ケレンディア錠10mg
ケレンディア錠20mg
に係る医薬品リスク管理計画書

バイエル薬品株式会社

（別紙様式2）

ケレンディア錠10mg、ケレンディア錠20mgに係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ケレンディア錠10mg ケレンディア錠20mg	有効成分	フィネレノン
製造販売業者	バイエル薬品株式会社	薬効分類	87219
提出年月日		令和5年9月4日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
高カリウム血症	腎機能低下	該当なし

1.2. 有効性に関する検討事項	
該当なし	

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
製造販売後データベース調査（腎機能低下、高カリウム血症）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
患者向け資材（ケレンディア錠を服用される患者さんへ）の作成と提供

各項目の内容はＲＭＰの本文でご確認下さい。

（別紙様式１）

医薬品リスク管理計画書

会社名　バイエル薬品株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022年3月28日	薬効分類	87219
再審査期間	8年間	承認番号	①30400AMX00176000 ②30400AMX00177000
国際誕生日	2021年7月9日		
販売名	①ケレンディア錠10mg ②ケレンディア錠20mg		
有効成分	フィネレノン		
含量及び剤型	①1錠中フィネレノンを10mg含有するフィルムコーティング錠 ②1錠中フィネレノンを20mg含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	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。		
効能又は効果	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。		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考			

変更の履歴
前回提出日： 2023 年 2 月 22 日
変更内容の概要： 1.　医療従事者向け資材の改訂。（軽微変更） 2.　患者向け資材の改訂。（軽微変更）
変更理由： 1.　市販直後調査マーク削除、電子添文改訂に伴う更新及び記載整備のため 2.　記載整備のため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
高カリウム血症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤は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であり、その作用機序により、高カリウム血症を発現するリスクが予測される。 国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 16244 及び試験 17530）において、高カリウム血症関連の事象の発現割合（因果関係が否定されたものを含む）は、本剤群で 14.0%（912/6510 例）、プラセボ群で 6.9%（448/6489 例）と、本剤群の方が高かった。因果関係が否定できない高カリウム血症関連の事象の発現割合は、本剤群で 8.8%（573/6510 例）、プラセボ群で 3.8%（249/6489 例）であった。多くは非重篤症例であり、本剤の投与中止に至った症例は 1.7%、入院に至った症例は 0.9%と低い割合であった。死亡例は両群で認められなかった。 高カリウム血症は類薬の添付文書において重大な副作用として注意喚起されており、また、合併症や併用薬により発現リスクが高まるおそれがある。 以上より、高カリウム血症を重要な特定されたリスクとする。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査を実施する。 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動により高カリウム血症関連事象の発現状況を把握し、定期的な評価を行う。また、実臨床下での高カリウム血症の発現割合、発現時期および発現しやすい患者背景等を併せて収集、評価するために、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後データベース調査を実施する。新たな安全性の懸念が認められた場合は、必要に応じて医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動等の内容を見直す。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1.　医療従事者向け資材の作成、配布

	2.　患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 医療従事者及び患者に対し、高カリウム血症の発現状況や初期症状について情報提供を行い、高カリウム血症の発現リスク及び適正な使用に関する理解を促す。

