2.7.3.2.2.7.3 有効性副次評価項目

2.7.3.2.2.7.3.1 主な副次評価項目：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）

主な有効性副次評価項目は、心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中又は心不全による入院の複合エンドポイントとした。プラセボ群と比較したときのフィネレノン群の HR は 0.860（両側 95%CI：0.747～0.989、Log-rank 検定の p 値：0.0339）であり、主な心血管複合エンドポイントのリスクが低減した（表 2.7.3.2-25）。主な心血管複合エンドポイントの HR は 0.860 であり、統計学的に有意な差が認められた（2.7.3.2.2.7.1）。

主な心血管複合エンドポイントは、フィネレノン群 367 例（13.0%）、プラセボ群 420 例（14.8%）に認められた（表 2.7.3.2-25）。主な心血管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 5.11 であり、プラセボ群の 5.92 と比較して低かった。

表 2.7.3.2-25 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）

	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
CV composite	**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

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.

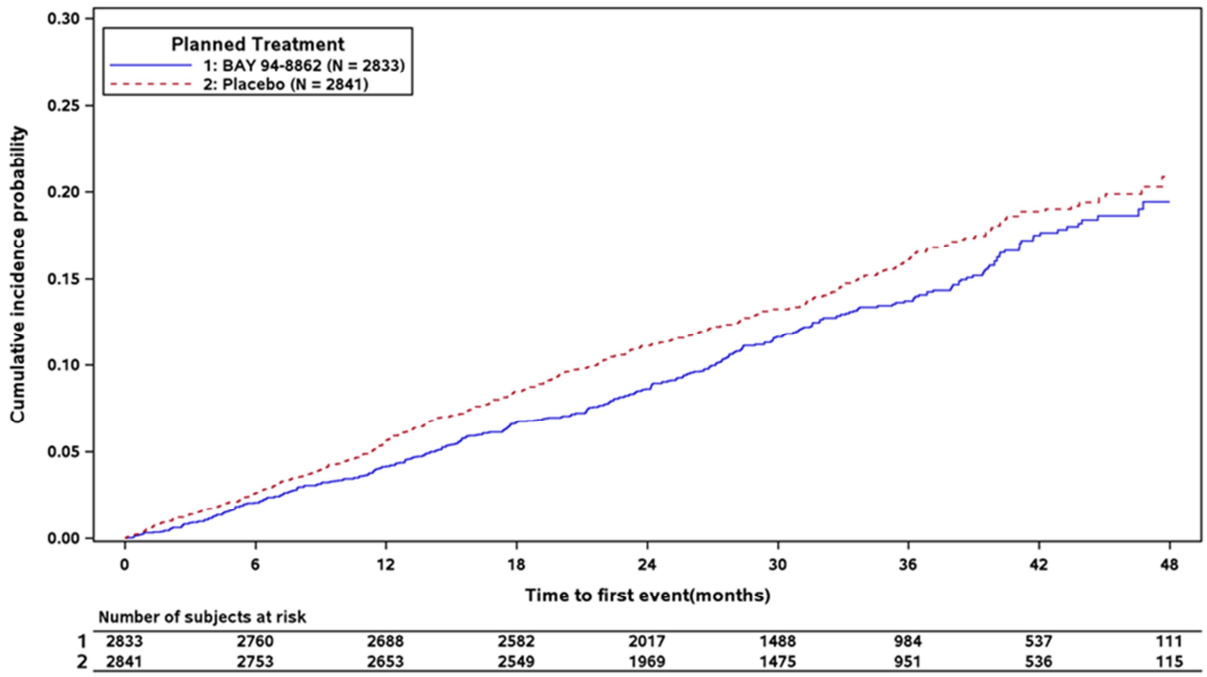
p-value: two-sided p-value from logrank test, stratified

CI = confidence interval, CV = cardiovascular, CV composite endpoint = CV death, non-fatal 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/Table 14.2.2.1/1, 14.2.2.1/7, 14.2.3.1/23, 14.2.3.1/26～28

両投与群の Kaplan-Meier 曲線は、第 1 ヵ月で分岐し、第 24 ヵ月まで経時的に一貫して乖離していた。その後フィネレノン群の累積発現率はプラセボ群を一貫して下回っていた（図 2.7.3.2-9）。主な心血管複合エンドポイントの Kaplan-Meier 法による累積発現率に基づいた絶対リスク減少率は、第 24 ヵ月で 2.5%、第 36 ヵ月で 2.4%であり、それぞれ 40 例及び 42 例の 1 件の主な心血管エンドポイントを予防する NNT に相当した（表 2.7.3.2-26）。

図 2.7.3.2-9　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）



CV = cardiovascular, CV composite endpoint = CV death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or hospitalization for heart failure, FAS = full analysis set, N = number of subjects

Source: PH-39746/Figure 14.2.2.1/1

表 2.7.3.2-26　主な心血管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	0.042 [0.034;0.049]	0.056 [0.048;0.065]	-0.014 [-0.026;-0.003]	69 [38;319]
At Month 18	0.067 [0.058;0.077]	0.085 [0.075;0.095]	-0.018 [-0.031;-0.004]	57 [31;271]
At Month 24	0.086 [0.076;0.097]	0.111 [0.099;0.123]	-0.025 [-0.041;-0.009]	40 [24;113]
At Month 30	0.117 [0.104;0.130]	0.132 [0.119;0.145]	-0.015 [-0.034;0.003]	65
At Month 36	0.137 [0.123;0.152]	0.161 [0.146;0.176]	-0.024 [-0.045;-0.003]	42 [22;397]
At Month 42	0.175 [0.157;0.194]	0.189 [0.170;0.207]	-0.013 [-0.040;0.013]	75

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, CV = cardiovascular, CV composite endpoint = CV death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or hospitalization for heart failure, FAS = full analysis set, NNT = number needed to treat

Source: PH-39746/Table 14.2.2.1/3

主な心血管複合エンドポイントにおいて、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）。

補足的解析に基づき、主な心血管複合エンドポイントにおける結果の頑健性を示すことができた（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 9.2.1.3.1）。

Tipping point 解析によって欠測値の潜在的な影響を検討した。主な心血管複合エンドポイントにおける追跡調査は、ほぼすべての被験者（フィネレノン群 97.5%、プラセボ群 97.6%）で完了した（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.2.2.1/13）。実際の追跡期間及び予定の追跡期間の比率は、フィネレノン群で 99.5%、プラセボ群で 99.4%であった（事後解析、5.3.5.1.6 PH-41745/Table 1.2.1/3）。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 9.2.1.3.1、Table 14.2.2.1/14、Figure 14.2.2.1/6）。

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 0.781（両側 95%CI：0.664～0.918）、PPS における HR は 0.819（0.686～0.978）であり、FAS における主要解析よりも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 14.2.2.1/9、14.2.6.1/7）。

主な心血管複合エンドポイントの構成要素

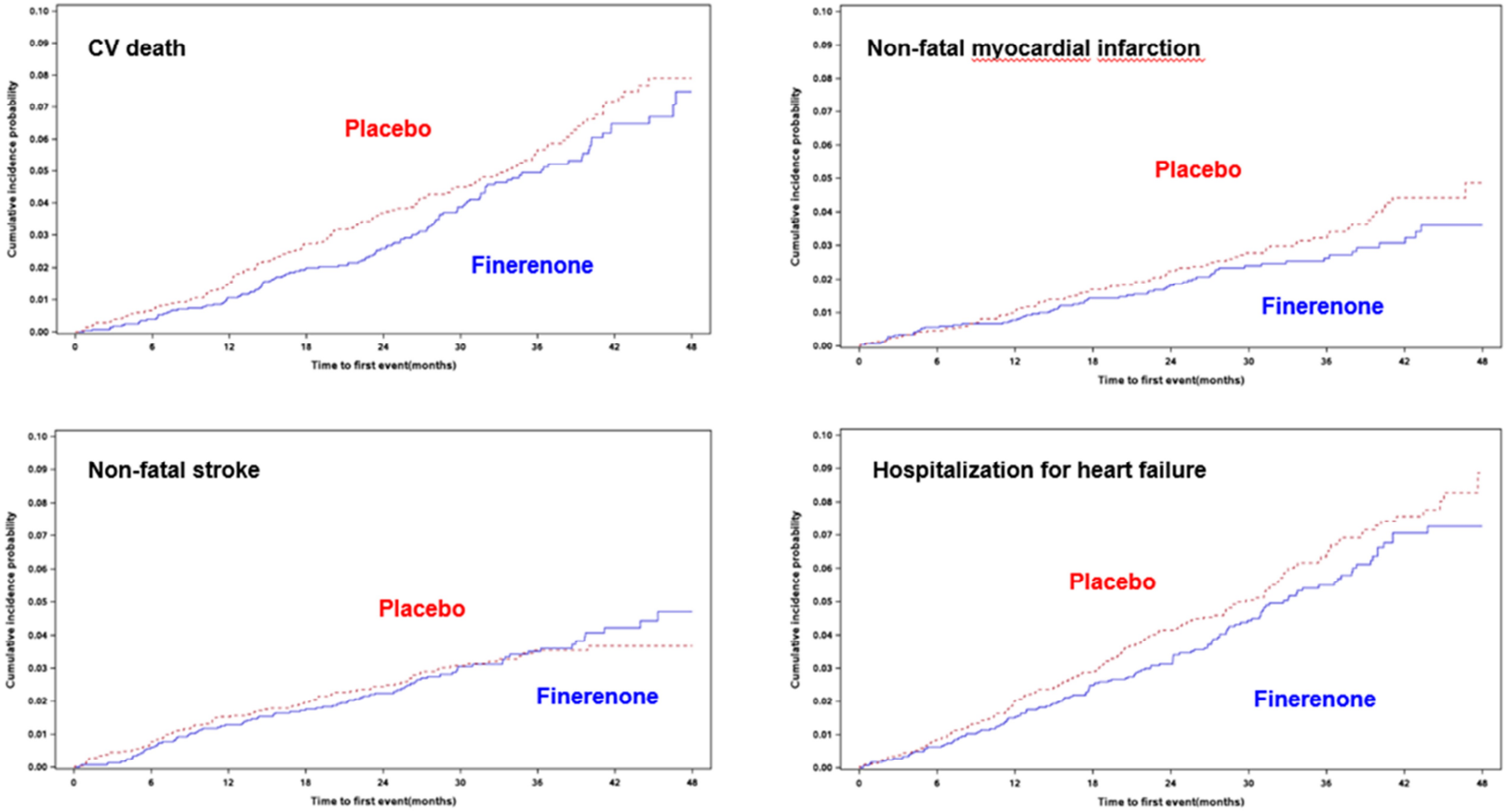
主な心血管複合エンドポイントの結果と共に構成要素の結果を表 2.7.3.2-25 に示す。

構成要素である「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 であり、主な心血管複合エンドポイントの結果（0.860）と同様にリスクが低減した（図 2.7.3.2-10）。

「非致死的脳卒中」の発現例数及び 100 患者年あたりの発現率は両投与群で同様に低かった〔フィネレノン群：90 例（3.2%）、1.21、プラセボ群：87 例（3.1%）、1.18〕（表 2.7.3.2-25）。Kaplan-Meier 曲線は、無作為割付け後から早期に乖離し、第 30 ヵ月までフィネレノン群に有利な傾向を示したが、その後、プラセボ群で累積発現率が横ばいになり、曲線が交差した（図 2.7.3.2-10）。脳卒中の種類別では、非致死的虚血性脳卒中（フィネレノン群 3.0%、プラセボ群 2.7%）又は非致死的出血性脳卒中（0.2%、0.3%）が両投与群で同程度であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.2.2.1/1）。また、FAS における On-treatment 解析及び PPS 解析においても、「非致死的脳卒中」に対するフィネレノンの治療効果は明らかではなかった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.2.2.1/8、14.2.7.1/27）。

すべての脳卒中イベント（非致死的及び致死的）の 100 患者年あたりの発現率における事後解析では、両投与群で同程度であった（フィネレノン群 1.37、プラセボ群 1.34）。両投与群のベースライン特性又はベースライン時の薬物の使用状況に意味のある違いはみられなかった（5.3.5.1.6 PH-41745/Table 1.2.2/7、1.1.1/1、1.1.1/8、1.1.1/15、1.1.1/22、1.1.1/29）。

図 2.7.3.2-10　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）



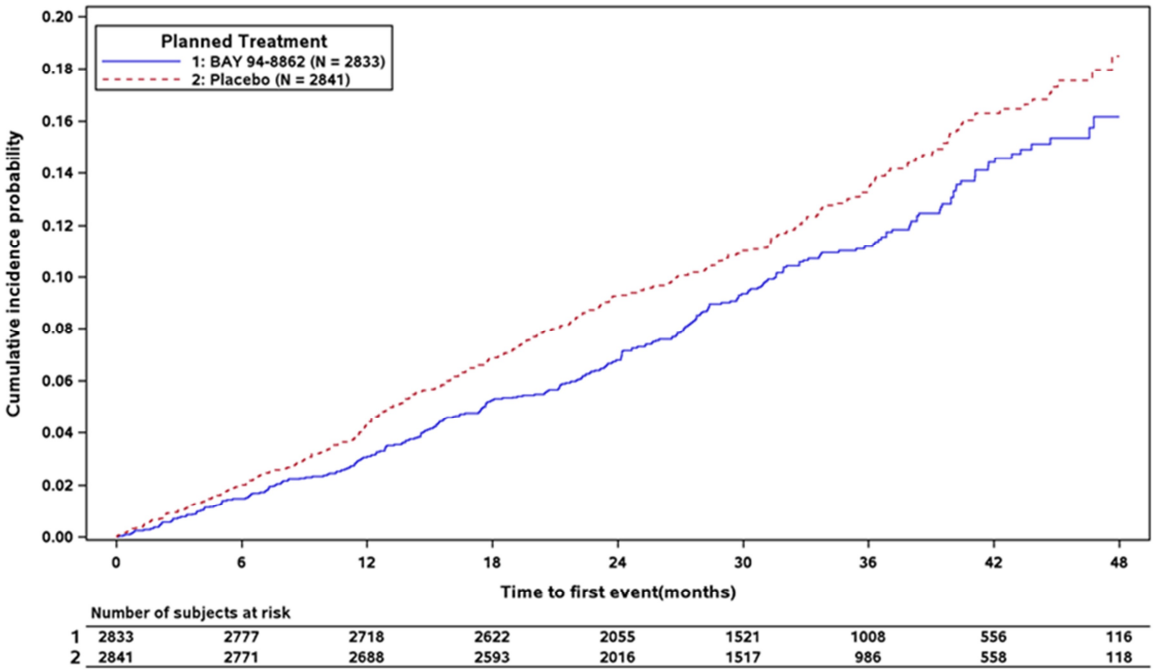
CV = cardiovascular, FAS = full analysis set, MI = myocardial infarction

Source: PH-39746/Figure 14.2.3.1/6, 14.2.3.1/9～11

心血管死、非致死的心筋梗塞及び心不全による入院の複合エンドポイント

「非致死的脳卒中」を除外した心血管複合エンドポイントの事後解析において、HR は 0.828（両側 95%CI：0.710～0.966、Log-rank 検定の p 値：0.0160）であり、主な心血管複合エンドポイントで認められたよりもフィネレノンの顕著な治療効果が示された。「心血管死」、「非致死的心筋梗塞」及び「心不全による入院」の複合エンドポイントにおいて、Kaplan-Meier 曲線により第 1 ヵ月以降にフィネレノン群の有効性が観察され、経時的に一貫していた（事後解析、5.3.5.1.6 PH-41745/Table 1.2.2/3、図 2.7.3.2-11）。FAS における On-treatment 解析では HR が 0.706 であり、心血管複合エンドポイントにおけるフィネレノンの治療効果は支持された（HR：0.706、両側 95%CI：0.588～0.848、Log-rank 検定の p 値：0.0002）（事後解析、5.3.5.1.6 PH-41745/Table 1.2.2/6、Figure 1.2.2/2）。

図 2.7.3.2-11　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）の最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 16244：FAS）



FAS = full analysis set, N = number of subjects
Source: PH-41745/Figure 1.2.2/1

日本人集団

日本人集団において、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）であった（表 2.7.3.2-27）。

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 2.7.3.2-27）。主な心血管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 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。

表 2.7.3.2-27 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 n/100 p-yrs (95% CI)	Placebo n/100 p-yrs (95% CI)	HR (95% CI)
	n (%)				
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.

