ケレンディア錠10mg
ケレンディア錠20mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はバイエル薬品株式会社にあります．当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません．

バイエル薬品株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯の目次

1.5.1　起原又は発見の経緯 2
1.5.2　2型糖尿病を合併する慢性腎臓病 2
1.5.3　開発の経緯 3
1.5.3.1　品質に関する試験 3
1.5.3.2　非臨床試験 4
1.5.3.3　臨床試験の概要 5
1.5.3.3.1　国内第Ⅰ相試験（試験 15171） 6
1.5.3.3.2　軽度又は中等度の慢性腎臓病を有する左室収縮機能不全を伴う安定した慢性心不全患者を対象とした国外前期第Ⅱ相試験（ARTS、試験 14563） 6
1.5.3.3.3　糖尿病性腎症と臨床診断された2型糖尿病患者を対象とした国外後期第Ⅱ相試験（ARTS-DN、試験 16243） 6
1.5.3.3.4　糖尿病性腎症と臨床診断された2型糖尿病患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験（ARTS-DN Japan、試験 16816） 7
1.5.3.3.5　糖尿病性腎臓病と臨床診断された2型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（FIDELIO、試験 16244） 7
1.5.3.3.6　糖尿病性腎臓病と臨床診断された2型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（FIGARO、試験 17530） 8
1.5.4　特徴及び有用性 9
1.5.5　医薬品製造販売承認申請 10
1.5.6　その他の効能・効果に関する臨床開発状況 10
1.5.7　参考文献 12

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

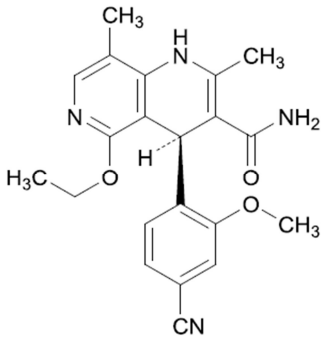
フィネレノン（INN：finerenone、JAN：フィネレノン）はBayer社により合成された新規の非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗薬であり、既存のMR拮抗薬であるスピロノラクトンやエプレレノンとは異なり、その化学構造中にステロイド骨格を有さない。

ステロイド型MR拮抗薬であるスピロノラクトン及びエプレレノンにはその特性から幾つかの点において臨床使用上の課題がある。例えば、スピロノラクトンは高い有効性を示すものの、MRに対する選択性が低く、長期使用により生殖器系の副作用がみられることがある[1,2]。エプレレノンは選択性プロファイルがスピロノラクトンより改善されているものの、活性がスピロノラクトンより低い。また、両剤ともに、特に腎機能が低下している患者において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）又はアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）との併用により高カリウム血症を誘発する可能性がある。既存のステロイド型MR拮抗薬で知られているこれらの課題を克服するため、有効性の高い非ステロイド型選択的MR拮抗薬であるフィネレノンが開発された。

フィネレノンは*in vitro*において、強いMR阻害作用及び高いMRに対する選択性を有することが示されている。更に、*in vivo*試験において、フィネレノンは抗線維化作用及び抗炎症作用を示し、心臓及び腎臓に対する臓器保護作用を有することが確認されている。これらの特性から、フィネレノンは慢性腎臓病や慢性心不全の治療に有用であると考えられる。

フィネレノンの構造式を図1.5-1に示す。

図1.5-1　フィネレノンの化学構造式



1.5.2　2型糖尿病を合併する慢性腎臓病

慢性腎臓病（CKD）は腎障害や腎機能の低下が持続する疾患である。CKDが進行すると末期腎不全（ESRD）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[3]。また、CKDは心血管（CV）系疾患による死亡率又はCV系疾患の罹患率の増加とも関連することが報告されている[4]。CKDの主な原因の1つは糖尿病である。

全世界における2017年の2型糖尿病患者数は約4億5100万人であり、2045年までに6億9300万人に増加するとされている[5]。国内では、2017年患者調査の概要によると糖尿病の通院患者数は328.9万人であり、2014年の調査と比較して約12.3万人増加し、世界的な傾向と同様に患者数が増加している[6]。2型糖尿病患者のうち約20%～40%がCKDを発症すると推定される[7]。また、世界的に2型糖尿病はESRDの主な原因であり、ESRDを有する患者数は2型糖尿病の有病率の大幅な増加と並行して上昇することが予測される[8]。

2 型糖尿病患者における CKD の予防及び治療として、食事及び生活への介入と並んで、血糖コントロール、血圧、血中脂質濃度の最適化が行われている。ACEI 又は ARB を用いたレニンアンジオテンシン系の阻害は、国際的腎臓病ガイドライン機構（KDIGO） 2020、米国糖尿病学会（ADA）2019 及び欧州心臓病学会（ESC）／欧州糖尿病学会（EASD）2019 ガイドライン[9,10,11,12,13]、並びに日本の「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018」[3] で標準的治療として推奨されている。

国外では 2 型糖尿病を合併する CKD に対する治療薬として、SGLT2 阻害薬であるカナグリフロジンが承認されている。CREDENCE 試験では、顕性アルブミン尿を有する 2 型糖尿病を合併する CKD 患者において、SGLT2 阻害薬であるカナグリフロジンの ACEI 又は ARB の標準的治療への上乗せ投与が、腎心複合エンドポイントの発現リスクを低減することが示された[14]。最近公表された KDIGO 2020、ADA 2019 及び ESC/EASD 2019 ガイドラインでは、2 型糖尿病及び CKD を有する患者への SGLT2 阻害薬の使用が推奨されている。なお、日本では 2 型糖尿病を合併する CKD の治療薬として承認されている SGLT2 阻害薬はない。

2 型糖尿病を合併する CKD の病態生理は複雑であり、血行動態、代謝及び炎症／線維化が、それぞれ CKD 進展の独立且つ相互に関連する病態生理学的因子と位置付けられている[15,16]。しかしながら、2 型糖尿病を合併する CKD に対する既存の治療法は、主に血行動態又は代謝への作用を標的としている。そのため、炎症及び線維化を標的とする有効な治療法の開発が望まれている。

MR の過剰活性化は CKD 及び心不全患者における臓器障害の一因であり、心血管疾患の罹患率や死亡率の上昇に影響していると考えられる[17]。心不全患者を対象とした複数の大規模臨床試験において、MR 拮抗薬の治療効果が示されており[18,19,20]、MR 拮抗薬は心不全に対する標準的治療の一つとされている。MR 拮抗薬は 2 型糖尿病を合併する CKD 患者においても、抗炎症及び抗線維化作用を介して腎臓病の進展及び心血管疾患の発症を抑制することが期待される。しかしながら、2 型糖尿病を合併する CKD 患者を対象として、MR 拮抗薬の長期予後に対する効果を検討した試験はなかった。

フィネレノンはステロイド骨格を有さない MR 拮抗薬であり、*in vitro* において MR アゴニストをステロイド型 MR 拮抗薬であるスピロノラクトン及びエプレレノンより高い効力で阻害し、MR への高い選択性を示す。また、*in vivo* 試験において、抗炎症作用及び抗線維化作用を示し、心臓及び腎臓に対する臓器保護作用を有することが確認された。更に、臓器保護作用と腎臓電解質に対する作用について良好なバランスを有することが示唆された。以上から、フィネレノンは 2 型糖尿病を合併する CKD 患者において、腎臓病の進展及び心血管疾患の発症を抑制する新たな治療選択肢となることが期待される。

1.5.3　開発の経緯

フィネレノンの開発の経緯図を図 1.5-2 に示す。

1.5.3.1 品質に関する試験

参照項目：2.3.S、2.3.P

原薬に関して、化学構造の確認及び物理化学的性質の評価を行い、製造方法、規格及び試験方法、安定性等の検討を行った。原薬の長期保存試験及び加速試験等の結果を考慮し、室温におけるリテスト期間を 24 ヵ月と設定した。

フィネレノンの製剤は経口投与用の即放性のフィルムコーティング錠として開発された。市販用製剤は、一錠中にフィネレノンとして 10 又は 20mg を含有する。現在までに製剤設計、製造工

程、規格及び試験方法、安定性等を検討した。製剤の長期保存試験、加速試験等の結果を考慮し、室温保存における貯蔵方法及び有効期間を「気密容器、36ヵ月」と設定した。

1.5.3.2 非臨床試験

参照項目：2.4.2、2.4.3、2.4.4

フィネレノンの薬理学的、薬物動態学的及び毒性学的特性を明らかにするために、非臨床試験を実施した。

フィネレノンの薬理学的特性を評価するために *in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した。効力を裏付ける試験に関して、*in vitro* 試験では、一連の細胞系ステロイドホルモン受容体トランス活性化アッセイにおいて、フィネレノンが強い効力及び高い MR への選択性を示す MR 拮抗薬であることが確認された。*In vivo* 試験では、フィネレノンはラット、マウス及びイヌにおいて、ナトリウム利尿作用を示した。また、ラット及びマウスの複数の疾患モデルにおいて、フィネレノンは心臓及び腎臓に対する臓器保護作用を示した。デスオキシコルチコステロン酢酸エステル（DOCA）-salt ラットモデルにおいて、フィネレノンは心筋肥大及び腎肥大を抑制した。腎臓における炎症促進性及び線維化促進性のバイオマーカー遺伝子発現抑制について、同等のナトリウム利尿用量での比較でフィネレノンはエプレレノンよりも高い効力を示した。また、Zucker 糖尿病ラットモデルにおいて、メタボリックシンドロームに関連した拡張期心機能障害及び腎障害を抑制した。更に、両側腎虚血／再灌流誘発慢性腎臓病ラットモデル及びマウスモデルにおいて、フィネレノンは慢性及び進行性の腎機能障害及び腎構造の変質を軽減した。

副次的薬理試験として 66～67 種類の受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに対するオフターゲット活性を検討する *in vitro* 試験を実施した結果、フィネレノン及びヒト血漿中主代謝物は 10μM で有意な作用を示さなかった。また、心筋イオンチャネルの *in vitro* ボルテージクランプ試験において、フィネレノン及び主代謝物は 10μM まで心筋イオンチャネルに対して作用を示さなかった。

安全性薬理試験では、生命維持に重要な器官系〔中枢神経系（CNS）、心電図（ECG）を含む心血管系、呼吸器系〕に及ぼすフィネレノンの影響を検討するため *in vitro* 試験及び単回投与による *in vivo* 試験（ラット及びイヌ）を実施した。フィネレノンに関する安全性薬理試験の全般的な結果として、ラットの CNS 及び呼吸器系〔無影響量（NOEL）：30mg/kg〕、イヌの血行動態／ECG パラメータ（NOEL：10mg/kg）及び *in vitro* での心室再分極〔ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（hERG）K^+電流〕において生理学的に意味のある影響は認められなかった。PQ 間隔（イヌ）はわずかに短縮したが、その用量での血漿中濃度は本適応症における最大推奨臨床用量（MRHD、20mg/日）での血漿中濃度の 16 倍以上であり、臨床上有害な影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

フィネレノンの吸収、分布、代謝及び排泄を *in vitro* 及び *in vivo* 試験（マウス、ラット、イヌ及びサル）で評価した。その結果、フィネレノンの薬物動態には顕著な種差は認められず、ヒトにおけるフィネレノンの代謝経路及び代謝物はラット及びイヌでも認められた。したがって、フィネレノンの薬物動態特性に基づくと、ラット及びイヌをそれぞれげっ歯類及び非げっ歯類として非臨床安全性評価に使用することは適切と考えられた。

フィネレノンの毒性及びトキシコキネティクスプロファイルを評価するため、*in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した。単回及び反復投与毒性試験（マウス、ラット及びイヌ）では、フィネレノンの患者での安全な使用に対して障害となるような臓器毒性及びその他の所見はみられなかった。フィネレノンに遺伝毒性及び光毒性はみられなかった。フィネレノンのがん原性は、マウス及びラットを用いた 2 年間のがん原性試験で評価した。マウスのがん原性試験では、げっ歯

類においてホルモン不均衡により誘発されることが知られているライディッヒ細胞腫瘍がみられたが、MRHD での曝露量を大きく上回る曝露量において発現しており、十分な安全域が得られている。がん原性試験成績から、臨床用量においてヒトで問題となるがん原性リスクはないと結論した。生殖発生毒性試験において、フィネレノンは雄の受胎能に影響を及ぼさなかったが、雌の受胎能及び初期胚発生に対する有害作用が認められた。ラット胚・胎児発生毒性試験において、フィネレノン投与との関連性が否定できない奇形がみられた。しかしながら、これまでに得られた成績を基に、ICH S5（R3）ガイドラインに示されている、安全域に関する考察を考慮すると、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験においてみられた所見が、ヒトのリスク評価における懸念の増加を示唆する可能性は低いと考えられた。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（ラット）では、出生児に有害な影響が認められた。加えて、次世代児の自発運動量が増加し、妊娠中の曝露による影響の可能性が考えられた。

総じて、フィネレノンの非臨床プロファイルは、2 型糖尿病を合併する CKD の治療における安全な使用を支持するものと考えられた。

1.5.3.3 臨床試験の概要

参照項目：2.5.1、2.5.4、2.5.5、2.7.2、2.7.3、2.7.4、2.7.6

非臨床試験において、フィネレノンの 2 型糖尿病を合併する CKD に対する有効性が期待されたこと、また、臨床使用にあたり問題となる所見が認められなかったことから、Bayer 社はフィネレノンの臨床開発を開始した。

健康男性被験者を対象とした国外第 I 相試験（試験 13782）では、フィネレノンの経口液剤を単回投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討した。健康男性被験者を対象とした国外第 I 相試験（試験 13784）では、フィネレノンのフィルムコーティング錠（即放錠）と経口液剤を単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学について、食事の影響と併せて比較検討した。また、健康男性被験者を対象とした国外第 I 相試験（試験 13785）では、フィネレノン錠を反復投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学について検討した。国内では、日本人健康男性被験者を対象として、フィネレノン錠を単回及び反復投与したときの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を検討する第 I 相試験（試験 15171）を実施した。

国外前期第Ⅱ相試験として、軽度又は中等度の CKD を有する左室収縮機能不全を伴う安定した慢性心不全（CHF）患者を対象とした試験 14563 を実施し、当該試験の成績に基づいて、後期第Ⅱ相試験の用量・用法を設定した。糖尿病性腎症と臨床診断された 2 型糖尿病患者を対象とした後期第Ⅱ相試験として、国外試験である試験 16243、及び国内試験である試験 16816 の 2 試験を実施した。試験 16816 は試験 16243 と同様のデザインを採用した。

国際共同第Ⅲ相試験として、2 型糖尿病を合併する CKD 患者においてフィネレノンを ACEI 又は ARB の標準的治療に上乗せ投与した際の、腎臓病の進展の抑制及び心血管疾患の発症抑制に対する効果を検討することを目的に、試験 16244（FIDELIO）及び試験 17530（FIGARO）の 2 試験を実施することとした。試験 16244 では進行した糖尿病性腎臓病（DKD）と臨床診断された 2 型糖尿病患者を対象として、腎複合エンドポイントを有効性主要評価項目、心血管複合エンドポイントを主な有効性副次評価項目として設定した。また、試験 17530 では早期の DKD と臨床診断された 2 型糖尿病患者を対象として心血管複合エンドポイントを有効性主要評価項目、腎複合エンドポイントを有効性副次評価項目として設定した。[redacted]について、[redacted]相談（[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施し、[redacted]した。

1.5.3.3.1 国内第Ⅰ相試験（試験 15171）

国内第Ⅰ相試験（試験 15171）は、日本人健康男性被験者 36 例（フィネレノン群 27 例、プラセボ群 9 例）を対象とした単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増試験であり、フィネレノン 10 及び 20mg 1 日 2 回 10 日間（初回及び最終治験薬投与日は 1 日 1 回投与）又は 40mg 1 日 1 回 10 日間反復投与した際の安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を検討した。

日本人健康男性被験者において、フィネレノンの安全性及び忍容性は良好であった。血清アルドステロン濃度、血漿レニン活性及び血漿アンジオテンシンⅡ濃度に対するフィネレノンの薬理作用は白人被験者（試験 13785）と同程度であった。薬物動態に関しては、フィネレノンの吸収は速やかで、全身曝露量は用量比例的に増加した。投与量で除した AUC は、白人被験者と比較して日本人被験者で 38.5%高かったが、体重で標準化することによりその差は減少した〔第Ⅰ相試験の併合解析（解析 20460）〕。日本人被験者の曝露量が相対的に高かった原因は、主に日本人被験者の体重が低かったことにあると考えられた。

1.5.3.3.2 軽度又は中等度の慢性腎臓病を有する左室収縮機能不全を伴う安定した慢性心不全患者を対象とした国外前期第Ⅱ相試験（ARTS、試験 14563）

試験 14563 は軽度から中等度の CKD を有し、左室収縮機能不全を伴う安定した CHF 患者を対象とした多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、前期第Ⅱ相試験であった。本試験は 2 つのパートからなり、Part A ではフィネレノン 2.5、5 及び 10mg 1 日 1 回投与をプラセボ投与と比較し、Part B ではフィネレノン 2.5、5 及び 10mg 1 日 1 回投与と 5mg 1 日 2 回投与をプラセボ投与、及びスピロノラクトン 25 又は 50mg 1 日 1 回投与（第 15 日±1 日に、血清カリウム値が 4.8mmol/L 以下の場合に 1 回用量を 25mg から 50mg に増量）と比較した（スピロノラクトン投与群のみ非盲検）。投与期間は 28 日間であり、Part A では 65 例、Part B では 393 例が無作為割付けされた。

主要な評価対象である中等度 CKD を有する被験者が組入れられた Part B では、2.5mg を除いたフィネレノン 5～10mg／日の用量群で、ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメントのベースラインからの改善効果が示唆され、その効果はスピロノラクトン群でみられた効果と同等以上であった。Part B における主要な安全性評価項目は、血清カリウム値の来院 6（第 22 日±2 日）及び来院 7（第 29 日±2 日）の平均値におけるベースラインからの変化量の平均値であり、フィネレノン群では、いずれもスピロノラクトン群と比べて血清カリウム値の上昇が小さいことが示唆された。

以上より、中等度の CKD を有し、左室収縮機能不全を伴う安定した CHF に対するフィネレノンのナトリウム利尿ペプチドに対する効果はスピロノラクトン群と少なくとも同程度で、且つ本試験の検討用量においてフィネレノンは安全で忍容性が良好であることが示された。

1.5.3.3.3 糖尿病性腎症と臨床診断された 2 型糖尿病患者を対象とした国外後期第Ⅱ相試験（ARTS-DN、試験 16243）

試験 16243 は糖尿病性腎症と臨床診断された 2 型糖尿病患者を対象とし、フィネレノンの有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験である。823 例の被験者を 7 つのフィネレノン群（1.25～20mg 群）又はプラセボ群に割付け、ACEI 又は ARB を用いた標準的治療に上乗せして 90 日間の治験薬の投与を行った。

有効性主要評価項目である第 90 日±2 日の尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）のベースライン値に対する比は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で用量依存的に低下した。フィ

ネレノンの各用量群とプラセボ群との対比較では、高用量の 4 群（フィネレノン 7.5mg、10mg、15mg 及び 20mg 群）でプラセボ群と比較して名目上有意な低下が認められ、これらの 4 用量群では用量の増加に伴い UACR がより大きく低下した。フィネレノン 7.5mg、10mg、15mg 及び 20mg 群のプラセボで補正した UACR の低下率は、それぞれ 21%、25%、33%及び 38%であった。

ベースライン時点から第 90 日±2 日までに、フィネレノン群でカリウム値の軽度な上昇と、eGFR のわずかな低下が認められた。投与後いずれかの時点で血清カリウム 5.6mmol/L 以上を示したのは、フィネレノン 10mg、15mg 及び 20mg 群でそれぞれ 0%、4.1%及び 2.6%、プラセボ群で 0%であった。治験薬投薬下での有害事象（TEAE）の発現割合はプラセボ群とすべての用量のフィネレノン群との間で類似していた。特に注目すべき有害事象（AE）である 5.6mmol/L 以上のカリウム増加とその後の治験薬の中止は、フィネレノン群 12 例（1.5%）にみられた。以上、本試験で検討した用量範囲（1.25～20mg 1 日 1 回）において、フィネレノンは安全で、忍容性は良好であることが示された。

1.5.3.3.4 糖尿病性腎症と臨床診断された 2 型糖尿病患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験（ARTS-DN Japan、試験 16816）

糖尿病性腎症と臨床診断された 2 型糖尿病患者を対象とし、フィネレノンの有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験であった。国外後期第Ⅱ相試験（試験 16243）と同様のデザインの試験であった。96 例の被験者が 7 つのフィネレノン群（1.25～20mg 群）とプラセボ群に割付けられ、ACEI 又は ARB を用いた標準的治療に上乗せして 90 日間の治験薬の投与を行った。

フィネレノンの投与により UACR の減少がみられ、有効性主要評価項目である第 90 日±3 日における UACR のベースライン値に対する比は、フィネレノン 20mg 群でプラセボ群に比較し名目上有意に小さかった。フィネレノン投与による UACR の減少効果は、同様のデザインで実施した国外試験（試験 16243）でみられた傾向と類似していた。

ベースライン時点から第 90 日±3 日までに、フィネレノン群でカリウム値の軽度な上昇と、eGFR のわずかな低下が認められた。カリウム値が 5.6mmol/L 以上を示した被験者はいなかった。TEAE の発現の頻度は、プラセボ群とフィネレノン群で類似していた。重度の TEAE は報告されなかった。特に注目すべき AE であるカリウム値 5.6mmol/L 以上で治験薬を中止された症例はなかった。また、高カリウム血症、血中カリウム値上昇の AE は報告されなかった。以上、試験 16243 と同様、本試験で検討した用量範囲（1.25～20mg 1 日 1 回）において、フィネレノンは安全で、忍容性は良好であると判断された。

1.5.3.3.5 糖尿病性腎臓病と臨床診断された 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（FIDELIO、試験 16244）

試験 16244 は、DKD と臨床診断された 2 型糖尿病患者を対象とする多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、イベント主導型試験であった。有効性主要評価項目は、腎複合エンドポイント〔腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン値から 40%以上の持続的な糸球体ろ過量（eGFR）低下又は腎臓死〕の最初の発現までの期間とした。また、主な有効性副次評価項目として、心血管複合エンドポイント〔心血管死又は非致死的心血管イベント（非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中又は心不全による入院）〕の最初の発現までの期間を設定した。日本人 415 例を含む計 5,674 例（フィネレノン群：2,833 例、プラセボ群：2,841 例）を最大の解析対象集団（FAS）とし、重み付き Bonferroni-Holm 法を用いて、有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の逐次的検定を行い、標準的治療に上乗せして使用したフィネレノンのプラセボに対する優越性を検討した。

有効性の主要評価項目である腎複合エンドポイントにおいて、プラセボ群に対するフィネレノン群の優越性が示された（ハザード比：0.825、両側 95％信頼区間：0.732～0.928、p＝0.0014）。また、有効性の主な副次評価項目である心血管複合エンドポイントにおいても、プラセボ群に対するフィネレノン群の優越性が示された（ハザード比：0.860、両側 95％信頼区間：0.747～0.989、p＝0.0339）。すべての原因による死亡やすべての原因による入院などの有効性副次評価項目についても、ハザード比の点推定値は 1 を下回っていた。

TEAE の発現割合はフィネレノン群が 87.3％、プラセボ群が 87.5％であり、両投与群で同程度であった。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、フィネレノン群が 22.9％で、プラセボ群の 15.9％よりも高かった。最も発現割合の高かった治験薬と関連のある TEAE は高カリウム血症（フィネレノン群 10.1％、プラセボ群 4.0％）であった。治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は低く、フィネレノン群では 1.7％、プラセボ群では 1.2％であった。高カリウム血症に関連する TEAE の発現割合は、フィネレノン群で 18.3％、プラセボ群で 9.0％であり、フィネレノン群で高かった。しかしながら、そのほとんどが重篤ではなく、軽度又は中等度であり、回復した。結論として、フィネレノン群では高カリウム血症のリスク増加を認めたが、事象の大部分は非重篤であり、全体的にこのリスクは管理可能で、作用機序から予想されたものであった。また、フィネレノンの予期しなかった安全性シグナル又は標的としていない効果は認められなかった。全体としてフィネレノンの忍容性及び安全性プロファイルは良好であることが示された。

日本人集団において、有効性主要評価項目である腎複合エンドポイントのプラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比は 0.911（両側 95％信頼区間：0.596～1.392）であり、全体集団と一貫していた。主な有効性副次評価項目である心血管複合エンドポイントのプラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比は 1.116（0.531～2.347）であり、点推定値は 1 を超えていたものの、その他の有効性副次評価項目について、ハザード比の点推定値は 1 を下回っており、日本人集団においても全体集団と概ね一貫したフィネレノンの有効性が示された。また、安全性プロファイルについても全体集団と同様であり、日本人集団においてもフィネレノン投与の忍容性は良好であった。

1.5.3.3.6 糖尿病性腎臓病と臨床診断された 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（FIGARO、試験 17530）

試験 17530 は、DKD と臨床診断された 2 型糖尿病患者を対象とする多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、イベント主導型試験であった。有効性主要評価項目は、心血管複合エンドポイント〔心血管死又は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）〕の最初の発現までの期間とした。また、試験 16244 の主要評価項目である腎複合エンドポイント（腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン値から 40％以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）の最初の発現までの期間を主な有効性副次評価項目として評価した。日本人 503 例を含む計 7,352 例（フィネレノン群：3,686 例、プラセボ群：3,666 例）を最大の解析対象集団（FAS）とし、標準的治療に上乗せして使用したフィネレノンのプラセボに対する優越性を検討した。

有効性の主要評価項目である心血管複合エンドポイントにおいて、プラセボ群に対するフィネレノン群の優越性が示された（ハザード比：0.87、両側 95％信頼区間：0.76～0.98、p＝0.0264）。一方で、主な有効性副次評価項目である腎複合エンドポイントにおいては、ハザード比 0.87（両側 95％信頼区間：0.76～1.01、p＝0.0689）であり、プラセボ群と比較してフィネレノン群でリスクが低い結果であったが、統計学的に有意な差は認められなかった。有効性副次評価項目であるすべての原因による死亡やすべての原因による入院についても、ハザード比の点推定値は 1 を下回っていた。また、ベースラインから第 4 ヵ月までの UACR について、プラセボ群と比較してフィネレノン群で低下が認められた。

TEAE の発現割合はフィネレノン群が 85.1%、プラセボ群が 85.5%であり、両投与群で同程度であった。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、フィネレノン群が 15.2%で、プラセボ群の 11.3%よりも高かった。最も発現割合の高かった治験薬と関連のある TEAE は高カリウム血症（フィネレノン群 5.7%、プラセボ群 2.7%）であった。治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は低く、フィネレノン群では 1.0%、プラセボ群では 0.7%であった。高カリウム血症に関連する TEAE の発現割合は、フィネレノン群で 10.8%、プラセボ群で 5.3%であり、フィネレノン群で高かった。しかしながら、そのほとんどが軽度又は中等度であり、重篤な事象、治験薬の投与中止に至った事象といった臨床的に重要な事象の発現割合は低い結果であった。また、死亡に至った治験薬投与下で発現した高カリウム血症は認められなかった。結論として、フィネレノン群では高カリウム血症のリスク増加を認めたが、事象の大部分は非重篤であり、全体的にこのリスクは管理可能で、作用機序から予想されたものであった。また、フィネレノンの予期しなかった安全性シグナル又は標的としていない効果は認められなかった。全体としてフィネレノンの忍容性及び安全性プロファイルは良好であることが示された。

日本人集団において、有効性主要評価項目である心血管複合エンドポイントのプラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比は 0.65（両側 95%信頼区間：0.31～1.36）であり、全体集団と一貫していた。主な有効性副次評価項目である腎複合エンドポイントのプラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比は 1.16（0.63～2.14）であり、点推定値は 1 を超えていたものの、有効性副次評価項目であるすべての原因による死亡、すべての原因による入院について、ハザード比の点推定値は 1 を下回っていた。また、ベースラインから第 4 ヵ月までの UACR の変化について、プラセボ群と比較してフィネレノン群で低下した。以上から、日本人集団においても全体集団と概ね一貫したフィネレノンの有効性が示された。また、安全性プロファイルについても全体集団と同様であり、日本人集団においてもフィネレノン投与の忍容性は良好であった。

以上、イベント主導型大規模臨床試験である試験 16244 及び試験 17530 から、2 型糖尿病を合併する CKD 患者において、標準的治療にフィネレノンを上乗せ投与した際の有効性、並びに良好な安全性及び忍容性が示された。[redacted]に実施した[redacted]及び[redacted]との協議において、[redacted]し、2020 年 11 月に米国及び欧州連合で承認申請を行い、米国では 2021 年 7 月に承認された。上述のとおり、試験 16244 では日本人集団においても全体集団と一貫した有効性が示され、安全性プロファイルも良好であったことから、日本でも試験 16244 の成績に基づいて製造販売承認申請を行うこととした。また、本承認申請後に結果が得られた試験 17530 については、追加で臨床データパッケージに含めることとした。

1.5.4　特徴及び有用性

フィネレノンは新規の非ステロイド型選択的 MR 拮抗薬であり、非臨床試験及び臨床試験の成績より、以下の特徴及び有用性が確認された。

- フィネレノンは *in vitro* において、MR アゴニストをステロイド型 MR 拮抗薬であるスピロノラクトン及びエプレレノンより高い効力で阻害し、また、MR への高い選択性を示す。
- フィネレノンは抗線維化及び抗炎症作用を示し、心臓及び腎臓に対する臓器保護作用を有する。
- フィネレノンは 2 型糖尿病を合併する CKD 患者において、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を低減させる。

- 試験 16244 において、標準的治療である ACEI 又は ARB への上乗せ投与により、フィネレノンはプラセボに対し有効性主要評価項目である腎複合エンドポイントの発現までの期間を有意に延長した。また、主な有効性副次評価項目である心血管複合エンドポイントの発現までの期間も有意に延長した。

- 試験 17530 において、標準的治療である ACEI 又は ARB への上乗せ投与により、フィネレノンはプラセボに対し有効性主要評価項目である心血管複合エンドポイントの発現までの期間を有意に延長した。一方で、主な有効性副次評価項目である腎複合エンドポイントについては、プラセボ群と比較してフィネレノン群でリスクが低い結果であったが、統計学的に有意な差は認められなかった。

- フィネレノンの安全性プロファイル及び忍容性は良好である。

  - 国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244 及び試験 17530）において、TEAE の発現割合はフィネレノン群及びプラセボ群で同程度であった。治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合はフィネレノン群及びプラセボ群ともに低くかった。フィネレノン群ではプラセボ群と比べ、高カリウム血症のリスク増加を認めたが、事象の大部分は非重篤であり、全体的にこのリスクは管理可能であった。

以上の特徴及び有用性により、フィネレノンは 2 型糖尿病を合併する CKD に対する新たな治療の選択肢となり得ると考えられる。

1.5.5　医薬品製造販売承認申請

以上より、フィネレノンは 2 型糖尿病を合併する CKD 患者における医療上のニーズに応え、新たな治療の選択肢を提供できると考えられることから、表 1.5-1 に示す申請区分、販売名、一般名、効能・効果及び用法・用量で製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5-1　申請の概要

申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
販売名	ケレンディア錠 10mg 及び同 20mg
一般名	フィネレノン（JAN）
申請効能・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
申請用法・用量	通常、成人にはフィネレノンとして 20mg を 1 日 1 回経口投与する。

1.5.6　その他の効能・効果に関する臨床開発状況

フィネレノンについては、2 型糖尿病を合併する CKD に関する開発の他に、非糖尿病性慢性腎臓病及び慢性心不全を適応症とした開発を行っている。それぞれ国際共同第Ⅲ相試験（試験 21177 及び試験 20103）を実施中であり、日本もこれらの試験に参加している。

図 1.5-2　フィネレノンの開発の経緯

試験		
項目		実施
品質	物理化学的性質	国内外
	規格及び試験方法	国外
安定性	原　薬	国外
	製　剤	
薬理	効力薬理	国外
	副次的薬理	
	安全性薬理	
薬物動態	分析方法	国外
	吸収	
	分布	
	代謝	
	排泄	
	その他	
毒性	単回投与毒性	国外
	反復投与毒性	
	遺伝毒性	
	がん原性	
	生殖発生毒性試験	
	その他	
臨床試験	第Ⅰ相	国内
		国外
	第Ⅱ相	国内
		国外
	第Ⅲ相	国際共同

[redacted]

1.5.7　参考文献

1) Jeunemaitre X et al., Am J Cardiol 1987:60:820-825

2) Garthwaite SM et al., Mol Cell Endocrinol 2004:217:27-31

3) 日本腎臓学会、エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018、東京医学社 2018

4) Hill NR et al., PLoS One 2016:11:e0158765

5) Cho NH et al., Diabetes Res Clin Pract 2018:138:271-281

6) 厚生労働省、平成 29 年（2017）患者調査の概況
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/index.html>（Accessed 2020 Oct 12）

7) Persson F et al., Kidney International Supplements 2018:8:2-7

8) Liyanage T et al., Lancet 2015:385:1975-1982

9) KDIGO, Kidney Int 2020:98:S1-S115

10) American Diabetes Association, Diabetes Care 2019a:42:S90-S102

11) American Diabetes Association, Diabetes Care 2019b:42:S103-S123

12) American Diabetes Association, Diabetes Care 2020:43:S135-S151

13) Cosentino F et al., Eur Heart J 2020:41:255-323

14) Perkovic V et al., N Engl J Med 2019:380:2295-2306

15) Vallon V et al., Compr Physiol 2011:1:1175-1232

16) Alicic RZ et al., Clin J Am Soc Nephrol 2017:12:2032-2045

17) Bauersachs J et al., Hypertension 2015:65:257-263

18) Pitt B et al., N Engl J Med 1999:341:709-717

19) Pitt B et al., N Engl J Med 2003:348:1309-1321

20) Zannad F et al., N Engl J Med 2011:364:11-21

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での認可（申請）・使用状況

2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病を適応症とし、米国では 2021 年 7 月に、オーストラリア、スイス、シンガポールにおいても、2021 年 11 月に承認された。

欧州連合では、同適応症にて 2020 年 11 月に承認申請後、2022 年 1 月時点で承認審査中である。また、中国、カナダを含む 16 の国又は地域においても承認審査継続中である（表 1.6.1-1）。

表 1.6.1- 1 適応症「2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病」
外国における承認申請年月（2022 年 1 月時点）

国・地域名	承認申請年月	承認年月
米国	2020 年 11 月	2021 年 7 月
スイス、オーストラリア、シンガポール	2020 年 11 月	2021 年 11 月
欧州連合	2020 年 11 月	—
[redacted]、[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	—
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	—
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	—
[redacted]、[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	—
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	—
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	—
[redacted]、[redacted]、[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	—
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	—
[redacted]、[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	—
[redacted]、[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	—

1.6.2 主たる使用国での添付文書

米国添付文書の原文及び和訳の概要、並びに企業中核データシート（CCDS）原文を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use KERENDIA safely and effectively. See full prescribing information for KERENDIA.

