2.7.3 臨床的有効性の目次

略語一覧 3
用語の定義 4
2.7.3.1 背景及び概観 7
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 14
2.7.3.2.1 第Ⅱ相試験の記述的説明 14
2.7.3.2.1.1 試験 16243 (ARTS-DN) 14
2.7.3.2.1.2 試験 16816 (ARTS-DN Japan) 15
2.7.3.2.1.3 試験 14564 (ARTS-HF) 17
2.7.3.2.1.4 試験 16815 (ARTS-HF Japan) 20
2.7.3.2.1.5 試験 14563 (ARTS) 22
2.7.3.2.2 第Ⅲ相試験 16244 (FIDELIO) 23
2.7.3.2.2.1 試験デザイン 23
2.7.3.2.2.1.1 試験対象集団の選択 25
2.7.3.2.2.1.2 各種委員会 26
2.7.3.2.2.2 有効性の目的 27
2.7.3.2.2.2.1 有効性の主要目的 27
2.7.3.2.2.2.2 有効性の副次目的 27
2.7.3.2.2.2.3 有効性のその他の探索的目的 28
2.7.3.2.2.3 統計解析方法 28
2.7.3.2.2.4 被験者の内訳及び解析対象集団 29
2.7.3.2.2.5 投与期間、治験薬投与の中止及び全観察期間 31
2.7.3.2.2.6 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 35
2.7.3.2.2.6.1 人口統計学的及びその他のベースライン特性 35
2.7.3.2.2.6.2 病歴及び手術歴 43
2.7.3.2.2.6.3 併用薬 44
2.7.3.2.2.7 有効性の結果 47
2.7.3.2.2.7.1 有効性の主要及び副次評価項目の統計学的仮説検定の要約 48
2.7.3.2.2.7.2 有効性主要評価項目：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） 50
2.7.3.2.2.7.3 有効性副次評価項目 60
2.7.3.2.2.7.4 その他の有効性探索的評価項目 90
2.7.3.2.2.7.5 部分集団解析 98
2.7.3.2.2.7.6 全体集団と日本人集団の結果の比較 105

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析.....107
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....108
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性.....110
2.7.3.6　結論.....110
2.7.3.7　付録.....111
2.7.3.7.1　治験総括報告書の最終化後に判明した事実.....111
参考文献一覧.....112

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ACEI	Angiotensin-converting enzyme inhibitor(s)	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ARB	Angiotensin receptor blocker(s)	アンジオテンシン受容体拮抗薬
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical	解剖治療化学分類法
BMI	Body mass index	体格指数
BNP	B-type natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BOCF	Baseline observation carried forward	ベースライン評価スコア外挿法
CEC	Clinical Endpoint Committee	評価項目判定委員会
CI	Confidence interval(s)	信頼区間
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	－
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
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
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EOS	End-of-study (visit)	治験終了
EQ-5D-5L	EuroQol Group 5-dimension, 5-level	－
EQ-5D-VAS	EuroQol Group 5-dimension, visual analogue scale	－
ESRD	End-stage renal disease	末期腎不全
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
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
HbA1c	Glycated hemoglobin	糖化ヘモグロビン
HR	Hazard ratio	ハザード比
HRQoL	Health-related quality of life	健康関連 QOL

略語	英語名称	日本語名称
IR	Immediate release	即放
KDQOL	Kidney Disease Quality of Life	―
LOCF	Last observation carried forward	最終評価スコア外挿法
MR	Mineralocorticoid receptor	ミネラルコルチコイド受容体
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
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
QOL	Quality of Life	生活の質
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
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
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
UACR	Urinary albumin-to-creatinine ratio	尿中アルブミン／クレアチニン比
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から[1)]、「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。

用語			
治験成分記号		英語表記（INN）	日本語表記（JAN）
BAY 94-8862		Finerenone	フィネレノン
解析対象集団			
安全性解析対象集団（SAF）	第Ⅱ相試験	無作為割付けされ、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者で、治験薬投与後のデータが収集されている被験者	
	第Ⅲ相試験 16244（FIDELIO-DKD/ FIDELIO）	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	
最大の解析対象集団（FAS）	第Ⅱ相試験 16243（ARTS-DN）及び試験 16816（ARTS-DN Japan）	SAFの被験者で、UACRがベースライン及びベースライン後に一つ以上の値が得られているすべての被験者	
	第Ⅱ相試験 14564（ARTS-HF）及び試験 16815（ARTS-HF Japan）	SAFの被験者で、ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント（NT-proBNP）がベースライン及びベースライン後に一つ以上の値が得られている被験者、死亡した被験者若しくは心血管系疾患による入院後又は慢性心不全の増悪（WCHF）による緊急来院後に治験薬を連続して5日以上中止した被験者のいずれかであるすべての被験者	
	第Ⅱ相試験 14563（ARTS）	SAFの被験者で、血清カリウム値がベースライン及びベースライン後に一つ以上の値が得られているすべての被験者	
	第Ⅲ相試験 16244（FIDELIO-DKD/ FIDELIO）	無作為割付けされ、重大なGCP違反を除くすべての被験者	
治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）	第Ⅲ相試験 16244（FIDELIO-DKD/ FIDELIO）	FASの被験者で、集団の採用に影響する事項がないすべての被験者。PPS解析は、治験薬の最終投与後30日までのイベントに基づき実施した。	
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 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前期第Ⅱ相試験
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

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

本臨床的有効性の目的は、「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系疾患の発症抑制」を申請効能・効果とする本製造販売承認申請におけるフィネレノンの臨床的効果を要約することである。

フィネレノンの臨床的安全性を裏付けるデータは 2.7.4 及び 2.7.2 に記載している。

本臨床的有効性では、以下の患者を対象とした第Ⅲ相試験の有効性の結果を示す。

- DKD と臨床診断された 2 型糖尿病患者〔第Ⅲ相試験 16244（FIDELIO）〕
  主要及び副次目的は、腎疾患の進行による複合エンドポイント（腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン値から 40%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）の最初の発現までの期間を延長させることに関して、標準的治療に上乗せして使用したフィネレノンのプラセボに対する優越性を検討すること及び主な心血管イベントの最初の発現までの期間であった。

以下の患者を対象とした第Ⅱ相試験 5 試験で検討されたフィネレノンの有効性の結果も提示する。

- DN と臨床診断された 2 型糖尿病患者〔第Ⅱ相試験 16243（ARTS-DN）及び試験 16816（ARTS-DN Japan）〕
  主要目的は、UACR のベースラインから第 90 日±3 日までの変化量をフィネレノンとプラセボで比較検討することであった。

- 2 型糖尿病又は CKD を有する左室収縮機能低下を伴う WCHF が認められた患者〔第Ⅱ相試験 14564（ARTS-HF）及び試験 16815（ARTS-HF Japan）〕
  主要目的は、有効性及び安全性を検討することであった。有効性主要評価項目は、NT-proBNP が第 90 日±3 日までにベースラインから 30%を超える相対的減少を示した被験者の割合と定義された奏効率であった。

- 軽度の CKD（ステージ 2、パート A）又は中等度の CKD（ステージ 3、パート B）を有する左室収縮機能低下を伴う安定した慢性心不全患者〔第Ⅱ相試験 14563（ARTS）〕
  パート A の主要目的は、フィネレノンの安全性及び忍容性をプラセボと比較検討することであった。
  パート B の主要目的は、フィネレノン投与（2.5～10mg／日）による血清カリウム値の平均変化量をプラセボと比較検討することであり、副次目的は非盲検下でスピロノラクトンと比較検討することであった。

本申請のフィネレノンの有効性評価に用いた全試験の主な試験特性を表 2.7.3.1-1 に要約した。

すべての第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、それぞれの被験者の疾患に対する標準的治療に上乗せして治験薬を投与した。

無作為化、群間比較、第Ⅱ相試験の 5 試験の結果より、WCHF 患者におけるフィネレノンの心機能及び腎機能のバイオマーカー（NT-proBNP 及び UACR など）の改善及び臨床アウトカムの改善にエプレレノンと比較して有効であり、安全で忍容性が高いことを示している。短期間の第Ⅱ

相試験である試験 16243、試験 16816 及び試験 14563 では、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）又はアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）によるレニンアンジオテンシン系（RAS）の遮断に加えてフィネレノンによる治療がアルブミン尿を改善することが示唆された。試験 14564 及び試験 16815 を含む第Ⅱ相試験の個々の試験の要約を 2.7.3.2.1 に示す。

第Ⅱ相試験の結果により、DKD と臨床診断された 2 型糖尿病を有する被験者において、ACEI 又は ARB を含む標準的治療下でフィネレノンを評価する 2 つの第Ⅲ相試験（試験 16244 及び試験 17530）が計画された。

第Ⅲ相試験である試験 16244 は、DKD と臨床診断された 2 型糖尿病患者における腎疾患の進行抑制並びに心血管系疾患の死亡率及び罹病率の低下に関して非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗薬の有効性及び安全性を検討した最初の大規模長期アウトカム試験である。無作為割付けする前に持続的なアルブミン尿の増加が確認され、ACEI 又は ARB による標準的治療が最適化された後、適格性が確認された被験者をフィネレノン又はプラセボ（1 日 1 回投与）に無作為割付けを行った。その結果、非ステロイド型 MR 拮抗薬であるフィネレノンは、プラセボと比較して、DKD と臨床診断された 2 型糖尿病患者において腎疾患の進行を抑制し、主な心血管イベントのリスクを低減させた（2.7.3.2.2、2.7.3.6）。

また、本申請後に、第Ⅲ相試験である試験 17530（FIGARO）の結果が得られたため、試験の概略及び主な結果を 2.7.6.32 に示し、その他の詳細を治験総括報告書（5.3.5.1.7 PH-39747）に示す。

試験 17530 の主要目的は、DKD と臨床診断された 2 型糖尿病患者における心血管複合エンドポイント〔心血管死又は非致死的心血管イベント（非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）〕の最初の発現までの期間を延長させることに関して、標準的治療に上乗せして使用したフィネレノンのプラセボに対する優越性を検討することであった。副次目的は、腎複合エンドポイント（腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン値から 40%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）の最初の発現までの期間を延長させることに関して、標準的治療に上乗せして使用したフィネレノンとプラセボを比較することであった。日本人集団の結果は、2.7.6.32.a 及び 2.5 に示す。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた第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 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
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：試験終了時まで可能な限り継続

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 17530／ PH-39747／ FIGARO-DKD/FIGARO 5.3.5.1.7 2.7.6.32 2.7.6.32.a	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：試験終了時まで可能な限り継続

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

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

第Ⅱ相試験 5 試験の有効性の結果に焦点を当てた簡潔な記述的説明を 2.7.3.2.1 に、第Ⅲ相試験 16244 の総括的な要約を 2.7.3.2.2 に示す。個々の試験のまとめは 2.7.6、安全性に関する情報は 2.7.4 を参照のこと。

2.7.3.2.1　第Ⅱ相試験の記述的説明

2.7.3.2.1.1　試験 16243（ARTS-DN）

参照項目：2.7.6.28

試験 16243 は、DN と臨床診断された 2 型糖尿病被験者を対象とした多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、アダプティブデザイン、並行群間比較、後期第Ⅱ相試験である。被験者をフィネレノン[i)]（1.25mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg 又は 20mg 1 日 1 回）又はプラセボ（投与予定期間：90 日間）の 8 群のうちのいずれか一つの投与群に無作為割付けし、そのうち 812 例を FAS とした。すべての被験者は ACEI 又は ARB を用いた標準的治療及び各国のガイドラインに従った他の推奨される治療を受けた。

本試験の主要目的は、フィネレノンの各用量を 1 日 1 回経口投与したときの、UACR のベースラインから第 90 日±2 日への変化を検討することであった。主要評価項目である第 90 日±2 日における UACR のベースライン値に対する比は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で用量依存的に低下した。共分散分析（ANCOVA）により、フィネレノンの各用量群とプラセボ群との対比較では、高用量の 4 群（フィネレノン 7.5mg、10mg、15mg 及び 20mg 群）でプラセボ群と比較して名目上有意な低下が認められ、これらの 4 用量群では用量の増加に伴い UACR がより大きく低下した（表 2.7.3.2-1）。フィネレノン 7.5mg、10mg、15mg 及び 20mg 群のプラセボで補正した UACR の低下率は、それぞれ 21%、25%、33%及び 38%であった。UACR の幾何平均値は、試験完了後 30 日には各用量群のベースライン値に戻らず、プラセボ群と比較して、フィネレノン 20mg 群で第 120 日においても観察された UACR のベースライン値に対する比が約 16%低下していた（5.3.5.1.4 PH-37857/Table 14.2/1、14.2/22、Figure 14.2/2）。

i）第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、フィネレノン IR 錠を用いた。

表 2.7.3.2-1 第 90 日±2 日における UACR のベースライン値に対する比の ANCOVA の結果（試験 16243：FAS）

Treatment	N	LS mean ratio to baseline	90% CI of ratio to baseline	LS mean ratio finerenone / placebo	90% CI of ratio finerenone / placebo	p-value for treatment ratio[a]
Placebo	94	0.938	[0.829; 1.061]			
1.25 mg OD	96	0.869	[0.772; 0.979]	0.926	[0.799; 1.074]	0.1973
2.5 mg OD	92	0.890	[0.786; 1.009]	0.949	[0.818; 1.101]	0.2808
5 mg OD	98	0.824	[0.730; 0.929]	0.878	[0.758; 1.017]	0.0723
7.5 mg OD	96	0.739	[0.653; 0.835]	0.787	[0.680; 0.912]	0.0039*
10 mg OD	96	0.708	[0.627; 0.800]	0.755	[0.651; 0.875]	0.0009*
15 mg OD	123	0.630	[0.563; 0.705]	0.671	[0.584; 0.772]	<0.0001*
20 mg OD	117	0.585	[0.523; 0.654]	0.624	[0.542; 0.718]	<0.0001*
p-value for linear contrast[b]			<0.0001 *			
p-value for main factors[c]			<0.0001; 0.2167; 0.8235			

a One-sided t-test of ratio finerenone/placebo equals 1.

b One-sided F-test for linear contrast equals zero.
Linear contrast: (6.125, 5.125, 4.125, 2.125, 0.125, -1.875, -5.875, -9.875).

c F-test of equal means between the factor levels: treatment; type of albuminuria at screening; region (in that order).

* Significant at a one-sided significance level of 5%.

ANCOVA with factors treatment group, type of albuminuria at screening and region and log-transformed baseline value as covariate nested within type of albuminuria at screening.

The UACR was determined 3 times at each visit from first morning void urine samples collected on 3 consecutive days; if only one UACR measurement at a visit was available, then this measurement was not used for analysis.

ANCOVA = analysis of covariance, CI = confidence interval, LS mean = least-squares mean, FAS = full analysis set, OD = once daily, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio

Source: PH-37857/Table 14.2/22

結論

試験 16243 において、2 型糖尿病を伴う CKD 患者に RAS 阻害薬を用いた標準的治療に上乗せしてフィネレノンを投与したとき、プラセボと比較してフィネレノンでは、第 90 日±2 日までの UACR に用量依存的な低下が認められた。プラセボと比較してフィネレノンの高用量の 4 群（7.5mg、10mg、15mg 及び 20mg 群）では名目上有意な差が認められ、これら 4 用量群では用量の増加に伴いより大きな影響が認められた。フィネレノン 7.5mg、10mg、15mg 及び 20mg 群では、プラセボで補正した UACR の低下率はそれぞれ 21%、25%、33%及び 38%であった。

2.7.3.2.1.2 試験 16816（ARTS-DN Japan）

参照項目：2.7.6.25

試験 16816 は、試験 16243（2.7.3.2.1.1）と同様のデザインを用い、日本人被験者 96 例（そのうち FAS は 95 例）を対象に、フィネレノンの有効性及び安全性を検討した。すべての被験者は、腎臓及び心血管系疾患の予防のための標準的治療（すなわち、国内のガイドラインに従った、ACEI 又は ARB 及び至適降圧療法、スタチン系薬剤及び抗血小板薬、β遮断薬、血糖コントロール）が実施された。

本試験の主要目的は、フィネレノンの各用量を 1 日 1 回経口投与したときの、UACR のベースラインから第 90 日±3 日への変化を検討することであった。一般に、被験者数が少ないものの、

有効性主要評価項目である第 90 日±3 日における UACR のベースライン値に対する比は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で用量依存的に低下した。この比は、プラセボ群と比較して最高用量群（フィネレノン 20mg 群）で、名目上有意に小さかった（表 2.7.3.2-2）。

表 2.7.3.2-2 第 90 日±3 日における UACR のベースライン値に対する比の ANCOVA の結果（試験 16816：FAS）

Treatment	N	LS mean ratio to baseline	90% CI of ratio to baseline	LS mean ratio finerenone / placebo	90% CI of ratio finerenone / placebo	p-value for treatment ratio[a]
Placebo	12	1.062	[0.824; 1.369]			
1.25 mg OD	12	0.937	[0.730; 1.203]	0.882	[0.639; 1.219]	0.2610
2.5 mg OD	12	0.938	[0.730; 1.206]	0.884	[0.639; 1.221]	0.2633
5 mg OD	12	0.918	[0.707; 1.192]	0.865	[0.627; 1.192]	0.2266
7.5 mg OD	11	0.745	[0.574; 0.967]	0.702	[0.505; 0.975]	0.0383
10 mg OD	12	0.825	[0.618; 1.102]	0.777	[0.560; 1.078]	0.1019
15 mg OD	12	0.893	[0.704; 1.132]	0.841	[0.607; 1.165]	0.1898
20 mg OD	12	0.712	[0.556; 0.912]	0.670	[0.481; 0.934]	0.0240*
p-value for linear contrast[b]		0.0314 *				
p-value for main factors[c]		0.5023; 0.8068				

a One-sided t-test of ratio finerenone/placebo equals 1.

b One-sided F-test for linear contrast equals zero.
Linear contrast: (6.125, 5.125, 4.125, 2.125, 0.125, -1.875, -5.875, -9.875).

c F-test of equal means between the factor levels: treatment; type of albuminuria at screening (in that order).