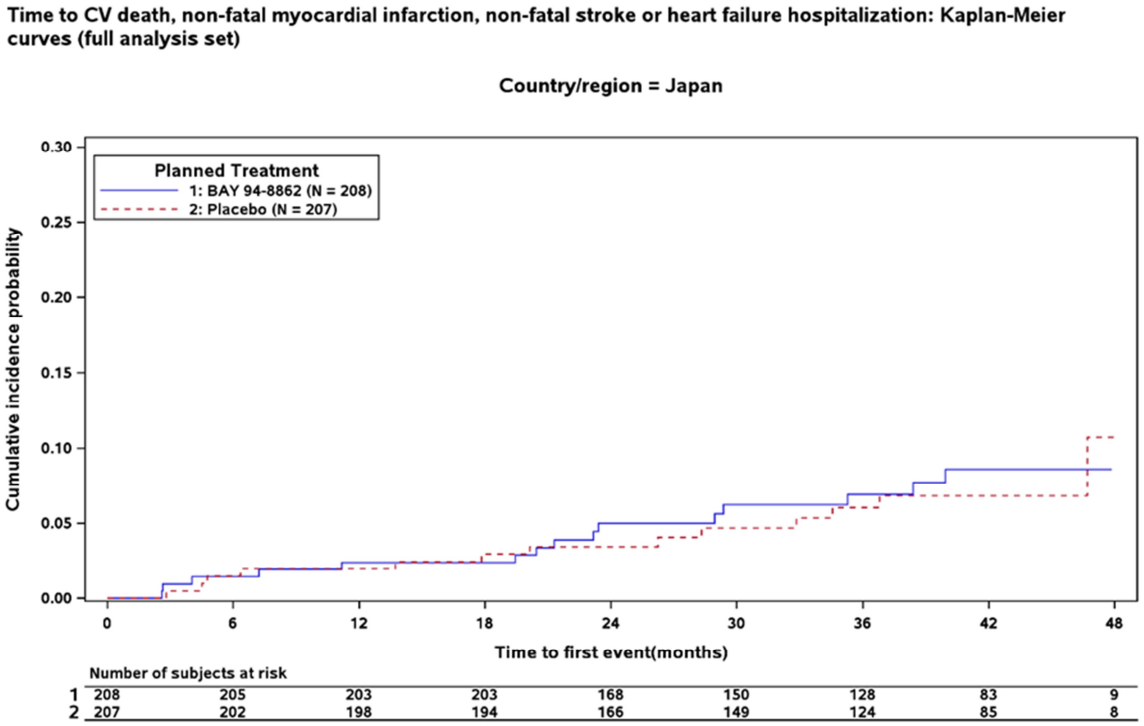
The incidence rate is estimated as the number of subjects with incidence events divided by the cumulative at-risk time in the reference population, where a subject was no longer at risk once an incident event occurred.

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

両投与群の Kaplan-Meier 曲線は、経時的に一貫した傾向はみられなかった（図 2.7.3.2-12）。主な心血管複合エンドポイントの Kaplan-Meier 法による累積発現率に基づいた絶対リスク減少率は、第 24 ヵ月で－1.6%、第 36 ヵ月で－0.9%であり、それぞれ－64 例及び－114 例の 1 件の主な心血管エンドポイントを予防する NNT に相当した（表 2.7.3.2-28）。

図 2.7.3.2-12　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：日本人集団の FAS）



CV = cardiovascular, CV composite endpoint = CV death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or hospitalization for heart failure, FAS = full analysis set, N = number of subjects

Source: PH-39746_J add1/Figure 14.2.2.1/1

表 2.7.3.2-28　主な心血管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	0.024 [0.003;0.045]	0.019 [0.001;0.038]	0.005 [-0.024;0.033]	-220
At Month 18	0.024 [0.003;0.045]	0.029 [0.006;0.053]	-0.005 [-0.037;0.026]	185
At Month 24	0.050 [0.020;0.081]	0.035 [0.009;0.060]	0.016 [-0.024;0.055]	-64
At Month 30	0.062 [0.028;0.097]	0.047 [0.017;0.077]	0.016 [-0.030;0.061]	-64
At Month 36	0.069 [0.033;0.106]	0.060 [0.025;0.096]	0.009 [-0.042;0.060]	-114
At Month 42	0.086 [0.043;0.129]	0.068 [0.030;0.106]	0.018 [-0.039;0.075]	-56

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, CV = cardiovascular, CV composite endpoint = CV death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or hospitalization for heart failure, FAS = full analysis set, NNT = number needed to treat

Source: PH-39746_J add1/Table 14.2.2.1/3

補足的解析に基づき、日本人集団における主な心血管複合エンドポイントの結果の頑健性を検討した。

主な心血管複合エンドポイントにおける追跡調査は、ほぼすべての被験者（フィネレノン群96.6%、プラセボ群95.2%）で完了した（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.2.1/10）。

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 FAS における On-treatment 解析及び PPS 解析では、日本人集団の FAS における HR は 1.116（両側 95%CI：0.531～2.347）、PPS における HR は 1.221（0.482～3.094）であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.2.1/8、14.2.6.1/7）。

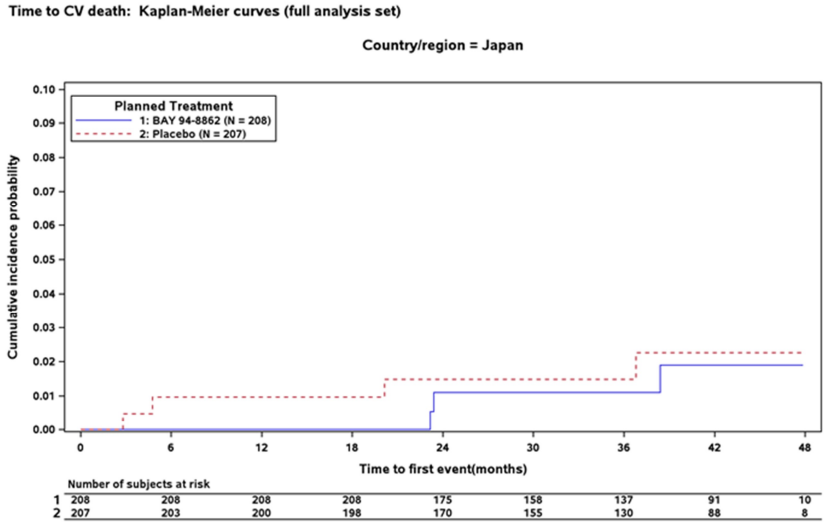
主な心血管複合エンドポイントの構成要素

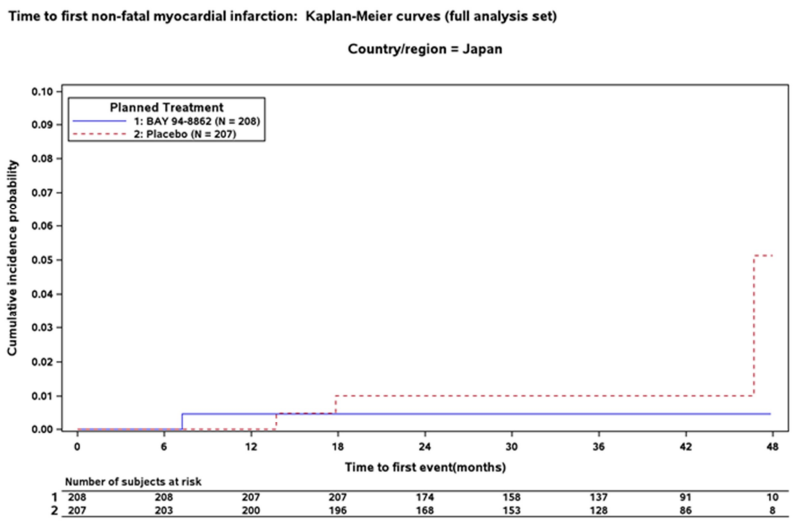
主な心血管複合エンドポイントの結果と共に構成要素の結果を表 2.7.3.2-27 に示す。

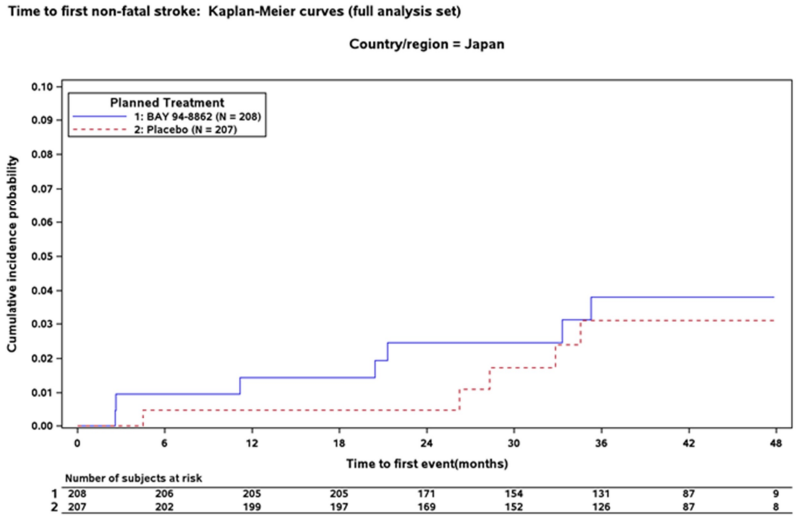
構成要素である「心血管死」の HR は 0.735、「非致死的心筋梗塞」の HR は 0.310 であり、HR は 1 を下回っていた（図 2.7.3.2-13）。

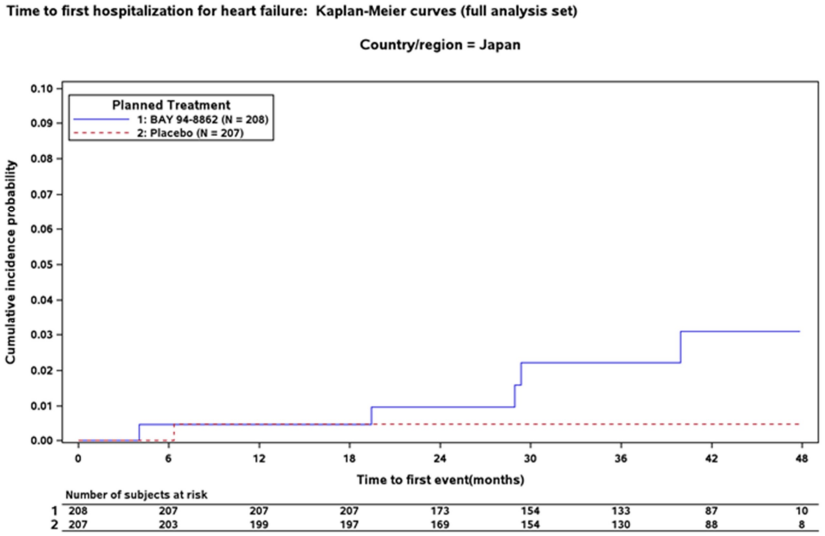
「非致死的脳卒中」の発現例数（発現割合）及び発現率（100 患者年あたり）は両投与群で同様に低かった〔フィネレノン群：7 例（3.4%）、1.11、プラセボ群：5 例（2.4%）、0.81〕（表 2.7.3.2-27）。Kaplan-Meier 曲線では、試験期間を通してプラセボ群と比較してフィネレノン群で累積発現率が上回っていた（図 2.7.3.2-13）。脳卒中の種類別では、非致死的虚血性脳卒中（フィネレノン群 3.4%、プラセボ群 1.9%）又は非致死的出血性脳卒中（両投与群共に 0.5%）が両投与群で同程度であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.2.1/1）。また、「非致死的脳卒中」の FAS における On-treatment 解析ではフィネレノン群で 6 例（2.9%）、プラセボ群で 3 例（1.4%）、PPS 解析においても、HR は 2.479（両側 95%CI：0.480～12.816）であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.2.1/7、14.2.7.1/27）。

図 2.7.3.2-13　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：日本人集団の FAS）









CV = cardiovascular, FAS = full analysis set

Source: PH-39746_J add1/Figure 14.2.3.1/6, 14.2.3.1/ 9～11

日本人集団における「心血管死」の発現例数（発現割合）及び発現率（100 患者年あたり）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：3 例（1.4%）、0.46、プラセボ群：4 例（1.9%）、0.64〕（表 2.7.3.2-27）。また、FAS における On-treatment 解析及び PPS 解析においても、「心血管死」の発現例数（発現割合）及び発現率（100 患者年あたり）は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で低く、全体集団と同様の結果であった（HR：0.697）（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.2.1/7、14.2.7.1/23）。

「心不全による入院」の発現例数（発現割合）及び発現率（100 患者年あたり）はプラセボ群〔1 例（0.5%）、0.16〕と比較してフィネレノン群〔5 例（2.4%）、0.78〕で多かった（表 2.7.3.2-27）が、FAS における On-treatment 解析では両投与群で同程度であった〔フィネレノン群：2 例（1.0%）、0.35、プラセボ群：1 例（0.5%）、0.18〕（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.2.1/7）。また、PPS 解析においても、HR は 1.886（両側 95%CI：0.171～20.802）であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.7.1/26）。

2.7.3.2.2.7.3.2 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 0.895（両側 95%CI：0.746～1.075、Log-rank 検定の p 値：0.2348）であった（表 2.7.3.2-29）。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が、プラセボ群との差は統計学的に有意な差ではなかった（2.7.3.2.2.7.1）。

フィネレノン群で 219 例（7.7%）、プラセボ群で 244 例（8.6%）に死亡が認められた（表 2.7.3.2-29）。すべての原因による死亡の 100 患者年あたりの発現率は、フィネレノン群で 2.90、プラセボ群で 3.23 であった。

表 2.7.3.2-29 CEC 判定に基づくすべての原因による死亡の結果（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 who died	**219 (7.7%)**	**244 (8.6%)**	**2.90 (2.53;3.29)**	**3.23 (2.84;3.65)**	**0.895 [0.746; 1.075]**	**0.2348**
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
Renal death	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	-	-	-	-
Fatal, non-CV/non-renal	89 (3.1%)	92 (3.2%)	1.18 (0.95;1.43)	1.22 (0.98;1.48)	0.958 [0.716; 1.283]	0.7751

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.

Incidence rates, HRs and p-values were only calculated for pre-defined efficacy endpoints.

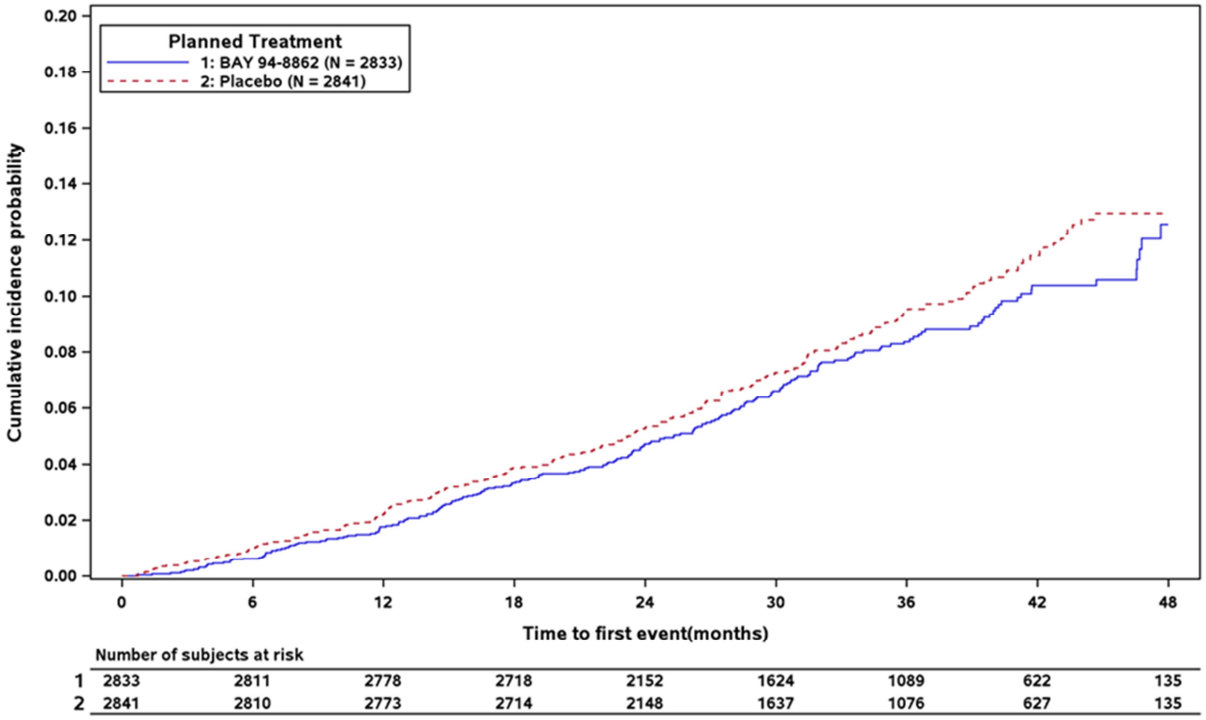
p-value: two-sided p-value from logrank test, stratified

CI = confidence interval, CV = cardiovascular, 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

Source: PH-39746/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、治験薬投与開始直後から乖離していた（図 2.7.3.2-14）。絶対リスク減少率は、第 24 ヵ月で 0.6%、第 36 ヵ月で 1.0%あり、それぞれ 171 例及び 97 例の 1 件の死亡を予防する NNT に相当した（表 2.7.3.2-30）。第 48 ヵ月におけるリスクを有する被験者数が少なかったため（各投与群 135 例）、臨床的に意味のある解釈はできなかった。

図 2.7.3.2-14　すべての原因による死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 16244：FAS）