KERENDIA (finerenone) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2021

---------- INDICATIONS AND USAGE----------
Kerendia is a non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) indicated to reduce the risk of sustained eGFR decline, end stage kidney disease, cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, and hospitalization for heart failure in adult patients with chronic kidney disease (CKD) associated with type 2 diabetes (T2D). (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- The recommended starting dosage is 10 mg or 20 mg orally once daily based on estimated glomerular filtration rate (eGFR) and serum potassium thresholds. (2.1)
- Increase dosage after 4 weeks to the target dose of 20 mg once daily, based on eGFR and serum potassium thresholds. (2.3)
- Tablets may be taken with or without food (2.2)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Tablets: 10 mg and 20 mg (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------
- Concomitant use with strong CYP3A4 inhibitors. (4, 7.1)
- Patients with adrenal insufficiency. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------
- Hyperkalemia. Patients with decreased kidney function and higher baseline potassium levels are at increased risk. Monitor serum potassium levels and adjust dose as needed. (2.1, 2.2, 2.3, 5.1)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------
Adverse reactions occurring in ≥ 1% of patients on Kerendia and more frequently than placebo are hyperkalemia, hypotension, and hyponatremia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. at 1-888-842-2937 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

---------- DRUG INTERACTIONS----------
- Strong CYP3A4 Inhibitors: Use is contraindicated. (7.1)
- Grapefruit or Grapefruit Juice: Avoid concomitant use. (7.1)
- Moderate or weak CYP3A4 Inhibitors: Monitor serum potassium during drug initiation or dosage adjustment of either Kerendia or the moderate or weak CYP3A4 inhibitor, and adjust Kerendia dosage as appropriate (7.1)
- Strong or moderate CYP3A4 Inducers: Avoid concomitant use. (7.1)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
Lactation: Breastfeeding not recommended (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 7/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Prior to Initiation of Kerendia
2.2 Recommended Starting Dosage
2.3 Monitoring and Dose Adjustment
2.4 Missed doses
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hyperkalemia
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 CYP3A4 Inhibitors and Inducers
7.2 Drugs That Affect Serum Potassium
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

Kerendia is indicated to reduce the risk of sustained eGFR decline, end-stage kidney disease, cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, and hospitalization for heart failure in adult patients with chronic kidney disease (CKD) associated with type 2 diabetes (T2D).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Prior to Initiation of Kerendia

Measure serum potassium levels and estimated glomerular filtration rate (eGFR) before initiation. Do not initiate treatment if serum potassium is > 5.0 mEq/L *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

2.2 Recommended Starting Dosage

The recommended starting dose of Kerendia is based on eGFR and is presented in Table 1.

Table 1: Recommended Starting Dosage

eGFR (mL/min/1.73m^2)	Starting Dose
≥ 60	20 mg once daily
≥ 25 to < 60	10 mg once daily
< 25	Not Recommended

For patients who are unable to swallow whole tablets, Kerendia may be crushed and mixed with water or soft foods such as applesauce immediately prior to use and administered orally *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.3 Monitoring and Dose Adjustment

The target daily dose of Kerendia is 20 mg.

Measure serum potassium 4 weeks after initiating treatment and adjust dose (see Table 2); if serum potassium levels are > 4.8 to 5.0 mEq/L, initiation of Kerendia treatment may be considered with additional serum potassium monitoring within the first 4 weeks based on clinical judgement and serum potassium levels *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Monitor serum potassium 4 weeks after a dose adjustment and throughout treatment, and adjust the dose as needed (see Table 2) *[see Warnings and Precautions (5.1) and Drug Interactions (7.1)]*.

Table 2: Dose Adjustment Based on Current Serum Potassium Concentration and Current Dose

		Current Kerendia Dose	
		10 mg once daily	**20 mg once daily**
Current Serum Potassium (mEq/L)	**≤ 4.8**	Increase the dose to 20 mg once daily.*	Maintain 20 mg once daily.
	> 4.8 – 5.5	Maintain 10 mg once daily.	Maintain 20 mg once daily.
	> 5.5	Withhold Kerendia. Consider restarting at 10 mg once daily when serum potassium ≤ 5.0 mEq/L.	Withhold Kerendia. Restart at 10 mg once daily when serum potassium ≤ 5.0 mEq/L.

* If eGFR has decreased by more than 30% compared to previous measurement, maintain 10 mg dose.

2.4 Missed doses

Direct a patient to take a missed dose as soon as possible after it is noticed, but only on the same day. If this is not possible, the patient should skip the dose and continue with the next dose as prescribed.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Kerendia is available as film-coated, oblong tablets in two strengths.

- 10 mg: pink, with “FI” on one side, “10” on the other side.
- 20 mg: yellow, with “FI” on one side, “20” on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

Kerendia is contraindicated in patients:

- Who are receiving concomitant treatment with strong CYP3A4 inhibitors *[see Drug Interactions (7.1)]*.
- With adrenal insufficiency.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hyperkalemia

Kerendia can cause hyperkalemia *[(see Adverse Reactions (6.1)]*.

The risk for developing hyperkalemia increases with decreasing kidney function and is greater in patients with higher baseline potassium levels or other risk factors for hyperkalemia. Measure serum potassium and eGFR in all patients before initiation of treatment with Kerendia and dose accordingly *[see Dosage and Administration (2.1)]*. Do not initiate Kerendia if serum potassium is > 5.0 mEq/L.

Measure serum potassium periodically during treatment with Kerendia and adjust dose accordingly *[see Dosage and Administration (2.3)]*. More frequent monitoring may be necessary for patients at risk for hyperkalemia, including those on concomitant medications that impair potassium excretion or increase serum potassium *[see Drug Interactions (7.1), 7.2)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed elsewhere in the labeling:

- Hyperkalemia *[see Warnings and Precautions (5.1)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of Kerendia was evaluated in the randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter pivotal phase 3 study FIDELIO-DKD. In this study, 2827 patients received Kerendia (10 or 20 mg once daily) and 2831 received placebo. For patients in the Kerendia group, the mean duration of treatment was 2.2 years.

Overall, serious adverse reactions occurred in 32% of patients receiving Kerendia and in 34% of patients receiving placebo. Permanent discontinuation due to adverse reactions occurred in 7% of patients receiving Kerendia and in 6% of patients receiving placebo. Hyperkalemia led to permanent discontinuation of treatment in 2.3% of patients receiving Kerendia versus 0.9% of patients receiving placebo.

The most frequently reported (≥ 10%) adverse reaction was hyperkalemia *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Hospitalization due to hyperkalemia for the Kerendia group was 1.4% versus 0.3% in the placebo group.

Table 3 shows adverse reactions in FIDELIO-DKD that occurred more commonly on Kerendia than on placebo, and in at least 1% of patients treated with Kerendia.

Table 3: Adverse reactions reported in ≥ 1% of patients on Kerendia and more frequently than placebo in the phase 3 study FIDELIO-DKD

Adverse reactions	Kerendia N = 2827 n (%)	Placebo N = 2831 n (%)
Hyperkalemia	516 (18.3)	255 (9.0)
Hypotension	135 (4.8)	96 (3.4)
Hyponatremia	40 (1.4)	19 (0.7)

Laboratory Test

Initiation of Kerendia may cause an initial small decrease in estimated GFR that occurs within the first 4 weeks of starting therapy, and then stabilizes. In a study that included patients with chronic kidney disease associated with type 2 diabetes, this decrease was reversible after treatment discontinuation.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 CYP3A4 Inhibitors and Inducers

Strong CYP3A4 Inhibitors

Kerendia is a CYP3A4 substrate. Concomitant use with a strong CYP3A4 inhibitor increases finerenone exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of Kerendia adverse reactions. Concomitant use of Kerendia with strong CYP3A4 inhibitors is contraindicated *[see Contraindications (4)]*. Avoid concomitant intake of grapefruit or grapefruit juice.

Moderate and Weak CYP3A4 Inhibitors

Kerendia is a CYP3A4 substrate. Concomitant use with a moderate or weak CYP3A4 inhibitor increases finerenone exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of Kerendia adverse reactions. Monitor serum potassium during drug initiation or dosage adjustment of either Kerendia or the moderate or weak CYP3A4 inhibitor, and adjust Kerendia dosage as appropriate *[see Dosing and Administration (2.3) and Drug Interaction (7.2)]*.

Strong and Moderate CYP3A4 Inducers

Kerendia is a CYP3A4 substrate. Concomitant use of Kerendia with a strong or moderate CYP3A4 inducer decreases finerenone exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may reduce the efficacy of Kerendia. Avoid concomitant use of Kerendia with strong or moderate CYP3A4 inducers.

7.2 Drugs That Affect Serum Potassium

More frequent serum potassium monitoring is warranted in patients receiving concomitant therapy with drugs or supplements that increase serum potassium. *[see Dosage and Administration (2.3) and Warnings and Precautions (5.1)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on Kerendia use in pregnancy to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. Animal studies have shown developmental toxicity at exposures about 4 times those expected in humans. *(see Data)*. The clinical significance of these findings is unclear.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In the embryo-fetal toxicity study in rats, finerenone resulted in reduced placental weights and signs of fetal toxicity, including reduced fetal weights and retarded ossification at the maternal toxic dose of 10 mg/kg/day corresponding to an $AUC_{unbound}$ of 19 times that in humans. At 30 mg/kg/day, the incidence of visceral and skeletal variations was increased (slight edema, shortened umbilical cord, slightly enlarged fontanelle) and one fetus showed complex malformations including a rare malformation (double aortic arch) at an $AUC_{unbound}$ of about 25 times that in humans. The doses free of any findings (low dose in rats, high dose in rabbits) provide safety margins of 10 to 13 times for the $AUC_{unbound}$ expected in humans.

When rats were exposed during pregnancy and lactation in the pre- and postnatal developmental toxicity study, increased pup mortality and other adverse effects (lower pup weight, delayed pinna unfolding) were observed at about 4 times the $AUC_{unbound}$ expected in humans. In addition, the offspring showed slightly increased locomotor activity, but no other neurobehavioral changes starting at about 4 times the $AUC_{unbound}$ expected in humans. The dose free of findings provides a safety margin of about 2 times for the $AUC_{unbound}$ expected in humans.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of finerenone or its metabolite in human milk, the effects on the breastfed infant or the effects of the drug on milk production. In a pre- and postnatal developmental toxicity study in rats, increased pup mortality and lower pup weight were observed at about 4 times the $AUC_{unbound}$ expected in humans. These findings suggest that finerenone is present in rat milk *[see Use in Specific Populations (8.1) and Data]*. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. Because of the potential risk to breastfed infants from exposure to KERENDA, avoid breastfeeding during treatment and for 1 day after treatment.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of Kerendia have not been established in patients below 18 years of age.

8.5 Geriatric Use

Of the 2827 patients who received Kerendia in the FIDELIO-DKD study, 58% of patients were 65 years and older, and 15% were 75 years and older. No overall differences in safety or efficacy were observed between these patients and younger patients. No dose adjustment is required.

8.6 Hepatic Impairment

Avoid use of Kerendia in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh C).

No dosage adjustment is recommended in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child Pugh A or B).

Consider additional serum potassium monitoring in patients with moderate hepatic impairment (Child Pugh B) *[see Dosing and Administration (2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

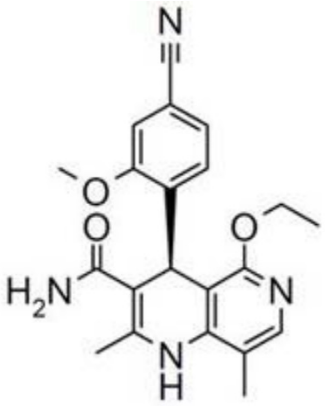
10 OVERDOSAGE

In the event of suspected overdose, immediately interrupt Kerendia treatment. The most likely manifestation of overdose is hyperkalemia. If hyperkalemia develops, standard treatment should be initiated.

Finerenone is unlikely to be efficiently removed by hemodialysis given its fraction bound to plasma proteins of about 90%.

11 DESCRIPTION

Kerendia contains finerenone, a nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist. Finerenone's chemical name is (*4S*)-4-(4-cyano-2- methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide. The molecular formula is $C_{21}H_{22}N_4O_3$ and the molecular weight is 378.43 g/mol. The structural formula is:



Finerenone is a white to yellow crystalline powder. It is practically insoluble in water; and sparingly soluble in 0.1 M HCl, ethanol, and acetone.

Each Kerendia tablet contains 10 mg or 20 mg of finerenone. The inactive ingredients of Kerendia are lactose monohydrate, cellulose microcrystalline, croscarmellose sodium, hypromellose, magnesium stearate, and sodium lauryl sulfate. The film coating contains hypromellose, titanium dioxide and talc, in addition to ferric oxide red (10 mg strength tablets) or ferric oxide yellow (20 mg strength tablets).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Finerenone is a nonsteroidal, selective antagonist of the mineralocorticoid receptor (MR), which is activated by aldosterone and cortisol and regulates gene transcription. Finerenone blocks MR mediated sodium reabsorption and MR overactivation in both epithelial (e.g., kidney) and nonepithelial (e.g., heart, and blood vessels) tissues. MR overactivation is thought to contribute to fibrosis and inflammation. Finerenone has a high potency and selectivity for the MR and has no relevant affinity for androgen, progesterone, estrogen, and glucocorticoid receptors.

12.2 Pharmacodynamics

In FIDELIO-DKD, a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study in adult patients with chronic kidney disease associated with type 2 diabetes, the placebo-corrected relative reduction in urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR) in patients randomized to finerenone was 31% at Month 4 (95% CI 29-34%) and remained stable for the duration of the trial.

In patients treated with Kerendia, the mean systolic blood pressure decreased by 3 mmHg and the mean diastolic blood pressure decreased by 1-2 mmHg at month 1, remaining stable thereafter.

Cardiac Electrophysiology

At a dose 4 times the maximum approved recommended dose, finerenone does not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

Finerenone exposure increased proportionally over a dose range of 1.25 to 80 mg (0.06 to 4 times the maximum approved recommended dosage). Steady state of finerenone was achieved after 2 days of dosing. The estimated steady-state geometric mean $C_{max,md}$ was 160 µg/L and steady-state geometric mean $AUC_{\tau,md}$ was 686 µg.h/L following administration of finerenone 20 mg to patients.

Absorption

Finerenone is completely absorbed after oral administration but undergoes metabolism resulting in absolute bioavailability of 44%. Finerenone C_{max} was achieved between 0.5 and 1.25 hours after dosing.

Effect of Food

There was no clinically significant effect on finerenone AUC following administration with high fat, high calorie food.

Distribution

The volume of distribution at steady-state (Vss) of finerenone is 52.6 L. Plasma protein binding of finerenone is 92%, primarily to serum albumin, in vitro.

Elimination

The terminal half-life of finerenone is about 2 to 3 hours, and the systemic blood clearance is about 25 L/h.

Metabolism

Finerenone is primarily metabolized by CYP3A4 (90%) and to a lesser extent by CYP2C8 (10%) to inactive metabolites.

Excretion

About 80% of the administered dose is excreted in urine (<1% as unchanged) and approximately 20% in feces (< 0.2% as unchanged).

Specific Populations

There are no clinically significant effects of age (18 to 79 years), sex, race/ethnicity (White, Asian, Black, and Hispanic), or weight (58 to 121 kg) on the pharmacokinetics of finerenone.

Renal Impairment

There were no clinically relevant differences in finerenone AUC or C_{max} values in patients with eGFR 15 to < 90 mL/min/1.73m^2 compared to eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2. For dosing recommendations based on eGFR and serum potassium levels *see Dosage and Administration (2)*.

Hepatic Impairment

There was no clinically significant effect on finerenone exposure in cirrhotic patients with mild hepatic impairment (Child Pugh A).

Finerenone mean AUC was increased by 38% and C_{max} was unchanged in cirrhotic patients with moderate hepatic impairment (Child Pugh B) compared to healthy control subjects.

The effect of severe hepatic impairment (Child Pugh C) on finerenone exposure was not studied.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies and Model-Informed Approaches

Strong CYP3A Inhibitors: Concomitant use of itraconazole (strong CYP3A4 inhibitor) increased finerenone AUC by >400%.

Moderate CYP3A Inhibitors: Concomitant use of erythromycin (moderate CYP3A4 inhibitor) increased finerenone mean AUC and C_{max} by 248% and 88%, respectively.

Weak CYP3A Inhibitors: Concomitant use of amiodarone (weak CYP3A4 inhibitor) increased finerenone AUC by 21%.

Strong or Moderate CYP3A Inducers: Concomitant use of efavirenz (moderate CYP3A4 inducer) and rifampicin (strong CYP3A4 inducer) decreased finerenone AUC by 80% and 90%, respectively.

Other Drugs: There was no clinically significant difference in finerenone pharmacokinetics when used concomitantly with gemfibrozil (strong CYP2C8 inhibitor), omeprazole (proton pump inhibitor), or an aluminium hydroxide and magnesium hydroxide antacid. There were no clinically significant pharmacokinetic differences for either finerenone or concomitant digoxin (P-gp substrate) or warfarin (CYP2C9 substrate). There were no clinically significant differences in

the pharmacokinetics of either midazolam (CYP3A4 substrate) or repaglinide (CYP2C8 substrate) when used concomitantly with finerenone.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Finerenone was non-genotoxic in an in vitro bacterial reverse mutation (Ames) assay, the in vitro chromosomal aberration assay in cultured Chinese hamster V79 cells, or the in vivo micronucleus assay in mice.

In 2-year carcinogenicity studies, finerenone did not show a statistically significant increase in tumor response in Wistar rats or in CD1 mice. In male mice, Leydig cell adenoma was numerically increased at a dose representing 26 times the $AUC_{unbound}$ in humans and is not considered clinically relevant. Finerenone did not impair fertility in male rats but impaired fertility in female rats at 20 times AUC to the maximum human exposure.

14 CLINICAL STUDIES

The FIDELIO-DKD study was a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study in adult patients with chronic kidney disease (CKD) associated with type 2 diabetes (T2D), defined as either having an UACR of 30 to 300 mg/g, eGFR 25 to 60 mL/min/1.73 m^2 and diabetic retinopathy, or as having an UACR of ≥300 mg/g and an eGFR of 25 to 75 mL/min/1.73 m^2. The trial excluded patients with known significant non-diabetic kidney disease. All patients were to have a serum potassium ≤4.8 mEq/L at screening and be receiving standard of care background therapy, including a maximum tolerated labeled dose of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or angiotensin receptor blocker (ARB). Patients with a clinical diagnosis of chronic heart failure with reduced ejection fraction and persistent symptoms (New York Heart Association class II to IV) were excluded. The starting dose of Kerendia was based on screening eGFR (10 mg once daily in patients with an eGFR of 25 to <60 mL/min/1.73 m^2 and 20 mg once daily in patients with an eGFR ≥60 mL/min/1.73 m^2). The dose of Kerendia could be titrated during the study, with a target dose of 20 mg daily.

The primary objective of the study was to determine whether Kerendia reduced the incidence of a sustained decline in eGFR of ≥40%, kidney failure (defined as chronic dialysis, kidney transplantation, or a sustained decrease in eGFR to <15 mL/min/1.73m^2), or renal death.

A total of 5674 patients were randomized to receive Kerendia (N=2833) or placebo (N=2841) and were followed for a median of 2.6 years. The mean age of the study population was 66 years, and 70% of patients were male. The trial population was 63% White, 25% Asian, and 5% Black. At baseline, the mean eGFR was 44 mL/min/1.73m^2, with 55% of patients having an eGFR <45 mL/min/1.73m^2. Median urine albumin-to-creatinine ratio (UACR) was 852 mg/g, and mean glycated hemoglobin A1c (HbA1c) was 7.7%. Approximately 46% of patients had a history of atherosclerotic cardiovascular disease.

At baseline, 99.8% of patients were treated with an ACEi or ARB. Approximately 97% were on an antidiabetic agent (insulin [64.1%], biguanides [44%], glucagon-like peptide-1 [GLP-1] receptor agonists [7%], sodium-glucose cotransporter 2 [SGLT2] inhibitors [5%]), 74% were on a statin, and 57% were on an antiplatelet agent.

Kerendia reduced the incidence of the primary composite endpoint of a sustained decline in eGFR of ≥40%, kidney failure, or renal death (HR 0.82, 95% CI 0.73-0.93, p=0.001) as shown in Table 4 and Figure 1. The treatment effect reflected a reduction in a sustained decline in eGFR of ≥40% and progression to kidney failure. There were few renal deaths during the trial.

Kerendia also reduced the incidence of the composite endpoint of cardiovascular (CV) death, non-fatal myocardial infarction (MI), non-fatal stroke or hospitalization for heart failure (HR 0.86, 95% CI 0.75-0.99, p=0.034) as shown in Table 4 and Figure 2. The treatment effect reflected a reduction in CV death, non-fatal MI, and hospitalization for heart failure.

The treatment effect on the primary and secondary composite endpoints was generally consistent across subgroups.

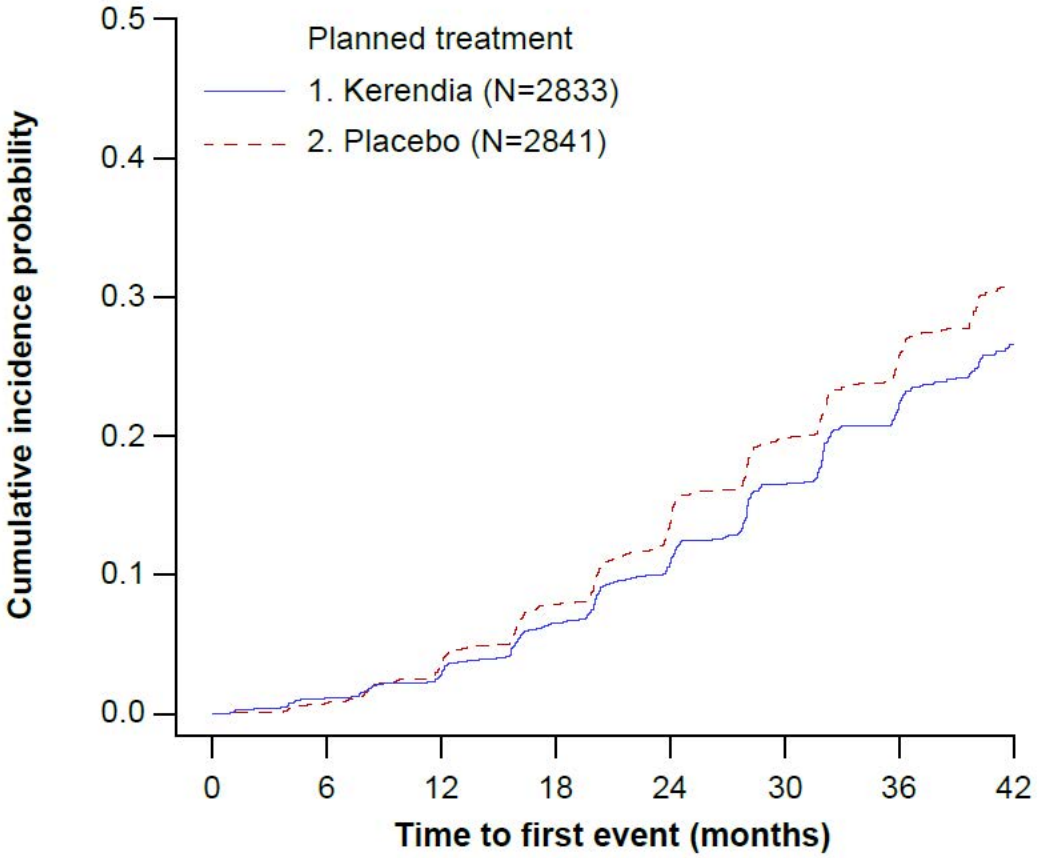
Table 4: Analysis of the Primary and Secondary Time-to-Event Endpoints (and their Individual Components) in Phase 3 Study FIDELIO-DKD

	Kerendia N=2833		Placebo N=2841		Treatment Effect Kerendia / Placebo	
Primary and Secondary Time-to-event Endpoints:	**n (%)**	**Event Rate (100 pt-yr)**	**n (%)**	**Event Rate (100 pt-yr)**	**Hazard Ratio (95% CI)**	**p-value**
Primary composite of kidney failure, sustained eGFR decline ≥40% or renal death	504 (17.8%)	7.6	600 (21.1%)	9.1	0.82 [0.73; 0.93]	0.001
Kidney failure	208 (7.3%)	3.0	235 (8.3%)	3.4	0.87 [0.72; 1.05]	-
Sustained eGFR decline ≥40%	479 (16.9%)	7.2	577 (20.3%)	8.7	0.81 [0.72; 0.92]	-
Renal death	2 (<0.1%)	-	2 (<0.1%)	-	-	-
Secondary composite of CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke or hospitalization for heart failure	367 (13.0%)	5.1	420 (14.8%)	5.9	0.86 [0.75; 0.99]	0.034
CV death	128 (4.5%)	1.7	150 (5.3%)	2.0	0.86 [0.68;1.08]	-
Non-fatal MI	70 (2.5%)	0.9	87 (3.1%)	1.2	0.80 [0.58;1.09]	-
Non-fatal stroke	90 (3.2%)	1.2	87 (3.1%)	1.2	1.03 [0.76;1.38]	-
Hospitalization for heart failure	139 (4.9%)	1.9	162 (5.7%)	2.2	0.86 [0.68;1.08]	-

p-value: two-sided p-value from stratified logrank test

CI = confidence interval, CV = cardiovascular, eGFR = estimated glomerular filtration rate, MI = myocardial infarction, N = number of subjects, n = number of subjects with event, pt-yr = patient year.
NOTE: Time to first event was analyzed in a Cox proportional hazards model. For patients with multiple events, only the first event contributed to the composite endpoint. Sums of the numbers of first events for the single components do not add up to the numbers of events in the composite endpoint.

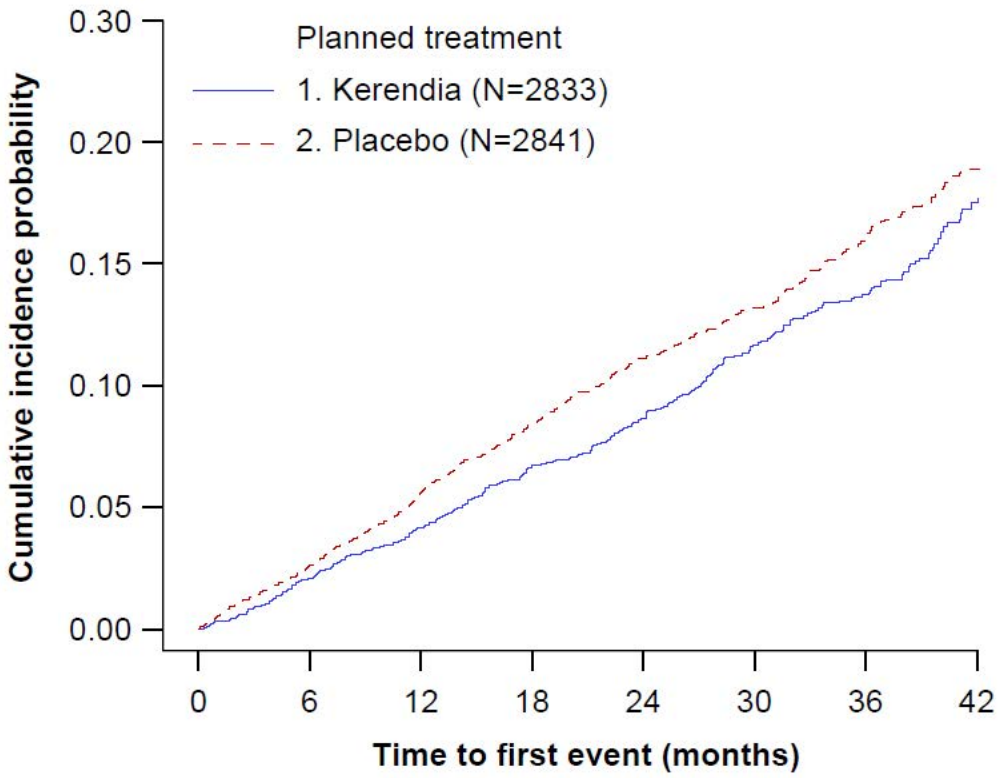
Figure 1: Time to first occurrence of kidney failure, sustained decline in eGFR ≥40% from baseline, or renal death in the FIDELIO-DKD study



No. of patients at risk

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

Figure 2: Time to first occurrence of CV death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke or hospitalization for heart failure in the FIDELIO-DKD study



No. of patients at risk

Kerendia	2833	2760	2688	2582	2017	1488	984	537
Placebo	2841	2753	2653	2549	1969	1475	951	536

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

Kerendia is available as a film-coated tablet in two strengths. The 10 mg is a pink oblong tablet with “FI” on one side of tablet and “10” on the other side of tablet. The 20 mg tablet is a yellow oblong tablet with “FI” on one side of tablet and “20” on the other side of tablet. Kerendia 10 mg and 20 mg are available in bottles of 30 tablets and bottles of 90 tablets.

Bottle Count	Strength	NDC Code
30	10 mg	NDC 50419-540-01
90	10 mg	NDC 50419-540-02
30	20 mg	NDC 50419-541-01
90	20 mg	NDC 50419-541-02

16.2 Storage and Handling

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions are permitted from 15°C to 30°C (59°F to 86°F*) [see USP Controlled Room Temperature]*.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients of the need for periodic monitoring of serum potassium levels. Advise patients receiving Kerendia to consult with their physician before using potassium supplements or salt substitutes containing potassium *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Advise patients to avoid strong or moderate CYP3A4 inducers and to find alternative medicinal products with no or weak potential to induce CYP3A4 *[see Drug Interactions (7.1)]*

Avoid concomitant intake of grapefruit or grapefruit juice as it is expected to increase the plasma concentration of finerenone *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Advise women that breastfeeding is not recommended at the time of treatment with KERENDIA and for 1 day after treatment *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

© 2021, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc., All rights reserved.