* Significant at a one-sided significance level of 5% according to the defined testing strategy.

ANCOVA with factors treatment group, type of albuminuria at screening and log-transformed baseline value as covariate nested within type of albuminuria at screening.

The UACR was determined 3 times at each visit from first morning void urine samples collected on 3 consecutive days; if only one UACR measurement at a visit was available, then this measurement was not used for analysis.

ANCOVA = analysis of covariance, CI = confidence interval, LS mean = least-squares mean, FAS = full analysis set, OD = once daily, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio

Source: PH-38022/Table 14.2/23

結論

試験 16816 において、日本人 2 型糖尿病を伴う CKD 患者に RAS 阻害薬を用いた標準的治療に上乗せしてフィネレノンを投与したとき、第 90 日±3 日において UACR はベースラインから低下した。この結果はおおむね試験 16243 と同様であった。

2.7.3.2.1.3 試験 14564 (ARTS-HF)

参照項目：2.7.6.29

試験 14564 は、2 型糖尿病又は 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被験者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検（ダブルダミー法）、アダプティブデザイン、実薬対照、並行群間比較、後期第Ⅱ相試験であり、投与予定期間は 90 日間であった。左室収縮機能低下を伴う WCHF のため緊急来院した被験者（2 型糖尿病を合併し eGFR が 30mL/min/1.73m^{2}以上であるもの、又は 2 型糖尿病を合併しておらず eGFR が 30mL/min/1.73m^{2}以上 60mL/min/1.73m^2 以下であるもの）は、6 群のうちのいずれか一つの投与群に無作為割付けされ、1,002 例を FAS とした。被験者は、緊急来院前に 3 ヵ月間以上心不全（HF）に対する標準的治療を受けた。

フィネレノン群はフィネレノン 2.5mg、5mg、7.5mg、10mg 又は 15mg 1 日 1 回投与から開始した。第 30 日±2 日に増量（それぞれ 5mg、10mg、15mg、20mg 又は 20mg 1 日 1 回）し、第 60 日±2 日にすべての投与群で見せかけの増量を行った。フィネレノン群は 2.5mg から 5mg に増量する群（以下、フィネレノン 2.5-5mg 群、他の用量群も同様に開始用量-可能な場合に増量した用量で示す）、5-10mg、7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群に分けられた。エプレレノン群はエプレレノン 25mg を隔日投与から開始し、第 30 日±2 日以降は 25mg 1 日 1 回に増量し、第 60 日±2 日に 50mg 1 日 1 回まで増量（第 30 日±2 日に増量しない場合は 25mg 1 日 1 回）した。ただし、血清カリウム値が 5.0mmol/L 以下の場合に限り漸増した。

本試験の主要目的は、フィネレノンを異なる用量で 1 日 1 回経口投与したときの有効性及び安全性を検討することであった。有効性主要評価項目である第 90 日±2 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（奏効率）は、エプレレノン群とフィネレノンのすべての用量群で同程度であった（表 2.7.3.2-3）。奏効率は、エプレレノン群とフィネレノンの各用量群で名目上有意な差は認められなかった。

表 2.7.3.2-3 第 90 日±2 日における 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及びそのフィネレノンの各用量群とエプレレノン群との比較結果（試験 14564：FAS）

	Subjects with event				Treatment difference (Finerenone - Eplerenone)			
Treatment	N	n	%	90% CI[a]	Mean	SE	90% CI[b]	p-value[c]
Eplerenone	207	77	37.2	[31.6; 43.1]				
2.5-5 mg OD	162	50	30.9	[24.9; 37.4]	-6.3	0.049	[-14.9; 2.3]	0.8771
5-10 mg OD	157	51	32.5	[26.3; 39.2]	-4.7	0.050	[-13.4; 4.0]	0.7945
7.5-15 mg OD	158	59	37.3	[30.9; 44.1]	0.1	0.051	[-8.5; 8.8]	0.5000
10-20 mg OD	160	62	38.8	[32.3; 45.5]	1.6	0.051	[-7.1; 10.2]	0.4225
15-20 mg OD	158	54	34.2	[27.9; 40.9]	-3.0	0.051	[-11.7; 5.7]	0.6865

a Clopper Pearson confidence intervals are presented for the treatment groups.

b Exact unconditional confidence intervals are presented for the treatment group differences.

c p-value is based on a one-sided Chi-square test with continuity correction.

For missing Day 90 data, a last observation carried forward approach was used for subjects not considered as non-responders, where the higher NT-proBNP value from the premature discontinuation measurement and follow-up measurement was used for subjects who prematurely terminated the study (worst case imputation on subject level).

Relative decrease: 100 * [baseline value - post baseline value) / baseline value].

Subjects who died prior to Day 90 or experienced permanent (≥5 consecutive days) withdrawal of study drug after a CV hospitalization or emergency presentation due to worsening chronic heart failure were considered as “non-responders” and counted for “No.”

CI = confidence interval, FAS = full analysis set, NT-proBNP = N-terminal prohormone brain natriuretic peptide, OD = once daily, SE = standard error.

Source: PH-38020/Table 14.2/30

本試験の有効性の探索的目的は、第 90 日±2 日までに発現した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 による緊急来院の複合エンドポイントへのフィネレノンの影響を評価することであった。その他の有効性の探索的評価項目には、複合エンドポイント並びに入院及び死亡率に関する各評価項目が含まれた。

複合エンドポイント並びに入院及び死亡率に関する評価項目において、フィネレノン 2.5-5mg 群から 10-20mg 群の範囲内で用量と相関する発現割合の低下がみられた（表 2.7.3.2-4、表 2.7.3.2-5）。フィネレノン群のエプレレノン群に対するハザード比（HR）は、フィネレノン群 5-10mg から減少し、エプレレノン群と比較してフィネレノン 10-20mg 群で改善を示した。フィネレノン群 10-20mg 群の複合エンドポイントにおける最初のイベント発現までの期間の HR は 0.56〔両側 95%信頼区間（CI）：0.35～0.90、Log-rank 検定による名目上の p 値：0.0157〕であり、心血管系疾患による最初の入院までの期間の HR（両側 95%CI）及び Log-rank 検定による名目上の p 値は 0.56（両側 95%CI：0.34～0.93、Log-rank 検定による名目上の p 値：0.0229）であった。

表 2.7.3.2-4 複合エンドポイント（すべての原因による死亡、心血管系疾患による入院、WCHF のための緊急来院）における HR 及び Log-rank 検定結果（試験 14564：FAS）

	Subjects with event			Comparison Finerenone vs. Eplerenone	
Treatment	N	n	(%)	Hazard ratio [95% CI]	p-value[a]
Composite endpoint: first event of all-cause death, CV hospitalization or emergency presentation for worsening CHF					
Eplerenone	207	52	(25.1)		
2.5-5 mg OD	162	48	(29.6)	1.21 [0.82; 1.79]	0.3470
5-10 mg OD	157	29	(18.5)	0.70 [0.44; 1.10]	0.1233
7.5-15 mg OD	158	33	(20.9)	0.77 [0.50; 1.19]	0.2315
10-20 mg OD	160	25	(15.6)	0.56 [0.35; 0.90]	0.0157
15-20 mg OD	158	37	(23.4)	0.89 [0.58; 1.36]	0.5886

a 2-sided p-value from logrank test unstratified

Hospitalizations and deaths were adjudicated by an independent adjudication committee and classified as CV or non-CV. Analyses include events occurring up to end of treatment, defined as the last study drug intake +3 days. Further details are available in PH-38020.

CHF = chronic heart failure, CI = confidence interval, CV = cardiovascular, FAS = full analysis set, OD = once daily

Source: PH-38020/Table 14.2/217, 14.2/218

表 2.7.3.2-5 入院及び死亡率に関する評価項目の HR 及び Log-rank 検定結果（試験 14564：FAS）

	Subjects with event			Comparison Finerenone vs. Eplerenone	
Treatment	N	n	(%)	Hazard ratio [95% CI]	p-value[a]
All-cause death					
Eplerenone	207	9	(4.3)		
2.5-5 mg OD	162	10	(6.2)	1.37 [0.56; 3.38]	0.4890
5-10 mg OD	157	4	(2.5)	0.57 [0.17; 1.84]	0.3372
7.5-15 mg OD	158	5	(3.2)	0.69 [0.23; 2.05]	0.4990
10-20 mg OD	160	1	(0.6)	0.14 [0.02; 1.07]	0.0262
15-20 mg OD	158	5	(3.2)	0.71 [0.24; 2.11]	0.5345
CV hospitalization					
Eplerenone	207	46	(22.2)		
2.5-5 mg OD	162	35	(21.6)	0.98 [0.63; 1.52]	0.9360
5-10 mg OD	157	26	(16.6)	0.72 [0.44; 1.16]	0.1705
7.5-15 mg OD	158	29	(18.4)	0.76 [0.47; 1.20]	0.2349
10-20 mg OD	160	22	(13.8)	0.56 [0.34; 0.93]	0.0229
15-20 mg OD	158	29	(18.4)	0.77 [0.49; 1.23]	0.2792
Emergency presentation with worsening CHF					
Eplerenone	207	37	(17.9)		
2.5-5 mg OD	162	32	(19.8)	1.11 [0.69; 1.78]	0.6717
5-10 mg OD	157	22	(14.0)	0.76 [0.45; 1.29]	0.3038
7.5-15 mg OD	158	24	(15.2)	0.79 [0.47; 1.31]	0.3567
10-20 mg OD	160	18	(11.3)	0.58 [0.33; 1.02]	0.0538
15-20 mg OD	158	30	(19.0)	1.03 [0.63; 1.66]	0.9184

a 2-sided p-value from logrank test unstratified

Hospitalizations and deaths were adjudicated by an independent adjudication committee and classified as CV or non-CV. Analyses include events occurring up to end of treatment, defined as the last study drug intake +3 days. Further details are available in PH-38020.

CHF = chronic heart failure, CI = confidence interval, CV = cardiovascular, FAS = full analysis set, OD = once daily

Source: PH-38020/Table 14.2/209～214

結論

試験 14564 において、フィネレノンのすべての用量で第 90 日±2 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同程度であった。

更に、エプレレノン群と比較してフィネレノン 2.5-5mg 群を除くすべての用量群で、複合エンドポイント（すべての原因による死亡、心血管系疾患による入院、WCHF による緊急来院）のリスクを大幅に低下させることが示唆された。

2.7.3.2.1.4 試験 16815（ARTS-HF Japan）

参照項目：2.7.6.26

試験 16815 は、試験 14564（2.7.3.2.1.3）と同様のデザインを用い、日本人被験者 72 例（スクリーニング時及び FAS）を対象にフィネレノンの有効性及び安全性を検討した。

本試験の有効性の主要目的は、フィネレノンを異なる用量で 1 日 1 回経口投与したときの第 90 日±3 日における 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された奏効率を検討することであった。フィネレノンの高用量の 3 群（7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群）では、エプレレノン群と比較して第 90 日±3 日の奏効率が高かった（表 2.7.3.2-6）。

表 2.7.3.2-6 第 90 日±3 日における 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及びそのフィネレノンの各用量群とエプレレノン群との比較結果（試験 16815：FAS）

	Subjects with event				Treatment difference (Finerenone - Eplerenone)			
Treatment	N	n	%	90% CI[a]	Mean	SE	90% CI[b]	p-value[c]
Eplerenone	13	3	23.1	[6.6; 49.5]				
2.5-5 mg OD	13	2	15.4	[2.8; 41.0]	-7.7%	0.154	[-41.6; 27.6%]	0.8391
5-10 mg OD	13	3	23.1	[6.6; 49.5]	0.0%	0.165	[-34.7; 34.7%]	0.6776
7.5-15 mg OD	11	5	45.5	[20.0; 72.9]	22.4%	0.190	[-12.9; 53.2%]	0.2347
10-20 mg OD	11	3	27.3	[7.9; 56.4]	4.2%	0.178	[-29.3; 36.7%]	0.5899
15-20 mg OD	11	5	45.5	[20.0; 72.9]	22.4%	0.190	[-12.9; 53.2%]	0.2347

a Clopper Pearson confidence intervals are presented for the treatment groups.

b Exact unconditional confidence intervals are presented for the treatment group differences.

c p-value is based on a one-sided Fisher test.

For missing Day 90 data a last observation carried forward approach was used for subjects not considered as non-responders, where the higher NT-proBNP value from the premature discontinuation measurement and follow-up measurement was used for subjects who prematurely terminated the study (worst case imputation on subject level).
Relative decrease: 100 * [(baseline value - post-baseline value) / baseline value].
Subjects who died prior to Day 90 or experienced permanent (≥5 consecutive days) withdrawal of study drug after a CV hospitalization or emergency presentation due to worsening CHF were considered as "non-responder" and counted for "No."

CHF = chronic heart failure, CI = confidence interval, CV = cardiovascular, FAS = full analysis set, NT-proBNP = N-terminal prohormone brain natriuretic peptide, OD = once daily, SE = standard error

Source: PH-37594/Table 14.2/31

探索的解析には、第 90 日±3 日までの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 のための緊急来院などからなる複合エンドポイントが含まれた。この臨床評価項目に含まれる各事象を発現した被験者数の要約統計量において、フィネレノンの各用量群間で明らかな傾向は認められなかった。第 90±3 日における複合エンドポイントの事象発現及び心血管系疾患による入院の発現割合は、フィネレノンの各用量群と比較してエプレレノン群で低かった。各群における被験者数及びイベントの発現数が少ないことから、確定的な結論を導くことは困難であった。

結論

試験 16815 では、被験者が少ないため結論は限定的である。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）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。

2.7.3.2.1.5　　試験 14563（ARTS）

参照項目：2.7.6.27

試験 14563 は、軽度（ステージ 2、パート A）又は中等度（ステージ 3、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被験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、前期第Ⅱ相試験であり、パート B では非盲検の実対照薬を追加した。投与予定期間は 4 週間であった。

副次評価項目として、心機能及び腎機能のバイオマーカーを測定した。禁忌である又は忍容性がない場合を除き、左室収縮機能不全を伴う慢性心不全に対する標準的治療（β遮断薬、ACEI 又は ARB、利尿薬など）を受けている被験者を対象とした。

パート A では、CKD（ステージ 2）を有する駆出率の低下を伴う安定した慢性心不全被験者 65 例を SAF とし、4 投与群〔フィネレノン（2.5mg、5mg 及び 10mg 1 日 1 回）及びプラセボ〕について検討した。パート A の主要目的は、プラセボと比較したフィネレノンの安全性及び忍容性を評価することであった。独立データモニタリング委員会（IDMC）によって安全性及び忍容性が評価された後、パート B を実施した。

パート B では、CKD（ステージ 3）を有する駆出率の低下を伴う安定した慢性心不全被験者 389 例を FAS とし、6 投与群〔フィネレノン（2.5mg、5mg、10mg 1 日 1 回又は 5mg 1 日 2 回）、プラセボ及びスピロノラクトン（非盲検で実施、25mg から 50mg 1 日 1 回に用量漸増）〕について検討した。パート B の主要目的は、血清カリウム値の平均変化量をフィネレノン（2.5～10mg／日）とプラセボと比較検討することであり、副次目的は非盲検下でスピロノラクトンと比較検討することであった。有効性解析は実施されなかったが、他の副次目的として、NT-proBNP などの心機能及び腎機能のバイオマーカー、eGFR 並びにアルブミン尿、血清カリウム値及び血清マグネシウム値のベースラインからの変化量を評価した。

すべてのフィネレノンの用量群で UACR のベースライン値に対する比（幾何平均値）が一貫して 1.00 未満であったことから、フィネレノンはプラセボと比較してアルブミン尿を減少させることが示唆された（表 2.7.3.2-7）。

表 2.7.3.2-7　第 29 日±2 日における UACR の要約統計量及びベースライン値との比較結果（パート B）（試験 14563：FAS）

			Value at Day 29 (mg/g)			Ratio to baseline			
Treatment	N	≥LLOQ	Geom. Mean	(Geom. SD)	N	Geom. mean	(Geom. SD)	Median	[Min-Max]
Placebo	56	47	20.8	(6.63)	56	1.04	(2.66)	1.00	[0.1-12.2]
2.5 mg OD	54	46	18.9	(5.69)	54	0.77	(3.20)	0.88	[0.0-17.0]
5 mg OD	56	45	12.8	(4.28)	56	0.69	(2.94)	0.75	[0.0-5.1]
10 mg OD	59	50	17.1	(4.73)	59	0.72	(2.34)	0.75	[0.1-4.5]
5 mg BID	55	44	13.0	(4.02)	55	0.86	(2.14)	0.83	[0.1-10.1]
Spironolactone	51	39	14.3	(4.41)	51	0.61	(2.63)	0.66	[0.0-7.2]

Means were only calculated if at least 2/3 of the individual data were measured and were ≥ LLOQ.
Values < LLOQ were set to 0.5 * LLOQ for the calculation of summary statistics.

