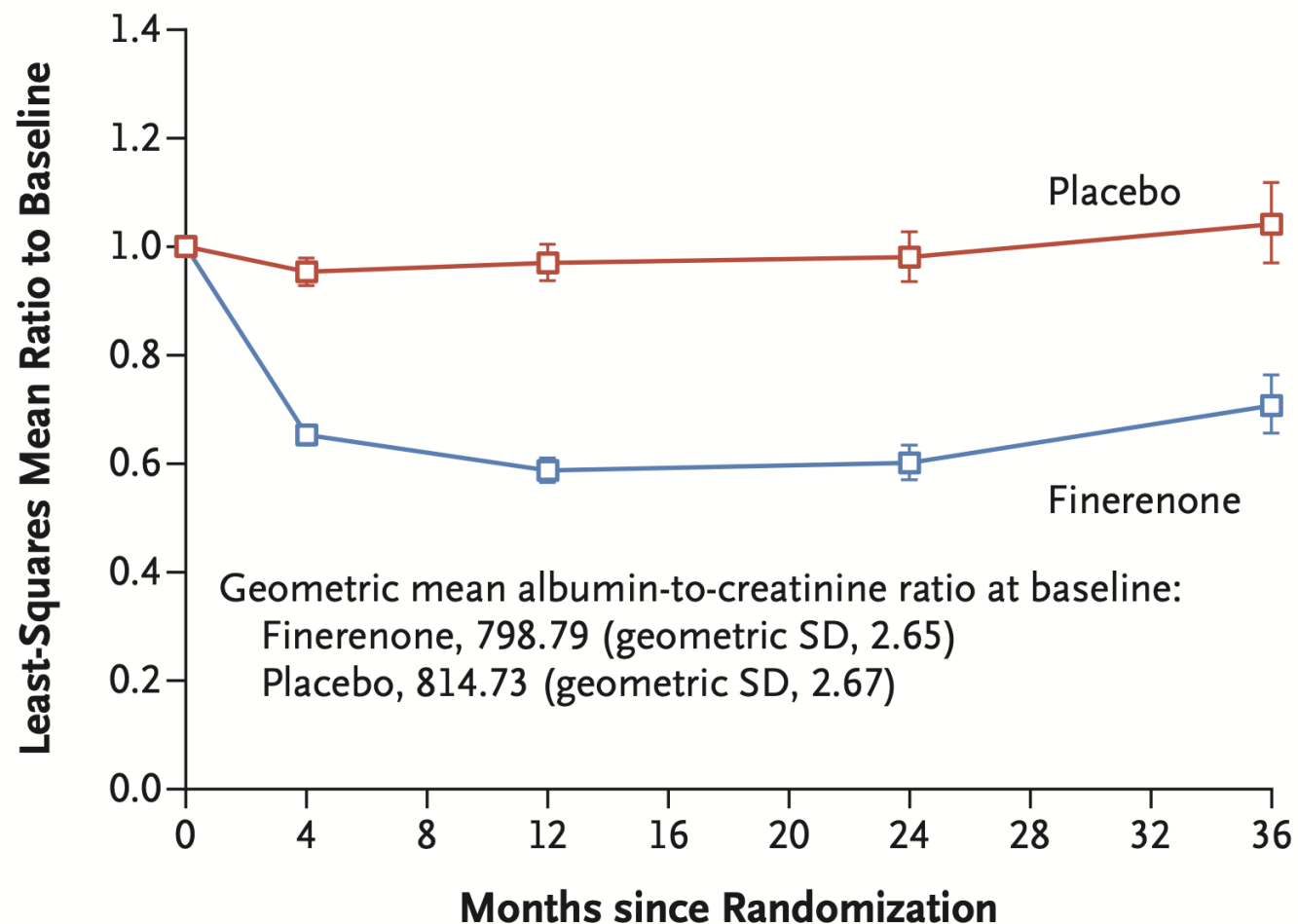
C Kidney Failure



No. at Risk

Placebo	2841	2741	2645	2508	1911	1390	892	513	103
Finerenone	2833	2733	2658	2506	1932	1393	897	510	104

副次的評価項目：アルブミン尿



- 4ヶ月目の尿中アルブミンフォローで、フィネレノン群はベースラインから31%減少していた。

有害事象

■ 高K血症

- 5.5 mol/L以上 フィネレノン群 21.7% vs プラセボ群 9.8%
- 6.0 mol/L以上 フィネレノン群 4.5% vs プラセボ群 1.4%
- 血清K値の両群間の差は4か月目に最も大きく、0.23 mmol/Lだった