Manufactured for:

Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
Whippany, NJ 07981

Manufactured in Germany

ケレンディア錠 10mg
ケレンディア錠 20mg

米国添付文書

2021 年 7 月改訂版月米国食品医薬品局ウェブサイト掲載

米国添付文書 10 項までの和訳を以下に示す。

1　効能又は効果

本剤は、2 型糖尿病（T2D）を合併する慢性腎臓病（CKD）を有する成人患者における、持続的な eGFR 低下、末期腎不全、心血管死、非致死的心筋梗塞及び心不全による入院のリスク低減の効能・効果を有する。

2　用法及び用量

2.1　本剤の投与開始前

投与開始前に血清カリウム値と推定糸球体ろ過量（eGFR）を測定し、血清カリウム値が 5.0mEq/L を超える場合は、投与を開始しないこと（「警告及び使用上の注意（5.1）」の項参照）。

2.2　本剤の推奨開始用量

表 1 に eGFR に基づく本剤の推奨開始用量を示す。

表 1：推奨開始用量

eGFR　(mL/min/1.73m^2)	開始用量
60以上	20 mg 1 日 1 回
25以上60未満	10 mg 1 日 1 回
25未満	推奨されない

錠剤をそのまま嚥下できない患者には、使用直前に本剤を粉砕し、水又は applesauce 等の軟食と混ぜて経口投与してよい。（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

2.3　モニタリング及び用量調節

本剤の目標 1 日用量は 20mg である。

投与開始の4週間後に血清カリウム値を測定し、用量を調節する（表2参照）。投与開始時の血清カリウム値が4.8mEq/L超5.0mEq/L以下の患者では、患者の状態及び血清カリウム値に応じて投与開始後4週後よりも前に追加の血清カリウム値測定を考慮すること。（「警告及び使用上の注意（5.1）」の項参照）。用量調節の4週間後及びその後も投与期間中、血清カリウム値のモニタリングを行い、必要に応じて用量を調節すること（表2）（「警告及び使用上の注意（5.1）」、「相互作用（7.1）」の項参照）。

表 2: 現在の血清カリウム値及び本剤の現行用量に基づく用量調節

		本剤の現行用量	
		10 mg 1 日 1 回	20 mg 1 日 1 回
血清カリウム値（mEq/L）	4.8以下の場合	20mg 1日1回に増量*。	20mg 1日1回を維持
	4.8を超えて、5.5以下の場合	10mg 1日1回を維持	20mg 1日1回を維持
	5.5を超える場合	本剤の投与の中断 血清カリウム値が5.0mEq/L以下に下がった場合には、10mgを1日1回から再開することを考慮する。	本剤の投与の中断 血清カリウム値が5.0mEq/L以下に下がった場合には、10mgを1日1回から再開する。

* eGFR が前回の測定から 30%を超えて低下している場合は、10mg の投与を維持する。

2.4 飲み忘れ

本剤の飲み忘れがあった場合、同日中に、直ちに服用させること。直ちに服用できない場合はスキップし、処方どおりに次回の投与時刻から服用を継続させること。

3 剤型及び含量

本剤は、以下の 2 含量の長円形のフィルムコーティング錠である。

- 10mg：淡赤色、片面には「FI」、もう片面には「10」の刻印表示
- 20mg：黄色、片面には「FI」、もう片面には「20」の刻印表示

4 禁忌

本剤は以下の患者には禁忌である。

- CYP3A4 を強く阻害する薬剤を投与中の患者（「相互作用（7.1）」の項参照）
- 副腎機能不全を伴う患者

5 警告及び使用上の注意

5.1 高カリウム血症

本剤により高カリウム血症があらわれることがある（「副作用（6.1）」の項参照）。

高カリウム血症の発現リスクは腎機能の低下に伴い増加し、ベースラインのカリウム値が高い患者又は高カリウム血症に対する他の危険因子を有する患者でより高くなる。本剤の投与開始前にすべての患者の血清カリウム値及び eGFR を測定し、測定値に応じた用量を投与する（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。血清カリウム値が 5.0mEq/L を超えている患者には本剤の投与を開始しないこと。

本剤投与中は定期的に血清カリウム値を測定し、適宜用量を調節する（「用法及び用量（2.3）」の項参照）。カリウム排泄を阻害する薬剤や血清カリウム値を上昇させる薬剤を併用している患者など、高カリウム血症の発現リスクが高い患者については、より頻繁にモニタリングが必要となることがある（「相互作用（7.1）（7.2）」の項参照）。

6　副作用

以下の重篤な副作用については、本添付文書の他の項に記載する。

・　　高カリウム血症（「警告及び使用上の注意（5.1）」の項参照）。

6.1　市販後における使用経験

臨床試験は多岐にわたる条件下で実施されるため、特定の薬剤に関する臨床試験で認められた副作用の発現頻度は、他の薬剤の臨床試験における副作用の発現頻度と直接比較することはできず、実臨床下での発現頻度を反映しないことがある。

本剤の安全性は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、ピボタル第 3 相試験（FIDELIO-DKD）で評価した。本試験では、2827 例の患者が本剤（10 mg 又は 20mg 1 日 1 回）の投与を受け、2831 例がプラセボの投与を受けた。本剤群の患者の平均投与期間は 2.2 年であった。

全体として、本剤群の 32%、プラセボ群の 34%で重篤な副作用が認められ、本剤群の 7%、プラセボ群の 6%が副作用により本剤の投与を中止した。高カリウム血症により本剤の投与を中止した患者は、本剤群で 2.3%、プラセボ群で 0.9%であった。

最も多く報告された副作用（10%以上）は高カリウム血症であった（「警告及び使用上の注意（5.1）」の項参照）。高カリウム血症による入院は本剤群で 1.4%、プラセボ群で 0.3%であった。

表 3 に、FIDELIO-DKD の本剤群でプラセボ群より多く発現した副作用と本剤群の 1%以上で発現した副作用を示す。

表 3:　本剤群でプラセボ群より多く発現した副作用及び本剤群の 1%以上で発現した副作用（第 3 相 FIDELIO-DKD 試験）

副作用	本剤群 N=2827 n（%）	プラセボ群 N=2831 n（%）
高カリウム血症	516　(18.3)	255　(9.0)
低血圧	135　(4.8)	96　(3.4)
低ナトリウム血症	40　(1.4)	19　(0.7)

臨床検査

本剤の投与開始後最初の 4 週間に eGFR のわずかな初期低下が起こることがあるが、その後安定する。2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした試験では、この低下は投与中止後に回復した。

7　相互作用

7.1　CYP3A4 阻害剤及び CYP3A4 誘導剤

強い CYP3A4 阻害剤

本剤は CYP3A4 の基質である。強い CYP3A4 阻害剤との併用により、finerenone の曝露量が増加し（「臨床薬理（12.3）」の項参照）、本剤による副作用の発現リスクが高くなるおそれがあ

る。本剤と強い CYP3A4 阻害剤の併用投与は禁忌である（「禁忌（4）」の項参照）。グレープフルーツ又はグレープフルーツジュースとの併用は避けること。

中等度及び弱い CYP3A4 阻害剤

本剤は CYP3A4 の基質である。中等度又は弱い CYP3A4 阻害剤との併用により、finerenone の曝露量が増加し（「臨床薬理（12.3）」の項参照）、本剤による副作用の発現リスクが高くなるおそれがある。本剤と中等度又は弱い CYP3A4 阻害剤の投与開始時又は用量調節時に血清カリウム値のモニタリングを行い、必要に応じて本剤の用量調節を行うこと（「用法及び用量（2.3）」及び「相互作用（7.2）」の項参照）。

強い又は中等度の CYP3A4 誘導剤

本剤は CYP3A4 の基質である。強い又は中等度の CYP3A4 誘導剤との併用により、finerenone の曝露量が低下し（「臨床薬理（12.3）」の項参照）、本剤の有効性が低下するおそれがある。強い又は中等度の CYP3A4 誘導剤との併用は避けること。

7.2　血清カリウムに影響を及ぼす薬剤

血清カリウム値を上昇させる薬物又はサプリメントとの併用投与を受けている患者では、血清カリウム値をより頻回にモニタリングすること（「用法及び用量（2.3）」、「警告及び使用上の注意（5.1）」の項参照）。

8　特殊集団における使用

8.1　妊婦

リスクの概要

妊娠中の本剤使用について、薬物による重大な先天異常、流産、母体又は胎児の有害転帰のリスクを評価するためのデータは得られていない。動物実験で、ヒトで予想される曝露量の約4倍の曝露量で発生毒性が認められている（「データ」の項参照）。これらの所見の臨床的意義は不明である。

対象患者集団における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは不明である。すべての妊娠には、先天異常、流産又はその他の有害転帰の背景リスクがある。米国の一般集団において、臨床的に認められた妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%である。

データ

動物データ

ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、finerenoneにより、ヒト推定$AUC_{unbound}$の19倍に相当する母体毒性量である10mg/kg/日で、胎盤重量の減少、胎児体重の減少及び骨化遅延などの胎児毒性の兆候が認められた。30mg/kg/日では、内臓及び骨格変異の発現頻度の増加（軽度の浮腫、臍帯短小化、軽度の泉門大型化）が認められ、1例の胎児では、ヒト推定$AUC_{unbound}$の約25倍でまれな奇形（重複大動脈弓）を含む複合した奇形が認められた。ヒト推定$AUC_{unbound}$に対する無毒性量（ラットでは低用量、ウサギでは高用量）の安全域は、10～13倍である。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生毒性試験において、妊娠中及び授乳期に投与したところ、ヒト推定 $AUC_{unbound}$ の約 4 倍で、出生児死亡率の増加及びその他の毒性（出生児の体重の減少、耳介開展の遅延）が認められた。また、次世代児において自発運動のわずかな増加が認め

られたが、ヒト推定 $AUC_{unbound}$ の約 4 倍で他の神経行動変化は認められなかった。無毒性量における安全域はヒト推定 $AUC_{unbound}$ の約 2 倍である。

8.2 授乳婦

リスクの概要

ヒトの乳汁中に finerenone 及びその代謝物が存在することや finerenone の母乳哺育児や産乳量への影響に関するデータは得られていない。ラットを用いた出生前及び出生後の発生毒性試験において、ヒト推定 $AUC_{unbound}$ の約 4 倍で出生児死亡率の増加及び出生児体重の減少が認められた。これらの所見により、ラットの乳汁中に finerenone が存在することが示唆された（「特殊集団における使用（8.1）」、「データ」の項参照）。動物の乳汁中にある薬剤が存在する場合、その薬剤はヒトの乳汁中にも存在する可能性が高い。本剤への曝露により母乳哺育児にリスクが生じる可能性があるため、投与中及び投与後 1 日間は授乳を避けること。

8.4 小児

18 歳未満の患者における本剤の安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者

FIDELIO-DKD 試験で本剤の投与を受けた 2827 例のうち、58%が 65 歳以上、15%が 75 歳以上であった。全般的に、これらの高齢患者と非高齢患者で、安全性又は有効性の差は認められなかった。用量調節の必要はない。

8.6 腎機能障害

重度の肝機能障害（Child Pugh C）のある患者への本剤の使用を避けること。

軽度又は中等度の肝機能障害（Child Pugh A 又は B）のある患者における用量調節は推奨されない。

中等度の肝機能障害（Child Pugh B）のある患者では、追加の血清カリウム値のモニタリングを考慮すること（「用法及び用量（2.3）」、「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

10 過量投与

過量投与の疑いがある場合は直ちに本剤の投与を中断すること。過量投与による最も可能性の高い症状は、高カリウム血症である。高カリウム血症が発現した場合は標準治療を開始すること。

finerenone の血漿タンパク結合率が約 90%であることを考慮すると、血液透析による finerenone の除去が効果的である可能性はほとんどない。

Company Core Data Sheet
Kerendia*

Finerenone (CKD T2D)

10 mg film-coated tablets
20 mg film-coated tablets

Version [redacted]
[redacted] dated: [redacted] [redacted] 20[redacted]

For information only

< Italic text in brackets is explanatory only >
< Section numbering is optional >
< If a statement is valid for <u>one indication</u> only,
this indication is indicated prior to the respective section header. If no indication is mentioned, the chapter is relevant for <u>all indications</u> >

* examples for national product trade names (PTN):

2~14頁は非公表のため省略

1.7　同種同効品一覧表

同種同効品として、2 型糖尿病における糖尿病性腎症に対する治療薬として承認されている「ニューロタン錠」を選択した。

同種同効品一覧に記載し、添付文書の原文を添付する。

表 1.7- 1　同種同効品一覧

販売名	ケレンディア錠 10mg ケレンディア錠 20mg	ニューロタン®錠 25mg ニューロタン®錠 50mg ニューロタン®錠 100mg
一般名	フィネレノン (Finerenone)	ロサルタンカリウム (Losartan Potassium)
会社名	バイエル薬品株式会社	ＭＳＤ株式会社
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。	1. 高血圧症 2. 高血圧及び蛋白尿を伴う 2 型糖尿病における糖尿病性腎症
添付文書 改訂日	―	2020 年 9 月

2020年 9 月改訂（第 1 版）

日本標準商品分類番号
872149

	25mg	50mg	100mg
承認番号	22100AMX00387000	22100AMX00388000	22100AMX00232000
販売開始	1998年 8 月		2009年 3 月

貯法：室温保存
有効期間：3 年

A-Ⅱアンタゴニスト

日本薬局方　ロサルタンカリウム錠

ニューロタン®錠25mg
ニューロタン®錠50mg
ニューロタン®錠100mg

NU-LOTAN® Tablets 25mg, 50mg, 100mg

処方箋医薬品：注意―医師等の処方箋により使用すること

MSD

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］
2.3 重篤な肝障害のある患者［9.3.1 参照］
2.4 アリスキレンを投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）［10.1 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ニューロタン®錠 25mg	ニューロタン®錠 50mg	ニューロタン®錠 100mg
有効成分	日本薬局方　ロサルタンカリウム		
分量	25mg	50mg	100mg
添加剤	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、カルナウバロウ		

3.2 製剤の性状

販売名		ニューロタン®錠 25mg	ニューロタン®錠 50mg	ニューロタン®錠 100mg
剤形・色調		円形・フィルムコーティング錠・白色		ティアドロップ形・フィルムコーティング錠・白色
外形	表面	直径：5.7mm	直径：7.6mm	長径：11.0mm 短径：7.5mm
	裏面			
	側面	厚さ：2.8mm	厚さ：3.3mm	厚さ：4.4mm
識別コード		951	952	960

4. 効能又は効果

○ 高血圧症
○ 高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症〉
高血圧及び蛋白尿（尿中アルブミン／クレアチニン比300mg/g以上）を合併しない患者における本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

6. 用法及び用量

〈高血圧症〉
通常、成人にはロサルタンカリウムとして25～50mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日100mgまで増量できる。
〈高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症〉
通常、成人にはロサルタンカリウムとして50mgを1日1回経口投与する。なお、血圧値をみながら1日100mgまで増量できる。ただし、過度の血圧低下を起こすおそれのある患者等では25mgから投与を開始する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症〉
本剤を投与後、血清クレアチニン値が前回の検査値と比較して30%（あるいは1mg/dL）以上増加した場合、及び糸球体ろ過値、1／血清クレアチニン値の勾配等で評価した腎機能障害の進展速度が加速された場合は、減量あるいは投与中止を考慮すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉
8.1 一過性の血圧低下（ショック症状、意識消失、呼吸困難等を伴う）を起こすおそれがあるので、本剤投与中は定期的（投与開始時：2週間ごと、安定後：月1回程度）に血圧のモニタリングを実施すること。
8.2 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
8.3 手術前24時間は投与しないことが望ましい。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン・アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こすおそれがある。
8.4 本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中にまれに肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
〈高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症〉
8.5 貧血があらわれやすいので、本剤投与中は定期的（投与開始時：2週間ごと、安定後：月1回程度）に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。
8.6 血清カリウム上昇及び血清クレアチニン上昇があらわれやすいので、本剤投与中は定期的（投与開始時：2週間ごと、安定後：月1回程度）に血清カリウム値及び血清クレアチニン値のモニタリングを実施すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある。

9.1.2 高カリウム血症の患者
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、血清カリウム値に注意すること。[9.2.1 参照]

9.1.3 脳血管障害のある患者
過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させるおそれがある。

9.1.4 厳重な減塩療法中の患者
本剤の投与を低用量から開始し、増量する場合は徐々に行うこと。一過性の血圧低下を起こすおそれがある。[11.1.5 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害（血清クレアチニン2.5mg/dL以上）のある患者
投与量を減らすなど慎重に投与すること。高カリウム血症があらわれやすい。また、腎機能の悪化が起きるおそれがある。[9.1.2 参照]

9.2.2 血液透析中の患者
本剤の投与を低用量から開始し、増量する場合は徐々に行うこと。一過性の血圧低下を起こすおそれがある。[11.1.5、16.6.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者
投与しないこと。[2.3、9.3.2 参照]

9.3.2 肝機能障害又はその既往のある患者（ただし、重篤な肝障害のある患者を除く）
外国において、健康成人と比較して軽・中等度のアルコール性肝硬変患者ではロサルタンの消失速度が遅延し、ロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度がそれぞれ約5倍及び約2倍に上昇することが報告されている。[9.3.1 参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。妊娠中期及び末期に本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、多臓器不全、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の奇形、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。[2.2 参照]

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。ラットの周産期及び授乳期に10～100mg/kg/日投与した試験において、100mg/kg/日で産児死亡の軽度の増加が認められた。また、各投与群で産児の低体重が認められ、本試験の無毒性量は追加試験の成績から5mg/kg/日であった[1)、2)]。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

9.8.1 一般に生理機能が低下しているので、患者の状態に注意すること。

9.8.2 低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある。

9.8.3 高齢者での体内薬物動態試験で、ロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度が非高齢者に比べて高かった。[16.6.3 参照]

10. 相互作用
本剤は、主に薬物代謝酵素チトクロームP450 2C9（CYP2C9）により活性代謝物であるカルボン酸体に代謝される。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレン ラジレス （糖尿病患者に使用する場合。ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く。） [2.4 参照]	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。	レニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤： スピロノラクトン トリアムテレン等 カリウム補給剤： 塩化カリウム アンジオテンシン変換酵素阻害剤 トリメトプリム含有製剤： スルファメトキサゾール・トリメトプリム	血清カリウム上昇、高カリウム血症を起こすおそれがある。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。腎機能障害のある患者には特に注意すること。また、本剤とアンジオテンシン変換酵素阻害剤及びカリウム保持性利尿剤の3剤併用の場合には特に注意すること。
利尿降圧剤： フロセミド トリクロルメチアジド等 [11.1.5 参照]	一過性の血圧低下を起こすおそれがある。本剤の投与を低用量から開始し、増量する場合は徐々に行うこと。	利尿降圧剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、本剤が奏効しやすい。
アリスキレン	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。eGFRが60mL/min/1.73m^{2}未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	レニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	急性腎障害、高カリウム血症のリスクが増加するとの報告がある。また、低血圧を起こすおそれがある。	
非ステロイド性消炎鎮痛剤： インドメタシン等	降圧作用が減弱されるおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害作用により、本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能が悪化している患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。
リチウム： 炭酸リチウム	リチウム中毒が報告されている。血中リチウム濃度に注意すること。	本剤のナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積が起こると考えられている。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）
不快感、口内異常感、発汗、蕁麻疹、呼吸困難、全身潮紅、浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 血管浮腫（頻度不明）
顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹があらわれることがある。

11.1.3 急性肝炎又は劇症肝炎（いずれも頻度不明）

11.1.4 腎不全（頻度不明）

11.1.5 ショック、失神、意識消失（いずれも頻度不明）
冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[9.1.4、9.2.2、10.2 参照]

11.1.6 横紋筋融解症（頻度不明）
筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.7 高カリウム血症（頻度不明）

11.1.8 不整脈（頻度不明）
心室性期外収縮、心房細動等の不整脈があらわれることがある。

11.1.9 汎血球減少、白血球減少、血小板減少（いずれも頻度不明）

11.1.10 低血糖（頻度不明）

脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。糖尿病治療中の患者であらわれやすい。

11.1.11 低ナトリウム血症（頻度不明）

倦怠感、食欲不振、嘔気、嘔吐、痙攣、意識障害等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛、めまい、不眠、浮遊感	耳鳴、眠気
循環器系	低血圧、起立性低血圧、胸痛	調律障害（頻脈等）、動悸
消化器	口角炎、嘔吐・嘔気、胃不快感、胃潰瘍	口内炎、下痢、口渇
肝臓	肝機能障害（AST上昇、ALT上昇、LDH上昇等）	黄疸
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇	
皮膚	発疹、そう痒	蕁麻疹、多形紅斑、光線過敏、紅皮症、紅斑
血液	赤血球減少、ヘマトクリット低下、好酸球増多	貧血
その他	ほてり、倦怠感、無力症／疲労、浮腫、筋肉痛、総コレステロール上昇、CK上昇、血中尿酸値上昇	咳嗽、発熱、味覚障害、しびれ感、眼症状（かすみ、異和感等）、関節痛、筋痙攣、女性化乳房、勃起不全

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にロサルタンカリウム25及び50mgを空腹時に1回経口投与した場合、ロサルタン及びカルボン酸体の血漿中濃度はそれぞれ投与約1時間及び約3時間でピークに達し、半減期は約2時間及び約4時間であり、カルボン酸体のAUC（血漿中濃度曲線下面積）はロサルタンの約7倍であった[3]。

16.1.2 反復投与

健康成人にロサルタンカリウム100mgを1日1回7日間連続経口投与した場合の血漿中濃度から、ロサルタン及びカルボン酸体の蓄積性は認められなかった[4]。

16.2 吸収

健康成人にロサルタンカリウム100mgを食後及び空腹時に1回経口投与した場合、吸収速度は食後投与で低下したが、吸収量の減少は僅かであった[3]。

16.4 代謝

健康成人にロサルタンカリウム25、50、100又は200mg[注)]を1回経口投与した場合、速やかに吸収され、主に肝臓において主代謝物であるカルボン酸体（イミダゾール環の5-ヒドロキシメチル基の酸化物）に変換される[3]。

16.5 排泄

健康成人にロサルタンカリウム25、50、100又は200mg[注)]を1回経口投与した場合、投与後30時間までのロサルタン及びカルボン酸体の尿中排泄率は各投与量のそれぞれ3.2～4.1%及び6.1～7.9%であった[3]。

健康成人に^{14}C標識ロサルタンカリウムを1回経口投与したとき、放射能の尿中及び糞中総排泄率はそれぞれ約35及び58%であった（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害患者

腎障害を伴う高血圧症患者に、ロサルタンカリウム50mgを食後1回経口投与した場合、血清クレアチニン値の高い群ほどロサルタン並びにカルボン酸体の最高血漿中濃度（C_{max}）及びAUCは大きな値を示した。血清クレアチニン値3.0mg/dL以上の群では1.5mg/dL未満の群に比較してロサルタンのC_{max}及びAUCは2.4及び2.2倍に、カルボン酸体では1.6及び2.0倍の値を示した[5]。

16.6.2 透析患者

高血圧症を伴う透析患者に、ロサルタンカリウム50mgを空腹時に1回経口投与した場合、ロサルタンのC_{max}及びAUCはいずれも増加し、健康成人男子及び高血圧症患者と比較してロサルタンのC_{max}及びAUCはそれぞれ約2及び3～4倍の値を示した[6]。

透析患者にロサルタンを投与したとき、ロサルタン及びカルボン酸体は透析により血漿中から除去されないことが報告されている（外国人データ）。[9.2.2 参照]

16.6.3 高齢者

健康高齢者及び健康非高齢者に、ロサルタンカリウム50mgを空腹時に1回経口投与した場合、ロサルタンの吸収速度及び血漿中からの消失に差はみられなかったが、高齢者ではロサルタンのC_{max}及びAUCは非高齢者の約2倍を示した。一方、高齢者におけるカルボン酸体の平均C_{max}及びAUCは、非高齢者に比べてそれぞれ約25及び27%の軽度な増加であった。[9.8.3 参照]

注）本剤の承認された1回用量は25～100mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈高血圧症〉

17.1.1 国内臨床試験

国内で実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験において、降圧効果判定採用576例の臨床効果の概要は次のとおりである。

疾患名	例数	下降以上の例数（有効率）
軽・中等症本態性高血圧症	509	355（69.7%）
重症高血圧症	34	21（61.8%）
腎障害を伴う高血圧症	26	17（65.4%）
その他	7	6（85.7%）
計	576	399（69.3%）

なお、65歳以上の高齢者における降圧効果については、高齢者の有効率が69.6%（125例中87例）であり、非高齢者群（451例中312例、69.2%）と同様であった。

また、軽・中等症本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験において、降圧効果に関するエナラプリルマレイン酸塩との同等性が検証され、本剤の有用性が認められている。咳の発現率は、エナラプリルマレイン酸塩の13.5%（19件）に対し、本剤では解析対象例に咳の発現は認められなかった[7]。

17.1.2 国内長期投与試験

第Ⅱ相後期試験で下降と判定され、1年以上の長期投与を行った61例中51例（83.6%）で降圧効果が維持された。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤による咳の既往を有する患者を対象とした二重盲検比較試験で、リシノプリル投与群の咳の再発現率（71.7%）は、ヒドロクロロチアジド投与群（34.1%）及びロサルタン投与群（29.2%）より有意に高く、ロサルタン投与群はヒドロクロロチアジド投与群と同程度であった[8]。

〈高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

国際共同試験として実施された二重盲検比較試験（RENAAL試験）において1,513例（日本人96例を含む）が評価された。本試験の主要エンドポイントは、血清クレアチニン値倍増、末期腎不全（透析あるいは腎移植の必要性）及び死亡の複合エンドポイントであった。本剤（327例）は、プラセボ（359例）に比べて、主複合エンドポイントに到達するリスクを16.1%軽減（p=0.022）させた。さらに、本剤治療群において、血清クレアチニン値倍増で25.3%（p=0.006）、末期腎不全で28.6%（p=0.002）、末期腎不全又は死亡で19.9%（p=0.009）、血清クレアチニン値倍増又は末期腎不全で21.0%（p=0.010）のリスク軽減が認められた。エンドポイント構成要素である全原因による死亡率については、両治療群間で有意な差はみられなかった。本試験の二次エンドポイントは、尿蛋白の変化量、腎症の悪化率、心血管系疾患の罹病率及び死亡率の複合（心不全による入院、心筋梗塞、血行再建術、脳卒中、不安定狭心症による入院又は心血管系疾患による死亡）であった。本剤を平均3.4年以上投与された群において、尿蛋白量が平均で34.3%低下（p<0.001）した。また、本剤は、血清クレアチニン値の逆数の傾きにより評価される腎機能低下率を13.9%（p=0.003）低下させた（低下率の中央値18.5%、p=0.01）。一方、心血管系疾患の罹病率及び死亡率の複合エンドポイントでは、本剤治療群（247例）とプラセボ群（268例）との間に有意な差はみられなかったが、これは本試験がこのような効果に対する検出力を持ち合わせていなかったためである。なお、本試験における本剤の忍容性は良好であり、副作用による中止例の割合はプラセボ群と同等であった[9]。

副作用は751例（日本人44例を含む）中129例（17.2%）に認められた。主な副作用は、めまい34例（4.5%）、高カリウム血症28例（3.7%）、低血圧19例（2.5%）、無力症／疲労12例（1.6%）であった。また、臨床検査値の異常変動は、111例（14.8%）に認められた。主な臨床検査値の異常変動は、血清カリウム上昇89例（11.9%）、クレアチニン上昇30例（4.0%）、BUN上昇10例（1.3%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ロサルタンカリウムは経口投与後速やかに吸収され、その一部が主代謝物であるカルボン酸体に変換される。ロサルタン及びカルボン酸体は、いずれも生理的昇圧物質であるアンジオテンシンⅡ（A-Ⅱ）に対して、その受容体において特異的に拮抗し、降圧効果を発揮する。

18.2 アンジオテンシン受容体拮抗作用

18.2.1 A-Ⅱ受容体にはサブタイプが知られており、ロサルタン及びカルボン酸体は、AT_1受容体と選択的に結合し、A-Ⅱの生理作用を阻

害するが、アゴニスト作用は示さない[10) -12)]。ブラジキニン分解酵素であるACE（キニナーゼⅡ）には直接の影響を及ぼさない[13)]。

18.2.2 実験動物（ラット、サル等）に対する外因性A-Ⅱ昇圧反応を抑制する[11)、12)]。

18.3 降圧作用

ロサルタンカリウム及びカルボン酸体は高血圧自然発症ラット[14)、15)]、腎性高血圧ラット[14)、16)]、高血圧自然発症イヌ[17)]、脳卒中易発症高血圧自然発症ラット[18)] 等の高血圧モデル動物において、血圧を下降させ、連続経口投与中安定した降圧効果を示す。また、血圧の下降に伴う心拍数の増加を認めず、投与中止に伴う血圧のリバウンド現象は生じない[14)]。

18.4 腎保護作用

ロサルタンは腎の輸出細動脈を選択的に拡張させ、糸球体内圧を低下させることにより糸球体への過剰負荷を改善する[19)]。また、ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラット（インスリン依存性糖尿病モデル）[20)]、自然発症インスリン非依存性糖尿病マウス[21)]、5/6腎切除ラット[22)] 等、糖尿病及び非糖尿病性の腎障害モデル動物において尿中蛋白排泄量の増加並びに腎組織障害を抑制する。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ロサルタンカリウム（Losartan Potassium）

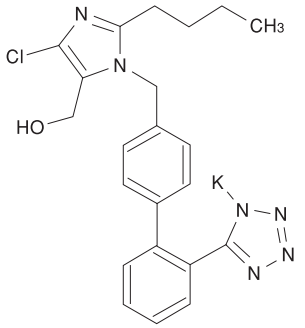
化学名：Monopotassium 5-{[4′-(2-butyl-4-chloro-5-hydroxymethyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]biphenyl-2-yl}-1*H*-tetrazol-1-ide

分子式：$C_{22}H_{22}ClKN_6O$

分子量：461.00

性　状：白色の結晶性の粉末である。
水に極めて溶けやすく、メタノール又はエタノール（99.5）に溶けやすい。

構造式：



20. 取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて保存すること。

22. 包装

〈ニューロタン®錠25mg〉
100錠　［10錠（PTP）×10］
500錠　［10錠（PTP）×50］
700錠　［14錠（PTP）×50］
500錠　［瓶、乾燥剤入り］

〈ニューロタン®錠50mg〉
100錠　［10錠（PTP）×10］
500錠　［10錠（PTP）×50］
700錠　［14錠（PTP）×50］
1000錠［10錠（PTP）×100］
500錠　［瓶、乾燥剤入り］

〈ニューロタン®錠100mg〉
100錠　［10錠（PTP）×10］

23. 主要文献

1）Spence SG, et al. Teratology. 1995；51：383-97.
2）Spence SG, et al. Teratology. 1995；51：367-82.
3）中島光好、他. 臨床薬理. 1995；26：671-84.
4）中島光好、他. 臨床薬理. 1995；26：685-96.
5）猿田享男、他. 臨床医薬. 1994；10：157-71.
6）多川斉、他. 臨牀透析. 1995；11：247-64.
7）吉永馨、他. 医学のあゆみ. 1995；172：785-823.
8）Lacourcière Y, et al. J Hypertens. 1994；12：1387-93.
9）Brenner BM, et al. N Engl J Med. 2001；345：861-9.
10）Chiu AT, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1990；252：711-8.
11）Wong PC, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1990；255：211-7.
12）Wong PC, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1990；252：719-25.
13）Mizuno K, et al. Eur J Pharmacol. 1992；215：305-8.
14）岡田恵、他. 基礎と臨床. 1994；28：4063-73.
15）Wong PC, et al. Hypertension. 1990；15：459-68.
16）Wong PC, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1990；252：726-32.
17）Bovee KC, et al. Am J Hypertens. 1991；4：327S-33S.
18）Okada M, et al. Hypertens Res. 1993；16：49-55.
19）Anderson S, et al. Am J Physiol. 1993；265：F477-86.
20）Remuzzi A, et al. J Am Soc Nephrol. 1993；4：40-9.
21）Sasaki M, et al. Life Sci. 2004；75：869-80.
22）Pollock DM, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1993；267：657-63.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社　MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1−13−12

7005590701

最新の添付文書を参照すること

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87219

貯法：室温保存
有効期間：36 ヵ月

非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
フィネレノン錠
処方箋医薬品注)

ケレンディア錠 10mg
ケレンディア錠 20mg

Kerendia tablets 10mg/20mg

	承認番号	販売開始
錠 10mg		
錠 20mg		

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

DX

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

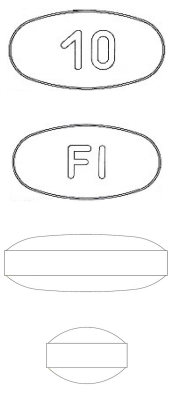
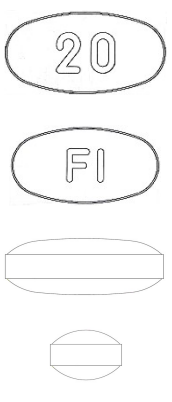
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 イトラコナゾール、リトナビルを含有する製剤、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、コビシスタットを含有する製剤、クラリスロマイシンを投与中の患者［10.1、16.7.3 参照］
2.3 本剤投与開始時に血清カリウム値が 5.5mEq/L を超えている患者［高カリウム血症を増悪させるおそれがある。］
2.4 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者［9.3.1、16.6.2 参照］
2.5 アジソン病の患者［本剤の作用により病態を悪化させるおそれがある。］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ケレンディア錠 10mg	ケレンディア錠 20mg
有効成分	1 錠中フィネレノン 10mg 含有	1 錠中フィネレノン 20mg 含有
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン、タルク	
	三二酸化鉄	黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	ケレンディア錠 10mg	ケレンディア錠 20mg
剤形	フィルムコーティング錠	
色調	淡赤色	淡黄色
外形		
長径	10mm	10mm
短径	5mm	5mm
厚さ	3.4mm	3.4mm
質量	136mg	136mg
識別コード	10 FI	20 FI

4. 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。

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。
5.2 本剤投与により eGFR が低下することがあることから、eGFR が 25mL/min/1.73m^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。［8.2、9.2.1 参照］
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］
5.4「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。［17.1.1、17.1.2 参照］

6. 用法及び用量

通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を 1 日 1 回経口投与する。
eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上：20mg
eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満：10mg から投与を開始し、血清カリウム値、eGFR に応じて、投与開始から 4 週間後を目安に 20mg へ増量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 投与開始又は再開、増量から 4 週間後、その後も定期的に血清カリウム値及び eGFR を測定し、表に従って用量を調節すること。［8.1、8.2 参照］

血清カリウム値（mEq/L）	用量調節
4.8以下の場合	20mg 1日1回の場合：維持 10mg 1日1回の場合：20mg 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5.0mEq/L以下に下がった場合には、10mgを1日1回から投与を再開することができる。

7.2 10mg錠と20mg錠の生物学的同等性は示されていないため、20mgを投与する際には10mg錠を使用しないこと。［16.1.3参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 高カリウム血症があらわれることがあるので、原則として血清カリウム値が4.8mEq/L以下の患者に投与開始し、投与開始又は再開、増量から4週後に血清カリウム値及びeGFRを測定し、その後も定期的に測定すること。また、投与開始時の血清カリウム値が4.8mEq/L超の患者では、血清カリウム値及び患者の状態に応じて投与開始から4週後よりも前に追加の血清カリウム値測定を考慮すること。［7.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1参照］