BID = twice daily, OD = once daily, FAS = full analysis set, LLOQ = lower limit of quantitation, Max = maximum, Min = minimum, SD = standard deviation, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio

Source: A52945/Table 14.3.4/82

フィネレノンは、血漿中 NT-proBNP をスピロノラクトンと同程度に低下させることが示唆された。（表 2.7.3.2-8）。

表 2.7.3.2-8 第 29 日±2 日における NT-proBNP の平均変化量の ANCOVA による群間比較結果（パート B）（試験 14563：FAS）

Treatment group and comparisons	Adjusted mean changes	95% confidence interval	
		Lower limit	Upper limit
2.5 mg finerenone OD / placebo	-94.7	-1277	1088
5 mg finerenone OD / placebo	519	-664	1701
10 mg finerenone OD / placebo	-590	-1758	579
5 mg finerenone BID / placebo	-326	-1536	884
2.5 mg finerenone OD / spironolactone	349	-872	1569
5 mg finerenone OD / spironolactone	962	-258	2182
10 mg finerenone OD / spironolactone	-146	-1352	1059
5 mg finerenone BID / spironolactone	117	-1128	1363
Spironolactone / placebo	-443	-1671	785

ANCOVA = analysis of covariance, BID = twice daily, FAS = full analysis set, NT-proBNP = N-terminal prohormone brain natriuretic peptide, OD = once daily

Source: A52945/Table 14.3.5/57

結論

試験 14563 において、検討したすべてのフィネレノンの用量群は安全で忍容性は良好であった。すべてのフィネレノンの用量群でアルブミン尿が減少し、フィネレノン（5～10mg／日）の用量では、NT-proBNP がスピロノラクトンと同程度に低下した。

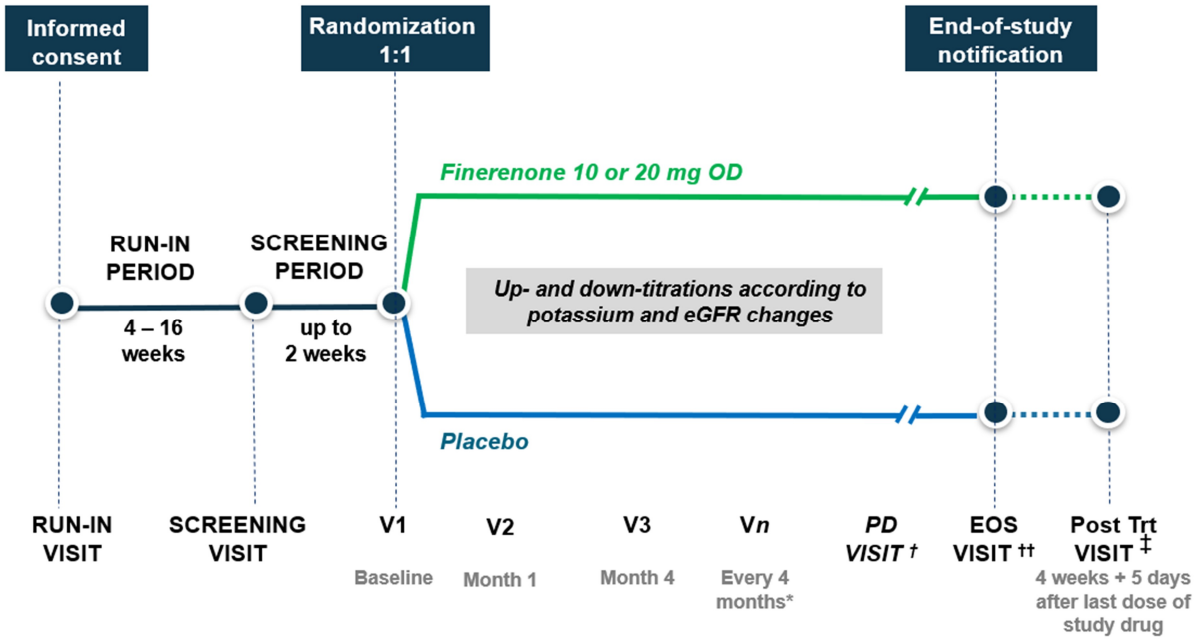
2.7.3.2.2 第Ⅲ相試験 16244（FIDELIO）

参照項目：2.7.6.30

2.7.3.2.2.1 試験デザイン

試験 16244 は、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相試験であった。試験デザインの概要を図 2.7.3.2-1 に示す。

図 2.7.3.2-1　試験デザインの概要（試験 16244）



*　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

導入期間（最長 16 週間）

文書による同意を取得し、すべての適格性基準を満たし、導入来院を完了した被験者を規定された導入期間に組入れた。導入期間の目的は、被験者に ACEI 又は ARB を含む標準的治療が適切に行われており、スクリーニング来院時にすべての選択基準を満たしており、いずれの除外基準にも抵触しないことを確認することであった。

微量アルブミン尿又は顕性アルブミン尿の診断記録がない被験者も、導入来院時の測定でアルブミン尿が認められれば組入れ可能とした。この場合、導入期間は最短 12 週間、最長 16 週間とした。

スクリーニング期間（最長 2 週間）

導入期間終了後、無作為割付け予定日前の 2 週間以内に適格性確認のためのスクリーニング来院を行った。この来院では、被験者がすべての選択基準を満たし、いずれの除外基準にも抵触していないことを再度確認した。

微量アルブミン尿又は顕性アルブミン尿の診断記録がない被験者については、導入来院後 12 週間以上経過してからスクリーニング来院を行い、その時点でアルブミン尿の評価を再度実施し

なければならないこととした。標準的治療下で微量アルブミン尿又は顕性アルブミン尿が持続している場合、その他すべての適格性基準を満たしていれば、無作為割付けの対象とした。

治験薬投与期間

適格性が確認された被験者を、標準的治療に上乗せしてフィネレノン 10mg 又は 20mg を投与する群（以下、フィネレノン群）若しくはプラセボ群（いずれも 1 日 1 回経口投与）に無作為割付けした。フィネレノンの開始用量は、スクリーニング来院時の eGFR が 25mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 未満の場合は 10mg、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上の場合は 20mg とした。

最初の 4 ヵ月間に最大 4 回の来院（来院 1 の無作為割付け日を含む）が計画され、その後は試験終了まで 4 ヵ月ごとの来院とした。治験薬の投与量は、血中カリウム値が 4.8mmol/L 以下、かつ前回の規定来院時の測定値と比較した eGFR の低下率が 30%未満の場合、来院 2（第 1 ヵ月）以降は増量することとした。規定来院日以外も含めいずれの時点でも減量することができた。

治験薬投与中止を妥当とする安全性上の理由が認められる場合を除き、無作為割付けされたすべての被験者（事前に規定された有効性主要評価項目又は副次評価項目のイベントが発生した被験者を含む）に対して、試験終了時まで治験薬投与を継続することとした。

試験終了が正式に発表された後、すべての被験者を対象に EOS 来院を実施した。

追跡調査期間

治験薬の最終投与から最終来院時までの期間を「追跡調査期間」とした。

治験薬投与中止後も規定された来院を継続した。

治験薬投与中止後も本試験が継続された被験者の場合、追跡調査期間は治験薬投与中止時来院（治験薬投与中止後可能な限り早い時点で実施）から EOS 来院までの期間とした。

EOS 来院で治験薬投与が中止された被験者の場合、追跡調査期間は EOS 来院から追跡調査来院までの期間とした。

試験参加の同意を撤回し、「治験参加中止後のデータ収集等に対する同意撤回」に署名しなかったすべての被験者について、生存確認の調査を行った。更に、治験責任（分担）医師は、各国の規制に従って、公的な情報源から生存状況を確認することができた。生存確認の情報は、治験依頼者が提示する期限内に収集しなければならないとした。

2.7.3.2.2.1.1 試験対象集団の選択

試験 16244 は、承認用量内で個々の被験者にとっての最大忍容量の ACEI 又は ARB（両方は不可）で治療されており、すべての選択基準を満たし、いずれの除外基準にも抵触しない、DKD 患者を対象とした。

本試験の主な選択基準は以下のとおりであった。

- 18 歳以上の男性又は女性
- 米国糖尿病学会の基準で定義される 2 型糖尿病であるもの[2)]
- 導入来院時及びスクリーニング来院時に、以下の基準のいずれか一つを満たし、DKD と臨床診断されたもの

- 持続性の微量アルブミン尿（早朝第一尿の 3 検体中 2 検体の UACR が 30mg/g 以上 300mg/g 未満）及び eGFR が 25mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 未満〔Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD-EPI）〕かつ糖尿病性網膜症の病歴を有するもの

又は

- 持続性の顕性アルブミン尿（早朝第一尿の 3 検体中 2 検体の UACR が 300mg/g 以上）及び eGFR が 25mL/min/1.73m^2 以上 75mL/min/1.73m^2 未満（CKD-EPI）

- 以下に示す条件の ACEI 又は ARB による前治療を受けているもの
  - 導入来院時点で 4 週間以上、ACEI 又は ARB あるいはその両方が投与されている
  - 導入来院以降は ACEI 又は ARB のいずれかが投与されている
  - スクリーニング来院時点で 4 週間以上、承認用量内の最大忍容量（最低承認用量を下回らない）の ACEI 又は ARB（両方は不可）が投与されている。なお、ACEI 又は ARB の用法・用量及び治療薬の選択並びに他の降圧薬及び血糖降下薬の変更は、可能な限り行わないこと
- 導入来院時及びスクリーニング来院時の血清カリウム値が 4.8mmol/L 以下のもの

本試験の主な除外基準は以下のとおりであった。

- 確認された明らかな非糖尿病性の腎臓病（臨床的に問題となる腎動脈狭窄を含む）を有するもの
- コントロール不良の動脈性高血圧〔導入来院時の座位平均収縮期血圧（SBP）が 170mmHg 以上又は座位平均拡張期血圧（DBP）が 110mmHg 以上、あるいはスクリーニング来院時の座位平均 SBP が 160mmHg 以上又は座位平均 DBP が 100mmHg 以上〕を有するもの
- 糖化ヘモグロビン（HbA1c）が 12%を超えるもの
- 導入来院時又はスクリーニング来院時の平均 SBP が 90mmHg 未満のもの
- 導入来院時、左室駆出率の低下した HF と臨床診断されており、持続的な症状〔ニューヨーク心臓協会（NYHA）機能分類Ⅱ～Ⅳ度〕を有するもの（MR 拮抗薬がクラス 1A で推奨される）
- スクリーニング来院前 30 日以内に、脳卒中、一過性脳虚血発作又は急性冠症候群を発症したもの、あるいは HF 悪化により入院したもの
- 導入来院前 12 週間以内に急性腎不全に対する透析を受けたもの
- 腎同種移植を受けたもの又は導入来院後 12 ヵ月以内に腎移植が予定されているもの

2.7.3.2.2.1.2 各種委員会

評価項目判定委員会（CEC）は、心臓学、腎臓学及び神経学の外部専門家からなる独立した委員会であった。CEC は、治験薬の割付けについて盲検化され、すべての潜在的な腎疾患関連のイベント及び心血管系関連のイベント並びにすべての死亡及び入院事象について判定した。eGFR 低下については中央検査機関の評価に基づいて判定された。本試験の実施及び管理に対する監督

は、執行委員会、IDMC 及び参加国の代表者で構成される運営委員会によって行われた。IDMC は、試験期間を通して安全性に関するモニタリングを継続的に実施した。独立した統計解析センターは、DMC の非盲検下の安全性データの処理を行った。各委員会の責務は 5.3.5.1.6 PH-39746/Section 4.2 を参照のこと。

2.7.3.2.2.2 有効性の目的

2.7.3.2.2.2.1 有効性の主要目的

試験 16244 の主要目的は以下のとおりである。

- 腎疾患の進行による複合エンドポイント（腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン値から 40%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）の最初の発現までの期間を延長させることに関して、標準的治療に上乗せして使用したフィネレノンのプラセボに対する優越性を検討すること

  腎不全の発症：末期腎不全〔ESRD：少なくとも 90 日間の慢性透析(血液透析又は腹膜透析)の開始又は腎移植〕、あるいは 4 週間以上持続する eGFR が 15mL/min/1.73m²未満に低下

有効性主要評価項目は、腎複合エンドポイント（腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン値から 40%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）の最初の発現までの期間とした。

2.7.3.2.2.2.2 有効性の副次目的

本試験の副次目的は、標準的治療への上乗せによる以下の効果に関して、フィネレノンとプラセボを比較することであった。

- 以下の複合エンドポイントの最初の発現までの期間の延長：
  心血管系疾患による死亡又は非致死的心血管イベント（非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）
- すべての原因による死亡までの期間の延長
- すべての原因による入院までの期間の延長（最初の入院）
- ベースラインから第 4 ヵ月までの UACR の変化
- 以下の複合エンドポイントの最初の発現までの期間の延長：
  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

主な有効性副次評価項目は、主な心血管複合エンドポイント〔心血管死、非致死的心血管イベント（非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）〕の最初の発現までの期間とした。

その他の有効性副次評価項目は以下のとおりであった。

- すべての原因による死亡までの期間
- すべての原因による入院までの期間（最初の入院）

- ベースラインから第4ヵ月までのUACRの変化
- 以下の複合エンドポイントの最初の発現までの期間：
  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

2.7.3.2.2.3 有効性のその他の探索的目的

その他の探索的有効性評価項目は以下のとおりであった。

- 主要及び副次複合エンドポイントの構成要素並びに追加の複合エンドポイント〔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%以上の低下、腎臓死）の最初の発現までの期間〕
- 心房細動又は心房粗動の新規診断
- UACRのベースラインからの変化
- eGFRのベースラインからの変化
- 健康関連生活の質（HRQoL）

2.7.3.2.2.3 統計解析方法

試験 16244 の解析については、治験実施計画書及び統計解析計画書に詳述されている。（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 16.1.1、16.1.9）。

有効性主要評価項目の主要解析はFAS を対象とした。FAS には、重大な医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）違反によるすべての解析から除外された60例を除くすべての無作為割付けされた被験者が含まれた（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 7.5.4）。主要評価項目及び副次評価項目のイベント解析に含まれたすべてのイベントは、CECにより判定された（2.7.3.2.2.1.2）。

主要解析の対象としたイベントは、無作為割付け日から被験者の試験終了通知後の各EOS来院日（2020年2月3日）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）。

副次評価項目のイベント発現までの期間の主要解析は、主な複合エンドポイントの主要解析と同様に実施したが、イベントの相違に応じて打ち切り規則を変更した。打ち切り規則の詳細については5.3.5.1.6 PH-39746/Section 7.6.4.2.1を参照のこと。

エンドポイントがイベント発現までの期間である場合は、HR の点推定値及びその両側 95%CI を求めるため、層別 Cox 比例回帰モデルを用いた。Kaplan-Meier 曲線を作成し、投与群別のイベント件数の累積発現率を求めた。

第4ヵ月のUACR（副次評価項目）について、第4ヵ月におけるUACRのベースライン値に対する比（対数値）にANCOVAモデルを適用した。対応する両側95%CIを算出した。

有効性の主要及び副次評価項目の逐次的検定

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、DMC が試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心血管系の副次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。

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（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 7.6.4.1）。

- 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、副次評価項目の主な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。

- 副次評価項目である主な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疾患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主な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 2.7.3.2.2.2.2 に記載した順序に従い、有意水準両側 0.04967388 で検定した。

逐次的検定において、統計学的に有意でない結果が得られた場合、残りの有効性副次評価項目の検定は探索的に実施した。

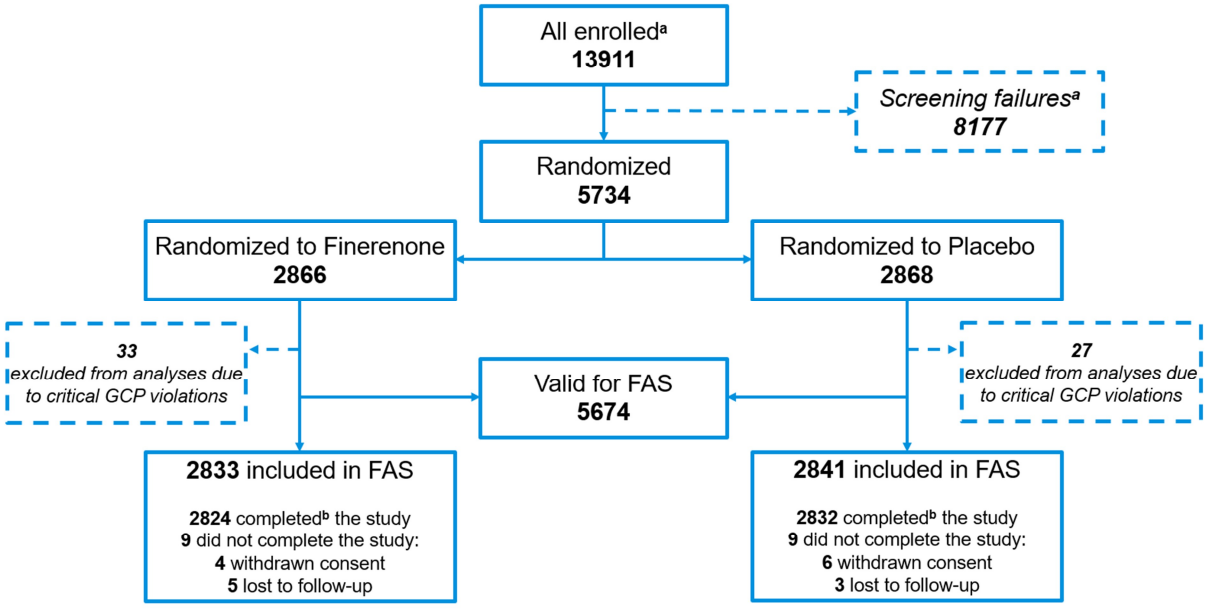
2.7.3.2.2.4 被験者の内訳及び解析対象集団

組入れられた被験者 13,911 例の内訳を図 2.7.3.2-2 に示す。

スクリーニング不適格例は、導入期間又はスクリーニング期間中に発生した。スクリーニング不適格例は 8,177 例であり、スクリーニング不適格率（58.78%）は想定（50%）よりも高かった（図 2.7.3.2-2）。

残りの被験者 5,734 例のうち、2,866 例はフィネレノン群に、2,868 例はプラセボ群に無作為割付けされた。このうち、60 例は重大な GCP 違反のため、すべての解析から除外され（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 7.5.4）、FAS は 5,674 例（フィネレノン群 2,833 例及びプラセボ群 2,841 例）であった（図 2.7.3.2-2）。治験総括報告書の最終化後、Bayer 社の調査によって重大な GCP 違反 2 例が明らかとなったが、解析からは除外されなかった。詳細は 2.7.3.7.1 を参照のこと。

図 2.7.3.2-2　被験者の内訳（試験 16244）



a　Number of subjects enrolled is the number of subjects who signed informed consent, including subjects who switched from study 17530 to study 16244.

b　A subject is considered as having completed the study if there was a contact with the subject after the end-of-study notification or if the subject died. Contact with the subject could be actual visits, phone contacts, or information available from public records, etc.