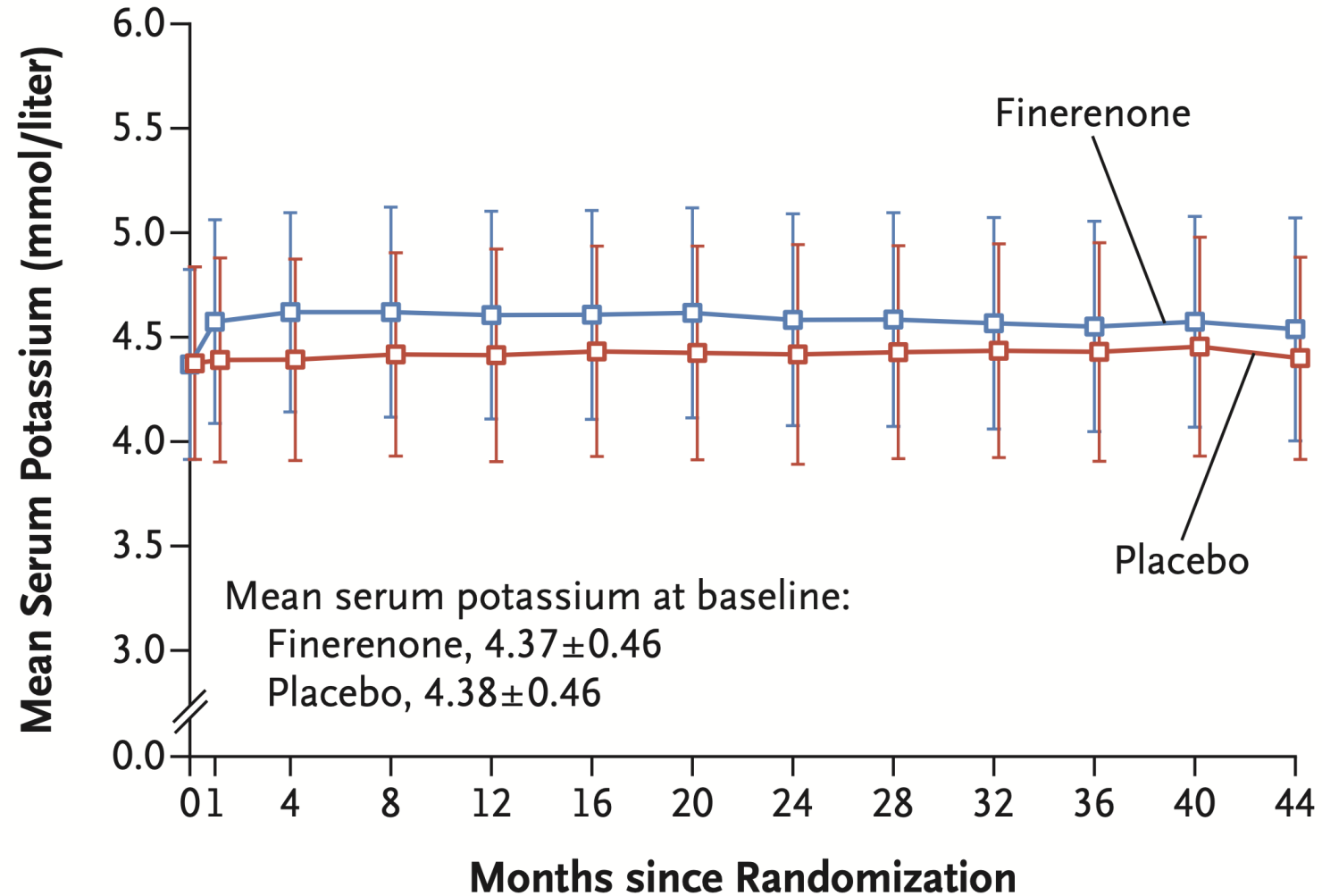
■ 急性腎障害 フィネレノン群 4.6% vs プラセボ群 1.7%

■ 血圧の変化はほとんど無かった

- ベースラインと比較して1か月後における平均収縮期血圧の変化は、フィネレノン群 -3.0 mmHg vs プラセボ群 -0.1 mmHgだった

有害事象：高K血症

B Mean Serum Potassium



EBMの5つのステップ

1. 患者さんの疑問を定式化
2. 問題について情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1から4の評価

研究患者と自分の患者との相違

- ・ 当該症例は2型糖尿病、尿中アルブミン/クレアチニン比200mg/gの中等度のアルブミン尿が持続している、かつeGFR 50 mL/min/m²
- ・ Exclusion criteriaに該当はなく、研究患者との相違はない

本研究結果を適応してもよい患者層

患者にとって重要なアウトカムは全て考慮されたか

複合アウトカムであるが、

1. 腎不全の発症、
2. ベースラインから40%以上のeGFRの低下が4週間以上持続
3. 腎臓を原因とした死亡

といった最重要アウトカムに対して考慮されている

EBMの5つのステップ

1. 患者さんの疑問を定式化
2. 問題について情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1から4の評価

