2.7.4 臨床的安全性の目次

略語一覧 5
用語の定義 7
2.7.4.1　安全性評価に用いた臨床試験の概要 10
2.7.4.2　第Ⅰ相試験の成績 17
2.7.4.2.1　医薬品への曝露 17
2.7.4.2.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 17
2.7.4.2.1.2　安全性評価に用いた第Ⅰ相試験の概要 21
2.7.4.2.1.2.1　安全性評価計画 21
2.7.4.2.1.2.2　特に注目すべき有害事象 22
2.7.4.2.1.2.3　安全性評価委員会 22
2.7.4.2.1.2.4　解析方法 22
2.7.4.2.2　全般的な曝露状況 25
2.7.4.2.2.1　試験ごとの治験薬投与期間 25
2.7.4.2.2.2　追跡調査期間 25
2.7.4.2.3　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 26
2.7.4.2.4　有害事象 26
2.7.4.2.4.1　有害事象の解析 26
2.7.4.2.4.1.1　単回投与試験 26
2.7.4.2.4.1.2　反復投与試験 35
2.7.4.2.4.1.3　単回及び反復投与全体の解析 38
2.7.4.2.4.1.4　比較的よく見られる有害事象 39
2.7.4.2.4.1.5　死亡 39
2.7.4.2.4.1.6　その他の重篤な有害事象 39
2.7.4.2.4.1.7　その他の重要な有害事象 40
2.7.4.2.4.2　個別有害事象の文章による説明 41
2.7.4.2.5　臨床検査値の評価 41
2.7.4.2.5.1　単回投与試験 41
2.7.4.2.5.1.1　治験薬投与下で発現した臨床検査値異常 41
2.7.4.2.5.1.2　血清電解質 42
2.7.4.2.5.2　反復投与試験 42
2.7.4.2.5.2.1　治験薬投与下で発現した臨床検査値異常 42
2.7.4.2.5.2.2　血清電解質 44
2.7.4.2.6　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 44

2.7.4.2.7　安全性の併合解析に含まれなかった臨床薬理試験の安全性データ 48
2.7.4.2.7.1　試験 14509：腎機能障害を有する被験者における安全性..... 48
2.7.4.2.7.2　試験 14510：肝機能障害を有する被験者における安全性..... 48
2.7.4.2.7.3　試験 21325：日本人健康男性を対象とした含量が異なる製剤（10mg 及び 20mg）間の生物学的同等性試験 49
2.7.4.3　第Ⅱ相試験の成績..... 49
2.7.4.3.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 49
2.7.4.3.1.1　第Ⅱ相試験の記述的説明 51
2.7.4.3.1.1.1　試験 16243（ARTS-DN） 51
2.7.4.3.1.1.2　試験 16816（ARTS-DN Japan） 52
2.7.4.3.1.1.3　試験 14564（ARTS-HF） 52
2.7.4.3.1.1.4　試験 16815（ARTS-HF Japan） 53
2.7.4.3.1.1.5　試験 14563（ARTS） 54
2.7.4.3.1.2　第Ⅱ相試験における安全性に対する全体的な取組み 55
2.7.4.3.1.3　解析方法 55
2.7.4.3.1.4　有害事象：定義及び評価方法 57
2.7.4.3.2　2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病（試験 16243 及び試験 16816） 58
2.7.4.3.2.1　全般的な曝露状況 58
2.7.4.3.2.1.1　安全性解析対象集団 58
2.7.4.3.2.1.2　全般的な曝露状況 59
2.7.4.3.2.2　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 60
2.7.4.3.2.2.1　人口統計学的及びベースライン特性 60
2.7.4.3.2.2.2　病歴 61
2.7.4.3.2.2.3　前治療薬及び併用薬 62
2.7.4.3.2.3　有害事象 64
2.7.4.3.2.3.1　有害事象の解析 64
2.7.4.3.2.3.2　個別有害事象の文章による説明 72
2.7.4.3.2.4　臨床検査値の評価 72
2.7.4.3.2.4.1　血清カリウム値 72
2.7.4.3.2.4.2　eGFR 73
2.7.4.3.2.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 73
2.7.4.3.2.5.1　バイタルサイン 73
2.7.4.3.2.5.2　心電図 73
2.7.4.3.3　他の対象疾患に関して実施した第Ⅱ相試験 74
2.7.4.3.3.1　慢性心不全の増悪（試験 14564 及び試験 16815 の併合） 74
2.7.4.3.3.1.1　試験対象集団の概要 74

2.7.4.3.3.1.2 有害事象 76
2.7.4.3.3.1.3 臨床検査値の評価 85
2.7.4.3.3.1.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 86
2.7.4.3.3.2 安定した慢性心不全（試験 14563 のパート A 及びパート B 併合） 86
2.7.4.3.3.2.1 試験対象集団の概要 86
2.7.4.3.3.2.2 有害事象 88
2.7.4.3.3.2.3 臨床検査値の評価 94
2.7.4.3.3.2.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 95
2.7.4.4 第Ⅲ相試験の成績 95
2.7.4.4.1 医薬品への曝露 95
2.7.4.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 95
2.7.4.4.1.1.1 試験 16244（FIDELIO）の記述的説明 96
2.7.4.4.1.1.2 試験 16244（FIDELIO）における安全性に対する全体的な取組み 96
2.7.4.4.1.1.3 解析方法 97
2.7.4.4.1.2 全般的な曝露状況 99
2.7.4.4.1.2.1 安全性解析対象例数 99
2.7.4.4.1.2.2 曝露状況 100
2.7.4.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 109
2.7.4.4.2 有害事象 110
2.7.4.4.2.1 有害事象：定義及び評価方法 110
2.7.4.4.2.2 有害事象の解析 110
2.7.4.4.2.2.1 比較的よく見られる有害事象 113
2.7.4.4.2.2.2 死亡 124
2.7.4.4.2.2.3 その他の重篤な有害事象 128
2.7.4.4.2.2.4 その他の重要な有害事象 133
2.7.4.4.2.2.5 高カリウム血症及び腎機能悪化に関連する事象 136
2.7.4.4.2.2.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 161
2.7.4.4.2.3 個別有害事象の文章による説明 162
2.7.4.4.3 臨床検査値の評価 162
2.7.4.4.3.1 血液学的検査値及び血液生化学検査値 162
2.7.4.4.3.1.1 血清カリウム値 163
2.7.4.4.3.1.2 eGFR（CKD-EPI） 164
2.7.4.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 164
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 165

2.7.4.5.1　内因性要因 165
2.7.4.5.1.1　年齢 165
2.7.4.5.1.2　性別 168
2.7.4.5.1.3　体重 168
2.7.4.5.1.4　人種 169
2.7.4.5.1.5　肝機能障害 171
2.7.4.5.1.6　腎機能障害 174
2.7.4.5.2　外因性要因 176
2.7.4.5.3　薬物相互作用 176
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 177
2.7.4.5.5　過量投与 177
2.7.4.5.6　薬物乱用 178
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 178
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響 178
2.7.4.6　市販後データ 178
参考文献一覧 178

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ACEI	Angiotensin-converting enzyme inhibitor	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
ARB	Angiotensin receptor blocker	アンジオテンシン受容体拮抗薬
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration vs. time curve from zero to infinity	投与0時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CEC	Clinical Endpoint Committee	評価項目判定委員会
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	-
C_{max}	Maximum observed concentration	最高濃度
$C_{max,md}$	C_{max} after multiple dose administration	反復投与後のC_{max}
CL_{CR}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
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
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ー1
HbA_{1c}	Glycated hemoglobin	糖化ヘモグロビン
HF	Heart failure	心不全
HR	Hazard ratio	ハザード比
IR	Immediate-release	即放
LLN	Lower limit of normal	基準値下限

略語	英語名称	日本語名称
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease (study)	-
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MLG	Bayer MedDRA Labeling Grouping	MedDRA ラベリング分類
MR	Mineralocorticoid receptor	ミネラルコルチコイド受容体
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PT	Preferred term	基本語
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
RAAS	Renin angiotensin aldosterone system	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系
RAS	Renin angiotensin system	レニンアンジオテンシン系
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	standard deviation	標準偏差
SGLT-2	Sodium-glucose co-transporter-2	ナトリウム-グルコース共輸送体-2
SMQ	Standard MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
UACR	Urinary albumin-to-creatinine ratio	尿中アルブミン／クレアチニン比
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
V/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
WCHF	Worsening chronic heart failure	慢性心不全の増悪

用語の定義

開発の各段階で治験実施計画書及び治験総括報告書作成では対象となる疾患に対して異なる用語が用いられてきた。第Ⅱ相試験（ARTS-DN）において対象集団は糖尿病性腎症（DN）と診断された被験者と記述し、第Ⅲ相試験の治験実施計画書では対象集団は糖尿病性腎臓病（DKD）と臨床診断された被験者と記述した。試験の標題のような治験実施計画書から由来した項目、表、図及び一覧表並びに付録から由来した記述は原文の用語のまま使用している。上述のフィネレノンの第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、被験者は 2 型糖尿病の診断と推算糸球体ろ過量（eGFR）及び尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）値に基づいて組入れられており、腎生検は条件としていない。しかしながら、日常臨床において腎生検を施行された患者の所見に基づくと 2 型糖尿病患者における非糖尿病性慢性腎臓病（CKD）はまれではないことから[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
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後期第Ⅱ相試験
	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後期第Ⅱ相試験
	ARTS-HF	14564（PH-38020）	2 型糖尿病又は中等度の CKD を有し、左室収縮機能低下を伴う慢性心不全の増悪（WCHF）のため緊急来院した患者において安全性及び有効性を検討する後期第Ⅱ相試験
	ARTS-HF Japan	16815（PH-37594）	2 型糖尿病又は中等度の CKD を有し、左室収縮機能低下を伴う WCHF のため緊急来院した日本人患者において安全性及び有効性を検討する後期第Ⅱ相試験
	ARTS	14563（A52945）	軽度（パート A）又は中等度（パート B）の CKD を有する左室収縮機能不全を伴う安定した慢性心不全患者にフィネレノンを異なる用量で投与したときの安全性及び忍容性を検討する前期第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
臨床検査値の解析			
ベースライン後		第Ⅱ相試験：ベースライン後の最大値を指し、規定外の検査を含む治験薬投与開始から治験薬投与終了後 3 日までに実施された検査 第Ⅲ相試験：規定外の検査を含む無作為割付け後のすべての検査	
治験薬投与下		第Ⅲ相試験のみ：規定外の検査を含む治験薬投与開始から治験薬投与の中断若しくは中止又は完了後 3 日までの検査	