FAS = full analysis set, GCP = Good Clinical Practice

Source: PH-39746/Table 14.1.1/5

治験薬投与を受けなかった被験者は、SAF から除外された。FAS のうち、16 例を除くすべての被験者が治験薬投与を受けたため、SAF は 5,658 例（フィネレノン群 2,827 例及びプラセボ群 2,831 例）であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.1/4）。

試験を完了した被験者（すなわち、EOS 通知までに死亡した被験者又は EOS 通知後に連絡を取った被験者）はフィネレノン群 2,824／2,833 例（99.7%）及びプラセボ群 2,832／2,841 例（99.7%）であった（図 2.7.3.2-2、5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.1/5）。

PPS には、評価に影響を与える逸脱が認められなかったフィネレノン群 2,391 例及びプラセボ群 2,451 例が含まれた（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.1/4）。プラセボ群（13.4%）と比較して、フィネレノン群（15.3%）でより多くの被験者が PPS から除外された。主な理由は、低い服薬遵守率（80%未満）によるものであった（フィネレノン群 12.0%及びプラセボ群 8.9%）（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.1/19）。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックの影響

COVID-19 のパンデミックは、試験の最終的段階及び終了時に世界的に拡大した。そのため、影響は軽微であり、以下に説明するように逸脱が生じたものの試験は完了し、主要評価項目の必要なイベント数が集積された。

COVID-19 パンデミックに関連する最も一般的な重大な逸脱は、治験実施計画書に規定された EOS 来院が未実施〔来院ではなく電話による確認であった（フィネレノン群 5.0%及びプラセボ

群 4.9%）〕、又は COVID-19 パンデミックのためエンドポイントが評価不能〔eGFR の低下が臨床検査の再検査により確認できなかった（フィネレノン群 1.6%及びプラセボ群 2.3%）〕であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.1/17）。

日本人集団

日本人被験者は 691 例組入れられた。スクリーニング不適格例は、導入期間又はスクリーニング期間中に発生した。スクリーニング不適格例は、276 例であり、スクリーニング不適格率（39.94%）は想定（50%）よりも低かった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.1/5）。

残りの 415 例が無作為割付けされ、そのうち 208 例がフィネレノン群、207 例がプラセボ群であった。重大な GCP 違反のため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）。

定義により、治験薬投与を受けなかった被験者は、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）。

試験を完了した被験者（すなわち、EOS 通知までに死亡した被験者又は EOS 通知後に連絡を取った被験者）はフィネレノン群 207／208 例（99.5%）及びプラセボ群 204／207 例（98.6%）であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.1/5）。

PPS には、評価に影響を与える逸脱が認められなかったフィネレノン群 193 例及びプラセボ群 194 例が含まれた（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.1/4）。PPS から除外された被験者は同程度であった（フィネレノン群 7.2%及びプラセボ群 6.3%）。主な理由は、低い服薬遵守（80%未満）によるものであり（フィネレノン群 7.2%及びプラセボ群 3.9%）、全体集団でみられた傾向と同様であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.1/19）。

2.7.3.2.2.5　投与期間、治験薬投与の中止及び全観察期間

治験薬の投与期間

治験薬の投与期間（治験薬の初回投与から最終投与まで）は、両投与群で同様であった。FAS における投与期間の平均値及び中央値は、フィネレノン群でそれぞれ 26.882 及び 27.039 ヵ月、プラセボ群でそれぞれ 27.162 及び 27.203 ヵ月であった（表 2.7.3.2-9）。

治験薬を 12 ヵ月以上投与された被験者はフィネレノン群で 86.3%、プラセボ群で 87.0%であった。被験者の半数以上が 24 ヵ月以上投与され（フィネレノン群 57.6%及びプラセボ群 58.5%）、被験者の約 1／4 が 36 ヵ月以上投与された（25.6%及び 25.3%）。

被験者の治験薬への総曝露期間は 12,777 人・年（フィネレノン群 6,346 人・年及びプラセボ群 6,431 人・年）であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.8/7）。

表 2.7.3.2-9 治験薬の投与期間（試験 16244：FAS）

	Finerenone N = 2833 (100%)	Placebo N = 2841 (100%)
Treatment duration (months)		
n	2833	2841
Mean (SD)	26.882 (12.411)	27.162 (12.232)
Median	27.039	27.203
Min, Max	0.00, 51.48	0.00, 51.52
Cumulative treatment duration		
At least one dose	2827 (99.8%)	2831 (99.6%)
At least 1 month	2791 (98.5%)	2788 (98.1%)
At least 4 months	2681 (94.6%)	2706 (95.2%)
At least 8 months	2547 (89.9%)	2607 (91.8%)
At least 12 months	2446 (86.3%)	2472 (87.0%)
At least 16 months	2310 (81.5%)	2352 (82.8%)
At least 20 months	2059 (72.7%)	2115 (74.4%)
At least 24 months	1631 (57.6%)	1661 (58.5%)
At least 28 months	1311 (46.3%)	1323 (46.6%)
At least 32 months	1018 (35.9%)	1023 (36.0%)
At least 36 months	724 (25.6%)	718 (25.3%)
At least 40 months	498 (17.6%)	502 (17.7%)
At least 44 months	265 (9.4%)	284 (10.0%)
At least 48 months	51 (1.8%)	52 (1.8%)

For subjects without study drug intake, the treatment duration was considered to be 0.

FAS = full analysis set, Max = maximum, Min = minimum, N = number of subjects, n = number of subjects in category, SD = standard deviation

Source: PH-39746/Table 14.1.8/1, 14.1.8/4

治験薬投与の中止

FAS のうち、1,623 例〔フィネレノン群 822／2,833 例（29.0%）、プラセボ群 801／2,841 例（28.2%）〕が治験薬投与を中止した。主な中止理由は、有害事象又はアウトカムイベント（フィネレノン群 10.9%、プラセボ群 10.3%）、同意撤回（5.5%、5.9%）、死亡（4.6%、5.5%）及び治験責任（分担）医師の判断（5.2%、3.8%）であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.1/9）。被験者は、治験薬の投与が中止された場合でも、試験を継続することが推奨された。FAS の 5,674 例のうち、5,656 例（99.7%）が治験薬投与を完了した。試験を完了しなかった 18 例のうち、10 例（0.2%）が同意撤回、8 例（0.1%）が追跡不能によるものであった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.1/5）

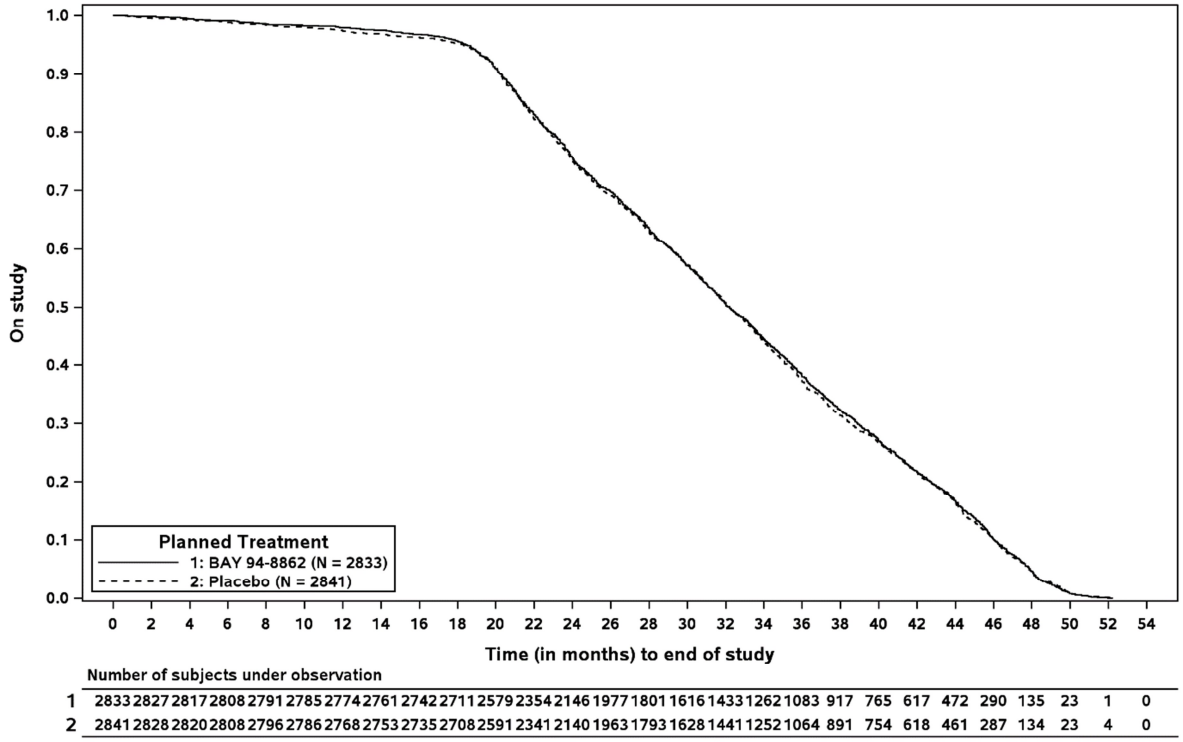
試験における全観察期間

治験薬の投与が中止された場合でも、被験者は規定された来院又は電話相談を行うことが推奨された。

全観察期間（無作為割付けから EOS 来院まで又は EOS 来院が実施されなかった場合は最終連絡日まで）は、両投与群で同様であった（全観察期間の平均値：フィネレノン群 31.942 ヵ月、プラセボ群 31.781 ヵ月）（図 2.7.3.2-3、5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.8/13）。ほぼすべての被験者（97.9%、97.3%）の観察期間は 12 ヵ月以上であり、約 3／4 の被験者（74.1%、73.8%）の観察期間は 24 ヵ月以上であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.8/16）。

これは、フィネレノン群で 7,541 人・年、プラセボ群で 7,524 人・年に相当した（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.8/19）。

図 2.7.3.2-3 試験期間：試験終了までの期間－Kaplan-Meier 曲線（試験 16244：FAS）



At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Study duration (= duration of total observation time) is defined as time from the day of randomization to the EOS visit (or to last contact date if no EOS visit took place). Contact with the subject could be actual visits, phone contacts, or information available from public records, etc.

BAY 94-8862 = Finerenone, EOS = end-of-study, FAS = full analysis set, N = number of subjects

Source: PH-39746/Figure 14.1.8/4

日本人集団

治験薬の投与期間

日本人集団における治験薬の投与期間（治験薬の初回投与から最終投与まで）は、両投与群で同様であった。FAS における投与期間の平均値及び中央値はフィネレノン群でそれぞれ 32.314 及び 35.565 ヵ月、プラセボ群でそれぞれ 31.472 及び 35.713 ヵ月であった（表 2.7.3.2-10）。日本人集団の治験薬投与期間は、全体集団に比べ、いずれの群でも長かった。

治験薬を 12 ヵ月以上投与された被験者はフィネレノン群で 90.9%、プラセボ群で 86.5%であった。被験者の約 7 割以上が 24 ヵ月以上投与され（フィネレノン群 69.2%、プラセボ群 69.1%）、被験者の約半数が 36 ヵ月以上投与された（49.5%、49.8%）。

被験者の治験薬への総曝露量は 1,103 人・年（フィネレノン群 560 人・年及びプラセボ群 543 人・年）であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.8/7）。

表 2.7.3.2-10 治験薬の投与期間（試験 16244：日本人集団の FAS）

	Finerenone N = 208 (100%)	Placebo N = 207 (100%)
Treatment duration (months)		
n	208	207
Mean (SD)	32.314 (12.672)	31.472 (13.934)
Median	35.565	35.713
Min, Max	1.61, 48.79	0.00, 48.56
Cumulative treatment duration		
At least one dose	208 (100.0%)	205 (99.0%)
At least 1 month	208 (100.0%)	201 (97.1%)
At least 4 months	201 (96.6%)	197 (95.2%)
At least 8 months	197 (94.7%)	188 (90.8%)
At least 12 months	189 (90.9%)	179 (86.5%)
At least 16 months	185 (88.9%)	174 (84.1%)
At least 20 months	171 (82.2%)	163 (78.7%)
At least 24 months	144 (69.2%)	143 (69.1%)
At least 28 months	134 (64.4%)	130 (62.8%)
At least 32 months	120 (57.7%)	117 (56.5%)
At least 36 months	103 (49.5%)	103 (49.8%)
At least 40 months	81 (38.9%)	81 (39.1%)
At least 44 months	43 (20.7%)	46 (22.2%)
At least 48 months	2 (1.0%)	3 (1.4%)

For subjects without study drug intake, the treatment duration was considered to be 0.

FAS = full analysis set, Max = maximum, Min = minimum, N = number of subjects, n = number of subjects in category, SD = standard deviation

Source: PH-39746_J add1/Table 14.1.8/1, 14.1.8/4

治験薬投与の中止

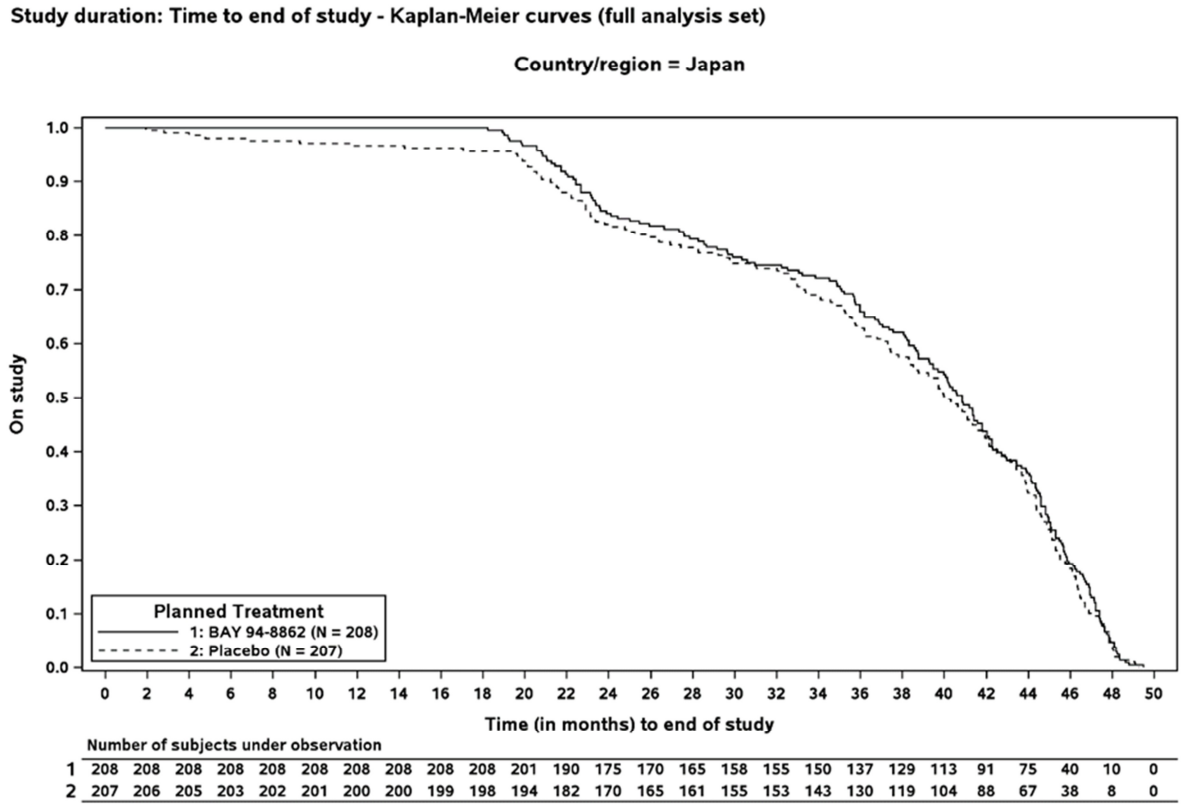
FAS のうち、100 例〔フィネレノン群 46／208 例（22.1％）、プラセボ群 54／207 例（26.1％）〕が治験薬の投与を中止した。主な中止理由は、有害事象又はアウトカムイベント（両投与群共に 11.1％）、同意撤回（フィネレノン群 4.3％、プラセボ群 6.8％）、死亡（1.0％、3.9％）及び治験責任（分担）医師の判断（両投与群共に 3.4％）であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.1/9）。FAS の 415 例のうち、411 例（99.0％）が治験薬投与を完了した。試験を完了しなかった 4 例全例（1.0％）が同意撤回によるものであった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.1/5）

試験における全観察期間

日本人集団における全観察期間（無作為割付けから EOS 来院まで又は EOS 来院が実施されなかった場合は最終連絡日まで）は、両投与群で同様であった（全観察期間の平均値：フィネレノン群 37.293 ヵ月、プラセボ群 36.156 ヵ月）（図 2.7.3.2-4、5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.8/13）。ほぼすべての被験者（フィネレノン群 100.0％及びプラセボ群 96.6％）の観察期間は 12 ヵ月以上であり、8 割以上の被験者（83.7％及び 81.6％）の観察期間は 24 ヵ月以上であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.8/16）。

これは、フィネレノン群で 646 人・年、プラセボ群で 624 人・年に相当した（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/14.1.8/19）。

図 2.7.3.2-4 試験期間：試験終了までの期間－Kaplan-Meier 曲線（試験 16244：日本人集団の FAS）



At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Study duration (= duration of total observation time) is defined as time from the day of randomization to the EOS visit (or to last contact date if no EOS visit took place). Contact with the subject could be actual visits, phone contacts, or information available from public records, etc.

