# 審議結果報告書

令 和 4 年 3 月 10 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

［販　売　名］　ケレンディア錠10mg、同錠20mg
［一　般　名］　フィネレノン
［申 請 者 名］　バイエル薬品株式会社
［申請年月日］　令和２年 11 月 26 日

［審 議 結 果］

令和４年１月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244 及び試験 17530）の試験目的は達成されたが、いずれの試験においても日本人部分集団で「腎不全」イベント（試験 16244 の主要評価項目の構成要素の一つ）の発現について本品目のプラセボに対するハザード比が 1 を上回った点等を踏まえて、臨床試験成績から本品目に期待される効果が誤解なく伝わるような注意喚起や情報提供のあり方等を検討すべきであるとされ、継続審議となった。

その後、令和４年２月 25 日に開催された医薬品第一部会において、下記のような議論のもと、添付文書の効能又は効果に関連する注意の項を下表のとおり変更すること、製造販売後調査を適切に計画すること等により本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

- 国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244 及び試験 17530）は、全体集団において、有効性の検証が可能となる検出力を有するデザインであり、計画時の想定どおり、全体集団において本品目の有効性がプラセボに対して統計学的に有意であることが検証されている。
- 国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244 及び試験 17530）の目的及び試験デザインを踏まえると、本品目の腎イベント抑制効果は、主に試験 16244 の主要評価項目である腎複合エンドポイントに基づき判断することが妥当であり、当該試験の日本人集団では、全体集団と同様に本品目のプラセボに対するハザード比が 1 を下回る結果であった。加えて、国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244 及び試験 17530）では UACR の低下が大きいほど腎複合エンドポイントの発現割合が低くなる傾向が示唆されており、日本人集団において eGFR からだけでなく、UACR からも本品目の腎保護効果を支持する結果が示唆されている。

- 一方で、国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244 及び試験 17530）の日本人部分集団において、いずれも「腎不全」イベント発現の本品目のプラセボに対するハザード比が 1 を上回ったこと、eGFR の変化の傾き（年間変化量）の群間差が日本人集団で全体集団と比べて小さかったこと等を踏まえると、全体集団と比べて日本人集団では本品目の腎不全への進展抑制効果が小さい可能性がある。
- 製造販売後調査では、本品目が日本人患者でも腎イベント抑制効果を示すことが適切に評価できるデザインとする。また、可能な限り早期に評価結果を臨床現場に提供できるよう中間解析を実施する。なお、現在の臨床的位置付けで使用し続けることの妥当性等を検討する具体的な基準は、最終解析及び中間解析のいずれにおいても事前に設定する。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は８年、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

効能又は効果に関連する注意

| 新 | 旧 |
|---|---|
| 5.1（略）<br>5.2（略）<br>5.3 日本人部分集団では、国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244）の主要評価項目の腎複合エンドポイントにおいて、本剤のプラセボに対するハザード比は 0.911 であった一方で、国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244）の主要評価項目の構成要素の腎不全、及び国際共同第Ⅲ相試験（試験 17530）の副次評価項目の腎複合エンドポイントにおいては、本剤のプラセボに対するハザード比が 1 を上回った。試験の対象となった全体集団と比べて日本人では本剤の腎不全への進展抑制効果が弱い可能性がある。［17.1.1、17.1.2 参照］<br>5.4（略） | 5.1（略）<br>5.2（略）<br>5.3（略） |

（下線部変更）

［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。

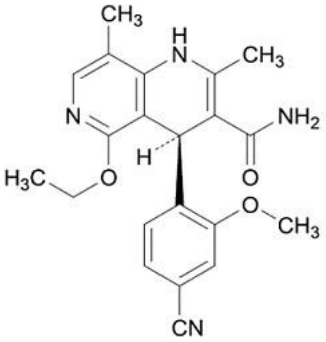
# 審査報告書

令和 4 年 1 月 19 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］　ケレンディア錠 10 mg、同錠 20 mg
［一　般　名］　フィネレノン
［申　請　者］　バイエル薬品株式会社
［申請年月日］　令和 2 年 11 月 26 日
［剤形・含量］　1 錠中にフィネレノンとして 10 又は 20 mg 含有する錠剤
［申 請 区 分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［構　　造］




分子式：$C_{21}H_{22}N_4O_3$
分子量：378.42
化学名：
（日 本 名）(4S)-4-(4-シアノ-2-メトキシフェニル)-5-エトキシ-2,8-ジメチル-1,4-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-カルボキシアミド
（英　　名）(4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide

［特 記 事 項］　なし
［審査担当部］　新薬審査第二部

［審 査 結 果］
別紙のとおり、提出された資料から、本品目の 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、高カリウム血症、腎機能低下等について、さらに検討が必要と考える。

［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。

［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 60 mL/min/1.73m$^2$ 以上：20 mg

eGFR が 60 mL/min/1.73m$^2$ 未満：10 mg 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 20 mg へ増量する。

［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。

別　紙

# 審査報告（1）

令和 3 年 12 月 17 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである

**申請品目**

［販　売　名］　ケレンディア錠 10 mg、同錠 20 mg
［一　般　名］　フィネレノン
［申　請　者］　バイエル薬品株式会社
［申請年月日］　令和 2 年 11 月 26 日
［剤形・含量］　1 錠中にフィネレノンとして 10 又は 20 mg 含有する錠剤

［申請時の効能・効果］
2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者における腎臓病の進展抑制及び心血管疾患の発症抑制

［申請時の用法・用量］
通常、成人にはフィネレノンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。

［目　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 ..... 2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 16
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 . 23
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... 36
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 ..... 96
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 ..... 96

［略語等一覧］
別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、Bayer 社により創製されたステロイド骨格を有さない MR 拮抗薬であり、MR に対して高い選択性を有するため、MR 以外のステロイドホルモン受容体（GR、AR、PR 及び ER）に対して明らかな拮抗作用を示さない。本薬は MR に結合することでアルドステロンによる MR の活性化を阻害し、組織の炎症及び線維化を抑制することで、心臓及び腎臓に対する臓器保護作用を示すと考えられている。

本薬の臨床開発は、20[redacted]年から開始され、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病に係る効能・効果について米国では 2021 年 7 月に承認を取得し、欧州では 2020 年 11 月に承認申請され、2021 年 12 月時点で承認審査中である。

本邦では、申請者により 20[redacted]年から本薬の臨床開発が開始され、今般、糖尿病性腎臓病と診断された 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の成績を主要な根拠として、「2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者における腎臓病の進展抑制及び心血管疾患の発症抑制」を効能・効果とする医薬品製造販売承認申請がなされた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬は、白色～黄色の粉末であり、性状、比旋光度、UV/VIS、pH、解離定数、分配係数、密度、吸湿性、結晶多形及び溶解性について検討されている。原薬には 1 種の結晶形（[redacted]）、非晶質及び 3 種の溶媒和物（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）が認められているが、実生産における製造方法では[redacted]のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、IR、ラマンスペクトル、UV/VIS、NMR（$^{1}$H-、$^{13}$C-NMR）、MS、元素分析及び X 線結晶構造解析により確認されている。

#### 2.1.2 製造方法

原薬は[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を出発物質として[redacted]Step により合成される。なお、CQA として、性状、確認試験、類縁物質、残留溶媒、水分、粒子径、[redacted]及び含量が特定された（表 1）。

表 1　原薬の管理戦略の概要

| CQA | 管理方法 |
|---|---|
| 性状 | 規格及び試験方法 |
| 確認試験 | 製造方法、規格及び試験方法 |
| 類縁物質 | 製造方法、規格及び試験方法 |
| 残留溶媒 | 製造方法、規格及び試験方法 |
| 水分 | 製造方法、規格及び試験方法 |
| 粒子径 | 製造方法、規格及び試験方法 |
| [redacted] | 製造方法、規格及び試験方法 |
| 含量 | 製造方法、規格及び試験方法 |

重要工程として、[redacted]工程[redacted]、[redacted]及び[redacted]工程が設定されている。また、重要中間体として、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]が管理されている。

### 2.1.3　原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（IR、HPLC）、純度試験［類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）］、水分、粒子径、[redacted]（[redacted]）及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 2.1.4　原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は、表 2 のとおりであり、経時的な変化及び変動を示さなかった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2　原薬の主な安定性試験

| 試験 | 基準ロット | 温度 | 湿度 | 保存形態 | 保存期間 |
|---|---|---|---|---|---|
| 長期保存試験 | 実生産スケール[a] 3 ロット | 25℃ | 60%RH | PE 袋 | 24 カ月[b] |
| 加速試験 | | 40℃ | 75%RH | | 6 カ月 |

a：[redacted]工程はパイロットスケール、b：3 ロット中 1 ロットは 12 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PE 袋に充てんして保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 カ月まで継続予定である。

## 2.2　製剤

### 2.2.1　製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に原薬 10 又は 20 mg を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びラッカーライトピンク（10 mg 錠）又はラッカーライトイエロー（20 mg 錠）が添加剤として含まれる。

### 2.2.2　製造方法

製剤は、混合、造粒、[redacted]混合、打錠、コーティング、包装、試験、包装・表示及び試験工程により製造される。なお、CQA として、性状、確認試験、含量、類縁物質、溶出性、製剤均一性及び微生物限度が特定された（表 3）。

表 3　製剤の管理戦略の概要

| CQA | 管理方法 |
|---|---|
| 性状 | 製造方法、規格及び試験方法 |
| 確認試験 | 規格及び試験方法 |
| 含量 | 製造方法、規格及び試験方法 |
| 類縁物質 | 製造方法、規格及び試験方法 |
| 溶出性 | 製造方法、規格及び試験方法 |
| 製剤均一性 | 製造方法、規格及び試験方法 |
| 微生物限度 | 規格及び試験方法 |

### 2.2.3　製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC、UV/VIS）、純度試験［類縁

物質（HPLC）］、製剤均一性（含量均一性）、微生物限度、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 2.2.4　製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は、表 4 のとおりであり、長期保存試験の結果について、10 mg 錠は安定であり、20 mg 錠は 18 カ月時点を除き安定、18 カ月時点で 1 ロットの類縁物質（[redacted]）の含量が申請規格の上限値を超えていた。申請者は、詳細な調査を実施した結果から、申請規格外の結果の原因となったピークは試験試料に由来するものではなく、汚染されたガラス器具に由来する不純物であると判断し、以降の分析においては同様の事案が発生しないよう対策を講じた。加速試験の結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4　製剤の主な安定性試験

| 試験 | 基準ロット | 温度 | 湿度 | 保存形態 | 保存期間 |
|---|---|---|---|---|---|
| 長期保存試験 | パイロットスケール各含量 3 ロット | 25℃ | 60%RH | [redacted]・[redacted] フィルム／アルミニウム PTP 包装品 | 24 カ月 |
| 加速試験 | | 40℃ | 75%RH | | 6 カ月 |

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、[redacted]・[redacted] フィルム／アルミニウムで PTP 包装し保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 カ月まで継続予定である。

### 2.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項において特に記載のない限り本薬の曝露量は非結合形で記載する。

### 3.1　効力を裏付ける試験

#### 3.1.1　*In vitro* 試験

#### 3.1.1.1　MR に対する結合親和性（CTD 4.2.1.1.1）

ヒト MR を安定発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬（1 nmol/L～3 μmol/L）及びスピロノラクトン（0.3 nmol/L～1 μmol/L）の、アルドステロンの $^{3}$H-標識体のヒト MR への結合に対する阻害作用を検討した結果、本薬及びスピロノラクトンの $IC_{50}$（個別値）はそれぞれ 23.9 及び 16.0 nmol/L であった。

#### 3.1.1.2　ステロイドホルモン受容体の転写活性に対する作用（CTD 4.2.1.1.1）

ヒト MR、GR、AR、PR、ERα、ERβ、ラット MR 又はイヌ MR のリガンド結合ドメインと GAL4 の DNA 結合ドメインの融合タンパク質を安定発現させた CHO-K1 細胞に、本薬（0.3 nmol/L～10 μmol/L）、スピロノラクトン（0.3 nmol/L～10 μmol/L）又はエプレレノン（3 nmol/L～30 μmol/L）を各受容体に対するリガンド存在下で添加し、ルシフェラーゼ活性の測定により各受容体活性化に対する各被験薬の阻害作用を検討した。その結果、各受容体活性化に対する各被験薬の $IC_{50}$ は表 5 のとおりであった。また、

各受容体に対するリガンド非存在下で同様の検討を行い、本薬による各受容体の活性化作用を検討した結果、本薬はいずれの受容体に対しても活性化作用を示さなかった。

表 5　各被験薬の MR、GR、AR、PR、ERα 又は ERβ に対する $IC_{50}$（nmol/L）

| | ヒト | | | | | | ラット | イヌ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | MR[a] | GR[a] | AR[a] | PR[a] | ERα[b] | ERβ[b] | MR[b] | MR[b] |
| 本薬 | 17 | 約 10000 | 約 10000 | 約 10000 | 約 10000 | 約 10000 | 19.7 | 9.26 |
| スピロノラクトン[c] | 28 | 2430 | 160 | 1500[d] | 5970 | 4940 | 6.90 | 5.44 |
| エプレレノン[c] | 990 | 約 21000 | 約 22000 | 約 31000 | 約 30000 | 約 30000 | 401 | 465 |

リガンドとして、MR に対してはアルドステロン、GR に対してはデキサメタゾン、AR に対してはジヒドロテストステロン、PR に対してはプロゲステロン、ERα 及び ERβ に対しては 17-β-エストラジオールを用いた。
a：平均値（本薬：3～9 例、スピロノラクトン：2～156 例、エプレレノン：8～54 例）
b：個別値
c：施設蓄積データ
d：スピロノラクトンは PR に対してアゴニスト作用を示すため $EC_{50}$ を示す。

同様の試験系を用いて、コルチゾール、コルチコステロン及び DOCA のヒト MR 活性化作用に対する本薬（1 nmol/L～10 μmol/L）、スピロノラクトン（1 nmol/L～10 μmol/L）及びエプレレノン（3 nmol/L～30 μmol/L）の阻害作用を検討した結果、各リガンドによるヒト MR 活性化に対する各被験薬の $IC_{50}$（個別値）は表 6 のとおりであった。

表 6　各リガンドによるヒト MR 活性化に対する各被験薬の $IC_{50}$（nmol/L）

| | コルチゾール | コルチコステロン | DOCA |
|---|---|---|---|
| 本薬 | 5 | 24 | 46 |
| スピロノラクトン[a] | 19 | 41 | 114 |
| エプレレノン[a] | 360 | 940 | 1970 |

a：施設蓄積データ

### 3.1.1.3　MR の転写活性に対する代謝物の作用（CTD 4.2.1.1.3）

ヒト MR のリガンド結合ドメインと GAL4 の DNA 結合ドメインの融合タンパク質を安定発現させた CHO-K1 細胞に、本薬のヒト血漿中代謝物[1)]（M-1a、M-1b、M-2a、M-2b、M-3a 及び M-3b[1)]）（3 nmol/L～10 μmol/L）をアルドステロン存在下で添加し、ルシフェラーゼ活性の測定により各代謝物によるヒト MR 活性化阻害作用を検討した結果、いずれの代謝物もヒト MR に対する阻害作用を示さなかった（$IC_{50}$: 9 μmol/L 超）。

### 3.1.1.4　MR へのコレギュレーターの結合と遺伝子発現に対する作用（CTD 4.2.1.1.2：Hypertension 2018; 71: 599-608、参考資料）

ラット MR を安定発現させた H9C2 細胞を用いて、MR とコレギュレーターの結合に対して本薬及びエプレレノンが及ぼす影響をペプチドアレイ解析により検討した結果、アルドステロン存在下において、両被験薬はいずれもコアクチベーター（SRC1、TRAP220、TIF1α、PGC-1α 及び ASC2）の結合を濃度依存的に阻害し、またコリプレッサー（NCoR1）の結合を濃度依存的に促進した。

ラット MR を安定発現させた H9C2 細胞に、本薬（50 nmol/L～5 μmol/L）、エプレレノン（50 nmol/L～50 μmol/L）、又はスピロノラクトン（50 nmol/L～5 μmol/L）を添加し、アルドステロン存在下で 24 時

[1)] M-1、M-2 及び M-3 は軸性キラリティを有し、それぞれのアトロプ異性体の一方を「a」、もう一方を「b」と付した。

間インキュベーションした後に MR の標的遺伝子である TNX 及び ADAMTS-1 の mRNA 発現量を定量的 PCR 法により検討した。その結果、スピロノラクトン添加時の TNX の mRNA 発現量に変化が認められなかったことを除き、各被験薬添加時の TNX 及び ADAMTS-1 の mRNA の発現量はいずれも非添加時と比較して有意に低かった。

### 3.1.2 *In vivo* 試験

#### 3.1.2.1 ラットにおけるナトリウム利尿作用（CTD 4.2.1.1.4）

72 時間低塩食を与えた雄性ラット（各群 6～8 例）に本薬（0.3、1、3、10、30 又は 100 mg/kg）、エプレレノン（3、10、30 又は 100 mg/kg）又は媒体（85.8%PEG400、5.3%グリセリン、8.9%水）を単回経口投与し、8 時間採尿して尿量と尿中 $Na^+$濃度及び $K^+$濃度を測定した。その結果、本薬とエプレレノンはいずれも用量依存的に尿中 $Na^+/K^+$濃度比を増加させた。尿量は本薬 100 mg/kg 群のみで媒体群と比較して有意に高かった。

#### 3.1.2.2 イヌにおける抗ミネラルコルチコイド作用（CTD 4.2.1.1.5）

雌雄イヌ（雄 6 例/雌 3 例）に 9α-フルオロヒドロコルチゾン（0.3 mg）を単回経口投与した翌日に、本薬（0.001、0.01、0.1 又は 1 mg/kg）、スピロノラクトン（0.3 mg/kg）又は媒体（空カプセル）を単回経口投与した 5 時間後に、麻酔下で採尿して尿浸透圧と尿中 $Na^+$濃度及び $K^+$濃度を測定した結果、本薬 0.01 mg/kg 以上の群及びスピロノラクトン群では尿中 $Na^+/K^+$濃度比が媒体群と比較して有意に高かった。尿浸透圧はいずれの被験薬群でも媒体群と比較して有意な変化は認められなかった。

#### 3.1.2.3 DOCA 食塩高血圧ラットにおける作用（CTD 4.2.1.1.6）

雄性ラット（各群 6～11 例）の片側腎を摘出し、1 週間後から食塩負荷（1%NaCl 飲水投与）と DOCA（30 mg/kg）の週 1 回の皮下投与を 10 週間行い、末梢臓器障害を伴う高血圧ラットモデルを作成した。また、腎を摘出しない偽手術群を設定した。DOCA の投与開始日から、本薬（0.1、1 又は 10 mg/kg）又は媒体（10%エタノール、40%ソルトール、50%水）を 1 日 1 回 77 日間反復経口投与し、投与開始 10 週後に収縮期血圧及び尿中 PAI-1 濃度を測定した。また、投与終了時点において心腎重量、血漿中 NT-proBNP[2)]、尿タンパク、尿中クレアチニン及び左心内血行動態パラメータを測定し、組織学的手法及び定量的 PCR 法により、心臓及び腎臓の形態学的変化並びに腎臓での遺伝子発現を検討した。その結果、心腎重量／体重比、尿中 PAI-1 濃度及び血漿中 NT-proBNP 濃度は、媒体群で偽手術群と比較して有意に高く、本薬 1 及び 10 mg/kg 群で媒体群と比較して有意に低かった。収縮期血圧及び尿蛋白／尿クレアチニン比は、媒体群で偽手術群と比較して有意に高く、本薬 10 mg/kg 群で媒体群と比較して有意に低かった。心筋収縮機能の指標である $dp/dt_{max}$ は、心肥大に伴い媒体群で偽手術群と比較して有意に高く、本薬 1 及び 10 mg/kg 群で媒体群と比較して有意に低かった。また、心筋拡張機能の指標である緩和時間は、媒体群で偽手術群と比較して有意に長く、本薬 10 mg/kg 群で媒体群と比較して有意に短かった。心臓及び腎臓損傷の重症度スコア[3)]はいずれも媒体群で偽手術群と比較して有意に高く、本薬 10 mg/kg 群で媒

---

[2)] proBNP（1-45）に反応する測定キットを用いたため、NT-proBNP の他に proBNP も測定値に含まれる可能性があるが、ラットの血漿中で proBNP の形態で存在する割合はわずかであることから（Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2015; 309: R639-49）、実質的に NT-proBNP の濃度が測定されていると考えられる。

[3)] 心腎損傷の重症度スコアは血管病変、心筋病変、糸球体病変、尿細管病変等の心腎病変をグレード（グレード 0：所見なし、グレード 1：Minimal/very few/very small、グレード 2：Slight/few/small、グレード 3：Moderate/moderate number/moderate size、グレード 4：Marked/many/large）に基づき半定量的に点数化し、算出した。

体群と比較して有意に低かった。炎症性、線維化及びリモデリングのマーカー遺伝子（PAI-1、OPN、KIM-1、MCP-1、TIMP-1 及び MMP-2）の発現は、それぞれ媒体群で偽手術群と比較して有意に高く、いずれも本薬 1 又は 10 mg/kg 群で媒体群と比較して有意に低かった。

#### 3.1.2.4　脳卒中易発症高血圧自然発症ラット（SHRSP）モデルにおける作用（CTD 4.2.1.1.8）

高レニン性の高血圧及び末梢臓器障害モデルである雄 SHRSP（各群 12 例、10 週齢）に食塩負荷（2%NaCl 飲水投与）を行い、同時に本薬（10 mg/kg）又は媒体（10%エタノール、40%ソルトール、50%水）を 1 日 1 回 45 日間反復経口投与した結果、媒体群及び本薬群での生存率は 42%及び 92%であった。投与開始 44 日目に尿タンパク、尿中クレアチニン、並びに尿中及び血清中 OPN 濃度を測定した結果、尿タンパク／尿クレアチニン比並びに尿中及び血清中 OPN 濃度は媒体群と比較して本薬群で有意に低かった。投与開始 45 日目に心臓及び腎臓の形態学的変化を組織学的に検討した結果、心臓及び腎臓の損傷の重症度スコア[3] は媒体群と比較して本薬群で有意に低かった。

#### 3.1.2.5　2 型糖尿病ラットモデルにおける作用（CTD 4.2.1.1.10：Diabetes Obes Metab 2018; 20: 2399-407、参考資料）

2 型糖尿病のモデルである雄性 Zucker fatty fa/fa ラット（各群 10～12 例、12 週齢）を本薬群と非処置群に分け、本薬群に本薬（2 mg/kg/日）をそれぞれ 7 日間又は 90 日間混餌投与した短期投与群及び長期投与群を設け、短期投与群では 7 日目に 24 時間採尿により尿タンパクを測定し、長期投与群では 90 日目に尿タンパクを同様に測定し、定量的 PCR 法により腎臓での遺伝子発現を検討した。また、雄性 Zucker fa/+ラット（9 例、12 週齢）を短期投与群及び長期投与群の対照群としてそれぞれ設定した。尿タンパクは、短期投与群及び長期投与群ともに非処置群で対照群と比較して有意に高く、長期投与群では本薬群で非処置群と比較して有意に低かった。腎障害のマーカーである NGAL の mRNA 発現量は、非処置群で対照群と比較して有意に高く、本薬群で非処置群と比較して有意に低かった。

#### 3.1.2.6　虚血再灌流誘発 CKD ラットモデルにおける作用（CTD 4.2.1.1.12：Hypertension 2017; 69: 870-8、参考資料）

雄性ラット（各群 7～9 例）に、両側腎虚血再灌流処置を施す 48、24 及び 1 時間前に本薬（10 mg/kg）又は媒体（40%kolliphor、10%エタノール、50%水）を経口投与した。また、虚血再灌流処置を施さない偽手術群を設定した。腎虚血再灌流処置の 4 カ月後に血漿中のクレアチニン及び尿素濃度、尿タンパク並びに腎臓の血行動態を測定し、組織学的手法及び定量的 PCR 法により腎臓の形態学的変化及び遺伝子発現を検討した。その結果、血漿中のクレアチニン及び尿素濃度並びに尿タンパクは、媒体群で偽手術群と比較して有意に高く、本薬群で媒体群と比較して有意に低かった。腎血管抵抗は、媒体群で偽手術群と比較して有意に高く、本薬群で媒体群と比較して有意に低かった。腎血流量は、媒体群と偽手術群の間に有意差はなかったが、本薬群で媒体群と比較して有意に高かった。媒体群では、尿細管拡張の進展、尿細管円柱の存在及び糸球体硬化の発現により偽手術群と比較して腎障害の重症度スコアが有意に高かったが、本薬群ではそれらの病変の発現が抑制され、腎障害の重症度スコアは媒体群と比較して有意に低かった。腎線維化の重症度スコア[4] は、媒体群で偽手術群と比較して有意に高く、本薬群で媒体

[4] 腎線維化の重症度スコアはコラーゲンの沈着を指標とした組織の線維化の割合を基に、以下のように算出した。1：＜25%、2：26%～50%、3：51%～75%、4：76%～100%。

群と比較して有意に低かった。腎障害のマーカーである NGAL 及び KIM-1 の mRNA 発現量は、媒体群で偽手術群と比較して有意に高かった。NGAL の mRNA 発現量は、本薬群で媒体群と比較して有意に低かった。KIM-1 の mRNA 発現量は、本薬群で媒体群と比較して低かったが有意差はなかった。

#### 3.1.2.7　アルブミン尿を伴う遺伝性 CKD ラットモデルにおける作用（CTD 4.2.1.1.13：Front Pharmacol 2018; 9: 1131、参考資料）

NO の利用能低下に伴う内皮障害を呈する CKD モデルである雄性 MWF ラット（各群 10 例、12 週齢）に本薬（10 mg/kg）又は媒体（10%エタノール、40%PEG400、50%水）を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与し、最終投与後 24 時間の尿中アルブミン量を測定した。また、雄性正常ラット（10 例、12 週齢）を対照群として設定した。尿中アルブミン量は媒体群で対照群と比較して高く、本薬群で媒体群と比較して有意に低かった。

#### 3.1.2.8　慢性心筋梗塞ラットモデルにおける作用（CTD 4.2.1.1.7）

雄性ラット（各群 10～14 例、8～10 週齢）の左冠動脈前下行肢を結紮し、1 週間後から本薬（0.1、0.3 又は 1 mg/kg）又は媒体（10%エタノール、40%ソルトール、50%水）を 1 日 1 回 8 週間反復経口投与した。また、冠動脈を結紮しない偽手術群を設定した。投与開始 8 週後に左心室にカテーテルを挿入し、血行動態を検討した結果、$dp/dt_{max}$ は、媒体群で偽手術群と比較して有意に低く、本薬 1 mg/kg 群で媒体群と比較して有意に高かった。また、心筋拡張機能の指標である $dp/dt_{min}$ は、媒体群で偽手術群と比較して有意に高く、本薬 1 mg/kg 群で媒体群と比較して有意に低かった。投与開始 8 週後にラジオイムノアッセイにより血漿中 NT-proBNP 濃度 [2] を測定した結果、血漿中 NT-proBNP 濃度は、媒体群で偽手術群と比較して有意に高く、本薬 1 mg/kg 群で媒体群と比較して有意に低かった。

### 3.2　副次的薬理試験

#### 3.2.1　各分子標的に対する作用（CTD 4.2.1.2.1～5）

56～57 種類の受容体、4 種類のトランスポーター、6 種類のイオンチャネルに対する本薬及びヒト血漿中代謝物（M-1a、M-1b、M-2a 及び M-3a[1]）（各 10 μmol/L）の作用を放射性リガンド結合アッセイにより検討した結果、本薬及び各代謝物はいずれのリガンドの結合に対しても 50%以上の阻害又は促進作用を示さなかった。

#### 3.2.2　ヒト心筋イオンチャネルに対する作用（CTD 4.2.1.2.6～10）

hNav1.5 を発現させた HEK293 細胞又は hCav1.2 を発現させた CHO 細胞に本薬又はヒト血漿中代謝物（M-1a、M-1b、M-2a 及び M-3a[1]）（各 10 μmol/L）を添加し、各イオンチャネルに対する作用を検討した結果、本薬及び各代謝物はいずれのイオンチャネルに対しても阻害及び活性化作用を示さなかった。

hERG チャネルを発現させた HEK293 細胞に本薬のヒト血漿中代謝物（M-1a、M-1b、M-2a 及び M-3a）（各 0.1～10 μmol/L）を添加し、hERG チャネルに対する阻害作用を検討した結果、いずれの代謝物も阻害作用を示さなかった。

### 3.3　安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 7 のとおりであった。

表 7　安全性薬理試験成績の概略

| 項目 | 試験系 | 評価項目・方法等 | 投与量 | 投与経路 | 所見 | CTD |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 中枢神経系 | Wistar ラット（雄 1 群 6 例） | 一般行動（Irwin 変法）、自発運動活性、体温 | 本薬 0[a]、3、10、30 mg/kg 単回投与 | 経口 | 影響なし | 4.2.1.3.2 |
| | Wistar ラット（雄 1 群 12 例） | 運動協調性（ロータロッド試験） | 本薬 0[a]、3、10、30 mg/kg 単回投与 | 経口 | 影響なし | 4.2.1.3.8 |
| | Wistar ラット（雄 1 群 7 例） | PTZ 誘発痙攣の閾値に及ぼす影響 | 本薬 0[a]、3、10、30 mg/kg 単回投与 | 経口 | 影響なし | 4.2.1.3.7 |
| | Wistar ラット（雄 1 群 7～8 例） | | 本薬 0[b]、30、60、100 mg/kg 単回投与 | 経口 | 影響なし | 4.2.1.3.3（参考資料） |
| 心血管系 | hERG チャネル安定発現 HEK293 細胞 | hERG 電流 | 本薬 0[c]、1、10、100 µmol/L | *in vitro* | 対照群と比較して 10、100 µmol/L で hERG 電流を 10.0、53.9%抑制 | 4.2.1.3.5 |
| | | | M-1a[d]：0[c]、0.1、1、10 µmol/L<br>M-2a 又は M-3a[d]：0[c]、1、10、100 µmol/L | *in vitro* | 対照群と比較して M-2a 100 µmol/L で hERG 電流を 15.2%抑制<br>M-1a 及び M-3a：影響なし | 4.2.1.3.1（参考資料） |
| | ビーグルイヌ（雌雄 1 群計 5 例） | 血圧、心拍数、心電図（テレメトリー法） | 本薬 0[e]、1、3、10 mg/kg 単回投与 | 経口 | 3 mg/kg 以上：PQ 間隔の短縮 | 4.2.1.3.4 |
| 呼吸系 | SD ラット（雄 1 群 8 例） | 呼吸数、一回換気量、分時換気量（プレチスモグラフ法） | 本薬 0[a]、3、10、30 mg/kg 単回投与 | 経口 | 影響なし | 4.2.1.3.6 |

a：エタノール/ソルトール/水（10：40：50）溶液
b：PEG400/グリセリン/水（96.9 g：6 g：10 g）溶液
c：146 mmol/L 塩化ナトリウム、4 mmol/L 塩化カリウム、2 mmol/L 塩化カルシウム二水和物、2 mmol/L 塩化マグネシウム六水和物、10 mmol/L ヒドロキシエチルピペラジンエタンスルホン酸を含有する溶液
d：M-1、M-2 及び M-3 は軸性キラリティを有し、それぞれのアトロプ異性体の一方を「a」、もう一方を「b」と付した。
e：エタノール/PEG400（10：90）溶液

## 3.R　機構における審査の概略

### 3.R.1　効力を裏付ける試験について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明した。MR を活性化するホルモンであるアルドステロンやコルチゾールの分泌亢進等の要因による MR の過剰活性化は、様々な組織において炎症や線維化を促進し、腎臓における糸球体病変やポドサイト障害、尿細管間質線維症、内皮機能障害及び細胞外コラーゲンの沈着をもたらすことで腎機能低下や末期腎不全の一因となる（J Endocrinol 2017; 234: T125-40、Nat Rev Nephrol 2013; 9: 86-98 等）。CKD における病理学的な MR の過剰活性化が臓器障害の一因となり、心腎疾患の罹患率及び死亡率を上昇させる（Hypertension 2018; 71: 599-608）。また、CKD に対して使用が推奨される ACE 阻害薬や ARB は、長期間の投与により循環血中のアルドステロン濃度が上昇するアルドステロンブレークスルー現象を引き起こすことがある（Nat Clin Pract Nephrol 2007; 3: 486-92）。

本薬はステロイド骨格を有さず、*in vitro* 試験において、ヒト MR に結合してアルドステロン及びグルココルチコイドによる MR の活性化を阻害することが示された。また、本薬はその他のステロイドホルモン受容体に対しては活性化作用を示さず、他のステロイドホルモン受容体に対して阻害作用を示す濃

度は、MR に対して阻害作用を示す濃度の 500 倍以上であった。なお、既承認の MR 拮抗薬であるスピロノラクトンでは、AR アンタゴニスト作用及び PR アゴニスト作用による女性化乳房等の副作用の発現の懸念があるが（Mol Cell Endcrinol 2004; 217: 27-31、J Endocrinol 2017; 234: T125-40）、本薬では上記の *in vitro* 試験結果から他のステロイドホルモン受容体を介した当該作用が臨床的に問題となる可能性は低いことが期待できる。*In vivo* 試験では、ラット及びイヌにおいて本薬の用量依存的な尿中 $Na^+/K^+$比の増加作用が示され、ラットに本薬 100 mg/kg 投与時に尿量の増加が認められた。DOCA 食塩高血圧ラット又は SHRSP モデルを用いた検討では、本薬 1 mg/kg 又は 10 mg/kg の経口投与により腎臓での炎症及び線維化を抑制し、腎臓損傷及び腎肥大の抑制作用、並びに尿タンパクの減少作用を示し、心臓に対しては血行動態の改善作用、心肥大、心筋線維化及び心臓損傷の抑制作用、並びに血漿中 NT-proBNP の減少作用を示した。心筋梗塞ラットモデルを用いた検討では、本薬 1 mg/kg の経口投与により血行動態の改善作用及び血漿中 NT-proBNP 濃度の減少作用を示した。また、公表文献において（「3.1.2.5　2 型糖尿病ラットモデルにおける作用」及び「3.1.2.7　アルブミン尿を伴う遺伝性 CKD ラットモデルにおける作用」の項参照）、2 型糖尿病ラットモデルにおける本薬 2 mg/kg の混餌投与及び CKD ラットモデルにおける本薬 10 mg/kg の経口投与による腎保護作用が示唆されている。ヒト及びラット MR の転写活性に対する本薬の阻害作用に種差は認められていないこと等から、提出した非臨床試験の結果からヒトにおける本薬の効力を推定することは可能と考える。各種モデル動物を用いた検討において心腎保護作用が認められた用量である本薬 10 mg/kg をラットに投与した際の本薬の曝露量（$C_{max}$ : 18.9 μg/L、AUC : 273 μg･h/L）は、臨床推奨用量である 20 mg をヒトに投与したときの本薬の曝露量（$C_{max}$ : 13.4 μg/L、AUC : 55 μg･h/L）の 1.4 倍（$C_{max}$）及び 5.0 倍（AUC）とやや高値であったが、すべての試験が複数用量で検討されていたわけではなく、必ずしも 10 mg/kg が最小有効用量であることを示すものではない。DOCA 食塩高血圧ラットではヒトに臨床推奨用量を投与した際と比較して低い曝露量となる（$C_{max}$ : 0.2 倍、AUC : 0.88 倍）1 mg/kg 投与時においても腎肥大の抑制及び尿中 PAI-1 の減少、心肥大の抑制及び血漿中 NT-proBNP の減少が認められており、また臨床推奨用量投与時の本薬の曝露量は *in vitro* 試験で認められた本薬の MR に対する $IC_{50}$（6.4 μg/L）を上回ること等も踏まえると、ヒトに臨床推奨用量を投与したときに本薬は MR に対して競合的に結合し、MR の活性化を阻害することにより、心腎保護作用を発揮する可能性はあると考える。

機構は、以下のように考える。CKD では MR の慢性的な過剰活性化が生じ、炎症や線維化による臓器障害が心疾患や末期腎不全をもたらす一因となる。*In vitro* 試験では、本薬が MR に選択的に結合し、アルドステロン及びグルココルチコイドによる MR の活性化を阻害することが示された。*In vivo* 試験では、MR の過剰活性化状態にあることが想定されるモデルを含む複数の臓器障害モデル動物において、本薬が腎臓での炎症及び線維化を抑制することで、腎肥大及び腎臓損傷を抑制することが示され、心臓に対しては血行動態の改善とともに心筋線維化、心肥大及び心臓損傷を抑制することが示された。*In vivo* 試験で心腎保護作用が認められた主な検討用量（10 mg/kg）投与時の曝露量は、臨床推奨用量である 20 mg を投与したときの曝露量を上回っていたが、より低い曝露量を示す検討用量（1 mg/kg）においても本薬の心腎保護作用を示唆する結果が得られている（「3.1.2.3　DOCA 食塩高血圧ラットにおける作用」の項参照）。非臨床薬理試験からは本薬の MR 拮抗作用が 2 型糖尿病に起因する腎機能障害を抑制する機序は明らかではないが、CKD モデルを含む種々の病態モデルにおいて本薬の心腎保護作用を示唆する結

果が得られていること、及びCKDにおけるMRの活性化の関与についての申請者の説明を踏まえると、本薬がCKD患者において心腎保護作用を発揮することが期待できると判断する。

### 3.R.2　安全性薬理試験について

申請者は、本薬の安全性薬理試験において認められた所見について、以下のように説明した。心血管系に及ぼす本薬の影響について、hERGチャネル安定発現HEK293細胞において、本薬の濃度依存的なhERG電流の抑制が認められたが、hERG電流に対する本薬の$IC_{20}$（8325 µg/L）は最大臨床推奨用量投与時の本薬の曝露量（$C_{max}$：13.4 µg/L）の約621倍に相当すること、イヌでは10 mg/kg（ヒトに最大臨床推奨用量投与時の本薬の曝露量の約57倍に相当）までQTcFへの影響が認められなかったことから、臨床上問題となる可能性は低いと考える。また、副次的薬理試験で検討されたオフターゲット結合試験の結果、本薬はジヒドロピリジンのリード骨格由来の化合物であるものの、L型及びN型カルシウムチャネルに対して10 µmol/Lまで活性を示さず、また電気生理学的試験の結果、本薬及び本薬の代謝物（M-1a、M-1b、M-2a及びM-3a[1)]、各10 µmol/L）は、心筋イオンチャネル（hERG $K^+$電流、hNav1.5 $Na^+$電流及びhCav1.2 $Ca^{2+}$電流）に対して作用を示さなかった。本薬及び本薬代謝物の検討濃度10 µmol/Lは、最大臨床推奨用量投与時の本薬の曝露量の約282倍に相当する。なお、イヌで本薬3及び10 mg/kg投与時にPQ間隔の短縮が認められたが、3 mg/kg投与時の本薬の曝露量（219.6 µg/L）は最大臨床推奨用量投与時の本薬の曝露量の約16倍に相当することから、これらの所見が臨床上問題となる可能性も低いと考える。

機構は、hERGチャネル発現細胞を用いた検討において認められたhERG電流への影響について、hERG電流に対する本薬の$IC_{20}$と最大臨床推奨用量投与時の本薬の曝露量の関係、及び*in vivo*での安全性薬理試験結果を踏まえると、臨床上問題となる可能性は低いと判断する。

## 4.　非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の血漿中濃度はLC-MS/MSにより測定され、定量下限は、0.50又は100 µg/Lであった。本薬及び本薬の主要代謝物（M-1a、M-1b、M-2a及びM-3a[1)]）の$^{14}C$又は$^{3}H$-標識体の放射能は液体シンチレーションカウンター又は定量的全身オートラジオグラフィーにより測定された。

特に記載のない限り、PKパラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

### 4.1　吸収

#### 4.1.1　単回投与（CTD 4.2.2.2.1、4.2.2.2.2、4.2.2.2.3、4.2.2.2.4）

雄性マウス、雄性ラット、雌性イヌ及び雌性サルに本薬又は本薬の$^{14}C$-標識体を単回投与したときのPKパラメータは表8のとおりであった。

表 8　本薬又は本薬の $^{14}$C-標識体を単回投与したときの PK パラメータ

| 動物種 | 投与量（mg/kg） | 投与経路 | 例数 | $C_{max}$（μg/L） | $t_{max}$（h） | $AUC_{0-\infty}$（μg· h/L） | $t_{1/2}$（h） | BA（%） | $V_{ss}$（L/kg） | CL（L/h· kg） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| マウス | 0.3 | 静脈内 | 3/時点 | 4349 | 0.0833 | 48527 | 11.7 | － | 0.0996 | 0.00618 |
| ラット | 0.3 | 静脈内 | 3/時点 | 5502 | 0.0333 | 28106 | 8.60 | － | 0.112 | 0.0107 |
| | 1 [a] | 静脈内 | 3/時点 | 14725 | 0.0333 | 72200 | 8.13 | － | 0.135 | 0.0139 |
| | 0.3 | 経口 | 3/時点 | 1870 | 2.00 | 25473 | 9.12 | 90.6 | － | － |
| | 1 [a] | 経口 | 3/時点 | 7465 | 0.750 | 59998 | 7.79 | 83.1 | － | － |
| | 3 | 経口 | 3/時点 | 24471 | 0.750 | 260257 | 9.14 | 120 [b] | － | － |
| イヌ | 0.3 | 静脈内 | 3 | 730±1.04 | 0.250±1.00 | 1908±1.25 | 1.68±1.24 | － | 0.388±1.32 | 0.157±1.25 |
| | 0.03 | 経口 | 3 | 29.6±1.04 | 2.00±1.00 | 108±1.09 | 1.47±1.31 | 56.5±1.15 [c] | － | － |
| | 0.3 | 経口 | 3 | 303±1.10 | 0.909±1.18 | 1137±1.09 | 1.76±1.29 | 59.6±1.26 | － | － |
| | 3 | 経口 | 3 | 4033±1.17 | 0.630±1.49 | 18503±1.18 | 2.35±1.10 | 97.0±1.09 [c] | － | － |
| サル | 1 | 静脈内 | 3 | 3998±1.02 | 0.250±1.00 | 2565±1.12 | 1.31±1.11 | － | 0.247±1.06 | 0.390±1.12 |

幾何平均値又は幾何平均値±標準偏差、－：算出していない。
a：本薬の $^{14}$C-標識体を投与、b：1 mg/kg 静脈内投与時の $AUC_{0-\infty}$より算出、c：0.3 mg/kg 静脈内投与時の $AUC_{0-\infty}$より算出

### 4.1.2　反復投与

#### 4.1.2.1　ラット（CTD 4.2.3.2.8、4.2.3.2.9）

雌雄ラットに本薬を 1 日 1 回 13 又は 26 週間反復経口投与したときの PK パラメータは表 9 のとおりであった。

表 9　本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ

| 投与期間 | 1 日投与量（mg/kg） | 測定時点（日目） | $C_{max}$（μg/L） | | $AUC_{0-24h}$（μg· h/L） | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 13 週間 | 3 | 1 | 10223 | 17539 | 148421 | 375028 |
| | | 90 | 25813 | 57285 | 419184 | 1211627 |
| | 10 | 1 | 34247 | 57711 | 554571 | 1270613 |
| | | 90 | 80808 | 123245 | 1375110 | 2211234 |
| | 30 | 1 | 94260 | 123961 | 1448364 | 2639222 |
| | | 90 | 115355 | 155810 | 1821813 | 2680696 |
| 26 週間 | 0.5 | 1 | － | 3230 | － | 58200 |
| | | 164 | － | 17000 | － | 349000 |
| | 1.5 | 1 | 4090 | 18100 | 85700 | 299000 |
| | | 164 | 7610 | 46500 | 118000 | 992000 |
| | 5 | 1 | 17600 | 32500 | 209000 | 566000 |
| | | 164 | 42500 | 101000 | 704000 | 1990000 |
| | 15 | 1 | 50600 | － | 1000000 | － |
| | | 164 | 107000 | － | 1980000 | － |

幾何平均値、3 例/時点、－：該当せず

#### 4.1.2.2　イヌ（CTD 4.2.3.2.10、4.2.3.2.12）

雌雄イヌに本薬を 1 日 1 回 4 又は 39 週間反復経口投与したときの PK パラメータは表 10 のとおりであった。

表 10　本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ

| 投与期間 | 1 日投与量（mg/kg） | 例数 | 測定時点 | $C_{max}$（μg/L） | $AUC_{0\text{-}24h}$（μg· h/L） |
|---|---|---|---|---|---|
| 4 週間 | 1.5 | 6 | 1 日目 | 1408±1.32 | 3316±1.30 |
| | | 6 | 25 日目 | 1265±1.28 | 3868±1.54 |
| | 5 | 6 | 1 日目 | 4049±1.17 | 10415±1.10 |
| | | 6 | 25 日目 | 4637±1.42 | 19108±1.27 |
| | 15 | 6 | 1 日目 | 20950±1.23 | 98920±1.30 |
| | | 6 | 25 日目 | 22144±1.22 | 164713±1.49 |
| 39 週間 | 0.5 | 8 | 1 日目 | 520±1.26 | 1540±1.35 |
| | | 8 | 39 週目 | 560±1.34 | 2110±1.36 |
| | 1.5 | 8 | 1 日目 | 2080±1.20 | 5830±1.27 |
| | | 8 | 39 週目 | 2180±1.24 | 9910±1.32 |
| | 5 | 8 | 1 日目 | 6780±1.13 | 29900±1.26 |
| | | 8 | 39 週目 | 8350±1.57 | 59500±1.48 |

幾何平均値±標準偏差、

## 4.2　分布

### 4.2.1　血漿タンパク結合（CTD 4.2.2.3.1、4.2.2.3.2、4.2.2.7.13、4.2.2.7.14）

マウスの血漿に本薬 440～3150 若しくは 66500 μg/L、M-1a の $^{3}$H-標識体 48.4～4463 μg/L、M-1b の $^{14}$C-標識体 41.8～4430 μg/L、M-2a の $^{3}$H-標識体 50.7～4344 μg/L 又は M-3a[1)] の $^{3}$H-標識体 45.0～4186 μg/L を添加したとき、タンパク結合率はそれぞれ 99.9%及び 99.9%、85.3%、87.9%、42.0%並びに 17.6%であった。

ラットの血漿に本薬 515～5270 若しくは 100000 μg/L、M-1a の $^{3}$H-標識体 47.0～4321 μg/L、M-1b の $^{14}$C-標識体 37.4～4080 μg/L、M-2a の $^{3}$H-標識体 50.7～4552 μg/L 又は M-3a の $^{3}$H-標識体 37.2～3846 μg/L を添加したとき、タンパク結合率はそれぞれ 99.9%及び 99.9%、94.0%、88.9%、54.6%並びに 25.9%であった。

ウサギの血漿に本薬の $^{14}$C-標識体 529～10135 μg/L、M-1a の $^{3}$H-標識体 46.0～4673 μg/L、M-1b の $^{14}$C-標識体 43.2～4330 μg/L、M-2a の $^{3}$H-標識体 51.0～4907 μg/L 又は M-3a の $^{3}$H-標識体 48.2～4485 μg/L を添加したとき、タンパク結合率はそれぞれ 99.8%、97.8%、98.8%、62.4%及び 23.9%であった。

イヌの血漿に本薬の $^{14}$C-標識体 99.0～4394 若しくは 83087 μg/L、M-1a の $^{3}$H-標識体 44.8～4488 μg/L、M-1b の $^{14}$C-標識体 36.7～485 若しくは 4090～4180 μg/L、M-2a の $^{3}$H-標識体 51.5～4661 μg/L 又は M-3a の $^{3}$H-標識体 39.8～3834 μg/L を添加したとき、タンパク結合率はそれぞれ 94.5%及び 93.9%、88.8%、93.6%及び 89.2%、51.7%並びに 24.7%であった。