有害事象の解析	
治験薬投与下	第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験：治験薬投与開始から治験薬投与終了後3日までに発現又は悪化した有害事象 第Ⅲ相試験：治験薬投与開始から治験薬の投与中断若しくは中止又は完了後3日までに発現又は悪化した有害事象
その他	
安全性解析対象集団（SAF）	第Ⅰ相試験：治験薬を1回以上投与されたすべての被験者 安全性併合解析はそれぞれの試験において安全性の評価に適切と考えられたすべての被験者で、併合解析の対象とした治験薬を1回以上投与された被験者とした。 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：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、重大な医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）違反のない被験者
治験薬投与期	第Ⅰ相試験における治験薬投与開始から、規定の休薬期間後の次の投与期までの期間。クロスオーバー法では、1例の被験者がすべての治験薬投与期に参加し、予定されたすべての治験薬の投与を順次受ける。

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 安全性評価に用いた臨床試験の概要

この臨床的安全性の要約には、第Ⅲ相試験 1 試験〔試験 16244 (FIDELIO)〕並びに第Ⅱ相試験 5 試験及び第Ⅰ相試験 27 試験から得られた安全性データが含まれる。健康被験者から得られたデータは患者のデータとの併合を行わなかったことから、以下の項では安全性の結果を各相別に示す。更に、第Ⅱ相試験は対象疾患ごとに併合解析を行い、三つの併合解析結果を示す。

- 2.7.4.2：第Ⅰ相試験の併合解析の結果

  - フィネレノンの臨床薬理試験は 27 試験実施された。合計 746 例が単独又は相互作用検討用薬剤との併用でフィネレノンを単回又は反復投与、若しくはプラセボが単独投与された。そのうち、フィネレノンを投与された健康被験者は 644 例、肝機能障害を有する被験者は 18 例及び腎機能障害を有する被験者は 25 例であった。更に、群間比較デザインを用いた試験において、58 例に対照薬であるプラセボのみが投与された。

  - 健康被験者を対象としたすべての試験の結果は、691 例のデータを含む安全性の併合解析で要約した。なお、腎機能障害及び肝機能障害を有する被験者及びフィネレノンを静脈内投与された被験者の結果は併合解析に含めず、それぞれの治験総括報告書に記載されている。併合解析の解析計画書は 5.3.5.3.1 PH-41460 を参照のこと。

  すべての臨床薬理試験の概要表は 2.7.2 を参照のこと。

- 2.7.4.3：第Ⅱ相試験の併合解析の結果

  - 無作為割付けされた 2 型糖尿病を合併する CKD 被験者 919 例〔2.7.4.3.2：試験 16243 (ARTS-DN) 及び試験 16816 (ARTS-DN Japan) の併合〕

  - 無作為割付けされた 2 型糖尿病又は CKD を有する左室収縮機能低下を伴う慢性心不全で、WCHF が認められた被験者 1,138 例〔2.7.4.3.3.1：試験 14564 (ARTS-HF) 及び試験 16815 (ARTS-HF Japan) の併合〕

  - 無作為割付けされた軽度 CKD (ステージ 2、パート A) 又は中等度 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被験者 458 例〔2.7.4.3.3.2：試験 14563 (ARTS) のパート A 及びパート B の併合〕

  併合解析の解析計画書は 5.3.5.3.2 PH-41295/Section 15、併合解析の詳細については 2.7.4.3.1 を参照のこと。

- 2.7.4.4：完了した第Ⅲ相試験の結果

  試験 16244 (FIDELIO) で無作為割付けされた DKD 被験者 5,734 例。

  なお、本申請後に、同様の DKD 患者を対象とした第Ⅲ相試験、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。日本人集団の結果は、2.7.6.32.a 及び 2.5 に示す。

すべての完了した第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の概要を表 2.7.4.1-1 に示す。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた第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即放（IR）錠 1.25mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg 又はプラセボを 1 日 1 回午前中に経口投与 投与期間：90 日間
国内 第Ⅱ相	試験 16816 ／PH-38022 ／ARTS-DN Japan 5.3.5.1.1 2.7.6.25	評価	有効性、安全性、忍容性	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、アダプティブデザイン、並行群間比較	DN 患者	全被験者（日本人）：96 例 フィネレノン 1.25mg 群 12 例、2.5mg 群 12 例、5mg 群 12 例、7.5mg 群 12 例、10mg 群 12 例、15mg 群 12 例、20mg 群 12 例 プラセボ群 12 例	標準的治療と共にフィネレノン IR 錠 1.25mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg 又はプラセボを 1 日 1 回午前中に経口投与 投与期間：90 日間

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

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

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

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

2.7.4.2 第Ⅰ相試験の成績

2.7.4.2.1 医薬品への曝露

2.7.4.2.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2019 年 7 月 9 日時点で完了し、報告されている第Ⅰ相試験から得られたフィネレノンの安全性データを示す。

第Ⅰ相開発プログラムは、表 2.7.4.2-1 に示した世界中で実施された臨床薬理試験 27 試験から構成されている。本申請では、小児用製剤の相対的バイオアベイラビリティを検討した 2 試験（試験 16538 及び試験 18290）及び連続生産法による製剤の相対的バイオアベイラビリティを検討した試験（試験 19092）の 3 試験を除く 24 試験が臨床データパッケージに含まれる。27 試験の内訳は、19 試験が 18～45 歳の白人健康非高齢男性、1 試験が 45～65 歳の健康男性、1 試験が 18～55 歳の白人健康男女、1 試験が白人健康非高齢及び高齢男女、3 試験がアジア人（中国人又は日本人）を対象として実施され、2 試験は臓器機能障害（腎機能又は肝機能障害）を有する被験者を対象に実施された。

標準化された第Ⅰ相試験における安全性及び忍容性の併合解析を行うため、臨床薬理試験の健康被験者のデータを併合した（解析 20532：5.3.5.3.1 PH-41460）。併合解析の目的は、フィネレノンを異なる用量又は製剤で健康被験者に投与したときの治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合及び安全性上の懸念に関する情報を要約することであった。安全性の併合解析には、27 試験の健康な男女被験者 691 例の成績を含めた。フィネレノンの単回投与では 80mg まで、反復投与では 40mg までの範囲で一貫した安全性が示されている。すべての薬物相互作用試験からフィネレノンと相互作用検討用薬剤の併用投与期のデータを併合し、フィネレノンと相互作用検討用薬剤の併用投与として別に示した。薬剤との関連性の区別は、相互作用検討用薬剤において既知の TEAE 及びフィネレノン単独投与で認められた TEAE に基づいて考察した。フィネレノンとプラセボを比較した解析では、フィネレノンと相互作用検討用薬剤の併用投与期は除外した。腎臓又は肝臓の臓器機能障害を有する被験者は併合解析には含まれていないが、これらの試験の対照群の健康被験者は安全性の併合解析に含めた。

すべての試験において、フィネレノンは IR 錠として投与された。ただし、以下の試験では、投与群のすべて又は一部に経口液剤〔ポリエチレングリコール（PEG）液剤又は水溶液剤〕若しくは静脈内注射用液が投与された。

- 単回投与－用量漸増試験（試験 13782：5.3.3.1.1 PH-36501）
- ナトリウム利尿に関する薬力学試験（試験 13786：5.3.4.1.1 PH-36781）
- [^{14}C]フィネレノンを用いたマスバランス試験（試験 14502：5.3.1.2.3 PH-37548）
- 相対的バイオアベイラビリティ用量漸増試験（試験 13784：5.3.1.2.1 PH-36582）
- 絶対的バイオアベイラビリティ試験（試験 16535：5.3.1.1.1 PH-38789）

また、「相対的バイオアベイラビリティ試験」の 2 試験（試験 16538 及び試験 18290）ではそれぞれ経口用懸濁剤又は錠剤の代用として IR 錠を粉砕した懸濁液、及び小児用のプロトタイプである口腔内崩壊錠が、1 試験（試験 19092）では連続生産法（ConsiGma）で製造された錠剤が用いられた。これらの試験から得られた安全性データは安全性の併合解析に含まれているが、これらのフィネレノン製剤の薬物動態の詳細は本申請資料の対象外である。

併合データは、各試験の治験薬投与期の数別（フィネレノン又はプラセボへの曝露）に記述している。したがって、1 例の被験者がクロスオーバー試験で複数の治験薬投与期に含まれる場合もある。この方法は、第 I 相試験のすべてのデータを安全性の併合解析に含めるために用い、クロスオーバー試験の被験者は有害事象を報告するための治験薬投与期をより多く（すなわち、試験のための来院をより多く）実施することから、クロスオーバー試験のそれぞれの投与期を複数の投与期として取り扱うために用いられた。以下の安全性の併合解析の要約では、すべてのデータを治験薬投与期別に示す。

表 2.7.4.2-1 に、フィネレノンのすべての臨床薬理試験の一覧をその用量と共に示す。安全性の併合解析の結果については 2.7.4.2.1.2～2.7.4.2.6 に示す。また、腎機能障害及び肝機能障害を有する被験者における安全性については 2.7.4.2.7.1 及び 2.7.4.2.7.2 で要約する。

表 2.7.4.2-1 健康被験者を対象として実施したすべての臨床薬理試験の一覧、並びにプラセボ及びフィネレノン（単独又は相互作用検討用薬剤との併用投与）の被験者数

Study Number	Report Number	Study	Placebo	Single dose of finerenone administered alone (mg)				Finerenone + interaction drug
				≤7.5	10	20	40 and 80	
		Single Dose Studies						
13782	PH-36501	Single-dose escalation study [a]	11	22	6	6	0	0
13784	PH-36582	Relative bioavailability/food effect/dose escalation study [a, b]	0	15	30	0	15	0
13786	PH-36781	Pharmacodynamic study on natriuresis [a, b]	67	40	13	13	0	0
14502	PH-37548	Mass balance study [b, c]	0	0	20	0	0	0
14504	PH-37055	Interaction study with erythromycin [b]	0	15	0	0	0	15
14505 [d]	PH-39189	Interaction study with digoxin [b]	0	0	0	24	0	0
14506	PH-36593	Interaction study with omeprazole and algeldrat (Maalox®) [b]	0	0	12	0	0	21
14508	PH-36801	Age & gender study [b]	12	0	36	0	0	0
14509	PH-36810	Renal impairment study [b]	0	0	8	0	0	0
14510	PH-38432	Hepatic impairment study [b]	0	9	0	0	0	0
15112	PH-38930	Interaction study with gemfibrozil [b]	0	0	16	0	0	16
15113	PH-38555	Thorough QT study [b]	60	0	0	59	59	0
15481	PH-37391	Dose proportionality study [b]	0	100	24	0	0	0
15526	PH-36700	Relative bioavailability study [b]	0	23	11	0	0	0
15528	A-62502	Single-dose escalation in Chinese (Singapore) subjects [b]	9	9	9	0	9	0
16535	PH-38789	Absolute bioavailability study [b, e]	0	15	0	0	0	0
16536	PH-39623	Food effect / dose proportionality study [b]	0	0	18	36	0	0
16538	PH-39783	Relative bioavailability study (pediatric suspension formulation) [b, f]	0	0	0	16	0	0
16541	PH-38625	Interaction study with repaglinide [b]	0	0	0	29	0	28
16910	PH-38891	Interaction study with verapamil [b]	0	13	0	0	0	13
18290	PH-39812	Relative bioavailability study (pediatric oro-dispersible tablet formulation) [b, g]	0	0	16	0	0	0
19092	PH-40303	Relative bioavailability study ConsiGma tablet [b, h]	0	0	0	16	0	0
		Total number of treatments periods	159	261	219	199	83	93

