新光醫療財團法人
新光吳火獅紀念醫院
SHIN KONG WU HO-SU MEMORIAL HOSPITAL

新 光 藥 訊

112年12月 第186期

新藥介紹-Finerenone（Kerendia）

江文心 程思偉

一、前言

根據美國腎臟資料登錄系統（United States Renal Data System，USRDS）2022年的年度報告，2020年台灣末期腎臟病（End Stage Renal Disease，ESRD）發生率為每百萬人口525.4人，2010-2011年與2019-2020年ESRD發生率的年均變化增幅為每百萬人21.1%，其中46.9%與糖尿病有關，而ESRD盛行率為每百萬人口3,771.5人，是世界上盛行率最高的國家。至於台灣的透析盛行率，2020年為每百萬人口3,592.9人，亦居世界之冠[1]。

隨著糖尿病與CKD（Chronic Kidney Disease）治療的快速進展，2022年KDIGO（Kidney Disease: Improving Global Outcomes）在短短兩年內再度發布新版臨床治療指引。指引中強調應採取全面性策略來改善糖尿病合併CKD病人的心臟、腎臟預後，建議在健康飲食、運動、戒菸及體重控制等生活型態改變及自我管理基礎上，依臨床特徵選擇第一線治療藥物後，再評估殘餘風險來決定是否加上證實有心臟、腎臟保護的藥物，並且視需求採取額外措施以進一步控制風險因素。CKD合併第一型糖尿病建議使用胰島素；合併第二型糖尿病則建議使用metformin（當eGFR≥ 30ml/min per 1.73 m^2）和SGLT2i（sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors，鈉-葡萄糖共同轉運蛋白2抑制劑）（當eGFR≥ 20ml/min per 1.73 m^2開始，若能耐受可持續使用，直到透析或移植）（證據等級：1A）的組合，倘若無法耐受上述藥物組合或血糖仍無

本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報
https://www.skh.org.tw/skh/f81aed3515.html
任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

本期要目

新藥介紹-Finerenone（Kerendia）
.....江文心 藥師 P1
Eybelis ® (Omidenepag isopropyl)
用於青光眼的療.....蔡念慈 藥師 P7
新光吳火獅紀念醫院112年10月、112年11月
藥品異動總覽.....編輯室 P16
藥物不良反應相關公告...編輯室 P19

發行人：吳東進
網址：https://www.skh.org.tw/skh/b9dcb8bd15.html
局版台誌第10144號
發行所：新光吳火獅紀念醫院/台北市士林區文昌路95號
電子郵件信箱：T010066@ms.skh.org.tw
執行編輯：藥物諮詢組/(02)28332211#2166

法達標，則GLP-1 RA（Glucagon-like peptide-1 receptor agonists）是第二型糖尿病患者的降血糖首選藥物；合併有糖尿病、高血壓和白蛋白尿，則應使用開始使用腎素-血管張力素-醛固酮系統抑制劑（renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor, RASi，如:ACEi或ARB），並逐漸調高到核准的最高可耐受劑量（證據等級：1B）；另外，所有糖尿病合併CKD患者均建議使用statin類藥物，已患有心血管疾病的病人建議終生使用Aspirin進行次級預防，動脈粥樣硬化心血管疾病（Atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD）高風險的患者則可考慮使用Aspirin進行初級預防。值得注意的是，本次指引新增了以下建議：第二型糖尿病患者在接受最高可耐受劑量RASi後，仍存在腎臟疾病惡化或心血管事件的高風險如:持續性白蛋白尿（albumin-creatinine ratio, ACR≥ 30 mg /g）時，在eGFR≥ 25ml/min per 1.73 m2且血鉀正常的狀況下，可加上具有心臟、腎臟保護實證的非類固醇礦物皮質素受體拮抗劑（nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist, ns-MRA）（證據等級：2A）[2]。Finerenone是具有心臟、腎臟保護實證的ns-MRA，本文將介紹Finerenone的用藥資訊與相關研究結果。

二、作用機轉及特性

醛固酮（aldosterone）是一種具有礦物皮質素活性的類固醇激素，主要作用於腎臟遠曲小管的礦物皮質素受體（mineralocorticoid receptor, MR），MR被活化後可調節基因轉錄，接著驅動腎小管上的ENaC（epithelial sodium channel）及基底外側的鈉鉀ATP幫浦（Na+/ K+ATPase），促使鈉離子再吸收進而使水分滯留、鉀離子排除，造成體液增加、血壓上升，且MR過度活化被認為與心臟、腎臟的纖維化和發炎有關，可能造成後續的腎臟及心血管損傷，MR亦可能影響胰島素的釋放及葡萄糖的利用[3]。