FAS = full analysis set, N = number of subjects

Source: PH-39746/Figure 14.2.2.2/1

表 2.7.3.2-30　すべての原因による死亡における 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] Finerenone	Placebo	Risk difference [95% CI] Finerenone minus Placebo	NNT [a] (95% CI)
At Month 12	0.018 [0.013;0.023]	0.022 [0.017;0.028]	-0.005 [-0.012;0.003]	221
At Month 18	0.033 [0.027;0.040]	0.039 [0.032;0.046]	-0.006 [-0.015;0.004]	180
At Month 24	0.047 [0.039;0.055]	0.053 [0.045;0.062]	-0.006 [-0.017;0.006]	171
At Month 30	0.067 [0.057;0.076]	0.073 [0.062;0.083]	-0.006 [-0.020;0.008]	165
At Month 36	0.084 [0.072;0.096]	0.095 [0.082;0.107]	-0.010 [-0.027;0.007]	97
At Month 42	0.104 [0.090;0.119]	0.115 [0.099;0.130]	-0.010 [-0.032;0.011]	98

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, FAS = full analysis set, NNT = number needed to treat

Source: PH-39746/Table 14.2.2.2/2

すべての原因による死亡におけるフィネレノンの治療効果の傾向は、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）。

すべての原因による死亡における追跡調査は、ほぼすべての被験者（各投与群 97.3%）で完了した（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.2.2.2/9）。

有効性副次評価項目のすべての原因による死亡の結果の内訳を表 2.7.3.2-29 に示す。

- 心血管死

主な心血管複合エンドポイントの構成要素でもある。

すべての原因による死亡によるフィネレノンの治療効果を裏付ける傾向は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で心血管系疾患による死亡数が少なかったことが主な要因であった（表 2.7.3.2-29）。

- 腎臓死

腎複合エンドポイントの構成要素でもあるが、イベント数が少なかった（各投与群で 2 件）ため、更なる解析は実施されなかった。

- 致死的な心血管系及び腎臓以外のイベント

100 患者年あたりの発現率はフィネレノン群で 1.18、プラセボ群で 1.22 であり、HR は 0.958（両側 95%CI：0.716～1.283、p＝0.7751）であった（表 2.7.3.2-29）。

日本人集団

日本人集団の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）であった（表 2.7.3.2-31）。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。

フィネレノン群で 5 例（2.4%）、プラセボ群で 16 例（7.7%）に死亡が認められた（表 2.7.3.2-31）。すべての原因による死亡の 100 患者年あたりの発現率は、フィネレノン群で 0.77、プラセボ群で 2.57 であった。

表 2.7.3.2-31 CEC 判定に基づくすべての原因による死亡の結果（試験 16244：日本人集団の FAS）

	Finerenone N=208	Placebo N=207	Finerenone n/100 p-yrs	Placebo	HR
	n (%)		(95% CI)		(95% CI)
Number of subjects who died	5 (2.4%)	16 (7.7%)	0.77 (0.25;1.58)	2.57 (1.47;3.97)	0.298 (0.109; 0.814)
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)
Renal death	0	0	–	–	–
Fatal, non-CV/non-renal	2 (1.0%)	12 (5.8%)	0.31 (0.04;0.86)	1.92 (0.99;3.16)	0.155 (0.035; 0.694)

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.

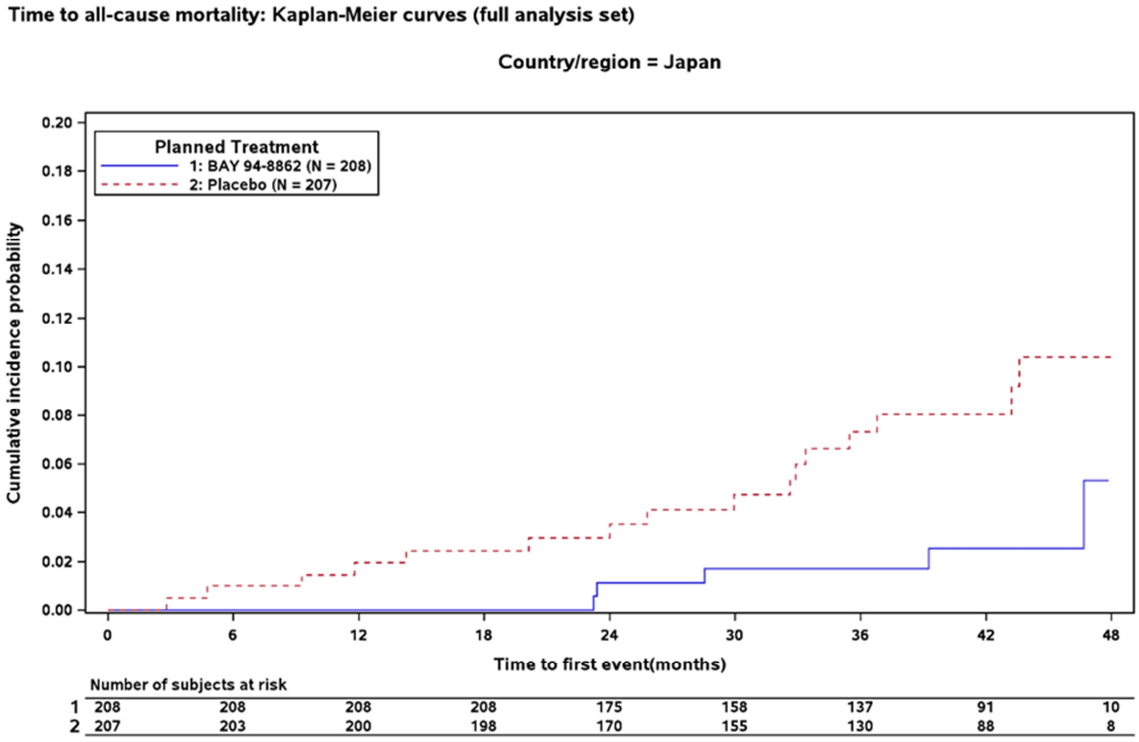
Incidence rates, HRs and p-values were only calculated for pre-defined efficacy endpoints.

CI = confidence interval, CV = cardiovascular, 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

Source: 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経時的に一貫して乖離していた（図 2.7.3.2-15）。絶対リスク減少率は、第 24 ヵ月で 2.4%、第 36 ヵ月で 5.6%あり、それぞれ 41 例及び 18 例の 1 件の死亡を予防する NNT に相当した（表 2.7.3.2-32）。第 48 ヵ月における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 10 例、プラセボ群 8 例）、臨床的に意味のある解釈はできなかった。

図 2.7.3.2-15　すべての原因による死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 16244：日本人集団の FAS）



FAS = full analysis set, N = number of subjects

Source: PH-39746_J add1/Figure 14.2.2.2/1

表 2.7.3.2-32　すべての原因による死亡における 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	-	0.020 [0.001;0.038]	-	-
At Month 18	-	0.024 [0.003;0.046]	-	-
At Month 24	0.011 [0.000;0.026]	0.035 [0.010;0.061]	-0.024 [-0.054;0.006]	41
At Month 30	0.017 [0.000;0.036]	0.047 [0.017;0.077]	-0.030 [-0.066;0.006]	33
At Month 36	0.017 [0.000;0.036]	0.073 [0.034;0.112]	-0.056 [-0.099;-0.013]	18 [10;78]
At Month 42	0.025 [0.000;0.050]	0.080 [0.040;0.121]	-0.055 [-0.103;-0.007]	18 [9;141]

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, FAS = full analysis set, NNT = number needed to treat

Source: PH-39746_J add1/Table 14.2.2.2/2

すべての原因による死亡における追跡調査は、ほぼすべての被験者（フィネレノン群 95.7%、プラセボ群 95.2%）で完了した（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.2.2/8）。

日本人集団における有効性副次評価項目のすべての原因による死亡の結果の内訳を表2.7.3.2-31に示す。

- 心血管死

100患者年あたりの発現率はフィネレノン群で0.46、プラセボ群で0.64であり、HRは0.735（両側95%CI：0.164～3.286）であった（表 2.7.3.2-31）。

- 腎臓死

いずれの投与群においても腎臓死は認められなかった。

- 致死的な心血管系及び腎臓以外のイベント

すべての原因による死亡におけるフィネレノンの治療効果の傾向は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で致死的な心血管系及び腎臓以外のイベントによる死亡数が少なかったことが主な要因であった（表 2.7.3.2-31）。

2.7.3.2.2.7.3.3　すべての原因による入院

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、Log-rank検定のp値：0.1623）であった（表 2.7.3.2-33）。統計学的検定は探索的な方法で実施された（2.7.3.2.2.7.1）。

フィネレノン群の1,263例（44.6%）及びプラセボ群の1,321例（46.5%）は、いずれかの理由により入院した（表 2.7.3.2-33）。すべての原因による入院の100患者年あたりの発現率は、フィネレノン群で22.56及びプラセボ群で23.87であった。

表 2.7.3.2-33 CEC 判定に基づくすべての原因による入院の結果（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
All-cause hospitalization	**1263 (44.6%)**	**1321 (46.5%)**	**22.56 (21.3;23.8)**	**23.87 (22.6;25.2)**	**0.946 [0.876; 1.022]**	**0.1623**
Component[a]:						
CV hospitalization	519 (18.3%)	561 (19.7%)	7.63 (6.99;8.30)	8.33 (7.66;9.03)	0.918 [0.815; 1.035]	0.1617
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

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

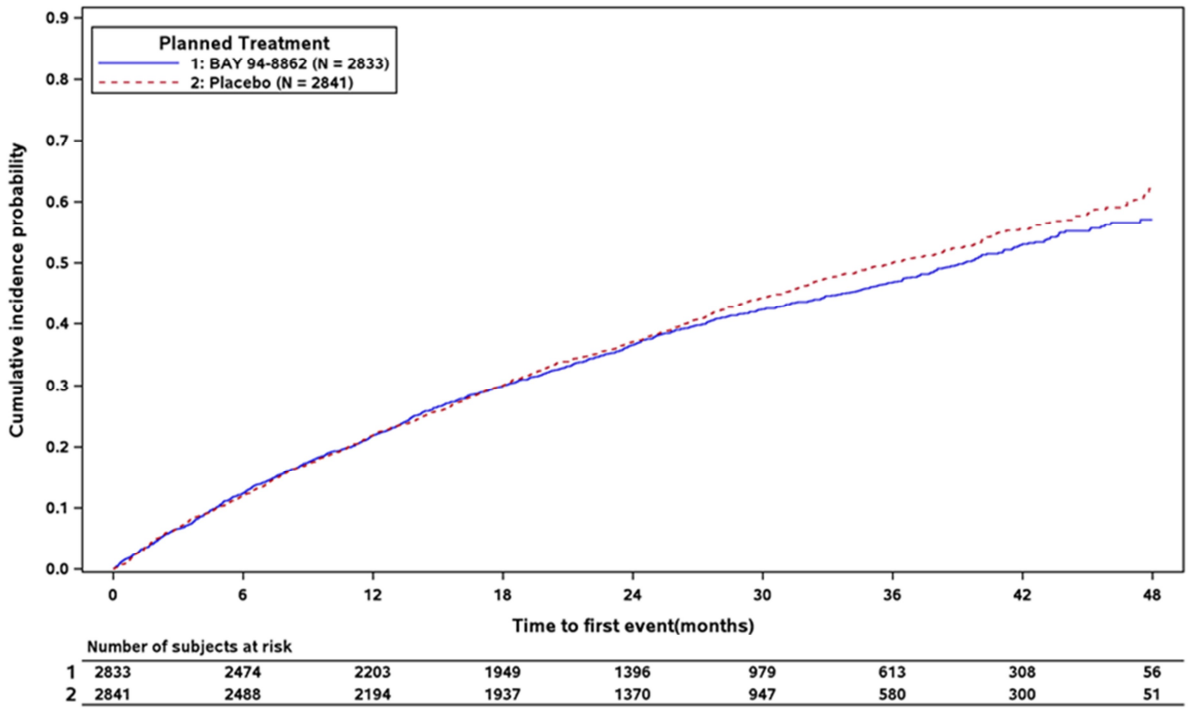
a Results of the component “other hospitalization” is in PH-39746/Table 14.2.2.3/1.

CI = confidence interval, CV = cardiovascular, 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

Source: PH-39746/Table 14.2.2.3/1, 14.2.2.3/7, 14.2.3.1/25, 14.2.3.1/26

両投与群の Kaplan-Meier 曲線は、第 24 ヵ月まではおおむね重なり合っており、その後はフィネレノンに有利な乖離が認められた（図 2.7.3.2-16）。その後の時点では、絶対リスク減少率は第 30 ヵ月で 1.8%、第 36 ヵ月で 3.2%であり、それぞれ 54 例及び 31 例の 1 件のすべての原因による入院を予防する NNT に相当した（表 2.7.3.2-34）。

図 2.7.3.2-16　すべての原因による入院までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 16244：FAS）



FAS = full analysis set, N = number of subjects

Source: PH-39746/Figure 14.2.2.3/1

表 2.7.3.2-34　すべての原因による入院における 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	0.219 [0.204;0.234]	0.220 [0.205;0.235]	-0.001 [-0.023;0.021]	1022
At Month 18	0.301 [0.284;0.318]	0.301 [0.284;0.318]	0.000 [-0.024;0.024]	2465
At Month 24	0.366 [0.348;0.384]	0.371 [0.353;0.389]	-0.005 [-0.031;0.021]	198
At Month 30	0.424 [0.404;0.443]	0.442 [0.423;0.462]	-0.018 [-0.046;0.009]	54
At Month 36	0.468 [0.448;0.489]	0.501 [0.479;0.522]	-0.032 [-0.062;-0.003]	31 [16;373]
At Month 42	0.530 [0.506;0.554]	0.555 [0.531;0.579]	-0.025 [-0.059;0.009]	40

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, FAS = full analysis set, NNT = number needed to treat

Source: PH-39746/Table 14.2.2.3/3

すべての原因による入院におけるフィネレノンの治療効果の傾向は、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）。

すべての原因による入院における追跡調査は、ほぼすべての被験者（フィネレノン群 98.4%、プラセボ群 98.2%）で完了した（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.2.2.3/10）。

すべての原因による入院の内訳を以下に示す。

- 心血管系疾患による入院

探索的評価項目である心血管系疾患による入院のリスクはプラセボと比較してフィネレノン群で低かった（表 2.7.3.2-33）。これは、「心不全による入院」（フィネレノン群 139 例、プラセボ群 162 例）、「非致死的心筋梗塞」（63 例、80 例）及び新たに診断された心房細動又は心房粗動（19 例、25 例）が少なかったことが主な要因であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.2.2.3/1）。

- 心不全による入院（副構成要素）（表 2.7.3.2-33）

主な心血管複合エンドポイントとして説明した（2.7.3.2.2.7.3.1 の図 2.7.3.2-10）。

- その他の入院

フィネレノン群で 1,026 例（36.2％）、プラセボ群で 1,059 例（37.3％）であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.2.2.3/1）。

日本人集団

日本人集団での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 0.664（両側 95%CI：0.490～0.900）であった（表 2.7.3.2-35）。

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、いずれかの理由により入院した（表 2.7.3.2-35）。すべての原因による入院の 100 患者年あたりの発現率は、フィネレノン群 14.03 及びプラセボ群 21.19 であった。

表 2.7.3.2-35 CEC 判定に基づくすべての原因による入院の結果（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)
All-cause hospitalization	73 (35.1%)	96 (46.4%)	14.03 (11.0;17.4)	21.19 (17.2;25.6)	0.664 (0.490; 0.900)
Component [a]:					
CV hospitalization	19 (9.1%)	21 (10.1%)	3.09 (1.86;4.62)	3.59 (2.22;5.28)	0.867 (0.466; 1.613)
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.