サルの血漿に本薬の $^{14}$C-標識体 95.5～4396 又は 85069 μg/L を添加したとき、タンパク結合率はそれぞれ 97.5%及び 95.8%であった。

### 4.2.2　血球移行（CTD 4.2.2.3.1）

ラットの血液に本薬の $^{14}$C-標識体 103～5115 又は 102040 μg/L を添加したとき、血液/血漿中濃度比はそれぞれ 0.549 及び 0.601 であった。

イヌの血液に本薬の $^{14}$C-標識体 107～5105 又は 104423 μg/L を添加したとき、血液/血漿中濃度比はそれぞれ 0.723 及び 0.779 であった。

#### 4.2.3　組織分布（CTD 4.2.2.3.4）

雄性白色ラットに本薬の $^{14}$C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、2、4、8、24、72 及び 168 時間後における放射能の組織分布を評価した（1 例/時点）。評価したいずれの組織においても放射能濃度は投与 1～4 時間後に最高値を示した。最高放射能濃度が最も高かったのは血液中（9919 μg· eq/L）であり、次いで肺（8729 μg· eq/L）、肝臓（6110 μg· eq/L）、腎臓（乳頭）（5841 μg· eq/L）、副腎（髄質）（5356 μg· eq/L）の順に高かった。脳の最高放射能濃度は血液中の 2%未満であった。投与 168 時間後に放射能が検出された組織は、副腎（皮質及び髄質）、心臓、ハーダー腺、腎臓（皮質、髄質及び乳頭）、肝臓、肺及び皮膚であったが、いずれの組織の放射能濃度も最高放射能濃度の 0.1%～1.5%であった。

雌性白色ラットに本薬の $^{14}$C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、投与 2 及び 24 時間後における放射能の組織分布を評価した（1 例/時点）。血液を含め評価した大部分の組織では、投与 2 時間後と比較して 24 時間後に放射能濃度は低下したが、眼球壁、皮膚及び子宮では高くなる傾向が認められた。

雄性白色ラットに本薬の $^{14}$C-標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与し、投与 5 分及び 2 時間後における放射能の組織分布を評価した（1 例/時点）。血液を含め評価した大部分の組織では、投与 5 分後と比較して 2 時間後に放射能濃度は低下したが、眼球壁、ハーダー腺、腎臓（乳頭）、前立腺、精嚢、骨格筋、皮膚、精巣、胸腺及び甲状腺では高くなる傾向が認められた。

雄性有色ラットに本薬の $^{14}$C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、投与 24、72、168 及び 336 時間後における放射能の組織分布を評価した（1 例/時点）。評価したいずれの組織においても放射能濃度は投与 24 時間後に最高値を示し、最高放射能濃度が血液中（351 μg· eq/L）と比較して高かった組織は、肝臓（517 μg· eq/L）及び眼球壁（395 μg· eq/L）であった。投与 336 時間後に放射能が検出された組織は、副腎（皮質及び髄質）、心臓、眼球壁、腎臓（皮質及び髄質）、肝臓であった。

#### 4.2.4　胎盤移行性（CTD 4.2.2.3.5）

妊娠 18 日目の雌性ラットに本薬の $^{14}$C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、投与 2、4、8、24 及び 48 時間後における組織中放射能濃度を評価した。その結果、胎児への放射能の移行が認められ、$AUC_{0\text{-}24h}$ の胎児/母体血液比及び胎児血液/母体血液比は、それぞれ 0.06 及び 0.09 であった。

### 4.3　代謝

#### 4.3.1　*In vitro* 代謝（CTD 4.2.2.4.1）

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルの肝ミクロソームに本薬の $^{14}$C-標識体 1 μmol/L を添加し、37℃で 1 時間インキュベーションしたとき、いずれの動物種においても本薬の代謝物として M-1（本薬のジヒドロピリジン部分の酸化体）、M-2（M-1 の水酸化体）、M-3（M-2 の酸化体）、M-4（本薬のジヒドロジオール体）、M-5（M-4 の水酸化体）及び M-6（本薬の水酸化体）が検出された。マウス、ラット及びイヌの代謝物のうち M-1、M-2 及び M-3 についてアトロプ異性体の存在比を検討したところ、いずれの動物種においても各代謝物について 82.0%～97.0%の割合で「a」のアトロプ異性体が検出された。

ラット、イヌ及びサルの肝細胞に本薬の $^{14}$C-標識体 1 μmol/L を添加し、37℃で 2 時間インキュベーションしたとき、いずれの動物種においても本薬の代謝物として M-1、M-2/M-6[5]、M-3（イヌを除く）、M-4、M-5 及び M-7（本薬の水酸化体）が検出された。

[5] M-2 と M-6 が共溶出された。

### 4.3.2　*In vivo* 代謝

#### 4.3.2.1　血漿中代謝物（CTD 4.2.2.4.8、4.2.2.4.9、4.2.2.4.10、4.2.2.7.17）

雄性マウス（3 例/時点）に本薬の $^{14}$C-標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中には本薬の未変化体が最も多く認められ、本薬の未変化体の割合は 96.8%（血漿中総放射能の $AUC_{0\text{-}72h}$ に占める割合、以下同様）であった。また、代謝物として M-1（0.4%）及び M-4/M-7[6)]（0.9%）が認められた。

雄性ラット（3 例/時点）に本薬の $^{14}$C-標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中には本薬の未変化体が最も多く認められ、本薬の未変化体の割合は 96.4%（血漿中総放射能の $AUC_{0\text{-}8h}$ に占める割合、以下同様）であった。また、代謝物として M-1（1.0%）及び M-4/M-7（2.4%）が認められた。

雌性イヌ（4 例）に本薬の $^{14}$C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中の本薬の未変化体の割合は 28.2%（血漿中総放射能の $AUC_{0\text{-}264h}$ に占める割合、以下同様）であり、代謝物として M-1（8.1%）、M-2（36.0%）、M-3（1.6%）、M-4/M-7（11.1%）及び M-5（0.6%）が認められた。M-1、M-2 及び M-3 についてアトロプ異性体の存在比を検討したところ、それぞれ 91.2%、89.1%及び 90.7%の割合で「a」のアトロプ異性体が検出された。

#### 4.3.2.2　尿中、糞中及び胆汁中代謝物（CTD 4.2.2.4.9、4.2.2.4.10、4.2.2.7.16、4.2.2.7.17）

雄性ラット（5 例）に本薬の $^{14}$C-標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに尿中に排泄された本薬の未変化体の割合は 0.640%（投与放射能に対する割合、以下同様）であり、代謝物として M-1（0.165%）、M-2（4.98%）、M-3（6.91%）、M-4/M-7[6)]（2.36%）及び M-5（0.356%）が認められた。糞中に排泄された本薬の未変化体の割合は 7.85%であり、代謝物として M-1（0.953%）、M-2（8.10%）、M-3（19.9%）、M-4/M-7（4.86%）及び M-5（7.30%）等が認められた。尿中及び糞中の M-1、M-2 及び M-3 についてアトロプ異性体の存在比を検討したところ、尿中ではそれぞれ 85.6%、93.2%及び 88.2%、糞中ではそれぞれ 88.3%、94.1%及び 87.3%の割合で「a」のアトロプ異性体が検出された。

胆管カニューレを留置した雄性ラットに本薬の $^{14}$C-標識体 1 mg/kg を単回経口投与（4 例）したとき、投与 24 時間後までに尿中に排泄された本薬の未変化体の割合は 0.698%であり、代謝物として M-1（0.239%）、M-2（2.78%）、M-3（3.58%）、M-4/M-7（1.4%）及び M-5（0.270%）が認められた。糞中に排泄された本薬の未変化体の割合は 2.43%であり、代謝物として M-1（0.114%）、M-2（2.77%）、M-3（0.163%）、M-4/M-7（2.59%）及び M-5（0.508%）が認められた。また、胆汁中代謝物として M-2（2.16%）、M-3（24.2%）及び M-5（5.47%）が認められた。

胆管カニューレを留置した雄性ラットに本薬の $^{14}$C-標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与（5 例）したとき、投与 24 時間後までに尿中に排泄された本薬の未変化体の割合は 0.586%であり、代謝物として M-1（0.0917%）、M-2（2.08%）、M-3（3.22%）、M-4/M-7（1.28%）及び M-5（0.504%）が認められた。糞中に排泄された本薬の未変化体の割合は 2.77%であり、代謝物として M-1（0.161%）、M-2（2.40%）、M-3（0.173%）、M-4/M-7（1.50%）及び M-5（0.280%）が認められた。また、胆汁中代謝物として M-2（0.661%）、M-3（24.2%）及び M-5（5.03%）が認められた。

雌性イヌ（4 例）に本薬の $^{14}$C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 336 時間後までに尿中に排泄された本薬の未変化体の割合は 1.26%であり、代謝物として M-1（0.122%）、M-2（27.8%）、M-3（4.16%）、M-4/M-7（3.81%）及び M-5（2.46%）等が認められた。糞中に排泄された本薬の未変化体の割合は 2.86%であり、代謝物として M-1（0.246%）、M-2（14.7%）、M-3（0.856%）、M-4/M-7（3.44%）

---

[6)] M-4 と M-7 が共溶出された。

及び M-5（6.08%）等が認められた。尿中及び糞中の M-1、M-2 及び M-3 についてアトロプ異性体の存在比を検討したところ、尿中ではそれぞれ 89.3%、81.3%及び 83.7%、糞中ではそれぞれ 86.6%、87.1%及び 84.3%の割合で「a」のアトロプ異性体が検出された。

### 4.4　排泄

#### 4.4.1　尿中及び糞中排泄（CTD 4.2.2.5.1、4.2.2.5.2）

雄性ラットに本薬の $^{14}$C-標識体 1 mg/kg を単回経口投与（5 例）又は単回静脈内投与（5 例）したとき、投与 168 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合、以下同様）は、経口投与時でそれぞれ 19.5%及び 75.7%、静脈内投与時でそれぞれ 21.4%及び 74.0%であった。

雌性イヌ（4 例）に本薬の $^{14}$C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 336 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率は、それぞれ 52.7%及び 42.0%であった。

#### 4.4.2　胆汁中排泄（CTD 4.2.2.5.1）

胆管カニューレを施した雄性ラットに本薬の $^{14}$C-標識体 1 mg/kg を単回経口投与（4 例）又は単回静脈内投与（5 例）したとき、投与 24 時間後までの放射能の胆汁中、尿中及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合、以下同様）は、経口投与時でそれぞれ 52.7%、12.1%及び 9.27%、静脈内投与時でそれぞれ 44.1%、10.9%及び 7.78%であった。

#### 4.4.3　乳汁移行（CTD 4.2.2.5.4）

授乳ラットに本薬の $^{14}$C-標識体 1 mg/kg に単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後（3 例）及び 48 時間後（2 例）までの放射能の乳汁中排泄率（投与放射能に対する割合）はいずれも約 20%であった。

### 4.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（幼若動物試験、光毒性試験）の成績が提出された。なお、本項において特に記載のない限り本薬の曝露量は非結合形で記載する。

### 5.1　単回投与毒性試験

マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験が実施された。また、本薬の非げっ歯類を用いた単回投与毒性試験は実施されず、イヌを用いた反復投与毒性試験における初回投与後の結果から、本薬の急性毒性が評価された（表 11）。

表 11　単回投与毒性試験

| 試験系 | 投与経路 | 用量（mg/kg） | 主な所見 | 概略の致死量（mg/kg） | 添付資料 CTD |
|---|---|---|---|---|---|
| 雌マウス（NMRI） | 経口及び静脈内 | （経口）2000<br>（静脈内）30、200 | （経口）急性毒性なし<br>（静脈内）200：死亡（2/3 例）、間代性痙攣、過呼吸 | （経口）＞2000<br>（静脈内）200 | 4.2.3.1.1 |
| 雌ラット（Wistar） | 経口 | 50、300、2000 | 300：死亡（2/3 例）、横臥位、努力呼吸、自発運動低下 | 300 | |
| 雌雄イヌ（ビーグル） | 経口 | 0 [a]、1.5、5、15 | 急性毒性について、4 週間反復経口投与毒性試験にて評価<br><br>急性毒性なし | ＞15 | 4.2.3.2.10 |

a：PEG400

### 5.2　反復投与毒性試験

マウス（13 週間）、ラット（4、13 及び 26 週間）及びイヌ（4、13 及び 39 週間）を用いた反復投与毒性試験が実施された（表 12）。本薬投与に起因した変化として、血中電解質濃度の変化（血中 Na の低値、K の高値）や副腎への影響が認められ、薬理作用に起因するものであり毒性学的意義は低いと申請者は考察している。また、イヌで本薬を 39 週間 1.5 mg/kg 投与時に認められた前立腺の変化は、同様の所見がエプレレノンのイヌを用いた毒性試験でも認められており（Toxicol Pathol 2013; 41: 271-9）、本薬の薬理作用によるホルモン不均衡に起因するものと推察されるが、軽度であり、病理組織学的変化を伴わないことから、臨床において問題となる可能性は低いと申請者は考察している。なお、ラット（26 週間）及びイヌ（39 週間）の反復投与毒性試験での無毒性量（ラット：雄 5 mg/kg/日、雌 1.5 mg/kg/日、イヌ：雄 0.5 mg/kg/日、雌 5 mg/kg/日）における本薬の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は、それぞれ 327～461 μg･h/L 及び 116～3272 μg･h/L であり、最大臨床推奨用量投与時の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）と比較して、ラットで 6～8 倍及びイヌで 2～60 倍であった。

表 12　反復投与毒性試験

| 試験系 | 投与経路 | 投与期間 | 用量（mg/kg/日） | 主な所見 | 無毒性量（mg/kg/日） | 添付資料 CTD |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 雌雄<br>マウス<br>（CD-1） | 経口 | 13 週間（1 回/日） | （雄）0[a]、1、3、10<br>（雌）0[a]、0.75、2.5、7.5 | ≧0.75：副腎重量の高値<br>7.5：副腎皮質球状帯の肥大<br>10：精巣重量の高値、精上皮の細胞落屑 | 3（雄）<br>7.5（雌） | 4.2.3.2.4 |
| 雌雄<br>ラット<br>（Wistar） | 経口 | 4 週間（1 回/日）<br>＋<br>4 週間休薬 | 0[b]、3、10、30 | ≧3：尿量の増加、血中 Na の低値、血中 K・Ca の高値、副腎皮質球状帯の肥大<br>≧10：体重増加抑制、摂水量の増加、BUN の高値、ALT・ALP の高値（雌）、肝臓の細胞質濃縮（雌）、腎臓の好塩基性尿細管<br>30：雌性生殖器への影響（泡沫状黄体、子宮内膜・筋層の萎縮、子宮頚部上皮の萎縮、膣上皮の萎縮）、尿管の拡張・炎症（雌）、膀胱の移行上皮過形成・炎症性細胞浸潤、腎臓の近位尿細管壊死・鉱質化（雌）<br><br>回復性：あり | 3 | 4.2.3.2.6 |
| 雌雄<br>ラット<br>（Wistar） | 経口 | 13 週間（1 回/日） | 0[b]、3、10、30 | ≧3：副腎皮質球状帯の肥大<br>≧10：血中 Na の低値、副腎皮質球状帯の空胞化（雌）、肝臓の肝細胞肥大（雄）・細胞質濃縮（雌）、腎臓の好塩基性尿細管・近位尿細管壊死・鉱質化（雌）、雌性生殖器への影響（泡沫状黄体）<br>30：体重減少、体重増加抑制、一般状態の悪化（運動量の低値、削痩、蒼白、立毛）（雌）、血中 K の高値、肝臓の胆管明瞭化（雌）、腎臓の腎盂移行上皮の過形成（雌）、腸間膜リンパ節の洞組織球・脂肪細胞の増加、膵臓・唾液腺・涙腺・乳腺のびまん性萎縮（雌）、雌性生殖器への影響（閉鎖卵胞・蒼白化間質腺の増加、黄体の大型化、子宮内膜・筋層の萎縮、子宮頚部上皮の萎縮、子宮表面・頚部上皮の変化、膣上皮の萎縮・変化） | 10（雄）<br>3（雌） | 4.2.3.2.8 |
| 雌雄<br>ラット<br>（Wistar） | 経口 | 26 週間（1 回/日） | （雄）0[b]、1.5、5、15<br>（雌）0[b]、0.5、1.5、5 | ≧0.5：血中 Ca の高値、血中 K の高値（雌）、副腎皮質球状帯の肥大<br>≧1.5（雄）：涙腺のハーダー腺化[d]・単核細胞浸潤[d]<br>5：一般状態の悪化（蒼白、立毛）（雌）、BUN の高値（雌）<br>≧5：血中 Na の低値（雄）、副腎重量の高値<br>15（雄）、5（雌）：体重減少、体重増加抑制<br>15（雄）：涙腺のびまん性萎縮[d] | 5（雄）<br>1.5（雌） | 4.2.3.2.9 |
| 雌雄<br>イヌ<br>（ビーグル） | 経口 | 4 週間（1 回/日）<br>＋<br>2 週間休薬 | 0[c]、1.5、5、15 | ≧5：膵臓重量の高値（雌）[e]、副腎皮質球状帯の好酸性変化<br>15：体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少（雌）、血中 Na の低値、血中 K の高値、BUN の高値（雌）、副腎重量の高値（雌）<br><br>回復性：あり | 5 | 4.2.3.2.10 |
| 雌雄<br>イヌ<br>（ビーグル） | 経口 | 13 週間（1 回/日） | 0[c]、1、3、10 | ≧3：副腎重量の高値<br>≧10：血中 Na の低値、副腎皮質球状帯幅の増加<br>10：胸腺重量の低値（雌）[e] | 10 | 4.2.3.2.11 |
| 雌雄<br>イヌ<br>（ビーグル） | 経口 | 39 週間（1 回/日） | 0[c]、0.5、1.5、5 | ≧0.5：摂餌量減少（雌）、副腎皮質束状帯幅の減少・球状帯のびまん性過形成<br>≧1.5：前立腺の小型化・重量の低値[e]、副腎重量の高値（雄） | 0.5（雄）<br>5（雌） | 4.2.3.2.12 |

a：0.5% メチルヒドロキシエチルセルロース水溶液、b：10%エタノール、40% マクロゴール 15 ヒドロキシステアリン酸、50%水、c：PEG400

d：ラットの加齢性変化として知られており、毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

e：病理組織学的変化を伴わないことから、毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

## 5.3　遺伝毒性試験

*In vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてマウスを用いた小核試験が実施され、遺伝毒性は示されなかった（表 13）。

表 13　遺伝毒性試験

| 試験の種類 | | 試験系 | 代謝活性化（処置） | 濃度（μg/plate 又は μg/mL）又は用量（mg/kg/日） | 試験成績 | 添付資料 CTD |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *in vitro* | 細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験） | ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 | S9 －／＋ | 0 [a]、100、250、500、1000、2500、5000 | 陰性 | 4.2.3.3.1.1 |
| | ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験 | チャイニーズハムスターV79 細胞 | S9 －、4 時間 | 0 [a]、55、110、220 | 陰性 | 4.2.3.3.1.2 |
| | | | S9 －、18 時間 | 0 [a]、40、80、120 | | |
| | | | S9 ＋、4 時間 | 0 [a]、80、160、350 | | |
| *in vivo* | マウスを用いた小核試験 | 雄マウス（NMRI）骨髄 | | 0 [b]、250、500、1000 | 陰性 | 4.2.3.3.2.1 |

a：DMSO、b：0.5% PEG35 ヒマシ油水溶液

## 5.4　がん原性試験

マウス及びラットを用いた長期発がん性試験が実施された（表 14）。マウスでライディッヒ細胞腺腫が認められたが、高曝露量におけるホルモン不均衡に起因するものであり、臨床使用時に問題となる可能性は低いと申請者は考察している（「5.R.1　精巣腫瘍について」の項参照）。

表 14　がん原性試験

| 試験系 | 投与経路 | 投与期間 | 主な病変 | 用量 | | | | | | | | | | 非発がん量（mg/kg/日） | 添付資料 CTD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | （mg/kg/日） | | | | | | | | | | | |
| | | | | 0 [a] | 0 [b] | 1 | 3 | 10 | 30 | 0.75 | 2.5 | 7.5 | | | |
| | | | | 匹（雌/雄） | 雄雌 | 雄雌 | 雄 | | | | 雌 | | | | |
| | | | | | 60/60 | 60/60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | | |
| 雌雄マウス（CD-1） | 経口 | 2 年 | 腫瘍性病変 | | なし | | | | | | | | | 雄：10<br>雌：7.5 | 4.2.3.4.1.1 |
| | | | ライディッヒ細胞腺腫 | | 2/－ | 1/－ | 1 | 3 | 0 | 9 | － | － | － | | |
| | | | 非腫瘍性病変 | | 体重増加抑制（雄）、脱毛（雌）、疎毛（雌）、水晶体混濁（雄）、精巣の蒼白化・腫大、精細管拡張・萎縮 | | | | | | | | | | |
| 雌雄ラット（Wistar） | 経口 | 2 年 | 主な病変 | 用量 | （mg/kg/日） | | | | | | | | | 雄：20<br>雌：10 | 4.2.3.4.1.2 |
| | | | | | 0 [c] | 0 [b] | 2 | 6 | 20 | 1 | 3 | 10 | | | |
| | | | | 匹（雌/雄） | 雌雄 | 雌雄 | 雄 | | | 雌 | | | | | |
| | | | | | 60/60 | 60/60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | | | |
| | | | 腫瘍性病変 | | なし | | | | | | | | | | |
| | | | 非腫瘍性病変 | | 体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少（雄）、摂水量減少、電解質の変動、副腎重量の高値（雌）、副腎の蒼白化、副腎皮質球状帯の肥大・空胞化、副腎髄質過形成 | | | | | | | | | | |

a：0.5%メチルヒドロキシエチルセルロース水溶液、b：生理食塩水、c：10%エタノール、40%マクロゴール 15 ヒドロキシステアリン酸、50%水

## 5.5　生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表15）。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験で胎児体重の減少及び重複大動脈弓が認められ、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験で自発運動亢進が認められた。これらの所見について、申請者はヒトでの影響が懸念されることから、添付文書で情報提供する

必要があると判断した（「5.R.2　胎児への影響について」の項参照）。なお、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生試験での胚・胎児の無毒性量（ラット：3 mg/kg/日、ウサギ：2.5 mg/kg/日）における母動物での本薬の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は、それぞれ567 μg･h/L及び723 μg･h/Lであり、臨床用量投与時の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）と比較して、ラットで10倍及びウサギで13倍であった。

表 15　生殖発生毒性試験

| 試験の種類 | 試験系 | 投与経路 | 投与期間 | 用量（mg/kg/日） | 主な所見 | 無毒性量（mg/kg/日） | 添付資料 CTD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 受胎能及び着床までの初期胚発生試験 | 雌雄ラット（Wistar） | 経口 | （雄）交配前 28 日間～剖検前日（1 回/日）<br>（雌）交配前 14 日間～妊娠 7 日（1 回/日） | 0[a]、3、10、30 | 親動物：<br>≧3：体重減少、体重増加抑制<br>30：摂水量の増加、尿量の増加<br><br>受胎能、初期胚発生：<br>≧10：卵巣重量の低値<br>30：黄体数[c]・着床数[c]・生存胚数の低値、着床後胚死亡数の高値[d] | 親動物<br>（一般毒性）：＜3<br><br>（雄授胎能）：30<br>（雌受胎能、初期胚発生）：3 | 4.2.3.5.1.1 |
| 胚・胎児発生試験 | 雌ラット（Wistar） | 経口 | 妊娠 6 日～17 日（1 回/日） | 0[a]、3、10、30 | 母動物：<br>≧10：体重増加抑制、摂餌量の減少<br>30：摂水量の増加、尿量の増加<br><br>胎児：<br>≧10：胎児体重減少、胎盤重量減少[e]、骨化遅延<br>30：重複大動脈弓、心臓・主要血管の複合奇形[c]、肺・脾臓の奇形[c]、浮腫、臍帯短縮、泉門大型化 | 母動物：3<br>胚・胎児：3 | 4.2.3.5.2.2 |
| | 雌ウサギ（Himalayan） | 経口 | 妊娠 6 日～20 日（1 回/日） | 0[b]、0.25、0.75、2.5 | 母動物：<br>2.5：体重減少、体重増加抑制、摂餌量の減少<br><br>胎児：<br>なし | 母動物：0.75<br><br>胚・胎児：2.5 | 4.2.3.5.2.4 |
| 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験 | 雌ラット（Wistar） | 経口 | 妊娠 6 日～授乳 21 日（1 回/日） | 0[a]、1、3、10 | 母動物：<br>10：体重増加抑制、摂餌量の減少、黄体数・着床数の低値[c]<br><br>出生児：<br>≧3：生後死亡数の高値、出生時体重の低値、自発運動亢進<br><br>10：体重増加抑制、耳介開展の遅延 | 母動物：3<br><br>出生児：1 | 4.2.3.5.3.2 |

a：10%エタノール、40%マクロゴール 15 ヒドロキシステアリン酸、50%水
b：0.5%メチルヒドロキシエチルセルロース水溶液
c：背景値の範囲内であることから毒性学的意義は低いと申請者は判断した。
d：対照群との統計学的有意差はないものの、生存胚数の低値と共に初期胚発生への影響を示唆する所見であると申請者は判断した。
e：外見に異常はなく、毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

### 5.6　局所刺激性試験

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（「5.2　反復投与毒性試験」の項参照）及びがん原性試験（「5.4　がん原性試験」の項参照）の結果から消化管における局所刺激性が評価され、本薬は局所刺激性を有さないと申請者は判断した。

### 5.7　その他の試験

#### 5.7.1　幼若動物試験

幼若ラットを用いた反復投与毒性試験（13 週間）及び受胎能に関する試験が実施された（表 16）。幼若ラットを用いた反復投与毒性試験（13 週間）での無毒性量における本薬（結合形＋非結合形）の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は、1480000～3300000 μg･h/L であった。

表 16　幼若動物試験

| 試験の種類 | 試験系 | 投与経路 | 投与期間 | 用量（mg/kg/日） | 主な所見 | 無毒性量（mg/kg/日） | 添付資料 CTD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 反復投与毒性試験 | 幼若雌雄ラット（Wistar） | 経口 | 13 週間、出生後 14～約 106 日（1 回/日）＋4 週間休薬 | 0[a]、1、3、10 | ≧1：尿量の増加（雄）、副腎皮質球状帯の肥大<br>10：副腎皮質球状帯の空胞化、副腎皮質束状帯の肥大（雄）<br><br>回復性：あり（副腎皮質球状帯の空胞化を除く） | 10 | 4.2.3.5.4.2 |
| 受胎能試験 | 幼若雌ラット（Wistar） | 経口 | 13 週間、出生後 14～107 日（1 回/日） | 0[a]、1、3、10 | なし | 10 | 4.2.3.5.4.3 |

a：0.5% メチルヒドロキシエチルセルロース水溶液（離乳前）／10%エタノール、40%マクロゴール 15 ヒドロキシステアリン酸、50%水（離乳後）

#### 5.7.2　光毒性試験

*In vitro* 光毒性試験が 2 試験実施された。光毒性ありと判断された試験は試験条件の変化に起因すると推定されるアッセイ間での結果のばらつきが認められたことから、試験条件を修正して再度試験を行い光毒性なしの結果が得られた（表 17）。以上より、本薬は光毒性を有さないと申請者は判断した。

表 17　光毒性試験

| 試験の種類 | 試験系 | 試験方法 | 結果 | 添付資料 CTD |
|---|---|---|---|---|
| 光毒性試験 | マウス線維芽細胞 Balb/c 3T3 | UV-A 照射あり：室温・なし：37℃の条件下で本薬 0～500 μg/mL を 50 分曝露させ細胞生存率を算出 | 光毒性あり | 4.2.3.7.7.1 |
| 光毒性試験 | マウス線維芽細胞 Balb/c 3T3 | UV-A 照射あり・なし、37℃の条件下で本薬 0～300 μg/mL を 50 分曝露させ細胞生存率を算出 | 光毒性なし | 4.2.3.7.7.2 |

#### 5.7.3　代謝物に関する安全性評価

ヒトに本薬を投与した際の主要代謝物として、本薬のナフチリジン代謝物である M-1、M-2 及び M-3 が存在する（「6.2.2.4　マスバランス試験」の項参照）が、本薬の反復投与毒性試験、がん原性試験及び胚・胎児発生に関する試験において、各代謝物はヒトと同程度に曝露されており、これら代謝物の毒性も含めて評価済みであると申請者は判断した。

## 5.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、非臨床毒性の評価において、本薬の臨床使用にあたり問題となるような所見は認められていないと判断した。

### 5.R.1　精巣腫瘍について

申請者は、マウスを用いた 2 年間がん原性試験における本薬 30 mg/kg 群の雄で認められたライディッヒ細胞腺腫のヒトへの外挿性について、以下のように説明した。げっ歯類のライディッヒ細胞腫は抗アンドロゲン作用や性ホルモン濃度を変化させる作用を有する薬剤の投与時に発現が認められる（Histopathology of Preclinical Toxicity Studies 4th edition 2012: 615-66）。ライディッヒ細胞には MR が発現しており、アルドステロンによるテストステロン産生刺激の調整に関与している（Mol Cell Endocrinol 2005: 243; 35-42）。そのため、当該所見は本薬がテストステロン産生に影響を及ぼす MR を介して、ホルモン不均衡を誘発したことに起因すると考える。さらに、マウスの非発がん量における曝露量は最大臨床推奨用量を投与したときの曝露量の 17 倍であることから、臨床使用においてライディッヒ細胞腺腫が問題となることはないと考える。

機構は、申請者の説明は妥当と判断する。

### 5.R.2　胎児への影響について

申請者は、生殖発生毒性試験で認められた複数の所見が臨床使用において問題となる可能性について、以下のように説明した。ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、10 mg/kg 以上の群で卵巣重量の低値が、30 mg/kg 群で黄体数、着床数、生存胚数の低値、着床後胚死亡数の高値が認められた。30 mg/kg 群では顕著な体重増加抑制が認められたこと等から、30 mg/kg 群のみで認められた所見は母体毒性に起因するものであり、ヒトへの外挿性は低いと考える。また、卵巣重量の低値が認められた 10 mg/kg 投与時のラットにおける曝露量（958 μg･h/L）は最大臨床推奨用量を投与したときの曝露量の 17 倍と高いことから、卵巣重量の低値が臨床使用において問題となる可能性は低いと考える。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、胚・胎児毒性として胎児体重の減少が、変異所見として骨化遅延、浮腫、臍帯短縮及び泉門大型化が、催奇形性所見として重複大動脈弓が認められた。重複大動脈弓が認められた 30 mg/kg 投与時のラットにおける曝露量（1390 μg･h/L）は最大臨床推奨用量を投与したときの曝露量の 25 倍と高く、臨床使用において問題となる可能性は低いと考えるものの、重複大動脈弓は稀な所見であるにもかかわらず、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験でも認められており、本薬投与との関連性は否定できないと考える。したがって、添付文書では変異所見を除く所見（重複大動脈弓及び胎児体重の減少）について情報提供した上で、本薬は妊婦又は妊娠可能な女性に対しては治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨を注意喚起する。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、出生児の死亡、体重増加抑制、自発運動亢進及び耳介開展遅延が認められた。出生後 14 日以降に本薬を投与された幼若動物試験（「5.7.1　幼若動物試験」の項参照）では一般状態への影響は認められなかったこと、ラットの腎臓

は出生直後から生後 11 日までに急速に発達すること（Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2003: 68; 111-20）から、これらの所見は腎臓が未発達の出生児で本薬の薬理作用が過剰に発現したことに起因する可能性がある。また、幼若動物試験及び 6 週齢ラットに本薬を投与した 13 週間反復投与毒性試験では中枢神経系への影響は認められていないが（「5.2　反復投与毒性試験」の項参照）、これは血液脳関門を介した本薬の脳への移行がわずかである（「4.2.3　組織分布」の項参照）一方で、本薬は胎盤通過性を有し（「4.2.4　胎盤移行性」の項参照）、胎児の脳が本薬に曝露されることが原因と考える。MR は脳に広く発現し、その作用を阻害することにより行動に影響を及ぼすこと（Pharmacol Biochem Behav 1997: 56; 507-13）が考えられ、妊娠中に本薬を投与した際にも同様の所見が発現する可能性が否定できないことから、自発運動亢進について添付文書で情報提供する。

機構は、妊婦又は妊娠可能な女性に対する添付文書（案）の注意喚起は概ね妥当と考えるが、ラットの卵巣重量の低値は曝露量比で最大臨床推奨用量の 17 倍となる用量で認められており、臨床使用時に懸念がないとまではいえないと考えることから、卵巣重量の低値についても添付文書において情報提供する必要があると考える。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2 型糖尿病を合併する CKD 患者に関する国内第Ⅱ相試験（試験 16816）、海外第Ⅱ相試験（試験 16243）及び国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244、試験 17530）並びに食事の影響試験（試験 16536）で用いられた製剤は市販予定製剤と[redacted]中の[redacted]の[redacted]及び[redacted]を除いて同一であり、処方変更 BE ガイドラインに従い、溶出試験により BE が示されている。

本薬及び本薬の主要代謝物（M-1a、M-1b、M-2a、M-2b、M-3a 及び M-3b[1)]）の血漿中及び尿中濃度は LC-MS/MS により測定された。定量下限は、血漿中濃度として本薬は 0.10 μg/L、代謝物は 0.50 μg/L、尿中濃度として本薬は 1.00 μg/L、代謝物は 5.00 μg/L であった。本薬及び本薬の主要代謝物（M-1a、M-1b、M-2a 及び M-3a）の $^{14}C$ 又は $^{3}H$-標識体の放射能は液体シンチレーションカウンターにより測定された。

#### 6.1.1　相対的 BA 試験（試験 15526、CTD 5.3.1.2.2（参考資料）、実施期間 20[redacted] 年 3 月～4 月）

外国人健康成人男性 12 例を対象に、本薬 1.25 mg（1.25 mg 錠 1 錠）、5 mg（1.25 mg 錠 4 錠）又は 10 mg（10 mg 錠 1 錠）を空腹時に単回経口投与したときの相対的 BA 及び用量比例性を検討する目的で、3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：3 日間以上）。

本薬 1.25 mg 投与時に対する 10 mg 投与時の本薬の $C_{max}/D$ 及び $AUC_{0-\infty}/D$ の幾何平均値の比［90%CI］は 0.9052［0.7881, 1.0397］及び 1.0151［0.9017, 1.1428］、1.25 mg 投与時に対する 5 mg 投与時の本薬の $C_{max}/D$ 及び $AUC_{0-\infty}/D$ の幾何平均値の比［90%CI］は 1.0991［0.9569, 1.2625］及び 1.0349［0.9193, 1.1650］、5 mg 投与時に対する 10 mg 投与時の本薬の $C_{max}/D$ 及び $AUC_{0-\infty}/D$ の幾何平均値の比［90%CI］は 0.8236［0.7170, 0.9460］及び 0.9809［0.8713, 1.1043］であった。本薬の $t_{max}$（中央値）はいずれの用量投与時でも同程度（0.500～0.750 時間）であった。

### 6.1.2　絶対的 BA 試験（試験 16535、CTD 5.3.1.1.1（参考資料）、実施期間 20■ 年 7 月～10 月）

外国人健康成人男性 16 例を対象に、2 群 2 期クロスオーバー法（休薬期間：7 日間以上）により、空腹時に本薬 1 mg を単回静脈内投与又は 5 mg を単回経口投与したとき、本薬の絶対的 BA（静脈内投与に対する経口投与の $AUC_{0-\infty}/D$ の幾何平均値の比［90%CI］）は 0.4352［0.3920, 0.4832］であった。本薬 1 mg を単回静脈内投与したときの本薬の CL（幾何平均値、以下同様）は 22.3 L/h、$V_{ss}$ は 52.6 L であった。

### 6.1.3　食事の影響試験（試験 16536、CTD 5.3.1.2.5（参考資料）、実施期間 20■ 年 5 月～7 月）

外国人健康成人男性 18 例を対象に、本薬 10 mg（10 mg 錠 1 錠）若しくは 20 mg（20 mg 錠 1 錠）を空腹時、又は 20 mg（20 mg 錠 1 錠）を高脂肪・高カロリー食後に単回経口投与したときの本薬の PK に及ぼす食事の影響及び用量比例性を検討する目的で、3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：3 日間以上）。

本薬 20 mg の空腹時投与に対する食後投与の本薬の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比［90%CI］は、0.8127［0.7014, 0.9416］及び 1.2090［1.1251, 1.2991］であった。本薬の $t_{max}$（中央値）は空腹時投与（0.75 時間）と比較して食後投与（2.47 時間）で遅延した。

本薬 10 mg 投与時に対する 20 mg 投与時の本薬の $C_{max}/D$ 及び $AUC_{0-\infty}/D$ の幾何平均値の比［90%CI］は、0.9301［0.8028, 1.0777］及び 0.9943［0.9254, 1.0684］であった。

### 6.1.4　BE 試験（試験 21325、CTD 5.3.1.2.6、実施期間 20■ 年 7 月～8 月）

日本人健康成人男性 36 例を対象に、市販予定製剤 10 mg 錠又は 20 mg 錠を用いて本薬 20 mg を空腹時に単回経口投与し、市販予定製剤 10 mg 錠 2 錠と 20 mg 錠の BE を評価する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：3 日間以上）。

20 mg 錠投与時に対する 10 mg 錠投与時の本薬の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ の幾何平均値の比［90%CI］は、1.1766［1.0626, 1.3027］及び 1.0684［1.0255, 1.1131］であった。

## 6.2　臨床薬理試験

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

### 6.2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

#### 6.2.1.1　血漿タンパク結合及び血球移行（CTD 4.2.2.3.1、4.2.2.7.13、4.2.2.7.14）

ヒトの血漿に本薬の $^{14}$C-標識体 94.5～4289 µg/L 若しくは 87549 µg/L、M-1a の $^{3}$H-標識体 45.9～4398 µg/L、M-1b の $^{14}$C-標識体 37.0～4620 µg/L、M-2a の $^{3}$H-標識体 48.6～4297 µg/L 又は M-3a[1)] の $^{3}$H-標識体 35.1～3408 µg/L を添加したとき、タンパク結合率はそれぞれ 91.7%及び 87.4%、94.2%、96.1%、82.6%並びに 32.2%であった。

ヒトの血清アルブミン、α1-酸性糖タンパク質、LDL、α-グロブリン及び γ-グロブリンに本薬の $^{14}$C-標識体をそれぞれ 5287、4934、4984、4988 及び 4948 µg/L で添加したとき、タンパク結合率はそれぞれ 83.5%、40.7%、40.2%、41.1%及び 15.6%であった。

ヒト血液に本薬の $^{14}$C-標識体 119～6587 又は 126870 µg/L を添加したとき、血液/血漿中濃度比は 0.935 及び 1.09 であった。

#### 6.2.1.2　*In vitro* 代謝（CTD 4.2.2.4.1）

ヒト肝ミクロソームに本薬の $^{14}$C-標識体 1 μmol/L を添加し、37℃で 1 時間インキュベーションしたとき、本薬の代謝物として M-1（14.2%（総放射能に対する割合、以下同様））、M-2/M-6[5]（35.5%）、M-3（1.09%）、M-4（14.5%）、M-5（19.2%）及び M-7（0.93%）が検出された。M-1 及び M-2 についてアトロプ異性体の存在比を検討したところ、それぞれ 94.6%及び 96.2%の割合で「a」のアトロプ異性体が検出された。

ヒト肝細胞（2 例）に本薬の $^{14}$C-標識体 1 μmol/L を添加し、37℃で 2 時間インキュベーションしたとき、本薬の代謝物として M-1（20.3%, 17.5%（2 例の個別値、以下同様））、M-2/M-6（6.80%, 5.31%）、M-4（13.2%, 12.1%）、M-5（8.68%, 6.50%）及び M-7（1.63%, 1.69%）が検出された。

#### 6.2.1.3　本薬の代謝に関与する CYP 分子種の同定（CTD 4.2.2.4.2）

ヒトの各 CYP 分子種（CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、2J2、3A4、3A5、3A7、4A11、4F2、4F3A、4F3B 及び 4F12）発現系に本薬の $^{14}$C-標識体 1 μmol/L を添加し、37℃でインキュベーションしたとき、CYP3A4、1A1、2C8、3A5 及び 3A7 発現系で M-1、M-2、M-3、M-4 及び M-5、CYP2C8 発現系で M-7 及び M-11、CYP2C8 及び 3A4 発現系で M-6 及び M-14、CYP1A1 発現系で M-13 が生成された。

ヒトの各 CYP 分子種（CYP1A1、2C8 及び 3A4）発現ヒト肝ミクロソームに本薬 0.05 μmol/L を添加し、37℃でインキュベーションしたとき、CYP1A1、2C8 及び 3A4 の固有クリアランスはそれぞれ 0.22、0.12 及び 1.91 μL/min/pmol であった。

ヒト肝細胞に本薬 0.2 μmol/L を添加し、各ヒト CYP 分子種の阻害剤存在下 37℃でインキュベーションし、本薬の代謝に対する CYP 阻害剤の影響を検討した。本薬の代謝は、エリスロマイシン（CYP3A4 阻害剤、10 μmol/L）及びベラパミル（CYP3A4 阻害剤、10 μmol/L）存在下で 77%～87%、ゲムフィブロジルグルクロニド（CYP2C8 阻害剤、100 μmol/L）存在下で 45%阻害され、エリスロマイシン＋ゲムフィブロジルグルクロニド及びベラパミル＋ゲムフィブロジルグルクロニド存在下では 97%～100%阻害された。

#### 6.2.1.4　酵素阻害（CTD 4.2.2.4.3、4.2.2.4.4、4.2.2.4.5、4.2.2.4.6、4.2.2.7.20、4.2.2.7.21）

ヒト肝ミクロソーム又は各 CYP 分子種（CYP1A1 及び 2E1）発現系及び各 CYP 分子種（CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）の基質を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬 1.0～50 μmol/L 並びに M-1a、M-1b、M-2a 及び M-3a[1]　1.6～50 μmol/L の阻害作用を検討した。本薬は、CYP1A1（グラニセトロンの 7-水酸化）、CYP2C8（Amodiaquine の *N*-脱エチル化）、CYP2C9（ジクロフェナクの 4’-水酸化）、CYP2C19（Mephenytoin の 4’-水酸化）、CYP3A4（ミダゾラムの 1’-水酸化）及び CYP3A4（テストステロンの 6β-水酸化）に対する阻害作用を示し、$IC_{50}$ はそれぞれ 6.7、6.8、29、31、19 及び 12 μmol/L であった。M-1a は CYP1A1 及び CYP2C9、M-1b は CYP1A1、M-3a は CYP3A4 に対する阻害作用を示し、$IC_{50}$ はそれぞれ 30 及び 25、29、30 μmol/L であった。その他の CYP 分子種に対する本薬、M-1a、M-1b、M-2a 及び M-3a の $IC_{50}$ は 50 μmol/L 超であった。また、ヒト肝ミクロソーム又は CYP1A1 発現系に本薬 1.0～50 μmol/L 又は M-1a、M-1b、M-2a 若しくは M-3a 1.6～50 μmol/L を添加し、NADPH 存在下又は非存在下 37℃で 30 分間インキュベーションした後に、各

CYP 分子種（CYP1A1、1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）の基質とインキュベーションし、各 CYP 分子種の基質に対する本薬の時間依存的阻害作用を検討した。本薬は CYP1A1、2C8 及び 3A4、M-1a、M-1b 及び M-3a は CYP1A1 に対して時間依存的阻害作用を示した。さらに、ヒト肝ミクロソームと本薬 1.0～50 μmol/L を 37℃で 0～30 分間インキュベーションした後に、NAPDH 存在下又は非存在下で CYP3A4 の基質（テストステロン 50 μmol/L）とインキュベーションしたとき、CYP3A4（テストステロンの 6β-水酸化）活性は本薬の濃度、インキュベーション時間及び NADPH 依存的に低下し、本薬の CYP3A4 に対する不可逆的阻害作用が確認された。

ヒト肝ミクロソーム及び各 UGT 分子種（UGT1A1、1A4、1A6、1A9、2B4 及び 2B7）の基質を用いて、各 UGT 分子種の基質の代謝に対する本薬 1.0～50 μmol/L 並びに M-1a、M-1b、M-2a 及び M-3a 1.6～50 μmol/L の阻害作用を検討した結果、各 UGT 分子種のグルクロン酸抱合活性に対する本薬、M-1a、M-1b、M-2a 及び M-3a の $IC_{50}$ はいずれも 50 μmol/L 超であった。

#### 6.2.1.5　酵素誘導（CTD 4.2.2.4.7）

ヒト肝細胞（3 例）に本薬 0.11～238 μmol/L、M-1a、M-1b 及び M-3a[1)] 0.03～80 μmol/L、又は M-2a 0.01～25 μmol/L を添加し、37℃でインキュベーションしたときの本薬、M-1a、M-1b、M-2a 及び M-3a の CYP1A2、3A4、2B6 及び 2C19 に対する誘導作用を検討した。本薬、M-1a、M-1b、M-2a 及び M-3a の CYP1A2 の mRNA 発現量及び CYP1A2（phenacetin の *O*-脱エチル化）活性に対する誘導作用は認められなかった。本薬、M-1a、M-1b 及び M-2a は CYP3A4 の mRNA 発現量を濃度依存的に増加させ、本薬を 79.3 又は 238 μmol/L、M-1a を 80 μmol/L、M-1b を 80 μmol/L 及び M-2a を 25 μmol/L の濃度で添加したときに最大となり、陽性対照（リファンピシン 1.1～30 μg/mL）を添加した場合の 77%～135%、63%～85%、69%～80%及び 37%～41%であった。CYP3A4（テストステロンの 6β-水酸化）活性に対する本薬の誘導作用は認められなかったが、M-1a、M-1b 及び M-2a では誘導作用が認められた。また、本薬、M-1a 及び M-1b は CYP2B6 及び 2C19 の mRNA 発現量を増加させ、CYP2B6 の mRNA 発現量は本薬を 26.4～238 μmol/L、M-1a を 80 μmol/L 及び M-1b を 80 μmol/L の濃度で添加したときに最大となり、陽性対照（リファンピシン 10～30 μg/mL）を添加した場合の 66%～95%、71%～99%及び 67%～71%、CYP2C19 の mRNA 発現量は本薬を 26.4～79.3 μmol/L、M-1a を 80 μmol/L 及び M-1b を 80 μmol/L の濃度で添加したときに最大となり、陽性対照（リファンピシン 30 μg/mL）を添加した場合の 48%～71%、54%～133%及び 75%～94%であった。

#### 6.2.1.6　トランスポーターに関する検討（CTD 4.2.2.7.1、4.2.2.7.2、4.2.2.7.3、4.2.2.7.4、4.2.2.7.5、4.2.2.7.6、4.2.2.7.7、4.2.2.7.8、4.2.2.7.9、4.2.2.7.10、4.2.2.7.11、4.2.2.7.12、4.2.2.7.22、4.2.2.7.23、4.2.2.7.24、4.2.2.7.25）

Caco-2 細胞に本薬を 2、21 又は 210 μmol/L で添加したとき、本薬の排出比（$P_{app\ B\to A}/P_{app\ A\to B}$）はそれぞれ 2.3、1.5 及び 0.9 であった。