Step 5 Step 1-4の見直し

Step 1 疑問の定式化（PICO）

フィネレノンは他の糖尿病性腎臓病薬に加えてCKDの進行を遅らせるか

Step 2 論文の検索

Pubmedを用いて短時間で見つけることができた

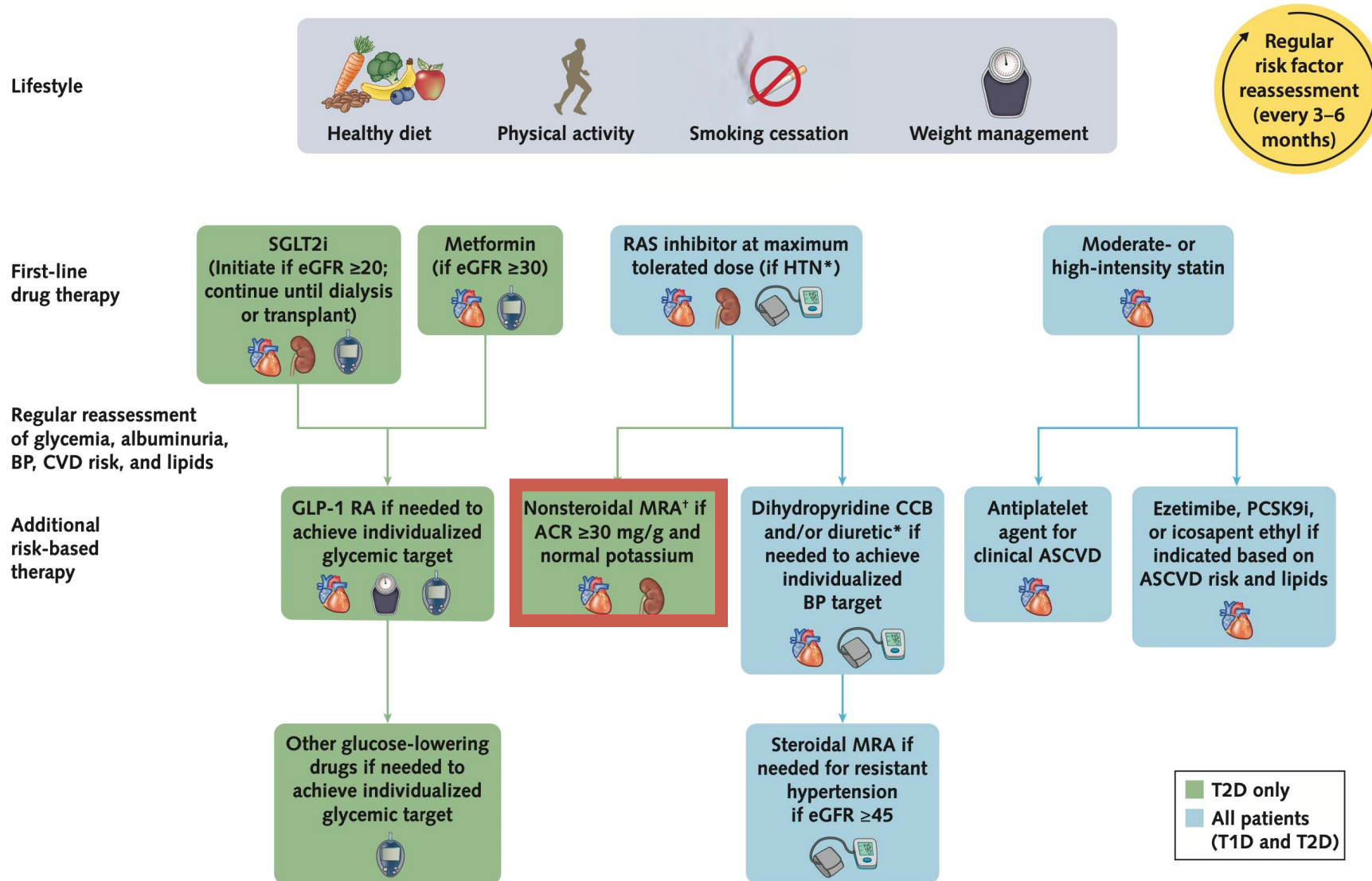
Step 3 論文の批判的吟味

ランダム化比較試験であり、患者数が多く、背景因子の調整、
バイアスは適切に調整されている

Step 4 症例の適応

研究対象患者と同じであり、フィネレノンを使用するかの指針となった

国際ガイドラインの推奨にも当てはまっている



まとめ

糖尿病性腎臓病の治療(2型糖尿病の場合)

- 高血糖の改善
- 高血圧の改善
- RAS阻害薬 (ACE阻害薬またはARB)
- SGLT2阻害薬
- 上記に加えて、**フィネレノンを追加するとCKDの進行を遅らせる可能性がある**