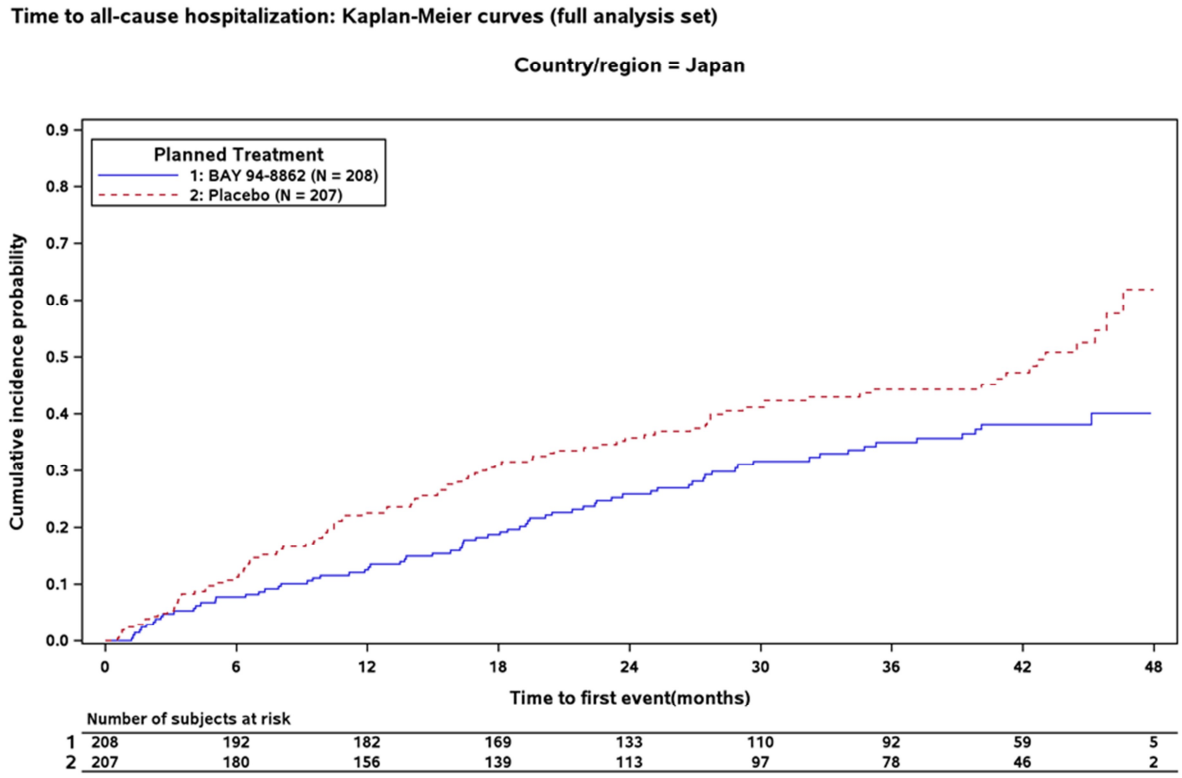
a Results of the component “other hospitalization” is in PH-39746_J add1/Table 14.2.2.3/1.

CI = confidence interval, CV = cardiovascular, 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

Source: PH-39746_J add1/Table 14.2.2.3/1, 14.2.2.3/7, 14.2.3.1/25, 14.2.3.1/26

両投与群の Kaplan-Meier 曲線は、治験薬の投与開始直後から経時的に一貫して乖離していた（図 2.7.3.2-17）。絶対リスク減少率は第 24 ヵ月で 9.9%、第 36 ヵ月で 9.4%であり、それぞれ 10 例及び 11 例の 1 件のすべての原因による入院を予防する NNT に相当した（表 2.7.3.2-36）。

図 2.7.3.2-17　すべての原因による入院までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 16244：日本人集団の FAS）



FAS = full analysis set, N = number of subjects

Source: PH-39746_J add1/Figure 14.2.2.3/1

表 2.7.3.2-36　すべての原因による入院における時点別の累積発現率、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	0.125 [0.080;0.170]	0.226 [0.168;0.283]	-0.101 [-0.174;-0.028]	10 [5;36]
At Month 18	0.188 [0.134;0.241]	0.310 [0.247;0.374]	-0.123 [-0.206;-0.040]	8 [4;26]
At Month 24	0.258 [0.198;0.318]	0.358 [0.291;0.424]	-0.099 [-0.189;-0.010]	10 [5;104]
At Month 30	0.317 [0.251;0.382]	0.411 [0.342;0.481]	-0.094 [-0.190;0.001]	11
At Month 36	0.349 [0.281;0.417]	0.443 [0.372;0.514]	-0.094 [-0.192;0.005]	11
At Month 42	0.381 [0.309;0.453]	0.472 [0.397;0.547]	-0.091 [-0.195;0.012]	11

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, FAS = full analysis set, NNT = number needed to treat

Source: PH-39746_J add1/Table 14.2.2.3/3

すべての原因による入院における追跡調査は、ほぼすべての被験者（フィネレノン群 98.1%、プラセボ群 96.1%）で完了した（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.2.3/9）。

すべての原因による入院の内訳を以下に示す。

- 心血管系疾患による入院

探索的評価項目である心血管系疾患による入院のイベント発現例数（発現割合）はフィネレノン群 19 例（9.1%）、プラセボ群 21 例（10.1%）であった（表 2.7.3.2-35）。

- 心不全による入院（副構成要素）（表 2.7.3.2-35）

主な副次心血管複合エンドポイントとして説明した（2.7.3.2.2.7.3.1 の図 2.7.3.2-13）。

- その他の入院

フィネレノン群で 67 例（32.2%）、プラセボ群で 86 例（41.5%）であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.2.3/1）。

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

第 4 ヵ月（直近の来院）の値で示されたように、ベースラインと比較した第 4 ヵ月の UACR はプラセボ群と比較してフィネレノン群で大幅に低下した。第 4 ヵ月におけるベースライン値に対する比の幾何平均値（幾何 SD）は、フィネレノン群で 0.655（2.104）、プラセボ群で 0.952（2.066）であった（表 2.7.3.2-37）。

表 2.7.3.2-37 UACR の第 4 ヵ月の来院時測定値及びベースライン値に対する比（試験 16244：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	2831	798.7905	2.6499	832.7201				
Month 4 (closest)	2712	520.3881	3.2197	563.6088	2711	0.6550	2.1043	0.6736
Placebo								
Baseline	2840	814.7343	2.6655	867.0129				
Month 4 (closest)	2705	769.8988	3.0415	842.1500	2705	0.9524	2.0659	0.9859

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.

Values after the onset date of ESRD are excluded from this analysis.

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.

ESRD = end-stage renal disease, FAS = full analysis set, Geom = geometric, N = number of subjects, SAP = Statistical Analysis Plan, SD = standard deviation, UACR = Urinary albumin-to-creatinine ratio

Source: PH-39746/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、ANCOVA によるフィネレノン群とプラセボ群との比較の結果、最小二乗平均値は、0.688（両側 95%CI：0.662～0.715、F 検定の p 値：0.0001 未満）であった（表 2.7.3.2-38）。統計学的検定は探索的な方法で実施されたが（2.7.3.2.2.7.1）、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。

表 2.7.3.2-38 第 4 ヵ月における UACR のベースライン値に対する比の ANCOVA の結果（試験 16244：FAS）

Period	Treatment	N	LS mean	95% CI for LS mean	p-value of F-test[a]	Ratio of LS means	95% CI for ratio of LS means
Month 4 (closest)	Finerenone	2711	0.655	[0.637 , 0.673]	<.0001	0.688	[0.662 , 0.715]
	Placebo	2705	0.952	[0.927 , 0.979]			
Month 4 (BOCF)	Finerenone	2831	0.667	[0.650 , 0.685]	<.0001	0.699	[0.673 , 0.725]
	Placebo	2840	0.955	[0.930 , 0.980]			
Month 4 (LOCF)	Finerenone	2680	0.654	[0.637 , 0.672]	<.0001	0.685	[0.660 , 0.712]
	Placebo	2674	0.955	[0.929 , 0.981]			

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

Month 4 (closest) is the visit closest to day 120 within a time window of 120 ± 30 days after randomization. If no measurements were available in this time window, the subject was excluded from this analysis.

Month 4 (BOCF) is the visit closest to day 120 within a time window of 120 ± 30 days after randomization and imputed with the baseline value if no observations in this time window of 120 ± 30 days after randomization were available.

Month 4 with LOCF is the last visit up to 30 days after stop of study medication or up to day 150 after randomization, whichever was earlier. If no measurements were available in this time window, the subject was excluded from this analysis.

a F-test of equal means between the additional factor levels: region, eGFR category at screening and type of albuminuria at screening.

ANCOVA = analysis of covariance, BOCF = Baseline observation carried forward, CI = confidence interval, eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, LOCF = last observation carried forward, LS mean(s) = least squares mean(s), N = number of subjects, UACR = Urinary albumin-to-creatinine ratio

Source: PH-39746/Table 14.2.2.4/2～4

フィネレノンの強い治療効果は、事前に規定された部分集団でおおむね認められた（2.7.3.2.2.7.5）。

第 4 ヵ月の欠測値についての感度分析は、異なる補完方法を使用した場合でも、安定した結果を示した。投与期間中のベースライン評価スコア外挿法（BOCF）及び最終評価スコア外挿法（LOCF）の結果を表 2.7.3.2-38 に示す。欠測値を考慮した異なる感度分析によっても安定した結果を示した。異なる補完方法に基づく投与群間の差は p 値が 0.0001 未満で一貫しており、わずかに変化しただけであった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.2.2.4/5）。

PPS 解析では、フィネレノン群とプラセボ群との比較の結果、最小二乗平均値は 0.7 未満であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.2.6.4/2、14.2.6.4/3）。

日本人集団

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大幅に低下した。第 4 ヵ月におけるベースライン値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（表 2.7.3.2-39）。

表 2.7.3.2-39 UACR の第 4 ヵ月の来院時測定値及びベースライン値に対する比（試験 16244：日本人集団の 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	208	757.4421	2.4721	698.2152				
Month 4 (closest)	206	480.4487	3.0818	502.2880	206	0.6436	1.9096	0.6727
Placebo								
Baseline	207	742.9831	2.4344	784.6496				
Month 4 (closest)	199	695.3160	2.8952	702.2513	199	0.9423	1.7361	1.0212

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.

Values after the onset date of ESRD are excluded from this analysis.

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.

ESRD = end-stage renal disease, FAS = full analysis set, Geom = geometric, N = number of subjects, SAP = Statistical Analysis Plan, SD = standard deviation, UACR = Urinary albumin-to-creatinine ratio

Source: 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、ANCOVA によるフィネレノン群とプラセボ群との比較の結果、最小二乗平均値は 0.683（両側 95%CI：0.608～0.768）であった（表 2.7.3.2-40）。統計学的検定は探索的な方法で実施された（2.7.3.2.2.7.1）。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。

表 2.7.3.2-40 第 4 ヵ月における UACR のベースライン値に対する比の ANCOVA の結果（試験 16244：日本人集団の FAS）

Period	Treatment	N	LS mean	95% CI for LS mean	Ratio of LS means	95% CI for ratio of LS means
Month 4 (closest)	Finerenone	206	0.644	[0.593 , 0.699]	0.683	[0.608 , 0.768]
	Placebo	199	0.942	[0.867 , 1.024]		
Month 4 (BOCF)	Finerenone	208	0.646	[0.596 , 0.701]	0.684	[0.610 , 0.767]
	Placebo	207	0.944	[0.871 , 1.024]		
Month 4 (LOCF)	Finerenone	204	0.640	[0.591 , 0.694]	0.674	[0.600 , 0.756]
	Placebo	195	0.950	[0.875 , 1.032]		

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

Month 4 (closest) is the visit closest to day 120 within a time window of 120 ± 30 days after randomization. If no measurements were available in this time window, the subject was excluded from this analysis.

Month 4 (BOCF) is the visit closest to day 120 within a time window of 120 ± 30 days after randomization and imputed with the baseline value if no observations in this time window of 120 ± 30 days after randomization were available.

Month 4 with LOCF is the last visit up to 30 days after stop of study medication or up to day 150 after randomization, whichever was earlier. If no measurements were available in this time window, the subject was excluded from this analysis.

ANCOVA = analysis of covariance, BOCF = Baseline observation carried forward, CI = confidence interval, eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, LOCF = last observation carried forward, LS mean(s) = least squares mean(s), N = number of subjects, UACR = Urinary albumin-to-creatinine ratio

Source: PH-39746_J add1/Table 14.2.2.4/2～4

第 4 ヵ月データの欠測についての感度分析は、異なる補完方法を使用した場合でも、安定した結果を示した。投与期間中の BOCF 及び LOCF の結果を表 2.7.3.2-40 に示す。欠測値を考慮した異なる感度分析によっても安定した結果を示した（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.2.4/5）。

PPS 解析では、フィネレノン群とプラセボ群との比較の結果、最小二乗平均値は 0.7 未満であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.6.4/2、14.2.6.4/3）。

日本人集団でみられた傾向は、全体集団とおおむね一致していた。

2.7.3.2.2.7.3.5 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

副次腎複合エンドポイントは、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、腎臓死と定義した。有効性の主要評価項目と異なり副次腎複合エンドポイントでは、血清クレアチニン値の 2 倍に相当する 57%以上の eGFR の持続的な低下を用いた。

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 0.763（両側 95%CI：0.648～0.900、Log-rank 検定の p 値：0.0012）であった（表 2.7.3.2-41）。フィネレノンの治療効果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た（表 2.7.3.2-21）が、統計学的検定は探索的な方法で実施された（2.7.3.2.2.7.1）。この結果により、主要腎複合エンドポイントの所見が裏付けられた。

副次腎複合エンドポイントは、フィネレノン群で 252 例（8.9%）及びプラセボ群で 326 例（11.5%）に認められた（表 2.7.3.2-41）。副次腎複合エンドポイントの 100 患者年あたりの発現率は、フィネレノン群で 3.64、プラセボ群で 4.74 であった。

表 2.7.3.2-41 CEC 判定に基づく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）の結果（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
Renal composite endpoint of kidney failure, a sustained decrease in eGFR ≥57% over at least 4 weeks, or renal death	**252 (8.9%)**	**326 (11.5%)**	**3.64 (3.21;4.11)**	**4.74 (4.24;5.26)**	**0.763 [0.648; 0.900]**	**0.0012**
Component [a]:						
Sustained decrease in eGFR ≥57% (relative to baseline)	167 (5.9%)	245 (8.6%)	2.41 (2.06;2.79)	3.54 (3.11;4.00)	0.675 [0.555; 0.822]	<.0001

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.

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

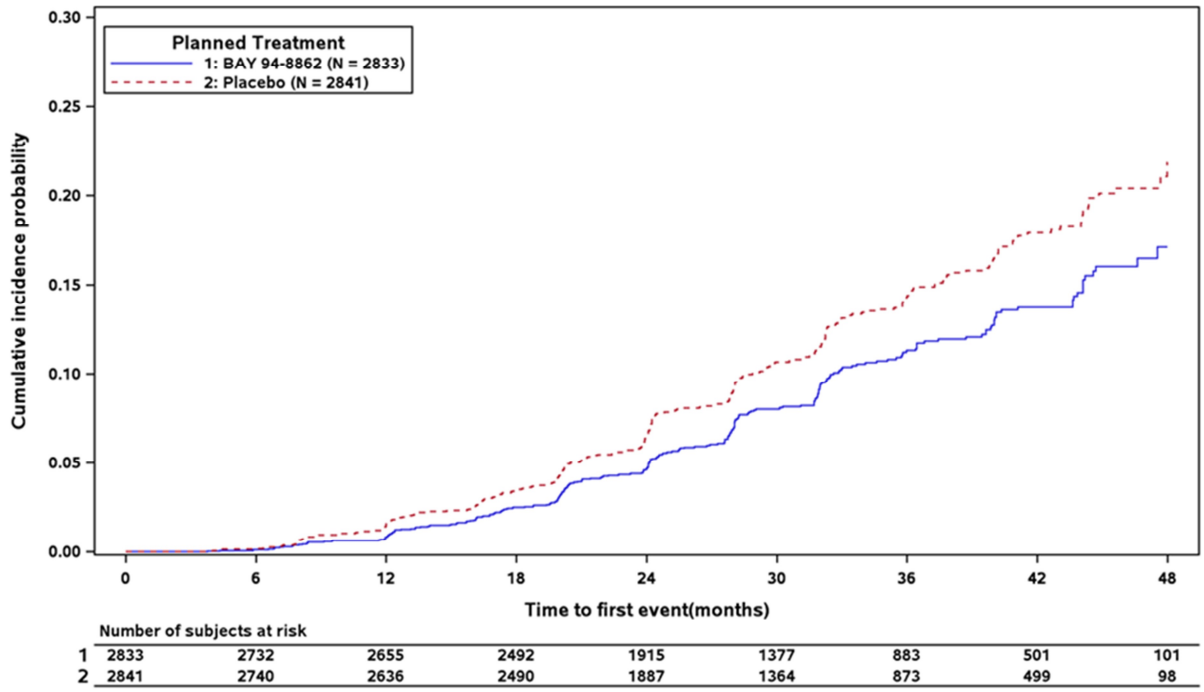
a Results of the components kidney failure and renal death are shown in 表 2.7.3.2-21.