8.2 本剤の投与開始初期に、eGFRが低下することがあるので、腎機能の悪化に注意して投与すること。［5.2、7.1、9.2.1参照］

8.3 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血清カリウム値が5.0mEq/L超5.5mEq/L以下の患者

本剤投与の適否を慎重に判断すること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。［8.1、11.1.1参照］

9.1.2 高カリウム血症の発現リスクが高い患者

以下のような患者では、より頻回に血清カリウム値を測定すること。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。［8.1、11.1.1参照］

・eGFR低値
・血清カリウム高値
・高カリウム血症の既往歴

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

本剤投与によりeGFRが低下することがあることから、eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満の患者には本剤投与の適否を慎重に判断すること。また、本剤投与中に末期腎不全又は透析に至った場合は、本剤の投与を中止すること。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。［5.2、8.2参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、臨床試験で除外されている。［2.4、16.6.2参照］

9.3.2 中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）のある患者

患者の状態に応じて、より頻回に血清カリウム値を測定すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。［16.6.2参照］

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、投与中は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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こと。動物実験（ラット）で催奇形性（重複大動脈弓）がヒトの約25倍、胚・胎児毒性（胎児体重の減少）が約19倍、受胎能への影響（卵巣重量の低値）が約17倍の全身曝露量で認められた。また、動物実験（ラット）において、児に妊娠中の曝露によると考えられる軽度の自発運動量増加がヒトの約4倍の母動物への全身曝露量で認められた。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。動物実験（ラット、静脈内投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。また、ラットの母動物においてヒトの約4倍の全身曝露量で、授乳期の児に明らかな有害作用（死亡率の増加）が認められた。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主としてCYP3A4により代謝される。［16.4参照］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール（イトリゾール） リトナビル含有製剤（ノービア、カレトラ） アタザナビル（レイアタッツ） ダルナビル（プリジスタ、プリジスタナイーブ） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） コビシスタット含有製剤（ゲンボイヤ、スタリビルド、シムツーザ、プレジコビックス） クラリスロマイシン（クラリス、クラリシッド） ［2.1、16.7.3参照］	本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	CYP3Aを強く阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度のCYP3A阻害剤 エリスロマイシン ベラパミル フルコナゾール等 弱いCYP3A阻害剤 アミオダロン フルボキサミン等 ［16.7.1-16.7.3参照］	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、特に本剤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こと。	CYP3Aを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン フェノバルビタール エファビレンツ ミトタン セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等 ［16.7.3参照］	本剤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ので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	CYP3A を誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。
スピロノラクトン トリアムテレン カンレノ酸カリウム エプレレノン エサキセレノン	血清カリウム値上昇及び高カリウム血症が発現する危険性が増大するおそれがあるので、治療上必要と判断される場合にのみ併用すること。併用する場合には、血清カリウム値をより頻回に測定するなど患者の状態を慎重に観察すること。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。
カリウム製剤	血清カリウム値上昇及び高カリウム血症が発現する危険性が増大するおそれがあるので、血清カリウム値をより頻回に測定するなど十分に注意すること。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	血清カリウム値上昇及び高カリウム血症が発現する危険性が増大するおそれがあるので、血清カリウム値をより頻回に測定するなど十分に注意すること。あるいは本剤の中断を考慮すること。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。
グレープフルーツ含有食品	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	CYP3A を阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウム中毒を起こすおそれがあるので、血中リチウム濃度に注意すること。	明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、ナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
非ステロイド性消炎鎮痛薬 インドメタシン等	腎機能障害患者では高カリウム血症があらわれるおそれがある。	明確な機序は不明であるが、プロスタグランジン産生が抑制されることにより糸球体ろ過量が減少し、カリウム貯留作用による血清カリウム値の上昇が起こると考えられる。
ミトタン	ミトタンの作用を阻害するおそれがある。	明確な機序は不明であるが、ミトタンの薬効を類薬（スピロノラクトン）が阻害するとの報告がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 高カリウム血症（8.8%）

［8.1、9.1.1、9.1.2参照］

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
代謝および栄養障害		低ナトリウム血症
血管障害	低血圧	
臨床検査	糸球体ろ過率減少	

13. 過量投与

タンパク結合率が約 90%のため、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。［16.3 参照］

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

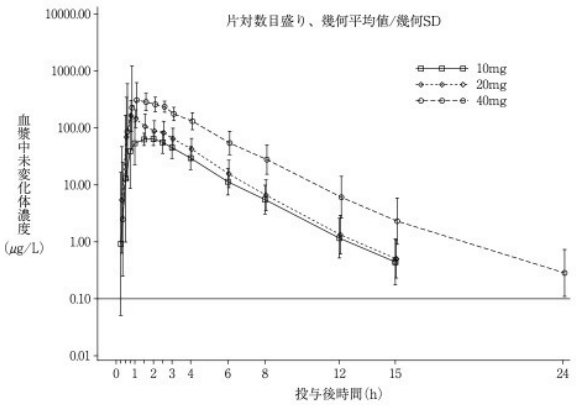
PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人被験者 27 例（各投与群 9 例）にフィネレノン 10、20 及び 40mg[注)] を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 0.75～1.00 時間後に Cmax に達した後、2～3 時間の消失半減期で低下した。



Dose (mg)	AUC (μg·h/L)	Cmax (μg/L)	tmax※ (h)	$t_{1/2}$ (h)
10	279/35.0	123/39.3	1.00 (0.5-2.5)	2.06/23.6
20	445/36.8	213/30.8	0.75 (0.5-1.5)	1.97/21.8
40	1220/34.5	483/49.8	0.75 (0.5-2.0)	2.64/20.3

幾何平均値/幾何 CV%、n=9、※：中央値（範囲）

16.1.2 反復投与

日本人健康成人被験者 27 例（各投与群 9 例）にフィネレノン 10 及び 20mg を 1 日 2 回、並びに 40mg 1 日 1 回[注)] を反復経口投与したとき、初回投与時と比較してフィネレノンの薬物動態特性に大きな変化はなく、血漿中フィネレノンの AUCτ,md は用量比例的に増加した。最終投与時の AUCτ,md は初回投与時の 1.33～1.53 倍であった。

16.1.3 生物学的同等性試験

日本人健康男性被験者 36 例を対象にフィネレノン錠 10mg 2 錠、及びフィネレノン錠 20mg 1 錠をそれぞれ絶食下で単回経口投与したときの主要な薬物動態パラメータ、並びに AUC(0-tlast)及び Cmax の幾何平均値の比（10mg×2 錠/20mg×1 錠）を以下に示す。［7.2 参照］

製剤	AUC(0-tlast) (μg·h/L)	Cmax (μg/L)	tmax※ (h)	$t_{1/2}$ (h)
10mg×2 錠	526/27.6	279/25.4	0.5 (0.25-1.5)	1.90/23.5
20mg×1 錠	493/28.5	237/37.8	0.5 (0.5-2)	1.85/24.0
比の点推定値（%）（90%信頼区間）	106.84 (102.55-111.31)	117.66 (106.26-130.27)	—	—

幾何平均値/幾何 CV%、n=36、※：中央値（範囲）

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人被験者 15 例にフィネレノン 5mg[注)] を空腹時に単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 44%であった（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人被験者 18 例にフィネレノン 20mg を食後に単回経口投与したとき、空腹時投与時と比較して AUC は 21%増加し、Cmax は 19%低下した（外国人データ）。

16.3 分布

健康成人被験者 15 例にフィネレノン注射剤 1mg[注)] を単回静脈内投与した際の、分布容積は 52.6L であった（外国人データ）。*In vitro* 試験におけるフィネレノンのヒト血漿タンパク結合率は 91.7%であり、主に血清アルブミンに結合した。［13.参照］

16.4 代謝

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、フィネレノンは主に CYP3A4 により代謝され、CYP2C8 の寄与も認められた。ヒト血漿中における主代謝物は 4 種類認められ、フィネレノンのジヒドロピリジン部分が酸化されピリジンとなった代謝物 M-1a 及び M-1b、引き続きメチル基が水酸化された代謝物 M-2a、更に酸化を受けたカルボン酸代謝物 M-3a であった。いずれの主代謝物も薬理活性は認められなかった。［10.参照］

16.5 排泄

健康成人被験者 4 例に［^{14}C］フィネレノン経口液剤 10mg を単回経口投与したとき、投与後 10 日までに尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の約 80%及び約 20%が排泄された（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度（クレアチニンクリアランス：60～89mL/min）の腎機能障害を有する被験者 6 例にフィネレノン 10mg を単回経口投与したとき、フィネレノンの AUC 及び Cmax は、腎機能が正常な被験者と比較して大きく変化しなかった（AUC：15%低下、Cmax：22%増加）。

中等度（クレアチニンクリアランス：30～59mL/min、11 例）及び重度（クレアチニンクリアランス：～29mL/min、9 例）の腎機能障害を有する被験者にフィネレノン 10mg を単回経口投与したとき、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者の AUC は、腎機能が正常な被験者に比べてそれぞれ 51%及び 36%増加し、Cmax はそれぞれ 13%増加及び 8%低下した（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh 分類 A）の肝機能障害を有する被験者 9 例にフィネレノン 5mg[注)] を単回経口投与したとき、フィネレノンの AUC 及び Cmax は、健康成人被験者と比

較して変化しなかった（AUC：8%増加、 Cmax：4%低下）。
中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する被験者 9 例にフィネレノン 5mg 注) を単回経口投与したとき、フィネレノンの AUC は、健康成人被験者と比較して 38%増加した。Cmax は健康成人被験者と比較して変化しなかった（0.9%低下）（外国人データ）。
なお、重度の肝機能障害患者における検討は実施していない。［2.4、9.3.1、9.3.2 参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 エリスロマイシン

健康成人被験者 15 例を対象にエリスロマイシン 500mg を 1 日 3 回 4 日間反復投与した翌日にフィネレノン 1.25mg 注) を併用投与したとき、フィネレノンの AUC 及び Cmax は、フィネレノン単独投与時と比較してそれぞれ 248%及び 88%増加した（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.2 ベラパミル

健康成人被験者 13 例を対象にベラパミル 120mg を 1 日目に 1 回投与した後、2 日目、3 日目及び 4 日目にベラパミル 240mg を 1 日 1 回 3 日間反復投与し、4 日目のベラパミル投与（最終投与）の 6 時間後にフィネレノン 5mg 注) を単回経口投与したとき、フィネレノンの AUC 及び Cmax は、フィネレノン単独投与時と比較してそれぞれ 170%及び 122%増加した（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.3 母集団薬物動態解析又は生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションにおいて、フィネレノンと強い CYP3A 阻害剤のイトラコナゾール及びクラリスロマイシンを併用投与したとき、フィネレノンの AUC はそれぞれ 531%及び 428%増加、Cmax はそれぞれ 137%及び 125%増加することが推定された。母集団薬物動態解析の結果、フィネレノンと弱い CYP3A 阻害剤のアミオダロンを併用投与したとき、フィネレノンの AUC は 21%増加することが推定された。生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションにおいて、フィネレノンと強い CYP3A 誘導剤のリファンピシン及び中等度の CYP3A 誘導剤のエファビレンツを併用投与したとき、フィネレノンの AUC はそれぞれ 93%及び 81%低下、Cmax はそれぞれ 86%及び 68%低下することが推定された。［2.1、10.1、10.2 参照］

16.7.4 その他の薬剤

(1) ゲムフィブロジル

健康成人被験者 16 例を対象にゲムフィブロジル 600mg を 1 日 2 回 4 日間反復投与した翌日にゲムフィブロジル 600mg を投与し、その 1 時間後にフィネレノン 10mg を投与したとき、フィネレノンの AUC 及び Cmax は、フィネレノン単独投与時と比較してそれぞれ 10%及び 16%増加した（外国人データ）。

(2) オメプラゾール及び制酸薬（マーロックス）

オメプラゾール
健康成人被験者 11 例を対象にオメプラゾール 40mg を 1 日 1 回 4 日間反復投与した翌日にオメプラゾール 40mg を投与し、その 2 時間後にフィネレノン 10mg を投与したとき、フィネレノンの AUC 及び Cmax に影響はみられなかった（AUC：5%増加、Cmax：1%低下）（外国人データ）。

マーロックス
健康成人被験者 10 例を対象に酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液 70mVal 懸濁液 10mL を単回投与し、その直後にフィネレノン 10mg を投与したとき、フィネレノンの AUC 及び Cmax は、フィネレノン単独投与時と比較してそれぞれ 2%増加及び 19%減少した（外国人データ）。

(3) ミダゾラム

健康成人被験者 30 例を対象にフィネレノン 20mg を 1 日 1 回 9 日間反復投与した翌日にミダゾラム 7.5mg を併用投与したとき、ミダゾラムの AUC 及び Cmax は、ミダゾラム単独投与時と比較してそれぞれ 11%及び 9%増加した（外国人データ）。

(4) レパグリニド

健康成人被験者 28 例を対象にフィネレノン 20mg とレパグリニド 0.5mg を同時投与、及びフィネレノン 20mg 投与後 3 時間後にレパグリニド 0.5mg を投与したとき、同時投与したときのレパグリニドの AUC 及び Cmax はレパグリニド単独投与時と比較してそれぞれ 12%及び 4%増加し、3 時間後に投与したときのレパグリニドの AUC 及び Cmax はそれぞれ 10%及び 5%増加した（外国人データ）。

(5) ワルファリン

健康成人被験者 24 例を対象にフィネレノン 20mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与し、その 3 日目にワルファリン 25mg を併用投与したとき、ワルファリン単独投与時と比較して、S-ワルファリン及び R-ワルファリンの AUC 及び Cmax は変化しなかった（外国人データ）。

(6) ジゴキシン

健康成人被験者 24 例を対象にジゴキシン 0.375mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、第 5 日～第 14 日にフィネレノン 20mg を併用にて 1 日 1 回反復経口投与したとき、ジゴキシン単独投与時と比較して、ジゴキシンの 14 日目の AUC 及び Cmax は変化しなかった（外国人データ）。

注）承認された用法及び用量は、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上は 20mg1 日 1 回経口投与、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満は 10mg 1 日 1 回経口投与から開始し血清カリウム値、eGFR に応じて、投与開始から 4 週間後を目安に 20mg へ増量である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244、FIDELIO-DKD）

糖尿病性腎臓病と診断された患者※1［①尿中アルブミン/クレアチニン比（UACR）30mg/g 以上 300mg/g 未満、推定糸球体ろ過量（eGFR）25mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 未満、かつ糖尿病性網膜症の病歴を有する、又は②UACR300mg/g 以上 5000mg/g 以下、かつ eGFR25mL/min/1.73m^2 以上 75mL/min/1.73m^2 未満］5674 例（日本人 415 例を含む）※2 を対象に、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受容体拮抗薬を含む標準治療※3 に上乗せした本剤（10mg1 日 1 回又は 20mg1 日 1 回、増量又は減量可）の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、イベント主導型試験を実施した。

※1：非糖尿病性の腎臓病（IgA 腎症、多発性嚢胞腎等）患者は本試験の対象から除外した。
※2：高血圧症合併例は 5505 例（97.0%）（日本人 414 例（99.8%））組み入れられた。
※3：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受容体拮抗薬が最大忍容量で投与されている患者を組み入れた。

治験薬の投与期間（中央値）は本剤群 27.039 ヵ月、プラセボ群 27.203 ヵ月であった。主要評価項目とした腎複合エンドポイント及びその構成要素の最初の発現、主な副次評価項目とした心血管複合エンドポイントの最初の発現は、下表のとおりであった。本剤群では、

プラセボ群と比較して主要評価項目である腎複合エンドポイント発現リスクが有意に低かった（p=0.0014、層別ログランク検定）。

	エンドポイント	本剤 (N=2833) n（/100 患者年）	プラセボ (N=2841) n（/100 患者年）	ハザード比※3 (95%信頼区間)
全体集団	主要評価項目（腎複合エンドポイント）※1	504 (7.59)	600 (9.08)	0.825 (0.732～0.928)
	腎不全の発症	208 (2.99)	235 (3.39)	0.869 (0.721～1.048)
	4 週間以上持続するベースライン時点から 40%以上の持続的な eGFR 低下	479 (7.21)	577 (8.73)	0.815 (0.722～0.920)
	腎臓死	2	2	-
	主な副次評価項目（心血管複合エンドポイント）※2	367 (5.11)	420 (5.92)	0.860 (0.747～0.989)
	4 週間以上持続するベースライン時点から 40%以上の持続的な eGFR 低下	42 (7.39)	43 (7.69)	0.933 (0.609～1.429)
	腎臓死	0	0	-
	主な副次評価項目（心血管複合エンドポイント）※2	15 (2.40)	13 (2.13)	1.116 (0.531～2.347)

※1：腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン時点から 40%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死
腎不全の発症：末期腎不全〔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〕、あるいは 4 週間以上持続する eGFR が 15mL/min/1.73m^{2}未満に低下
※2：心血管死又は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）
※3：層別因子（アルブミン尿区分、地域及び eGFR のカテゴリー）によって層別化した Cox 比例ハザードモデルに基づく

日本人部分集団においては、治験薬の投与期間（中央値）は本剤群 35.565 ヵ月、プラセボ群 35.713 ヵ月であった。主要評価項目とした腎複合エンドポイント及びその構成要素の最初の発現、主な副次評価項目とした心血管複合エンドポイントの最初の発現は、下表のとおりであった。

	エンドポイント	本剤 (N=208) n（/100 患者年）	プラセボ (N=207) n（/100 患者年）	ハザード比※3 (95%信頼区間)
日本人部分集団	主要評価項目（腎複合エンドポイント）※1	42 (7.39)	44 (7.87)	0.911 (0.596～1.392)
	腎不全の発症	21 (3.54)	15 (2.56)	1.349 (0.695～2.617)

副作用（臨床検査値異常を含む）は本剤群で 2827 例中 646 例（22.9%）に認められた。主な副作用は高カリウム血症 333 例（11.8%）、血中クレアチニン増加 44 例（1.6%）、低血圧 42 例（1.5%）、糸球体ろ過率減少 39 例（1.4%）であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（試験 17530、FIGARO-DKD）

糖尿病性腎臓病と診断された患者※1［①尿中アルブミン/クレアチニン比（UACR）30mg/g 以上 300mg/g 未満、かつ推定糸球体ろ過量（eGFR）25mL/min/1.73m^{2}以上 90mL/min/1.73m^{2}以下、又は②UACR300mg/g 以上 5000mg/g 以下、かつ eGFR60mL/min/1.73m^{2}以上］7352 例（日本人 503 例を含む）※2を対象に、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受容体拮抗薬を含む標準治療※3に上乗せした本剤（10mg1 日 1 回又は 20mg1 日 1 回、増量又は減量可）の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、イベント主導型試験を実施した。

※1：非糖尿病性の腎臓病（IgA 腎症、多発性嚢胞腎等）患者は本試験の対象から除外した。
※2：高血圧症合併例は 7061 例（96.0%）（日本人 496 例（98.6%））組み入れられた。
※3：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受容体拮抗薬が最大忍容量で投与されている患者を組み入れた。

治験薬の投与期間（中央値）は本剤群 35.877 ヵ月、プラセボ群 35.893 ヵ月であった。主要評価項目とした心血管複合エンドポイント及びその構成要素の最初の発現、主な副次評価項目とした腎複合エンドポイントの最初の発現は、下表のとおりであった。本剤群では、プラセボ群と比較して主要評価項目である心血管複合エンドポイント発現リスクが有意に低かった（p=0.0264、層別ログランク検定）。

	エンドポイント	本剤 (N=3686) n（/100 患者年)	プラセボ (N=3666) n（/100 患者年)	ハザード比※3 (95%信頼区間)
全体集団	主要評価項目（心血管複合エンドポイント）※1	458 (3.87)	519 (4.45)	0.87 (0.76～0.98)
	心血管死	194 (1.56)	214 (1.74)	0.90 (0.74～1.09)
	非致死的心筋梗塞	103 (0.85)	102 (0.85)	0.99 (0.76～1.31)
	非致死的脳卒中	108 (0.89)	111 (0.92)	0.97 (0.74～1.26)
	心不全による入院	117 (0.96)	163 (1.36)	0.71 (0.56～0.90)
	主な副次評価項目（腎複合エンドポイント）※2	350 (3.15)	395 (3.58)	0.87 (0.76～1.01)

※1：心血管死又は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）

※2：腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン時点から 40%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死
腎不全の発症：末期腎不全〔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〕、あるいは 4 週間以上持続する eGFR が 15mL/min/1.73m^2 未満に低下

※3：層別因子（アルブミン尿区分、地域及び eGFR のカテゴリー、心血管系疾患の既往有無）によって層別化した Cox 比例ハザードモデルに基づく

日本人部分集団においては、治験薬の投与期間（中央値）は本剤群 47.474 ヵ月、プラセボ群 46.784 ヵ月であった。主要評価項目とした心血管複合エンドポイント及びその構成要素の最初の発現、主な副次評価項目とした腎複合エンドポイントの最初の発現は、下表のとおりであった。

	エンドポイント	本剤 (N=250) n（/100 患者年)	プラセボ (N=253) n（/100 患者年)	ハザード比※3 (95%信頼区間)
日本人部分集団	主要評価項目（心血管複合エンドポイント）※1	12 (1.26)	18 (1.90)	0.65 (0.31～1.36)
	心血管死	2 (0.21)	3 (0.31)	0.64 (0.11～3.83)
	非致死的心筋梗塞	3 (0.31)	2 (0.21)	1.59 (0.26～9.52)
	非致死的脳卒中	5 (0.52)	10 (1.04)	0.48 (0.17～1.42)
	心不全による入院	2 (0.21)	4 (0.41)	0.48 (0.09～2.64)
	主な副次評価項目（腎複合エンドポイント）※2	22 (2.43)	19 (2.09)	1.16 (0.63～2.14)

※1：心血管死又は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）

※2：腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン時点から 40%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死
腎不全の発症：末期腎不全〔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〕、あるいは 4 週間以上持続する eGFR が 15mL/min/1.73m^2 未満に低下

※3：層別因子（アルブミン尿区分、地域及び eGFR のカテゴリー、心血管系疾患の既往有無）によって層別化した Cox 比例ハザードモデルに基づく。なお、主な副次評価項目については、層別因子による層別化はしていない。

副作用（臨床検査値異常を含む）は本剤群で 3683 例中 560 例（15.2%）に認められた。主な副作用は高カリウム血症 240 例（6.5%）、低血圧 50 例（1.4%）、糸球体ろ過率減少 28 例（0.8%）、下痢 26 例(0.7%)、血中クレアチニン増加 25 例(0.7%)であった。

17.3 その他

17.3.1QT 間隔に対する影響

健康成人被験者 57 例を対象に本剤 20mg 及び 80mg 注) を単回投与したとき、QTc 間隔の延長は示されなかった（外国人データ）。

注）承認された用法及び用量は、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上は 20mg1 日 1 回経口投与、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満は 10mg1 日 1 回経口投与から開始し血清カリウム値、eGFR に応じて、投与開始から 4 週間後を目安に 20mg へ増量である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

フィネレノンは非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗薬であり、アンドロゲン、プロゲステロン、エストロゲン及びグルココルチコイドの各受容体には結合しない。アルドステロンによる細胞内 MR の活性化により電解質の貯留・排泄が調節されているが、MR が過剰活性化すると、腎臓や心血管系において、炎症、線維化、ナトリウム貯留や臓器肥大が生じる。フィネレノンは MR に結合することで、MR の過剰活性化を抑制する。

18.2 心腎保護作用

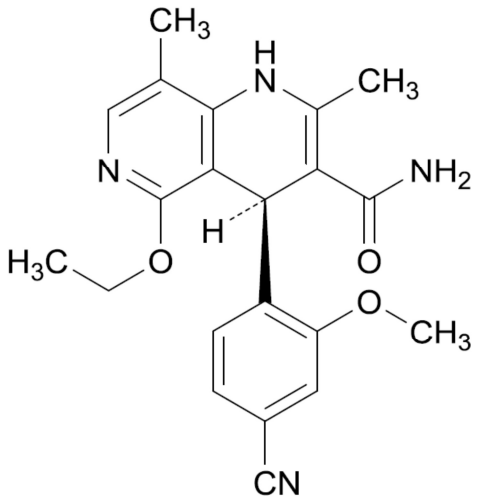
虚血・再灌流誘発慢性腎臓病モデルラットにおいて、フィネレノンは腎機能障害を軽減し、線維化を抑制した。また、デスオキシコルチコステロン酢酸エステル（DOCA-salt）誘発高血圧症モデルラットにおいて、フィネレノンは心肥大及び線維化を抑制し、腎肥大及びタンパク尿の発現を抑制した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：フィネレノン（Finerenone）

化学名：(4*S*)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide

分子式：$C_{21}H_{22}N_4O_3$
分子量：378.42
性状：本品は白色～黄色の粉末である。
化学構造式：



21. 承認条件

22. 包装
〈ケレンディア錠 10mg〉
100 錠［10 錠（PTP）×10］
〈ケレンディア錠 20mg〉
100 錠［10 錠（PTP）×10］

24. 文献請求先及び問い合わせ先
文献請求先
バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号
バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
電話 0120-106-398

25. 保険給付上の注意

26. 製造販売業者等
26.1 製造販売元
バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

1.8.1　添付文書（案）の設定根拠の目次

1.8.1.1　「効能又は効果」及びその設定根拠..... 2
1.8.1.2　「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」及びその設定根拠..... 5
1.8.1.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠..... 8

1.8.1.1 「効能又は効果」、「効能又は効果に関連する注意」及びその設定根拠

1.8.1.1.1 「効能又は効果」及び「効能又は効果に関連する注意」

4. 効能又は効果（案）	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。
5. 効能又は効果に関連する注意（案）	5.1 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。 5.2 本剤投与によりeGFRが低下することがあることから、eGFRが25mL/min/1.73m^{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。［8.2、9.2.1参照］ 5.3 「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。［17.1.1、17.1.2参照］

1.8.1.1.2 設定根拠

2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病（CKD）患者に対するフィネレノンの有効性及び安全性は、日本も参加した国際共同第Ⅲ相試験である試験 16244 及び試験 17530 の成績に基づいて評価した。

<u>試験 16244</u>

試験 16244 は、糖尿病性腎臓病（DKD）と臨床診断された 2 型糖尿病患者を対象とする多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、イベント主導型試験であった。有効性主要評価項目は、腎複合エンドポイント〔腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン値から40%以上の持続的な糸球体ろ過量（eGFR）低下又は腎臓死〕の最初の発現までの期間とした。また、主な有効性副次評価項目として、心血管複合エンドポイント〔心血管死又は非致死的心血管イベント（非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中又は心不全による入院）〕の最初の発現までの期間を設定した。日本人 415 例を含む計 5,674 例（フィネレノン群：2,833 例、プラセボ群：2,841 例）を最大の解析対象集団（FAS）とし、重み付き Bonferroni-Holm 法を用いて、有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の逐次的検定を行い、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）又はアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）を用いた標準的治療に上乗せして使用したフィネレノンのプラセボに対する優越性を検討した。

有効性の主要評価項目である腎複合エンドポイントのプラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比（両側 95%信頼区間）は 0.825（0.732～0.928、p＝0.0014）で、プラセボ群と比較してフィネレノン群で腎複合エンドポイントのリスクが有意に低減した。また、有効性の主な副次評価項目である心血管複合エンドポイントのプラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比（両側 95%信頼区間）は 0.860（0.747～0.989、p＝0.0339）で、プラセボ群と比較してフィネレノン群で心血管複合エンドポイントのリスクが有意に低減した。すべての原因による死亡やすべての原因による入院など、その他の有効性副次評価項目についても、ハザード比の点推定値は1を下回っていた。

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合はフィネレノン群が 87.3%、プラセボ群が 87.5%であり、両投与群で同程度であった。フィネレノン群で最も発現割合の高かった TEAE は高カリウム血症で 15.8%であり、次いで上咽頭炎 8.5%、高血圧 7.5%であった。プラセボ群で最も発現割合の高かった TEAE は末梢性浮腫で 10.7%であり、次いで高血圧 9.6%、上咽頭炎 8.8%であった。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、フィネレノン群が 22.9%で、プラセボ群の 15.9%よりも高かった。最も発現割合の高かった治験薬と関連のある TEAE は高カリウム血症（フィネレノン群 10.1%、プラセボ群 4.0%）であった。治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は低く、フィネレノン群では 1.7%、プラセボ群では 1.2%であった。高カリウム血症に関連する TEAE の発現割合は、フィネレノン群で 18.3%、プラセボ群で 9.0%であり、フィネレノン群で高かった。しかしながら、そのほとんどが重篤ではなく、軽度又は中等度であり、回復した。また、治験薬の投与中止に至った高カリウム血症に関連する TEAE の発現割合はフィネレノン群で 2.3%、プラセボ群で 0.9%であった。死亡に至った高カリウム血症に関連する TEAE はいずれの投与群でも認められなかった。結論として、フィネレノン群では高カリウム血症のリスク増加を認めたが、事象の大部分は非重篤であり、全体的にこのリスクは管理可能で、作用機序から予想されたものであった。また、フィネレノンの予期しなかった安全性シグナル又は標的としていない効果は認められなかった。全体としてフィネレノンの忍容性及び安全性プロファイルは良好であることが示された。

日本人集団において、有効性主要評価項目である腎複合エンドポイントのプラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比（両側 95%信頼区間）は 0.911（0.596～1.392）であり、全体集団と一貫していた。主な有効性副次評価項目である心血管複合エンドポイントのプラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比は 1.116（0.531～2.347）であり、点推定値は 1 を超えていたものの、その他の有効性副次評価項目について、ハザード比の点推定値は 1 を下回っており、日本人集団においても全体集団と概ね一貫したフィネレノンの有効性が示された。また、安全性プロファイルについても全体集団と同様であり、日本人集団においてもフィネレノンの忍容性は良好であった。これらの結果から、試験 16244 では、日本人集団においても全体集団と概ね一貫したフィネレノンの有効性及び安全性が示された。

試験 17530

試験 17530 は、DKD と臨床診断された 2 型糖尿病患者を対象とする多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、イベント主導型試験であった。有効性主要評価項目は、心血管複合エンドポイント〔心血管死又は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）〕の最初の発現までの期間とした。また、試験 16244 の主要評価項目である腎複合エンドポイント（腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン値から 40%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）の最初の発現までの期間を主な有効性副次評価項目として評価した。日本人 503 例を含む計 7,352 例（フィネレノン群：3,686 例、プラセボ群：3,666 例）を FAS とし、ACEI 又は ARB を用いた標準的治療に上乗せして使用したフィネレノンのプラセボに対する優越性を検討した。

有効性の主要評価項目である心血管複合エンドポイントのプラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比（両側 95%信頼区間）は 0.87（0.76～0.98、p＝0.0264）で、プラセボ群と比較してフィネレノン群で心血管複合エンドポイントのリスクが有意に低減した。主な有効性副次評価項目である腎複合エンドポイントのハザード比（両側 95%信頼区間）は 0.87（0.76～1.01、p＝0.0689）であり、プラセボ群と比較してフィネレノン群でリスクが低い結果であったが、有意な差は認められなかった。有効性副次評価項目であるすべての原因による死亡やすべての原因による入院についても、ハザード比の点推定値は 1 を下回っていた。また、ベースラインから第 4 ヵ月までの尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）について、群間比（フィネレノン群／プラセボ群）の点推定値は 1 を下回っていた。

TEAE の発現割合はフィネレノン群が 85.1%、プラセボ群が 85.5%であり、両投与群で同程度であった。フィネレノン群で最も発現割合の高かった TEAE は高カリウム血症で 9.1%であり、次いで上咽頭炎 8.6%、関節痛 8.1%であった。プラセボ群で最も発現割合の高かった TEAE は上咽頭炎で 8.9%、次いで高血圧 8.4%、末梢性浮腫 7.7%であった。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、フィネレノン群が 15.2%で、プラセボ群の 11.3%よりも高かった。最も発現割合の高かった治験薬と関連のある TEAE は高カリウム血症（フィネレノン群 5.7%、プラセボ群 2.7%）であった。治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は低く、フィネレノン群では 1.0%、プラセボ群では 0.7%であった。高カリウム血症に関連する TEAE の発現割合は、フィネレノン群で 10.8%、プラセボ群で 5.3%であり、フィネレノン群で高かった。しかしながら、そのほとんどが重篤ではなく、軽度又は中等度であり、回復した。また、治験薬の投与中止に至った高カリウム血症に関連する TEAE の発現割合はフィネレノン群で 1.2%、プラセボ群で 0.4%であった。死亡に至った高カリウム血症に関連する TEAE はいずれの投与群でも認められなかった。結論として、フィネレノン群では高カリウム血症のリスク増加を認めたが、事象の大部分は非重篤であり、全体的にこのリスクは管理可能で、作用機序から予想されたものであった。また、フィネレノンの予期しなかった安全性シグナル又は標的としていない効果は認められなかった。全体としてフィネレノンの忍容性及び安全性プロファイルは良好であることが示された。

日本人集団において、有効性主要評価項目である心血管複合エンドポイントのプラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比（両側 95%信頼区間）は 0.65（0.31～1.36）であり、全体集団と一貫していた。主な有効性副次評価項目である腎複合エンドポイントのプラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比は 1.16（0.63～2.14）であり、点推定値は 1 を超えていたものの、有効性副次評価項目であるすべての原因による死亡、すべての原因による入院について、ハザード比の点推定値は 1 を下回っていた。また、ベースラインから第 4 ヵ月までの UACR の変化について、群間比（フィネレノン群／プラセボ群）の点推定値は 1 を下回っていた。以上から、日本人集団においても全体集団と概ね一貫したフィネレノンの有効性が示された。また、安全性プロファイルについても全体集団と同様であり、日本人集団においてもフィネレノン投与の忍容性は良好であった。これらの結果から、試験 17530 では、日本人集団においても全体集団と概ね一貫したフィネレノンの有効性及び安全性が示された。