重要な潜在的リスク	
腎機能低下	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤は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であり、その作用機序から推定糸球体ろ過量（eGFR）の変化に関与する可能性がある。 国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 16244 及び試験 17530）では、本剤群とプラセボ群の両投与群で経時的な eGFR の低下傾向が認められたが、本剤群においては投与初期に eGFR の急な低下が見られ、その後 eGFR の低下は緩やかになった。eGFR の低下を含む腎機能低下関連事象*1 の発現割合は、本剤群で 13.6%（886/6510 例）、プラセボ群で 12.2%（790/6489 例）であった。発現時期別の発現割合は、投与開始 4 ヵ月までででは本剤群で 3.1%（199/6510 例）、プラセボ群で 1.9%（125/6489 例）であり、投与開始 4 ヵ月以降では本剤群で 11.5%（746/6510 例）、プラセボ群で 10.8%（699/6489 例）であった。 腎イベント*2 の発現割合は、全体集団において本剤群で 13.1%（854/6519 例）、プラセボ群で 15.3%（995/6507 例）とプラセボ群で発現割合が高かったが、日本人集団では、本剤群で 14.0%（64/458 例）、プラセボ群で 13.7%（63/460 例）と本剤群の方がわずかに高かった。日本人集団での腎不全*3 の発現割合は本剤群で 5.5%（25/458 例）、プラセボ群で 3.5%（16/460 例）であった。 日本人集団においては、発現件数が少なく、プラセボ群ですべての原因による死亡の発現や比較的早期に試験を中止した被験者が多かったことが結果に影響した可能性が考えられたが、発現時には重大な転帰に至るおそれがあることから、重要な潜在的リスクとする。 *1：ICH 国際医薬用語集（MedDRA）基本語（PT）「腎前性腎不全」「腎後性腎不全」「血中クレアチニン増加」「糸球体濾過率減少」「急性腎障害」「腎不全」「腎機能障害」、MedDRA 下層語（LLT）「急性腎前性腎不全」 *2：腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン値から 40%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死 *3：末期腎不全〔ESRD：少なくとも 90 日間の慢性透析（血液透析又は腹膜透析）の開始又は腎移植〕、eGFR の 15mL/min/1.73m²未満への持続的な低下
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査を実施する。 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動により腎機能低下関連事象の発現状況を把握し、定期的な評価を行う。また、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後データベース調査を

	実施する。新たな安全性の懸念が認められた場合は、必要に応じて医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動等の内容を見直す。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「効能又は効果に関連する注意」、「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「副作用」の項に記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 【選択理由】 医療従事者及び患者に対し、腎機能低下関連事象の発現状況について情報提供を行い、腎機能低下関連事象の発現リスク及び適正な使用に関する理解を促す。

重要な不足情報
該当なし

1.2　有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
製造販売後データベース調査（腎機能低下、高カリウム血症）	
	【安全性検討事項】 腎機能低下、高カリウム血症 【目的】 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象として、本薬の使用実態下における腎イベントの発現状況等を収集し、評価するとともに、追加の安全対策の要否を検討する。また、本薬の使用実態下における高カリウム血症の発現状況等についてもあわせて収集し、検討する。なお、本調査では同データベース内で比較対照群を設定し、評価を行う。 【実施計画案】実施計画については疫学調査相談を踏まえて変更となる可能性がある。 データソース：MID-NET 調査デザイン：コホートデザイン 対象患者：2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者 実施期間：発売日から 5 年（予定） 登録期間：発売日から 3 年（予定） 登録目標症例数：1200 例（安全性解析対象例） 〔本薬投与群 400 例、比較対照群（2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病の標準治療薬（アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシン受容体拮抗薬）が投与されている本薬非投与患者）800 例、ただし、両群とも SGLT2 阻害薬が投与されている患者を除く〕 観察期間：2 年以上（平均 3 年を想定） アウトカム： ・腎イベント ・主要評価項目：腎複合エンドポイント（腎不全の発症[*1]、ベースライン値から 57%以上の持続的な eGFR 低下）：以降、「57%腎複合エンドポイント[*2]」と呼称

・副次評価項目：尿中アルブミン／クレアチニン比の変化、等

・高カリウム血症（血清カリウム値 5.5mEq/L 超、等）

アウトカム定義に用いるデータ項目：疾患診断名（ICD-10 コード又は傷病名）、検査、治療等

*1：末期腎不全〔ESRD：慢性透析（血液透析又は腹膜透析）の開始又は腎移植〕、あるいは 15mL/min/1.73m^2 未満への持続的な eGFR 低下

*2：事前規定された国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244 及び試験 17530）の統合解析の腎複合エンドポイントを参考に設定

【実施計画の根拠】

症例数の設定根拠：

本薬による治療の対象となる 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者、及び 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病の標準治療薬が投与されている本薬非投与患者について、国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244 及び試験 17530）での登録状況及び MID-NET での実施可能性を考慮し、発売日から 3 年間において収集可能な安全性解析対象症例数をそれぞれ 400 例、800 例とした。