CI = confidence interval, eGFR = estimated glomerular filtration rate, 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, secondary renal composite endpoint = onset of kidney failure, a sustained decrease of eGFR ≥57% from baseline over at least 4 weeks, or renal death

Source: PH-39746/Table 14.2.2.5/1, 14.2.2.5/7, 14.2.3.1/22

また、Kaplan-Meier 曲線を比較したところ、主要腎複合エンドポイントよりもフィネレノンの強い治療効果が認められた（図 2.7.3.2-5、図 2.7.3.2-18）。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。しかし、主要評価項目の腎複合エンドポイントと比較して、各構成要素の複合エンドポイントへの影響はバランスが取れていた（腎不全の発症：フィネレノン群 5.8%、プラセボ群 6.7%、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：4.9%、7.2%）（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.2.2.5/2）。副次腎複合エンドポイントにおけるフィネレノン群とプラセボ群の Kaplan-Meier 曲線は第 12 ヵ月以降に乖離し始めた。絶対リスク減少率は、第 24 ヵ月で 1.8%、第 36 ヵ月で 3.1%であり、それぞれ 56 例及び 32 例の NNT に相当した（表 2.7.3.2-42）。

図 2.7.3.2-18　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, N = number of subjects, secondary renal composite endpoint = kidney failure, sustained decrease of eGFR ≥57% from baseline over at least 4 weeks, or renal death

Source: PH-39746/Figure 14.2.2.5/1

表 2.7.3.2-42　副次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	0.008 [0.005;0.012]	0.016 [0.011;0.021]	-0.007 [-0.013;-0.002]	135 [75;646]
At Month 18	0.025 [0.019;0.031]	0.035 [0.028;0.041]	-0.010 [-0.019;0.000]	104 [53;2047]
At Month 24	0.047 [0.039;0.055]	0.065 [0.055;0.075]	-0.018 [-0.031;-0.005]	56 [32;192]
At Month 30	0.080 [0.069;0.092]	0.107 [0.093;0.120]	-0.026 [-0.044;-0.009]	38 [22;114]
At Month 36	0.113 [0.098;0.128]	0.144 [0.127;0.160]	-0.031 [-0.053;-0.009]	32 [18;117]
At Month 42	0.137 [0.119;0.155]	0.179 [0.159;0.199]	-0.042 [-0.069;-0.014]	24 [14;70]

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, secondary renal composite endpoint = kidney failure, sustained decrease of eGFR ≥57% from baseline over at least 4 weeks, or renal death

Source: PH-39746/Table 14.2.2.5/3

フィネレノンを支持する治療効果は、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）。

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 57%以上の持続的な eGFR 低下」における HR は 0.675 であり、副次腎複合エンドポイントの結果と一致していた（表 2.7.3.2-41）。その他の構成要素である「腎不全の発症」及び「腎臓死」においては 2.7.3.2.2.7.2 を参照のこと。

日本人集団

日本人集団では、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（表 2.7.3.2-43）。

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%）に認められた（表 2.7.3.2-43）。腎複合エンドポイントの 100 患者年あたりの発現率は、フィネレノン群で 3.91、プラセボ群で 4.14 であった。

表 2.7.3.2-43　CEC 判定に基づく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）の結果（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)
Renal composite endpoint of kidney failure, a sustained decrease in eGFR ≥57% over at least 4 weeks, or renal death	23 (11.1%)	24 (11.6%)	3.91 (2.48;5.66)	4.14 (2.65;5.95)	0.982 (0.550; 1.750)
Component [a]:					
Sustained decrease in eGFR ≥57% (relative to baseline)	17 (8.2%)	17 (8.2%)	2.88 (1.67;4.39)	2.91 (1.69;4.44)	1.061 (0.536; 2.101)

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.

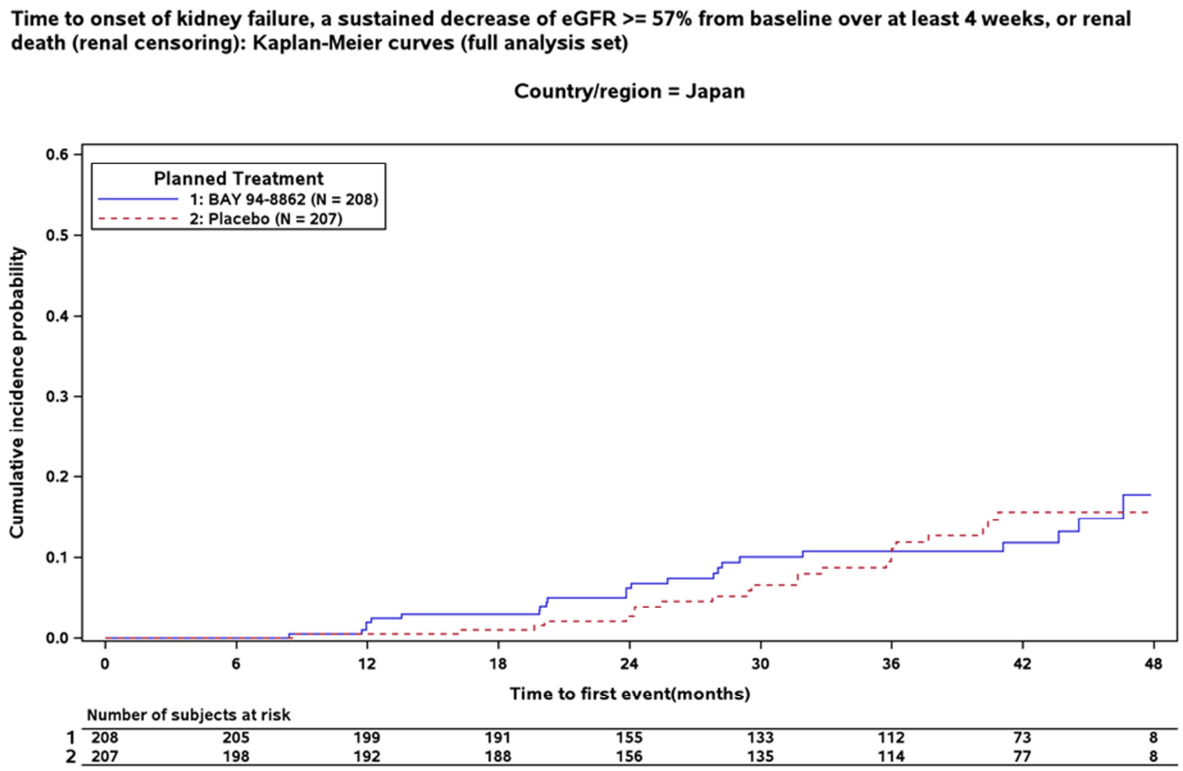
a　Results of the components kidney failure and renal death are shown in 表 2.7.3.2-23.

CI = confidence interval, eGFR = estimated glomerular filtration rate, 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, secondary renal composite endpoint = onset of kidney failure, a sustained decrease of eGFR ≥57% from baseline over at least 4 weeks, or renal death

Source: PH-39746_J add1/Table 14.2.2.5/1, 14.2.2.5/7, 14.2.3.1/22

また、Kaplan-Meier 曲線を比較したところ、主要腎複合エンドポイントと類似していた（図 2.7.3.2-7、図 2.7.3.2-19）。絶対リスク減少率は、第 24 ヵ月で－3.5%、第 36 ヵ月で 0.3%であり、それぞれ－28 例及び 286 例の NNT に相当した（表 2.7.3.2-44）。

図 2.7.3.2-19　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, eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, N = number of subjects, secondary renal composite endpoint = kidney failure, sustained decrease of eGFR ≥57% from baseline over at least 4 weeks, or renal death

Source: PH-39746_J add1/Figure 14.2.2.5/1

表 2.7.3.2-44 副次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	0.020 [0.001;0.039]	0.005 [0.000;0.015]	0.014 [-0.007;0.036]	-69
At Month 18	0.030 [0.006;0.053]	0.010 [0.000;0.025]	0.019 [-0.008;0.046]	-52
At Month 24	0.062 [0.028;0.097]	0.027 [0.004;0.051]	0.035 [-0.006;0.077]	-28
At Month 30	0.101 [0.056;0.145]	0.066 [0.028;0.105]	0.034 [-0.025;0.093]	-29
At Month 36	0.107 [0.061;0.154]	0.111 [0.061;0.161]	-0.003 [-0.072;0.065]	286
At Month 42	0.118 [0.068;0.169]	0.156 [0.095;0.218]	-0.038 [-0.117;0.042]	26

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, secondary renal composite endpoint = kidney failure, sustained decrease of eGFR ≥57% from baseline over at least 4 weeks, or renal death

Source: PH-39746_J add1/Table 14.2.2.5/3

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 57%以上の持続的な eGFR 低下」における HR は 1.061 であった（表 2.7.3.2-43）。その他の構成要素である「腎不全の発症」及び「腎臓死」においては 2.7.3.2.2.7.2 を参照のこと。

2.7.3.2.2.7.4 その他の有効性探索的評価項目

2.7.3.2.2.7.4.1 複合エンドポイントの発現までの期間

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について、両投与群で比較したときの HR は 0.777（両側 95%CI：0.674～0.895、p 値：0.0005）であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.2.3.1/31）。

両投与群の Kaplan-Meier 曲線は、第 6 ヵ月以降一貫して乖離していた（5.3.5.1.6 PH-39746/Figure 14.2.3.1/14）。絶対リスク減少率は、第 24 ヵ月で 2.6%、第 36 ヵ月で 3.7%であり、それぞれ 38 例及び 27 例の NNT に相当した（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.2.3.1/17）。

有効性探索的評価項目として解析された構成要素の結果については、主要評価項目及び副次評価項目の結果と併せて 2.7.3.2.2.7.2 及び 2.7.3.2.2.7.3 に記載した。

日本人集団

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）。

両投与群の Kaplan-Meier 曲線は、第 36 ヵ月までフィネレノン群がプラセボ群の累積発現率を上回っていたが、第 36 ヵ月以降はフィネレノン群がプラセボ群の累積発現率を下回っていた（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Figure 14.2.3.1/14）。絶対リスク減少率は、第 24 ヵ月で－3.2%、第 36 ヵ月で 0.6%であり、それぞれ－32 例及び 159 例の NNT に相当した（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.3.1/17）。

2.7.3.2.2.7.4.2 新たに診断された心房細動又は心房粗動

CEC により新たに診断された心房細動又は心房粗動は、プラセボ群〔117／2,620 例（4.5%）〕と比較してフィネレノン群〔82／2,593 例（3.2%）〕で少なかった（オッズ比：0.698、両側 95%CI：0.523～0.931）（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.2.3.2/1、14.2.3.2/4）。

日本人集団

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、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。

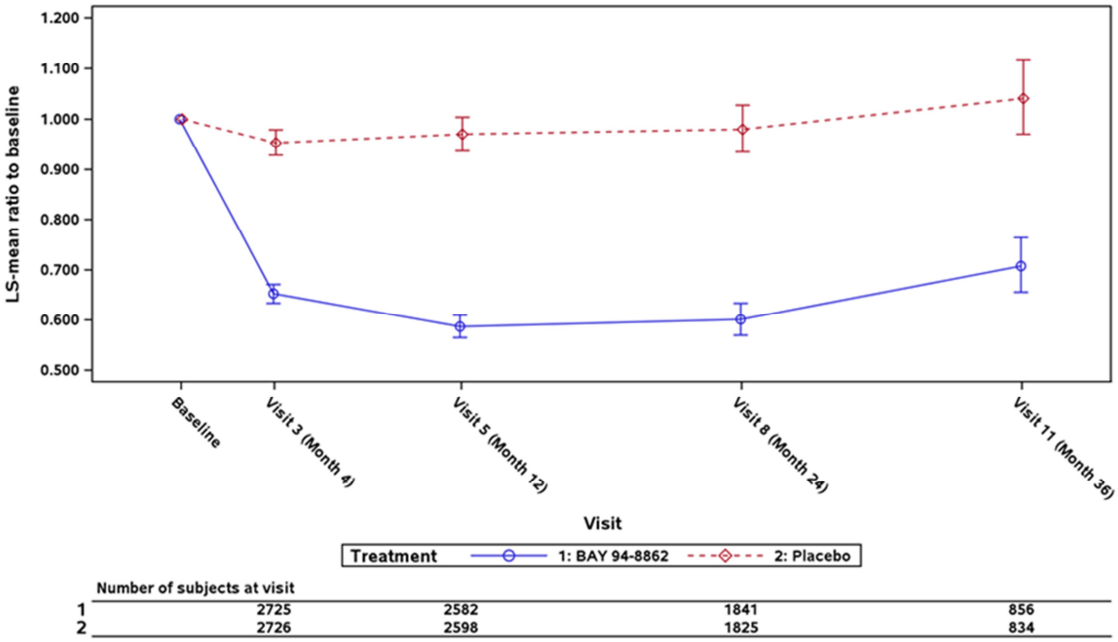
2.7.3.2.2.7.4.3 ベースラインからの UACR の変化

有効性の副次評価項目であるベースラインから第 4 ヵ月までの UACR の低下は 2.7.3.2.2.7.3.4 を参照のこと。FAS におけるベースラインからの UACR の変化の更なる解析を以下に示す（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 14.2.3.3）。

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 798.790mg/g、プラセボ群 814.734mg/g）（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.2.3.3/1）。

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最小二乗平均値は、治験薬の投与中であるかを問わず、すべての被験者の測定値を含み、第 4 ヵ月で明らかになった UACR に対するフィネレノンの治療効果（2.7.3.2.2.7.3.4）が試験期間にわたって持続したことが示された。プラセボ群に対するフィネレノン群の比（最小二乗平均値）は 0.683 を超えなかった（図 2.7.3.2-20、表 2.7.3.2-45）。

図 2.7.3.2-20　来院ごとの UACR のベースライン値に対する比（最小二乗平均値）の推移及び両側 95%CI（試験 16244：FAS）



LSmeans and 95% CIs result from a Mixed Model with factors treatment group, region, eGFR category at screening, type of albuminuria at screening, time, treatment*time, log-transformed baseline value nested within type of albuminuria at screening and log-transformed 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 interval, eGFR = estimated glomerular filtration rate, ESRD = end-stage renal disease, 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 2.7.3.2-45 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	Treatment	N	LS mean ratio to baseline	95% CI of ratio to baseline	LS mean ratio finerenone/ placebo	95% CI of ratio finerenone / placebo	p-value of treatment group comparison
V3 / Mth 4	Finerenone	2725	0.653	[0.634 , 0.671]	0.683	[0.657 , 0.710]	<.0001
	Placebo	2726	0.953	[0.928 , 0.979]			
V5 / Mth 12	Finerenone	2582	0.587	[0.565 , 0.610]	0.603	[0.573 , 0.635]	<.0001
	Placebo	2598	0.970	[0.937 , 1.004]			
V8 / Mth 24	Finerenone	1841	0.601	[0.570 , 0.634]	0.611	[0.569 , 0.656]	<.0001
	Placebo	1825	0.980	[0.935 , 1.027]			
V11/Mth 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				

For the statistical evaluation, a mixed model was applied with factors treatment group, region, eGFR category at screening, type of albuminuria at screening, time, treatment*time, log-transformed baseline value nested within type of albuminuria at screening and log-transformed 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.

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 mean = least squares mean, Mth = month, N = number of subjects, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio, V = visit

Source: PH-39746/Table 14.2.3.3/5

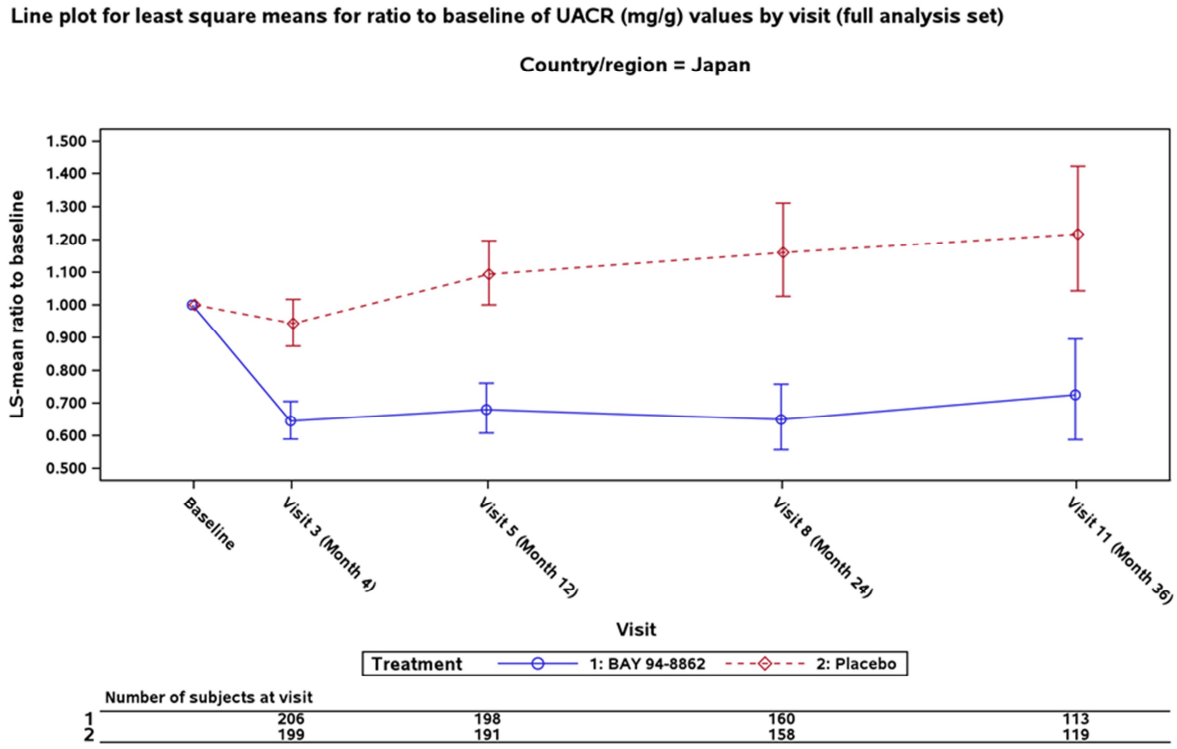
日本人集団

日本人集団における有効性の副次評価項目におけるベースラインから第 4 ヵ月までの UACR の低下は 2.7.3.2.2.7.3.4 を参照のこと。日本人集団の FAS におけるベースラインからの UACR の変化の更なる解析を以下に示す。