Study Number	Report Number	Study	Placebo	Dose of finerenone administered alone (mg)					Finerenone + interaction drug
				10 OD	10 BID	20 OD	20 BID	40 OD	
		Multiple-dose studies							
13785	PH-36896	Multiple-dose escalation study and explorative midazolam interaction [b]	10	0	11	0	9	9	8
14503	PH-38718	Interaction study with warfarin [b]	25	0	0	26	0	0	26
14505	PH-39189	Interaction study with digoxin [b]	0	0	0	0	0	0	24
15111	PH-39782	Interaction study with midazolam [b]	0	0	0	31	0	0	30
15171	PH-36979	Multiple-dose escalation in Japanese subjects [b]	9	0	9	0	9	9	0
16537	PH-40466	Multiple-dose escalation in Chinese (mainland) subjects [b]	6	9	0	9	0	0	0
		Total number of treatment periods	50	9	20	66	18	18	88

a Study used oral PEG solution

b Study used tablet, see further footnotes if other formulations were also included

c [^{14}C] finerenone (oral aqueous solution) was administered in Part B following comparison with tablet in part A of study

d Single oral administration of 20 mg finerenone (Treatment A) from multiple dose Study 14505 was included in the single dose integrated safety analysis, multiple dose treatments from the study were included in the multiple dose integrated safety analysis

e 0.25, 0.5 mg and 1.0 mg were administered intravenously, 5 mg was administered orally as tablet

f Suspension for pediatric use, crushed/resuspended tablet, or tablet was administered

g Study evaluated prototypes of oro-dispersible tablets for pediatric use

h ConsiGma denotes prototype of continuously manufactured tablet

Dose correction was made for PEG solution vs. tablet. x mg finerenone PEG solution considered as 0.5*x mg finerenone.

10 mg finerenone aqueous solution and 10 mg finerenone aqueous solution blended with 3.33 MBq (90 µCi) [^{14}C] BAY 94-8862 considered as 10 mg finerenone

OD: once daily, BID: twice daily

Source: PH-41460/Table 14.1/9, 14.1/13

2.7.4.2.1.2 安全性評価に用いた第Ⅰ相試験の概要

2.7.4.2.1.2.1 安全性評価計画

健康被験者を対象としたすべての臨床薬理試験は、共通の標準化された手順をプロファイル評価日（すなわち、薬力学、薬物動態並びにバイタルサイン及び臨床検査を含む安全性パラメータを頻回に評価する日）に実施した。安全性に関する詳細な検査スケジュールは、個々の治験総括報告書に記載されている。

臨床薬理試験を併合した安全性解析（詳細は 2.7.4.2.1.1 及び解析 20532：5.3.5.3.1 PH-41460 を参照のこと）は、有害事象の発現割合を要約すると共に、バイタルサイン、心電図を含む安全性パラメータ及び主な臨床検査値の併合解析結果を示すために実施した。初期の試験並びに製剤の特性及び薬物－薬物相互作用を評価するための試験では、安全性上の懸念の特定及びミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗作用に関連するパラメータの潜在的な影響を制御するために、標準化した計画及び方法でこれらを測定した。

すべての試験に含まれる標準的なパラメータに加え、初期の試験では、安全性の併合解析には含まれていないが、反復投与後に特異的なパラメータを追加して測定した。特異的パラメータを追加した試験では、健康被験者における潜在的なフィネレノンの影響を特定するため、フルドロコルチゾンによる刺激後のナトリウム利尿やレニン･アンジオテンシン･アルドステロン系（RAAS）への影響を示すパラメータを評価した。これらの測定結果から、フィネレノンの作用機序及び曝露に関連した臨床的に意味のある影響はないことが一貫して示されたため、第Ⅰ相試験以降の開発では測定されず、結果は特定の治験総括報告書にのみ記載されている。健康被験者におけるすべての試験で、影響を受け制御されている可能性が最も高い安全性パラメータは血清カリウム値、血圧及び心拍数であった。

第Ⅰ相試験のすべての治験薬投与の臨床的安全性及び忍容性の概要には、全被験者に対する TEAE が認められた被験者数の全体集団での要約と同様に性別、年齢グループ及び民族ごとの TEAE が認められた被験者数の要約が示されている。

安全性の併合解析の各部分集団に含まれる被験者における有害事象〔ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 22.0〕の発現状況について、以下の基準に従って集計した。

- TEAE の発現例数
- 治験薬と関連のある TEAE
- 比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群における発現割合が 2%以上）
- 比較的よく見られる治験薬と関連のある TEAE（いずれかの投与群における発現割合が 2%以上）

バイタルサインの安全性の併合解析では、標準的なバイタルサインのパラメータとして測定された、治験薬投与後約 4 時間の各測定前 15 分間仰臥位とした後の心拍数、収縮期血圧（SBP）及び拡張期血圧（DBP）について検討した。

フィネレノン又はプラセボの最終投与後 3 日までのベースライン以降のすべての測定時点の臨床検査値について、治験薬投与下で発現した臨床検査値の異常高値又は異常低値の発現割合を、臨床検査項目及び投与群別に評価した。MR 拮抗作用は血清電解質濃度に影響を及ぼし、カリウムの増加を引き起こす可能性があるため、ベースライン後のいずれかの時点で血清カリウム値が 5mmol/L 超、5.5mmol/L 超及び 6mmol/L 超となった被験者の割合について評価した。

フィネレノン又はプラセボの最終投与後 3 日までのベースライン以降の測定時点について、臨床検査値の異常高値〔基準値上限（ULN）の 1.5 倍、2 倍、3 倍、4 倍及び 5 倍〕又は低値〔基準値下限（LLN）の 1／2 未満〕の被験者数を臨床検査項目及び投与群別に示した。

2.7.4.2.1.2.2 特に注目すべき有害事象

フィネレノンは、血清電解質濃度に影響を及ぼし、ステロイド骨格を有する MR 拮抗薬（すなわち、スピロノラクトン及びエプレレノン）で見られるような高カリウム血症を引き起こす可能性があり、心拍数及び血圧に影響を及ぼす可能性がある。正常な臓器機能によって潜在的なフィネレノンの作用は代償されるため、健康被験者ではこれらの事象の発現が起こることはほとんどない。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において治験薬が投与される患者の安全に関連する可能性のあるフィネレノンの安全性上の懸念を特定する目的で、血清電解質濃度及びバイタルサインの徹底的な管理を実施した。

2.7.4.2.1.2.3 安全性評価委員会

基本的な第 I 相試験における安全性の結果であること及び臨床的に意味のある安全性の問題の発現リスクが低いことから、外部の安全性評価委員会の設置は不要とした。

2.7.4.2.1.2.4 解析方法

フィネレノン投与後の臨床的に意味のある安全性データの適切な解析及びプラセボとの比較を保証するために、フィネレノンの投与は以下の基準に基づき、併合解析（解析 20532：5.3.5.3.1 PH-41460）に含めるか否かを決定した。

選択基準：

- 健康被験者への投与
- 空腹時又は食後の投与
- 錠剤（バッチ生産）、粉砕し再懸濁された錠剤及び経口液剤（PEG 液剤及び水溶液剤）での投与
- フィネレノン単独投与又はフィネレノンと相互作用検討用薬剤との併用投与

除外基準：

- 相互作用検討用薬剤単独の投与、プラセボと相互作用検討用薬剤との併用、実対照薬及びフルドロコルチゾン単独の投与
- 静脈内注射用液、小児用懸濁液、小児用錠剤及び連続生産法（ConsiGma）により製造された錠剤
- 腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者への投与

安全性の併合解析は、健康被験者の全被験者集団に加えて、性別、年齢及び民族の部分集団で行った。腎機能障害及び肝機能障害の影響を検討する試験に組入れられた対照群の健康被験者は併合解析に含めた。しかしながら、これらの試験に組入れられた腎機能障害を有する被験者及び肝機能障害を有する被験者については、特別な被験者集団を対象とした、腎機能障害及び肝機能障害の影響を検討する試験でのみ検討されており、これらの被験者における安全性解析結果はそれぞれの治験総括報告書（試験 14509：5.3.3.3.1 PH-36810 及び試験 14510：5.3.3.3.3 PH-

38432）で評価されていることから、併合解析から除外した（腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者の結果は 2.7.4.2.7.1 又は 2.7.4.2.7.2 を参照のこと）。「健康」、「腎機能障害」及び「肝機能障害」の定義は、個々の試験におけるガイドラインに準拠した選択基準及び除外基準に基づくものとした。

PEG 液剤のバイオアベイラビリティは錠剤より低いことから、これらの製剤で認められた有害事象の併合は以下のように対応した。フィネレノン 10mg を空腹時に錠剤投与したときのバイオアベイラビリティはフィネレノン 10mg を PEG 液剤で投与したときと比較して約 2 倍高かった（試験 13784：5.3.1.2.1 PH-36582 及び試験 13786：5.3.4.1.1 PH-36781）。したがって、これらの製剤で認められた有害事象に対して同程度の曝露量に揃えるために、例えばフィネレノン 10mg を PEG 液剤で投与した場合はフィネレノン 5mg を錠剤投与した群に、フィネレノン 20mg を PEG 液剤で投与した場合はフィネレノン 10mg を錠剤投与した群に併合した。この補正をすべての PEG 液剤の用量に適用した。

フィネレノン 10mg を経口水溶液剤で投与したときのバイオアベイラビリティは、フィネレノン 10mg を錠剤投与したときと比較して同程度であった（試験 14502：5.3.1.2.3 PH-37548）。したがって、フィネレノン 10mg 水溶液剤及び 3.33MBq（90μCi）の［^{14}C］フィネレノンを加えたフィネレノン 10mg 水溶液はフィネレノン 10mg 錠と等価と考えられ、水溶液剤投与は錠剤投与と併合した。

絶対的バイオアベイラビリティ試験（16535 試験：5.3.1.1.1 PH-38789）で 1 時間かけて静脈内投与されたフィネレノンは、その薬物動態が特異的であり、今後静脈内投与される予定がないことから、安全性の併合解析評価から除外した。この製剤の安全性解析は対応する治験総括報告書を参照のこと。