本調査では同データベース内で比較対照群を設定し、評価を行う。腎イベントについて、比較対照群に対して本薬投与群での 57%腎複合エンドポイントの発現率が上回らないこと（優越性傾向）の確認を行う。データソースに登録目標症例数が蓄積されるまでに数年かかることが予想されるため、以下に示す中間解析を含む段階的なアプローチで評価を実施することを検討している。（段階的なアプローチの詳細は、医薬品医療機器総合機構と疫学相談等により今後更に検討した上で決定する。）

・発売日から 1 年時点、それ以降は 6 ヵ月ごとに、MID-NET に対して横断的なデータ抽出を依頼し、本薬の使用患者数を確認する。

・上記により確認された本薬の使用患者数に応じて、対象患者全体（本薬投与群及び比較対照群）における 57%腎複合エンドポイントの発現症例数を確認する。

・対象患者全体における 57%腎複合エンドポイントの発現症例数が事前に規定した発現症例数に達したことが確認された時点で中間解析を実施し、中間報告書を作成する。

なお、本調査の症例数は限られることから、想定される本薬の腎イベントの発現抑制効果では、有意水準両側 5%での優越性を検証するための検出力は低いものとなる。したがって、本調査では、比較対照群に対して本薬投与群での 57%腎複合エンドポイントの発現率が上回らないという傾向（例えば、比較対照群に対する本薬投与群のハザード比の点推定値が 1.0 を下回ること）を確認することにより、本薬の腎イベントの発現抑制効果を検討することを計画している。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告作成時、中間報告書作成時及び最終報告書作成時に評価を行い、調査計画の変更の必要性について検討する。

	【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 ・調査結果により新たな情報が得られた場合には、情報提供資材の配布等の要否を検討する。 ・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	【安全性検討事項】 高カリウム血症、腎機能低下 【目的】 本剤による高カリウム血症の発現傾向や初期症状及び腎機能低下関連事象の発現状況等、適切な診断・治療のための情報及び本剤の適正な使用に関する情報を医療従事者に提供するため。 【具体的な方法】 • 納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 • 企業ホームページ（医療関係者向け）に掲載する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 • 新しく本剤が採用・納入される医療機関に対して資材の提供を行う。 • 安全性定期報告の各報告時及び再審査申請時において、副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。これらの結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には、リスク管理計画を改訂するとともに、関連資材の改訂、実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。
患者向け資材（ケレンディア錠を服用される患者さんへ）の作成と提供	
	【安全性検討事項】 高カリウム血症 【目的】 本剤による高カリウム血症の自覚症状や注意すべき点について、患者の確実な理解を促すため。 【具体的な方法】 • 納入時に医薬情報担当者が医療従事者に対し、患者への資材提供を依頼する。 • 企業ホームページ（医療関係者向け）に掲載する。

	【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 • 新しく本剤が採用・納入される医療機関に対して資材の提供を行う。 • 安全性定期報告の各報告時及び再審査申請時において、副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。これらの結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には、リスク管理計画を改訂するとともに、関連資材の改訂、実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

<table>
<tr><td colspan="5">通常の医薬品安全性監視活動</td></tr>
<tr><td colspan="5">副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討</td></tr>
<tr><td colspan="5">追加の医薬品安全性監視活動</td></tr>
<tr><td>追加の医薬品安全性監視活動の名称</td><td>節目となる症例数／目標症例数</td><td>節目となる予定の時期</td><td>実施状況</td><td>報告書の作成予定日</td></tr>
<tr><td>市販直後調査</td><td>該当なし</td><td>販売開始から 6 ヵ月</td><td>終了</td><td>作成済み（2023 年 1 月提出）</td></tr>
<tr><td>製造販売後データベース調査（腎機能低下、高カリウム血症）</td><td>該当なし／登録目標症例数：本薬投与群 400 例、比較対照群 800 例</td><td>安全性定期報告時
中間報告書作成時
最終報告書作成時</td><td>計画中</td><td>収集データ固定後</td></tr>
</table>

5.2　有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
該当なし				

5.3　リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から 6 ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告時 再審査申請時	実施中
患者向け資材（ケレンディア錠を服用される患者さんへ）の作成と提供	安全性定期報告時 再審査申請時	実施中