P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞及びそのコントロール細胞に本薬をそれぞれ 0.2～100 μmol/L 及び 0.2～100 μmol/L で添加したとき、本薬の排出比（$P_{app\ B\to A}/P_{app\ A\to B}$）はそれぞれ 4.2～7.2 及び 0.6～0.8 であった。

BCRP を発現させた MDCKⅡ細胞及びそのコントロール細胞に本薬 0.2～100 μmol/L を添加したとき、本薬の排出比（$P_{app\ B\to A}/P_{app\ A\to B}$）はそれぞれ 0.50～1.3 及び 0.55～1.1 であった。

OATP1B1 及び OATP1B3 を発現させた HEK 細胞に本薬の $^{14}$C-標識体 0.5～5 μmol/L を添加したとき、非発現時に対する発現時の細胞内本薬濃度の比はそれぞれ 1.0 及び 0.9 であった。

OCT1 を発現させた HEK 細胞に本薬 0.1～0.5 μmol/L を添加したとき、非発現時に対する発現時の細胞内本薬濃度の比は 1.00～1.11 であった。

P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞にジゴキシン 20 μmol/L 又はジピリダモール 2 μmol/L（いずれも P-gp の基質）及び本薬 0.6～600 μmol/L、M-1a 0.1～100 μmol/L、又は M-1b、M-2a 及び M-3a[1)] 0.1～30 μmol/L を添加したとき、本薬は P-gp を介したジゴキシン及びジピリダモールの輸送に対して阻害作用を示し、$IC_{50}$ はそれぞれ 121 及び 47 μmol/L、M-1a 及び M-1b は P-gp を介したジピリダモールの輸送に対して阻害作用を示し、$IC_{50}$ はそれぞれ 70 及び 31 μmol/L であった。

BCRP を発現させた MDCK Ⅱ細胞に Topotecan 又は PhIP 2 μmol/L（いずれも BCRP の基質）及び本薬 0.1～300 μmol/L、M-1a、M-2a 及び M-3a 20 μmol/L、又は M-1b 0.1～30 μmol/L を添加したとき、本薬は BCRP を介した Topotecan 及び PhIP の輸送に対して阻害作用を示し、$IC_{50}$ はそれぞれ 18.1 及び 17.4 μmol/L であった。一方、M-1a、M-1b、M-2a 及び M-3a はいずれも BCRP を介した Topotecan 及び PhIP の輸送に対して阻害作用を示さず、$IC_{50}$ は M-1a、M-2a 及び M-3a は 20 μmol/L 超、M-1b は 30 μmol/L 超であった。

サンドイッチ培養ヒト肝細胞に d8-TCA（BSEP の基質）5 μmol/L 及び本薬 0.1～100 μmol/L 又は M-1a、M-1b、M-2a 及び M-3a 0.03～30 μmol/L を添加したとき、BSEP を介した d8-TCA の輸送に対して本薬、M-1a、M-1b、M-2a 及び M-3a はいずれも阻害作用を示さなかった。

MATE1 及び MATE2K を発現させた HEK 細胞にメトホルミン 50 μmol/L 及び本薬 0.5～5 μmol/L 又は M-1a、M-1b、M-2a 及び M-3a 0.5～5 μmol/L を添加したとき、MATE1 及び MATE2K を介したメトホルミンの輸送に対して本薬、M-1a、M-1b、M-2a 及び M-3a はいずれも阻害作用を示さなかった。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 及び OCT2 を発現させた HEK 細胞に、各トランスポーターの基質（OATP1B1 及び OATP1B3：プラバスタチン 5 μmol/L、OAT1：PAH 10 μmol/L、OAT3：フロセミド 5 μmol/L、OCT1 及び OCT2：$MPP^+$ 5 μmol/L）及び本薬（OATP1B1 及び OATP1B3：0.2～10 μmol/L、OAT1、OAT3 及び OCT2：0.3～3 μmol/L、OCT1：0.5～5 μmol/L）、M-1a（OATP1B1 及び OATP1B3：0.2～10 μmol/L、OAT1、OAT3 及び OCT2：0.25～2.47 μmol/L、OCT1：0.85～8.5 μmol/L）、M-1b（OATP1B1 及び OATP1B3：0.2～10 μmol/L、OAT1、OAT3 及び OCT2：0.52～5.16 μmol/L、OCT1：0.72～7.17 μmol/L）、M-2a（OATP1B1 及び OATP1B3：0.2～10 μmol/L、OAT1、OAT3 及び OCT2：0.31～3.1 μmol/L、OCT1：0.36～3.57 μmol/L）又は M-3a（OATP1B1 及び OATP1B3：0.2～10 μmol/L、OAT1、OAT3、OCT2 及び OCT1：0.43～4.25 μmol/L）を添加したとき、本薬、M-1a 及び M-1b は OATP1B1 を介した輸送に対して阻害作用を示し、$IC_{50}$ はそれぞれ 3.2、3.8 及び 3.9 μmol/L、M-1a、M-1b 及び M-3a は OATP1B3 を介した輸送に対して阻害作用を示し、$IC_{50}$ はそれぞれ 7.6、7.3 及び 3.4 μmol/L であった。

### 6.2.2　健康成人における検討

#### 6.2.2.1　外国人健康成人における単回投与試験（試験 15481、CTD 5.3.1.2.4（参考資料）、実施期間 2012 年 9 月～11 月）

外国人健康成人男性 24 例に、5 群 5 期クロスオーバー法（休薬期間：3 日間以上）により、本薬 1.25、2.5、5、7.5 又は 10 mg を空腹時に単回経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 18 のとおりであった。

表 18　本薬を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ

| 投与量（mg） | 例数 | $C_{max}$（μg/L） | $t_{max}$ [a]（h） | $AUC_{0-\infty}$（μg· h/L） | $t_{1/2}$（h） |
|---|---|---|---|---|---|
| 1.25 | 24 | 11.8（27.4） | 0.750 | 28.4（37.0） | 1.96（24.9） |
| 2.5 | 24 | 23.9（27.2） | 0.500 | 55.6（26.1） | 2.02（15.2） |
| 5 | 24 | 45.6（28.3） | 0.750 | 118（31.8） | 2.10（23.6） |
| 7.5 | 24 | 72.1（26.6） | 0.750 | 193（31.9） | 2.15（20.6） |
| 10 | 24 | 82.3（40.0） | 0.625 | 216（40.1） | 2.25（28.8） |

幾何平均値（変動係数%）
a：中央値

**6.2.2.2　外国人健康成人における反復投与試験（試験 13785、CTD 5.3.3.1.2（参考資料）、実施期間 20[redacted]年 8 月～12 月）**

外国人健康成人男性 29 例に、本薬 10 mg を 1 日 2 回、20 mg を 1 日 2 回、又は 40 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与（10 日目のみ 1 日 1 回経口投与）したときの本薬、M-1、M-2 及び M-3 の PK パラメータは表 19 のとおりであった。また、各用量群における投与 24 時間後までの本薬、M-1、M-2 及び M-3 の尿中排泄率（投与量に対する割合）はそれぞれ 0.952%～1.40%、0.363%～0.502%、12.8%～15.0%及び 35.0%～45.1%であった。

表 19　本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ

| 投与量（mg） | 例数 | 測定時期（日） | $C_{max}$（μg/L） | $t_{max}$ [a]（h） | AUC（μg· h/L） | $t_{1/2}$（h） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 本薬の PK パラメータ | | | | | | |
| 10 | 11 | 1 | 90.5（37.3） | 0.750 | 208（34.7）[b] | 1.78（13.7） |
| | 9 | 10 | 94.5（30.9） | 0.750 | 233（32.7）[c] | 2.56（46.7） |
| 20 | 9 | 1 | 177（40.0） | 0.500 | 319（21.3）[b] | 1.69（10.9） |
| | 9 | 10 | 171（39.2） | 0.750 | 421（27.4）[c] | 2.83（39.7） |
| 40 | 9 | 1 | 287（44.8） | 0.750 | 929（62.2）[b] | 3.04（27.5） |
| | 9 | 10 | 259（27.3） | 1.00 | 1020（55.4）[c] | 3.11（36.7） |
| M-1 の PK パラメータ | | | | | | |
| 10 | 11 | 1 | 145（19.8） | 1.00 | 863（27.8）[d] | ― |
| | 9 | 10 | 189（33.2） | 1.00 | 1280（47.8）[c] | 9.27（32.6） |
| 20 | 9 | 1 | 246（28.6） | 0.750 | 1210（39.3）[d] | ― |
| | 9 | 10 | 320（26.2） | 1.50 | 2080（41.2）[c] | 8.87（32.8） |
| 40 | 9 | 1 | 489（42.5） | 1.50 | 4640（65.9）[d] | ― |
| | 9 | 10 | 541（30.4） | 2.50 | 5730（59.9）[c] | 10.1（29.1） |
| M-2 の PK パラメータ | | | | | | |
| 10 | 11 | 1 | 51.3（29.5） | 4.00 | 406（23.7）[d] | ― |
| | 9 | 10 | 76.4（23.8） | 2.50 | 668（29.4）[c] | 8.58（27.9） |
| 20 | 9 | 1 | 97.5（19.6） | 2.50 | 742（12.4）[d] | ― |
| | 9 | 10 | 140（15.0） | 2.50 | 1190（14.9）[c] | 7.68（20.1） |
| 40 | 9 | 1 | 168（30.5） | 4.00 | 2150（15.7）[d] | ― |
| | 9 | 10 | 195（17.2） | 4.00 | 2800（24.3）[c] | 8.97（26.5） |
| M-3 の PK パラメータ | | | | | | |
| 10 | 11 | 1 | 16.6（39.2） | 4.00 | 142（37.2）[d] | ― |
| | 9 | 10 | 24.6（20.7） | 2.75 | 245（19.1）[c] | 7.45（26.8） |
| 20 | 9 | 1 | 41.9（33.8） | 4.00 | 354（25.8）[d] | ― |
| | 9 | 10 | 51.4（31.0） | 4.00 | 495（25.0）[c] | 7.25（20.2） |
| 40 | 9 | 1 | 52.3（77.9） | 6.00 | 743（63.1）[d] | ― |
| | 9 | 10 | 60.5（62.0） | 6.00 | 940（46.6）[c] | 8.49（30.8） |

幾何平均値（変動係数%）、―：算出していない。
a：中央値、b：$AUC_{0-\infty}$、c：$AUC_{\tau}$、d：$AUC_{0-t}$

#### 6.2.2.3　日本人健康成人における反復投与試験（試験 15171、CTD 5.3.3.1.4、実施期間 20[redacted] 年 2 月～5 月）

日本人健康成人男性 27 例に、本薬 10 mg を 1 日 2 回、20 mg を 1 日 2 回、又は 40 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与（1、10 日目のみ 1 日 1 回経口投与）したときの本薬の PK パラメータは表 20 のとおりであった。

表 20　本薬を反復経口投与したときの本薬の PK パラメータ

| 投与量（mg） | 例数 | 測定時期（日） | $C_{max}$（μg/L） | $t_{max}$ [a]（h） | $AUC_{\tau}$（μg· h/L） | $t_{1/2}$（h） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 10 | 9 | 1 | 123（39.3） | 1.00 | 275（34.0） | 2.06（23.6） |
| | 9 | 10 | 145（47.4） | 1.00 | 421（50.2） | 2.47（26.3） |
| 20 | 9 | 1 | 213（30.8） | 0.75 | 440（36.5） | 1.97（21.8） |
| | 9 | 10 | 274（19.5） | 0.75 | 653（35.3） | 2.52（31.6） |
| 40 | 9 | 1 | 483（49.8） | 0.75 | 1220（34.4） | 2.64（20.3） |
| | 9 | 10 | 519（36.9） | 0.75 | 1630（32.1） | 2.82（12.0） |

幾何平均値（変動係数%）
a：中央値

#### 6.2.2.4　マスバランス試験（試験 14502、CTD 5.3.1.2.3（参考資料）、実施期間 20[redacted] 年 8 月～10 月）

外国人健康成人男性 4 例に、経口液剤を用いて本薬の $^{14}$C-標識体 10 mg を単回経口投与したとき、投与 48 及び 240 時間後までの放射能の尿中排泄率（投与放射能に対する割合、以下同様）はそれぞれ 77.5%及び 79.6%、投与 96 及び 240 時間後までの放射能の糞中排泄率はそれぞれ 19.9%及び 21.2%であった。尿中には本薬、M-2、M-3、M-4 及び M-5 がそれぞれ 0.825%、13.1%、46.3%、3.95%及び 2.72%、糞中には本薬、M-1、M-2、M-3、M-4 及び M-5 がそれぞれ 0.184%、0.0506%、1.86%、1.48%、0.823%及び 9.40%排泄された。血漿中における本薬、M-1、M-2、M-3、M-4/M-7[6] 及び M-5 の総放射能 AUC に占める割合は、それぞれ 7.1%、48.9%、21.5%、9.0%、2.4%及び 1.4%であった。分析したいずれの血漿試料においてもキラル反転/ラセミ化は認められなかった。

### 6.2.3　患者における検討

#### 6.2.3.1　PPK 解析（解析 18523、CTD 5.3.3.5.9（参考資料））

2 型糖尿病を合併する CKD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244）における被験者 2284 例から得られた 5057 点の血漿中本薬濃度データを用いて、PPK 解析が実施された。本薬の PK は、中心コンパートメントからの 1 次消失を伴う線形 2-コンパートメントモデルで記述された。

PK パラメータ（$V_c$/F、CL/F 及び F）の共変量の候補は、年齢、体重、身長、BMI、体表面積、ALT、AST、ALP、血清クレアチニン、GGT、アルブミン、ビリルビン、総タンパク、除脂肪体重、ベースライン時の eGFR（MDRD 式による予測値）、ベースライン時の eGFR（CKD-EPI 式による予測値）、評価時点の eGFR（MDRD 式による予測値）、評価時点の eGFR（CKD-EPI 式による予測値）、性別、アルコール消費、喫煙状況、人種[7]、民族[8]、Child-Pugh 分類、SGLT2 阻害薬の併用、CYP3A4 誘導薬の併用、

[7] アメリカ先住民又はアラスカ先住民、インド人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、中国人、日本人、韓国人、混血、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島民、報告なし、その他、タイ人、白人
[8] ヒスパニック又はラテン系、非ヒスパニック、不明

CYP3A4 阻害薬の併用、eGFR 区分とされた。最終モデルの共変量として、既に選択されていた $V_c$/F に対する体重、並びに CL/F 及び F に対する eGFR-EPI[9] に加えて、$V_c$/F に対する韓国人（人種）、CL/F 及び F に対する身長、血清クレアチニン、喫煙状況及び SGLT2 阻害薬の併用、並びに CL/F に対する GGT が選択された。

### 6.2.4　内因性要因の検討

#### 6.2.4.1　PK に対する年齢及び性別の影響（試験 14508、CTD 5.3.3.3.2（参考資料）、実施期間 20■ 年 2 月～5 月）

外国人健康成人 36 例（非高齢者（18～45 歳）男女各 9 例、高齢者（65～80 歳）男女各 9 例）に、本薬 10 mg を空腹時に単回経口投与したときの本薬の PK パラメータに対する年齢及び性別の影響は表 21 のとおりであった。

表 21　PK パラメータの幾何平均値の比

| | $C_{max}$ | $AUC_{0-\infty}$ |
|---|---|---|
| 高齢男性/非高齢男性 | 1.2442［0.9572, 1.6172］ | 1.2030［0.9633, 1.5024］ |
| 高齢女性/非高齢女性 | 1.8346［1.4115, 2.3846］ | 1.4935［1.1959, 1.8652］ |
| 非高齢女性/非高齢男性 | 0.8510［0.6547, 1.1061］ | 1.0072［0.8065, 1.2578］ |
| 高齢男性/高齢女性 | 1.2548［0.9654, 1.6310］ | 1.2504［1.0012, 1.5616］ |

幾何平均値の比［90%CI］

#### 6.2.4.2　腎機能障害被験者の PK（試験 14509、CTD 5.3.3.3.1（参考資料）、実施期間 20■ 年 10 月～20■ 年 5 月）

外国人の軽度（$CL_{cr}$：60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）、中等度（$CL_{cr}$：30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）及び重度（$CL_{cr}$：15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）腎機能障害被験者 6～11 例、並びに腎機能障害被験者と年齢、体重及び性別を対応させた正常（$CL_{cr}$：90 mL/min 以上）腎機能被験者 7 例に本薬 10 mg を空腹時に単回経口投与したとき、正常腎機能被験者に対する腎機能障害被験者の本薬の PK パラメータの幾何平均値の比は表 22 のとおりであった。

表 22　PK パラメータの幾何平均値の比

| | $C_{max}$ | $AUC_{0-\infty}$ |
|---|---|---|
| 軽度腎機能障害被験者 | 1.2234［0.7851, 1.9064］ | 0.8529［0.4836, 1.5040］ |
| 中等度腎機能障害被験者 | 1.1306［0.7689, 1.6623］ | 1.5144［0.9250, 2.4794］ |
| 重度腎機能障害被験者 | 0.9190［0.6150, 1.3735］ | 1.3620［0.8147, 2.2769］ |

幾何平均値の比［90%CI］

#### 6.2.4.3　肝機能障害被験者の PK（試験 14510、CTD 5.3.3.3.3（参考資料）、実施期間 2014 年 3 月～9 月）

外国人の軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）肝機能障害被験者、並びに肝機能障害被験者と年齢、体重及び性別を対応させた正常肝機能被験者各 9 例に本薬 5 mg を空腹時に単回経口投与したとき、正常肝機能被験者に対する肝機能障害被験者の本薬の PK パラメータの幾何平均値の比は表 23 のとおりであった。

[9] 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（試験 16816）及び海外第Ⅱ相試験（試験 16243）のデータを用いた PPK 解析において選択された共変量。

表 23　PK パラメータの幾何平均値の比

| | $C_{max}$ | $AUC_{0-\infty}$ |
|---|---|---|
| 軽度肝機能障害被験者 | 0.9643［0.7256, 1.2816］ | 1.0838［0.8169, 1.4379］ |
| 中等度肝機能障害被験者 | 0.9910［0.7457, 1.3172］ | 1.3827［1.0422, 1.8344］ |

幾何平均値の比［90%CI］

### 6.2.5　薬物相互作用の検討

#### 6.2.5.1　薬物動態学的薬物相互作用

**6.2.5.1.1　オメプラゾール及び制酸剤（試験 14506、CTD 5.3.3.4.1（参考資料）、実施期間 20■ 年 11 月～20■ 年 1 月）**

外国人健康成人男性 11 例を対象に、①本薬 10 mg を単回経口投与、②オメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回 4 日間反復経口投与し､投与 5 日目にオメプラゾール 40 mg を単回経口投与した 2 時間後に本薬 10mg を単回経口投与、又は③制酸剤（酸化アルミニウム 900 mg 及び水酸化マグネシウム 600 mg）を単回投与後、直ちに本薬 10 mg を単回経口投与する 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：4 日間以上）。本薬単独投与時（①）に対するオメプラゾール併用投与時（②）の本薬の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比［90%CI］は、0.9881［0.8066, 1.2104］及び 1.0452［0.9260, 1.1796］であった。本薬単独投与時（①）に対する制酸剤併用投与時（③）の本薬の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比［90%CI］は、0.8116［0.6571, 1.0024］及び 1.0220［0.9011, 1.1591］であった。

**6.2.5.1.2　エリスロマイシン（試験 14504、CTD 5.3.3.4.2（参考資料）、実施期間 20■ 年 4 月～5 月）**

外国人健康成人男性 15 例を対象に、本薬 1.25 mg を単回経口投与、又はエリスロマイシン 500 mg を 1 日 3 回 4 日間反復経口投与し、投与 5 日目に本薬 1.25 mg とエリスロマイシン 500 mg を併用して単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：7 日間以上）。本薬単独投与時に対するエリスロマイシン併用投与時の本薬、M-1、M-2 及び M-3 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ の幾何平均値の比［90%CI］は、本薬で 1.8824［1.6312, 2.1723］及び 3.5072［3.0426, 4.0427］、M-1 で 0.8622［0.8251, 0.9008］及び 2.5150［2.2397, 2.8242］、M-2 で 0.5195［0.4663, 0.5801］及び 1.2474［1.1439, 1.3602］、M-3 で 0.2728［0.2403, 0.3097］及び 0.1807［0.1107, 0.2949］であった。

**6.2.5.1.3　ベラパミル（試験 16910、CTD 5.3.3.4.7（参考資料）、実施期間 20■ 年 7 月～9 月）**

外国人健康成人男性 13 例を対象に、第 1 期には本薬 5 mg を単回経口投与、第 2 期には本薬投与 3 日前にベラパミル 120 mg､本薬投与 2 及び 1 日前にベラパミル 240 mg を 1 日 1 回 2 日間反復経口投与し、本薬投与日にベラパミル 240 mg を単回経口投与した 6 時間後に本薬 5 mg を単回経口投与した。本薬単独投与時に対するベラパミル併用投与時の本薬、M-1、M-2 及び M-3 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ の幾何平均値の比［90%CI］は、本薬で 2.2228［1.8847, 2.6216］及び 2.7050［2.4308, 3.0101］、M-1 で 0.8364［0.7469, 0.9366］及び 1.7054［1.5593, 1.8652］、M-2 で 0.7161［0.6567, 0.7809］及び 1.0434［0.9433, 1.1540］、M-3 で 0.3848［0.3478, 0.4258］及び 0.4823［0.4318, 0.5388］であった。

**6.2.5.1.4　ゲムフィブロジル（試験 15112、CTD 5.3.3.4.5（参考資料）、実施期間 20■ 年 3 月～5 月）**

外国人健康成人男性 16 例を対象に、本薬 10 mg を単回経口投与、又はゲムフィブロジル 600 mg を 1 日 2 回 4 日間反復経口投与し、投与 5 日目にゲムフィブロジル 600 mg を単回経口投与した 1 時間後に本薬 10 mg を単回経口投与し、さらにその 9 時間 30 分後にゲムフィブロジル 600 mg を単回経口投与す

る 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：7 日間以上）。本薬単独投与時に対するゲムフィブロジル併用投与時の本薬、M-1、M-2 及び M-3 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比［90%CI］は、本薬で 1.1567［0.9559, 1.3998］及び 1.1005［0.9855, 1.2289］、M-1 で 1.0847［0.9516, 1.2365］及び 1.0556［0.9393, 1.1861］、M-2 で 1.0863［1.0076, 1.1711］及び 1.0642［0.9860, 1.1486］、M-3 で 0.9774［0.8808, 1.0846］及び 0.9554［0.8933, 1.0217］であった。

**6.2.5.1.5　ミダゾラム（試験 15111、CTD 5.3.3.4.8（参考資料）、実施期間 20■ 年 9 月～12 月）**

外国人健康成人男性 30 例を対象に、ミダゾラム 7.5 mg を単回経口投与、又は本薬 20 mg を 1 日 1 回 9 日間反復経口投与し、投与 10 日目にミダゾラム 7.5 mg と本薬 20 mg を併用して単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：9 日間以上）。ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用時のミダゾラム及びミダゾラムの 1’-水酸化体の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比［90%CI］は、ミダゾラムでは 1.0921［0.8979, 1.3283］及び 1.1056［1.0190, 1.1995］、ミダゾラムの 1’-水酸化体では 0.9938［0.7895, 1.2509］及び 0.9962［0.9118, 1.0885］であった。

**6.2.5.1.6　レパグリニド（試験 16541、CTD 5.3.3.4.3（参考資料）、実施期間 20■ 年 9 月～12 月）**

外国人健康成人男性 28 例を対象に、①レパグリニド 0.5 mg を単回経口投与、②レパグリニド 0.5 mg と本薬 20 mg を併用して単回経口投与、又は③本薬 20 mg を単回経口投与した 3 時間後にレパグリニド 0.5 mg を単回経口投与する 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：7 日間以上）。レパグリニド単独投与時（①）に対する本薬併用投与時（②及び③）の本薬の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比［90%CI］は、本薬併用投与時（②）で 1.0449［0.9557, 1.1425］及び 1.1159［1.0592, 1.1757］、本薬併用投与時（③）で 1.0452［0.9559, 1.1428］及び 1.1019［1.0452, 1.1617］であった。

**6.2.5.1.7　ワルファリン（試験 14503、CTD 5.3.3.4.4（参考資料）、実施期間 20■ 年 10 月～20■ 年 2 月）**

外国人健康成人男性 24 例を対象に、ワルファリンの PK 及び薬力学的作用に及ぼす本薬の影響を検討する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。ワルファリン単独投与期には、プラセボを 1 日 1 回 6 日間反復経口投与し、投与 3 日目にワルファリン 25 mg を併用して単回経口投与した。本薬併用投与期には、本薬 20 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与し、投与 3 日目にワルファリン 25 mg を併用して単回経口投与した。なお、各投与期の間には、17 日間以上の休薬期間を設けた。ワルファリン単独投与時に対する本薬併用投与時のワルファリンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比［90%CI］は、*R*-ワルファリンで 1.0355［0.9983, 1.0742］及び 0.9925［0.9627, 1.0233］、*S*-ワルファリンで 1.0294［0.9930, 1.0672］及び 0.9953［0.9678, 1.0236］であった。また、ワルファリン単独投与時と本薬併用投与時でプロトロンビン時間はほぼ同一であった。

**6.2.5.1.8　ジゴキシン（試験 14505、CTD 5.3.3.4.6（参考資料）、実施期間 20■ 年 6 月～9 月）**

外国人健康成人男性 24 例を対象に、本薬 20 mg を単回経口投与した後に、ジゴキシン 0.375 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与、又はジゴキシン 0.375 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、投与 5～14 日目に本薬 20 mg を併用して 1 日 1 回反復経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：5 日間以上）。ジゴキシン単独投与時に対する本薬併用投与時のジゴキシンの $C_{trough}$ 及び $AUC_{\tau}$ の幾何平均値の比［90%CI］は、0.9670［0.8863, 1.0550］及び 1.0172［0.9540, 1.0846］であった。

### 6.2.6　QT/QTc 評価試験（試験 15113、CTD 5.3.4.1.2、実施期間 20■年 6 月～10 月）

外国人健康成人 60 例（男女各 30 例）を対象に、本薬 20 若しくは 80 mg、モキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボを単回経口投与する 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間 : 7 日間以上）。

本薬 20 及び 80 mg を単回経口投与したときの本薬の $C_{max}$（幾何平均値（変動係数%））はそれぞれ 150（37.5）及び 597（39.8）μg/L、$AUC_{0-\infty}$（幾何平均値（変動係数%））はそれぞれ 423（35.7）及び 1970（37.5）μg·h/L、$t_{max}$（中央値）はいずれも 0.800 h であった。

本薬 20 及び 80 mg 投与時における QTcF のベースラインからの変化量の平均値のプラセボ投与時との差（ΔΔQTcF）について、片側 95%CI の上限値はいずれの時点においても 10 ms 未満であった。なお、モキシフロキサシン投与時における ΔΔQTcF の片側 95%CI の下限値は、投与 1～6 時間後までのすべての評価時点で 5 ms を超えていた。

## 6.R　機構における審査の概略

### 6.R.1　PK の国内外差について

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明した。日本人（試験 15171、27 例、平均体重 65.8 kg）及び白人（試験 13784、試験 13785、試験 14502、試験 14504、試験 14506、試験 14508、試験 14509、試験 14510、試験 15112、試験 15113、試験 15481、試験 15526、試験 16535、試験 16536、試験 16538、試験 16910、試験 18290、試験 19092、404 例、平均体重 80.6 kg）の健康成人に本薬を単回経口投与又は反復経口投与の初回投与したときの投与量で補正した AUC 及び $C_{max}$ の幾何平均値（変動係数%）は、日本人でそれぞれ 26.7（36.9）μg·h/L/mg 及び 11.7（39.4）μg/L/mg、白人でそれぞれ 19.9（35.1）μg·h/L/mg 及び 8.03（34.2）μg/L/mg であり、白人に対する日本人の投与量で補正した AUC 及び $C_{max}$ の幾何平均値の比［90%CI］はそれぞれ 1.385［1.235, 1.554］及び 1.493［1.337, 1.668］であった。白人と比較して日本人で曝露量が高い傾向が認められた原因として、白人と比較して日本人の平均体重が低値であったことが考えられた。また、2 型糖尿病を合併する CKD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244）で得られた血漿中本薬濃度データを用いた PPK 解析（「6.2.3.1　PPK 解析」の項参照）により、本薬 20 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態の $AUC_{\tau}$ 及び $C_{max}$ の中央値［第一四分位点、第三四分位点］を推定した結果、日本人でそれぞれ 695［595, 838］μg·h/L 及び 175［155, 211］μg/L、白人でそれぞれ 656［561, 785］μg·h/L 及び 152［134, 174］μg/L であり、明らかな差は認められなかった。以上より、2 型糖尿病を合併する CKD 患者においては本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼすような PK の国内外差は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。CKD 患者での血漿中本薬濃度データを用いた PPK 解析においては、日本人と白人の間で本薬の曝露量に明らかな差は認められなかったものの、日本人及び白人の健康成人を対象とした臨床試験から得られた本薬の曝露量においては、白人と比較して日本人で AUC は 1.385 倍、$C_{max}$ は 1.493 倍高い傾向が認められ、この違いは体重差に起因した可能性が説明されている。しかしながら、本薬は体重によらず固定用量で投与されることから、日本人における本薬の用法・用量を外国人と同一とすることの妥当性については、国内外の臨床試験における有効性及び安全性の用量反応性も踏まえ、引き続き「7.R.7　用法・用量について」の項で検討する必要がある。

### 6.R.2　肝機能障害患者における本薬の曝露量の変動について

申請者は、肝機能障害患者への本薬の投与について、以下のように説明した。肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討した海外第 I 相試験（試験 14510）において、軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害被験者に本薬を投与したとき、軽度の肝機能障害被験者の AUC 及び $C_{max}$ は正常肝機能被験者と比較して差はなく、中等度の肝機能障害被験者では、正常肝機能被験者と比較して AUC が 1.38 倍となったが、$C_{max}$ に差は認められなかった（「6.2.4.3　肝機能障害被験者の PK」の項参照）。AUC に対する肝機能障害の影響が小さかった要因として、CYP3A4 を介した本薬の初回通過代謝が腸管壁で起こるため、本薬の肝除去率が低い（24.4%）ことが考えられた。重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者については、臨床試験では除外されており、重度の肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響は検討されていない。Child-Pugh スコアに基づく本薬の曝露量の予測性は低く、重度の肝機能障害を有する患者の血漿中濃度を推定するまでの情報は得られていないが、重度の肝機能障害により本薬の曝露量が増大する可能性は十分にあると考える。重度の肝機能障害を有する患者に本薬 10 mg を投与した場合、肝機能障害を有さない患者に 20 mg を投与したときよりも高い血漿中濃度が維持され、血清カリウム値が上昇する可能性も考えられることから、添付文書において本剤の投与を避ける旨の注意喚起をすることとした。

機構は、以下のように考える。正常肝機能障害被験者と比較して、軽度の肝機能障害患者については、本薬の曝露量の上昇は認められず、中等度の肝機能障害患者については、本薬の曝露量の上昇は認められるものの、その上昇の程度を踏まえると、薬物動態の観点からはこれらの患者において減量等の注意喚起を行う必要性は低いと判断する。重度の肝機能障害患者については、本薬を投与した経験がなく、本薬の曝露量の増加の程度が不明であり、安全性が確認された本薬の曝露量を超える可能性も否定できないことから、当該患者に本薬を投与した場合には重篤な高カリウム血症等の深刻な影響を及ぼす可能性がある。肝機能障害患者における用法・用量及び添付文書における注意喚起の詳細は、臨床試験成績も踏まえて検討する必要がある（「7.R.3.4　肝機能障害患者への本薬の投与について」の項参照）。

### 6.R.3　CYP3A4 を介した薬物間相互作用について

申請者は、本薬の CYP3A4 阻害剤又は誘導剤と併用したときの薬物間相互作用について、以下のように説明した。ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験の結果から、肝臓における本薬の代謝は、大部分が CYP3A4 によるものであり、残りは CYP2C8 によるものと考えられた（「6.2.1.3　本薬の代謝に関与する CYP 分子種の同定」の項参照）。臨床薬理試験（試験 14504 及び試験 16910）において、本薬単独投与時に対するエリスロマイシン又はベラパミル（いずれも中程度の CYP3A4 阻害剤）併用投与時の本薬の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値の比［90%CI］は、それぞれ、1.8824［1.6312, 2.1723］及び 3.5072［3.0426, 4.0427］、2.2228［1.8847, 2.6216］及び 2.7050［2.4308, 3.0101］であった（「6.2.5.1.2　エリスロマイシン」及び「6.2.5.1.3　ベラパミル」の項参照）。また、PBPK モデル解析[10)] により、イトラコナゾール（強い CYP3A4 阻害剤）1 日 2 回 200 mg、クラリスロマイシン（強い CYP3A4 阻害剤）1 日 2 回 500 mg、フルボキサミ

---

10) PK-Sim が利用され、PBPK モデルによる本薬投与時の血中濃度推移の推定値が本薬単回及び反復投与時の血中濃度推移の実測値と概ね一致したこと、エリスロマイシン及びベラパミル併用時の $C_{max}$ 及び AUC の幾何平均値の比の想定値が臨床試験の実測値と概ね一致したこと、CYP3A4 阻害剤及び誘導剤の PBPK モデルについても、CYP3A4 基質と併用投与時の血中濃度推移の実測値と推定値が概ね一致したこと等から、使用した PBPK モデルの妥当性が説明されている。

ン（弱い CYP3A4 阻害剤）1 日 2 回 100 mg、リファンピシン（強い CYP3A4 誘導剤）1 日 1 回 600 mg、エファビレンツ（中程度の CYP3A4 誘導剤）1 日 1 回 600 mg と併用したときの本薬の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ の幾何平均値の比（変動係数%）は、それぞれ、2.37（20）及び 6.31（39）、2.25（17）及び 5.28（40）、1.38（10）及び 1.57（16）、0.14（20）及び 0.07（25）、0.32（18）及び 0.19（21）と推定された。また、海外第Ⅱ相試験（試験 14563）を含む PPK 解析[11] では、アミオダロン（弱い CYP3A4 阻害剤）との併用により、本薬の AUC は 1.21 倍に増加することが示された。

上記を踏まえ、強い CYP3A4 阻害剤については、併用により本薬の血中濃度が著しく上昇するおそれがあるため、併用禁忌と設定した。中程度及び弱い CYP3A4 阻害剤については、併用により本薬の血漿中濃度が上昇するおそれがあるものの、血清カリウム値による用量調節を行った試験 16244 の結果からは本薬の曝露量と血清カリウム値の関係に逆相関が認められたことを踏まえると、適切なモニタリングと用量調節を行えば対応可能と考え、併用注意に設定し、本剤投与開始時及び用量調節時は血清カリウム値等患者の状態を慎重に観察するとともに、血清カリウム値に応じた用量調節を行う旨を注意喚起することとした。また、強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤については、本薬の血中濃度が著しく低下し、効果が減弱するおそれがあることから併用注意に設定し、CYP3A4 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮する旨を注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。PBPK モデルの検討に関して、中程度の CYP3A4 阻害剤併用時の実測値と推定値で確認されたものであり、当該 PBPK モデルを用いた CYP3A4 阻害剤又は誘導剤併用時の曝露量の推定値に関して定量的な議論を行うには不確実な可能性がある。しかしながら、臨床試験において 1 日あたり 20 mg を超える投与量での本薬の安全性のデータが限られており、中程度の CYP3A4 阻害剤であるエリスロマイシン及びベラパミルの併用により、本薬の AUC が 3.5 倍及び 2.7 倍に上昇していること等を踏まえると、CYP3A4 阻害剤との併用については、注意喚起する必要がある。中程度及び弱い CYP3A4 阻害剤との併用については、併用時における本薬の曝露量の増加の程度を踏まえると、併用注意とし、曝露量増加によるリスクは血清カリウム値のモニタリング等により管理すること、強い CYP3A4 阻害剤との併用については、中程度の CYP3A4 阻害剤よりも曝露量の上昇が予想され、臨床試験での併用投与の経験が限られていることも踏まえ、禁忌とすることは妥当と判断する。CYP3A4 誘導剤との併用については、併用時に本薬の有効性が得られない可能性も考慮し、できる限り併用は避けるよう注意喚起するとの申請者の対応は妥当と判断する。なお、臨床試験における CYP3A4 阻害剤及び誘導剤の併用投与の経験は限られていることから、引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。薬物間相互作用に関する本薬の注意喚起については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

### 6.R.4　市販予定製剤間の BE について

申請者は、市販予定製剤である 10 及び 20 mg 錠の間の BE について、以下のように説明した。10 mg 錠と 20 mg 錠との間の処方変更水準は、含量違い BE ガイドラインに基づくと「■ 水準」である。当該ガイドラインに従った溶出試験を実施したところ、pH 5.0 の試験条件では、10 mg 錠の溶出速度が 20 mg 錠に比べて速く、含量違い BE ガイドラインにおける BE の基準を満たさなかった。この結果を踏まえ、

[11] 健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（試験 13782、試験 13784、試験 13785、試験 14508、試験 14509 及び試験 13786）及び慢性心不全患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（試験 14563）における被験者から得られた血漿中本薬濃度データを用いて実施された PPK 解析（解析 13880、CTD 5.3.3.5.3（参考資料））

市販予定製剤の 10 mg 錠及び 20 mg 錠を用いて本薬 20 mg（10 mg 錠 2 錠及び 20 mg 錠 1 錠）を空腹時に単回経口投与するヒト BE 試験（試験 21325）を実施したが、20 mg 錠投与時に対する 10 mg 錠投与時の本薬の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値の比［90%CI］は、それぞれ 1.1766［1.0626, 1.3027］及び 1.0684［1.0255, 1.1131］であり、$C_{max}$ の幾何平均値の比の 90%CI の上限が基準値（1.25）を超えたことから、BE は示されなかった。市販予定製剤の 20 mg 錠投与時と比較して 10 mg 錠投与時に $C_{max}$ が増加する傾向が認められた原因として、溶出試験において溶出速度が 20 mg 錠と比較して 10 mg 錠で速い傾向が認められたことから、当該溶出挙動の差異が両製剤の $C_{max}$ の差異に影響した可能性がある。

機構は、以下のように考える。本薬は、患者の状態によって 1 日 1 回 10 mg からの投与開始や再開が想定されることを踏まえると（「7.R.7　用法・用量について」の項参照）、推奨用量が投与可能な 20 mg 錠に加え、10 mg 錠も医療現場に提供する必要がある。基本的に、複数規格の製剤があり、医療現場において各含量の製剤間での互換使用が想定される場合には、当該製剤間は生物学的に同等であることが適切である。一方で、本薬の推奨用法・用量は 1 日 1 回 20 mg であるものの、10 mg 錠は eGFR が 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の腎機能障害患者への投与や血清カリウム値が高値を示した患者への投与に必要とされること、国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244、試験 17530）で使用されていた製剤であることを踏まえると、BE が示されなかったことのみを理由に 10 mg 錠のみ提供時期を遅らせることは適切とは言い難い。したがって、各含量の製剤間で互換使用を行わない旨を注意喚起した上で、10 及び 20 mg 錠を市販製剤とすることが適当と判断する。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 24 に示す 5 試験が提出された。なお、国際共同第Ⅲ相試験（試験 17530）の成績は本承認申請後に追加提出された。

表 24　有効性及び安全性に関する主な評価資料

| 資料区分 | 実施地域 | 試験名 | 相 | 対象患者 | 登録例数 | 用法・用量の概略 | 主な評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価 | 国内 | 試験 15171 | Ⅰ | 日本人健康成人 | 36 例 | プラセボ、本薬 40 mg を 1 日 1 回で 10 日間経口投与<br>プラセボ、本薬 10 mg、又は 20 mg を 1 日 2 回で 10 日間経口投与 | 安全性 |
| | 海外 | 試験 16243 | Ⅱ | 外国人糖尿病性腎症患者 | 823 例 | プラセボ、本薬 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、15 mg 又は 20 mg を 1 日 1 回で 90 日間経口投与 | 有効性<br>安全性 |
| | 国内 | 試験 16816 | Ⅱ | 日本人糖尿病性腎症患者 | 96 例 | プラセボ、本薬 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、15 mg 又は 20 mg を 1 日 1 回で 90 日間経口投与 | 有効性<br>安全性 |
| | 国際共同 | 試験 16244（FIDELIO） | Ⅲ | 糖尿病性腎臓病患者 | 5734 例 | プラセボ又は本薬を 1 日 1 回で経口投与。本薬群では、eGFR に応じて本薬 10 mg 又は 20 mg で開始し、血清カリウム値及び eGFR に応じて 0 mg（中断）、10 mg 又は 20 mg のいずれかで調整する。 | 有効性<br>安全性 |
| | 国際共同 | 試験 17530（FIGARO） | Ⅲ | 糖尿病性腎臓病患者 | 7437 例 | プラセボ又は本薬を 1 日 1 回で経口投与。本薬群では、eGFR に応じて本薬 10 mg 又は 20 mg で開始し、血清カリウム値及び eGFR に応じて 0 mg（中断）、10 mg 又は 20 mg のいずれかで調整する。 | 有効性<br>安全性 |

### 7.1　第Ⅰ相試験

#### 7.1.1　国内第Ⅰ相試験（試験 15171、CTD 5.3.3.1.4、実施期間 20■年 2 月～5 月）

本薬の単回及び反復投与時の安全性及び PK/PD を検討する目的で、日本人健康成人男性を対象にプラセボ、本薬 10 又は 20 mg を空腹時に 1 日 2 回 10 日間反復経口投与（1、10 日目のみ 1 日 1 回経口投与）、プラセボ又は本薬 40 mg を空腹時に 1 日 1 回 10 日間反復経口投与する無作為化単盲検試験が国内 1 施設で実施された（目標症例数：36 例）。

登録された 36 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、プラセボ群、本薬 10、20 及び 40 mg 群で 4/9 例、5/9 例、2/9 例及び 4/9 例に認められ、いずれかの群で複数例に認められた事象は、C-反応性蛋白増加（プラセボ群 2 例、本薬 10 mg 群 0 例、20 mg 群 1 例、40 mg 群 1 例）であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 1 例（筋肉痛）に認められた。

### 7.2　第Ⅱ相試験

#### 7.2.1　国内第Ⅱ相試験（試験 16816、CTD 5.3.5.1.1、実施期間 2013 年 10 月～2014 年 11 月）

2 型糖尿病を有する糖尿病性腎症患者に対する本薬の各用量投与時の有効性（UACR を指標とした評価）及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 16 施設で実施された（目標症例数：88 例（各群 11 例））。

本試験は、最大 12 週間の導入期間[12]、及び二重盲検投与期間から構成され、プラセボ、本薬 1.25、2.5、5、7.5、10、15 又は 20 mg[13] に 1：1：1：1：1：1：1：1 で無作為割付けされた。

二重盲検投与期間中はプラセボ、本薬 1.25、2.5、5、7.5、10、15 又は 20 mg を 1 日 1 回 90 日間投与することとされた。併用薬の用量は原則として試験期間中は一定とすることとされた。

主な選択基準は以下に該当する 18 歳以上の糖尿病性腎症患者とされた。

- 以下の基準を少なくとも一つ満たす 2 型糖尿病
  - 経口糖尿病治療薬又はインスリンによる治療を受けている
  - 空腹時血糖値が 7.0 mmol/L（126 mg/dL）以上の既往歴がある
  - 経口ブドウ糖負荷試験での 2 時間後血糖値が 11.1 mmol/L（200 mg/dL）以上の既往歴がある
  - 導入期間に HbA1c が 6.5%以上又はその既往歴がある
- 導入期及びスクリーニング来院時に以下のいずれかを満たし、糖尿病性腎症と臨床診断されている
  - 持続性の顕性アルブミン尿（早朝第一尿の 3 検体中 2 検体の UACR が 300 mg/g（34 mg/mmol）以上）、かつ eGFR が 30 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 90 mL/min/1.73 $m^2$ 未満
  - 持続性の微量アルブミン尿（早朝第一尿の 3 検体中 2 検体の UACR が 30 mg/g 以上 300 mg/g 未満（3.4 mg/mmol 以上 34 mg/mmol 未満））、かつ eGFR が 30 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 90 mL/min/1.73 $m^2$ 未満

---

[12] 導入期間中に被験者の適格性を確認するためのスクリーニング来院が無作為化の 14 日以内に行われた。この来院では、当該来院時点でも国内（試験 16816）及び海外（試験 16243）の各地域のガイドラインに準拠して ACE 阻害薬又は ARB が最低推奨用量以上で投与されており、被験者がすべての選択基準を満たし、除外基準に該当していないかどうかが評価された。

[13] 試験開始時は、プラセボ、並びに本薬 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、7.5 mg 及び 10 mg の 6 群を 1：1：1：1：1：1 で無作為割付けすることとされたが、これらの用量での安全性及び忍容性がデータモニタリング委員会により確認された後に、本薬 15 mg 群及び 20 mg 群が追加された。本薬 15 mg 群及び 20 mg 群が追加された後は試験終了時に各群の被験者数が均衡するように無作為割付けされた。

- 本邦のガイドラインに沿って最低推奨用量以上の ACE 阻害薬又は ARB が 3 カ月間以上投与され、用法・用量が 4 週間以上変更されていない。なお、eGFR が 30～45 mL/min/1.73 $m^2$ の患者においては、スクリーニング時に非カリウム保持性利尿薬が投与され、その用法・用量がスクリーニング時点で 4 週間以上変更されていない。
- 導入期及びスクリーニング来院時の血清カリウム値が 4.8 mmol/L 以下

無作為化された 96 例（プラセボ群 12 例、本薬 1.25 mg 群 12 例、2.5 mg 群 12 例、5 mg 群 12 例、7.5 mg 群 12 例、10 mg 群 12 例、15 mg 群 12 例、20 mg 群 12 例、以下同順）の全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。また、ベースライン以降の UACR が 1 度も測定されなかった 1 例を除く 95 例（12 例、12 例、12 例、12 例、11 例、12 例、12 例、12 例）が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は 3 例（0 例、1 例、0 例、0 例、1 例、1 例、0 例、0 例）であり、中止理由は、有害事象 1 例（0 例、0 例、0 例、0 例、0 例、1 例、0 例、0 例）、治験実施計画書からの逸脱 1 例（0 例、1 例、0 例、0 例、0 例、0 例、0 例、0 例）及び同意撤回 1 例（0 例、0 例、0 例、0 例、1 例、0 例、0 例、0 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 90 日目の UACR のベースライン値に対する比は表 25 のとおりであった。

表 25　投与 90 日後の UACR（g/kg）のベースラインに対する比（FAS）

| | プラセボ群（12 例） | 本薬 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1.25 mg 群（12 例） | 2.5 mg 群（12 例） | 5 mg 群（12 例） | 7.5 mg 群（11 例） | 10 mg 群（12 例） | 15 mg 群（12 例） | 20 mg 群（12 例） |
| ベースライン [a] | 287.74 | 191.93 | 144.35 | 235.18 | 446.87 | 260.38 | 228.67 | 127.67 |
| 投与 90 日後 [a] | 392.91 | 156.30 | 144.60 | 165.82 | 267.59 | 204.07 | 200.62 | 68.99 |
| ベースラインとの比 [b, c] | 1.062［0.824, 1.369］ | 0.937［0.730, 1.203］ | 0.938［0.730, 1.206］ | 0.918［0.707, 1.192］ | 0.745［0.574, 0.967］ | 0.825［0.618, 1.102］ | 0.893［0.704, 1.132］ | 0.712［0.556, 0.912］ |
| プラセボ群との比 [b, c] | － | 0.882［0.639, 1.219］ | 0.884［0.639, 1.221］ | 0.865［0.627, 1.192］ | 0.702［0.505, 0.975］ | 0.777［0.560, 1.078］ | 0.841［0.607, 1.165］ | 0.670［0.481, 0.934］ |

a：中央値
b：最小二乗平均値［両側90%CI］
c：投与群、スクリーニング時のアルブミン尿区分（顕性アルブミン尿、微量アルブミン尿）を因子とし、スクリーニング時のアルブミン尿区分でネスト化したベースラインの対数変換したUACRを共変量としたANCOVA。試験中止により投与90日後のデータが欠落している患者では、中止時測定及びフォローアップ測定のうち、より高いUACR値が採用された。