表 2.7.4.2-2 に、単回投与試験の併合解析において、用量別に実施したすべての解析で各用量に併合された製剤を示す。

表 2.7.4.2-2 単回投与試験の併合解析において各用量に併合された製剤

Pooled dose	Treatment (finerenone if not stated otherwise)
Placebo	Placebo IR tablet, Placebo PEG solution
≤7.5 mg finerenone	1.25 mg IR tablet, 1 mg PEG solution, 2.5 mg PEG solution, 5 mg PEG solution, 2.5 mg IR tablet, 5 mg IR tablet, 10 mg PEG solution, 7.5 mg IR tablet
10 mg finerenone	10 mg IR tablet, 20 mg PEG solution, 10 mg aqueous solution, 10 mg aqueous solution blended with 3.33 MBq (90 µCi) [^{14}C]
20 mg finerenone	20 mg IR tablet, 20 mg crushed and resuspended IR tablet, 40 mg PEG solution
40 mg and 80 mg finerenone	40 mg IR tablet, 80 mg IR tablet
finerenone + interaction drug	10 mg + 40 mg omeprazole, 10 mg + 10 ml maalox, 1.25 mg IR tablet + 500 mg erythromycin, 10 mg + 600 mg gemfibrozil, 20 mg + 0.5 mg repaglinide (at the same time and 3h after finerenone), 5 mg + 240 mg verapamil, 20 mg BID+ 7.5 mg midazolam, 20 mg OD + 0.375 mg digoxin

x mg finerenone PEG solution considered as 0.5*x mg finerenone,

10 mg aqueous solution finerenone and 10 mg aqueous solution finerenone blended with 3.33 MBq (90 µCi) [14C] considered as 10 mg finerenone

Dose and formulation are given, which does not necessarily imply that one unit contained the stated dose i.e. higher doses were usually given as multiples of the 10 mg strength

IR = immediate-release

Source: PH-41460/ Statistical analysis plan Table 3-4

治験薬投与期は、治験薬投与開始から、規定の休薬期間後の次の投与期までの期間と定義した。フィネレノンが単回投与された各投与期を 1 治験薬投与期とカウントし、2 投与期以上あるクロスオーバー試験において同一被験者が 2 回以上フィネレノンの単回投与を受けた場合については別々の治験薬投与期としてカウントした。安全性の併合解析においては、すべての結果を治験薬投与期別に示す。

性別、年齢及び民族ごとの部分集団における健康被験者でフィネレノンによる特定の安全性上の懸念が生じる可能性を検討するため、性別（男性及び女性）、年齢グループ（18～45 歳、46～65 歳、65 歳超）別及び民族［日本人、外国人〔白人、中国人（シンガポール及び中国本土）〕、中国人（中国本土）、非中国人（中国本土）〔白人、中国人（シンガポール）及び日本人〕、中国人（シンガポール及び中国本土）、アジア人〔日本、中国人（シンガポール及び中国本土）〕並びに白人］別の部分集団における解析を実施した。

有害事象は MedDRA を用いてコード化した。試験ごとに MedDRA のバージョンが異なるため、一部の有害事象は再コード化し、安全性の併合解析には、MedDRA version 22.0 を用いた。

完了した試験における投与後に発現したすべての有害事象について、個々の TEAE の一覧表（投与、報告された有害事象、投与開始日、投与期間、重症度、治験薬との因果関係を含む）を提示した。

TEAE の発現状況は、器官別大分類（SOC）で分類された基本語（PT）を用いて投与群ごとに要約した。有害事象は、治験薬投与開始から治験薬投与終了後 3 日までに発現又は悪化が認められた場合に TEAE とした。

ほぼすべての試験で実施された以下の臨床検査パラメータを安全性の併合解析に含めた：血液学的検査（ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、白血球数、血小板）、血液生化学検査〔アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ、総ビリルビン、乳酸脱水素酵素、クレアチンキナーゼ（CK）、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩化物、総タンパク、クレアチニン、尿素、尿酸、グルコース、アミラーゼ、リパーゼ、コレステロール（総コレステロール、高比重リポタンパクコレステロール、低比重リポタンパクコレステロール）、トリグリセリド〕。これらのパラメータは安全性の併合解析及び臨床検査値の結果に含めた。

バイタルサインは、仰臥位で測定した心拍数、SBP 及び DBP を健康被験者における安全性の併合解析に含めた。規定外の来院時の測定及び立位血圧は除外した。

安全性の併合解析の詳細については 5.3.5.3.1 PH-41460 を参照のこと。

2.7.4.2.2 全般的な曝露状況

個々の試験で安全性の解析に適格となり、解析 20532（2.7.4.2.1.2.4）の選択基準を満たす治験薬の投与を受けたすべての被験者を併合解析の SAF とした。安全性の併合解析の SAF は合計 691 例であった（5.3.5.3.1 PH-41460/Table 14.1/16）。

503 例がフィネレノンの単回投与試験、188 例がフィネレノンの反復投与試験の被験者であった。試験 14505 は単回及び反復投与の両方から構成されていたことから、安全性の併合解析ではそれぞれの治験薬投与期に含めた（表 2.7.4.2-1）。

単回投与試験では、フィネレノンの単独投与が 762 治験薬投与期、相互作用検討用薬剤との併用投与が 93 治験薬投与期で実施されたことから、合計 855 治験薬投与期がフィネレノンの単回投与であった（5.3.5.3.1 PH-41460/Table 14.1/9）。なお、表 2.7.4.2-1 のとおり、単回投与の用量は 1～80mg であった（5.3.5.3.1 PH-41460/Table 14.1/2）。

反復投与試験では、フィネレノンの単独投与が 131 治験薬投与期、相互作用検討用薬剤との併用投与が 88 治験薬投与期で実施された（5.3.5.3.1 PH-41460/Table 14.1/13）ことから、合計 219 治験薬投与期を含めた。表 2.7.4.2-1 のとおり、これらの試験における 1 日最大用量は 10～40mg であった（5.3.5.3.1 PH-41460/Table 14.1/6）。

2.7.4.2.2.1 試験ごとの治験薬投与期間

単回投与試験では、フィネレノンは 1～80mg の用量範囲で投与された。反復投与試験では、フィネレノンの投与期間が 6 日間であった試験 14503 を除き、フィネレノンは 10mg（1 日 1 回又は 1 日 2 回）、20mg（1 日 1 回又は 1 日 2 回）及び 40mg 1 日 1 回で 10 日間投与された。詳細は個々の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.4.2.2.2 追跡調査期間

追跡調査のための来院は、通常、治験薬の最終投与から少なくとも 7 日後であった。有害事象の発現は更に 23 日間追跡した。治験薬の最終投与後 3 日までに発現又は悪化した有害事象を TEAE とした。

2.7.4.2.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

表 2.7.4.2-3 に、SAF のベースライン時の人口統計学的特性を示す。試験対象集団全体は、十分な例数の白人の健康な非高齢男女、日本人及び中国人の健康な非高齢被験者、並びに中年及び高齢被験者で構成されていた（5.3.5.3.1 PH-41460/Table 14.1/17～19）。

表 2.7.4.2-3 試験の種類別人口統計学的特性（併合解析：SAF）

	Placebo (N=209)	Single dose (N=762)	Multiple dose (N=131)	Total (N=1102)
Sex				
Male	173 (82.8%)	680 (89.2%)	131 (100.0%)	984 (89.3%)
Female	36 (17.2%)	82 (10.8%)	N.A.	118 (10.7%)
Ethnic group or race				
White	185 (88.5%)	735 (96.5%)	86 (65.6%)	1006 (91.3%)
Japanese	9 (4.3%)	N.A.	27 (20.6%)	36 (3.3%)
Chinese	15 (7.2%)	27 (3.5%)	18 (13.7%)	60 (5.4%)
Age category (years)				
18 - 45	156 (74.6%)	598 (78.5%)	131 (100.0%)	885 (80.3%)
46 - 65	47 (22.5%)	140 (18.4%)	N.A.	187 (17.0%)
>65	6 (2.9%)	24 (3.1%)	N.A.	30 (2.7%)
Weight category (kg)				
<60	15 (7.2%)	31 (4.1%)	12 (9.2%)	58 (5.3%)
60 - <90	167 (79.9%)	619 (81.2%)	104 (79.4%)	890 (80.8%)
≥90	27 (12.9%)	112 (14.7%)	15 (11.5%)	154 (14.0%)

N = number of treatment periods for finerenone alone or placebo alone

Source: PH-41460/Table 14.1/17～19

2.7.4.2.4 有害事象

2.7.4.2.4.1 有害事象の解析

2.7.4.2.4.1.1 単回投与試験

臨床薬理試験の安全性の併合解析（5.3.5.3.1 PH-41460）では、フィネレノンの単回投与の各治験薬投与期を別々にカウントした。クロスオーバー試験で同一被験者に対して最大 5 治験薬投与期で複数の治験薬投与が行われた場合はそれぞれ別にカウントした。治験薬はヒト初回投与試験における低用量から QT 間隔（QT）評価試験における治療量を超えた用量までの投与した用量に従ってグループ分けして評価した。この要約におけるすべてのデータは治験薬投与期ごとに報告された。

単回投与試験で認められた TEAE の発現数及び治験薬と関連のある TEAE の発現数を表 2.7.4.2-4 に示す。フィネレノン 7.5mg 以下及び 10mg の低用量群では、プラセボ群及び高用量群と比較して有害事象の発現割合が高く、これらの用量の投与に優先的に使用された経口 PEG 液剤に関連する可能性がある。このことは、製剤ごとの評価においても確認されており、PEG 液剤投与では錠剤投与と比較して消化管に関連した有害事象の発現割合が高かった（表 2.7.4.2-5 及び表 2.7.4.2-6）。

表 2.7.4.2-4 単回投与での TEAE の要約（製剤を併合した用量別）（併合解析：SAF）

Number of treatments (%) with the specified TEAE:	Placebo N=159 (100%)	≤ 7.5 mg Finerenone N=261 (100%)	10 mg Finerenone N=219 (100%)	20 mg Finerenone N=199 (100%)	40 mg and 80 mg Finerenone N=83 (100%)	Finerenone +Interaction Drug N=93 (100%)	Total N=1014 (100%)
Any AE	29 (18.2%)	57 (21.8%)	46 (21.0%)	22 (11.1%)	12 (14.5%)	22 (23.7%)	188 (18.5%)
Any study drug-related AE	10 (6.3%)	15 (5.7%)	12 (5.5%)	7 (3.5%)	5 (6.0%)	14 (15.1%)	63 (6.2%)
Maximum intensity for any AE							
MILD	27 (17.0%)	42 (16.1%)	39 (17.8%)	20 (10.1%)	9 (10.8%)	19 (20.4%)	156 (15.4%)
MODERATE	2 (1.3%)	15 (5.7%)	7 (3.2%)	2 (1.0%)	3 (3.6%)	3 (3.2%)	32 (3.2%)
Maximum intensity for study drug-related AEs							
MILD	10 (6.3%)	11 (4.2%)	10 (4.6%)	6 (3.0%)	4 (4.8%)	13 (14.0%)	54 (5.3%)
MODERATE	0	4 (1.5%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	9 (0.9%)
Any SAEs	0	0	0	0	0	0	0
Study drug-related SAEs	0	0	0	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AEs	0	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	1 (1.2%)	0	4 (0.4%)
Discontinuation of study drug due to SAEs	0	0	0	0	0	0	0

For cross-over studies all single periods were counted where a subject received treatment to calculate the number of pooled treatment periods with a specified AE, see 2.7.4.2.1.2.4

Dose correction was made for PEG solution vs. tablet

AEs starting or worsening after study drug administration (excluding the interaction drug) up to 3 days after last study drug administration (per period, excluding the interaction drug) were considered as treatment-emergent