固醇類礦物皮質素受體拮抗劑（steroidal mineralocorticoid receptor antagonist, steroidal MRA）如：Spironolactone及Eplerenone已被證實對心衰竭病人有心血管助益，可用於原發性高醛固酮血症及難治型高血壓，並有助於降低蛋白尿，但尚未經大型臨床研究證實能減少腎臟疾病惡化。此外，使用固醇類MRA可能增加二到三倍高鉀血症及二倍急性腎損傷風險，且其中spironolactone較可能造成男性女乳症（9%，劑量越高風險越高），因而限制了此類藥物在高風險族群中的使用[2]。

Finerenone是ns-MRA，對MR更具選擇性，對雄性素、黃體素、雌激素和糖皮質素受體則沒有相關親和力，在上皮（例如：腎臟）和非上皮（例如：心臟和血管）組織中，Finerenone與MR結合後能阻止MR活化，避免後續的腎臟、心臟損傷，研究證實Finerenone亦能降低蛋白尿且高鉀血症的風險較低[2]。Finerenone被核准用於患有第二型糖尿病相關的CKD成年病人，可降低持續性eGFR下降、末期腎病、心血管死亡、非致命性心肌梗塞以及因心衰竭住院的風險[4]。

三、建議劑量與注意事項

因腎功能惡化會增加高血鉀症的風險，使用Finerenone前除了監測eGFR外，所有病人在開始用藥、重新開始治療或上調Finerenone劑量四週後皆需測量血清鉀濃度，並應依照測量結果調整劑量。若血清鉀濃度>5.0mEq/L或eGFR< 25 ml/min per 1.73 m^2，請勿開始治療；若血清鉀濃度≤ 4.8 mEq/L且eGFR≥ 60 ml/min per 1.73 m2，建議起始劑量為20mg/day，60> eGFR≥ 25 ml/min per 1.73 m^2則劑量減半，使用期間應持續監測腎功能，開始治療4週後應測量血清鉀濃度，並依檢測結果調整劑量，若血清鉀>5.5mEq/L，請停止使用Finerenone，直到血清鉀濃度≤ 5.0 mEq/L考慮以10mg/day重新開始；若病人血清鉀濃度> 4.8至5.0 mEq/L之間，可以考慮開始治療，但應於開始治療四週之內額外進行血清鉀濃度監測。另外，因為 Finerenone 是 CYP3A4 的受質，強效CYP3A4抑制劑會增加本藥的血中濃度而導致不良反應風險提高，故服藥期間禁止併用，另應提醒病人避免併服葡萄柚或葡萄柚汁、保鉀型利尿劑（例如：Amiloride、Triamterene）以及其他礦物性皮質素受體拮抗劑（MRAs）（例如：Eplerenone、Esaxerenone、Spironolactone、Canrenone）。此外，若有併服中度或弱效CYP3A4抑制劑、鉀補充品、Trimethoprim、或Trimethoprim-Sulfamethoxazole的病人，需要考慮額外監測血清鉀4。

四、Finerenone的心臟、腎臟結果試驗

FIDELIO-DKD試驗共收納5,734位第二型糖尿病伴隨CKD患者（eGFR 介於25至60 ml/min per 1.73 m^2且 ACR 介於30至<300 mg/g且有糖尿病視網膜病變病史，或eGFR介於25至<75 ml/min per 1.73 m^2間且ACR 介於300至5000 mg/g），所有受試者在隨機分派前都已接受最大可耐受劑量的RASi治療。在事件史分析中，評估的主要複合結果為腎衰竭、eGFR持續減少≥40%或腎臟原因導致死亡，關鍵次要複合結果則為心臟原因導致死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性腦中風或心衰竭住院。在追蹤中位數2.6年期間，Finerenone組與安慰劑組相比降低了主要結果事件發生率達18%（HR: 0.82; 95% CI: 0.73 - 0.93; P=0.001，分別為17.8%及21.1%），關鍵次要結果事件發生率則降低達14%（HR: 0.86; 95% CI: 0.75 - 0.99; P=0.03，分別為13.0%及14.8%），總體而言，Finerenone組相較於安慰劑組對血壓、糖化血紅素及體重的影響不大，急性腎損傷相關不良事件和嚴重不良事件的發生率兩組相似，但Finerenone組相較於安慰劑組有更高的高鉀血症相關不良事件，且因此導致停藥的頻率更高（分別為2.3%及0.9%）[5]。

FIGARO-DKD試驗共收納7,437位第二型糖尿病伴隨CKD患者（eGFR介於25至90 ml/min per 1.73 m^2且ACR介於30至<300 mg/g或eGFR ≥60 ml/min per 1.73 m^2且ACR介於300至5000 mg/g），所有受試者在隨機分派前都已接受最大可耐受劑量的RASi治療。在

