2.5 臨床に関する概括評価の目次

略語一覧 3

用語の定義 6

2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 医薬品薬効分類 8
2.5.1.2 適応症 8
2.5.1.3 背景及び根拠 8
2.5.1.3.1 科学的妥当性 8
2.5.1.4 臨床開発計画 12
2.5.1.4.1 第Ⅰ相臨床薬理試験 12
2.5.1.4.2 第Ⅱ相臨床試験 13
2.5.1.4.3 第Ⅲ相臨床試験 13
2.5.1.5 各国規制当局との協議 20

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 22
2.5.2.1 製剤開発及び溶出特性 22
2.5.2.2 生物薬剤学的分類及びバイオアベイラビリティ 22
2.5.2.3 食事の影響 23

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 24
2.5.3.1 薬物動態 24
2.5.3.1.1 薬物動態及び代謝 24
2.5.3.1.2 内因性要因がフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響 26
2.5.3.1.3 外因性要因がフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響 27
2.5.3.1.4 フィネレノンが他剤（併用薬）の薬物動態に及ぼす影響 28
2.5.3.2 薬力学 29
2.5.3.2.1 第Ⅰ相試験における主要及び副次的な薬理作用 29
2.5.3.2.2 薬力学的相互作用 30
2.5.3.2.3 民族的要因が薬力学的反応に及ぼす影響 30
2.5.3.2.4 QT/QTc 評価試験 31
2.5.3.2.5 後期第Ⅱ相臨床試験（試験 16243 及び試験 16816）における UACR、血清カリウム及び eGFR に関する曝露-反応関係 31
2.5.3.2.6 第Ⅲ相臨床試験（試験 16244）における血清カリウムに関する曝露-反応関係 31
2.5.3.2.7 試験 16244 の評価項目に関する曝露-イベント発現までの時間解析 32
2.5.3.2.8 試験 16244 におけるその他の曝露-反応関係の探索 33

2.5.4 有効性の概括評価 34

2.5.4.1 試験 16244 及び試験 17530 の試験デザイン及びその設定根拠 34
2.5.4.2 試験 16244 及び試験 17530 の有効性の解析及び統計解析手法 36
2.5.4.2.1 試験 16244 36
2.5.4.2.2 試験 17530 38
2.5.4.3 試験 16244 及び試験 17530 の試験対象集団の主な特性 39
2.5.4.3.1 試験 16244 39
2.5.4.3.2 試験 17530 40
2.5.4.4 有効性の結果 41
2.5.4.4.1 試験 16244 41
2.5.4.4.2 試験 17530 63
2.5.4.4.3 全体集団と日本人集団の結果の比較 84
2.5.4.5 有効性の結果のまとめ 87
2.5.5 安全性の概括評価 90
2.5.5.1 安全性の評価計画 90
2.5.5.2 関連する非臨床毒性試験結果及び添付文書 90
2.5.5.3 安全性の結果 91
2.5.5.3.1 曝露状況 91
2.5.5.3.2 有害事象 93
2.5.5.3.3 バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目 110
2.5.5.3.4 日本人集団における安全性 112
2.5.5.3.5 特定の患者集団及び状況下における安全性（内因性要因及び外因性要因） 119
2.5.5.4 その他の安全に関する項目 122
2.5.5.4.1 過量投与 122
2.5.5.4.2 薬物依存の可能性 122
2.5.5.4.3 離脱症状及び反跳現象 122
2.5.5.5 市販後データ 122
2.5.5.6 安全性の結論 123
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 124
2.5.6.1 治療の背景 124
2.5.6.2 ベネフィット 125
2.5.6.3 リスク 127
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 128
2.5.7 参考文献 138

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
$\%A_{E,fec}$	Percent amount excreted into feces	糞中排泄率
$\%A_{E,ur}$	Percent amount excreted into urine	尿中排泄率
ACC	American College of Cardiology	アメリカ心臓病学会
ACEI	Angiotensin converting enzyme inhibitor	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
ADA	American Diabetes Association	米国糖尿病学会
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AR	Androgen receptor	アンドロゲン受容体
ARB	Angiotensin-receptor blocker	アンジオテンシン受容体拮抗薬
AUC	Area under the concentration vs. time curve from zero to infinity	投与 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC/D	AUC divided by dose	投与量で除した AUC
$AUC_{\tau,md}$	AUC during any dose interval after multiple dose	反復投与後における投与間隔 τ あたりの AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BMI	Body mass index	体格指数
CEC	Clinical Endpoint Committee	評価項目判定委員会
[redacted]	[redacted]	[redacted]
CI	Confidence interval	信頼区間
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	―
CL_{CR}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C_{max}	Maximum observed concentration	最高濃度
C_{max}/D	C_{max} devided by dose	投与量で除した C_{max}
$C_{max,md}$	C_{max} after multiple dose administration	反復投与後の C_{max}
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CV	Cardiovascular	心血管
CV%	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450

略語	英語名称	日本語名称
DBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
DKD	Diabetic kidney disease	糖尿病性腎臓病
DN	Diabetic nephropathy	糖尿病性腎症
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ－4
EASD	European Association for the Study of Diabetes	欧州糖尿病学会
E_G	Gut-wall extraction ratio	腸管抽出率
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
eGFR-EPI	Estimated glomerular filtration rate calculated using the ’CKD epidemiology collaboration’ formula	「慢性腎臓病疫学共同研究」式を用いた推算糸球体ろ過量
E_H	Hepatic extraction ratio	肝抽出率
EOS	End of study	治験終了
EQ-5D-5L	EuroQol Group 5-dimension, 5-level	—
EQ-5D-VAS	EuroQol Group 5-dimension, visual analogue scale	—
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
ESRD	End-stage renal disease	末期腎不全
E_{max}	Maximal effect	最大薬理効果／ベースライン値に対する最大変動
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
[redacted]	[redacted]min[redacted]	[redacted]
f_m	Fraction metabolized	代謝比率
f_u	Fraction of unbound drug	非結合型分率
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド－1
[redacted]	[redacted]	[redacted]
HF	Heart failure	心不全
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction	左室駆出率が低下した心不全
HR	Hazard ratio	ハザード比
HRQoL	Health related quality of life	健康関連 QOL
HbA1c	Glycated hemoglobin	糖化ヘモグロビン
ICH	International Council for	医薬品規制調和国際会議

略語	英語名称	日本語名称
	Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	
IR	Immediate release	即放
ITT	Intention-to-treat	―
I_{gut}/K_i	Theoretical maximum gastrointestinal concentration of an inhibitor, calculated as the highest clinical dose on a molar basis in a volume of 250 mL/ inhibitory constant	腸管内腔の最高薬物濃度／阻害定数
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes	国際的腎臓病ガイドライン機構
KDQOL	Kidney Disease Quality of Life	―
LSMean	Least-square mean	最小二乗平均
MLG	MedDRA Labeling Grouping	MedDRA ラベリング分類
MR	Mineralocorticoid receptor	ミネラルコルチコイド受容体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NNT	Number needed to treat	治療必要数
NT-proBNP	N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide	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
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PBPK	Physiological based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PKPD	Pharmacokinetic(s)/pharmacodynamic(s)	薬物動態-薬力学
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	Preferred term	基本語
P_{app}	Apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
QOL	Quality of life	生活の質
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected by Bazett's formula	補正 QT 間隔 (Bazett 法)

略語	英語名称	日本語名称
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	補正 QT 間隔（Fridericia 法）
QTcI	Individual QT interval correction	被験者ごとに補正した QT 間隔
RAS	Renin-angiotensin system	レニンアンジオテンシン系
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	standard deviation	標準偏差
SGLT	Sodium-glucose co transporter	ナトリウム-グルコース共輸送体
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Half-life associated with the terminal slope	終末相における消失半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
t_{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
UACR	Urinary albumin-to-creatinine ratio	尿中アルブミン／クレアチニン比
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V_c/F	apparent central volume of distribution	見かけの中心コンパートメントの分布容積
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
WCHF	Worsening chronic heart failure	慢性心不全の増悪

用語の定義

開発の各段階で治験実施計画書及び治験総括報告書作成では対象となる疾患に対して異なる用語が用いられてきた。第Ⅱ相試験（ARTS-DN）において対象集団は糖尿病性腎症（DN）と診断された被験者と記述し、第Ⅲ相試験の治験実施計画書では対象集団は糖尿病性腎臓病（DKD）と臨床診断された被験者と記述した。試験の標題のような治験実施計画書から由来した項目、表、図及び一覧表並びに付録から由来した記述は原文の用語のまま使用している。上述のフィネレノンの第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、被験者は 2 型糖尿病の診断と推算糸球体ろ過量（eGFR）及び尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）値に基づいて組入れられており、腎生検は条件としていない。しかしながら、日常臨床において腎生検を施行された患者の所見に基づくと 2 型糖尿病患者における非糖尿病性慢性腎臓病（CKD）はまれではないこと[1)]から、「2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病」は、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の母集団、更にはフィネレノンの投与を予定している患者集団に対して最も適切な名称であると考えられる。

臨床試験の通称一覧			
略称		試験番号 （報告書番号）	簡略化した試験の標題
第Ⅱ相試験	ARTS-DN	16243 （PH-37857）	DN と臨床診断された 2 型糖尿病患者にフィネレノンを異なる用量で投与したときの安全性及び有効性を検討する試験
	ARTS-DN Japan	16816 （PH-38022）	DN と臨床診断された 2 型糖尿病の日本人患者にフィネレノンを異なる用量で投与したときの安全性及び有効性を検討する試験
	ARTS-HF	14564 （PH-38020）	2 型糖尿病又は中等度の CKD を有し、左室収縮機能低下を伴う慢性心不全の増悪（WCHF）のため緊急来院した患者において安全性及び有効性を検討する後期第Ⅱ相試験
	ARTS-HF Japan	16815 （PH-37594）	2 型糖尿病又は中等度の CKD を有し、左室収縮機能低下を伴う WCHF のため緊急来院した日本人患者において安全性及び有効性を検討する後期第Ⅱ相試験
	ARTS	14563 （A52945）	軽度（パート A）又は中等度（パート B）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患者にフィネレノンを異なる用量で投与したときの安全性及び忍容性を検討する試験
第Ⅲ相試験	FIDELIO-DKD/ FIDELIO	16244 （PH-39746）	DKD 患者における腎機能低下及び疾患進行に対するフィネレノンの安全性及び有効性を検討する試験
	FIGARO-DKD/FIGARO	17530 （PH-39747）	DKD 患者における心血管系疾患死亡率及び罹患率低下を検討するフィネレノンの安全性及び有効性を検討する試験

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 医薬品薬効分類

フィネレノン（BAY 94-8862）は、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）拮抗薬である。ステロイドホルモン、アルドステロン及びコルチゾールは、心臓、腎臓及び血管に広範に発現する MR の天然リガンドである。MR の過剰活性化は、ナトリウム保持や内皮機能障害だけでなく、炎症や線維化を促進することで臓器障害の一因となり、CKD、心不全（HF）及び高血圧症などが生じる。フィネレノンは *in vitro* において強い MR 阻害活性と高い MR 選択性を併せ持つ化合物である。CKD 進行の主要な要因である MR の過剰活性化は、2 型糖尿病を合併する CKD 患者における現在の治療法では未だに対処されていない標的である。

化学名は (4S)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy 2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6 naphthyridine 3-carboxamide)である。

現在までに市販されている MR 拮抗薬は、スピロノラクトン、エプレレノン、エサキセレノン、カンレノ酸カリウムであり、エサキセレノンを除きステロイド型 MR 拮抗薬である。

2.5.1.2 適応症

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

2.5.1.3 背景及び根拠

2.5.1.3.1 科学的妥当性

2.5.1.3.1.1 疾患背景と予後

2 型糖尿病及び CKD はそれぞれ独立して世界的に重大な健康課題である。

2017 年には、世界中で約 4 億 5100 万人の患者が 2 型糖尿病と診断され、更に患者数は 2045 年までに 6 億 9300 万人に増加すると予測されている[2)]。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 万 3,000 人増加し、世界的な傾向と同様に患者数が増加している[3)]。2 型糖尿病患者の 20%～40%が CKD を発症すると推定されている[4)]。CKD は腎臓の障害の進行及び不可逆的な腎機能の喪失を特徴とする疾患であり、最終的に腎不全に至る。2 型糖尿病は先進国において腎不全の主な原因であり[5)]、国内においても新規透析、慢性透析患者いずれの原疾患も DN が第 1 位である[6)]。このように、2 型糖尿病有病率の大幅な増加に伴い、世界的な末期腎不全（ESRD）の発現も増加すると予想される[7)]。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及び生活の質（QOL）を低下させるリスクの増加とも関連することが報告されている[8)]。同様に、国内の研究においても CKD は心血管イベントのリスク因子であることが示されている[9)]。

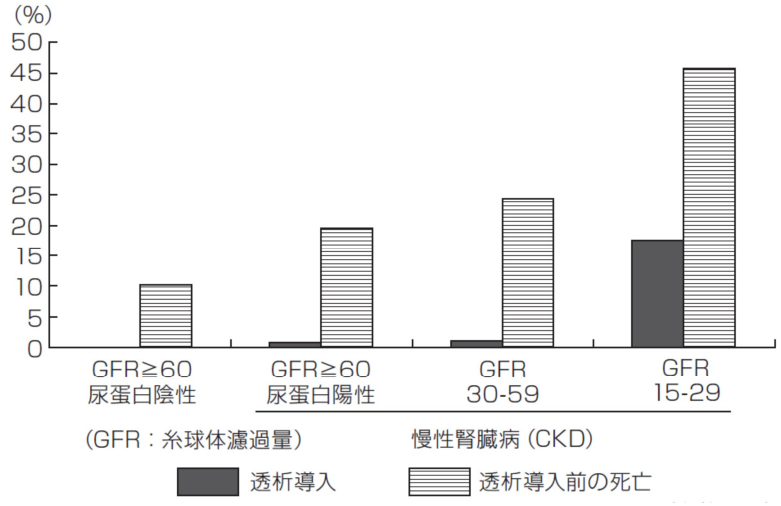
CKD の診断、リスク層別化及びモニタリングは、尿中アルブミン排泄量を用いた腎障害及び eGFR を用いた腎機能の評価に基づくが[10)]、その基準は国内外で同様である[11,12)]。

尿中アルブミン量の増加及び eGFR の低下は、CV イベントの発現リスク増加、死亡率の上昇及び腎疾患のより急速な進行の確固たる、独立した、相加的な危険因子である。これらの簡便な臨床検査による広範なスクリーニング及びこれらの検査の活用は、国内外の臨床ガイドラインにお

いて同様に推奨されており[11,12]、CKD の早期発見を促進するとともに、リスク層別化のための臨床病期分類の基礎となる。しかしながら、2 型糖尿病を合併する CKD は未だに診断されない例も多く、真の疾病負荷は過少評価されている可能性が高い。

2 型糖尿病を有する患者は早期に CV 系疾患を発現するリスクが高く、CKD を発症した患者では更にリスクが増悪する[13,14]。CKD を有する 2 型糖尿病患者では、2 型糖尿病単独の患者に比べ CV 死亡率及び CV イベントのリスクがそれぞれ 3 倍から 6 倍に増加する[15]。また、糖尿病の脳・心血管疾患のリスクについては、わが国と欧米とではほぼ同様であることが知られている[16]。CKD で心血管イベントが多い理由については、1）両者に共通の原因もしくは共通の危険因子がある（高血圧症、糖尿病、脂質代謝異常、肥満、喫煙、過剰な飲酒、メタボリックシンドロームなど）、2）CKD の結果、心血管イベントの新たな危険因子が生じてくる〔高血圧症、貧血、カルシウム・リン代謝異常による血管石灰化、酸化ストレスの増加、栄養障害、レニン・アンジオテンシン系の亢進、夜間高血圧（non-dipper）型への移行など〕、3）心血管疾患を有する患者では CKD が発症しやすい（心不全などでは、交感神経系活性化や腎潅流圧低下、腎静脈圧上昇などを通じて腎障害をきたす可能性がある）などが考えられる[17]。CKD は、末期腎不全（ESRD）のリスクよりも死亡のリスクの方が高く（図 2.5.1-1）、わが国の CKD 患者においても ESRD のため透析導入されるよりも経過中に心血管疾患により死亡するリスクが高いとされている[18]。したがって、CKD 患者の治療においては腎機能の低下を抑制しつつ、心血管イベントの発症を抑制することが重要と考えられる。

図 2.5.1-1　慢性腎臓病患者での透析導入と死亡にいたるリスク（5 年間の追跡）[17]



CKD は早期には漠然とした非特異的症状を伴う潜行性又は無症候性であることが多いが、より進行した CKD は機能低下や QOL の低下と関連している[19,20,21]。ESRD の発現は個人的及び社会経済的負担が大きく、腎不全を管理するために慢性透析又は腎移植による腎代替療法が必要となる。慢性透析は罹病率や死亡率と関連が非常に高く[22,23]、腎移植患者は予後が改善しているものの、移植までの待機期間が長くなることが多い。国内での透析患者数は年々増加しており 2018 年末の調査結果による透析患者数は 339,841 人に達し、国内の透析患者の死亡率は国外と比較して低い傾向にあるものの[24]、年間粗死亡率は 10.0%であった[6]。また、原疾患は国内外とも同様に糖尿病によるものが最も多い。

CKD 患者はアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）及びナトリウム-グルコース共輸送体（SGLT）2 阻害薬の併用により治療されているにもかかわらず、心腎アウトカムの残余リスクは存在している[25]。2 型糖尿病を合併する CKD の根底にある病態生理は複雑であり、CKD の進行及び CKD の罹患率には関連する多様な因子が存在する[26]。2

型糖尿病を合併する CKD に対する新たな治療薬の承認は約 20 年間なかったが、この患者集団における SGLT2 阻害薬の治療効果が最近確認された。現在、2 型糖尿病を合併する CKD は、血行動態、代謝及び炎症/線維化因子が、独立しているが相互に関連する、CKD 進行に対する病態生理学的因子として考えられている[27]。2 型糖尿病を合併する CKD に対する既存の治療法は、主に代謝及び血行動態に関する因子を標的とし、MR の過剰活性化及びアルドステロンの分泌異常については標的としていない。したがって、世界中で増加している 2 型糖尿病を合併する CKD において、炎症及び線維化を含む複雑で多因子性の基礎疾患メカニズムに対処するためのより有効な治療法に関するアンメットニーズがある。

このように、国内外とも同様に 2 型糖尿病の患者数の増加に伴って、糖尿病による CKD、ESRD が増加しており、また CV 系疾患の増加も問題となっている。CKD の診断は、尿中アルブミン排泄量及び eGFR に基づいて行われており、国内外に差を認めない。

2.5.1.3.1.2 治療選択肢

食事及び生活への介入と並んで、2 型糖尿病患者における CKD の予防及び治療に対して現在実施されている薬物治療には、血糖コントロール、血圧、血中脂質濃度の最適化が含まれる。20 年程前の治験で検討された ACEI 又は ARB を用いたレニン・アンジオテンシン系（RAS）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 合同ガイドライン [12,28,29,30,31] に基づいた現在の標準的治療となっている。国内の「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018」においても同様の推奨がなされている [11]。

早期 CKD 患者（すなわち、ベースライン時に微量アルブミン尿が認められた患者）を対象としたプラセボ対照試験では、ACEI は全死亡率並びに CV 系疾患の罹患率及び死亡率を有意に低下させた[32] が、より進行した CKD を有する患者ではこれらは検討されなかった。

CKD で顕性アルブミン尿（UACR≧300mg/g）を有する 2 型糖尿病患者では、ロサルタンは ESRD 及び血清クレアチニン倍加の発現率を低下させたが、CV 系疾患の死亡率及び罹患率には影響を及ぼさなかった[33]。また、イルベサルタンは腎疾患の進展抑制に有効であることが示されたが、プラセボと比較して CV 系疾患の罹患率や死亡率に有意差は認められなかった[34]。

最近公表された SGLT2 阻害薬の臨床試験である CREDENCE 試験 [25] 及び DAPA-CKD 試験[35] では、それぞれ UACR が 300mg/g 超の 2 型糖尿病を合併する CKD 患者及び UACR が 200mg/g 超の 2 型糖尿病の合併の有無は問わない CKD 患者での心腎アウトカムに対する SGLT2 阻害薬のベネフィットが示された。最近更新された KDIGO 2020[36] 及び 2019 年の ADA 及び ESC/EASD 合同ガイドラインでは [29,31]、糖尿病を合併する CKD 患者には SGLT2 阻害薬の使用が推奨されている（国内の CKD 診療ガイドライン 2018 は、現時点では更新されていない）。標準的治療及び最近の新しい治療法があるにもかかわらず、2 型糖尿病を合併する CKD 患者の心腎疾患の罹患率及び死亡率を更に低下させるための追加の治療選択肢に対する高い医療ニーズが全体として未だ存在する。

SGLT2 阻害薬は国内ではダパグリフロジンが CKD の治療薬として最近承認された。ダパグリフロジンについては、添付文書「5.効能又は効果に関連する注意」において、臨床試験に組み入れられた患者の背景（原疾患、併用薬、腎機能等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること、とされており、CKD 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験では ACEI 又は ARB を服用中の患者が組入れられていたことから、CKD の治療を目的とする場合、フィネレノンと同様に ACEI 又は ARB に追加で使用さことが想定される。

2.5.1.3.1.3 フィネレノンの作用機序及び科学的妥当性

病理学的な MR の過剰活性化は CKD において臓器障害の一因となり、心腎疾患の罹患率及び死亡率を上昇させるというエビデンスが十分にある[37]。しかし、この経路は、2 型糖尿病を合併する CKD に対して現在承認されている治療法ではほとんど対処されていないままである。MR は腎（糸球体細胞及び尿細管上皮細胞）、心筋、血管内皮及び平滑筋細胞、線維芽細胞、脂肪細胞、免疫細胞及び脳など体内の広い部位に発現している。

遠位ネフロン上皮細胞における生理的 MR シグナル伝達は、適切なナトリウム貯留とカリウム排泄に関与する。高血糖、塩分による負荷及び酸化ストレスを含む病態生理学的状態において、MR を活性化させるホルモンであるアルドステロン及びコルチゾールの濃度上昇、MR の発現の増加及び Rac-1 のような非古典的な活性化因子は MR 過剰活性化に影響を及ぼす。更に、MR 過剰活性化は、様々な細胞において炎症や線維化を促進し、腎臓における糸球体病変やポドサイト障害、尿細管間質線維症、並びに内皮機能障害、細胞外コラーゲンの沈着及び有害な心血管リモデリングをもたらす[38]。

ACEI 又は ARB で長期間治療されているにもかかわらず、循環血中のアルドステロン濃度が上昇する現象（アルドステロンブレークスルー）がしばしば観察されており、尿中アルブミン量の増加及び eGFR の急速な低下に関連している[39,40,41]。

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は、左室駆出率が低下した心不全（HFrEF）患者において死亡率に対する治療効果を示す[42,43,44]。アメリカ心臓病学会（ACC）/ESC ガイドラインでは、HFrEF 患者に対して MR 拮抗薬はクラスⅠA で推奨されているにもかかわらず、高カリウム血症の発現に対する懸念から、実臨床では MR 拮抗薬の広範な使用が制限されており、使用が開始された場合でも、高カリウム血症により初期数ヵ月以内に MR 拮抗薬が投与中止されることが多い[45]。レジストリデータから、MR 拮抗薬が禁忌ではないクレアチニンクリアランス（CL_{CR}）が 30～60mL/min の患者では特に、MR 拮抗薬が HFrEF 患者で十分に使用されておらず、腎機能障害により使用が著しく減少していることが明らかとなった[46]。

フィネレノンは、MR に対する強い拮抗力と優れた選択性（その他のステロイドホルモン受容体に対して少なくとも 500 倍）を独自に併せ持つ非ステロイド型選択的 MR 拮抗薬である（2.6.2.1.1）。フィネレノンは、関連する MR リガンド候補（アルドステロン及びコルチゾールなど）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も強力に遮断する[38]。重要なことに、フィネレノンは 10μM までアンドロゲン受容体（AR）で活性を示さなかった。これは、AR 拮抗作用によって介在されるスピロノラクトンの性的副作用（例えば、女性化乳房）と関連している。

フィネレノンの非ステロイド骨格、MR との嵩張った（bulky）結合様式（2.6.2.6）、下流の心筋肥大遺伝子発現に対するエプレレノンとは異なる効果から、フィネレノンはこれまでの MR 拮抗薬とは異なる薬理学的プロファイルを有すると考えられる[38,47]。ラットにおけるフィネレノンの組織分布は、心臓組織よりも腎臓で高い当量濃度を示すステロイド型 MR 拮抗薬のスピロノラクトン及びエプレレノンとは異なり、フィネレノンは心臓及び腎臓に均等に分布することがわかっている[38]。フィネレノンの血漿半減期は 2～3 時間と短く、薬理学的に活性のある代謝物はない。これらの特性から、フィネレノンは、心腎保護に関して臨床的有益性をもたらす治療用量では、ステロイド型 MR 拮抗薬と比較して、性的副作用を起こすことなく血清カリウムの増加をより引き起こしにくいと期待されている。

HFrEF 及び中等度の CKD 患者を対象とした前期第Ⅱ相試験（ARTS：試験 14563）では、フィネレノン 10mg/日までの投与は 4 週間以上のスピロノラクトン投与群と比較して、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（NT-proBNP）及びアルブミン尿は同程度の低下を示

しつつ、血清カリウムの増加量は有意に低かった。CKD 又は 2 型糖尿病患者を有する増悪した HFrEF 患者を対象とした後期第Ⅱ相試験（ARTS-HF：試験 14564）では、ベースラインから 90 日後の血清カリウムの平均増加量は、フィネレノンの各用量群（0.119～0.202mmol/L、最大 1 日用量 20mg まで）に比べエプレレノン群（0.262mmol/L）で高かった。NT-proBNP の低下に関しては、フィネレノンとエプレレノンで同様であったが、フィネレノンは、90 日後のエプレレノン投与群と比較して、探索的評価項目（死亡率、増悪した HF 及び CV による入院）を低下させる傾向を示した。日本人患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験（ARTS-HF Japan：試験 16815）においては、被験者が少ないため結論は限定的ではあるが、第 90 日の NT-proBNP がベースラインから 30%を超える相対的減少を示した被験者の割合は、エプレレノン群と比較してフィネレノンの高用量の 3 群（7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群）で高かった。

国外後期第Ⅱ相試験（ARTS-DN：試験 16243）では、前治療で ACEI 又は ARB が安定した用量で投与されている 2 型糖尿病及び UACR≧30mg/g の被験者において、フィネレノンによる UACR の用量依存的な低下が示された。フィネレノン 10mg 及び 20mg 1 日 1 回投与群では、プラセボ群に比べて UACR がそれぞれ 25%及び 38%と統計学的に有意に低下した。事後解析では、プラセボ群、10mg 群及び 20mg 群でベースラインから第 90 日までに UACR が 30%以上低下した被験者はそれぞれ 23.9%、46.0%及び 62.5%であった[48)]。追加の事後解析では、フィネレノンによる UACR の低下は、血圧又は eGFR の低下とは独立した効果であることが示された[48)]。日本人患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験（ARTS-DN Japan：試験 16816）においても、同様の UACR 低下の効果が認められた。

MR の過剰活性化及び MR 天然リガンドやホルモンであるアルドステロン及びコルチゾールの分泌の亢進が腎疾患の進行に関して重要であり、それに付随して CV 罹患率及び CV 死亡率を高めているというエビデンスがある。RAS 系の阻害薬に上乗せしてフィネレノンを投与することによりアルブミン尿の低下を示した短期試験に基づき、第Ⅲ相臨床試験である FIDELIO 試験（試験 16244）及び FIGARO 試験（試験 17530）が実施された。これらは、MR 拮抗薬が CKD 患者における CV 系疾患の罹患率及び死亡率を低下し、腎疾患の進展を抑制できるか否かを検討する最初の長期アウトカム試験である。

2.5.1.4 臨床開発計画

フィネレノンの CKD 患者を対象とした臨床開発プログラムは 34 試験で構成される。

すべての試験は、医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン E6:医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に概説されている倫理的原則に従って実施された。

2.5.1.4.1 第Ⅰ相臨床薬理試験

健康被験者並びに腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者を対象に、臨床薬理試験を実施している。第Ⅰ相試験は、1～80mg の単回経口投与及び 10～40mg の反復経口投与におけるフィネレノンの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討を行うために実施された。

また、静脈内注射用の水溶液（注射剤）を用いて絶対的バイオアベイラビリティを評価するとともに、[redacted]及び[redacted]についても検討した。但し、[redacted]及び[redacted]に関する試験結果は、本申請の臨床データパッケージには含めないこととした。

概して、臨床薬理試験の主要目的は、マスバランス及び生物薬剤学的特性の検討、フィネレノンの曝露量に及ぼす内因性及び外因性因子の検討、及びフィネレノンが他剤の薬物動態に及ぼす影響の探索的な検討であった。更に、フィネレノンが心電図の QT 間隔（QT）に及ぼす影響につ

いて検討する試験〔QT/補正 QT 間隔（QTc）評価試験〕及びフィネレノンが MR 作動薬の投与後のナトリウム利尿作用に及ぼす影響（proof of concept 試験）についても検討した。また、これらの第Ⅰ相試験に加えて、国内外の後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相臨床試験の患者を対象に母集団薬物動態-薬力学（PKPD）の検討も行った。

フィネレノンは、第Ⅰ相試験において一貫して安全であり、忍容性も良好であった。第Ⅰ相試験の結果の概要は、生物薬剤学に関する成績は 2.5.2 に、薬物動態成績は 2.5.3.1 に、第Ⅱ相及び第Ⅲ相の曝露量-反応を含む薬力学に関する成績は 2.5.3.2 に記載した。

第Ⅰ相試験の概要は表 2.7.1.1-1 及び表 2.7.2.1-1 に示した。

2.5.1.4.2 第Ⅱ相臨床試験

第Ⅱ相臨床試験は、フィネレノンの効果をプラセボ、スピロノラクトン又はエプレレノンと比較検討するために実施された。

DN の患者を対象とした国外後期第Ⅱ相臨床試験（試験 16243）では、フィネレノンの投与により UACR の用量依存的な低下が認められ、フィネレノン 10mg 及び 20mg 1 日 1 回投与の 90 日目の UACR のベースライン値に対する比はプラセボと比較して、それぞれ 25%及び 38%低下していた。増悪した HFrEF 患者を対象とした国外後期第Ⅱ相試験（試験 14564）では、投与 90 日目の NT-proBNP がベースラインから 30%を超える相対的減少を示した被験者の割合はフィネレノン群とエプレレノン群で類似していたが、フィネレノン群（5～10mg 1 日 1 回あるいはそれより高用量の投与群）では、エプレレノンと比較して、探索的な臨床的複合エンドポイント（全死亡、心血管系入院、又は心不全増悪による緊急来院）の発現抑制が認められた。フィネレノンはすべての第Ⅱ相臨床試験において一貫して安全性及び忍容性が良好であると評価され、臨床検査パラメータ、バイタルサイン又は心電図パラメータに関して、臨床的に重要な有害作用の兆候は認められなかった（2.7.4.2）。

日本人 DN 患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験（試験 16816）において UACR でみたフィネレノンの有効性は、試験 16243 の結果と類似しており、ベースラインでのアルブミン尿（微量又は顕性アルブミン尿）あるいは eGFR 等にかかわらず、検討した部分集団で一貫した有効性を示した（5.3.5.1.1 PH-38022）。また、試験全体で安全性は良好であった。増悪した HFrEF 患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験（試験 16815）では、被験者が少ないため結論は限定的であるが、第 90 日±3 日における奏効率（NT-proBNP がベースラインから 30%を超える相対的減少を示した被験者の割合と定義）は、エプレレノン群と比較してフィネレノンの高用量の 3 群（7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群）で高かった。

これらの第Ⅱ相臨床試験の結果は、2.7.3.2.1 に要約した有効性の結果とともに、第Ⅲ相臨床試験においてフィネレノンの開発を継続する根拠とした。

すべての第Ⅱ相臨床試験の概要を表 2.5.1-1 に示す。

2.5.1.4.3 第Ⅲ相臨床試験

第Ⅲ相臨床試験プログラムは、標準的治療として最大忍容量の ACEI/ARB が投与されている DKD と臨床診断された 2 型糖尿病患者を対象とした 2 つの主要な多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、イベント主導型試験である FIDELIO 試験（試験 16244）及び FIGARO 試験（試験 17530）からなる。第Ⅲ相臨床試験の被験者組入れは、共に 2015 年 9 月に開始され、20[redacted] 年の初めまでに完了した。有効性の主要評価項目の集積件数の 3 分の 2 が認められた時点で、各試験で計画された中間解析がそれぞれ 1 回実施された。独立データモニタリング

委員会の勧告に基づき、[redacted]主要評価項目のイベントの目標数が集積されるまで、各試験を継続することとした。

試験 16244 は 2020 年 4 月 14 日に完了し、第Ⅲ相臨床試験データとして本申請資料に示されている。試験 16244 の結果において、2 型糖尿病を合併する CKD 患者におけるフィネレノンの有効性及び良好な安全性が示されたことから承認申請を行う。

第Ⅲ相臨床試験である試験 16244 の結果の概要に関しては、有効性については 2.5.4 に、安全性については 2.5.5 に記載する。

また、承認申請後の 2021 年 2 月に完了した試験 17530 については、試験の概要及び主な結果を 2.7.6.32 に、その他詳細を治験総括報告書（5.3.5.1.7 PH-39747）に示した。

試験 17530 の結果の概要に関しては、有効性については 2.5.4 に、安全性については 2.5.5 に記載する。

表 2.5.1-1　フィネレノンの第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

相	試験番号 ／報告書番号 ／略称 ／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法・用量／投与期間
国外 第Ⅱ相	試験 16243／ PH-37857／ ARTS-DN 5.3.5.1.4 2.7.6.28	評価	有効性、安全性、忍容性	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、アダプティブデザイン、並行群間比較	DN 患者	全被験者：821 例 フィネレノン 1.25mg 群 96 例、2.5mg 群 92 例、5mg 群 100 例、7.5mg 群 97 例、10mg 群 98 例、15mg 群 125 例、20mg 群 119 例 プラセボ群 94 例	標準的治療と共にフィネレノン即放（IR）錠 1.25mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg 又はプラセボを 1 日 1 回午前中に経口投与 投与期間：90 日間
国内 第Ⅱ相	試験 16816／ PH-38022／ ARTS-DN Japan 5.3.5.1.1 2.7.6.25	評価	有効性、安全性、忍容性	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、アダプティブデザイン、並行群間比較	DN 患者	全被験者（日本人）：96 例 フィネレノン 1.25mg 群 12 例、2.5mg 群 12 例、5mg 群 12 例、7.5mg 群 12 例、10mg 群 12 例、15mg 群 12 例、20mg 群 12 例 プラセボ群 12 例	標準的治療と共にフィネレノン IR 錠 1.25mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg 又はプラセボを 1 日 1 回午前中に経口投与 投与期間：90 日間

相	試験番号 ／報告書番号 ／略称 ／参照項目	資料区分	試験 目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法・用量／投与期間
国外 第Ⅱ相	試験 14564／ PH-38020／ ARTS-HF 5.3.5.1.5 2.7.6.29	評価	有効性、安全性	多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検（ダブルダミー法）、アダプティブデザイン、並行群間比較	2 型糖尿病又は中等度の CKD を有する慢性心不全患者	全被験者：1,057 例 フィネレノン 2.5-5mg 群 172 例、5-10mg 群 163 例、7.5-15mg 群 167 例、10-20mg 群 170 例、15-20mg 群 163 例 エプレレノン群 222 例	フィネレノン群：フィネレノン IR 錠 2.5mg、5mg、7.5mg、10mg 又は 15mg 及びプラセボを 1 日 1 回午前中に投与 来院 5（第 30 日±2 日）に血清カリウム値が 5.0mmol/L 以下の場合、以降それぞれフィネレノン IR 錠 5mg、10mg、15mg 又は 20mg 及びプラセボを 1 日 1 回午前中に投与 エプレレノン群：エプレレノン 25mg を隔日投与〔すなわち、エプレレノンを第 1 日、第 3 日、第 5 日（以降同様）、プラセボを第 2 日、第 4 日、第 6 日（以降同様）〕及びプラセボを 1 日 1 回午前中に投与 来院 5（第 30 日±2 日）に血清カリウム値が 5.0mmol/L 以下の場合、以降エプレレノン 25mg 及びプラセボを 1 日 1 回午前中に投与 来院 7（第 60 日±2 日）に血清カリウム値が 5.0mmol/L 以下の場合、以降エプレレノン 25mg 及びプラセボ〔来院 5（第 30 日±2 日）に 25mg 1 日 1 回に増量されなかった場合〕又はエプレレノン 50mg 及びプラセボ〔来院 5（第 30 日±2 日）に 25mg 1 日 1 回に増量された場合〕を 1 日 1 回午前中に投与 投与期間：90 日間

相	試験番号 ／報告書番号 ／略称 ／参照項目	資料区分	試験 目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法・用量／投与期間
国内 第Ⅱ相	試験 16815／ PH-37594／ ARTS-HF Japan 5.3.5.1.2 2.7.6.26	評価	有効性、安全性	多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検（ダブルダミー法）、アダプティブデザイン、並行群間比較	2 型糖尿病又は中等度の CKD を有する慢性心不全患者	全被験者（日本人）：72 例 フィネレノン 2.5-5mg 群 13 例、5-10mg 群 13 例、7.5-15mg 群 11 例、10-20mg 群 11 例、15-20mg 群 11 例 エプレレノン群 13 例	フィネレノン群：フィネレノン IR 錠 2.5mg、5mg、7.5mg、10mg 又は 15mg 及びプラセボを 1 日 1 回午前中に投与 来院 6（第 30 日±3 日）に血清カリウム値が 5.0mmol/L 以下の場合、以降それぞれフィネレノン IR 錠 5mg、10mg、15mg 又は 20mg 及びプラセボを 1 日 1 回午前中に投与 エプレレノン群：エプレレノン 25mg を隔日投与〔すなわち、エプレレノン 25mg を第 1 日、第 3 日、第 5 日（以降同様）、プラセボを第 2 日、第 4 日、第 6 日（以降同様）〕及びプラセボを 1 日 1 回午前中に投与 来院 6（第 30 日±3 日）に血清カリウム値が 5.0mmol/L 以下の場合、以降エプレレノン 25mg 及びプラセボを 1 日 1 回午前中に投与 来院 8（第 60 日±3 日）に血清カリウム値が 5.0mmol/L 以下の場合、以降エプレレノン 25mg 及びプラセボ〔来院 6（第 30 日±3 日）に 25mg 1 日 1 回に増量されなかった場合〕又はエプレレノン 50mg 及びプラセボ〔来院 6（第 30 日±3 日）に 25mg 1 日 1 回に増量された場合〕を 1 日 1 回午前中に投与 投与期間：90 日間

相	試験番号 ／報告書番号 ／略称 ／参照項目	資料区分	試験 目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法・用量／投与期間
国外 第Ⅱ相	試験 14563／ A52945／ ARTS 5.3.5.1.3 2.7.6.27	評価	安全性、忍容性	パート A：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 パート B：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較（スピロノラクトン群のみ非盲検）	軽度（パート A）又は中等度（パート B）の CKD を有する慢性心不全患者	全被験者：65 例（パート A）、392 例（パート B） ・パート A フィネレノン 2.5mg 群 16 例、5mg 群 16 例、10mg 群 17 例 プラセボ群 16 例 ・パート B フィネレノン 2.5mg 1 日 1 回投与群 66 例、5mg 1 日 1 回投与群 67 例、10mg 1 日 1 回投与群 67 例、5mg 1 日 2 回投与群 64 例 スピロノラクトン群 63 例 プラセボ群 65 例	パート A： フィネレノン IR 錠 2.5mg、5mg、10mg、又はプラセボを 1 日 1 回午前中に投与 パート B： ・フィネレノン群 フィネレノン IR 錠 2.5mg、5mg 又は 10mg を 1 日 1 回午前中に投与、プラセボを夕方に投与若しくはフィネレノン IR 錠 5mg を 1 日 2 回午前中及び夕方に投与 ・プラセボ群 プラセボを 1 日 2 回午前中及び夕方に投与 ・スピロノラクトン群 スピロノラクトン 25mg を 1 日 1 回午前中に投与。来院 4（第 15 日±1 日）に血清カリウム値が 4.8mmol/L 以下であった場合は、以降スピロノラクトン 50mg を 1 日 1 回午前中に経口投与 投与期間：4 週間

相	試験番号 ／報告書番号 ／略称 ／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法・用量／投与期間
国際 共同 第Ⅲ相	試験 16244／ PH-39746／ FIDELIO-DKD/FIDELIO 5.3.5.1.6 2.7.6.30	評価	有効性、安全性	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、イベント主導型	DKD 患者	全被験者：5,658 例 フィネレノン群 2,827 例 プラセボ群 2,831 例 日本人：413 例 フィネレノン群 208 例 プラセボ群 205 例	スクリーニング来院時の eGFR： ・25mL/min/1.73m^{2}以上 60mL/min/1.73m^{2}未満 標準的治療と共にフィネレノン IR 錠 10mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（20mg への増量又は見かけ上の増量を実施） ・60mL/min/1.73m^{2}以上 標準的治療と共にフィネレノン IR 錠 20mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与 投与期間：試験終了時（EOS）まで可能な限り継続
国際 共同 第Ⅲ相	試験 17530／ PH-39747／ FIGARO-DKD/FIGARO 5.3.5.1.7 2.7.6.32	評価	有効性、安全性	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、イベント主導型	DKD 患者	全被験者：7,341 例 フィネレノン群 3,683 例 プラセボ群 3,658 例 日本人：503 例* フィネレノン群 251 例 プラセボ群 252 例	スクリーニング来院時の eGFR： ・25mL/min/1.73m^{2}以上 60mL/min/1.73m^{2}未満 標準的治療と共にフィネレノン IR 錠 10mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（20mg への増量又は見かけ上の増量を実施） ・60mL/min/1.73m^{2}以上 標準的治療と共にフィネレノン IR 錠 20mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与 投与期間：試験終了時（EOS）まで可能な限り継続

*：One subject was randomized to placebo but received finerenone.

2.5.1.5　各国規制当局との協議

2 型糖尿病を合併する CKD 患者を対象とする申請効能・効果を裏付ける臨床開発プログラムの策定にあたり、[redacted]までに得られた各国の規制当局のガイダンスに従って計画を立て、試験の実施及び解析を行うこととした。

[redacted]には[redacted]である[redacted]（[redacted]、20[redacted] 年 [redacted] 月）、[redacted]（[redacted]、20[redacted] 年 [redacted] 月）及び[redacted]（[redacted]、20[redacted] 年 [redacted] 月）から助言を得た。また、日本においても、20[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と[redacted]相談（[redacted]）を実施した。これら各国の規制当局から得られた助言を、[redacted]を行った。

主な規制当局との協議の概要を表 2.5.1-2 に示す。

表 2.5.1-2　規制当局との協議

規制当局との協議	実施年月	協議の内容及び結果
[redacted]		
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]についての相談を行った。 ・ [redacted]との見解が示された。 ・ [redacted]された。
[redacted]		
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]についての相談を行った。 ・ [redacted]との見解が示された。 ・ [redacted]を得た。
[redacted]		
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]についての相談を行った。 ・ [redacted]との見解が示された。 ・ [redacted]を得た。
日本		
機構[redacted]相談	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]についての相談を行い、以下の見解及び助言を得た。 ・ [redacted]である。 ・ [redacted]がある。 ・ [redacted]される。 ・ [redacted]である。 ・ [redacted]こと。 ・ [redacted]である。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

フィネレノンの生物薬剤学的特徴は、健康非高齢男性被験者を対象とした臨床試験で評価した。生物薬剤学試験の詳細は 2.7.1 を参照のこと。

2.5.2.1 製剤開発及び溶出特性

参照項目： 2.7.1.1.2.2
2.7.1.3

フィネレノン錠は、経口投与用で、有効成分 10 及び 20mg を含有する、フィルムでコーティングされた IR 錠（以下、フィネレノン錠）として供する。

フィネレノンの臨床試験では 2 種類の臨床試験用製剤〔錠剤（「第Ⅰ相～前期第Ⅱ相試験製剤」及び「後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験製剤」）〕を用いた。これらの錠剤について、[redacted]の基本組成及び製剤の製造方法は同じであったが、[redacted]、[redacted]及び[redacted]に違いがあった。後ろ向きに臨床薬理試験の併合解析を実施し、投与量で除したフィネレノンの AUC 及び C_{max}（AUC/D 及び C_{max}/D）をこれらの錠剤間で比較した結果、用いた錠剤の種類によらず、フィネレノンの曝露量は同等であることが示唆された。

後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験製剤と市販用製剤では、[redacted]の成分及び[redacted]中の[redacted]の[redacted]は同じであるが、[redacted]中の[redacted]の[redacted]及び[redacted]に違いがある。後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験製剤と市販用製剤は、同一含量の錠剤間で生物学的同等性が溶出試験により確認されている。

市販用製剤を用いてフィネレノン 20mg（10mg 2 錠及び 20mg 1 錠）を絶食下で単回経口投与したとき（試験 21325）、フィネレノン錠 20mg 1 錠に対するフィネレノン錠 10mg 2 錠の AUC($0-t_{last}$)の比の点推定値及びその 90%信頼区間（CI）は生物学的同等性の基準を満たしていたが、C_{max}については点推定値が範囲内にあったものの、90%CI の上限が基準値を超えた。20mg 1 錠と 10mg 2 錠との間で認められた C_{max} の差について、曝露-反応関係に基づいて考察すると、臨床的に意味のある変動ではないと考えられた。

フィネレノン錠は、経口投与に用いる固形の即放性製剤であり、*in vitro* の試験条件下で速やかに溶解する特徴を持つ。

2.5.2.2 生物薬剤学的分類及びバイオアベイラビリティ

参照項目：2.7.1.1.2.4
2.7.1.1.6.1
2.7.1.1.6.2

フィネレノンは水にほとんど溶けない〔25℃では 0.02mg/mL、[redacted]℃では[redacted]mg/mL（[redacted]）〕。予定している最高臨床用量 20mg の用量／溶解度比は、pH 6.8 で規定値の 250mL を超えている。したがって、フィネレノンの溶解性は低い。

ヒト結腸腺癌（Caco-2）細胞における頂端側から基底側（A-B）方向での見かけの透過係数（P_{app}）の平均値は 191～322nm/s の範囲であった。したがって、フィネレノンの膜透過性は高い。

生物薬剤学的分類システム[49, 50, 51]の基準に従い分類すると、フィネレノンは低溶解性・高膜透過性（クラス 2）の化合物である。

絶食下で投与したときの t_{max}（中央値）は 0.500～1.00 時間であり、フィネレノンの吸収は速やかであった。フィネレノンは経口投与後にほぼ完全に吸収され、腸管及び肝臓における初回通過代謝を受けるため、絶対的バイオアベイラビリティは 43.5%であった。フィネレノンの AUC の個体内変動は小さかった（約 13%）。

フィネレノン錠投与後の曝露量には、検討した 1.25～80mg の用量範囲で用量比例性があることが示唆された。

2.5.2.3　食事の影響

参照項目：2.7.1.1.2.5
2.7.1.1.6.3

高脂肪・高カロリー食の摂食下でフィネレノン錠 20mg を投与したときの C_{max} は、絶食下で投与したときと比較して 19%低下し、t_{max} は延長した（摂食下：2.47 時間、絶食下：0.75 時間）。一方、フィネレノンの AUC は 21%増加した。フィネレノン錠 10mg を投与したときの食事の影響は、20mg を投与したときと同様の傾向を示し、C_{max} が 32%低下し、t_{max} が延長し（摂食下：2.50 時間、絶食下：0.75 時間）、AUC が 10%増加した。フィネレノンがほぼ完全に吸収されることを考慮すると、摂食下で投与したときの AUC の軽微な増加は、食事が消化管での薬物の溶解性に影響したというよりも、初回通過クリアランスが低下した影響と考えられた。

フィネレノンは、患者を対象とした臨床試験での規定と同様に、食事の種類によらず、摂食下又は絶食下で投与することが可能と考える。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

フィネレノンの薬物動態及び薬力学の要約を、2.7.2 に示した成績に基づき、以下に示す。個々の試験の要約は 2.7.2.2 を参照のこと。

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 薬物動態及び代謝

参照項目：2.7.2.1.2.2
2.7.2.1.2.6
2.7.2.3.1.1
2.7.2.3.1.2
2.7.2.3.1.3
2.7.2.3.1.6

フィネレノンの生物薬剤学的特性（バイオアベイラビリティ、吸収及び食事の影響など）は 2.5.2 に示す。フィネレノンは食事の摂取によらず投与可能とした。

ヒト血漿におけるフィネレノンのタンパク結合率は、*in vitro* で 91.7%であり、これは非結合型分率（f_u）が 8.33%に相当する。フィネレノンのタンパク結合率は、軽度、中等度又は重度の腎機能障害、及び軽度又は中等度の肝機能障害の程度によって変わらなかった。ヒト血漿でフィネレノンの主要な結合タンパク質はアルブミンである。

静脈内投与後のフィネレノンの定常状態における分布容積（V_{ss}）は 52.6～66.9L であった（試験 16535）。これは組織に対する親和性が低いことを示しており、非臨床成績と合致するものであった。

ヒトを含む動物種間において、フィネレノンの代謝に重要な違いはみられなかった。特定された二つの主要な代謝経路は、(a) ジヒドロピリジン部分の酸化によりナフチリジン代謝物 M-1 が産生された後、更なる水酸化によりヒドロキシメチルナフチリジン代謝物 M-2 が産生、続いて酸化を受けてカルボン酸代謝物 M-3 が産生される経路、及び (b) 恐らくエポキシド中間体の産生に続く加水分解によってジヒドロジオール代謝物 M-4 が産生され、更に水酸化されて M-5 が産生される経路であった。検討した動物種すべてで、ナフチリジン酸化経路 (a) が主要であり、ジヒドロジオール経路 (b) を上回った。ヒト血漿中の主成分である M-1、M-2 及び M-3 は軸性キラリティを有し、それぞれのアトロプ異性体 M-1a、M-1b、M-2a、M-2b、M-3a 及び M-3b が存在する。なお、フィネレノンの代謝物は薬理活性を有していない。

フィネレノンは純粋な *S*-エナンチオマーとして投与され、ヒト血漿中に認められるのはこの異性体のみであり、ラセミ化は起きていなかった。

ヒトチトクローム P450 (CYP) 分子種の発現系を用いた *in vitro* 試験の結果から、フィネレノンの代謝には CYP3A4 及び CYP2C8 が主に寄与しており、前述の代謝経路 (a) 及び (b) の両経路の代謝物が産生された。フィネレノンの消失に CYP3A4 が主要な役割を果たしており、CYP2C8 の役割はわずかであると考えられる。詳細は 2.6.4.5.1.2 を参照のこと。

ヒト血漿中で、フィネレノンが[^{14}C]フィネレノン投与後の総放射能の AUC に占める割合は 7.1%であった。ナフチリジン代謝物である M-1、M-2 及び M-3 は主成分であり、各代謝物について、主に一方のアトロプ異性体（「a」を付した一連の異性体であり、異性体存在比はいずれも 80%超）が認められた。この立体選択性は動物種に共通していた。ジヒドロジオール代謝物である M-4 及び M-5 はわずかに認められた（総放射能の AUC に占める割合：3%未満）。血漿中放射

能活性に基づき、総放射能の AUC の 90%超について既知の構造と対応させることができた（試験 14502）。

フィネレノンの単回投与（試験 14502）及び反復投与（試験 13785）を受けた健康被験者並びに中等度の腎機能障害患者における代謝物の薬物動態成績（試験 14509）から、M-1a、M-1b、M-2a 及び M-3a がヒト血漿中の主代謝物であり、フィネレノン由来の化合物全体の AUC に占める割合はそれぞれ 10%超であることが示された。

[^{14}C]フィネレノンを用いたマスバランス試験（試験 14502）において、尿及び糞中から回収された放射能の割合はフィネレノンの投与量に対してそれぞれ 79.6%及び 21.2%であり、その大半を代謝物が占めた。フィネレノン未変化体として排泄された割合は投与量の約 1%〔尿中排泄率（$\%A_{E,ur}$）及び糞中排泄率（$\%A_{E,fec}$）はそれぞれ 0.825%及び 0.184%〕であった。投与された放射能は完全に排泄物中から回収された。フィネレノンがヒト糞中で安定であることが示されたことから、尿中及び糞中に排泄されたすべての代謝物は、腸管若しくは肝臓又はその両方における代謝により生成したものと考えられる。したがって、少量の未変化体が糞中から回収されたことを考慮すると、フィネレノンは経口投与後にほぼ完全に吸収されると考えられる。

In vitro 試験において、フィネレノンはトランスポーターである P-糖タンパク（P-gp）の基質になることが示されたが、*in vitro* では高い膜透過性が認められており、フィネレノンが経口投与後にほぼ完全に吸収されたことから、*in vivo* においては、フィネレノンの吸収に及ぼす P-gp の影響は限定的と考えられる。

フィネレノンの絶対的バイオアベイラビリティは 43.5%であった。フィネレノンはほぼ完全に吸収されることから、このバイオアベイラビリティはほぼ初回通過代謝のみを反映したものと考えられる。肝抽出率（E_H＝0.244）は低く、腸管での消失〔腸管抽出率（E_G）は 0.425 と推定〕に比べて全体的なバイオアベイラビリティに対する寄与は小さかった（試験 16535）。

フィネレノンの血漿クリアランスは、静脈内投与した健康被験者で 22.3～31.4L/h であった。肝クリアランスに関して、フィネレノンは低クリアランス化合物であることが示された（試験 16535）。腎臓でフィネレノンは糸球体ろ過により排泄されており、その腎クリアランスは 0.310～0.389L/h であった。