AE = adverse event, N = number of treatment periods, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: PH-41460/Table 14.3.1/1

表 2.7.4.2-5 単回投与での TEAE の要約（全用量を併合した製剤別）（併合解析：SAF）

Number of treatment (%) with the specified TEAE:	Placebo N=159 (100%)	Finerenone PEG Solution N=102 (100%)	Finerenone tablet N=660 (100%)	Total N=921 (100%)
Any AE	29 (18.2%)	26 (25.5%)	111 (16.8%)	166 (18.0%)
Any study drug-related AE	10 (6.3%)	7 (6.9%)	32 (4.8%)	49 (5.3%)
Maximum intensity for any AE				
MILD	27 (17.0%)	25 (24.5%)	85 (12.9%)	137 (14.9%)
MODERATE	2 (1.3%)	1 (1.0%)	26 (3.9%)	29 (3.1%)
Maximum intensity for study drug-related AEs				
MILD	10 (6.3%)	7 (6.9%)	24 (3.6%)	41 (4.5%)
MODERATE	0	0	8 (1.2%)	8 (0.9%)
Any SAEs	0	0	0	0
Study drug-related SAEs	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AEs	0	0	4 (0.6%)	4 (0.4%)
Discontinuation of study drug due to SAEs	0	0	0	0

For cross-over studies all single periods were counted where a subject received treatment to calculate the number of pooled treatment periods with a specified AE, see 2.7.4.2.1.2.4

Dose correction was made for PEG solution vs. tablet

AEs starting or worsening after study drug administration (excluding the interaction drug) up to 3 days after last study drug administration (per period, excluding the interaction drug) were considered as treatment-emergent

AE = adverse event, N = number of treatment periods, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: PH-41460/Table 14.3.1/2

すべての単回投与試験の安全性の併合解析において、申請用量であるフィネレノン 20mg、40mg 及び 80mg の用量を単回投与したときの有害事象の発現割合は、プラセボ投与と比較して高くなかった。表 2.7.4.2-4 に見られるように、薬物相互作用試験における有害事象の発現割合がより高いことは、薬剤の併用投与が原因である可能性があるが、有害事象が併用薬の薬理作用と明らかに関連している場合を除き、区別できない。

TEAE の SOC 及び PT 別の解析で、プラセボ投与と比較してフィネレノンを錠剤投与したときの「神経系障害」の発現割合が最も高かった（表 2.7.4.2-6）。これらは主に頭痛の発現であり、第 I 相試験では非常によく見られる事象であった（表 2.7.4.2-6）。また、前述のとおり、PEG 液剤では消化管及び投与部位に関連する有害事象が認められた。全体として、フィネレノン投与とプラセボ投与との間で、SOC における有害事象の発現割合に全般的な差は認められなかった。フィネレノン PEG 液剤投与後の SOC「血管障害」において、潮紅及び起立性低血圧が各 2 件、ほてり、静脈炎及び血栓性静脈炎が各 1 件報告されている。ほてり及び静脈炎が錠剤投与で 1 件認められたが、プラセボ投与では認められなかった。フィネレノンの作用機序、用量依存性の関係又はフィネレノンの薬物動態がこれらの事象に関連していることを示唆するものではない。

全体として、フィネレノン単回投与後の TEAE の発現割合はプラセボ投与と比較して同程度であった。

表 2.7.4.2-6 単回投与での SOC 及び PT 別 TEAE の発現数及び発現割合（全用量を併合した製剤別）（併合解析：SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	器官別大分類 基本語	Placebo N=159 (100%)	Finerenone PEG solution N=102 (100%)	Finerenone tablet N=660 (100%)	Total N=921 (100%)
Number (%) of treatment with at least one such AE		29 (18.2%)	26 (25.5%)	111 (16.8%)	166 (18.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	3 (0.5%)	3 (0.3%)
Atrioventricular block second degree	第二度房室ブロック	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Cardiovascular disorder	心血管障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (1.3%)	1 (1.0%)	2 (0.3%)	5 (0.5%)
Dysacusis	聴覚不全	1 (0.6%)	0	0	1 (0.1%)
Ear pain	耳痛	1 (0.6%)	0	0	1 (0.1%)
External ear pain	外耳痛	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Paraesthesia ear	耳異常感覚	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Vertigo	回転性めまい	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Eye disorders	眼障害	0	0	3 (0.5%)	3 (0.3%)
Ocular discomfort	眼部不快感	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Ocular hyperaemia	眼充血	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Vision blurred	霧視	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	10 (6.3%)	5 (4.9%)	18 (2.7%)	33 (3.6%)
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	2 (0.3%)	2 (0.2%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (1.9%)	0	1 (0.2%)	4 (0.4%)
Anal haemorrhage	肛門出血	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Diarrhoea	下痢	2 (1.3%)	1 (1.0%)	3 (0.5%)	6 (0.7%)
Dry mouth	口内乾燥	1 (0.6%)	0	2 (0.3%)	3 (0.3%)
Faeces soft	軟便	2 (1.3%)	3 (2.9%)	0	5 (0.5%)
Nausea	悪心	1 (0.6%)	0	9 (1.4%)	10 (1.1%)
Salivary hypersecretion	流涎過多	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Toothache	歯痛	1 (0.6%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
Vomiting	嘔吐	1 (0.6%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (3.8%)	7 (6.9%)	17 (2.6%)	30 (3.3%)
Application site erythema	適用部位紅斑	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Application site irritation	適用部位刺激感	1 (0.6%)	0	0	1 (0.1%)
Application site rash	適用部位発疹	1 (0.6%)	0	0	1 (0.1%)
Catheter site haematoma	カテーテル留置部位血腫	1 (0.6%)	0	0	1 (0.1%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	器官別大分類 基本語	Placebo N=159 (100%)	Finerenone PEG solution N=102 (100%)	Finerenone tablet N=660 (100%)	Total N=921 (100%)
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	1 (0.6%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Catheter site swelling	カテーテル留置部位腫脹	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Fatigue	疲労	0	1 (1.0%)	7 (1.1%)	8 (0.9%)
Feeling cold	冷感	1 (0.6%)	0	0	1 (0.1%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	1 (0.6%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
Medical device site erythema	医療機器使用部位紅斑	0	2 (2.0%)	4 (0.6%)	6 (0.7%)
Medical device site rash	医療機器使用部位発疹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Puncture site hypoaesthesia	穿刺部位知覚低下	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Puncture site induration	穿刺部位硬結	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Puncture site pain	穿刺部位疼痛	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Puncture site swelling	穿刺部位腫脹	0	0	2 (0.3%)	2 (0.2%)
Vessel puncture site erythema	血管穿刺部位紅斑	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (2.5%)	1 (1.0%)	8 (1.2%)	13 (1.4%)
Febrile infection	熱性感染症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Folliculitis	毛包炎	0	0	2 (0.3%)	2 (0.2%)
Furuncle	せつ	1 (0.6%)	0	0	1 (0.1%)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.6%)	0	0	1 (0.1%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (0.6%)	1 (1.0%)	2 (0.3%)	4 (0.4%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (0.6%)	0	0	1 (0.1%)
Otitis externa	外耳炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Rhinitis	鼻炎	0	0	2 (0.3%)	2 (0.2%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.0%)	2 (0.3%)	3 (0.3%)
Joint injury	関節損傷	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Sunburn	サンバーン	0	1 (1.0%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
Investigations	臨床検査	1 (0.6%)	0	8 (1.2%)	9 (1.0%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	3 (0.5%)	3 (0.3%)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (0.6%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
Red blood cells urine positive	尿中赤血球陽性	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
White blood cell count increased	白血球数増加	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	器官別大分類 基本語	Placebo N=159 (100%)	Finerenone PEG solution N=102 (100%)	Finerenone tablet N=660 (100%)	Total N=921 (100%)
White blood cells urine positive	尿中白血球陽性	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (0.6%)	0	0	1 (0.1%)
Decreased appetite	食欲減退	1 (0.6%)	0	0	1 (0.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (1.9%)	0	16 (2.4%)	19 (2.1%)
Arthralgia	関節痛	1 (0.6%)	0	0	1 (0.1%)
Back pain	背部痛	2 (1.3%)	0	9 (1.4%)	11 (1.2%)
Limb discomfort	四肢不快感	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Muscle tightness	筋緊張	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Myalgia	筋肉痛	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Neck pain	頚部痛	0	0	2 (0.3%)	2 (0.2%)
Pain in extremity	四肢痛	0	0	2 (0.3%)	2 (0.2%)
Nervous system disorders	神経系障害	8 (5.0%)	4 (3.9%)	43 (6.5%)	55 (6.0%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.6%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)
Headache	頭痛	6 (3.8%)	3 (2.9%)	42 (6.4%)	51 (5.5%)
Paraesthesia	錯感覚	1 (0.6%)	0	0	1 (0.1%)
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	2 (0.3%)	2 (0.2%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Dysmenorrhoea	月経困難症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.9%)	2 (2.0%)	7 (1.1%)	12 (1.3%)
Bronchial obstruction	気管支閉塞	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Cough	咳嗽	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Epistaxis	鼻出血	1 (0.6%)	0	0	1 (0.1%)
Nasal congestion	鼻閉	1 (0.6%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (0.6%)	2 (2.0%)	4 (0.6%)	7 (0.8%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (1.3%)	0	6 (0.9%)	8 (0.9%)
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	2 (0.3%)	2 (0.2%)
Night sweats	寝汗	1 (0.6%)	0	2 (0.3%)	3 (0.3%)
Pruritus	そう痒症	1 (0.6%)	0	0	1 (0.1%)
Rash follicular	毛孔性皮疹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Skin irritation	皮膚刺激	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Vascular disorders	血管障害	1 (0.6%)	7 (6.9%)	5 (0.8%)	13 (1.4%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	器官別大分類 基本語	Placebo N=159 (100%)	Finerenone PEG solution N=102 (100%)	Finerenone tablet N=660 (100%)	Total N=921 (100%)
Flushing	潮紅	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
Haematoma	血腫	0	0	2 (0.3%)	2 (0.2%)
Hot flush	ほてり	0	1 (1.0%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
Phlebitis	静脈炎	0	1 (1.0%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	1 (0.6%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)

For cross-over studies all single periods were counted where a subject received treatment to calculate the number of pooled treatment periods with a specified AE, see 2.7.4.2.1.2.4

AEs starting or worsening after study drug administration (excluding the interaction drug) up to 3 days after last study drug administration

AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of treatment periods, TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: PH-41460/Table 14.3.1/9