効能又は効果

試験 16244 及び試験 17530 では、2 型糖尿病の診断と、eGFR 及び UACR 値による総合的な臨床診断に基づいて被験者を組入れ、腎生検による診断は条件としなかった。当該組入れ基準により、試験 16244 及び試験 17530 では広く 2 型糖尿病を合併する CKD 患者を対象としていた。そのため、効能又は効果で用いる疾患名については、試験 16244 及び試験 17530 においてフィネレノンの有効性及び良好な安全性が示された疾患を適切に反映する用語である「2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病」を用いることとした。

試験 16244 と試験 17530 より、標準的治療へのフィネレノンの上乗せ投与は 2 型糖尿病を合併する CKD 患者において、それぞれの主要評価項目である腎複合エンドポイント並びに心血管複合エンドポイントの発現リスクをプラセボと比較して有意に減少させ、その忍容性及び安全性プロファイルは良好であったことから、フィネレノンの効能・効果を「2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病」と設定した。また、末期腎不全又は維持透析中の患者については、臨床試験で投与を開始した経験がないことから、「ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。」と設定した。

効能又は効果に関連する注意

試験 16244 及び試験 17530 の対象集団及び成績を踏まえ、ACEI 又は ARB による治療が適さない場合を除いてこれらの薬剤が投与されている患者にフィネレノンを投与する必要があること

（5.1）、eGFR が 25mL/min/1.73m^2 未満の患者ではフィネレノンの投与の適否を慎重に判断する必要があること（5.2）、フィネレノンの投与に際しては臨床試験の対象患者の背景を十分理解した上で適応患者を選択する必要があること（5.3）について、効能又は効果に関連する注意において注意喚起することとした。

1.8.1.2 「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」及びその設定根拠

1.8.1.2.1 「用法及び用量」及び「用法及び用量に関連する注意」

<table>
<tr><td>6. 用法及び用量（案）</td><td>通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。
eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上：20mg
eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満：10mg から投与を開始し、血清カリウム値、eGFR に応じて、投与開始から4週間後を目安に 20mg へ増量する。</td></tr>
<tr><td>7. 用法及び用量に関連する注意（案）</td><td>7.1 投与開始又は再開、増量から4週間後、その後も定期的に血清カリウム値及び eGFR を測定し、表に従って用量を調節すること。［8.1、8.2 参照］
<table>
<tr><th>血清カリウム値（mEq/L）</th><th>用量調節</th></tr>
<tr><td>4.8 以下の場合</td><td>20mg 1日1回の場合：維持
10mg 1日1回の場合：20mg 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。）</td></tr>
<tr><td>4.8 超 5.5 以下の場合</td><td>維持</td></tr>
<tr><td>5.5 超の場合</td><td>中止</td></tr>
</table>
投与中止後、血清カリウム値が 5.0mEq/L 以下に下がった場合には、10mg を1日1回から投与を再開することができる。</td></tr>
<tr><td></td><td>7.2 10mg 錠と 20mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、20mg を投与する際には 10mg 錠を使用しないこと。［16.1.3 参照］</td></tr>
</table>

1.8.1.2.2 設定根拠

2 型糖尿病を合併する CKD 患者におけるフィネレノンの用法及び用量、並びに用法及び用量に関連する注意については、DKD と臨床診断された 2 型糖尿病患者を対象として実施した国際共同第Ⅲ相試験である試験 16244 及び試験 17530 に基づいて設定した。

試験 16244 及び試験 17530 における用法及び用量は、糖尿病性腎症と臨床診断された 2 型糖尿病患者を対象とした国外後期第Ⅱ相試験（試験 16243）の成績に基づいて設定した。ACEI 又は ARB を用いた標準的治療下において、主要評価項目である第 90 日±2 日の UACR のベースライン値に対する比は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で用量依存的に低下した。フィネレノン 10mg 群及び 20mg 群のプラセボで補正した UACR の低下率は、それぞれ 25%及び 38%であった。検討したフィネレノンのすべての用量群（1.25mg～20mg 1 日 1 回）で、全般的に安全性及び忍容性は良好であった。しかしながら、フィネレノン 20mg 群において、顕性アルブミン尿を有し、かつ eGFR が 60mL/min/1.73m^{2}未満のハイリスク集団で、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、このハイリスク集団では 20mg 1 日 1 回が忍容性を認めるフィネレノンの最高用量と考えられた。そのため、試験 16244 及び試験 17530 の最高用量は 20mg 1 日 1 回と設定した。また、eGFR が 60mL/min/1.73m^{2}未満の被験者では、安全性を考慮して開始用量を 10mg 1 日 1 回とし、血中カリウム値をみて忍容性がある場合に、更なる有効性が期待できる 20mg へ増量することとした。試験 16243 と同様のデザインを用いて実施した国内後期第Ⅱ相試験（試験 16816）において得られた日本人患者におけるフィネレノンの有効性及び安全性の結果は、試験 16243 の結果と類似しており、上記の検討に基づいて設定した試験 16244 及び試験 17530 の用法・用量を日本人患者にも適用することは、試験 16816 の成績から支持された。

試験 16243 の成績に基づく上記の検討を踏まえ、試験 16244 及び試験 17530 では、ACEI 又は ARB を用いた標準的治療下でフィネレノン又はプラセボを投与し、スクリーニング来院時の eGFR に応じて、フィネレノンの開始用量を調節した。フィネレノンの開始用量は、eGFR が 60mL/min/1.73m^{2}以上の被験者では 20mg 1 日 1 回、eGFR が 25～60mL/min/1.73m^{2}未満の被験者では 10mg 1 日 1 回とした。開始用量が 10mg 1 日 1 回の被験者についても、投与開始後 1 ヵ月以降の来院時において、血中カリウム値が 4.8mmol/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、20mg 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中カリウム値及び eGFR を測定し、血中カリウム値に関するガイダンス（表 1.8.1-1）に基づいてフィネレノンの用量調節を行った。安全性に問題がない限り、治験担当医師はフィネレノンの用量を目標用量である 20mg 1 日 1 回に到達するよう努める規定とした。

表 1.8.1-1 試験 16244 及び試験 17530 の用量調節時の血中カリウム値に関するガイダンス

血中カリウム値 (mmol/L)	対応
初回測定結果：	
≦4.8	治験薬が低用量の場合、高用量に増量する 治験薬が高用量の場合、高用量を維持する
4.9～5.5	用量を維持する
＞5.5	治験薬投与を中断し、72 時間以内に血中カリウム値を再測定する
2 回目以降の測定結果：	
≦5.0	低用量から治験薬投与を再開する
＞5.0	治験薬投与の中断を継続する。引き続き血中カリウム値をモニタリングし、5.0 以下を示した後、低用量から治験薬投与を再開する

低用量：10 mg 1 日 1 回、高用量：20 mg 1 日 1 回

1.8.1.1.2 に記載のとおり、上述の用法及び用量でのフィネレノンの投与は、2 型糖尿病を合併する CKD 患者において腎複合エンドポイント並びに心血管複合エンドポイントの発現リスクをプラセボと比較して有意に減少させ、その忍容性及び安全性プロファイルは良好であった。また、日本人集団においても全体集団と概ね一貫したフィネレノンの有効性及び良好な安全性が示された。したがって、試験 16244 及び試験 17530 の用法及び用量に基づき、用法及び用量を「通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を 1 日 1 回経口投与する。 eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上：20mg eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満：10mg から投与を開始し、血清カリウム値、eGFR に応じて、投与開始から 4 週間後を目安に 20mg へ増量する。」とした。

また、試験 16244 及び試験 17530 の規定に基づき、フィネレノンの用量調節及び中止後の再開に関する規定について、用法及び用法に関連する注意に記載することとした。

日本人健康成人を対象とした生物学的同等性試験（試験 21325）において、市販予定製剤 20mg 錠 1 錠に対する 10mg 錠 2 錠の AUC(0-t_{last})については比の点推定値及びその両側 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（80%～125%）を満たしていた一方で、C_{max} については比の点推定値（117.66%）がこの範囲内であったものの、両側 90%信頼区間は 106.26%～130.27%であり、両側 90%信頼区間の上限が基準値を超える結果であった。そのため、試験 21325 の成績を踏まえて、含量違いの製剤間で生物学的同等性が示されていないことについて、用法及び用量に関連する注意で注意喚起を行うこととした。

1.8.1.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.1.3.1 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）（案）	設定根拠
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	安全性に関する一般的な注意事項として設定した。
2.2 イトラコナゾール、リトナビルを含有する製剤、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、コビシスタットを含有する製剤、クラリスロマイシンを投与中の患者［10.1、16.7.3 参照］	本剤は主としてチトクローム P450 3A4（CYP3A4）により代謝される。生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、強い CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン）との併用により、本剤の AUC がそれぞれ 5.3 倍、4.3 倍増加すると推定された。強い CYP3A4 阻害剤との併用により、本剤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に設定した。
2.3 本剤投与開始時に血清カリウム値が 5.5mEq/L を超えている患者［高カリウム血症を増悪させるおそれがある。］	本剤の作用機序により血清カリウム値を上昇させるおそれがある。 試験 16244 及び試験 17530 では、血清カリウム値が 5.5mEq/L を超えた場合は本剤の投与を中断する規定としており、またベースラインの血清カリウム値が高い被験者ほど高カリウム血症を発現する割合が高いことが示されている。血清カリウム値が 5.5mEq/L を超えているような患者では高カリウム血症を増悪させるおそれがあるため設定した。
2.4 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者［9.3.1、16.6.2 参照］	重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者は臨床試験では除外されており、薬物動態は検討されていない。曝露量が増加する可能性があるがその程度は不明であることから、安全性の観点から設定した。
2.5 アジソン病の患者［本剤の作用により病態を悪化させるおそれがある。］	アジソン病はアルドステロン及びコルチゾールが慢性的に欠乏した状態である。本剤によるミネラルコルチコイド受容体とそのリガンドであるアルドステロン及びコルチゾールの結合の更なる阻害により病態を悪化させるおそれがあるため設定した。

1.8.1.3.2 重要な基本的注意

8.重要な基本的注意（案）	設定根拠
8.1 高カリウム血症があらわれることがあるので、原則として血清カリウム値が 4.8mEq/L 以下の患者に投与開始し、投与開始又は再開、増量から 4 週後に血清カリウム値及び eGFR を測定し、その後も定期的に測定すること。また、投与開始時の血清カリウム値が 4.8mEq/L 超の患者では、血清カリウム値及び患者の状態に応じて投与開始から 4 週後よりも前に追加の血清カリウム値測定を考慮すること。［7.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照］	本剤は血清カリウム値及び eGFR を測定したうえで、適宜用量調節する必要があり、また、試験 16244 及び試験 17530 では割付時に血清カリウム値が 4.8mmol/L を超える被験者が 13.6%、10.4%認められ、これらの被験者においてもフィネレノンのベネフィット-リスクは良好と考えられたが、より慎重に投与開始する必要があるため設定した。
8.2 本剤の投与開始初期に、eGFR が低下することがあるので、腎機能の悪化に注意して投与すること。［5.2、7.1、9.2.1 参照］	試験 16244 及び試験 17530 では、本剤の投与初期（ほとんどの場合、最初の数週間）に eGFR の急激な低下がみられ、その後 eGFR の低下は緩やかになり、eGFR の低下に対する慢性期の保護効果が示されている。 eGFR が低いほど高カリウム血症等の発現割合が高くなる傾向がみられており、投与初期の eGFR 低下に注意する必要があるため設定した。
8.3 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。	降圧作用を有する薬剤の一般的な注意事項として設定した。

1.8.1.3.3 特定の背景を有する患者に関する注意

9.特定の背景を有する患者に関する注意（案）	設定根拠
9.1 合併症・既往歴等のある患者 **9.1.1 血清カリウム値が 5.0mEq/L 超 5.5mEq/L 以下の患者** 本剤投与の適否を慎重に判断すること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。［8.1、11.1.1 参照］	試験 16244 及び試験 17530 では、割付時の血清カリウム値が 5.0mEq/L を超えている患者は限られており、本剤投与の適否を慎重に判断する必要があるため設定した。
9.1.2 高カリウム血症の発現リスクが高い患者 以下のような患者では、より頻回に血清カリウム値を測定すること。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。［8.1、11.1.1 参照］ ・eGFR 低値	試験 16244 及び試験 17530 の部分集団解析において、ベースラインの eGFR が低い被験者、ベースラインの血清カリウム値が高い被験者、高カリウム血症の既往歴のある被験者において、高カリウム血症を発現する割合が高いこ

9.特定の背景を有する患者に関する注意（案）	設定根拠
・血清カリウム高値 ・高カリウム血症の既往歴	とが示されており、これらの患者ではより頻回に血清カリウムを測定する必要があるため設定した。
9.2 腎機能障害患者 **9.2.1 重度の腎機能障害患者** 本剤投与により eGFR が低下することがあることから、eGFR が 25mL/min/1.73m^2 未満の患者には本剤投与の適否を慎重に判断すること。また、本剤投与中に末期腎不全又は透析に至った場合は、本剤の投与を中止すること。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。［5.2、8.2 参照］	臨床試験では投与開始前に eGFR が 25mL/min/1.73m^2 未満の患者は除外されており、使用経験が限られている。eGFR が 25mL/min/1.73m^2 未満の患者には、本剤投与の適否を慎重に判断する必要があるため設定した。 また、本剤投与中に末期腎不全又は透析に至った場合は、高カリウム血症の発現リスクが増加するおそれがあるため、本剤の投与を中止することとした。
9.3 肝機能障害患者 **9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者** 投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、臨床試験で除外されている。［2.4、16.6.2 参照］	重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者は臨床試験では除外されており、薬物動態は検討されていない。曝露量が増加する可能性があるがその程度は不明であることから、安全性の観点から設定した。。
9.3.2 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者 患者の状態に応じて、より頻回に血清カリウム値を測定すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。［16.6.2 参照］	中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者に本剤を単回投与したとき、本剤の AUC の上昇が認められており、血清カリウム値に注意する必要があるため設定した。
9.4 生殖能を有する者 妊娠可能な女性に対しては、投与中は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5 参照］	ラットで妊娠中の曝露による出生児への影響がみられており、妊娠可能な女性については避妊を行う必要があるため設定した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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こと。動物実験（ラット）で催奇形性（重複大動脈弓）がヒトの約 25 倍、胚・胎児毒性（胎児体重の減少）が約 19 倍、受胎能への影響（卵巣重量の低値）が約 17 倍の全身曝露量で認められた。また、動物実験（ラット）において、児に妊娠中の曝露によると考えられる軽度の自発運動量増加がヒトの約 4 倍の母動物への全身曝露量で認められた。	安全域を考慮すると、ヒト胎児に影響する可能性は低いと考えられるが、ラットにおいて胚・胎児毒性が示唆されており、奇形（重複大動脈弓）及び受胎能への影響（卵巣重量の低値）がみられている。また、ラットで胎盤通過性が認められており、妊娠中の曝露によると考えられる出生児の自発運動量増加がみられていることを踏まえて設定した。
9.6 授乳婦 授乳を避けさせること。動物実験（ラット、静脈内投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。	ラットで乳汁移行が認められており、乳汁経由曝露によると考えられる児の死亡率の増加、体重減少等がみられて

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（案）	設定根拠
また、ラットの母動物においてヒトの約 4 倍の全身曝露量で、授乳期の児に明らかな有害作用（死亡率の増加）が認められた。	いる。やむを得ず本剤を投与する場合は、授乳を避けさせる必要があるため設定した。
9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないため設定した。

1.8.1.3.4 相互作用

<table>
<tr><th>10. 相互作用（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>本剤は主として CYP3A4 により代謝される。［16.4 参照］</td><td></td></tr>
<tr><td>10.1 併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>イトラコナゾール（イトリゾール）
リトナビル含有製剤（ノービア、カレトラ）
アタザナビル（レイアタッツ）
ダルナビル（プリジスタ、プリジスタナイーブ）
ホスアンプレナビル（レクシヴァ）
コビシスタット含有製剤（ゲンボイヤ、スタリビルド、シムツーザ、プレジコビックス）
クラリスロマイシン（クラリス、クラリシッド）
［2.1、16.7.3 参照］</td><td>本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。</td><td>CYP3A を強く阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。</td></tr>
</table></td><td>臨床薬理試験成績等に基づき設定した。
リチウム製剤、非ステロイド性消炎鎮痛薬、ミトタンについては類薬を参考に設定した。</td></tr>
</table>

10.相互作用（案）

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度の CYP3A 阻害剤 エリスロマイシン ベラパミル フルコナゾール等 弱い CYP3A 阻害剤 アミオダロン フルボキサミン等 ［16.7.1-16.7.3 参照］	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、特に本剤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こと。	CYP3A を阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。
強い又は中程度の CYP3A 誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン フェノバルビタール エファビレンツ ミトタン セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 等 ［16.7.3 参照］	本剤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ので、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	CYP3A を誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。
スピロノラクトン トリアムテレン カンレノ酸カリウム エプレレノン エサキセレノン	血清カリウム値上昇及び高カリウム血症が発現する危険性が増大するおそれがあるので、治療上必要と判断される場合にのみ併用すること。併用する場合には、血清カリウム値をより頻回に測定するなど患者の状態を慎重に観察すること。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。
カリウム製剤	血清カリウム値上昇及び高カリウム血症が発現する危険性が増大するおそれがあるので、血清カリウム値をより頻回に測定するなど十分に注意すること。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。

設定根拠

10.相互作用（案）			設定根拠
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	血清カリウム値上昇及び高カリウム血症が発現する危険性が増大するおそれがあるので、血清カリウム値をより頻回に測定するなど十分に注意すること。あるいは本剤の中断を考慮すること。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。	
グレープフルーツ含有食品	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	CYP3A を阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。	
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウム中毒を起こすおそれがあるので、血中リチウム濃度に注意すること。	明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、ナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。	

10.相互作用（案）			設定根拠
非ステロイド性消炎鎮痛薬 インドメタシン等	腎機能障害患者では高カリウム血症があらわれるおそれがある。	明確な機序は不明であるが、プロスタグランジン産生が抑制されることにより糸球体ろ過量が減少し、カリウム貯留作用による血清カリウム値の上昇が起こると考えられる。	
ミトタン	ミトタンの作用を阻害するおそれがある。	明確な機序は不明であるが、ミトタンの薬効を類薬（スピロノラクトン）が阻害するとの報告がある。	

1.8.1.3.5 副作用

11.副作用（案）	設定根拠
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244 及び試験 17530）において治験担当医師により本剤と関連があると判断された副作用*のうち CCDS に記載されている事象を記載した。 *治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）で本剤との関連性ありとされたもの。なお、低血圧については、同類事象も統合した発現頻度を用いた。 ・高カリウム血症：高カリウム血症、血中カリウム増加 ・低血圧：低血圧、血圧低下、拡張期血圧低下
11.1 重大な副作用 **11.1.1 高カリウム血症**（8.8%） ［8.1、9.1.1、9.1.2 参照］	
11.2 その他の副作用	

	1%以上	1%未満
代謝および栄養障害		低ナトリウム血症

11.副作用（案）				設定根拠
	血管障害	低血圧		・低ナトリウム血症：低ナトリウム血症、血中ナトリウム減少
	臨床検査	糸球体ろ過率減少		

1.8.1.3.6 過量投与

13.過量投与（案）	設定根拠
タンパク結合率が約 90%のため、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。［16.3 参照］	過量投与時の透析の有用性について注意喚起するため設定した。

1.8.1.3.7 適用上の注意

14.適用上の注意（案）	設定根拠
14.1 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。	PTP 包装の薬剤に共通の注意事項として設定した。

表 1.8.1-2 国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244 及び試験 17530）において報告された副作用

大分類（SOC）	基本語（PT）MedDRA Version 23.1	試験 16244 N=2827（100%）	試験 17530 N=3683（100%）	Total N=6510（100%）
全体（何らかの副作用の総発現例数）		646（22.9%）	560（15.2%）	1206（18.5%）
血液およびリンパ系障害		1 （<0.1%）	8 （0.2%）	9 （0.1%）
	貧血	1 （<0.1%）	2 （<0.1%）	3 （<0.1%）
	鉄欠乏性貧血	0	1 （<0.1%）	1 （<0.1%）
	白血球減少症	0	1 （<0.1%）	1 （<0.1%）
	血小板減少症	0	5 （0.1%）	5 （<0.1%）
心臓障害		6 （0.2%）	10 （0.3%）	16 （0.2%）
	房室ブロック	0	1 （<0.1%）	1 （<0.1%）
	第二度房室ブロック	0	2 （<0.1%）	2 （<0.1%）
	徐脈	1 （<0.1%）	2 （<0.1%）	3 （<0.1%）
	右脚ブロック	0	1 （<0.1%）	1 （<0.1%）
	心不全	0	1 （<0.1%）	1 （<0.1%）

大分類 (SOC)	基本語 (PT) MedDRA Version 23.1	試験 16244 N=2827 (100%)	試験 17530 N=3683 (100%)	Total N=6510 (100%)
	左室機能不全	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	左室肥大	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	心筋虚血	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	動悸	1 (<0.1%)	4 (0.1%)	5 (<0.1%)
	心室固有調律	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	上室性期外収縮	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	頻脈	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
耳および迷路障害		2 (<0.1%)	10 (0.3%)	12 (0.2%)
	片耳難聴	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	耳鳴	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	回転性めまい	2 (<0.1%)	7 (0.2%)	9 (0.1%)
	前庭障害	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
内分泌障害		2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	性腺機能低下	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	甲状腺機能低下症	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
眼障害		1 (<0.1%)	4 (0.1%)	5 (<0.1%)
	ドライアイ	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	眼瞼紅斑	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	緑内障	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	強膜炎	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	硝子体出血	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
胃腸障害		71 (2.5%)	86 (2.3%)	157 (2.4%)
	腹部不快感	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	5 (<0.1%)
	腹部膨満	4 (0.1%)	3 (<0.1%)	7 (0.1%)
	腹痛	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)	4 (<0.1%)
	上腹部痛	4 (0.1%)	3 (<0.1%)	7 (0.1%)
	慢性胃炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	大腸炎	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	便秘	10 (0.4%)	21 (0.6%)	31 (0.5%)
	下痢	28 (1.0%)	26 (0.7%)	54 (0.8%)
	口内乾燥	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
	消化不良	3 (0.1%)	5 (0.1%)	8 (0.1%)
	おくび	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	鼓腸	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	胃炎	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
	胃腸障害	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	消化管運動過剰	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	消化管運動障害	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	胃食道逆流性疾患	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	排便回数減少	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)

大分類 (SOC)	基本語 (PT) MedDRA Version 23.1	試験 16244 N=2827 (100%)	試験 17530 N=3683 (100%)	Total N=6510 (100%)
	口腔内潰瘍形成	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	悪心	14 (0.5%)	18 (0.5%)	32 (0.5%)
	浮腫性膵炎	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	食道潰瘍	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	急性膵炎	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	耳下腺腫大	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	舌腫脹	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	歯痛	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	嘔吐	5 (0.2%)	3 (<0.1%)	8 (0.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態		23 (0.8%)	24 (0.7%)	47 (0.7%)
	無力症	3 (0.1%)	3 (<0.1%)	6 (<0.1%)
	胸部不快感	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	胸痛	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	悪寒	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	早期満腹	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	顔面浮腫	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	疲労	10 (0.4%)	10 (0.3%)	20 (0.3%)
	異常感	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	倦怠感	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	浮腫	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	末梢性浮腫	2 (<0.1%)	8 (0.2%)	10 (0.2%)
	末梢腫脹	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	発熱	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
肝胆道系障害		4 (0.1%)	4 (0.1%)	8 (0.1%)
	肝機能異常	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	肝炎	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	肝細胞損傷	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	高トランスアミナーゼ血症	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	肝障害	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
免疫系障害		3 (0.1%)	1 (<0.1%)	4 (<0.1%)
	薬物過敏症	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	過敏症	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
感染症および寄生虫症		8 (0.3%)	12 (0.3%)	20 (0.3%)
	無症候性細菌尿	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	結膜炎	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	爪の皮膚糸状菌症	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	皮膚真菌感染	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	胃腸炎	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	5 (<0.1%)
	性器カンジダ症	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	泌尿生殖器感染	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)

大分類 (SOC)	基本語 (PT) MedDRA Version 23.1	試験 16244 N=2827 (100%)	試験 17530 N=3683 (100%)	Total N=6510 (100%)
	感染性皮膚潰瘍	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	肝膿瘍	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	上咽頭炎	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	外耳炎	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	化膿性分泌物	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	敗血症	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	皮膚感染	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	股部白癬	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	上気道感染	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	尿路感染	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	細菌性創感染	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
傷害、中毒および処置合併症		2 (<0.1%)	4 (0.1%)	6 (<0.1%)
	顔面損傷	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	転倒	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
	過量投与	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	膝蓋骨骨折	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
臨床検査		154 (5.4%)	108 (2.9%)	262 (4.0%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.1%)	2 (<0.1%)	6 (<0.1%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	4 (<0.1%)
	血中アルブミン増加	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13 (0.5%)	7 (0.2%)	20 (0.3%)
	血中クレアチニン増加	44 (1.6%)	25 (0.7%)	69 (1.1%)
	血中ブドウ糖増加	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	血中リン増加	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	血中カリウム減少	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	血中カリウム増加	53 (1.9%)	32 (0.9%)	85 (1.3%)
	血圧低下	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	拡張期血圧低下	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	血中ナトリウム減少	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	血中ナトリウム増加	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	血中トリグリセリド増加	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	血中尿素増加	6 (0.2%)	2 (<0.1%)	8 (0.1%)
	血中尿酸増加	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)	4 (<0.1%)
	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	Ｃ－反応性蛋白増加	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)

大分類 (SOC)	基本語 (PT) MedDRA Version 23.1	試験 16244 N=2827 (100%)	試験 17530 N=3683 (100%)	Total N=6510 (100%)
	心筋虚血の心電図所見	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (0.2%)	2 (<0.1%)	8 (0.1%)
	糸球体濾過率減少	39 (1.4%)	28 (0.8%)	67 (1.0%)
	グリコヘモグロビン増加	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	心拍数減少	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	心拍数増加	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	肝酵素上昇	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	肝機能検査値上昇	0	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)
	低比重リポ蛋白減少	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	尿中蛋白陽性	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	プロトロンビン時間延長	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	腎機能検査異常	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	トランスアミナーゼ異常	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	トランスアミナーゼ上昇	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	体重減少	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	4 (<0.1%)
	体重増加	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
代謝および栄養障害		304 (10.8%)	233 (6.3%)	537 (8.2%)
	アシドーシス	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	食欲減退	3 (0.1%)	5 (0.1%)	8 (0.1%)
	脱水	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	糖尿病	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	水分過負荷	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	葉酸欠乏	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	痛風	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)	4 (<0.1%)
	高カリウム血症	286 (10.1%)	210 (5.7%)	496 (7.6%)
	高脂血症	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	高ナトリウム血症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	高リン酸塩血症	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	高トリグリセリド血症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	高尿酸血症	3 (0.1%)	7 (0.2%)	10 (0.2%)
	低血糖	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	低カリウム血症	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	4 (<0.1%)
	低ナトリウム血症	7 (0.2%)	7 (0.2%)	14 (0.2%)
	低リン酸血症	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	血液量減少症	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	代謝性アシドーシス	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	ビタミンD欠乏	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
筋骨格系および結合組織障害		33 (1.2%)	20 (0.5%)	53 (0.8%)
	関節痛	6 (0.2%)	3 (<0.1%)	9 (0.1%)
	関節炎	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)

大分類 (SOC)	基本語 (PT) MedDRA Version 23.1	試験 16244 N=2827 (100%)	試験 17530 N=3683 (100%)	Total N=6510 (100%)
	関節障害	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	背部痛	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	4 (<0.1%)
	痛風性関節炎	3 (0.1%)	0	3 (<0.1%)
	四肢不快感	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	筋固縮	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	筋痙縮	11 (0.4%)	7 (0.2%)	18 (0.3%)
	筋力低下	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	筋骨格硬直	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	筋肉痛	4 (0.1%)	6 (0.2%)	10 (0.2%)
	肋間筋肉痛	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	頚部痛	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	四肢痛	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	横紋筋融解症	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	結腸癌	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
神経系障害		45 (1.6%)	47 (1.3%)	92 (1.4%)
	灼熱感	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	浮動性めまい	30 (1.1%)	22 (0.6%)	52 (0.8%)
	体位性めまい	2 (<0.1%)	5 (0.1%)	7 (0.1%)
	味覚不全	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	頭痛	6 (0.2%)	6 (0.2%)	12 (0.2%)
	過眠症	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	感覚鈍麻	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	ラクナ梗塞	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	嗜眠	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	意識消失	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	錯感覚	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	パーキンソン病	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	多発ニューロパチー	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	失神寸前の状態	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	傾眠	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
	失神	1 (<0.1%)	4 (0.1%)	5 (<0.1%)
	緊張性頭痛	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	振戦	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
精神障害		0	4 (0.1%)	4 (<0.1%)
	遺尿	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	不眠症	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	チック	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
腎および尿路障害		84 (3.0%)	54 (1.5%)	138 (2.1%)
	急性腎障害	34 (1.2%)	19 (0.5%)	53 (0.8%)

大分類 (SOC)	基本語 (PT) MedDRA Version 23.1	試験 16244 N=2827 (100%)	試験 17530 N=3683 (100%)	Total N=6510 (100%)
	高窒素血症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	着色尿	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	慢性腎臓病	8 (0.3%)	1 (<0.1%)	9 (0.1%)
	糖尿病性腎症	0	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)
	排尿困難	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	低ナトリウム尿症	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	腎症	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	夜間頻尿	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	頻尿	4 (0.1%)	3 (<0.1%)	7 (0.1%)
	多尿	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	蛋白尿	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	腎不全	3 (0.1%)	4 (0.1%)	7 (0.1%)
	腎機能障害	28 (1.0%)	17 (0.5%)	45 (0.7%)
	腎損傷	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	腎尿細管性アシドーシス	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	排尿躊躇	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	尿閉	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	尿路障害	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	尿流量減少	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	尿臭異常	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
生殖系および乳房障害		6 (0.2%)	8 (0.2%)	14 (0.2%)
	良性前立腺肥大症	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	乳房痛	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	勃起不全	1 (<0.1%)	4 (0.1%)	5 (<0.1%)
	女性化乳房	4 (0.1%)	1 (<0.1%)	5 (<0.1%)
	乳頭痛	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		9 (0.3%)	6 (0.2%)	15 (0.2%)
	咳嗽	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	4 (<0.1%)
	呼吸困難	5 (0.2%)	0	5 (<0.1%)
	労作性呼吸困難	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	間質性肺疾患	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	湿性咳嗽	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	肺うっ血	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	アレルギー性鼻炎	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	睡眠時無呼吸症候群	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
皮膚および皮下組織障害		33 (1.2%)	34 (0.9%)	67 (1.0%)
	脱毛症	3 (0.1%)	0	3 (<0.1%)
	血管浮腫	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	慢性特発性蕁麻疹	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	皮膚炎	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
	アレルギー性皮膚炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)

大分類 (SOC)	基本語 (PT) MedDRA Version 23.1	試験 16244 N=2827 (100%)	試験 17530 N=3683 (100%)	Total N=6510 (100%)
	皮膚乾燥	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	湿疹	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	4 (<0.1%)
	皮脂欠乏性湿疹	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	紅斑	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
	剥脱性発疹	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	環状肉芽腫	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	多汗症	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
	嵌入爪	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	爪破損	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	そう痒症	10 (0.4%)	9 (0.2%)	19 (0.3%)
	発疹	7 (0.2%)	8 (0.2%)	15 (0.2%)
	斑状皮疹	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	丘疹性皮疹	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	そう痒性皮疹	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	皮膚変色	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	皮膚剥脱	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	皮膚亀裂	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	皮膚潰瘍	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	蕁麻疹	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
血管障害		48 (1.7%)	60 (1.6%)	108 (1.7%)
	チアノーゼ	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	ほてり	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	高血圧	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	高血圧クリーゼ	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	低血圧	42 (1.5%)	50 (1.4%)	92 (1.4%)
	起立性低血圧	4 (0.1%)	6 (0.2%)	10 (0.2%)
	末梢性虚血	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)

1.9　一般的名称に係る文書

(1) 一般的名称（JAN）

JAN を表 1.9- 1 に示した。
〔医薬品の一般的名称について、薬生薬審発 0319 第 1 号（平成 30 年 3 月 19 日）〕

表 1.9- 1　JAN 及び化学名

JAN	［日本名］フィネレノン ［英　名］Finerenone
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

(2) 国際一般名称（INN）

INN を表 1.9- 2 に示した。
〔Recommended INN: List 70, WHO Drug Information 2013:27(3)〕

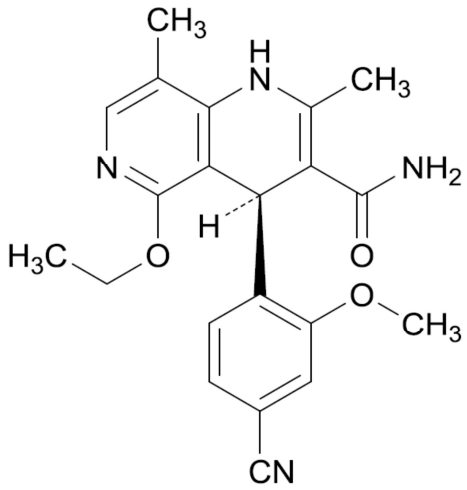
表 1.9- 2　INN 及び化学名

INN	finerenone
化学名	(4S)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide

添付資料

1)　医薬品の一般的名称について、薬生薬審発 0319 第 1 号（平成 30 年 3 月 19 日）
2)　Recommended INN: List 70, WHO Drug Information 2013:27(3)