BAY 94-8862 = Finerenone, EOS = end-of-study, FAS = full analysis set, N = number of subjects

Source: PH-39746_J add1/Figure 14.1.8/4

2.7.3.2.2.6 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.3.2.2.6.1 人口統計学的及びその他のベースライン特性

FAS における被験者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両投与群で類似していた（表 2.7.3.2-11、表 2.7.3.2-12、5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.2/1 及び 14.1.4/1）。

FAS において、70.2%が男性であり、被験者の多くは白人（63.3%）又はアジア人（25.4%）であった。地域は欧州が 41.6%、アジアが 27.8%、北米が 16.6%、ラテンアメリカが 10.5%、その他の地域は 3.5%であった。

年齢の平均値（SD）は 65.56（9.05）歳で、65 歳以上 74 歳以下が最も多く 42.3%、次いで 45 歳以上 64 歳以下が 39.9%、75 歳以上が 15.8%、18 歳以上 44 歳以下が 2.0%であった。体格指数（BMI）の平均値（SD）は 31.11（6.01）kg/m^2 であった。BMI が 35kg/m^2 以上は 22.6%、

30kg/m^{2}以上 35kg/m^{2}未満は 30.2%であった。ウエスト・ヒップ比の平均値（SD）は 1.00（0.11）であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.2/1）。

ベースライン時の eGFR の平均値（SD）は 44.34（12.56）mL/min/1.73m^{2}であった。スクリーニング時とベースライン時の eGFR を比較したとき、eGFR の個体内変動のため、多くの被験者がベースライン時にスクリーニング時とは異なる eGFR カテゴリーに移行した。スクリーニング時と比較してベースライン時では、25mL/min/1.73m^{2}以上 45mL/min/1.73m^{2}未満及び 45mL/min/1.73m^{2}以上 60mL/min/1.73m^{2}未満で被験者数は減少したが、60mL/min/1.73m^{2}以上の被験者数は増加した（選択基準はスクリーニング時の eGFR が 25mL/min/1.73m^{2}以上の被験者であるが、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、フィネレノン群で 66 例及びプラセボ群で 69 例であった）（表 2.7.3.2-12、5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.4/1、14.1.5/2）。

ベースライン時の UACR の中央値は 851.87mg/g（Q1～Q3：446.24～1634.22mg/g）であった。カテゴリー別では、多くの被験者（87.5%）は顕性アルブミン尿（UACR 300mg/g 以上）を有していた。eGFR と同様に、UACR でも個体内変動が認められたことから、スクリーニング時とベースライン時との間で UACR 部分集団のカテゴリー間で被験者の分布に差が認められた。すなわち、スクリーニング時と比較してベースライン時に顕性アルブミン尿を有する被験者数は減少した（5,251 例から 4,963 例）が、微量アルブミン尿を有する被験者が増加した（423 例から 685 例）。また、23 例がベースライン時に正常アルブミン尿（UACR 30mg/g 未満）を有していた（表 2.7.3.2-12、5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.4/1、14.1.5/3）。

ベースライン時の血清カリウム値の平均値（SD）は 4.37（0.46）mmol/L で、4.5mmol/L 超が 34.0%であった。血清カリウム値別の被験者の割合は、4.8mmol/L 以上 5mmol/L 以下が 12.0%、5mmol/L 超が 6.9%であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.4/1）。

ベースライン時において、45.9%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 16.56（8.77）年、HbA1c の平均値（SD）は 7.68（1.34）%であった。97.4%がベースライン時に糖尿病治療薬が使用されており、インスリン又はインスリンアナログが最も多く（64.1%）、次いでビグアナイド（43.9%）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：65.7%、ACEI：34.2%）及びスタチン（74.3%）であった。

表 2.7.3.2-11 人口統計学的特性（試験 16244：FAS）

	Finerenone N = 2833 (100%)	Placebo N = 2841 (100%)
Sex: Male	1953 (68.9%)	2030 (71.5%)
Female	880 (31.1%)	811 (28.5%)
Race		
White	1777 (62.7%)	1815 (63.9%)
Black or African American	140 (4.9%)	124 (4.4%)
Asian	717 (25.3%)	723 (25.4%)
American Indian or Alaska native	78 (2.8%)	76 (2.7%)
Native Hawaiian or other Pacific islander	11 (0.4%)	7 (0.2%)
Not reported	9 (0.3%)	10 (0.4%)
Multiple	101 (3.6%)	86 (3.0%)
Ethnicity		
Not hispanice or latino	2376 (83.9%)	2397 (84.4%)
Hispanic or latino	447 (15.8%)	431 (15.2%)
Not reported	10 (0.4%)	13 (0.5%)
Region		
Europe	1182 (41.7%)	1176 (41.4%)
North America	467 (16.5%)	477 (16.8%)
Asia	790 (27.9%)	789 (27.8%)

	Finerenone N = 2833 (100%)	Placebo N = 2841 (100%)
Latin America	295 (10.4%)	298 (10.5%)
Others	99 (3.5%)	101 (3.6%)
Age (years)		
n	2833	2841
Mean (SD)	65.44 (8.94)	65.67 (9.16)
Median	66.00	66.00
Q1, Q3	60.00, 72.00	60.00, 72.00
Age group (years) category		
18 - 44 years	49 (1.7%)	65 (2.3%)
45 - 64 years	1156 (40.8%)	1109 (39.0%)
65 - 74 years	1197 (42.3%)	1203 (42.3%)
≥ 75 years	431 (15.2%)	464 (16.3%)
Baseline BMI (kg/m^2)		
n	2821	2836
Mean (SD)	31.13 (6.03)	31.10 (6.00)
Median	30.40	30.30
Q1, Q3	26.80, 34.30	26.90, 34.50
Baseline BMI (kg/m^2) category		
missing	12 (0.4%)	5 (0.2%)
< 20 kg/m^2	22 (0.8%)	28 (1.0%)
≥ 20 - < 25 kg/m^2	348 (12.3%)	348 (12.2%)
≥ 25 - < 30 kg/m^2	950 (33.5%)	966 (34.0%)
≥ 30 - < 35 kg/m^2	866 (30.6%)	846 (29.8%)
≥ 35 kg/m^2	635 (22.4%)	648 (22.8%)
Baseline waist-hip ratio		
n	2821	2827
Mean (SD)	1.00 (0.11)	1.00 (0.12)
Median	0.99	0.99
Q1, Q3	0.94, 1.05	0.94, 1.05
Smoking History		
NEVER	1375 (48.5%)	1371 (48.3%)
FORMER	1044 (36.9%)	1078 (37.9%)
CURRENT	414 (14.6%)	392 (13.8%)
Alcohol Use, missing	0	1 (<0.1%)
ABSTINENT	1733 (61.2%)	1722 (60.6%)
LIGHT	946 (33.4%)	947 (33.3%)
MODERATE	143 (5.0%)	155 (5.5%)
HEAVY	11 (0.4%)	16 (0.6%)

Race “Multiple”: Subjects who reported that they belong to more than one race. Region “Others”: New Zealand, South Africa, Australia

BMI = body mass index, FAS = full analysis set, N = number of subjects, n = number of subjects in category, Q = quartile, SD = standard deviation

Source: PH-39746/Table 14.1.2/1

表 2.7.3.2-12 ベースライン特性（試験 16244：FAS）

	Finerenone N=2833 (100%)	Placebo N=2841 (100%)
Baseline serum potassium (mmol/L)		
n	2832	2840
Arithm.Mean (Arithm.SD)	4.37 (0.46)	4.38 (0.46)
Median	4.40	4.40
Q1, Q3	4.10, 4.70	4.10, 4.70
Baseline serum potassium (mmol/L) category		
Missing	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
≤4.5 mmol/L	1881 (66.4%)	1861 (65.5%)
>4.5 mmol/L	951 (33.6%)	979 (34.5%)
Baseline serum potassium (mmol/L) category		
Missing	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
<4.8 mmol/L	2302 (81.3%)	2295 (80.8%)
≥4.8 to 5.0 mmol/L	333 (11.8%)	349 (12.3%)
>5.0 mmol/L	197 (7.0%)	196 (6.9%)
Baseline systolic blood pressure (mmHg)		
n	2830	2839
Arithm.Mean (Arithm.SD)	138.05 (14.32)	138.01 (14.42)
Median	138.33	138.33
Q1, Q3	128.67, 147.67	128.67, 148.33
Baseline systolic blood pressure (mmHg) category		
missing	3 (0.1%)	2 (<0.1%)
<130 mmHg	788 (27.8%)	778 (27.4%)
≥130 -<160 mmHg	1900 (67.1%)	1922 (67.7%)
≥160 mmHg	142 (5.0%)	139 (4.9%)
Baseline eGFR (mL/min/1.73m^2)		
n	2832	2840
Arithm. Mean (Arithm.SD)	44.36 (12.54)	44.32 (12.57)
Median	43.00	43.00
Q1, Q3	34.55, 52.50	34.70, 52.50
Baseline eGFR (mL/min/1.73m^2) category		
Missing	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
<25 mL/min/1.73m^2	66 (2.3%)	69 (2.4%)
25 - <45 mL/min/1.73m^2	1476 (52.1%)	1505 (53.0%)
45 -<60 mL/min/1.73m^2	972 (34.3%)	928 (32.7%)
≥60 mL/min/1.73m^2	318 (11.2%)	338 (11.9%)
Baseline albuminuria (mg/g) category		
missing	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Normalbuminuria (UACR <30 mg/g)	11 (0.4%)	12 (0.4%)
High albuminuria (≥30 - <300 mg/g)	350 (12.4%)	335 (11.8%)
Very high albuminuria (≥300 mg/g)	2470 (87.2%)	2493 (87.8%)
Baseline UACR (mg/g)		
n	2831	2840
Geom.Mean (Geom.SD)	798.79 (2.65)	814.73 (2.67)
Median	832.72	867.01
Q1, Q3	441.00, 1628.14	453.11, 1644.58
UACR at baseline (below median and above median in the FAS)		
Missing	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
≤851.9 mg/g (median in FAS)	1442 (50.9%)	1394 (49.1%)
>851.9 mg/g (median in FAS)	1389 (49.0%)	1446 (50.9%)
Baseline Hemoglobin A1C (%)		
n	2826	2837
Arithm.Mean (Arithm.SD)	7.66 (1.33)	7.69 (1.36)
Median	7.50	7.50
Q1, Q3	6.70, 8.50	6.70, 8.50

	Finerenone N=2833 (100%)	Placebo N=2841 (100%)
History of CV disease, present[a]	1303 (46.0%)	1302 (45.8%)
Duration of diabetes (in years)		
n	2827	2836
Arithm. Mean (Arithm. SD)	16.58 (8.77)	16.55 (8.77)
Median	16.12	16.15
Q1, Q3	10.16, 21.22	10.14, 21.32
Use of the following at baseline:		
ARB	1879 (66.3%)	1846 (65.0%)
ACEI	950 (33.5%)	992 (34.9%)
Beta-blocker	1462 (51.6%)	1506 (53.0%)
Diuretic	1577 (55.7%)	1637 (57.6%)
Statin	2105 (74.3%)	2110 (74.3%)
Anti-diabetic treatment	2747 (97.0%)	2777 (97.7%)
Insulins and analogues	1843 (65.1%)	1794 (63.1%)
Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors	764 (27.0%)	758 (26.7%)
GLP-1 receptor agonists	189 (6.7%)	205 (7.2%)
SGLT2 inhibitors	124 (4.4%)	135 (4.8%)
Biguanides	1251 (44.2%)	1239 (43.6%)
Sulfonamides	654 (23.1%)	673 (23.7%)
Alpha glucosidase inhibitors	163 (5.8%)	161 (5.7%)
Meglitinides	168 (5.9%)	155 (5.5%)
Thiazolidinediones	124 (4.4%)	105 (3.7%)
Potassium supplement	85 (3.0%)	85 (3.0%)
Potassium lowering agent (including binders)[b]	70 (2.5%)	66 (2.3%)

a The subgroup 'history of CV disease present' includes subjects with coronary artery disease, myocardial infarction, ischemic stroke, peripheral arterial occlusive disease or carotid endarterectomy recorded on the medical history eCRF page (see 表 2.7.3.2-15)

b Potassium lowering agents include polystyrene sulfonates and newer potassium binders.

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin receptor blocker, Arithm = arithmetic, CV = cardiovascular, eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, Geom = geometric, GLP-1 = glucagon-like peptide-1, N = number of subjects, n = number of subjects in category, Q = quartile, SD = standard deviation, SGLT2 = sodium-glucose co-transporter-2, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio
Source: PH-39746/Table 14.1.4/1

日本人集団

日本人集団の FAS における被験者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両投与群で類似していた（表 2.7.3.2-13、表 2.7.3.2-14、5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.2/1 及び 14.1.4/1）。

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。ウエスト・ヒップ比の平均値（SD）は 0.95（0.07）であり、全体集団と比較して小さかった（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（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.4/1）。スクリーニング時とベースライン時の eGFR を比較したとき、全体集団と同様に eGFR の個体内変動のため、多くの被験者がベースライン時にスクリーニング時とは異なる eGFR カテゴリーに移行した。スクリーニング時と比較してベースライン時で

は、25mL/min/1.73m^2 以上 45mL/min/1.73m^2 未満の被験者数が減少したが、45mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 未満及び 60mL/min/1.73m^2 以上の被験者数は増加した（選択基準は eGFR が 25mL/min/1.73m^2 以上の被験者であるが、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、フィネレノン群で 3 例及びプラセボ群で 5 例であった）（表 2.7.3.2-14、5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.5/2）。

ベースライン時の UACR の中央値は 728.42mg/g（Q1～Q3：404.35～1407.55mg/g）であり、全体集団より低い傾向にあった。カテゴリー別では、多くの被験者（87.7%）は顕性アルブミン尿（UACR 300mg/g 以上）を有していた。日本人集団においても eGFR と同様に、UACR では個体内変動が認められたことから、スクリーニング時とベースライン時との間で UACR 部分集団のカテゴリー間で被験者の分布に差が認められた。すなわち、スクリーニング時と比較してベースライン時に、顕性アルブミン尿を有する被験者数は 380 例から 364 例にわずかに減少したが、微量アルブミン尿を有する被験者は 35 例から 51 例に増加した。また、ベースライン時に正常アルブミン尿（UACR 30mg/g 未満）を有していた被験者はいなかった（表 2.7.3.2-14、5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.4/1、14.1.5/3）。

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。血清カリウム値別の被験者の割合は、4.8mmol/L 以上 5mmol/L 以下が 7.5%、5mmol/L 超が 3.6%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が、全体集団と比較して低い傾向にあった。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。

主な糖尿病治療薬の全体集団と日本人集団の使用割合は、DPP-4 阻害薬が 26.8%及び 63.4%、インスリン又はインスリンアナログで 64.1%及び 42.7%、ナトリウム-グルコース共輸送体（SGLT）2 阻害薬が 4.6%及び 8.0%、スルホンアミドが 23.4%及び 31.6%、αグルコシダーゼ阻害薬が 5.7%及び 19.8%、メグリチニドが 5.7%及び 9.4%、チアゾリジンジオンが 4.0%及び 14.5%、グルカゴン様ペプチドー1（GLP-1）受容体作動薬が 6.9%及び 11.6%であった。