フィネレノンの終末相における消失半減期（$t_{1/2}$）は、20mg までの用量範囲で 2～3 時間以内であった。

フィネレノン錠を投与したときの薬物動態は、健康被験者を対象に検討したすべての用量範囲（1.25～80mg）、及び患者を対象として検討した用量範囲（1.25～20mg）で用量比例性を示す。1 日 1 回 10 日間反復投与後ではわずかな蓄積（AUC の 10%～22%増加）がみられたが、これは、CYP3A4 に対する自己阻害による影響と考えられる。定常状態に到達した後では、フィネレノンの薬物動態は時間に対して線形性を示す。このことは、第Ⅱ相試験において 1 日 1 回、最長 3 ヵ月間投与した患者において確認された。eGFR はフィネレノンの薬物動態に対する共変量であり、患者の eGFR はフィネレノン投与下でも緩徐に低下している。「慢性腎臓病疫学共同研究」式を用いた推算糸球体ろ過量（eGFR-EPI）の影響を除けば、第Ⅲ相試験におけるフィネレノンの薬物動態に時間依存性は認められなかった。

健康男性被験者を対象としてフィネレノン錠を絶食下で投与したときのフィネレノンの薬物動態の個体間変動〔幾何変動係数（CV%）〕は、C_{max} について約 34%～35%、AUC について約 34%～36%であった（解析 20921）。フィネレノンを摂食下で投与したときの C_{max} の個体間変動は、絶食下と比べて減少し、21%であったが、AUC の個体間変動には食事の影響はみられなかった。

フィネレノンの薬物動態の個体内変動（幾何 CV%）は、低～中程度であった（C_{max}：約 27%、AUC：約 13%）（試験 16536）。

2.5.3.1.2 内因性要因がフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響

参照項目： 2.7.2.1.2.5
2.7.2.3.1.7
2.7.2.3.3

内因性要因について、第Ⅰ相試験（年齢、性別、腎機能又は肝機能障害、民族）並びに第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の母集団薬物動態解析（特に、年齢、性別、体重及び身長、腎機能又は肝機能障害、民族）にて検討した。

第Ⅰ相試験（試験 14508）の結果から、年齢がフィネレノンの曝露量に及ぼす影響は小さいことが示唆された。高齢被験者（65 歳以上）では、非高齢被験者（45 歳以下）に比べてフィネレノンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 34%及び 51%増加（平均値）した。多くの高齢患者を含む第Ⅲ相試験のデータを用いた母集団薬物動態解析では、年齢自体の影響は有意な共変量として特定されなかった。

フィネレノンの曝露量に対する体重の影響を検討することを目的とした特別な臨床薬理試験は実施しなかった。第Ⅰ相試験を併合した母集団薬物動態解析及び第Ⅱ相試験のデータを用いた母集団薬物動態解析において、体重は分布容積の共変量であったが、クリアランスの共変量ではなかった。C_{max} は体重の増加に伴って低下したが、AUC は体重の影響を受けなかった。第Ⅲ相試験〔試験 16244（FIDELIO）〕の母集団薬物動態解析において、体重は見かけの中心コンパートメントの分布容積（V_c/F）に対する有意な共変量であった〔体重分布の中央値に対して 5 及び 95 パーセンタイル（それぞれ 58.0 及び 121kg）では、反復投与後の C_{max}（$C_{max,md}$）がそれぞれ 19%の増加及び 15%の減少、AUC に対する影響はなし〕。

試験 14508 において、フィネレノンの曝露量に対して、意味のある性別の影響はみられなかった。試験 16244 の母集団薬物動態解析においても、性別は意味のある共変量ではなかった。

第Ⅰ相試験の併合解析（解析 20460）において、フィネレノン単回投与後の AUC/D 及び C_{max}/D は、白人に比べてアジア人で 30%高かった。この差は、曝露量を投与量及び体重で標準化することにより小さくなり、約 5%～10%となった。試験 16244 の母集団薬物動態解析において韓国人（民族）は統計学的に有意な共変量として特定されたものの、他のすべての共変量を考慮した場合、韓国人を含むすべての民族で、$C_{max,md}$ 及び反復投与後における投与間隔 τ あたりの AUC（$AUC_{\tau,md}$）の推定値（中央値）は一般的な同等性の判定基準の範囲内（80%～125%）に含まれたため、臨床的に意味のある差ではないと考えられる。

CL_{CR} に基づく腎機能の影響について、腎機能障害患者（3 区分）及び腎機能が正常な（対照）被験者を対象として腎機能の影響を検討した（試験 14509）。中等度（CL_{CR}：30mL/min 以上 60mL/min 未満）の腎機能障害患者では、対照被験者（CL_{CR}：90mL/min 以上）に比べて、フィネレノンの AUC が 34%（外れ値を示した被験者を除外した場合）又は 51%（外れ値を示した被験者を含めた場合）増加した。この腎機能障害の影響は、重度の腎機能障害患者（CL_{CR}：15mL/min 以上 30mL/min 未満）でも同程度であった（AUC が 36%増加）。軽度の腎機能障害（CL_{CR}：60mL/min 以上 90mL/min 未満）は AUC に影響を及ぼさなかった。C_{max} に対する腎機能障害の影響は認められなかった。フィネレノンの腎排泄が少ないこと（投与量の約 1%）を考慮すると、中等度及び重度の腎機能障害の被験者にフィネレノンの曝露量の増加が認められた原因として、腎機能障害が腎排泄以外の消失経路に影響を及ぼした可能性がある。腎疾患を有する被験者において、代謝酵素の変化が起きる要因として可能性が高いのは、尿毒素の蓄積[52)] が考えられる。2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者においてもフィネレノンの曝露量は、腎機能による影響を受けた。フィネ

レノンの対象患者集団における薬物動態は、共変量、特に eGFR の影響については、第Ⅰ相試験で得られた結果と類似した傾向が示された。

試験 14510 で肝機能障害の影響を検討した結果、中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B、スコア 7～9）では、健康被験者に比べて、フィネレノンの AUC は 38%増加したが、C_{max} は変化しなかった。軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A、スコア 5～6）では、AUC 又は C_{max} のいずれに対しても、明らかな影響は認められなかった。重度の肝機能障害を有する肝硬変患者（Child-Pugh 分類 C）については検討しなかった。AUC に対して肝機能障害の影響が小さいのは、フィネレノンの肝除去率の低さを反映しており、腸管壁（フィネレノンの主要な代謝酵素である CYP3A4 が発現している）における初回通過クリアランスは定量的に重要である。試験 16244 の母集団薬物動態解析においても、肝機能は意味のある共変量ではなかった。

2.5.3.1.3 外因性要因がフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響

参照項目： 2.7.2.1.2.6
2.7.2.3.4.1
2.7.2.3.4.2.1
2.7.2.3.4.2.2
2.7.2.3.4.2.3

フィネレノンを高脂肪・高カロリー食摂食下で投与したとき及び胃内 pH を上昇させる薬剤と併用投与したときのフィネレノンの吸収に対する影響を検討した。高脂肪・高カロリー食の摂取下で、錠剤 10mg（試験 13784）及び 20mg（試験 16536）を投与したとき、各用量での AUC はそれぞれ 10%及び 21%増加した。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験におけるフィネレノンの投与については、食事の種類によらず、摂食下又は絶食下で投与可能とした。胃内 pH の上昇の影響については、オメプラゾール（40mg）又は酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合懸濁液（以下、酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液）（10mg）のいずれかを併用投与し、検討した（試験 14506）。胃内 pH の変化は、フィネレノンのバイオアベイラビリティには影響を及ぼさず、C_{max} に対する酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液の軽微な影響は、酸化 Al・水酸化 Mg 配合懸濁液による胃排出遅延作用に起因すると考えられた。

フィネレノンの代謝クリアランスに及ぼす影響を検討した臨床試験の結果は、*in vitro* 試験において CYP3A4 及び CYP2C8 のみがフィネレノンの代謝に意味のある CYP 酵素として特定された結果を反映していた。臨床薬理試験では、これらの CYP 分子種に対する指標阻害薬[53]について検討した。中程度の CYP3A4 阻害薬に分類されるエリスロマイシンとの併用投与では、フィネレノン単独投与に比べて、フィネレノンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 248%及び 88.2%増加した（試験 14504）。同じく中程度の CYP3A4 阻害薬に分類されるベラパミルとの併用投与では、フィネレノン単独投与に比べて、フィネレノンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 170%及び 122%増加した（試験 16910）。強い CYP2C8 阻害薬であるゲムフィブロジルとの併用投与では、フィネレノン単独投与に比べて、フィネレノンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 10.1%及び 15.7%増加したが、AUC の幾何平均値の比（フィネレノン＋ゲムフィブロジル／フィネレノン）の 90%CI は 80%～125%の範囲内であった（試験 15112）。

In vivo で上記のように認められたエリスロマイシン及びベラパミルの阻害作用に基づき、CYP3A4 を介したフィネレノンの代謝比率（f_m）は 0.87～0.89（87%～89%）と算出され、これは *in vitro* のデータのみに基づく推定値と同程度であった。他の CYP 阻害薬について報告されている *in vivo* での作用も考慮すると、強い CYP 阻害薬と併用した場合にフィネレノンの AUC の比は 5 倍を超えると考えられた[54, 55]。ゲムフィブロジルの影響により、CYP2C8 を介した f_m は約 10%と算出され、この値は、*in vitro* データから示唆されたとおりであった。

薬物相互作用を検討した臨床薬理試験に加え、前期第Ⅱ相試験データを用いた探索的な母集団薬物動態解析（解析 13880）の結果から、弱い CYP3A4 阻害薬であるアミオダロンとの併用投与により、フィネレノンの AUC（平均値）は 21%増加すると推定された。

以上の *in vivo* の成績を補完するため、フィネレノンと CYP 阻害薬又は誘導薬の生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを組み合わせて適用した。CYP3A4 阻害薬の影響を予測するモデルの性能を検証するため、臨床試験と同じ用法・用量のフィネレノンを用いてエリスロマイシン又はベラパミルを相互作用薬としたときのシミュレーションを実施した。フィネレノンの AUC 及び C_{max} の比（フィネレノン＋阻害薬／フィネレノン）の予測値（平均値）は、*in vivo* でエリスロマイシン又はベラパミルを併用投与したときの比の観測値の 80%～125%（同等性の判定基準）の範囲内であった。この確認結果に基づき、フィネレノンの PBPK モデルに、他の CYP3A4 相互作用薬について検証された PBPK モデルを組み合わせて適用した（解析 20923）。強い CYP3A4 阻害薬と併用したときのフィネレノンの AUC 及び C_{max} は、イトラコナゾールによりそれぞれ 531%及び 137%増加し、クラリスロマイシンによりそれぞれ 428%及び 125%増加すると予測された。一方、弱い CYP3A4 阻害薬であるフルボキサミンの影響は小さく、フィネレノンの AUC 及び C_{max} は、それぞれ 57%及び 38%増加すると予測された。また、PBPK モデルでは、フィネレノンの AUC 及び C_{max} は、中程度の CYP3A4 誘導薬であるエファビレンツ 400mg の 1 日 1 回投与によりそれぞれ 80%及び 66%減少し、600mg の 1 日 1 回投与によりそれぞれ 81%及び 68%減少すると予測された。これに比べて、強い CYP3A4 誘導薬であるリファンピシンによる減少の程度は大きく、それぞれ 93%及び 86%減少すると予測された。

CYP3A4 を介したフィネレノンの f_m の推定値（約 90%）及び観測又は予測された CYP3A4 相互作用薬の影響から、フィネレノンは相互作用を受けやすい CYP3A4 基質であることが示唆された。意味のある影響を及ぼす可能性がある外因性要因として特定されたのは、CYP3A4 の阻害薬又は誘導薬のみであった。

2.5.3.1.4 フィネレノンが他剤（併用薬）の薬物動態に及ぼす影響

参照項目： 2.7.2.1.2.7.1
2.7.2.1.2.7.2
2.7.2.3.4.2.1.6
2.7.2.3.4.2.2.3

In vitro 試験

In vitro 試験の結果から、フィネレノン又は代謝物が CYP3A4 活性に影響を及ぼす可能性〔（可逆的及び非可逆的な）阻害及び誘導作用による〕が示唆された。更に、*in vitro* で CYP2C8 及び CYP1A1 阻害作用が認められたが、モデル予測から、フィネレノンの用量 20mg で *in vivo* で臨床的に意味のある程度ではないことが示唆された。また、*in vitro* 試験の結果から、排出トランスポーターである P-gp 及び乳癌耐性タンパク（BCRP）はフィネレノンにより阻害されることが示唆された。更に、フィネレノン、M-1a 及び M-1b は、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）の分子種 OATP1B1 に対する阻害作用を示し、M-1a、M-1b 及び M-3a は OATP1B3 を阻害した。相互作用の予測アルゴリズムに基づくと、用量 20mg で投与したときにフィネレノンが BCRP 及び OATP を *in vivo* で阻害するリスクを、完全には排除できないと考えられた。

In vivo 試験

フィネレノンが CYP3A4 に及ぼす影響について、第Ⅰ相試験の 2 試験（試験 13785 及び試験 15111）においてミダゾラムの単独投与とフィネレノンの反復投与を併用投与し、検討した。試験 13785 の結果、フィネレノン 20mg 1 日 2 回投与（第 1 日～第 10 日）の併用下で、ミダゾラムの AUC は第－1 日（ミダゾラム単独投与時）から第 2 日（5.7%増加）及び第 10 日（21%増加）

で徐々に増加した。また、試験 15111 では、フィネレノンの最高臨床用量（20mg 1 日 1 回 10 日間投与）を投与した結果、ミダゾラムの AUC（幾何平均値）は第－1 日（ミダゾラム単独投与時）から第 10 日で 11%増加し、AUC の幾何平均値の比（ミダゾラム＋フィネレノン／フィネレノン単独）の 90%CI は 80%～125%の範囲内に含まれていた。フィネレノンは CYP3A4 に対する誘導作用はなく、臨床的に意味のある阻害作用もないことが示された。

指標基質としてレパグリニドを用いた試験 16541 の結果から、CYP2C8 に対してフィネレノンが影響を及ぼさないとの予測が裏付けられた。レパグリニドの C_{max} は、フィネレノン投与により変化しなかった。レパグリニドをフィネレノン 20mg と同時投与したとき及びフィネレノン投与の 3 時間後に併用投与したときのレパグリニドの AUC はそれぞれ 12%及び 10%増加し、いずれの投与でもレパグリニドの AUC の比（フィネレノン＋レパグリニド／レパグリニド単独）の 90%CI は 80%～125%の範囲内であった。また、フィネレノン 20mg を 1 日 1 回投与したとき、*R*-及び *S*-ワルファリンの AUC 及び C_{max} は影響を受けなかった（試験 14503）。この結果から、フィネレノンが *S*-ワルファリンを典型基質とする CYP2C9 に影響を及ぼさないことが裏付けられた。

フィネレノン 20mg の 1 日 1 回投与は P-gp に影響を及ぼさず、*in vitro* の知見に基づき適用した相互作用の予測アルゴリズムと一致した。この結論は、試験 14505 において、P-gp の指標基質であるジゴキシンの AUC の比（ジゴキシン＋フィネレノン／ジゴキシン）はほぼ 1 でありその 90%CI が生物学的同等性の基準を満たしたことから導かれた。

BCRP については、フィネレノン 20mg の 1 日 1 回投与による阻害作用は問題とはならないと考えられる。BCRP の指標基質を用いた薬物相互作用の検討に特化した第 I 相試験は実施しなかったが、フィネレノン 20mg の 1 日 1 回投与はミダゾラムの AUC に意味のある影響を及ぼさなかった（試験 15111）。ミダゾラムは CYP3A4 基質であり、その約 50%が消化管壁で代謝される。フィネレノンの腸管内腔の最高濃度／CYP3A4 阻害定数（I_{gut}/K_i）は 27.5 であり、この値は、BCRP について同様に算出した値（I_{gut}/K_i＝12.1）よりも高値であった。したがって、フィネレノン 20mg 投与後に臨床的に意味のある BCRP 阻害が生じるリスクは低いと考えられる。

トランスポーターである OATP に対する *in vivo* での阻害についても、生じる可能性は低いと考えられる。試験 16541 において、CYP2C8 及び OATP の両方の基質であるレパグリニド[53, 56]に対して、フィネレノン 20mg の投与は意味のある影響を及ぼさないことが示され、レパグリニドの AUC が約 10%増加した原因は主に、CYP2C8 に関連した影響である可能性が高かった。したがって、フィネレノン 20mg の投与が OATP 基質との臨床的に意味のある薬物相互作用が生じるリスクは低いと考えられる。

フィネレノン 20mg の 1 日 1 回投与は、*in vivo* において関連のある CYP 分子種、ウリジン二リン酸グルクロン酸転移（UGT）酵素又は薬物トランスポーターに対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと結論できる。

2.5.3.2 薬力学

2.5.3.2.1 第 I 相試験における主要及び副次的な薬理作用

参照項目：2.7.2.1.2.3

初期の臨床試験で MR 拮抗作用に関連する作用を評価するために測定した薬力学パラメータは、標準的なパラメータである血圧及び心拍数であった。すべての試験において、単回投与では最高用量 80mg まで、反復投与では最高用量 40mg（10 日間反復）まで、臨床的に意味のある影響は認められなかった（解析 20921）。

健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験において、フィネレノンはプラセボ投与と比較して、血清電解質（ナトリウム及びカリウム）濃度に用量依存的な影響は認められなかった。更に、腎障害により影響を受ける可能性のあるパラメータであるクレアチンキナーゼ、クレアチニン、尿素、尿酸及びグルコースにも、第Ⅰ相試験の被験者に対して検討した投与方法による影響は認められなかった。

血清電解質濃度及び eGFR に対するフィネレノンの影響は、患者で想定されるが、腎機能が正常で、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が過剰に活性化されていない健康被験者において、血清電解質への影響は観察されなかった。

フィネレノンを 10 日間反復投与することにより、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系ホルモンが上昇したが、プラセボ投与と比較して顕著な上昇が認められたのは、フィネレノン 10mg の 1 日 2 回投与及び 20mg の 1 日 2 回投与における血漿レニン活性、並びにフィネレノン 20mg の 1 日 2 回投与及び 40mg の 1 日 1 回投与における血清アルドステロンであった（試験 13785）。観測された上昇は、フィネレノンの最終投与後 48 時間以内にベースライン値に戻った。

また、健康被験者における反復投与後のナトリウム及びカリウムの尿中排泄並びにその他のバイオマーカーに、意味のある変化は認められなかった。

MR 作動薬であるフルドロコルチゾン 0.5mg 投与により MR を活性化した後のナトリウム利尿作用を評価した結果、フィネレノン 20mg を錠剤又はポリエチレングリコール（PEG）液剤として投与したとき、エプレレノン 50mg 投与に比べて、ナトリウム利尿作用をより増強させ、尿中排泄されたナトリウム／カリウム比を投与 10 時間後まで上昇させることが、尿中 log10(10×Na/K) を指標として示された（試験 13786）。

2.5.3.2.2　薬力学的相互作用

参照項目：2.7.2.1.2.8

薬物相互作用を検討した第Ⅰ相試験において、臨床的に意味のある薬力学的相互作用は認められなかった。

フィネレノンと併用される可能性のある治療域の狭い抗凝固薬であるワルファリンとの薬力学的相互作用を、フィネレノン併用投与時とプラセボ併用投与時の薬力学パラメータとしてプロトロンビン時間及び血液凝固第Ⅶ因子活性の AUC(0-96)（主要パラメータ）並びに血液凝固第Ⅱ因子及び第Ⅹ因子活性の AUC(0-96)（副次パラメータ）を比較することにより検討した。当該試験の結果、フィネレノン投与（錠剤として 20mg を 1 日 1 回 6 日間投与）は、ワルファリン（25mg）の薬力学に影響を及ぼさないことが示唆された（試験 14503）。

2.5.3.2.3　民族的要因が薬力学的反応に及ぼす影響

参照項目：2.7.2.3.3.5

フィネレノンを 10 日間投与後に観察された血漿アンジオテンシンⅡ濃度の上昇及び血漿レニン活性の増加並びに血清アルドステロン濃度の上昇は、白人（試験 13785）と日本人（試験 15171）で同程度であった。これらの血中神経ホルモン濃度に対するフィネレノンの薬理作用は、民族に依らず同様であった（試験 13785、試験 15171 及び解析 20921）。両試験ともに、血圧、心拍数及び 1 分間心拍数並びに血漿電解質は、臨床的に意味のある変化を示さなかった。全体として、薬力学的作用は、被験者の民族による影響を受けなかった。

2.5.3.2.4 QT/QTc 評価試験

参照項目：2.7.2.2.4.2
2.7.2.3.2.5

ICH-E14 ガイドラインに準じた QT/QTc 評価試験は、単施設、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、4 群 4 期クロスオーバー、プラセボ及び陽性対照試験として実施した。陽性対照（QTc を 5msec 延長させる）として、モキシフロキサシン 400mg を単回投与した。試験の結果、健康被験者にフィネレノン 20 及び 80mg（臨床用量超の投与量）を単回経口投与したとき、QTcF〔用手法により計測した心電図上の間隔を基に、心拍数で補正（Fridericia 法）した QT 間隔〕に影響はみられなかった。フィネレノン 80mg 投与では、QTcF のベースライン値からの変化量について、プラセボとの差の点推定値〔最小二乗平均（LSMean）〕の最大値は投与 45 分後にみられ（1.58msec）、その片側 95%CI の上限値は 3.48msec であった。補正 QT 間隔（Bazett 法）（QTcB）、被験者ごとに補正した QT 間隔（QTcI）及び QT 間隔（未補正）のいずれにおいても、フィネレノン 20 及び 80mg 単回経口投与後にフィネレノンの用量に関連した延長はみられなかった。これらのパラメータのベースライン値からの変化量のプラセボとの差の点推定値（LSMean）の片側 95%CI の上限値はすべて 10msec を下回った（試験 15113）。

2.5.3.2.5 後期第Ⅱ相臨床試験（試験 16243 及び試験 16816）における UACR、血清カリウム及び eGFR に関する曝露-反応関係

参照項目：2.7.2.1.2.4.1

曝露-反応関係を、後期第Ⅱ相試験の試験 16243（ARTS-DN）及び試験 16816（ARTS-DN Japan）の成績に基づき、UACR、血清カリウム及び eGFR について間接反応モデルを用いた母集団 PKPD 解析（解析 17024）[57] により検討した。

血漿中フィネレノン濃度と有効性マーカーである UACR の経時的な関係は、最大効果モデルにより適切に記述され、高曝露量ではフィネレノンによる影響が飽和することが示唆された。安全性マーカーのうち、血清カリウムとの関係は対数線形モデル、eGFR との関係はパワーモデルにより記述され、高曝露量では血清カリウム及び eGFR に対するフィネレノンの影響が低下することが示唆された。UACR、血清カリウム及び eGFR に対するフィネレノンの影響が定常状態（99%）に達するまでの時間の推定値はそれぞれ 138、20 及び 85 日であった。フィネレノン濃度の $t_{1/2}$ が 2～3 時間で、薬物濃度が定常状態に達するまでの時間は約 2 日であり、薬物動態と安全性及び有効性マーカーとの間に時間的なずれがみられた。有効性マーカー及び安全性マーカーのいずれについても、フィネレノン濃度-反応関係は急峻ではないと考えられる。試験 16423 と試験 16816 の成績を比較すると、検討した薬物動態と薬力学の関係において、民族による影響はみられなかった。曝露-反応関係の検討結果から、フィネレノンの影響は 20mg の用量でほぼ飽和状態に達することが示された。

2.5.3.2.6 第Ⅲ相臨床試験（試験 16244）における血清カリウムに関する曝露-反応関係

参照項目： 2.7.2.1.2.4.2
2.7.2.3.2.7

曝露量と血清カリウムの関係について、第Ⅲ相試験 16244 の成績に基づき母集団 PKPD 解析（解析 20955）により検討した。ベースラインからの平均変化量を指標とした血清カリウムの反応は、フィネレノンの用量が 20mg に近づくにつれて飽和することが確認された。この傾向は、後期第Ⅱ相試験（2.5.3.2.5）の結果とも一致した。フィネレノンの曝露量及び用量と血清カリウムの絶対値との間に逆相関が認められ、フィネレノンの曝露量及び用量が高値であるほど、血

清カリウムはより低値であることが観測された。これは後述する試験 16244 における用量漸増手順によって説明できると考える。

モデルに基づく解析の結果、血清カリウムを指標とする用量漸増は、血清カリウムを管理し、高い用量及び曝露量において、血清カリウム濃度の上昇及び高カリウム血症の発現率が増加するのを予防する上で重要な因子であることが示された〔母集団 PKPD 解析（解析 20955）〕。試験 16244 では、血清カリウム濃度が高い被験者（5.5mmol/L 超）に対しては治験薬の投与を中断し（10mg から再開できる）、血清カリウム濃度が低い被験者に対してはフィネレノンの 1 日投与量を 20mg まで漸増又は 20mg で維持した。用量漸増を行わない固定用量で設定したシミュレーションの結果、フィネレノンはプラセボ投与群と比較して血清カリウム濃度を上昇させ、血清カリウム濃度は曝露量に伴って増加することが示された。しかし、試験 16244 では、血清カリウム濃度に基づく用量漸増手順を適用したため、曝露量に応じて血清カリウム濃度が単調に増加するような反応はみられなかった。これは用量漸増を考慮したシミュレーションでも同様の結果であった（解析 20955、図 2.7.2.2-40）。したがって、この解析結果から、血清カリウムを指標とする用量漸増は、試験 16244 で血清カリウムを管理する上で有効であったことが示された。

試験 16244 において、フィネレノンの用量を 10mg から 20mg へ漸増する際の血清カリウムの閾値は、4.8mmol/L 以下であった。モデルに基づく解析の結果、血清カリウムのベースライン値の上昇に伴い、高カリウム血症を発現するリスクは大きくなることが示された。しかしながら、フィネレノン投与群では、プラセボ群に比べ血清カリウムのベースライン値の増加に伴う高カリウム血症発現のリスク比は小さくなることが示された。フィネレノンを用量漸増する際に血清カリウム濃度の閾値を 4.8mmol/L 以下から 5.0mmol/L 以下へ変更した場合、又はその組入れを想定した場合のシミュレーションの結果、試験 16244 の条件と比較して高カリウム血症に対する相対リスク比は低下するが、血清カリウムが 5.5mmol/L を超える患者の割合は増加することが予測された。

2.5.3.2.7 試験 16244 の評価項目に関する曝露-イベント発現までの時間解析

参照項目：2.7.2.1.2.4.3
2.7.2.2.5.6.3

フィネレノン投与群とプラセボ投与群を比較したイベント発現までの時間解析（2.5.4.4）に加えて、試験 16244 の主要なエンドポイント（主要評価項目である腎複合エンドポイント及び主な副次的評価項目である心血管複合エンドポイント）に関する曝露量とイベント発現までの時間解析〔母集団 PKPD 解析（解析 18524）〕を実施した。曝露-反応関係については、最大薬理効果／ベースライン値に対する最大変動（E_{max}）モデルで表した。解析の結果、フィネレノンの曝露量が高い被験者は、曝露量が低い被験者に比べて主要及び副次評価項目イベントのリスクがより低下することが示された。そのため、フィネレノン 20mg の投与を受けた患者では、主要エンドポイントに対する影響はほぼ飽和状態に達していると考えられる。ハザードの最大の低下は 37.1%（E_{max}）と推定された。

フィネレノンの薬剤効果とは独立したリスク（ハザード）に関するいくつかの予後因子が特定された。これらには、低 eGFR 又は高 UACR などの既知の危険因子のほか、間接的に因果関係があると考えられる因子も含まれた。

SGLT2 阻害薬の（投与期間中のいずれの時点の）使用がハザード及びフィネレノンの治療効果の両方に及ぼす影響を、主要エンドポイントに関する曝露-イベント発現までの時間解析で検討した。SGLT2 阻害薬の併用により、ハザードはフィネレノンの投与とは関係なく 28.2%（95% CI：11.8%～44.5%）減少した。この結果は、MR 拮抗薬の使用が除外された CREDENCE 試験[25]でみられた全リスクの減少〔当該試験の主要複合エンドポイント（ESRD への移行、血清クレア

チニン値の倍化、腎臓死又は心血管死）について 30%リスク減少〕と整合していた。対照的に、主要評価項目における SGLT2 阻害薬の使用はフィネレノンの薬剤効果に有意な影響を示さなかったことから、これらの解析はフィネレノンと SGLT2 阻害薬の相加効果を示唆している。

2.5.3.2.8　試験 16244 におけるその他の曝露-反応関係の探索

参照項目：2.7.2.2.5.6.4

モデルに基づく血清カリウム及びイベント発現までの時間解析のほかに、関心のあるバイオマーカーを選択し、投与 4 及び 12 ヵ月後並びに投与終了時における曝露-反応関係について視覚的に探索的な検討も実施した（解析 21043）。

血清カリウムに関する曝露-反応関係の視覚的評価は、2.5.3.2.6 に記載したモデルに基づく解析と整合していた。

eGFR のベースラインからの変化量に関する曝露-反応解析の視覚的評価の結果から、eGFR の低下を遅延させることがより長期的なベネフィットとして示されたのに加えて、初期の曝露量に依存的な eGFR の低下が認められた。

血圧のベースラインからの変化量から、持続的で曝露量に依存的なわずかな血圧の低下が示され、血圧の低下の程度は収縮期血圧（SBP）に比べて拡張期血圧（DBP）で小さかった。心拍数に対する影響は認められなかった。

血清ナトリウムのベースラインからの初期の変化量から、曝露量が高いと血清ナトリウムに対するフィネレノンの治療効果は飽和状態に達していること及び時間経過とともに血清ナトリウムに対する全体的な影響は低下又は消失する可能性があることが示唆された。

UACR のベースラインからの変化量を曝露量に対してプロットした結果、曝露量に依存的な UACR の低下が認められ、この結果は以前の解析結果（2.5.3.2.5）と整合していた。曝露量に対する UACR の反応は、曝露量が高いと飽和する傾向を示し、UACR の反応が投与後 4 ヵ月以降で更に大きくなることはなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

本項では、承認用量内の最大忍容量の ACEI 又は ARB のいずれかによる最適な標準的治療を受けている DKD と臨床診断された 2 型糖尿病患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、イベント主導型、第Ⅲ相試験である評価試験、試験 16244 の結果について示す。

2 型糖尿病を合併する CKD 患者又は HF 患者を対象とした第Ⅱ相試験の結果については 2.7.3.2.1 を参照のこと。第Ⅱ相試験の被験者数、試験期間、対象患者及び試験デザインを考慮すると併合解析を実施しても大規模イベント主導型第Ⅲ相試験に新たな知見が加わる可能性はほとんど無いと考えられたことから、試験 16244 の結果と第Ⅱ相試験の結果の併合は行わなかった。

試験 17530 の結果は 2.7.6.32 及び 5.3.5.1.7 PH-39747 に示した。

なお、第Ⅲ相試験（試験 16244 及び試験 17530）の併合解析の結果については 5.3.5.3.6 PH-42134 を参照のこと。

2.5.4.1 試験 16244 及び試験 17530 の試験デザイン及びその設定根拠

試験 16244 及び試験 17530 の試験デザイン及び用法・用量は第Ⅱ相試験の結果に基づいて設定した。2.5.1.3.1.3 に詳述したが、試験 16243 においてフィネレノン 10mg 又は 20mg 1 日 1 回投与は第 90 日の UACR をプラセボと比較してそれぞれ 25%及び 38%低下させた。UACR がベースラインから 30%以上低下した被験者の割合はプラセボ群の 23.9%と比較して、フィネレノン 10mg 投与群及び 20mg 投与群ではそれぞれ 46.0%及び 62.5%であった [48)]。試験 14564 で、臨床イベント（すべての原因による死亡、心血管系疾患による入院又は WCHF のための緊急来院の複合エンドポイント）においてエプレレノンと比較してフィネレノンを 5mg から 10mg に増量し 1 日 1 回投与以上の用量で投与された被験者で好ましい効果が認められた。曝露-反応関係解析はこれらの用量を支持した（2.5.3.2.5）。

第Ⅲ相試験である試験 16244 及び試験 17530 は、DKD 患者に承認用量内の最大忍容量の ACEI 又は ARB による標準的治療に上乗せして 10mg 又は 20mg 1 日 1 回の用量で投与したフィネレノンをプラセボと比較する長期アウトカム試験としてデザインされた。試験 16244 及び試験 17530 の試験デザインは用量漸増法を用いた 2 群比較とし、スクリーニング及びその後のフィネレノン又はプラセボへの無作為割付け前に各国の診療ガイドラインで推奨される RAS 阻害薬を用いた標準的治療の最適化のために 4～16 週間の導入期間を設けた（図 2.5.4-1）。

治験薬の開始用量はスクリーニング来院時の eGFR によって選択し、eGFR が 25mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 未満の場合には 10mg を、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上の場合は 20mg を開始用量とした。20mg への増量は、第 1 ヵ月以降に血中カリウム値が 4.8mmol/L 以下、かつ前回の規定来院時と比較して eGFR の低下率が 30%未満の場合にのみ可能とした。治験薬の用量は表 2.5.4-1 に概要を示したとおり増量又は減量（プラセボは見かけ上の増量又は減量）できることとしたが、治験責任（分担）医師は安全性上の問題がない場合できる限り最高用量である 20mg を投与することとした。治験実施計画書において食物からのカリウム摂取又はカリウム補給剤の制限に関する推奨規定は設けておらず、利尿薬の使用を必須とはしていなかった。

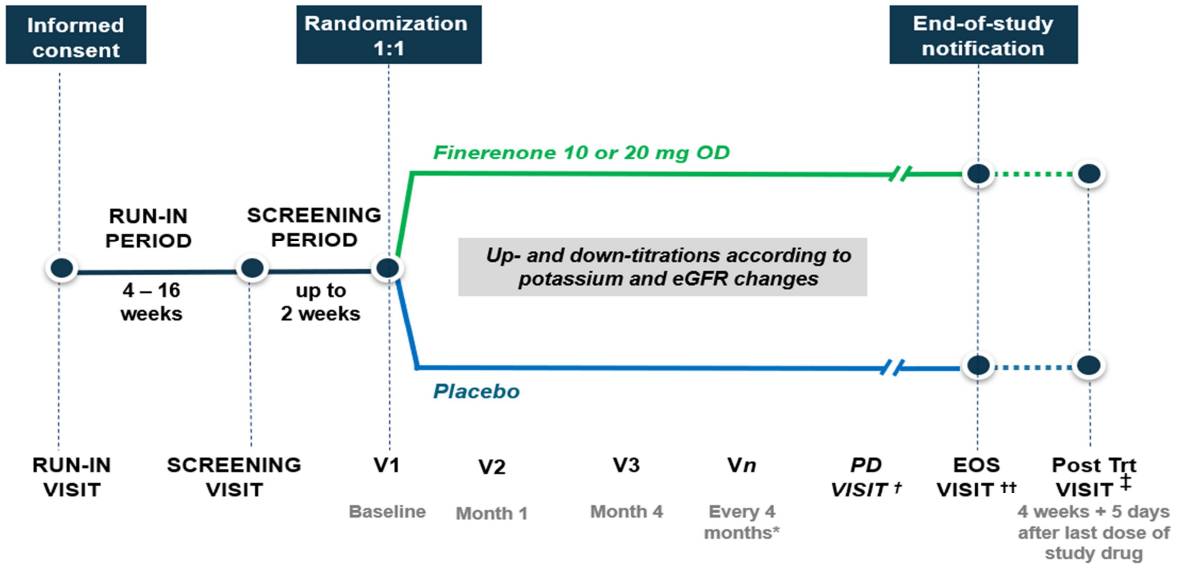
試験 16244 では約 90%、試験 17530 では約 50%が顕性アルブミン尿である患者であり、除外される患者の eGFR が試験 16244 及び試験 17530 共に 25mL/min/1.73m^2 未満と試験 16243 よりも低いことから、試験 16243 で組入れた被験者よりも更に進行した CKD 患者が対象として含まれると考えられた。更に、このような患者集団では腎不全への進行及び心血管イベント発現のリスクが高く、高カリウム血症及び急性腎障害のリスクも増大し、潜在的な効果が治験薬の投与中止に

よって相殺される可能性がある。試験 16244 及び試験 17530 では被験者の臨床状態により個々の被験者の用量を調節することで、適切な忍容性を維持しながら、適切な曝露及び有効性を得るために、2 段階の用量調節（表 2.5.4-1）を可能とした。

独立した評価項目判定委員会（CEC）が盲検下ですべてのエンドポイントの可能性がある事象、並びに死亡及び入院について事前に規定した定義を用いて判定した。eGFR に基づくエンドポイントについては、中央検査機関で測定した eGFR を判定に用いた。eGFR は Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD-EPI）式[i)] に基づいて算出した[58)]。

試験 16244 及び試験 17530 は有効性の主要評価項目のイベントが治験実施計画書に規定した数に達するまで実施され、被験者については有効性評価項目の可能性のあるイベント発現の確認及び安全性評価のために試験終了通知後の当該患者への最後の連絡時まで追跡した。それぞれ約 5,700 例及び約 7,300 例の被験者について、追跡調査期間が中央値でそれぞれ 2.6 年間及び 3.4 年間のイベント主導型試験であることから、両試験は 2 型糖尿病を合併する CKD 患者について評価した最近の試験のうち最も大規模な試験である。

図 2.5.4-1　試験デザインの概要（試験 16244 及び試験 17530）



* Scheduled visits continued even if treatment with study drug was discontinued
† PD Visit conducted only after permanent withdrawal from treatment
† † EOS Visit conducted after notification of end-of-study by Bayer
‡ Post-treatment Visit for all subjects on study drug treatment at EOS
eGFR = estimated glomerular filtration rate, EOS = end-of-study, OD = once daily, PD = permanent discontinuation, Post Trt = post-treatment, V = visit
Source: PH-39746/Figure 7-1、PH-39747/Figure 7-1

i) $eGFR = [A \times (SCr / B)^{C} \times (0.993)^{Age}] \times J$

A：男性かつ黒人又はアフリカ系アメリカ人＝163、女性かつ黒人又はアフリカ系アメリカ人＝166、男性かつそれ以外の人種＝141、女性かつそれ以外の人種＝144

B：女性＝0.7、男性＝0.9

C：SCr≦0.7 かつ女性＝－0.329、SCr≦0.9 かつ男性：－0.411、それ以外：－1.209

J：日本人又は日本に住んでいる被験者＝0.813、それ以外＝1

SCr：血清クレアチニンの単位をμmol/L から mg/dL に変換する際は 88.4 で割る

表 2.5.4-1 治験薬の用量調節法（試験 16244 及び試験 17530）

スクリーニング来院時の eGFR（中央検査機関での測定値）	25mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 未満		60mL/min/1.73m^2 以上	
投与群:	フィネレノン	プラセボ	フィネレノン	プラセボ
服用薬	フィネレノン 10mg ＋ 標準的治療	プラセボ ＋ 標準的治療	フィネレノン 20mg ＋ 標準的治療	プラセボ ＋ 標準的治療
治験薬の服薬方法	1 日 1 回 1 錠 毎日午前中のほぼ同じ時間の服薬が望ましい			
増量 以下の条件を満たす場合、来院 2（第 1 ヵ月）以降の規定来院時に可能 • **血中カリウム値**：4.8mmol/L 以下 [a] かつ • eGFR：**前回の規定来院時の eGFR からの低下率が 30%未満** [a]	フィネレノン 20mg に増量 ＋ 標準的治療を継続	見かけ上の増量 ＋ 標準的治療を継続	該当せず	該当せず
減量 • **安全性の観点から必要な場合のみ可** [b] • **治験薬投与期間中いつでも可（例、規定外来院）**	治験薬が 20mg の場合：治験薬を 10mg に減量。標準的治療を継続 治験薬が 10mg の場合：治験薬を中断。標準的治療を継続			

a 治験実施医療機関での測定値に従う

b 血中カリウム値による用量調節のガイダンスは PH-39746/Table 7-6 及び PH-39747/Table7-6 参照

eGFR = estimated glomerular filtration rate

Source: PH-39746/Table 7-2、PH-39747/Table 7-2

2.5.4.2 試験 16244 及び試験 17530 の有効性の解析及び統計解析手法

2.5.4.2.1 試験 16244

参照項目：2.7.3.2.2.3

有効性の主要解析の対象とした主要評価項目のイベントは、無作為割付け日から各被験者の EOS 時来院まで、又は EOS 来院が実施されなかった場合は試験終了通知日＋4 週間（2020 年 3 月 2 日）までとした。eGFR の測定を考慮し、腎関連イベントについて追加の規則を規定した（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 7.6.4.2.1）。

主要解析は次に記載した場合を除き intention-to-treat（ITT）の原則に従い、無作為割付け後の実施状況にかかわらず、無作為割付けされた治療に基づき解析した。主要解析は、解析対象とすることが妥当と考えられる無作為割付けされたすべての被験者からなる最大の解析対象集団（FAS）を用いて実施した。その他の原因（既に関連する複合エンドポイントの一部とされていない場合）による死亡という競合するイベントについてのみ、while-alive ストラテジーを用いて評価することとした。すなわち、当該被験者のその他の原因による死亡までの反応を評価に用

いることとした。FAS の被験者で集団の採用に影響する事項がある被験者を除いた集団、すなわち治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）を用いた解析、及び FAS における on-treatment 解析による補足的解析では、治験薬の最終投与から 30 日を超えて発生したイベントを除外した。

主要評価項目の初回発現までの期間の延長におけるフィネレノンのプラセボに対する優越性は、両投与群のハザード比（HR）が等しいことを帰無仮説とし、無作為割付け時の層別因子（地域、スクリーニング時の eGFR カテゴリー、スクリーニング時のアルブミン尿区分）で層別した Log-rank 検定により評価した。治療効果は層別 Cox 回帰モデルを用いて算出した HR 及びその両側 95%CI で示した。

副次評価項目及び探索的評価項目の主要解析並びに部分集団解析は ITT の原則に従って実施し、前述した主要評価項目の解析と同じ統計手法（連続量の UACR の変化を除く）を用いて実施した。

相対的なリスク低下を 20%と仮定し、Log-rank 検定を用い有意水準を両側 0.033333 としたとき、フィネレノンのプラセボに対する優越性が認められる場合の検出力は 90%と推定されることから本試験は十分な検出力を有していた。

必要な情報の 3 分の 2 が収集された時点で 1 回の中間解析を行い、フィネレノン群に明らかかつ一貫したベネフィットが認められた場合、データモニタリング委員会が治験の早期終了を勧告する計画であった。Haybittle-Peto 法に従い、中間解析時点で腎疾患の主要複合エンドポイント及び主な副次評価項目の心血管複合エンドポイントに標準偏差（SD）の 3 倍を超える減少が認められた場合に早期終了する（両側 p 値が 0.00270 未満）とした。中間解析時点で両側 p 値 0.00270 未満を基準とする中止規則を設定する群逐次デザインでは、試験全体の有意水準 5%を維持するために必要な最終的な p 値は 0.04967388 未満となる（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 7.6.4.1）。

2019 年 9 月 25 日、中間解析の結果、データモニタリング委員会は治験実施計画書を変更することなく試験を継続することを決定した。

最終解析では、重み付き Bonferroni-Holm 法を用いて有効性の主要及び主な副次評価項目の逐次的検定を行い、その後、その他の副次評価項目について逐次的検定を行った。前述の中間解析を考慮して調整された有意水準を使用した。

- 主要評価項目である腎複合エンドポイントに、Log-rank 検定の両側 p 値が 0.03282695 以下で統計学的に有意な差が認められた場合、主な副次評価項目の心血管複合エンドポイントは有意水準両側 0.04967388 で検定した。
- 主な副次評価項目である心血管複合エンドポイントに、両側 p 値が 0.01576184 以下で統計学的に有意な差が認められた場合、主要評価項目である腎複合エンドポイントは有意水準両側 0.04967388 で検定した。
- 腎複合エンドポイント及び心血管複合エンドポイント共に規定した統計学的有意性が達成された場合のみ、その他の副次評価項目を上記に記載した順序に従い、有意水準両側 0.04967388 で検定した。

統計学的に有意でない結果が得られて逐次的検定を終了とした場合、残りの有効性副次評価項目の検定は探索的に実施した。

欠測データに関する頑健性は FAS について（ITT の原則に基づき）tipping point analysis を用いて検討した。Tipping point はフィネレノン群の被験者が脱落した後に統計学的に有意な差が覆るにはどの程度イベント発現リスクの増加が必要であるかを示す。

COVID-19 のパンデミック拡大は、試験 16244 の最終的段階及び終了時と重なった。その影響は軽微であり、追加の感度分析は不要と考えられた（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 7.7.3.2）。

2.5.4.2.2 試験 17530

参照項目：2.7.6.32

有効性の主要解析の対象とした主要評価項目のイベントは、無作為割付け日から各被験者の EOS 時来院まで、又は EOS 来院が実施されなかった場合は試験終了通知日＋4 週間（2020 年 12 月 13 日）までとした（5.3.5.1.7 PH-39747/Section 7.6.4.2.1）。

主要解析は ITT の原則に従い、無作為割付け後の実施状況にかかわらず、無作為割付けされた治療に基づき解析した。主要解析は、解析対象とすることが妥当と考えられる無作為割付けされたすべての被験者からなる FAS を用いて実施した。その他の原因（既に関連する複合エンドポイントの一部とされていない場合）による死亡という競合するイベントについてのみ、while-alive ストラテジーを用いて評価することとした。すなわち、当該被験者のその他の原因による死亡までの反応を評価に用いることとした。FAS の被験者で集団の採用に影響する事項がある被験者を除いた集団、すなわち PPS を用いた解析、及び FAS における on-treatment 解析による補足的解析では、治験薬の最終投与から 30 日を超えて発生したイベントを除外した。

主要評価項目の初回発現までの期間の延長におけるフィネレノンのプラセボに対する優越性は、両投与群の HR が等しいことを帰無仮説とし、無作為割付け時の層別因子（地域、スクリーニング時の eGFR カテゴリー、スクリーニング時のアルブミン尿区分、心血管系疾患の既往の有無）で層別した Log-rank 検定により評価した。治療効果は層別 Cox 回帰モデルを用いて算出した HR 及びその両側 95%CI で示した。

副次評価項目及び探索的評価項目の主要解析並びに部分集団解析は ITT の原則に従って実施し、前述した主要評価項目の解析と同じ統計手法（連続量の UACR の変化を除く）を用いて実施した。

必要な情報の 3 分の 2 が収集された時点で 1 回の中間解析を行い、フィネレノン群に明らかかつ一貫したベネフィットが認められた場合、データモニタリング委員会が治験の早期終了を勧告する計画であった。Haybittle-Peto 法に従い、中間解析時点で主要複合エンドポイント及び主な副次評価項目に SD の 3 倍を超える減少が認められた場合に早期終了する（両側 p 値が 0.00270 未満）とした。中間解析時点で両側 p 値 0.00270 未満を基準とする中止規則を設定する群逐次デザインでは、試験全体の有意水準 5%を維持するために必要な最終的な p 値は 0.04967388 未満となる（5.3.5.1.7 PH-39747/Section 7.6.4.1）。

2020 年 1 月 17 日、中間解析の結果、データモニタリング委員会は治験実施計画書を変更することなく試験を継続することを決定した。主要評価項目及び副次評価項目について、有意水準を両側 0.04967388 として逐次的検定を行った。統計学的に有意でない結果が得られ逐次的検定を終了とした場合、残りの評価項目の検定は探索的に実施した。

欠測データに関する頑健性は FAS について（ITT の原則に基づき）tipping point analysis を用いて検討した。Tipping point はフィネレノン群の被験者が脱落した後に統計学的に有意な差が覆るにはどの程度イベント発現リスクの増加が必要であるかを示す。

COVID-19 のパンデミック拡大が、試験 17530 の最終的段階及び終了時と重なったため、COVID-19 パンデミックの発症日（国別の最初の発症日、WHO による世界的な宣言日、被験者別の COVID-19 パンデミックの影響で最初に試験を中断した日、被験者別の COVID-19 に関連する最初の有害事象発現日）をカットオフとした感度分析を実施した（5.3.5.1.7 PH-39747/Section 7.6.1.5）。

2.5.4.3 試験 16244 及び試験 17530 の試験対象集団の主な特性

2.5.4.3.1 試験 16244

参照項目：2.7.3.2.2.4
2.7.3.2.2.5
2.7.3.2.2.6

48 ヵ国から 5,734 例（フィネレノン群 2,866 例、プラセボ群 2,868 例）が無作為割付けされた。このうち、GCP 違反のあった被験者を除外し（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 7.7.3.1）、5,674 例（2,833 例及び 2,841 例）を FAS とした。試験終了時、フィネレノン群 2,824 例（99.7%）、プラセボ群 2,832 例（99.7%）の生存状況が確認された。追跡調査期間の中央値は 31.704 ヵ月で、人年法による追跡期間は 15,065 人・年であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.1/5、14.1.8/13、14.1.8/19）。

FAS のほとんどすべての被験者〔5,658 例（99.7%）〕が治験薬の投与を受けた（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.8/4）。治験薬の投与期間の中央値は 27.138 ヵ月で、人年法による治験薬への総曝露期間は 12,777 人・年であった。治験薬の平均 1 日投与量はプラセボ群（16.48mg／日）と比較してフィネレノン群（15.14mg／日）がわずかに低かったが、総曝露量は両投与群で同程度であった。治験薬投与期間の経時的な分類はフィネレノン群及びプラセボ群で類似していた（5.3.5.1.6 PH-39746/Figure 9-1）。試験終了時に治験薬の投与を中止していた被験者はフィネレノン群 822 例（29.0%）、プラセボ群 801 例（28.2%）であり（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.1/9、14.1.8/1、14.1.8/7、14.1.8/28）、同程度の追跡期間を観察した SGLT2 阻害薬カナグリフロジンの CREDENCE 試験[25]における中止の割合（27.3%）と同程度であった。

主な人口統計学的及びその他のベースライン特性は両投与群でよく類似していた。被験者の多くは男性（70%）であり、60%以上が白人であった。年齢の平均値は 65.6 歳で、3,295 例（58.1%）がベースライン時に 65 歳超であった。40%以上がヨーロッパ、約 1/4 がアジア太平洋地域及び北南米の被験者で、4%がその他の地域（オーストラリア、ニュージーランド及び南アフリカ）であった（表 2.7.3.2-11）。

試験 16244 は微量アルブミン尿又は顕性アルブミン尿が認められ、スクリーニング時の eGFR が 25mL/min/1.73m^2 以上 75mL/min/1.73m^2 未満及び血清カリウム値が 4.8mmol/L 以下である進行した CKD 患者を対象として組入れるデザインであった。持続的なアルブミン尿が認められる前述した条件の CKD 患者が無作為割付けされるように、ACEI 又は ARB による標準的治療の最適化を確実にするための導入期間及びスクリーニング期間を設定した。

主なベースライン特性はフィネレノン群及びプラセボ群でよく類似していた。ベースライン時、UACR の中央値は 851.87mg/g、eGFR の平均値は 44.34mL/min/1.73m^2 であり、約 55%の被験者は eGFR が 45mL/min/1.73m^2 未満であったことから、試験対象集団は進行した CKD 患者であったことが示唆された。試験対象集団はベースライン時の血圧の平均値が 138／76mmHg、糖化ヘモグロビン（HbA1c）の平均値は 7.68%であった。2 型糖尿病の罹病期間の平均値は 16.56 年であり、ほかに高血圧（97.0%）、糖尿病網膜症（46.9%）、高脂血症（45.1%）、冠動脈疾患（30.0%）、糖尿病性ニューロパチー（25.8%）及び心不全（7.7%）の既往歴を有していた。ベースライン時、ほとんどすべての被験者が ACEI（34.2%）又は ARB（65.7%）いずれかの投与を受けていた。ベースライン時、ほとんどすべての被験者（97.4%）が 1 剤以上の糖尿病治療薬（インスリン 64.1%、ビグアナイド 43.9%など）も使用していた。ベースライン時に使用されていた割合が最も高かったその他の併用薬はスタチン系薬剤（74.3%）、次いでカルシウム拮抗薬（63.2%）及びβ遮断薬（52.3%）であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.4/1、14.1.6/1、14.1.6/3、14.1.6/5、14.1.6/7、14.1.7/7）。

試験 16244 では、CREDENCE 試験の試験対象集団と比較して進行した CKD 患者の割合が高かった（試験 16244 では eGFR が 45mL/min/1.73m^2 未満であった被験者が 1/2 以上、CREDENCE 試験では約 1/3）[25]。試験 16244 は意図的に微量アルブミン尿及び腎疾患進行のリスクが高い糖尿病網膜症の既往歴を有する患者を組入れ可能としたデザインであったことも独特であった[59]（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 7.2）。

被験者の内訳、追跡期間、ベースライン特性及び併用薬の詳細は 2.7.3.2.2.4、2.7.3.2.2.5、2.7.3.2.2.6 を参照のこと。

2.5.4.3.2 試験 17530

参照項目：2.7.6.32.2.1

48 ヵ国から 7,437 例（フィネレノン群 3,723 例、プラセボ群 3,714 例）が無作為割付けされた。このうち、GCP 違反のあった被験者を除外し（5.3.5.1.7 PH-39747/Section 7.7.3.1）、7,352 例（3,686 例及び 3,666 例）を FAS とした。追跡調査期間の中央値は 41.199 ヵ月で、人年法による追跡期間は 24,597 人・年であった（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.1.1/8、14.1.8/13、14.1.8/19）。

FAS のほとんどすべての被験者〔7,341 例（99.9%）〕が治験薬の投与を受けた（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.1.8/4）。治験薬の投与期間の中央値は 35.877 ヵ月で、人年法による治験薬への総曝露期間は 21,593 人・年であった。治験薬の平均 1 日投与量はプラセボ群（18.15mg／日）と比較してフィネレノン群（17.52mg／日）がわずかに低かったが、総曝露量は両投与群で同程度であった。試験終了時に治験薬の投与を中止していた被験者はフィネレノン群 1,009 例（27.4%）、プラセボ群 1,014 例（27.7%）であり（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.1.1/12）、同程度の追跡期間を観察した SGLT2 阻害薬カナグリフロジンの CREDENCE 試験[25]における中止の割合（27.3%）と同程度であった。

主な人口統計学的及びその他のベースライン特性は両投与群でよく類似していた。被験者の多くは男性（69.4%）であり、70%以上が白人であった。年齢の平均値は 64.1 歳で、3,842 例（52.3%）がベースライン時に 65 歳超であった。47.7%がヨーロッパ、約 1/4 がアジア太平洋地域及び北南米の被験者で、3.7%がその他の地域であった（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.1.2/1）。