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(4*S*)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide・フィネレノン(JAN)
構造式	
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60mL/min/1.73m^{2}以上：20mg eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満：10mg から投与を開始し、血清カリウム値、eGFR に応じて、投与開始から 4 週間後を目安に 20mg へ増量する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	ケレンディア錠 10mg ケレンディア錠 20mg

毒性

急　性：

概略の致死量（mg/kg）	経口	静脈内
マウス♀	>2000	200
ラット♀	300	－
イヌ♂♀	>15	－

－：該当なし

亜急性：

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量	主な所見
マウス	13 週間	経口	♂1、3、10 ♀0.75、2.5、7.5	♂3 ♀7.5	♂1～3 及び♀0.75～7.5：毒性所見なし ♂10：精巣（重量増加、精上皮細胞残屑、落屑発現頻度増加）、精巣上体（精子残屑増加）
ラット ♂♀	4 週間	経口	3、10、30	3	3：毒性所見なし ♂10-：腎臓（好塩基性尿細管） ♀10-：体重増加量減少、血清中尿素増加 ♂30：体重増加量減少、血清中尿素増加 ♀30：腎臓（好塩基性尿細管、近位尿細管壊死、鉱質化）、卵巣（泡沫状黄体増加）、子宮（内膜、筋層及び頚部上皮委縮）、膣（上皮委縮）
ラット ♂♀	13 週間	経口	3、10、30	♂10 ♀3	♂3～10 及び♀3：毒性所見なし ♀10：腎臓（尿細管症） ♀10-：腎臓（好塩基性尿細管、鉱質化）、卵巣（泡沫状黄体増加） ♂30：体重低下、体重増加量減少、腎臓（好塩基性尿細管） ♀30：運動低下、削痩、蒼白、立毛、体重低下、体重増加量減少、膵臓、顎下腺及び涙腺萎縮、腎臓（腎盂移行上皮過形成）、卵巣(閉鎖卵胞,蒼白化間質腺増加）、子宮（頚部委縮）、膣（上皮委縮）、乳腺（委縮）
イヌ ♂♀	4 週間	経口	1.5、5、15	5	1.5、5：毒性所見なし 15：体重増加量減少
イヌ ♂♀	13 週間	経口	1、3、10	10	毒性所見なし

慢　性：

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量	主な所見
ラット ♂♀	26 週間	経口	♂1.5、5、15 ♀0.5、1.5、5	♂5 ♀1.5	♂1.5～5 及び♀0.5～1.5：毒性所見なし ♂15：最終体重低下、体重増加量減少 ♀5：最終体重低下、体重増加量減少
イヌ ♂♀	39 週間	経口	0.5、1.5、5	♂0.5 ♀5	♂0.5 及び♀0.5～5：毒性所見なし ♂1.5-：前立腺（小型化、重量減少）

副作用

糖尿病性腎臓病と臨床診断された患者〔尿中アルブミン/クレアチニン比 30mg/g 以上 5000mg/g 以下、推定糸球体濾過量（eGFR）25mL/min/1.73m^{2}以上 75mL/min/1.73m^{2}未満〕を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244/FIDELIO）において、副作用は 2827 例中 646 例に認められた。

副作用発現率(臨床検査異常を含む)　646/2827=22.9%

副作用の種類	例数	(発現率)
高カリウム血症	286 例	(10.1%)
血中カリウム増加	53 例	(1.9%)
血中クレアチニン増加	44 例	(1.6%)
低血圧	42 例	(1.5%)
糸球体濾過率減少	39 例	(1.4%)

等

糖尿病性腎臓病と臨床診断された患者〔尿中アルブミン/クレアチニン比 30mg/g 以上 5000mg/g 以下、推定糸球体濾過量（eGFR）25mL/min/1.73m^{2}以上〕を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 17530/FIGARO）において、副作用は 3683 例中 560 例に認められた。

副作用発現率(臨床検査異常を含む)　560/3683=15.2%

副作用の種類	例数	(発現率)
高カリウム血症	210 例	(5.7%)
低血圧	50 例	(1.4%)
血中カリウム増加	32 例	(0.9%)
糸球体濾過率減少	28 例	(0.8%)
下痢	26 例	(0.7%)
血中クレアチニン増加	25 例	(0.7%)

等

会社　バイエル薬品株式会社　製剤：輸入

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.S.1.1.1	変更なし	General Information – Nomenclature / Finerenone [redacted] drug substance	S.1.1.01#022285483_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.1.2.1	変更なし	General Information – Structure / Finerenone [redacted] drug substance	S.1.2.01#022285485_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.1.3.1	変更なし	General Information – General Properties / Finerenone [redacted] drug substance	S.1.3.01#022285635_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.1.1	改訂	Manufacturer(s) / Finerenone [redacted] drug substance	S.2.1.01_022802783_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.2.1	変更なし	Manufacturing Process – Flow Diagram / Finerenone [redacted] drug substance	S.2.2.01#022302456_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.2.2	改訂	Manufacturing Process – Description / [redacted] intermediate	S.2.2.02_022858565_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.2.3	改訂	Manufacturing Process – Description / [redacted] intermediate	S.2.2.02_022858359_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.2.4	改訂	Manufacturing Process – Description / [redacted] intermediate	S.2.2.02_022855820_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.2.5	改訂	Manufacturing Process – Description / [redacted] intermediate	S.2.2.02_022857478_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.2.6	変更なし	Manufacturing Process Description / [redacted] intermediate	S.2.2.02#022856488_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.2.7	変更なし	Manufacturing Process – Process Controls / [redacted] intermediate	S.2.2.03#022302457_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.2.8	変更なし	Manufacturing Process – Physical Treatment / Finerenone [redacted] drug substance	S.2.2.04_022859158_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.1	変更なし	Raw Materials / Finerenone [redacted] drug substance	S.2.3.01#022542753_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.2	変更なし	Raw Material – Specification / [redacted] chemical ([redacted])	S.2.3.02#021909124_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.3	変更なし	Raw Material – Specification / [redacted] chemical ([redacted])	S.2.3.02#021908925_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.4	変更なし	Raw Material – Specification / [redacted] chemical [redacted] ([redacted] µm) ([redacted])	S.2.3.02#021909125_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.5	変更なし	Raw Material – Specification / [redacted] chemical [redacted] ([redacted] µm) ([redacted]) ([redacted])	S.2.3.02#021914351_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.6	変更なし	Raw Material – Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#007840998_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.7	変更なし	Quality Reference / [redacted] chemical	T.03.91#000224923_03	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.8	変更なし	Raw Material – Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#022531041_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.9	変更なし	Justification of the Starting Materials / Finerenone [redacted] drug substance	S.2.3.03#022870080_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.10	変更なし	Flow Chart of the Starting Material / [redacted] chemical	S.2.3.04#022371049_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.11	変更なし	Flow Chart of the Starting Material / [redacted] chemical	S.2.3.04#022371258_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.12	変更なし	Flow Chart of the Starting Material / [redacted] chemical	S.2.3.04#022371260_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.13	変更なし	Flow Chart of the Starting Material / [redacted] chemical	S.2.3.04#022371261_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.14	変更なし	Flow Chart of the Starting Material / [redacted] chemical	S.2.3.04#022371262_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.15	変更なし	Flow Chart of the Starting Material / [redacted] chemical	S.2.3.04#022371263_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.16	変更なし	Flow Chart of the Starting Material / [redacted] chemical	S.2.3.04#022371264_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.S.2.3.17	変更なし	Flow Chart of the Starting Material / [redacted] chemical	S.2.3.04#022535276_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.18	変更なし	Flow Chart of the Starting Material / [redacted] chemical	S.2.3.04#022535277_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.19	変更なし	Flow Chart of the Starting Material / [redacted] chemical	S.2.3.04#022535278_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.20	変更なし	Flow Chart of the Starting Material / [redacted] chemical	S.2.3.04#022535279_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.21	変更なし	Flow Chart of the Starting Material / [redacted] chemical	S.2.3.04#022535280_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.22	変更なし	Control of Materials – Starting Materials – Specification / [redacted] chemical	S.2.3.08#022742190_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.23	変更なし	Control of Materials – Starting Materials – Specification / [redacted] chemical	S.2.3.08#022742191_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.24	変更なし	Control of Materials – Starting Materials – Specification / [redacted] chemical	S.2.3.08#022742189_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.25	変更なし	Control of Materials – Starting Materials – Specification / [redacted] chemical	S.2.3.08#022742188_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.26	変更なし	Control of Materials – Starting Materials – Batch Analyses / [redacted] chemical	S.2.3.10#022936339_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.27	変更なし	Control of Materials – Starting Materials – Batch Analyses / [redacted] chemical	S.2.3.10#022936334_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.28	変更なし	Control of Materials – Starting Materials – Batch Analyses / [redacted] chemical	S.2.3.10#022935590_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.29	変更なし	Control of Materials – Starting Materials – Batch Analyses / [redacted] chemical	S.2.3.10#022936902_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.4.1	変更なし	Discussion and Control of Critical Steps / Finerenone [redacted] drug substance	S.2.4.01#022831499_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.4.2	変更なし	List of Intermediates / Finerenone [redacted] drug substance	S.2.4.02#022542754_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.4.3	変更なし	Control of Intermediates / [redacted] intermediate	S.2.4.03#022741793_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.4.4	変更なし	Control of Intermediates / [redacted] intermediate	S.2.4.03#022741794_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.4.5	変更なし	Control of Intermediates / [redacted] intermediate	S.2.4.03#022741792_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.4.6	変更なし	Control of Intermediates / [redacted] intermediate	S.2.4.03#022801846_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.4.7	変更なし	Control of Intermediates / [redacted] intermediate	S.2.4.03#022331163_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.4.8	変更なし	Batch Analyses for Intermediates / [redacted] intermediate	S.2.4.05#022896135_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.4.9	変更なし	Batch Analyses for Intermediates / [redacted] intermediate	S.2.4.05#022905632_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.4.10	変更なし	Batch Analyses for Intermediates / [redacted] intermediate	S.2.4.05#022897365_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.4.11	変更なし	Batch Analyses for Intermediates / [redacted] intermediate	S.2.4.05#022896128_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.4.12	変更なし	Batch Analyses for Intermediates / [redacted] intermediate	S.2.4.05_022942136_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.6.1	変更なし	Manufacturing Process Development / Finerenone [redacted] drug substance	S.2.6.01#022841088_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.3.1.1	変更なし	Structure Elucidation and other Characteristics / Finerenone [redacted] drug substance	S.3.1.01#022303416_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.3.1.2	変更なし	Report on Crystal Structure / Finerenone [redacted] drug substance	S.3.1.02#022303417_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.S.3.1.3	変更なし	Discussion of the Synthesis as Evidence of Structure and Stereochemistry / Finerenone [redacted] drug substance	S.3.1.03#022303419_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.3.1.4	変更なし	Information on Polymorphism / Finerenone [redacted] drug substance	S.3.1.04#022303420_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.3.2.1	変更なし	Impurities / Finerenone [redacted] drug substance	S.3.2.01#022848783_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.3.2.2	変更なし	Impurities – Residual Solvents / Finerenone [redacted] drug substance	S.3.2.03#022846861_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.3.2.3	変更なし	Risk Assessment of Elemental Impurities / Finerenone [redacted] drug substance	S.3.2.05#022313004_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.1.1	改訂	Specification / Finerenone [redacted] drug substance	S.4.1.01_022735073_03	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.2.1	改訂	Test procedure / Finerenone [redacted] drug substance	S.4.2.01_022868995_03	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.2.2	変更なし	Specification and Testing of Reference Standard – Impurities / Finerenone [redacted] drug substance	S.5.07#022868226_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.3.1	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Finerenone [redacted] drug substance	S.4.3.01#022735070_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.3.2	変更なし	Validation of Test Methods – Residual Solvents / Finerenone [redacted] drug substance	S.4.3.03#022735066_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.3.3	変更なし	Validation of Test for Particle Size Determination / Finerenone [redacted] drug substance	S.4.3.02#020583622_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.3.4	変更なし	Validation of Test for [redacted] / Finerenone [redacted] drug substance	S.4.3.06#022420714_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.3.5	変更なし	Method Development / Finerenone [redacted] drug substance	S.4.3.20#022888885_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.4.1	変更なし	Batch Analyses / Finerenone [redacted] drug substance	S.4.4.01#022802364_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.4.2	変更なし	Batch Analyses – Development / Finerenone [redacted] drug substance	S.4.4.02#022831501_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.5.1	変更なし	Justification of Specification / Finerenone [redacted] drug substance	S.4.5.01#022877028_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.5.1	改訂	Reference Standard / Finerenone [redacted] drug substance	S.5.01_022934788_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.5.2	改訂	Specification and Testing of Reference Standard / Finerenone [redacted] drug substance.	S.5.06_022868233_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.6.1	変更なし	Packaging Materials / Finerenone [redacted] drug substance	S.6.01#022285636_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.6.2	変更なし	Description of the Primary Packaging Material / Foil bag [redacted] µm PE [redacted] ([redacted]) packaging	T.11.04#000138370_09	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.6.3	変更なし	Specification / Foil bag [redacted] µm PE [redacted] ([redacted]) packaging	T.11.01#000136984_17	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.6.4	変更なし	Test Procedure / Foil bag [redacted] µm PE [redacted] ([redacted]) packaging	T.11.03#000136964_13	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.6.5	変更なし	Release Results of Several Batches / Foil bag [redacted] µm PE [redacted] ([redacted]) packaging	T.11.08#000136995_06	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.7.1.1	改訂	Stability Summary / Finerenone [redacted] drug substance	S.7.1.01_022831498_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.7.1.2	変更なし	Retest Period / Finerenone [redacted] drug substance	S.7.1.02#022285637_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.7.2.1	変更なし	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / Finerenone [redacted] drug substance	S.7.2.01#022895532_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.7.3.1	改訂	Stability Data / Finerenone [redacted] drug substance	S.7.3.01_022885655_05	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.7.3.2	変更なし	Stability Data – Stress Tests & Phototstability / Finerenone [redacted] drug substance	S.7.3.04#022475895_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.S.7.3.3	変更なし	Stability Data – Photostability / Finerenone [redacted] drug substance	S.7.3.05#022475896_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.7.3.4	変更なし	Method Development / Finerenone [redacted] drug substance	S.4.3.20#022888885_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.1.1	変更なし	Description and Composition of the Drug Product / Finerenone coated tablet 10 mg in blister	P.1.01#022830902_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.1.2	変更なし	Description and Composition of the Drug Product / Finerenone coated tablet 20 mg in blister	P.1.01#022830903_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.2.1.1.1	変更なし	Pharmaceutical Development–Components / Finerenone coated tablet	P.2.1.01#022238911_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.2.1.2.1	変更なし	Pharmaceutical Development–Components / Finerenone coated tablet	P.2.1.01#022238911_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.2.2.1.1	変更なし	Pharmaceutical Development – Drug Product / Finerenone coated tablet	P.2.2.01#022238913_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.2.2.2.1	変更なし	Pharmaceutical Development – Dissolution Profiles / Finerenone coated tablet 10 mg	P.2.2.02#022285281_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.2.2.2.2	変更なし	Pharmaceutical Development – Dissolution Profiles / Finerenone coated tablet 20 mg	P.2.2.02#022285476_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.2.2.2.3	改訂	Pharmaceutical Development – Dissolution Profiles / Finerenone coated tablet 10 mg | 20 mg	P.2.2.02_022697070_02	20[redacted]	[redacted]	国内	評価資料
3.2.P.2.2.3.1	変更なし	Pharmaceutical Development – Drug Product / Finerenone coated tablet	P.2.2.01#022238913_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.2.2.4.1	変更なし	Physicochemical and Biological Properties of the Drug Product / Finerenone coated tablet	P.2.2.04#022238914_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.2.3.1	変更なし	Pharmaceutical Development–Manufacturing Process / Finerenone coated tablet	P.2.3.01#022872031_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.2.4.1	変更なし	Pharmaceutical Development – Container Closure System / Finerenone coated tablet in blister	P.2.4.01#022238909_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.2.5.1	変更なし	Pharmaceutical Development – Microbiological Attributes / Finerenone coated tablet	P.2.5.01#022238437_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.3.1.1	変更なし	Manufacturing Sites / Finerenone coated tablet	P.3.1.01#022285481_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.3.2.1	変更なし	Batch Formula / Finerenone coated tablet 10 mg	P.3.2.01#022885658_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.3.2.2	変更なし	Batch Formula / Finerenone coated tablet 20 mg	P.3.2.01#022885659_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.3.3.1	変更なし	Manufacturing Process and Process Controls / Finerenone coated tablet 10 mg	P.3.3.01#022822890_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.3.3.2	変更なし	Manufacturing Process and Process Controls / Finerenone coated tablet 20 mg	P.3.3.01#022822891_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.3.3.3	変更なし	Process Controls / Finerenone coated tablet 10 mg	P.3.3.02#022040870_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.3.3.4	変更なし	Process Controls / Finerenone coated tablet 20 mg	P.3.3.02#022040871_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.3.3.5	変更なし	Process Control Methods / Finerenone coated tablet	P.3.3.03#022071576_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.3.3.6	変更なし	Packaging Process / Finerenone coated tablet in blister	P.3.3.04#022823655_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.3.4.1	変更なし	Control of Critical Steps / Finerenone coated tablet	P.3.4.01#022302461_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.3.5.1	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Finerenone coated tablet 10 mg | 20 mg	P.3.5.01#022794168_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.1.1	変更なし	Quality Reference / Cellulose microcrystalline excipient	T.03.91#000223013_04	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.1.2	変更なし	Quality Reference / Croscarmellose sodium excipient	T.03.91#000223284_05	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.P.4.1.3	変更なし	Quality Reference / Hypromellose [redacted] cP excipient	T.03.91#000223386_06	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.1.4	変更なし	Quality Reference / Lactose monohydrate excipient	T.03.91#000223014_04	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.1.5	変更なし	Quality Reference / Magnesium stearate excipient	T.03.91#000223017_04	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.1.6	変更なし	Quality Reference / Sodium laurilsulfate excipient	T.03.91#000223445_04	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.1.7	変更なし	Quality Reference / [redacted] excipient	T.03.91#000223448_05	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.1.8	変更なし	Quality Reference / Lacquer light pink excipient	P.4.1.01#016684962_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.1.9	変更なし	Quality Reference / Lacquer light yellow excipient	P.4.1.01#016701298_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.1.10	変更なし	Quality Reference / Talc excipient	T.03.91#000223211_03	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.1.11	変更なし	Quality Reference / Titanium dioxide excipient	T.03.91#000223020_08	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.1.12	変更なし	Quality Reference / Ferric oxide red excipient	T.03.91#000223037_05	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.1.13	変更なし	Quality Reference / Ferric oxide yellow excipient	T.03.91#000224134_06	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.1.14	変更なし	Excipients – Specification / Lacquer light pink excipient	P.4.1.02#022822367_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.1.15	変更なし	Excipients – Specification / Lacquer light yellow excipient	P.4.1.02#022822365_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.1.16	新規追加	Evaluation of Stability Data / Lacquer light pink excipient	A.3.7.1.01_022944987_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.1.17	新規追加	Evaluation of Stability Data / Lacquer light yellow excipient	A.3.7.1.01_022948305_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.2.1	変更なし	Excipients – Test Procedure / Lacquer light pink excipient	P.4.2.01#022822368_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.2.2	変更なし	Excipients – Test Procedure / Lacquer light yellow excipient	P.4.2.01#022822364_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.4.1	変更なし	Excipients – Justification of Specification / Lacquer light pink excipient	P.4.4.01#022822366_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.4.2	変更なし	Excipients – Justification of Specification / Lacquer light yellow excipient	P.4.4.01#022822363_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.5.1	変更なし	TSE Assessment / Finerenone coated tablet	A.2.01#022544834_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.1.1	改訂	Shelf Life Specification / Finerenone coated tablet 10 mg	P.5.1.02_022801837_05	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.1.2	改訂	Shelf Life Specification / Finerenone coated tablet 20 mg	P.5.1.02_022801838_05	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.2.1	改訂	Test procedure / Finerenone coated tablet	P.5.2.01_022957403_03	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.2.2	変更なし	Test procedure-Dissolution / Finerenone coated tablet 10 mg	P.5.2.02#022801840_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.2.3	変更なし	Test procedure-Dissolution / Finerenone coated tablet 20mg	P.5.2.02#022801841_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.2.4	変更なし	Specification and Testing of Reference Standard – Impurities / Finerenone [redacted] drug substance	S.5.07#022868226_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.3.1	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Finerenone coated tablet ([redacted])	P.5.3.01#022385499_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.3.2	変更なし	Validation of Test for Dissolution / Finerenone coated tablet 10 mg	P.5.3.02#022301798_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.P.5.3.3	変更なし	Validation of Test for Dissolution / Finerenone coated tablet 20 mg	P.5.3.02#022302452_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.3.4	変更なし	Validation of Test for Identity / Finerenone coated tablet ([redacted])	P.5.3.04#022418697_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.3.5	変更なし	Validation of Test for Microbial Purity / Finerenone coated tablet	P.5.3.06#022420715_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.3.6	変更なし	Method Development / Finerenone coated tablet	P.5.3.20#022399727_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.3.7	変更なし	Method Development – Dissolution / Finerenone coated tablet	P.5.3.21#022302454_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.4.1	変更なし	Batch Analyses / Finerenone coated tablet 10 mg	P.5.4.01#022631169_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.4.2	変更なし	Batch Analyses / Finerenone coated tablet 20 mg	P.5.4.01#022631170_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.4.3	変更なし	Batch Analyses – Development /Finerenone coated tablet	P.5.4.02#022567502_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.5.1	変更なし	Impurities in the Drug Product / Finerenone coated tablet	P.5.5.01#022455081_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.5.2	変更なし	Impurities – Residual Solvents / Finerenone coated tablet 10 mg	P.5.5.02#022255730_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.5.3	変更なし	Impurities – Residual Solvents / Finerenone coated tablet 20 mg	P.5.5.02#022255859_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.5.4	変更なし	Risk Assessment of Elemental Impurities / Finerenone coated tablet	P.5.5.05#022255860_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.5.5	変更なし	Impurities / Finerenone [redacted] drug substance	S.3.2.01#022848783_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.5.6	変更なし	Impurities – Residual Solvents / Finerenone [redacted] drug substance	S.3.2.03#022846861_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.6.1	改訂	Justification of Specification / Finerenone coated tablet 10 mg	P.5.6.01_022954841_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.6.2	改訂	Justification of Specification / Finerenone coated tablet 20 mg	P.5.6.01_022954843_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.6.3	改訂	Stability Data / Finerenone coated tablet 10 mg in blister	P.8.3.01_022846388_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.6.4	改訂	Stability Data / Finerenone coated tablet 20 mg in blister	P.8.3.01_022846389_03	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.6.1	改訂	Reference Standard / Finerenone [redacted] drug substance	S.5.01_022934788_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.7.1	変更なし	Packaging Materials / Finerenone coated tablet in blister	P.7.01#022255721_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.7.2	変更なし	Specification / Foil [redacted] µm [redacted] with [redacted] g/m² [redacted] ([redacted]) packaging	T.11.01#000134977_13	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.7.3	変更なし	Specification / Foil [redacted] µm Al sealable to [redacted]/[redacted] ([redacted]) packaging	T.11.01#000135267_14	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.7.4	変更なし	Test Procedure /Foil [redacted] µm [redacted] with [redacted] g/m² [redacted] ([redacted]) packaging	T.11.03#000196881_12	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.7.5	変更なし	Test Procedure /Foil [redacted] µm Al sealable to [redacted]/[redacted] ([redacted]) packaging	T.11.03#000136387_11	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.7.6	変更なし	Description of the Primary Packaging Material / Foil [redacted] µm [redacted] with [redacted] g/m² [redacted] ([redacted]) packaging	T.11.04#000138057_13	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.7.7	変更なし	Description of the Primary Packaging Material / Foil [redacted] µm Al sealable to [redacted]/[redacted] ([redacted]) packaging	T.11.04#000137290_11	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.8.1.1	変更なし	Stability Summary / Finerenone coated tablet 10 mg in blister	P.8.1.01#022569780_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.8.1.2	変更なし	Stability Summary / Finerenone coated tablet 20 mg in blister	P.8.1.01#022570200_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.P.8.1.3	変更なし	Shelf Life / Finerenone coated tablet 10 mg in blister	P.8.1.02#022557895_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.8.1.4	変更なし	Shelf Life / Finerenone coated tablet 20 mg in blister	P.8.1.02#022557896_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.8.2.1	変更なし	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / Finerenone coated tablet in blister	P.8.2.01#022878761_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.8.3.1	改訂	Stability Data / Finerenone coated tablet 10 mg in blister	P.8.3.01_022846388_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.8.3.2	改訂	Stability Data / Finerenone coated tablet 20 mg in blister	P.8.3.01_022846389_03	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.8.3.3	変更なし	Stability Data – Stress Tests & Photostability / Finerenone coated tablet	P.8.3.04#022455084_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.8.3.4	変更なし	Stability Data – Photostability / Finerenone coated tablet 10 mg	P.8.3.05#022255724_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.8.3.5	変更なし	Stability Data – Photostability / Finerenone coated tablet 20 mg	P.8.3.05#022255725_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.8.3.6	変更なし	Stability Data – Bulk Stability / Finerenone coated tablet 10 mg	P.8.3.08#022455086_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.8.3.7	変更なし	Stability Data – Bulk Stability / Finerenone coated tablet 20 mg	P.8.3.08#022455323_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.A.2.1	変更なし	TSE Assessment / Finerenone coated tablet	A.2.01#022544834_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.1	Pharmacological in vitro characterization of the selective mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862	PH-35689	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.1.1.2	Selective Mineralocorticoid Receptor Cofactor Modulation as Molecular Basis for Finerenone' s Antifibrotic Activity	Grune J et al., Hypertension 2018:71:599-608	Grune J	-	Deutsches Herzzentrum Berlin, Germany	海外	-	参考資料
4.2.1.1.3	Pharmacological in vitro characterization of six atropisomers of the major human plasma metabolites of BAY 94-8862	PH-36933	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.1.1.4	Investigation of acute diuretic in vivo effects of the selective mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in conscious rats	PH-35690	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.1.1.5	Investigation of the anti-mineralocorticoid effect of BAY 94-8862 in conscious dogs	PH-35702	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.1.1.6	Effects of the selective mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in the DOCA/Salt rat model	PH-35687	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.1.1.7	Effects of the selective mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in the chronic myocardial infarction (cMI) rat model	PH-35686	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.1.1.8	Effects of the selective mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in the Stroke-prone spontaneous hypertensive rat model	PH-35688	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.1.1.9	Steroidal and Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists Cause Differential Cardiac Gene Expression in Pressure Overload-induced Cardiac Hypertrophy	Grune J et al., J Cardiovasc Pharmacol 2016:67:402-411	Grune J	-	Charité-Universitaetsmedizin, Germany	海外	-	参考資料
4.2.1.1.10	Short- and long-term administration of the non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone opposes metabolic syndrome-related cardio-renal dysfunction	Lachaux M et al., Diabetes Obes Metab 2018:20:2399-2407	Lachaux M	-	Normandie Univ.,France	海外	-	参考資料
4.2.1.1.11	The myeloid mineralocorticoid receptor controls inflammatory and fibrotic responses after renal injury via macrophage interleukin-4 receptor signaling	Barrera-Chimal J et al., Kidney Int 2018:93:1344-1355	Barrera-Chimal J	-	INSERM,France	海外	-	参考資料
4.2.1.1.12	Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone Protects Against Acute Kidney Injury- Mediated Chronic Kidney Disease. Role of Oxidative Stress	Lattenist L et al., Hypertension 2017:69:870-878	Lattenist L	-	INSERM,France	海外	-	参考資料
4.2.1.1.13	Finerenone Attenuates Endothelial Dysfunction and Albuminuria in a Chronic Kidney Disease Model by a Reduction in Oxidative Stress	González-Blázquez R et al., Front Pharmacol 2018:9:Article 1131	González-Blázquez R	-	Universidad San Pablo-CEU, Spain	海外	-	参考資料
4.2.1.2.1	[redacted]Pharmacology Data Report On Compound BR-5072 For Bayer HealthCare AG	R-8637	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]Taiwan	海外	-	参考資料
4.2.1.2.2	[redacted]Data Report for Pharmacology Services (Lead ProfilingScreen) on Compound CHH085-2019	R-13007	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]Taiwan	海外	-	評価資料
4.2.1.2.3	[redacted]Data Report for Pharmacology Services (Lead ProfilingScreen) on Compound CHH086-2019	R-13008	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]Taiwan	海外	-	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.2.4	[redacted]Services Data Report for Pharmacology Services (Lead ProfilingScreen) on Compound CHH087-2019	R-13009	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]Taiwan	海外	-	評価資料
4.2.1.2.5	[redacted]Services Data Report for Pharmacology Services (Lead ProfilingScreen) on Compound CHH088-2019	R-13010	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]Taiwan	海外	-	評価資料
4.2.1.2.6	Effects of BAY 948862 on human cardiac ion channels in recombinant cell lines	PH-41101	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.1.2.7	Effects of BAY 1117266 on human cardiac ion channels in recombinant cell lines	PH-41111	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.1.2.8	Effects of BAY 1117267 on human cardiac ion channels in recombinant cell lines	PH-41106	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.1.2.9	Effects of BAY 1117268 on human cardiac ion channels in recombinant cell lines	PH-41107	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.1.2.10	Effects of BAY 1117271 on human cardiac ion channels in recombinant cell lines	PH-41109	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.1.3.1	Effects of 3 metabolites of BAY 94-8862 on the hERG K+ current in stably transfected HEK293 cells	A53161	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	参考資料
4.2.1.3.2	Effect of a single oral administration on behavioral parameters, locomotor activity (open-field), and body temperature of rats, and determination of drug plasma concentrations in satellite animals.	PH-35845	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.1.3.3	Effects of a single oral administration of BAY 94-8862 on the convulsive threshold dose of pentylenetetrazole in rats, followed by determination of drug plasma concentrations	PH-36046	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	参考資料
4.2.1.3.4	Influence on Cardiovascular Function and ECG in Conscious Dogs after Single Oral Administration	PH-35861	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.1.3.5	Effects on the hERG K+ current in stably transfected HEK293 cells	PH-35775	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.1.3.6	Effect of BAY 94-8862 on pulmonary function after single intragastric administration in conscious unrestrained male rats	A46292	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.1.3.7	Effects of a single oral administration of BAY 94-8862 on the convulsive threshold dose of pentylenetetrazole in rats	PH-35773	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.1.3.8	Effects of BAY 948862 on motor coordination of conscious male rats after a single intragastric administration	A45947	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.1.1	Radiosynthesis of [^{14}C]BAY 94 8862	PH-35584	-	20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.1.2	BAY 94-8862: Second Radiosynthesis of [^{14}C]BAY 94-8862	PH-36288	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.1.3	Synthesis of [^{3}H]BAY 94-8862	PH-35642	-	20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.1.4	BAY 94-8862: Synthesis of [$^{2}H_{5}$]BAY 85-1980, Racemate of BAY 94-8862	PH-35402	-	20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.1.5	BAY 94-8862: Syntheses of [^{3}H]BAY 1117267, [^{3}H]BAY 1117268, and [^{3}H]BAY 1117271, Metabolites M-1, M-2, and M-3 of BAY 94-8862	A52248	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.1.6	BAY 94-8862: Radiosynthesis of [^{14}C]BAY 1117266 and [^{14}C]BAY 1117267	PH-37636	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.1.7	BAY 94-8862: Labeling Syntheses of the Metabolites [$^{2}H_{5}$]BAY 1040818 (M-1), [$^{2}H_{5}$]BAY 108889 (M-2) and [$^{2}H_{5}$]BAY 1088090 (M-3)	PH-37324	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.1.8	Validation and cross validation of a method for the quantitative determination of BAY 94-8862 in human plasma by LC-MS/MS	R-9602	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	-	評価資料
4.2.2.1.9	Method validation of a HPLC-MS/MS method for the determination of BAY 94-8862, BAY 1040818, BAY 1088089 and BAY 1088090 in human plasma. Amendment 01 and Amendment 02	R-9546	-	20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	-	評価資料
4.2.2.1.10	Method validation of a HPLC-MS/MS method for the determination of BAY 94-8862, BAY 1040818, BAY 1088089 and BAY 1088090 in human urine	R-11117	-	20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	-	評価資料
4.2.2.1.11	Additional Stability Investigations for BAY 94-8862 in human plasma	R-12055	-	20[redacted]	[redacted], Switzerland	海外	-	評価資料
4.2.2.1.12	Bioanalytical Methods and Validation Data for Clinical Studies	PH-41142	-	20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.1.13	Bioanalytical Methods and Validation Data for Preclinical and Toxicokinetic Studies	PH-40958	-	20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.2.1	Plasma Pharmacokinetics of BAY 94-8862 in Male CD-1 Mice after Single Administration of BAY 94-8862	A49288	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.2.2	BAY 94-8862: Plasma Pharmacokinetics of BAY 94-8862 and Total Radioactivity in Male Wistar Rats after Single Administration of BAY 94-8862 or [^{14}C]BAY 94-8862	A49516	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.2.3	Pharmacokinetics of BAY 94-8862 in Female Beagle Dogs after Single Intravenous and Peroral Administration	A49278	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.2.4	Pharmacokinetics of BAY 94-8862 in Female Cynomolgus Monkeys after Single Intravenous Administration	A49292	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.2.5	First Amendment. Plasma Pharmacokinetics of BAY 94-8862 and its predominant human plasma metabolites BAY 1040818 (M-1), BAY 1088089 (M-2) and BAY 1088090 (M-3) in Male and Female Wistar Rats after Once Daily Repeated Administrations of BAY 94-8862 over 7 Days and Determination of the Atropisomer Ratios Related to M-1, M-2 and M-3	PH-39791	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.3.1	Finerenone: In Vitro Investigations for [^{14}C]Finerenone. Binding to Plasma Proteins in Different Species, Purified Human Proteins and Determination of Blood/plasma Ratio In Vitro	A44959	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.3.2	BAY 94-8862: In Vitro Investigations for [^{14}C]BAY 94-8862. Binding to Plasma Proteins in Rabbit Plasma	A50448	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.3.3	BAY 94-8862: Supplementary Investigations on Binding of BAY 94-8862 to Human Liver Microsomes In Vitro	PH-38806	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.3.4	BAY 94-8862: Quantitative Whole-body Autoradiography. Distribution of Radioactivity and Elimination from Blood, Organs and Tissues after Single Oral and Intravenous Administration to Wistar and Pigmented Long Evans Rats of [^{14}C]BAY 94-8862	A47052	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.3.5	BAY 94-8862: Quantitative Whole-body Autoradiography. Distribution of Radioactivity and Elimination from Blood, Organs, Tissues and Fetuses after Single Oral Administration of [^{14}C]BAY 94-8862 to Pregnant Rats	PH-38642	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.4.1	Finerenone: Metabolite Profiling and Species Comparison in Liver Microsomes and Hepatocytes and Structure Elucidation In Vitro and In Vivo	PH-41146	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.4.2	Finerenone: In Vitro Identification of Human CYP Isoforms Involved in the Metabolism of Finerenone	PH-39534	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.4.3	Finerenone: Determination of the Inhibitory Potency Towards Human CYP Isoforms In Vitro	PH-37733	-	20[redacted] 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.4.4	Finerenone: Determination of the Time-Dependent Inhibitory Potency of Finerenone and its Metabolites M-1a, M-1b, M-2a and M-3b Towards Human CYP Isoforms In Vitro	PH-40971	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.4.5	Finerenone: Determination of the Inhibitory Potency of Finerenone and its Metabolites M-1a, M-1b, M-2a and M-3b Towards Human CYP1A1 In Vitro	PH-40973	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.4.6	Finerenone: Determination of the Inhibitory Potential of Finerenone (BAY 94-8862) Towards Human UDP-glucuronosyltransferases (UGTs)	A50906	-	20[redacted] 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.4.7	Finerenone: In Vitro Evaluation of Finerenone and Its Metabolites M-1a, M-1b, M-2a and M-3a as Inducers of Cytochrome P450 Expression	PH-39130	-	20[redacted] 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.4.8	Finerenone: Biotransformation in Mice	A52016	-	20[redacted] 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.4.9	Finerenone: Biotransformation in Rat	PH-39348	-	20[redacted] 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.4.10	Finerenone: Biotransformation in Dog	PH-39368	-	20[redacted] 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.4.11	Finerenone: Biotransformation in Man	PH-39577	-	20[redacted] 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.4.12	Assessment of the potential for chiral conversion of finerenone (BAY 94-8862) in plasma after administration of BAY 94-8862 to humans within the frame of study BAY 94-8862/14502	PH-39816	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.5.1	BAY 94-8862: Absorption and Excretion of the Radioactivity in Male Wistar Rats after Single Administration of [^{14}C]BAY 94-8862	A49457	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.5.2	Pharmacokinetics of BAY 94-8862 and Total Radioactivity in Female Beagle Dogs after Single Oral Administration of [^{14}C]BAY 94-8862	PH-37447	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.5.3	Excretion, Recovery and Plasma Concentrations of the Radioactivity in Male Wistar Rats after Single Administration of [^{14}C]BAY 94-8862	PH-39224	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.5.4	Finerenone: Secretion of Radioactivity into Milk of Lactating Rats after Single Intravenous Administration of [^{14}C]BAY 94-8862	PH-40956	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.6.1	Finerenone: Drug-drug Interaction with SGLT-2 Inhibitors In Vitro	PH-41050	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.7.1	BAY 94-8862: Definitive Permeability Assessment of BAY 94-8862 Using Caco-2 Cell Monolayers (Non-GLP)	R-12248	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	-	評価資料
4.2.2.7.2	Finerenone: In Vitro Studies in L-MDR1 Cells to Evaluate the P-gp Substrate Characteristics	PH-40755	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.7.3	Finerenone: In Vitro Studies in L-MDR1 Cells to Evaluate the Inhibitory Potential of Parent Compound and Metabolites M-1a (BAY 1117267), M-1b (BAY 1117266), M-2a (BAY 1117268) and M-3a (BAY 1117271) towards P-gp	PH-40886	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.7.4	Finerenone: In Vitro Studies in MDCKII-BCRP Cells to Evaluate the BCRP Substrate Characteristics	PH-40764	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.7.5	Finerenone: In Vitro Studies in MDCKII-BCRP Cells to Evaluate the Inhibitory Potential of Parent Compound and Metabolites M-1a (BAY 1117267), M-1b (BAY 1117266), M-2a (BAY 1117268) and M-3a (BAY 1117271) towards BCRP	PH-40885	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.7.6	BAY 94-8862: Evaluation of BAY 94-8862 Inhibition Potential of Taurocholate Biliary Clearance in Sandwich-Cultured Transporter Certified™ Human Hepatocytes Utilizing B-CLEAR® Technology	R-11129	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	-	評価資料
4.2.2.7.7	BAY 94-8862: Determination of Inhibitory Potential of BAY 94-8862 to Renal Efflux Transporters MATE1 and MATE2K	R-11196	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	-	評価資料
4.2.2.7.8	In vitro studies to determine substrate characteristics of BAY 94-8862 towards human uptake transporters OATP1B1 and OATP1B3	R-9574	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] Germany	海外	-	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.7.9	Finerenone: In Vitro Studies in HEK-OATP1B1 and HEK-OATP1B3 Cells to Evaluate the Inhibitory Potential of Finerenone and Metabolites M-1a (BAY 1117267), M-1b (BAY 1117266), M-2a (BAY 1117268) and M-3a (BAY 1117271) Following Pre-incubation	PH-40952	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.7.10	Determination of the Inhibitory Potential of BAY 94-8862 Towards Renal Uptake Transporters OAT1 and OAT3	R-9494	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], USA	海外	-	評価資料
4.2.2.7.11	Determination of Substrate and Inhibitory Potential of BAY 94-8862 to Hepatic Uptake Transporter OCT1	R-9495	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], USA	海外	-	評価資料
4.2.2.7.12	Determination of the Inhibitory Potential of BAY 94-8862 towards Renal Uptake Transporters OCT2	R-9440	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], USA	海外	-	評価資料
4.2.2.7.13	BAY 94-8862: In Vitro Investigations for the Metabolites BAY 1117267 (M-1a), BAY 1117268 (M-2a) and BAY 1117271 (M-3a) of BAY 94-8862. Binding to Plasma Proteins in Different Species and Determination of Blood/Plasma Partitioning In Vitro.	A50452	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.7.14	BAY 94-8862: Supplementary Investigations on Binding to Plasma Proteins in Different Species and In Vitro Assay Media of the Metabolite BAY 1117266 (M-1b) and on Binding to Human Liver Microsomes of the Metabolites BAY 1117267 (M-1a), BAY 1117266 (M-1b), BAY 1117268 (M-2a) and BAY 1117271 (M-3a) of BAY 94-8862 In Vitro	PH-38807	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.7.15	BAY 94-8862: Supplementary Investigations on Binding of Williams Medium of the Metabolites BAY 1117267 (M-1a), BAY 1117268 (M-2a) and BAY 1117271 (M-3a) of BAY 94-8862 In Vitro	A56949	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.7.16	Finerenone: Atropisomer Ratio of Metabolites M-1, M-2 and M-3 in Urine and Feces of Rat after a Single Oral Dose of 10 mg/kg b.w. [^{14}C]finerenone	PH-40365	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.7.17	Finerenone: Atropisomer Ratio of Metabolites M-1, M-2 and M-3 in Plasma, Urine and Feces of Dog after a Single Oral Dose of 3 mg/kg b.w. [^{14}C]finerenone	PH-40326	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.7.18	Finerenone: Atropisomer Ratio of Metabolites M-1, M-2 and M-3 in Plasma, Urine and Feces of Man after a Single Oral Dose of 10 mg [^{14}C]finerenone	PH-40373	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.7.19	Finerenone: Atropisomer Ratio of Metabolites M-1, M-2 and M-3 in Plasma of Human after a Multiple Oral Dosing of 40 mg QD Finerenone	PH-40388	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.7.20	Finerenone: Determination of the Inhibitory Potency of Metabolites of Finerenone Towards Human CYP Isoforms In Vitro	PH-37685	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.2.7.21	Finerenone: Determination of the Inhibitory Potential of BAY 1117266 (M-1b), BAY 1117267 (M-1a), BAY 1117268 (M-2a) and BAY 1117271 (M-3a) Towards Human UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) In Vitro	PH-40043	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.7.22	BAY 94-8862: Evaluation of BAY 1117267 (M-1a), BAY 1117266 (M-1b), BAY 1117268 (M-2a), and BAY 1117271 (M-3a) Inhibition Potential of Taurocholate Biliary Clearance in Sandwich-Cultured Transporter Certified™ Human Hepatocytes Utilizing B-CLEAR® Technology	R-11130	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	-	評価資料
4.2.2.7.23	BAY 94-8862: Inhibitory Potential of Metabolites M-1a, M-1b, M-2a, and M-3a of BAY 94-8862 for Renal Efflux Transporters MATE1 and MATE2K	R-11820	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], USA	海外	-	評価資料
4.2.2.7.24	BAY 94-8862: Determination of the Inhibitory Potential of BAY 1117267 (M-1a), BAY 1117266 (M-1b), BAY 1117268 (M-2a), BAY 1117271 (M-3a) towards Renal Uptake Transporters OAT1 and OAT3	R-9702	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], USA	海外	-	評価資料
4.2.2.7.25	BAY 94-8862: Determination of Inhibitory Potential of BAY 1117267 (M-1a), BAY 1117266 (M-1b), BAY 1117268 (M-2a), and BAY 1117271 (M-3a) to Hepatic and Renal Uptake Transporters OCT1 and OCT2	R-9701	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], USA	海外	-	評価資料
4.2.3.1.1	Acute toxicity in the rat and mouse after oral administration and in the mouse after intravenous administration	PH-35743	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	参考資料
4.2.3.1.2	BAY 94-8862: TK study with oral administration to the mouse	R-12098	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] UK	海外	-	参考資料
4.2.3.2.1	Subacute Oral Toxicity in CD1 Mice (2-Weeks Administration via Diet)	PH-41199	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	参考資料
4.2.3.2.2	Repeated Dose Systemic Toxicity Study in CD-1 Mice (3-Weeks Daily Administration by Gavage)	PH-37924	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	参考資料
4.2.3.2.3	Subchronic Toxicity Study in CD-1 Mice. 13 Weeks Administration by Diet	PH-38037	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	参考資料
4.2.3.2.4	Repeated Dose Systemic Toxicity Study in CD-1 Mice (13-Weeks Daily Administration by Gavage)	PH-37687	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.3.2.5	Subacute Oral Toxicity in Wistar Rats (2-Weeks Administration via Diet)	PH-41209	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	参考資料
4.2.3.2.6	Repeated Dose Systemic Toxicity Study In WIstar Rats (4-Weeks Daily Administration by Gavage Followed by a 4-Weeks Recovery Period)	PH-36275, PH-36275A	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.3.2.7	Repeated Dose Systemic Toxicity Study in Wistar Rats (13-Weeks Administration via Diet with Dose Adjustment)	PH-38146	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	参考資料
4.2.3.2.8	Repeated Dose Toxicity Study in Wistar Rats with daily administration by gavage over a period of 13 weeks	PH-36695	-	20[redacted] -20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.3.2.9	Repeated Dose Systemic Toxicity Study in Wistar Rats (6-Months Daily Administration by Gavage)	PH-37792	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.3.2.10	Repeated Dose Systemic Toxicity Study in Beagle Dogs (4-Weeks Daily Administration by Gavage with 2 Weeks Recovery Period)	PH-36393	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.2.11	Repeated Dose Systemic Toxicity Study in Beagle Dogs (13-Weeks Daily Administration by Gavage)	PH-36687	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.3.2.12	Repeated Dose Systemic Toxicity Study in Beagle Dogs (39-Weeks Daily Administration by Gavage)	PH-37743	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.3.3.1.1	Evaluation of BAY 94-8862 in a bacterial reverse mutation study using Salmonella typhimurium (Ames-Test)	A44902	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.3.3.1.2	IN VITRO CHROMOSOME ABERRATION TEST WITH CHINESE HAMSTER V79 CELLS	PH-35761	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.3.3.2.1	MICRONUCLEUS-TEST ON THE MALE MOUSE	PH-35767	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.3.4.1.1	BAY 94-8862: 104 Week Oral (Gavage) Administration Carcinogenicity Study in the Mouse	R-13339	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]UK	海外	-	評価資料
4.2.3.4.1.2	BAY 94-8862: 104 Week Oral (Gavage) Administration Carcinogenicity Study in the Rat	R-13337	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]UK	海外	-	評価資料
4.2.3.5.1.1	Study of Fertility and Early Embryonic Development in Rats after Oral Administration	PH-37923	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.3.5.2.1	BAY 94-8862: Pilot prenatal developmental toxicity study in rats after administration by gavage (T2076757)	PH-41186	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	参考資料
4.2.3.5.2.2	Prenatal Developmental Toxicity Study in Rats after Administration by Gavage	PH-37903	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.3.5.2.3	BAY 94-8862: Pilot prenatal developmental toxicity study in rabbits after administration by gavage (T8081973)	PH-41187	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	参考資料
4.2.3.5.2.4	Prenatal Developmental Toxicity Study in Rabbits after Administration by Gavage	PH-37904	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.3.5.3.1	BAY 94-8862: Oral (Gavage) Dose Range-Finding Study of Pre- and Postnatal Development in the Rat	R-13038	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]UK	海外	-	参考資料
4.2.3.5.3.2	BAY 94-8862: Oral (Gavage) Study of Pre- and Postnatal Development in the Rat	R-13392	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]UK	海外	-	評価資料
4.2.3.5.4.1	Single Dose Systemic Toxicity Study in Juvenile Wistar Rats (PND 14) (Single Administration by Gavage)	PH-41024	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	参考資料
4.2.3.5.4.2	Repeated Dose Systemic Toxicity Study in Juvenile Wistar Rats (13-Weeks Daily Administration by Gavage Followed by a 4-Weeks Recovery Period)	PH-40997	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.3.5.4.3	Study on Fertility in Juvenile Female Wistar Rats (13-Weeks Daily Administration by Gavage)	PH-40974	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.3.7.7.1	In vitro 3T3 NRU (neutral red uptake) phototoxicity assay	PH-35867	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.3.7.7.2	In vitro 3T3 NRU (neutral red uptake) phototoxicity assay	PH-36900	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.3.1	Role of Rac1-mineralocorticoid-receptor signalling in renal and cardiac disease	Nagase M et al., Nat Rev Nephrol 2013:9:86-98	Nagase M	-	-	-	Nat Rev Nephrol 2013:9:86-98	-