安全性について、治験薬投与開始から最終投与 3 日後までに認められた有害事象の発現割合及びいずれかの群で複数例に認められた事象は、表 26 のとおりであった。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 26　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

| MedDRA PT | プラセボ群（12 例） | 本薬 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1.25 mg 群（12 例） | 2.5 mg 群（12 例） | 5 mg 群（12 例） | 7.5 mg 群（12 例） | 10 mg 群（12 例） | 15 mg 群（12 例） | 20 mg 群（12 例） |
| すべての有害事象 | 50.0（6） | 58.3（7） | 33.3（4） | 50.0（6） | 50.0（6） | 50.0（6） | 50.0（6） | 41.7（5） |
| 白内障 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 16.7（2） | 0（0） |
| 便秘 | 8.3（1） | 0（0） | 0（0） | 16.7（2） | 0（0） | 0（0） | 8.3（1） | 0（0） |
| 鼻咽頭炎 | 16.7（2） | 16.7（2） | 8.3（1） | 0（0） | 0（0） | 16.7（2） | 8.3（1） | 8.3（1） |
| 糖尿病 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 16.7（2） | 0（0） | 0（0） | 8.3（1） | 0（0） |
| 鼻出血 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 16.7（2） | 0（0） | 0（0） |

発現割合%（発現例数）

### 7.2.2　海外第Ⅱ相試験（試験 16243、CTD 5.3.5.1.4、実施期間 2013 年 6 月～2014 年 8 月）

2 型糖尿病を有する糖尿病性腎症患者に対する本薬の各用量投与時の有効性（UACR を指標とした評価）及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 148 施設で実施された（目標症例数：各群 90 例）。

本試験は、最大 12 週間の導入期間[12]、及び二重盲検投与期間から構成され、地域（北米、欧州、アジア、その他）及びスクリーニング来院時のアルブミン尿区分（微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿）を因子として、プラセボ、本薬 1.25、2.5、5、7.5、10、15 又は 20 mg[13] 群に 1：1：1：1：1：1：1：1 で層別割付された。

二重盲検投与期間中はプラセボ、本薬 1.25、2.5、5、7.5、10、15 又は 20 mg を 1 日 1 回 90 日間投与することとされた。併用薬の用量は原則として試験期間中は一定とすることとされた。

主な選択基準は国内第Ⅱ相試験と同様とされた（「7.2.1　国内第Ⅱ相試験」の項参照）。

無作為化された 823 例のうち、治験薬が投与されなかった 2 例を除く 821 例（プラセボ群 94 例、本薬 1.25 mg 群 96 例、2.5 mg 群 92 例、5 mg 群 100 例、7.5 mg 群 97 例、10 mg 群 98 例、15 mg 群 125 例、20 mg 群 119 例、以下同順）が安全性解析対象集団とされた。また、ベースライン以降の UACR が 1 度も測定されなかった 9 例を除く 812 例（94 例、96 例、92 例、98 例、96 例、96 例、123 例、117 例）が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は 59 例（4 例、6 例、5 例、10 例、7 例、8 例、11 例、8 例）であり、主な中止理由は、有害事象 35 例（3 例、5 例、4 例、6 例、5 例、2 例、8 例、2 例）、及び治験実施計画書からの逸脱 10 例（1 例、1 例、1 例、1 例、0 例、3 例、2 例、1 例）及び同意撤回 8 例（0 例、0 例、0 例、1 例、2 例、1 例、1 例、3 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 90 日目の UACR のベースライン値に対する比は表 27 のとおりであり、有意な用量依存性が示された（$p < 0.0001$、線形対比に対する検定、有意水準：片側 0.05）。

表 27　投与 90 日後の UACR（g/kg）のベースラインに対する比（FAS）

| | プラセボ群（94 例） | 本薬 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1.25 mg 群（96 例） | 2.5 mg 群（92 例） | 5 mg 群（98 例） | 7.5 mg 群（96 例） | 10 mg 群（96 例） | 15 mg 群（123 例） | 20 mg 群（117 例） |
| ベースライン [a] | 182.87 | 216.83 | 158.86 | 174.84 | 163.50 | 262.99 | 161.07 | 206.98 |
| 投与 90 日後 [a] | 157.10 | 213.73 | 153.13 | 162.23 | 109.74 | 147.80 | 99.33 | 124.24 |
| ベースラインとの比 [b, c] | 0.938［0.829, 1.061］ | 0.869［0.772, 0.979］ | 0.890［0.786, 1.009］ | 0.824［0.730, 0.929］ | 0.739［0.653, 0.835］ | 0.708［0.627, 0.800］ | 0.630［0.563, 0.705］ | 0.585［0.523, 0.654］ |
| プラセボ群との比 [b, c] | ― | 0.926［0.799, 1.074］ | 0.949［0.818, 1.101］ | 0.878［0.758, 1.017］ | 0.787［0.680, 0.912］ | 0.755［0.651, 0.875］ | 0.671［0.584, 0.772］ | 0.624［0.542, 0.718］ |

a：中央値
b：最小二乗平均値［両側90%CI］
c：投与群、スクリーニング時のアルブミン尿区分（微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿）、地域（欧州、北米、アジア、その他）を因子とし、スクリーニング時のアルブミン尿区分でネスト化したベースラインの対数変換したUACRを共変量としたANCOVA
試験中止により投与90日後のデータが欠落している患者では、中止時測定及びフォローアップ測定のうち、より高いUACR値が採用された。

安全性について、治験薬投与開始から最終投与 3 日後までに認められた有害事象の発現割合及びいずれかの群で 2.5%以上に認められた事象は、表 28 のとおりであった。

表 28　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

| MedDRA PT | プラセボ群（94 例） | 本薬 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1.25 mg 群（96 例） | 2.5 mg 群（92 例） | 5 mg 群（100 例） | 7.5 mg 群（97 例） | 10 mg 群（98 例） | 15 mg 群（125 例） | 20 mg 群（119 例） |
| すべての有害事象 | 50.0（47） | 50.0（48） | 55.4（51） | 50.0（50） | 55.7（54） | 59.2（58） | 48.8（61） | 53.8（64） |
| 便秘 | 1.1（1） | 0（0） | 3.3（3） | 1.0（1） | 0（0） | 1.0（1） | 1.6（2） | 0（0） |
| 下痢 | 2.1（2） | 5.2（5） | 2.2（2） | 4.0（4） | 2.1（2） | 2.0（2） | 2.4（3） | 4.2（5） |
| 悪心 | 3.2（3） | 2.1（2） | 2.2（2） | 2.0（2） | 1.0（1） | 3.1（3） | 0（0） | 0.8（1） |
| 疲労 | 0（0） | 2.1（2） | 4.3（4） | 3.0（3） | 1.0（1） | 0（0） | 1.6（2） | 1.7（2） |
| インフルエンザ | 1.1（1） | 3.1（3） | 2.2（2） | 1.0（1） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0.8（1） |
| 鼻咽頭炎 | 5.3（5） | 7.3（7） | 4.3（4） | 8.0（8） | 9.3（9） | 5.1（5） | 3.2（4） | 6.7（8） |
| 尿路感染 | 2.1（2） | 0（0） | 1.1（1） | 3.0（3） | 4.1（4） | 0（0） | 0.8（1） | 1.7（2） |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1.1（1） | 2.1（2） | 3.3（3） | 1.0（1） | 3.1（3） | 3.1（3） | 1.6（2） | 2.5（3） |
| 血中クレアチニン増加 | 1.1（1） | 0（0） | 2.2（2） | 1.0（1） | 0（0） | 2.0（2） | 1.6（2） | 3.4（4） |
| C-反応性蛋白増加 | 1.1（1） | 1.0（1） | 1.1（1） | 1.0（1） | 3.1（3） | 1.0（1） | 0（0） | 0（0） |
| 糸球体濾過率減少 | 2.1（2） | 2.1（2） | 3.3（3） | 4.0（4） | 2.1（2） | 2.0（2） | 1.6（2） | 0.8（1） |
| 関節痛 | 2.1（2） | 1.0（1） | 3.3（3） | 1.0（1） | 2.1（2） | 3.1（3） | 1.6（2） | 0.8（1） |
| 背部痛 | 1.1（1） | 2.1（2） | 1.1（1） | 4.0（4） | 1.0（1） | 0（0） | 1.6（2） | 3.4（4） |
| 筋痙縮 | 2.1（2） | 0（0） | 2.2（2） | 1.0（1） | 4.1（4） | 1.0（1） | 4.0（5） | 2.5（3） |
| 浮動性めまい | 2.1（2） | 6.3（6） | 1.1（1） | 3.0（3） | 1.0（1） | 3.1（3） | 4.0（5） | 0.8（1） |
| 咳嗽 | 1.1（1） | 2.1（2） | 1.1（1） | 1.0（1） | 3.1（3） | 3.1（3） | 0.8（1） | 1.7（2） |
| 高血圧 | 4.3（4） | 2.1（2） | 2.2（2） | 1.0（1） | 2.1（2） | 3.1（3） | 0（0） | 0（0） |
| 高カリウム血症 | 0（0） | 2.1（2） | 1.1（1） | 1.0（1） | 1.0（1） | 0（0） | 2.4（3） | 2.5（3） |
| 末梢性浮腫 | 2.1（2） | 2.1（2） | 2.2（2） | 1.0（1） | 0（0） | 1.0（1） | 0.8（1） | 2.5（3） |

発現割合%（発現例数）

死亡に至った有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群で 3.2%（3/94 例）、1.25 mg 群で 5.2%（5/96 例）、2.5 mg 群で 3.3%（3/92 例）、5 mg 群で 7.0%（7/100 例）、7.5 mg 群で 8.2%（8/97 例）、10 mg 群で 2.0%（2/98 例）、15 mg 群で 4.8%（6/125 例）、20 mg 群で 3.4%（4/119 例）に認められ、いずれかの群で 1.5%以上に認められた事象は、血中カリウム増加（プラセボ群 0%、1.25 mg 群 0%、2.5 mg 群 1.1%、5 mg 群 0%、7.5 mg 群 1.0%、10 mg 群 0%、15 mg 群 1.6%、20 mg 群 0.8%、以下同順）、高カリウム血症（0%、2.1%、0%、1.0%、1.0%、0%、1.6%、1.7%）であった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、血中カリウム増加（0%、0%、1.1%、0%、1.0%、0%、0.8%、0.8%）、高カリウム血症（0%、2.1%、0%、1.0%、1.0%、0%、1.6%、0.8%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 3.2%（3/94 例）、1.25 mg 群で 5.2%（5/96 例）、2.5 mg 群で 4.3%（4/92 例）、5 mg 群で 5.0%（5/100 例）、7.5 mg 群で 5.2%（5/97 例）、10 mg 群で 2.0%（2/98 例）、15 mg 群で 6.4%（8/125 例）、20 mg 群で 1.7%（2/119 例）に認められ、いずれかの群で 1.5%以上に認められた事象は、血中カリウム増加（プラセボ群 0%、1.25 mg 群 0%、2.5 mg 群 1.1%、5 mg 群 0%、7.5 mg 群 1.0%、10 mg 群 0%、15 mg 群 1.6%、20 mg 群 0.8%、以下同順）、高カリウム血症（0%、2.1%、0%、1.0%、1.0%、0%、1.6%、0.8%）であった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、血中カリウム増加（0%、0%、1.1%、0%、1.0%、0%、0.8%、0.8%）、高カリウム血症（0%、2.1%、0%、1.0%、1.0%、0%、1.6%、0.8%）であった。

### 7.3　第Ⅲ相試験

#### 7.3.1　国際共同第Ⅲ相試験①（試験 16244、CTD 5.3.5.1.6、実施期間 2015 年 9 月～2020 年 4 月）

糖尿病性腎臓病と診断された 2 型糖尿病患者における本薬の腎複合エンドポイントの発現抑制効果を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が国内外 1024 施設で実施された［目標症例数：無作為割付例として 5800 例[14]。主要評価項目（腎不全の発症、4 週間以上持続する eGFR のベースライン値から 40%以上の低下、腎臓死）の必要イベント数は 1068 件[15]］。

本試験は 4～16 週間の導入期間、最長 2 週間のスクリーニング期間、二重盲検投与期間、及び追跡調査期間から構成され、地域（北米、欧州、アジア、中南米、その他）、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分（微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿）及びスクリーニング来院時の eGFR（25 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 45 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、45 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、60 mL/min/1.73 $m^2$ 以上）を因子として層別割付された。

用法・用量は、①eGFR が 60 mL/min/1.73 $m^2$ 以上の被験者では、本薬 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与することとされ、②eGFR が 25 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の被験者では、本薬 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与で開始し、表 29 の基準に従い、用量調節することとされた。なお、安全性の観点から必要な場合は、治験薬の減量又は中断が可能とされ、治験薬を減量又は中断した被験者は、表 29 の基準に基づき増量又は再開することが可能とされた。

---

[14] 試験開始時は目標症例数を 4800 例としていたが、主要評価項目のイベント発現率が想定より低かったため、1000 例追加された。

[15] 主要評価項目のイベント件数が計 1068 件発生した場合、真のハザード比を 0.80 と仮定し、有意水準を両側 3.3333%とすると、90%以上の検出力となる。予定投与期間を 44 カ月（登録期間を 33 カ月、最後に登録した患者の最長投与期間を 11 カ月）、プラセボ群における年間のイベント発現率を 12%、両群における年間の追跡不能率を 0.7%、本薬群における年間の投与中止率を 5%と仮定すると、必要な無作為割付け症例数は 4690 例と推定された。登録期間中に登録パターンの変化がある程度発生することを考慮し、目標無作為割付け症例数を 4800 例とした。

表 29　血清カリウム値に基づく用量調節基準

| 血清カリウム値（mmol/L） | 用量 |
|---|---|
| 治験薬投与時 | |
| 4.8 以下 | 10 mg 1 日 1 回投与の場合、20 mg 1 日 1 回投与に増量する（eGFR の低下率が 30%未満の場合に限る）。<br>治験薬が 20 mg 1 日 1 回投与の場合、20 mg 1 日 1 回投与を維持する。 |
| 4.9～5.5 | 用量を維持する。 |
| 5.5 超 | 治験薬投与を中断し、72 時間以内に血清カリウム値を再測定する。 |
| 治験薬投与中断時 | |
| 5.0 未満 | 10 mg 1 日 1 回から治験薬投与を再開する。 |
| 5.0 以上 | 治験薬投与の中断を継続する。血清カリウム値をモニタリングし、5.0 mmol/L 以下を示した後、10 mg 1 日 1 回投与から治験薬を再開する。 |

主な選択基準は、以下に該当する患者とされた。

- 米国糖尿病学会の基準（American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2010. Diabetes Care. 2010; S11-61）で定義される 2 型糖尿病
- 以下の基準のいずれかを満たす糖尿病性腎臓病
  - 持続性の微量アルブミン尿［早朝第一尿の 3 検体中 2 検体の UACR が 30 mg/g 以上 300 mg/g 未満］、かつ eGFR が 25 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、かつ糖尿病性網膜症の病歴を有する
  - 持続性の顕性アルブミン尿［早朝第一尿の 3 検体中 2 検体の UACR が 300 mg/g 以上］、かつ eGFR が 25 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 75 mL/min/1.73 $m^2$ 未満
- 導入期及びスクリーニング来院時の血清カリウム値が 4.8 mmol/L 以下
- 導入期間開始前に ACE 阻害薬又は ARB が 4 週間以上、導入期間開始以降は ACE 阻害薬又は ARB（両方は不可）が投与され、スクリーニング時に承認用量内の最大忍容量の ACE 阻害薬又は ARB（両方は不可）が 4 週間以上投与されている

また、主な除外基準は、①導入期又はスクリーニング時の UACR が 5000 mg/g 超、②導入期又はスクリーニング時の SBP が 90 mmHg 未満、導入期に NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度の左室駆出率の低下した心不全を有する患者とされた。

なお、ACE 阻害薬又は ARB の用法・用量、並びに他の降圧薬及び血糖降下薬の変更は、治験薬投与期間中、可能な限り行わないこととされた。

＜全体集団＞

無作為化された 5734 例（プラセボ群 2868 例、本薬群 2866 例、以下同順）のうち、GCP 違反のあった 60 例を解析から除外した 5674 例（2841 例、2833 例）が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。また、治験薬が投与された 5658 例（2831 例、2827 例）が安全性解析対象集団とされた。

治験中止例は 18 例（9 例、9 例）であり、中止理由は、同意撤回 10 例（6 例、4 例）、追跡不可 8 例（3 例、5 例）であった。FAS における治験薬の投与期間（中央値（範囲））は、本薬群で 27.039（0～51.48）カ月、プラセボ群で 27.203（0～51.52）カ月であった。

開始用量及び用量調節の状況は表 30 のとおりであった。

表 30　開始用量及び用量調節の状況（安全性解析対象集団）

| 開始用量 | プラセボ群<br>（2831 例） | 本薬群<br>（2827 例） |
|---|---|---|
| 10 mg 1 日 1 回 | 2609 | 2613 |
| 1 回も増量せず | 481 | 688 |
| 1 回増量 | 1724 | 1509 |
| 2 回以上増量 | 404 | 416 |
| 20 mg 1 日 1 回 | 222 | 214 |
| 1 回も減量せず | 129 | 100 |
| 1 回減量 | 62 | 90 |
| 2 回以上減量 | 31 | 24 |

例数

本試験では、主要評価項目について必要なイベント数の3分の2が収集された時点で、早期有効中止の判断に係る中間解析が1回計画され、中間解析に伴う第一種の過誤確率の調整にはHaybittle-Peto法が用いられた。中間解析を踏まえた独立データモニタリング委員会の勧告に基づき、本試験は主要評価項目のイベントの目標数が集積されるまで継続することとした。

有効性について、主要評価項目は腎複合エンドポイント[16)]の初回発現までの期間とされた。腎複合エンドポイント、心血管複合エンドポイント[16)]及び各構成要素、並びに全死亡の結果は表31のとおりであった。主要評価項目について、ハザード比は0.825であり、本薬群でプラセボ群と比較して有意にイベント発現が少なかった（p＝0.0014（層別Log-rank検定（地域、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分及びスクリーニング来院時のeGFRを層別因子とした））、有意水準：両側0.03282695）。腎複合エンドポイント及び心血管複合エンドポイントの発現までの期間に関するKaplan-Meier曲線は、それぞれ図1及び2のとおりであった。なお、以下の記載においては、特に断りのない限り、腎複合エンドポイントにおける「ESRD」は少なくとも90日間の慢性透析（血液透析又は腹膜透析）の開始又は腎移植を示し、「eGFR 15 mL/min/1.73 $m^2$未満の持続」及び「eGFRがベースラインから40%以上低下の持続」は、これらの状態が確認された測定時から4週間以上の間隔を置き、標準的な測定法によりeGFRの低下の持続が認められたものを示す。

[16)] 独立した CEC により盲検下で分類・評価され、事前に規定したエンドポイントへの該当性が判定された。

表 31　有効性の各評価項目の発現状況（FAS）

| | プラセボ群<br>（2841 例） | 本薬群<br>（2833 例） | ハザード比<br>［両側 95%CI］[a] |
|---|---|---|---|
| 腎複合エンドポイント（初回） | 21.1（600） | 17.8（504） | 0.825［0.732, 0.928］ |
| 腎不全 | 8.3（235） | 7.3（208） | 0.869［0.721, 1.048］ |
| ESRD | 4.9（139） | 4.2（119） | 0.858［0.672, 1.096］ |
| eGFR 15 mL/min/1.73m$^2$ 未満の持続 | 7.0（199） | 5.9（167） | 0.824［0.671, 1.013］ |
| eGFR がベースラインから 40%以上低下の持続 | 20.3（577） | 16.9（479） | 0.815［0.722, 0.920］ |
| 腎臓死 | 0.1 未満（2） | 0.1 未満（2） | － |
| 心血管複合エンドポイント（初回） | 14.8（420） | 13.0（367） | 0.860［0.747, 0.989］ |
| 心血管死 | 5.3（150） | 4.5（128） | 0.855［0.675, 1.083］ |
| 非致死的心筋梗塞 | 3.1（87） | 2.5（70） | 0.796［0.581, 1.090］ |
| 非致死的脳卒中 | 3.1（87） | 3.2（90） | 1.027［0.765, 1.380］ |
| 心不全による入院 | 5.7（162） | 4.9（139） | 0.857［0.683, 1.076］ |
| 全死亡 | 8.6（244） | 7.7（219） | 0.895［0.746; 1.075］ |

発現割合%（発現例数）、－：算出していない。
a：投与群を因子とし、地域（北米、欧州、アジア、中南米、その他）、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分（微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿）、スクリーニング来院時の eGFR（25 mL/min/1.73 m$^2$ 以上 45 mL/min/1.73 m$^2$ 未満、45 mL/min/1.73 m$^2$ 以上 60 mL/min/1.73 m$^2$ 未満、60 mL/min/1.73 m$^2$ 以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

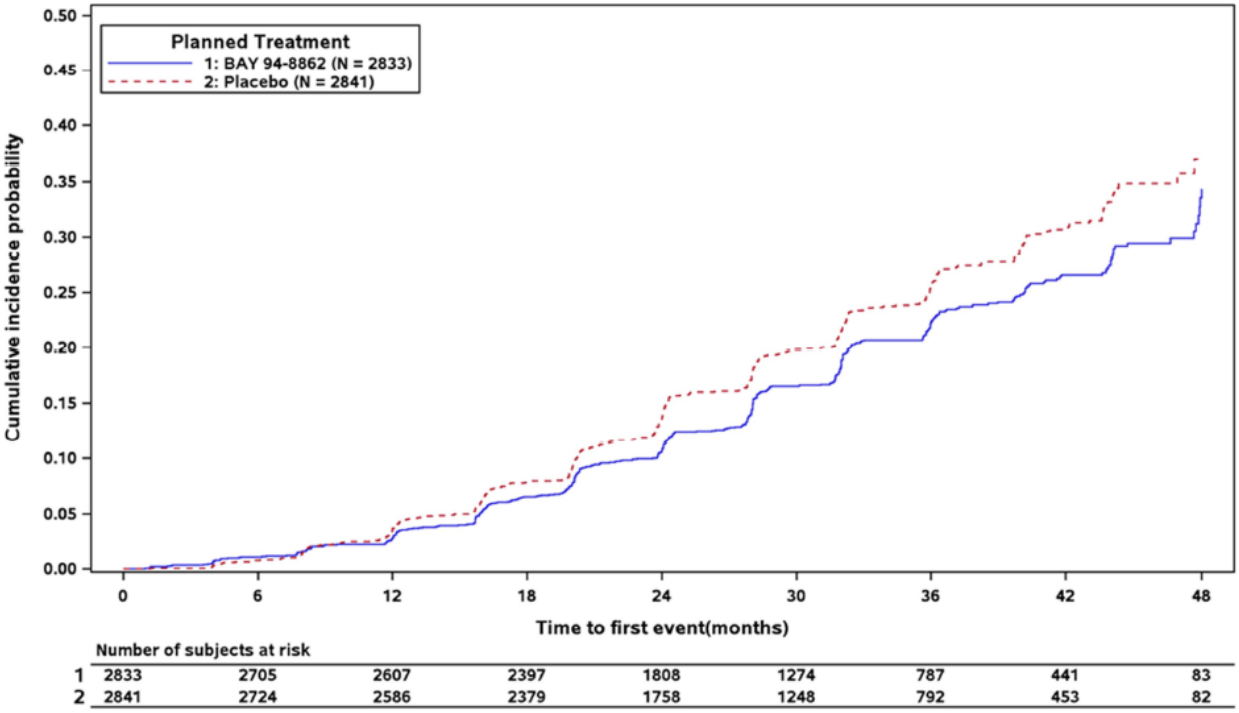



図 1　腎複合エンドポイントの最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

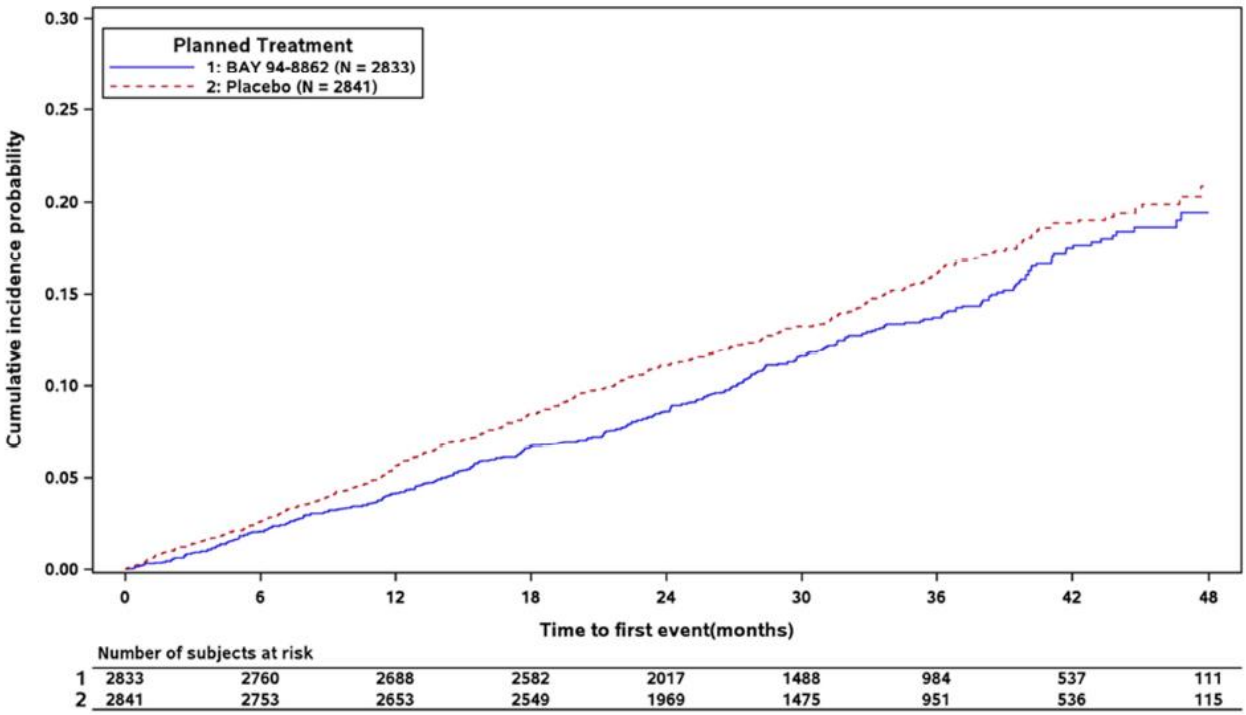



図 2　心血管複合エンドポイントの最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

安全性について、治験薬投与開始から最終投与 3 日後[17] までに認められた有害事象の発現割合及びいずれかの群で 5%以上に認められた事象は、表 32 のとおりであった。

表 32　いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

| MedDRA PT | プラセボ群<br>（2831 例） | 本薬群<br>（2827 例） |
|---|---|---|
| すべての有害事象 | 87.5（2478） | 87.3（2468） |
| 高カリウム血症 | 7.8（221） | 15.8（446） |
| 上咽頭炎 | 8.8（250） | 8.5（241） |
| 高血圧 | 9.6（273） | 7.5（212） |
| 貧血 | 6.7（191） | 7.4（209） |
| 末梢性浮腫 | 10.7（304） | 6.6（186） |
| 下痢 | 6.7（189） | 6.5（184） |
| 上気道感染 | 6.7（189） | 6.4（181） |
| 糸球体濾過率減少 | 4.7（133） | 6.3（179） |
| 尿路感染 | 6.8（192） | 6.3（179） |
| 背部痛 | 6.2（175） | 6.2（175） |
| 低血糖 | 6.9（194） | 5.3（151） |
| 浮動性めまい | 5.4（153） | 5.2（146） |
| 関節痛 | 5.3（149） | 5.0（142） |
| 気管支炎 | 5.3（151） | 4.7（134） |
| 便秘 | 5.8（163） | 4.6（131） |
| 肺炎 | 6.4（181） | 4.5（128） |

発現割合%（発現例数）

[17] 治験薬中断 3 日後から治験薬の投与再開までの期間に発現した有害事象は集計に含めていない。

死亡に至った有害事象は、プラセボ群で 4.8%（135/2831 例）、本薬群で 3.1%（89/2827 例）に認められ、いずれかの群で 0.2%以上に認められた事象は、急性心筋梗塞（プラセボ群 0.2%、本薬群 0.2%、以下同順）、心停止（0.2%、0.2%）、心不全（0.2%、0.1%未満）、心血管障害（0.2%、0.1%）、心筋梗塞（0.2%、0.1%）、死亡（0.6%、0.4%）、突然死（0.2%、0.1%未満）、肺炎（0.2%、0.1%未満）、脳血管発作（0.2%、0.2%）であった。死亡に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群で 34.3%（971/2831 例）、本薬群で 31.9%（902/2827 例）に認められ、いずれかの群で 1%以上に認められた事象は、肺炎（3.6%、2.5%）、急性腎障害（1.8%、2.0%）、高カリウム血症（0.4%、1.5%）、低血糖（1.1%、0.7%）であった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の 1.2%（34/2831 例）、本薬群の 1.7%（48/2827 例）に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 5.9%（168/2831 例）、本薬群で 7.3%（207/2827 例）に認められ、いずれかの群で 0.5%以上に認められた事象は血中カリウム増加（0.2%、0.5%）、高カリウム血症（0.7%、1.8%）であった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の 2.1%（59/2831 例）、本薬群の 3.3%（94/2827 例）に認められた。

＜日本人集団＞

無作為化された 415 例（プラセボ群 207 例、本薬群 208 例、以下同順）全例が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。また、治験薬が投与された 413 例（205 例、208 例）が安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 4 例（3 例、1 例）であり、中止理由はいずれも同意撤回であった。FAS における治験薬の投与期間（中央値（範囲））は、プラセボ群で 35.713（0.00～48.56）カ月、本薬群で 35.565（1.61～48.79）カ月であった。

有効性について、腎複合エンドポイント、心血管複合エンドポイント及び各構成要素、並びに全死亡の結果は表 33 のとおりであった。

表 33　日本人集団における有効性の各評価項目の発現状況（FAS）

| | プラセボ群<br>（207 例） | 本薬群<br>（208 例） | ハザード比<br>［両側 95%CI］[a] |
|---|---|---|---|
| 腎複合エンドポイント（初回） | 21.3（44） | 20.2（42） | 0.911［0.596, 1.392］ |
| 腎不全 | 7.2（15） | 10.1（21） | 1.349［0.695, 2.617］ |
| ESRD | 1.9（4） | 4.3（9） | 2.186［0.673, 7.101］ |
| eGFR 15 mL/min/1.73m$^2$ 未満の持続 | 6.8（14） | 9.6（20） | 1.377［0.695, 2.726］ |
| eGFR がベースラインから 40%以上低下の持続 | 20.8（43） | 20.2（42） | 0.933［0.609, 1.429］ |
| 腎臓死 | 0（0） | 0（0） | － |
| 心血管複合エンドポイント（初回） | 6.3（13） | 7.2（15） | 1.116［0.531, 2.347］ |
| 心血管死 | 1.9（4） | 1.4（3） | 0.735［0.164, 3.286］ |
| 非致死的心筋梗塞 | 1.4（3） | 0.5（1） | 0.310［0.032, 2.977］ |
| 非致死的脳卒中 | 2.4（5） | 3.4（7） | 1.339［0.425, 4.223］ |
| 心不全による入院 | 0.5（1） | 2.4（5） | 4.827［0.564, 41.316］ |
| 全死亡 | 7.7（16） | 2.4（5） | 0.298［0.109, 0.814］ |

発現割合%（発現例数）、－：算出していない。

a：投与群を因子とし、地域（北米、欧州、アジア、中南米、その他）、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分（微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿）及びスクリーニング来院時の eGFR（25 mL/min/1.73 m$^2$ 以上 45 mL/min/1.73 m$^2$ 未満、45 mL/min/1.73 m$^2$ 以上 60 mL/min/1.73 m$^2$ 未満、60 mL/min/1.73 m$^2$ 以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

安全性について、治験薬投与開始から最終投与 3 日後 [17] までに認められた有害事象の発現割合及びいずれかの群で 5%以上に認められた事象は、表 34 のとおりであった。

表 34　日本人集団におけるいずれかの群で 5%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

| MedDRA PT | プラセボ群<br>（205 例） | 本薬群<br>（208 例） |
|---|---|---|
| すべての有害事象 | 97.1（199） | 97.6（203） |
| 上咽頭炎 | 43.4（89） | 45.2（94） |
| 背部痛 | 7.8（16） | 12.0（25） |
| 高カリウム血症 | 11.2（23） | 11.1（23） |
| 便秘 | 9.8（20） | 10.6（22） |
| 高尿酸血症 | 9.8（20） | 10.1（21） |
| インフルエンザ | 9.8（20） | 8.7（18） |
| 白内障 | 9.8（20） | 8.2（17） |
| 血中カリウム増加 | 2.0（4） | 8.2（17） |
| 下痢 | 8.3（17） | 7.7（16） |
| 挫傷 | 7.3（15） | 7.7（16） |
| 気管支炎 | 5.9（12） | 7.2（15） |
| 湿疹 | 5.4（11） | 6.3（13） |
| 嘔吐 | 2.9（6） | 5.8（12） |
| 筋痙縮 | 6.8（14） | 5.3（11） |
| 関節痛 | 4.9（10） | 5.3（11） |
| 腎性貧血 | 3.9（8） | 5.3（11） |
| 高血圧 | 2.9（6） | 5.3（11） |
| 低血糖 | 6.8（14） | 4.3（9） |
| 大腸ポリープ | 7.3（15） | 3.8（8） |
| 胃食道逆流性疾患 | 6.3（13） | 3.8（8） |
| 歯周炎 | 5.4（11） | 2.9（6） |

発現割合%（発現例数）

死亡に至った有害事象は、プラセボ群で 6.3%（13/205 例）、本薬群で 1.4%（3/208 例）に認められ、いずれかの群で 1%以上の事象は認められなかった。また、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群で 31.2%（64/205 例）、本薬群で 22.6%（47/208 例）に認められ、いずれかの群で 2%以上に認められた事象は、白内障（3.4%、2.9%）、大腸ポリープ（2.9%、1.9%）、肺炎（2.4%、0.5%）であった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の 0%（0/205 例）、本薬群の 1.0%（2/208 例：急性膵炎、高カリウム血症各 1 例）に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 9.3%（19/205 例）、本薬群で 8.2%（17/208 例）に認められ、いずれかの群で 1%以上に認められた事象は血中カリウム増加（0%、1.0%）、高カリウム血症（0%、1.0%）、肺の悪性新生物（0.5%、1.0%）、リンパ節転移（1.0%、0%）、小細胞肺癌（1.0%、0%）、腎機能障害（1.0%、1.0%）であった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の 1.5%（3/205 例）、本薬群の 4.3%（9/208 例）に認められた。

### 7.3.2　国際共同第Ⅲ相試験②（試験 17530、CTD 5.3.5.1.7、実施期間 2015 年 9 月～2021 年 2 月）

糖尿病性腎臓病と診断された 2 型糖尿病患者における本薬の心血管複合エンドポイントの発現抑制効果を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が国内外 1019 施設で実施された［目標症例数：無作為

割付例として 7400 例[18]。主要評価項目（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）の必要イベント数は 970～976 件[19]］。

本試験は 4～16 週間の導入期間、最長 2 週間のスクリーニング期間、及び二重盲検投与期間から構成され、地域（北米、欧州、アジア、中南米、その他）、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分（微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿）、スクリーニング来院時の eGFR（25 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 45 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、45 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、60 mL/min/1.73 $m^2$ 以上）及び心血管系疾患の既往の有無を因子として層別割付された。

用法・用量、以下に示すアルブミン尿及び eGFR に関する規定以外の主な選択基準、主な除外基準及び併用薬の規定は、試験 16244（「7.3.1　国際共同第Ⅲ相試験①」の項参照）と同様とされた。

- 以下の基準のいずれかを満たす糖尿病性腎臓病
  - 持続性の微量アルブミン尿［早朝第一尿の 3 検体中 2 検体の UACR が 30 mg/g 以上 300 mg/g 未満］、かつ eGFR が 25 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 90 mL/min/1.73 $m^2$ 以下
  - 持続性の顕性アルブミン尿［早朝第一尿の 3 検体中 2 検体の UACR が 300 mg/g 以上］、かつ eGFR が 60 mL/min/1.73 $m^2$ 以上

＜全体集団＞

無作為化された 7437 例（プラセボ群 3714 例、本薬群 3723 例、以下同順）のうち、GCP 違反のあった 85 例を解析から除外した 7352 例（3666 例、3686 例）が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。また、治験薬が投与された 7341 例（3658 例[20]、3683 例）が安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 18 例（13 例、5 例）であり、中止理由は、同意撤回 8 例（7 例、1 例）、追跡不能 10 例（6 例、4 例）であった。FAS における治験薬の投与期間（中央値（範囲））は、プラセボ群で 35.893（0～61.37）カ月、本薬群で 35.877（0～61.01）カ月であった。

開始用量及び用量調節の状況は表 35 のとおりであった。

表 35　開始用量及び用量調節の状況（安全性解析対象集団）

| 開始用量 | プラセボ群（3658 例） | 本薬群（3683 例） |
|---|---|---|
| 10 mg 1 日 1 回 | 1366 | 1371 |
| 1 回も増量せず | 211 | 311 |
| 1 回以上増量 | 1155 | 1060 |
| 20 mg 1 日 1 回 | 2292 | 2312 |
| 1 回も減量せず | 1242 | 1189 |
| 1 回以上減量又は中断 | 1050 | 1123 |

例数

[18] 試験開始時は目標症例数を 6400 例としていたが、主要評価項目のイベント発現率が想定より低かったため、1000 例追加された。

[19] 主要評価項目のイベント件数が計 970～976 件発生した場合、真のハザード比を 0.80 と仮定し、有意水準を両側 5%とすると、90%以上の検出力となる。予定投与期間を 44～48 カ月（登録期間を 33～41 カ月、最後に登録した患者の最長投与期間を 7～11 カ月）、プラセボ群における年間のイベント発現率を 8%、両群における年間の追跡不能率を 0.7%、本薬群における年間の投与中止率を 5%と仮定すると、必要な無作為割付け症例数は 6212～6286 例と推定された。登録期間中に登録パターンの変化がある程度発生することを考慮し、目標無作為割付け症例数を 6400 例とした。

[20] プラセボ群に割り付けられた 1 例は、試験期間を通じて本薬が投与されたため、本薬群に含めることとした。

本試験では、主要評価項目について必要なイベント数の 3 分の 2 が収集された時点で、早期有効中止の判断に係る中間解析が 1 回計画され、中間解析に伴う第一種の過誤確率の調整には Haybittle-Peto 法が用いられた。中間解析を踏まえた独立データモニタリング委員会の勧告に基づき、本試験は主要評価項目のイベントの目標数が集積されるまで継続することとした。有効性について、主要評価項目は心血管複合エンドポイント[16]の初回発現までの期間とされた。心血管複合エンドポイント、腎複合エンドポイント[16]及び各構成要素、並びに全死亡の結果は表 36 のとおりであった。主要評価項目について、ハザード比は 0.87 であり、本薬群でプラセボ群と比較して有意にイベント発現が少なかった（p＝0.0264（層別 Log-rank 検定（地域、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分、スクリーニング来院時の eGFR 及び心血管系疾患の既往の有無を層別因子とした））、有意水準：両側 0.04967388）。心血管複合エンドポイント及び腎複合エンドポイント発現までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ図 3 及び 4 のとおりであった。

表 36　有効性の各評価項目の発現状況（FAS）

| | プラセボ群<br>（3666 例） | 本薬群<br>（3686 例） | ハザード比<br>［両側 95%CI］[a] |
|---|---|---|---|
| 心血管複合エンドポイント（初回） | 14.2（519） | 12.4（458） | 0.87［0.76, 0.98］ |
| 心血管死 | 5.8（214） | 5.3（194） | 0.90［0.74, 1.09］ |
| 非致死的心筋梗塞 | 2.8（102） | 2.8（103） | 0.99［0.76, 1.31］ |
| 非致死的脳卒中 | 3.0（111） | 2.9（108） | 0.97［0.74, 1.26］ |
| 心不全による入院 | 4.4（163） | 3.2（117） | 0.71［0.56, 0.90］ |
| 腎複合エンドポイント（初回） | 10.8（395） | 9.5（350） | 0.87［0.76, 1.01］ |
| 腎不全 | 1.7（62） | 1.2（46） | 0.72［0.49, 1.05］ |
| ESRD | 1.3（49） | 0.9（32） | 0.64［0.41, 1.00］ |
| eGFR 15 mL/min/1.73m$^2$ 未満の持続 | 1.0（38） | 0.8（28） | 0.71［0.43, 1.16］ |
| eGFR がベースラインから 40%以上低下の持続 | 10.5（385） | 9.2（338） | 0.87［0.75, 1.00］ |
| 腎臓死 | 0.1 未満（2） | 0（0） | － |
| 全死亡 | 10.1（370） | 9.0（333） | 0.89［0.77, 1.04］ |

発現割合%（発現例数）、－：算出していない。

a：投与群を因子とし、地域（北米、欧州、アジア、中南米、その他）、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分（微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿）、スクリーニング来院時の eGFR（25 mL/min/1.73 m$^2$ 以上 45 mL/min/1.73 m$^2$ 未満、45 mL/min/1.73 m$^2$ 以上 60 mL/min/1.73 m$^2$ 未満、60 mL/min/1.73 m$^2$ 以上）、心血管系疾患の既往の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

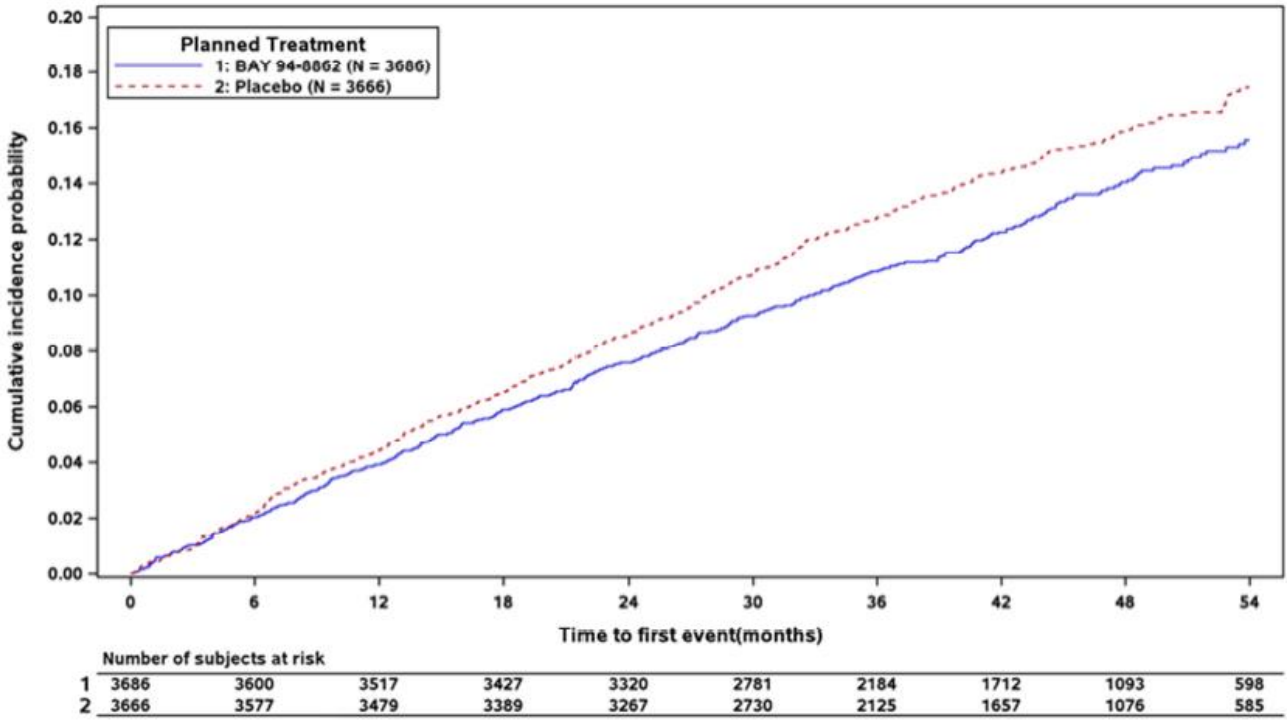



図 3　心血管複合エンドポイントの最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

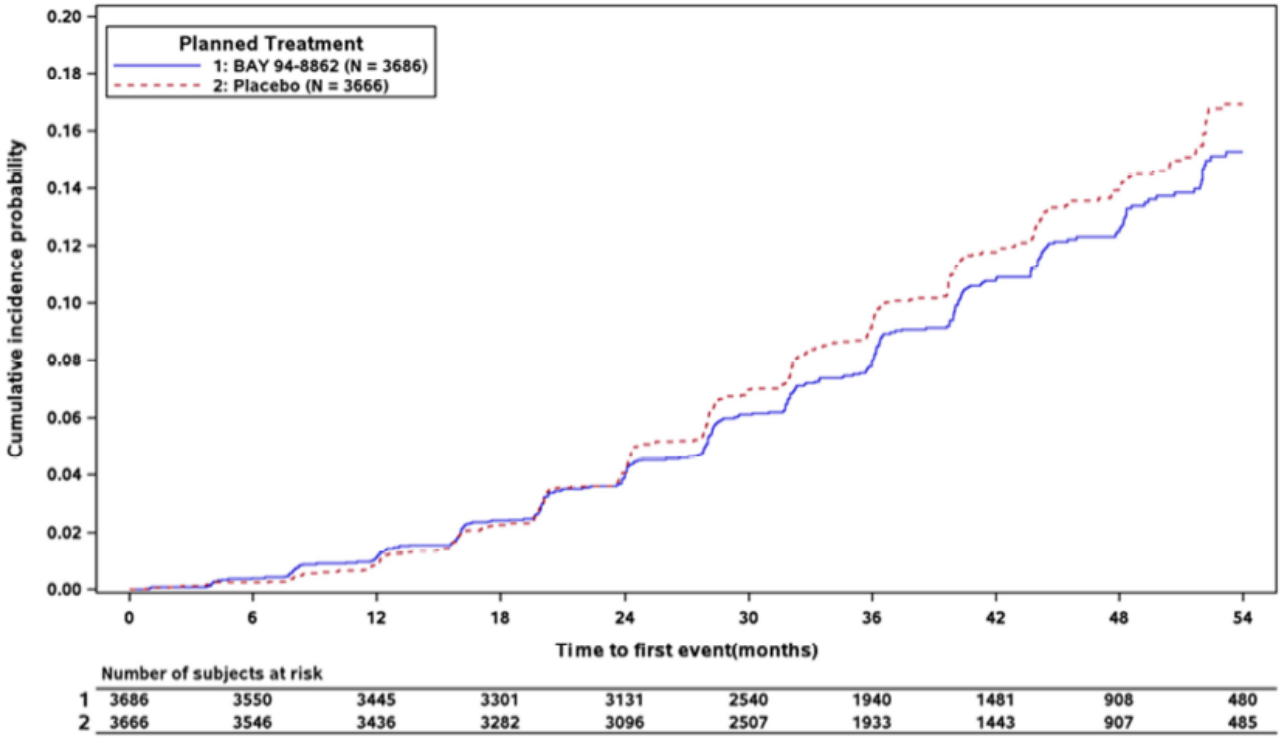



図 4　腎複合エンドポイントの最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

安全性について、治験薬投与開始から最終投与 3 日後 [17] までに認められた有害事象の発現割合及びいずれかの群で 5%以上に認められた事象は、表 37 のとおりであった。