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。

表 2.7.3.2-13 人口統計学的特性（試験 16244：日本人集団の FAS）

	Finerenone N = 208 (100%)	Placebo N = 207 (100%)
Sex: Male	158 (76.0%)	164 (79.2%)
Female	50 (24.0%)	43 (20.8%)
Race		
White	0	0
Black or African American	0	0
Asian	208 (100.0%)	207 (100.0%)
American Indian or Alaska native	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0
Not reported	0	0
Multiple	0	0
Ethnicity		
Not hispanic or latino	208 (100.0%)	207 (100.0%)
Hispanic or latino	0	0
Not reported	0	0
Region		
Europe	0	0
North America	0	0
Asia	208 (100.0%)	207 (100.0%)
Latin America	0	0
Others	0	0
Age (years)		
n	208	207
Mean (SD)	65.44 (9.67)	66.13 (9.77)
Median	67.50	67.00
Q1, Q3	58.00, 73.50	60.00, 74.00
Age group (years) category		
18 - 44 years	7 (3.4%)	5 (2.4%)
45 - 64 years	74 (35.6%)	71 (34.3%)
65 - 74 years	93 (44.7%)	86 (41.5%)
≥ 75 years	34 (16.3%)	45 (21.7%)
Baseline BMI (kg/m^2)		
n	208	207
Mean (SD)	26.26 (3.45)	26.13 (4.53)
Median	26.15	25.50
Q1, Q3	23.90, 28.35	23.10, 28.30
Baseline BMI (kg/m^2) category		
missing	0	0
< 20 kg/m^2	4 (1.9%)	6 (2.9%)
≥ 20 - < 25 kg/m^2	80 (38.5%)	83 (40.1%)
≥ 25 - < 30 kg/m^2	94 (45.2%)	89 (43.0%)
≥ 30 - < 35 kg/m^2	26 (12.5%)	22 (10.6%)
≥ 35 kg/m^2	4 (1.9%)	7 (3.4%)
Baseline waist-hip ratio		
n	208	207
Mean (SD)	0.95 (0.07)	0.95 (0.06)
Median	0.95	0.95
Q1, Q3	0.90, 1.00	0.91, 0.99
Smoking History		
NEVER	72 (34.6%)	57 (27.5%)
FORMER	85 (40.9%)	97 (46.9%)
CURRENT	51 (24.5%)	53 (25.6%)
Alcohol Use, missing		
ABSTINENT	94 (45.2%)	100 (48.3%)
LIGHT	92 (44.2%)	79 (38.2%)
MODERATE	21 (10.1%)	24 (11.6%)
HEAVY	1 (0.5%)	4 (1.9%)

Race “Multiple”：Subjects who reported that they belong to more than one race. Region “Others”：New Zealand, South Africa, Australia

BMI = body mass index, FAS = full analysis set, N = number of subjects, n = number of subjects in category, Q = quartile, SD = standard deviation

Source: PH-39746_J add1/Table 14.1.2/1

表 2.7.3.2-14 ベースライン特性（試験 16244：日本人集団の FAS）

	Finerenone N=208 (100%)	Placebo N=207 (100%)
Baseline serum potassium (mmol/L)		
n	208	207
Arithm.Mean (Arithm.SD)	4.32 (0.36)	4.34 (0.36)
Median	4.30	4.30
Q1, Q3	4.10, 4.50	4.00, 4.60
Baseline serum potassium (mmol/L) category		
Missing	0	0
≤4.5 mmol/L	157 (75.5%)	150 (72.5%)
>4.5 mmol/L	51 (24.5%)	57 (27.5%)
Baseline serum potassium (mmol/L) category		
Missing	0	0
<4.8 mmol/L	188 (90.4%)	181 (87.4%)
≥4.8 to 5.0 mmol/L	13 (6.3%)	18 (8.7%)
>5.0 mmol/L	7 (3.4%)	8 (3.9%)
Baseline systolic blood pressure (mmHg)		
n	208	207
Arithm.Mean (Arithm.SD)	134.73 (15.66)	135.52 (15.49)
Median	134.00	135.67
Q1, Q3	124.83, 144.83	126.67, 146.67
Baseline systolic blood pressure (mmHg) category		
missing	0	0
<130 mmHg	83 (39.9%)	65 (31.4%)
≥130 -<160 mmHg	115 (55.3%)	135 (65.2%)
≥160 mmHg	10 (4.8%)	7 (3.4%)
Baseline eGFR (mL/min/1.73m^2)		
n	208	207
Arithm. Mean (Arithm.SD)	43.17 (11.29)	43.34 (11.81)
Median	43.05	41.30
Q1, Q3	33.55, 50.65	33.90, 51.60
Baseline eGFR (mL/min/1.73m^2) category		
Missing	0	0
< 25 mL/min/1.73m^2	3 (1.4%)	5 (2.4%)
25 - <45 mL/min/1.73m^2	106 (51.0%)	116 (56.0%)
45 -< 60 mL/min/1.73m^2	82 (39.4%)	63 (30.4%)
≥ 60 mL/min/1.73m^2	17 (8.2%)	23 (11.1%)
Baseline albuminuria (mg/g) category		
missing	0	0
Normalbuminuria (UACR <30 mg/g)	0	0
High albuminuria (≥30 - < 300 mg/g)	21 (10.1%)	30 (14.5%)
Very high albuminuria (≥300 mg/g)	187 (89.9%)	177 (85.5%)
Baseline UACR (mg/g)		
n	208	207
Geom.Mean (Geom.SD)	757.44 (2.47)	742.98 (2.43)
Median	698.22	784.65
Q1, Q3	395.50, 1419.38	431.24, 1391.00
UACR at baseline (below median and above median in the FAS)		
Missing	0	0
≤851.9 mg/g (median in FAS)	116 (55.8%)	112 (54.1%)
>851.9 mg/g (median in FAS)	92 (44.2%)	95 (45.9%)
Baseline Hemoglobin A1C (%)		
n	208	207
Arithm.Mean (Arithm.SD)	7.37 (1.01)	7.18 (1.02)
Median	7.20	7.00
Q1, Q3	6.70, 7.95	6.50, 7.70
History of CV disease, present [a]	72 (34.6%)	65 (31.4%)
Duration of diabetes (in years)		
n	208	207
Arithm. Mean (Arithm. SD)	16.57 (8.10)	15.56 (9.27)
Median	15.41	14.11
Q1, Q3	10.93, 22.46	8.45, 22.09
Use of the following at baseline:		
ARB	189 (90.9%)	193 (93.2%)
ACEI	19 (9.1%)	14 (6.8%)
Beta-blocker	35 (16.8%)	48 (23.2%)
Diuretic	59 (28.4%)	74 (35.7%)
Statin	140 (67.3%)	127 (61.4%)
Anti-diabetic treatment	204 (98.1%)	201 (97.1%)

	Finerenone N=208 (100%)	Placebo N=207 (100%)
Insulins and analogues	92 (44.2%)	85 (41.1%)
Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors	133 (63.9%)	130 (62.8%)
GLP-1 receptor agonists	23 (11.1%)	25 (12.1%)
SGLT2 inhibitors	17 (8.2%)	16 (7.7%)
Biguanides	75 (36.1%)	73 (35.3%)
Sulfonamides	70 (33.7%)	61 (29.5%)
Alpha glucosidase inhibitors	42 (20.2%)	40 (19.3%)
Meglitinides	15 (7.2%)	24 (11.6%)
Thiazolidinediones	35 (16.8%)	25 (12.1%)
Potassium supplement	0	2 (1.0%)
Potassium lowering agent (including binders) [b]	14 (6.7%)	11 (5.3%)

a The subgroup 'history of CV disease present' includes subjects with coronary artery disease, myocardial infarction, ischemic stroke, peripheral arterial occlusive disease or carotid endarterectomy recorded on the medical history eCRF page (see 表 2.7.3.2-16)

b Potassium lowering agents include polystyrene sulfonates and newer potassium binders.

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin receptor blocker, Arithm = arithmetic, CV = cardiovascular, eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, Geom = geometric, GLP-1 = glucagon-like peptide-1, N = number of subjects, n = number of subjects in category, Q = quartile, SD = standard deviation, SGLT2 = sodium-glucose co-transporter-2, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio

Source: PH-39746_J add1/Table 14.1.4/1

2.7.3.2.2.6.2 病歴及び手術歴

事前に特定された注目すべき病歴を有していた被験者数を表 2.7.3.2-15 に示す。病歴は両投与群で類似していた。すべての被験者が CKD の病歴を有しており、99.9%を超える被験者が 2 型糖尿病の病歴を有していた。ほぼすべての被験者（フィネレノン群 96.6%及びプラセボ群 97.4%）が高血圧の病歴を有していた。最も多く報告されたその他の注目すべき病歴は、糖尿病網膜症（46.3%、47.6%）であり、次いで高脂血症（45.2%、45.1%）であった。

表 2.7.3.2-15 注目すべき病歴を有していた被験者数（試験 16244：FAS）

	Finerenone N = 2833 (100%)	**Placebo N = 2841 (100%)**
Chronic kidney disease [a]	2833 (100.0%)	2841 (100.0%)
Type 2 diabetes mellitus [a]	2832 (>99.9%)	2840 (>99.9%)
Hypertension [b]	2737 (96.6%)	2768 (97.4%)
Diabetic retinopathy [a]	1312 (46.3%)	1351 (47.6%)
Hyperlipidemia [b]	1281 (45.2%)	1280 (45.1%)
Diabetic neuropathy [c]	742 (26.2%)	722 (25.4%)
Peripheral arterial occlusive disease [a]	470 (16.6%)	453 (15.9%)
Coronary artery disease [a]	842 (29.7%)	860 (30.3%)
Myocardial infarction [a]	378 (13.3%)	388 (13.7%)
Ischaemic stroke [a]	329 (11.6%)	360 (12.7%)
Atrial fibrillation and atrial flutter [c]	240 (8.5%)	221 (7.8%)
Cardiac failure [b]	195 (6.9%)	241 (8.5%)
Percutaneous coronary intervention [c]	151 (5.3%)	135 (4.8%)
Coronary artery bypass graft [c]	141 (5.0%)	149 (5.2%)
Periodontal disease [a]	104 (3.7%)	128 (4.5%)
Carotid endarterectomy [a]	33 (1.2%)	38 (1.3%)

a selected MedDRA preferred terms

b Bayer MedDRA Labeling Groupings

c Product-specific Bayer MedDRA queries

FAS = full analysis set, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects

Source: PH-39746/Table 14.1.6/3, 14.1.6/5, 14.1.6/7

日本人集団

日本人集団における事前に特定された注目すべき病歴を有していた被験者数を表 2.7.3.2-16 に示す。日本人集団における病歴は全体集団と同様に両投与群で類似していた。すべての被験者が CKD 及び 2 型糖尿病の病歴を有していた。ほぼすべての被験者（フィネレノン群 100.0%及びプラセボ群 99.5%）が高血圧の病歴を有していた。最も多く報告されたその他の注目すべき病歴は、糖尿病網膜症（66.3%、71.5%）であり、次いで高脂血症（29.8%、31.4%）であった。日本人集団における病歴の傾向は全体集団とおおむね一致していた。

表 2.7.3.2-16 注目すべき病歴を有していた被験者数（試験 16244：日本人集団の FAS）

	Finerenone N = 208 (100%)	Placebo N = 207 (100%)
Chronic kidney disease [a]	208 (100.0%)	207 (100.0%)
Type 2 diabetes mellitus [a]	208 (100.0%)	207 (100.0%)
Hypertension [b]	208 (100.0%)	206 (99.5%)
Diabetic retinopathy [a]	138 (66.3%)	148 (71.5%)
Hyperlipidemia [b]	62 (29.8%)	65 (31.4%)
Diabetic neuropathy [c]	50 (24.0%)	52 (25.1%)
Peripheral arterial occlusive disease [a]	24 (11.5%)	15 (7.2%)
Coronary artery disease [a]	36 (17.3%)	39 (18.8%)
Myocardial infarction [a]	11 (5.3%)	9 (4.3%)
Ischaemic stroke [a]	33 (15.9%)	26 (12.6%)
Atrial fibrillation and atrial flutter [c]	12 (5.8%)	6 (2.9%)
Cardiac failure [b]	8 (3.8%)	12 (5.8%)
Percutaneous coronary intervention [c]	1 (0.5%)	0
Coronary artery bypass graft [c]	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Periodontal disease [a]	26 (12.5%)	39 (18.8%)
Carotid endarterectomy [a]	1 (0.5%)	1 (0.5%)

a selected MedDRA preferred terms

b Bayer MedDRA Labeling Groupings

c Product-specific Bayer MedDRA queries

FAS = full analysis set, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects

Source: PH-39746_J add1/Table 14.1.6/3, 14.1.6/5, 14.1.6/7

2.7.3.2.2.6.3 併用薬

解剖治療化学分類法（ATC）クラス及び ATC サブクラス別の新たな併用薬、すなわち被験者が治験薬の投与を開始した後に開始した薬剤に関する情報は、両投与群で同様（フィネレノン群 90.6%、プラセボ群 90.8%）であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.7/13）。

重要な糖尿病治療薬以外の薬剤を新たに併用した被験者はフィネレノン群で 81.5%、プラセボ群で 82.4%であった。最も多く併用された薬剤は利尿薬（フィネレノン群 42.8%、プラセボ群 45.4%）、次いでカルシウム拮抗薬（35.3%、41.5%）及びループ利尿薬（32.5%、34.8%）であった。その他の重要な糖尿病治療薬以外の新たな薬剤は、スタチン（29.4%、30.3%）、α遮断薬（28.5%、31.0%）及びβ遮断薬（27.1%、30.1%）であった。プラセボ群と比較して、フィネレノン群で降圧療法を開始した被験者は少なかった。プラセボ群（6.5%）と比較してフィネレノン群（10.8%）で多くの被験者が高カリウム血症治療薬を新たに使用し、プラセボ群（8.7%）と比較してフィネレノン群（6.7%）でカリウム補給剤を使用した被験者は少なかった（表 2.7.3.2-17）。

重要な糖尿病治療薬を新たに併用した被験者はフィネレノン群で 63.3%、プラセボ群で 64.8%であった。最も多く併用された薬剤はインスリン又はインスリンアナログ（フィネレノン群 47.1%、プラセボ群 48.7%）であり、次いでビグアナイド（18.2%、17.4%）及び DPP-4 阻害薬（両投与群共に 16.7%）であった。GLP-1 受容体作動薬はフィネレノン群で 9.2%、プラセボ群 9.3%で開始され、SGLT-2 阻害薬はフィネレノン群で 6.6%、プラセボ群 7.6%で開始された（表 2.7.3.2-17）。

表 2.7.3.2-17 重要な新たな併用薬（試験 16244：FAS）

	Finerenone N = 2833 (100%)	Placebo N = 2841 (100%)
Number (%) of subjects with at least one new non-antidiabetic concomitant medication of interest	**2310 (81.5%)**	**2342 (82.4%)**
ACEI	428 (15.1%)	430 (15.1%)
ARB	747 (26.4%)	822 (28.9%)
Beta-blocker	767 (27.1%)	855 (30.1%)
Diuretics	1213 (42.8%)	1290 (45.4%)
Loop diuretics	921 (32.5%)	989 (34.8%)
Thiazide diuretics	296 (10.4%)	324 (11.4%)
Potassium supplements	190 (6.7%)	246 (8.7%)
Potassium lowering agents (including binders)	307 (10.8%)	184 (6.5%)
Alpha blocking agents	806 (28.5%)	881 (31.0%)
Calcium channel blockers	999 (35.3%)	1178 (41.5%)
Centrally acting antihypertensives	197 (7.0%)	254 (8.9%)
Oral anticoagulants	218 (7.7%)	223 (7.8%)
Acetylsalicylic acid and its salts	448 (15.8%)	482 (17.0%)
Statins	833 (29.4%)	862 (30.3%)
Erythropoeitin stimulating agents	177 (6.2%)	210 (7.4%)
NSAIDs (excluding acetylsalicylic acid)	719 (25.4%)	759 (26.7%)
ARNIs	8 (0.3%)	13 (0.5%)
Potassium-sparing diuretics	141 (5.0%)	172 (6.1%)
Platelet aggregation inhibitors (excluding heparin)	670 (23.6%)	693 (24.4%)
Number (%) of subjects with at least one new anti-diabetic medication of interest	**1792 (63.3%)**	**1841 (64.8%)**
Insulins and analogues	1335 (47.1%)	1384 (48.7%)
Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors	472 (16.7%)	474 (16.7%)
GLP-1 receptor agonists	260 (9.2%)	264 (9.3%)
SGLT2 inhibitors	186 (6.6%)	216 (7.6%)
Biguanides	516 (18.2%)	495 (17.4%)
Sulfonylureas	301 (10.6%)	334 (11.8%)
Alpha glucosidase inhibitors	119 (4.2%)	116 (4.1%)
Meglitinides	128 (4.5%)	143 (5.0%)
Thiazolidinediones	80 (2.8%)	82 (2.9%)

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin receptor blocker, ARNIs = angiotensin receptor neprilysin inhibitors, FAS = full analysis set, GLP-1 = glucagon-like peptide-1, N = number of subjects, NSAIDs =non-steroidal anti-inflammatory drugs, SGLT2 = sodium-glucose co-transporter-2
Source: PH-39746/Table 14.1.7/15, 14.1.7/17

ACEI、ARB、利尿薬及び高カリウム血症治療薬について、ベースラインとベースライン後の任意の時点での変化は 5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.7/31 を参照のこと。高カリウム血症治療薬をベースライン時に使用しておらず、ベースライン後に使用した割合は、プラセボ群（5.6%）と比較してフィネレノン群（9.9%）で高かったことを除き、併用薬の使用状況は両投与群でおおむね類似していた。

日本人集団

日本人集団における ATC クラス及び ATC サブクラス別の新たな併用薬、すなわち被験者が治験薬の投与を開始した後に開始した薬剤に関する情報は、全体集団と同様に両投与群で同程度（フィネレノン群 100.0%、プラセボ群 97.1%）であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.7/13）。

日本人集団における重要な糖尿病治療薬以外の薬剤を新たに併用した被験者はフィネレノン群で 95.2%、プラセボ群で 92.3%であった。最も多く併用された薬剤はアセチルサリチル酸を除く非ステロイド性抗炎症薬（フィネレノン群 64.4%、プラセボ群 70.0%）、次いでカルシウム拮抗薬（45.7%、44.4%）であった。その他の重要な糖尿病治療薬以外の新たな薬剤は、スタチン（27.9%、25.6%）、α遮断薬（32.2%、31.4%）、β遮断薬（15.4%、15.0%）であった。プラセボ群（13.5%）と比較してフィネレノン群（18.8%）で多くの被験者が高カリウム血症治療薬を新たに使用し、プラセボ群（4.3%）と比較してフィネレノン群（2.9%）でカリウム補給剤を使用した被験者は少なかった（表 2.7.3.2-18）。