単回投与における有害事象と年齢との関連性は、第 I 相試験に組入れられた被験者を対象に、18～45 歳、46～65 歳及び 65 歳超の三つの年齢グループについて評価した（5.3.5.3.1 PH-41460/Table 14.3.1/9、性別及び年齢カテゴリー別のサブテーブル）。18～45 歳の年齢グループと比較して、46～65 歳及び 65 歳超の年齢グループで有害事象の発現割合が高いということはなかった。また、年齢及び性別の検討試験においても、高齢被験者に単回投与したときに臨床的に意味のある安全性に関連する所見は認められなかった（試験 14508：5.3.3.3.2 PH-36801）。全体として、高齢健康被験者では安全性上の懸念は認められず、検証的な安全性データは患者を対象とした試験で得られると考えられる（2.7.4.3.2.3 及び 2.7.4.4.2）。

プラセボを対照とした単回投与試験では、発現割合が 5%を超える TEAE は認められなかった（5.3.5.3.1 PH-41460/Table 14.3.1/11）。プラセボを対照とした単回投与試験で、2%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.4.2-7 に示す。2%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE は頭痛のみであり、プラセボ投与と比較してフィネレノン投与で発現割合が高かった。

表 2.7.4.2-7 プラセボを対照とした単回投与試験で比較的よく見られた治験薬と関連のある TEAE（発現割合が 2%以上）の PT 別発現数（全用量及び製剤を併合）（併合解析：SAF）

Preferred term MedDRA version 22.0	基本語	Placebo N=159 (100%)	Finerenone N=281 (100%)
Headache	頭痛	2 (1.3%)	9 (3.2%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of treatment periods,
TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: PH-41460/Table 14.3.1/32

表 2.7.4.2-8 に、フィネレノンを 1 回以上単回投与された被験者において 2%以上に認められた TEAE の発現割合を示す。発現割合が高い有害事象である、上腹部痛、熱感及び下痢は、いずれも薬物相互作用試験で認められ、フィネレノン単独投与では認められなかったことから、これらの事象は併用薬と関連のある TEAE と考えられる。

表 2.7.4.2-8 フィネレノンを 1 回以上単回投与された被験者において 2%以上に認められた TEAE の発現数及び発現割合（併合解析：SAF）

Preferred Term (MedDRA version 22.0)	基本語	≤7.5 mg N=261 (100%)	10 mg N=219 (100%)	20 mg N=199 (100%)	40 mg / 80 mg N=83 (100%)	Finerenone + Interaction drug N=93 (100%)	Placebo N=159 (100%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (0.5%)	0	0	2 (2.2%)	3 (1.9%)
Back pain	背部痛	1 (0.4%)	5 (2.3%)	2 (1.0%)	1 (1.2%)	0	2 (1.3%)
Diarrhoea	下痢	3 (1.1%)	0	1 (0.5%)	0	2 (2.2%)	2 (1.3%)
Feeling hot	熱感	0	0	0	0	3 (3.2%)	0
Headache	頭痛	23 (8.8%)	14 (6.4%)	5 (2.5%)	3 (3.6%)	7 (7.5%)	6 (3.8%)
Medical device site erythema	医療機器使用部位紅斑	1 (0.4%)	4 (1.8%)	1 (0.5%)	0	2 (2.2%)	0
Micturition urgency	尿意切迫	0	0	0	0	2 (2.2%)	0
Nausea	悪心	3 (1.1%)	1 (0.5%)	4 (2.0%)	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of treatment periods, TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: PH-41460/Table 14.3.1/22

フィネレノン単回投与試験全体の併合解析において、プラセボ投与と比較してより高い有害事象の発現割合は認められなかった（5.3.5.3.1 PH-41460/Table 14.3.1/3）。

2.7.4.2.4.1.2 反復投与試験

表 2.7.4.2-9 に、反復投与試験で認められた TEAE の発現数及び発現割合を示す。フィネレノンを定常状態となるよう反復投与したとき、プラセボ投与と比較して TEAE の発現割合がより高いことは示唆されなかった。

また、反復投与期に発現した特定の SOC の有害事象でも、「胃腸障害」を除きプラセボ投与と比較して臨床的に意味のある差は認められなかった。しかしながら、これらの事象のうち下痢及び消化不良はいずれも 2 例のみ、その他はいずれも 1 例のみに発現したものであり、他の個々の状況により発現する可能性があり、フィネレノンの消化管への全般的な作用を示唆するものではなかった（5.3.5.3.1 PH-41460/Table 14.3.1/13）。

表 2.7.4.2-9 反復投与での TEAE の要約（全用量を併合）（併合解析：SAF）

Number of treatment (%) with the specified TEAE:	Placebo N=50 (100%)	Finerenone N=131 (100%)	Total N=181 (100%)
Any AE	18 (36.0%)	52 (39.7%)	70 (38.7%)
Any placebo-/finerenone-related AE	7 (14.0%)	28 (21.4%)	35 (19.3%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	18 (36.0%)	47 (35.9%)	65 (35.9%)
MODERATE	0	5 (3.8%)	5 (2.8%)
Maximum intensity for study drug-related AEs			
MILD	7 (14.0%)	26 (19.8%)	33 (18.2%)
MODERATE	0	2 (1.5%)	2 (1.1%)
Any SAEs	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Study drug-related SAEs	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AEs	2 (4.0%)	3 (2.3%)	5 (2.8%)
Discontinuation of study drug due to SAEs	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)

For cross-over studies all single periods were counted where a subject received treatment to calculate the number of pooled treatment periods with a specified AE, see 2.7.4.2.1.2.4

AEs starting or worsening after study drug administration (excluding the interaction drug) up to 3 days after last study drug administration (per period, excluding the interaction drug) were considered as treatment-emergent

AE = adverse event, N = number of treatment periods, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: PH-41460/Table 14.3.1/6

表 2.7.4.2-10 に、フィネレノンを 1 回以上反復投与された被験者で 2%以上（フィネレノンの 1 日用量ごと）に認められた TEAE の発現割合を示す。なお、反復投与試験では、フィネレノンの投与はフィネレノンの 1 日用量によって示す。

これらの事象のほとんどは 1 例に発現したものであり、高い発現割合となったのは、1 群あたりの被験者数が少なかったことによる結果である。フィネレノンを相互作用検討用薬剤と併用投与したとき、フィネレノン単独投与の各用量群及びプラセボ群と比較して傾眠の発現割合が高かった。傾眠の発現割合が高かったのは相互作用を検討した薬剤であるミダゾラムによるもので、投与された用量で予測された臨床的効果であった。健康被験者に予定された治療用量での曝露量以上に達するまでフィネレノンを反復投与したとき、作用機序に関連する有害事象は示唆されなかった。

表 2.7.4.2-10 フィネレノンを1回以上反復投与された被験者で2%以上（フィネレノンの1日用量ごと）に認められたTEAEの発現割合（併合解析：SAF）

Preferred Term (MedDRA version 22.0)	基本語	10 mg OD N=9 (100%)	10 mg BID N=20 (100%)	20 mg OD N=66 (100%)	20 mg BID N=18 (100%)	40 mg OD N=18 (100%)	Finerenone+ Interaction drug N=88 (100%)	Placebo N=50 (100%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	1 (5.6%)	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1%)	0	3 (4.5%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	1 (2.0%)
Application site erythema	適用部位紅斑	0	0	0	2 (11.1%)	0	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	3 (4.5%)	0	0	1 (1.1%)	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	2 (4.0%)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
Blood urine present	尿中血陽性	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	1 (11.1%)	0	1 (1.5%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)	2 (2.3%)	1 (2.0%)
Catheter site haematoma	カテーテル留置部位血腫	0	0	0	1 (5.6%)	0	0	0
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	2 (4.0%)
Depressed mood	抑うつ気分	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	1 (1.5%)	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0
Discomfort	不快感	0	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
Disturbance in attention	注意力障害	0	0	1 (1.5%)	1 (5.6%)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (11.1%)	0	2 (3.0%)	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	1 (1.5%)	1 (5.6%)	0	1 (1.1%)	0
Electrocardiogram high voltage	心電図高電位	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	0
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	0	1 (5.0%)	3 (4.5%)	1 (5.6%)	0	0	0
Flatulence	鼓腸	0	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
Folliculitis	毛包炎	0	0	0	1 (5.6%)	0	2 (2.3%)	0
Gamma-glutamyl transferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
Haematoma	血腫	0	0	0	1 (5.6%)	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	4 (6.1%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)	5 (5.7%)	4 (8.0%)
Hot flush	ほてり	0	0	1 (1.5%)	0	0	2 (2.3%)	0
Injection site haematoma	注射部位血腫	0	0	0	2 (11.1%)	0	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	0	1 (5.0%)	0	1 (5.6%)	0	0	1 (2.0%)
Maximal voluntary ventilation increased	最大随意換気量増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
Medical device site pruritus	医療機器使用部位そう痒感	0	0	0	1 (5.6%)	0	0	0

Preferred Term (MedDRA version 22.0)	基本語	10 mg OD N=9 (100%)	10 mg BID N=20 (100%)	20 mg OD N=66 (100%)	20 mg BID N=18 (100%)	40 mg OD N=18 (100%)	Finerenone+ Interaction drug N=88 (100%)	Placebo N=50 (100%)
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	0	1 (1.5%)	1 (5.6%)	0	2 (2.3%)	1 (2.0%)
Nervousness	神経過敏	0	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
Ocular hyperaemia	眼充血	0	0	0	1 (5.6%)	0	2 (2.3%)	1 (2.0%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	0	0	1 (5.6%)	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	2 (3.0%)	0	0	0	0
Palpitations	動悸	0	0	0	1 (5.6%)	0	3 (3.4%)	1 (2.0%)
Paraesthesia	錯感覚	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
Pulpitis dental	歯髄炎	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
Restlessness	落ち着きのなさ	0	0	0	3 (16.7%)	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.0%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
Somnolence	傾眠	0	0	1 (1.5%)	0	0	30 (34.1%)	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
Swelling face	顔面腫脹	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
Syncope	失神	0	1 (5.0%)	0	0	0	1 (1.1%)	0
Tachycardia	頻脈	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
Toothache	歯痛	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
Urinary sediment present	尿沈渣陽性	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	0
Urine ketone body present	尿中ケトン体陽性	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	0	1 (5.6%)	0	0
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
Vessel puncture site erythema	血管穿刺部位紅斑	0	0	0	1 (5.6%)	0	1 (1.1%)	1 (2.0%)
Vomiting	嘔吐	0	0	0	1 (5.6%)	0	0	0
White blood cell count increased	白血球数増加	0	0	1 (1.5%)	1 (5.6%)	0	0	0

BID = twice daily, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of treatment periods, OD = once daily, TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: PH-41460/Table 14.3.1/26

2.7.4.2.4.1.3 単回及び反復投与全体の解析

安全性の併合解析に含まれた健康被験者を対象としたフィネレノン単回及び反復投与全体の解析では、性別及び民族にかかわらず、フィネレノン投与及びプラセボ投与における TEAE の発現割合は 21%～23%の範囲で同程度であった。健康男性被験者にフィネレノンを単回（80mg まで）及び反復投与（40mg まで）で最長 10 日間投与したとき、プラセボ投与と比較して TEAE の発現数の増加や被験者の安全性及び忍容性に関連した影響はなかった（表 2.7.4.2-4、5.3.5.3.1 PH-41460/Table 14.3.1/5）。フィネレノンを投与された被験者で治験薬と関連のある中等度の TEAE が 1.1%に認められたが、プラセボ投与では治験薬と関連のある中等度の TEAE は認められず軽度のみ認められた（表 2.7.4.2-11）。