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.2	Steroidal and Novel Non-steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Heart Failure and Cardiorenal Diseases: Comparison at Bench and Bedside	Kolkhof P et al., Handb Exp Pharmacol 2016:243:271-305	Kolkhof P	-	-	-	Handb Exp Pharmacol 2016:243:271-305	-
4.3.3	Molecular pharmacology of the mineralocorticoid receptor: prospects for novel therapeutics	Kolkhof P et al., Mol Cell Endocrinol 2012:350:310-317	Kolkhof P	-	-	-	Mol Cell Endocrinol 2012:350: 310-317	-
4.3.4	Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension	Jeunemaitre X et al., Am J Cardiol 1987:60:820-825	Jeunemaitre X	-	-	-	Am J Cardiol 1987:60:820-825	-
4.3.5	The evolution of aldosterone antagonists	Garthwaite SM et al., Mol Cell Endocrinol 2004:217:27-31	Garthwaite SM	-	-	-	Mol Cell Endocrinol 2004:217: 27-31	-
4.3.6	Antialdosterones: incidence and prevention of sexual side effects	de Gasparo M et al., J Steroid Biochem 1989:32:223-227	de Gasparo M	-	-	-	J Steroid Biochem 1989:32:223-227	-
4.3.7	Aldosterone blockade and the mineralocorticoid receptor in the management of chronic kidney disease: current concepts and emerging treatment paradigms	Shavit L et al., Kidney Int 2012:81:955-968	Shavit L	-	-	-	Kidney Int 2012:81:955-968	-
4.3.8	Discovery of BAY 94-8862: A Nonsteroidal Antagonist of the Mineralocorticoid Receptor for the Treatment of Cardiorenal Diseases	Bärfacker L et al., ChemMedChem 2012:7:1385-1403	Bärfacker L	-	-	-	ChemMedChem 2012:7:1385-1403	-
4.3.9	Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease Trial	Bakris GL et al., Am J Nephrol 2019:50:333-344	Bakris GL	-	-	-	Am J Nephrol 2019:50:333-344	-
4.3.10	Mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development	Kolkhof P et al., J Endocrinol 2017:234:T125-T140	Kolkhof P	-	-	-	J Endocrinol 2017:234:T125-T140	-
4.3.11	Finerenone Impedes Aldosterone-dependent Nuclear Import of the Mineralocorticoid Receptor and Prevents Genomic Recruitment of Steroid Receptor Coactivator-1	Amazit L et al., J Biol Chem 2015:290:21876-21889	Amazit L	-	-	-	J Biol Chem 2015:290: 21876-21889	-
4.3.12	Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy	Geller DS et al., Science 2000:289:119-123	Geller DS	-	-	-	Science 2000:289: 119-123	-
4.3.13	Biotransformation of Finerenone, a Novel Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist, in Dogs, Rats, and Humans, In Vivo and In Vitro	Gerisch M et al., Drug Metab Dispos 2018:46:1546-1555	Gerisch M	-	-	-	Drug Metab Dispos 2018:46:1546-1555	-
4.3.14	Determination of antialdosterone activity in normal dogs	Rosenthale ME et al., Proc Soc Exp Biol Med 1965:118:806-809	Rosenthale ME	-	-	-	Proc Soc Exp Biol Med 1965:118:806-809	-
4.3.15	Studies on pharmacokinetics of 9α-fluorohydrocortisone in rat, guinea pig and dog	Wenzl H et al., Arzneim Forsch 1971:21, S:1115-1122	Wenzl H	-	-	-	Arzneim Forsch 1971:21, S:1115-1122	-

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.16	Experimental studies on the pathogenesis and prophylaxis of stroke in stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHR). (1) Quantitative estimation of cerebrovascular permeability	Yamori Y et al., Jpn Circ J 1975:39:611-615	Yamori Y	-	-	-	Jpn Circ J 1975:39:611-615	-
4.3.17	Improved survival and nephroprotection in hypertensive rats by BAY 94-8862, a novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist	Kolkhof P et al., Eur Heart J 2012:33, Abstract S:978-979	Kolkhof P	-	-	-	Eur Heart J 2012:33, Abstract S:978-979	-
4.3.18	The incidence and implications of aldosterone breakthrough	Bomback AS et al., Nat Clin Pract Nephrol 2007:3:486-492	Bomback AS	-	-	-	Nat Clin Pract Nephrol 2007:3:486-492	-
4.3.19	Mineralocorticoid receptor activation in obesity hypertension	Nagase M et al., Hypertens Res 2009:32:649-657	Nagase M	-	-	-	Hypertens Res 2009:32:649-657	-
4.3.20	Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis	Barrera-Chimal J et al., Kidney Int 2019:96:302-319	Barrera-Chimal J	-	-	-	Kidney Int 2019:96:302-319	-
4.3.21	Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis	Brown NJ Nat Rev Nephrol 2013:9:459-469	Brown NJ	-	-	-	Nat Rev Nephrol 2013:9:459-469	-
4.3.22	Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review	Bomback AS et al., Am J Kidney Dis 2008:51:199-211	Bomback AS	-	-	-	Am J Kidney Dis 2008:51:199-211	-
4.3.23	Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension	Weinberger MH et al., Am J Hypertens 2002:15:709-716	Weinberger MH	-	-	-	Am J Hypertens 2002;15:709-716	-
4.3.24	Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis	Navaneethan SD et al., Clin J Am Soc Nephrol 2009:4:542-551	Navaneethan SD	-	-	-	Clin J Am Soc Nephrol 2009:4:542-551	-
4.3.25	Structural basis of spirolactone recognition by the mineralocorticoid receptor	Huyet J et al., Mol Pharmacol 2007:72:563-571	Huyet J	-	-	-	Mol Pharmacol 2007:72:563-571	-
4.3.26	Origins of the Field of Molecular Endocrinology: A Personal Perspective	O' Malley BW Mol Endocrinol 2016:30:1015-1018	O' Malley BW	-	-	-	Mol Endocrinol 2016:30:1015-1018	-
4.3.27	The expanding cosmos of nuclear receptor coactivators	Lonard DM et al., Cell 2006:125:411-414	Lonard DM	-	-	-	Cell 2006:125:411-414	-
4.3.28	Interactions of the mineralocorticoid receptor-within and without	Yang J et al., Mol Cell Endocrinol 2012:350:196-205	Yang J	-	-	-	Mol Cell Endocrinol 2012:350:196-205	-
4.3.29	30 YEARS OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR: Coregulators as mediators of mineralocorticoid receptor signalling diversity	Fuller PJ et al., J Endocrinol 2017:234:T23-T34	Fuller PJ	-	-	-	J Endocrinol 2017:234:T23-T34	-
4.3.30	Mechanism of the nuclear receptor molecular switch	Nagy L et al., Trends Biochem Sci 2004:29:317-324	Nagy L	-	-	-	Trends Biochem Sci 2004:29:317-324	-

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.31	A new mode of mineralocorticoid receptor antagonism by a potent and selective nonsteroidal molecule	Fagart J et al., J Biol Chem 2010:285:29932-29940	Fagart J	-	-	-	J Biol Chem 2010:285:29932-29940	-
4.3.32	Nuclear receptors in bone physiology and diseases	Imai Y et al., Physiol Rev 2013:93:481-523	Imai Y	-	-	-	Physiol Rev 2013:93:481-523	-
4.3.33	Understanding nuclear receptor form and function using structural biology	Rastinejad F et al, J Mol Endocrinol 2013:51:T1-T21	Rastinejad F	-	-	-	J Mol Endocrinol 2013:51:T1-T21	-
4.3.34	Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization *in vivo* and *in vitro*	de Gasparo M et al., J Pharmacol Exp Ther 1987:240:650-656	de Gasparo M	-	-	-	J Pharmacol Exp Ther 1987:240:650-656	-
4.3.35	Blocking the renal electrolyte effects of mineralocorticoids with an orally active steroidal spirolactone	Kagawa CM Endocrinology 1960:67:125-132	Kagawa CM	-	-	-	Endocrinology 1960:67:125-132	-
4.3.36	Effect of a selective aldosterone receptor antagonist in myocardial infarction	Delyani JA et al., Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001:50:H647-H654	Delyani JA	-	-	-	Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001:50:H647-H654	-
4.3.37	Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart	Rocha R et al., Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002:283:H1802-H1810	Rocha R	-	-	-	Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002:283:H1802-H1810	-
4.3.38	Eplerenone decreases inflammatory foci in spontaneously hypertensive rat hearts with minimal effects on blood pressure	Brandish PE et al., J Cardiovasc Pharmacol 2009:53:44-51	Brandish PE	-	-	-	J Cardiovasc Pharmacol 2009:53:44-51	-
4.3.39	Plasma concentrations of matrix metalloproteinase-2, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and osteopontin reflect severity of heart failure in DOCA-salt hypertensive rat	Kramer F et al., Biomarkers 2008:13:270-281	Kramer F	-	-	-	Biomarkers 2008:13:270-281	-
4.3.40	Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs	Shang Y et al., Science 2002:295:2465-2468	Shang Y	-	-	-	Science 2002:295:2465-2468	-
4.3.41	Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice	Zannad F et al., Eur Heart J 2012:33:2782-2795	Zannad F	-	-	-	Eur Heart J 2012:33:2782-2795	-
4.3.42	Guideline on bioanalytical method validation	EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMEA/CHMP/EWP/192217/2009. July 2011	EMA	-	-	-	EMEA/CHMP/EWP/192217/2009. July 2011	-
4.3.43	Guideline on the investigation of drug interactions	EMA, Committee for Human Medicinal Products (CHMP). CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2. Jun 2012	EMA	-	-	-	CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2. Jun 2012	-

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.44	Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation	FDA, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). May 2001	FDA	-	-	-	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). May 2001	-
4.3.45	Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Guidance for Industry	FDA, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Dec 2017	FDA	-	-	-	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Dec 2017	-
4.3.46	Bioanalytical Method Validation. Guidance for Industry	FDA, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). May 2018	FDA	-	-	-	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). May 2018	-
4.3.47	In Vitro Drug Interaction Studies - Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions. Guidance for Industry	FDA, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Jan 2020	FDA	-	-	-	U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Jan 2020	-
4.3.48	Pharmacokinetics of the Novel, Selective, Non-steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone in Healthy Volunteers: Results from an Absolute Bioavailability Study and Drug-Drug Interaction Studies In Vitro and In Vivo	Heinig R et al., Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2018:43:715-727	Heinig R	-	-	-	Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2018:43:715-727	-
4.3.49	Metabolism of repaglinide by CYP2C8 and CYP3A4 in vitro: effect of fibrates and rifampicin	Kajosaari LI et al., Basic Clin Pharmacol Toxicol 2005:97:249-256	Kajosaari LI	-	-	-	Basic Clin Pharmacol Toxicol 2005:97:249-256	-

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.50	Sex-related differences in drug metabolism	Kato R, Drug Metab Rev 1974:3:1-32	Kato R	-	-	-	Drug Metab Rev 1974:3:1-32	-
4.3.51	Reliability and extension of quantitative prediction of CYP3A4-mediated drug interactions based on clinical data	Loue C et al., AAPS J 2014:16:1309-1320	Loue C	-	-	-	AAPS J 2014:16:1309-1320	-
4.3.52	Sex-dependent metabolism of xenobiotics	Mugford CA et al., Drug Metab Rev 1998:30:441-498	Mugford CA	-	-	-	Drug Metab Rev 1998:30:441-498	-
4.3.53	General framework for the quantitative prediction of CYP3A4-mediated oral drug interactions based on the AUC increase by coadministration of standard drugs.	Ohno Y et al., Clin Pharmacokinet 2007:46:681-696	Ohno Y	-	-	-	Clin Pharmacokinet 2007:46:681-696	-
4.3.54	Aldactone® label, NDA 12-151/S-062, Revised January 2008	Aldactone® label, NDA 12-151/S-062, Revised January 2008	-	-	-	-	Aldactone® label, NDA 12-151/S-062, Revised January 2008	-
4.3.55	Thresholds in photosafety assessment: a model case supporting tiered testing and risk assessment	Bauer D et al., Toxicol Sci 2009:108, S:428:PS 2061	Bauer D	-	-	-	Toxicol Sci 2009:108, S:428:PS 2061	-
4.3.56	FDA. Inspra. Summary basis of approval. Pharmacology Review, 2002	FDA, Inspra. Summary basis of approval. Pharmacology Review, 2002	FDA	-	-	-	Inspra. Summary basis of approval. Pharmacology Review, 2002	-
4.3.57	Stimulation of testosterone production in rat Leydig cells by aldosterone is mineralocorticoid receptor mediated	Ge R-S et al., Mol Cell Endocrinol 2005:243:35-42	Ge R-S	-	-	-	Mol Cell Endocrinol 2005:243:35-42	-
4.3.58	Immunohistochemical demonstration of the mineralocorticoid receptor, 11ß-hydroxysteroid dehydrogenase-1 and -2, and hexose-6-phosphate dehydrogenase in rat ovary	Gomez-Sanchez EP et al., J Histochem Cytochem 2009:57:633-641	Gomez-Sanchez EP	-	-	-	J Histochem Cytochem 2009:57:633-641	-
4.3.59	Male Genital Tract	Greaves P, Histopathology of Preclinical Toxicity Studies, 4th edition, Elsevier, Amsterdam Boston London 2012:615-666	Greaves P	-	-	-	Histopathology of Preclinical Toxicity Studies, 4th edition, Elsevier, Amsterdam Boston London 2012:615-666	-
4.3.60	Prostate effect in dogs with the aldosterone recetptor blocker eplerenone	Levin S et al., Toxicol Pathol 2013:41:271-279	Levin S	-	-	-	Toxicol Pathol 2013:41:271-279	-
4.3.61	Antidepressant-like effects of mineralocorticoid but not glucocorticoid antagonists in the lateral septum: Interactions with the serotonergic system	Mostalac-Preciado CR et al., Behav Brain Res 2011:223:88-98	Mostalac-Preciado CR	-	-	-	Behav Brain Res 2011:223:88-98	-

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.62	Hippocampal mineralocorticoid, but not glucocorticoid, receptors modulate anxiety-like behavior in rats	Smythe JW et al., Pharmacol Biochem Behav 1997:56:507-513	Smythe JW	-	-	-	Pharmacol Biochem Behav 1997:56:507-513	-
4.3.63	Prenatal stress inhibits neuronal maturation through downregulation of mineralocorticoid receptors	Tamura M et al., J Neurosci 2011:31:11505-11514	Tamura M	-	-	-	J Neurosci 2011:31:11505-11514	-
4.3.64	Expression of 11ß-hydroxysteroid dehydrogenase, glucocorticoid receptor, and mineralocorticoid receptor genes in rat ovary	Tetsuka M et al., Biol Reprod 1999:60:330-335	Tetsuka M	-	-	-	Biol Reprod 1999:60:330-335	-
4.3.65	Aldosterone blocks rat stem Leydig cell development in vitro	Zhang J et al., Front Endocrinol 2018:9, Article 4	Zhang J	-	-	-	Front Endocrinol 2018:9, Article 4	-

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ
5.3.1.1.1	変更なし	Study in healthy male subjects to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of an intravenous solution of finerenone (dose escalation and group comparison, part 1) and to investigate the absolute bioavailability of an oral dose of 5 mg finerenone (BAY 94-8862) in comparison to an intravenous solution of finerenone (planned dose 1 mg) administered over 1 hour (randomized, non-blinded, non-placebo-controlled, 2-way crossover design, part 2)	PH-38789/16535	－	20[redacted].07 - 20[redacted].10	海外	－	参考資料	提出なし
5.3.1.2.1	変更なし	Relative bioavailability study to investigate the pharmacokinetics, safety and tolerability of single oral doses of BAY 94-8862 given as 10 mg IR tablet in comparison to a 10 mg solution and 8 x 10 mg IR tablet in the fasting condition and to investigate the effect of a high fat, high calorie meal on the 10 mg IR tablet in healthy male subjects in a randomized, open-label, four-fold crossover design	PH-36582/13784	－	20[redacted].05 - 20[redacted].06	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.1.2.2	変更なし	Relative bioavailability study to investigate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of single oral doses of BAY 94-8862 given as 1.25 mg IR tablet in comparison to a 10 mg IR tablet and 4 x 1.25 mg IR tablet in healthy male subjects in a randomized, open-label, three-fold crossover design	PH-36700/15526	－	20[redacted].03 - 20[redacted].04	海外	－	参考資料	提出なし
5.3.1.2.3	変更なし	Single center, open-label, non-placebo-controlled, single-dose study in healthy male subjects to compare the bioavailability of 10 mg finerenone aqueous oral solution and tablet (Part A; randomized) and to investigate the metabolism, excretion pattern and mass balance of 10 mg [^{14}C] finerenone oral solution (Part B; non-randomized).	PH-37548/14502	－	20[redacted].08 - 20[redacted].10	海外	－	参考資料	提出なし

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ
5.3.1.2.4	変更なし	Single center, randomized, open-label, 5-fold crossover study in healthy male subjects to investigate the pharmacokinetic dose proportionality of BAY 94-8862 given as 5 different single oral IR tablet doses (1.25, 2.5, 5.0, 7.5 and 10 mg)	PH-37391/15481	－	2012.09 - 2012.11	海外	－	参考資料	提出なし
5.3.1.2.5	変更なし	Relative bioavailability study to investigate the pharmacokinetic dose proportionality, safety and tolerability of single oral doses of finerenone 10 mg tablet in comparison to 20 mg tablet in the fasting condition and to investigate the effect of a high fat, high calorie meal on the 20 mg tablet in healthy male subjects in a randomized, open-label, three-fold crossover design	PH-39623/16536	－	20[redacted].05 - 20[redacted].07	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.1.2.6	変更なし	Randomized, non-blinded, two-way crossover study to assess bioequivalence between finerenone 2 x 10 mg tablets and 20 mg tablet in Japanese healthy male adult participants	PH-41610/21325	－	20[redacted].07 - 20[redacted].08	国内	－	評価資料	提出なし
5.3.1.4.1	変更なし	Validation and cross validation of a method for the quantitative determination of BAY 94-8862 in human plasma by LC-MS/MS	R-9602	－	20[redacted].06 - 20[redacted].12	海外	－	評価資料	－
5.3.1.4.2	変更なし	Method validation of a HPLC-MS/MS method for the determination of BAY 94-8862, BAY 1040818, BAY 1088089 and BAY 1088090 in human plasma. Amendment 01 and Amendment 02	R-9546	－	20[redacted].11	海外	－	評価資料	－
5.3.1.4.3	変更なし	Method validation of a HPLC-MS/MS method for the determination of BAY 94-8862, BAY 1040818, BAY 1088089 and BAY 1088090 in human urine	R-11117	－	20[redacted].05	海外	－	評価資料	－