表 37　いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

| MedDRA PT | プラセボ群<br>（3658 例） | 本薬群<br>（3683 例） |
|---|---|---|
| すべての有害事象 | 85.5（3129） | 85.1（3134） |
| 高カリウム血症 | 4.4（161） | 9.1（335） |
| 上咽頭炎 | 8.9（327） | 8.6（318） |
| 関節痛 | 7.2（262） | 8.1（300） |
| 背部痛 | 6.9（253） | 7.1（261） |
| 尿路感染 | 6.6（240） | 6.8（252） |
| 下痢 | 6.1（222） | 6.5（239） |
| 上気道感染 | 5.6（205） | 6.1（226） |
| 貧血 | 5.6（206） | 5.9（216） |
| 高血圧 | 8.4（308） | 5.6（207） |
| 末梢性浮腫 | 7.7（280） | 5.4（198） |
| 浮動性めまい | 4.6（169） | 5.3（195） |
| 気管支炎 | 4.9（181） | 5.3（194） |
| 低血糖 | 4.9（181） | 5.1（189） |
| 便秘 | 4.7（171） | 5.1（186） |
| 肺炎 | 5.6（206） | 3.9（143） |

発現割合%（発現例数）

死亡に至った有害事象は、プラセボ群で 2.7%（100/3658 例）、本薬群で 2.1%（79/3683 例）に認められ、いずれかの群で 0.2%以上に認められた事象は、死亡（プラセボ群 0.2%、本薬群 0.2%、以下同順）、COVID-19（0.2%、0.1%）、肺炎（0.2%、0.1%）であった。死亡に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の 2 例に認められた。

重篤な有害事象は、プラセボ群で 33.2%（1215/3658 例）、本薬群で 31.4%（1158/3683 例）に認められ、いずれかの群で 1%以上に認められた事象は、肺炎（3.1%、2.0%）、蜂巣炎（0.8%、1.1%）、急性腎障害（1.3%、1.0%）であった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の 0.7%（27/3658 例）、本薬群の 1.0%（35/3683 例）に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 5.0%（183/3658 例）、本薬群で 5.6%（207/3683 例）に認められ、いずれかの群で 0.5%以上に認められた事象は高カリウム血症（0.3%、1.0%）であった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の 1.4%（53/3658 例）、本薬群の 2.6%（97/3683 例）に認められた。

＜日本人集団＞

無作為化された 503 例（プラセボ群 253 例、本薬群 250 例、以下同順）全例が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。また、治験薬が投与された 503 例（252 例[20]、251 例）が安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 5 例（3 例、2 例）であり、中止理由は、同意撤回 3 例（2 例、1 例）、追跡不能 2 例（1 例、1 例）であった。FAS における治験薬の投与期間（中央値（範囲））は、プラセボ群で 46.784（0.95～58.87）カ月、本薬群で 47.474（0.95～58.61）カ月であった。

有効性について、心血管複合エンドポイント、腎複合エンドポイント及びその構成要素、並びに全死亡の結果は表 38 のとおりであった。

表 38　日本人集団における有効性の各評価項目の発現状況（FAS）

| | プラセボ群<br>（253 例） | 本薬群<br>（250 例） | ハザード比<br>［両側 95%CI］[a] |
|---|---|---|---|
| 心血管複合エンドポイント（初回） | 7.1（18） | 4.8（12） | 0.65［0.31, 1.36］ |
| 心血管死 | 1.2（3） | 0.8（2） | 0.64［0.11, 3.83］ |
| 非致死的心筋梗塞 | 0.8（2） | 1.2（3） | 1.59［0.26, 9.52］ |
| 非致死的脳卒中 | 4.0（10） | 2.0（5） | 0.48［0.17, 1.42］ |
| 心不全による入院 | 1.6（4） | 0.8（2） | 0.48［0.09, 2.64］ |
| 腎複合エンドポイント（初回） | 7.5（19） | 8.8（22） | 1.16［0.63, 2.14］ |
| 腎不全 | 0.4（1） | 1.6（4） | 4.53［0.50, 40.94］ |
| ESRD | 0.8（2） | 1.2（3） | 1.56［0.26, 9.33］ |
| eGFR 15 mL/min/1.73m$^2$ 未満の持続 | 0.4（1） | 1.6（4） | 4.53［0.50, 40.94］ |
| eGFR がベースラインから 40%以上低下の持続 | 7.5（19） | 8.8（22） | 1.18［0.64, 2.19］ |
| 腎臓死 | 0 | 0 | － |
| 全死亡 | 4.3（11） | 2.0（5） | 0.46［0.16, 1.32］ |

発現割合%（発現例数）、－：算出していない。
a：投与群を因子とし、地域（北米、欧州、アジア、中南米、その他）、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分（微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿）及びスクリーニング来院時の eGFR（25 mL/min/1.73 m$^2$ 以上 45 mL/min/1.73 m$^2$ 未満、45 mL/min/1.73 m$^2$ 以上 60 mL/min/1.73 m$^2$ 未満、60 mL/min/1.73 m$^2$ 以上）、心血管系疾患の既往の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

安全性について、治験薬投与開始から最終投与 3 日後 [17] までに認められた有害事象の発現割合及びいずれかの群で 5%以上に認められた事象は、表 39 のとおりであった。

表 39　日本人集団におけるいずれかの群で 5%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

| MedDRA PT | プラセボ群<br>（252 例） | 本薬群<br>（251 例） |
|---|---|---|
| すべての有害事象 | 97.6（246） | 96.4（242） |
| 上咽頭炎 | 45.2（114） | 47.8（120） |
| 高尿酸血症 | 5.2（13） | 13.1（33） |
| インフルエンザ | 13.9（35） | 11.6（29） |
| 糖尿病 | 7.1（18） | 11.2（28） |
| 背部痛 | 11.9（30） | 10.8（27） |
| 下痢 | 9.5（24） | 10.8（27） |
| 関節痛 | 8.7（22） | 10.8（27） |
| 便秘 | 11.9（30） | 10.4（26） |
| 白内障 | 9.9（25） | 10.0（25） |
| 筋痙縮 | 7.9（20） | 9.6（24） |
| 糖尿病網膜症 | 4.4（11） | 9.2（23） |
| 低血糖 | 4.4（11） | 9.2（23） |
| 挫傷 | 9.1（23） | 8.4（21） |
| 気管支炎 | 8.3（21） | 8.0（20） |
| 湿疹 | 7.1（18） | 8.0（20） |
| 不眠症 | 4.0（10） | 6.8（17） |
| 血中カリウム増加 | 2.4（6） | 6.4（16） |
| 胃食道逆流性疾患 | 7.5（19） | 6.0（15） |
| 大腸ポリープ | 6.7（17） | 6.0（15） |
| 高カリウム血症 | 2.4（6） | 6.0（15） |
| 上気道の炎症 | 2.4（6） | 5.6（14） |
| 脂肪肝 | 2.8（7） | 5.2（13） |
| 慢性胃炎 | 2.4（6） | 5.2（13） |
| 浮動性めまい | 6.3（16） | 3.6（9） |
| 頭痛 | 5.2（13） | 3.6（9） |
| 末梢性浮腫 | 5.6（14） | 3.2（8） |

| | | |
|---|---|---|
| 高血圧 | 5.6（14） | 2.8（7） |

発現割合%（発現例数）

死亡に至った有害事象は、プラセボ群で 2.0%（5/252 例）、本薬群で 2.0%（5/251 例）に認められ、いずれかの群で 1%以上に認められた事象は認められなかった。死亡に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の 1 例に認められた。

重篤な有害事象は、プラセボ群で 35.7%（90/252 例）、本薬群で 30.7%（77/251 例）に認められ、いずれかの群で 1%以上に認められた事象は、白内障（1.6%、1.6%）、緑内障（0%、1.2%）、大腸ポリープ（2.4%、3.2%）、蜂巣炎（0.8%、2.8%）、肺炎（1.2%、0.4%）、大腿骨骨折（0%、1.6%）、糖尿病（2.0%、2.0%）、結腸癌（1.2%、1.2%）、肺の悪性新生物（1.2%、0.8%）、前立腺癌（1.2%、0.8%）、2 型糖尿病（1.2%、0.4%）、急性膵炎（0%、1.2%）であった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の 0.8%（2/252 例）、本薬群の 0%（0/251 例）に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 7.5%（19/252 例）、本薬群で 5.6%（14/251 例）に認められ、いずれかの群で 0.5%以上に認められた事象は、肝障害（0%、0.8%）、血中カリウム増加（0%、0.8%）、膵癌（0.8%、0%）、発疹（0.8%、0.4%）であった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の 2.4%（6/252 例）、本薬群の 3.2%（8/251 例）に認められた。

## 7.R　機構における審査の概略

### 7.R.1　本薬の臨床的位置付けについて

申請者は、本邦の CKD の治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。CKD は、①尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか（特に 0.15 g/gCr 以上のタンパク尿（30 mg/gCr 以上のアルブミン尿）の存在が重要）、②GFR が 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満のいずれか又は両方が 3 カ月以上持続する状態と定義され（エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018）、進行すると末期腎不全に至り、透析療法や腎移植術が必要となり生活の質に大きな影響を及ぼす。加えて、CKD は心血管疾患の罹患率や心血管疾患による死亡率の増加とも関連し、透析導入に至るまでの経過中に心血管疾患により死亡するリスクも高い（PLoS One 2016; 11: e0158765、CKD 診療ガイド 2012）。CKD の主な原因の一つは糖尿病であり、2 型糖尿病患者における CKD の予防及び治療として、食事を含む生活習慣の改善、並びに血糖、血圧及び血清脂質の最適化を目指し介入する集約的治療が推奨されている（エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018）。薬物療法として、本邦及び海外のガイドライン（エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018、Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease（2013）等）では、ACE 阻害薬又は ARB が標準治療として推奨されている。加えて、近年作成された海外のガイドライン（Kidney Int 2020; 98: 839-48、American Diabetes Association, Diabetes Care 2020; 43: S135-51）では、2 型糖尿病を合併する CKD 患者に対して SGLT2 阻害薬の使用が推奨されており、本邦においても 2021 年に CKD に係る効能・効果で SGLT2 阻害薬のダパグリフロジンプロピレングリコール水和物が承認されている。

CKD における病理学的な MR の過剰活性化は、臓器障害の一因であり、心腎疾患の罹患率及び死亡率を上昇させるが（Hypertension 2015; 65: 257-63）、既存の治療薬のうち、ACE 阻害薬又は ARB は主に代謝及び血行動態に関する因子を標的とし、また SGLT2 阻害薬は血糖改善や尿細管糸球体フィードバックによる糸球体過剰濾過の改善等により腎保護効果を示すと考えられており（日内会誌 2018; 107: 841-7）、CKD に関する効能・効果を有する MR 拮抗薬はない。したがって、標準治療及び新たな治療法の

追加があるにもかかわらず、2 型糖尿病を合併する CKD 患者の心腎疾患の罹患率及び死亡率をさらに低下させるための追加の治療選択肢に対する医療ニーズが存在する。本薬は、ステロイド骨格を有さない選択的 MR 拮抗薬であり、当該受容体に対する高い選択性から、本薬は心腎保護作用を示す用量では、女性化乳房等の副作用を起こしにくいと考える。

本薬の有効性及び安全性は、2 型糖尿病を合併し糖尿病性腎臓病と診断され、最大忍容量の ACE 阻害薬又は ARB が 4 週間以上投与されている患者を対象とした試験 16244 及び試験 17530 において示された。以上より、本薬は 2 型糖尿病を合併し糖尿病性腎臓病と診断され、ACE 阻害薬又は ARB を含む標準治療が実施された患者に上乗せして使用することを想定している。

機構は、以下のように考える。CKD の病態進行を抑制する目的において RA 系の抑制は重要であり、ACE 阻害薬又は ARB が標準治療として国内外のガイドライン等で推奨されている。本薬は、最大忍容量の ACE 阻害薬又は ARB を含む標準治療が実施されている糖尿病性腎臓病と診断された 2 型糖尿病患者を対象として実施された試験 16244 及び試験 17530 において、有効性の主要評価項目についてプラセボ群に対する優越性が示され、臨床的に許容可能な安全性が示された（「7.R.2.1　国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244 及び試験 17530）における本薬の有効性の評価結果について」及び「7.R.3　安全性について」の項参照）。また、試験 16244 及び試験 17530 における日本人集団での有効性の検討を踏まえると（「7.R.2.3　日本人における本薬の有効性について」の項参照）、日本人患者でも本薬の有効性は期待でき、適切な投与対象の選択と注意喚起を行った上であれば安全性は許容可能と判断する。

以上より、ACE 阻害薬又は ARB が投与されている糖尿病性腎臓病と診断された 2 型糖尿病患者において、標準治療に上乗せする新たな作用機序を有する治療選択肢として、本薬を本邦の臨床現場に提供する意義はあると判断する。なお、非糖尿病性の CKD 患者、ACE 阻害薬又は ARB が投与されていない患者、試験 16244 及び試験 17530 の選択基準に規定された eGFR 値及び UACR 値を満たさない患者、末期腎不全及び維持透析中の患者に対する本薬の投与可否については、「7.R.5　効能・効果及び本薬の投与対象について」の項で引き続き検討する。

### 7.R.2　有効性について

#### 7.R.2.1　国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244 及び試験 17530）における本薬の有効性の評価結果について

申請者は、2 型糖尿病を合併する CKD 患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明した。MR の過剰活性化は、CKD 患者における心機能と腎機能の低下を促進させるが（「7.R.1　本薬の臨床的位置付けについて」の項参照）、CKD のステージにより腎イベントの発現リスクが異なること（エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018）を考慮すると、本薬の心保護効果と腎保護効果の両方を単一の試験で検討することは困難と判断した。そのため、CKD のステージが比較的進行した患者を対象に腎イベントを主要評価項目とした試験 16244 を、比較的重症度の低い患者を含む幅広い範囲の CKD 患者を対象に心血管イベントを主要評価項目とした試験 17530 をそれぞれ独立かつ並行して実施することで、本薬が CKD における末期腎不全への進展のリスクと心血管イベントのリスクを減少させるかを検討することとした。

以上の本薬の開発計画に基づき、試験 16244 の主要評価項目は、確立したエンドポイントである「腎不全」（「ESRD」又は eGFR 15 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の持続）の発症、腎臓死といった腎予後に関するイベントに加え、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 低下を含む複合エン

ドポイントを設定した（以下の記載においては、試験 16244 及び試験 17530 の腎複合エンドポイントとして定義された腎不全（「ESRD」又は eGFR 15 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の持続）を「腎不全」と示す）。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 低下は、米国腎臓財団、FDA 及び EMA が主催する国際ワーキンググループ（Am J Kidney Dis 2020; 75: 84-104）、並びに本邦の「腎領域における慢性疾患に関する臨床評価ガイドライン」（日腎会誌 2018; 60: 67-100）において、末期腎不全の適切なサロゲートエンドポイントとして「30～40%以上の持続的な eGFR の低下」が支持されていることを踏まえて主要評価項目の構成要素に含めることとした。これらの複合エンドポイントを主要評価項目に設定した試験 16244 の結果、腎複合エンドポイントのプラセボ群に対する本薬群のハザード比［両側 95%CI］は 0.83［0.73, 0.93］であり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。また、腎複合エンドポイントを構成する要素のうち、腎臓死以外の構成要素は、いずれもプラセボ群に対する本薬群のハザード比は 1 を下回った（表 31）。腎臓死に関しては、両群で 2 例ずつ認められ、群間で差は認められなかった。eGFR のベースラインから治験薬投与中止時来院又は試験終了時来院までの 1 年あたりの eGFR の変化量（最小二乗平均値［両側 95%CI］）は、プラセボ群で－3.776［－4.015, －3.537］mL/min/1.73 $m^2$、本薬群で－3.627［－3.864, －3.390］mL/min/1.73 $m^2$、両群の差は 0.149［－0.187, 0.485］mL/min/1.73 $m^2$ であり、治験薬投与開始 4 カ月後[21] から治験薬投与中止時来院又は試験終了時来院までの 1 年あたりの eGFR の変化量（最小二乗平均値［両側 95%CI］）は、プラセボ群で－3.966［－4.268, －3.664］mL/min/1.73 $m^2$、本薬群で－2.657［－2.956, －2.357］mL/min/1.73 $m^2$、両群の差は 1.310［0.884, 1.735］ mL/min/1.73 $m^2$ であった。

試験 17530 では、主要評価項目を「心血管死、非致死的心血管イベント（非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）」として実施した。その結果、主要評価項目のプラセボ群に対する本薬群のハザード比［両側 95%CI］は 0.87［0.76, 0.98］であり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。加えて、心血管複合エンドポイントの構成要素のいずれもプラセボ群に対する本薬群のハザード比は 1 を下回った（表 36）。

以上より、2 型糖尿病を合併する CKD 患者における本薬の有効性は、腎複合エンドポイントの発現抑制及び心血管複合エンドポイントの発現抑制のいずれの観点からも示されたと考える。

機構は、以下のように考える。CKD の治療目標は予後改善であり、予後に関連する腎複合エンドポイント及び心血管複合エンドポイントの発現リスクが CKD のステージにより異なることを踏まえ、対象の腎障害の程度の範囲が異なる 2 つの検証試験でそれぞれのエンドポイントを評価した開発戦略は妥当である。試験 16244 及び試験 17530 の全体集団では、各試験で設定された主要評価項目についてプラセボに対する本薬の優越性が示された。加えて、各試験の主要複合エンドポイントの各構成要素についても主要評価項目で示された本薬の有効性を支持する結果が得られていたことから、試験 16244 及び試験 17530 において、両試験の対象となった 2 型糖尿病を合併する CKD 患者における本薬の臨床的に意義のある有効性は示されたものと判断する。

---

[21] 海外第Ⅱ相試験（試験 16243）における eGFR（mL/min/1.73 $m^2$）の変化量に基づく PPK 及び薬力学解析の結果、eGFR に対する本薬の投与初期の影響は 85 日目に 99%の定常状態に達することが示唆されたため、eGFR に対する本薬の投与初期の影響がほとんどの患者で収まった可能性が高く、病態に起因した以降のさらなる eGFR の低下を特徴とする変化点として「4 カ月」を選択した。

**7.R.2.2　国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244 及び試験 17530）に日本が参加したことの妥当性について**

機構は、試験 16244 及び試験 17530 に日本が参加したことの妥当性について、内因性及び外因性民族的要因に関する検討を含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。内因性民族的要因として、日本人 2 型糖尿病患者では、32%が微量アルブミン尿、7%が顕性アルブミン尿を合併し（Diabetes Care 2007: 30: 989-92）、外国人 2 型糖尿病患者では、39%が微量アルブミン尿、10%が顕性アルブミン尿を合併しており（Kidney International 2006: 69: 2057-63）、国内外で 2 型糖尿病患者における糖尿病性腎臓病の合併率は類似していた。また、2 型糖尿病を有する糖尿病性腎症患者を対象とした国内外の第Ⅱ相試験（試験 16816 及び試験 16243）の患者背景を比較した結果、体重に違いが認められたものの、年齢、性別、並びにベースラインの HbA1c、血圧、eGFR、UACR 及び血清カリウム値に明確な差異は認められなかった。試験 16244 及び試験 17530 の患者背景についても国内外の第Ⅱ相試験と同様、体重は全体集団と日本人集団で違いがみられたが、UACR を除き本薬の有効性又は安全性に影響する可能性のある要因（年齢、性別、並びにベースラインの HbA1c、収縮期血圧、eGFR 及びカリウム値）については、全体集団と日本人集団で明らかな差は認められなかった。ベースラインの UACR について、両試験ともに全体集団と日本人集団で若干の差が認められたものの（中央値、試験 16244：全体集団 851.87 mg/g、日本人集団 728.42 mg/g、試験 17530：全体集団 308.18 mg/g、日本人集団 213.00 mg/g）、後述するベースラインの UACR 別の有効性の検討結果を踏まえると（「7.R.5　効能・効果及び投与対象について」の項参照）、ベースラインの UACR の国内外差が有効性の結果に及ぼす影響は大きくないと考える。また、本薬の PK 及び PK と PD の関係は、糖尿病性腎症患者を対象とした国内外の第Ⅱ相試験（試験 16243 及び試験 16816）の成績を用いた PPK/PD 解析の結果、明らかな国内外差は認められなかった。外因性民族的要因として、CKD に対する標準治療は、国内外のいずれも ACE 阻害薬及び ARB であるものの、国内外で推奨用量が異なっている。国内外の第Ⅱ相試験（試験 16243 及び試験 16816）では、基礎治療としての ACE 阻害薬又は ARB の用量に違いはあったものの、ベースラインの血圧値に試験間で違いはなかったことから、少なくとも ACE 阻害薬及び ARB の降圧効果を介した尿中アルブミン量に対する影響の国内外差は限定的と考えた。ACE 阻害薬と ARB の用量については、試験 16244 及び試験 17530 では主に米国での CKD（CKD に対して承認されていない薬剤は高血圧症）に対する承認用量に基づき、実施国・地域に関わらず一律に最低用量と最高用量を定義した。全体集団と比較して日本人集団では ACE 阻害薬と ARB の投与量は低用量であったものの、ベースライン時の ACE 阻害薬、ARB の用量別での主要評価項目の部分集団解析の結果、国内外での用量の差異が有効性の結果に及ぼす影響は大きくないと考えた（「7.R.2.4　併用薬の影響について」の項参照）。その他の有効性への影響が想定される併用薬について、全体集団及び日本人集団における SGLT2 阻害薬の併用割合は、試験 16244 ではそれぞれ 4.6%（259/5674 例）及び 8.0%（33/415 例）、試験 17530 ではそれぞれ 8.4%（618/7352 例）及び 13.3%（67/503 例）で、GLP-1 受容体作動薬の併用割合は、試験 16244 ではそれぞれ 6.9%（394/5674 例）及び 11.6%（48/415 例）、試験 17530 ではそれぞれ 7.5%（550/7352 例）及び 9.1%（46/503 例）であり、いずれの薬剤も日本人集団で併用割合が高かったが、それぞれの試験における部分集団解析の結果、国内外での併用割合の差異が有効性の結果に及ぼす影響は大きくないと考えた（「7.R.2.4　併用薬の影響について」の項参照）。以上より、試験 16244 及び試験 17530 に日本人が参加したことには、内因性及び外因性民族的要因の観点から大きな問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明から、試験 16244 及び試験 17530 の実施にあたっての内因性及び外因性民族的要因に関する事前検討では、本薬の有効性に影響を及ぼす可能性がある要因に大きな国内外差は認められなかったことから、国際共同試験である試験 16244 及び試験 17530 に日本が参加したことは妥当であったと判断する。また、試験 16244 及び試験 17530 では全体集団と日本人集団の間で、一部の患者背景に差異が認められたが、これらの患者背景別の主要評価項目等に関する部分集団解析の結果から、集団間で認められた差異は本薬の有効性の評価に大きな影響を及ぼしていないと判断する。

**7.R.2.3　日本人における本薬の有効性について**

試験 16244 及び試験 17530 における腎予後に関連する日本人集団の主な結果は以下のとおりであった。

- 試験 16244 における腎複合エンドポイントのプラセボ群に対する本薬群のハザード比［両側 95%CI］は 0.91［0.60, 1.39］であり、ハザード比は 1 を下回ったものの、腎複合エンドポイントの構成要素別のプラセボ群に対する本薬群のハザード比のうち、「腎不全」では 1 を上回った（「7.3.1　国際共同第Ⅲ相試験①」の項参照）。
- 試験 17530 においても、副次評価項目である腎複合エンドポイント及びその構成要素のプラセボ群に対する本薬群のハザード比はいずれも 1 を上回った（「7.3.2　国際共同第Ⅲ相試験②」の項参照）。
- eGFR のベースラインから治験薬投与中止時来院又は試験終了時来院までの 1 年あたりの変化量（最小二乗平均値［両側 95%CI］）は、試験 16244 ではプラセボ群－3.469［－4.261, －2.677］mL/min/1.73 $m^2$、本薬群－3.574［－4.345, －2.804］mL/min/1.73 $m^2$、両群の差は－0.106［－1.211, 1.000］mL/min/1.73 $m^2$ であり、試験 17530 ではプラセボ群－2.005［－2.585, －1.425］mL/min/1.73 $m^2$、本薬群－2.895［－3.480, －2.309］mL/min/1.73 $m^2$、両群の差は－0.889［－1.713, －0.066］mL/min/1.73 $m^2$ であった。eGFR の治験薬投与開始 4 カ月後から治験薬投与中止時来院又は試験終了時来院までの 1 年あたりの変化量（最小二乗平均値［両側 95%CI］）は、試験 16244 ではプラセボ群－2.868［－3.504, －2.232］mL/min/1.73 $m^2$、本薬群－2.658［－3.278, －2.038］mL/min/1.73 $m^2$、両群の差は 0.210［－0.678, 1.098］mL/min/1.73 $m^2$ であり、試験 17530 ではプラセボ群－2.216［－2.734, －1.699］mL/min/1.73 $m^2$、本薬群－2.085［－2.605, －1.565］mL/min/1.73 $m^2$、両群の差は 0.131［－0.603, 0.865］mL/min/1.73 $m^2$ であった。

機構は、試験 16244 及び試験 17530 における腎複合エンドポイントの構成要素である「腎不全」の発現割合が、日本人集団では全体集団と異なりプラセボ群と比較して本薬群で高かった理由を説明した上で、当該結果を踏まえても日本人患者において本薬による腎複合エンドポイントの発現抑制が期待できるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

①　患者背景について

試験 16244 及び試験 17530 における疾患進行に影響を及ぼし得る患者背景の分布はそれぞれ表 40 及び 41 のとおりであり、喫煙及び高尿酸血症に該当する被験者割合は全体集団と比較して日本人集団で高く、脂質異常症及び肥満に該当する被験者割合は全体集団と比較して日本人集団で低かった。一方で、各患者背景の分布は全体集団及び日本人集団のいずれにおいても投与群間で大きな差はなかったことから、患者背景の違いが日本人集団の有効性評価に影響した可能性は低いと考える。

表 40　疾患進行に影響を及ぼし得る患者背景の分布（試験 16244：FAS）

| | 全体集団 | | 日本人集団 | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ群（2841 例） | 本薬群（2833 例） | プラセボ群（207 例） | 本薬群（208 例） |
| 喫煙 | 13.8（392） | 14.6（414） | 25.6（53） | 24.5（51） |
| 高血圧症 | 97.4（2768） | 96.6（2737） | 99.5（206） | 100（208） |
| 高尿酸血症 | 20.1（572） | 19.5（552） | 50.7（105） | 47.6（99） |
| 脂質異常症 | 45.1（1280） | 45.2（1281） | 31.4（65） | 29.8（62） |
| 肥満 | 38.0（1079） | 39.5（1119） | 10.1（21） | 11.1（23） |
| ベースライン時 eGFR（mL/min/1.73 $m^2$） | | | | |
| 25 未満 | 2.4（69） | 2.3（66） | 2.4（5） | 1.4（3） |
| 25 以上 45 未満 | 53.0（1505） | 52.1（1476） | 56.0（116） | 51.0（106） |
| 45 以上 60 未満 | 32.7（928） | 34.3（972） | 30.4（63） | 39.4（82） |
| 60 以上 | 11.9（338） | 11.2（318） | 11.1（23） | 8.2（17） |
| 欠測 | 0.1 未満（1） | 0.1 未満（1） | 0（0） | 0（0） |
| ベースライン時 UACR（mg/g） | | | | |
| 30 未満 | 0.4（12） | 0.4（11） | 0（0） | 0（0） |
| 30 以上 300 未満 | 11.8（335） | 12.4（350） | 14.5（30） | 10.1（21） |
| 300 以上 | 87.8（2493） | 87.2（2470） | 85.5（177） | 89.9（187） |
| 欠測 | 0.1 未満（1） | 0.1 未満（2） | 0（0） | 0（0） |

該当する被験者割合%（例数）

表 41　疾患進行に影響を及ぼし得る患者背景の分布（試験 17530：FAS）

| | 全体集団 | | 日本人集団 | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ群（3666 例） | 本薬群（3686 例） | プラセボ群（253 例） | 本薬群（250 例） |
| 喫煙 | 17.3（636） | 17.7（651） | 26.9（68） | 32.4（81） |
| 高血圧症 | 95.9（3517） | 96.1（3544） | 98.8（250） | 98.4（246） |
| 高尿酸血症 | 11.2（411） | 11.1（410） | 26.1（66） | 22.4（56） |
| 脂質異常症 | 42.3（1550） | 41.1（1515） | 28.5（72） | 30.0（75） |
| 肥満 | 43.0（1577） | 43.2（1591） | 13.8（35） | 15.6（39） |
| ベースライン時 eGFR（mL/min/1.73 $m^2$） | | | | |
| 25 未満 | 0.3（12） | 0.4（15） | 0.4（1） | 0.4（1） |
| 25 以上 45 未満 | 16.6（610） | 17.4（641） | 14.6（37） | 14.4（36） |
| 45 以上 60 未満 | 21.5（789） | 20.2（745） | 29.6（75） | 26.8（67） |
| 60 以上 | 61.5（2254） | 62.0（2285） | 55.3（140） | 58.4（146） |
| 欠測 | 0.1 未満（1） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| ベースライン時 UACR（mg/g） | | | | |
| 30 未満 | 2.7（98） | 3.0（109） | 4.0（10） | 2.4（6） |
| 30 以上 300 未満 | 46.0（1688） | 46.8（1726） | 53.8（136） | 57.2（143） |
| 300 以上 | 51.2（1878） | 50.2（1851） | 42.3（107） | 40.4（101） |
| 欠測 | 0.1 未満（2） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |

該当する被験者割合%（例数）

② 基礎疾患（高血圧症、高尿酸血症、脂質異常症、糖尿病）の管理状況について

基礎疾患の管理状況が本薬の有効性評価に及ぼす影響を検討するため、腎複合エンドポイントの発現の有無別での基礎疾患（高血圧症、高尿酸血症、脂質異常症、糖尿病）の管理状況について検討した結果、基礎疾患の管理状況の明確な影響は認められなかった。

③ 医療環境の影響について

過去の疫学データから米国を含む海外では日本と比較して早期に透析導入される傾向にあったことが示唆されるものの（透析会誌 2013; 46: 1107-55）、海外における透析の早期導入の流れは見直されつつあり、国内外のガイドラインにおける透析開始基準に関する記載には、現時点で大きな差はない（Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 2082-6、Am J Kidney Dis 2015; 66: 884-930）。試験 16244 と試験 17530 での透析導入について、日本人集団の「ESRD」発現例が極めて限られていること、両試験の対象集団の違いである eGFR 及び UACR の選択基準の違いが透析導入の判断に影響する可能性は低いと考えることから、両試験を併合して「ESRD」の発現前の最後の eGFR（中央値）を比較したところ、全体集団で 13.5 mL/min/1.73 $m^2$、日本人集団で 7.05 mL/min/1.73 $m^2$ であり、日本人集団でやや低値であるものの、その差は大きくなかった。腎移植について、両試験とも日本人集団での施行例はなく、全体集団では試験 16244 でのみ認められ、プラセボ群で 5 例、本薬群で 3 例と少数であった。以上より、腎複合エンドポイントの発現に影響する国内外の医療環境の差があったとしても、日本人における本薬の有効性の結果に与える影響は限定的と考える。

④　全死亡の発現が腎複合エンドポイントに及ぼす影響について

試験 16244 において全死亡が発現した被験者割合は、全体集団ではプラセボ群で 8.6%（244/2841 例）、本薬群で 7.7%（219/2833 例）、プラセボ群に対する本薬群のハザード比［両側 95%CI］は 0.895［0.746, 1.075］であった一方で、日本人集団ではプラセボ群で 7.7%（16/207 例）、本薬群で 2.4%（5/208 例）、プラセボ群に対する本薬群のハザード比［両側 95%CI］は 0.298［0.109, 0.814］であり、全体集団と比較して日本人集団で群間差が大きかった。また、全体集団で治験薬投与開始から 16 カ月以前の試験中止割合は 3.5%（200/5674 例）と低く、大部分の被験者が 16 カ月後以降に中止していたことから、16 カ月をカットオフとして全体集団及び日本人集団で群間差を確認した。その結果、日本人集団での死亡例のうち、治験薬投与開始から 16 カ月以内の死亡例が本薬群（0 例）と比較してプラセボ群（8 例）で多かった。さらに、日本人集団の全死亡発現例のベースライン時の eGFR（平均値±標準偏差）は、本薬群（49.92±18.54 mL/min/1.73 $m^2$）と比較して、プラセボ群（37.31±10.68 mL/min/1.73 $m^2$）で低く、仮にこれらの被験者が生存していた場合には本薬群と比較してプラセボ群で「腎不全」イベントが多く発現していた可能性がある。以上より、日本人集団では、腎複合エンドポイントの発現前に死亡に至った被験者が本薬群と比較してプラセボ群で多かったため、プラセボ群における「腎不全」の発現率が結果的に低くなったことで本薬の「腎不全」に対する効果の評価を困難にした可能性が考えられた。

試験 17530 において全死亡が発現した被験者割合は、全体集団ではプラセボ群で 10.1%（370/3666 例）、本薬群で 9.0%（333/3686 例）、プラセボ群に対する本薬群のハザード比［両側 95%CI］は 0.89［0.77, 1.04］であった一方で、日本人集団ではプラセボ群で 4.3%（11/253 例）、本薬群で 2.0%（5/250 例）、プラセボ群に対する本薬群のハザード比［両側 95%CI］は 0.46［0.16, 1.32］であり、試験 16244 と同様に、全死亡について全体集団と比較して日本人集団で群間差が大きかった。治験薬投与開始から 16 カ月以内の死亡例に群間差はみられなかったが（本薬群 2 例、プラセボ群 2 例）、全死亡発現例のベースライン時の eGFR（平均値±標準偏差）は本薬群（65.62±11.11 mL/min/1.73 $m^2$）と比較して、プラセボ群（53.40±11.95 mL/min/1.73 $m^2$）で低かったことは試験 16244 と同様であり、本薬群とプラセボ群の間の全死亡の発現割合の差及び全死亡発現例のベースライン時の eGFR の差が本薬の「腎不全」に対する効果の評価を困難にした可能性が考えられた。

⑤　国別の「腎不全」の発現状況について

試験 16244 及び試験 17530 における「腎不全」の発現状況について、国別のフォレストプロット（ハザード比［両側 95%CI］）は図 5 及び 6 のとおりであった（イベント数の不足によりハザード比が算出できない国は表示していない）。両試験ともに国によりばらつきが認められ、試験内及び試験間において、ハザード比が 1 を上回った国に地理的要因や民族的要因の明らかな類似性は認められなかった。

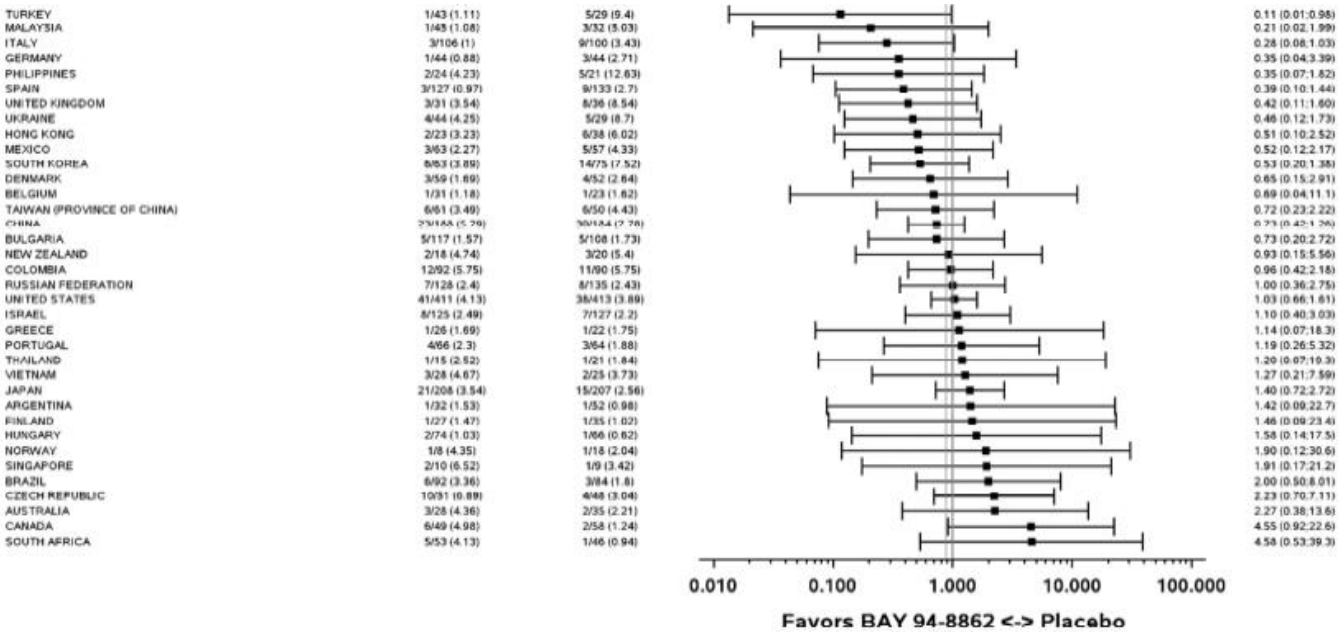



図 5　試験 16244 における「腎不全」の発現状況の国別フォレストプロット
（FAS、投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデル）

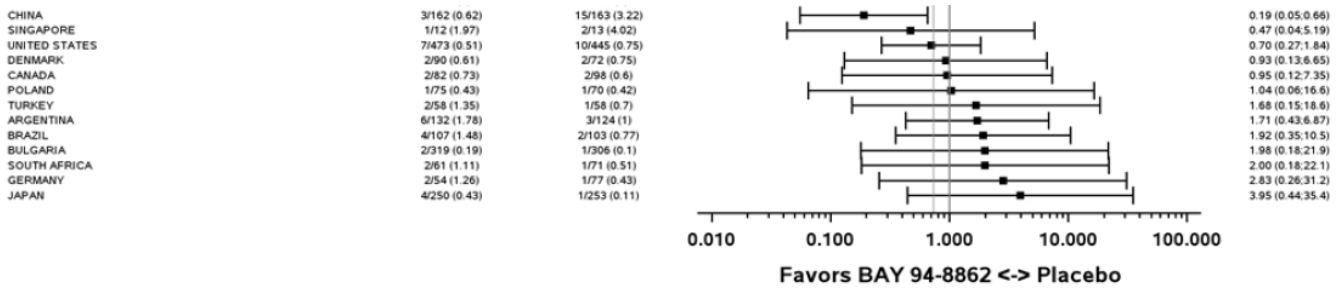



図 6　試験 17530 における「腎不全」の発現状況の国別フォレストプロット
（FAS、投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデル）

以上の①～⑤の検討結果を踏まえ、日本人患者における本薬の腎複合エンドポイントの発現抑制効果について申請者は以下のように考える。試験 16244 では、腎複合エンドポイントの構成要素である 40%以上の持続的な eGFR 低下のハザード比［両側 95%CI］は 0.933［0.609, 1.429］であり、日本人集団でもハザード比は 1 を下回っていた。当該指標がその後の末期腎不全の発現及び死亡率と相関することについては、大規模のメタ解析によって示され（JAMA 2014; 311: 2518-31）、日本人においても同様の結果が支持されている（日腎会誌 2018; 60: 67-100）。試験 16244 において「腎不全」を発現した被験者のうち、「腎不全」発現前に 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 低下を発現

していなかった被験者の割合は 12%（55/443 例）であったのに対し、「腎不全」発現前に 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 低下を発現していた被験者の割合は 88%（388/443 例）であったことから、試験 16244 の大部分の被験者で「腎不全」発現前にベースライン値から 40%以上の持続的な eGFR 低下が認められた。ベースラインから治験薬投与中止時来院又は試験終了時来院までの eGFR の変化について、試験 16244 及び試験 17530 のいずれにおいても日本人集団ではプラセボ群と比較して本薬群で eGFR の低下が認められたものの、その差はわずかであり、投与開始初期の本薬の作用機序に基づく eGFR 低下が認められた後と考えられる投与 4 カ月後時点からの eGFR の低下の程度はプラセボ群と比較して本薬群で小さく、本薬の長期的な eGFR の低下に対する抑制効果は日本人でも示唆されている。試験 16244 の日本人集団において、「腎不全」の発現割合はプラセボ群より本薬群で高かったが、その差は小さく、「腎不全」における国別のフォレストプロットの結果からハザード比が 1 を上回った国又は地域間で地理的要因及び民族的要因の明らかな類似性は認められなかったことから、日本人被験者及びイベント発現例数が少数であることによる偶発的な結果である可能性が高いと考える。試験 17530 では、日本人集団での腎複合エンドポイント及びその構成要素である「腎不全」の発現割合がプラセボ群と比較して本薬群で高かった（「腎不全」のハザード比 4.53）が、試験 17530 は比較的重症度の低い患者を含む幅広い範囲の CKD 患者を対象とした試験であり、腎複合エンドポイントの発現数が試験 16244 よりも少なく、腎複合エンドポイントの各構成要素に対して全体集団と日本人集団の結果の一貫性について十分に検討することが可能な日本人症例数の組入れは計画していなかったことから、一概に日本人での有効性を否定する成績と解釈することはできない。

腎複合エンドポイントと同様、CKD 患者の予後に影響する心血管複合エンドポイントの発現状況について、主要評価項目に設定された試験 17530 では、日本人集団におけるプラセボ群に対する本薬群のハザード比［95%CI］は 0.65［0.31, 1.36］であり、全体集団と一貫した成績が示されている。心血管複合エンドポイントが副次評価項目に設定された試験 16244 では、日本人集団におけるプラセボ群に対する本薬群のハザード比［95%CI］は 1.12［0.53, 2.35］であり、全体集団の結果と傾向が異なった。この違いは、心不全による入院の発現割合が全体集団と異なり、プラセボ群（0.5%、1/207 例）と比較して本薬群（2.4%、5/208 例）で高くなったことによると考えられ、心不全による入院以外の構成要素は全体集団と同様の傾向であった。しかしながら、試験 17530 の日本人集団における心不全による入院の発現割合は、プラセボ群 1.6%（4/253 例）、本薬群 0.8%（2/250 例）であり、試験 16244 と同様の傾向は認められていないことから、本薬により心不全が悪化するとはいえないと考える。

以上より、試験 16244 及び試験 17530 の全体集団で示された本薬の有効性は、日本人の 2 型糖尿病を合併する CKD 患者においても同様に期待できると考える。

機構は、以下のように考える。独立した 2 つの大規模臨床試験（試験 16244 及び試験 17530）が実施された結果、試験 16244 の全体集団では主要評価項目である腎複合エンドポイントの発現抑制効果について本薬のプラセボに対する優越性が検証され、試験 17530 の副次評価項目の結果からも試験 16244 と同様の結果が得られたことは重視すべきエビデンスである。各試験の日本人集団における腎複合エンドポイントの発現状況は、試験 16244 の日本人集団では 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 低下以外の腎複合エンドポイントの各構成要素（「腎不全」、並びにその構成要素である「ESRD」及び eGFR 15 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の持続）のプラセボ群に対する本薬群のハザード比がいずれも 1 を上回っており、また、試験 17530 の日本人集団では腎複合エンドポイント及び各構成要素の

プラセボ群に対する本薬群のハザード比がいずれも 1 を上回っている等、ハザード比の観点では有効性評価項目の多くで全体集団との一貫性が示されているわけではない。しかしながら、以下の点を踏まえると、国際共同治験として実施した試験 16244 及び試験 17530 の成績を、日本を含む各参加地域に当てはめることは可能と考え、上述した試験 16244 及び試験 17530 で示された日本人の部分集団には結果の一部に全体集団との不整合はあるものの、総合的には、本薬の腎複合エンドポイントの発現抑制効果が、日本人患者にも適用されるという国際共同治験の仮定を否定する結果ではないと判断する。

- 試験 16244 及び試験 17530 の用量設定根拠とした国内外の第Ⅱ相試験（試験 14564 及び試験 16815）では、薬力学的作用（UACR の変化）の用量反応関係に国内外差は認められず、試験 16244 及び試験 17530 における本薬の維持用量（試験期間中に投与期間が最も長かった用量）の分布にも明らかな国内外差は認められなかったこと（「7.R.7　用法・用量について」の項参照）。
- 上記の点に加え、医療環境、2 型糖尿病を合併する CKD 患者の病態等を含め、内因性及び外因性民族的要因に関して本薬の有効性に影響を及ぼすような国内外差は示されておらず、両試験での「腎不全」の発現状況の国別のフォレストプロットからも、試験内及び試験間において、ハザード比が 1 を上回った国に地理的要因及び民族的要因の明らかな類似性は見出されていないこと。
- 試験 16244 及び試験 17530 のいずれも腎複合エンドポイントの各構成要素に対する全体集団と日本人集団の一貫性の評価が十分に可能な例数ではなく、特に試験 17530 では比較的重症度の低い患者を含む幅広い範囲の CKD 患者を対象とした試験であり、腎複合エンドポイントの発現数が試験 16244 より少なかったこと。
- 試験 16244 及び試験 17530 の日本人集団で認められた全死亡の発現が本薬群よりプラセボ群で多かったことについて、仮にこれらの被験者が生存していた場合には本薬群と比較してプラセボ群で「腎不全」が多く発現していた可能性があるとの申請者の考察には明確な根拠がなく妥当とはいえないものの、全死亡の発現状況の群間の偏りが、各試験での日本人集団の腎複合エンドポイントの発現抑制効果の評価に影響した可能性はあること。

心血管複合エンドポイントの発現抑制効果について、試験 17530 では、全体集団において主要評価項目である心血管複合エンドポイントの本薬のプラセボに対する優越性が検証され、日本人集団において全体集団との一貫性が示された。試験 16244 の日本人集団では全体集団と異なり、プラセボ群に対する本薬群のハザード比が 1 を上回っていたものの、臨床的に重要なイベントである心血管死は試験 16244 及び試験 17530 のいずれの日本人集団でもプラセボ群より本薬群で発現数が少なく、試験 16244 においてプラセボ群に対する本薬群のハザード比が 1 を上回った心不全による入院も、試験 17530 の日本人集団では異なる傾向が示され、両試験で一貫して本薬群で増加する傾向はみられなかった。以上より、日本人においても本薬による心血管複合エンドポイントの発現抑制効果は期待できるものと判断する。

以上の検討を総合的に踏まえると、試験 16244 及び試験 17530 の全体集団で認められた本薬の臨床的なベネフィットは日本人の 2 型糖尿病を合併する CKD 患者でも期待できるとすることが合理的な解釈であると判断する。一方で、日本人集団の腎複合エンドポイント及び心血管複合エンドポイント、並びにそれらの構成要素の発現状況については添付文書等に記載し、誤解が生じないよう適切に情報提供する必要がある。以上の機構の判断については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