主なベースライン特性はフィネレノン群及びプラセボ群でよく類似していた。ベースライン時の eGFR の平均値（標準偏差）は 67.80（21.69）mL/min/1.73m^2 で、カテゴリー別では eGFR 60mL/min/1.73m^2 以上が最も多く 4,539 例（61.7%）であり、27 例（0.4%）が 25mL/min/1.73m^2 未満であった。UACR の中央値（25 パーセンタイル～75 パーセンタイル）は 308.18（108.09～739.86）mg/g で、カテゴリー別では 3,729 例（50.7%）が顕性アルブミン尿（UACR 300mg/g 以上）、3,414 例（46.4%）が微量アルブミン尿（UACR 30mg/g 以上 300mg/g 未満）であった。血清カリウム値の平均値（標準偏差）は 4.33（0.43）mmol/L で、カテゴリー別では 4.8mmol/L 以下が 6,583 例（89.5%）、4.8mmol/L 超 5.0mmol/L 以下が 427 例（5.8%）、5.0mmol/L 超が 340 例（4.6%）であった（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.1.4/1）。

ベースライン時の血圧の平均値は 136／77mmHg、糖化ヘモグロビン（HbA1c）の平均値は 7.72%であった。2 型糖尿病の罹病期間の平均値は 14.49 年であり、ほかに高血圧（96.0%）、糖尿病網膜症（31.2%）、高脂血症（41.7%）、冠動脈疾患（31.2%）、糖尿病性ニューロパチー（27.7%）及び心不全（7.8%）の既往歴を有していた。ベースライン時、ほとんどすべての被験者が ACEI（42.7%）又は ARB（57.3%）いずれかの投与を受けていた。また、ほとんどすべての被験者（97.9%）が 1 剤以上の糖尿病治療薬（ビグアナイド 68.9%、インスリン 54.3%

など）も使用していた。ベースライン時に使用されていた割合が最も高かったその他の併用薬はスタチン（70.5%）であった（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.1.4/1、14.1.7/11、14.1.7/7）。

被験者の内訳、追跡期間、ベースライン特性及び併用薬の詳細は2.7.6.32を参照のこと。

2.5.4.4 有効性の結果

2.5.4.4.1 試験16244

参照項目：2.7.3.2.2.7

試験 16244 は主要目的及び主な副次目的を達成し（2.7.3.2.2.7.1）、フィネレノンは主要評価項目の腎複合エンドポイント及び主な副次評価項目の心血管複合エンドポイントのいずれにおいてもそのリスクを低減し、プラセボに対するフィネレノンの優越性が示された。

2.5.4.4.1.1 主要評価項目：腎複合エンドポイント

参照項目：2.7.3.2.2.7.2

試験 16244 におけるフィネレノンの治療効果は、主要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 CEC 判定に基づく最初の発現における HR[i] は 0.825（両側 95%CI：0.732～0.928、p 値：0.0014）であった（表 2.5.4-2）。主要目的達成の基準を満たした。

主要腎複合エンドポイントの結果の頑健性は tipping point analysis によって確認された。フィネレノンの好ましい治療効果は治験薬の最終投与後 30 日までに発現したイベントによる on-treatment 解析（2.5.4.2）及び PPS を用いた解析でも確認され、on-treatment 解析での FAS における HR は 0.779（両側 95%CI：0.682～0.890）、PPS における HR は 0.764（0.660～0.885）であった。

FAS における Kaplan-Meier 曲線（図 2.5.4-2）で示されたとおり、第 12 ヵ月における累積発現率がフィネレノン群 2.8%、プラセボ群 3.7%であり、最初の 1 年間の主要腎複合エンドポイントの発現数は両投与群共に少なく同程度であった。その後、Kaplan-Meier 曲線は経時的に一貫して乖離しており、本試験期間中におけるフィネレノンの一貫した治療効果を示した。第 24 ヵ月及び第 36 ヵ月ではフィネレノンの絶対リスク減少率はそれぞれ 2.9%及び 3.4%で、1 例のイベント発現を抑制するために必要な例数（NNT）は、主要腎複合エンドポイントではそれぞれ 34 例及び 29 例に相当した（表 2.7.3.2-22）。

主要腎複合エンドポイントの HR（0.825）は主にその構成要素である「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」（HR：0.815）が寄与したものであった。フィネレノンに好ましい点推定値は、「腎不全の発症」（HR：0.869）及びその副構成要素である「ESRD」及び「eGFR の 15mL/min/1.73m^2 未満の持続的な低下」においても認められた（図 2.5.4-3）。「腎臓死」の発現数は意味のある統計解析を行うには少なすぎた。

i）HR は小数点以下 4 桁まで算出し、0.8246 であった。

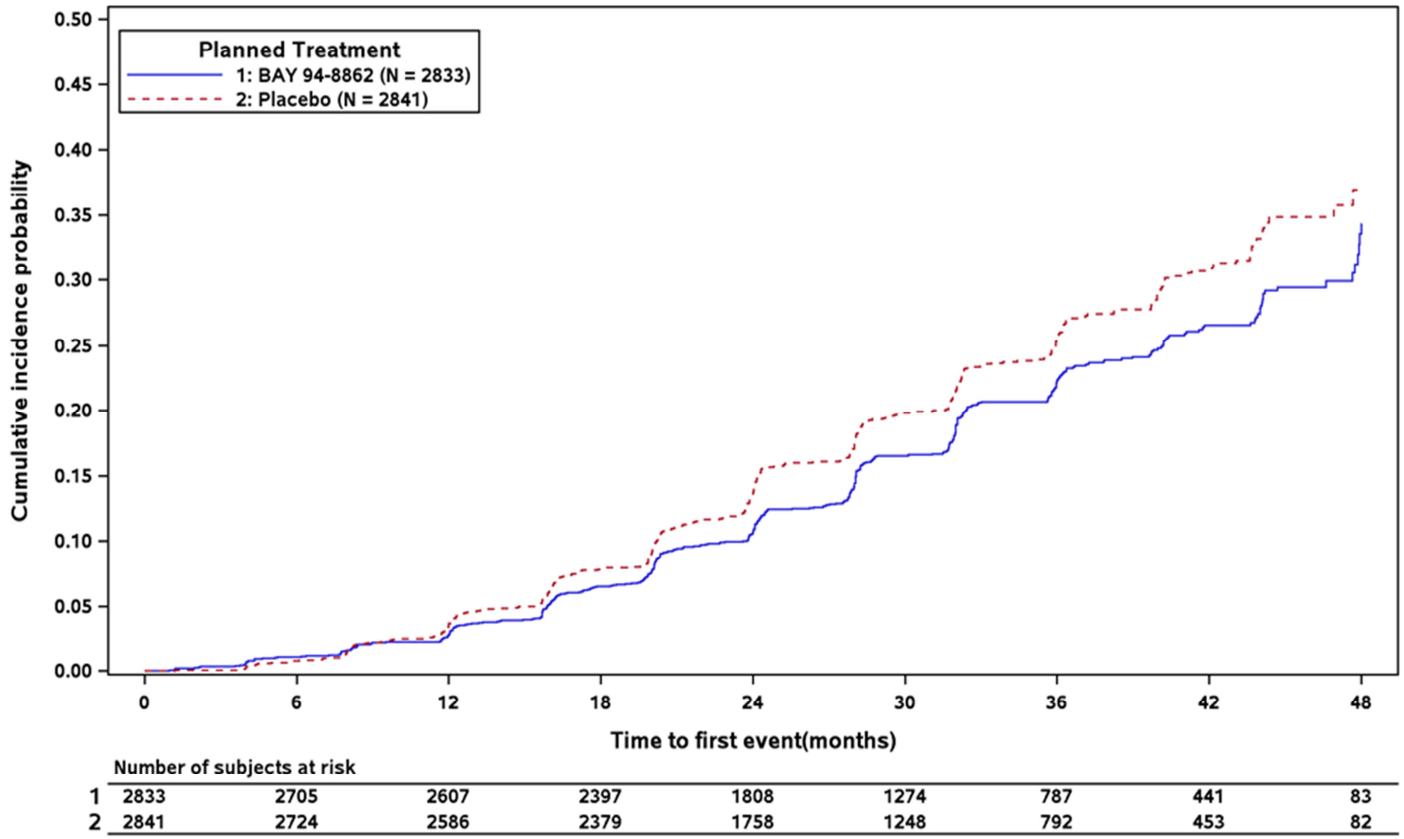
表 2.5.4-2 CEC 判定に基づく主要腎複合エンドポイント及びその内訳（試験 16244：FAS）

Time to kidney failure, sustained decrease of eGFR ≥40% from baseline over at least 4 weeks, or renal death	**Finerenone** N = 2833 n (%)	**Placebo** N = 2841 n (%)	**Finerenone** n/100 p-yrs (95% CI)	**Placebo** n/100 p-yrs (95% CI)	**HR** (95% CI)		**p-value**
Number of subjects with an event of the renal composite endpoint	**504 (17.8%)**	**600 (21.1%)**	**7.59 (6.94;8.27)**	**9.08 (8.37;9.82)**	**0.825**	**[0.732; 0.928]**	**0.0014**
Components:							
Kidney failure	208 (7.3%)	235 (8.3%)	2.99 (2.60;3.41)	3.39 (2.97;3.83)	0.869	[0.721; 1.048]	0.1409
ESRD	119 (4.2%)	139 (4.9%)	1.60 (1.33;1.90)	1.87 (1.57;2.20)	0.858	[0.672; 1.096]	0.2191
Sustained decrease in eGFR to <15 mL/min/1.73m^2	167 (5.9%)	199 (7.0%)	2.40 (2.05;2.78)	2.87 (2.48;3.28)	0.824	[0.671; 1.013]	0.0646
Sustained decrease in eGFR ≥40% (relative to baseline)	479 (16.9%)	577 (20.3%)	7.21 (6.58;7.87)	8.73 (8.03;9.46)	0.815	[0.722; 0.920]	0.0009
Renal death	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	-	-	-		-

NOTE: For composite outcomes and each component, the first event after randomization is considered. Subsequent events of the same type are not shown.
p-value: two-sided p-value from logrank test, stratified
CI=confidence interval, eGFR=estimated glomerular filtration rate, ESRD=end-stage renal disease, FAS=full analysis set, HR=hazard ratio for the comparison of finerenone versus placebo, N=number of subjects, n=number of subjects with event, n/100 p-yrs = incidence rate, p-y =patient years, renal composite endpoint=onset of kidney failure, sustained decrease of eGFR ≥40% from baseline over at least 4 weeks, or renal death
Source: PH-39746/Table 14.2.1/1, 14.2.1/7, 14.2.3.1/18～21

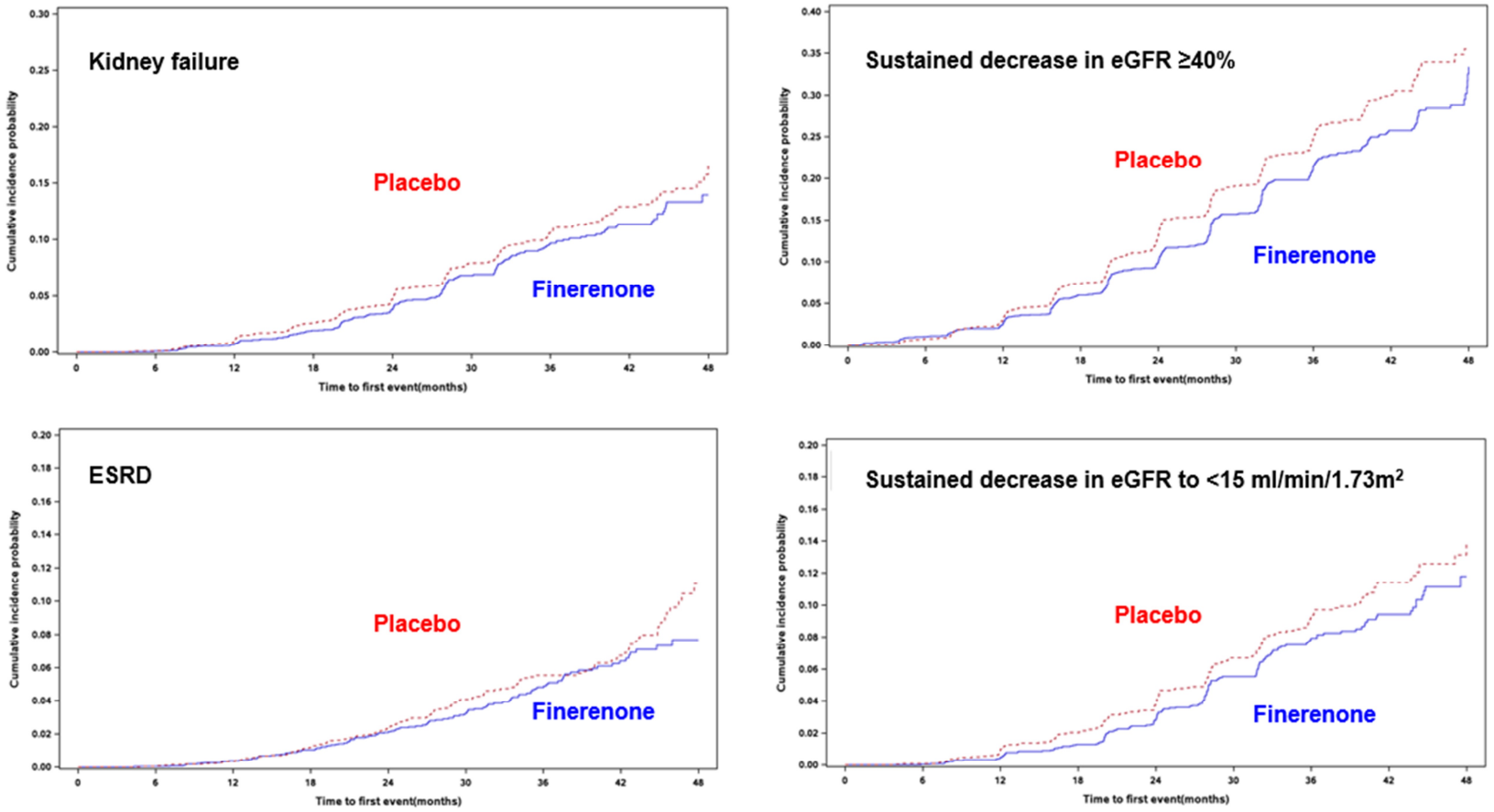
図 2.5.4-2　主要腎複合エンドポイントの最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 16244：FAS）

Composite of kidney failure, sustained decrease of eGFR ≥40% from baseline over at least 4 weeks, or renal death



eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, N = number of subjects
Source: PH-39746/Figure 14.2.1/1

図 2.5.4-3　主要腎複合エンドポイントの構成要素（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の Kaplan-Meier 曲線（試験 16244：FAS）



NOTE: The parameters may have differing y-axes.
eGFR = estimated glomerular filtration rate, ESRD = end-stage renal disease, FAS = full analysis set
Source: PH-39746/Figure 14.2.3.1/1～3, 14.2.3.1/5

2.5.4.4.1.2 副次評価項目

2.5.4.4.1.2.1 主な副次評価項目：心血管複合エンドポイント

参照項目：2.7.3.2.2.7.3.1

有効性の主な副次評価項目である CEC 判定に基づく主な心血管複合エンドポイント（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）について、フィネレノンの治療効果は HR が 0.860（両側 95%CI：0.747～0.989、p 値：0.0339）で、統計学的に有意な差であった（表 2.5.4-3）。

主な心血管複合エンドポイントの結果の頑健性は tipping point analysis によって確認された。フィネレノンの治療効果は治験薬の最終投与後 30 日を超えてから発現したイベントを除いた on-treatment 解析及び PPS を用いた解析でも確認され、on-treatment 解析（2.5.4.2）での FAS における HR は 0.781（両側 95%CI ：0.664～0.918）、PPS における HR は 0.819（0.686～0.978）であった。

FAS における Kaplan-Meier 曲線に示されたとおり、第 1 ヵ月より曲線が乖離し、第 24 ヵ月まで経時的に一貫していた。本試験期間中において、フィネレノン群のリスクはプラセボ群のリスクを一貫して下回っていた（図 2.5.4-4）。第 24 ヵ月及び第 36 ヵ月におけるフィネレノンの絶対リスク減少率はそれぞれ 2.5%及び 2.4%で、心血管複合エンドポイントの NNT では第 24 ヵ月が 40 例、第 36 ヵ月が 42 例に相当した（表 2.7.3.2-26）。

主な心血管複合エンドポイントの各構成要素は、HR が 1.027 であった「非致死的脳卒中」を除いて寄与が認められ、「心血管死」、「非致死的心筋梗塞」及び「心不全による入院」の HR はそれぞれ 0.855、0.796 及び 0.857 であった（表 2.5.4-3、図 2.5.4-5）。「非致死的脳卒中」はいずれの投与群も発現率（100 人・年あたり）が低く（フィネレノン群 1.21、プラセボ群 1.18）、発現した脳卒中のタイプ（虚血性、出血性）は両投与群で同様であった。すべての脳卒中イベント（非致死的及び致死的）を併合した事後解析は同様の結果〔発現率（100 人・年あたり）がフィネレノン群 1.37、プラセボ群 1.34〕を示し、試験中のいずれかの時点で脳卒中を発現した部分集団と発現しなかった部分集団の間でベースライン特性に意味のある相違は認められなかった。FAS における on-treatment 解析及び PPS を用いた解析では、「非致死的脳卒中」に対するフィネレノンの好ましい治療効果は明らかではなかった。

「非致死的脳卒中」における結果の理由は明らかではない。「非致死的脳卒中」の Kaplan-Meier 曲線の早期の乖離は、無作為割付け後の最初の 30 日間におけるフィネレノン投与初期のベネフィットの傾向を示した。しかしながら、この傾向はその後プラセボ群の累積発現率が停滞したことから曲線が交差した（図 2.5.4-5）。脳卒中は血圧に敏感なイベントであることが知られており、本試験においてフィネレノンは血圧に若干の作用を示したが、血圧低下の投与群間の差は経時的に小さくなった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 10-34）。治験薬投与開始後に新たに降圧剤を使用した被験者の割合はフィネレノン群と比較してプラセボ群が高かった（2.7.3.2.2.6.3）。

非致死的脳卒中を除く心血管複合エンドポイント（心血管死、非致死的心筋梗塞、心不全による入院）

「非致死的脳卒中」を除く心血管複合エンドポイントの事後解析では、フィネレノン群のプラセボ群に対する HR は 0.828（両側 95%CI：0.710～0.966、p 値：0.0160）であり、主要腎複合エンドポイントと同程度のフィネレノンの治療効果が示された。「非致死的脳卒中」を除く心血管複合エンドポイントの Kaplan-Meier 曲線はフィネレノン群とプラセボ群の曲線が第 1 ヵ月より乖離し、試験期間を通して一貫していた。FAS における on-treatment 感度分析での HR は

0.706（両側 95%CI：0.588～0.848、p 値：0.0002）であり、フィネレノンの好ましい治療効果が示された（5.3.5.1.6 PH-41745/Table 1.2.2/3、1.2.2/6、Figure 1.2.2/1、1.2.2/2、事後解析）。このことは、これらの臨床的に重要なアウトカムにおけるフィネレノンの独立した心血管への治療効果を更に支持する。

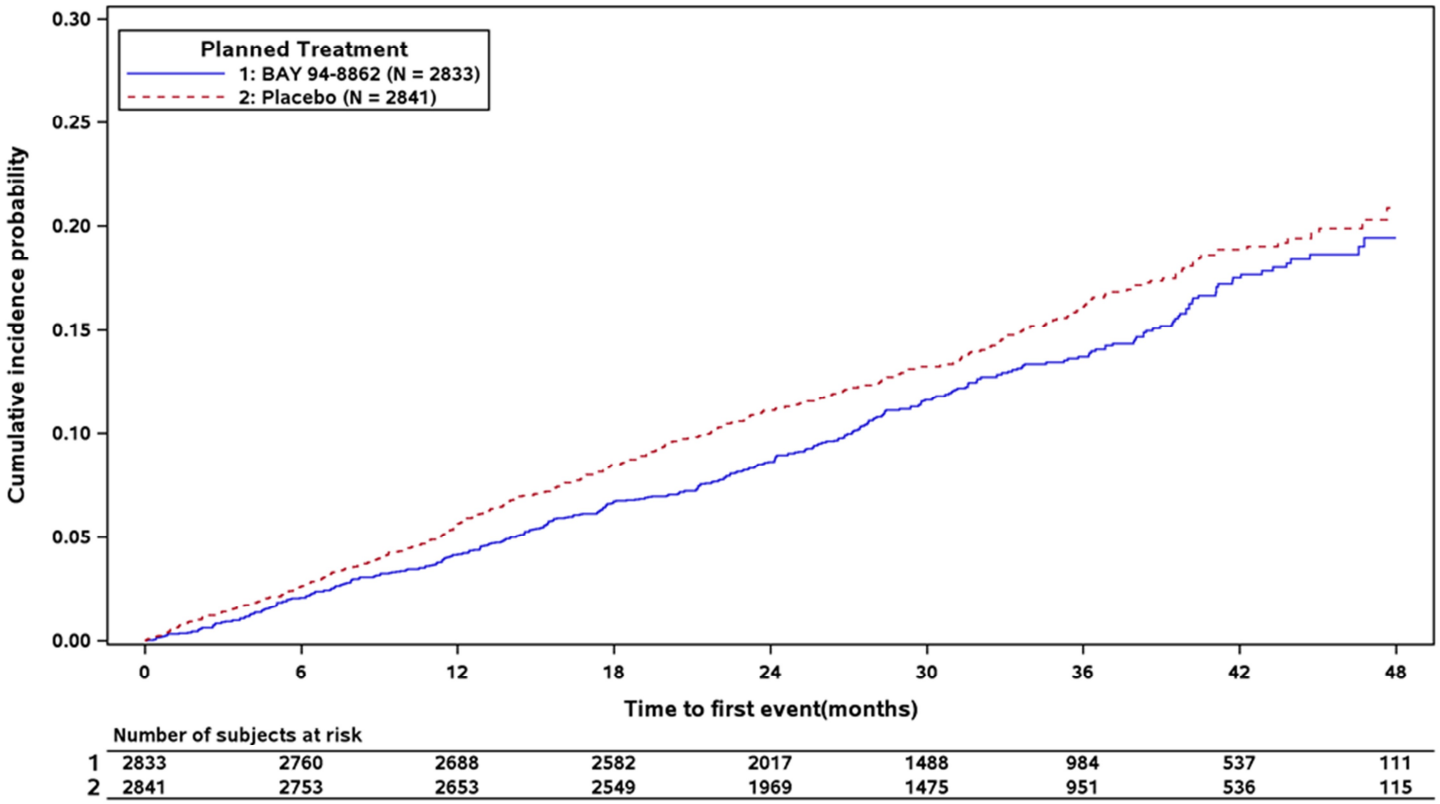
表 2.5.4-3 CEC 判定に基づく主な心血管複合エンドポイント及びその内訳（試験 16244：FAS）

Time to CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke, or hospitalization for heart failure	**Finerenone** N = 2833 n (%)	**Placebo** N = 2841 n (%)	**Finerenone** n/100 p-yrs (95% CI)	**Placebo** n/100 p-yrs (95% CI)	**HR** (95% CI)		**p-value**
Number of subjects with an event of the CV composite endpoint	**367 (13.0%)**	**420 (14.8%)**	**5.11 (4.60;5.64)**	**5.92 (5.37;6.50)**	**0.860**	**[0.747; 0.989]**	**0.0339**
Components:							
CV death	128 (4.5%)	150 (5.3%)	1.69 (1.41;2.00)	1.99 (1.68;2.32)	0.855	[0.675; 1.083]	0.1927
Non-fatal MI	70 (2.5%)	87 (3.1%)	0.94 (0.73;1.17)	1.17 (0.94;1.43)	0.796	[0.581; 1.090]	0.1540
Non-fatal stroke	90 (3.2%)	87 (3.1%)	1.21 (0.97;1.47)	1.18 (0.94;1.44)	1.027	[0.765; 1.380]	0.8579
Hospitalization due to heart failure	139 (4.9%)	162 (5.7%)	1.89 (1.59;2.21)	2.21 (1.89;2.57)	0.857	[0.683; 1.076]	0.1821

NOTE: For composite outcomes and each component, the first event after randomization is considered. Subsequent events of the same type are not shown.
p-value: two-sided p-value from logrank test, stratified
CI=confidence interval, CV=cardiovascular, CV composite endpoint=CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke, or hospitalization for heart failure, FAS=full analysis set, HR=hazard ratio for the comparison of finerenone versus placebo, MI=myocardial infarction, N=number of subjects, n=number of subjects with event, n/100 p-yrs=incidence rate, p-yrs=patient years
Source: PH-39746/Table 14.2.2.1/1, 14.2.2.1/7, 14.2.3.1/23, 14.2.3.1/26～28

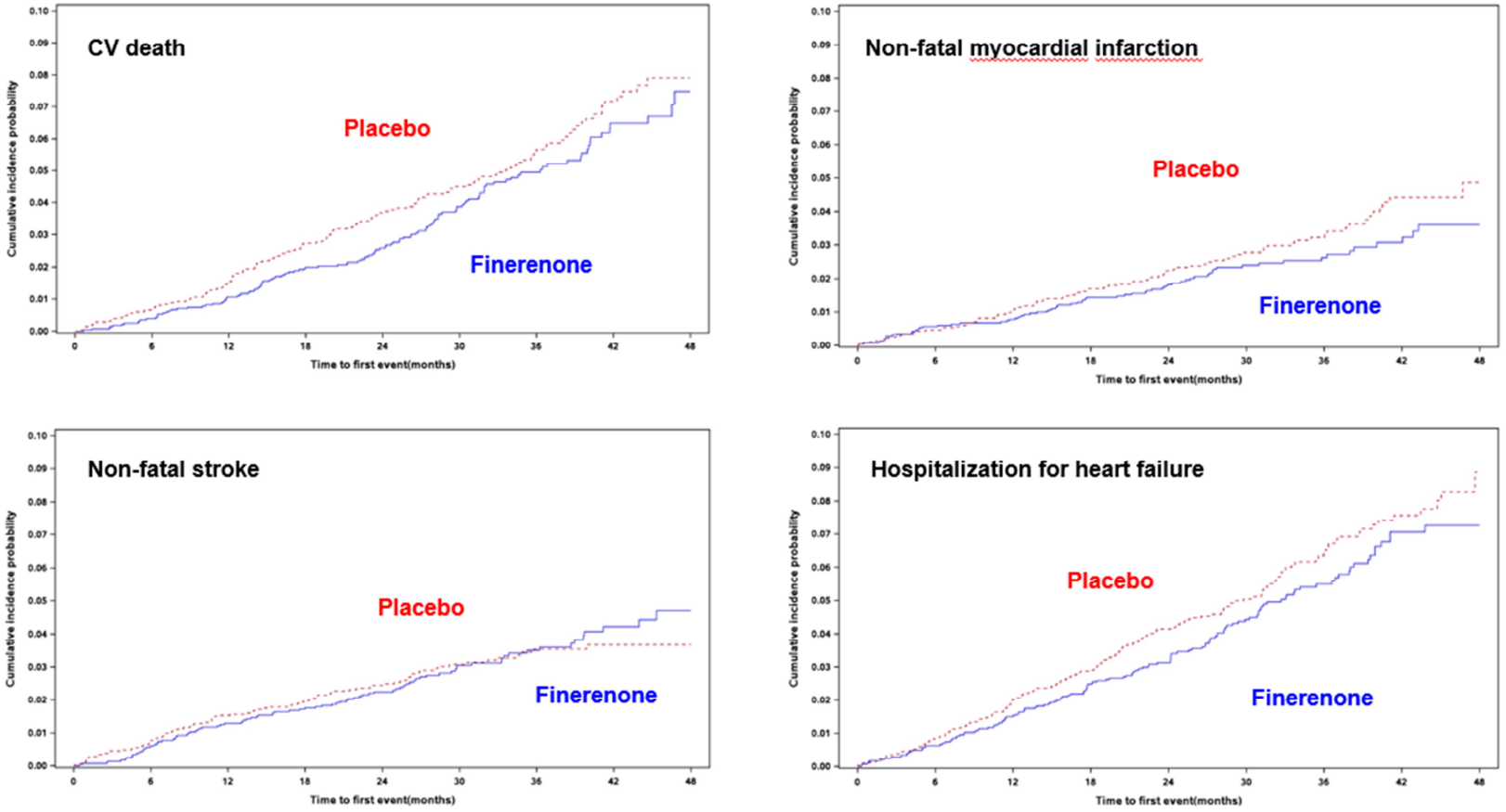
図 2.5.4-4　主な心血管複合エンドポイントの最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 16244：FAS）

Composite of CV death, non-fatal MI, nonfatal stroke, or hospitalization for heart failure



CV = cardiovascular, FAS = full analysis set, N = number of subjects
Source: PH-39746/Figure 14.2.2.1/1

図 2.5.4-5　主な心血管複合エンドポイントの構成要素（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）の最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 16244：FAS）



The components of the key secondary composite were CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke, or hospitalization for heart failure.
CV = cardiovascular, FAS = full analysis set
Source: PH-39746/Figure 14.2.3.1/6, 14.2.3.1/9～11

2.5.4.4.1.2.2 その他の副次評価項目

2.5.4.4.1.2.2.1 すべての原因による死亡

参照項目：2.7.3.2.2.7.3.2

すべての原因による死亡において、フィネレノン群のプラセボ群に対する HR は 0.895（両側 95%CI：0.746～1.075、p 値：0.2348）であった。この結果は主要評価項目及び主な副次評価項目と一貫していた。すべての原因による死亡の結果は統計学的に有意でなかったことから、治験実施計画書に従って逐次的検定を終了し、以降の評価項目の検定は探索的に実施した（2.7.3.2.2.7.1）。

すべての原因による死亡において、PPS を用いた解析（on-treatment 解析）では HR は 0.705（両側 95%CI：0.535～0.928、p 値：0.0122）であり、上述した FAS の結果よりも強い効果を示し、このことからフィネレノンの治療効果は治験薬を服用中、かつ、治験薬の服薬遵守又は治験実施計画書によって必要とされる手順への遵守に関連する事前に規定した妥当性基準によって除外されない被験者で強いことが示唆された（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.2.6.2/6）。

2.5.4.4.1.2.2.2 すべての原因による入院

参照項目：2.7.3.2.2.7.3.3

CEC 判定に基づくすべての原因による入院において、フィネレノン群のプラセボ群に対する HR は 0.946（両側 95%CI：0.876～1.022、p 値：0.1623）であった。検定は探索的に実施した。両投与群の Kaplan-Meier 曲線は第 26 ヵ月付近からと遅いが、しかし持続した乖離が認められた。

2.5.4.4.1.2.2.3 ベースラインから第 4 ヵ月までの UACR の変化

参照項目：2.7.3.2.2.7.3.4

フィネレノン群ではプラセボ群と比較してベースラインから第 4 ヵ月までの UACR の低下がより大幅であった。

ベースラインから第 4 ヵ月までの UACR の変化について、共分散分析（ANCOVA）によるフィネレノン群とプラセボ群の比（LSMean）は 0.688（両側 95%CI：0.662～0.715、p 値：0.0001 未満）であり、プラセボ群に対して相対的に 31.2%低下に相当した。この結果により、主要腎複合エンドポイントで認められたフィネレノンの治療効果が裏付けられた。

2.5.4.4.1.2.2.4 副次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 57%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）

参照項目：2.7.3.2.2.7.3.5

主要腎複合エンドポイントの構成要素の一つ「4 週間以上持続するベースライン値から 40%以上の持続的な eGFR 低下」を「4 週間以上持続するベースライン値から 57%以上の持続的な eGFR 低下」（血清クレアチニン値が 2 倍に相当する）に置き換えて副次腎複合エンドポイントとした。

副次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 57%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）の CEC 判定に基づく最初の発現におけるフィネレノン群のプラセボ群に対する HR は 0.763（両側 95%CI：0.648～0.900、p 値：0.0012）であった。この結果は主要評価項目の結果より強い効果を示した（表 2.5.4-2）。副次腎複合エンドポイントの発現

率（100 人・年あたり）はプラセボ群（4.74）と比較してフィネレノン群（3.64）がより低かった。これらの治療効果から主要腎複合エンドポイントの結果が更に裏付けられた。

2.5.4.4.1.3 探索的評価項目

2.5.4.4.1.3.1 複合エンドポイントの発現までの期間

参照項目：2.7.3.2.2.7.4.1

主要評価項目及び副次評価項目の各複合エンドポイントの構成要素について、事前に規定した組合せでの複合エンドポイントの最初の発現までの期間の解析において、フィネレノンの好ましい効果が示された。

特に、「心血管死」、「腎不全の発症」、「4 週間以上持続する eGFR の 57%以上の低下」及び「腎臓死」からなる複合エンドポイントでは、フィネレノン群のプラセボ群に対する HR は 0.777（両側 95%CI：0.674～0.895、p 値：0.0005）であった。Kaplan-Meier 曲線はフィネレノン群とプラセボ群の曲線が第 6 ヵ月より乖離し、第 24 ヵ月及び第 36 ヵ月の絶対リスク減少率はそれぞれ 2.6%及び 3.7%で、NNT では第 24 ヵ月が 38 例、第 36 ヵ月が 27 例に相当した。

事前に規定した主要評価項目及び副次評価項目の各複合エンドポイントの構成要素のその他の組み合わせ（複合エンドポイントの副構成要素を含む）の詳細については 5.3.5.1.6 PH-39746/Section 9.2.1.4.1 を参照のこと。

2.5.4.4.1.3.2 新たに診断された心房細動又は心房粗動

参照項目：2.7.3.2.2.7.4.2

心房細動又は心房粗動の既往歴がない被験者において、CEC 判定に基づいた新たに診断された心房細動又は心房粗動の発現はフィネレノン群（82／2,593 例、3.2%）がプラセボ群（117／2,620例、4.5%）より少なかった（オッズ比：0.698、両側 95%CI：0.523～0.931）。

2.5.4.4.1.3.3 UACR 及びアルブミン尿

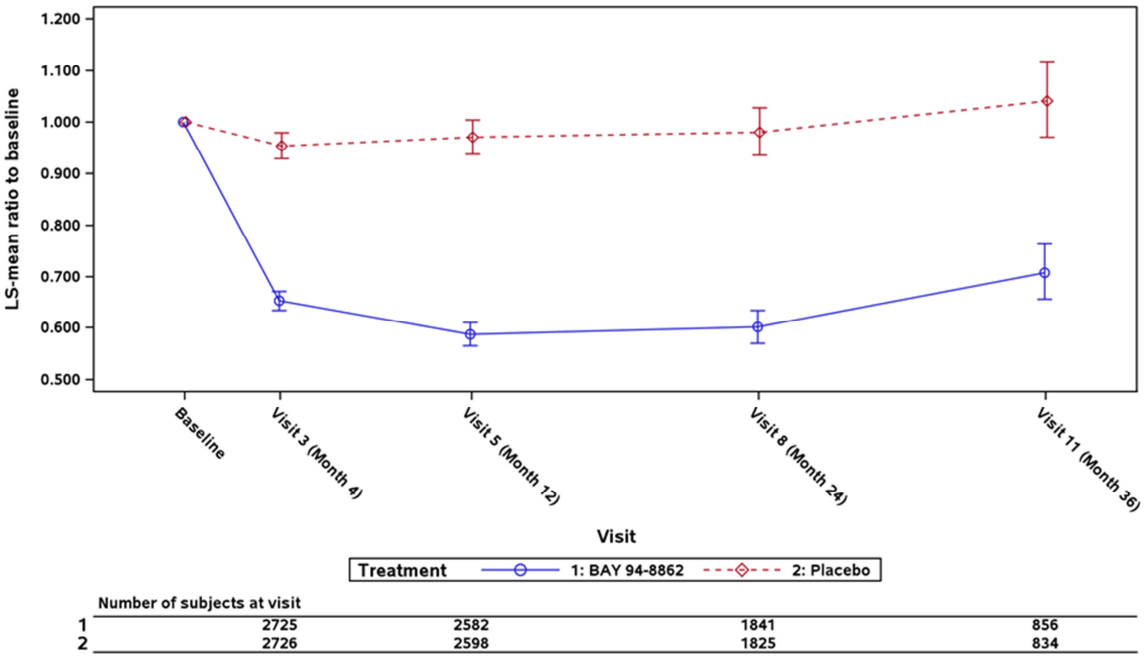
参照項目：2.7.3.2.2.7.4.3

副次評価項目としての UACR の評価（2.5.4.4.1.2.2.3）に加えて、試験期間中の UACR の経時的な変化が事前に規定した探索的評価項目であった。

ベースライン時、UACR は両投与群で同程度であった（幾何平均値はフィネレノン群 798.790mg/g、プラセボ群 814.734mg/g）。

治験薬の投与中であるか否かを問わずすべての被験者の測定値を含み、ランダムにデータが欠測しているという仮定に基づいた混合モデル解析から得られた UACR のベースライン値に対する比の LSMean は、第 4 ヵ月までの UACR の変化で明らかになったフィネレノンの治療効果（2.5.4.4.1.2.2.3）が試験期間を通して持続することが示された。プラセボ群に対するフィネレノン群の比（LSMean）は 0.683 を超えなかった（図 2.5.4-6、表 2.5.4-4）。

図 2.5.4-6　来院ごとの UACR のベースライン値に対する比（LSMean 及び両側 95%CI）の推移（試験 16244：FAS）



Values after the onset date of ESRD are excluded from this analysis.
FAS = full analysis set, LS means = least squares means, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio
Source: PH-39746/Figure 14.2.3.3/1

表 2.5.4-4　混合モデル解析における UACR のベースライン値に対する比（試験 16244：FAS）

Visit / month	Treatment	N	LS means ratio to baseline	95% CI of ratio to baseline	LS means ratio finerenone/ placebo	95% CI of ratio finerenone/ placebo	p-value of treatment group comparison
Visit 3 / Month 4	Finerenone	2725	0.653	[0.634 , 0.671]	0.683	[0.657 , 0.710]	<.0001
	Placebo	2726	0.953	[0.928 , 0.979]			
Visit 5 / Month 12	Finerenone	2582	0.587	[0.565 , 0.610]	0.603	[0.573 , 0.635]	<.0001
	Placebo	2598	0.970	[0.937 , 1.004]			
Visit 8 / Month 24	Finerenone	1841	0.601	[0.570 , 0.634]	0.611	[0.569 , 0.656]	<.0001
	Placebo	1825	0.980	[0.935 , 1.027]			
Visit 11/ Month 36	Finerenone	856	0.707	[0.656 , 0.763]	0.681	[0.614 , 0.755]	<.0001
	Placebo	834	1.041	[0.970 , 1.118]			
p-value for main factors [a]			<.0001, <.0001, <.0001, 0.0483, <.0001, 0.0046				
p-value for interaction [b]			<.0001, <.0001				

Values after the onset date of ESRD are excluded from this analysis.
a F-test of equal means between the factor levels: treatment group, region, eGFR category at screening, type of albuminuria at screening, time, log-transformed baseline value nested within type of albuminuria at screening.
b F-test of significant interaction between treatment and time and of significant interaction between log-transformed baseline value and time.
CI=Confidence intervals, eGFR=estimated glomerular filtration rate, ESRD=end-stage renal disease, FAS=full analysis set, LS means=Least squares means, N=number of subjects, UACR=urinary albumin-to-creatinine ratio
Source: PH-39746/Table 14.2.3.3/5

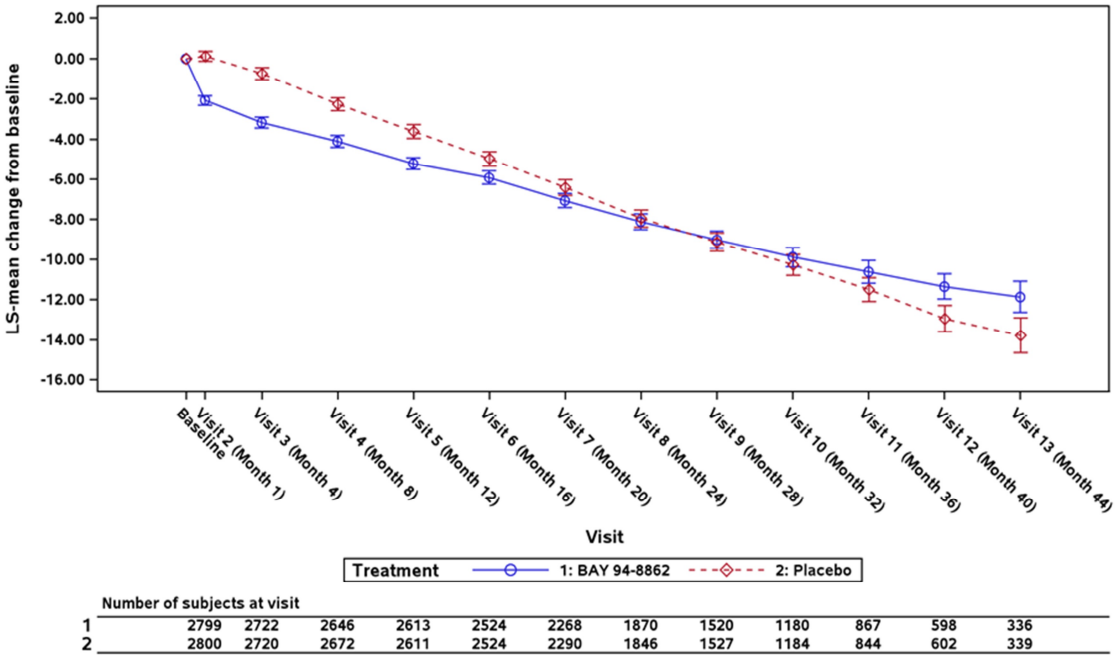
2.5.4.4.1.3.4　　ベースラインからの eGFR の変化

参照項目：2.7.3.2.2.7.4.4

事前に規定した eGFR の評価は来院ごとの解析及び eGFR の相対的低下の各カテゴリー（ベースラインから 57%以上低下など）における被験者の割合（2.5.5.3.2.2.1）とした。

フィネレノン群ではプラセボ群と比較して投与開始初期では eGFR の低下が認められ、eGFR の第 4 ヵ月におけるベースラインからの変化量のプラセボ群とフィネレノン群の差（フィネレノン群－プラセボ群）の LSMean は－2.38mL/min/1.73m^2 であった。その後、フィネレノン群の eGFR の低下はプラセボ群と比較して開始時よりも緩やかになった（図 2.5.4-7）。初期の eGFR の低下はフィネレノンの作用機序に基づいて予期されたものであり、試験 16243 で認められた eGFR の低下と一貫しており、試験 16243 において eGFR の低下は治験薬投与中止後可逆的であった（2.7.4.3.2.4.2）。

図 2.5.4-7　来院ごとの eGFR のベースライン値からの変化量（mL/min/1.73m^2）（LSMean 及び両側 95%CI）の推移（試験 16244：FAS）



Depiction based on mixed model analysis. Values after the onset date of ESRD are excluded from this analysis.
CI = Confidence intervals, eGFR = estimated glomerular filtration rate, ESRD = end-stage renal disease, FAS = full analysis set, LS means = Least squares means
Source: PH-39746/Figure 14.2.3.4/1

第 4 ヵ月から治験薬の投与中止時又は EOS 来院時までの慢性期における eGFR の低下の傾きについての ANCOVA を用いた解析でも経時的な eGFR の低下がフィネレノン群でより緩やかであることが示された。1 年あたりの eGFR の低下のフィネレノン群とプラセボ群の差（フィネレノン群－プラセボ群）の LSMean は 1.310mL/min/1.73m^2（両側 95%CI：0.884～1.735）であった。これ

らの結果は主要評価項目及び副次腎複合エンドポイントの結果を更に裏付け、フィネレノン投与による CKD 進展抑制を示すものである。

両投与群間の更なる解析において、FAS における初期（ベースラインから第 4 ヵ月）の eGFR の傾きとそれ以降（第 4 ヵ月から治験薬投与中止時来院又は EOS 来院）の eGFR の傾きは負の相関であり、ピアソン回帰係数は－0.227（両側 95%CI：－0.255～－0.198）でより大きな初期の eGFR の低下の相関とその後の緩徐な eGFR の低下が裏付けられた（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 9.2.1.4.4.2）。腎臓機能悪化の観点での eGFR の変化についての詳細な検討は 2.5.5.3.2.2.2 を参照のこと。

2.5.4.4.1.3.5 HRQoL（健康関連 QOL）

参照項目：2.7.3.2.2.7.4.5

HRQoL は、すべての被験者が自身で回答した Kidney Disease Quality of Life（KDQOL）-36 及び EuroQol Group 5-dimension, 5-level（EQ-5D-5L）質問票を用いて評価した。KDQOL-36 質問票では、精神的側面の QOL サマリースコアを除いたすべてにおいてフィネレノンが好ましい肯定的な傾向が認められた。ESRD の被験者の評価では、身体的側面の QOL サマリースコア、腎疾患による負担、腎疾患特異的尺度の症状、腎疾患の日常生活への影響においてフィネレノンが好ましい肯定的な傾向が認められた。フィネレノンが好ましい傾向は EuroQol Group 5-dimension, visual analogue scale（EQ-5D-VAS）の結果及び EQ-5D-5L 質問票のサマリースコアでも認められた。

2.5.4.4.1.4 有効性の部分集団解析

参照項目：2.7.3.2.2.7.5

人口統計学的特性、ベースライン特性及びベースライン時に使用されていた併用薬について多数の部分集団解析を実施し有効性評価項目に対するそれらの影響について検討した。主要評価項目及び副次評価項目の部分集団解析はおおむね評価した部分集団間で結果が一貫しており、プラセボと比較してフィネレノン投与のベネフィットを示した。年齢、重要な併用薬、ベースライン時の血清カリウム値、HbA1c、SBP、並びに主要及び副次評価項目の二つ以上の有効性評価項目において交互作用の p 値が 0.05 未満であったことにより治療効果の不均一性の可能性が示唆された因子から以下のことが認められた。

- 年齢別の部分集団には 75 歳以上の被験者が約 15%（フィネレノン群 431 例、プラセボ群 464 例）含まれ、主要及び副次評価項目において、年齢が上昇してもフィネレノンの治療効果は維持されることが示された（5.3.5.1.6 PH-39746/Figure 14.2.4/2、14.2.4/6、14.2.4/12、14.2.4/16、14.2.4/22、14.2.4/26、14.2.4/32、14.2.4/36、14.2.4/42、14.2.4/46、14.2.4/52、14.2.4/56）。
- ベースライン時に SGLT2 阻害薬を使用していた部分集団と SGLT2 阻害薬を使用していなかった部分集団では、プラセボ群と比べたフィネレノン群での第 4 ヵ月における UACR の低下は一貫していた。ベースライン時にグルカゴン様ペプチドー1（GLP-1）受容体作動薬の使用の有無別の部分集団においても同様の結果であった。アルブミン尿を減少させることが知られているこれらの薬剤を使用している被験者においてフィネレノンの UACR の低下に対する効果が上乗せされたことが示唆された（図 2.7.3.2-27）。被験者数の少ない部分集団の評価においては、第 4 ヵ月の UACR の変化はイベント発現までの期間を評価する他のエンドポイントと比較して検出力が高く、より評価しやすく意味があると考えられる。SGLT2 阻害薬又は GLP-1 受容体作動薬を使用していた部分集団の被験者数は少なく、このような小さな部分集団では有効性評価項目のイベント発現数が少ないため、CI の幅が広いことから明らかなよ

うに、部分集団のイベント発現までの時間を有効性評価項目とした解析から意味のある結論を導くことは困難である。

- ベースライン時の血清カリウム値別の部分集団において、一貫した効果が認められた。ベースライン時の血清カリウム値が 4.8mmol/L 未満及び 4.8mmol/L 以上 5mmol/L 以下の部分集団において、主要腎複合エンドポイント（HR はそれぞれ 0.82 及び 0.80）、主な心血管複合エンドポイント（0.87 及び 0.81）及び副次腎複合エンドポイント（0.75 及び 0.62）で一貫してフィネレノンの好ましい治療効果が認められた（5.3.5.1.6 PH-39746/Figure 14.2.4/5、14.2.4/15、14.2.4/45）。ベースライン時の HbA1c 別及び SBP 別の部分集団においても同様に、一貫してフィネレノンの好ましい治療効果が認められた（5.3.5.1.6 PH-39746/Figure 14.2.4/3、14.2.4/4、14.2.4/13、14.2.4/14、14.2.4/43、14.2.4/44）。
- 心血管系疾患の既往歴の有無別部分集団において、主要評価項目の腎複合エンドポイント（HR はそれぞれ 0.70 及び 0.94）、並びにすべての原因による死亡（0.74 及び 1.18）について交互作用の p 値がいずれも 0.05 未満であり、フィネレノンによる治療効果の差が示唆された。主要腎複合エンドポイントにおいて、心血管系疾患の既往歴のない部分集団（HR：0.94）と比較して心血管系疾患の既往歴のある部分集団（HR：0.70）でフィネレノンの治療効果が大きかった。副次腎複合エンドポイントについて、心血管系の既往歴のある部分集団での治療効果は大きく、HR は心血管系の既往歴がない部分集団（0.87）より心血管系の既往歴のある部分集団（0.64）が低かった（5.3.5.1.6 PH-39746/Figure 14.2.4/2、14.2.4/12、14.2.4/22、14.2.4/32、14.2.4/42、14.2.4/52）。心血管系疾患の既往歴の有無に依存せず、主な副次評価項目の心血管複合エンドポイント（交互作用の p 値：0.8535）及びベースラインから第 4 ヵ月までの UACR の変化（交互作用の p 値：0.2237）で、フィネレノンの頑健な治療効果が認められ、主要評価項目及び副次評価項目の心血管系イベントを予防するフィネレノンの一貫した効果が示唆された。心血管系疾患の既往歴の有無によるフィネレノンの治療効果の不均一性はすべての評価項目間で一貫して認められるものではなかった。
- 体格指数（BMI）区分別（30kg/m^2 未満及び 30kg/m^2 以上）の部分集団の両方において、主要評価項目の腎複合エンドポイント（HR:それぞれ 0.68 及び 0.98）及び副次腎複合エンドポイント（HR:それぞれ 0.63 及び 0.91）において交互作用の p 値が 0.05 未満であったことからフィネレノンの治療効果の差が示唆された（5.3.5.1.6 PH-39746/Figure 14.2.4/4、14.2.4/6、14.2.4/14、14.2.4/16、14.2.4/24、14.2.4/26、14.2.4/34、14.2.4/36、14.2.4/44、14.2.4/46、14.2.4/54、14.2.4/56）。その他の副次評価項目については、BMI の区分によって顕著な差は認められなかった（交互作用の p 値は 0.4051 以上）。BMI によるフィネレノンの治療効果の違いはすべての評価項目で一貫して認められるものではなかった。試験 16244 の母集団薬物動態解析では、体重はフィネレノンの曝露量についての臨床的に意味のある共変量ではなかった。

事後解析として実施した CKD の重症度分類別の 40%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）、及び心血管複合エンドポイント（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）の発現を表 2.5.4-5 及び表 2.5.4-6 に示す。G3bA2 での腎複合エンドポイントの発現を除き、他のすべてのカテゴリー集団においてフィネレノン群でのイベント発現率はプラセボ群と同様又は低値であった。フィネレノン群でプラセボ群より発現率の高かった区分は、発現例数及び被験者数が限られていた（発現例数が一桁）。

表 2.5.4-5 CKD の重症度分類（CKD 診療ガイドライン 2013）別の 40%腎複合エンドポイントのイベント発現率（試験 16244、FAS）

原疾患	蛋白尿区分			A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量（mg/日） 尿アルブミン/Cr 比（mg/gCr）			正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30 未満	30～299	300 以上
高血圧腎炎 多発性嚢胞腎移植腎 不明 その他	尿蛋白定量（g/日） 尿蛋白/Cr 比（g/gCr）			正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分（mL/分/1.73m²）	G1	正常又は高値	≧90	フィネレノン 該当データなし プラセボ 329.1/100 人・年 （100%、1/1） HR:算出不能	該当データなし	フィネレノン 0/100 人・年 （0%、0/5） プラセボ 0/100 人・年 （0%、0/5） HR:算出不能
	G2	正常又は軽度低下	60～89	フィネレノン 0/100 人・年 （0%、0/1） プラセボ 該当データなし HR:算出不能	フィネレノン 2.51/100 人・年 （6.9%、2/29） プラセボ 2.77/100 人・年 （6.9%、2/29） HR:0.612 （CI:0.015～24.612）	フィネレノン 7.42/100 人・年 （18.0%、51/283） プラセボ 9.04/100 人・年 （22.1%、67/303） HR:0.801 （CI:0.550～1.166）
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	フィネレノン 0/100 人・年 （0%、0/6） プラセボ 15.94/100 人・年 （25.0%、1/4） HR:算出不能	フィネレノン 1.71/100 人・年 （4.9%、7/143） プラセボ 2.37/100 人・年 （6.7%、8/120） HR:0.790 （CI:0.276～2.261）	フィネレノン 6.94/100 人・年 （15.9%、131/822） プラセボ 8.64/100 人・年 （19.8%、159/804） HR:0.788 （CI:0.623～0.996）
	G3b	中等度～高度低下	30～44	フィネレノン 0/100 人・年 （0%、0/3） プラセボ 0/100 人・年 （0%、0/5） HR:算出不能	フィネレノン 2.27/100 人・年 （6.4%、9/140） プラセボ 1.59/100 人・年 （4.6%、7/152） HR:1.318 （CI:0.451～3.854）	フィネレノン 8.86/100 人・年 （20.0%、211/1057） プラセボ 10.72/100 人・年 （23.9%、254/1063） HR:0.808 （CI:0.673～0.971）
	G4	高度低下	15～29	フィネレノン 0/100 人・年 （0%、0/1） プラセボ 0/100 人・年 （0%、0/2） HR:算出不能	フィネレノン 0.89/100 人・年 （2.6%、1/38） プラセボ 3.08/100 人・年 （8.8%、3/34） HR:1.414 （CI:0.085～23.573）	フィネレノン 14.42/100 人・年 （30.4%、92/303） プラセボ 14.67/100 人・年 （30.8%、98/318） HR:0.962 （CI:0.721～1.283）
	G5	末期腎不全（ESKD）	＜15	該当データなし	該当データなし	該当データなし