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）。

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最小二乗平均値は、治験薬の投与中であるかを問わず、すべての被験者の測定値を含み、第 4 ヵ月で明らかになった UACR に対するフィネレノンの治療効果（2.7.3.2.2.7.3.4）が試験期間にわたって持続したことが示された。プラセボ群に対するフィネレノン群の比（最小二乗平均値）は 0.682 を超えなかった（図 2.7.3.2-21、表 2.7.3.2-46）。

図 2.7.3.2-21　来院ごとの UACR のベースライン値に対する比（最小二乗平均値）の推移及び両側 95%CI（試験 16244：日本人集団の FAS）



LS means and 95% CIs result from a Mixed Model with factors treatment group, region, eGFR category at screening, type of albuminuria at screening, time, treatment*time, log-transformed baseline value nested within type of albuminuria at screening and log-transformed 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 interval, eGFR = estimated glomerular filtration rate, ESRD = end-stage renal disease, FAS = full analysis set, LS means = least squares means, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio

Source: PH-39746_J add1/Figure 14.2.3.3/1

表 2.7.3.2-46 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：日本人集団の FAS）

Visit	Treatment	N	LS mean ratio to baseline	95% CI of ratio to baseline	LS mean ratio finerenone/ placebo	95% CI of ratio finerenone / placebo
V3 / Mth 4	Finerenone	206	0.645	[0.590 , 0.705]	0.682	[0.607 , 0.767]
	Placebo	199	0.943	[0.874 , 1.017]		
V5 / Mth 12	Finerenone	198	0.680	[0.608 , 0.761]	0.623	[0.540 , 0.719]
	Placebo	191	1.094	[1.000 , 1.196]		
V8 / Mth 24	Finerenone	160	0.650	[0.558 , 0.757]	0.56	[0.461 , 0.680]
	Placebo	158	1.160	[1.026 , 1.311]		
V11/Mth 36	Finerenone	113	0.726	[0.588 , 0.895]	0.595	[0.459 , 0.771]
	Placebo	119	1.217	[1.042 , 1.421]		

For the statistical evaluation, a mixed model was applied with factors treatment group, region, eGFR category at screening, type of albuminuria at screening, time, treatment*time, log-transformed baseline value nested within type of albuminuria at screening and log-transformed 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 mean = least squares mean, Mth = month, N = number of subjects, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio, V = visit

Source: PH-39746_J add1/Table 14.2.3.3/5

2.7.3.2.2.7.4.4 ベースラインからの eGFR の変化

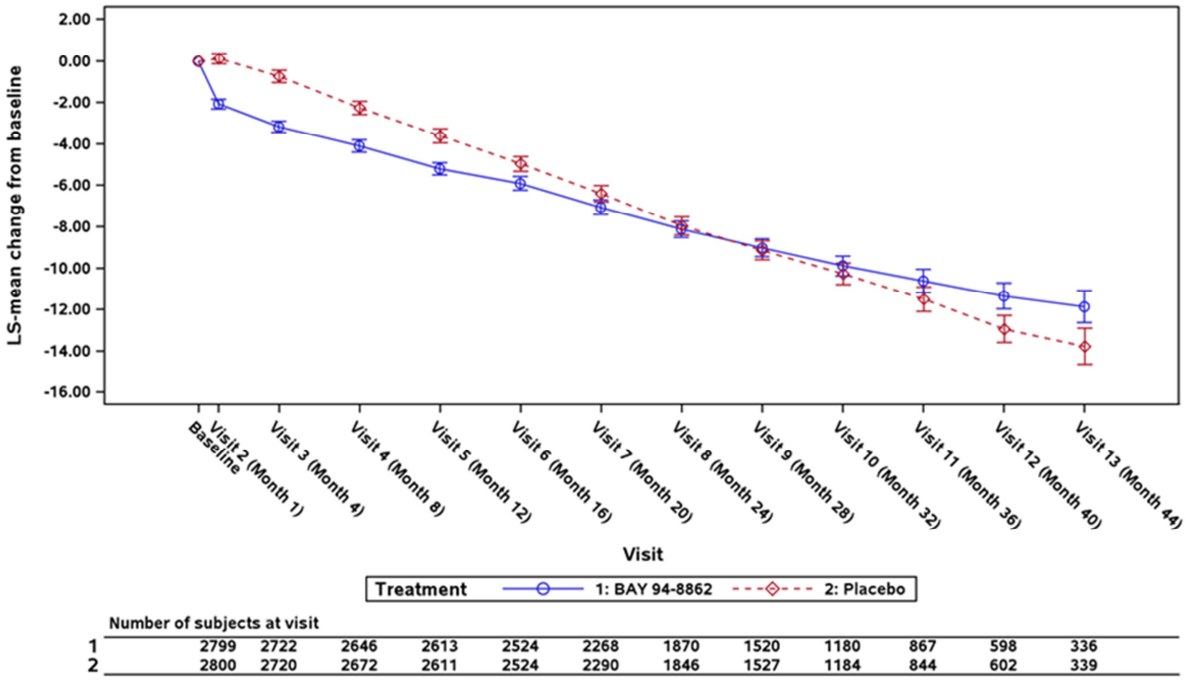
ベースライン後の eGFR は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で治験薬投与初期において大幅に低下した。第 4 ヵ月における両投与群の差の最小二乗平均値（フィネレノン群からプラセボ群を差し引いた値）は－2.38mL/min/1.73m^2 であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.2.3.4/5、図 2.7.3.2-22）。

その後、試験期間にわたってプラセボ群と比較してフィネレノン群では eGFR の低下は緩やかとなった（図 2.7.3.2-22）。

また、eGFR の変化は第 4 ヵ月から治験薬投与中止時来院又は EOS 来院までの慢性期における推移に対する年換算を ANCOVA を用いて算出した。eGFR の低下が緩やかであったことから、主要及び副次腎複合エンドポイントで得られた結果を裏付け、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。

- 両投与群の最小二乗平均値は、フィネレノン群－2.657mL/min/1.73m^2、プラセボ群－3.966mL/min/1.73m^2 であり、両投与群の差の最小二乗平均値（フィネレノン群からプラセボ群を差し引いた値）は、1.310mL/min/1.73m^2（年換算）（両側 95%CI：0.884～1.735）であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.2.3.4/11）。

図 2.7.3.2-22　来院ごとの eGFR のベースライン値に対する比（最小二乗平均値）の推移及び両側 95%CI（試験 16244：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, 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 mean = least squares mean

Source: PH-39746/Figure 14.2.3.4/1

日本人集団

ベースライン後の eGFR は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で治験薬投与開始後第 4 ヵ月まで低下が大きい傾向にあった。第 4 ヵ月における、両投与群の差の最小二乗平均値（フィネレノン群からプラセボ群を差し引いた値）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、図 2.7.3.2-23）。

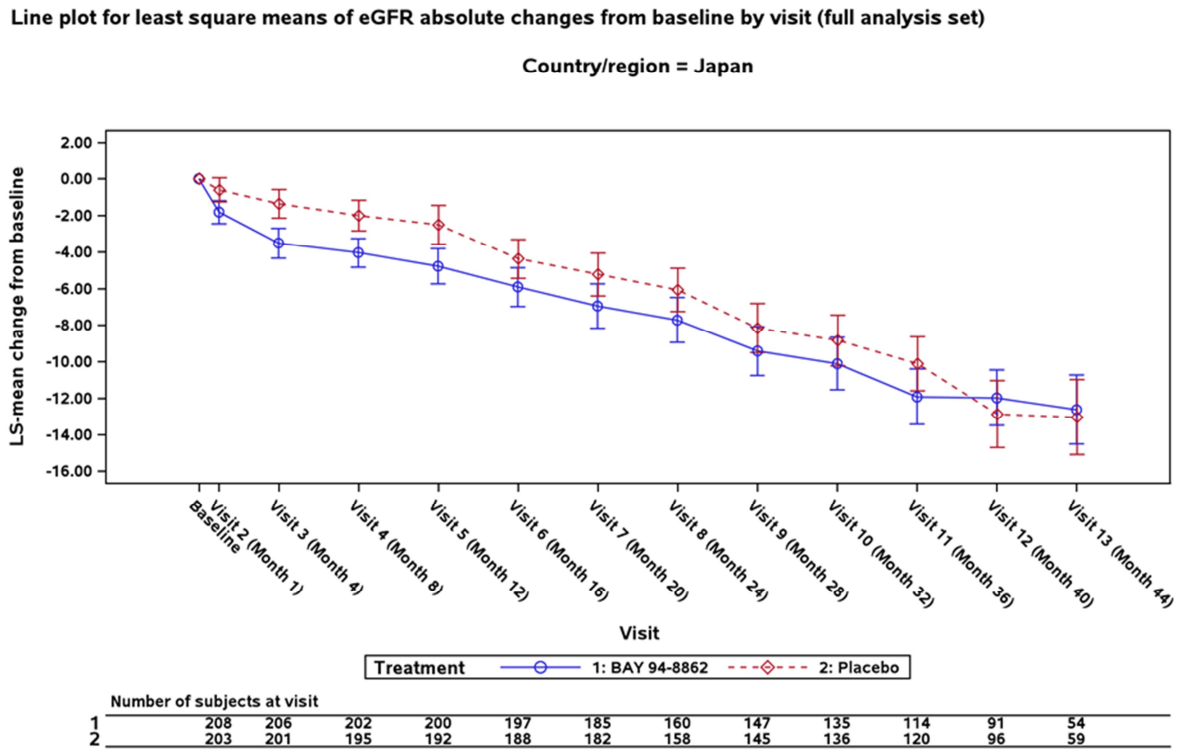
その後、試験期間にわたってプラセボ群と比較してフィネレノン群では eGFR の低下は緩やかとなった（図 2.7.3.2-23）。

また、eGFR の変化は第 4 ヵ月から治験薬投与中止時来院又は EOS 来院までの期間の推移に対する年換算を ANCOVA を用いて算出した。eGFR の低下が緩やかであったことから、主要及び副次腎複合エンドポイントで得られた結果を裏付け、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。

- 両投与群の最小二乗平均値は、フィネレノン群－2.658mL/min/1.73m^2、プラセボ群－2.868mL/min/1.73m^2 であり、両投与群の差の最小二乗平均値（フィネレノン群からプラセ

ボ群を差し引いた値）は、0.210mL/min/1.73m^2（年換算）であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.3.4/11）。

図 2.7.3.2-23　来院ごとの eGFR のベースライン値に対する比（最小二乗平均値）の推移及び両側 95%CI（試験 16244：日本人集団の 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, 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 mean = least squares mean

Source: PH-39746_J add1/Figure 14.2.3.4/1

2.7.3.2.2.7.4.5　HRQoL

HRQoL は、被験者が記入した Kidney Disease Quality of Life（KDQOL）-36 及び EuroQol Group 5-dimension, 5-level（EQ-5D-5L）に基づいて評価した。

KDQOL-36 により、精神的側面の QOL サマリースコアを除くすべてが、フィネレノンを支持する傾向を示した。試験期間の任意の時点において ESRD を発現した被験者では、疾患の進展抑制効果は QOL の評価に反映された。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、フィネレノンを支持する傾向がみられた（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 9.2.1.4.5.1）。

フィネレノンを支持する傾向は、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においてもみられた（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 9.2.1.4.5.2）。

日本人集団

日本人集団における KDQOL-36 及び EQ-5D-5L によるスコアは、試験期間を通してフィネレノン群とプラセボ群で同程度であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.7.5/1～16）。

なお、評価対象となった被験者のうち ESRD を発現した被験者は、プラセボ群の 1 例のみであったため、評価できなかった。

2.7.3.2.2.7.5 部分集団解析

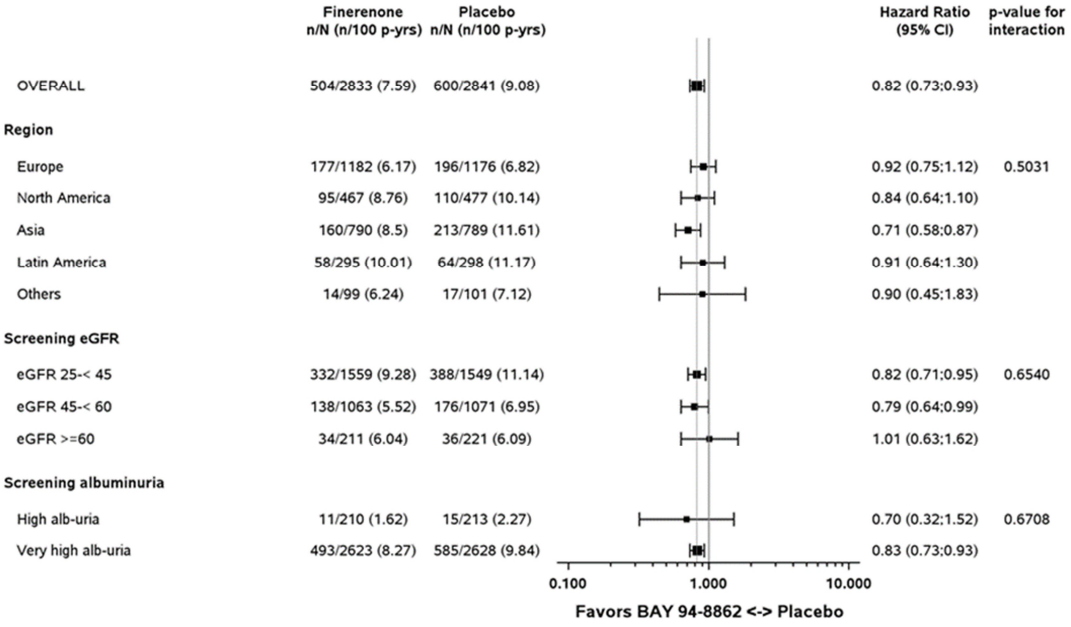
人口統計学的及びベースライン特性並びにベースライン時の併用療法の使用状況からなる 44 の部分集団を事前に規定した（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 16.1.9）。無作為割付け及び解析は、地域、スクリーニング時のアルブミン尿区分及びスクリーニング時の eGFR カテゴリーによって層別化した。様々な部分集団の結果を Forest プロットを用いて要約した。本項では、層別化因子別の部分集団及び交互作用の p 値が 0.05 未満の部分集団において、主要評価項目の腎複合エンドポイント及び主な心血管複合エンドポイントに焦点を当てた有効性評価項目の体系的な評価を要約する。すべての部分集団解析の詳細は、5.3.5.1.6 PH-39746/Section 9.2.2 及び 14.2.4 を参照のこと。

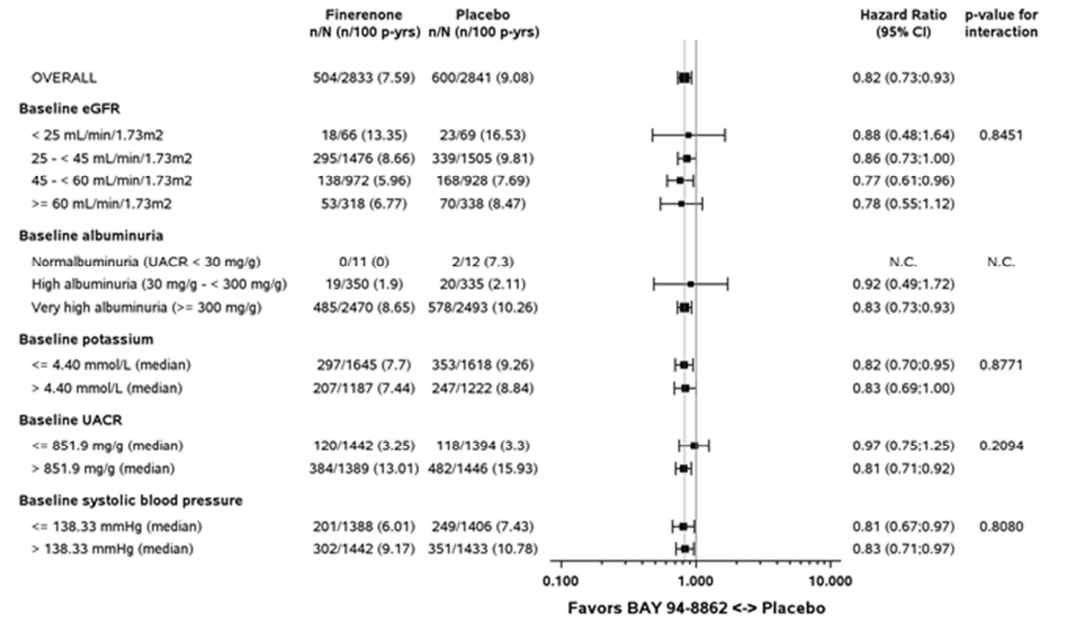
主要腎複合エンドポイント

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 HR は 0.82（両側 95%CI：0.73～0.93）であった。

様々な部分集団における HR の点推定値は、腎複合エンドポイントの結果とおおむね一致しており、多くの部分集団における HR は 1 未満であった（図 2.7.3.2-24、5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.2.4/221）。心血管系疾患の病歴、ベースライン時の BMI 及びベースライン時の胴囲の部分集団において、交互作用の p 値は 0.05 未満であった（図 2.7.3.2-25）。