### 7.R.2.4　併用薬の影響について

申請者は、併用薬が本薬の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明した。

① SGLT2 阻害薬及び GLP-1 受容体作動薬の併用の有無の影響

試験 16244 及び試験 17530 におけるベースライン時の SGLT2 阻害薬及び GLP-1 受容体作動薬の併用の有無別の腎複合エンドポイント及び心血管複合エンドポイントの発現状況は表 42～45 のとおりであった。試験 16244 の全体集団において、SGLT2 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬のいずれについても併用ありの集団での腎複合エンドポイント及び心血管複合エンドポイントのハザード比は 1 を上回った一方で、試験 17530 の全体集団では、腎複合エンドポイント及び心血管複合エンドポイントは、併用の有無にかかわらずハザード比は 1 を下回った。SGLT2 阻害薬及び GLP-1 受容体作動薬の併用例数は少なく、これらの薬剤の併用が腎複合エンドポイント及び心血管複合エンドポイントの発現に及ぼす影響を評価するには限界があるが、これらの薬剤の併用患者において本薬の有効性が損なわれる傾向は示されていないと判断する。

表 42　ベースライン時の SGLT2 阻害薬及び GLP-1 受容体作動薬の使用有無別の腎複合エンドポイントの発現状況（試験 16244：FAS）

| | | 全体集団 | | | 日本人集団 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ群（2841 例） | 本薬群（2833 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] | プラセボ群（207 例） | 本薬群（208 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] |
| SGLT2 阻害薬 | 併用あり | 7.4（10/135） | 11.3（14/124） | 1.38［0.61, 3.10］ | 6.3（1/16） | 5.9（1/17） | 0.72［0.04, 11.6］ |
| | 併用なし | 21.8（590/2706） | 18.1（490/2709） | 0.82［0.72, 0.92］ | 22.5（43/191） | 21.5（41/191） | 0.93［0.60, 1.42］ |
| GLP-1 受容体作動薬 | 併用あり | 15.6（32/205） | 16.9（32/189） | 1.17［0.71, 1.90］ | 16.0（4/25） | 4.3（1/23） | 0.31［0.03, 2.80］ |
| | 併用なし | 21.5（568/2636） | 17.9（472/2644） | 0.80［0.71, 0.91］ | 22.0（40/182） | 22.2（41/185） | 0.94［0.61, 1.46］ |

発現割合%（例数）

a：投与群を因子とし、地域（北米、欧州、アジア、中南米、その他）、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分（微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿）、スクリーニング来院時の eGFR（25 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 45 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、45 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、60 mL/min/1.73 $m^2$ 以上）、ベースライン時の SGLT2 阻害薬又は GLP-1 受容体作動薬使用の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

表 43　ベースライン時の SGLT2 阻害薬及び GLP-1 受容体作動薬の使用有無別の心血管複合エンドポイントの発現状況（試験 16244：FAS）

| | | 全体集団 | | | 日本人集団 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ群（2841 例） | 本薬群（2833 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] | プラセボ群（207 例） | 本薬群（208 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] |
| SGLT2 阻害薬 | 併用あり | 11.1（15/135） | 12.1（15/124） | 1.12［0.55, 2.30］ | 6.3（1/16） | 11.8（2/17） | 1.78［0.16, 20.1］ |
| | 併用なし | 15.0（405/2706） | 13.0（352/2709） | 0.85［0.74, 0.98］ | 6.3（12/191） | 6.8（13/191） | 1.08［0.49, 2.36］ |
| GLP-1 受容体作動薬 | 併用あり | 13.7（28/205） | 14.3（27/189） | 1.02［0.60, 1.74］ | 0（0/25） | 4.3（1/23） | － |
| | 併用なし | 14.9（392/2636） | 12.9（340/2644） | 0.85［0.73, 0.98］ | 7.1（13/182） | 7.6（14/185） | 1.09［0.51, 2.33］ |

発現割合%（例数）、－：算出していない。
a：投与群を因子とし、地域（北米、欧州、アジア、中南米、その他）、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分（微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿）、スクリーニング来院時の eGFR（25 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 45 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、45 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、60 mL/min/1.73 $m^2$ 以上）、ベースライン時の SGLT2 阻害薬又は GLP-1 受容体作動薬使用の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

表 44　ベースライン時の SGLT2 阻害薬及び GLP-1 受容体作動薬の使用有無別の腎複合エンドポイントの発現状況（試験 17530：FAS）

| | | 全体集団 | | | 日本人集団 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ群（3666 例） | 本薬群（3686 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] | プラセボ群（253 例） | 本薬群（250 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] |
| SGLT2 阻害薬 | 併用あり | 7.9（24/304） | 7.0（22/314） | 0.70［0.37, 1.30］ | 3.1（1/32） | 8.6（3/35） | － |
| | 併用なし | 11.0（371/3362） | 9.7（328/3372） | 0.88［0.76, 1.03］ | 8.1（18/221） | 8.8（19/215） | 1.07［0.56, 2.05］ |
| GLP-1 受容体作動薬 | 併用あり | 10.1（26/242） | 8.1（25/308） | 0.61［0.34, 1.09］ | 9.5（2/21） | 20.0（5/25） | 1.54［0.26, 9.11］ |
| | 併用なし | 10.8（369/3424） | 9.6（325/3378） | 0.89［0.77, 1.04］ | 7.3（17/232） | 7.6（17/225） | 1.08［0.55, 2.12］ |

発現割合%（例数）、－：算出していない。
a：投与群を因子とし、地域（北米、欧州、アジア、中南米、その他）、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分（微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿）、スクリーニング来院時の eGFR（25 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 45 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、45 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、60 mL/min/1.73 $m^2$ 以上）、心血管系疾患の既往の有無、ベースライン時の SGLT2 阻害薬又は GLP-1 受容体作動薬使用の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

表 45　ベースライン時の SGLT2 阻害薬及び GLP-1 受容体作動薬の使用有無別の心血管複合エンドポイントの発現状況（試験 17530：FAS）

| | | 全体集団 | | | 日本人集団 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ群（3666 例） | 本薬群（3686 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] | プラセボ群（253 例） | 本薬群（250 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] |
| SGLT2 阻害薬 | 併用あり | 12.2（37/304） | 7.6（24/314） | 0.49［0.28, 0.86］ | 0（0/32） | 2.9（1/35） | － |
| | 併用なし | 14.3（482/3362） | 12.9（434/3372） | 0.89［0.78, 1.01］ | 8.1（18/221） | 5.1（11/215） | 0.61［0.29, 1.29］ |
| GLP-1 受容体作動薬 | 併用あり | 14.9（36/242） | 10.1（31/308） | 0.62［0.38, 1.03］ | 0（0/21） | 4.0（1/25） | － |
| | 併用なし | 14.1（483/3424） | 12.6（427/3378） | 0.89［0.78, 1.01］ | 7.8（18/232） | 4.9（11/225） | 0.60［0.28, 1.27］ |

発現割合%（例数）、－：算出していない。
a：投与群を因子とし、地域（北米、欧州、アジア、中南米、その他）、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分（微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿）、スクリーニング来院時の eGFR（25 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 45 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、45 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、60 mL/min/1.73 $m^2$ 以上）、心血管系疾患の既往の有無、ベースライン時の SGLT2 阻害薬又は GLP-1 受容体作動薬使用の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

② ACE 阻害薬及び ARB の投与量の影響

ベースライン時の ACE 阻害薬及び ARB の併用割合は、試験 16244 の全体集団でそれぞれ 34.2%（1941/5674 例）及び 65.6%（3724/5674 例）、日本人集団でそれぞれ 8.0%（33/415 例）及び 92.0%（382/415 例）であり、試験 17530 の全体集団でそれぞれ 42.7%（3137/7352 例）及び 57.3%（4212/7352 例）、日本人集団でそれぞれ 6.8%（34/503 例）及び 93.4%（470/503 例）と、国内外で ACE 阻害薬及び ARB の使用状況に違いがあったため、比較が可能な ARB について用量別の有効性を検討した。ARB の主に米国での承認用量[22] を基準としたときの全体集団及び日本人集団における用量別の併用割合は表 46 のとおりであった。ARB の承認用量に国内外差があるため、用量別の有効性は、全体集団については主に米国での承認用量を基準とした検討を行い、日本人集団については本邦承認用量[23] を基準とした検討を行った（表 47 及び 48）。

表 46　ベースライン時に ARB を併用していた被験者における ARB の用量別の割合
（試験 16244、試験 17530：FAS）

| | | 試験 16244[a] | | 試験 17530[b] | |
|---|---|---|---|---|---|
| 全体集団 | | プラセボ群 [a]（1839 例） | 本薬群 [b]（1873 例） | プラセボ群 [c]（2092 例） | 本薬群 [d]（2094 例） |
| 主に米国での承認用量 | 上限未満 | 42.9（789） | 41.8（783） | 47.2（958） | 45.9（937） |
| | 上限以上 | 57.1（1050） | 58.2（1090） | 53.5（1134） | 54.5（1157） |
| 日本人集団 | | プラセボ群（193 例） | 本薬群（189 例） | プラセボ群（238 例） | 本薬群（231 例） |
| 主に米国での承認用量 | 上限未満 | 79.3（153） | 82.5（156） | 90.3（215） | 88.3（204） |
| | 上限以上 | 20.7（40） | 17.5（33） | 9.7（23） | 11.7（27） |

割合%（例数）、
a：複数種類の ARB が投与されている外国人被験者 5 例及び分類不可に該当する外国人被験者 7 例を除く。
b：複数種類の ARB が投与されている外国人被験者 16 例及び分類不可に該当する外国人被験者 9 例を除く。

[22] 米国未承認の Allisartan 及び Fimasartan を除き、米国での CKD の適応（CKD に関する適応で承認されていない薬剤は高血圧症）における承認用量。Allisartan 及び Fimasartan は、それぞれ中国及び韓国での高血圧症における承認用量。
[23] 本邦での CKD の適応（CKD に関する適応で承認されていない薬剤は高血圧症）における承認用量。

表 47　ベースライン時に併用していた ARB の用量別の腎複合エンドポイントの発現状況
（試験 16244、試験 17530：FAS）

| | | 試験 16244 | | | 試験 17530 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 全体集団 | | プラセボ群（1839 例） | 本薬群（1873 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] | プラセボ群（2092 例） | 本薬群（2094 例） | ハザード比［両側 95%CI］[b] |
| 主に米国での承認用量 | 上限未満 | 21.9（173/789） | 17.4（136/783） | 0.770［0.614, 0.966］ | 11.1（106/958） | 11.3（106/937） | 1.02［0.77, 1.34］ |
| | 上限以上 | 21.8（229/1050） | 18.0（196/1090） | 0.794［0.655, 0.962］ | 11.5（130/1134） | 11.1（129/1157） | 0.96［0.75, 1.23］ |
| 日本人集団 | | プラセボ群（193 例） | 本薬群（189 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] | プラセボ群（238 例） | 本薬群（231 例） | ハザード比［両側 95%CI］[b] |
| 日本での承認用量 | 上限未満 | 25.0（33/132） | 18.7（26/139） | 0.668［0.397, 1.125］ | 5.3（10/188） | 9.6（18/187） | 1.89［0.86, 4.14］ |
| | 上限以上 | 14.8（9/61） | 24.0（12/50） | 1.579［0.655, 3.811］ | 14.0（7/50） | 4.5（2/44） | 0.40［0.08, 2.08］ |

発現割合%（発現例数/症例数）
a：投与群を因子とし、地域（北米、欧州、アジア、中南米、その他）、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分（微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿）、スクリーニング来院時の eGFR（25 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 45 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、45 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、60 mL/min/1.73 $m^2$ 以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル
b：投与群を因子とし、地域（北米、欧州、アジア、中南米、その他）、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分（微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿）、スクリーニング来院時の eGFR（25 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 45 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、45 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、60 mL/min/1.73 $m^2$ 以上）、心血管系疾患の既往の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

表 48　ベースライン時に併用していた ARB の用量別の心血管複合エンドポイントの発現状況
（試験 16244、試験 17530：FAS）

| | | 試験 16244 | | | 試験 17530 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 全体集団 | | プラセボ群（1839 例） | 本薬群（1873 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] | プラセボ群（2092 例） | 本薬群（2094 例） | ハザード比［両側 95%CI］[b] |
| 主に米国での承認用量 | 上限未満 | 13.1（103/789） | 13.0（102/783） | 0.980［0.742, 1.295］ | 13.6（130/958） | 12.4（116/937） | 0.91［0.70, 1.17］ |
| | 上限以上 | 14.8（155/1050） | 11.6（126/1090） | 0.752［0.594, 0.952］ | 14.6（166/1134） | 12.3（142/1157） | 0.83［0.67, 1.04］ |
| 日本人集団 | | プラセボ群（193 例） | 本薬群（189 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] | プラセボ群（238 例） | 本薬群（231 例） | ハザード比［両側 95%CI］[b] |
| 日本での承認用量 | 上限未満 | 6.8（9/132） | 7.2（10/139） | 1.026［0.417, 2.528］ | 6.9（13/188） | 3.7（7/187） | 0.50［0.20, 1.26］ |
| | 上限以上 | 4.9（3/61） | 10.0（5/50） | 1.549［0.362, 6.631］ | 10.0（5/50） | 9.1（4/44） | 1.08［0.28, 4.19］ |

発現割合%（発現例数/症例数）
a：投与群を因子とし、地域（北米、欧州、アジア、中南米、その他）、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分（微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿）、スクリーニング来院時の eGFR（25 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 45 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、45 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、60 mL/min/1.73 $m^2$ 以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル
b：投与群を因子とし、地域（北米、欧州、アジア、中南米、その他）、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分（微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿）、スクリーニング来院時の eGFR（25 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 45 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、45 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、60 mL/min/1.73 $m^2$ 以上）、心血管系疾患の既往の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

両試験ともに日本人集団では全体集団と比較して ARB の投与量が低い被験者の割合が高い傾向が示された。ARB の用量別の腎複合エンドポイント及び心血管複合エンドポイントの発現状況について、全体集団において ARB の用量別で腎複合エンドポイント及び心血管複合エンドポイントの群間差が大きく異なるといった傾向はみられなかった。なお、日本人集団ではイベント数が少なく、ARB の用量の違いが両エンドポイントの発現に及ぼす影響の検討には限界があるものの、試験 16244 と試験 17530 の間で共通するような影響はみられなかった。以上より、ARB の承認用量の国内外差によって生じたと推察

される試験 16244 及び試験 17530 における ARB の投与量の国内外差が本薬の有効性に与える影響は限定的と考える。

機構は、以下のように考える。SGLT2 阻害薬及び GLP-1 受容体作動薬の併用の影響について、試験 16244 及び試験 17530 ではいずれの薬剤の併用例も限られていたことから、本薬の腎複合エンドポイント及び心血管複合エンドポイントの発現抑制効果に及ぼす影響の検討は困難であるものの、試験 16244 及び試験 17530 の全体集団ではいずれの複合エンドポイントにおいても併用の有無により、両試験に共通した影響は認められなかったこと、本薬がこれらの薬剤とは異なる作用機序を有することを踏まえると、これらの薬剤を併用している患者において本薬の有効性が損なわれる懸念は示されていないと判断する。ARB の投与量の影響について、試験 16244 及び試験 17530 のいずれにおいても日本人集団では全体集団と比較して ARB の投与量（絶対値）が低かったものの、全体集団では各複合エンドポイントの発現抑制効果に ARB の投与量による影響は認められず、日本人集団での ARB の投与量別の複合エンドポイントのイベント発現状況も両試験で一貫した傾向は認められなかったことから、ARB の投与量の国内外差が本薬の有効性に及ぼす影響は限定的と考える。

### 7.R.3　安全性について

機構は、臨床試験での有害事象の発現状況及び以下の検討結果より、本薬の臨床使用における有用性を損なうほどの問題点は認められていないと判断する。以上より、「7.R.2　有効性について」の項で認められた本薬の有効性を踏まえると、2 型糖尿病を合併する CKD 患者における本薬の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

#### 7.R.3.1　高カリウム血症について

申請者は、本薬投与に伴う高カリウム血症のリスクについて、以下のように説明した。試験 16244 及び試験 17530 において治験薬投与下で発現した高カリウム血症関連事象[24)]の発現割合は表 49 及び 50 のとおりであった。

表 49　高カリウム血症関連事象及び血清カリウム高値の発現状況（試験 16244：安全性解析対象集団）

| | 全体集団 | | 日本人集団 | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ群 | 本薬群 | プラセボ群 | 本薬群 |
| すべての高カリウム血症関連事象 [a] | 9.0（255/2831） | 18.3（516/2827） | 12.7（26/205） | 17.8（37/208） |
| 治験薬と関連のある事象 | 4.8（135/2831） | 11.8（333/2827） | 2.9（6/205） | 9.6（20/208） |
| 重篤な事象 | 0.4（12/2831） | 1.6（44/2827） | 0（0/205） | 0.5（1/208） |
| 投与中止に至った事象 | 0.9（25/2831） | 2.3（64/2827） | 0（0/205） | 1.9（4/208） |
| 入院に至った事象 | 0.3（8/2831） | 1.4（40/2827） | 0（0/205） | 0.5（1/208） |
| 死亡に至った事象 | 0（0/2831） | 0（0/2827） | 0（0/205） | 0（0/208） |
| 血清カリウム値 5.5 mmol/L 超 [b] | 9.2（256/2775） | 21.4（597/2785） | 5.9（12/204） | 15.4（32/208） |
| 血清カリウム値 6.0 mmol/L 超 [c] | 1.4（38/2796） | 4.5（126/2802） | 0.5（1/204） | 3.8（8/208） |

発現割合%（発現例数/症例数）
a：MedDRA PT「高カリウム血症」「血中カリウム増加」
b：ベースライン時の血清カリウム値が 5.5 mmol/L 超の被験者は解析対象外とした。
c：ベースライン時の血清カリウム値が 6.0 mmol/L 超の被験者は解析対象外とした。

[24)] MedDRA PT「高カリウム血症」「血中カリウム増加」

表 50　高カリウム血症関連事象及び血清カリウム高値の発現状況（試験 17530：安全性解析対象集団）

| | 全体集団 | | 日本人集団 | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ群 | 本薬群 | プラセボ群 | 本薬群 |
| すべての高カリウム血症関連事象 [a] | 5.3（193/3658） | 10.8（396/3683） | 4.8（12/252） | 12.0（30/251） |
| 治験薬と関連のある事象 | 3.1（114/3658） | 6.5（240/3683） | 0.8（2/252） | 3.6（9/251） |
| 重篤な事象 | 0.1（4/3658） | 0.7（25/3683） | 0（0/252） | 0（0/251） |
| 投与中止に至った事象 | 0.4（13/3658） | 1.2（46/3683） | 0（0/252） | 0.8（2/251） |
| 入院に至った事象 | 0.1 未満（2/3658） | 0.6（21/3683） | 0（0/252） | 0（0/251） |
| 死亡に至った事象 | 0（0/3658） | 0（0/3683） | 0（0/252） | 0（0/251） |
| 血清カリウム値 5.5 mmol/L 超 [b] | 6.0（214/3595） | 13.2（478/3617） | 2.0（5/252） | 8.4（21/251） |
| 血清カリウム値 6.0 mmol/L 超 [c] | 1.2（42/3617） | 2.3（85/3637） | 0.4（1/252） | 2.0（5/251） |

発現割合%（発現例数/症例数）
a：MedDRA PT「高カリウム血症」「血中カリウム増加」
b：ベースライン時の血清カリウム値が 5.5 mmol/L 超の被験者は解析対象外とした。
c：ベースライン時の血清カリウム値が 6.0 mmol/L 超の被験者は解析対象外とした。

両試験ともに全体集団における本薬群の高カリウム血症関連事象の発現割合は、プラセボ群の約 2 倍であった。しかしながら、高カリウム血症関連事象の大部分は軽度又は中等度であり、試験終了時までに回復した。死亡に至った高カリウム血症関連事象は認められず、治験薬の投与中止又は入院に至った高カリウム血症関連事象の発現割合はプラセボ群より高かったものの、発現例数は少なかった。また、高カリウム血症に関連した重篤な心疾患（徐脈、心室性不整脈、心臓突然死）の発現割合については、表 51 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群で高くなかった。全体集団と日本人集団の高カリウム血症関連事象の発現状況に明らかな違いはなかった。以上より、試験 16244 及び試験 17530 で規定された方法と同様に血清カリウム値に基づき本薬の用量漸増や休薬を行うことにより、高カリウム血症のリスクは管理可能であると考えられる。

表 51　高カリウム血症に関連した重篤な心疾患の発現状況（試験 16244、試験 17530）

| | 試験 16244 | | 試験 17530 | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ群 | 本薬群 | プラセボ群 | 本薬群 |
| 徐脈 [a] | 0.9（25/2831） | 0.5（15/2827） | 0.8（29/3658） | 0.8（31/3683） |
| 心室性不整脈 [b] | 0.1 未満（1/2831） | 0（0/2827） | 0.1 未満（2/3658） | 0（0/3683） |
| 心臓突然死 [c] | 1.5（42/2841） | 1.2（35/2833） | 2.0（73/3666） | 1.4（53/3686） |

発現割合%（発現例数/症例数）
a：安全性解析対象集団、MedDRA PT「徐脈」
b：安全性解析対象集団、MedDRA PT「心室性不整脈」
c：FAS、有効性イベントとして集計された心臓突然死

機構は、高カリウム血症関連事象の発現リスクが高くなる患者背景について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。試験 16244 及び試験 17530 において高カリウム血症関連事象を発現した患者背景は、表 52 及び 53 のとおりであった。

表 52　高カリウム血症関連事象発現時の患者背景（試験 16244：安全性解析対象集団）

| | 高カリウム血症関連事象発現集団 | | 高カリウム血症関連事象非発現集団 | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ群（255 例） | 本薬群（516 例） | プラセボ群（2576 例） | 本薬群（2311 例 [a]） |
| ベースライン時血清カリウム値（mmol/L） | 4.56±0.41 | 4.52±0.44 | 4.36±0.46 | 4.34±0.45 |
| 事象発現時血清カリウム値（mmol/L） | 5.19±0.57（247 例） | 5.28±0.56（499 例） | － | － |
| ベースライン時 UACR（mg/g） | 1021.83±2.52 | 898.22±2.65 | 795.16±2.68 | 779.02±2.64 |
| 事象発現時 UACR（mg/g） | 1024.18±2.84（215 例） | 621.00±3.50（378 例） | － | － |
| ベースライン時 eGFR（mL/min/1.73 $m^2$） | 41.90±12.44 | 40.93±11.00 | 44.57±12.57 | 45.12±12.73 |
| 事象発現時 eGFR（mL/min/1.73 $m^2$） | 34.38±12.98（248 例） | 33.58±10.90（502 例） | － | － |

平均値±標準偏差
a：ベースライン時の UACR 算出時の母数は 2310 例（ベースライン時の UACR 値が欠測の被験者を除いた）

表 53　高カリウム血症関連事象発現時の患者背景（試験 17530：安全性解析対象集団）

| | 高カリウム血症関連事象発現集団 | | 高カリウム血症関連事象非発現集団 | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ群（193 例） | 本薬群（396 例） | プラセボ群（3463 例） | 本薬群（3287 例） |
| ベースライン時血清カリウム値（mmol/L） | 4.56±0.41 | 4.52±0.43 | 4.32±0.43 | 4.31±0.42 |
| 事象発現時血清カリウム値（mmol/L） | 5.09±0.59（190 例） | 5.20±0.58（383 例） | － | － |
| ベースライン時 UACR（mg/g） | 277.09±3.97 | 219.11±3.73 | 290.16±3.51 | 293.27±3.55 |
| 事象発現時 UACR（mg/g） | 296.33±5.53（156 例） | 123.92±4.68（310 例） | － | － |
| ベースライン時 eGFR（mL/min/1.73 $m^2$） | 58.06±20.78 | 56.18±19.31 | 68.57±21.64 | 69.03±21.50 |
| 事象発現時 eGFR（mL/min/1.73 $m^2$） | 48.29±19.75（191 例） | 46.27±17.28（388 例） | － | － |

平均値±標準偏差

試験 16244 において高カリウム血症関連事象を発現した集団は、非発現集団と比較してベースラインの血清カリウム値が高く、ベースラインの eGFR が低い傾向が認められた。また、高カリウム血症の既往歴を有していた集団における高カリウム血症関連事象の発現割合は、プラセボ群 15.5%（13/84 例）、本薬群 34.2%（25/73 例）であり、重篤な高カリウム血症関連事象の発現割合は、プラセボ群 2.4%（2/84 例）、本薬群 1.4%（1/73 例）であった。高カリウム血症の既往歴を有していなかった集団における高カリウム血症関連事象の発現割合は、プラセボ群 8.8%（242/2747 例）、本薬群 17.8%（491/2754 例）であり、重篤な高カリウム血症関連事象の発現割合は、プラセボ群 0.4%（10/2747 例）、本薬群 1.6%（43/2754 例）であった。

試験 17530 において高カリウム血症関連事象を発現した集団は、非発現集団と比較してベースラインの血清カリウム値が高く、eGFR が低い傾向が認められた。また、高カリウム血症の既往歴を有していた集団における高カリウム血症関連事象の発現割合は、プラセボ群 21.4%（6/28 例）、本薬群 46.2%（18/39 例）であり、重篤な高カリウム血症関連事象の発現割合は、プラセボ群では認められず、本薬群 5.1%（2/39 例）であった。高カリウム血症の既往歴を有していなかった集団における高カリウム血症関連事

象の発現割合は、プラセボ群 5.2%（187/3630 例）、本薬群 10.4%（378/3644 例）であり、重篤な高カリウム血症関連事象の発現割合は、プラセボ群 0.1%（4/3630 例）、本薬群 0.6%（23/3644 例）であった。

機構は、血清カリウム値の高い患者では本薬投与による高カリウム血症の発現リスクが高くなること、並びに試験 16244 及び試験 17530 では血清カリウム値 4.8 mmol/L 以下の患者を組み入れる規定であったことから、高カリウム血症の患者や血清カリウム値が 4.8 mmol/L 以上の患者を禁忌に設定する必要がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。試験 16244 及び試験 17530 における血清カリウム値に関する組入れの可否は、「スクリーニング時」の血清カリウム値に基づき判断され、「ベースライン時（割付時）」の血清カリウム値は考慮されなかった。結果的にベースライン時に血清カリウム値が 4.8 mmol/L を超えていた被験者の割合は、試験 16244 でプラセボ群 13.5%（382/2831 例）、本薬群 13.7%（387/2827 例）であり、試験 17530 でプラセボ群 10.2%（373/3658 例）、本薬群 10.6%（389/3683 例）であった。また、ベースライン時の血清カリウム値の最大値は、試験 16244 でプラセボ群 6.9 mmol/L、本薬群 6.2 mmol/L、であり、試験 17530 でプラセボ群 6.1 mmol/L、本薬群 6.3 mmol/L であった。治験薬投与下で発現した高カリウム血症関連事象の発現割合のベースライン時の血清カリウム値別の部分集団解析の結果は、表 54 及び 55 のとおりであった。

表 54　全体集団におけるベースライン時の血清カリウム値別の高カリウム血症関連事象の発現状況（試験 16244：安全性解析対象集団）

| ベースライン時の血清カリウム値（mmol/L） | | プラセボ群 | 本薬群 |
|---|---|---|---|
| 4.5 以下 | すべての高カリウム血症関連事象 [a] | 6.7（125/1858） | 15.1（283/1879） |
| | 治験薬と関連のある事象 | 3.5（65/1858） | 9.3（175/1879） |
| | 投与中止に至った事象 | 0.5（10/1858） | 1.4（27/1879） |
| | 重篤な高カリウム事象 | 0.3（5/1858） | 1.5（28/1879） |
| | 入院に至った事象 | 0.2（3/1858） | 1.3（25/1879） |
| | 死亡に至った事象 | 0（0/1858） | 0（0/1879） |
| 4.5 超 4.8 以下 | すべての高カリウム血症関連事象 [a] | 12.7（75/591） | 21.6（121/561） |
| | 治験薬と関連のある事象 | 5.9（35/591） | 14.6（82/561） |
| | 投与中止に至った事象 | 1.4（8/591） | 3.6（20/561） |
| | 重篤な高カリウム事象 | 0.7（4/591） | 1.6（9/561） |
| | 入院に至った事象 | 0.5（3/591） | 1.4（8/561） |
| | 死亡に至った事象 | 0（0/591） | 0（0/561） |
| 4.8 超 5.0 以下 | すべての高カリウム血症関連事象 [a] | 13.8（26/188） | 26.2（50/191） |
| | 治験薬と関連のある事象 | 9.6（18/188） | 20.9（40/191） |
| | 投与中止に至った事象 | 1.6（3/188） | 4.2（8/191） |
| | 重篤な高カリウム事象 | 0.5（1/188） | 2.1（4/191） |
| | 入院に至った事象 | 0（0/188） | 2.1（4/191） |
| | 死亡に至った事象 | 0（0/188） | 0（0/191） |
| 5.0 超 | すべての高カリウム血症関連事象 [a] | 14.9（29/194） | 31.6（62/196） |
| | 治験薬と関連のある事象 | 8.8（17/194） | 18.4（36/196） |
| | 投与中止に至った事象 | 2.1（4/194） | 4.6（9/196） |
| | 重篤な高カリウム事象 | 1.0（2/194） | 1.5（3/196） |
| | 入院に至った事象 | 1.0（2/194） | 1.5（3/196） |
| | 死亡に至った事象 | 0（0/194） | 0（0/196） |

発現割合%（発現例数/症例数）
a：MedDRA PT「高カリウム血症」「血中カリウム増加」

表 55　全体集団におけるベースライン時の血清カリウム値別の高カリウム血症関連事象の発現状況
（試験 17530：安全性解析対象集団）

| ベースライン時の血清カリウム値（mmol/L） | | プラセボ群 | 本薬群 |
|---|---|---|---|
| 4.5 以下 | すべての高カリウム血症関連事象 [a] | 3.6（93/2608） | 7.9（208/2643） |
| | 治験薬と関連のある事象 | 2.1（54/2608） | 4.5（120/2643） |
| | 投与中止に至った事象 | 0.1 未満（1/2608） | 0.9（24/2643） |
| | 重篤な高カリウム事象 | 0（0/2608） | 0.6（16/2643） |
| | 入院に至った事象 | 0（0/2608） | 0.6（15/2643） |
| | 死亡に至った事象 | 0（0/2608） | 0（0/2643） |
| 4.5 超 4.8 以下 | すべての高カリウム血症関連事象 [a] | 8.6（58/675） | 15.8（103/651） |
| | 治験薬と関連のある事象 | 4.9（33/675） | 10.4（68/651） |
| | 投与中止に至った事象 | 0.7（5/675） | 1.7（11/651） |
| | 重篤な高カリウム事象 | 0.4（3/675） | 1.2（8/651） |
| | 入院に至った事象 | 0.1（1/675） | 0.8（5/651） |
| | 死亡に至った事象 | 0（0/675） | 0（0/651） |
| 4.8 超 5.0 以下 | すべての高カリウム血症関連事象 [a] | 12.3（25/203） | 21.1（47/223） |
| | 治験薬と関連のある事象 | 7.4（15/203） | 13.0（29/223） |
| | 投与中止に至った事象 | 2.0（4/203） | 1.3（3/223） |
| | 重篤な高カリウム事象 | 0.5（1/203） | 0.4（1/223） |
| | 入院に至った事象 | 0.5（1/203） | 0.4（1/223） |
| | 死亡に至った事象 | 0（0/203） | 0（0/223） |
| 5.0 超 | すべての高カリウム血症関連事象 [a] | 10.0（17/170） | 22.9（38/166） |
| | 治験薬と関連のある事象 | 7.1（12/170） | 13.9（23/166） |
| | 投与中止に至った事象 | 1.8（3/170） | 4.8（8/166） |
| | 重篤な高カリウム事象 | 0（0/170） | 0（0/166） |
| | 入院に至った事象 | 0（0/170） | 0（0/166） |
| | 死亡に至った事象 | 0（0/170） | 0（0/166） |

発現割合%（発現例数/症例数）
a：MedDRA PT「高カリウム血症」「血中カリウム増加」

両試験ともに、両投与群においてベースライン時の血清カリウム値が高いほど高カリウム血症関連事象及び治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は高くなる傾向が認められたが、重篤な事象及び入院に至った事象の発現割合は、ベースライン時の血清カリウム値が 4.5 mmol/L 以下の部分集団と比較して、4.5 mmol/L 超の各部分集団でも高くなる傾向は認められなかった。以上より、血清カリウム値が 4.8 又は 5.0 mmol/L を超えているような患者を禁忌とする必要まではないものの、血清カリウム値が 5.0 mmol/L を超えているような患者は高カリウム血症の発現リスクがより高まるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合のみ投与を開始する旨の注意喚起を行うことが適切と考える。なお、血清カリウム値が 4.8 超 5.0 mmol/L 以下の患者に関する注意喚起は後述する。

機構は、本薬投与開始後の血清カリウム値の最初の測定タイミングの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。2 型糖尿病患者を有する糖尿病性腎症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（試験 16243）では、治験薬投与開始 7 日後を最初の血清カリウム値の測定時点とした。821 例に本薬が投与された結果、本薬群において投与開始から最初の 30 日間で 2 例に高カリウム血症関連事象の発現が認められ（それぞれ治験薬投与開始 3 及び 29 日後に発現）、1 例目は軽度であり投与中止 3 日後に回復し、2 例目は中等度であり投与中止 24 日後に回復した。試験 16243 と同様のデザインで実施した国内第Ⅱ相試験（試験 16816）では、試験期間を通じて高カリウム血症関連事象の発現は認められなかった。以上の国内外の第Ⅱ相試験の結果に基づき、試験 16244 及び試験 17530 では治験薬投与開始 30

日後を初回の血清カリウム値の測定時点とした。試験 16244 では 2827 例に本薬が投与された結果、本薬群において投与開始から最初の 30 日間で 55 例（試験期間全体の発現例の 10.7%）に高カリウム血症関連事象の発現が認められたが、プラセボ群の 24 例（試験期間全体の発現例の 9.4%）と比較しても、投与開始から最初の 30 日間に高い割合で発現しているわけではなく、試験期間を通じて認められた。本薬群において投与開始から最初の 30 日間で 3 例に重篤な高カリウム血症の発現が認められたが（それぞれ治験薬投与開始 5、29 及び 30 日後に発現）、いずれも投与中止 2～3 日後には軽快又は回復した。試験 17530 では 3683 例に本薬が投与された結果、本薬群において投与開始から最初の 30 日間で 35 例（試験期間全体の発現例の 8.8%）に高カリウム血症関連事象の発現が認められたが、プラセボ群の 14 例（試験期間全体の発現例の 7.3%）と比較しても、投与開始から最初の 30 日間に高い割合で発現しているわけではなく、試験期間を通じて認められた。本薬群において投与開始から最初の 30 日間で 1 例に重篤な高カリウム血症の発現が認められたが（治験薬投与開始 30 日後に発現）、投与中止 7 日後には回復した。したがって、投与開始後早期（30 日以内）の高カリウム血症の発現リスクがそれ以降と比べて明らかに高い傾向は認められず、血清カリウムの最初の測定を行うタイミングとしては試験 16244 及び試験 17530 の規定と同様に投与開始 30 日後が適切と考える。一方で、高カリウム血症の発現リスクの高い患者に関して、投与開始時の血清カリウム値が 4.8 mmol/L 超の患者を含む高カリウム血症の発現リスクが高い患者（eGFR 低値、血清カリウム高値、高カリウム血症の既往歴がある等）では、より頻回に血清カリウム値を測定する旨の注意喚起を行うことで、適切な頻度での血清カリウム値の管理が可能と考える。

機構は、以下のように考える。高カリウム血症は、本薬の作用機序から想定され、臨床的に重篤な転帰に直結する可能性のある事象であることから、試験 16244 及び試験 17530 の規定に沿った血清カリウム値の測定と用法・用量の調節を行いつつ、血清カリウム値の増加に十分注意する必要がある。特に、eGFR 低値、血清カリウム高値、高カリウム血症の既往歴がある患者では、高カリウム血症の発現割合が高くなる傾向が示されていることから、本薬投与の必要性を慎重に検討した上で、本薬を投与する場合には、血清カリウム値をより頻回に測定し、血清カリウム値が増加した場合は本薬の減量、中止等が速やかに行えるよう管理する必要がある。両試験に組み入れられた患者の血清カリウム値のベースラインの範囲、ベースラインの血清カリウム値別の高カリウム血症関連事象の発現状況を踏まえると、血清カリウム値が 4.8 超 5.0 mmol/L 以下及び 5.0 mmol/L 超の高カリウム血症の患者で、臨床上許容できない安全性の懸念は示されていないと判断する。したがって、血清カリウム値の測定等を含め、注意喚起に沿った適切な管理を行った上であれば、試験 16244 及び試験 17530 の選択基準を上回る血清カリウム値が 4.8 超 5.0 mmol/L 以下の高カリウム血症患者も投与可能と判断する。また、本邦既承認の他の MR 拮抗薬（承認効能・効果は高血圧症等）では禁忌とされている血清カリウム値が 5.0 mmol/L 超の高カリウム血症の患者においても、投与経験は限られているものの、重篤な事象及び入院に至った事象の発現状況を踏まえると、当該患者への投与を一律禁止とまではせず、リスクとベネフィットを勘案した上で投与することは可能と判断する。なお、両試験において、高カリウム血症関連事象の発現は投与初期に限らず、試験期間中で認められていたことから、本薬投与中は、投与開始初期のみならず、維持用量決定後においても定期的に血清カリウム値の測定を行うことが重要である。以上より、申請者が提示した添付文書における血清カリウム値の測定や血清カリウム値に基づく用量調節の規定、並びに高カリウム血症に関する注意喚起の内容は概ね妥当と考えるが、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

**7.R.3.2　カリウム保持性利尿薬との併用について**

機構は、試験 16244 及び試験 17530 ではカリウム保持性利尿剤を投与中の患者が除外され、試験実施期間中の併用も禁止されていたことを踏まえ、本薬と既承認のカリウム保持性利尿薬の併用の可否について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。試験 16244 及び試験 17530 では、一部の被験者で試験実施期間中にカリウム保持性利尿薬（amiloride 及びトリアムテレン）が投与された。試験 16244 では本薬群で 6 例認められ、うち 1 例で併用後に高カリウム血症を 2 回発現した。当該患者は、73 歳女性で、ベースライン時の血清カリウム値及び eGFR はそれぞれ 4.4 mmol/L 及び 44.5 mL/min/1.73 $m^2$ であり、試験期間中に amiloride の投与を開始して 7 日後に軽度の高カリウム血症（5.5 mmol/L）が発現し、本薬の投与を中断したが、amiloride の投与は継続した。その後、本薬の投与は中断していたものの、高度の高カリウム血症（6.6 mmol/L）が発現し、amiloride の投与中断 9 日後に回復し、その約 2 カ月後に本薬の投与を再開した。試験 17530 では本薬群で 10 例認められ、うち 2 例で併用期間中又は併用後に高カリウム血症が発現した。1 例目は 56 歳女性で、ベースライン時の血清カリウム値及び eGFR はそれぞれ 4.2 mmol/L 及び 41.2 mL/min/1.73 $m^2$ であり、試験開始前からトリアムテレンが投与されており、本薬投与開始 1 年 6 カ月後にトリアムテレンを中止し、その 3 カ月後に軽度の高カリウム血症（5.3 mmol/L）が発現したが、本薬の投与中断 5 日後に回復した。2 例目は 76 歳男性で、ベースライン時の血清カリウム値及び eGFR はそれぞれ 4.3 mmol/L 及び 52.0 mL/min/1.73 $m^2$ であり、試験期間中に amiloride の投与を開始して 16 日後に軽度の高カリウム血症（6.0 mmol/L）が発現し、本薬の投与中断から 20 日後（amiloride の投与中断からは 21 日後）に回復した。その他の患者では、カリウム保持性利尿薬の併用による高カリウム血症関連事象[24)] の発現は認められなかった。実臨床では、2 型糖尿病を合併する CKD 患者は低カリウム血症を合併する可能性があり、そのような患者では、カリウム保持性利尿薬が使用される場合がある。カリウム保持性利尿薬と本薬の併用は高カリウム血症発現のリスクを高めるため一般的には避けるべきだが、血清カリウム値が低く、高カリウム血症の発現リスクが低い患者においては、医師による血清カリウム値等の適切なモニタリング下で、カリウム保持性利尿薬と本薬の併用は許容できると考える。

以上より、カリウム保持性利尿薬については、期待されるベネフィットがリスクを上回ると医師が判断できる患者がいる可能性があるため、併用禁忌に設定するのではなく、併用注意において治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用を行う旨注意喚起することが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。実臨床において、既承認のカリウム保持性利尿薬を投与中の CKD 患者が本薬を開始する場合、本薬の作用による血清カリウム値の保持も考慮して、併用ではなく当該薬剤から本薬に切り替えて使用することが想定される。一方で、体液管理のためのループ利尿薬の使用等による低カリウム血症の既往があり、その予防のためにカリウム保持性利尿薬を使用している患者では、本薬へ切り替えることによって維持していた血清カリウム値を保持できなくなる可能性もある。本薬とカリウム保持性利尿薬を併用したときの安全性情報は極めて限られているものの、試験 16244 及び試験 17530 で認められた併用例の情報から、血清カリウム値に関して厳格なモニタリングを行い、血清カリウム値に応じた適切な対応をとるのであれば、カリウム保持性利尿薬と本薬の併用を禁忌とする必要まではないと考える。一方で、併用により高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがあることから、治療上必要な場合のみ併用を考慮し、併用する場合は血清カリウム値をより頻回に測定する等患者の状

態を慎重に観察する必要がある旨注意喚起する必要があると判断するが、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.3.3　血圧低下について

機構は、本薬の作用機序から血圧低下リスクが想定されることから、当該注意喚起の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。試験 16244 及び試験 17530 におけるベースライン時の収縮期血圧値別の治験薬投与下で発現した血圧低下関連事象[25] の発現割合は、表 56 及び 57 のとおりであった。

表 56　全体集団におけるベースライン時の収縮期血圧値別の血圧低下関連事象の発現状況
（試験 16244：安全性解析対象集団）

| | 収縮期血圧値 100 mmHg 未満 | | 収縮期血圧値 100 以上 130 mmHg 未満 | | 収縮期血圧値 130 以上 160 mmHg 未満 | | 収縮期血圧値 160 mmHg 以上 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ群（16 例） | 本薬群（9 例） | プラセボ群（761 例） | 本薬群（779 例） | プラセボ群（1916 例） | 本薬群（1897 例） | プラセボ群（138 例） | 本薬群（141 例） |
| すべての血圧低下関連事象 [a] | 12.5（2） | 11.1（1） | 6.0（46） | 8.9（69） | 3.0（57） | 3.9（74） | 2.2（3） | 3.5（5） |
| 投与中止に至った事象 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0.1（1） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 重篤な事象 | 0（0） | 0（0） | 0.3（2） | 0.5（4） | 0.2（4） | 0.4（7） | 0（0） | 0（0） |
| 入院に至った事象 | 0（0） | 0（0） | 0.3（2） | 0.4（3） | 0.2（4） | 0.4（7） | 0（0） | 0（0） |
| 死亡に至った事象 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |

発現割合%（発現例数）
a：MedDRA PT「血圧低下」「低血圧」「起立性低血圧」

表 57　全体集団におけるベースライン時の収縮期血圧値別の血圧低下関連事象の発現状況
（試験 17530：安全性解析対象集団）

| | 収縮期血圧値 100 mmHg 未満 | | 収縮期血圧値 100 以上 130 mmHg 未満 | | 収縮期血圧値 130 以上 160 mmHg 未満 | | 収縮期血圧値 160 mmHg 以上 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ群（26 例） | 本薬群（14 例） | プラセボ群（1168 例） | 本薬群（1173 例） | プラセボ群（2351 例） | 本薬群（2389 例） | プラセボ群（113 例） | 本薬群（107 例） |
| すべての血圧低下関連事象 [a] | 34.6（9） | 28.6（4） | 4.5（53） | 7.5（88） | 2.0（48） | 3.8（91） | 4.4（5） | 5.6（6） |
| 投与中止に至った事象 | 0（0） | 7.1（1） | 0（0） | 0（0） | 0.1 未満（1） | 0.1 未満（1） | 0（0） | 0（0） |
| 重篤な事象 | 0（0） | 0（0） | 0.2（2） | 0（0） | 0（0） | 0.1（3） | 1.8（2） | 0（0） |
| 入院に至った事象 | 0（0） | 0（0） | 0.2（2） | 0（0） | 0（0） | 0.1（3） | 1.8（2） | 0（0） |
| 死亡に至った事象 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |

発現割合%（発現例数）
a：MedDRA PT「血圧低下」「低血圧」「起立性低血圧」

両試験ともに、ベースライン時の収縮期血圧によらずプラセボ群に比べ本薬群で発現割合が高く、ベースライン時の収縮期血圧が低いほど両群ともに血圧低下関連事象の発現割合が高い傾向であった。また、ベースライン時の拡張期血圧値別の検討においても同様の傾向が認められた。しかしながら、死亡に至った血圧低下関連事象は認められず、大部分が非重篤、重症度は軽度又は中等度であった。重篤な事象のうち試験 16244 の 3 例は治験薬との因果関係ありと判断されたものの、いずれも治験薬の投与中

[25] MedDRA PT「血圧低下」「低血圧」「起立性低血圧」

止後に回復した。試験 16244 で本薬群 1 例、試験 17530 で本薬群 2 例に治験薬と因果関係のある投与中止に至った事象が認められたが、いずれも重症度は軽度又は中等度であった。また、ベースライン時の血圧値を含め、血圧低下関連事象を発現した被験者に特徴的な背景は認められなかった。以上より、低血圧及び過度の降圧に関する安全性に大きな懸念はなく、注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。本薬の作用機序から血圧が低下することが想定され、臨床試験における血圧低下関連事象の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で高い傾向であったことを踏まえると、本薬投与時には血圧低下に注意する必要がある。一方で、臨床試験で認められた事象の重篤性や転帰等を踏まえると、一般的な降圧作用を有する薬剤と同様の注意喚起を行った上であれば、これらのリスクは管理可能であり、得られる有効性を考慮すれば臨床的に許容できると考える。なお、「7.R.4　腎機能別の有効性及び安全性について」で後述するように試験 17530 ではベースライン時の eGFR が低値であるほど血圧低下関連事象の発現割合が高くなる傾向が認められたが、eGFR が 25 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の患者では本薬投与の適否を慎重に判断する旨を注意喚起することを考慮すると、腎機能障害患者における血圧低下に関する追加の注意喚起は不要と考える。

**7.R.3.4　肝機能障害患者への本薬の投与について**

申請者は、肝機能障害患者への本薬の投与について、以下のように説明した。軽度の肝機能障害被験者の AUC 及び $C_{max}$ は正常肝機能被験者と大きな違いは認められず、中等度の肝機能障害では AUC は正常肝機能被験者と比較して 1.38 倍であったが、$C_{max}$ は大きな違いは認められなかった（「6.R.2　肝機能障害患者における本薬の曝露量の変動について」の項参照）。正常肝機能被験者と軽度の肝機能障害患者では曝露量の大きな違いは認められなかったことから、試験 16244 及び試験 17530 における正常肝機能被験者を含む Child-Pugh 分類 A と推定された[26)]被験者の部分集団並びに Child-Pugh 分類 B と推定された[27)]及び確定した[28)]被験者を合わせた部分集団における治験薬投与下で発現した主な有害事象と高カリウム血症関連事象[24)]の発現状況を検討した（表 58 及び 59）。