イベント発現率［/100 人・年］〔発現割合（%）、発現例数/解析対象被験者数〕
HR：ハザード比、CI：95%信頼区間

表 2.5.4-6 CKD の重症度分類（CKD 診療ガイドライン 2013）別の心血管複合エンドポイントのイベント発現率（試験 16244、FAS）

原疾患	蛋白尿区分			A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量（mg/日） 尿アルブミン/Cr 比（mg/gCr）			正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30 未満	30～299	300 以上
高血圧腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他	尿蛋白定量（g/日） 尿蛋白/Cr 比（g/gCr）			正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分（mL/分/1.73m²）	G1	正常又は高値	≧90	フィネレノン 該当データなし プラセボ 0/100 人・年 （0%、0/1） HR:算出不能	該当データなし	フィネレノン 0/100 人・年 （0%、0/5） プラセボ 6.84/100 人・年 （20.0%、1/5） HR:算出不能
	G2	正常又は 軽度低下	60～89	フィネレノン 0/100 人・年 （0%、0/1） プラセボ 該当データなし HR:算出不能	フィネレノン 1.25/100 人・年 （3.4%、1/29） プラセボ 3.74/100 人・年 （10.3%、3/29） HR:0.664 （CI:0.058～7.602）	フィネレノン 5.22/100 人・年 （13.8%、39/283） プラセボ 5.89/100 人・年 （15.5%、47/303） HR:0.896 （CI:0.585～1.373）
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	フィネレノン 0/100 人・年 （0%、0/6） プラセボ 0/100 人・年 （0%、0/4） HR:算出不能	フィネレノン 3.04/100 人・年 （9.1%、13/143） プラセボ 4.61/100 人・年 （13.3%、16/120） HR:0.575 （CI:0.274～1.208）	フィネレノン 4.51/100 人・年 （11.3%、93/822） プラセボ 5.65/100 人・年 （13.7%、110/804） HR:0.825 （CI:0.624～1.090）
	G3b	中等度～高度低下	30～44	フィネレノン 0/100 人・年 （0%、0/3） プラセボ 15.12/100 人・年 （40.0%、2/5） HR:算出不能	フィネレノン 3.70/100 人・年 （10.7%、15/140） プラセボ 3.86/100 人・年 （11.2%、17/152） HR:0.884 （CI:0.429～1.824）	フィネレノン 5.85/100 人・年 （14.3%、151/1057） プラセボ 6.02/100 人・年 （14.6%、155/1063） HR:0.961 （CI:0.768～1.204）
	G4	高度低下	15～29	フィネレノン 0/100 人・年 （0%、0/1） プラセボ 0/100 人・年 （0%、0/2） HR:算出不能	フィネレノン 4.60/100 人・年 （13.2%、5/38） プラセボ 5.19/100 人・年 （14.7%、5/34） HR:0.759 （CI:0.198～2.910）	フィネレノン 6.77/100 人・年 （16.2%、49/303） プラセボ 8.47/100 人・年 （20.1%、64/318） HR:0.770 （CI:0.529～1.120）
	G5	末期腎不全 （ESKD）	＜15	該当データなし	該当データなし	該当データなし

イベント発現率［/100 人・年］〔発現割合（%）、発現例数/解析対象被験者数〕
HR：ハザード比、CI：95%信頼区間

結論として、評価した部分集団でのフィネレノン投与のベネフィットが確認された。被験者数の少ない部分集団での偏った結果は主要評価項目及び副次評価項目間で一貫して認められたものではなく、これらの集団における違いを示していると判断できない。心血管系の既往歴のない被験者及び肥満の被験者におけるフィネレノンの治療効果減弱についての生物学的な妥当性の低さを考え合わせると、偶発的な結果である可能性を除外することはできない。

2.5.4.4.1.5　日本人集団の結果

2.5.4.4.1.5.1　試験対象集団

参照項目：2.7.3.2.2.4

日本人被験者は 691 例が組入れられた。このうち、415 例が無作為割付けされ、208 例がフィネレノン群、207 例がプラセボ群であった。GCP 違反のためにすべての解析から除外された被験者はいなかったため、FAS も同数であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.1/5）。治験薬投与を受けなかった被験者は安全性解析対象集団（SAF）から除外されたため、SAF は 413 例（フィネレノン群 208 例及びプラセボ群 205 例）であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.1/4）。PPS には、フィネレノン群 193 例及びプラセボ群 194 例が含まれた。

FAS において、77.6%が男性であった。年齢の平均値（SD）は 65.78（9.71）歳で、65 歳以上 74 歳以下が最も多く 43.1%、次いで 45 歳以上 64 歳以下が 34.9%、75 歳以上が 19.0%、18 歳以上 44 歳以下が 2.9%であり、全体集団と同様の傾向がみられた。BMI の平均値（SD）は 26.20（4.02）kg/m^2 であった。BMI が $20kg/m^2$ 以上 $25kg/m^2$ 未満は 39.3%、$25kg/m^2$ 以上 $30kg/m^2$ 未満は 44.1%、$30kg/m^2$ 以上 $35kg/m^2$ 未満は 11.6%、$35kg/m^2$ 以上は 2.7%であり、全体集団と比較して日本人集団では低い傾向がみられた（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.2/1）。

ベースライン時の eGFR の平均値（SD）は 43.26（11.54）$mL/min/1.73m^2$ であった。eGFR のカテゴリー別では、$25mL/min/1.73m^2$ 以上 $45mL/min/1.73m^2$ 未満 53.5%、$45mL/min/1.73m^2$ 以上 $60mL/min/1.73m^2$ 未満が 34.9%、及び $60mL/min/1.73m^2$ 以上が 9.6%であった。ベースライン時に eGFR が $25mL/min/1.73m^2$ 未満であった被験者は 8 例（1.9%）で、フィネレノン群で 3 例及びプラセボ群で 5 例であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.4/1）。

ベースライン時の UACR の中央値は 728.42mg/g であった。カテゴリー別では、大部分の被験者（87.7%）が顕性アルブミン尿（UACR 300mg/g 以上）であった。ベースライン時に正常アルブミン尿（UACR 30mg/g 未満）であった被験者はいなかった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.4/1）。

ベースライン時の血清カリウム値の平均値（SD）は 4.33（0.36）mmol/L で、4.5mmol/L 超が 26.0%であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.4/1）。

ベースライン時において 33.0%に心血管系疾患の既往があった。糖尿病の罹病期間の平均値（SD）は 16.07（8.71）年、HbA1c の平均値（SD）は 7.28（1.02）%であった。97.6%がベースライン時に糖尿病治療薬が使用されており、ジペプチジルペプチダーゼ－4（DPP-4）阻害薬が最も多く（63.4%）、次いでインスリン又はインスリンアナログ（42.7%）であった。ベースライン時に糖尿病治療薬以外で使用割合の多かった薬剤は、RAS 阻害薬（ARB：92.0%、ACEI：8.0%）及びスタチン（64.3%）であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.4/1）。

日本人集団と全体集団の人口統計学的データ及びその他のベースライン特性は、BMI で低い傾向がみられたこと、UACR の中央値で低い傾向がみられたこと、心血管系疾患の既往が少ない傾向にあったこと並びにベースライン時において使用されていたいくつかの糖尿病治療薬の使用割合に違いはあったが、おおむね一致していた。

2.5.4.4.1.5.2 有効性の結果

2.5.4.4.1.5.2.1 主要評価項目

参照項目：2.7.3.2.2.7.2

日本人集団において、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 CEC 判定に基づく最初の発現は、フィネレノン群 42 例（20.2%）、プラセボ群 44 例（21.3%）に認められた。腎複合エンドポイントの発現率（100 人・年あたり）は、フィネレノン群では 7.39 であり、プラセボ群の 7.87 と比較して低かった。フィネレノン群のプラセボ群に対する HR は 0.911（両側 95% CI：0.596～1.392）であり、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低減した（表 2.5.4-7）。日本人集団における腎複合エンドポイントについては、全体集団とおおむね一致していた。

腎複合エンドポイントの構成要素について、「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」の HR は 0.933 であり、腎複合エンドポイントの HR と一貫していた。「腎不全の発症」における HR は 1.349 であり、1 を超えたものの、信頼区間は広かった。「腎臓死」は認められなかった。

表 2.5.4-7 CEC 判定に基づく主要腎複合エンドポイント及びその内訳（試験 16244：日本人集団の FAS）

	Finerenone N = 208 n (%)	Placebo N = 207 n (%)	Finerenone n/100 p-yrs (95% CI)	Placebo n/100 p-yrs (95% CI)	HR (95% CI)
Number of subjects with a renal composite endpoint	42 (20.2%)	44 (21.3%)	7.39 (5.33;9.79)	7.87 (5.72;10.4)	0.911 (0.596; 1.392)
Components:					
Kidney failure	21 (10.1%)	15 (7.2%)	3.54 (2.19;5.21)	2.56 (1.43;4.01)	1.349 (0.695; 2.617)
ESRD	9 (4.3%)	4 (1.9%)	1.42 (0.65;2.48)	0.64 (0.18;1.41)	2.186 (0.673; 7.101)
Sustained decrease in eGFR to <15 mL/min/1.73m^2	20 (9.6%)	14 (6.8%)	3.37 (2.06;5.00)	2.39 (1.31;3.79)	1.377 (0.695; 2.726)
Sustained decrease in eGFR ≥40% (relative to baseline)	42 (20.2%)	43 (20.8%)	7.39 (5.33;9.79)	7.69 (5.56;10.2)	0.933 (0.609; 1.429)
Renal death	0	0	--	--	--

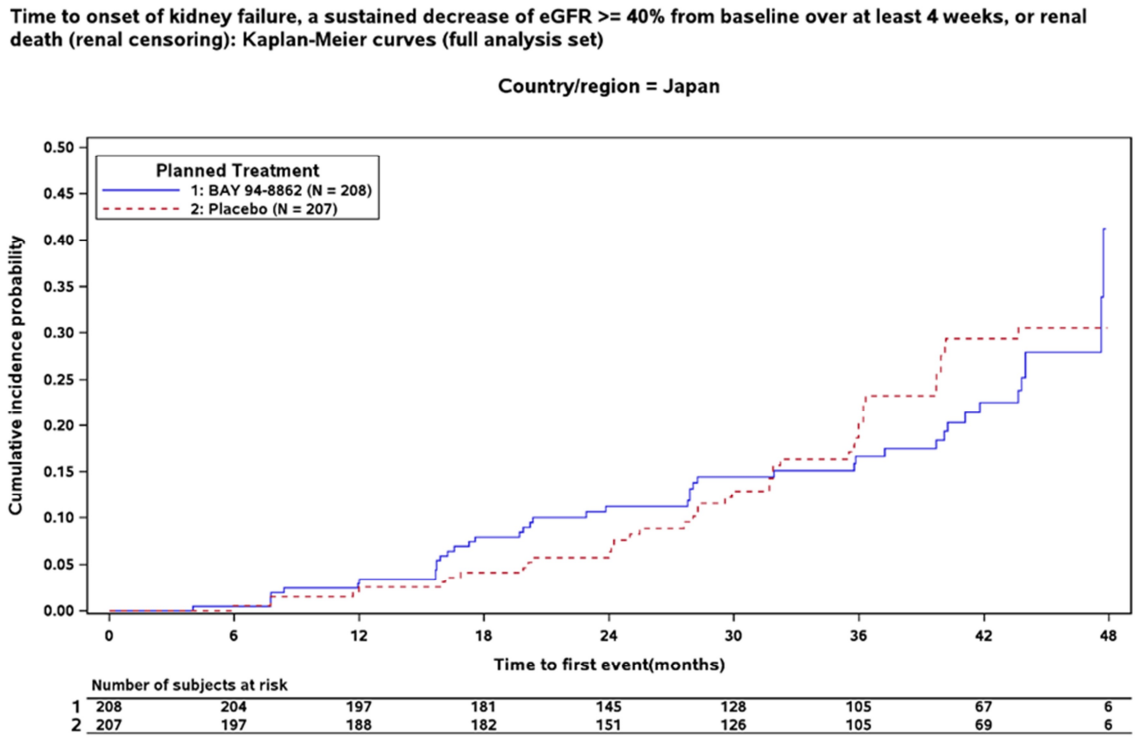
Events were adjudicated by an independent adjudication committee and considered from randomization up until the end-of-study visit. Events based on a sustained decrease in eGFR are considered from randomization up until 5 months after the last eGFR was recorded at a clinic visit. For composite outcomes and each component, the first event after randomization is considered. Subsequent events of the same type are not shown.

The incidence rate is estimated as the number of subjects with incidence events divided by the cumulative at-risk time in the reference population, where a subject was no longer at risk once an incident event occurred. Incidence rates, HRs and p-values were only calculated for pre-defined efficacy endpoints.

CI = confidence interval, eGFR = estimated glomerular filtration rate, ESRD = end-stage renal disease, FAS = full analysis set, HR = hazard ratio for the comparison of finerenone versus placebo, N = number of subjects, n = number of subjects with event, n/100 p-yrs = incidence rate, p-yrs = patient years, renal composite endpoint = onset of kidney failure, sustained decrease of eGFR ≥40% from baseline over at least 4 weeks, or renal death

Source: PH-39746_J add1/Table 14.2.1/1, 14.2.1/7, 14.2.3.1/18～21

図 2.5.4-8　主要腎複合エンドポイントの最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 16244：日本人集団の FAS）



eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, renal composite endpoint = kidney failure, sustained decrease of eGFR ≥40% from baseline over at least 4 weeks, or renal death, N = number of subjects
Source: PH-39746_J add1/Figure 14.2.1/1

2.5.4.4.1.5.2.2　副次評価項目

2.5.4.4.1.5.2.2.1　主な心血管複合エンドポイント

参照項目：2.7.3.2.2.7.3.1

日本人集団において主な心血管複合エンドポイントは、フィネレノン群 15 例（7.2%）、プラセボ群 13 例（6.3%）に認められた（表 2.5.4-8）。心血管複合エンドポイントの発現率（100 人・年あたり）は、フィネレノン群では 2.40 であり、プラセボ群の 2.13 と比較して高かったが、両投与群とも全体集団と比較して低かった。プラセボ群と比較したときのフィネレノン群の HR は 1.116（両側 95%CI：0.531～2.347）であり、点推定値がわずかに 1 を超え、また信頼区間は広かった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.2.1/8）。両投与群の Kaplan-Meier 曲線で一貫した経時的な傾向はみられなかった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Figure 14.2.2.1/1）。

心血管複合エンドポイントの各構成要素において、「心血管死」（HR：0.735、両側 95%CI：0.164～3.286）及び「非致死的心筋梗塞」（HR：0.310、両側 95%CI：0.032～2.977）では HR が 1 を下回っていた（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/ Table 14.2.3.1/23、14.2.3.1/28）。「非致死的脳卒中」及び「心不全による入院」においては HR が 1 を上回っていた。「非致死的脳卒中」の発現例数（発現割合）及び発現率（100 人・年あたり）は両投与群で同様に低かった〔フィネレノン群：7 例（3.4%）、1.11、プラセボ群：5 例（2.4%）、0.81〕（表 2.5.4-8）。

表 2.5.4-8 CEC 判定に基づく主な心血管複合エンドポイント及びその内訳（試験 16244：日本人集団の FAS）

	Finerenone N=208	Placebo N=207	Finerenone	Placebo	HR
	n (%)		n/100 p-yrs (95% CI)		(95% CI)
CV composite	15 (7.2%)	13 (6.3%)	2.40 (1.34;3.76)	2.13 (1.13;3.43)	1.116 (0.531; 2.347)
Components:					
CV death	3 (1.4%)	4 (1.9%)	0.46 (0.10;1.12)	0.64 (0.17;1.41)	0.735 (0.164; 3.286)
Non-fatal MI	1 (0.5%)	3 (1.4%)	0.16 (0.00;0.57)	0.48 (0.10;1.17)	0.310 (0.032; 2.977)
Non-fatal stroke	7 (3.4%)	5 (2.4%)	1.11 (0.44;2.06)	0.81 (0.26;1.66)	1.339 (0.425; 4.223)
Hospitalization due to heart failure	5 (2.4%)	1 (0.5%)	0.78 (0.25;1.60)	0.16 (0.00;0.59)	4.827 (0.564; 41.316)

Events were adjudicated by an independent adjudication committee and considered from randomization up until the end-of-study visit. For composite outcomes and each component, the first event after randomization is considered. Subsequent events of the same type are not shown.

The incidence rate is estimated as the number of subjects with incidence events divided by the cumulative at-risk time in the reference population, where a subject was no longer at risk once an incident event occurred.

CI = confidence interval, CV = cardiovascular, CV composite endpoint = CV death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or hospitalization for heart failure, FAS = full analysis set, HR = hazard ratio for the comparison of finerenone versus placebo, MI = myocardial infarction, N = number of subjects, n = number of subjects with event, n/100 p-yrs = incidence rate, p-yrs = patient years

Source: PH-39746_J add1/Table 14.2.2.1/1, 14.2.2.1/8, 14.2.3.1/23, 14.2.3.1/26～28

2.5.4.4.1.5.2.2.2 その他の副次評価項目

すべての原因による死亡

参照項目：2.7.3.2.2.7.3.2

日本人集団においてフィネレノン群で 5 例（2.4%）、プラセボ群で 16 例（7.7%）に死亡が認められ、その発現率（100 人・年あたり）は、フィネレノン群で 0.77、プラセボ群で 2.57 であった。すべての原因による死亡において、フィネレノン群のプラセボ群に対する HR は 0.298（両側 95%CI：0.109～0.814）であり、日本人集団においても全体集団と同様にプラセボ群と比較してフィネレノン群でリスクは低い傾向がみられた（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.2.2/1, 14.2.2.2/6, 14.2.3.1/23, 14.2.3.1/24）。

両投与群の Kaplan-Meier 曲線は、治験薬の投与開始直後から乖離しており、その後も一貫していた（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Figure 14.2.2.2/1）。

すべての原因による入院

参照項目：2.7.3.2.2.7.3.3

日本人集団におけるフィネレノン群の 73 例（35.1%）及びプラセボ群の 96 例（46.4%）は、何らかの理由により入院した（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.2.3/1）。すべての原因

による入院の発現率（100 人・年あたり）は、フィネレノン群 14.03 及びプラセボ群 21.19 であった。フィネレノン群のプラセボ群に対する HR は 0.664（両側 95%CI：0.490～0.900）であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.2.3/7）。

両投与群の Kaplan-Meier 曲線は、治験薬の投与開始直後から乖離しており、その後も一貫していた（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Figure 14.2.2.3/1）。

ベースラインから第 4 ヵ月までの UACR の変化

参照項目：2.7.3.2.2.7.3.4

日本人集団における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 UACR が大幅に低下した。第 4 ヵ月におけるベースラインに対する比の幾何平均値（幾何 SD）は、フィネレノン群で 0.644（1.910）、プラセボ群で 0.942（1.736）であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.2.4/1）。

ベースラインから第 4 ヵ月までの UACR の変化について、探索的に実施した ANCOVA によるフィネレノン群とプラセボ群との比較の結果、LSMean（両側 95%CI）は、0.683（0.608～0.768）であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.2.4/2）。

副次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 57%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死

参照項目：2.7.3.2.2.7.3.5

日本人集団における副次腎複合エンドポイントは、フィネレノン群 23 例（11.1%）及びプラセボ群 24 例（11.6%）に認められ、その発現率（100 人・年あたり）は、フィネレノン群で 3.91、プラセボ群で 4.14 であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.2.5/1）。副次腎複合エンドポイントにおいて、フィネレノン群のプラセボ群に対する HR は 0.982（両側 95% CI：0.550～1.750）であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.2.5/7）。

2.5.4.4.1.5.2.3　探索的評価項目

参照項目：2.7.3.2.2.7.4

日本人集団における複合エンドポイント（心血管死、腎不全、4 週間以上持続する eGFR の 57%以上の持続的な低下、腎臓死）の発現までの期間について、両投与群で比較したときの HR は 0.958（両側 95％CI：0.553～1.660）であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.3.1/31）。

新たに診断された心房細動又は心房粗動は、プラセボ群〔5／201 例（2.5%）〕と比較してフィネレノン群〔2／196 例（1.0%）〕で少なかった（オッズ比：0.400）（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.3.2/1、14.2.3.2/4）。日本人集団において新たに診断された心房細動又は心房粗動は、全体集団と同様の傾向がみられた。

ベースラインにおける UACR の幾何平均値は、両投与群で同程度であった（フィネレノン群 757.442mg/g、プラセボ群 742.983mg/g）（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.3.3/1）。ベースライン後においてフィネレノン群では UACR が低下し、来院 14 を除きすべての時点における UACR の幾何平均値は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で低かった。UACR のベースラインに対する比の幾何平均値はすべての時点においてフィネレノン群では 0.794 以下であった（来

院 14 を除く）が、プラセボ群では 0.942 以上であり、フィネレノン群が低かった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.3.3/1）。

ベースライン後の eGFR の低下は、プラセボ群と比較してフィネレノン群の低下が大きい傾向にあった。第 4 ヵ月における両投与群の差（フィネレノン群－プラセボ群）の LSMean は－2.21mL/min/1.73m^2 であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.3.4/5）。その後、プラセボ群と比較してフィネレノン群では eGFR の低下は緩やかになった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Figure 14.2.3.4/1）。

2.5.4.4.2 試験 17530

参照項目：2.7.6.32.2.2

試験 17530 は主要目的を達成し、フィネレノンは主要評価項目の心血管複合エンドポイントにおいてそのリスクを低減し、プラセボに対するフィネレノンの優越性が示された。また、副次評価項目の腎複合エンドポイントについても、統計学的に有意な差は示されなかったものの、プラセボ群に対しフィネレノン群でリスクの低減がみられた。

2.5.4.4.2.1 主要評価項目：心血管複合エンドポイント

参照項目：2.7.6.32.2.2.2

試験 17530 における有効性の主要評価項目である CEC 判定に基づく心血管複合エンドポイント（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）について、フィネレノンの治療効果は HR が 0.87（両側 95%CI：0.76～0.98、p 値：0.0264）で、主要目的達成の基準を満たした（表 2.5.4-9）。

心血管複合エンドポイントの結果の頑健性は tipping point analysis によって確認された。フィネレノンの治療効果は治験薬の最終投与後 30 日を超えてから発現したイベントを除いた on-treatment 解析及び PPS を用いた解析でも確認され、on-treatment 解析での FAS における HR は 0.85（両側 95％CI ：0.73～0.97）、PPS における HR は 0.88（0.76～1.03）であった（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.2.1/11、14.2.6/8）。

FAS における Kaplan-Meier 曲線に示されたとおり、第 6 ヵ月より曲線が乖離し、第 42 ヵ月まで経時的に一貫していた。本試験期間中において、フィネレノン群のリスクはプラセボ群のリスクを一貫して下回っていた（図 2.5.4-4）。第 36 ヵ月及び第 42 ヵ月におけるフィネレノンの絶対リスク減少率はそれぞれ 2.0%及び 2.1%で、心血管複合エンドポイントの NNT では第 36 ヵ月が 51 例、第 42 ヵ月が 47 例に相当した（表 2.7.6.32-5）。

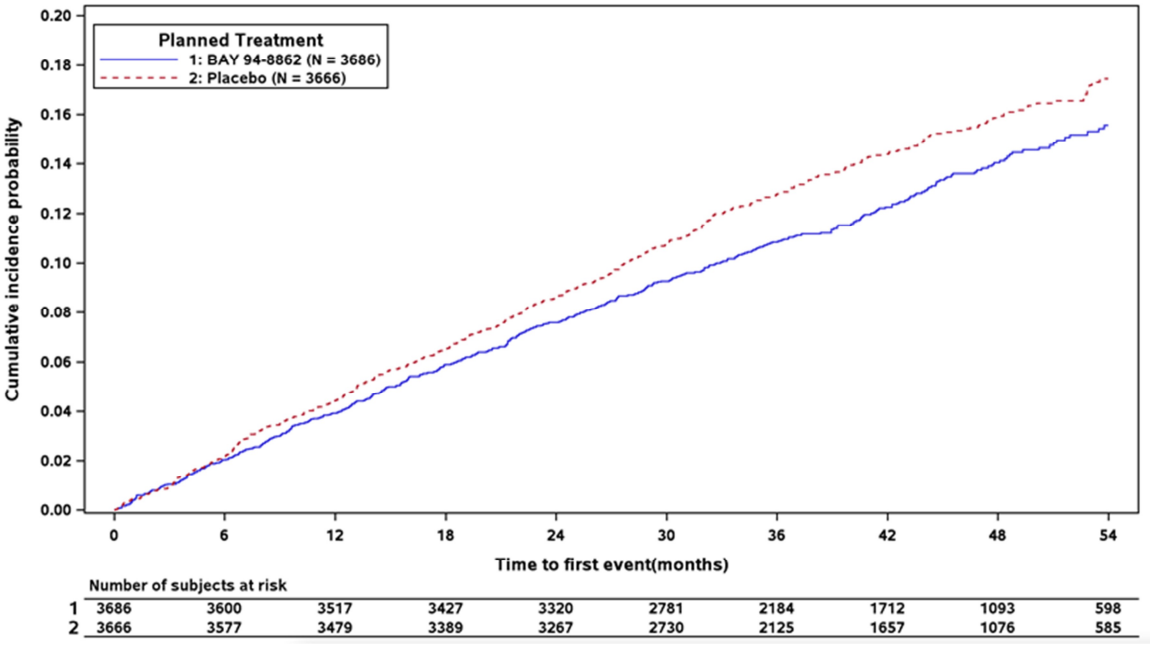
心血管複合エンドポイントの各構成要素については、「心血管死」、「非致死的心筋梗塞」、「非致死的脳卒中」及び「心不全による入院」の HR はそれぞれ 0.90、0.99、0.97 及び 0.71 であり、いずれも 1 を下回っていた（表 2.5.4-9、図 2.5.4-9）。

表 2.5.4-9　CEC 判定に基づく主要心血管複合エンドポイント及びその内訳（試験 17530：FAS）

	Finerenone N = 3686 n (%)	Placebo N = 3666 n (%)	Finerenone n/100 p-yrs (95% CI)	Placebo n/100 p-yrs (95% CI)	HR (95% CI)	p-value
CV composite	**458 (12.4%)**	**519 (14.2%)**	**3.87 (3.52;4.23)**	**4.45 (4.08;4.84)**	**0.87 [0.76; 0.98]**	**0.0264**
Components:						
CV death	194 (5.3%)	214 (5.8%)	1.56 (1.35; 1.79)	1.74 (1.52;1.98)	0.90 [0.74; 1.09]	0.2742
Non-fatal MI	103 (2.8%)	102 (2.8%)	0.85 (0.69; 1.02)	0.85 (0.69;1.02)	0.99 [0.76; 1.31]	0.9628
Non-fatal stroke	108 (2.9%)	111 (3.0%)	0.89 (0.73; 1.06)	0.92 (0.76;1.10)	0.97 [0.74; 1.26]	0.7932
Hospitalization due to heart failure	117 (3.2%)	163 (4.4%)	0.96 (0.80; 1.14)	1.36 (1.16;1.57)	0.71 [0.56; 0.90]	0.0043

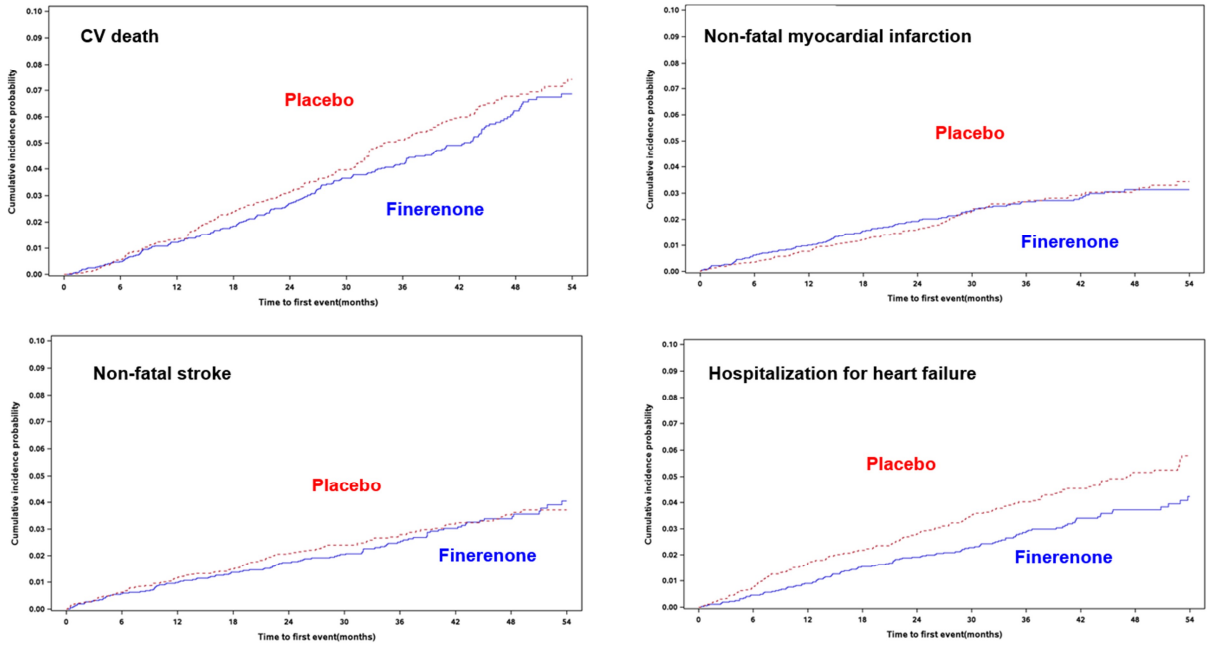
Events were adjudicated by an independent adjudication committee and considered from randomization up until the end-of-study visit. For composite outcomes and each component, the first event after randomization is considered. Subsequent events of the same type are not shown.
The incidence rate is estimated as the number of subjects with incidence events divided by the cumulative at-risk time in the reference population, where a subject was no longer at risk once an incident event occurred.
p-value: two-sided p-value from logrank test, stratified
CI = confidence interval, CV = cardiovascular, CV composite endpoint = CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke, or hospitalization for heart failure, FAS = full analysis set, HR = hazard ratio for the comparison of finerenone versus placebo, MI = myocardial infarction, N = number of subjects, n = number of subjects with event, n/100 p-yrs = incidence rate, p-yrs = patient years
Source: Table 14.2.1/1, Table 14.2.1/8, Table 14.2.3.1/31, Table 14.2.3.1/34 to Table 14.2.3.1/36

図 2.5.4-9　主要心血管複合エンドポイントの最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 17530：FAS）



FAS = full analysis set, N = number of subjects
Source: PH-39747/Figure 14.2.1/1

図 2.5.4-10　主要心血管複合エンドポイントの構成要素（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）の最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 17530：FAS）



CV = cardiovascular, FAS = full analysis set
Source: PH-39747/Figure 14.2.3.1/6、14.2.3.1/9、14.2.3.1/10、14.2.3.1/11

2.5.4.4.2.2　副次評価項目

参照項目：2.7.6.32.2.2.3

2.5.4.4.2.2.1　40%又は 57%腎複合エンドポイント

試験 17530 におけるフィネレノンの治療効果は、40%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 CEC 判定に基づく最初の発現における HR は 0.87（両側 95%CI：0.76～1.01、p 値：0.0689）であり、統計学的に有意でなかった（表 2.5.4-10）。40%腎複合エンドポイントは、フィネレノン群で 350 例（9.5%）、プラセボ群で 395 例（10.8%）に認められた。発現率（100 人・年あたり）は、フィネレノン群で 3.15、プラセボ群で 3.58 であった。

57%腎複合エンドポイントは、フィネレノン群で 108 例（2.9%）、プラセボ群で 139 例（3.8%）に発現した（表 2.5.4-10）。発現率（100 人・年あたり）はそれぞれ 0.95 及び 1.23 であった。57%腎複合エンドポイントについて、フィネレノンとプラセボを比較した結果、HR は 0.77（95%CI：0.60～0.99、p＝0.0406）であった。フィネレノンの治療効果は、40%腎複合エンドポイントでみられた治療効果よりも高かったが、検定は探索的に実施されたものであった。この結果は、本試験の対象集団全体において腎保護が認められることを支持するものである。

「腎臓死」については、発現数が 2 例〔フィネレノン群 0 例、プラセボ群 2 例（0.1%未満）〕では少なすぎて意味のある統計解析ができなかったため、HR 及び p 値は算出しなかった。腎イベント数が少ないにもかかわらず、「腎不全の発症」の構成要素である「ESRD」において良

い結果が見られた(HR：0.64）。「eGFR の 15mL/min/1.73m^2 未満の持続的な低下」での HR が 0.71 であったことと合わせると、「腎不全の発症」に対する効果は良好であった（HR：0.72）。

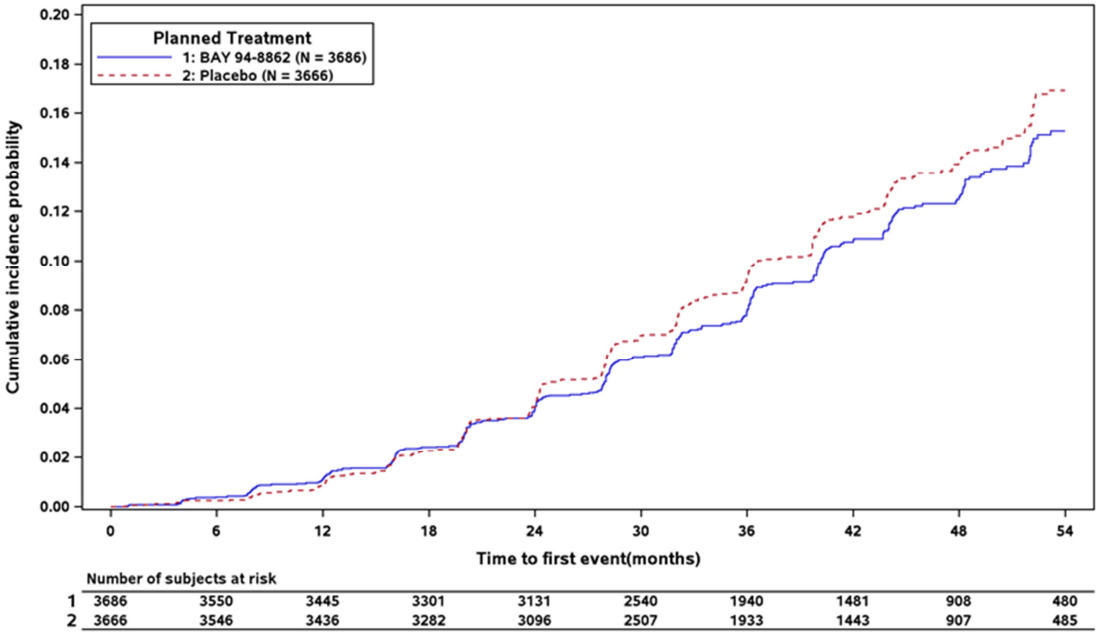
「4 週間以上持続するベースライン値から 40%又は 57%以上の持続的な eGFR 低下」における HR は、それぞれ 0.87 及び 0.76 であり、それぞれの腎複合エンドポイントにおける HR の 0.87 及び 0.77 と一貫していた。

表 2.5.4-10 CEC 判定に基づく腎複合エンドポイント及びその内訳（試験 17530：FAS）

	Finerenone N = 3686 n (%)	Placebo N = 3666 n (%)	Finerenone n/100 p-yrs (95% CI)	Placebo n/100 p-yrs (95% CI)	HR (95% CI)	p-value
Number of subjects with a 40% renal composite endpoint	350 (9.5%)	395 (10.8%)	3.15 (2.83;3.49)	3.58 (3.23;3.94)	0.87 [0.76; 1.01]	0.0689
Components:						
Kidney failure	46 (1.2%)	62 (1.7%)	0.40 (0.29;0.52)	0.54 (0.42;0.69)	0.72 [0.49; 1.05]	0.0889
ESRD	32 (0.9%)	49 (1.3%)	0.26 (0.18;0.36)	0.40 (0.30;0.52)	0.64 [0.41; 1.00]	0.0458
Sustained decrease in eGFR to <15 mL/min/1.73m^2	28 (0.8%)	38 (1.0%)	0.24 (0.16;0.34)	0.33 (0.24;0.45)	0.71 [0.43; 1.16]	0.1711
Sustained decrease in eGFR ≥40% (relative to baseline)	338 (9.2%)	385 (10.5%)	3.04 (2.73;3.38)	3.49 (3.15;3.84)	0.87 [0.75; 1.00]	0.0526
Renal death	0	2 (<0.1%)	-	-	-	-
Number of subjects with a 57% renal composite endpoint	108 (2.9%)	139 (3.8%)	0.95 (0.78;1.13)	1.23 (1.03;1.44)	0.77 [0.60; 0.99]	0.0406
Component[a]:						
Sustained decrease in eGFR ≥57% (relative to baseline)	90 (2.4%)	116 (3.2%)	0.79 (0.63;0.96)	1.02 (0.85;1.22)	0.76 [0.58; 1.00]	0.0533

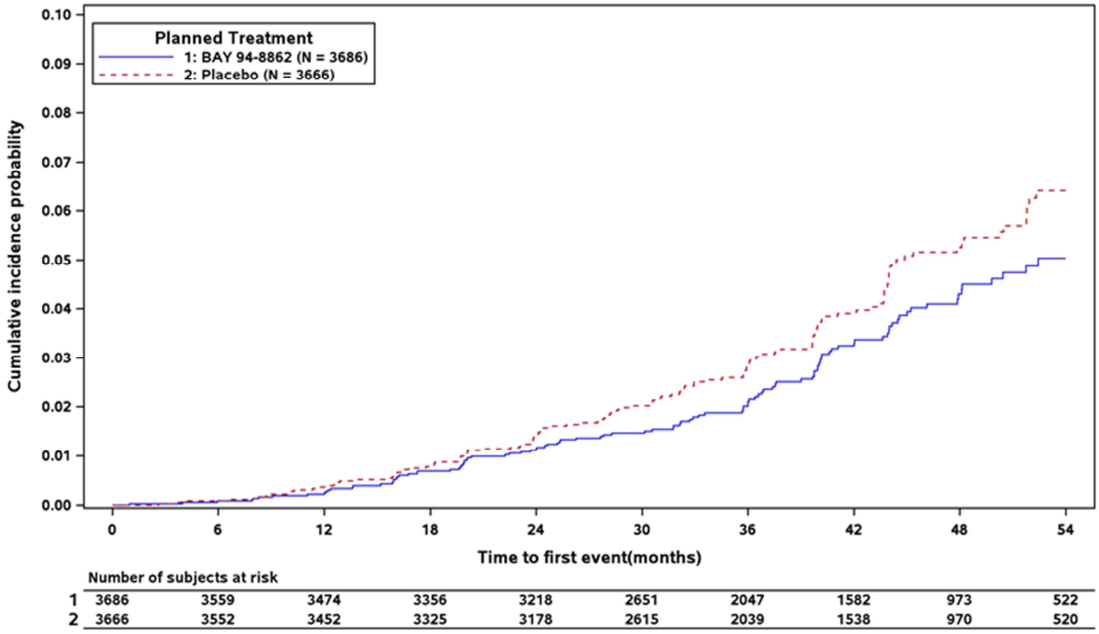
Events were adjudicated by an independent adjudication committee and considered from randomization up until the end-of-study visit. Events based on a sustained decrease in eGFR are considered from randomization up until 5 months after the last eGFR was recorded at a clinic visit. For composite outcomes and each component, the first event after randomization is considered. Subsequent events of the same type are not shown.
The incidence rate is estimated as the number of subjects with incidence events divided by the cumulative at-risk time in the reference population, where a subject was no longer at risk once an incident event occurred. Incidence rates, HRs and p-values were only calculated for pre-defined efficacy endpoints.
p-value: two-sided p-value from logrank test, stratified
a Results of the components kidney failure and renal death are shown above.
CI = confidence interval, eGFR = estimated glomerular filtration rate, ESRD = end-stage renal disease, FAS = full analysis set, HR = hazard ratio for the comparison of finerenone versus placebo, N = number of subjects, n = number of subjects with event, n/100 p-yrs = incidence rate, p-yrs = patient years, 40% (57%) renal composite endpoint = onset of kidney failure, sustained decrease of eGFR ≥40% (≥57%) from baseline over at least 4 weeks, or renal death.
Source: PH-39747/Table 14.2.2.1/1、14.2.2.1/8、14.2.2.5/1、14.2.2.5/8、14.2.3.1/26 -30

図 2.5.4-11　40%腎複合エンドポイントの最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 17530：FAS）



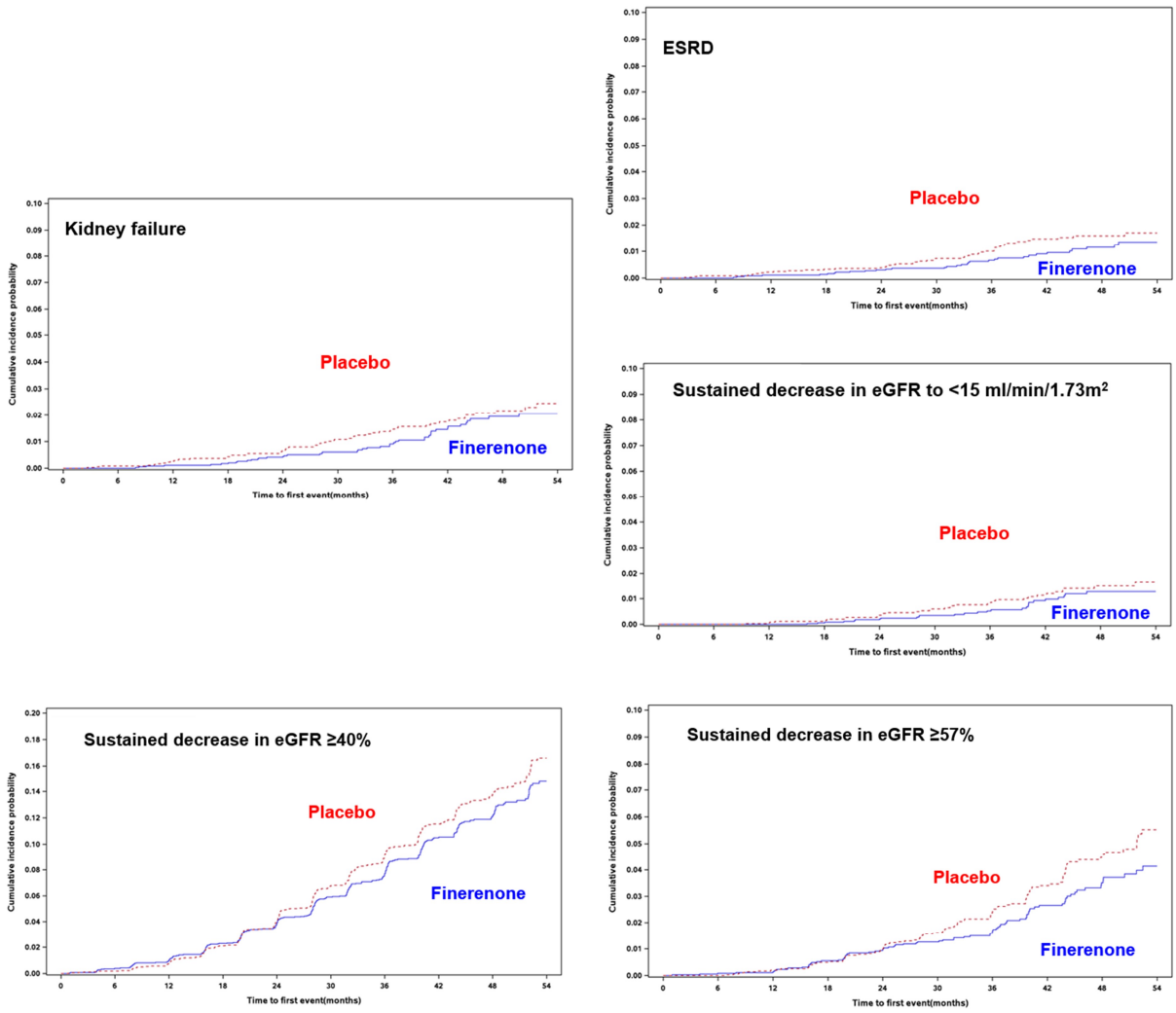
eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, N = number of subjects
Source: PH-39747/Figure 14.2.2.1/1

図 2.5.4-12　57%腎複合エンドポイントの最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 17530：FAS）



eGFR = estimated glomerular filtration rate, eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, 57% renal composite endpoint = kidney failure, sustained decrease of eGFR ≥57% from baseline over at least 4 weeks, or renal death, N = number of subjects
Source: Figure 14.2.2.5/1

図 2.5.4-13　腎複合エンドポイントの構成要素（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%又は 57%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）の最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 17530：FAS）



Note that the y-axis differs per endpoint
eGFR = estimated glomerular filtration rate, ESRD = end-stage renal disease, FAS = full analysis set
Source: PH-39747/Figure 14.2.3.1/1, 14.2.3.1/2, 14.2.3.1/3, 14.2.3.1/4, 14.2.3.1/5

2.5.4.4.2.2.2　すべての原因による死亡

すべての原因による死亡において、フィネレノン群のプラセボ群に対する HR は 0.89（両側 95%CI：0.77～1.04、p 値：0.1337）であり、プラセボ群に対しフィネレノン群でリスクの低減がみられたが、名目上有意な差はみられなかった（表 2.7.6.32-9）。

FAS において、すべての原因による死亡はフィネレノン群で 333／3,686 例（9.0%）、プラセボ群で 370／3,666 例（10.1%）に認められ、発現率（100 人・年あたり）はそれぞれ 2.68 及び 3.01 であった。

2.5.4.4.2.2.3 すべての原因による入院

すべての原因による入院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%CI）は 0.97（0.90～1.04、名目上の p 値：0.3558）であり、プラセボ群に対しフィネレノン群でリスクの低減がみられたが、名目上有意な差はみられなかった（表 2.7.6.32-8）。

FAS において、すべての原因による入院はフィネレノン群で 1,573／3,686 例（42.7%）、プラセボ群で 1,605／3,666 例（43.8%）に認められ、発現率（100 人・年あたり）はそれぞれ 16.91 及び 17.52 であった。Kaplan-Meier 曲線（図 2.7.6.32-7）はフィネレノン群で一貫してプラセボ群の下で推移し、第 42 ヵ月以降において曲線の乖離がみられた。すべての原因による入院の最初の発現は、構成要素である「心血管系疾患による入院」（フィネレノン群 13.9%、プラセボ群 14.6%）よりも「心血管系疾患以外の入院」（フィネレノン群 28.9%、プラセボ群 29.3%）が多く寄与していた（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.2.2.2/2）。層別 Andersen-Gill モデルを用いた初回あるいは再入院の解析では、心不全による入院に関して、とくにフィネレノン投与によるベネフィットが示された（率比：0.70、95%CI：0.52～0.94、両側 Wald 検定の p 値:0.0177）（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.2.2.2/17、Figure 14.2.2.2/8）。

2.5.4.4.2.2.4 ベースラインから第 4 ヵ月までの UACR の変化

第 4 ヵ月（最も近い来院時データによる補完）における UACR のベースライン値に対する比の幾何平均値（幾何標準偏差）は、フィネレノン群で 0.624（2.462）、プラセボ群で 0.922（2.362）であり、プラセボ群と比較してフィネレノン群で UACR のベースラインからの低下が大きかった（表 2.7.6.32-10）。ベースラインから第 4 ヵ月までの UACR の変化について、共分散分析（ANCOVA）によるフィネレノン群とプラセボ群の比（LSMean）は 0.676（両側 95%CI：0.650～0.704）であり、プラセボ群に対して相対的に 32.4%低下した。この結果により、40%及び 57%腎複合エンドポイントで認められたフィネレノンの治療効果が裏付けられた（表 2.7.6.32-11）。

2.5.4.4.2.3 探索的評価項目

参照項目：2.7.6.32.2.2.4

2.5.4.4.2.3.1 複合エンドポイントの発現までの期間

主要評価項目及び副次評価項目の各複合エンドポイントの構成要素について、事前に規定した組合せでの複合エンドポイントの最初の発現までの期間の解析において、心筋梗塞（致死的又は非致死的事象を含む）を除き、いずれもプラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比は 1 を下回っており、プラセボ群と比較してフィネレノン群でリスクの低減が示された（表 2.7.6.32-13）。

特に、「心不全による心血管死」及び「心不全による入院」からなる複合エンドポイントでは、フィネレノン群のプラセボ群に対する HR は 0.68（両側 95%CI：0.54～0.86、p 値：0.0013）であった。Kaplan-Meier 曲線はフィネレノン群とプラセボ群の曲線が第 6 ヵ月より乖離し、第 36 ヵ月及び第 42 ヵ月の絶対リスク減少率はそれぞれ 1.2%及び 1.3%で、NNT では第 36 ヵ月が 82 例、第 42 ヵ月が 75 例に相当した(5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.2.3.1/21)。

事前に規定した主要評価項目及び副次評価項目の各複合エンドポイントの構成要素のその他の組み合わせ（複合エンドポイントの副構成要素を含む）の詳細については 5.3.5.1.7 PH-39747/Section 9.2.1.4.1 を参照のこと。

2.5.4.4.2.3.2　新たに診断された心不全

FAS において、新たに心不全と診断された被験者は、フィネレノン群 65／3,396 例（1.9%）及びプラセボ群 95／3,385 例（2.8%）であり、プラセボ群に対するフィネレノン群のオッズ比は 0.675（両側 95%CI：0.490～0.929、名目上の p 値：0.0160）であった（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.2.3.2/2、14.2.3.2/5）。

2.5.4.4.2.3.3　UACR 及びアルブミン尿

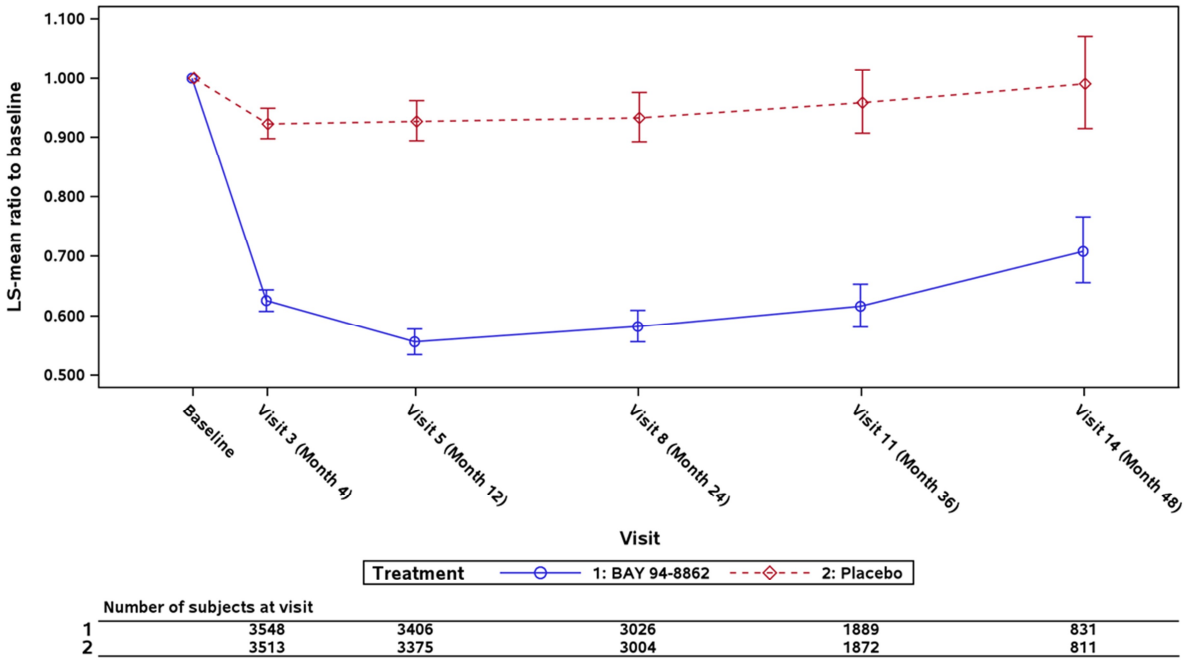
フィネレノン群では、ベースラインから第 4 ヵ月（最も近い来院日）までの UACR がプラセボ群よりも大きく低下した（図 2.5.4-14）。第 4 ヵ月におけるベースラインに対する比の幾何平均値は、フィネレノン群で 0.624（幾何標準偏差 2.462）であったのに対し、プラセボ群では 0.922（幾何標準偏差 2.362）であった（表 2.5.4-11）。

統計的検定は探索的方法で実施されたが、この結果により、40%又は 57%腎複合エンドポイントで示唆されたフィネレノンの治療効果が裏付けられた。

ベースラインから 30%以上の UACR の低下を伴う、顕性アルブミン尿から微量アルブミン尿への改善及び微量アルブミン尿から正常アルブミン尿への改善においても、プラセボ群（31.0%）と比較してフィネレノン群（47.8%）で多くの被験者に改善が認められた（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.2.3.2/3）。

微量アルブミン尿から顕性アルブミン尿への悪化については、フィネレノン群では第 12 ヵ月で 4.7%、第 24 ヵ月で 7.1%、第 36 ヵ月で 9.3%とプラセボ群（それぞれ 8.6%、11.4%及び 14.2%）と比較して減少していた（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.2.3.3/13）。

図 2.5.4-14　来院ごとの UACR のベースライン値に対する比（LSMean 及び両側 95%CI）の推移（試験 17530：FAS）



Values after the onset date of ESRD are excluded from this analysis.
FAS = full analysis set, LS = least squares, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio
Source: PH-39747/Figure 14.2.3.3/1

表 2.5.4-11 第 4 ヵ月における UACR のベースライン値に対する比（試験 17530：FAS）

Visit	Value at Visit (mg/g)				Ratio to baseline at Visit			
	N	Geom. Mean	Geom. SD	Median	N	Geom. Mean	Geom. SD	Median
Finerenone								
Baseline	3686	284.3332	3.5803	302.3596				
Month 4 (closest)	3521	177.8620	4.2426	185.5022	3521	0.6239	2.4618	0.6514
Placebo								
Baseline	3664	288.8698	3.5298	315.0600				
Month 4 (closest)	3477	268.0109	3.9947	286.6382	3476	0.9223	2.3622	0.9654