日本人集団における重要な糖尿病治療薬を新たに併用した被験者はフィネレノン群で 83.7%、プラセボ群で 72.5%であった。最も多く併用された薬剤はインスリン又はインスリンアナログ（フィネレノン群 47.6%、プラセボ群 42.0%）であり、次いで DPP-4 阻害薬（34.6%、30.4%）及びビグアナイド（24.5%、22.7%）であった（表 2.7.3.2-18）。重要な糖尿病治療薬を新たに併用した全体集団と日本人集団の被験者の割合は、DPP-4 阻害薬が 16.7%及び 32.5%、ビグアナイドが 17.8%及び 23.6%、SGLT2 阻害薬が 7.1%及び 21.0%、スルホンアミドが 11.2%及び 20.2%、αグルコシダーゼ阻害薬が 4.1%及び 16.4%、メグリチニドが 4.8%及び 11.6%、GLP-1 受容体作動薬が 9.2%及び 11.1%、チアゾリジンジオンが 2.9%及び 7.7%であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.7/17）。

表 2.7.3.2-18 重要な新たな併用薬（試験 16244：日本人集団の FAS）

	Finerenone N = 208 (100%)	Placebo N = 207 (100%)
Number (%) of subjects with at least one new non-antidiabetic concomitant medication of interest	198 (95.2%)	191 (92.3%)
ACEI	6 (2.9%)	9 (4.3%)
ARB	77 (37.0%)	86 (41.5%)
Beta-blocker	32 (15.4%)	31 (15.0%)
Diuretics	62 (29.8%)	79 (38.2%)
Loop diuretics	42 (20.2%)	42 (20.3%)
Thiazide diuretics	15 (7.2%)	25 (12.1%)
Potassium supplements	6 (2.9%)	9 (4.3%)
Potassium lowering agents (including binders)	39 (18.8%)	28 (13.5%)
Alpha blocking agents	67 (32.2%)	65 (31.4%)
Calcium channel blockers	95 (45.7%)	92 (44.4%)
Centrally acting antihypertensives	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Oral anticoagulants	15 (7.2%)	12 (5.8%)
Acetylsalicylic acid and its salts	19 (9.1%)	22 (10.6%)
Statins	58 (27.9%)	53 (25.6%)
Erythropoeitin stimulating agents	26 (12.5%)	29 (14.0%)
NSAIDs (excluding acetylsalicylic acid)	134 (64.4%)	145 (70.0%)
ARNIs	0	0
Potassium-sparing diuretics	5 (2.4%)	4 (1.9%)
Platelet aggregation inhibitors (excluding heparin)	44 (21.2%)	45 (21.7%)
Number (%) of subjects with at least one new anti-diabetic medication of interest	174 (83.7%)	150 (72.5%)
Insulins and analogues	99 (47.6%)	87 (42.0%)
Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors	72 (34.6%)	63 (30.4%)
GLP-1 receptor agonists	23 (11.1%)	23 (11.1%)
SGLT2 inhibitors	41 (19.7%)	46 (22.2%)
Biguanides	51 (24.5%)	47 (22.7%)
Sulfonylureas	49 (23.6%)	35 (16.9%)
Alpha glucosidase inhibitors	34 (16.3%)	34 (16.4%)
Meglitinides	21 (10.1%)	27 (13.0%)
Thiazolidinediones	17 (8.2%)	15 (7.2%)

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin receptor blocker, ARNIs = angiotensin receptor neprilysin inhibitors, FAS = full analysis set, GLP-1 = glucagon-like peptide-1, N = number of subjects, NSAIDs =non-steroidal anti-inflammatory drugs, SGLT2 = sodium-glucose co-transporter-2
Source: PH-39746_J add1/Table 14.1.7/15, 14.1.7/17

日本人集団における ACEI、ARB、利尿薬及び高カリウム血症治療薬について、ベースラインとベースライン後の任意の時点での変化は 5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.7/31 を参照のこと。併用薬の使用状況は両投与群でおおむね類似していた（表 2.7.3.2-18）。

2.7.3.2.2.7 有効性の結果

本項では、主に FAS における有効性の結果を示す。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 FAS における On-treatment 解析及び PPS 解析は、補足的な解析として簡潔に記載した。

エンドポイントのイベント発現までの期間の解析は、無作為割付けから EOS 来院までに記録され、判定されたアウトカムイベントに基づいている（詳細については、2.7.3.2.2.1.2 及び 2.7.3.2.2.3 を参照のこと）。

統計学的仮説検定の結果は 2.7.3.2.2.7.1 に示す。

有効性主要評価項目の結果については 2.7.3.2.2.7.2 を参照のこと。有効性の各副次評価項目の結果については 2.7.3.2.2.7.3 を参照のこと。

2.7.3.2.2.7.1　有効性の主要及び副次評価項目の統計学的仮説検定の要約

有効性の主要及び副次評価項目は、重み付き Bonferroni-Holm 法と逐次的検定の組合せにより検討した（検定方法の詳細については 5.3.5.1.6 PH-39746/Section 7.6.4.1 を参照のこと）。

本試験は、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評価項目である主な心血管複合エンドポイントのいずれにおいても臨床的に意味のある、統計学的に有意な差が認められ（表 2.7.3.2-19）、試験の主要目的を達成した。

主要腎複合エンドポイントは、HR が 0.825、p 値が 0.0014 で統計学的に有意な差が認められ、事前に規定した本検定に適用される有意水準である 0.03282695 を下回った。（表 2.7.3.2-19）。

事前に規定された検定手順に従い、この結果から主な副次評価項目の Log-rank 検定の本検定に適用される有意水準は 0.04967388 となった。主な副次評価項目は HR が 0.860、p 値が 0.0339 であり、この閾値を下回り、事前に規定された有意水準も満たした（表 2.7.3.2-19）。

表 2.7.3.2-19 有効性の主要及び副次評価項目における治療効果の推定及び判定（試験 16244：FAS）

	Comparison of Finerenone vs placebo			Pre-specified local significance level[a]	Statistical significance achieved
	Treatment effect		p-value		
Primary efficacy endpoint:					
Renal composite endpoint of onset of kidney failure, sustained decrease of eGFR ≥40% from baseline over at least 4 weeks, or renal death	HR (95% CI)	0.825 (0.732; 0.928)	0.0014	0.03282695	Yes
Key secondary efficacy endpoint:					
CV composite endpoint of CV death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or hospitalization for heart failure	HR (95% CI)	0.860 (0.747; 0.989)	0.0339	0.04967388	Yes
Other secondary efficacy endpoints					
All-cause mortality	HR (95% CI)	0.895 (0.746; 1.075)	0.2348	0.04967388	No
All-cause hospitalization	HR (95% CI)	0.946 (0.876; 1.022)	0.1623	Not applicable	-
Change in UACR from baseline to Month 4	Ratio of LS means (95% CI)	0.688 (0.662 , 0.715)	<0.0001	Not applicable	-
Secondary renal composite endpoint of onset of kidney failure, sustained decrease of eGFR ≥57% from baseline over at least 4 weeks, or renal death	HR (95% CI)	0.763 (0.648; 0.900)	0.0012	Not applicable	-

p-value: For the endpoint “Change in UACR from baseline to Month 4”, the p-value from ANCOVA F-test is presented. For all other endpoints, the two-sided p-value from logrank test is presented.

a The primary renal composite endpoint achieved statistical significance at a two-sided logrank p value ≤0.03282695, the secondary CV endpoint was tested at the two-sided 0.04967388 level.

ANCOVA = analysis of covariance, CI = confidence interval, CV = cardiovascular, eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, HR = hazard ratio, LS means = least squares means, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio

Source: PH-39746/Table 14.2.1/7, 14.2.2.1/7, 14.2.2.2/6, 14.2.2.3/7, 14.2.2.4/2, 14.2.2.5/7

有効性主要評価項目及び副次評価項目の主な心血管複合エンドポイントに続いて、すべての原因による死亡から開始し、すべての副次評価項目について逐次検定を実施した。すべての原因による死亡においては、フィネレノンの治療効果の肯定的な傾向がみられたが、統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.3.2-19）。

したがって、残りの副次評価項目であるすべての原因による入院、ベースラインから第 4 ヵ月までの UACR の変化及び副次腎複合エンドポイントは正式には検定されず、探索的な方法で評価した。

日本人集団

日本人集団においてはすべての主要及び副次評価項目は正式には検定されず、探索的な方法で評価した。

表 2.7.3.2-20 有効性の主要及び副次評価項目における治療効果の推定及び判定（試験 16244：日本人集団の FAS）

	Comparison of Finerenone vs placebo	
	Treatment effect	
Primary efficacy endpoint:		
Renal composite endpoint of onset of kidney failure, sustained decrease of eGFR ≥40% from baseline over at least 4 weeks, or renal death	HR (95% CI)	0.911 (0.596; 1.392)
Key secondary efficacy endpoint:		
CV composite endpoint of CV death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or hospitalization for heart failure	HR (95% CI)	1.116 (0.531; 2.347)
Other secondary efficacy endpoints		
All-cause mortality	HR (95% CI)	0.298 (0.109; 0.814)
All-cause hospitalization	HR (95% CI)	0.664 (0.490; 0.900)
Change in UACR from baseline to Month 4	Ratio of LS-means (95% CI)	0.683 (0.608 , 0.768)
Secondary renal composite endpoint of onset of kidney failure, sustained decrease of eGFR ≥57% from baseline over at least 4 weeks, or renal death	HR (95% CI)	0.982 (0.550; 1.750)

CI = confidence interval, CV = cardiovascular, eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, HR = hazard ratio, LS means = least squares means, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio

Source: PH-39746_J add1/Table 14.2.1/7, 14.2.2.1/8, 14.2.2.2/6, 14.2.2.3/7, 14.2.2.4/2, 14.2.2.5/7

2.7.3.2.2.7.2 有効性主要評価項目：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）

フィネレノン群のプラセボ群に対する HR[i)] は 0.825（両側 95%CI：0.732～0.928、Log-rank 検定の p 値：0.0014）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（表 2.7.3.2-21）、統計学的に有意な差が認められた（2.7.3.2.2.7.1）。

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、フィネレノン群 504／2,833 例（17.8%）、プラセボ群 600／2,841例（21.1%）に認められた（表 2.7.3.2-21）。腎複合エンドポイントの発現率（100 患者年あたり）は、フィネレノン群では 7.59 であり、プラセボ群の 9.08 と比較して低かった。

i）小数点以下 4 桁まで表示すると HR は 0.8246 であった。

表 2.7.3.2-21 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）

	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 a 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	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%)	-	-	-	-

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

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

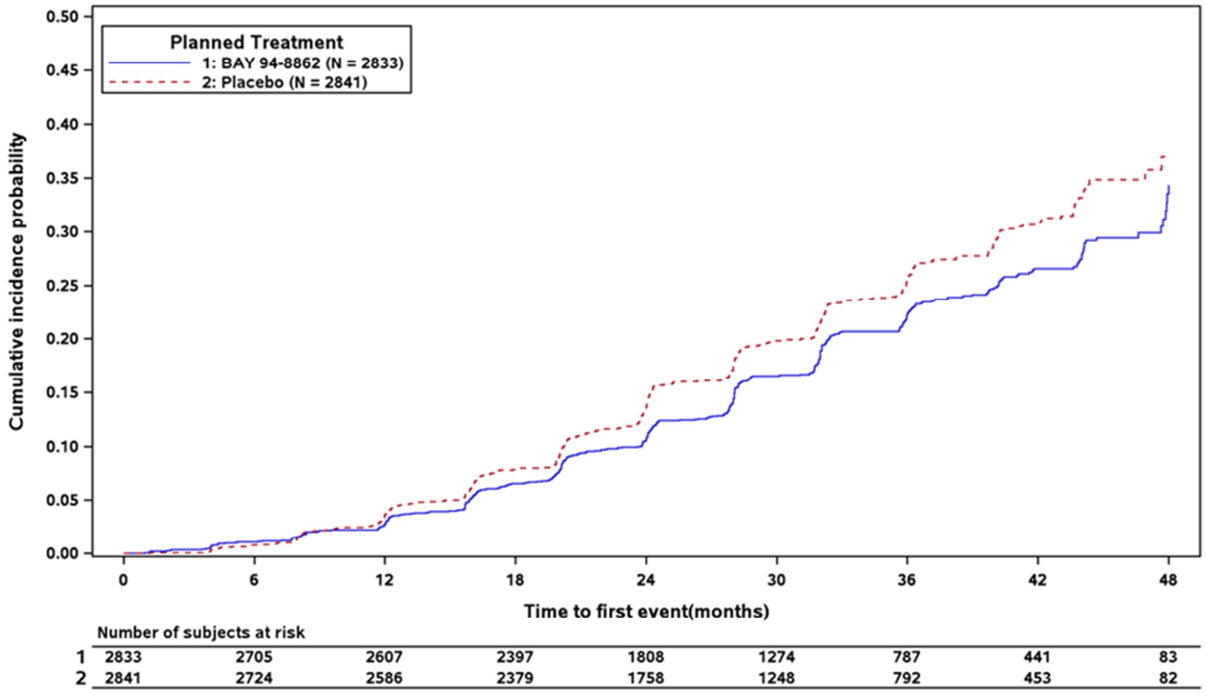
Source: PH-39746/Table 14.2.1/1, 14.2.1/7, 14.2.3.1/18～21

両投与群の Kaplan-Meier 曲線は第 12 ヵ月まで類似していたが、その後経時的に一貫して乖離しており（図 2.7.3.2-5）、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。両投与群の段階的な経過は、eGFR の測定を 4 ヵ月ごとの来院時に実施していたことが影響していると考えられた。

いずれの投与群においても無作為割付け後の最初の 1 年間に発生したイベント数は比較的少なく、第 12 ヵ月の累積発現率はフィネレノン群で 2.8%、プラセボ群で 3.7%であった（表 2.7.3.2-22）。

主要腎複合エンドポイントの Kaplan-Meier 法による累積発現率に基づく絶対リスク減少率は、プラセボ群と比較してフィネレノン群では第 24 ヵ月で 2.9%、第 36 ヵ月で 3.4%であり、それぞれ 34 例及び 29 例の 1 件の主要評価項目イベントを予防する治療必要数（NNT）に相当した（表 2.7.3.2-22）。第 48 ヵ月ではリスクを有する被験者数が少なかったため（フィネレノン群 83 例、プラセボ群 82 例）、臨床的に意味のある解釈はできなかった（図 2.7.3.2-5）。

図 2.7.3.2-5　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）



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/Figure 14.2.1/1

表 2.7.3.2-22　主要腎複合エンドポイントにおける Kaplan-Meier 法による時点別累積発現率、リスク差及び NNT（試験 16244：FAS）

By time point	Cumulative incidence probability [95% CI]		Risk difference [95% CI]	NNT [a]
	Finerenone	Placebo	Finerenone minus Placebo	(95% CI)
At Month 12	0.028 [0.022;0.034]	0.037 [0.030;0.044]	-0.009 [-0.018;0.000]	111
At Month 18	0.065 [0.056;0.075]	0.078 [0.068;0.088]	-0.013 [-0.027;0.001]	77
At Month 24	0.108 [0.096;0.120]	0.137 [0.123;0.151]	-0.029 [-0.047;-0.011]	34 [21;91]
At Month 30	0.165 [0.149;0.181]	0.198 [0.181;0.215]	-0.033 [-0.056;-0.010]	30 [17;100]
At Month 36	0.223 [0.204;0.243]	0.258 [0.237;0.278]	-0.034 [-0.062;-0.006]	29 [16;166]
At Month 42	0.266 [0.242;0.289]	0.308 [0.285;0.332]	-0.043 [-0.076;-0.009]	23 [13;107]

NNT = 1/(difference of Kaplan-Meier estimates), rounded to integer.

a　Confidence intervals for NNT are only calculated if the confidence interval for the difference of Kaplan-Meier estimates does not encompass zero.