[26)] ベースライン時の血清総ビリルビン 2 mg/dL 未満かつ血清アルブミン 3.5 g/dL 超の被験者。

[27)] 以下の①～②のいずれかに該当する被験者。①ベースライン時の血清総ビリルビン 2～3 mg/dL かつ血清アルブミン 3.5 g/dL 超、②ベースライン時の血清総ビリルビン 2 mg/dL 未満かつ血清アルブミン 2.8～3.5 g/dL の被験者。

[28)] 以下の①～③のいずれかに該当する被験者。①ベースライン時の血清総ビリルビン 2 mg/dL 未満かつ血清アルブミン 2.8 g/dL 未満、②ベースライン時の血清総ビリルビン 2～3 mg/dL かつ血清アルブミン 3.5 g/dL 以下、③ベースライン時の血清総ビリルビン 3 mg/dL 超の被験者。

表 58　肝機能障害別の有害事象及び高カリウム血症関連事象の発現状況
（試験 16244、安全性解析対象集団）

| | 推定 Child-Pugh 分類 A（肝機能正常を含む） | | 推定又は確定 Child-Pugh 分類 B | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ群（2662 例） | 本薬群（2659 例） | プラセボ群 [b]（169 例） | 本薬群 [c]（168 例） |
| すべての有害事象 | 87.5（2329） | 87.3（2322） | 88.2（149） | 86.9（146） |
| 投与中止に至った事象 | 5.7（153） | 7.1（190） | 8.9（15） | 10.1（17） |
| 重篤な事象 | 33.7（897） | 31.1（828） | 43.8（74） | 44.0（74） |
| 治験薬と関連のある重篤な事象 | 1.2（31） | 1.7（45） | 1.8（3） | 1.8（3） |
| 投与中止に至った重篤な事象 | 2.6（70） | 2.6（68） | 4.7（8） | 4.2（7） |
| 死亡に至った事象 | 1.7（46） | 1.1（29） | 3.0（5） | 1.2（2） |
| 高カリウム血症関連事象 [a] | 8.6（228） | 17.8（473） | 16.0（27） | 25.6（43） |
| 入院に至った高カリウム血症関連事象 | 0.3（7） | 1.5（39） | 0.6（1） | 0.6（1） |
| 投与中止に至った高カリウム血症関連事象 | 0.9（23） | 2.3（61） | 1.2（2） | 1.8（3） |

発現割合%（発現例数）
a：MedDRA PT「高カリウム血症」「血中カリウム増加」
b：Child-Pugh 分類 B と推定された被験者 164 例及び Child-Pugh 分類 B と確定した被験者 5 例の合算。
c：Child-Pugh 分類 B と推定された被験者 164 例及び Child-Pugh 分類 B と確定した被験者 4 例の合算。

表 59　肝機能障害別の有害事象及び高カリウム血症関連事象の発現状況
（試験 17530、安全性解析対象集団）

| | 推定 Child-Pugh 分類 A（肝機能正常を含む） | | 推定又は確定 Child-Pugh 分類 B | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ群（3566 例） | 本薬群（3597 例） | プラセボ群 [b]（90 例） | 本薬群 [c]（84 例） |
| すべての有害事象 | 85.5（3049） | 85.0（3057） | 87.8（79） | 89.3（75） |
| 投与中止に至った事象 | 4.9（173） | 5.6（202） | 11.1（10） | 6.0（5） |
| 重篤な事象 | 32.9（1174） | 31.4（1128） | 45.6（41） | 34.5（29） |
| 治験薬と関連のある重篤な事象 | 0.8（27） | 0.9（34） | 0（0） | 1.2（1） |
| 投与中止に至った重篤な事象 | 2.0（72） | 1.9（67） | 4.4（4） | 3.6（3） |
| 死亡に至った事象 | 2.7（98） | 2.1（76） | 2.2（2） | 3.6（3） |
| 高カリウム血症関連事象 [a] | 5.0（179） | 10.7（386） | 15.6（14） | 11.9（10） |
| 入院に至った高カリウム血症関連事象 | 0.1 未満（2） | 0.6（20） | 0（0） | 1.2（1） |
| 投与中止に至った高カリウム血症関連事象 | 0.3（11） | 1.2（44） | 2.2（2） | 2.4（2） |

発現割合%（発現例数）
a：MedDRA PT「高カリウム血症」「血中カリウム増加」
b：Child-Pugh 分類 B と推定された被験者 88 例及び Child-Pugh 分類 B と確定した被験者 2 例の合算。
c：Child-Pugh 分類 B と推定された被験者 82 例及び Child-Pugh 分類 B と確定した被験者 2 例の合算。

両試験ともに、本薬群及びプラセボ群ともに肝機能正常を含む Child-Pugh 分類 A と推定された被験者の部分集団におけるすべての有害事象の発現割合は、Child-Pugh 分類 B と推定された及び確定した被験者を合わせた部分集団と同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は、肝機能正常を含む Child-Pugh 分類 A と推定された被験者の部分集団と比較して Child-Pugh 分類 B と推定された及び確定した被験者を合わせた部分集団で高かったが、本薬群及びプラセボ群のいずれにおいても認められた。

以上より、軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）を有する患者における用量調節の必要はないと考える。一方で、中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する患者では、本薬の曝露量の増加の程度と、肝機能正常及び軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）を有する患者と比較して高カリウム血症関連事象の発現割合が高い傾向が認められていることを考慮すると、用量調節の必要まではないものの、

より頻回に血清カリウム値を測定する旨注意喚起することとした。なお、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者に対する投与は避けるべきであり、添付文書において本薬の投与を避ける旨注意喚起することとした（「6.R.2　肝機能障害患者における本薬の曝露量の変動について」の項参照）。

機構は、以下のように考える。軽度及び中等度の肝機能障害患者については、試験 16244 及び試験 17530 に一定数組み入れられ、これらの患者において本薬群とプラセボ群の有害事象の発現状況に大きな差が認められなかったこと、及び中等度の肝機能障害患者における本薬の曝露量の増加の程度を考慮すると、軽度及び中等度肝障害患者において本薬の減量を考慮する必要はないと判断する。一方で、高カリウム血症関連事象の発現割合は本薬の用量依存的に増加する傾向があり、表 58 及び 59 の結果から、中等度の肝機能障害患者では、肝機能正常及び軽度の肝機能障害と比較して高カリウム血症関連事象の発現割合が増加する可能性が示唆されていることから、中等度の肝機能障害患者ではより頻回に血清カリウム値を測定する旨注意喚起するとした申請者の対応は妥当と考える。重度肝機能障害患者においては、①本薬を投与した経験がなく、本薬の曝露量の増加の程度が不明であること、②全身状態が極めて悪く、加えて腹水等の治療のためカリウム保持性利尿薬等が投与される可能性があり、本薬投与により高カリウム血症のリスクが更に高くなると考えられること、③本薬 10 mg 1 日 1 回投与よりも低用量で開始した場合の有効性及び安全性が検討されておらず、当該患者に対して推奨される開始用法・用量の設定が困難であることから、本薬の投与は禁忌とすることが妥当と判断する。肝機能障害患者に対する本薬の注意喚起については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.4　腎機能別の有効性及び安全性について

申請者は、腎機能別の本薬の有効性について、以下のように説明した。試験 16244 及び試験 17530 における腎機能別の腎複合エンドポイント及び心血管複合エンドポイントの発現状況は、表 60～63 のとおりであった。なお、両試験ともに、スクリーニング時の eGFR が 25 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の患者は試験から除外されていたが、ベースライン時の eGFR が 25 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の患者が、試験 16244 でプラセボ群 69 例、本薬群 66 例、試験 17530 でプラセボ群 12 例、本薬群 15 例組み入れられたため、当該患者も検討対象とした。ベースライン時の eGFR の最低値は、試験 16244 ではプラセボ群及び本薬群のいずれも 15.8 mL/min/1.73 $m^2$ で、試験 17530 ではプラセボ群で 17.6 mL/min/1.73 $m^2$、本薬群で 17.3 mL/min/1.73 $m^2$ であった。

表 60　腎機能別の腎複合エンドポイントの発現状況（試験 16244：FAS）

| ベースライン時の eGFR（mL/min/1.73 m²） | 全体集団 | | | 日本人集団 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 25 未満 | プラセボ群（69 例） | 本薬群（66 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] | プラセボ群（5 例） | 本薬群（3 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] |
| 腎複合エンドポイント（初回） | 33.3（23） | 27.3（18） | 0.88［0.48, 1.64］ | 20.0（1） | 33.3（1） | 1.89［0.12, 30.5］ |
| 腎不全 | 33.3（23） | 27.3（18） | － | 20.0（1） | 33.3（1） | － |
| eGFR がベースラインから 40%以上低下の持続 | 23.2（16） | 15.2（10） | － | 20.0（1） | 33.3（1） | － |
| 25 以上 45 未満 | プラセボ群（1505 例） | 本薬群（1476 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] | プラセボ群（116 例） | 本薬群（106 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] |
| 腎複合エンドポイント（初回） | 22.5（339） | 20.0（295） | 0.86［0.73, 1.00］ | 24.1（28） | 21.7（23） | 0.84［0.48, 1.46］ |
| 腎不全 | 12.0（180） | 11.1（164） | － | 11.2（13） | 13.2（14） | － |
| eGFR がベースラインから 40%以上低下の持続 | 21.7（326） | 18.9（279） | － | 23.3（27） | 21.7（23） | － |
| 45 以上 60 未満 | プラセボ群（928 例） | 本薬群（972 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] | プラセボ群（63 例） | 本薬群（82 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] |
| 腎複合エンドポイント（初回） | 18.1（168） | 14.2（138） | 0.77［0.61, 0.96］ | 15.9（10） | 18.3（15） | 0.85［0.38, 1.93］ |
| 腎不全 | 2.7（25） | 2.3（22） | － | 1.6（1） | 7.3（6） | － |
| eGFR がベースラインから 40%以上低下の持続 | 17.9（166） | 14.1（137） | － | 15.9（10） | 18.3（15） | － |
| 60 以上 | プラセボ群（338 例） | 本薬群（318 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] | プラセボ群（23 例） | 本薬群（17 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] |
| 腎複合エンドポイント（初回） | 20.7（70） | 16.7（53） | 0.78［0.55, 1.12］ | 21.7（5） | 17.6（3） | 1.18［0.27, 5.11］ |
| 腎不全 | 2.1（7） | 1.3（4） | － | 0（0） | 0（0） | － |
| eGFR がベースラインから 40%以上低下の持続 | 20.4（69） | 16.7（53） | － | 21.7（5） | 17.6（3） | － |

発現割合%（例数）、－：算出していない。腎複合エンドポイントの構成要素のうち、腎臓死は全体集団でプラセボ群 2 例及び本薬群 2 例のみの発現のため省略した。

a：投与群を因子とし、地域（北米、欧州、アジア、中南米、その他）、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分（微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿）、スクリーニング来院時の eGFR（25 mL/min/1.73 m² 以上 45 mL/min/1.73 m² 未満、45 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73m² 未満、60 mL/min/1.73 m² 以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

表 61　腎機能別の腎複合エンドポイントの発現状況（試験 17530：FAS）

| ベースライン時の eGFR（mL/min/1.73 m²） | 全体集団 | | | 日本人集団 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 25 未満 | プラセボ群（12 例） | 本薬群（15 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] | プラセボ群（1 例） | 本薬群（1 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] |
| 腎複合エンドポイント（初回） | 0（0） | 13.3（2） | － | 0（0） | 0（0） | － |
| 腎不全 | 0（0） | 13.3（2） | － | 0（0） | 0（0） | － |
| eGFR がベースラインから 40%以上低下の持続 | 0（0） | 0（0） | － | 0（0） | 0（0） | － |
| 25 以上 45 未満 | プラセボ群（610 例） | 本薬群（641 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] | プラセボ群（37 例） | 本薬群（36 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] |
| 腎複合エンドポイント（初回） | 8.4（51） | 7.8（50） | 0.92［0.62, 1.37］ | 8.1（3） | 8.3（3） | 1.00［0.20, 5.08］ |
| 腎不全 | 3.4（21） | 2.5（16） | － | 0（0） | 5.6（2） | － |
| eGFR がベースラインから 40%以上低下の持続 | 7.9（48） | 7.0（45） | － | 8.1（3） | 8.3（3） | － |
| 45 以上 60 未満 | プラセボ群（789 例） | 本薬群（745 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] | プラセボ群（75 例） | 本薬群（67 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] |
| 腎複合エンドポイント（初回） | 8.5（67） | 9.8（73） | 1.25［0.88, 1.77］ | 1.3（1） | 9.0（6） | 5.33［0.64, 44.3］ |
| 腎不全 | 0.8（6） | 0.9（7） | － | 0（0） | 1.5（1） | － |
| eGFR がベースラインから 40%以上低下の持続 | 8.4（66） | 9.4（70） | － | 1.3（1） | 9.0（6） | － |
| 60 以上 90 未満 | プラセボ群（1600 例） | 本薬群（1631 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] | プラセボ群（137 例） | 本薬群（141 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] |
| 腎複合エンドポイント（初回） | 13.4（214） | 10.8（176） | 0.80［0.65, 0.98］ | 10.9（15） | 8.5（12） | 0.80［0.37, 1.71］ |
| 腎不全 | 1.7（27） | 1.2（19） | － | 0.7（1） | 0.7（1） | － |
| eGFR がベースラインから 40%以上低下の持続 | 13.1（209） | 10.7（174） | － | 10.9（15） | 8.5（12） | － |
| 90 以上 | プラセボ群（654 例） | 本薬群（654 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] | プラセボ群（3 例） | 本薬群（5 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] |
| 腎複合エンドポイント（初回） | 9.6（63） | 7.5（49） | 0.78［0.53, 1.14］ | 0（0） | 20.0（1） | － |
| 腎不全 | 1.2（8） | 0.3（2） | － | 0（0） | 0（0） | － |
| eGFR がベースラインから 40%以上低下の持続 | 9.5（62） | 7.5（49） | － | 0（0） | 20.0（1） | － |

発現割合%（例数）、－：算出していない。腎複合エンドポイントの構成要素のうち、腎臓死は全体集団でプラセボ群 2 例のみの発現のため省略した。

a：投与群を因子とし、地域（北米、欧州、アジア、中南米、その他）、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分（微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿）、スクリーニング来院時の eGFR（25 mL/min/1.73 m² 以上 45 mL/min/1.73 m² 未満、45 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満、60 mL/min/1.73 m² 以上）、心血管系疾患の既往の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

表 62　腎機能別の心血管複合エンドポイントの発現状況（試験 16244：FAS）

| ベースライン時の eGFR（mL/min/1.73 $m^2$） | 全体集団 | | | 日本人集団 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 25 未満 | プラセボ群（69 例） | 本薬群（66 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] | プラセボ群（5 例） | 本薬群（3 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] |
| 心血管複合エンドポイント（初回） | 27.5（19） | 12.1（8） | 0.40［0.18, 0.92］ | 40.0（2） | 0（0） | － |
| 心血管死 | 14.5（10） | 7.6（5） | － | 20.0（1） | 0（0） | － |
| 非致死的心筋梗塞 | 0（0） | 3.0（2） | － | 0（0） | 0（0） | － |
| 心不全による入院 | 7.2（5） | 6.1（4） | － | 0（0） | 0（0） | － |
| 非致死的脳卒中 | 5.8（4） | 1.5（1） | － | 20.0（1） | 0（0） | － |
| 25 以上 45 未満 | プラセボ群（1505 例） | 本薬群（1476 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] | プラセボ群（116 例） | 本薬群（106 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] |
| 心血管複合エンドポイント（初回） | 14.9（224） | 14.4（212） | 0.95［0.78, 1.14］ | 6.0（7） | 9.4（10） | 1.56［0.59, 4.10］ |
| 心血管死 | 5.0（76） | 5.4（79） | － | 1.7（2） | 1.9（2） | － |
| 非致死的心筋梗塞 | 3.5（52） | 2.0（30） | － | 0.9（1） | 0.9（1） | － |
| 心不全による入院 | 5.6（85） | 5.9（87） | － | 0.9（1） | 4.7（5） | － |
| 非致死的脳卒中 | 2.8（42） | 3.0（45） | － | 2.6（3） | 2.8（3） | － |
| 45 以上 60 未満 | プラセボ群（928 例） | 本薬群（972 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] | プラセボ群（63 例） | 本薬群（82 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] |
| 心血管複合エンドポイント（初回） | 13.6（126） | 10.9（106） | 0.78［0.60, 1.01］ | 4.8（3） | 2.4（2） | 0.45［0.07, 2.71］ |
| 心血管死 | 4.5（42） | 3.1（30） | － | 1.6（1） | 0（0） | － |
| 非致死的心筋梗塞 | 2.8（26） | 3.0（29） | － | 1.6（1） | 0（0） | － |
| 心不全による入院 | 5.4（50） | 3.3（32） | － | 0（0） | 0（0） | － |
| 非致死的脳卒中 | 3.2（30） | 3.4（33） | － | 1.6（1） | 2.4（2） | － |
| 60 以上 | プラセボ群（338 例） | 本薬群（318 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] | プラセボ群（23 例） | 本薬群（17 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] |
| 心血管複合エンドポイント（初回） | 15.1（51） | 12.6（40） | 0.85［0.56, 1.28］ | 4.3（1） | 17.6（3） | 4.40［0.45, 43.2］ |
| 心血管死 | 6.5（22） | 4.1（13） | － | 0（0） | 5.9（1） | － |
| 非致死的心筋梗塞 | 2.7（9） | 2.5（8） | － | 4.3（1） | 0（0） | － |
| 心不全による入院 | 6.5（22） | 5.0（16） | － | 0（0） | 0（0） | － |
| 非致死的脳卒中 | 3.3（11） | 3.5（11） | － | 0（0） | 11.8（2） | － |

発現割合%（例数）、－：算出していない。

a：投与群を因子とし、地域（北米、欧州、アジア、中南米、その他）、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分（微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿）、スクリーニング来院時の eGFR（25 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 45 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、45 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 60 mL/min/1.73$m^2$ 未満、60 mL/min/1.73 $m^2$ 以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

表 63　腎機能別の心血管複合エンドポイントの発現状況（試験 17530：FAS）

| ベースライン時の eGFR（mL/min/1.73 m$^2$） | 全体集団 | | | 日本人集団 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 25 未満 | プラセボ群（12 例） | 本薬群（15 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] | プラセボ群（0 例） | 本薬群（0 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] |
| 心血管複合エンドポイント（初回） | 33.3（4） | 20.0（3） | 0.62［0.10, 3.83］ | 0（0） | 0（0） | － |
| 心血管死 | 16.7（2） | 6.7（1） | － | 0（0） | 0（0） | － |
| 非致死的心筋梗塞 | 8.3（1） | 0（0） | － | 0（0） | 0（0） | － |
| 心不全による入院 | 16.7（2） | 13.3（2） | － | 0（0） | 0（0） | － |
| 非致死的脳卒中 | 0（0） | 6.7（1） | － | 0（0） | 0（0） | － |
| 25 以上 45 未満 | プラセボ群（610 例） | 本薬群（641 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] | プラセボ群（37 例） | 本薬群（36 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] |
| 心血管複合エンドポイント（初回） | 17.5（107） | 17.0（109） | 0.95［0.73, 1.25］ | 2.7（1） | 5.6（2） | － |
| 心血管死 | 6.9（42） | 7.8（50） | － | 0（0） | 0（0） | － |
| 非致死的心筋梗塞 | 4.6（28） | 3.7（24） | － | 0（0） | 0（0） | － |
| 心不全による入院 | 5.7（35） | 5.5（35） | － | 0（0） | 0（0） | － |
| 非致死的脳卒中 | 2.3（14） | 2.3（15） | － | 2.7（1） | 5.6（2） | － |
| 45 以上 60 未満 | プラセボ群（789 例） | 本薬群（745 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] | プラセボ群（75 例） | 本薬群（67 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] |
| 心血管複合エンドポイント（初回） | 15.3（121） | 12.2（91） | 0.81［0.61, 1.06］ | 10.7（8） | 7.5（5） | 0.70［0.22, 2.22］ |
| 心血管死 | 5.8（46） | 5.4（40） | － | 2.7（2） | 0（0） | － |
| 非致死的心筋梗塞 | 3.2（25） | 3.9（29） | － | 1.3（1） | 3.0（2） | － |
| 心不全による入院 | 4.8（38） | 2.7（20） | － | 2.7（2） | 1.5（1） | － |
| 非致死的脳卒中 | 4.1（32） | 2.6（19） | － | 5.3（4） | 3.0（2） | － |
| 60 以上 90 未満 | プラセボ群（1600 例） | 本薬群（1631 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] | プラセボ群（137 例） | 本薬群（141 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] |
| 心血管複合エンドポイント（初回） | 13.4（214） | 12.5（204） | 0.94［0.78, 1.14］ | 6.6（9） | 3.5（5） | 0.53［0.18, 1.58］ |
| 心血管死 | 6.1（97） | 5.2（85） | － | 0.7（1） | 1.4（2） | － |
| 非致死的心筋梗塞 | 2.0（32） | 2.3（37） | － | 0.7（1） | 0.7（1） | － |
| 心不全による入院 | 3.8（61） | 3.1（50） | － | 1.5（2） | 0.7（1） | － |
| 非致死的脳卒中 | 3.3（52） | 3.5（57） | － | 3.6（5） | 0.7（1） | － |
| 90 以上 | プラセボ群（654 例） | 本薬群（654 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] | プラセボ群（3 例） | 本薬群（5 例） | ハザード比［両側 95%CI］[a] |
| 心血管複合エンドポイント（初回） | 11.0（72） | 7.8（51） | 0.67［0.46, 0.96］ | 0（0） | 0（0） | － |
| 心血管死 | 4.0（26） | 2.8（18） | － | 0（0） | 0（0） | － |
| 非致死的心筋梗塞 | 2.4（16） | 2.0（13） | － | 0（0） | 0（0） | － |
| 心不全による入院 | 4.1（27） | 1.5（10） | － | 0（0） | 0（0） | － |
| 非致死的脳卒中 | 2.0（13） | 2.4（16） | － | 0（0） | 0（0） | － |

発現割合%（例数）、－：算出していない。

a：投与群を因子とし、地域（北米、欧州、アジア、中南米、その他）、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分（微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿）、スクリーニング来院時の eGFR（25 mL/min/1.73 m$^2$ 以上 45 mL/min/1.73 m$^2$ 未満、45 mL/min/1.73 m$^2$ 以上 60 mL/min/1.73 m$^2$ 未満、60 mL/min/1.73 m$^2$ 以上）、心血管系疾患の既往の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

腎複合エンドポイントについて、試験 16244 の全体集団では、腎機能別のいずれの部分集団においてもプラセボ群に対する本薬群のハザード比は 1 を下回っており、ベースライン時の eGFR に関わらず、本薬の有効性が期待できると考えられた。一方で、試験 17530 の全体集団では、eGFR が 45 以上 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の部分集団でハザード比が 1 を上回っていたが、両試験の結果から、腎機能の悪化に伴い本薬の有効性が減弱するといった一貫した傾向はみられなかった。心血管複合エンドポイントについて、全体集団では両試験ともに腎機能別のいずれの部分集団においてもプラセボ群に対する本薬群のハザード比は 1 を下回っており、ベースライン時の eGFR に関わらず、本薬の有効性が期待できると考えられた。日本人集団では、両試験ともに一部の部分集団でハザード比が 1 を上回っていたが、当該部分集団は少数例で結果の解釈には限界があり、全体集団と明らかに異なる傾向は認められていないと考える。また、試験 16244 及び試験 17530 における CKD の重症度分類（エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018）別での腎複合エンドポイント及び心血管複合エンドポイントの発現状況についても検討したが、いずれの分類の集団でも本薬の有効性に大きな違いは認められなかった。

以上より、ベースライン時の腎機能によらず本薬の有効性が期待できるものと考える。

安全性について、試験 16244 及び試験 17530 における腎機能別の治験薬投与下で発現した主な有害事象の発現状況は、表 64 及び 65 のとおりであった。

表 64　ベースライン時の腎機能別の各部分集団における主な有害事象の発現状況
（試験 16244：安全性解析対象集団）

| ベースライン時の eGFR（mL/min/1.73 m²） | | 全体集団 | | 日本人集団 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ群 | 本薬群 | プラセボ群 | 本薬群 |
| 25 未満 | すべての有害事象 | 94.2（65/69） | 90.9（60/66） | 100（5/5） | 100（3/3） |
| | 死亡に至った有害事象 | 2.9（2/69） | 3.0（2/66） | 20.0（1/5） | 0（0/3） |
| | 重篤な有害事象 | 52.2（36/69） | 34.8（23/66） | 60.0（3/5） | 66.7（2/3） |
| | 投与中止に至った有害事象 | 11.6（8/69） | 18.2（12/66） | 20.0（1/5） | 66.7（2/3） |
| | 高カリウム血症関連事象 [a] | 13.0（9/69） | 21.2（14/66） | 20.0（1/5） | 33.3（1/3） |
| | 腎機能悪化関連事象 [b] | 18.8（13/69） | 28.8（19/66） | 20.0（1/5） | 0（0/3） |
| | 血圧低下関連事象 [c] | 8.7（6/69） | 4.5（3/66） | 0（0/5） | 0（0/3） |
| 25 以上 45 未満 | すべての有害事象 | 88.9（1333/1449） | 88.2（1299/1473） | 96.5（110/114） | 98.1（104/106） |
| | 死亡に至った有害事象 | 1.8（27/1449） | 1.0（15/1473） | 4.4（5/114） | 0（0/106） |
| | 重篤な有害事象 | 35.3（529/1449） | 31.8（468/1473） | 28.9（33/114） | 18.9（20/106） |
| | 投与中止に至った有害事象 | 6.3（95/1449） | 8.2（121/1473） | 8.8（10/114） | 6.6（7/106） |
| | 高カリウム血症関連事象 [a] | 10.6（159/1449） | 22.1（325/1473） | 18.4（21/114） | 20.8（22/106） |
| | 腎機能悪化関連事象 [b] | 18.0（270/1449） | 18.2（268/1473） | 7.9（9/114） | 12.3（13/106） |
| | 血圧低下関連事象 [c] | 4.0（60/1449） | 5.6（83/1473） | 1.8（2/114） | 7.5（8/106） |
| 45 以上 60 未満 | すべての有害事象 | 86.2（798/926） | 86.8（843/971） | 98.4（62/63） | 97.6（80/82） |
| | 死亡に至った有害事象 | 1.9（18/926） | 1.2（12/971） | 4.8（3/63） | 1.2（1/82） |
| | 重篤な有害事象 | 33.2（307/926） | 32.6（317/971） | 33.3（21/63） | 25.6（21/82） |
| | 投与中止に至った有害事象 | 5.0（46/926） | 6.0（58/971） | 11.1（7/63） | 6.1（5/82） |
| | 高カリウム血症関連事象 [a] | 6.3（58/926） | 14.7（143/971） | 3.2（2/63） | 14.6（12/82） |
| | 腎機能悪化関連事象 [b] | 13.0（120/926） | 15.7（152/971） | 7.9（5/63） | 11.0（9/82） |
| | 血圧低下関連事象 [c] | 3.8（35/926） | 5.0（49/971） | 1.6（1/63） | 4.9（4/82） |
| 60 以上 | すべての有害事象 | 83.7（282/337） | 83.9（266/317） | 95.7（22/23） | 94.1（16/17） |
| | 死亡に至った有害事象 | 1.2（4/337） | 0.6（2/317） | 0（0/23） | 0（0/17） |
| | 重篤な有害事象 | 29.4（99/337） | 29.7（94/317） | 30.4（7/23） | 23.5（4/17） |
| | 投与中止に至った有害事象 | 5.6（19/337） | 5.0（16/317） | 4.3（1/23） | 17.6（3/17） |
| | 高カリウム血症関連事象 [a] | 8.6（29/337） | 10.7（34/317） | 8.7（2/23） | 11.8（2/17） |
| | 腎機能悪化関連事象 [b] | 10.7（36/337） | 14.2（45/317） | 4.3（1/23） | 11.8（2/17） |
| | 血圧低下関連事象 [c] | 2.1（7/337） | 4.4（14/317） | 8.7（2/23） | 5.9（1/17） |

発現割合%（発現例数/解析対象例数）
a：MedDRA PT「高カリウム血症」「血中カリウム増加」
b：MedDRA 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 LLT「急性腎前性腎不全」
c：MedDRA PT「血圧低下」「低血圧」「起立性低血圧」

表 65　ベースライン時の腎機能別の各部分集団における主な有害事象の発現状況
（試験 17530：安全性解析対象集団）

| ベースライン時の eGFR（mL/min/1.73 m²） | | 全体集団 | | 日本人集団 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ群 | 本薬群 | プラセボ群 | 本薬群 |
| 25 未満 | すべての有害事象 | 91.7（11/12） | 93.3（14/15） | 100（1/1） | 100（1/1） |
| | 死亡に至った有害事象 | 8.3（1/12） | 6.7（1/15） | 0（0/1） | 0（0/1） |
| | 重篤な有害事象 | 50.0（6/12） | 33.3（5/15） | 0（0/1） | 0（0/1） |
| | 投与中止に至った有害事象 | 0（0/12） | 13.3（2/15） | 0（0/1） | 0（0/1） |
| | 高カリウム血症関連事象 [a] | 16.7（2/12） | 26.7（4/15） | 0（0/1） | 0（0/1） |
| | 腎機能悪化関連事象 [b] | 25.0（3/12） | 6.7（1/15） | 0（0/1） | 0（0/1） |
| | 血圧低下関連事象 [c] | 16.7（2/12） | 26.7（4/15） | 0（0/1） | 0（0/1） |
| 25 以上 45 未満 | すべての有害事象 | 87.1（529/607） | 87.8（561/639） | 97.3（36/37） | 97.2（35/36） |
| | 死亡に至った有害事象 | 2.8（17/607） | 3.0（19/639） | 0（0/37） | 0（0/36） |
| | 重篤な有害事象 | 38.2（232/607） | 38.0（243/639） | 51.4（19/37） | 27.8（10/36） |
| | 投与中止に至った有害事象 | 7.6（46/607） | 9.7（62/639） | 13.5（5/37） | 19.4（7/36） |
| | 高カリウム血症関連事象 [a] | 9.2（56/607） | 20.7（132/639） | 8.1（3/37） | 25.0（9/36） |
| | 腎機能悪化関連事象 [b] | 12.7（77/607） | 16.9（108/639） | 0（0/37） | 16.7（6/36） |
| | 血圧低下関連事象 [c] | 5.8（35/607） | 8.5（54/639） | 5.4（2/37） | 8.3（3/36） |
| 45 以上 60 未満 | すべての有害事象 | 88.6（697/787） | 87.6（652/744） | 96.0（72/75） | 98.5（66/67） |
| | 死亡に至った有害事象 | 2.9（23/787） | 2.6（19/744） | 4.0（3/75） | 1.5（1/67） |
| | 重篤な有害事象 | 37.7（297/787） | 34.0（253/744） | 36.0（27/75） | 34.3（23/67） |
| | 投与中止に至った有害事象 | 5.6（44/787） | 7.9（59/744） | 6.7（5/75） | 6.0（4/67） |
| | 高カリウム血症関連事象 [a] | 6.2（49/787） | 12.9（96/744） | 5.3（4/75） | 10.4（7/67） |
| | 腎機能悪化関連事象 [b] | 11.3（89/787） | 13.0（97/744） | 1.3（1/75） | 4.5（3/67） |
| | 血圧低下関連事象 [c] | 3.9（31/787） | 5.8（43/744） | 4.0（3/75） | 7.5（5/67） |
| 60 以上 90 未満 | すべての有害事象 | 85.8（1371/1598） | 85.2（1389/1631） | 98.5（134/136） | 95.8（136/142） |
| | 死亡に至った有害事象 | 2.7（43/1598） | 2.0（32/1631） | 0.7（1/136） | 2.1（3/142） |
| | 重篤な有害事象 | 32.4（518/1598） | 30.2（492/1631） | 31.6（43/136） | 30.3（43/142） |
| | 投与中止に至った有害事象 | 4.8（76/1598） | 4.0（66/1631） | 6.6（9/136） | 2.1（3/142） |
| | 高カリウム血症関連事象 [a] | 4.4（70/1598） | 8.8（143/1631） | 3.7（5/136） | 9.9（14/142） |
| | 腎機能悪化関連事象 [b] | 8.9（143/1598） | 9.6（156/1631） | 5.9（8/136） | 3.5（5/142） |
| | 血圧低下関連事象 [c] | 2.4（38/1598） | 4.2（69/1631） | 0.7（1/136） | 4.9（7/142） |
| 90 以上 | すべての有害事象 | 79.8（521/653） | 79.2（518/654） | 100（3/3） | 80.0（4/5） |
| | 死亡に至った有害事象 | 2.5（16/653） | 1.2（8/654） | 0（0/3） | 0（0/5） |
| | 重篤な有害事象 | 24.8（162/653） | 25.2（165/654） | 33.3（1/3） | 20.0（1/5） |
| | 投与中止に至った有害事象 | 2.6（17/653） | 2.8（18/654） | 0（0/3） | 0（0/5） |
| | 高カリウム血症関連事象 [a] | 2.5（16/653） | 3.2（21/654） | 0（0/3） | 0（0/5） |
| | 腎機能悪化関連事象 [b] | 6.0（39/653） | 6.1（40/654） | 0（0/3） | 0（0/5） |
| | 血圧低下関連事象 [c] | 1.4（9/653） | 2.9（19/654） | 0（0/3） | 0（0/5） |

発現割合%（発現例数/解析対象例数）
a：MedDRA PT「高カリウム血症」「血中カリウム増加」
b：MedDRA 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 LLT「急性腎前性腎不全」
c：MedDRA PT「血圧低下」「低血圧」「起立性低血圧」

腎機能悪化関連事象[29] は、両試験ともプラセボ群及び本薬群ともに eGFR が低いほど発現割合が高くなる傾向が示されたため、事象の発現時期別に検討した。試験 16244 の全体集団での治験薬投与開始 4 カ月までの発現割合はプラセボ群 2.4%（69/2831 例）、本薬群 4.5%（126/2827 例）、治験薬投与開始 4 カ月以降の発現割合はプラセボ群 13.8%（390/2831 例）、本薬群 14.1%（399/2827 例）、試験 17530 の

[29] MedDRA 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 LLT「急性腎前性腎不全」

全体集団での治験薬投与開始4カ月までの発現割合はプラセボ群1.5%（56/3658例）、本薬群2.0%（73/3683例）、治験薬投与開始4カ月以降の発現割合はプラセボ群8.4%（309/3658例）、本薬群9.4%（347/3683例）と本薬群では治験薬投与開始後早期の発現が多い傾向にあり、有害事象としては糸球体濾過率減少[30]が最も多かったことから、本薬の作用機序に基づいた投与初期におけるeGFRの低下による影響が大きいと考える。また、高カリウム血症関連事象[24]及び血圧低下関連事象[25]についても、eGFRが低いほど発現割合が高くなる傾向が認められた。以上の結果、及びeGFRが25 mL/min/1.73 $m^2$未満の患者の安全性情報が限られていることを考慮し、添付文書において、「本剤の投与開始初期にeGFR低下がみられることがあるので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること」及び「eGFRが25 mL/min/1.73 $m^2$未満の患者には治療上やむを得ないと判断される場合にのみ投与を開始すること」と注意喚起することとした。さらに、高カリウム血症関連事象について、eGFR低値の患者等の高カリウム血症の発現リスクが高い患者ではより頻回に血清カリウム値を測定する旨の注意喚起を行うことで（「7.R.3.1　高カリウム血症について」の項参照」）、高カリウム血症は管理可能と考える。なお、日本人集団は検討例数が少なく腎機能別の評価には限界があり、全体集団ほど一定の傾向は見出すことは困難であるが、全体集団と顕著な違いはないと考える。

機構は、以下のように考える。腎機能障害の程度が本薬の有効性に及ぼす影響について、全体集団では試験17530のeGFR（mL/min/1.73 $m^2$）が45以上60未満の部分集団で腎複合エンドポイントの発現のハザード比が1を上回っていたものの、腎機能障害の程度と腎複合エンドポイントの発現割合の関係に一定の傾向は認められなかった。また、心血管複合エンドポイントのハザード比は、両試験ともに腎機能障害の程度によらず1を下回っていた。日本人集団では、腎複合エンドポイント及び心血管複合エンドポイントについて、一部の部分集団でハザード比が1を上回っていたものの、これらの集団でプラセボ群と本薬群の間で腎複合エンドポイントの発現例数に大きな差はなく、また両試験で一貫して有効性が減弱する区分もみられなかった。以上より、日本人においても腎機能障害の程度によらず本薬の有効性は期待できると判断する。腎機能障害の程度が本薬の安全性に及ぼす影響について、試験16244及び試験17530の全体集団では、腎機能の悪化に伴いプラセボ群に対する本薬群の発現割合の比が著しく大きくなる有害事象はみられなかったものの、高カリウム血症関連事象、腎機能悪化関連事象及び血圧低下関連事象のいずれもベースライン時のeGFRが低いほど発現割合が高くなる傾向が認められた。したがって、「7.R.3.1　高カリウム血症について」及び「7.R.3.3　血圧低下について」で示した注意喚起に加え、申請者の提案する、投与開始初期のeGFR低下に関する注意喚起及びeGFRが25 mL/min/1.73 $m^2$未満の患者に対する注意喚起は概ね妥当と考える。なお、末期腎不全及び維持透析中の患者への投与可否については「7.R.5　効能・効果及び投与対象について」の項で検討する。以上の機構の判断の妥当性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.5　効能・効果及び投与対象について

申請者は、本薬の効能・効果及び投与対象について、以下のように説明した。ACE阻害薬又はARBによる標準治療が施されている糖尿病性腎臓病と診断された2型糖尿病患者を対象とした試験16244及び試験17530において、本薬の有効性及び安全性が示された。試験16244及び試験17530では、それぞれ異なるeGFR及びUACRの選択基準に基づき糖尿病性腎臓病と診断された2型糖尿病患者を組み入れ

[30] MedDRA PT「糸球体濾過率減少」

た。当該選択基準により、試験 16244 では比較的進行した CKD 患者を対象に、試験 17530 では比較的重症度の低い患者を含む幅広い範囲の CKD 患者を対象とした（「7.3.1　国際共同第Ⅲ相試験①」及び「7.3.2　国際共同第Ⅲ相試験②」の項参照）。以上より、両試験の eGFR 及び UACR の選択基準は一部異なるものの対象疾患は共通であり、本薬の申請効能・効果とする疾患名は、本薬の有効性及び安全性が示された疾患を適切に反映した「2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病」とした。

機構は、試験 16244 及び試験 17530 で投与対象とならなかった患者集団にも本薬が投与対象となる可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のそれぞれの対象集団について説明した。

① 非糖尿病性の腎臓病について

試験 16244 及び試験 17530 で除外された「明らかな非糖尿病性の腎臓病」（IgA 腎症、多発性嚢胞腎等）と診断された患者については、それぞれの腎疾患に対する適切な治療が実施されると考えられる。しかしながら、当該患者についても、2 型糖尿病を合併した場合、糖尿病が腎臓病の進行に関連する可能性も否定できないと考えられ、本薬の投与によりベネフィットが得られる可能性もあることから、「明らかな非糖尿病性の腎臓病」と診断された患者も 2 型糖尿病を合併し、CKD の診断基準に該当する場合には本薬の投与対象になりうると考える。

② ACE 阻害薬又は ARB 投与の有無について

試験 16244 及び試験 17530 において、本薬の有効性及び安全性は、最適化された用量で ACE 阻害薬又は ARB を投与されている 2 型糖尿病を合併する CKD 患者に対して示された。一方で、ACE 阻害薬又は ARB による治療を受けていない患者における本薬の有効性及び安全性は検討されていない。しかしながら、MR の過剰活性化が CKD の進展及び心血管疾患の発症の独立した役割を担っているとの報告があり（Nat Rev Nephrol 2013; 9: 86-98）、本薬が ACE 阻害薬及び ARB とは独立した作用機序で臓器保護作用等を発揮することが示唆されることを踏まえると、臨床現場では、様々な副作用が原因で ACE 阻害薬又は ARB が使用できない、又は用量を最適化できない患者も想定されることから、ACE 阻害薬又は ARB による治療を受けていない患者においても有効性が期待できる本薬投与の選択肢を提供することが望ましいと考える。

③ eGFR 及びアルブミン尿について

試験 16244 及び試験 17530 でのベースライン時の eGFR 値別の部分集団解析の結果、概ね一貫した有効性が示された（「7.R.4　腎機能別の有効性及び安全性について」の項参照）。また、ベースライン時の UACR 値別の部分集団解析の結果、試験 17530 の UACR 値（mg/g）が 30 以上 300 未満の部分集団でハザード比が 1 を上回っていたが、両試験間で UACR 値が低くなる又は高くなるほど腎複合エンドポイントの発現抑制効果が減弱するといった一貫した傾向は認められず、心血管複合エンドポイントの発現抑制効果のプラセボ群に対する本薬群のハザード比は、両試験ともに UACR 値によらず 1 を下回った（表 66 及び 67）。以上より、本薬投与開始時の eGFR 値及び UACR 値によらず本薬のベネフィットが期待できると考える。

表 66　ベースライン時の UACR 値別の腎複合エンドポイントの発現状況
（試験 16244、試験 17530：FAS）

| | 試験 16244 | | | 試験 17530 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ベースライン時 UACR（mg/g） | プラセボ群 | 本薬群 | ハザード比 [両側 95%CI][a] | プラセボ群 | 本薬群 | ハザード比 [両側 95%CI][a] |
| 30 未満 | 16.7（2/12） | 0（0/11） | － | 3.1（3/98） | 3.7（4/109） | 0.58 ［0.09, 3.57］ |
| 30 以上 300 未満 | 6.0（20/335） | 5.4（19/350） | 0.92 ［0.49, 1.72］ | 7.3 （124/1688） | 8.4 （145/1726） | 1.16 ［0.91, 1.47］ |
| 300 以上 | 23.2 （578/2493） | 19.6 （485/2470） | 0.83 ［0.73, 0.93］ | 14.3 （268/1878） | 10.9 （201/1851） | 0.74 ［0.62, 0.90］ |

発現割合%（発現例数/解析対象例数）、－：算出していない。
a：投与群を因子とし、ベースライン時の UACR 値（30 mg/g 未満、30 mg/g 以上 300 mg/g 未満、300 mg/g 以上）、投与群とベースライン時の UACR 値の交互作用項を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

表 67　ベースライン時の UACR 値別の心血管複合エンドポイントの発現状況
（試験 16244、試験 17530：FAS）

| | 試験 16244 | | | 試験 17530 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ベースライン時 UACR（mg/g） | プラセボ群 | 本薬群 | ハザード比 [両側 95%CI][a] | プラセボ群 | 本薬群 | ハザード比 [両側 95%CI][a] |
| 30 未満 | 16.7（2/12） | 0（0/11） | － | 13.3（13/98） | 9.2（10/109） | 0.67 ［0.27, 1.66］ |
| 30 以上 300 未満 | 12.2（41/335） | 9.7（34/350） | 0.76 ［0.48, 1.20］ | 14.9 （251/1688） | 13.1 （226/1726） | 0.87 ［0.73, 1.04］ |
| 300 以上 | 15.1 （377/2493） | 13.4 （332/2470） | 0.87 ［0.75, 1.01］ | 13.5 （254/1878） | 12.0 （222/1851） | 0.90 ［0.75, 1.08］ |

発現割合%（発現例数/解析対象例数）、－：算出していない。
a：投与群を因子とし、ベースライン時の UACR 値（30 mg/g 未満、30 mg/g 以上 300 mg/g 未満、300 mg/g 以上）、投与群とベースライン時の UACR 値の交互作用項を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

④　末期腎不全及び維持透析中の患者について

試験 16244 及び試験 17530 では、eGFR が 25 mL/min/1.73 $m^2$ 以上の被験者を対象としており、ベースライン時の eGFR 値別の部分集団解析の結果、eGFR 値によらず概ね一貫した有効性が示された（「7.R.4 腎機能別の有効性及び安全性について」の項参照）。末期腎不全又は維持透析中の患者に本薬を投与開始した経験はないが、慢性透析患者における死亡の原因として心血管死が最も多く（透析会誌 2020; 53: 579-632）、透析患者における心血管系イベントの発現抑制に対するメディカルニーズは高い。試験 16244 及び試験 17530 において「腎不全」を発現した被験者で本薬を継続投与したときの安全性上のリスクは管理可能であり、有効性が期待できる可能性が示された（「7.R.6　本薬投与開始後に末期腎不全に至った患者において本薬を投与継続する意義について」の項参照）。以上より、末期腎不全又は維持透析中の患者についても、個々の状況に応じて医師の判断に基づき投与開始できる機会を残すことが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

①について、「明らかな非糖尿病性の腎臓病」の患者を除外した試験 16244 及び試験 17530 の成績から、2 型糖尿病を合併していても「明らかな非糖尿病性の腎臓病」と診断された患者で本薬投与によりベネフィットが得られると判断することは困難である。一方で、基礎疾患に「明らかな非糖尿病性の腎臓病」を有する患者が 2 型糖尿病を合併している場合に、腎障害の進行が他の基礎疾患によるものなの

か、2 型糖尿病によるものなのか、臨床現場での鑑別が困難な状況が想定され、糖尿病性でなくても糖尿病の合併が腎障害の進行に寄与している可能性も否定できない。したがって、本薬の投与対象は CKD の発症時に糖尿病を原因としていたか否かによらず、「2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病」とすることは妥当と判断するが、2 型糖尿病を合併していても「明らかな非糖尿病性の腎臓病」と診断された患者は試験 16244 及び試験 17530 で除外されていることを添付文書において情報提供する必要があると考える。

②について、本薬の有効性及び安全性の主たる根拠とされた試験 16244 及び試験 17530 では、ACE 阻害薬又は ARB が投与されている患者が対象とされていたことから、基本的には ACE 阻害薬又は ARB の投与が本薬より優先されるべきであり、本薬はそれらへの上乗せとして投与すべきである。一方で、臨床現場において、腎機能障害や忍容性の問題等により ACE 阻害薬又は ARB が使用できない場合も想定され、本薬の作用機序を踏まえると、ACE 阻害薬又は ARB が投与されていない患者でも心腎保護効果が期待できること、ACE 阻害薬又は ARB が投与できない患者ではさらに治療選択肢が限られることを踏まえると、ACE 阻害薬又は ARB が投与されていない患者に対しても本薬を投与開始できる余地を残すことは可能と考える。なお、臨床試験における ACE 阻害薬又は ARB に関する規定については、本薬の投与が推奨される患者背景として情報提供することが適切と判断する。

③について、基本的には、本薬の投与が推奨される対象の eGFR と UACR の値は、有効性及び安全性が検討された試験 16244 及び試験 17530 で規定された範囲とすべきである。アルブミン尿に関しては、試験 16244 及び試験 17530 の選択基準に含まれていないアルブミン尿を呈さない患者が結果的にはこれらの試験に組み入れられたものの、投与経験が限られており、かつアルブミン尿を呈する集団と比較して腎複合エンドポイントの発現リスクが低い集団であると考えられ、当該集団に対する本薬投与のベネフィットリスクバランスが試験の対象となった集団とは異なる可能性がある。以上より、臨床試験における UACR 値の選択基準については本薬の投与が推奨される患者背景として添付文書で情報提供することが適切と判断する。eGFR について、25 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の患者では心血管複合エンドポイントの発現抑制効果が示唆されていることを踏まえ、一律に投与対象外とするまでの必要はないものの、本薬投与中に腎機能障害が悪化するおそれがあることから、「7.R.4　腎機能別の有効性及び安全性について」の項に示した注意喚起を行うとともに、試験 16244 及び試験 17530 では除外基準に設定されていたことを添付文書で情報提供することが適切と判断する。一方で、④の末期腎不全又は維持透析中の患者については、本薬投与により期待される有効性の一つである末期腎不全への進展抑制効果が既に得られない状態であり、加えて、臨床試験において本薬を投与開始した経験がなく、ベースライン時に eGFR が 25 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の患者や本薬投与中に「腎不全」に至った患者の成績に基づき、末期腎不全又は維持透析中の患者に本薬を投与開始したときの有効性を検討することは困難である。また、腎機能の低下に伴い本薬投与による高カリウム血症関連事象 [24] の発現リスクが上昇すること、投与開始後早期に本薬の作用機序に基づく eGFR の低下も認められていること（「7.R.4　腎機能別の有効性及び安全性について」の項参照）等を踏まえると、申請者の説明からは末期腎不全又は維持透析中の患者において本薬のリスクが許容可能といえる有効性が期待できるとはいえず、安全性上の懸念もあることから、投与対象から除外することが適切と判断する。