UACR was determined 3 times at each visit from first morning void urine samples collected on 3 consecutive days and summarized according to the SAP.
For baseline, only samples with 2/3 of measurements taken on or prior to day of randomization were used.
Month 4 (closest) is the visit closest to day 120 within a time window of 120 ± 30 days after randomization. If no measurements are available in this time window, the subject is excluded from this analysis.
FAS = full analysis set, Geom = geometric, N = number of subjects, SD = standard deviation, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio
Source: PH-39747/Table 14.2.2.4/1

2.5.4.4.2.3.4 ベースラインからの eGFR の変化

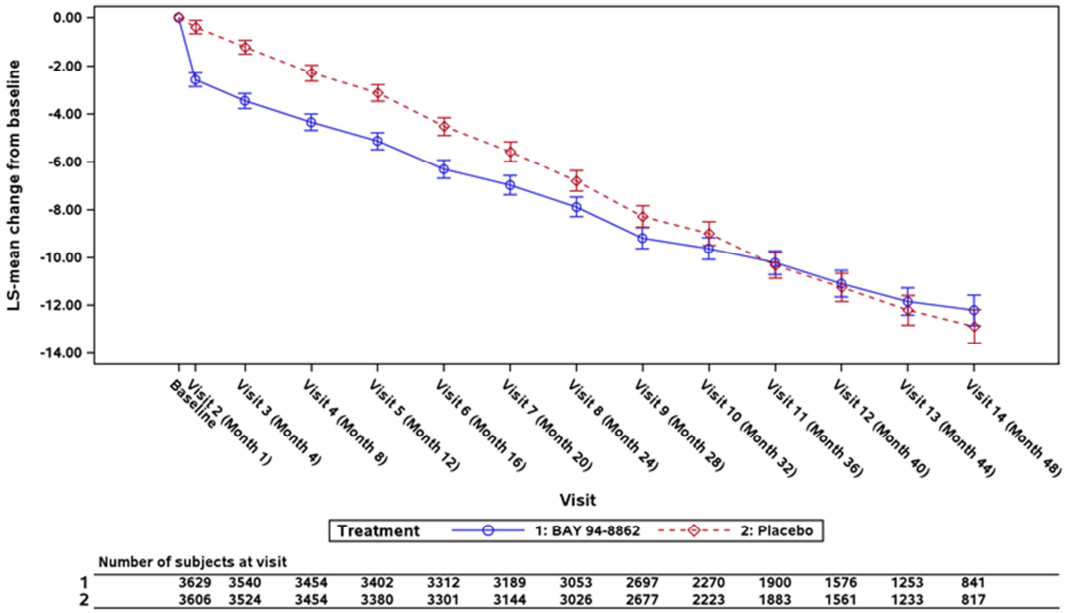
急性（ベースラインから第 4 ヵ月）の eGFR のベースラインからの変化は、プラセボ群（－ 1.22mL/min/1.73m^2）と比較してフィネレノン群（－3.46mL/min/1.73m^2）で大きく低下し、フィネレノン群とプラセボ群の差の最小二乗平均値は－2.24mL/min/1.73m^2（95%CI:－2.67～－1.80、F 検定：名目上の p 値：0.0001 未満）であった（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.2.3.4/6）。

その後、フィネレノン群の eGFR の低下は緩やかとなり、第 36 ヵ月以降はプラセボ群と比較してフィネレノン群の eGFR の低下は小さく、フィネレノンの長期における保護効果が示唆された（図 2.5.4-15）。

ANCOVA により、第 4 ヵ月から治験薬投与中止時来院又は EOS 来院まで eGFR の年換算の勾配について評価した。プラセボと比較したフィネレノン群における eGFR の緩やかな減少は、40%又は 57%腎複合エンドポイントで認められた結果を裏付け、フィネレノンによる長期の腎保護効果を示唆した（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.2.3.4/10、14.2.3.4/12）。

eGFR における初期の低下は、フィネレノンの作用機序、及び治験薬投与中止後に変化が回復することが観察された第Ⅱ相の試験 16243 及び試験 16816 の成績と一致している（2.7.4.3.2.4.2）。全身血圧の低下と内皮機能障害の改善によって引き起こされる糸球体内圧の低下を反映し、腎機能低下の長期的な減弱と相関していると考えられた（2.5.5.3.2.2.2）。

図 2.5.4-15　来院ごとの eGFR のベースライン値からの変化量（mL/min/1.73m²）（LSMean 及び両側 95%CI）の推移（試験 17530：FAS）



Least square means and 95% CIs result from a Mixed Model with factors treatment group, region, eGFR category at screening, type of albuminuria at screening, CV disease history, time, treatment*time, baseline value nested within eGFR category at screening and baseline value* time as covariate.
Separate unstructured covariance patterns were estimated for each treatment group.
Values after the onset date of ESRD are excluded from this analysis.
CI = Confidence intervals, eGFR = estimated glomerular filtration rate, ESRD = end-stage renal disease, FAS = full analysis set, LS-means = Least squares means
Source: PH-39747/Figure 14.2.3.4/1

2.5.4.4.2.3.5　HRQoL（健康関連 QOL）

KDQOL-36 のドメインスコアは、両投与群共にほとんどの評価時点でベースラインからわずかに低下し、QoL の低下がみられたが、いずれのドメインスコアにおいてもプラセボ群と比較してフィネレノン群で低下が小さい傾向が認められた（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.2.3.5/1～5）。

EQ-5D-5L の経時的な変化は両投与群共に少なかった。EQ-5D-5L の視覚的アナログ尺度では各評価時点でプラセボ群と比較してフィネレノン群でわずかに良好な結果が示され、EQ-5D-5L のヨーロッパ及び米国のサマリースコアでは投与群間に差が認められなかった（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.2.3.5/11～13）。

2.5.4.4.2.4　有効性の部分集団解析

参照項目：5.3.5.1.11 PH-42123

人口統計学的特性、ベースライン特性及びベースライン時に使用されていた併用薬について、事前に規定した多数の部分集団解析を実施し有効性評価項目に対するそれらの影響について検討した（5.3.5.1.7 PH-39747/Section 7.6.1.4.4）。

主要評価項目及び副次評価項目の部分集団解析はおおむね評価した部分集団間で結果が一貫しており、プラセボと比較してフィネレノン投与のベネフィットを示した（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.2.4/226）。

主要及び副次評価項目において、交互作用の p 値が 0.05 未満であったことにより治療効果の不均一性の可能性が示唆された因子から以下のことが認められた。すべての部分集団別解析の詳細については、5.3.5.1.7 PH-39747/Section 9.2.2 及び 14.2.4 に示す。

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、様々な部分集団における HR の点推定値は、おおむね全体集団の結果と一致しており、大部分の HR は 1 未満であった。投与群間の交互作用の p 値が 0.05 未満のものは認められなかった（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.2.4/226）。

副次評価項目である 40%又は 57%腎複合エンドポイントにおいて、ベースライン時のウエスト周囲径、ACEI の使用（又は ARB の使用なし）及びベースライン時のヘモグロビン A1c の四分位値についての部分集団では、40%又は 57%のどちらか一方の腎複合エンドポイントにおいて交互作用の p 値が 0.05 未満ではなかったこと、HR に一貫性が認められなかったことから、不均一性は示唆されなかった（5.3.5.1.7 PH-39747/Figure 9-32）。

両腎複合エンドポイントにおける交互作用の p 値が 0.05 未満であったことにより、スクリーニング時のアルブミン尿及び eGFR、ベースライン時の血清カリウム値、地域及び人種別の部分集団において、フィネレノンの治療効果に潜在的な不均一性が示唆された（5.3.5.1.7 PH-39747/Figure 9-28～31）。

スクリーニング時のアルブミン尿と eGFR との間には、選択基準に基づいた明確な関係が認められた。すなわち、微量アルブミン尿の部分集団は eGFR が低い範囲（25mL/min/1.73m^2 以上 90mL/min/1.73m^2 以下）の被験者に相当したが、顕性アルブミン尿の部分集団は eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上の被験者に相当した。

上記の選択基準に関連した両腎複合エンドポイントの主な部分集団解析により、eGFR 及びアルブミン尿に関して示された治療効果の潜在的な不均一性を探索するため、ベースライン時の微量アルブミン尿と顕性アルブミン尿について、eGFR による部分集団解析を個別に事後解析として実施した。更に相関関係を検討するために、ベースライン時の血清カリウム値、地域及び人種の部分集団についても、アルブミン尿の区分別の部分集団解析を実施した（事後解析、5.3.5.1.7 PH-39747/Section 16.4.1.1）。その結果、以下のことが示された。

- 40%又は 57%腎複合エンドポイントの事後解析において、アルブミン尿に対する治療効果の不均一性が示唆された。eGFR、ベースライン時の血清カリウム値、地域及び人種にかかわりなく、フィネレノンの治療効果は顕性アルブミン尿でより強かった（微量アルブミン尿と比較して、顕性アルブミン尿において HR がより低いことで示された）（5.3.5.1.7 PH-39747/Figure 9-33～37）。
- 事後解析の結果は、主な部分集団解析によって示された eGFR の治療効果の不均一性の可能性を裏付けるものではなかった。選択基準に起因する微量アルブミンと顕性アルブミン尿の部分集団において、両腎複合エンドポイントでの交互作用の p 値が 0.05 を超えていたことで示されるように、ベースライン時の eGFR の交互作用は認められなかった。これは、本試験で検討した eGFR の範囲において一貫してフィネレノンが腎疾患の進行を遅らせ、治療効果の不均一性がアルブミン尿に起因している可能性を示唆した（5.3.5.1.7 PH-39747/Figure 9-33、9-34）。
- 血清カリウム値について観察された治療効果の不均一性は、アルブミン尿によって説明できなかった。概してより低いカリウム値の区分であるほど HR が低く、ベースライン時の血清カリウム値が 4.8mmol/L 以下の集団で良好な治療効果が認められた（5.3.5.1.7 PH-39747/Figure 9-35、16.4.1.1/3、16.4.1.1/6、16.4.1.1/9、16.4.1.1/12）。

- 主な部分集団解析でみられたアジア地域及びアジア人被験者におけるフィネレノンの治療効果が高い傾向は、両腎複合エンドポイントの微量アルブミン尿又は顕性アルブミン尿による部分集団解析でもみられた。アジア地域の顕性アルブミンの比率（53.4%）は全体集団（50.7%）よりほんのわずかしか高くなかったことから、治療効果の不均一性が主にアルブミン尿ではなく、地域及び人種に起因していることが示された（5.3.5.1.7 PH-39747/Figure 9-36、9-37）。

アルブミン尿及びカリウム値が腎複合エンドポイントに及ぼす影響を探索的に検討するため、追加の事後解析が実施された（5.3.5.1.11 PH-42123）。

ベースライン時の UACR におけるフィネレノンの治療効果の違いについて部分集団解析よりも詳細な評価を得るために、共変量として投与群、ベースライン UACR の 3 次 B スプライン、及びその投与群との交互作用を含む層別 Cox 比例ハザードモデルを用いてベースライン時の UACR を連続量としてモデリングを行った。

40%腎複合エンドポイントにおいて、ベースライン時の UACR 値が 400mg/g を超える集団で HR が 1.0 未満であった。57%腎複合エンドポイントにおいては、ベースライン時の UACR 値が 200mg/g を超える集団で HR が 1.0 未満であった。ベースライン時の UACR 値が低い集団での信頼区間は、両腎複合エンドポイントで一貫性が認められた。57%腎複合エンドポイントについては、主解析での全体集団の HR である 0.77 を含んでいた（5.3.5.1.11 PH-42123/Figure 1.2/4、1.2/5）。

全体集団（図 2.5.4-15）と同様に、eGFR の経時的変化の解析では、微量アルブミン尿及び顕性アルブミン尿において eGFR の急激な低下が示され、これは第 1 ヵ月に最も顕著であり、第 4 ヵ月以降に改善した。顕性アルブミン尿では、微量アルブミン尿（第 48 ヵ月まで曲線は交差せず）と比較して、eGFR の傾きにおいてフィネレノンのより強い治療効果が早期（第 24 ヵ月で曲線が交差）に認められた。一方、全体集団において長期的な傾きの差が正であり、長期的な eGFR の傾きの低下は、いずれのアルブミン尿の区分においても名目上の統計学的有意差を示したことから 第 4 ヵ月以降の eGFR の長期的な減少の抑制効果が示唆されたと判断した。（5.3.5.1.11 PH-42123/Figure 1.2/1、Table 1.2/7）。

微量アルブミン尿の部分集団を詳しく解析した結果、30mg/g 以上 150mg/g 未満の UACR では、フィネレノンの曲線は常にプラセボの下に位置していたが、150mg/g 以上 300mg/g 未満では、試験の終わりに近いところで交差した。ベースライン時に微量アルブミン尿であった集団においてみられた長期的な傾きの差が正であり、長期的な eGFR の傾きの低下は、150mg/g 以上 300mg/g 未満の集団で名目上の統計学的有意差を示したことから第 4 ヵ月以降の eGFR の長期的な減少の抑制効果が示唆されたと判断した。（5.3.5.1.11 PH-42123/Figure 1.2/2、Table 1.2/8）。

- ベースライン時の血清カリウム値おけるフィネレノンの治療効果の違いについて部分集団解析よりも詳細な評価を得るために、共変量として投与群、血清カリウム値の 3 次 B スプライン、及びその投与群との交互作用を含む層別 Cox 比例ハザードモデルを用いてベースライン時の血清カリウム値を連続量としてモデリングを行った。40%腎複合エンドポイントの曲線は、ベースライン時の血清カリウム値が 4.8mmol/L を超える場合以外は HR が 1.0 未満であることを示した。57%の腎複合エンドポイントについては、4.8mmol/L を超える場合を含むすべてのベースライン時の血清カリウム値について、HR は 1.0 未満であった。ベースライン時の血清カリウム値が 5.0mmol/L まで、主解析における 40%又は 57%腎複合エンドポイントの HR である 0.87 及び 0.77 が信頼区間に含まれていた（5.3.5.1.11 PH-42123/Figure 1.2/6、1.2/7）。

eGFR の経時的な低下を解析するために、混合効果モデル解析を用いた。ベースラインの血清カリウム値が 4.5mmol/L 以下の部分集団では、第 36 ヵ月付近でフィネレノンとプラセボの曲線がフィネレノンの効果を示すように交差したが、4.5mmol/L を超える部分集団では、その付近で明確な交差は認められなかった。両部分集団の長期的な傾きの差が正でありベースライン時の血清カリウム値が 4.5mmol/L 以下の部分集団で名目上統計学的に有意に達し、すべての集団で長期的な eGFR の傾きの低下（第 4 ヵ月以降）が抑制されていたことから　第 4 ヵ月以降の eGFR の長期的な減少の抑制効果が示唆されたと判断した。（5.3.5.1.11 PH-42123/Figure 1.2/3、Table 1.2/9）。

事後解析として実施した CKD の重症度分類別の 40%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）、及び心血管複合エンドポイント（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）の発現を表 2.5.4-12 及び表 2.5.4-13 に示す。G1A2、G3aA1、G3aA2、G4A2、G4A3 での 40%腎複合エンドポイントの発現、G3bA1 の心血管複合エンドポイントを除き、他のすべてのカテゴリー集団においてフィネレノン群でのイベント発現率はプラセボ群と同様又は低値であった。フィネレノン群でプラセボ群より発現率の高かった区分は、G3aA2 及び G4A2 の腎複合エンドポイントを除き、発現例数及び被験者数が限られていた（発現例数が一桁）。G3aA2 及び G4A2 の腎複合エンドポイントについては、57%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 57%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）で見た場合、それぞれ、フィネレノン群で発現率 0.53/100 人・年（1.7%、9/532 例）、プラセボ群で発現率 0.42/100 人・年（1.3%、8/594 例）、HR：1.321（95%CI：0.499～3.498）及び、フィネレノン群で発現率 3.56/100 人・年（10.6%、9/85 例）、プラセボ群で発現率 3.00/100 人・年（8.5%、7/82 例）、HR：1.071（95%CI：0.380～3.022）とその差はわずかであった。

表 2.5.4-12 CKD の重症度分類（CKD 診療ガイドライン 2013）別の 40%腎複合エンドポイントのイベント発現率（試験 17530、FAS）

原疾患	蛋白尿区分			A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量（mg/日） 尿アルブミン/Cr 比（mg/gCr）			正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30 未満	30～299	300 以上
高血圧腎炎 多発性嚢胞腎移植腎 不明 その他	尿蛋白定量（g/日） 尿蛋白/Cr 比（g/gCr）			正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分（mL/分/1.73m²）	G1	正常又は高値	≧90	フィネレノン 0/100 人・年 (0%、0/5) プラセボ 0/100 人・年 (0%、0/7) HR:算出不能	フィネレノン 1.21/100 人・年 (3.9%、4/102) プラセボ 0.69/100 人・年 (2.1%、2/96) HR:2.151 (CI:0.372～12.450)	フィネレノン 2.83/100 人・年 (8.2%、45/547) プラセボ 3.75/100 人・年 (11.1%、61/551) HR:0.765 (CI:0.517～1.132)
	G2	正常又は 軽度低下	60～89	フィネレノン 0.97/100 人・年 (3.6%、1/28) プラセボ 1.34/100 人・年 (4.5%、1/22) HR:0.707 (CI:0.042～11.786)	フィネレノン 2.38/100 人・年 (8.3%、43/518) プラセボ 2.38/100 人・年 (8.4%、39/467) HR:0.995 (CI:0.639～1.550)	フィネレノン 4.32/100 人・年 (12.2%、132/1085) プラセボ 5.59/100 人・年 (15.7%、174/1109) HR:0.755 (CI:0.600～0.950)
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	フィネレノン 1.81/100 人・年 (5.7%、2/35) プラセボ 0.83/100 人・年 (2.7%、1/37) HR:1.000 (CI:0.063～15.988)	フィネレノン 3.16/100 人・年 (9.8%、52/532) プラセボ 2.24/100 人・年 (7.1%、42/594) HR:1.552 (CI:1.004～2.399)	フィネレノン 3.99/100 人・年 (10.7%、19/178) プラセボ 5.54/100 人・年 (15.2%、24/158) HR:0.700 (CI:0.343～1.428)
	G3b	中等度～高度低下	30～44	フィネレノン 1.02/100 人・年 (3.0%、1/33) プラセボ 1.37/100 人・年 (3.7%、1/27) HR:算出不能	フィネレノン 2.31/100 人・年 (7.0%、34/489) プラセボ 2.42/100 人・年 (7.3%、33/449) HR:0.988 (CI:0.607～1.609)	フィネレノン 2.86/100 人・年 (8.3%、3/36) プラセボ 5.02/100 人・年 (14.0%、7/50) HR:0.477 (CI:0.086～2.640)
	G4	高度低下	15～29	フィネレノン 0/100 人・年 (0%、0/8) プラセボ 0/100 人・年 (0%、0/5) HR:算出不能	フィネレノン 4.78/100 人・年 (14.1%、12/85) プラセボ 3.48/100 人・年 (9.8%、8/82) HR:1.261 (CI:0.491～3.240)	フィネレノン 13.05/100 人・年 (40.0%、2/5) プラセボ 8.94/100 人・年 (22.2%、2/9) HR:算出不能
	G5	末期腎不全 (ESKD)	＜15	該当データなし	該当データなし	該当データなし

イベント発現率［/100 人・年］〔発現割合（%）、発現例数/解析対象被験者数〕
HR：ハザード比、CI：95%信頼区間

表 2.5.4-13 CKD の重症度分類（CKD 診療ガイドライン 2013）別の心血管複合エンドポイントのイベント発現率（試験 17530、FAS）

原疾患	蛋白尿区分			A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量（mg/日） 尿アルブミン/Cr 比（mg/gCr）			正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30 未満	30～299	300 以上
高血圧腎炎 多発性嚢胞腎移植腎 不明 その他	尿蛋白定量（g/日） 尿蛋白/Cr 比（g/gCr）			正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分（mL/分/1.73m²）	G1	正常又は高値	≧90	フィネレノン 0/100 人・年 （0%、0/5） プラセボ 0/100 人・年 （0%、0/7） HR:算出不能	フィネレノン 2.06/100 人・年 （6.9%、7/102） プラセボ 2.58/100 人・年 （8.3%、8/96） HR:0.559 （CI:0.191～1.638）	フィネレノン 2.58/100 人・年 （8.0%、44/547） プラセボ 3.75/100 人・年 （11.6%、64/551） HR:0.660 （CI:0.447～0.973）
	G2	正常又は 軽度低下	60～89	フィネレノン 2.71/100 人・年 （10.7%、3/28） プラセボ 3.83/100 人・年 （13.6%、3/22） HR:1.096 （CI:0.166～7.230）	フィネレノン 3.07/100 人・年 （11.4%、59/518） プラセボ 3.55/100 人・年 （13.1%、61/467） HR:0.835 （CI:0.581～1.200）	フィネレノン 4.32/100 人・年 （13.1%、142/1085） プラセボ 4.49/100 人・年 （13.4%、149/1109） HR:1.026 （CI:0.815～1.293）
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	フィネレノン 0.84/100 人・年 （2.9%、1/35） プラセボ 3.97/100 人・年 （13.5%、5/37） HR:0.331 （CI:0.037～2.994）	フィネレノン 3.50/100 人・年 （11.7%、62/532） プラセボ 4.58/100 人・年 （15.0%、89/594） HR:0.797 （CI:0.573～1.108）	フィネレノン 5.43/100 人・年 （15.7%、28/178） プラセボ 5.94/100 人・年 （17.1%、27/158） HR:0.801 （CI:0.459～1.400）
	G3b	中等度～高度低下	30～44	フィネレノン 3.83/100 人・年 （12.1%、4/33） プラセボ 2.51/100 人・年 （7.4%、2/27） HR:0.941 （CI:0.146～6.080）	フィネレノン 5.30/100 人・年 （16.6%、81/489） プラセボ 5.30/100 人・年 （17.1%、77/449） HR:0.986 （CI:0.719～1.353）	フィネレノン 5.60/100 人・年 （16.7%、6/36） プラセボ 6.27/100 人・年 （18.0%、9/50） HR:0.766 （CI:0.207～2.826）
	G4	高度低下	15～29	フィネレノン 8.43/100 人・年 （25.0%、2/8） プラセボ 45.94/100 人・年 （60.0%、3/5） HR:算出不能	フィネレノン 6.20/100 人・年 （20.0%、17/85） プラセボ 6.24/100 人・年 （19.5%、16/82） HR:0.908 （CI:0.433～1.905）	フィネレノン 12.42/100 人・年 （40.0%、2/5） プラセボ 17.25/100 人・年 （44.4%、4/9） HR:算出不能
	G5	末期腎不全 （ESKD）	＜15	該当データなし	該当データなし	該当データなし

イベント発現率［/100 人・年］〔発現割合（%）、発現例数/解析対象被験者数〕
HR：ハザード比、CI：95%信頼区間

要約すると、二つの腎複合エンドポイントについて実施されたあらかじめ規定された部分集団解析に基づくと、潜在的な治療効果の不均一性を有する部分集団は、アルブミン尿、血清カリウム、地域及び人種であった。しかしながら、前述の事後解析では、これらの部分集団でのフィネレノンの有益な治療効果を示唆していた。

- すべての原因による入院については、様々な部分集団における HR の点推定値は、全体集団の結果とおおむね一致しており、ほとんどが 1 未満であった。投与群間の交互作用の p 値が 0.05 未満のものは認められなかった（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.2.4/228）。
- すべての原因による死亡について、様々な部分集団における HR の点推定値は、大部分が 1 未満であり、全体集団の結果とおおむね一致していた。ベースライン時の eGFR（KDIGO 分類）及びカリウム補給剤使用の部分集団については、投与群間の交互相互の p 値が 0.05 未満であったが、これはおそらく、投与群あたりの被験者数が 120 例未満のごく少数の部分集団が一部あったためであると考えられる（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.2.4/229、Figure 14.2.4/37、14.2.4/39）。
- ベースラインから第 4 ヵ月までの UACR の変化について、部分集団の結果は全体集団の結果と一致しており、大部分の部分集団で LSMeans の比は 0.7 未満であった。ベースライン時の CYP3A4 阻害薬及び誘導薬使用のような、群あたりの被験者数が 50 例未満の少数の部分集団を除き、すべての部分集団において、フィネレノンの一貫した治療効果が認められ、95%信頼区間の上限は 1 を下回った。
  投与群間の交互作用の p 値が 0.05 未満であった部分集団は、人種、ベースライン時のカリウム値（4.30mmol/L 超及び以下、4.5mmol/L 超及び以下）、ベースライン時の収縮期血圧〔136mm Hg 超及び以下（中央値）及び 130mmHg 未満、130mmHg 以上 160mmHg 未満、160mmHg 以上〕、ベースライン時の SGLT-2 阻害薬、ベースライン時の C 反応性蛋白、ベースライン時の ACEI、ベースライン時の ARB 及びベースライン時のスタチンであった。 第 4 ヵ月の UACR の LSMeans の比についての部分集団解析は、解析の検出力が過大であり治療効果の小さな差も検知するほど感度が高かった（5.3.5.1.7 PH-39747/Figure 14.2.4/51～14.2.4/60）。ベースライン時に SGLT-2 阻害薬を服用していた被験者では、SGLT-2 阻害薬を服用していなかった被験者と比較して、第 4 ヵ月のプラセボと比較した UACR の大幅な低下がフィネレノン群で観察された。ベースライン時に GLP-1 受容体作動薬を使用していた集団でも同様の結果がみられた（5.3.5.1.7 PH-39747/Figure 14.2.4/54）。アルブミン尿を減少させることが知られているこれらの薬剤を使用している被験者では、少なくともフィネレノによる UACR 低下に対する相加作用が示唆された。

2.5.4.4.2.5 日本人集団の結果

参照項目：2.7.6.32.a
5.3.5.1.8 PH-42030

2.5.4.4.2.5.1 試験対象集団

日本人被験者は 954 例が組入れられた。このうち、503 例（フィネレノン群 250 例、プラセボ群 253 例）が無作為割付けされ、GCP 違反のためにすべての解析から除外された被験者はいなかったため、FAS は同数であった（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.1.1/7、14.1.1/8）。SAF 全体の被験者数も同数であったが、プラセボ群に割付けられた 1 例が試験期間を通じてフィネレノンの投与を受けたため、安全性の解析の定義（実際に投与された薬剤に従って解析する）に基づき本被験者をフィネレノン群に含めた（フィネレノン群 251 例、プラセボ群 252 例）（5.3.5.1.7 PH-39747/Listing 16.2.2/1、16.2.2/2）。PPS には、フィネレノン群 236 例及びプラセボ群 240 例が含まれた。

FAS において、77.7%が男性であった。年齢の平均値（SD）は 63.57（10.21）歳で、45 歳以上 64 歳以下が最も多く 43.1%、次いで 65 歳以上 74 歳以下が 38.2%、75 歳以上が 13.3%、18 歳以上 44 歳以下が 5.4%であり、全体集団と同様の傾向がみられた。BMI の平均値（SD）は 26.84（4.35）kg/m^2であり、BMI が $20kg/m^2$以上 $25kg/m^2$未満は 28.2%、$25kg/m^2$以上 $30kg/m^2$未満は 48.5%、$30kg/m^2$以上 $35kg/m^2$未満は 14.3%、$35kg/m^2$以上は 4.6%であり、全体集団と比較して日本人集団では低い傾向がみられた（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.1.2/1）。

ベースライン時の eGFR の平均値（SD）は 62.54（15.42）$mL/min/1.73m^2$であった。eGFR のカテゴリー別では、$25mL/min/1.73m^2$以上 $45mL/min/1.73m^2$未満が 14.5%、$45mL/min/1.73m^2$以上 $60mL/min/1.73m^2$未満が 28.2%、及び $60mL/min/1.73m^2$以上が 56.9%であった。ベースライン時に eGFR が $25mL/min/1.73m^2$未満であった被験者は 2 例（0.4%）で、フィネレノン群、プラセボ群で各 1 例であった（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.1.4/1）。

ベースライン時の UACR の中央値は 213.00mg/g であった。カテゴリー別では、微量アルブミン尿と顕性アルブミン尿の被験者の割合（300mg/g 未満：55.5%、300mg/g 以上：41.4%）はほぼ同じであった（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.1.4/1）。ベースライン時に正常アルブミン尿（UACR 30mg/g 未満）であった被験者は 3.2%であった。

ベースライン時の血清カリウム値の平均値（SD）は 4.24（0.34）mmol/L で、4.5mmol/L 超が 17.9%であった（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.1.4/1）。

ベースライン時において 30.2%に心血管系疾患の既往があった。糖尿病の罹病期間の平均値（SD）は 14.67（9.17）年、HbA1c の平均値（SD）は 7.29（1.03）%であった。95.8%がベースライン時に糖尿病治療薬が使用されており、DPP-4 阻害薬が最も多く（62.2%）、次いでビグアナイド系（53.3%）であった。ベースライン時に糖尿病治療薬以外で使用割合の多かった薬剤は、RAS 阻害薬（ARB：93.4%、ACEI：6.8%）及びスタチン（63.0%）であった（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.1.4/1）。

全体集団と比較した結果、BMI の平均値が日本人集団で低かったことを除き、おおむね同様であった。HbA1c の平均値は日本人集団でわずかに低かった。また、ベースライン時の UACR の中央値及び心血管系疾患の既往の割合は日本人集団で低かった。ベースライン時に使用した薬剤のうち、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）及び SGLT2 阻害薬の使用割合が日本人集団で高い結果であった。その他のベースライン特性、病歴に全体集団と日本人集団で違いはみられなかった。

試験 16244 の日本人集団と比較すると、人口統計学的及びベースライン特性についての主な違いは、試験 17530 の日本人集団でベースライン時の eGFR が高く、UACR が低く、顕性アルブミン尿の被験者の割合が低いことであった。これは、2 試験の eGFR 及び UACR の選択基準が異なることによるものであり、全体集団と同様の結果であった。

2.5.4.4.2.5.2　有効性の結果

2.5.4.4.2.5.2.1　主要評価項目

日本人集団において、主要評価項目である心血管複合エンドポイント（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）の CEC 判定に基づく最初の発現は、フィネレノン群 12 例（4.8%）、プラセボ群 18 例（7.1%）に認められた（表 2.5.4-14）。心血管複合エンドポイントの発現率（100 人・年あたり）は、フィネレノン群では 1.26 であり、プラセボ群の 1.90 と比較して低かった。

心血管複合エンドポイントのフィネレノン群のプラセボ群に対する HR は 0.65（両側 95%CI：0.31～1.36）であった。HR の点推定値は 1 を下回り、全体集団と同様の結果であった。

構成要素別（「心血管死」、「非致死的心筋梗塞」、「心不全による入院」及び「非致死的脳卒中」）では、「非致死的心筋梗塞」の 100 人・年あたりの発現率は、プラセボ群と比較してフィネレノン群でわずかに高かったが、いずれの群でも発現した被験者が少なかったことが影響した可能性が考えられた。その他はプラセボ群と比較してフィネレノン群で発現率は低かった。

日本人集団における心血管複合エンドポイントについては、両投与群とも全体集団と比較して 100 人・年あたりの発現率は低かったものの、全体集団とおおむね一致していた。

表 2.5.4-14 CEC 判定に基づく主な心血管複合エンドポイント及びその内訳（試験 17530：日本人集団の FAS）

	Finerenone N=250 n (%)	Placebo N=253 n (%)	Finerenone n/100 p-yrs (95% CI)	Placebo n/100 p-yrs (95% CI)	HR (95% CI)
CV composite	12 (4.8%)	18 (7.1%)	1.26 (0.65;2.07)	1.90 (1.13;2.87)	0.65 (0.31; 1.36)
Components:					
CV death	2 (0.8%)	3 (1.2%)	0.21 (0.03;0.58)	0.31 (0.06;0.74)	0.64 (0.11; 3.83)
Non-fatal MI	3 (1.2%)	2 (0.8%)	0.31 (0.06;0.75)	0.21 (0.02;0.57)	1.59 (0.26; 9.52)
Non-fatal stroke	5 (2.0%)	10 (4.0%)	0.52 (0.17;1.07)	1.04 (0.50;1.78)	0.48 (0.17; 1.42)
Hospitalization due to heart failure	2 (0.8%)	4 (1.6%)	0.21 (0.03;0.58)	0.41 (0.11;0.90)	0.48 (0.09; 2.64)

Events were adjudicated by an independent adjudication committee and considered from randomization up until the end-of-study visit. For composite outcomes and each component, the first event after randomization is considered. Subsequent events of the same type are not shown.
The incidence rate is estimated as the number of subjects with incidence events divided by the cumulative at-risk time in the reference population, where a subject was no longer at risk once an incident event occurred.
CI = confidence interval, CV = cardiovascular, CV composite endpoint = CV death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or hospitalization due to heart failure, FAS = full analysis set, HR = hazard ratio for the comparison of finerenone versus placebo, MI = myocardial infarction, N = number of subjects, n = number of subjects with event, n/100 p-yrs = incidence rate, p-yrs = patient years
Source: PH-42030/Table 14.2.1/1, 14.2.1/8, 14.2.3.1/31, 14.2.3.1/34～36

2.5.4.4.2.5.2.2 副次評価項目

2.5.4.4.2.5.2.2.1 40%又は 57%腎複合エンドポイント

日本人集団において、40%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 CEC 判定に基づく最初の発現における HR は 1.16（両側 95%CI：0.63～2.14）であった（表 2.5.4-15）。40%腎複合エンドポイントは、フィネレノン群で 22 例（8.8%）、プラセボ群で 19 例（7.5%）に認められた。発現率（100 人・年あたり）は、フィネレノン群で 2.43、プラセボ群で 2.09 であった。

57%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 57%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）の CEC 判定に基づく最初の発現における HR は 2.66（両側 95% CI：0.71～10.04）であった（表 2.5.4-15）。57%腎複合エンドポイントは、フィネレノン群で 8 例（3.2%）、プラセボ群で 3 例（1.2%）に発現した。発現率（100 人・年あたり）はそれぞれ 0.87 及び 0.33 であった。

表 2.5.4-15 CEC 判定に基づく 40%又は 57%腎複合エンドポイント及びその内訳（試験 17530：日本人集団の FAS）

	Finerenone n (%) N=250 (100%)	Finerenone n/100 p-yrs (95% CI)	Placebo n (%) N=253 (100%)	Placebo n/100 p-yrs (95% CI)	HR (95% CI)
Number of subjects with a 40% renal composite endpoint	22(8.8%)	2.43(1.52;3.55)	19(7.5%)	2.09(1.26;3.13)	1.16 (0.63; 2.14)
Components:					
Kidney failure	4(1.6%)	0.43(0.12;0.95)	1(0.4%)	0.11(0.00;0.40)	4.53 (0.50; 40.94)
ESRD	3(1.2%)	0.31(0.06;0.75)	2(0.8%)	0.21(0.02;0.57)	1.56 (0.26; 9.33)
Sustained decrease in eGFR to <15 mL/min	4(1.6%)	0.43(0.12;0.95)	1(0.4%)	0.11(0.00;0.40)	4.53 (0.50; 40.94)
Sustained decrease in eGFR ≥40% (relative to baseline)	22(8.8%)	2.43(1.52;3.55)	19(7.5%)	2.09(1.26;3.13)	1.18 (0.64; 2.19)
Renal death	0		0		-
Number of subjects with a 57% renal composite endpoint	8 (3.2%)	0.87 (0.37;1.56)	3 (1.2%)	0.33 (0.07;0.78)	2.66 (0.71; 10.04)
Component[a]:					
Sustained decrease in eGFR ≥57% (relative to baseline)	8 (3.2%)	0.87 (0.37;1.56)	3 (1.2%)	0.33 (0.07;0.78)	2.90 (0.77; 10.95)

Events were adjudicated by an independent adjudication committee and considered from randomization up until the end-of-study visit. Events based on a sustained decrease in eGFR are considered from randomization up until 5 months after the last eGFR was recorded at a clinic visit. For composite outcomes and each component, the first event after randomization is considered. Subsequent events of the same type are not shown.
The incidence rate is estimated as the number of subjects with incidence events divided by the cumulative at-risk time in the reference population, where a subject was no longer at risk once an incident event occurred. Incidence rates, HRs and p-values were only calculated for pre-defined efficacy endpoints.
p-value: two-sided p-value from logrank test, stratified
a Results of the components kidney failure and renal death are shown above.
CI = confidence interval, eGFR = estimated glomerular filtration rate, ESRD = end-stage renal disease, FAS = full analysis set, HR = hazard ratio for the comparison of finerenone versus placebo, N = number of subjects, n = number of subjects with event, n/100 p-yrs = incidence rate, p-yrs = patient years, 40% (57%) renal composite endpoint = onset of kidney failure, sustained decrease of eGFR ≥40% (≥57%) from baseline over at least 4 weeks, or renal death.
Source: PH-42030/Table 14.2.2.1/1、14.2.2.1/11、14.2.2.5/1、14.2.2.5/11、14.2.3.1/26～30

2.5.4.4.2.5.2.2.2 すべての原因による死亡

日本人集団においてフィネレノン群で 5 例（2.0%）、プラセボ群で 11 例（4.3%）に死亡が認められ、その発現率（100 人・年あたり）は、フィネレノン群で 0.52、プラセボ群で 1.13 であった（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.2.2.3/1）。すべての原因による死亡において、フィネレノン群のプラセボ群に対する HR は 0.46（両側 95%CI：0.16～1.32）であった（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.2.2.3/10）。

日本人集団におけるすべての原因による死亡は、プラセボ群と比較し、フィネレノン群で大きく低減する結果がみられ、これは 2 試験で共通した結果（HR:試験 16244 で 0.298、試験 17530

で 0.46）であった。いずれの試験においても、HR は 1 未満であり、全体集団と一貫した結果であった（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.2.2.3/10）。

2.5.4.4.2.5.2.2.3 すべての原因による入院

日本人集団におけるフィネレノン群の 109 例（43.6%）及びプラセボ群の 120 例（47.4%）は、何らかの理由により入院した（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.2.2.2/1）。すべての原因による入院の発現率（100 人・年あたり）は、フィネレノン群 15.20 及びプラセボ群 16.32 であった。フィネレノン群のプラセボ群に対する HR は 0.93（両側 95%CI：0.72～1.21）であった（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.2.2.2/11）。

日本人集団におけるすべての原因による入院は、プラセボ群と比較し、フィネレノン群でリスクが低い傾向がみられ、これは 2 試験で共通した結果（HR:試験 16244 で 0.664、試験 17530 で 0.93）であった。いずれの試験においても、HR は 1 未満であり、全体集団と一貫した結果であった。

2.5.4.4.2.5.2.2.4 ベースラインから第 4 ヵ月までの UACR の変化

日本人集団における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 UACR が大幅に低下した。第 4 ヵ月におけるベースラインに対する比の幾何平均値（幾何 SD）は、フィネレノン群で 0.6566（1.8518）、プラセボ群で 0.9628（1.7261）であった（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.2.2.4/1）。

ベースラインから第 4 ヵ月までの UACR の変化について、探索的に実施した ANCOVA によるフィネレノン群とプラセボ群との比較の結果、LSMean（両側 95%CI）の比は 0.682（両側 95%CI：0.616～0.754）であった（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.2.2.4/2）。

これらは、2 試験で共通した結果（LSMean:試験 16244 で 0.683、試験 17530 で 0.682）であり、いずれの試験においても、全体集団と一貫した結果であった。

2.5.4.4.2.5.2.3 探索的評価項目

主要評価項目及び副次評価項目の複合エンドポイントの構成要素の結果（発現例数、発現割合、発現率、ハザード比及び Log-rank 検定の p 値）については、それぞれの複合エンドポイントの結果（2.5.4.4.2.5.2.1、2.5.4.4.2.5.2.2）を参照のこと。

日本人集団における探索的複合エンドポイント並びに主要評価項目及び副次評価項目以外の構成要素（脳卒中、心筋梗塞）のイベント発現例数、発現割合、ハザード比及び検定結果は 5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.2.3.1/1～14.2.3.1/7、14.2.3.1/37～14.2.3.1/43 を参照のこと。これらの結果は、心筋梗塞（致死的又は非致死的事象を含む）及び複合エンドポイント（心血管死、腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン値から 57%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）を除き、いずれもプラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比は 1 を下回っており、プラセボ群と比較してフィネレノン群でリスクの低減が示された。

FAS における新たに心不全と診断された被験者は、フィネレノン群で 1／245 例（0.4%）、プラセボ群で 4／247 例（1.6%）であり、プラセボ群に対するフィネレノン群のオッズ比（両側 95%CI）は 0.242（0.026～2.221）であった（名目上の p 値：0.2095）（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.2.3.2/2、14.2.3.2/5）。

ベースラインにおける UACR の幾何平均値は、両投与群で同程度であった（フィネレノン群 224.603mg/g、プラセボ群 236.810mg/g）（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.2.3.3/1）。ベースラ

イン後においてフィネレノン群ではUACRが低下し、すべての時点におけるUACRの幾何平均値は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で低かった。UACR のベースラインに対する比の幾何平均値はすべての時点においてフィネレノン群では0.768以下であったが、プラセボ群では0.961以上であり、フィネレノン群が低かった（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.2.3.3/6）。

ベースライン後の eGFR の低下は、プラセボ群と比較してフィネレノン群の低下が大きい傾向にあった。第 4 ヵ月における両投与群の差（フィネレノン群－プラセボ群）の LSMean は－2.07mL/min/1.73m²であった（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.2.3.4/6）。

2.5.4.4.3 全体集団と日本人集団の結果の比較

人口統計学的特性は、試験16244及び試験17530ともに日本人集団において全体集団と比較して BMI の平均値が低かったことを除き、おおむね一致していた。また、UACR の中央値が日本人集団で全体集団より低い傾向にあったこと、並びに心血管系疾患の既往が日本人で少ない傾向にあったことを除き、その他のベースライン特性、病歴及び手術歴に全体集団と日本人集団で大きな違いはなかった。治験薬の投与の開始後に新たに併用した薬剤は、一部の糖尿病薬を除き全体集団と日本人集団においておおむね同様であった。

試験16244における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）において、日本人集団でのHRの点推定値は1を下回っており、全体集団と同様の結果がみられた。

全体集団では構成要素及び副構成要素のいずれにおいても主要腎複合エンドポイントと一貫し、HR の点推定値は 1 を下回った。日本人集団においても、「腎不全の発症」及びその副構成要素（ESRD、eGFR の 15mL/min/1.73m²未満の持続的な低下）ではHRの点推定値は1を超えていたものの信頼区間は広く、「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」では主要腎複合エンドポイントと同様の傾向が認められた。

なお、日本人集団におけるESRD発現例の透析導入前の最後のeGFR値を検討したところ、フィネレノン群でプラセボ群と比較して透析導入のタイミングが早いという傾向はみられなかった。

UACR や eGFR のほかに、国内の CKD 診療ガイドライン[11]に記載されている CKD の進行に影響を与える被験者背景（喫煙、血圧、尿酸値、コレステロール値、メタボリックシンドローム、糖尿病コントロール、睡眠障害）について、日本人集団の両投与群間で大きな差は認めなかった。また、日本人集団と全体集団の比較では、UACR の中央値が日本人集団で低い傾向にあり、心血管系疾患の既往が日本人集団で少ない傾向にあった。また、SGLT2 阻害薬及び GLP-1 受容体作動薬を併用した割合は、ベースライン時及び試験期間中共に全体集団と比較して日本人集団で高い傾向にあった。全体集団と日本人集団でのこれらの若干の被験者背景の違いが腎複合エンドポイントの発現に影響した可能性も否定はできないが、被験者数及び臨床イベント数が限られており結論を導くことはできなかった。

試験17530における副次評価項目である40%又は57%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%又は57%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）において、日本人集団での HR の点推定値はいずれも 1 を上回っており、全体集団とは異なった結果がみられた。また、その構成要素においても、同様の結果であった。構成要素について、「腎臓死」以外の構成要素の100人・年あたりの発現率は、プラセボ群と比較してフィネレノン群でわずかに高い結果であった。このうち、「ESRD」、「eGFR の 15mL/min/1.73m²未満への持続的な低下」は、いずれの群でも発現した被験者が4例以下であった。全体集団でも発現した被験者はいずれの群でも少ない結果であった。

試験 17530 では 40%腎複合エンドポイントは主な副次評価項目であり、日本人集団において一貫性が示せるような組入れ計画は行われておらず、結果の解釈には限界があるものと考えられた。日本人集団では腎複合イベントは少なく、更にその各構成要素のイベント数が極めて限られていた。また、試験 16244 との選択基準の違いに起因し、試験 17530 ではベースラインの eGFR が、試験 16244 と比べ、高い方に多く分布する傾向があり、より腎複合イベントの発現が少なかったと考えられた。

試験 16244 及び試験 17530 において、日本人集団でのすべての原因による死亡の発現は本薬群と比較してプラセボ群で顕著に多い結果であり〔試験 16244：フィネレノン群 5 例（2.4%）、プラセボ群 16 例（7.7%）、試験 17530：フィネレノン群 5 例（2.0%）、プラセボ群 11 例（4.3%）〕かつ死亡例におけるベースライン eGFR 値が低い症例がプラセボ群で多く含まれていたことから、群間の不均衡が腎不全におけるプラセボ群に対するフィネレノン群の HR が全体集団と日本人集団で異なった要因の一つと考えられた。また、両試験共に日本人集団におけるベースライン時の UACR が全体集団より低く、本薬の有効性の評価に影響を及ぼした可能性があると考えられた。

試験 16244 における主な副次評価項目の心血管複合エンドポイント（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）において、Kaplan-Meier 曲線から全体集団では治験薬投与開始直後からフィネレノンの治療効果が示されたが、日本人集団で HR の点推定値はわずかに 1 を超え、また信頼区間は広かった。全体集団では「非致死的脳卒中」を除く構成要素においても主な心血管複合エンドポイントの結果と一貫した傾向が認められた。日本人集団では、「非致死的脳卒中」及び「心不全による入院」の構成要素において、HR が 1 を超えていたものの信頼区間は広い一方で、「非致死的心筋梗塞」及び「心血管死」では HR は 1 を下回っていた。

なお、日本人集団での「心不全による入院」のイベント発現率は両投与群共に低かった。また、「心不全による入院」を含む「心血管系疾患による入院」はフィネレノン群でプラセボ群を下回っていた。「心不全による入院」を発現したフィネレノン群 5 例の糖尿病罹患期間はそれぞれ 33、22、23、9 及び 9（平均値：19.2）年であり、5 例中 2 例に末梢動脈疾患、2 例に冠動脈疾患を認めた（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 16.2.4/8）。糖尿病患者での HF 発現のリスク因子について、アメリカ心臓協会のステートメントでは、高齢、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、腎症、網膜症、糖尿病罹病期間、肥満、高血圧、NT-proBNP 高値があげられている[60]。これらの因子について試験 16244 の日本人集団のベースライン時の患者背景を検討したところ、プラセボ群と比較してフィネレノン群で末梢動脈疾患の既往の割合がわずかに多く、糖尿病罹患期間が長い傾向にあった。本試験の日本人集団ではフィネレノン群がプラセボ群と比較して相対的に動脈硬化性疾患の進行した集団であったため、HF 発症のリスクが高かった可能性もある。ただし、被験者数及び臨床イベント数が少数であり結論を導くことはできなかった。

試験 17530 の日本人集団における主要評価項目である心血管複合エンドポイント（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）において、フィネレノン群のプラセボ群に対する HR は 0.65（両側 95%CI：0.31～1.36）であり、HR の点推定値は 1 を下回り、全体集団と同様の結果であった。構成要素別（「心血管死」、「非致死的心筋梗塞」、「心不全による入院」及び「非致死的脳卒中」）では、「非致死的心筋梗塞」の 100 人・年あたりの発現率は、プラセボ群と比較してフィネレノン群でわずかに高い結果であったが、いずれの群でも発現した被験者が少なかったことが影響した可能性が考えられた。その他はプラセボ群と比較してフィネレノン群で低い結果であった。主要評価項目である心血管複合エンドポイントの日本人集団の結果は、両投与群とも全体集団と比較して 100 人・年あたりの発現率は低かったものの、全体集団とおおむね一致していた。

試験 16244 におけるその他の評価項目については、すべての原因による死亡及びすべての原因による入院において、全体集団と同様に日本人集団でもプラセボ群と比較してフィネレノン群で

リスクが低い傾向がみられた。ベースラインから第 4 ヵ月までの UACR の変化においても、全体集団と同様に日本人集団ではベースラインと比較した第 4 ヵ月の UACR がプラセボ群と比較してフィネレノン群で低下した。

副次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 57%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）において、全体集団では主要腎複合エンドポイントでみられたよりも強い治療効果がみられ、部分集団間においてもおおむね一貫していた。日本人集団では、主要腎複合エンドポイントと同様の結果であった。複合エンドポイントの発現までの期間については、全体集団及び日本人集団のいずれにおいても HR は 1 を下回っていた。新たに診断された心房細動又は心房粗動は、全体集団及び日本人集団のいずれにおいてもプラセボ群と比較してフィネレノン群で少なく、同様の傾向がみられた。ベースラインからの UACR の変化については、全体集団及び日本人集団のいずれにおいてもフィネレノンの治療効果が試験期間にわたって持続した。ベースラインからの eGFR の変化は、全体集団及び日本人集団のいずれにおいてもフィネレノン群での eGFR の低下が緩やかであったことから、フィネレノン投与による CKD の進展抑制効果が示唆された。

試験 17530 におけるその他の評価項目については、すべての原因による死亡及びすべての原因による入院において、全体集団と同様に日本人集団でもプラセボ群と比較してフィネレノン群でリスクが低い傾向がみられた。試験 16244 と同様に、HR は 1 未満であり、全体集団と一貫した結果であった。特に日本人集団におけるすべての原因による死亡は、プラセボ群と比較し、フィネレノン群で大きく低減する結果がみられ、これは 2 試験で共通した結果（HR:試験 16244 で 0.298、試験 17530 で 0.46）であった。日本人集団における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 UACR が大幅に低下した。これは 2 試験で共通した結果（LSMean:試験 16244 で 0.683、試験 17530 で 0.682）であり、いずれの試験においても、全体集団と一貫した結果であった。

試験 17530 の日本人集団における探索的複合エンドポイント並びに主要評価項目及び副次評価項目以外の構成要素（脳卒中、心筋梗塞）のイベント発現例数、発現割合、ハザード比及び検定結果は 5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.2.3.1/1～14.2.3.1/7、14.2.3.1/37～14.2.3.1/43 を参照のこと。これらの結果は、心筋梗塞（致死的又は非致死的事象を含む）及び複合エンドポイント（心血管死、腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン値から 57%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）を除き、いずれもプラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比は 1 を下回っており、プラセボ群と比較してフィネレノン群でリスクの低減が示された。新たに診断された心房細動又は心房粗動は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で少なかった（オッズ比：0.463）（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.2.3.2/1、14.2.3.2/4）。日本人集団において新たに心不全と診断された被験者は、プラセボ群に対するフィネレノン群のオッズ比は 0.242 であった（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.2.3.2/2、14.2.3.2/5）。ベースラインにおける UACR の幾何平均値は、両投与群で同程度であった（フィネレノン群 224.603mg/g、プラセボ群 236.810mg/g）（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.2.3.3/1）。ベースライン後においてフィネレノン群では UACR が低下し、すべての時点における UACR の幾何平均値は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で低かった（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.2.3.3/6）。ベースライン後の eGFR の低下は、プラセボ群と比較してフィネレノン群の低下が大きい傾向にあった。第 4 ヵ月における両投与群の差（フィネレノン群－プラセボ群）の LSMean は－2.07mL/min/1.73m^2 であった（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.2.3.4/6）。

以上の結果から、試験 16244 及び試験 17530 において、主要評価項目を含めた多くの項目で、日本人集団は全体集団と同様の傾向を示しており、有効性に関しておおむね一貫した結果が示されたと考えられた。

2.5.4.5 有効性の結果のまとめ

2 型糖尿病を合併する CKD 患者において、承認用量内で最大忍容量の RAS 阻害薬を含む標準的治療に上乗せして投与したフィネレノンの有効性は、試験 16244 で事前に定義された仮説検定に基づいて、以下のように結論付けることができる。

- 腎疾患の進展抑制において、フィネレノンは主要評価項目の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）のリスクを大幅に低減させ、プラセボに対するフィネレノンの優越性が認められた。
- 心血管系イベントの発現までの期間の延長において、フィネレノンは主な副次評価項目である心血管複合エンドポイント（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）のリスクを大幅に低減させ、プラセボに対するフィネレノンの優越性が認められた。

以下の結果から有効性の結論が裏付けられた。

- 主要評価項目及び主な副次評価項目におけるプラセボに対するフィネレノン投与のベネフィットは、試験期間を通して持続し、非致死的脳卒中を除いて複合エンドポイントの各構成要素で一貫していた。
- 事前に規定されたすべての感度分析において、プラセボに対するフィネレノンの好ましい効果の差の頑健性が示され、on-treatment 解析（FAS における on-treatment 解析及び PPS を用いた解析）ではフィネレノンの治療効果がより大きいことが示唆された。事前に規定された部分集団解析で、主要評価項目及び副次評価項目についてほとんどの部分集団で意味のある不均一性は示唆されなかった。すべての評価項目において意味のある交互作用を示した部分集団はなかった。
- HR が 1.0 未満で示されるように、すべての原因による死亡及びすべての原因による入院の結果は、フィネレノンの治療効果を支持したが、統計学的に有意な差は認められなかった。
- 副次腎複合エンドポイントのリスクの低減、第 4 ヵ月の UACR の改善及び持続した eGFR の低下抑制により、腎疾患の進展抑制においてプラセボに対するフィネレノンの優越性が更に裏付けられた。
- 日本人集団における主要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）は全体集団と同様の結果が得られた。腎複合エンドポイントの構成要素について、「腎不全の発症」における HR は 1.349 であり、1 を超えたものの、信頼区間は広かった。日本人集団でのすべての原因による死亡の発現はフィネレノン群と比較してプラセボ群の死亡例が顕著に多い結果であり〔フィネレノン群 5 例（2.4%）、プラセボ群 16 例（7.7%）〕、かつ死亡例におけるベースライン eGFR 値が低い被験者がプラセボ群で多く含まれていたことから、群間の不均衡が腎不全におけるプラセボ群に対するフィネレノン群の HR が全体集団と日本人集団で異なった要因の一つと考えられた。また、両試験共に日本人集団におけるベースライン時の UACR が全体集団より低く、本薬の有効性の評価に影響を及ぼした可能性があると考えられた。副次評価項目である主な心血管複合エンドポイントの HR の点推定値はわずかに 1 を超えていたが（HR：1.116）、信頼区間は広かった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.2.1/8）。
- 試験 16244 において、有効性に関する主要評価項目を含む大部分の評価項目で全体集団と日本人集団の一貫性が示された。