図 2.7.3.2-24 有効性の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）における層別因子別の Forest プロット（試験 16244：FAS）



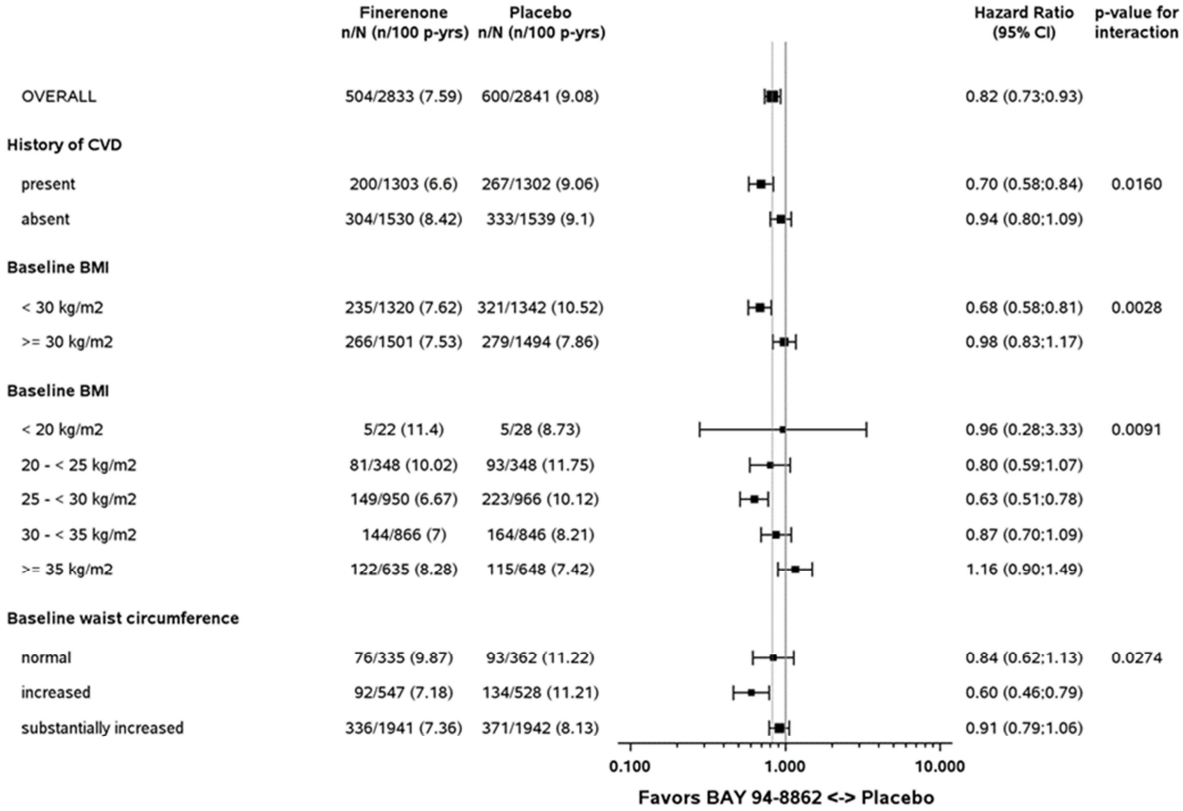


Hazard ratios /95% CIs and interaction p-values (two-sided) are based on stratified Cox proportional hazards models including treatment, subgroup and a subgroup by treatment interaction term as fixed effects. The size of the square for the point estimate reflects the size of the (sub)group.

alb-uria = albuminuria, CI = confidence interval, eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, N = number of subjects, n = number of subjects with event, p-yrs = patient-years, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio

Source: PH-39746/Figure 14.2.4/1, 14.2.4/3

図 2.7.3.2-25 主要腎複合エンドポイントにおける交互作用の p 値が 0.05 未満の部分集団の Forest プロット（試験 16244：FAS）



Hazard ratios /95% CIs and interaction p-values (two-sided) are based on stratified Cox proportional hazards models including treatment, subgroup and a subgroup by treatment interaction term as fixed effects. The size of the square for the point estimate reflects the size of the (sub)group.

BMI = body mass index, CI = confidence interval, eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, N = number of subjects, n = number of subjects with event, 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 deathc

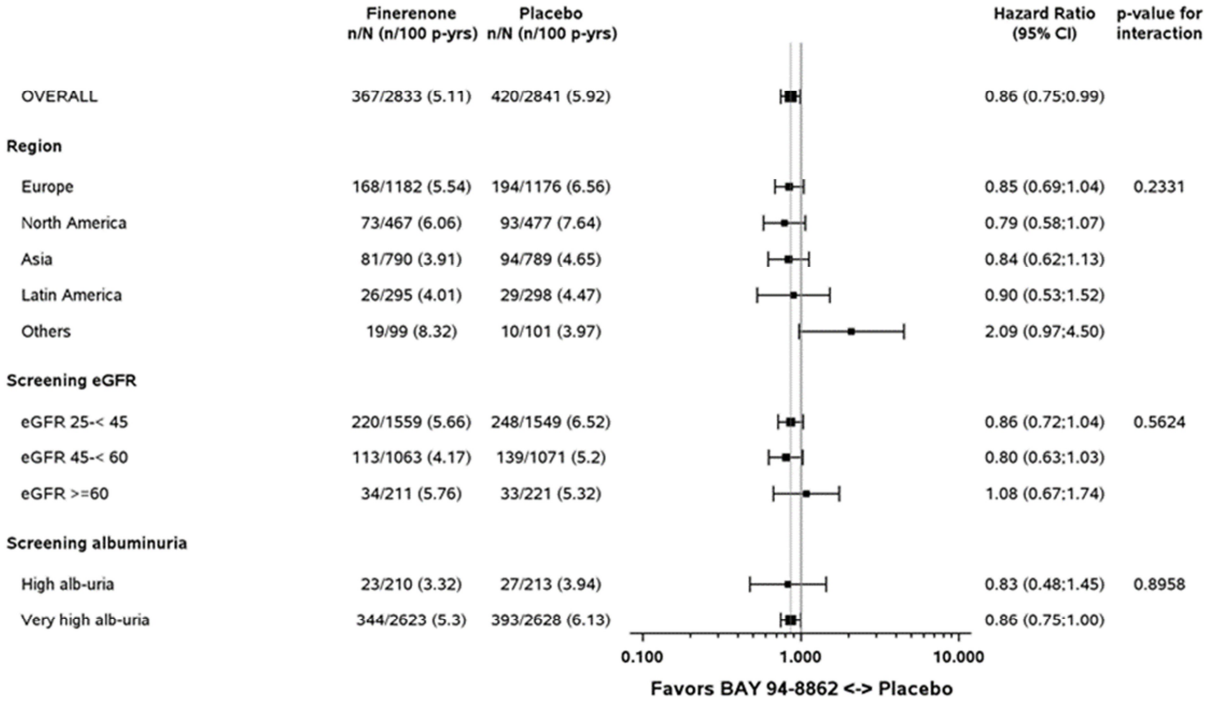
Source: PH-39746/Figure 14.2.4/2、 14.2.4/4、14.2.4/6、14.2.4/10

主な心血管複合エンドポイント

副次評価項目である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）の HR は 0.86（両側 95%CI：0.75～0.99）であった。

様々な部分集団における HR の点推定値は、主な心血管複合エンドポイントの結果とおおむね一致しており、多くの部分集団では HR は 1 未満であった。交互作用の p 値が 0.05 未満であった部分集団はなかった（図 2.7.3.2-26、5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.2.4/222）。

図 2.7.3.2-26 有効性の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）における層別因子別の Forest プロット（試験 16244：FAS）



Hazard ratios /95% CIs and interaction p-values (two-sided) are based on stratified Cox proportional hazards models including treatment, subgroup and a subgroup by treatment interaction term as fixed effects. The size of the square for the point estimate reflects the size of the (sub)group.

alb-uria = albuminuria, CI = confidence interval, CV = cardiovascular, eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, N = number of subjects, n = number of subjects with event, p-yrs = patient-years

Source: PH-39746/Figure 14.2.4/11

すべての原因による死亡

すべての原因による死亡の HR は 0.90（両側 95%CI：0.75～1.07）であった。

様々な部分集団における HR の点推定値は、多くの部分集団で 1 未満であり、すべての原因による死亡の結果とおおむね一致していた。併合された地域、心血管系疾患の病歴及び年齢（65 歳未満、65 歳以上）の部分集団における交互作用の p 値は 0.05 未満であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.2.4/223、Figure 14.2.4/21、14.2.4/22）。

すべての原因による入院

すべての原因による入院の HR は 0.95（0.88～1.02）であった。

様々な部分集団における HR の点推定値は、多くの部分集団で 1 未満であり、全体集団におけるすべての原因による入院の結果とおおむね一致していた。ベースライン時の C－反応性蛋白及びスルホンアミド使用の部分集団における交互作用は 0.05 未満であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.2.4/224、Figure 14.2.4/35、14.2.4/38）。

ベースラインから第 4 ヵ月までの UACR の変化

第 4 ヵ月の UACR のベースライン値に対する比の最小二乗平均値は、0.688（両側 95%CI：0.662～0.715）であった。

多くの部分集団では 0.7 未満であり（5.3.5.1.6 PH-39746/Figure 14.2.4/51～60）、全体集団における結果とおおむね一致していた。ベースライン時のカリウム値、導入期間の年齢、ベースライン時のアルブミン尿及びベースライン時のβ遮断薬の使用の部分集団における交互作用の p 値は 0.05 未満であった。いくつかの部分集団では、投与群あたりの被験者数が 20 例以下であったが、いずれの部分集団においてもフィネレノンの一貫した治療効果が認められ、両側 95%CI の上限が 1 未満であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Figure 14.2.4/51～60）。

副次腎複合エンドポイント

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 HR は 0.76（両側 95%CI：0.65～0.90）であった。

部分集団の点推定値は大多数が 1 未満であり、全体集団における結果とおおむね一致していた。ベースライン時の BMI 及びベースライン時の体重の部分集団における交互作用の p 値は 0.05 未満であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.2.4/225、Figure 14.2.4/44、14.2.4/46）。

注目すべき部分集団

複数の有効性エンドポイントにおいて交互作用の p 値が 0.05 未満であり、治療効果の潜在的な違いを示した部分集団と同様に、年齢及び関連する併用薬の部分集団における有効性の主要及び副次評価項目について更に示す。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。

年齢

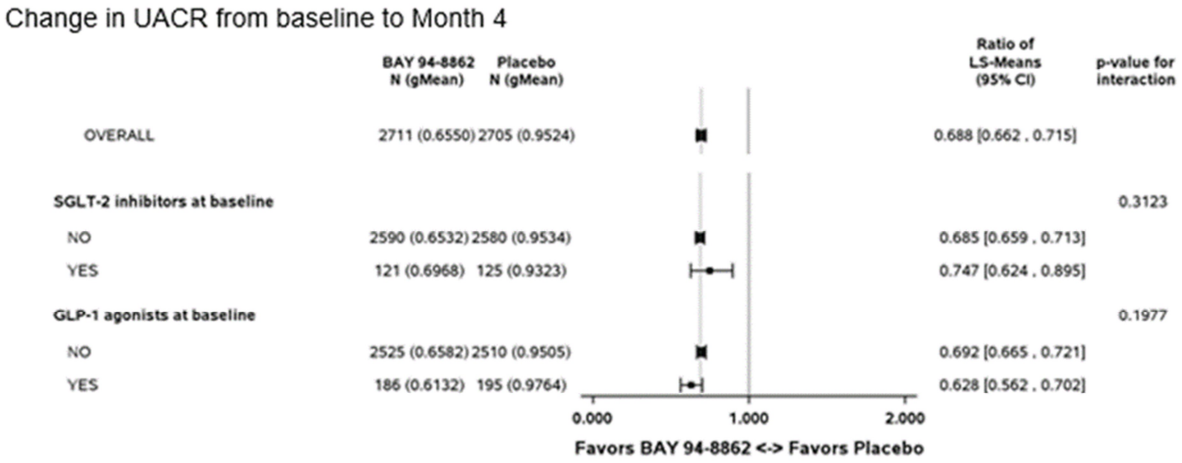
年齢別の部分集団解析には、全体集団の約 15%を占める 75 歳以上の部分集団が含まれていた（フィネレノン群 431 例、プラセボ群 464 例）。有効性の主要及び副次評価項目における 2 つのカテゴリーによる部分集団解析により、加齢と共にフィネレノンの治療効果が維持されることを示した（5.3.5.1.6 PH-39746/Figure 14.2.4/2、14.2.4/6、14.2.4/12、14.2.4/16、14.2.4/22、14.2.4/26、14.2.4/32、14.2.4/36、14.2.4/42、14.2.4/46、14.2.4/52、 14.2.4/56）。

SGLT2 阻害薬／GLP-1 受容体作動薬

SGLT2 阻害薬又は GLP-1 受容体作動薬を服用している被験者の少ない部分集団では、臨床エンドポイントのイベント数が少ないため、エンドポイントの発現までの期間の解析から意味のある結論を導くことができなかった（5.3.5.1.6 PH-39746/Figure 14.2.4/4、14.2.4/14、14.2.4/24、14.2.4/34、14.2.4/44）。

ベースライン時における SGLT2 阻害薬の使用の有無別では、SGLT2 阻害薬を使用していた部分集団において、プラセボ群と比較してフィネレノン群で第 4 ヵ月の UACR は一貫して低下した。ベースライン時における GLP-1 受容体作動薬の有無別でも、同様の結果がみられた（図 2.7.3.2-27）。この結果より、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服用している患者の UACR の低下におけるフィネレノンの相加効果が示唆された。

図 2.7.3.2-27 第 4 ヵ月の UACR の変化における SGLT2 阻害薬及び GLP-1 受容体作動薬の使用の有無別の Forest プロット（試験 16244：FAS）



CI = confidence interval, GLP-1 agonists = glucagon-like peptide-1 receptor agonists, gMean = geometric mean, LS-means = least squares means, N = number of subjects, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio, SGLT2 = sodium-glucose co-transporter-2

Source: PH-39746/Figure 14.2.4/54

心血管系疾患の病歴

主要評価項目の腎複合エンドポイント及びすべての原因による死亡について、交互作用の p 値が 0.05 未満であり、心血管系疾患の病歴の有無によるフィネレノンの治療効果の差が示唆された。交互作用の p 値を 0.1 未満にしてみると、心血管系疾患の病歴がない部分集団では、副次腎複合エンドポイント及びすべての原因による入院においてもフィネレノンの治療効果の幅の縮小を伴って同様の差が示唆された（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）。

心血管系疾患の病歴の有無を問わず、主な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 ヵ月の UACR の変化（交互作用の p 値：0.2237）において、フィネレノンの頑健な治療効果が示された。

心血管系疾患の病歴の有無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間で一貫して認められるものではなかった。

BMI

いずれの部分集団についても、交互作用の p 値が 0.05 未満であったことから、主要腎複合エンドポイント及び副次腎複合エンドポイントにおいて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 の区分による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、すべての評価項目間で一貫して認められるものではなかった。

UACR、eGFR、SBP

ベースライン時の UACR、eGFR 及び SBP による部分集団について、ほぼすべての部分集団において、交互作用の p 値は 0.05 以上であり、各部分集団間に顕著な差は認められなかった。（5.3.5.1.6 PH-39746/Figure 14.2.4/3、14.2.4/13、14.2.4/23、14.2.4/33、14.2.4/43、14.2.4/53）。ベースライン時の UACR、eGFR 及び SBP 別部分集団によるフィネレノンの治療効果の違いは、すべての評価項目間で一貫して認められるものではなかった。

まとめ

有効性主要及び副次評価項目における部分集団解析により、評価された部分集団全体でフィネレノンの治療効果はおおむね一貫していることが示された。いくつかの部分集団で異なる結果がみられたが、すべての主要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。これらの多くの部分集団解析において、多重性の調整は実施していない。上述した部分集団におけるフィネレノン投与のベネフィット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。

日本人集団

日本人集団での有効性の主要評価項目である腎複合エンドポイント（腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン値から 40%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）において、Forest プロットを用いた部分集団解析の結果を示す。イベント発現例数及び発現率を投与群別に示した。

日本人集団における主要評価項目である腎複合エンドポイントの層別因子別の結果を図 2.7.3.2-28 に示す。

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 HR は 0.91（両側 95%CI：0.60～1.39）であった。