以上より、効能・効果及び効能・効果に関連する注意は以下のとおりとすることが適切と考えるが、具体的な記載内容については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

［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。

［効能・効果に関連する注意］
・ 本剤は、アンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤による治療が適さない患者を除き、アンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤の投与を受けている患者に投与すること。
・ 本剤投与により eGFR が低下することがあり、腎機能を悪化させるおそれがあることから、eGFR が 25 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の患者には、リスクとベネフィットを考慮した上で、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ投与を開始すること。
・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（原疾患、併用薬、腎機能、アルブミン尿等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

**7.R.6 本薬投与開始後に末期腎不全に至った患者において本薬を投与継続する意義について**

機構は、本薬の投与目的の一つは末期腎不全への進展抑制であることから、本薬投与開始後に末期腎不全に至った患者においても本薬を投与継続する意義について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。試験 16244 及び試験 17530 では、治験薬投与の中止を妥当とする安全性上の理由が認められる場合を除き、無作為割付けされたすべての被験者（有効性の主要評価項目又は副次評価項目のイベントが発現した被験者を含む）に対して、試験終了時まで治験薬投与を継続した。その結果、「腎不全」の発現後に治験薬投与を継続しなかった及び継続した被験者における「腎不全」発現後の心血管複合エンドポイント及び全死亡の発現状況は表 68 及び 69 のとおりであった。

表 68 「腎不全」発現後に治験薬投与を継続しなかった及び継続した被験者における心血管複合エンドポイントと全死亡（試験 16244：FAS）

| | 治験薬投与を継続しなかった被験者 | | 治験薬投与を継続した被験者 | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ群（134 例） | 本薬群（134 例） | プラセボ群（101 例） | 本薬群（74 例） |
| 心血管複合エンドポイント（初回） | 26.9（36） | 32.1（43） | 15.8（16） | 17.6（13） |
| 心血管死 | 6.0（8） | 6.0（8） | 3.0（3） | 6.8（5） |
| 非致死的心筋梗塞 | 5.2（7） | 4.5（6） | 3.0（3） | 0（0） |
| 心不全による入院 | 17.9（24） | 22.4（30） | 8.9（9） | 9.5（7） |
| 非致死的脳卒中 | 2.2（3） | 3.7（5） | 4.0（4） | 1.4（1） |
| 全死亡 | 12.7（17） | 15.7（21） | 5.9（6） | 9.5（7） |

発現割合%（発現例数）、腎不全発現後のイベントのみを集計対象とした。治験薬投与を継続した被験者における腎不全発現後の治験薬投与継続期間（平均値±標準偏差）は、プラセボ群及び本薬群でそれぞれ 200.4±172.0 及び 213.7±172.2 日であった。

表 69　「腎不全」発現後に治験薬投与を継続しなかった及び継続した被験者における心血管複合エンドポイントと全死亡（試験 17530：FAS）

| | 治験薬投与を継続しなかった被験者 | | 治験薬投与を継続した被験者 | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ群（38 例） | 本薬群（32 例） | プラセボ群（24 例） | 本薬群（14 例） |
| 心血管複合エンドポイント（初回） | 39.5（15） | 34.4（11） | 58.3（14） | 14.3（2） |
| 心血管死 | 10.5（4） | 21.9（7） | 16.7（4） | 7.1（1） |
| 非致死的心筋梗塞 | 7.9（3） | 3.1（1） | 12.5（3） | 7.1（1） |
| 心不全による入院 | 15.8（6） | 18.8（6） | 41.7（10） | 7.1（1） |
| 非致死的脳卒中 | 7.9（3） | 3.1（1） | 4.2（1） | 0（0） |
| 全死亡 | 21.1（8） | 34.4（11） | 25.0（6） | 14.3（2） |

発現割合%（発現例数）、腎不全発現後のイベントのみを集計対象とした。治験薬投与を継続した被験者における腎不全発現後の治験薬投与継続期間（平均値±標準偏差）は、プラセボ群及び本薬群でそれぞれ 302.5±311.5 及び 288.1±274.8 日であった。

治験薬投与を継続した被験者について、試験 16244 ではプラセボ群より本薬群で心血管複合エンドポイントの発現割合が高かった一方で、試験 17530 ではプラセボ群より本薬群で心血管複合エンドポイントの発現割合が低かった。しかしながら、両試験ともにプラセボ群において治験薬投与を継続した被験者と継続しなかった被験者で心血管複合エンドポイントの発現割合が同様ではなかったことから、治験薬投与以外の要因が影響している可能性があり、適切な評価は困難と考える。

安全性について、「腎不全」発現後に治験薬投与を継続しなかった又は継続した被験者における「腎不全」発現後の有害事象及び高カリウム血症関連事象[24)]の発現状況は表 70 及び 71 のとおりであった。

表 70　「腎不全」発現後に治験薬投与を継続しなかった及び継続した被験者における有害事象及び高カリウム血症関連事象の発現状況（試験 16244：FAS）

| | 治験薬投与を継続しなかった被験者 | | 治験薬投与を継続した被験者 | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ群（134 例） | 本薬群（134 例） | プラセボ群（101 例） | 本薬群（74 例） |
| すべての有害事象 | 70.9（95） | 68.7（92） | 68.3（69） | 71.6（53） |
| 治験薬と関連のある有害事象 | 2.2（3） | 0（0） | 5.9（6） | 6.8（5） |
| 投与中止に至った有害事象 | 3.0（4） | 0.7（1） | 7.9（8） | 8.1（6） |
| 重篤な有害事象 | 43.3（58） | 43.3（58） | 40.6（41） | 37.8（28） |
| 死亡に至った有害事象 | 5.2（7） | 7.5（10） | 2.0（2） | 4.1（3） |
| 高カリウム血症関連事象[a] | 12.7（17） | 9.0（12） | 7.9（8） | 14.9（11） |
| 重篤な高カリウム血症関連事象 | 0.7（1） | 2.2（3） | 1.0（1） | 1.4（1） |
| 死亡に至った高カリウム血症関連事象 | 0（0） | 0.7（1） | 0（0） | 0（0） |

発現割合%（発現例数）、腎不全発現後に発現した有害事象のみを集計対象とした。治験薬投与を継続した被験者における腎不全発現後の治験薬投与継続期間の平均値±標準偏差は、プラセボ群及び本薬群でそれぞれ 200.4±172.0 及び 213.7±172.2 日であった。
a：MedDRA PT「高カリウム血症」「血中カリウム増加」

表 71　「腎不全」発現後に治験薬投与を継続しなかった及び継続した被験者における有害事象及び高カリウム血症関連事象の発現状況（試験 17530：FAS）

| | 治験薬投与を継続しなかった被験者 | | 治験薬投与を継続した被験者 | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ群（38 例） | 本薬群（32 例） | プラセボ群（24 例） | 本薬群（14 例） |
| すべての有害事象 | 68.4（26） | 50.0（16） | 62.5（15） | 64.3（9） |
| 治験薬と関連のある有害事象 | 2.6（1） | 0（0） | 8.3（2） | 7.1（1） |
| 投与中止に至った有害事象 | 0（0） | 0（0） | 8.3（2） | 0（0） |
| 重篤な有害事象 | 52.6（20） | 25.0（8） | 50.0（12） | 28.6（4） |
| 死亡に至った有害事象 | 7.9（3） | 3.1（1） | 8.3（2） | 7.1（1） |
| 高カリウム血症関連事象 [a] | 2.6（1） | 6.3（2） | 12.5（3） | 28.6（4） |
| 重篤な高カリウム血症関連事象 | 0（0） | 3.1（1） | 0（0） | 0（0） |
| 死亡に至った高カリウム血症関連事象 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |

発現割合%（発現例数）、腎不全発現後に発現した有害事象のみを集計対象とした。治験薬投与を継続した被験者における腎不全発現後の治験薬投与継続期間の平均値±標準偏差は、プラセボ群及び本薬群でそれぞれ 302.5±311.5 及び 288.1±274.8 日であった。
a：MedDRA PT「高カリウム血症」「血中カリウム増加」

両試験ともに、治験薬投与を継続した被験者において、すべての有害事象の発現割合はプラセボ群と本薬群で同程度であり、高カリウム血症関連事象の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で高かったものの、重篤又は死亡に至った高カリウム血症関連事象の発現割合に投与群間で差は認められなかった。したがって、添付文書で「本剤投与中に eGFR が 15 mL/min/1.73 $m^2$ 未満に低下した場合は、血清カリウム値に注意しながら継続の適否を判断すること。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。」と注意喚起することで、本薬の投与開始後に末期腎不全又は透析に至った患者における高カリウム血症関連事象の発現リスクの管理は可能と考える。以上より、末期腎不全又は透析に至った患者に本薬を継続投与した際の安全性は許容可能であり、心血管系イベントの発現及び死亡を低減できる可能性があることから、末期腎不全又は透析に至った後も本薬を継続投与する意義はあると考える。

機構は、以下のように考える。試験 16244 及び試験 17530 の結果からは、「腎不全」発現後に本薬の投与を継続した場合の心血管複合エンドポイント及び全死亡の発現抑制効果に両試験で一貫した傾向は認められていない。一方、腎機能の低下に伴い高カリウム血症関連事象の発現割合が増加する傾向が示されていることから（「7.R.4　腎機能別の有効性及び安全性について」の項参照）、末期腎不全又は透析に至った後に本薬を継続投与した場合は高カリウム血症関連事象の発現リスクの増加が懸念される。したがって、本薬投与開始後に末期腎不全又は透析に至った場合には、医師が患者の状態を考慮した上で、基本的には本薬の投与を中止するよう注意喚起することが適切と判断する。以上の機構の判断については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

### 7.R.7　用法・用量について

申請者は、本薬の開始用量及び目標用量、並びに用量調節方法について、以下のように説明した。試験 16244 及び試験 17530 における用法・用量は、ACE 阻害薬又は ARB を用いた標準治療が実施されている糖尿病性腎症と診断された 2 型糖尿病患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（試験 16243）の成績に基づいて設定した。

①　開始用量及び目標用量について

試験 16243 において、主要評価項目である治験薬投与開始 90 日後の UACR のベースライン値に対する比は、本薬の用量依存的に低下した（「7.2.2　海外第Ⅱ相試験」の項参照）。検討した本薬のいずれの用量群（1.25～20 mg 1 日 1 回）においても安全性及び忍容性は良好であったが、本薬 20 mg 群において、顕性アルブミン尿を呈し、かつ eGFR が 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の集団では、高カリウム血症及び初期の eGFR 低下のリスクが高くなる傾向がみられたことから、当該集団では本薬 20 mg 1 日 1 回投与が忍容性のある最大用量と考えた。加えて、試験 16243 と同様の試験デザインで実施した国内第Ⅱ相試験（試験 16816）における本薬の有効性及び安全性の結果は試験 16243 と同様であった（「7.2.1　国内第Ⅱ相試験」の項参照）。以上の検討結果に基づき、スクリーニング時の eGFR に応じて本薬の開始用量を調節することとし、試験 16244 及び試験 17530 における本薬の開始用量は、eGFR が 60 mL/min/1.73 $m^2$ 以上の被験者では 20 mg 1 日 1 回、eGFR が 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の被験者では 10 mg 1 日 1 回とし、目標用量は 20 mg 1 日 1 回とした。

②　用量調節方法について

試験 16243 に基づく上記の検討結果に基づき、試験 16244 及び試験 17530 では、開始用量が 10 mg 1 日 1 回の被験者についても、投与開始後 1 カ月以降の来院時において、血清カリウム値が 4.8 mmol/L 以下でかつ前回の規定来院時の eGFR からの低下率が 30%未満の場合、20 mg 1 日 1 回へ増量することとした。また、その後も試験期間を通して規定来院時に血清カリウム値及び eGFR を測定し、血清カリウム値に関する規定に基づいて本薬の用量調節を行った。安全性に問題がない限り、治験担当医師は本薬の用量を最大用量である 20 mg 1 日 1 回に到達するよう努める規定とした。

以上①及び②の設定に基づき実施した試験 16244 及び試験 17530 において本薬の有効性及び良好な安全性が示されたことから、両試験の規定に基づく用法・用量の設定が妥当と考えた。なお、申請時用法・用量は「通常、成人にはフィネレノンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する」とし、eGFR が 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の患者では 10 mg から開始する旨は用法･用量に関連する注意に記載していたが、試験 16244 で本薬 20 mg 1 日 1 回で投与開始された患者が少数（7.6%）であったことを踏まえ、用法・用量を「通常、成人にはフィネレノンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与とする。ただし、eGFR が 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の患者については、10 mg を 1 日 1 回投与から開始すること。」と修正することが妥当と考えた。また、両試験の規定に基づき、本薬の用量調節及び中断後の再開に関する規定についても、注意喚起することとした。

機構は、本薬の維持用量別の有効性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。試験 16244 及び試験 17530 における維持用量別の腎複合エンドポイント及び心血管複合エンドポイントの発現状況は表 72～75 のとおりであった。

表 72　維持用量別の腎複合エンドポイントの発現状況（試験 16244：FAS）

| | 全体集団 | | | 日本人集団 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 維持用量 [a] 10 mg | プラセボ群（767 例） | 本薬群（1140 例） | ハザード比 [両側 95%CI] [b] | プラセボ群（24 例） | 本薬群（52 例） | ハザード比 [両側 95%CI] [b] |
| 腎複合エンドポイント（初回） | 26.5（203） | 22.4（255） | 0.762［0.632, 0.920］ | 25.0（6） | 32.7（17） | 1.021［0.397, 2.631］ |
| 腎不全 | 12.5（96） | 10.5（120） | － | 12.5（3） | 21.2（11） | － |
| eGFR がベースラインから 40%以上低下の持続 | 25.4（195） | 21.1（240） | － | 25.0（6） | 32.7（17） | － |
| 維持用量 [a] 20 mg | プラセボ群（2063 例） | 本薬群（1686 例） | ハザード比 [両側 95%CI] [b] | プラセボ群（181 例） | 本薬群（156 例） | ハザード比 [両側 95%CI] [b] |
| 腎複合エンドポイント（初回） | 19.2（396） | 14.7（248） | 0.753［0.642, 0.882］ | 21.0（38） | 16.0（25） | 0.760［0.458, 1.260］ |
| 腎不全 | 6.7（139） | 5.2（87） | － | 6.6（12） | 6.4（10） | － |
| eGFR がベースラインから 40%以上低下の持続 | 18.5（381） | 14.1（238） | － | 20.4（37） | 16.0（25） | － |

発現割合%（発現例数）、－：算出していない。腎複合エンドポイントの構成要素のうち、腎臓死は全体集団でプラセボ群 2 例及び本薬群 2 例のみの発現のため省略した。
a：試験期間中に投与期間が最も長かった用量
b：投与群を因子とし、地域（北米、欧州、アジア、中南米、その他）、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分（微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿）、スクリーニング来院時の eGFR（25 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 45 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、45 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、60 mL/min/1.73 $m^2$ 以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

表 73　維持用量別の腎複合エンドポイントの発現状況（試験 17530：FAS）

| | 全体集団 | | | 日本人集団 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 維持用量 [a] 10 mg | プラセボ群（415 例） | 本薬群（640 例） | ハザード比 [両側 95%CI] [b] | プラセボ群（13 例） | 本薬群（13 例） | ハザード比 [両側 95%CI] [b] |
| 腎複合エンドポイント（初回） | 13.5（56） | 13.0（83） | 0.815［0.578, 1.151］ | 7.7（1） | 7.7（1） | － |
| 腎不全 | 2.7（11） | 1.7（11） | － | 0（0） | 0（0） | － |
| eGFR がベースラインから 40%以上低下の持続 | 13.0（54） | 12.2（78） | － | 7.7（1） | 7.7（1） | － |
| 維持用量 [a] 20 mg | プラセボ群（3244 例） | 本薬群（3041 例） | ハザード比 [両側 95%CI] [b] | プラセボ群（240 例） | 本薬群（237 例） | ハザード比 [両側 95%CI] [b] |
| 腎複合エンドポイント（初回） | 10.4（338） | 8.8（267） | 0.836［0.712, 0.982］ | 7.5（18） | 8.9（21） | 1.183［0.630, 2.221］ |
| 腎不全 | 1.5（50） | 1.2（35） | － | 0.4（1） | 1.7（4） | － |
| eGFR がベースラインから 40%以上低下の持続 | 10.2（330） | 8.5（260） | － | 7.5（18） | 8.9（21） | － |

発現割合%（発現例数）、－：算出していない。腎複合エンドポイントの構成要素のうち、腎臓死は全体集団でプラセボ群 2 例のみの発現のため省略した。
a：試験期間中に投与期間が最も長かった用量
b：投与群を因子とし、地域（北米、欧州、アジア、中南米、その他）、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分（微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿）、スクリーニング来院時の eGFR（25 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 45 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、45 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、60 mL/min/1.73 $m^2$ 以上）、心血管系疾患の既往の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

表 74　維持用量別の心血管複合エンドポイントの発現状況（試験 16244：FAS）

| | 全体集団 | | | 日本人集団 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 維持用量 [a] 10 mg | プラセボ群（767 例） | 本薬群（1140 例） | ハザード比 [両側 95%CI] [b] | プラセボ群（24 例） | 本薬群（52 例） | ハザード比 [両側 95%CI] [b] |
| 心血管複合エンドポイント（初回） | 19.0（146） | 15.8（180） | 0.792［0.636, 0.987］ | 12.5（3） | 7.7（4） | 0.480［0.097, 2.386］ |
| 心血管死 | 8.2（63） | 5.4（62） | － | 4.2（1） | 0（0） | － |
| 非致死的心筋梗塞 | 3.8（29） | 3.0（34） | － | 0（0） | 1.9（1） | － |
| 心不全による入院 | 5.3（41） | 6.3（72） | － | 0（0） | 3.8（2） | － |
| 非致死的脳卒中 | 4.3（33） | 3.8（43） | － | 8.3（2） | 1.9（1） | － |
| 維持用量 [a] 20 mg | プラセボ群 2063 例） | 本薬群（1686 例） | ハザード比 [両側 95%CI] [b] | プラセボ群（181 例） | 本薬群（156 例） | ハザード比 [両側 95%CI] [b] |
| 心血管複合エンドポイント（初回） | 13.2（272） | 11.0（185） | 0.817［0.678, 0.986］ | 5.5（10） | 7.1（11） | 1.287［0.546, 3.034］ |
| 心血管死 | 4.2（86） | 3.8（64） | － | 1.7（3） | 1.9（3） | － |
| 非致死的心筋梗塞 | 2.8（58） | 2.1（35） | － | 1.7（3） | 0（0） | － |
| 心不全による入院 | 5.9（121） | 3.9（66） | － | 0.6（1） | 1.9（3） | － |
| 非致死的脳卒中 | 2.6（53） | 2.8（47） | － | 1.7（3） | 3.8（6） | － |

発現割合%（発現例数）、－：算出していない。
a：試験期間中に投与期間が最も長かった用量
b：投与群を因子とし、地域（北米、欧州、アジア、中南米、その他）、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分（微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿）、スクリーニング来院時の eGFR（25 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 45 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、45 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、60 mL/min/1.73 $m^2$ 以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

表 75　維持用量別の心血管複合エンドポイントの発現状況（試験 17530：FAS）

| | 全体集団 | | | 日本人集団 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 維持用量 [a] 10 mg | プラセボ群（415 例） | 本薬群（640 例） | ハザード比 [両側 95%CI] [b] | プラセボ群（13 例） | 本薬群（13 例） | ハザード比 [両側 95%CI] [b] |
| 心血管複合エンドポイント（初回） | 24.3（101） | 19.1（122） | 0.751［0.576, 0.979］ | 23.1（3） | 23.1（3） | 0.721［0.111, 4.703］ |
| 心血管死 | 11.6（48） | 8.3（53） | － | 15.4（2） | 7.7（1） | － |
| 非致死的心筋梗塞 | 4.1（17） | 5.6（36） | － | 0（0） | 0（0） | － |
| 心不全による入院 | 8.4（35） | 6.1（39） | － | 7.7（1） | 0（0） | － |
| 非致死的脳卒中 | 3.9（16） | 2.7（17） | － | 7.7（1） | 15.4（2） | － |
| 維持用量 [a] 20 mg | プラセボ群（3244 例） | 本薬群（3041 例） | ハザード比 [両側 95%CI] [b] | プラセボ群（240 例） | 本薬群（237 例） | ハザード比 [両側 95%CI] [b] |
| 心血管複合エンドポイント（初回） | 12.8（416） | 11.0（335） | 0.853［0.739, 0.985］ | 6.3（15） | 3.8（9） | 0.601［0.263, 1.374］ |
| 心血管死 | 5.1（165） | 4.6（140） | － | 0.4（1） | 0.4（1） | － |
| 非致死的心筋梗塞 | 2.6（84） | 2.2（67） | － | 0.8（2） | 1.3（3） | － |
| 心不全による入院 | 3.9（128） | 2.6（78） | － | 1.3（3） | 0.8（2） | － |
| 非致死的脳卒中 | 2.9（94） | 3.0（91） | － | 3.8（9） | 1.3（3） | － |

発現割合%（発現例数）、－：算出していない。
a：試験期間中に投与期間が最も長かった用量
b：投与群を因子とし、地域（北米、欧州、アジア、中南米、その他）、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分（微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿）、スクリーニング来院時の eGFR（25 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 45 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、45 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満、60 mL/min/1.73 $m^2$ 以上）、心血管系疾患の既往の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

全体集団及び日本人集団における本薬群の維持用量 20 mg の割合は、試験 16244 でそれぞれ 59.7%（1686/2826 例）及び 75.0%（156/208 例）、試験 17530 でそれぞれ 82.6%（3041/3681 例）及び 94.8%（237/250 例）であった。維持用量別の検討の結果、全体集団について、試験 16244 及び試験 17530 ともに、維持用量によらず腎複合エンドポイント及び心血管複合エンドポイントの発現抑制効果が示された。日本人集団について、試験 16244 の維持用量 10 mg 及び試験 17530 の維持用量 20 mg での腎複合エンド

ポイント、試験 16244 の維持用量 20 mg の部分集団での心血管複合エンドポイントのハザード比が 1 を上回っていたものの、各群間でベースライン時の eGFR 等の背景因子にばらつきがあること、症例数が限られていること等から結果の解釈に限界がある。以上より、背景因子のばらつきが有効性に影響した可能性はあるものの、臨床的に意味のある本薬の曝露量の国内外差はないことも踏まえると（「6.R.1　PK の国内外差について」の項参照）、維持用量別で本薬の有効性が異なる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。試験 16244 及び試験 17530 の本薬の用法・用量を、eGFR が 60 mL/min/1.73 $m^2$ 以上の患者においては 20 mg 1 日 1 回、eGFR が 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の患者においては高カリウム血症や eGFR 低下のリスクを考慮して開始用量を 10 mg 1 日 1 回とし、血清カリウム値や eGFR 値に応じて、20 mg 1 日 1 回に増量する設定としたことは、国内外の第Ⅱ相試験における安全性及び薬力学的作用（UACR の変化）の結果等を踏まえると一定の合理性があったと判断する。上記検討に基づき用法・用量が設定された試験 16244 及び試験 17530 において、維持用量の内訳に全体集団と日本人集団で大きく異なる傾向は示されず、本薬の有効性及び安全性が示されたことから、基本的には当該試験の規定に従った開始用量、最大用量及び用量調節方法を設定することが適切である。また、両試験の期間中に 10 mg 1 日 1 回の投与期間が最も長かった部分集団においても一定の有効性が認められていることから、目標用量である 20 mg 1 日 1 回に増量が困難な患者に 10 mg 1 日 1 回の投与を継続することに意義はあると判断する。

以上の検討結果を踏まえて、用法・用量及び添付文書における関連する注意喚起は以下のようにすることが妥当と判断するが、具体的な記載内容については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

［用法・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 60 mL/min/1.73 $m^2$ 以上：20 mg

eGFR が 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満：10 mg 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 20 mg へ増量する。

［用法・用量に関連する注意］

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。

| 血清カリウム値（mEq/L） | 用量調節 |
|---|---|
| 4.8 以下の場合 | 20 mg 1 日 1 回の場合：維持<br>10 mg 1 日 1 回の場合：20 mg 1 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 | 休薬 |

投与中断後、血清カリウム値が5.0 mEq/L以下に下がった場合には、10 mgを1日1回から投与を再開することができる。

### 7.R.8　製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本薬の作用機序、試験 16244 及び試験 17530 における高カリウム血症の発現状況を踏まえ、使用実態下における高カリウム血症の発現状況について、患者背景（年齢、既往歴、併用薬等）、臨床検査値（血清カリウム値、eGFR 等）等を収集することにより、高カリウム血症のリスク因子を検討することを目的とした製造販売後データベース調査を実施する。また、製造販売後調査において腎イベントの発現状況についても検討する。

機構は、以下のように考える。本薬は、製造販売後に臨床試験で除外されていた類似の作用機序の薬剤では禁忌とされている血清カリウム高値、重度の腎機能障害及びカリウム保持性利尿薬の投与中の患者にも投与される可能性があり、これらの患者における安全性情報は限られていることを踏まえると、製造販売後調査を実施し、本薬の使用実態下における高カリウム血症の発現状況に関する情報等を収集する必要があると考える。また、試験 16244 及び試験 17530 の日本人集団における腎複合エンドポイントの発現状況を踏まえると、腎イベントの発現状況を検討することは適切と考える。製造後販売後における検討事項の適切性及び収集方法については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け　薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1　適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### 8.2　GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の 2 型糖尿病を合併する CKD に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は MR 拮抗薬であり、2 型糖尿病を合併する CKD における新たな治療選択肢として臨床現場に提供する意義があると考える。また機構は、日本人患者における有効性、効能・効果、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

# 審査報告（2）

令和 4 年 1 月 18 日

**申請品目**

［販　売　名］　ケレンディア錠 10 mg、同錠 20 mg
［一　般　名］　フィネレノン
［申　請　者］　バイエル薬品株式会社
［申請年月日］　令和 2 年 11 月 26 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

## 1.　審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け　20 達第 8 号）の規定により、指名した。

### 1.1　臨床的位置付けについて

CKD の発症及び進行の主な要因の 1 つは糖尿病であり、2 型糖尿病患者における CKD に対する標準治療として ACE 阻害薬又は ARB の投与が国内外のガイドライン等で推奨されている状況における本薬の臨床的位置付けが専門協議で議論された。専門委員より、ACE 阻害薬又は ARB を含む標準治療を実施しても CKD の進行抑制効果が十分に得られない患者もみられ、作用機序の異なる新たな治療選択肢を臨床現場に提供する意義はあるとの意見が出され、審査報告（1）「7.R.1　臨床的位置付けについて」の項に示した、試験 16244 及び試験 17530 の成績から、2 型糖尿病を合併する CKD の標準治療に上乗せする新たな作用機序を有する治療選択肢として、本薬を臨床現場に提供する意義はあるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

### 1.2　有効性について

試験 16244 及び試験 17530 の全体集団では、各試験で設定された主要評価項目（試験 16244：腎複合エンドポイント、試験 17530：心血管複合エンドポイント）についてプラセボに対する本薬の優越性が示され、各試験の主要評価項目の構成要素についても本薬の有効性を支持する結果が得られていたことから、2 型糖尿病を合併する CKD に対する臨床的に意義のある有効性は示されたとの機構の判断は、専門委員に支持された。

日本人における有効性について、専門委員より、試験 16244 及び試験 17530 の腎複合エンドポイントの構成要素のうち「腎不全」のプラセボに対する本薬のハザード比が全体集団と異なり日本人で 1 を上回っており、そのような傾向が示された要因も明確にはなっていないことから、日本人での有効性は不明と言わざるを得ないとの意見が出された。一方で、試験 16244 及び試験 17530 の主要評価項目につい

ては、日本人集団においてもプラセボに対する本薬のハザード比が全体集団と同様に 1 未満であることが示されており、試験 16244 の腎複合エンドポイント（主要評価項目）の構成要素及び試験 17530 の腎複合エンドポイント（副次評価項目）の日本人集団の結果は日本人患者数やイベント数の少なさが結果の解釈を難しくしているが、機構が示した検討結果により（審査報告（1）「7.R.2.3　日本人における本薬の有効について」の項参照）、試験 16244 及び試験 17530 で認められた全体集団での本薬の臨床的ベネフィットが日本人集団でも期待できると判断することは妥当との意見、本薬による心血管複合エンドポイントの抑制効果は日本人でも期待できることが示されており、CKD における有用性を支持する結果と言えるとの意見が出された。機構は、腎複合エンドポイントの発現抑制効果について、試験 16244 の主要評価項目は全体集団と同様に日本人集団でプラセボに対する本薬のハザード比が 1 を下回っており、審査報告（1）「7.R.2.3　日本人における本薬の有効性について」の項で示した、①被験者数が限られた日本人集団で腎複合エンドポイントの個別の構成要素に関して一貫性の評価を行うことの限界、②薬力学的作用（UACR の変化）の国内外の類似性、③内因性・外因性民族的要因に関して有効性に影響を及ぼす国内外差は示されなかったこと、等の検討結果から、総合的に本薬の腎複合エンドポイントの発現抑制効果が日本人患者にも適用されると判断できることを説明した。これらに加え、試験 17530 では主要評価項目の心血管複合エンドポイントについて全体集団と同様に日本人集団でプラセボに対する本薬のハザード比が 1 を下回っていたこと、全死亡については試験 16244 及び試験 17530 のいずれにおいても全体集団と同様に日本人集団でプラセボに対する本薬のハザード比が 1 を下回っていたことも踏まえると、結論としては、試験 16244 及び試験 17530 の日本人集団において、全体集団と一貫した有効性が認められ、本薬の臨床的なベネフィットは日本人の 2 型糖尿病を合併する CKD 患者でも期待できるとのことで専門委員の意見は一致した。

専門委員より、ACE 阻害薬、ARB との併用は、忍容性のある上限量との併用でしか本薬の有効性が確認されていないため、これらの薬剤が最大忍容量まで増量されていない患者での有効性は不明ではないかとの意見が出された。機構は、本薬の投与が推奨される主要な集団は、臨床試験の規定どおり ACE 阻害薬又は ARB を最大忍容量で投与されている患者集団と考える一方で、ACE 阻害薬又は ARB の用量別の有効性の結果（審査報告（1）表 47 及び 48）から、ACE 阻害薬又は ARB が最大忍容量で投与されていることが本薬の有効性の発現に必須の要件ではないと判断し、臨床成績の項で ACE 阻害薬又は ARB を最大忍容量で投与されている患者が組み入れられた旨情報提供した上で、添付文書の効能・効果に関連する注意の項に、臨床試験に組み入れられた患者の背景を十分に理解して適応患者を選択する旨記載することが適切と判断したことを説明し、機構の判断は、最終的に専門委員に支持された。

### 1.3　安全性について

専門委員より、試験 16244 及び試験 17530 における本薬の用量調節基準として血清カリウム値 5.5 mmol/L 超で中断していたことを踏まえ、血清カリウム値 5.5 mmol/L 超の患者を禁忌とすることを検討する必要があるとの意見が出された。機構は、選択基準が導入期及びスクリーニング来院時の血清カリウム値 4.8 mmol/L 以下とされた本薬の臨床試験において、結果的に組み入れられたベースライン時の血清カリウム値 4.8 mmol/L 超の患者での安全性の成績（審査報告（1）表 54 及び 55）から、血清カリウム値が 4.8 超 5.0 mmol/L 以下及び 5.0 mmol/L 超の患者で、臨床上許容できない安全性の懸念は示されていない状況ではあるものの、臨床試験では血清カリウム値 5.5 mmol/L 超となった場合は、本薬の投与を中断する規定であり、このような場合での投与経験は非常に限られていることを踏まえ、本薬の投与開

始時に血清カリウム値 5.5 mmol/L 超の患者を禁忌とすることが妥当と判断し、機構の判断は、専門委員に支持された。

また、上記以外の審査報告（1）「7.R.3.2　カリウム保持性利尿薬との併用について」～「7.R.3.4　肝機能障害患者への本薬の投与について」の項に示した本薬の安全性や必要な注意喚起等に関する機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、以上の議論を踏まえて、それぞれに関連する注意喚起等を添付文書に記載するよう申請者に求め、適切に対応されたことを確認した。

### 1.4　本剤の投与対象及び効能・効果について

専門委員より、臨床試験の対象とはされなかった糖尿病以外の原因による CKD やアルブミン尿を呈さない（UACR 30 mg/g 未満）CKD 患者における有効性は不明確ではないかとの意見が出された。機構は、①糖尿病以外の原因（IgA 腎症、多発性嚢胞腎等）による CKD を有する患者が 2 型糖尿病を合併している場合について、腎障害の進行が他の基礎疾患によるものなのか、2 型糖尿病によるものなのか、臨床現場での鑑別が困難な状況が想定されるため、本薬の投与対象は「2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病」とすることとし、②UACR 30 mg/g 未満の患者について、臨床試験において限られた例数ではあるが当該患者が組み入れられ、微量アルブミン尿や顕性アルブミン尿を有する患者と比較して有効性に大きな差は認められなかったことから、UACR に関する制限の規定までは不要と判断した。一方で、投与が推奨される主要な集団は、糖尿病性腎臓病で UACR 30 mg/g 以上の患者集団であることから、効能・効果に関連する注意の項で臨床試験に組み入れられた患者の背景を十分に理解した上で、適応患者を選択する旨注意喚起し、臨床成績の項に、臨床試験での UACR に関する選択基準や糖尿病以外の原因（IgA 腎症、多発性嚢胞腎等）の CKD 患者が除外されていたことを情報提供する旨説明し、機構の判断は、専門委員に支持された。

以上の専門協議における議論等を踏まえ、機構は、効能・効果及び添付文書における関連する注意喚起は以下のとおりとすることが適切と判断した。

［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。

［効能・効果に関連する注意］

- 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Ⅱ受容体拮抗薬による治療が適さない場合を除き、これらの薬剤が投与されている患者に投与すること。
- 本剤投与により eGFR が低下することがあることから、eGFR が 25 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の患者には、リスクとベネフィットを考慮した上で、本剤投与の適否を慎重に判断すること。
- 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（原疾患、併用薬、腎機能、アルブミン尿等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

### 1.5　本薬投与開始後に末期腎不全に至った患者において本薬を投与継続する意義について

試験 16244 及び試験 17530 での本薬投与後に末期腎不全に至った患者における有効性の結果、腎機能別での高カリウム血症関連事象の発現状況を踏まえ、本薬投与開始後に末期腎不全又は透析に至った場合には、本薬の投与を中止するよう注意喚起することが適切との判断を含め、審査報告（1）「7.R.6　本薬投与開始後に末期腎不全に至った患者において本薬を投与継続する意義について」の項に示した機構の判断は、専門委員に支持された。

### 1.6　用法・用量について

試験 16244 及び試験 17530 の規定に従った開始用量、最大用量及び用量調節方法を設定することが適切との判断を含め、審査報告（1）「7.R.7　用法・用量について」の項に示した機構の判断は、専門委員に支持された。

以上のこと等を踏まえ、機構は、用法・用量及び添付文書における関連する注意喚起は以下のとおりとすることが適切と判断した。

［用法・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 60 mL/min/1.73 $m^2$ 以上：20 mg

eGFR が 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満：10 mg 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 20 mg へ増量する。

［用法・用量に関連する注意］

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。

| 血清カリウム値（mEq/L） | 用量調節 |
|---|---|
| 4.8 以下の場合 | 20 mg 1 日 1 回の場合：維持<br>10 mg 1 日 1 回の場合：20 mg 1 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 |

投与中止後、血清カリウム値が 5.0 mEq/L 以下に下がった場合には、10 mg を 1 日 1 回から投与を再開することができる。

### 1.7　医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）「7.R.8　製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 76 に示す安全性検討事項を設定すること、表 77 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。加えて、試験 16244 及び試験 17530 の日本人集団における腎複合エンドポイントの発現状況等を踏まえ、製造販売後における腎不全等の発現状況を製造販売後デ

ータベース調査により検討することが適切と判断した。医療情報データベースを用いた医薬品安全性監視活動については、実施可能性を考慮し、最適な手法を引き続き検討する。

表 76：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 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 |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| 該当なし | | |

表 77：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動
及び追加のリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動 | 追加のリスク最小化活動 |
|---|---|
| ・市販直後調査<br>・製造販売後データベース調査（高カリウム血症）<br>・製造販売後データベース調査（腎機能低下） | ・市販直後調査による情報提供<br>・医療従事者向け資材の作成と提供<br>・患者向け資材の作成と提供 |

## 2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

| 頁 | 行 | 訂正前 | 訂正後 |
|---|---|---|---|
| 62 | 7 | 試験 16244 及び試験 17530 の用量設定根拠とした国内外の第Ⅱ相試験（試験 14564 及び試験 16815） | 試験 16244 及び試験 17530 の用量設定根拠とした国内外の第Ⅱ相試験（試験 16243 及び試験 16816） |

## 3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.6）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

［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。

［用法・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 60 mL/min/1.73m$^2$ 以上：20 mg
eGFR が 60 mL/min/1.73m$^2$ 未満：10 mg 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 20 mg へ増量する。

［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。

以上

［略語等一覧］

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| A→B | － | 頂端膜側から基底膜側 |
| ACE | Angiotensin-converting enzyme | アンジオテンシン変換酵素 |
| ADAMTS-1 | A disintegrin and metallopeptidase with thrombospondin motif 1 | － |
| ALP | Alkaline phosphatase | アルカリホスファターゼ |
| ALT | Alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| ANCOVA | Analysis of covariance | 共分散分析 |
| AR | Androgen receptor | アンドロゲン受容体 |
| ARB | Angiotensin receptor blocker | アンジオテンシン受容体拮抗薬 |
| ASC2 | Activating signal co-integrator 2 | － |
| AST | Aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | Area under the plasma concentration-time curve | 血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| AUC/D | － | 投与量で補正した AUC |
| $AUC_{0-t}$ | － | 投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC |
| $AUC_{\tau}$ | － | 投与間隔における AUC |
| $AUC_{0-\infty}$ | － | 投与後 0 時間から無限大時間までの AUC |
| BA | Bioavailability | バイオアベイラビリティ |
| B→A | － | 基底膜側から頂端膜側 |
| BCRP | Breast cancer resistance protein | 乳癌耐性タンパク |
| BE | Bioequivalence | 生物学的同等性 |
| BMI | Body mass index | 体格指数 |
| BSEP | Bile salt export pump | 胆汁酸塩排出ポンプ |
| CEC | Clinical Endpoint Committee | 評価項目判定委員会 |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| CKD | Chronic kidney disease | 慢性腎臓病 |
| CKD-EPI | Chronic kidney disease epidemiology collaboration | 慢性腎臓病疫学共同研究 |
| CL | Total body clearance | 全身クリアランス |
| $CL_{cr}$ | Creatinine clearance | クレアチニンクリアランス |
| CL/F | Apparent total body clearance | 見かけの全身クリアランス |
| $C_{max}$ | Maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| $C_{max}/D$ | － | 投与量で補正した $C_{max}$ |
| CQA | Critical quality attribute | 重要品質特性 |
| CYP | Cytochrome P450 | チトクロム P450 |
| DOCA | Desoxycorticosterone acetate | デスオキシコルチコステロン酢酸エステル |
| $dp/dt_{max}$ | Maximum rate of pressure rise | 圧立ち上がり速度の最大値 |
| $dp/dt_{min}$ | Minimum rate of pressure drop | 圧下降速度の最小値 |
| d8-TCA | d8-taurocholic acid | d8-タウロコール酸 |
| $EC_{50}$ | 50% effective concentration | 50%効果濃度 |
| eGFR | Estimated glomerular filtration rate | 推算糸球体ろ過量 |
| EMA | European Medicines Agency | 欧州医薬品庁 |
| ERα | Estrogen receptor α | エストロゲン受容体 α |
| ERβ | Estrogen receptor β | エストロゲン受容体 β |



ケレンディア錠_バイエル薬品株式会社_審査報告書

| | | |
|---|---|---|
| ESRD | End-stage renal disease | 末期腎不全 |
| FAS | Full Analysis set | 最大の解析対象集団 |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| GC | Gas chromatography | ガスクロマトグラフィー |
| GGT | γ-glutamyl transpeptidase | γ-グルタミルトランスペプチダーゼ |
| GR | Glucocorticoid receptor | グルココルチコイド受容体 |
| hCav1.2 | Human voltage-gated (L-type) calcium channel/current isoform 1.2 | ヒト電位依存性（L 型）カルシウムチャネル／電流アイソフォーム 1.2 |
| HEK | Human embryonic kidney | ヒト胎児由来腎臓 |
| hERG | Human ether-a-go-go related gene | ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 |
| hNav1.5 | Human sodium channel/current isoform 1.5 | ヒトナトリウムチャネル／電流アイソフォーム 1.5 |
| HPLC | High performance liquid chromatography | 高速液体クロマトグラフィー |
| $IC_{20}$ | 20% inhibition concentration | 20%阻害濃度 |
| $IC_{50}$ | 50% inhibitory concentration | 50%阻害濃度 |
| ICH Q1E ガイドライン | － | 「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号） |
| IR | Infrared absorption spectrum | 赤外吸収スペクトル |
| KIM-1 | Kidney injury molecule-1 | 腎臓損傷分子-1 |
| LC-MS/MS | Liquid chromatography and tandem mass spectrometry | 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 |
| LDL | Low density lipoprotein | 低比重リポタンパク |
| LLC-PK | Lilly laboratory culture porcine kidney | － |
| MATE | Multidrug and toxin extrusion | 多剤排出輸送体 |
| MCP-1 | Monocyte chemoattractant protein-1 | 単球走化性タンパク-1 |
| MDCK | Madin-Darby canine kidney | イヌ腎臓尿細管上皮由来 |
| MDRD | Modification of diet in renal disease | － |
| MedDRA PT | MedDRA Preferred Term | ICH 国際医薬用語集　基本語 |
| MedDRA LLT | MedDRA Lowest Level Term | ICH 国際医薬用語集　下層語 |
| MMP-2 | Matrix metalloproteinase-2 | マトリックスメタロプロテアーゼ-2 |
| $MPP^+$ | 1-methyl-4-phenylpyridinium | 1-メチル-4-フェニルピリジニウム |
| MR | Mineralocorticoid receptor | ミネラルコルチコイド受容体 |
| mRNA | Messenger ribonucleic acid | メッセンジャーリボ核酸 |
| MS | Mass spectrum | 質量スペクトル |
| MWF | Munich Wistar Frömter | － |
| NCoR1 | Nuclear receptor corepressor 1 | 核内受容体コリプレッサー1 |
| NGAL | Neutrophil gelatinase-associated lipocalin | 好中球ゼラチナーゼ結合性リポカイン |
| NMR | Nuclear magnetic resonance spectrum | 核磁気共鳴スペクトル |
| NO | Nitric oxide | 一酸化窒素 |
| NT-proBNP | N-terminal pro-B type natriuretic peptide | N 末端プロ脳性（B 型）ナトリウム利尿ペプチド |
| OAT | Organic anion transporter | 有機アニオントランスポーター |
| OATP | Organic anion transporting polypeptide | 有機アニオン輸送ポリペプチド |
| OCT | Organic cation transporter | 有機カチオントランスポーター |
| OPN | Osteopontin | オステオポンチン |
| PAH | p-aminohippuric acid | パラアミノ馬尿酸 |
| PAI-1 | Plasminogen activator inhibitor-1 | プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター-1 |

| | | |
|---|---|---|
| $P_{app}$ | Apparent permeability coefficient | 見かけの膜透過係数 |
| PBPK | physiologically-based pharmacokinetics | 生理学的薬物速度論 |
| PCR | Polymerase chain reaction | ポリメラーゼ連鎖反応 |
| PD | Pharmacodynamics | 薬力学 |
| PE | Polyethylene | ポリエチレン |
| PEG | Polyethylene glycol | ポリエチレングリコール |
| PGC-1α | Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1α | ペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 γ コアクチベーター1α |
| P-gp | P-glycoprotein | P-糖タンパク |
| PhIP | 2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine | 2-アミノ-1-メチル-6-フェニルイミダゾ[4,5-b]ピリジン |
| PK | Pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PPK | Population pharmacokinetics | 母集団薬物動態 |
| PR | Progesterone receptor | プロゲステロン受容体 |
| proBNP | Prohormone of brain natriuretic peptide | 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 |
| PTP | Press through packaging | ― |
| PTZ | Pentylenetetrazole | ペンチレンテトラゾール |
| PVC | Polyvinyl chloride | ポリ塩化ビニル |
| PVDC | Polyvinylidene chloride | ポリ塩化ビニリデン |
| QTc | Corrected QT interval | 補正された QT 間隔 |
| QTcF | Fridericia-corrected QT Interval | Fridericia 法により補正された QT 間隔 |
| RH | Relative humidity | 相対湿度 |
| SD | Sprague-Dawley | ― |
| SGLT | Sodium-glucose cotransporter | ナトリウム-グルコース共輸送体 |
| SHRSP | Stroke-prone spontaneous hypertensive rat | 脳卒中易発症高血圧自然発症ラット |
| SRC1 | Steroid receptor coactivator-1 | ステロイド受容体コアクチベーター-1 |
| TIF1α | Transcriptional intermediary factor 1α | 転写中間因子 1α |
| TIMP-1 | Tissue inhibitor of matrixmetalloproteinase-1 | 組織メタロプロテアーゼ阻害物質-1 |
| $t_{max}$ | Time to reach maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |
| Tnnt2 | Cardiac troponin T（troponin T type 2） | 心筋トロポニン T（トロポニン T タイプ 2） |
| TNX | Teneicin-X | テネイシン-X |
| TRAP220 | RNA polymerase II transcription subunit 1 | RNA ポリメラーゼⅡ転写サブユニット 1 |
| $t_{1/2}$ | Elimination half-life | 消失半減期 |
| UACR | Urine albumin-to-creatinine ratio | 尿中アルブミン／クレアチニン比 |
| UGT | Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase | ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素 |
| UV-A | Ultraviolet A | 紫外線 A 波 |
| UV/VIS | Ultraviolet-visible spectrophotometry | 紫外可視吸光度測定法 |
| $V_c/F$ | Apparent central volume of distribution | 見かけの中心コンパートメントの分布容積 |
| $V_{ss}$ | Volume of distribution at steady state | 定常状態における分布容積 |
| 含量違い BE ガイドライン | ― | 「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成 12 年 2 月 14 日付け　医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付け　薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正） |
| 機構 | ― | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 |
| 処方変更 BE ガイドライン | ― | 「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成 12 年 |



ケレンディア錠_バイエル薬品株式会社_審査報告書

| | | |
|---|---|---|
| | | 2 月 14 日付け　医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付け　薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正） |
| 本剤 | － | ケレンディア錠 |
| 本薬 | － | フィネレノン |