更に、試験 17530 の結果から、2 型糖尿病を合併する CKD ステージ 1～4 の患者におけるフィネレノンの有効性について、プラセボと比較して以下のように結論付けることができる。

- フィネレノンはプラセボと比較して、主要評価項目の心血管複合エンドポイント（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）のリスクを 13.0%まで統計学的に

有意に低下させた。治療効果は臨床的に重要であり、「心不全による入院」及び「心血管死」のリスク低下が認められた。心血管複合エンドポイントに対するフィネレノンのプラセボを上回る治療ベネフィットは、試験期間を通じて持続し、すべての解析を通じて頑健であり、事前に規定したすべての部分集団で一貫していた。

- CKD の重症度分類別の心血管エンドポイントは発現例数と被験者数の少ない試験 17530 の G3bA1 を除き、試験 16244 と試験 17530 のすべての区分においてフィネレノン群でプラセボ群より発現率が低値であった。腎複合エンドポイントについてはフィネレノン群でプラセボ群より発現率が高い区分が散見されたが、試験 17530 の G3aA2 及び G4A2 を除きいずれも発現例数が限られており、試験 17530 の G3aA2 及び G4A2 の腎複合エンドポイントについては、57%腎複合エンドポイントで見た場合、上述のようにフィネレノン群とプラセボ群の発現率の差はわずかであった。したがって、腎複合エンドポイント及び心血管複合エンドポイントを総合して考えた場合、概ねいずれのカテゴリー集団でもフィネレノンの有効性が期待できると考えられた。
- フィネレノン群の 40%腎複合エンドポイントのリスクは、プラセボ群と比較して 13%低く、統計的な有意差は認められなかったが、57%腎複合エンドポイントのリスクがより顕著に 23%低下したことに基づいて、フィネレノンが腎保護をもたらすことを示した。また、「腎不全」及び「ESRD」に対して強い治療効果（HR:0.72 及び 0.64）が認められた。
- UACR の第 4 ヵ月におけるベースラインに対する比はプラセボ群に対して相対的に 32.4%低下した。プラセボと比較してフィネレノンによる慢性期の eGFR の傾きを減弱させることにより、フィネレノンが試験対象集団における腎疾患の進行を遅延させる可能性を示す更なるエビデンスが得られた。
- すべての原因による入院及びすべての原因による死亡のリスクは、HR が 1.0 未満で示されるようにフィネレノンの方が良好であったが、プラセボと有意差はなかった。
- 2 型糖尿病を合併する CKD 患者において、プラセボと比較して重大な心血管事象の発現リスクを低下させることにより、標準的治療に上乗せしたフィネレノンの有効性が示された。全体として、腎疾患の進行の遅延は、臨床転帰 ESRD を含む腎臓転帰に基づいても示唆された。
- 日本人集団における主要評価項目である心血管複合エンドポイント（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）におけるフィネレノン群のプラセボ群に対する HR は 0.65 であり、HR の点推定値は 1 を下回り、全体集団と同様の結果であった。
- 日本人集団における 40%又は 57%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%又は 57%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）の HR の点推定値はいずれも 1 を上回っており、全体集団とは異なった結果がみられた。また、その構成要素においても、同様の結果であった。日本人集団でのすべての原因による死亡の発現はフィネレノン群と比較してプラセボ群の死亡例が顕著に多い結果であり〔フィネレノン群 5 例（2.0%）、プラセボ群 11 例（4.3%）〕、かつ死亡例におけるベースライン eGFR 値が低い被験者がプラセボ群で多く含まれていたことから、群間の不均衡が腎不全におけるプラセボ群に対するフィネレノン群の HR が全体集団と日本人集団で異なった要因の一つと考えられた。また、両試験共に日本人集団におけるベースライン時の UACR が全体集団より低く、本薬の有効性の評価に影響を及ぼした可能性があると考えられた。
- 試験 17530 において、日本人集団で一貫性が示せるような組入れ計画は行われておらず、結果の解釈には限界があるものと考えられた。日本人集団では腎複合イベントは少なく、更にその各構成要素のイベント数が極めて限られていた。また、試験 16244 との選択基準の違いに起因し、試験 17530 ではベースラインの eGFR が、試験 16244 と比べ、高い方に多く分布する傾向があり、より腎複合イベントの発現が少なかったと考えられた。

試験 17530 において、試験 16244 で認められた結果と一貫性が示され、この適応症におけるフィネレノンの有益性を裏付けるエビデンスが得られた。相補的なこれらの 2 試験はデザインがほぼ同一で、同じ評価及び転帰を用いており、世界中のほとんど同じ施設及び国で並行して実施された。両試験を総合すると、2 型糖尿病を合併する CKD ステージ 1～4 の患者集団を幅広く検討した結果、フィネレノンによってもたらされる心血管系及び腎保護作用に関する確固たるエビデンスが得られた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価計画

第Ⅲ相試験（試験 16244）はフィネレノンを投与された対象患者集団における最も大きなデータセットを表すことから、安全性の概括評価では主に試験 16244 の安全性データを示す。更に、本申請後に結果が得られた第Ⅲ相試験 FIGARO（試験 17530）についても、評価資料として安全性の評価を行い概要を本項に示した。適切な場合には、第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験の個々の試験からの安全性に関する補足情報も示す。試験の規模、追跡調査期間、試験対象集団及び試験デザインが異なることから、第Ⅲ相試験（試験 16244 及び試験 17530）と第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験の安全性データの併合は行わなかったが、新たな知見は得られないと考えられた。その代わりに、第Ⅱ相試験について対象疾患ごとに安全性データの併合解析を実施した。その結果は 2.7.4.3 を参照のこと。第Ⅰ相試験全体の安全性データを併合した結果については 2.7.4.2 を参照のこと。なお、第Ⅲ相試験（試験 16244 及び試験 17530）の安全性データの併合解析の結果については 5.3.5.3.6 PH-42134 を参照のこと。

試験 16244 及び試験 17530 では、安全性は無作為割付けされ、治験薬を 1 回以上投与された、重大な GCP 違反を除くすべての被験者からなる SAF で評価した（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 16.1.1、5.3.5.1.7 PH-39747/Section 16.1.1）。本申請概要では安全性は各試験終了までのすべてのデータについての解析結果について示す。

本イベント主導型試験では、有害事象（安全性データとして評価）を有効性評価イベント（腎及び心血管エンドポイントは有効性データとして評価）と区別して、安全性データを収集した。詳細は 5.3.5.1.6 PH-39746/Section 7.6.5.1 及び 5.3.5.1.7 PH-39747/Section 7.6.5.1 を参照のこと。治験薬投与開始から治験薬の中断若しくは中止又は完了 3 日後までに発現又は悪化した有害事象を治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）とした（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 7.6.5.1、5.3.5.1.7 PH-39747/Section 7.6.5.1）。

事前に規定した有効性評価項目の可能性のある事象は CEC に提出され、判定が完了するまでは緊急報告の対象外とした。結果として、CEC が有効性評価項目に該当すると判定した事象は全般的に有害事象の集計に含めなかった。有効性評価項目に該当すると判定された事象については 2.7.3.2.2.7 及び 2.7.6.32.2.2 を参照のこと。

なお、日本では、安全性緊急報告に関する規制当局からの指示に従い、有効性評価項目のイベントのうち、心血管死、非致死的脳卒中、非致死的心筋梗塞、心不全による入院、新たに診断された心房細動又は心房粗動、その他の心血管系疾患による入院については、有効性評価項目のイベントとして記録することに加え、有害事象又は重篤な有害事象としても記録した。

2.5.5.2 関連する非臨床毒性試験結果及び添付文書

標準的な非臨床試験、安全性薬理試験、単回投与毒性試験、遺伝毒性、光毒性、がん原性及び雌雄動物の受胎能に関する試験においてフィネレノンはヒトに対する安全性上の懸念はないと考えられた。

反復投与毒性試験で認められた影響は、主として過度な薬理作用に関連したもの及び二次的な適応性変化であった。

胚・胎児発生に関する試験で、ラットにおいて奇形が認められたが、ヒトにおける最高曝露量を十分に上回ると考えられる投与量でみられたことから、胎児への危険性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に関する試験では、乳汁を介して出生児に有害

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。動物におけるこれらの結果を踏まえ、添付文書には妊娠する可能性のある女性がフィネレノンの投与を必要とする場合について推奨される使用上の注意を記載する予定である（2.5.5.3.5.6）。

全体として、非臨床プロファイルはフィネレノンの最大推奨臨床用量 20mg までの長期使用の安全性を裏付けていた。詳細は 2.4.4 を参照のこと。

2.5.5.3　安全性の結果

2.5.5.3.1　曝露状況

参照項目：2.7.4.4.1.2.2
2.7.6.32.2.4.1

試験 16244

SAF（フィネレノン群 2,827 例、プラセボ群 2,831 例）における曝露状況は両投与群で同様であった。約 87%の被験者が 12 ヵ月以上、58%が 24 ヵ月以上、26%が 36 ヵ月以上治験薬の投与を受けた。投与期間の平均値は、フィネレノン群では 26.94 ヵ月及びプラセボ群では 27.26 ヵ月で、平均 1 日用量の平均値はそれぞれ 15.14mg 及び 16.48mg 相当であった。

試験 16244 は用量漸増法を用い、個々の被験者の eGFR 及び血中カリウム値に基づき必要に応じて用量の調節が可能なデザインであった（表 2.5.4-1、開始用量は 2.5.4.1 を参照）。個々の被験者の状況に応じて治験責任（分担）医師は臨床的に最良との判断に従っていつでも治験薬の用量の調節が可能であった。このような用量の柔軟性及び予想された重要な情報の複雑さを考慮し、増量若しくは減量又は中断の想定される理由については事前に規定した区分によって集計した。したがって、治験責任（分担）医師には、治験薬の投与、減量又は中断した場合には、事前に規定した範囲から理由を選択するよう明確に依頼した。更に、治験責任（分担）医師には血中カリウム値が 5.5mmol/L 超の場合は治験薬の投与を中断し、血中カリウム値が 5.0mmol/L 以下の場合にのみ 10mg 1 日 1 回で治験薬の投与を再開するよう依頼した。

SAF において、治験薬の用量調節に関して主な結果は以下のとおりであった。詳細は表 2.7.4.4-5 を参照のこと。

- 治験薬の開始用量が 10mg 1 日 1 回投与であった被験者はフィネレノン群が 2,613 例（92.4%）、プラセボ群が 2,609 例（92.2%）であった。10mg で投与を開始した被験者のうち、大部分が 1 回以上 20mg に増量して治験薬が投与された（フィネレノン群 73.7%、プラセボ群 81.6%）。治験薬の開始用量が 20mg 1 日 1 回投与であった被験者はフィネレノン群が 214 例（7.6%）、プラセボ群が 222 例（7.8%）、このうち 1 回以上 20mg から減量して治験薬が投与された被験者はプラセボ群（41.9%）よりフィネレノン群（53.3%）が多かった。
- 来院 2（第 1 ヵ月）以降、少なくとも 1 回の来院において 20mg が投与されなかった被験者の割合はプラセボ群（59.6%）と比較してフィネレノン群（70.5%）が多かった。最も割合の高かった 20mg を投与しなかった理由は、血中カリウム値が 4.8mmol/L 超で、プラセボ群（29.5%）と比較してフィネレノン群（43.6%）が多かった。20mg を投与しなかった理由のうち、eGFR が前回来院時より 30%以上低下、症候性低血圧及びその他の有害事象又は有効性の評価イベントの割合はフィネレノン群及びプラセボ群で同程度であり、いずれの投与群も 6%以下であった。

- 少なくとも 1 回の来院において用量を 20mg から 10mg に減量した被験者（20mg で投与を開始した被験者及び 10mg で開始し 20mg に増量した被験者を含む）は、治験実施計画書に規定された減量の条件はほとんどなかったことから予期されたとおり、両投与群共に少なかった（フィネレノン群 8.6%、プラセボ群 8.4%）。最も割合の高かった減量の主たる理由は、eGFR の変化で、次いで有害事象又は有効性の評価イベントであった。少なくとも 1 回の来院において治験薬の投与を一時的に中断した被験者はプラセボ群（45.0%）と比較してフィネレノン群（53.6%）が多かった。最も割合の高かった治験薬の投与中断の理由は有害事象又は有効性の評価イベント（フィネレノン群 31.4%、プラセボ群 27.3%）、次いで血中カリウム値（18.2%、8.5%）、その他の理由（11.9%、12.3%）であった。

これらのデータは eGFR に基づいて設定した開始用量並びに eGFR の変化量及び血中カリウム値の両方に基づいて設定した増量に関する治験実施計画書の規定（表 2.5.4-1）に従って用量調節が実施されたことを示している。報告された治験薬の投与中断の理由において、フィネレノン群及びプラセボ群の間に血中カリウム値に関して相違が認められた（フィネレノン群 18.2%、プラセボ群 8.5%）。これは ICH 国際医薬用語集（MedDRA）基本語（PT）の高カリウム血症及び血中カリウム増加を含んだ治験薬投与下で発現した高カリウム血症関連事象の発現割合（18.3%、9.0%）と類似していた（表 2.5.5-7）。治験薬の投与中断に関する安全性に関連したその他のすべての理由は両投与群で同様であった（表 2.7.4.4-5）。試験期間中のいずれかの時点で高カリウム血症が発現した被験者では高カリウム血症が発現しなかった被験者と比較して総曝露量及び平均 1 日投与量が両投与群共に低く（表 2.7.4.4-32、事後解析）、血中カリウム値の上昇時に治験薬の投与が中断されたものと推察された。

試験 17530

SAF（フィネレノン群 3,683 例、プラセボ群 3,658 例）における曝露状況は両投与群で同様であった。90.7%の被験者が 12 ヵ月以上、81.0%が 24 ヵ月以上、49.9%が 36 ヵ月以上治験薬の投与を受けた（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.1.8/6）。投与期間の平均値は、フィネレノン群で 35.196 ヵ月、プラセボ群で 35.399 ヵ月であり（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.1.8/3）、1 日用量の平均値はそれぞれ 17.514mg 及び 18.156mg 相当であった。

試験 17530 は試験 16244 と同様に用量漸増法を用い、個々の被験者の eGFR 及び血中カリウム値に基づき必要に応じて用量の調節が可能なデザインであった（表 2.5.4-1、開始用量は 2.5.4.1 を参照）。

SAF において、治験薬の用量調節に関して主な結果は以下のとおりであった。詳細は 5.3.5.1.7 PH-39747/Section 10.1 を参照のこと。

- 治験薬の開始用量が 10mg 1 日 1 回投与であった被験者はフィネレノン群が 1,371 例（37.2%）、プラセボ群が 1,366 例（37.3%）であった。10mg で投与を開始した被験者のうち、大部分が 1 回以上 20mg に増量して治験薬が投与された（フィネレノン群 77.3%、プラセボ群 84.6%）。治験薬の開始用量が 20mg 1 日 1 回投与であった被験者はフィネレノン群が 2,312 例（62.8%）、プラセボ群が 2,292 例（62.7%）であり、このうち 1 回以上減量又は中断した被験者の割合はプラセボ群（45.8%）よりフィネレノン群（48.6%）で多かった。第 4 ヵ月に 20mg の投与を受けた被験者の割合は両投与群共に約 80%であり、この割合は第 4 ヵ月以降の各評価時点で試験期間を通じて維持された（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.1.8/50）。
- 来院 2（第 1 ヵ月）以降、少なくとも 1 回の来院において 20mg が投与されなかった被験者の割合はプラセボ群（46.4%）と比較してフィネレノン群（50.9%）で多かった。最も割合の高かった 20mg を投与しなかった理由はその他の安全性に関連しない理由（フィネレノン群 31.6%、プラセボ群 29.2%）であり、次いで血中カリウム値 4.8mmol/L 超（23.7%、15.5%）

であった。20mg を投与しなかった理由のうち、eGFR の前回来院時からの 30%以上の低下はフィネレノン群で 3.3%、プラセボ群で 2.7%、症候性低血圧は 1.2%及び 0.7%、その他の有害事象又は有効性の評価イベントは 4.4%及び 4.1%であった（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.1.8/45）。

- 少なくとも 1 回の来院において用量を 20mg から 10mg に減量した被験者（20mg で投与を開始した被験者及び 10mg で開始し 20mg に増量した被験者を含む）は、両投与群共に少なかった（フィネレノン群 7.6%、プラセボ群 6.9%）。最も割合の高かった減量の主たる理由は eGFR の変化で、次いで有害事象又は有効性の評価イベントであった。少なくとも 1 回の来院において治験薬の投与を一時的に中断した被験者は、プラセボ群（47.4%）と比較してフィネレノン群（50.3%）で多かった。最も割合の高かった治験薬の投与中断の理由は有害事象又は有効性の評価イベント（フィネレノン群 22.9%、プラセボ群 21.3%）であり、次いでその他の安全性に関連しない理由（14.6%、14.7%）であった。血中カリウム値により治験薬の投与を中断した被験者の割合はフィネレノン群で 12.4%、プラセボ群で 6.7%と投与群間で相違が認められたが、これは PT の高カリウム血症及び血中カリウム増加を含んだ治験薬投与下で発現した高カリウム血症関連事象の発現割合（10.8%、5.3%）と類似していた（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.1.8/48、表 2.5.5-8）。治験薬の投与中断に関する安全性に関連したその他のすべての理由は両投与群で同様であった。なお、COVID-19 感染に関連する理由で治験薬の投与を中断した被験者の割合は、フィネレノン群で 12.5%、プラセボ群で 13.0%であった（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.1.8/53）。

試験 17530 におけるこれらのデータは試験 16244 と同様に、eGFR に基づいて設定した開始用量、並びに eGFR 及び血中カリウム値の両方に基づいて設定した増量に関する規定（表 2.5.4-1）に従って用量調節が実施されたことを示している。なお、治験薬投与期間の平均値は試験 16244（約 27 ヵ月）と比較して試験 17530（約 35 ヵ月）で長く、アルブミン尿及び eGFR に基づく選択基準の相違により、20mg で治験薬の投与を開始した被験者の割合は試験 16244（約 8%）と比較して試験 17530（約 63%）で高かった。治験薬を中断した被験者の割合及び中断理由は両試験でおおむね同様であった。

2.5.5.3.2 有害事象

2.5.5.3.2.1 有害事象の概要

参照項目：2.7.4.4.2.2
2.7.6.32.2.4.2
2.7.6.32.2.4.3
2.7.6.32.2.4.5
2.7.6.32.2.4.6.1

試験 16244

試験 16244 の安全性データはフィネレノンの忍容性がおおむね良好であることを示した。

TEAE の発現割合は両投与群で同程度であった（フィネレノン群 87.3%、プラセボ群 87.5%）。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合はフィネレノン群がプラセボ群よりも高かった（7.3%、5.9%）。しかし、治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE の発現割合は両投与群で同程度であった（2.7%、2.8%）（表 2.5.5-1）。

死亡に至った TEAE（有効性評価イベントを除く）は、フィネレノン群がプラセボ群より少なかった（1.1%、1.8%）。死亡に至った TEAE については 2.5.5.3.2.3 を参照のこと。TEAE の最

高重症度はフィネレノン群では大部分（約 80%）が軽度又は中等度であった。（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.1/3）。

表 2.5.5-1 有害事象の要約（試験 16244：SAF）

	Finerenone	Placebo
Number (%) of subjects with	**N = 2827 (100%)**	**N = 2831 (100%)**
Any AE	**2540 (89.8%)**	**2535 (89.5%)**
Any AE related to procedures required by protocol	63 (2.2%)	66 (2.3%)
Any AE leading to discontinuation of study drug	233 (8.2%)	188 (6.6%)
Any serious AE	1113 (39.4%)	1148 (40.6%)
Any AE with outcome death [a]	89 (3.1%)	105 (3.7%)
Any TEAE	**2468 (87.3%)**	**2478 (87.5%)**
Any study drug-related TEAE	646 (22.9%)	449 (15.9%)
Any TEAE related to procedures required by protocol	52 (1.8%)	54 (1.9%)
Any TEAE leading to discontinuation of study drug	207 (7.3%)	168 (5.9%)
Any serious TEAE	**902 (31.9%)**	**971 (34.3%)**
Any study drug-related serious TEAE	48 (1.7%)	34 (1.2%)
Any serious TEAE related to procedures required by protocol	2 (<0.1%)	4 (0.1%)
Any serious TEAE leading to discontinuation of study drug	75 (2.7%)	78 (2.8%)
Any TEAE with outcome death [a]	31 (1.1%)	51 (1.8%)

a Excluding outcome events
AE=adverse event, N = number of subjects, SAF=safety analysis set, TEAE=treatment-emergent AE
Source: PH-39746/Table 14.3.1/2, 14.3.1/3

発現割合の高かった TEAE（表 2.5.5-2）のうち、プラセボ群と比較してフィネレノン群の発現割合が 2%以上高かった PT は高カリウム血症（フィネレノン群 15.8%、プラセボ群 7.8%）のみであった。その他の発現割合が高かったすべての TEAE はフィネレノン群では 9%未満であった。比較的よく見られる TEAE の詳細については 2.7.4.4.2.2.1.1 を参照のこと。

治験薬と関連のある TEAE 全体の発現割合は、フィネレノン群（22.9%）がプラセボ群（15.9%）よりも高かったが（表 2.5.5-1）、これは MedDRA PT の高カリウム血症及び血中カリウム増加を合わせた高カリウム血症の発現割合の差（フィネレノン群 11.8%、プラセボ群 4.8%）によるものである（表 2.5.5-7）。

重篤な TEAE が認められた被験者の割合は全体としてフィネレノン群がプラセボ群よりも低かった（フィネレノン群 31.9%、プラセボ群 34.3%、表 2.5.5-3）。個々の重篤な TEAE（PT）の両投与群の発現割合の差はすべて 1.1%以下であった。最も発現割合の高かった重篤な TEAE はいずれの投与群も肺炎（2.5%、3.6%）で、次いで急性腎障害（2.0%、1.8%）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（1.7%、1.2%）、最も発現割合が高かった治験薬と関連のある重篤な TEAE は高カリウム血症（0.8%、0.2%）で、次いで急性腎障害（0.3%、0.2%）であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.1/14）。

TEAE の部分集団ごとの解析については 2.5.5.3.5 を参照のこと。

表 2.5.5-2 いずれかの投与群で 5%以上に発現した TEAE の発現例数及び発現割合（試験 16244：SAF）

PT MedDRA version 23.0	基本語	Finerenone N=2827 (100%)	Placebo N=2831 (100%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	446 (15.8%)	221 (7.8%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	241 (8.5%)	250 (8.8%)
Hypertension	高血圧	212 (7.5%)	273 (9.6%)
Anaemia	貧血	209 (7.4%)	191 (6.7%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	186 (6.6%)	304 (10.7%)
Diarrhoea	下痢	184 (6.5%)	189 (6.7%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	181 (6.4%)	189 (6.7%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	179 (6.3%)	133 (4.7%)
Urinary tract infection	尿路感染	179 (6.3%)	192 (6.8%)
Back pain	背部痛	175 (6.2%)	175 (6.2%)
Hypoglycaemia	低血糖	151 (5.3%)	194 (6.9%)
Dizziness	浮動性めまい	146 (5.2%)	153 (5.4%)
Arthralgia	関節痛	142 (5.0%)	149 (5.3%)
Bronchitis	気管支炎	134 (4.7%)	151 (5.3%)
Constipation	便秘	131 (4.6%)	163 (5.8%)
Pneumonia	肺炎	128 (4.5%)	181 (6.4%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, TEAE=treatment-emergent adverse event
Source: PH-39746/Table 14.3.1/7

表 2.5.5-3 フィネレノン群で 0.5%以上に認められた重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（試験 16244：SAF）

PT MedDRA Version 23.0	基本語	Finerenone N = 2827 (100%)	Placebo N = 2831 (100%)
Number (%) of subjects with at least 1 such adverse event		**902 (31.9%)**	**971 (34.3%)**
Pneumonia	肺炎	70 (2.5%)	103 (3.6%)
Acute kidney injury	急性腎障害	56 (2.0%)	51 (1.8%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	42 (1.5%)	12 (0.4%)
Cellulitis	蜂巣炎	26 (0.9%)	22 (0.8%)
Hypoglycaemia	低血糖	21 (0.7%)	31 (1.1%)
Urinary tract infection	尿路感染	21 (0.7%)	23 (0.8%)
Cataract	白内障	19 (0.7%)	12 (0.4%)
Diabetic nephropathy	糖尿病性腎症	18 (0.6%)	16 (0.6%)
Hyperglycaemia	高血糖	17 (0.6%)	23 (0.8%)
Hypertension	高血圧	15 (0.5%)	23 (0.8%)
Sepsis	敗血症	15 (0.5%)	17 (0.6%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	14 (0.5%)	22 (0.8%)
Anaemia	貧血	14 (0.5%)	19 (0.7%)
Osteomyelitis	骨髄炎	14 (0.5%)	12 (0.4%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	14 (0.5%)	12 (0.4%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	13 (0.5%)	7 (0.2%)
Chest pain	胸痛	13 (0.5%)	18 (0.6%)
Prostate cancer	前立腺癌	13 (0.5%)	5 (0.2%)
Diabetic foot	糖尿病性足病変	13 (0.5%)	18 (0.6%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-39746/Table 14.3.1/9

試験 17530

試験 17530 の安全性データはフィネレノンの忍容性がおおむね良好であることを示した。

TEAE の発現割合は両投与群で同程度であった（フィネレノン群 85.1%、プラセボ群 85.5%）。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合はプラセボ群と比較してフィネレノン群で高かったが（5.6%、5.0%）、治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE の発現割合は両投与群で同程度であった（1.9%、2.1%）（表 2.5.5-4）。

死亡に至った TEAE（有効性評価イベントを除く）の発現割合は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で低かった（フィネレノン群 2.1%、プラセボ群 2.7%）。死亡に至った TEAE については 2.5.5.3.2.3 を参照のこと。TEAE の重症度は、フィネレノン群で 67.7%、プラセボ群で 66.3%が軽度又は中等度であった（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.3.1/18）。

表 2.5.5-4 有害事象の要約（試験 17530：SAF）

	Finerenone	Placebo
Number (%) of subjects with	**N = 3683 (100%)**	**N = 3658 (100%)**
Any AE[a]	**3210 (87.2%)**	**3182 (87.0%)**
Any AE related to procedures required by protocol	78 (2.1%)	45 (1.2%)
Any AE leading to discontinuation of study drug	227 (6.2%)	210 (5.7%)
Any serious AE	1353 (36.7%)	1405 (38.4%)
Any AE with outcome death	157 (4.3%)	186 (5.1%)
Any TEAE	**3134 (85.1%)**	**3129 (85.5%)**
Any study drug-related TEAE	560 (15.2%)	413 (11.3%)
Any TEAE related to procedures required by protocol	69 (1.9%)	35 (1.0%)
Any TEAE leading to discontinuation of study drug	207 (5.6%)	183 (5.0%)
Any serious TEAE	**1158 (31.4%)**	**1215 (33.2%)**
Any study drug-related serious TEAE	35 (1.0%)	27 (0.7%)
Any serious TEAE related to procedures required by protocol	3 (<0.1%)	0
Any serious TEAE leading to discontinuation of study drug	70 (1.9%)	76 (2.1%)
Any TEAE with outcome death	79 (2.1%)	100 (2.7%)

a The category contains any AEs that were reported during the trial, including those that potentially occurred between randomization and first study drug intake for subjects who did not take their first dose at the date of randomization (see PH-39747/Section 7.6.5.1).
AE = adverse event, N = number of subjects, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent AE
Source: PH-39747/Table 14.3.1/1, Table 14.3.1/2, Table 14.3.1/3, Table 14.3.1/4

発現割合の高かった TEAE（表 2.5.5-5）のうち、プラセボ群と比較してフィネレノン群で発現割合が 2%以上高かった PT は高カリウム血症（フィネレノン群 9.1%、プラセボ群 4.4%）のみであった。その他の発現割合が高かったすべての TEAE は両投与群共に 9%未満であった。

治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で高かった（フィネレノン群 15.2%、プラセボ群 11.3%、表 2.5.5-4）。これは MedDRA PT の高カリウム血症及び血中カリウム増加を合わせた治験薬と関連のある高カリウム血症の発現割合の差（6.5%、3.1%）によるものであった（表 2.5.5-8）。

重篤な TEAE の発現割合は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で低かった（フィネレノン群 31.4%、プラセボ群 33.2%、表 2.5.5-6）。発現割合の高かった重篤な TEAE のうち、個々の重篤な TEAE（PT）の両投与群の発現割合の差はすべて 1.1%以下であった。最も発現割合の高かった重篤な TEAE はいずれの投与群も肺炎（2.0%、3.1%）で、次いでフィネレノン群で発現割合の高かった重篤な TEAE は蜂巣炎（1.1%、0.8%）及び急性腎障害（1.0%、1.3%）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（1.0%、0.7%）、フィネレノン群で最も発現割合が高かった治験薬と関連のある重篤な TEAE は高カリウム血症（0.4%、0.1%未満）で、次いで急性腎障害（0.2%、0.1%未満）であった。

TEAE の部分集団ごとの解析については 2.5.5.3.5 を参照のこと。

表 2.5.5-5　いずれかの投与群で 5%以上に発現した TEAE の発現例数及び発現割合（試験 17530：SAF）

PT MedDRA version 23.1	基本語	Finerenone N=3683 (100%)	Placebo N=3658 (100%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	335 (9.1%)	161 (4.4%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	318 (8.6%)	327 (8.9%)
Arthralgia	関節痛	300 (8.1%)	262 (7.2%)
Back pain	背部痛	261 (7.1%)	253 (6.9%)
Urinary tract infection	尿路感染	252 (6.8%)	240 (6.6%)
Diarrhoea	下痢	239 (6.5%)	222 (6.1%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	226 (6.1%)	205 (5.6%)
Anaemia	貧血	216 (5.9%)	206 (5.6%)
Hypertension	高血圧	207 (5.6%)	308 (8.4%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	198 (5.4%)	280 (7.7%)
Dizziness	浮動性めまい	195 (5.3%)	169 (4.6%)
Bronchitis	気管支炎	194 (5.3%)	181 (4.9%)
Hypoglycaemia	低血糖	189 (5.1%)	181 (4.9%)
Constipation	便秘	186 (5.1%)	171 (4.7%)
Pneumonia	肺炎	143 (3.9%)	206 (5.6%)

The events are displayed with descending frequency in the finerenone group.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-39747/Table 14.3.1/7

表 2.5.5-6　いずれかの投与群で 0.5%以上に発現した重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（試験 17530：SAF）

PT MedDRA Version 23.1	基本語	Finerenone N =3683 (100%)	Placebo N =3658 (100%)
Number (%) of subjects with at least 1 such adverse event		1158 (31.4%)	1215 (33.2%)
Pneumonia	肺炎	73 (2.0%)	113 (3.1%)
Cellulitis	蜂巣炎	40 (1.1%)	28 (0.8%)
Acute kidney injury	急性腎障害	38 (1.0%)	46 (1.3%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	33 (0.9%)	25 (0.7%)
Urinary tract infection	尿路感染	28 (0.8%)	39 (1.1%)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	27 (0.7%)	17 (0.5%)
Diabetic foot	糖尿病性足病変	23 (0.6%)	18 (0.5%)
Hyperglycaemia	高血糖	23 (0.6%)	11 (0.3%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	23 (0.6%)	4 (0.1%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	22 (0.6%)	16 (0.4%)
Osteoarthritis	変形性関節症	22 (0.6%)	9 (0.2%)
Diabetes mellitus	糖尿病	20 (0.5%)	25 (0.7%)
Chest pain	胸痛	18 (0.5%)	20 (0.5%)
Hypoglycaemia	低血糖	17 (0.5%)	28 (0.8%)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	17 (0.5%)	22 (0.6%)
Sepsis	敗血症	16 (0.4%)	20 (0.5%)
Hypertension	高血圧	12 (0.3%)	22 (0.6%)
Diabetic nephropathy	糖尿病性腎症	10 (0.3%)	26 (0.7%)
Prostate cancer	前立腺癌	10 (0.3%)	24 (0.7%)

The most common events for either treatment arm are displayed, with the corresponding events in the other treatment arm.
The events are displayed with descending frequency in the finerenone group.
COVID-19 = coronavirus disease 2019, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-39747/Table 14.3.1/9

試験 16244 及び試験 17530 の有害事象プロファイルは類似しており、TEAE の発現割合はいずれの試験においても両投与群で同程度であった。TEAE の大部分が軽度又は中等度であった。いずれかの投与群で 5%以上に発現した TEAE のうち、プラセボ群と比較してフィネレノン群の発現割合が 2%以上高かった PT は、いずれの試験においても高カリウム血症のみであった。

治験薬と関連のある TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、いずれの試験においてもプラセボ群と比較してフィネレノン群で高かったが、これは高カリウム血症の発現割合の差によるものであった。重篤な TEAE 及び死亡に至った TEAE の発現割合は、いずれの試験においてもプラセボ群と比較してフィネレノン群で低かった。

2.5.5.3.2.2　その他の重要な有害事象

参照項目：2.7.4.4.2.2.4
2.7.6.32.2.4.6

フィネレノンの第Ⅲ相試験（試験 16244 及び試験 17530）では高カリウム血症及び腎機能悪化を臨床的に注目すべき事象とした。これらの事象は体系的に収集され、5.3.5.1.6 PH-39746/Section 10.3.3.3.2 及び 5.3.5.1.7 PH-39747/Section 10.3.3.3.2 のとおりに評価された。本項では以下について記述する。

- 治験責任（分担）医師によって有害事象として報告された高カリウム血症及び臨床検査の血清カリウム値に基づいた評価（2.5.5.3.2.2.1）
- 治験責任（分担）医師によって有害事象として報告された腎機能の悪化及び臨床検査で測定された eGFR 低下の経時的推移（2.5.5.3.2.2.2）
- 作用機序に関連したその他の TEAE（2.5.5.3.2.2.3）

2.5.5.3.2.2.1 高カリウム血症

参照項目：2.7.4.4.2.2.5.1
2.7.6.32.2.4.6.2

試験 16244

高カリウム血症は 2 型糖尿病を合併する進行した CKD 患者で比較的よく認められ、MR 拮抗薬の作用機序に関連して認められるのと同様に、CKD に対するガイドラインで示された標準的治療の RAS 阻害薬[61] に関連して比較的よく認められる事象である。

高カリウム血症は臨床検査値に基づいて判断される事象であり、しばしば無症候性である。試験 16244 では、すべての時点における血清カリウム値の上昇は治験責任（分担）医師の臨床的判断で有害事象として報告された。本項では MedDRA PT の高カリウム血症及び血中カリウム増加の両方をまとめて「高カリウム血症」として評価した。これは MedDRA ラベリング分類（MLG）における高カリウム血症と同義である。

有害事象の区分別の治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」及び血清カリウム高値（5.5mmol/L 超、6.0mmol/L 超）の発現例数及び発現割合を表 2.5.5-7 に示す。これらのデータ及び血清カリウム値に関する他の評価は以下のとおり要約される。

- 治験薬投与下の「高カリウム血症」の発現割合は、プラセボ群と比較してフィネレノン群では約 2 倍であった（フィネレノン群 18.3%、プラセボ群 9.0%）。
- 治験薬と関連のある治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」の発現割合はフィネレノン群 11.8%、プラセボ群 4.8%であり、約 1/3 は治験薬の投与と関連のない要因により高カリウム血症が発生したと治験責任（分担）医師により判断されたことが示唆された。
- 治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」の最高重症度は大部分が軽度又は中等度であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.1/18）。
- 治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」の大部分[i] が回復した（表 2.7.4.4-34）。高カリウム血症（PT）の発現割合はフィネレノン群 15.8%、プラセボ群 7.8%で、回復した高カリウム血症（PT）はそれぞれ 13.2%及び 6.1%、血中カリウム増加は発現割合が 2.9%及び 1.4%で、回復した血中カリウム増加は 2.4%及び 1.2%であった。
- 重篤な「高カリウム血症」（フィネレノン群 1.6%、プラセボ群 0.4%）、治験薬の投与中止に至った「高カリウム血症」（2.3%、0.9%）又は入院に至った「高カリウム血症」（1.4%、0.3%）といった臨床的に重要な結果であった治験薬投与下の「高カリウム血症」の発現割合は低かった。
- 治験薬投与下で死亡に至った「高カリウム血症」は認められなかった。

i）参考のため、治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」が回復した被験者数を示す。高カリウム血症（PT）はフィネレノン群では 446 例、プラセボ群では 221 例に認められ、そのうち 372 例、174 例が回復した。血中カリウム増加はそれぞれ 81 例及び 40 例に認められ、68 例及び 34 例が回復した。

- MedDRA 器官別大分類（SOC）の「心臓障害」（フィネレノン群 11.1%、プラセボ群 13.9%）及び「臨床検査」に含まれる TEAE の発現割合は同程度で、両投与群間に好ましくない不均衡は認められなかった。SOC「心臓障害」に含まれる不整脈に関連する TEAE（PT）についても同様であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.1/6）。錯感覚、末梢性ニューロパチー及び腎尿細管性アシドーシスなどの高カリウム血症の重度の臨床的な症状に関連したその他の事象も同程度であった。このことはフィネレノン群では「高カリウム血症」の発現割合が増加しているにもかかわらず、フィネレノンと投与された被験者において臨床的に重要な結果であった「高カリウム血症」や「高カリウム血症」に伴う注目すべき臨床症状は増加しなかったことを更に裏付けている。
- 治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」の発現件数はフィネレノン群がプラセボ群よりも多かった（フィネレノン群 793 件、プラセボ群 342 件）。これらの事象は主に各被験者において 1 回又は 2 回発現したのみであったが、いずれもフィネレノン群がプラセボ群より発現割合が高かった（1 回発現：11.9%、6.6%、2 回発現：4.3%、1.8%）。1 例において 3 回以上の再発は非常に少なく、大部分はフィネレノン群であった（表 2.5.5-7、事後解析）。
- すべての部分集団において治験薬の投与下で発現した「高カリウム血症」の発現割合は全体集団とおおむね一貫していた。相違が認められた部分集団としては、両投与群共にベースライン時の eGFR が低い部分集団（25mL/min/1.73m^2 未満：フィネレノン群 21.2%、プラセボ群 13.0%、25mL/min/1.73m^2 以上 45mL/min/1.73m^2 未満：22.1%、10.6%）、アジア地域の部分集団（28.1%、15.9%）で「高カリウム血症」の発現割合が高かった（表 2.7.4.4-39、事後解析）。ベースライン時の血清カリウム値に基づいた部分集団はいずれも「高カリウム血症」の発現割合はフィネレノン群がプラセボ群の約 2 倍であった。「高カリウム血症」の発現割合は、ベースライン時の血清カリウム値が 4.5mmol/L 超 4.8mmol/L 以下であった部分集団ではそれぞれ 20.3%及び 10.9%、4.8mmol/L 超～5.0mmol/L 以下の部分集団ではそれぞれ 25.8%及び 15.6%、5.0mmol/L 超の部分集団ではそれぞれ 31.6%及び 14.9%であった（表 2.7.4.4-39、事後解析）。
- ベースライン時の eGFR が低い部分集団、ベースライン時の血清カリウム値の高い部分集団、「高カリウム血症」の既往歴のある部分集団において多かったことを除いて、すべての部分集団において治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」のため治験薬の投与を中止した被験者、及び治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」で入院した被験者の割合は全体集団の結果と一貫していた（表 2.7.4.4-41、表 2.7.4.4-40、治験実施計画書による解析及び事後解析）。
- 試験期間中のいずれかの時点で血清カリウム値が 5.5mmol/L 超であった被験者（フィネレノン群 21.4%、プラセボ群 9.2%）及び 6.0mmol/L 超であった被験者（4.5%、1.4%）はいずれもプラセボ群と比較してフィネレノン群で発現割合が高かった（表 2.5.5-7）。
- 来院ごとの血清カリウム値の平均値はフィネレノン群がプラセボ群より約 0.2mmol/L 高く、ベースライン時の eGFR 別の部分集団において一貫しており、第 4 ヵ月で投与群間に最大の差がみられ、その後のフィネレノン群の平均値は安定していた（2.5.5.3.3.3）。プラセボ群における血清カリウム値の平均値は経時的に徐々に増加が認められ、投与群間の差は本試験期間を通して経時的に小さくなった。

上記の結果の評価は 2.5.6.3 で検討している。承認用量内の最大忍容量で RAS 阻害薬による標準的治療を受けている進行した CKD の更なる進行という背景を考慮すると、これらの結果はフィネレノン投与に伴い「高カリウム血症」のリスクは増大するが、全体として試験 16244 においてこのリスクは管理可能であったことを示している。

表 2.5.5-7 治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」（MLG）及び血清カリウム高値（5.5mmol/L 超、6.0mmol/L 超）の発現例数及び発現割合（試験 16244：SAF）

	Finerenone N = 2827 (100%)	Placebo N = 2831 (100%)
Number (%) of subjects by type of TEAE		
Any hyperkalemia TEAE	**516 (18.3%)**	**255 (9.0%)**
Drug-related	333 (11.8%)	135 (4.8%)
Leading to hospitalization	40 (1.4%)	8 (0.3%)
Leading to permanent discontinuation of study drug	64 (2.3%)	25 (0.9%)
Serious	44 (1.6%)	12 (0.4%)
Leading to death	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of events [a]		
Total number of such events	793	342
Number of events per subject [a]		
1	335 (11.9%)	188 (6.6%)
2	121 (4.3%)	51 (1.8%)
3	42 (1.5%)	13 (0.5%)
4	9 (0.3%)	2 (<0.1%)
5	3 (0.1%)	1 (<0.1%)
6	4 (0.1%)	0
7	1 (<0.1%)	0
8	1 (<0.1%)	0
Number (%) of subjects by category of laboratory serum potassium value		
Serum potassium [b]	**Num/Den (%)**	**Num/Den (%)**
>5.5 mmol/L	597/2785 (21.4%)	256/2775 (9.2%)
>6 mmol/L	126/2802 (4.5%)	38/2796 (1.4%)

Note: the MLG hyperkalemia included the MedDRA PTs hyperkalemia and blood potassium increased
a Post-hoc analyses
b The denominator (Den) represents all subjects at risk for a treatment-emergent laboratory abnormality. Subjects must have both a baseline and post-baseline treatment-emergent value and the baseline value must be in the expected range for that criterion. The numerator (Num) represents the number of subjects at risk with at least one treatment-emergent laboratory assessment meeting the criterion. For treatment-emergent only assessments from start of treatment until 3 days after any temporary or permanent interruption of study drug are considered
Den = denominator, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MLG = medical labeling group, N = number of subjects, Num = numerator, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-39746/Table 14.3.1.1/1, 14.3.4/4, PH-41745/Table 1.3.2/6 (post-hoc analysis)

試験 17530

試験 17530 では試験 16244 と同様に、すべての時点における血清カリウム値の上昇は治験責任（分担）医師の臨床的判断で有害事象として報告された。本項では MedDRA PT の高カリウム血症及び血中カリウム増加の両方をまとめて「高カリウム血症」として評価した。

治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」及び血清カリウム高値（5.5mmol/L 超、6.0mmol/L 超）の発現例数及び発現割合を表 2.5.5-8 に示す。これらのデータ及び血清カリウム値に関する他の評価は以下のとおり要約される。

- 治験薬投与下の「高カリウム血症」の発現割合は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で約 2 倍であった（フィネレノン群 10.8%、プラセボ群 5.3%）。
- 治験薬と関連のある治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」の発現割合はフィネレノン群で 6.5%、プラセボ群で 3.1%であり、約 40%は治験薬の投与と関連ないと判断された。

- 治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」の重症度は大部分が軽度又は中等度であった（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.3.1/18）。
- 治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」の大部分[i)]が回復した（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.3.1/21）。高カリウム血症（PT）の発現割合はフィネレノン群で9.1%、プラセボ群で4.4%であり、回復した高カリウム血症（PT）は8.1%及び3.7%であった。血中カリウム増加の発現割合はフィネレノン群で1.9%、プラセボ群で1.0%であり、回復した血中カリウム増加は1.7%及び0.9%であった。
- 重篤な「高カリウム血症」（フィネレノン群0.7%、プラセボ群0.1%）、治験薬の投与中止に至った「高カリウム血症」（1.2%、0.4%）又は入院に至った「高カリウム血症」（0.6%、0.1%未満）といった臨床的に重要な治験薬投与下の「高カリウム血症」の発現割合は両投与群共に低かった（表 2.5.5-8）。
- 治験薬投与下で死亡に至った「高カリウム血症」は認められなかった。治験薬投与終了後の期間に死亡に至った高カリウム血症（PT）がプラセボ群の1例に認められた（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.3.1/28）。
- MedDRA SOCの「心臓障害」（フィネレノン群 12.9%、プラセボ群 14.0%）及び「臨床検査」（22.9%、22.2%）に分類されるTEAEの発現割合は同程度であり、不整脈に関連するTEAEを含め、全体的に両投与群間に好ましくない不均衡は認められなかった（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.3.1/6）。高カリウム血症に関連した臨床的に重要な症状である錯感覚（両投与群共に0.6%）及び末梢性ニューロパチー（0.9%、0.7%）において、フィネレノン群における明らかな発現の増加は認められず、腎尿細管性アシドーシスはいずれの投与群においても認められなかった。
- 治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」の発現件数は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で多かった（フィネレノン群580件、プラセボ群262件）。これらの事象は主に各被験者において1回又は2回発現したのみであったが、いずれもプラセボ群と比較してフィネレノン群で発現割合が高かった（1回発現：7.6%、3.9%、2回発現：1.8%、1.0%）。1例において3回以上の再発は少なく、大部分はフィネレノン群での発現であった（表 2.5.5-8）。
- すべての部分集団において治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」の発現割合は全体集団とおおむね一貫していたが、ベースライン時のeGFRが60mL/min/1.73m^{2}未満の部分集団、ベースライン時の血清カリウム値が4.8mmol/L超の部分集団、高カリウム血症の既往歴を有する部分集団及びアジア地域の部分集団で、両投与群共に「高カリウム血症」の発現割合が高かった。また、フィネレノン群において、年齢が65歳以上の部分集団で、18～65歳未満の部分集団と比較して「高カリウム血症」の発現割合が高い傾向がみられた（5.3.5.1.7 PH-39747/Figure 14.3.1.1/4）。
- 治験薬投与下で発現した入院に至った「高カリウム血症」及び治験薬の投与中止に至った「高カリウム血症」の部分集団の結果は、治験薬投与下で発現したすべての「高カリウム血症」の部分集団の結果と一貫しており、ベースライン時のeGFRが低い部分集団、高カリウム血症の既往歴を有する部分集団及び高齢の部分集団においてフィネレノン群でより発現割合が高い傾向がみられたが、全体的に全体集団の結果とおおむね一致していた（5.3.5.1.7 PH-39747/Figure 14.3.1.1/6、14.3.1.1/8）。
- 治験薬投与下のいずれかの時点で血清カリウム値が5.5mmol/L超であった被験者（フィネレノン群13.2%、プラセボ群6.0%）及び6.0mmol/L超であった被験者（2.3%、1.2%）の割合は、いずれもプラセボ群と比較してフィネレノン群で高かった（表 2.5.5-8）。

i）参考のため、治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」が回復した被験者数を示す。高カリウム血症（PT）はフィネレノン群では335例、プラセボ群では161例に認められ、そのうち300例、135例が回復した。血中カリウム増加はそれぞれ70例及び35例に認められ、63例及び32例が回復した。

- 来院ごとの血清カリウム値のベースラインからの変化量の平均値は、第 36 ヵ月までプラセボ群と比較してフィネレノン群で約 0.15～0.17mmol/L 高かった。フィネレノン群における血清カリウム値の最大の増加は第 8 ヵ月（0.19mmol/L）、投与群間における最大の差は第 32 ヵ月（0.17mmol/L）でみられ、フィネレノン群における血清カリウム値の推移は第 8 ヵ月以降おおむね安定していた（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.3.4/57、2.5.5.3.3.3）。

表 2.5.5-8 治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」（MLG）及び血清カリウム高値（5.5mmol/L 超、6.0mmol/L 超）の発現例数及び発現割合（試験 17530：SAF）

	Finerenone N = 3683 (100%)	Placebo N = 3658 (100%)
Number (%) of subjects by type of TEAE		
Any hyperkalemia TEAE	**396 (10.8%)**	**193 (5.3%)**
Drug-related	240 (6.5%)	114 (3.1%)
Leading to hospitalization	21 (0.6%)	2 (<0.1%)
Leading to permanent discontinuation of study drug	46 (1.2%)	13 (0.4%)
Serious	25 (0.7%)	4 (0.1%)
Leading to death	0	0
Life-threatening	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Number of events [a]		
Total number of such events	580	262
Number of events per subject		
1	281 (7.6%)	143 (3.9%)
2	67 (1.8%)	36 (1.0%)
3	33 (0.9%)	12 (0.3%)
4	11 (0.3%)	0
5	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
6	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
7	0	0
8	0	0
Number (%) of subjects by category of laboratory serum potassium value		
Serum potassium [b]	**Num/Den (%)**	**Num/Den (%)**
>5.5 mmol/L	478/3617 (13.2%)	214/3595 (6.0%)
>6.0 mmol/L	85/3637 (2.3%)	42/3617 (1.2%)

Note: the MLG hyperkalemia included the MedDRA PTs hyperkalemia and blood potassium increased
a All interruptions are excluded from the person-time at risk, i.e. for subjects with an interruption, events in the period from interruption start + 3 days until end of interruption are not considered.
b The denominator (Den) represents all subjects at risk for a treatment-emergent laboratory abnormality. Subjects must have both a baseline and post-baseline treatment-emergent value and the baseline value must be in the expected range for that criterion. The numerator (Num) represents the number of subjects at risk with at least one treatment-emergent laboratory assessment meeting the criterion. For treatment-emergent only assessments from start of treatment until 3 days after any temporary or permanent interruption of study drug are considered.
Den = denominator, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MLG = medical labeling group, N = number of subjects, Num = numerator, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-39747/Table 14.3.1.1/1, 14.3.4/4, 5.3.5.3.6 PH-42134/Table 14.3.2/7

試験 16244 及び試験 17530 のいずれにおいても、治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」の発現リスクはプラセボ群と比較してフィネレノン群で約 2 倍高い結果であったが、いずれの試験においても大部分の事象が軽度又は中等度であり、回復が確認された。重篤、入院又は治験薬

の投与中止に至った事象といった臨床的に重要な「高カリウム血症」の発現割合は低く、死亡に至った治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」はいずれの試験においても認められなかった。

2.5.5.3.2.2.2 腎機能悪化

参照項目：2.7.4.4.2.2.5.2
2.7.6.32.2.4.6.3

試験 16244

腎機能の低下に伴い急性腎障害のリスクが増加する。ステロイド骨格を有する MR 拮抗薬は急性腎障害の副作用を伴うことが知られている[62]。試験 16244 では進行した CKD 患者に対する標準的な診療ガイドラインに従って腎機能は安全性の評価項目及び腎疾患の進展抑制効果を評価するための有効性の評価項目のいずれにおいても継続的に評価した。

腎機能の安全性においては、個々の事象に加えて、MedDRA 下位語の急性腎前性腎不全、並びに MedDRA PT の腎前性腎不全、腎後性腎不全、血中クレアチニン増加、糸球体濾過率減少、急性腎障害、腎不全及び腎機能障害をまとめて「腎機能悪化」とし、入院に至った「腎機能悪化」及び治験薬の投与中止に至った「腎機能悪化」を評価した（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 10.3.3.3.2.2）。

入院に至った「腎機能悪化」又は治験薬の投与中止に至った「腎機能悪化」に関連する TEAE の発現割合は両投与群で同程度であった（表 2.5.5-9）。糸球体濾過率減少の TEAE の発現割合はフィネレノン群がプラセボ群と比較して高かった（フィネレノン群 6.3%、プラセボ群 4.7%）が、重篤な糸球体濾過率減少はフィネレノン群 5 例（0.2%）及びプラセボ群 4 例（0.1%）（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.1/9）で治験薬の投与中止に至った糸球体濾過率減少は 7 例（0.2%）及び 8 例（0.3%）（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.1/16）であり、臨床的に重要な結果であった糸球体濾過率減少の発現割合は低かった。糸球体濾過率減少は臨床検査値によって認識される事象であり、治験責任（分担）医師の臨床的判断で有害事象として報告された。腎障害の重度で臨床的に重要な症状である急性腎障害（PT）の TEAE の発現割合は、両投与群で同程度であった（4.6%、4.8%）。治験薬投与下で発現した入院に至った「腎機能悪化」及び治験薬の投与中止に至った「腎機能悪化」の部分集団解析で、ベースライン時の eGFR 区分別の部分集団を含めすべての部分集団においてこれらの事象の発現割合はフィネレノン群とプラセボ群で同程度であった。

試験 16244 において、フィネレノン群では投与開始初期に eGFR が低下（平均値 2mL/min/1.73m^2）し、その後経時的な減衰が認められた（2.5.4.4.1.3.4）。1 年あたりの eGFR の低下の傾きはフィネレノン群がプラセボ群よりも緩やかで、フィネレノン群とプラセボ群の差は 1 年あたり 1.31mL/min/1.73m^2 であり（図 2.5.4-7）、このことは SAF でも認められた（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.4/64）。投与開始初期の eGFR の低下はフィネレノンの作用機序に関連したものであり、他の RAS 阻害薬[63,64] 及び SGLT2 阻害薬[65] でもみられるものである。全身血圧の低下、内皮機能不全の改善によって生じた糸球体内圧の低下を反映したものと推定され、急性及び慢性の傾きの回帰分析によって示された長期の腎機能低下と相関している（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 9.2.1.4.4.2）。試験 16244 で認められた投与開始初期の eGFR 低下の程度（プラセボ群と比較して 2mL/min/1.73m^2）は、試験 16243 と同程度であった。試験 16243 でフィネレノンを 90 日間投与した後、治験薬投与後の eGFR はベースライン値付近に回復したことから、投与初期の eGFR の低下は内因性の腎障害よりもむしろ低下した糸球体内圧によって生じた可能性が高かった（5.3.5.1.4 PH-37857/Section 10.6.2.2）。