中等度の TEAE は 4 分間持続した霧視が 1 例及び投与 12 時間後に発現したほてりが 1 例認められたが、臨床的に意味のあるものではなかった（5.3.5.3.1 PH-41460/Table 14.3.1/55）。フィネレノン 10mg の初回投与後に 1 例に 1 件の失神が発現し、治験責任（分担）医師により中等度と判定された（2.7.4.2.4.1.6）。この被験者は後に頻脈症候群と診断された。更に、静脈穿刺による中等度の失神寸前の状態 1 件を発現し、治験薬と関連なしと判定された。カフェインの摂取制限[2, 3]のような試験要件に関連した可能性のある中等度の頭痛が数件認められた。偶発的な悪心も空腹時投与という試験要件によって生じた可能性がある。全体として、中等度の TEAE は MR 拮抗薬の作用に関連したものではなかった。

表 2.7.4.2-11 単回及び反復投与全体における TEAE の要約（全用量及び製剤を併合）（併合解析：SAF）

Number of treatments (%) with the specified treatment-emergent AE:	Placebo N=209 (100%)	Finerenone N=893 (100%)	Total N=1102 (100%)
Any AE	47 (22.5%)	189 (21.2%)	236 (21.4%)
Any study drug-related AE	17 (8.1%)	67 (7.5%)	84 (7.6%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	45 (21.5%)	157 (17.6%)	202 (18.3%)
MODERATE	2 (1.0%)	32 (3.6%)	34 (3.1%)
Maximum intensity for study drug-related AEs			
MILD	17 (8.1%)	57 (6.4%)	74 (6.7%)
MODERATE	0	10 (1.1%)	10 (0.9%)
Any SAEs	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Study drug-related SAEs	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AEs	2 (1.0%)	7 (0.8%)	9 (0.8%)
Discontinuation of study drug due to SAEs	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)

For cross-over studies all single periods were counted where a subject received treatment to calculate the number of pooled treatment periods with a specified AE

AEs starting or worsening after study drug administration (excluding the interaction drug) up to 3 days after last study drug administration (per period, excluding the interaction drug) were considered as treatment-emergent

AE = adverse event, N = number of treatment periods, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: PH-41460/Table 14.3.1/7

単回及び反復投与試験における SOC 及び PT 別の TEAE の安全性の併合解析（5.3.5.3.1 PH-41460/Table 14.3.1/14）で、SOC ではフィネレノンとプラセボとの間の相違は認められなかった。SOC の「血管障害」については、プラセボ投与では認められなかった潮紅、ほてり及び起立

性低血圧がフィネレノン投与後に複数件報告されているが、フィネレノンの作用機序や曝露量の増加がこれらの事象と関連することは示唆されていない（表 2.7.4.7-1）。

プラセボを対照とした単回及び反復投与試験において、2%以上に認められた TEAE の発現割合を表 2.7.4.2-12 に示す。2%以上に認められた唯一の事象は頭痛であり、このことは、単回投与試験と反復投与試験の解析でも認められ、プラセボ投与（4.8%）と比較してフィネレノン投与（5.7%）でわずかに高い発現割合で認められた。

表 2.7.4.2-12 プラセボを対照とした単回及び反復投与で比較的よく見られた TEAE（発現割合が 2%以上）の発現割合（全用量及び製剤を併合）（併合解析：SAF）

Preferred term MedDRA version 22.0	基本語	Placebo N=209 (100%)	Finerenone N=893 (100%)	Total N=1102 (100%)
Headache	頭痛	10 (4.8%)	51 (5.7%)	61 (5.5%)

Determination of common (>=2%) TEAEs based on percentage in any column

For cross-over studies all single periods were counted where a subject received treatment to calculate the number of pooled treatment periods with a specified AE, see 2.7.4.2.1.2.4

AEs starting or worsening after study drug administration (excluding the interaction drug) up to 3 days after last study drug administration (per period, excluding the interaction drug) were considered as treatment-emergent

AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of treatment periods, TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: PH-41460/Table 14.3.1/28

2.7.4.2.4.1.4 比較的よく見られる有害事象

単回投与試験 21 試験及び反復投与試験 6 試験では、5%以上に認められた TEAE は頭痛のみであった（表 2.7.4.2-12）。頭痛は第 I 相試験でよく見られる有害事象であり、ほとんどの場合カフェイン摂取制限が原因である。健康被験者では、フィネレノンの作用機序に関連する有害事象は認められなかった。また、治験薬と関連のある TEAE の発現状況は、プラセボ投与と同様であった（5.3.5.3.1 PH-41460/Table 14.3.1/21）。

相互作用の検討において、傾眠が 30／88 治験薬投与期（34.1%）に認められたが、ミダゾラムとの薬物－薬物相互作用の検討においてのみ認められたことから、明らかにミダゾラムの薬理作用と関連すると考えられた（5.3.5.3.1 PH-41460/Table 14.3.1/12）

2.7.4.2.4.1.5 死亡

いずれの臨床薬理試験においても死亡例は認められなかった。（解析 20532：5.3.5.3.1 PH-41460/Section 14.3.2）。

2.7.4.2.4.1.6 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象が 3／691 例に認められた。すべての重篤な有害事象は治験薬と関連なしと判定され、試験終了までに消失した。重篤な有害事象の詳細な記述は、治験総括報告書（試験 13784：5.3.1.2.1 PH-36582 及び試験 13785：5.3.3.1.2 PH-36896）を参照のこと。

表 2.7.4.2-13 に、重篤な有害事象を発現したすべての被験者の一覧を示す。

表 2.7.4.2-13 重篤な有害事象一覧表（併合解析：SAF）

Subject Identifier	Age (years)	Gender	Serious adverse event (MedDRA Preferred Term)	基本語	Treatment / relationship to drug
[redacted]	4[redacted]	Male	Supraventricular tachyarrhythmia	上室性頻脈性不整脈	Finerenone 10 mg / No
[redacted]	1[redacted]	Male	Syncope	失神	Finerenone 10 mg / No
[redacted]	3[redacted]	Male	Exostosis of external ear canal	外耳道の外骨腫	Placebo / No

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, RNR = randomization number, TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: PH-41460/Table 14.3.2/1

2.7.4.2.4.1.7 その他の重要な有害事象

安全性の併合解析に含まれた 9／691 例が有害事象により試験を中止した。その他の重要な有害事象（重篤な有害事象を除く）により試験を中止した被験者の一覧を表 2.7.4.2-14 に示す。これらの有害事象は、フィネレノンの作用機序に関連するものではなく、感染症（上咽頭炎）又はその他の病因（第二度房室ブロック、歯痛）に関連する有害事象及び個別の事象（顔面腫脹、霧視など）であり、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判定された。治験薬と関連ありと判定された事象は、プラセボ投与時の筋肉痛及びワルファリン又はレパグリニド併用投与時の TEAE 2 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加、心室性期外収縮）であり、したがってフィネレノンと関連なしと判定された。全体として、フィネレノンに起因し、試験の中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-14 その他の重要な有害事象（重篤な有害事象を除く）により試験を中止した被験者一覧（併合解析：SAF）

Subject Identifier	Age (years)	Sex	Significant adverse event (MedDRA Preferred Term)	基本語	Treatment / relationship to drug
[redacted]	3[redacted]	Male	Swelling face	顔面腫脹	Finerenone 10 mg / No
[redacted]	3[redacted]	Male	Ocular hyperaemia	眼充血	Placebo / No
	3[redacted]	Male	Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Finerenone + Warfarin / Yes
[redacted]	3[redacted]	Male	Nasopharyngitis	上咽頭炎	Finerenone + Warfarin / No
[redacted]	4[redacted]	Female	Vision blurred	霧視	Finerenone 80 mg[a] / No
[redacted]	2[redacted]	Male	Myalgia	筋肉痛	Placebo / Yes
	4[redacted]	Male	Toothache	歯痛	Finerenone 1.25 mg[a] / No
[redacted]	1[redacted]	Male	Atrioventricular block second degree	第二度房室ブロック	Finerenone 1.25 mg[a] / No
[redacted]	2[redacted]	Male	Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	Finerenone + Repaglinide / Yes

a Single dose of study drug

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, RNR = randomization number

Source: PH-41460/Table 14.3.2/2

更に、安全性の併合解析に含まれた 1 例が重篤な有害事象のため試験を中止した。この重篤な有害事象については 2.7.4.2.4.1.6 を参照のこと。別の 2 例が有害事象のため試験を中止したが、並行して発現した三つの有害事象のいずれが治験薬の投与中止に至った有害事象であるか明確でなかったため、表 2.7.4.2-14 に記載されていない。

また、更に 7 例が有害事象のために第 I 相試験を中止したが、これらの被験者は全く治験薬の投与を受けていない又はフィネレノンの口腔内崩壊錠の投与を受けていた（1 例）ことから安全性の併合解析に含めなかった。詳細は 5.3.5.3.1 PH-41460/Section 10.3.1 及び 5.3.5.3.4 PH-41449/Table 14.3.2/1 を参照のこと。

2.7.4.2.4.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な TEAE 及び試験の中止に至った有害事象の叙述は、各治験総括報告書の該当する項を参照のこと。

2.7.4.2.5 臨床検査値の評価

2.7.4.2.5.1 単回投与試験

2.7.4.2.5.1.1 治験薬投与下で発現した臨床検査値異常

健康被験者にフィネレノンを単回投与したときの治験薬投与下で発現した臨床検査値異常高値の発現数は 5.3.5.3.1 PH-41460/Table 14.3.4/3 を参照のこと。単回投与試験における、ULN の 2 倍超、3 倍超、4 倍超及び 5 倍超の臨床検査値異常の発現数はそれぞれ 5.3.5.3.1 PH-41460/Table 14.3.4/17、14.3.4/24、14.3.4/31、14.3.4/38 を参照のこと。

プラセボを対照とし、健康被験者を対象とした単回投与試験で、臨床検査の分類ごとの治験薬投与下で発現した臨床検査値異常高値（ULN を超える）は、フィネレノン投与とプラセボ投与で同程度に認められた。フィネレノンの作用機序によると考えられる血清カリウム値の上昇が、フィネレノン単回投与で 9.6%、プラセボ単回投与で 8.3%に認められた。CK 値の上昇はフィネレノン単回投与で 9.8%、プラセボ単回投与で 8.8%に認められた。CK 値の上昇は、治験薬投与期の治験実施施設への入院前後の被験者の身体活動に関連したものであった（5.3.5.3.1 PH-41460/Table 14.3.4/4）。フィネレノン及びプラセボを単回並びに反復投与したときの血液学的パラメータの低下は、第 I 相試験では頻回の採血のため比較的よく見られるものであり、フィネレノン投与とプラセボ投与の安全性の併合解析での発現割合は同程度であった（5.3.5.3.1 PH-41460/Table 14.3.4/91）。