事件史分析中，評估的主要複合結果為心臟原因導致死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性腦中風或心衰竭住院，關鍵次要複合結果則為腎衰竭、eGFR持續減少≥40%或腎臟原因導致死亡。在追蹤中位數3.4年期間，Finerenone組與安慰劑組相比降低了主要結果事件發生率達13%（HR: 0.87; 95% CI: 0.76 - 0.98; P=0.03，分別為12.4%及14.2%），主要受益於心衰竭住院降低（HR: 0.71; 95% CI: 0.56 - 0.90），次要結果事件發生率則降低達13%（HR: 0.87; 95% CI: 0.76 – 1.01，分別為9.5%及10.8%），總體而言，兩組不良事件發生率相似，但Finerenone組相較於安慰劑組有更高的高鉀血症相關不良事件，且因此導致停藥的頻率更高（分別為1.2%及0.4%）[6]。

FIDELIO-DKD與FIGARO-DKD試驗開始時，SGLT2i（Canagliflozin、Dapagliflozin、Empagliflozin）並非第二型糖尿病伴隨CKD的標準療法，但在上述兩試驗的合併分析試驗FIDELITY（彙總分析13,026位第二型糖尿病伴隨廣泛CKD）顯示，共877位（6.7%）受試者在基線時使用SGLT2i，Finerenone對心臟、腎臟的益處不因使用SGLT2i與否而有差異，相較於安慰劑組，可降的複合心血管結果的相對風險達14%（HR: 0.86; 95% CI: 0.78 - 0.95; P=0.0018），複合腎臟結果的相對風險則減少15%（HR: 0.85; 95% CI: 0.77 - 0.93; P=0.0004）[7]。

五、結論

FIDELIO-DKD試驗顯示，Finerenone對於第3期、第4期CKD伴隨蛋白尿嚴重升高的第二型糖尿病人有腎臟與心臟的好處；FIGARO-DKD試驗則更廣泛地納入第1期、第2期CKD伴隨蛋白尿嚴重升高的第二型糖尿病病人，進一步證實了Finerenone用於第二型糖尿病伴隨初期CKD病人，有降低持續性eGFR下降、ESRD、心血管死亡、非致命性心肌梗塞以及因心衰竭住院的風險。因此，第二型糖尿病合併CKD患者，在接受最高可耐受劑量RASi後，若仍存在CKD惡化或心血管事件的高風險，建議加上有心臟、腎臟保護實證的SGLT2i（無論血糖如何）及Finerenone（具有心臟、腎臟保護實證的ns-MRA）。早期介入或許有助於延緩CKD的進展，有望避免後續的ESRD與透析。

表一、Finerenone的腎臟、心臟結果試驗		
	FIDELIO-DKD (Finerenone vs placebo, n=5,734)	FIGARO-DKD (Finerenone vs placebo, n=7,437)
有心血管疾病比例%	45.4	44.7
納入條件	年齡≥18歲 血鉀≤4.8mmol/L 最大可耐受劑量的RASi治療	
納入條件 (eGFR ml/min/1.73 m^2、 ACR mg/g)	eGFR 介於25至<60間且 ACR 介於30至<300且有糖尿病視網膜病變病史 或eGFR 介於25至<75間且ACR介於300至5000	eGFR介於25至90且ACR介於30至<300 或eGFR ≥60且ACR介於300至5000
eGFR (ml/min/1.73 m^2) 平均值	44	68
eGFR<60 ml/min/1.73 m^2 占比%	88.4	38.2
ACR (mg/g)中位數	850	309
ACR ≥300 mg/g 占比%	87.5	50.7
追蹤時間(中位數, 年)	2.6	3.4
主要試驗終點	複合腎臟結果: 腎衰竭 eGFR持續減少≥40% 腎臟原因導致死亡	複合心臟結果: 心臟原因導致死亡 非致命性心肌梗塞 非致命性腦中風 心衰竭住院
HR (95% CI)	0.82(0.73–0.93)	0.87(0.76–0.98)
關鍵的次要試驗終點	複合心臟結果: 心臟原因導致死亡 非致命性心肌梗塞 非致命性腦中風 心衰竭住院	複合腎臟結果: 腎衰竭 eGFR持續減少≥40% 腎臟原因導致死亡
HR (95% CI)	0.86(0.75–0.99)	0.87(0.76–1.01)

六、參考資料

1. USRDS 2022 Annual Data Report. 2022. Available at: https://usrds- adr.niddk.nih.gov/2022.
2. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney International (2022) 102 (Suppl 5S), S1–S127. Available at: https://kdigo.org/guidelines/diabetes-ckd/
3. Shavit L, Lifschitz MD, Epstein M. Aldosterone blockade and the mineralocorticoid receptor in the management of chronic kidney disease: current concepts and emerging treatment paradigms. Kidney International(2012)81,955–968.
4. Kerendia ®仿單

5. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2020; 383:2219-2229.
6. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med. 2021;385:2252–2263.
7. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, 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. 2021;43:1–12.