表 2.5.5-9 の最後に示した相対的な eGFR のカテゴリー変化では、より低下の度合いが低い区分（30%以上及び 40%以上）はプラセボ群とフィネレノン群で「腎機能悪化」の発現割合が同

程度であったが、低下の度合いが高い区分（50%以上及び 57%以上）ではフィネレノン群で「腎機能悪化」の発現割合が低かった。

フィネレノンは投与開始初期に eGFR 低下を引き起こすが投与中止に至ることはほとんどないことが示された。フィネレノンは急性腎障害又は臨床的に重要な結果となる腎臓への有害な作用のリスクを増加させず、むしろプラセボと比較して長期の全体的な腎保護をしていることが示唆される。

表 2.5.5-9 治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」並びに eGFR 低下が認められた被験者数及び割合（試験 16244：SAF）

	Finerenone N = 2827 (100%)	Placebo N = 2831 (100%)
Any worsening of treatment-emergent renal function		
Leading to hospitalization	68 (2.4%)	66 (2.3%)
Leading to permanent discontinuation of study drug	28 (1.0%)	32 (1.1%)
Relevant PTs		
Glomerular filtration rate decreased／糸球体濾過率減少	**179 (6.3%)**	**133 (4.7%)**
Drug-related	39 (1.4%)	15 (0.5%)
Severe	12 (0.4%)	9 (0.3%)
Drug-related, severe	2 (<0.1%)	0
Serious	5 (0.2%)	4 (0.1%)
Drug-related serious	0	1 (<0.1%)
Severe serious	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Acute kidney injury／急性腎障害	**129 (4.6%)**	**136 (4.8%)**
Drug-related	34 (1.2%)	18 (0.6%)
Severe	29 (1.0%)	36 (1.3%)
Drug-related, severe	6 (0.2%)	5 (0.2%)
Serious	56 (2.0%)	51 (1.8%)
Drug-related serious	9 (0.3%)	6 (0.2%)
Severe serious	23 (0.8%)	30 (1.1%)
Treatment emergent relative eGFR decrease [a]	**Num/Den (%)**	**Num/Den (%)**
≥30%	1277/2802 (45.6%)	1209/2797 (43.2%)
≥40%	695/2802 (24.8%)	695/2797 (24.8%)
≥50%	340/2802 (12.1%)	392/2797 (14.0%)
≥57%	171/2802 (6.1%)	242/2797 (8.7%)

a The denominator (Den) represents all subjects at risk for a treatment-emergent laboratory abnormality. Subjects must have both a baseline and post-baseline treatment-emergent value and the baseline value must be in the expected range for that criterion. The numerator (Num) represents the number of subjects at risk with at least one treatment-emergent laboratory assessment meeting the criterion. For treatment-emergent only assessments from start of treatment until 3 days after any temporary or permanent interruption of study drug are considered.
Den = denominator, eGFR=estimated glomerular filtration rate, N = number of subjects, Num = numerator, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-39746/Table 14.3.1/6, 14.3.1/9, 14.3.1/12, 14.3.1/14, 14.3.1/18～20, 14.3.1.1/12, 14.3.1.1/16, 14.3.4/5

試験 17530

試験 17530 では試験 16244 と同様に、進行した CKD 患者に対する標準的な診療ガイドラインに従って、安全性の評価項目及び腎疾患の進展抑制効果を評価するための有効性の評価項目として、腎機能を継続的に評価した。

試験 17530 の腎機能の安全性においては、試験 16244 と同様に、個々の事象に加えて、MedDRA 下位語の急性腎前性腎不全、並びに MedDRA PT の腎前性腎不全、腎後性腎不全、血中クレアチニン増加、糸球体濾過率減少、急性腎障害、腎不全及び腎機能障害をまとめて「腎機能悪化」とし、入院に至った「腎機能悪化」及び治験薬の投与中止に至った「腎機能悪化」について評価した（5.3.5.1.7 PH-39747/Section 10.3.3.3.2.2）。

治験薬投与下で発現した入院に至った「腎機能悪化」の発現割合は両投与群で同程度であり、治験薬の投与中止に至った「腎機能悪化」の発現割合は両投与群共に低かった（表 2.5.5-10）。糸球体濾過率減少の TEAE の発現割合は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で高かった（フィネレノン群 4.6%、プラセボ群 3.9%）が、重篤な糸球体濾過率減少はフィネレノン群で 4 例（0.1%）及びプラセボ群で 1 例（0.1%未満）（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.3.1/9）、治験薬の投与中止に至った糸球体濾過率減少は 9 例（0.2%）及び 4 例（0.1%）（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.3.1/16）であり、臨床的に重要な糸球体濾過率減少の発現割合は両投与群共に低かった。腎障害における臨床的に重要な症状である急性腎障害（PT）の TEAE の発現割合は両投与群で同程度であった（2.5%、2.7%）。入院に至った「腎機能悪化」及び治験薬の投与中止に至った「腎機能悪化」の部分集団の結果は、ベースライン時の eGFR が低い部分集団において両投与群共に発現割合が高い傾向がみられたが、全体的に全体集団の結果とおおむね一貫していた（5.3.5.1.7 PH-39747/Figure 14.3.1.1/10、14.3.1.1/12）。

試験 17530 において、フィネレノン群で投与開始初期（第 4 ヵ月）に eGFR が低下し（FAS における変化量の群間差は－2.24mL/min/1.73m^2）、その後の低下は経時的に減衰が認められた（2.5.4.4.2.3.4）。第 4 ヵ月以降の eGFR の低下の傾きはプラセボ群と比較してフィネレノン群で緩やかで、FAS における慢性期の 1 年あたりの eGFR の変化量の群間差は 1.13mL/min/1.73m^2 であり、SAF でも同様の傾向が認められた（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.2.3.4/12、14.3.4/72）。試験 17530 で認められた投与開始初期の eGFR 低下の程度（プラセボ群と比較して約 2mL/min/1.73m^2 の低下）は、試験 16244 と同程度であった。

相対的な eGFR のカテゴリー変化では、より低下の度合いが低い区分（30%以上及び 40%以上の低下）の割合はプラセボ群と比較してフィネレノン群で高かったが、50%以上の低下の割合は両投与群で同程度であり、57%以上の低下の割合はプラセボ群と比較してフィネレノン群で低かった（表 2.5.5-10）。

表 2.5.5-10 治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」並びに eGFR 低下が認められた被験者数及び割合（試験 17530：SAF）

	Finerenone N = 3683 (100%)	Placebo N = 3658 (100%)
Any worsening of renal function TEAE		
Leading to hospitalization	42 (1.1%)	46 (1.3%)
Leading to permanent discontinuation of study drug	24 (0.7%)	10 (0.3%)
Relevant PTs		
Glomerular filtration rate decreased／糸球体濾過率減少	169 (4.6%)	141 (3.9%)
Drug-related	28 (0.8%)	18 (0.5%)
Severe	8 (0.2%)	9 (0.2%)
Drug-related, severe	1 (<0.1%)	0
Serious	4 (0.1%)	1 (<0.1%)
Drug-related serious	0	0
Severe serious	2 (<0.1%)	0
Acute kidney injury／急性腎障害	91 (2.5%)	98 (2.7%)
Drug-related	19 (0.5%)	8 (0.2%)
Severe	23 (0.6%)	32 (0.9%)
Drug-related, severe	6 (0.2%)	2 (<0.1%)
Serious	38 (1.0%)	46 (1.3%)
Drug-related serious	9 (0.2%)	3 (<0.1%)
Severe serious	18 (0.5%)	26 (0.7%)
Treatment emergent relative eGFR decrease [a]	**Num/Den (%)**	**Num/Den (%)**
≥30%	1461/3640 (40.1%)	1157/3620 (32.0%)
≥40%	705/3640 (19.4%)	607/3620 (16.8%)
≥50%	297/3640 (8.2%)	291/3620 (8.0%)
≥57%	148/3640 (4.1%)	162/3620 (4.5%)

a The denominator (Den) represents all subjects at risk for a treatment-emergent laboratory abnormality. Subjects must have both a baseline and post-baseline treatment-emergent value and the baseline value must be in the expected range for that criterion. The numerator (Num) represents the number of subjects at risk with at least one treatment-emergent laboratory assessment meeting the criterion. For treatment-emergent only assessments from start of treatment until 3 days after any temporary or permanent interruption of study drug are considered.

Den = denominator, eGFR = estimated glomerular filtration rate, N = number of subjects, Num = numerator, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: PH-39747/Table 14.3.1/6, 14.3.1/9, 14.3.1/12, 14.3.1/14, 14.3.1/18, 14.3.1/19, 14.3.1/20, 14.3.1.1/17, 14.3.1.1/21, 14.3.4/5

試験 16244 及び試験 17530 のいずれにおいても、治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」で入院した被験者の割合は両投与群で同程度であった。治験薬の投与を中止した被験者の割合は、試験 16244 では両投与群で同程度であり、試験 17530 ではプラセボ群と比較してフィネレノン群でわずかに高かったが、発現割合は両投与群共に低かった。いずれの試験においても、腎障害のうち臨床的に重要な症状である急性腎障害（PT）の TEAE の発現割合は両投与群で同程度であった。

糸球体濾過率減少の発現割合はいずれの試験においてもプラセボ群と比較してフィネレノン群で高かったが、重篤又は治験薬の投与中止に至った糸球体濾過率減少の発現割合は両投与群共に低かった。eGFR の相対的な低下が認められた被験者の多くは、いずれの試験においても 30%以上の低下又は 40%以上の低下であり、eGFR の 57%以上の低下が認められた被験者の割合はプラセボ群と比較してフィネレノン群で低かった。フィネレノン群では投与開始初期に eGFR の低下がみられたが、その後の低下は経時的に減衰が認められ、慢性期の 1 年あたりの eGFR の低下の傾きはプラセボ群と比較してフィネレノン群で緩やかであった。

試験 16244 及び試験 17530 におけるこれらの結果から、フィネレノンの投与により投与開始初期に eGFR の低下がみられるが、腎機能悪化によるフィネレノンの投与中止又は入院に至る事象の発現は少ないことが示された。フィネレノンは急性腎障害又は臨床的に重要な腎臓への有害な作用のリスクを増加させず、むしろプラセボと比較して全体的に長期の腎保護をもたらすことが示唆された。

2.5.5.3.2.2.3 フィネレノンの作用機序に関連したその他の TEAE

参照項目：2.7.4.4.2.2.1.1
2.7.6.32.2.4.7.1
2.7.6.32.2.4.8

試験 16244

高カリウム血症以外では、MR 拮抗薬及び RAS 阻害薬の作用機序に関連したその他の TEAE は低血圧及び低ナトリウム血症であった。低血圧の発現割合はフィネレノン群がプラセボ群より高く（フィネレノン群 4.5%、プラセボ群 3.1%）、ほとんどが非重篤で、治験薬と関連のある TEAE ではなく、重症度は軽度又は中等度で、治験薬の投与中止に至ることはほとんどなかった。しかし、浮動性めまい（5.2%、5.4%）、失神（1.2%、2.0%）、転倒（1.6%、2.0%）などの低血圧に関連した事象の発現割合はフィネレノン群がプラセボ群より低かった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.1/6、14.3.1/9、14.3.1/12、14.3.1/16、14.3.1/18）。低血圧と同様に、低ナトリウム血症の発現割合はフィネレノン群がプラセボ群より高く（1.3%、0.6%）、ほとんどが非重篤で、治験薬と関連のある TEAE ではなく、重症度は軽度又は中等度で、治験薬の投与中止に至ることはほとんどなかった。フィネレノンの作用機序から予想される TEAE である低血圧及び低ナトリウム血症は全般的に重篤なものではなく、管理可能であると結論することができる。

いくつかのステロイド骨格を有する MR 拮抗薬で認められている女性化乳房及び乳房痛について、試験 16244 では女性化乳房（両投与群共に 0.2%）及び乳房痛（フィネレノン群 0.2%、プラセボ群 0.1%）の発現はほとんど認められず、両投与群で同程度であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 10.2.2.1）。これらの結果はフィネレノンの MR への選択性及び抗アンドロゲン作用の欠如と一貫していた。

試験 17530

低血圧の発現割合はプラセボ群と比較してフィネレノン群で高かったが（フィネレノン群 4.2%、プラセボ群 2.5%）、ほとんどが非重篤で治験薬と関連のある TEAE の発現割合は低く、重症度は軽度又は中等度で、治験薬の投与中止に至ることはほとんどなかった。低血圧に関連した事象の発現では、失神（1.2%、1.4%）及び転倒（2.0%、2.1%）は両投与群で同程度であり、浮動性めまい（5.3%、4.6%）はプラセボ群と比較してフィネレノン群で高かったものの、重篤又は治験薬と関連のある事象の発現に投与群間で違いは認められなかった。低ナトリウム血症の発現割合はプラセボ群と比較してフィネレノン群でわずかに高かったが（1.0%、0.7%）、ほとんどが非重篤で治験薬と関連のある TEAE の発現割合は低く、重症度は軽度又は中等度で、治験薬の投与中止に至る事象は少数であった。

いくつかのステロイド骨格を有する MR 拮抗薬で認められている女性化乳房及び乳房痛については、試験 17530 で女性化乳房及び乳房痛の発現割合はいずれも両投与群共に 0.1%未満であった（5.3.5.1.7 PH-39747/Section 10.2.2.1）。

低血圧の発現割合は、試験 16244 及び試験 17530 のいずれにおいてもプラセボ群と比較してフィネレノン群で高かった。低ナトリウム血症の発現割合は両試験共にプラセボ群と比較してフィネレノン群で高かったが、試験 17530 ではその差はわずかであった。これらの事象は、いず

れの試験においても、ほとんどが非重篤で治験薬との関連はなく、重症度は軽度又は中等度で、治験薬の投与中止に至る事象はほとんど認められなかった。

2.5.5.3.2.3 死亡

参照項目：2.7.4.4.2.2.2
2.7.6.32.2.4.4

試験 16244

試験 16244 では、死亡は事前に規定したエンドポイントマニュアルに従って有効性評価項目又は有害事象のいずれかとして治験責任（分担）医師により報告された。有効性評価項目である「すべての原因による死亡」についての解析（2.5.4.4.1.2.2.1）は、CEC による判定に基づき、無作為割付けから EOS 来院までのすべてのイベントを含めた。

有害事象及び有効性評価イベントの両方を含めた死亡の発現割合はフィネレノン群がプラセボ群よりも低かった（表 2.5.5-11）。

SAF における CEC で有効性評価イベントと判定された死亡の発現割合はプラセボ群〔243 例（8.6%）〕と比較してフィネレノン群〔217 例（7.7%）〕が低く、死亡理由は SAF 及び FAS のいずれも同様であった。更に詳細は表 2.7.4.4-20 を参照のこと。

表 2.5.5-11 すべての死亡の発現例数及び発現割合（試験 16244：SAF）

Overview of deaths	Finerenone N=2827 (100%)	Placebo N=2831 (100%)
Fatal AEs and OEs	219 (7.7%)	249 (8.8%)
Fatal treatment-emergent AEs and OEs	89 (3.1%)	135 (4.8%)
Fatal treatment-emergent AEs	31 (1.1%)	51 (1.8%)
Post-treatment fatal AEs and OEs	132 (4.7%)	114 (4.0%)
Post-treatment fatal AEs	58 (2.1%)	54 (1.9%)

Subjects can be counted in more than 1 category (some subjects have both fatal AE and OE with one event being treatment-emergent and the other post-treatment). Post-treatment AEs are AEs that occurred more than 3 days after temporary (study drug interruption) or permanent stop of study drug.
AE=adverse event, N=number of subjects, OE=outcome event, SAF=safety analysis set
Source: PH-39746/Table 14.3.1/27, 14.3.1/28, 14.3.1.2/1～3

試験 17530

試験 17530 では試験 16244 と同様に、死亡は事前に規定したエンドポイントマニュアルに従って有効性評価項目又は有害事象のいずれかとして治験責任（分担）医師により報告された。有効性評価項目である「すべての原因による死亡」についての解析（2.5.4.4.2.2.2）は、CEC による判定に基づき、無作為割付けから EOS 来院までのすべてのイベントを含めた。

有害事象及び有効性評価イベントの両方を含めた死亡の発現割合は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で低かった（表 2.5.5-12）。

SAF における CEC で有効性評価イベントと判定された死亡の発現割合はプラセボ群〔369 例（10.1％）〕と比較してフィネレノン群〔332 例（9.0％）〕で低く（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.3.1.2/4）、死亡理由は SAF 及び FAS で同様であった（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.2.2.3/1）。

表 2.5.5-12 すべての死亡の発現例数及び発現割合（試験 17530：SAF）

Overview of deaths	Finerenone N=3683 (100%)	Placebo N=3658 (100%)
Fatal AEs and OEs	338 (9.2%)	382 (10.4%)
Fatal treatment-emergent AEs and OEs	179 (4.9%)	218 (6.0%)
Fatal treatment-emergent AEs	79 (2.1%)	100 (2.7%)
Post-treatment fatal AEs and OEs	159 (4.3%)	164 (4.5%)
Post-treatment fatal AEs	78 (2.1%)	86 (2.4%)

Subjects can be counted in more than 1 category (some subjects have both fatal AE and OE with one event being treatment-emergent and the other post-treatment).
Post-treatment AEs are AEs that occurred more than 3 days after temporary (study drug interruption) or permanent stop of study drug.
OEs and AEs are provided based on the investigator-reported clinical events in the case report form, not based on adjudicated data.
AE = adverse event, N = number of subjects, OE = outcome event, SAF = safety analysis set
Source: PH-39747/Table 14.3.1/27, 14.3.1/28, 14.3.1.2/1, 14.3.1.2/2, 14.3.1.2/3

試験 16244 及び試験 17530 のいずれにおいても、SAF における死亡の発現割合は、有害事象及び有効性評価イベントの両方を含めた死亡、死亡に至った TEAE、並びに有効性評価イベントと判定された死亡のいずれもプラセボ群と比較してフィネレノン群で低く、有効性評価項目として評価した FAS の「すべての原因による死亡」の結果と一貫していた。

2.5.5.3.2.4 安全性の部分集団解析

フィネレノンの安全性プロファイルにおいて高カリウム血症は主な有害事象であることから、治験実施計画書に事前に規定した解析及び事後解析で部分集団について解析した。試験 16244 及び試験 17530 における高カリウム血症の部分集団解析の結果は 2.5.5.3.2.2.1 を参照のこと。腎機能悪化の観点での eGFR 別の部分集団解析結果は 2.5.5.3.2.2.2 を参照のこと。年齢別部分集団における TEAE は全体集団と大きな違いはなかった（2.5.5.3.5.1）。

2.5.5.3.3 バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.3.3.1 バイタルサイン

参照項目：2.7.4.4.4
2.7.6.32.2.4.8

試験 16244 及び試験 17530 における投与開始からの 12 ヵ月間の SBP のベースラインからの変化量の平均値はプラセボ群と比較してフィネレノン群で 3～4mmHg 低下が大きかった。DBP のベースラインからの変化量の平均値はプラセボ群と比較してフィネレノン群では 1～2mmHg 低下が大きかった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.5/1、14.3.5/2、5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.3.5/1、14.3.5/2）。心拍数、体重及び BMI についてフィネレノン群とプラセボ群共に臨床的に意味のある影響は認められなかった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.5/3～5、5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.3.5/3～5）。

試験 16244 における探索的な曝露-反応関係解析での血行動態パラメータのグラフによる補足は 2.5.3.2.8 を参照のこと。

2.5.5.3.3.2 心電図

参照項目：2.7.4.4.4

ICH-E14 の QT／QTc 間隔の延長に関する試験が、健康被験者でフィネレノン 20mg（予定される最高臨床用量）及び 80mg（臨床用量を超える用量での安全性検討用量）単回投与した試験 15113 において手動で測定した QTc 間隔を用いて検討した（2.7.2.2.4.2、2.5.3.2.4）。

臨床薬理試験及び第Ⅱ相試験のいずれにおいても臨床的に意味のある心電図所見は認められなかった。

試験 16244 及び試験 17530 では、治験実施計画書に規定した来院時に 12 誘導心電図検査を実施し、治験責任（分担）医師が判読した。血清カリウム値が 6.5mmol/L を超えた場合にも心電図検査を実施することとした。臨床的に重要な異常は有害事象又は有効性評価項目のイベント（新たに診断された心房細動など）のいずれかとして報告された。心電図の詳細な解析は実施しなかった（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 7.4.4.5、5.3.5.1.7 PH-39747/Section 7.4.4.5）。

2.5.5.3.3.3 臨床検査値

参照項目：2.7.4.4.3.1
2.7.4.4.3.1.1
2.7.4.4.3.1.2
2.7.6.32.2.4.7

試験 16244 及び試験 17530 では、SAF において試験期間を通して来院ごとの血液学的検査、血液生化学検査パラメータのベースラインからの変化量の記述統計量を体系的に評価した。これらの結果において全般的に臨床検査値は進行した CKD 患者において想定される範囲であることが示された。肝酵素及び HbA1c を含む大部分の血液学的検査及び血液生化学検査パラメータにおいて、ベースラインからの変化量の平均値及び中央値の経時的推移はフィネレノン群とプラセボ群との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。フィネレノン群で認められたヘモグロビン値、ヘマトクリット値及び血清ナトリウム値のベースラインからの変化量の平均値の若干の変化については 2.7.4.4.3.1 及び 2.7.6.32.2.4.7.1 を参照のこと。安全性の有害事象の評価に関連した血清カリウム値及び eGFR について注目した（2.5.5.3.2.2）。

試験 16244 及び試験 17530 において、血清カリウム値における第 1 ヵ月のベースラインからの変化量の平均値はフィネレノン群でプラセボ群と比較して増加が大きく、その差は約 0.2mmol/L であった。フィネレノン群とプラセボ群の間の差が最も大きかったのは、試験 16244 では第 4 ヵ月の 0.23mmol/L、試験 17530 では第 32 ヵ月の 0.17mmol/L（フィネレノン群でのベースラインからの最大の増加は第 8 ヵ月の 0.19mmol/L）で、その後フィネレノン群のベースラインからの変化量の平均値は安定していた。プラセボ群では原疾患である CKD の進行性の悪化を反映して血清カリウム値の平均値が経時的に徐々に増加した。このことにより血清カリウム値の平均値の投与群間の差は時間の経過に伴い縮小した。第 4 ヵ月に認められた血清カリウム値のベースラインからの変化量の平均値のフィネレノン群とプラセボ群の約 0.2mmol/L の差はベースライン時の血清カリウム値別及びスクリーニング時の eGFR 別を含めた様々な部分集団においておおむね一貫して認められたが、ベースライン時の血清カリウム値が高い部分集団では投与群間の差が小さく、ベースライン時の eGFR が低い部分集団では差が大きい傾向がみられた（5.3.5.3.6 PH-42134/Table 14.3.7.5/25～27）。

eGFR は FAS（2.5.4.4.1.3.4、2.5.4.4.2.3.4）及び SAF（2.7.4.4.3.1.2、2.7.6.32.2.4.7.4）の両方で評価した。FAS と SAF の相違は被験者が 1 回以上治験薬の投与を受けたか否かのみである（FAS に含まれたが SAF に含まれなかった被験者については 5.3.5.1.6 PH-39746/Section 7.6.2 及び 5.3.5.1.7 PH-39747/Section 7.6.2 を参照のこと）ことから、両解析対象集団における eGFR の状況は類似していた。腎機能悪化の観点からの eGFR の評価は 2.5.5.3.2.2.2 を参照のこと。

なお、TEAE として報告された高尿酸血症の発現割合が、試験 16244 では両投与群で同程度であったが（フィネレノン群 4.4%、プラセボ群 4.1%）（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.1/6）、試験 17530 ではプラセボ群と比較してフィネレノン群で高かった（4.5%、2.8%）。試験 17530 における尿酸値の経時的推移では、フィネレノン群の平均値が第 1～16 ヵ月にかけて約 0.25～0.3mg/dL 増加したが、その後の増加は小さかった。試験 17530 における TEAE として報告された高尿酸血症はいずれも非重篤で治験薬の投与中止に至る事象は認められず、治験薬と関連のある事象はわずかであった（0.2%、0.1%未満）。試験 17530 における尿酸値に関連する TEAE として、痛風（2.8%、2.5%）、痛風性関節炎（0.4%、0.5%）及び腎結石症（1.4%、1.5%）の発現割合はいずれも両投与群で同程度であり、このうち重篤な TEAE は、痛風が両投与群共に各 2 例、痛風性関節炎がプラセボ群のみに 2 例、腎結石症が 12 例（0.3%）及び 8 例（0.2%）と全体的に少数であった（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.3.1/6、14.3.1/9）。

2.5.5.3.4 日本人集団における安全性

以下に示すとおり、日本人集団における安全性プロファイルは試験 16244 及び試験 17530 共に全体集団と同様であった。

2.5.5.3.4.1 曝露状況

参照項目：2.7.4.4.1.2.2
2.7.6.32.a
5.3.5.1.8 PH-42030

試験 16244

日本人集団では、SAF における投与期間の平均値及び中央値は同様であった（フィネレノン群の平均値 32.314 ヵ月、中央値 35.565 ヵ月、プラセボ群の平均値 31.779 ヵ月、中央値 36.600 ヵ月）。約 70%の被験者（フィネレノン群 69.2%、プラセボ群 69.8%）が少なくとも 24 ヵ月治験薬の投与を受け、ほぼ半数の被験者（49.5%、50.2%）が少なくとも 36 ヵ月治験薬の投与を受けた。全体集団と比較して、日本人集団における治験薬の投与期間は長かった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.8/3、14.1.8/6）。

この結果、日本人集団での人年法による治験薬の総曝露量は 1,103 人・年、フィネレノン群が 560 人・年、プラセボ群が 543 人・年であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.8/9）。

平均 1 日用量の平均値±SD はフィネレノン群が 16.712±4.200mg で、プラセボ群が 17.938±3.193mg 相当であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.8/30）。治験薬の開始用量が 10mg 1 日 1 回投与であった被験者はフィネレノン群が 195 例（93.8%）、プラセボ群が 191 例（93.2%）であった。10mg で投与を開始した被験者のうち、1 回以上増量して治験薬が投与されたのはフィネレノン群 87.2%、プラセボ群 93.7%であった。治験薬の開始用量が 20mg 1 日 1 回投与であった被験者はフィネレノン群が 13 例（6.3%）、プラセボ群が 14 例（6.8%）であった。20mg で投与を開始した被験者のうち、1 回以上減量して治験薬が投与されたのはプラセボ群（14.3%）よりフィネレノン群（61.5%）が多かった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.8/39）。

試験 17530

日本人集団では、SAF における投与期間の平均値及び中央値は両投与群で同様であった（フィネレノン群の平均値 43.022 ヵ月、中央値 47.441 ヵ月、プラセボ群の平均値 42.242 ヵ月、中央値 46.834 ヵ月）。約 90%の被験者（フィネレノン群 91.6%、プラセボ群 89.3%）が少なくとも 24 ヵ月治験薬の投与を受け、ほぼ半数の被験者（48.6%、46.8%）が少なくとも 48 ヵ月治験薬の投与を受けた（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.1.8/3、14.1.8/6）。

日本人集団での人年法による治験薬の総曝露量は 1,787 人・年であり、フィネレノン群で 900 人・年、プラセボ群で 887 人・年であった（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.1.8/9）。

平均 1 日用量（平均値±SD）は、フィネレノン群で 18.754±2.383mg、プラセボ群で 18.946±2.354mg 相当であった（付表 2.7.6.32.a.1-17）。治験薬の開始用量が 10mg 1 日 1 回投与であった被験者はフィネレノン群で 108／251 例（43.0%）、プラセボ群で 108／252 例（42.9%）であった。10mg で投与を開始した被験者のうち、1 回以上増量して治験薬が投与された割合は両投与群共に 96.3%であった。治験薬の開始用量が 20mg 1 日 1 回投与であった被験者はフィネレノン群で 143 例（57.0%）、プラセボ群で 144 例（57.1%）であった。20mg で投与を開始した被験者のうち、1 回以上減量又は中断した割合はフィネレノン群とプラセボ群で同程度（フィネレノン群 32.2%、プラセボ群 32.6%）であった（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.1.8/39）。第 4 ヵ月に 20mg の投与を受けた被験者の割合はフィネレノン群で 88.6%、プラセボ群で 91.4%であり、第 12 ヵ月以降の各評価時点で試験期間を通じて両投与群共に 90%以上の被験者が 20mg の投与を受けた（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.1.8/50）。

日本人集団における治験薬の曝露状況については、試験 16244 及び試験 17530 のいずれにおいても、治験薬投与期間は全体集団と比較して日本人集団で長かった。治験薬の開始用量が 20mg であった被験者の割合は全体集団と比較して日本人集団で低い傾向がみられたが、試験 17530 において第 4 ヵ月以降に 20mg の投与を受けた被験者の割合は全体集団と比較して日本人集団で高かった。

2.5.5.3.4.2 有害事象

参照項目：2.7.4.4.2.2
2.7.6.32.a
5.3.5.1.8 PH-42030

試験 16244

日本人集団におけるすべての有害事象の概要表 2.5.5-13 に示す。

日本人集団において、TEAE が発現した被験者の割合はフィネレノン群 203／208 例（97.6%）、プラセボ群 199／205 例（97.1%）であり、両投与群で同程度であった。大部分の被験者では TEAE の重症度は軽度又は中等度であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.1/3）。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、フィネレノン群（14.9%）がプラセボ群（6.8%）よりも高く、主として治験薬と関連のある高カリウム血症及び血中カリウム増加を発現した被験者数がフィネレノン群で多かったことが影響したと考えられた（2.7.4.4.2.2.5.1）。治験薬の投与中止に至った TEAE はフィネレノン群では 17 例（8.2%）、プラセボ群では 19 例（9.3%）に認められた。重篤な TEAE はフィネレノン群が 47 例（22.6%）で、プラセボ群 64 例（31.2%）より少なかった。このうち死亡に至った TEAE（有効性の評価イベントを除く）はフィネレノン群が 1 例（0.5%）、プラセボ群が 9 例（4.4%）であった。更に詳細は 2.7.4.4.2.2 を参照のこと。

全体集団と比較して日本人集団では TEAE の発現割合は高かったが、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は低かった。これは両投与群共に同様であった。日本人集団は被験者数が少なく、発現割合への 1 例の影響が大きいため比較したときの解釈には注意を要する。

表 2.5.5-13 有害事象の要約（試験 16244：日本人集団の SAF）

	Finerenone	Placebo
Number (%) of subjects with	N = 208 (100%)	N = 205 (100%)
Any AE [a]	205 (98.6%)	200 (97.6%)
Any AE related to procedures required by protocol	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Any AE leading to discontinuation of study drug	19 (9.1%)	21 (10.2%)
Any serious AE	60 (28.8%)	75 (36.6%)
Any AE with outcome death	3 (1.4%)	11 (5.4%)
Any TEAE	203 (97.6%)	199 (97.1%)
Any study drug-related TEAE	31 (14.9%)	14 (6.8%)
Any TEAE related to procedures required by protocol	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Any TEAE leading to discontinuation of study drug	17 (8.2%)	19 (9.3%)
Any serious TEAE	47 (22.6%)	64 (31.2%)
Any study drug-related serious TEAE	2 (1.0%)	0
Any serious TEAE related to procedures required by protocol	0	0
Any serious TEAE leading to discontinuation of study drug	7 (3.4%)	11 (5.4%)
Any TEAE with outcome death	1 (0.5%)	9 (4.4%)
Any pre-randomization [b] AE	0	0
Any pre-randomization AE related to procedures required by protocol	0	0
Any pre-randomization serious AE	0	0
Any pre-randomization AE with outcome death	0	0
Any post-treatment [c] AEs	76 (36.5%)	62 (30.2%)
Any post-treatment AE related to procedures required by protocol	0	0
Any post-treatment serious AE	22 (10.6%)	24 (11.7%)
Any post-treatment AE with outcome death	2 (1.0%)	2 (1.0%)

a) The category contains any AEs that were reported during the trial, including those that potentially occurred between randomization and first study drug intake for subjects who did not take their first dose at the date of randomization (see PH-39746/Section 7.6.5.1)

b) These refer to subjects with events related to study procedure recorded prior to study drug assignment (at randomization).

c) These refer to subjects with events recorded more than 3 days after stop of study drug intake.

AE=adverse event, N = number of subjects, SAF=safety analysis set, TEAE=treatment-emergent AE

Source: PH-39746_J add1/Table 14.3.1/1～4

日本人集団では、フィネレノン群で 5%以上に認められた TEAE のうち、プラセボ群と比較してフィネレノン群で 1%以上発現割合が高かった TEAE は腎性貧血（フィネレノン群 5.3%、プラセボ群 3.9%）、嘔吐（5.8%、2.9%）、気管支炎（7.2%、5.9%）、上咽頭炎（45.2%、43.4%）、血中カリウム増加（8.2%、2.0%）、背部痛（12.0%、7.8%）、高血圧（5.3%、2.9%）であった。全体集団でフィネレノン群の発現割合が高かった高カリウム血症は日本人集団で同程度（11.1%、11.2%）であったが、血中カリウム増加（8.2%、2.0%）はフィネレノン群で発現割合が高かった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.1/7）。高カリウム血症（MLG）は全体集団と同様に日本人集団でもフィネレノン群で発現割合が高かった。貧血及び糸球体濾過率減少は両投与群共に発現割合が 5%未満であったが、貧血はプラセボ群で発現割合が高く（1.9%、2.4%）、糸球体濾過率減少はフィネレノン群が高かった（3.4%、1.0%）であった。フィネレノンの作用機序によると考えられる低血圧（3.8%、0.5%）及び低ナトリウム血症（1.0%、0%）もプラセボ群と比較してフィネレノン群の発現割合が高かった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.1/6）。

比較的よく見られる有害事象について、全体集団と比較して日本人集団では貧血よりも腎性貧血、高カリウム血症より血中カリウム増加が多いなど有害事象の報告語の相違が認められた。全体としては、全体集団と日本人集団の比較的よく見られる有害事象に意味のある相違は認められなかった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.1/7）。

最も発現割合の高かった重篤な TEAE は、いずれの投与群も白内障で、フィネレノン群では6／208例（2.9%）、プラセボ群では 7／205 例（3.4%）に認められた。重篤な TEAE として高カリウム血症がフィネレノン群で 1 例（0.5%）に認められた（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.1/9）。

ほとんどの治験薬の投与中止に至った TEAE が 1 例に認められたのみであった。高カリウム血症及び血中カリウム増加による治験薬の投与中止がフィネレノン群でそれぞれ 2 例（1.0%）に認められたが、プラセボ群ではいずれも認められなかった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.1/16）。

すべての治験薬投与下の「高カリウム血症」の発現割合はフィネレノン群 17.8%であり、プラセボ群 12.7%の約 1.5 倍であった。治験薬と関連のある治験薬投与下の「高カリウム血症」はフィネレノン群では 9.6%、プラセボ群では 2.9%に認められた。重篤な TEAE であった「高カリウム血症」はフィネレノン群で 1 例（0.5%）にのみ認められた。治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」のため治験薬の投与を中止した被験者はフィネレノン群では 4 例（1.9%）、治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」で入院した被験者はフィネレノン群では 1 例（0.5%）で、プラセボ群ではいずれも認められなかった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.1.1/1）。

試験 17530

日本人集団におけるすべての有害事象の概要を表 2.5.5-14 に示す。

日本人集団において、TEAE はフィネレノン群で 242／251 例（96.4%）、プラセボ群で 246／252 例（97.6%）に認められ、両投与群で同程度であった。大部分の被験者で TEAE の重症度は軽度又は中等度であった（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.3.1/3）。治験薬と関連のある TEAE の発現割合はプラセボ群と比較してフィネレノン群で高く（フィネレノン群 9.6%、プラセボ群 5.2%）、主として治験薬と関連のある高カリウム血症及び血中カリウム増加の発現割合がプラセボ群と比較してフィネレノン群で高かったことが影響したと考えられた（フィネレノン群 3.6%、プラセボ群 0.8%）（付表 2.7.6.32.a.1-24）。治験薬の投与中止に至った TEAE はフィネレノン群で 14 例（5.6%）、プラセボ群で 19 例（7.5%）、重篤な TEAE は 77 例（30.7%）及び 90 例（35.7%）に認められ、いずれもプラセボ群と比較してフィネレノン群で少なかった。死亡に至った TEAE（有効性の評価イベントを除く）は両投与群共に 4 例（1.6%）であった。

全体集団と比較して日本人集団では TEAE の発現割合は高かったが、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は全体集団と比較して日本人集団で低かった。試験 16244 と同様に、試験 17530 においても日本人集団は被験者数が少なく、発現割合への 1 例の影響が大きいため比較したときの解釈には注意を要する。

表 2.5.5-14 有害事象の要約（試験 17530：日本人集団の SAF）

	Finerenone	Placebo
Number (%) of subjects with	N = 251 (100%)	N = 252 (100%)
Any AE [a]	246 (98.0%)	248 (98.4%)
Any AE related to procedures required by protocol	0	0
Any AE leading to discontinuation of study drug	16 (6.4%)	22 (8.7%)
Any serious AE	84 (33.5%)	98 (38.9%)
Any AE with outcome death	4 (1.6%)	7 (2.8%)
Any TEAE	242 (96.4%)	246 (97.6%)
Any study drug-related TEAE	24 (9.6%)	13 (5.2%)
Any TEAE related to procedures required by protocol	0	0
Any TEAE leading to discontinuation of study drug	14 (5.6%)	19 (7.5%)
Any serious TEAE	77 (30.7%)	90 (35.7%)
Any study drug-related serious TEAE	0	2 (0.8%)
Any serious TEAE related to procedures required by protocol	0	0
Any serious TEAE leading to discontinuation of study drug	3 (1.2%)	8 (3.2%)
Any TEAE with outcome death	4 (1.6%)	4 (1.6%)
Any pre-randomization [b] AE	0	0
Any pre-randomization AE related to procedures required by protocol	0	0
Any pre-randomization serious AE	0	0
Any pre-randomization AE with outcome death	0	0
Any post-treatment [c] AEs	66 (26.3%)	75 (29.8%)
Any post-treatment AE related to procedures required by protocol	0	0
Any post-treatment serious AE	21 (8.4%)	26 (10.3%)
Any post-treatment AE with outcome death	0	3 (1.2%)

a) The category contains any AEs that were reported during the trial, including those that potentially occurred between randomization and first study drug intake for subjects who did not take their first dose at the date of randomization.

b) These refer to subjects with events related to study procedure recorded prior to study drug assignment (at randomization).

c) These refer to subjects with events recorded more than 3 days after stop of study drug intake.

AE = adverse event, N = number of subjects, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent AE

Source: PH-42030/Table 14.3.1/1～4

日本人集団では、フィネレノン群で 5%以上に認められた TEAE のうち、プラセボ群と比較してフィネレノン群で 2%以上発現割合が高かった TEAE は、上咽頭炎（フィネレノン群 47.8%、プラセボ群 45.2%）、高尿酸血症（13.1%、5.2%）、糖尿病（11.2%、7.1%）、関節痛（10.8%、8.7%）、糖尿病網膜症（9.2%、4.4%）、低血糖（9.2%、4.4%）、不眠症（6.8%、4.0%）、血中カリウム増加（6.4%、2.4%）、高カリウム血症（6.0%、2.4%）、上気道の炎症（5.6%、2.4%）、脂肪肝（5.2%、2.8%）、慢性胃炎（5.2%、2.4%）であった（付表 2.7.6.32.a.1-19）。「高カリウム血症」（MLG）は、全体集団と同様に日本人集団においてもフィネレノン群で発現割合が高かった（12.0%、4.8%）（付表 2.7.6.32.a.1-24）。貧血及び糸球体濾過率減少は両投与群共に発現割合が 5%未満であったが、貧血はフィネレノン群で発現割合が高く（2.8%、2.0%）、糸球体濾過率減少はプラセボ群で発現割合が高かった（1.2%、2.0%）。フィネレノンの作用機序によると考えられる低血圧（2.0%、1.2%）及び低ナトリウム血症（0.4%、0%）の発現割合は全体的に低かったが、いずれもプラセボ群と比較してフィネレノン群で多く認められた（付表 2.7.6.32.a.2-1）。

フィネレノン群で発現割合の高かった重篤な TEAE は、大腸ポリープ（フィネレノン群 3.2%、プラセボ群 2.4%）及び蜂巣炎（2.8%及び 0.8%）であったが、いずれも治験薬との関連はないと判断された。重篤な TEAE として報告された高カリウム血症又は血中カリウム増加はいずれの

投与群においても認められなかった（付表 2.7.6.32.a.1-22、5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.3.1/14）。

ほとんどの治験薬の投与中止に至った PT 別の TEAE は 1 例に認められたのみであった。高カリウム血症による治験薬の投与中止はいずれの投与群においても認められず、血中カリウム増加による治験薬の投与中止がフィネレノン群で 2 例（0.8%）に認められ、プラセボ群では認められなかった（付表 2.7.6.32.a.1-23）。

治験薬投与下の「高カリウム血症」の発現割合はフィネレノン群で 12.0%であり、プラセボ群 4.8%の約 2.5 倍であった。治験薬と関連のある治験薬投与下の「高カリウム血症」はフィネレノン群で 3.6%、プラセボ群で 0.8%に認められた。重篤な TEAE として報告された「高カリウム血症」及び治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」による入院はいずれの投与群においても認められなかった。治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」による治験薬の投与中止はフィネレノン群で 2 例（0.8%）に認められ（上述の血中カリウム増加）、プラセボ群では認められなかった（付表 2.7.6.32.a.1-24）。

日本人集団の有害事象プロファイルは試験 16244 及び試験 17530 の両試験で類似していた。TEAE の発現割合はいずれの試験においても両投与群で同程度であり、大部分の TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。いずれの試験においても、治験薬と関連のある TEAE の発現割合はプラセボ群と比較してフィネレノン群で高かったが、治験薬と関連のある「高カリウム血症」の発現割合がフィネレノン群で高かったことが主に影響したと考えられた。いずれの試験においても、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合はプラセボ群と比較してフィネレノン群で低かった。死亡に至った TEAE の発現割合は試験 16244 ではプラセボ群と比較してフィネレノン群で低く、試験 17530 では両投与群共に 4 例に認められた。

全体集団と比較して日本人集団では TEAE の発現割合は高かったが、いずれの試験においても治験薬と関連のある TEAE の発現割合は全体集団と比較して日本人集団で低かった。比較的よく見られる TEAE は、全体集団と比較して日本人集団で高カリウム血症より血中カリウム増加が多いなどの相違が認められたが、全体として、全体集団と日本人集団の有害事象に意味のある相違は認められなかった。

2.5.5.3.4.3 バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

参照項目：2.7.4.4.4
5.3.5.1.8 PH-42030

試験 16244

日本人集団で治験薬投与開始後の血清カリウム値の最小値はフィネレノン群では中止時及び試験終了時に認められた 2.90mmol/L、プラセボ群では第 32 ヵ月に認められた 2.60mmol/L であった。治験薬投与中の最大値はフィネレノン群では用量漸増来院時に認められた 6.80mmol/L、プラセボ群では治験薬投与終了時に認められた 6.40mmol/L であった（5.3.5.1.6 PH-39746_Jadd1/Table 14.3.4/49）。血清カリウム値の第 1 ヵ月のベースラインからの変化の平均値は、フィネレノン群が 0.125mmol/L、プラセボ群が 0.002mmol/L、第 4 ヵ月ではフィネレノン群が 0.162mmol/L、プラセボ群が 0.032mmol/L であり、フィネレノン群ではプラセボ群と比較して増加が大きかったが、その後はおおむね安定していた。血清カリウム値の経時的推移に日本人集団と全体集団で意味のある相違は認められなかった。

SBP のベースラインからの変化量の平均値±SD がフィネレノン群では第 1 ヵ月は－2.2372±13.2449mmHg及び第 4 ヵ月は－4.1052±16.3106mmHg であり、ベースラインから約 2～4mmHg 低下したが、プラセボ群のベースラインからの変化量の平均値±SD はそれぞれ

0.4538±12.4896mmHg及び 0.3101±15.0455mmHg で低下は認められなかった。SBP のベースラインからの変化量の平均値±SD はフィネレノン群では第 36 ヵ月に－5.3023±19.5721mmHg で低下が認められたが、経時的に低下する傾向はなかった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.5/1、Figure 14.3.5/1）。SBP の経時的推移に日本人集団と全体集団で意味のある相違は認められなかった。

DBP ベースラインからの変化量の平均値±SD がフィネレノン群では第 1 ヵ月は－1.4615±7.2530mmHg及び第 4 ヵ月は－2.7864±8.6188mmHg であり、ベースラインから約 1～3mmHg 低下したが、プラセボ群と意味のある差は認められなかった。DBP のベースラインからの変化量の平均値は第 4 ヵ月以降試験終了時まで両投与群共に全般的に安定していた。（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.5/2、Figure 14.3.5/2）。DBP の経時的推移に日本人集団と全体集団で意味のある相違は認められなかった。

試験 17530

日本人集団における治験薬投与開始後の血清カリウム値の最小値は、フィネレノン群では第 24 ヵ月に認められた 2.60mmol/L、プラセボ群では第 24 ヵ月及び治験薬投与終了時に認められた 2.90mmol/L であった。血清カリウム値の最大値は、フィネレノン群では第 24 ヵ月に認められた 6.70mmol/L、プラセボ群では第 1 ヵ月に認められた 7.30mmol/L であった。血清カリウム値の第 1 ヵ月のベースラインからの変化量の平均値は、フィネレノン群で 0.115mmol/L、プラセボ群で 0.027mmol/L、第 4 ヵ月では 0.152mmol/L 及び－0.013mmol/L であり、プラセボ群と比較してフィネレノン群で増加がみられたが、その後の推移はおおむね安定していた（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.3.4/57）。

SBP のベースラインからの変化量の平均値±SD は、フィネレノン群で第 1 ヵ月に－3.3898±13.1297mmHg 及び第 4 ヵ月に－4.4493±14.0484mmHg、プラセボ群でそれぞれ 0.2487±12.4189mmHg 及び 0.4656±14.1638mmHg であり、フィネレノン群でベースラインから約 3～4mmHg 低下したが、プラセボ群でベースラインからの低下は認められなかった。第 48 ヵ月までにフィネレノン群における SBP の最大の低下は第 28 ヵ月に認められ（－6.8078±15.9163mmHg）、経時的に低下する傾向は認められなかった（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.3.5/1、Figure 14.3.5/1）。

DBP のベースラインからの変化量の平均値±SD は、フィネレノン群で第 1 ヵ月に－2.0717±7.6207mmHg 及び第 4 ヵ月に－2.3320±8.1930mmHg、プラセボ群でそれぞれ－0.0251±7.7412mmHg 及び－0.2402±8.4620mmHg であり、フィネレノン群でベースラインから約 2mmHg 低下したが、プラセボ群のベースラインからの低下は小さかった。第 48 ヵ月までにフィネレノン群における DBP の最大の低下は第 32 ヵ月に認められ（－4.6332±9.5336mmHg）、経時的に低下する傾向は認められなかった（5.3.5.1.8 PH-42030/Table 14.3.5/2、Figure 14.3.5/2）。

試験 16244 及び試験 17530 のいずれにおいても、血清カリウム値、SBP 及び DBP の経時的推移に日本人集団と全体集団で意味のある相違は認められず、両試験でおおむね一貫した結果が示された。

2.5.5.3.5 特定の患者集団及び状況下における安全性（内因性要因及び外因性要因）

2.5.5.3.5.1 内因性要因

参照項目：2.7.4.5.1

内因性要因では、フィネレノンへの曝露において中等度又は重度の腎機能障害が AUC（健康被験者と比較して 34%～36%の増加）、中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）が AUC（健康被験者と比較して 38%の増加）、体重が $C_{max,md}$（体重が中央値の場合と比較して、5 パーセンタイルの場合 19%の上昇、95 パーセンタイルの場合 15%の低下）に軽微な影響が認められた。年齢及び性別はいずれもフィネレノンへの曝露の共変量ではなかった。第 I 相試験でフィネレノンへの曝露において人種又は民族の見かけ上の小さな影響が認められたが、大部分は体重による影響によって説明可能であり、試験 16243 及び試験 16244 の被験者における母集団薬物動態解析では人種又は民族の影響は確認されなかった。臨床的に意味のある内因性の共変量は特定されず（2.7.2.3.3）、フィネレノンへの曝露に関して用量の調節は必要ないと考えられた。

試験 16244 及び試験 17530 における年齢別、性別ごと、人種別、肝機能障害（Child-Pugh 分類）別、腎機能障害（eGFR に基づく）別の部分集団における TEAE について解析した（2.7.4.5.1、5.3.5.3.6 PH-42134/Section 14.3.7）。

年齢及び性別ごとの部分集団の結果はフィネレノン群とプラセボ群でおおむね同様であり、試験 16244 及び試験 17530 の全体集団の結果と一貫していた。試験 17530 では、65 歳以上の部分集団で 65 歳未満の部分集団と比較してわずかに TEAE の発現割合が高かったが、この傾向は両投与群で同様であった。年齢の増加に伴う有効性の低下は認められなかった（2.5.4.4.1.4）。

試験 16244 及び試験 17530 では、すべての人種別部分集団及び民族別部分集団で TEAE の発現例数は両投与群共に同程度であった。これらのデータから人種によるフィネレノンの用量の調節は必要ないことが示唆された。

Child-Pugh 分類 C に該当する肝機能障害を有する患者は試験 16244 及び試験 17530 では除外された。軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者は試験 16244 及び試験 17530 への参加が可能であり、これらの被験者に対して用量の調節は実施しなかった。肝機能障害を有する部分集団では TEAE の発現割合が肝機能障害のない部分集団と比較して高かった。これはフィネレノン群及びプラセボ群共に認められ、両投与群で同程度であった。これらのデータから軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者においてフィネレノンの開始用量の調節は必要ないことが示唆される。重度の肝機能障害を有する患者については試験が実施されていないため、フィネレノンの使用は避けるべきである。

まれな副腎機能不全疾患であるアジソン病はコルチゾール及びアルドステロンの産生の低下が特徴であることから、フィネレノンはこのような状態の患者には禁忌である。

試験 16244 及び試験 17530 では、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者が試験対象集団に含まれた。フィネレノンの開始用量はスクリーニング時の eGFR によって決定（eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上の場合には 20mg 1 日 1 回投与、60mL/min/1.73m^2 未満の場合には 10mg 1 日 1 回投与）し、その後の増量又は減量の判断は主に血中カリウム値に基づいた（表 2.5.4-1）。腎機能低下に伴って血清カリウム値上昇のリスクが増加する。部分集団解析では両投与群共にベースライン時の eGFR が低い（45mL/min/1.73m^2 未満）部分集団で TEAE の発現割合が高かった。一方、全体的な TEAE の発現割合に、アルブミン尿区分（微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿）の違いによる影響は認められなかった。

標準的な診療ガイドラインに従って必要な場合には腎機能の定期的な検査を実施すべきである。試験 16244 及び試験 17530 ではベースライン時に eGFR が 25mL/min/1.73m^2 未満の被験者はほとんどおらず（試験 16244 で 2.4%、試験 17530 で 0.4%）（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.4/2、5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.1.4/2）、臨床使用経験に限界があるため eGFR が 25mL/min/1.73m^2 未満の患者での、フィネレノンの投与開始は推奨されない。投与開始時 eGFR が 20mL/min/1.73m^2 未満の患者でのフィネレノンの臨床使用経験は極めて少ない。試験 16244 及び試験 17530 の試験期間中に eGFR が 15mL/min/1.73m^2 未満に低下してフィネレノンの投与を継続した被験者はほとんどいなかった。使用経験に限界があるため、eGFR が 15mL/min/1.73m^2 未満（ESRD）の患者ではフィネレノンの投与は注意して継続すべきである。

2.5.5.3.5.2 外因性要因

参照項目：2.7.4.5.2

フィネレノンは喫煙によって誘導される酵素によって代謝されないことから、喫煙状況による用量調節は必要ない。

フィネレノン IR 錠 10mg 及び 20mg を用いて食事との相互作用を検討した。高脂肪高カロリー食はフィネレノン錠の AUC にほとんど影響せず（10%～21%増加）、C_{max} を 19%～32%低下させた。フィネレノン錠は食事摂取の有無にかかわらず服用できる。

2.5.5.3.5.3 薬物相互作用

参照項目：2.7.4.5.3

フィネレノンはほとんどすべて代謝されて消失し、代謝クリアランスの約 90%は CYP 分子種 3A4 が担っている。CYP2C8 はフィネレノンの代謝クリアランスに軽度に寄与（約 10%）している。フィネレノンへの曝露に強い CYP2C8 阻害薬（ゲムフィブロジル）による意味のある影響はない。CYP3A4 阻害薬を併用して投与したとき、フィネレノンの AUC 及び C_{max} の増加が認められた（2.7.2.1.2.6、2.5.3.1.3）。CYP3A4 の重要性を考えると、CYP3A4 誘導薬はフィネレノンへの曝露を減少させると予測される。

CYP3A4 阻害薬は検討したすべての内因性要因及び外因性要因の中でフィネレノンへの曝露に最も影響を及ぼす共変量として特定された。その一方で、フィネレノンは併用薬の薬物動態に影響する可能性はないことが *in vitro* 及び *in vivo* 試験で確認された（2.7.2.1.2.7）。

CYP3A4 阻害薬によるフィネレノンへの曝露への影響の程度は、弱い、中程度及び強いに分類される CYP3A4 阻害の程度に依存する。弱い CYP3A4 阻害薬であるアミオダロンはフィネレノンの AUC を 21%増加させると推定された。別の弱い～中程度の CYP3A4 阻害薬であるフルボキサミンはフィネレノンの AUC を 57%、C_{max} を 38%増加させると予測された。中程度の CYP3A4 阻害薬であるエリストマイシン及びベラパミルはフィネレノンの AUC をそれぞれ 248%及び 170%増加させた。エリスロマイシン及びベラパミルの C_{max} への影響は AUC より少なくそれぞれ 88%及び 122%上昇させた。強い CYP3A4 阻害薬であるイトラコナゾール又はクラリスロマイシンはフィネレノンの AUC を 400%以上増加させると予測された。