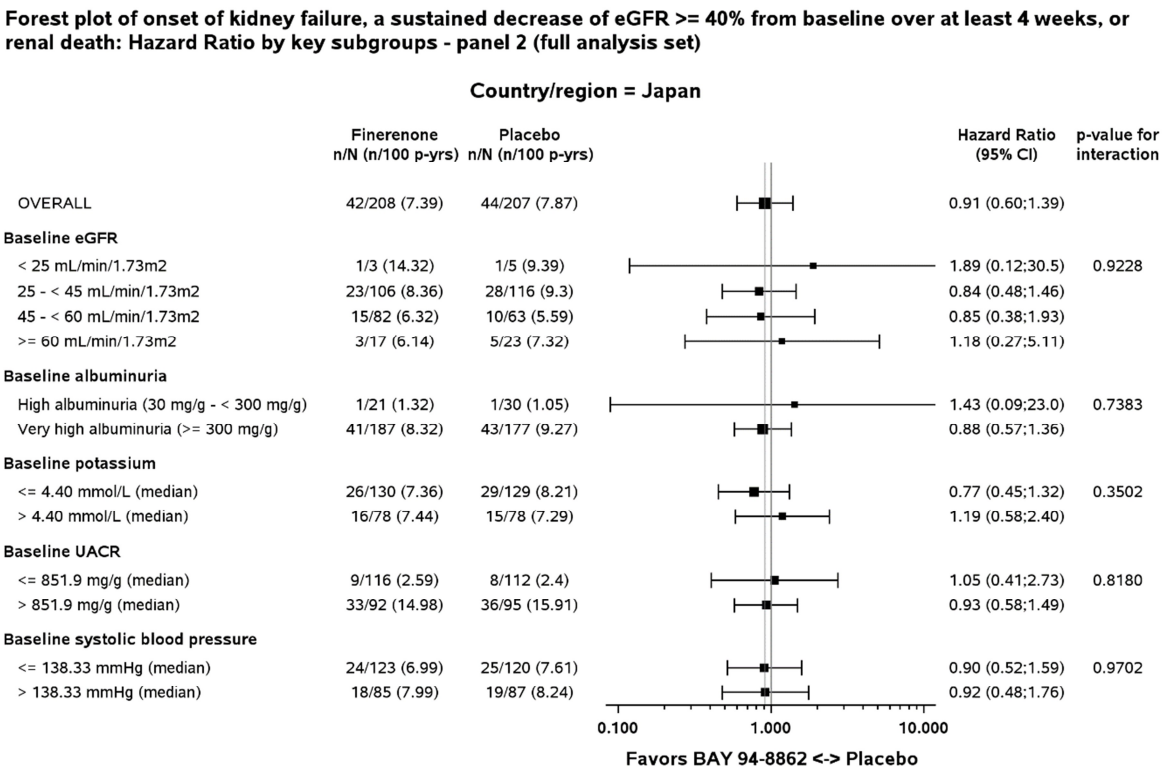
ベースライン時の UACR 値別の解析では、中央値が 851.9mg/g 以下の部分集団では、HR は 1.05（両側 95%CI：0.41～2.73）、851.9mg/g 超の部分集団では、0.93（0.58～1.49）であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.4/221）。

ベースライン時の eGFR 値別の解析では、eGFR が 25mL/min/1.73m^2 未満の部分集団では、HR は 1.89（両側 95%CI：0.12～30.5）、25mL/min/1.73m^2 以上 45mL/min/1.73m^2 未満の部分集団では 0.84（0.48～1.46）、45mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 未満の部分集団では 0.85（0.38～1.93）及び 60mL/min/1.73m^2 以上の部分集団では 1.18（0.27～5.11）であった。

SBP 別の解析では、中央値が 138.33mmHg 以下の部分集団では、HR は 0.90（両側 95%CI：0.52～1.59）、138.33mmHg 超の部分集団では、HR は 0.92（0.48～1.76）であり、いずれの部分集団においても HR は 1 未満であった。

いくつかの部分集団で HR の点推定値が 1 を超えていたが、信頼区間は広く、日本人の部分集団は被験者数及び臨床イベント数が限られており、結論を導き出すことは困難であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.4/221）。

図 2.7.3.2-28　有効性の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）における層別因子別の Forest プロット（試験 16244：日本人集団の FAS）



Hazard ratios /95% CIs and interaction p-values (two-sided) are based on stratified Cox proportional hazards models including treatment, subgroup and a subgroup by treatment interaction term as fixed effects. The size of the square for the point estimate reflects the size of the (sub)group.

CI = confidence interval, eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, N = number of subjects, n = number of subjects with event, p-yrs = patient-years, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio

Source: PH-39746_J add1/Figure 14.2.4/3

2.7.3.2.2.7.6　　全体集団と日本人集団の結果の比較

人口統計学的特性

人口統計学的特性は、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、一部の糖尿病治療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。

主要評価項目

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 及び 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[3] 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。

主な副次評価項目

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は HR は 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[4]。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。

その他の評価項目

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、全体集団と同様に日本人集団でもベースラインと比較した第 4 ヵ月の UACR は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おいて、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において、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 の変化において、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 の変化において、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。

結語

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る。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

評価された有効性エンドポイント及び試験期間が異なることから、試験の併合解析は行わなかった。なお、第Ⅲ相試験については、試験 16244 と本申請後に終了した試験 17530 との併合解析を行った（5.3.5.3.6 PH-42134）。

第Ⅱ相試験については 2.7.3.2.1 を参照のこと。本有効性の要約では、第Ⅲ相試験 16244（2.7.3.2.2）の結果に焦点を当てる。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

第Ⅲ相試験 16244 では、10～20mg 1 日 1 回の用量漸増法が選択され、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。また、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）以降に治験薬を増量できることとした。この漸増計画では、被験者の臨床症状に応じて個別に用量調節が可能であり、適切な曝露量を達成し、適切な忍容性を維持しながら有効性を確保できる。これは、RAS 阻害薬による治療を低用量で開始し、忍容性がある場合にのみ用量を漸増する現在の臨床診療と一致しており、血清カリウム値及び腎機能への悪影響を軽減し、治療の継続を促進する。

試験 16244 における用法及び用量は、DN 患者を対象とした国外後期第Ⅱ相試験（試験 16243）の成績に基づいて設定した。ACEI 又は ARB を用いた標準的治療下において、プラセボ群と比較してフィネレノン群では、ベースラインから第 90 日±2 日までの UACR に用量依存的な低下が認められた。フィネレノン 10mg 群及び 20mg 群ではプラセボ群と比較して UACR（幾何平均値）がそれぞれ 25%及び 38%名目上有意に低下した。20mg 群では、UACR が 30%以上低下した被験者の割合は 62.5%、UACR が 50%以上低下した被験者の割合は 40.2%であった[5]。メタアナリシスのデータに基づく UACR の 30%以上の低下は、患者において意味のある臨床効果をもたらすと予想される[6,7]。検討したフィネレノンのすべての用量群（1.25mg～20mg 1 日 1 回）で、全般的に安全性及び忍容性は良好であった。しかしながら、顕性アルブミン尿を有し、かつ eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満のハイリスク集団においては、高カリウム血症及び初期の eGFR 低下のリスクが高くなる傾向がみられたことから、20mg 1 日 1 回が忍容性を認めるフィネレノンの最高用量と考えられた。そのため、試験 16244 の最高用量は 20mg 1 日 1 回と設定した。また、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満の被験者では、安全性を考慮して開始用量を 10mg 1 日 1 回とし、血中カリウム値をみて忍容性がある場合に、更なる有効性が期待できる 20mg へ漸増することとした。第Ⅲ相試験の試験期間中、疾患の進行に伴って高カリウム血症を生じる可能性があることから、20mg の最高用量を投与している場合でも、カリウム値を指標に漸減することを可能とした。実際、10mg 1 日 1 回の投与においても、UACR の低下は有意であり、顕性アルブミン尿かつ eGFR が 30mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 未満のハイリスク集団においても、安全で忍容性は良好で、全体集団と同等であることから、20mg に忍容でない被験者の選択となりうると考えられた。

第Ⅲ相に提案する用法・用量を日本人患者にも適用することは、日本人 DN 患者を対象とした試験 16816 の結果から支持される。すなわち、試験 16816 では 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、安全性に関しても、試験全体で安全性は良好であった。すなわち、カリウム値異常及び腎障害に関する有害事象は全体として報告されなかった。カリウム値の平均変化量は、各用量群において国外試験でみられた変化と比較して、数値上、同等以下であり、かつ、試験全体で高カリウム血症（カリウム値が 5.6mmol/L 以上）の症例は報告されなかった。eGFR の平均変化量もフィネレノンの各用量群の変化は、プラセボ群と同等かそれ以下であった。更に試験 16244 での日本人集団の曝露量を国外試験（試験 16243）と比較したところ、日本人集団と試験 16243 の集団において、明らかな差はなかった（2.7.2.2.5.4）。

なお、WCHF 患者を対象とした試験 14564 の結果も、この選択を支持する結果であった。すなわち、試験 14564 では、臨床的エンドポイント〔複合エンドポイント 1（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）、複合エンドポイント 2（心血管死、心血管系疾患による入院、又は WCHF のための緊急来院）〕の名目上の減少が、10mg 群で開始し 20mg に漸増（30 日後）する群でみられたが、15mg 群で開始し 20mg に漸増（30 日後）する

群では明らかな減少はみられなかった（5.3.5.1.5 PH-38020）。一方で、15mg から開始し 20mg に漸増する群では、5.6mmol/L 以上のカリウム値、あるいは eGFR が 30%又は 40%以上の低下を示した被験者の割合は、10mg 群で開始し 20mg に漸増する群より高かった。

第Ⅲ相試験である試験 16244 では、ACEI 又は ARB を用いた標準的治療下でフィネレノン又はプラセボを投与し、スクリーニング来院時の eGFR に応じて、フィネレノンの開始用量を調節した。フィネレノンの開始用量は、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上の被験者では 20mg 1 日 1 回、eGFR が 25mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 未満の被験者では 10mg 1 日 1 回であった。開始用量が 10mg 1 日 1 回の被験者においても、投与開始後 1 ヵ月以降の来院時において、血中カリウム値が 4.8mmol/L 以下でかつ前回の規定来院時の eGFR からの低下率が 30%未満の場合、20mg 1 日 1 回へ漸増することとした。また、その後も試験期間を通して規定来院時に血中カリウム値及び eGFR を測定し、血中カリウム値に関するガイダンスに基づいてフィネレノンの用量調節を行った。安全性に問題がない限り、治験担当医師はフィネレノンの用量を目標用量である 20mg 1 日 1 回に到達するよう努める規定とした。

試験 16244 において、SAF で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 2,613／2,827 例（92.4%）、プラセボ群で 2,609／2,831 例（92.2%）であり、20mg 1 日 1 回投与であった被験者は、214 例（7.6%）及び 222 例（7.8%）であった。治験薬の開始用量が 10mg 1 日 1 回投与であった被験者のうち、1 回以上増量して治験薬が投与された被験者の割合は、フィネレノン群で 73.7%、プラセボ群で 81.6%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のうち、1 回以上減量して治験薬が投与された被験者の割合は、フィネレノン群で 53.3%、プラセボ群で 41.9%であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.8/39）。少なくとも 1 回の来院において用量を減量した被験者の割合は、フィネレノン群で 8.6%、プラセボ群で 8.4%であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.8/48）。

試験 16244 の日本人集団では、 SAF で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 195／208 例（93.8%）、プラセボ群で 191／205 例（93.2%）であり、20mg 1 日 1 回投与であった被験者は、13 例（6.3%）及び 14 例（6.8%）であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.8/39）。治験薬の開始用量が 10mg 1 日 1 回投与であった被験者のうち、1 回以上増量して治験薬が投与された被験者の割合は、フィネレノン群で 87.2%、プラセボ群で 93.7%と全体集団より多かった。治験薬の開始用量が 20mg 1 日 1 回投与であった被験者のうち、1 回以上減量して治験薬が投与された被験者の割合は、フィネレノン群で 61.5%、プラセボ群で 14.3%とフィネレノン群においては全体集団と大きく変わらなかった。少なくとも 1 回の来院において用量を減量した被験者の割合は、フィネレノン群で 6.7%、プラセボ群で 4.9%と全体集団と同程度であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.8/48）。これらの結果から、日本人集団においても全体集団と同様の用量調節が行われたことが示された。

試験 16244 で 2 型糖尿病を合併する CKD 患者において、上述の用法・用量でフィネレノンを投与した際に、腎複合エンドポイント並びに主な心血管複合エンドポイントの発現リスクをプラセボと比較して有意に減少させ〔主要評価項目である腎複合エンドポイントの HR は 0.825（両側 95%CI：0.732～0.928）、主な副次評価項目である心血管複合エンドポイントの HR は 0.860（両側 95%CI：0.747～0.989）〕、忍容性及び安全性プロファイルも良好であった（2.7.3.2.2.7.2 及び 2.7.3.2.2.7.3）。また、日本人集団においても全体集団とおおむね同様のフィネレノンの有効性及び安全性が示された。

なお、試験 16244 は用量による効果の違いを検討するような試験デザインではなかった。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

第Ⅲ相試験 16244 は、進行した CKD 被験者 5,674 例を対象とした腎疾患の進行及び心血管系イベント発現までの期間の遅延におけるフィネレノンの有効性を検討する長期試験であった。全観察期間は 15,065 人・年であった。FAS のうち、2,833 例の治験薬の投与期間（平均値）は 26.882 ヵ月であり、試験期間の平均値は 31.942 ヵ月であった（治験薬の投与期間及び試験期間の詳細は 2.7.3.2.2.5 を参照のこと）。

主要及び副次評価項目である腎複合エンドポイント並びに主要及び副次評価項目である心血管複合エンドポイントの結果から、試験期間を通してプラセボと比較したフィネレノンの治療効果の持続が示された（図 2.7.3.2-5、図 2.7.3.2-9、図 2.7.3.2-18）。UACR におけるプラセボと比較したフィネレノンの治療効果も試験期間を通して持続したことが示された（図 2.7.3.2-20）。これらの結果から、主な腎臓及び心血管の有効性エンドポイントにおけるフィネレノンの治療効果が期間と共に減少する徴候はみられなかった。

フィネレノンへの耐薬性及び依存性の可能性は特徴付けられていないが、作用機序及び中枢神経系への浸透の可能性が低いため、フィネレノンへの耐薬性を示す可能性は低いと考えられた。

2.7.3.6 結論

2 型糖尿病を合併する CKD 患者において標準的治療にフィネレノンを上乗せ投与した際の有効性は、試験 16244 の事前に定義された仮説検定に基づいて結論付けることができた。

- 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）のリスクを統計学的に有意に低減させ、プラセボに対するフィネレノンの優越性が認められた。

- 主な心血管系イベントの発現までの期間の延長において、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）のリスクを統計学的に有意に低減させ、プラセボに対するフィネレノンの優越性が認められた。

その他、以下の主要な結果がみられた。

- 試験 16244 では、主要腎複合エンドポイント及び主な心血管エンドポイントにおいて、プラセボに対するフィネレノンの治療効果は、試験期間を通して持続し、複合エンドポイントの構成要素間でおおむね一貫していた。

- 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有効性が頑健性をもって示され、On-treatment 解析（FAS における On-treatment 解析及び PPS 解析）でより顕著であった。事前に規定されたすべての部分集団における多くの解析では、有効性主要及び副次エンドポイントにおける違いはなかった。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主要腎複合エンドポイントでみられた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。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。

2.7.3.7 付録

2.7.3.7.1 治験総括報告書の最終化後に判明した事実

試験 17530 での調査がきっかけとなり、試験 16244 における Bayer 社の調査により、重大な GCP 違反 2 例が明らかとなった。これらの調査結果は、治験総括報告書（5.3.5.1.6 PH-39746）の最終化後に明らかになったため、当該被験者 2 例は解析から除外されなかった。入手可能な情報（表 2.7.3.7-1）より、当該被験者 2 例を除外しても試験の全体的な有効性の結論に影響はないと判断した。

表 2.7.3.7-1 中央判定されたエンドポイント：治験総括報告書の最終化後に重大な GCP 違反が明らかとなった被験者の一覧

Subject ID / Treatment arm	Randomization/ last visit date	Event onset date	Adjudicated endpoint event	Affected primary or secondary endpoint
[redacted] / Finerenone	15AUG2016 / 11FEB2020	07APR2017	Other hospitalization	All-cause hospitalization
		01DEC2017	Hospitalization due to heart failure	Key secondary CV composite
		20FEB2018	Other CV hospitalization	NA
		20AUG2018	Sustained decrease in eGFR ≥40% (relative to baseline)	Primary renal composite
		18JUN2019	Other hospitalization	NA
		21JUN2019	Kidney failure, ESRD, initiation of chronic dialysis	NA
		01NOV2019	Other hospitalization	NA
[redacted] / Finerenone	12OCT2017 / 04MAR2020	29JUN2019	Other CV hospitalization	All-cause hospitalization
		29JUN2019	Kidney failure, ESRD, other	NA

CV = cardiovascular, eGFR = estimated glomerular filtration rate, NA = event not considered in the efficacy analyses of primary or secondary efficacy endpoints (not the first event and/or event not considered according to predefined censoring rules)

Source: PH-39746/Listing 16.2.1.2/1, 16.2.4/4, 16.2.6/1, 16.2.6/2, 16.2.6/4

参考文献一覧

1) 古屋文彦ら、日内会誌　2019:108:923-927

2) American Diabetes Association, Standards of medical care in diabetes-2013. Diabetes Care. 2013:S11-66

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

4) Dunlay SM et al., Circulation. 2019:140:e294–e324

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

6) Coresh J et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2019:7:115-127

7) Heerspink HJL et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2019:7:128-139