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ
5.3.1.4.4	変更なし	Additional Stability Investigations for BAY 94-8862 in human plasma	R-12055	－	20[redacted]09	海外	－	評価資料	－
5.3.1.4.5	変更なし	Bioanalytical Methods and Validation Data for Clinical Studies	PH-41142	－	20[redacted].08	海外	－	評価資料	－
5.3.3.1.1	変更なし	Single dose, basic phase I dose escalation study in a randomized, single-blind, placebo-controlled, group-comparison design to investigate safety and tolerability of BAY 94-8862 and its pharmacodynamics and pharmacokinetics after oral dosing in 8 healthy male subjects per dose step	PH-36501/13782	－	20[redacted].08 - 20[redacted].12	海外	－	参考資料	提出なし
5.3.3.1.2	変更なし	Multiple dose basic phase I dose escalation study, to investigate safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of BAY 94-8862 after oral dosing of 10 mg bid, 20 mg bid or 40 mg od over 10 days given as 10 mg IR-tablets in 12 healthy male subjects per dose step in a randomized, single-blind, placebo controlled, group-comparison design	PH-36896/13785	－	20[redacted].08 - 20[redacted].12	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.3.1.3	変更なし	Single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, group-comparison, single dose escalation study to investigate safety, tolerability, and pharmacokinetics of BAY 94-8862 in Asian (Chinese) healthy adult male subjects	A62502/15528	－	20[redacted].09 - 20[redacted].10	海外	－	参考資料	提出なし

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ
5.3.3.1.4	変更なし	A single-center, randomized, single-blinded, placebo-controlled, group-comparison, combined single/multiple dose escalation study to investigate the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of BAY 94-8862 in Japanese healthy adult male subjects	PH-36979/15171	－	20[redacted].02 - 20[redacted].05	国内	－	評価資料	提出あり
5.3.3.1.5	変更なし	A single-center, randomized, placebo-controlled, single-blind study to investigate the pharmacokinetics, safety and tolerability of single and multiple oral doses of finerenone in Chinese healthy adult male subjects	PH-40466/16537	－	20[redacted].08 - 20[redacted].12	海外	－	参考資料	提出なし
5.3.3.3.1	変更なし	Investigation of pharmacokinetics, safety, and tolerability of BAY 94-8862 in male and female subjects with renal impairment and in age- and weight-matched healthy subjects following a single oral dose of 10 mg BAY 94-8862 IR tablet in a single-center, non-randomized, non-controlled, non-blinded, observational study with group stratification	PH-36810/14509	－	20[redacted].10 - 20[redacted].05	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.3.3.2	変更なし	Study to investigate the influence of age and gender on the pharmacokinetics of a single oral dose of a 10 mg BAY 94-8862 IR tablet in a randomized, single-blind, placebo-controlled, group-comparison design in healthy male and female subjects	PH-36801/14508	－	20[redacted].02 - 20[redacted].05	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.3.3.3	変更なし	Investigation of the pharmacokinetics, safety, and tolerability of finerenone (BAY 94-8862) in subjects with hepatic impairment (classified as Child Pugh A or B) and in age-, weight-, and gender-matched healthy subjects following a single oral dose in a single-center, non-randomized, non-controlled, non-blinded, observational study with group stratification	PH-38432/14510	－	2014.03 - 2014.09	海外	－	参考資料	提出あり

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ
5.3.3.4.1	変更なし	Interaction study to investigate the influence of a co-administration of a single dose of 10 mL Maalox® and a 4-day pre- and co-treatment with omeprazole 40 mg OD, respectively, on the pharmacokinetics of a single dose of 10 mg BAY 94-8862 IR-tablet in a threefold crossover, randomized, open-label design in healthy male subjects	PH-36593/14506	－	20[redacted].11 - 20[redacted].01	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.3.4.2	変更なし	Randomized, non-blinded, non-placebo-controlled, two-fold cross-over study to investigate the influence of multiple doses of 500 mg erythromycin tid on the safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of a single oral dose of 1.25 mg BAY 94-8862 in comparison to a single dose of 1.25 mg of BAY 94-8862 alone in healthy male subjects	PH-37055/14504	－	20[redacted].04 - 20[redacted].05	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.3.4.3	変更なし	Randomized, open-label, non-placebo-controlled, threefold cross-over study to investigate the effect of a single dose of 20 mg finerenone given concomitantly or 3 hours before repaglinide on the pharmacokinetics, safety and tolerability of a single oral dose of 0.5 mg repaglinide in comparison to 0.5 mg repaglinide alone in healthy male subjects	PH-38625/16541	－	20[redacted].09 - 20[redacted].12	海外	－	参考資料	提出なし
5.3.3.4.4	変更なし	Randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-fold cross-over study to investigate the effects of finerenone, administered as 20 mg IR tablets once-daily over 6 days, on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin in healthy male subjects	PH-38718/14503	－	20[redacted].10 - 20[redacted].02	海外	－	参考資料	提出あり

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ
5.3.3.4.5	変更なし	Randomized, non-blinded, non-placebo-controlled, two-fold crossover study to investigate the influence of multiple doses of 600 mg gemfibrozil twice-daily on the pharmacokinetics, safety and tolerability of a single oral dose of 10 mg finerenone in comparison to a single dose of 10 mg of finerenone alone in healthy male subjects	PH-38930/15112	－	20[redacted].03 - 20[redacted].05	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.3.4.6	変更なし	Randomized, non-blind, non-placebo-controlled, 2-fold cross-over study with additional 1st period with fixed treatment to investigate the pharmacokinetic interaction between finerenone (20 mg once-daily) and digoxin (0.375 mg once-daily) and to investigate the safety and tolerability of the combined administration in healthy male subjects	PH-39189/14505	－	20[redacted].06 - 20[redacted].09	海外	－	参考資料	提出なし
5.3.3.4.7	変更なし	Non-blind, non-placebo-controlled study with 2 treatments in fixed sequence to investigate the effect of verapamil (240 mg controlled-release tablet) on the pharmacokinetics of a single dose of finerenone (5 mg) and to investigate the safety and tolerability of the combined administration in healthy male subjects	PH-38891/16910	－	20[redacted].07 - 20[redacted].09	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.3.4.8	変更なし	Single-center, randomized, non-blinded, non-placebo-controlled, two-fold cross-over study to investigate the influence of multiple doses of 20 mg OD finerenone on pharmacokinetics, safety and tolerability of a single oral dose of 7.5 mg midazolam in comparison to a single dose of 7.5 mg midazolam alone in healthy male subjects	PH-39782/15111	－	20[redacted].09 - 20[redacted].12	海外	－	参考資料	提出あり

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ
5.3.3.5.1	変更なし	Explatory population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of the single dose, basic phase I dose escalation study BAY 94-8862/13782 in a randomized, single-blind, placebo-controlled, group-comparison design to investigate safety and tolerability of BAY 94-8862 and its pharmacodynamics and pharmacokinetics after oral dosing in 8 healthy male subjects per dose step	PH-36517/13878	－	－	海外	－	参考資料	提出なし
5.3.3.5.2	変更なし	Explatory population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of BAY 94-8862 and eplerenone in a proof of concept study to investigate the effectiveness of different single oral doses of BAY 94-8862 on natriuresis after administration of 0.5 mg fludrocortisone(Astonin H®) with 50 mg eplerenone (Inspra®) as active control in healthy male subjects in a randomized, single-blind, placebo-controlled, combined 3-fold crossover and parallel-group design	PH-36697/13879	－	－	海外	－	参考資料	提出なし
5.3.3.5.3	変更なし	Population PK of finerenone (BAY 94-8862) in phase I studies 13782, 13786, 13785, 13784, 14508 & 14509, and phase IIa study 14563	R-9543/13880	－	－	海外	－	参考資料	提出なし
5.3.3.5.4	変更なし	Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of the MR antagonist finerenone in Phase IIb studies 16243 and 16816 (ARTS-DN Global and Japan)	R-9603/17024	－	－	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.3.5.5	変更なし	Population pharmacokinetics of metabolites M-1, M-2 and M-3 of finerenone in phase I studies 13785, 14508, 14509 and phase IIa study 14563	R-12783/18647	－	－	海外	－	参考資料	提出なし

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ
5.3.3.5.6	変更なし	Exploratory analysis of the pharmacokinetics of finerenone using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling	PH-40288/20189	－	－	海外	－	参考資料	提出なし
5.3.3.5.7	削除(0001)	Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of the MR antagonist Finerenone in Phase IIb Studies 14564 and 16815 (ARTS-HF Global and Japan)	R-9695/17023	－	－	海外	－	参考資料	提出なし
5.3.3.5.7	新規追加(0001)	Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of the MR antagonist Finerenone in Phase IIb Studies 14564 and 16815 (ARTS-HF Global and Japan) Amendment 1	R-9695/17023	－	－	海外	－	参考資料	提出なし
5.3.3.5.8	変更なし	Exploratory physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modelling study to predict the pharmacokinetics and extent of interaction of finerenone as victim in combination with various CYP3A4 perpetrator substances in healthy volunteers	PH-41349/20923	－	－	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.3.5.9	削除(0001)	Population pharmacokinetic analysis of finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease participating in Phase 3 Study 16244 (FIDELIO-DKD)	R-13179/18523	－	－	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.3.5.9	新規追加(0001)	Population pharmacokinetic analysis of finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease participating in Phase 3 Study 16244 (FIDELIO-DKD) Amendment 1	R-13179/18523	－	－	海外	－	参考資料	提出あり

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ
5.3.3.5.10	削除(0001)	Time-to-event analysis to quantify the relationship between finerenone exposure and the time to reach renal and CV endpoints in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease participating in Phase 3 Study 16244 (FIDELIO – DKD)	R-13178/18524	—	—	海外	—	参考資料	提出あり
5.3.3.5.10	新規追加(0001)	Time-to-event analysis to quantify the relationship between finerenone exposure and the time to reach renal and CV endpoints in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease participating in Phase 3 Study 16244 (FIDELIO – DKD) Amendment 1	R-13178/18524	—	—	海外	—	参考資料	提出あり
5.3.3.5.11	削除(0001)	Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis to quantify the relationship between finerenone exposure and serum potassium levels in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease participating in Phase 3 Study 16244 (FIDELIO-DKD)	R-13543/20955	—	—	海外	—	参考資料	提出あり
5.3.3.5.11	新規追加(0001)	Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis to quantify the relationship between finerenone exposure and serum potassium levels in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease participating in Phase 3 Study 16244 (FIDELIO-DKD) Amendment 2	R-13543/20955	—	—	海外	—	参考資料	提出あり
5.3.3.5.12	削除(0001)	Exposure-response analysis on adverse events and exploratory exposure-response visualizations in patients of Study 16244	PH-41204/21043	—	—	海外	—	参考資料	提出なし
5.3.3.5.12	新規追加(0001)	Exposure-response analysis on adverse events and exploratory exposure-response visualizations in patients of Study 16244 Amendment 1	PH-41204/21043	—	—	海外	—	参考資料	提出なし

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ
5.3.4.1.1	変更なし	Study to investigate the effectiveness of different single oral doses of BAY 94-8862 on natriuresis after administration of 0.5 mg fludrocortisone (Astonin H®) with 50 mg eplerenone (Inspra®) as active control in healthy male subjects in a randomized, single-blind, placebo-controlled, combined 3-fold crossover and parallel-group design	PH-36781/13786	－	2010.03 - 2010.11	海外	－	参考資料	提出なし
5.3.4.1.2	変更なし	A randomized, double-blinded, double-dummy, 4-way crossover, placebo- and active-controlled Phase-I study to investigate the influence of single doses (20 and 80 mg) of finerenone on the QTc interval in healthy male and female subjects	PH-38555/15113	－	20[redacted]06 - 20[redacted]10	海外	－	評価資料	提出あり
5.3.5.1.1	変更なし	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study to assess the safety and efficacy of different oral doses of BAY 94-8862 in Japanese subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic nephropathy	PH-38022	－	2013.10 - 2014.11	国内	－	評価資料	提出あり
5.3.5.1.2	変更なし	A randomized, double-blind, double-dummy, multi-center study to assess safety and efficacy of BAY 94-8862 in Japanese subjects with emergency presentation at the hospital because of worsening chronic heart failure with left ventricular systolic dysfunction and either type 2 diabetes mellitus with or without chronic kidney disease or moderate chronic kidney disease alone versus eplerenone	PH-37594	－	2013.11 - 2015.02	国内	－	評価資料	提出なし

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ
5.3.5.1.3	変更なし	A randomized, double-blind, multi-center study to assess safety and tolerability of different oral doses of BAY 94-8862 in subjects with stable chronic heart failure with left ventricular systolic dysfunction and mild (Part A) or moderate (Part B) chronic kidney disease versus placebo (Part A) or versus placebo and spironolactone (Part B)	A52945	－	2011.05 - 2012.07	海外	－	評価資料	提出なし
5.3.5.1.4	変更なし	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study to assess the safety and efficacy of different oral doses of BAY 94-8862 in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic nephropathy	PH-37857	－	2013.06 - 2014.08	海外	－	評価資料	提出あり
5.3.5.1.5	変更なし	A randomized, double-blind, double-dummy, multi-center study to assess safety and efficacy of BAY 94-8862 in subjects with emergency presentation at the hospital because of worsening chronic heart failure with left ventricular systolic dysfunction and either type 2 diabetes mellitus with or without chronic kidney disease or moderate chronic kidney disease alone versus eplerenone	PH-38020	－	2013.06 - 2014.12	海外	－	評価資料	提出なし
5.3.5.1.6	変更なし	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, event-driven Phase III study to investigate the efficacy and safety of finerenone, in addition to standard of care, on the progression of kidney disease in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic kidney disease	PH-39746	－	2015.09 - 2020.04	国内及び海外	－	評価資料	提出あり
5.3.5.1.6	変更なし	Post-hoc analyses for study 16244 (FIDELIO-DKD) in finerenone	PH-41745	－	－	－	－	評価資料	－
5.3.5.1.6	変更なし	J-sub population analysis	PH-39746_J add1	－	－	－	－	評価資料	－

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ
5.3.5.1.6	変更なし	J-post hoc analysis ・Subgroup by efficacy event ・Subgroup by hyperkalemia	PH-39746_J add2	－	－	－	－	評価資料	－
5.3.5.1.7	新規追加（0001）	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, event-driven Phase III study to investigate the efficacy and safety of finerenone on the reduction of cardiovascular morbidity and mortality in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic kidney disease in addition to standard of care	PH-39747	－	2015.09 - 2021.02	国内及び海外	－	評価資料	提出あり
5.3.5.1.8	新規追加（0001）	J-sub population analysis	PH-42030	－	－	－	－	評価資料	－
5.3.5.1.9	新規追加（0001）	J-specific TLF	PH-39747_J add1	－	－	－	－	評価資料	－
5.3.5.1.10	新規追加（0001）	Japanese additional narrative	PH-39747_J-narrative	－	－	－	－	評価資料	－
5.3.5.1.11	新規追加（0001）	Post-hoc analyses for study 17530 (FIGARO-DKD) in finerenone	PH-42123	－	－	－	－	評価資料	－
5.3.5.3.1	変更なし	Integrated analysis of adverse events, vital signs and selected laboratory parameters after administration of finerenone (BAY 94-8862)	PH-41460	－	－	国内及び海外	－	参考資料	提出なし
5.3.5.3.2	変更なし	Integrated Analysis of the finerenone phase II studies by indication for the submission dossier	PH-41295	－	－	国内及び海外	－	評価資料	提出なし
5.3.5.3.3	変更なし	J-specific tables	J format	－	－	国内及び海外	－	評価資料	提出なし

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ
5.3.5.3.4	変更なし	Supplemental statistical analysis of finerenone phase I studies	PH-41449	—	—	国内及び海外	—	参考資料	提出なし
5.3.5.3.5	変更なし	Interethnic evaluation of finerenone (BAY 94-8862) across selected studies conducted in Caucasian or Asian healthy male volunteers with regard to the pharmacokinetics of finerenone	PH-41241	—	—	国内及び海外	—	参考資料	提出なし
5.3.5.3.6	新規追加（0001）	Integrated analysis of FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD	PH-42134	—	—	国内及び海外	—	参考資料	提出なし
5.3.5.3.7	新規追加（0001）	Integrated analysis of FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD in Japanese subjects	PH-42142	—	—	国内及び海外	—	参考資料	提出なし
5.4.1	変更なし	糖尿病合併CKDの鑑別診断	古屋文彦ら、日内会誌 2019:108:923-927	古屋文彦	-	-	日内会誌 2019:108:923-927	参考資料	—
5.4.2	変更なし	IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045	Cho NH et al., Diabetes Res Clin Pract 2018:138:271-281	Cho NH	-	-	Diabetes Res Clin Pract 2018:138:271-281	参考資料	—
5.4.3	変更なし	患者調査の概況	厚生労働省、平成29年（2017）患者調査の概況<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/index.html>（Accessed 2020 Oct 12）	厚生労働省	-	-	平成29年（2017）患者調査の概況<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/index.html>（Accessed 2020 Oct 12）	参考資料	—
5.4.4	変更なし	Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective	Persson F et al., Kidney Int Suppl (2011) 2018:8:2-7	Persson F	-	-	Kidney Int Suppl (2011) 2018:8:2-7	参考資料	—

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ
5.4.5	変更なし	Clinical Characteristics of and Risk Factors for Chronic Kidney Disease Among Adults and Children An Analysis of the CURE-CKD Registry	Tuttle KR et al., JAMA Netw Open 2019:2:e1918169	Tuttle KR	-	-	JAMA Netw Open 2019:2:e1918169	参考資料	-
5.4.6	変更なし	わが国の慢性透析療法の現況 （2018 年12 月31 日現在）	新田孝作ら、透析会誌 2019:52:679-754	新田孝作	-	-	透析会誌 2019:52:679-754	参考資料	-
5.4.7	変更なし	Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review	Liyanage T et al., Lancet 2015:385:1975-1982	Liyanage T	-	-	Lancet 2015:385:1975-1982	参考資料	-
5.4.8	変更なし	Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis	Hill NR et al., PLoS One 2016:11:e0158765	Hill NR	-	-	PLoS One 2016:11:e0158765	参考資料	-
5.4.9	変更なし	脳卒中治療ガイドライン 2009	脳卒中合同ガイドライン委員会、脳卒中治療ガイドライン 2009:42-43	脳卒中合同ガイドライン委員会	-	-	脳卒中治療ガイドライン 2009:42-43	参考資料	-
5.4.10	変更なし	Diabetic kidney disease: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes	Molitch ME et al., Kidney Int 2015:87:20-30	Molitch ME	-	-	Kidney Int 2015:87:20-30	参考資料	-
5.4.11	変更なし	エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018	日本腎臓学会、エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018、東京医学社 2018	日本腎臓学会	-	-	エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018、東京医学社 2018	参考資料	-

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ
5.4.12	変更なし	KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease	KDIGO, Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, published January 2013	KDIGO	－	－	Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, published January 2013	参考資料	－
5.4.13	変更なし	The Burden of Cardiovascular Disease in Patients With Diabetes	Hudspeth B, Am J Manag Care 2018:24:S268-S272	Hudspeth B	－	－	Am J Manag Care 2018:24:S268-S272	参考資料	－
5.4.14	変更なし	Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research	Leon BM et al, World J Diabetes 2015:6:1246-1258	Leon BM	－	－	World J Diabetes 2015:6:1246-1258	参考資料	－
5.4.15	変更なし	Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes	Afkarian M et al., J Am Soc Nephrol 2013:24:302-308	Afkarian M	－	－	J Am Soc Nephrol 2013:24:302-308	参考資料	－
5.4.16	変更なし	わが国の糖尿病のトレンド	斎藤重幸、日循予防誌 2018:53:211-219	斎藤重幸	－	－	日循予防誌 2018:53:211-219	参考資料	－
5.4.17	新規追加（0001）	シンポジウム 2. 心血管イベント危険因子としての慢性腎臓病（CKD） 2）慢性腎臓病	菱田明、日本内科学会雑誌 2008:97:2132-2136	菱田明	－	－	日本内科学会雑誌 2008:97:2132-2136	参考資料	－
5.4.18	新規追加（0001）	CKD診療ガイド2012	日本腎臓学会、CKD診療ガイド2012、東京医学社2012	日本腎臓学会	－	－	CKD診療ガイド2012、東京医学社2012	参考資料	－

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ
5.4.19	変更なし	Health-related quality of life in different stages of chronic kidney disease	Aggarwal HK et al., QJM 2016:109:711-716	Aggarwal HK	-	-	QJM 2016:109:711-716	参考資料	-
5.4.20	変更なし	Health-related Quality of Life in CKD Patients: Correlates and Evolution over Time	Mujais SK et al., Clin J Am Soc Nephrol 2009:4:1293-1301	Mujais SK	-	-	Clin J Am Soc Nephrol 2009:4:1293-1301	参考資料	-
5.4.21	変更なし	Health-related quality of life in different stages of chronic kidney disease and at initiation of dialysis treatment	Pagels AA et al., Health Qual Life Outcomes 2012:10:71	Pagels AA	-	-	Health Qual Life Outcomes 2012:10:71	参考資料	-
5.4.22	変更なし	Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis	Block GA et al., J Am Soc Nephrol 2004:15:2208-2218	Block GA	-	-	J Am Soc Nephrol 2004:15:2208-2218	参考資料	-
5.4.23	変更なし	Chronic Kidney Disease and the Risk for Cardiovascular Disease, Renal Replacement, and Death in the United States Medicare Population, 1998 to 1999	Foley RN et al., J Am Soc Nephrol 2005:16:489-495	Foley RN	-	-	J Am Soc Nephrol 2005:16:489-495	参考資料	-
5.4.24	変更なし	Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices	Robinson BM et al., Lancet 2016:388:294-306	Robinson BM	-	-	Lancet 2016:388:294-306	参考資料	-
5.4.25	変更なし	Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy	Perkovic V et al., N Engl J Med 2019:380:2295-2306	Perkovic V	-	-	N Engl J Med 2019:380:2295-2306	参考資料	-
5.4.26	変更なし	Pathophysiology of the Diabetic Kidney	Vallon V et al., Compr Physiol 2011:1:1175-1232	Vallon V	-	-	Compr Physiol 2011:1:1175-1232	参考資料	-

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ
5.4.27	変更なし	Diabetic Kidney Disease Challenges, Progress, and Possibilities	Alicic RZ et al., Clin J Am Soc Nephrol 2017:12:2032-2045	Alicic RZ	-	-	Clin J Am Soc Nephrol 2017:12:2032-2045	参考資料	-
5.4.28	変更なし	9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019	American Diabetes Association, Diabetes Care 2019a:42:S90-S102	American Diabetes Association	-	-	Diabetes Care 2019a:42:S90-S102	参考資料	-
5.4.29	変更なし	10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019	American Diabetes Association, Diabetes Care 2019b:42:S103-S123	American Diabetes Association	-	-	Diabetes Care 2019b:42:S103-S123	参考資料	-
5.4.30	変更なし	11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes - 2020	American Diabetes Association, Diabetes Care 2020:43:S135-S151	American Diabetes Association	-	-	Diabetes Care 2020:43:S135-S151	参考資料	-
5.4.31	変更なし	2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD	Cosentino F et al., Eur Heart J 2020:41:255-323	Cosentino F	-	-	Eur Heart J 2020:41:255-323	参考資料	-
5.4.32	変更なし	Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy.	Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators, Lancet 2000:355:253-259	Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators	-	-	Lancet 2000:355:253-259	参考資料	-
5.4.33	変更なし	Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy	Brenner BM et al., N Engl J Med 2001:345:861-869	Brenner BM	-	-	N Engl J Med 2001:345:861-869	参考資料	-

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ
5.4.34	変更なし	Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes	Lewis EJ et al., N Engl J Med 2001:345:851-860	Lewis EJ	-	-	N Engl J Med 2001:345:851-860	参考資料	-
5.4.35	変更なし	Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease	Heerspink HJL et al., N Engl J Med 2020:383:1436-1446	Heerspink HJL	-	-	N Engl J Med 2020:383:1436-1446	参考資料	-
5.4.36	変更なし	Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment	de Boer IH et al., Kidney Int 2020:98:839-848	de Boer IH	-	-	Kidney Int 2020:98:839-848	参考資料	-
5.4.37	変更なし	Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal diseases	Bauersachs J et al., Hypertension 2015:65:257-263	Bauersachs J	-	-	Hypertension 2015:65:257-263	参考資料	-
5.4.38	変更なし	30 YEARS OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR: Mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development	Kolkhof P et al., J Endocrinol 2017:234:T125-T140	Kolkhof P	-	-	J Endocrinol 2017:234:T125-T140	参考資料	-
5.4.39	変更なし	Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression	Staessen J et al., J Endocrinol 1981:91:457-465	Staessen J	-	-	J Endocrinol 1981:91:457-465	参考資料	-
5.4.40	変更なし	The incidence and implications of aldosterone breakthrough	Bomback AS et al., Nat Clin Pract Nephrol 2007:3:486-492	Bomback AS	-	-	Nat Clin Pract Nephrol 2007:3:486-492	参考資料	-

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ
5.4.41	変更なし	Aldosterone escape during blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate	Schjoedt KJ et al., Diabetologia 2004:47:1936-1939	Schjoedt KJ	-	-	Diabetologia 2004:47:1936-1939	参考資料	-
5.4.42	変更なし	The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure	Pitt B et al., N Engl J Med:1999:341:709-717	Pitt B	-	-	N Engl J Med:1999:341:709-717	参考資料	-
5.4.43	変更なし	Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction	Pitt B et al., N Engl J Med 2003:348:1309-1321	Pitt B	-	-	N Engl J Med 2003:348:1309-1321	参考資料	-
5.4.44	変更なし	Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And SurvIval Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF)	Zannad F et al., Eur J Heart Fail 2010:12:617-622	Zannad F	-	-	Eur J Heart Fail 2010:12:617-622	参考資料	-
5.4.45	変更なし	New potassium binders for the treatment of hyperkalemia: current data and opportunities for the future	Pitt B et al., Hypertension 2015:66:731-738	Pitt B	-	-	Hypertension 2015:66:731-738	参考資料	-
5.4.46	変更なし	The Swedish Heart Failure Registry: a living, ongoing quality assurance and research in heart failure	Savarese G et al., Ups J Med Sci 2019:124:65-69	Savarese G	-	-	Ups J Med Sci 2019:124:65-69	参考資料	-
5.4.47	変更なし	Selective Mineralocorticoid Receptor Cofactor Modulation as Molecular Basis for Finerenone's Antifibrotic Activity	Grune J et al., Hypertention 2018:71:599-608	Grune J	-	-	Hypertention 2018:71:599-608	参考資料	-
5.4.48	変更なし	Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial	Bakris GL et al., JAMA 2015:314:884-894	Bakris GL	-	-	JAMA 2015:314:884-894	参考資料	-

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ
5.4.49	変更なし	Guideline on the investigation of bioequivalence	EMA, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr, 2010	EMA	-	-	CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr, 2010	参考資料	ー
5.4.50	変更なし	Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classifications System.2000.	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classifications System 2000.	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER)	-	-	Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classifications System 2000.	参考資料	ー
5.4.51	変更なし	Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms 1997	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER)	-	-	Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms 1997	参考資料	ー

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ
5.4.52	変更なし	Consequences of renal failure on non-renal clearance of drugs	Lalande L et al., Clin Pharmacokinet 2014:53:521-532	Lalande L	-	-	Clin Pharmacokinet 2014:53:521-532	参考資料	-
5.4.53	変更なし	Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers	FDA. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers 2020 [updated 03/10/2020] <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>	FDA	-	-	Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers 2020 [updated 03/10/2020] <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>	参考資料	-
5.4.54	変更なし	Reliability and extension of quantitative prediction of CYP3A4-mediated drug interactions based on clinical data	Loue C et al., AAPS J 2014:16:1309-1320	Loue C	-	-	AAPS J 2014:16:1309-1320	参考資料	-
5.4.55	変更なし	General framework for the quantitative prediction of CYP3A4-mediated oral drug interactions based on the AUC increase by coadministration of standard drugs	Ohno Y et al., Clin Pharmacokinet 2007:46:681-696	Ohno Y	-	-	Clin Pharmacokinet 2007:46:681-696	参考資料	-
5.4.56	変更なし	Metabolism of repaglinide by CYP2C8 and CYP3A4 in vitro: effect of fibrates and rifampicin	Kajosaari LI et al., Basic Clin Pharmacol Toxicol 2005:97:249-256	Kajosaari LI	-	-	Basic Clin Pharmacol Toxicol 2005:97:249-256	参考資料	-

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ
5.4.57	変更なし	Population Pharmacokinetic and Exposure–Response Analysis of Finerenone: Insights Based on Phase IIb Data and Simulations to Support Dose Selection for Pivotal Trials in Type 2 Diabetes with Chronic Kidney Disease	Snelder N et al., Clin Pharmacokinet 2020:59:359–370	Snelder N	–	–	Clin Pharmacokinet 2020:59:359–370	参考資料	–
5.4.58	変更なし	Modification of the CKD epidemiology collaboration (CKD–EPI) equation for Japanese: accuracy and use for population estimates	Horio M et al., Am J Kidney Dis 2010:56:32–38	Horio M	–	–	Am J Kidney Dis 2010:56:32–38	参考資料	–
5.4.59	変更なし	Associations between retinal microvascular abnormalities and declining renal function in the elderly population: the Cardiovascular Health Study	Edwards MS et al., Am J Kidney Dis 2005:46:214–224	Edwards MS	–	–	Am J Kidney Dis 2005:46:214–224	参考資料	–
5.4.60	変更なし	Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America	Dunlay SM et al., Circulation 2019:140:e294–e324	Dunlay SM	–	–	Circulation 2019:140:e294–e324	参考資料	–
5.4.61	変更なし	Hyperkalemia associated with use of angiotensin–converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers	Raebel MA, Cardiovasc Ther. 2012:30:e156–e166	Raebel MA	–	–	Cardiovasc Ther. 2012:30:e156–e166	参考資料	–
5.4.62	変更なし	The drugs that mostly frequently induce acute kidney injury: a case – noncase study of a pharmacovigilance database	Pierson–Marchandise M et al., Br J Clin Pharmacol 2017: 83:1341–1349	Pierson–Marchandise M	–	–	Br J Clin Pharmacol 2017: 83:1341–9	参考資料	–
5.4.63	変更なし	Angiotensin–converting enzyme inhibitor–associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern?	Bakris GL et al., Arch Intern Med 2000:160:685–693	Bakris GL	–	–	Arch Intern Med 2000:160:685–93	参考資料	–

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ
5.4.64	変更なし	An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function	Holtkamp FA et al., Kidney Int 2011:80:282-287	Holtkamp FA	-	-	Kidney Int 2011:80:282-7	参考資料	-
5.4.65	変更なし	SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney	Fioretto P et al., Diabetes Care 2016:2:S165-S171	Fioretto P	-	-	Diabetes Care 2016:2:S165-71	参考資料	-
5.4.66	変更なし	CKDステージG3b～5 診療ガイドライン 2017（2015 追補版）	山縣邦弘ら、日腎会誌 2017:59:1093-1216	山縣邦弘	-	-	日腎会誌 2017:59:1093-1216	参考資料	-
5.4.67	変更なし	The global burden of kidney disease and the sustainable development goals	Luyckx VA et al., Bull World Health Organ 2018:96:414-422D	Luyckx VA	-	-	Bull World Health Organ 2018:96:414-422D	参考資料	-
5.4.68	変更なし	Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality	Coresh J et al., JAMA 2014:311:2518-2531	Coresh J	-	-	JAMA 2014:311:2518-2531	参考資料	-
5.4.69	変更なし	Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies	Coresh J et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2019:7:115-127	Coresh J	-	-	Lancet Diabetes Endocrinol 2019:7:115-127	参考資料	-
5.4.70	変更なし	Pivotal clinical trials, meta-analyses and current guidelines in the treatment of hyperkalemia	Bianchi S et al., Nephrol Dial Transplant 2019:34(Suppl 3):iii51-iii61	Bianchi S	-	-	Nephrol Dial Transplant 2019:34(Suppl 3):iii51-iii61	参考資料	-

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ
5.4.71	変更なし	Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences	Hunter RW et al., Nephrol Dial Transplant 2019:34(Suppl 3):iii2-iii11	Hunter RW	-	-	Nephrol Dial Transplant 2019:34(Suppl 3):iii2-iii11	参考資料	ー
5.4.72	変更なし	Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis	Currie G et al., BMC Nephrol 2016:17:127	Currie G	-	-	BMC Nephrol 2016:17:127	参考資料	ー
5.4.73	変更なし	Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease	Bianchi S et al., Kidney Int 2006:70:2116-2123	Bianchi S	-	-	Kidney Int 2006:70:2116-2123	参考資料	ー