CI = confidence interval, eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, NNT = number needed to treat, renal composite endpoint = kidney failure, sustained decrease of eGFR ≥40% from baseline over at least 4 weeks, or renal death

Source: PH-39746/Table 14.2.1/3

フィネレノンの治療効果は、事前に規定された部分集団間でおおむね一貫していた（2.7.3.2.2.7.5）。

補足的解析より、有効性主要評価項目である腎複合エンドポイントの結果の頑健性が示された（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 9.2.1.2）。

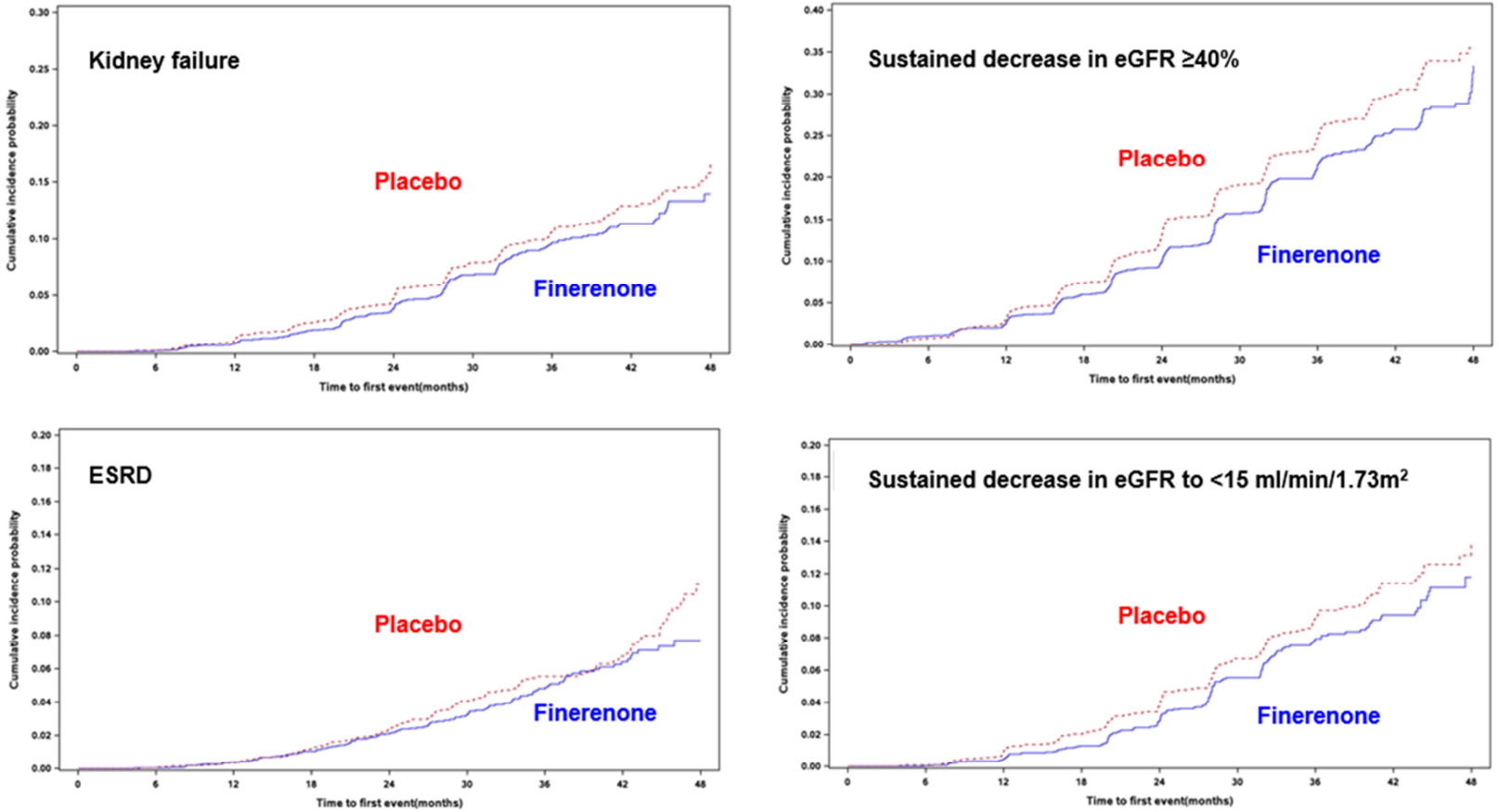
Tipping point 解析によって欠測値の潜在的な影響を検討した。主要腎複合エンドポイントの追跡調査を完了した割合は試験を完了した割合よりも低かった（フィネレノン群 83.9%、プラセボ群 85.7%）が、主な要因は 4 ヵ月ごとの来院時の中央測定による主要評価項目の打ち切り規則によるものであった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.2.1/13）。実際の追跡期間及び予定の追跡期間の比率は、フィネレノン群 93.9%、プラセボ群 94.3%であった（事後解析、5.3.5.1.6 PH-41745/Table 1.2.1/1）。追跡期間は、すべての追跡を実施した被験者だけでなく、EOS 通知日までのすべての被験者から入手可能な情報を考慮した。Tipping point 解析により、結果の頑健性が示された（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 9.2.1.2、Table 14.2.1/14、Figure 14.2.1/6）。

治験薬の最終投与後 30 日以上経過してから発現したイベントを除く On-treatment 解析では、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）であり、主要解析と比較して FAS において、フィネレノンのより強い治療効果が示された（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.2.1/9、14.2.5/7）。

主要腎複合エンドポイントの構成要素

腎複合エンドポイントの結果と共に、構成要素及び副構成要素の結果を表 2.7.3.2-21 に示す。「腎臓死」は各投与群の 2 例（0.1%未満）に認められたが、被験者数が少なく意味のある統計解析が実施できなかったため、HR 及び p 値は算出されなかった。「腎不全の発症」の HR は 0.869、「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 0.815 であり、腎複合エンドポイントの HR と一貫していた。また、「腎不全の発症」の副構成要素（ESRD、eGFR の 15mL/min/1.73m²未満の持続的な低下）においても一貫した傾向が認められた（図 2.7.3.2-6）。

図 2.7.3.2-6　主要腎複合エンドポイントの構成要素（腎不全の発症、ESRD、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、eGFR の 15mL/min/1.73m²未満への持続的な低下）の最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 16244：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-39746/Figure 14.2.3.1/1～3, 14.2.3.1/5

日本人集団

日本人集団における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 2.7.3.2-23）。

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、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（表 2.7.3.2-23）。腎複合エンドポイントの発現率（100 患者年あたり）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。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。

表 2.7.3.2-23　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	Placebo N = 207	Finerenone	Placebo	HR
	n (%)		n/100 p-yrs (95% CI)		(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	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

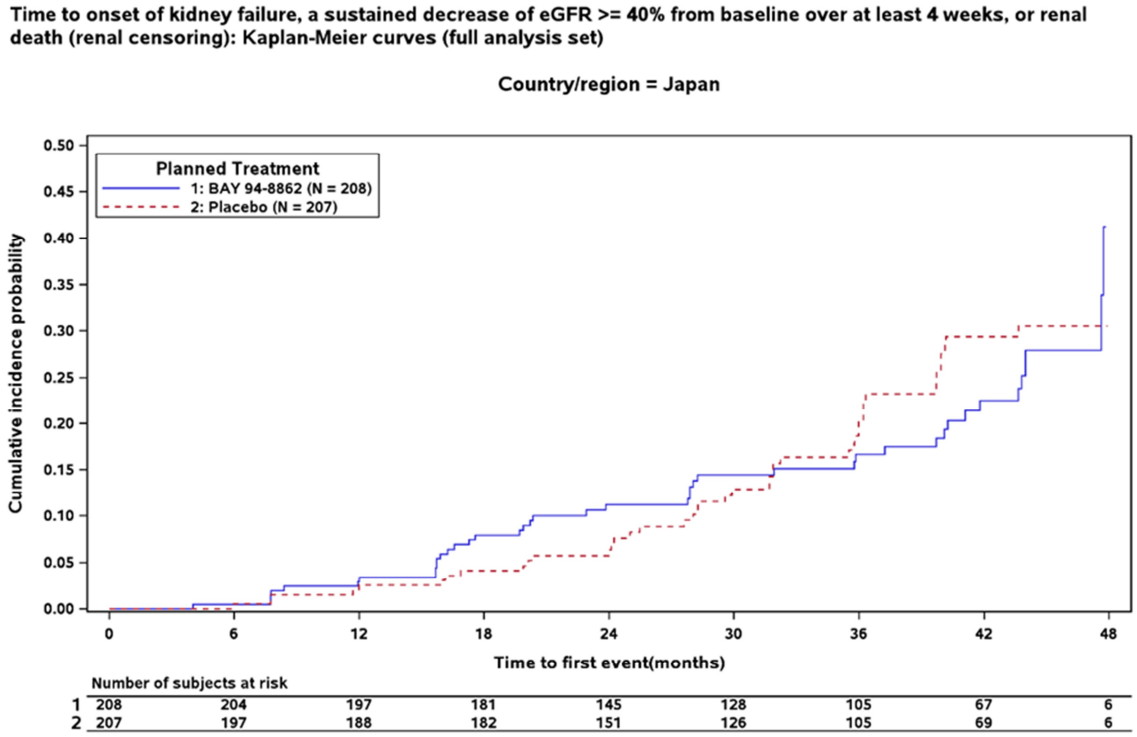
Source: PH-39746_J add1/Table 14.2.1/1, 14.2.1/7, 14.2.3.1/18～21

両投与群の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-7 に示す。

いずれの投与群においても無作為割付け後の最初の 1 年間に発生したイベント数は比較的少なく、第 12 ヵ月の累積発現率はフィネレノン群で 3.4%、プラセボ群で 2.6%であった（表 2.7.3.2-24）。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。

主要腎複合エンドポイントの Kaplan-Meier 法による累積発現率に基づく絶対リスク減少率は、プラセボ群と比較してフィネレノン群では第 36 ヵ月で 3.5%、第 42 ヵ月で 6.8%であり、それぞれ 29 例及び 15 例の 1 件の主要評価項目イベントを予防する NNT に相当した（表 2.7.3.2-24）。第 48 ヵ月ではリスクを有する被験者数が少なかったため（両投与群共に 6 例）、臨床的に意味のある解釈はできなかった（図 2.7.3.2-7）。

図 2.7.3.2-7　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

表 2.7.3.2-24 主要腎複合エンドポイントにおける Kaplan-Meier 法による時点別累積発現率、リスク差及び NNT（試験 16244：日本人集団の FAS）

By time point	Cumulative incidence probability [95% CI]		Risk difference [95% CI]	NNT [a]
	Finerenone	Placebo	Finerenone minus Placebo	(95% CI)
At Month 12	0.034 [0.009;0.059]	0.026 [0.003;0.048]	0.009 [-0.025;0.042]	-116
At Month 18	0.079 [0.042;0.117]	0.041 [0.013;0.069]	0.038 [-0.009;0.085]	-26
At Month 24	0.112 [0.068;0.157]	0.064 [0.029;0.099]	0.049 [-0.008;0.105]	-21
At Month 30	0.144 [0.094;0.195]	0.129 [0.078;0.180]	0.015 [-0.057;0.087]	-65
At Month 36	0.167 [0.111;0.222]	0.202 [0.138;0.265]	-0.035 [-0.119;0.049]	29
At Month 42	0.225 [0.157;0.294]	0.293 [0.217;0.369]	-0.068 [-0.171;0.035]	15

NNT = 1/(difference of Kaplan-Meier estimates), rounded to integer.

a Confidence intervals for NNT are only calculated if the confidence interval for the difference of Kaplan-Meier estimates does not encompass zero.

CI = confidence interval, eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, NNT = number needed to treat, renal composite endpoint = kidney failure, sustained decrease of eGFR ≥40% from baseline over at least 4 weeks, or renal death

Source: PH-39746_J add1/Table 14.2.1/3

日本人集団において補足的解析より、有効性主要評価項目である腎複合エンドポイントの結果の頑健性が示された。

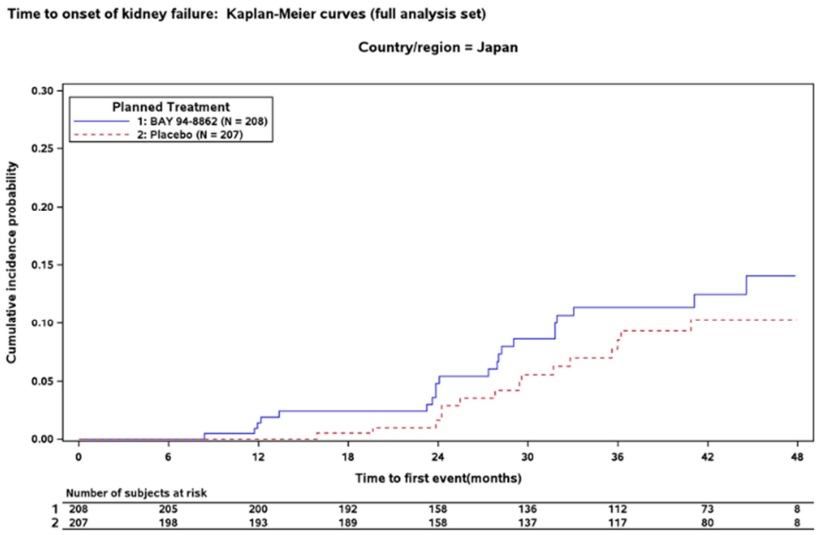
主要腎複合エンドポイントの追跡調査を完了した割合は試験を完了した割合よりも低かった（フィネレノン群 90.4%、プラセボ群 91.8%）が、主な要因は全体集団と同様に 4 ヵ月ごとの来院時の中央測定による主要評価項目の打ち切り規則によるものであった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.1/12）。

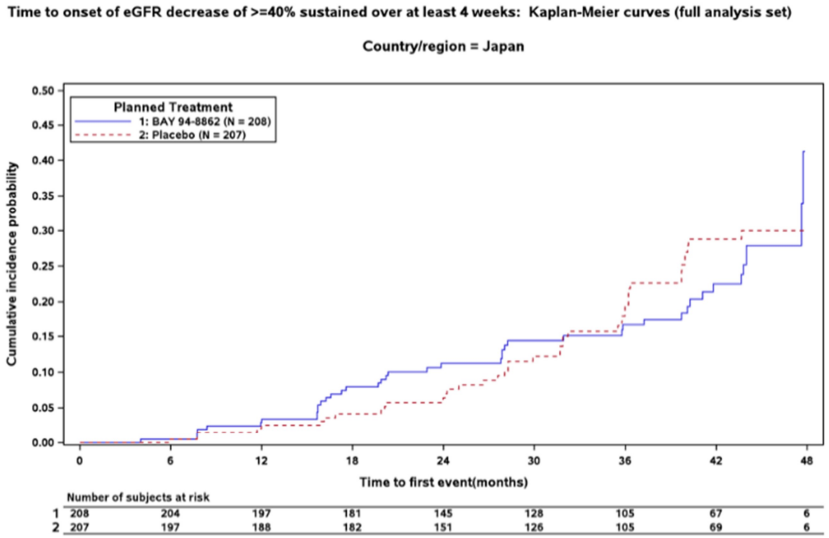
治験薬の最終投与後 30 日以上経過してから発現したイベントを除く On-treatment 解析では、FAS における HR は 0.907（両側 95%CI：0.565～1.458）、PPS における HR は 0.806（0.486～1.336）であり、全体集団と同様の傾向だった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.1/9、14.2.5/7）。

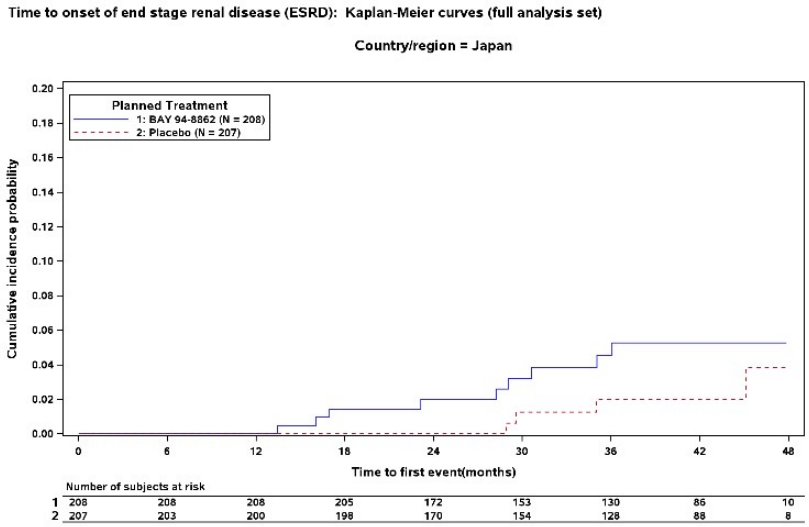
主要腎複合エンドポイントの構成要素

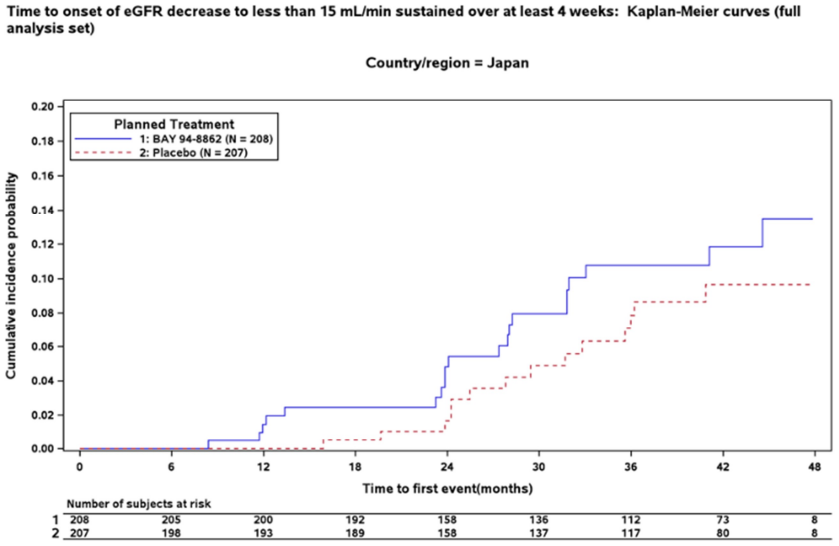
腎複合エンドポイントの結果と共に、日本人集団における構成要素及び副構成要素の結果を表 2.7.3.2-23 に示す。日本人集団において「腎臓死」は認められなかった。「4 週間以上持続するベースライン値から 40%以上の持続的な eGFR 低下」の HR は 0.933 であり、腎複合エンドポイントと同様に HR は 1 を下回っていた。「腎不全の発症」における HR は 1.349 であり、1 を超えたものの、信頼区間は広かった。

図 2.7.3.2-8　主要腎複合エンドポイントの構成要素（腎不全の発症、ESRD、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、eGFR の 15mL/min/1.73m²未満への持続的な低下）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）









Note that the y-axis differs per endpoint

eGFR = estimated glomerular filtration rate, ESRD = end-stage renal disease, FAS = full analysis set, N = number of subjects

Source: PH-39746_J add1/Figure 14.2.3.1/1～3, 14.2.3.1/5