試験 16244 及び試験 17530 では、弱い CYP3A4 阻害薬の併用は可能であったが、中程度の CYP3A4 阻害薬のうち最も増強する可能性のあるエリスロマイシン及びジルチアゼムは併用不可とした。強い CYP3A4 阻害薬及び誘導薬も試験 16244 及び試験 17530 では併用不可とした。試験 16244 についてのモデル化及びシミュレーションにより特定された曝露-反応関係（2.5.3.2.8）の逆相関と一致して、カリウム値を考慮した用量調節は弱い及び中程度の CYP3A4 阻害薬の併用による臨床的に意味のあるフィネレノンの曝露量増加を最小限に抑える。試験 16244 では、フィ

ネレノンの曝露-血清カリウム値反応関係に関する PKPD モデル解析において CYP3A4 阻害薬は有意な共変量ではなかった。このことは視覚的データと一貫しており、用量調節は CYP3A4 阻害薬による予想される影響を軽減したことが示唆された。

弱い又は中程度の CYP3A4 阻害薬の併用は臨床的に意味のある影響が否定できないことから、フィネレノンと弱い又は中程度の CYP3A4 阻害薬は注意して併用すべきである。フィネレノンの曝露量が顕著に増加することが予想されるため、強い CYP3A4 阻害薬を使用している患者でのフィネレノンの併用は禁忌である。

他の MR 拮抗薬及びカリウム保持性利尿薬

フィネレノンと他の MR 拮抗薬又はカリウム保持性利尿薬との併用は高カリウム血症のリスクが増大するため試験 16244 及び試験 17530 では不可とした。したがって、これらの薬剤とフィネレノンとの併用は避けるべきである。

血清カリウム値を増加させるその他の薬剤

試験 16244 及び試験 17530 では、抗菌剤トリメトプリム又はトリメトプリム・スルファメトキサゾール配合剤は高カリウム血症のリスクを増加させる可能性があるため、これらの薬剤は注意して用いることとした。フィネレノンはトリメトプリム及びトリメトプリム・スルファメトキサゾール配合剤との併用に注意し、併用する場合は血清カリウム値を定期的に検査すべきであり、フィネレノンの投与は一時的に中断することが望ましい。フィネレノンはカリウム補助食品も併用に注意して使用すべきである。

2.5.5.3.5.4 小児の使用

年齢 18 歳未満の患者でのフィネレノンの有効性及び安全性は確立していない。

欧州連合で CKD を対象とした小児における臨床開発計画が合意されている。小児における試験は成人における有効性及び安全性を確立した後に開始する予定である。

2.5.5.3.5.5 高齢者の使用

参照項目： 2.7.3.2.2.7.5
2.7.4.5.1.1

高齢の患者においてフィネレノンの特別な用量の調節は推奨されない。試験 16244 では、65 歳以上の被験者 1,626 例（57.5%）、75 歳以上の被験者 431 例（15.2%）、試験 17530 ではそれぞれ 1,931 例（52.4%）及び 495 例（13.4%）にフィネレノンが投与された（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.2/2、5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.1.2/2）。年齢 65 歳以上の被験者と 65 歳未満の被験者でフィネレノンの有効性及び安全性についておおむね差は認められなかった。

2.5.5.3.5.6 妊娠及び授乳時の使用

妊娠している患者、授乳中の患者、妊娠又は授乳を計画している患者は第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験への参加を不可とした。フィネレノンを投与された被験者での妊娠は第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験のいずれも認められなかった。なお、試験 17530 の男性被験者 1 例において、フィネレノン投与中止後 288 日にパートナーの妊娠が確認され、その後予定どおりパートナーの出産が報告された（5.3.5.1.7 PH-39747/Section 15）。

ラットにおける発生毒性試験で胚・胎児毒性を示唆する所見が母体に毒性を生じる用量で認められた。ウサギでは、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。ラットにおける出産前及

び出産後の発生に関する毒性試験で胎児及び出生児の発生に有害な作用が認められた（2.5.5.2）。

フィネレノン及びその代謝物がヒト乳汁中に分泌されるか否かは不明である。ラットにおける薬物動態及び毒性試験データに基づき、フィネレノン及びその代謝物の乳汁分泌が示唆されている。

フィンレノンは母体へのベネフィット及び胎児へのリスクを慎重に考慮しない限り妊娠中は使用すべきではない。フィネレノンの使用が必須である場合、授乳は中止すべきである。妊娠する可能性のある女性はフィネレノンによる治療中は適切な避妊方法を用いるべきである。

2.5.5.4 その他の安全に関する項目

2.5.5.4.1 過量投与

参照項目：2.7.4.5.5

ヒトにおけるフィネレノンの過量投与に関する情報は限られている。

試験 17530 において、報告されたフィネレノンの過量投与の最高用量は 1 日 80mg、31 日間投与の 1 例であり、その他の過量投与はほとんどが 1 日 40mg、1～38 日間投与であった。これらの被験者において、いずれもフィネレノンの過量投与に伴う治験薬と関連のある有害事象の報告はなかった（5.3.5.1.7 PH-39747/Listing 16.2.5/4、16.2.6/1、16.2.7/1）。また、試験 16244 においても、フィネレノンの過量投与に伴う治験薬と関連のある有害事象の報告はなかった。

過量投与時に予測される最も可能性の高い徴候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には、標準的治療を開始すべきである。

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

2.5.5.4.2 薬物依存の可能性

参照項目：2.4.4.7.4
2.7.4.5.6

フィネレノンにおける薬物乱用又は薬物依存の可能性は特徴付けられていない。しかし、フィネレノンの作用機序及び中枢神経系への浸透の可能性が低いことから、フィネレノンが薬物乱用を示す可能性はほとんどない。

2.5.5.4.3 離脱症状及び反跳現象

参照項目：2.7.4.5.7

臨床開発プログラムでの累積データに基づくと、フィネレノンの投与中止後の離脱症状又は反跳現象の可能性を示唆する安全性の懸念はなかった。

2.5.5.5 市販後データ

現在フィネレノンは市販されていない。したがって、本申請では市販後データは対象外である。

2.5.5.6 安全性の結論

2 型糖尿病を合併する CKD 患者において承認用量内の最大忍容量の RAS 阻害薬を含む標準的治療にフィネレノンを上乗せ投与した際の安全性に関する主な結論は以下のとおりである。

試験 16244 及び試験 17530 において、事前に規定した血中カリウム値及び eGFR の変化に基づいた柔軟な用量調節を用いて投与したフィネレノン 10mg 1 日 1 回投与又は 20mg 1 日 1 回投与の忍容性は良好であった。TEAE の発現割合はフィネレノン群とプラセボ群で同程度であり、重篤な TEAE の発現割合はプラセボ群と比較してフィネレノン群で低かった。

フィネレノンの有害事象プロファイルはフィネレノンの作用機序より特徴付けられる。

フィネレノンは高カリウム血症のリスクの増加に関連している。試験 16244 及び試験 17530 において、治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」の発現割合はプラセボ群と比較してフィネレノン群で約 2 倍高かったが、重症度はほとんどが軽度又は中等度で、非重篤であった。治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」のうち臨床的に重要な処置が必要であった（治験薬の投与を中止した又は入院した）被験者は少なかった。治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」による死亡は認められなかった。更に、不整脈又は神経学的な後遺症などに関連する重度の臨床症状を伴った「高カリウム血症」も認められず、フィネレノン投与による「高カリウム血症」に関連した重篤な心疾患のリスク増加に関するエビデンスは示されなかった。

試験 16244 及び試験 17530 共にフィネレノンを投与された被験者において投与開始初期に eGFR の低下がみられたが、プラセボと比較して長期の腎保護をしていることが示唆された。急性腎障害の発現割合は投与群間で同程度であった。臨床的に重要な処置が必要であった（入院した又は治験薬の投与を中止した）「腎機能悪化」はフィネレノン群及びプラセボ群共にまれであり、おおむね同程度であった。

高カリウム血症以外のフィネレノンの作用機序に関連するその他の有害事象（低血圧、低ナトリウム血症など）のほとんどは重症度が軽度又は中等度で、非重篤であり、治験薬の投与中止に至った事象はまれであった。

試験 16244 及び試験 17530 の結果から、フィネレノン投与により認められたリスクは全体的に管理可能なものであり、フィネレノン投与による予期しなかった安全性シグナル又は標的としていない作用は認められなかった。試験 16244 及び試験 17530 のいずれにおいても、全体集団と比較して日本人集団で TEAE の発現割合は高かったが、全体集団と日本人集団で比較的よく見られる有害事象に意味のある相違は認められなかった。日本人集団における安全性プロファイルは全体集団と同様であり、日本人集団で特に懸念となる安全性上の問題は確認されなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

CKD 及び 2 型糖尿病は共に、有病率が増加しており世界的に重大な健康課題である。これらの疾患は潜行性かつ無症候性であるため、レジストリデータで示されているように、患者の大部分が診断されずガイドラインに沿った RAS 阻害薬による治療の頻度も低いことが示されている[5)]。国内においても、特定健診のデータに基づくと高血圧症、糖尿病、脂質異常症の服薬情報が明らかな CKD の eGFR 区分 Grade4、5 の患者のうち 17.2%に明らかな服薬を認めず、これらの患者は医療機関を未受診と推定されている[66)]。CKD のタイムリーな診断と管理は、持続的に増加している世界的な疾病負担に対処する最も有効な戦略である[67)]。

CKD の診断、リスク層別化及びモニタリングは、尿中アルブミン排泄量を用いた腎障害及び eGFR を用いた腎機能の評価に基づくが、その基準は国内外で同様である[11,12)]。

長年にわたり、2 型糖尿病を合併する CKD 患者の標準的治療は ACEI と ARB であり[12,28,29,30,31)]、国内の標準的治療も同様であった[11)]。約 20 年間、この適応症で新たに承認された治療法はなかったが、SGLT2 阻害薬でのベネフィットが臨床試験において最近報告された[25,35)]（2.5.1.3）。

SGLT2 阻害薬は国内ではダパグリフロジンが CKD の治療薬として最近承認されたが、添付文書「5.効能又は効果に関連する注意」では、臨床試験に組み入れられた患者の背景（原疾患、併用薬、腎機能等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること、とされており、CKD 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験では ACEI 又は ARB を服用中の患者が組入れられていたことから、CKD の治療を目的とする場合、フィネレノンと同様に ACEI 又は ARB に追加で使用されることが想定される。

現在の治療を行ったとしても、2 型糖尿病を合併する CKD 患者における腎疾患の進展抑制及び CV イベントの減少のための効果的な治療法を開発するための高いアンメットメディカルニーズが依然として存在する（2.5.1.3）。

2 型糖尿病を合併する CKD の根底にある病態生理は複雑であり、CKD の進行及び CKD 罹患率に関連する多様な因子が存在する[26)]。

現在では、2 型糖尿病を合併する CKD において、血行動態、代謝及び炎症/線維化因子が、相互に関連する、CKD 進行の病態生理学的因子と考えられている[27)]。2 型糖尿病を合併する CKD に対する既存の治療法は、主に血行動態及び代謝に関する因子を標的とするため、世界中で増加している 2 型糖尿病を合併する CKD 患者において、炎症及び線維化を含む複雑で多様な基礎疾患メカニズムに対処するための有効な治療法に対する高い医療ニーズがある。

病理学的な MR の過剰活性化は炎症及び線維化の重要なトリガーであり、心腎疾患の罹患率及び死亡率を高めているというエビデンスが十分にある[37)]。しかし、この経路は、2 型糖尿病を合併する CKD に対して現在承認されている治療法では対処されていないままである。試験 16244 及び試験 17530 は、CKD 患者において非ステロイド型 MR 拮抗薬を検討する最初の長期アウトカム試験である。

フィネレノンは、MR の過剰活性化を選択的に標的とし、その結果、臓器障害及び機能不全を引き起こす炎症及び線維化の促進プロセスを予防する。フィネレノンは、非ステロイド骨格及びそれに付随する特性を有し、MR に対するその選択性から、アンメットメディカルニーズに対応するための、現在使用可能な治療に追加可能な治療選択肢を提供する。

2.5.6.2 ベネフィット

試験 16244 及び試験 17530 の結果は、2 型糖尿病を合併する CKD に対するフィネレノンの重要な臨床的ベネフィット（腎及び心血管）のエビデンスを提供する。試験 16244 及び試験 17530 は、各国のガイドラインに基づき最大忍容量の ACEI 又は ARB で治療され、血糖、血圧及び CV リスクの管理が最適化された患者集団を対象とした。試験 16244 の対象集団のベースライン時の eGFR 及び尿中アルブミンの平均値は、eGFR（平均値）が 44.3mL/min/1.73m^2、UACR（中央値）が 852mg/g であり、進行した CKD の患者集団であることを示唆している。また、試験 17530 のベースライン時の eGFR（平均値）は 67.80mL/min/1.73m^2 で、UACR（中央値）は 308.18mg/g で、比較的早期の CKD の患者集団であることを示唆している。

腎疾患の進行（腎不全の発症、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時間）を遅らせることに関して、試験 16244 においてフィネレノンのプラセボに対する優越性が示された（HR：0.825、両側 95%CI：0.732～0.928、p 値：0.0014）。治療効果は、腎不全及び持続的な eGFR 低下の両イベントの発現抑制に反映され、治療のベネフィットは試験期間を通して持続した。主要評価項目の絶対リスク減少率は 36 ヵ月目で 3.4%であり、NNT は 29 例であった。On-treatment の感度解析（治験薬の最後投与から 30 日を超えて発現した事象を除く）では、FAS を対象とした主要な解析よりも更に強いフィネレノンの治療効果が示された（HR：0.779）。

試験 17530 におけるフィネレノンの腎エンドポイントに関する治療効果は、40%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）の最初の発現における HR は 0.87（両側 95%CI：0.76～1.01、p 値：0.0689）であり、事前に規定した統計学的有意閾値を満たさなかった（表 2.5.4-10）。40%腎複合エンドポイントは、フィネレノン群で 350 例（9.5%）、プラセボ群で 395 例（10.8%）に認められた。発現率（100 人・年あたり）は、フィネレノン群で 3.15、プラセボ群で 3.58 であった。

試験 16244 において、57%以上の持続的な eGFR 低下を含む副次的腎エンドポイントに対しては更に強い治療効果を示し（HR：0.763、両側 95%CI：0.648～0.900、p 値：0.0012）、有効性主要評価項目に対する治療効果の頑健性が示された。試験 17530 における 57%腎複合エンドポイントは、フィネレノン群で 108 例（2.9%）、プラセボ群で 139 例（3.8%）に発現した（表 2.5.4-10）。発現率（100 人・年あたり）はそれぞれ 0.95 及び 1.23 であった。57%腎複合エンドポイントについて、フィネレノンとプラセボを比較した結果、HR は 0.77（95%CI：0.60～0.99、p＝0.0406）であった。フィネレノンの治療効果は、40%腎複合エンドポイントでみられた治療効果よりも高かったが、検定は探索的に実施されたものであった。57%以上の（血清クレアチニン値の倍加に相当）は、過去の CKD 試験でエンドポイントとして用いられているが、eGFR が低下する過程の後半で発現するエンドポイントであることから複合エンドポイントに占める臨床イベントが大きくなる。57%以上の持続的な eGFR 低下において治療効果が大きかったことは、腎不全に対するこのエンドポイントの感度が高かったための可能性がある[68]。これはまた、腎疾患の進行に関するフィネレノンがもたらす長期的なベネフィットを反映しているとも考えられる。

試験 16244 において、フィネレノンのプラセボに対する副次評価項目である心血管複合エンドポイント（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）の最初の発現までの時間の HR は 0.860（両側 95%CI：0.747～0.989、p 値：0.0339）で主な副次的評価項目の成功基準も達成した。On-treatment 解析でも、フィネレノンの心血管イベントに対するベネフィットを支持する結果であった（HR：0.781）。治療効果は、非致死的脳卒中（フィネレノンとプラセボで明らかな差を認めない）を除き、すべての構成要素で一貫していた。非致死的脳卒中については、Kaplan-Meier 曲線が早期に分離し、無作為割付後最初の 30 ヵ月間にフィネレノンがベネフィットを示す傾向が示されたが、その後、プラセボ群で累積発生率がプラトーに達す

るにつれて、Kaplan-Meier 曲線が交叉した。主な副次的評価項目である心血管複合エンドポイントに関するフィネレノンのプラセボに対するベネフィットは、無作為割付けの 1 ヵ月後から観察され、試験期間を通して持続した。試験 17530 における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（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）について、フィネレノンの治療効果は HR が 0.87（両側 95%CI：0.76～0.98、p 値：0.0264）で、主要目的達成の基準を満たした（表 2.5.4-9）。心血管複合エンドポイントの結果の頑健性は tipping point analysis によって確認された。フィネレノンの治療効果は治験薬の最終投与後 30 日を超えてから発現したイベントを除いた on-treatment 解析及び PPS を用いた解析でも確認され、on-treatment 解析での FAS における HR は 0.85（両側 95%CI ：0.73～0.97）、PPS における HR は 0.88（0.76～1.03）であった（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.2.1/11、14.2.6/8）。

試験 16244 及び試験 17530 においてその他の副次評価項目である、すべての原因による死亡及びすべての原因による入院において、フィネレノンのプラセボに対する HR は 1.0 未満であり、一貫した結果が示された。試験 16244 において第 4 ヵ月にフィネレノン群でプラセボ群と比較して UACR の 31.2%の低下を認め、試験 17530 においては第 4 ヵ月にフィネレノン群でプラセボ群と比較して UACR の 32.4%の低下を認めた。フィネレノン群でプラセボ群と比較して慢性期の eGFR の傾きの長期的な減弱が認められたのと同様に、UACR の低下は試験期間中持続しており、フィネレノンが腎疾患の進展を抑制することを示す更なる証拠が得られた。UACR 低下と腎複合エンドポイントの結果との関連は、メタアナリシスで観察された相関と一致している[69]。フィネレノンを投与した被験者では、プラセボを投与した被験者と比較して、慢性期の年あたりの eGFR 低下が小さく、長期間にわたって同様の治療効果が期待できることを考慮すると、臨床的に意味のある腎機能の保護効果が期待され、腎代替療法の導入を遅らせることになる。更に、試験 16244 及び試験 17530 から得られた重要な知見は、高齢者の部分集団においても、プラセボと比較したフィネレノンの安全性、並びに主要及び副次評価項目において有効性が示されたことであり、高齢者におけるフィネレノンの長期的な慢性期治療を支持するものである。

試験 16244 において主要腎複合エンドポイント、主な心血管副次的エンドポイント及び副次腎複合エンドポイントの結果は、ベースライン時の eGFR、UACR、HbA1c、SBP 及び血清カリウムなど、評価された部分集団でおおむね一致していた（2.5.4.4.1.4）。ベースラインの測定では、全般的に血糖及び血圧コントロールは良好であったが、より重要なことはベースライン時に HbA1c 及び SBP が高値であった患者においてもフィネレノンの効果は保たれていた。試験 17530 において、主要評価項目である心血管複合エンドポイントにおける、様々な部分集団での HR の点推定値は、おおむね全体集団の結果と一致しており、大部分の HR は 1 未満で、交互作用の p 値が 0.05 未満のものは認められなかった（5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.2.4/226）。副次評価項目である 40%又は 57%腎複合エンドポイントにおける部分集団解析の結果、アルブミン尿、eGFR、ベースライン時の血清カリウム値、地域及び人種別の部分集団において、フィネレノンの治療効果に潜在的な不均一性が示唆された。しかしながら、追加解析の結果、これらの部分集団でのフィネレノンの有益な治療効果を示唆していた。

試験 16244 及び試験 17530 においてベースライン時に SGLT2 阻害薬を併用されていた部分集団の被験者数は少なくイベントの発現数も少なかったため、有効性の臨床的なエンドポイントに関して意味のある解釈を導くことはできなかった。しかしながら、プラセボ群と比較したフィネレノン群での臨床的に意味のある第 4 ヵ月での UACR の低下は、ベースライン時の SGLT 阻害薬を併用されていない部分集団においても認められ、ベースライン時の SGLT2 阻害薬の有無にかかわらずフィネレノンの UACR 低下に対する効果が認められた。主要評価項目に関する曝露反応関係解析の結果では、フィネレノンと SGLT2 阻害薬を併用した際の相加的な効果が示された（2.5.3.2.7）。

試験 16244 において、CV 系疾患の既往の有無別及び BMI 別の部分集団では、主要腎エンドポイントについて治療効果の不均一性の可能性が示唆されたが、主な副次評価項目である心血管エ

ンドポイントについては見られなかった。CV 系疾患及び肥満の既往がない部分集団において、治療のベネフィットが減弱しているという生物学的妥当性は低いが、これらの部分集団の解析は探索的なものであり、解釈はいずれも慎重に行うべきである。

試験 16244 の日本人集団における主要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）は全体集団と同様の結果が得られた。副次評価項目である主な心血管複合エンドポイントの HR の点推定値はわずかに 1 を超えていたが（HR:1.116）、信頼区間は広かった。試験 16244 において、有効性に関する主要評価項目を含む大部分の評価項目で全体集団と日本人集団の一貫性が示された。

試験 17530 における副次評価項目である 40%又は 57%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%又は 57%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）において、日本人集団での HR の点推定値はいずれも 1 を上回っており、全体集団とは異なった結果がみられたが、信頼区間は幅広い結果であった。試験 17530 では 40%腎複合エンドポイントは主な副次評価項目であり、日本人集団において一貫性が示せるような組入れ計画は行われておらず、結果の解釈には限界があるものと考えられた。日本人集団では腎複合イベントは少なく、更にその各構成要素のイベント数が極めて限られていた。また、試験 16244 での選択基準の違いに起因し、試験 17530 ではベースラインの eGFR が、試験 16244 と比べ、高い方に多く分布する傾向があり、より腎複合イベントの発現が少なかったと考えられた。

試験 17530 における主要評価項目である心血管複合エンドポイント（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）において、フィネレノン群のプラセボ群に対する HR は 0.65（両側 95%CI：0.31～1.36）であり、HR の点推定値は 1 を下回り、全体集団と同様の結果であった。

全体として、試験 16244 及び試験 17530 においてフィネレノンの有効性はおおむねすべての試験対象集団において示された。

2.5.6.3 リスク

試験 16244 における全曝露期間約 13,000 人・年及び試験 17530 における全曝露期間約 22,000 人・年の安全性データを評価したところ、フィネレノンの 10mg 1 日 1 回又は 20mg 1 日 1 回による治療は、ガイドラインに沿った標準的治療を受けている 2 型糖尿病を合併する進行した CKD 患者において忍容性が良好であることが示された。有害事象の発現割合は、フィネレノン群とプラセボ群との間でバランスがとれていた（2.5.5.3.2.1）。試験 16244 において致死性の治験薬と関連がある TEAE は報告されなかった。試験 17530 において致死的な治験薬と関連のある TEAE は、プラセボ群の 2 例〔肝細胞癌 1 例、死亡（詳細不明）1 例〕に認められ、フィネレノン群には認められなかった（PH-39747/Table 14.3.1/20、14.3.2/1）。

試験 16244 及び試験 17530 で認められたフィネレノンの主なリスクは高カリウム血症である。対象集団である 2 型糖尿病を合併する進行した CKD では、eGFR の低下に伴い血清カリウムが上昇する傾向があり、また、標準的治療（ACEI/ARB）により高カリウム血症のリスクがあることは知られているが[70]、試験 16244 及び試験 17530 において、高カリウム血症の発現リスクは、フィネレノン群でプラセボ群に比して約 2 倍高かった（試験 16244:フィネレノン群 18.3%、プラセボ群 9.0%、試験 17530: フィネレノン群 10.8%、プラセボ群 5.3%）。しかしながら、治験薬投与下で発現した高カリウム血症のほとんどは重篤ではなく、軽度又は中等度であり、回復した。致死的な高カリウム血症は認められなかった。治験薬の投与中止（試験 16244:フィネレノン群 2.3%、プラセボ群 0.9%、試験 17530:フィネレノン群 1.2%、プラセボ群 0.4%）又は入院（試験 16244:1.4%及び 0.3%、試験 17530:フィネレノン群 0.6%、プラセボ群 0.1%未満）に至った治験薬投与下で発現した高カリウム血症は、ごく低頻度であった（表 2.5.5-7、表

2.5.5-8）。また、高カリウム血症に関連した重篤な心疾患（徐脈、心室性不整脈、心臓突然死）の発現割合上昇に関するエビデンスは認めなかった（2.5.5.3.2.2.1）。

試験 16244 及び試験 17530 における部分集団の解析では、TEAE について年齢、性別、人種及び民族性による顕著な差は認められなかった。他の部分集団解析では、予想された通り、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及び高カリウム血症の既往歴のある被験者において、両投与群で高カリウム血症を発現する割合が高いことが示された。

試験 16244 及び試験 17530 において、投与開始 1 ヵ月目の血清カリウム値の平均のベースラインからの上昇は、フィネレノン群でプラセボ群と比較して約 0.2mmol/L であった。フィネレノン群とプラセボ群の間の差が最も大きかったのは、試験 16244 では第 4 ヵ月の 0.23mmol/L、試験 17530 では第 32 ヵ月の 0.17mmol/L（フィネレノン群における最大の増加は第 8 ヵ月の 0.19mmol/L）で、その後フィネレノン群のベースラインからの変化量の平均値は安定していた（2.5.5.3.3.3）。スクリーニング時のベースラインの血清カリウム値別及び eGFR 別（eGFR が 25～45mL/min/1.73m^2 未満の部分集団を含む）の各部分集団において、血清カリウムの平均値の群間差は全体集団とおおむね一貫していた。

用量漸増及び休薬（2.5.5.3.1）に関連して収集されたデータの解析から、カリウム値に基づいて用量漸増を行うことによりフィネレノン治療による高カリウム血症のリスクは管理可能であることが示されている（表 2.5.4-1）。このことは、曝露量-血清カリウムモデル（2.5.3.2.6）のシミュレーションにより裏付けられており、より高い曝露量であっても、用量漸増を適用した場合には高カリウム血症のリスク増加は認められないことが実証されている（詳細については、2.7.2.2.5.6.2 を参照）。

全体として、全体集団と日本人集団の比較的よく見られる有害事象に意味のある相違は認められなかった。すべての治験薬投与下の高カリウム血症の発現割合は試験 16244 においてフィネレノン群 17.8%、プラセボ群 12.7%、試験 17530 においてフィネレノン群 12.0%、プラセボ群 4.8%であり、両試験において日本人集団では全体集団と同様の傾向にあった。血清カリウム値の経時的推移に日本人集団と全体集団で意味のある相違は認められなかった。試験 16244 及び試験 17530 の日本人集団における安全性プロファイルは全体集団と同様であった。

結論として、フィネレノン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。試験 16244 及び試験 17530 において、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。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

試験 16244 及び試験 17530 は、2 型糖尿病を合併する CKD 患者を対象とした最大規模の試験であり、堅牢なデザインで適切に実施され、試験 16244 において計約 15,000 人・年、試験 17530 において約 25,000 人・年の追跡調査が行われた。

試験 16244 及び試験 17530 では現在の標準的治療である最大忍容量の RAS 阻害薬を投与し、SGLT2 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬の投与については制限を設けなかった。試験 16244 及び試験 17530 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いずれにおいてもフィネレノンによる独立した、臨床的に意味のあるベネフィットが示された。試験 16244 における主要腎複合エンドポイントの 36 ヵ月目の絶対リスク低下は 3.4%で NNT は 29 に相当し、主な副次心血管複合エンドポイントの絶対リスク低下は 2.4%で NNT は 42 に相当した。試験 17530 における第 36 ヵ月の 40%腎複合エンドポイントの絶対リスク低下は 1.4%で NNT は 72 に相当し、主

要心血管エンドポイントの絶対リスク低下は 2.0%で NNT は 51 に相当した。疾患の早期の段階では、心血管イベントの発現率は腎イベントの発現率を上回り、これらの患者にとって心血管疾患は腎不全の発現前に発現することが多い主要な臨床的イベントである。腎臓病のより進行した段階では、腎臓イベントの減少が明白となった。

試験 16244 及び試験 17530 においてプラセボと比較してフィネレノン治療によるベネフィットは、57%腎複合エンドポイント、UACR 低下及び慢性期の eGFR の傾きについても認められ、データの頑健性に加え、試験結果の妥当性を支持するものであった。これらのベネフィットは部分集団間でおおむね一貫しており、試験の全期間にわたって特定されたリスクが限られている状況であったと考えられる。

試験 16244 及び試験 17530 においてフィネレノンで最も高頻度に認められた有害事象は高カリウム血症であり、これは MR 拮抗作用の作用機序に関連している。また、高カリウム血症はプラセボ群でもよく観察された事象であった。高カリウム血症の発現割合がフィネレノン群で 2 倍高かったが、関連する臨床的転帰をもたらすものはこれらのごく一部であった。更に、フィネレノン群で TEAE の高カリウム血症による入院が多かったが、すべての原因による入院の発現率の点推定値はフィネレノン群の方が良好であった。試験 16244 及び試験 17530 において特定された高カリウム血症の危険因子は、既に文献や臨床現場で知られているものと一致している[71)]。不整脈及び心臓突然死を含め高カリウム血症に関連する重度の臨床症状の増加のエビデンスは認めなかった。更に、試験 16244 及び試験 17530 においてフィネレノン群ではプラセボ群と比較して、イベント判定された心臓突然死の発現率が低かった。全体として、これらの所見は、多疾患を合併する進行した CKD 患者集団において高カリウム血症が管理可能であったことを示している。

フィネレノンによる MR 過剰活性化の抑制は、腎臓及び心臓に対する長期的保護作用もたらし、予想された管理可能な高カリウム血症のリスクはあるものの、フィネレノンの全体的な臨床的ベネフィットを証明した。血清カリウム及び腎機能の変化のモニタリングに基づいたフィネレノンの用量漸増法は、交絡因子を有する患者集団において血清カリウムを適切な範囲内に維持するのに有効なアプローチであり、一方で臨床的に意味のあるベネフィットをもたらす。

試験 16244 及び試験 17530 では組入れ基準としてスクリーニング時の血清カリウム値 4.8mmol/L 以下を設定した。試験 16244 においてベースライン時に血清カリウム値が高かった被験者は、ベースラインの血清カリウム値が低かった被験者と比較して、各評価項目の発現率が高かったが、これらの被験者を含め血清カリウム値ごとの部分集団解析結果では、腎臓の主要評価項目と主な副次的評価項目に関するフィネレノンの一貫した効果が認められた（2.5.4.4.1.4）。試験 17530 では、ベースライン時の血清カリウム値が 4.8mmol/L を超える被験者で 40%腎複合エンドポイントの HR が 1 を超えていたが、交互作用の p 値は 0.05 未満ではなかった。層別 Cox 比例ハザードモデルを用いてベースライン時の血清カリウム値を連続量としてモデリングを行った結果、血清カリウム値ごとの部分集団でのフィネレノンの有益な治療効果を示した。治験薬投与下での高カリウム血症の発現率は、フィネレノン群においてベースライン時の血清カリウム値の増加に伴い上昇する傾向にあったが、関連する臨床的な転帰は安定している。これは、2.5.3.2.7 で説明したように、モデリングシミュレーションデータによって支持される。以上より、ベースライン時の血清カリウム値が 4.8mmol/L を超え、最大 5.0mmol/L までの患者では、ベネフィット-リスク比は依然として良好であると考えられるが、より慎重に投与を開始する必要があるため、これらの患者においてフィネレノンを投与開始する場合は、患者の臨床的な背景及び血清カリウム値に基づいて、最初の 4 週間以内に追加モニタリングを行うことを考慮する。

試験 16244 及び試験 17530 における高カリウム血症の発現に関する結果をステロイド型 MR 拮抗薬と比較して適切に解釈することは、類似の CKD 患者を対象とした同様のデザインの研究がないため制限される。しかしながら、主に CKD を対象とした小規模及び短期試験のメタアナリシスデータは、ステロイド型 MR 拮抗薬、スピロノラクトン及びエプレレノンによる高カリウム血症

のリスクが全体で 3 倍高いことを示している[72)]。CKD を有する高血圧患者を対象とした 1 年間の試験では、スピロノラクトンは平均 0.8mmol/L の血清カリウムの増加をもたらした[73)]。現在利用可能なステロイド型 MR 拮抗薬では CKD における臨床的なベネフィットは確立されておらず、HF のない患者での長期的な有効性は示されていない。試験 16244 及び試験 17530 の結果に基づいて、現在まで利用可能な MR 拮抗薬によるベネフィットを受けることができなかった患者において、フィネレノンによる MR 遮断のベネフィットを受けることが可能となる。

なお、用法・用量の妥当性については、2.7.3.4 を参照のこと。

以上をまとめると、試験 16244 及び試験 17530 は、2 型糖尿病を合併する CKD 患者において、標準治療に上乗せした非ステロイド型 MR 拮抗薬の効果を評価する最初の大規模臨床アウトカム試験である。フィネレノンで検証された重要で臨床的に意味のあるベネフィットは、試験期間中を通して特定された限られたリスクの程度との比較において検討される。特定された主なリスクである高カリウム血症は、用量漸増を行いながらフィネレノンを使用することにより、管理可能であることが示された。よって、この患者集団において、フィネレノンの良好なベネフィットリスクプロファイルが示されたと考えられる。試験 16244 及び試験 17530 は、2 型糖尿病を合併する CKD 患者においてアンメットメディカルニーズを満たすための新しい治療選択肢として、フィネレノンの確固たるエビデンスを提供する。

表 2.5.6-1 フィネレノンの影響表（試験 16244）

好ましい効果（FAS 分析）

評価項目	構成要素	フィネレノン対プラセボ		結果	参照
		発現率（100 人・年あたり）			
腎複合エンドポイント （主要）	初発 - 腎不全 - 4 週間以上持続するベースライン時点からの 40%以上の持続的な eGFR 低下 - 腎臓死	7.59	9.08	HR 0.825(95% CI 0.732-0.928); p=0.0014	5.3.5.1.6 PH-39746/ section 9.2.1.2
（副次）	初発 - 腎不全 - 4 週間以上持続するベースライン時点からの 57%以上の持続的な eGFR 低下 - 腎臓死	3.64	4.74	HR 0.763(95% CI 0.648-0.900); p=0.0012	5.3.5.1.6 PH-39746/ section 9.2.1.3.5
心血管複合エンドポイント （主な副次）	初発 - 心血管系疾患による死亡 - 非致死的心筋梗塞 - 非致死的脳卒中 - 心不全による入院	5.11	5.92	HR 0.860(95% CI 0.747-0.989); p=0.0339	5.3.5.1.6 PH-39746/ section 9.2.1.3.1
		発現割合			
（探索的）	新たに診断された心房細動又は心房粗動	3.2	4.5	オッズ比 0.698 p=0.0146	5.3.5.1.6 PH-39746/ section 9.2.1.4.2
		発現率（100 人・年あたり）			
すべての原因による死亡 （副次）	初発 すべての原因による死亡	2.90	3.23	HR 0.895 (95% CI 0.746-1.075); p=0.2348	5.3.5.1.6 PH-39746/ section 9.2.1.3.2
すべての原因による入院 （副次）	初発 すべての原因による入院	22.56	23.87	HR 0.946 (95%CI 0.876-1.022); p=0.1623	5.3.5.1.6 PH-39746/ section 9.2.1.3.3
腎臓マーカー （副次）	第 4 ヵ月における UACR のベースライン値に対する比	0.655	0.952	ANCOVA 解析の LS mean ratio は 0.688(95% CI 0.662-0.715); p<0.0001	5.3.5.1.6 PH-39746/ section 9.2.1.3.4

好ましい効果（FAS 分析）

評価項目	構成要素	フィネレノン対プラセボ		結果		参照
		1 年あたり mL/min/1.73m²				
（探索的）	eGFR の傾き	-2.657	-3.966	1 年あたりの LS mean の差:		5.3.5.1.6 PH39746/
		-3.627	-3.776	慢性期[a]:	1.310 (p<0.0001)	section 9.2.1.4.4
				全期間[b]:	0.149 (p=0.3538)	

FIDELIO 試験のエビデンスの強さに関する考察

- 大規模で適切に実施された試験で約 15,000 人・年の追跡調査を行った
- 被験者の 99.7%で生存状態が確認され堅牢な統計解析が可能
- 最大忍容量の RAS 阻害薬に上乗せ投与を行い、主要腎及び主な副次心血管複合イベントの両方で独立したベネフィットが観察された
- 主要腎複合評価項目は、副次腎複合評価項目、UACR の変化及び慢性期の eGFR の傾きの結果によって更に裏付けられた
- 治験薬投与下での感度解析は主要及び主な副次評価項目の結果を支持するものであった

好ましくない効果（SAF 分析）

評価項目	構成要素	フィネレノン	プラセボ	参照
		発現割合		
高カリウム血症	治験薬投与下の高カリウム血症関連有害事象[c]	18.3	9.0	5.3.5.1.6 PH-39746/
	・入院に至ったもの	1.4	0.3	Table 10-19
	・治験薬の永続的中止に至ったもの	2.3	0.9	
	・死に至ったもの	0	0	
	治験薬投与下のカリウム値			
	＞5.5mmol/L	21.4	9.2	
	＞6.0mmol/L	4.5	1.4	

FIDELIO 試験におけるエビデンスの強さに関する考察

- 多くの疾患を伴う進行した CKD 集団において、ほぼ 13,000 人・年の曝露（フィネレノン群では 6,346 人・年の曝露）のもと収集された広範な安全性データ
- 治験実施施設及び中央検査機関のいずれにおいても、予定外を含むすべての来院時に血清カリウム及び腎機能を評価
- 高カリウム血症の大部分は重篤ではなく、軽度から中等度であり、EOS 時に消失した。治験薬投与下での高カリウム血症による死亡は認められなかった。

a 慢性期の傾き：4 ヵ月目から早期中止来院又は EOS 来院までの年換算
b 全期間での傾き：ベースラインから早期中止来院又は EOS 来院までの年換算
c 「高カリウム血症」という用語は、以下の MedDRA PT を含む：高カリウム血症及び血中カリウム増加

フィネレノンの影響表（試験 17530）

好ましい効果（FAS 分析）

評価項目	構成要素	フィネレノン	対プラセボ	結果	参照
		発現率（100 人・年あたり）			
心血管複合エンドポイント（主要）	初発 - 心血管系疾患による死亡 - 非致死的心筋梗塞 - 非致死的脳卒中 - 心不全による入院	3.87	4.45	HR 0.87（95% CI 0.76-0.98）；p=0.0264	5.3.5.1.7 PH-39747/ section 9.2.1.2
腎複合エンドポイント（副次）	初発 - 腎不全 - 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	3.15	3.58	HR 0.87（95% CI 0.76-1.01）；p=0.0689	5.3.5.1.7 PH-39747/ section 9.2.1.3.1
（副次）	初発 - 腎不全 - 4 週間以上持続するベースライン時点からの 57%以上の持続的な eGFR 低下 腎臓死	0.95	1.23	HR 0.77（95% CI 0.60-0.99）；p=0.0406	5.3.5.1.7 PH-39747/ section 9.2.1.3.5
		発現率（100 人・年あたり）			
すべての原因による死亡（副次）	初発 すべての原因による死亡	2.68	3.01	HR 0.89（95% CI 0.77-1.04）；p=0.1337	5.3.5.1.7 PH-39747/ section 9.2.1.3.3
すべての原因による入院（副次）	初発 すべての原因による入院	16.91	17.52	HR 0.97（95% CI 0.90-1.04）；p=0.3558	5.3.5.1.7 PH-39747/ section 9.2.1.3.2
腎臓マーカー（副次）	第 4 ヵ月における UACR のベースライン値に対する比	0.624	0.922	ANCOVA 解析の LS mean ratio は 0.676（95% CI 0.650-0.704）；p<0.0001	5.3.5.1.7 PH-39747/ section 9.2.1.3.4
		1 年あたり mL/min/1.73m^2			
（探索的）	eGFR の傾き	-2.372 -3.471	-3.502 -3.455	1 年あたりの LS mean の差： 慢性期[a]：1.130（p<0.0001） 全期間[b]：-0.016（p=0.8940）	5.3.5.1.7 PH39747/ section 9.2.1.4.4

好ましい効果（FAS 分析）

評価項目	構成要素	フィネレノン対プラセボ		結果	参照
		発現割合			
（探索的）	新たに診断された心不全	1.9	2.8	オッズ比 0.675 p=0.0160	5.3.5.1.7 PH-39747/ section 9.2.1.4.2

FIGARO 試験のエビデンスの強さに関する考察

- 大規模で適切に実施された試験で約 25,000 人・年の追跡調査を行った
- 被験者の 99.8%で生存状態が確認され堅牢な統計解析が可能
- 最大忍容量の RAS 阻害薬に上乗せ投与を行い、主要心血管複合及び腎複合イベントの両方で独立したベネフィットが観察された
- 40%腎複合評価項目は、57%腎複合評価項目、UACR の変化及び慢性期の eGFR の傾きの結果によって更に裏付けられた
- 治験薬投与下での感度解析は主要及び主な副次評価項目の結果を支持するものであった

好ましくない効果（SAF 分析）

評価項目	構成要素	フィネレノン	プラセボ	参照
		発現割合		
高カリウム血症	治験薬投与下の高カリウム血症関連有害事象 [c]	10.8	5.3	5.3.5.1.7 PH-39747/
	・入院に至ったもの	0.6	＜0.1	Table 10-21
	・治験薬の永続的中止に至ったもの	1.2	0.4	
	・死に至ったもの	0	0	
	治験薬投与下のカリウム値			
	＞5.5mmol/L	13.2	6.0	
	＞6.0mmol/L	2.3	1.2	

FIGARO 試験におけるエビデンスの強さに関する考察

- 多くの疾患を伴う進行した CKD 集団において、ほぼ 22,000 人・年の曝露（フィネレノン群では 10,802 人・年の曝露）のもと収集された広範な安全性データ
- 治験実施施設及び中央検査機関のいずれにおいても、予定外を含むすべての来院時に血清カリウム及び腎機能を評価
- 高カリウム血症の大部分は重篤ではなく、軽度から中等度であり、EOS 時に消失した。治験薬投与下での高カリウム血症による死亡は認められなかった。

a 慢性期の傾き：4 ヵ月目から早期中止来院又は EOS 来院までの年換算
b 全期間での傾き：ベースラインから早期中止来院又は EOS 来院までの年換算
c 「高カリウム血症」という用語は、以下の MedDRA PT を含む：高カリウム血症及び血中カリウム増加

表 2.5.6-2　フィネレノンのベネフィット・リスク統合評価

項目	根拠と不確定要素	結論と理由
現状の分析	・ 世界中で約 4 億 5100 万人の患者が 2 型糖尿病と診断され、更に患者数は 2045 年までに 6 億 9300 万人に増加すると予測されている。2 型糖尿病患者の約 20～40%が CKD を発症すると推定されている。米国では成人の約 15%、日本では成人約 8 人に 1 人[11] が CKD であると推定されている。 ・ 2 型糖尿病は世界的に腎不全の主な原因であり、先進国で約 50%を占め、日本では 39.0%を占める[6]。CKD は腎機能の進行性かつ不可逆的な障害と関連している。2 型糖尿病を合併する CKD 患者では、2 型糖尿病を合併しない患者に比べて腎不全に向かう腎疾患の進行速度が上昇することが示されている。CKD は心血管疾患の罹患や死亡の発現リスク及び QOL を低下させるリスクの増加とも関連している。 ・ 2 型糖尿病患者は CV 系疾患の発現リスクが高い。CKD を発症した 2 型糖尿病患者では、2 型糖尿病のみを有する患者又は CKD も 2 型糖尿病も有さない患者と比べ、CV 系疾患による死亡リスクがそれぞれ 3～6 倍高い。	CKD は 2 型糖尿病でよくみられる重篤な合併症で、一般的に重篤な病態であるが、世界的に患者数は増加している。2 型糖尿病を合併する CKD は重大な罹患率や死亡率と関連している。
現在の治療選択肢	・ 食事及び生活への介入と並んで、RAS 阻害薬、ACEI 又は ARB は、2 型糖尿病を合併する DN に対して承認されている現在の標準的治療である。また、血清クレアチニンの上昇又は高血圧症を合併する 2 型糖尿病患者における腎疾患に対しても、ロサルタン及びイルベサルタンが承認されている。 ・ 2 型糖尿病患者における CKD 予防及び治療に関して現在行われている薬物療法には、血糖コントロール、血圧、血中脂質濃度の最適化が含まれる。 ・ 当初血糖降下薬として承認された SGLT2 阻害薬は、CKD を合併する 2 型糖尿病患者に対する治療として推奨されている	ACEI の効果は、より進行した CKD ステージの患者では前向き試験で検討されていない。ロサルタンは死亡率又は心血管系疾患の罹患率には影響を及ぼさなかった。イルベサルタンは、心血管系疾患の罹患率又は死亡率を低下させなかった。SGLT2 阻害薬による治療下でも心腎の残余リスクが存在する。
ベネフィット	2 型糖尿病を合併する CKD の成人患者を対象にフィネレノン（10mg 又は 20mg のいずれかを 1 日 1 回）とプラセボを比較した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同、イベント主導型試験である試験 16244 において、主要評価項目及び主な副次評価項目においてフィネレノンの優越性が示された。 ・ フィネレノンはプラセボに比して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、40%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）のリスクを低下させた（HR：0.825、両側 95%CI：0.732～0.928、p 値：0.0014）。「治験薬投与下」における感度解析では、フィネレノンの治療によるベネフィットを支持するエビデンスが得られた。これは、57%以上の持続的な eGFR 低下（血清クレアチニンの 2 倍増に相当）を含む副次評価項目の腎複合エンドポイントにより裏付け	これまでに得られた結果から、2 型糖尿病を合併する CKD の成人患者においてフィネレノンは腎疾患の進展を抑制し、臨床的に意義のあるベネフィットが得られた。複数の腎評価項目の結果も主要腎評価項目の結果を支持するものであった。 主な心血管評価項目（心血管死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中及び心不

項目	根拠と不確定要素	結論と理由
	られた （HR：0.763、両側 95%CI：0.648～0.900、p 値：0.0012）。 ・ フィネレノンはプラセボに比して主な副次評価項目である心血管複合エンドポイント（心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳中、心不全による入院）のリスクを低下させた（HR：0.860、両側 95%CI：0.747～0.989、p 値：0.0339）であった。 ・ フィネレノンは、ベースラインから第 4 ヵ月までの UACR の変化に関して、プラセボに比べ UACR を 31.2%低下させた(ANCOVA、LSMean0.688（両側 95%CI：0.662～0.715、F 検定の p 値：0.0001 未満）。混合モデル解析からの LSMean は、フィネレノンによる UACR の減少が試験期間を通して持続したことを示した。 ・ 慢性期の eGFR の傾きは、フィネレノン投与群ではプラセボ投与群と比較して減弱し、群間差は年間 1.31mL/min/1.73m^{2}であり、この効果は試験期間中持続した。 2 型糖尿病を合併する CKD の成人患者を対象にフィネレノン（10mg 又は 20mg のいずれかを 1 日 1 回）とプラセボを比較した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同、イベント主導型試験である試験 17530 において、主要評価項目においてフィネレノンの優越性が示された。 ・ フィネレノンはプラセボと比較して、主要評価項目の心血管複合エンドポイント（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）のリスクを有意に低下させた(HR:0.87、両側 95%CI：0.76～0.98、p 値：0.0264）。心血管複合エンドポイントに対するフィネレノンのプラセボを上回る治療ベネフィットは、試験期間を通じて持続し、すべての解析を通じて頑健であり、事前に規定したすべての部分集団で一貫していた。 ・ フィネレノン群の 40%腎複合エンドポイントのリスクは、プラセボ群と比較して 13%低く、統計学的有意性はわずかに認められなかったが(HR:0.87、両側 95%CI：0.76～1.01、p 値：0.0689）、57%腎複合エンドポイントのリスクがより顕著に 23%低下したことに基づいて、フィネレノンが腎保護をもたらすことを示した。 ・ フィネレノンは、ベースラインから第 4 ヵ月までの UACR の変化について、プラセボに比べて 32.4%低下させた〔ANCOVA、LSMean0.676（両側 95%CI：0.650～0.704、F 検定の p 値：0.0001 未満）〕。混合モデル解析からの LSMean は、フィネレノンによる UACR の減少が試験期間を通して持続したことを示した。 ・ 慢性期の eGFR の傾きは、フィネレノン投与群ではプラセボ投与群と比較して減弱し、群間差は年間 1.13mL/min/1.73m^{2}であり、この効果は試験期間中持続した。	全による入院の発現）に関して、独立した著明なベネフィットを示した。

項目	根拠と不確定要素	結論と理由
リスクとリスク管理	・ 高カリウム血症は、フィネレノンの主な特定されたリスクであり、作用機序とも一致している。試験 16244 及び試験 17530 において、高カリウム血症は患者の基礎疾患及び基礎治療を考慮すると対象集団において固有のリスクであり、プラセボ群においても一般的な有害事象であった。フィネレノン群における高カリウム血症のほとんどは非重篤であり、回復した。治験薬投与下で発現した入院に至った高カリウム血症の発現率（試験 16244：フィネレノン群で 1.4%、プラセボ群で 0.3%、試験 17530：フィネレノン群で 0.6%、プラセボ群で 0.1%未満）及び治験薬投与下で発現した治験薬投与中止に至った高カリウム血症の発現率（試験 16244：フィネレノン群で 2.3%、プラセボ群で 0.9%、試験 17530：フィネレノン群で 1.2%、プラセボ群で 0.4%）は低く、治験薬投与下で発現した高カリウム血症のイベントで致死的なものはなかった。 ・ 血清カリウム値及び高カリウム血症の管理には、用量漸増及びカリウムの定期的モニタリングが重要であり、これはモデリングシミュレーションの結果によって確認されている。 ・ 高カリウム血症を発現するリスクが高い患者もいるが、危険因子としては、eGFR 低値、血清カリウム高値、高カリウム血症の既往などがある。更に、CKD、2 型糖尿病及び RAS 阻害も高カリウム血症の危険因子として知られている	臨床プログラムでは高カリウム血症のリスク増加が認められたが、添付文書において予防措置を示すことにより、このリスクは管理可能とみなされる。

2.5.7 参考文献

1) 古屋文彦ら、日内会誌 2019:108:923-927

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

3) 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)

4) Persson F et al., Kidney Int Suppl (2011) 2018:8:2-7

5) Tuttle KR et al., JAMA Netw Open 2019:2:e1918169

6) 新田孝作ら、透析会誌 2019:52:679-754

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

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

9) 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

10) Molitch ME et al., Kidney Int 2015:87:20-30

11) 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

12) KDIGO, Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, published January 2013

13) Hudspeth B, Am J Manag Care 2018:24:S268-S272

14) Leon BM et al, World J Diabetes 2015:6:1246-1258

15) Afkarian M et al., J Am Soc Nephrol 2013:24:302-308

16) 斎藤重幸、日循予防誌 2018:53:211-219

17) 菱田明、日本内科学会雑誌 2008:97:2132-2136

18) 日本腎臓学会、CKD 診療ガイド 2012、東京医学社 2012

19) Aggarwal HK et al., QJM 2016:109:711-716

20) Mujais SK et al., Clin J Am Soc Nephrol 2009:4:1293-1301

21) Pagels AA et al., Health Qual Life Outcomes 2012:10:71

22) Block GA et al., J Am Soc Nephrol 2004:15:2208-2218

23) Foley RN et al., J Am Soc Nephrol 2005:16:489-495

24) Robinson BM et al., Lancet 2016:388:294-306

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

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

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

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

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

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

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

32) Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators, Lancet 2000:355:253-259

33) Brenner BM et al., N Engl J Med 2001:345:861-869

34) Lewis EJ et al., N Engl J Med 2001:345:851-860

35) Heerspink HJL et al., N Engl J Med 2020:383:1436-1446

36) de Boer IH et al., Kidney Int 2020:98:839-848

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

38) Kolkhof P et al., J Endocrinol 2017:234:T125-T140

39) Staessen J et al., J Endocrinol 1981:91:457-465

40) Bomback AS et al., Nat Clin Pract Nephrol 2007:3:486-492

41) Schjoedt KJ et al., Diabetologia 2004:47:1936-1939

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

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

44) Zannad F et al., Eur J Heart Fail 2010:12:617-622

45) Pitt B et al., Hypertension 2015:66:731-738

46) Savarese G et al., Ups J Med Sci 2019:124:65-69

47) Grune J et al., Hypertention 2018:71:599-608

48) Bakris GL et al., JAMA 2015:314:884-894

49) EMA, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr, 2010

50) 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.

51) 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

52) Lalande L et al., Clin Pharmacokinet 2014:53:521-532

53) 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>

54) Loue C et al., AAPS J 2014:16:1309-1320

55) Ohno Y et al., Clin Pharmacokinet 2007:46:681-696

56) Kajosaari LI et al., Basic Clin Pharmacol Toxicol 2005:97:249-256

57) Snelder N et al., Clin Pharmacokinet 2020:59:359-370
58) Horio M et al., Am J Kidney Dis 2010:56:32-38
59) Edwards MS et al., Am J Kidney Dis 2005:46:214-224
60) Dunlay SM et al., Circulation 2019:140:e294-e324
61) Raebel MA, Cardiovasc Ther. 2012:30:e156-e166
62) Pierson-Marchandise M et al., Br J Clin Pharmacol 2017:83:1341-1349
63) Bakris GL et al., Arch Intern Med 2000:160:685-693
64) Holtkamp FA et al., Kidney Int 2011:80:282-287
65) Fioretto P et al., Diabetes Care 2016:2:S165-S171
66) 山縣邦弘ら、日腎会誌　2017:59:1093-1216
67) Luyckx VA et al., Bull World Health Organ 2018:96:414-422D
68) Coresh J et al., JAMA 2014:311:2518-2531
69) Coresh J et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2019:7:115-127
70) Bianchi S et al., Nephrol Dial Transplant 2019:34(Suppl 3):iii51-iii61
71) Hunter RW et al., Nephrol Dial Transplant 2019:34(Suppl 3):iii2-iii11
72) Currie G et al., BMC Nephrol 2016:17:127
73) Bianchi S et al., Kidney Int 2006:70:2116-2123