健康被験者を対象とした単回投与試験でフィネレノンを投与したときの治験薬投与下で発現した臨床検査値異常で ULN の 2 倍を超える上昇が認められたのは、CK 値で 7 件、トリアシルグリセロールリパーゼ値で 5 件、並びに AST 値及びトリグリセリド値で各 1 件であった。CK 値は当該被験者が治験実施施設を退院した後の身体活動に起因するものであり、トリアシルグリセロールリパーゼ及びトリグリセリドは臨床的に意味のある上昇ではなく、フィネレノンと関連があるものではなかった（5.3.5.3.1 PH-41460/Table 14.3.4/17、14.3.4/24、14.3.4/31、14.3.4/38）。

プラセボを対照とした単回投与試験で、血液学的パラメータの治験薬投与下で発現した臨床検査値異常低値（LLN 未満）は、フィネレノン投与とプラセボ投与で同程度に認められた。血液学的パラメータの低下を伴った出血事象は認められなかった。ヘモグロビン及び関連パラメータの低下は、薬物動態及び安全性に関する臨床検査用の血液検体を頻回に採取したことが原因である可能性が高い（5.3.5.3.1 PH-41460/Table 14.3.4/88）。

2.7.4.2.5.1.2 血清電解質

MR 拮抗薬としてのフィネレノンの作用機序は血清電解質濃度の変化を引き起こす可能性があり、これは治療に用いられている他の MR 拮抗薬でも生ずる。そのため、血清カリウム値を指標とした併合評価を別途実施した（表 2.7.4.2-15 及び 5.3.5.3.1 PH-41460/Table 14.3.4/113～116、14.3.4/120、14.3.4/123）。

全体として、カリウムを含むすべての電解質の平均値は、健康被験者にフィネレノン 1～80mg を単回投与したとき基準範囲内を維持していた。

基準範囲からの逸脱は軽度かつ一過性であり、プラセボを投与したときと比較してフィネレノンを投与したときでは発現割合が低かった。血清カリウム値が 5.0 超～5.5mmol/L に上昇した被験者で、不整脈のような有害事象又は臨床症状は報告されなかった。

表 2.7.4.2-15 単回投与試験においてベースライン後のいずれかの時点で血清カリウム値が 5mmol/L 超、5.5mmol/L 超又は 6mmol/L 超であった治験薬投与期の数（全用量及び製剤を併合）（併合解析：SAF）

Category	Placebo (N=159)	Finerenone (N=762)
> 5 mmol/L	17/151 (11.3%)	48/714 (6.7%)
> 5.5 mmol/L	0	5/735 (0.7%)
> 6 mmol/L	0	0

Treatments were only included if the baseline measurement was <= 5 mmol/L, <= 5.5 mmol/L or <=6 mmol/L, respectively.

Note: Different reference ranges were used throughout the studies

N = number of treatment periods

Source: PH-41460/Table 14.3.4/115

2.7.4.2.5.2 反復投与試験

2.7.4.2.5.2.1 治験薬投与下で発現した臨床検査値異常

健康被験者にフィネレノンを反復投与したときの治験薬投与下で発現した臨床検査値異常高値の発現数は 5.3.5.3.1 PH-41460/Table 14.3.4/5 を参照のこと。反復投与試験における、ULN の 2 倍超、3 倍超、4 倍超及び 5 倍超の臨床検査値異常の発現数はそれぞれ 5.3.5.3.1 PH-41460/Table 14.3.4/20、14.3.4/27、14.3.4/34、14.3.4/41 を参照のこと。

プラセボを対照とした反復投与試験で、治験薬投与下で発現した臨床検査値異常高値（ULN を超える）は、すべての臨床検査パラメータにおいてフィネレノンを投与したときとプラセボを投与したときで同程度に認められ、用量増加に伴う発現割合の上昇を示唆するものはなかった。血清カリウム値の上昇は、フィネレノン反復投与で 29.3%、プラセボ反復投与で 24.0%に認められた。これらの被験者の大半では、1 測定時点でのみ軽度の血清カリウム値の上昇が認められたものであり、ULN の 1.5 倍を超える上昇は認められなかった。この上昇は、心調律に関連する有害事象やその他の臨床的に意味のある影響を引き起こさなかった。CK 値の上昇はフィネレノン反復投与で 13.3%、プラセボ反復投与で 12.5%に認められた。CK 値の上昇に関連する心血管系の有害事象は認められず、CK 値の上昇は被験者の治験薬投与期の治験実施施設への入院前及び退院後の歩行可能な期間における身体活動に関連したものであった（5.3.5.3.1 PH-41460/Table 14.3.4/6）。

健康被験者を対象とした反復投与試験で、フィネレノンを投与された被験者で ULN の 2 倍を超える異常値が AST 及びアミラーゼに各 1 件、トリアシルグリセロールリパーゼに 5 件認められた。これらは、臨床的に意味のある作用又は有害事象と関連する上昇ではなかった（表 2.7.4.2-16）。

表 2.7.4.2-16 健康被験者を対象とした反復投与試験でフィネレノンを投与された被験者において治験薬投与下で発現した ULN の 2 倍を超える臨床検査値異常の発現割合（併合解析：SAF）

Laboratory variable	>2 times ULN (N=131) Num/Den(%)	>3 times ULN (N=131) Num/Den(%)	>4 times ULN (N=131) Num/Den(%)	>5 times ULN (N=131) Num/Den(%)
Hematology				
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	0/ 72	0/ 72	0/ 72	0/ 72
Hemoglobin (g/dL) in Blood	0/ 75	0/ 75	0/ 75	0/ 75
Erythrocytes (T/L) in Blood	0/ 75	0/ 75	0/ 75	0/ 75
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	0/ 74	0/ 74	0/ 74	0/ 74
Platelets (GIGA/L) in Blood	0/ 72	0/ 72	0/ 72	0/ 72
Clinical chemistry				
Glucose (mg/dL) in Blood	0/ 45	0/ 45	0/ 45	0/ 45
Urate (mg/dL) in Serum	0/ 68	0/ 68	0/ 68	0/ 68
Calcium (mg/dL) in Serum	0/ 75	0/ 75	0/ 75	0/ 75
Sodium (mmol/L) in Serum	0/ 75	0/ 75	0/ 75	0/ 75
Potassium (mmol/L) in Serum	0/ 75	0/ 75	0/ 75	0/ 75
Chloride (mmol/L) in Serum	0/ 75	0/ 75	0/ 75	0/ 75
Creatinine (mg/dL) in Serum	0/ 73	0/ 73	0/ 73	0/ 73
Urea (mg/dL) in Serum	0/ 29	0/ 29	0/ 29	0/ 29
Protein (g/dL) in Serum	0/ 75	0/ 75	0/ 75	0/ 75
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	1/ 75 (1.3%)	0/ 75	0/ 75	0/ 75
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	0/ 73	0/ 73	0/ 73	0/ 73
Gamma Glutamyl Transferase (U/L) in Serum	0/ 74	0/ 74	0/ 74	0/ 74
Lactate Dehydrogenase (U/L) in Serum	0/ 75	0/ 75	0/ 75	0/ 75
Bilirubin (mg/dL) in Serum	0/ 72	0/ 72	0/ 72	0/ 72
Amylase, unspecified (U/L) in Serum	1/ 74 (1.4%)	1/ 74 (1.4%)	0/ 74	0/ 74
Triacylglycerol Lipase (U/L) in Serum	5/ 72 (6.9%)	3/ 72 (4.2%)	0/ 72	0/ 72
Creatine Kinase (U/L) in Serum	0/ 75	0/ 75	0/ 75	0/ 75
Cholesterol (mg/dL) in Serum	0/ 75	0/ 75	0/ 75	0/ 75
Triglycerides (mg/dL) in Serum	0/ 74	0/ 74	0/ 74	0/ 74
HDL Cholesterol (mg/dL) in Serum	0/ 75	0/ 75	0/ 75	0/ 75
LDL Cholesterol (mg/dL) in Serum	0/ 71	0/ 71	0/ 71	0/ 71

Num = Numerator - the numerator represents the number of treatments with at least one high laboratory assessment after start of treatment that had a normal or lower than normal laboratory assessment at baseline

Den = Denominator - the denominator represents the number of treatments at baseline with a laboratory assessment below the specified abnormality condition who also had at least 1 valid laboratory value after start of treatment. Treatments with missing values or laboratory assessments fulfilling the abnormality condition at baseline were not included in the denominator.

Incidence = Num / Den (%)

HDL = high-density lipoprotein, LDL = low-density lipoprotein, N = number of treatment periods, ULN = upper limit of normal

Source: PH-41460/Table 14.3.4/20, 14.3.4/27, 14.3.4/34, 14.3.4/41

2.7.4.2.5.2.2 血清電解質

MR 拮抗薬としてのフィネレノンの作用機序は血清電解質濃度の変化を引き起こす可能性があり、これは治療に用いられている他の MR 拮抗薬で認められている。RAAS が正常に機能している健康被験者では、フィネレノンの反復投与による血清電解質濃度への臨床的に意味のある影響が見られる可能性は考えにくいが、血清カリウム値を指標とし併合評価を実施した（5.3.5.3.1 PH-41460/Table 14.3.4/117、14.3.4/118、14.3.4/121、14.3.4/124）。

全体として、すべての電解質の平均値は、フィネレノン 10～40mg を反復投与した後、基準範囲内を維持していた。

基準範囲からの逸脱は軽度かつ一過性であり、プラセボを投与した被験者と比較してフィネレノンを投与した被験者では発現割合が低いことから、治験薬投与との関連性はなく、他の試験実施に関連した影響により生じた可能性が高い。

2.7.4.2.6 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

すべての臨床薬理試験は、プロファイル評価日に共通の手順を実施した。フィネレノンの最高血漿中濃度到達時間を含めた治験薬投与後 4 時間の安全性評価を標準的な方法で行うため、被験者は通常治験薬投与後 4 時間仰臥位を維持した。健康な非高齢の男性のほとんどは身体的によく鍛えられており、しばしば治験実施施設の条件や試験手順に慣れていた。そのような被験者のうち数例は、仰臥位の標準的な試験状況において、安静時心拍数が 50bpm 未満又は SBP 90mmHg 未満が認められる傾向を示した。

心拍数は連続的な電子的モニタリングにより評価した。治験実施計画書に規定された測定時点の心拍数及び血圧を電子的症例報告書に記録した。

表 2.7.4.2-17 に、プラセボを対照とした単回及び反復投与試験で健康被験者における心拍数の低値（徐脈）及び高値（頻脈）の治験薬投与期の数を示す。

治験薬投与後 0.5～4 時間に、心拍数 40bpm 以下がフィネレノンで 5 治験薬投与期（2.3%）、プラセボで 1 治験薬投与期（1.1%）に認められた。全般的に、徐脈（心拍数が 50bpm 未満）の発現割合はプラセボとフィネレノンで同程度であった（表 2.7.4.2-17）。プラセボを対照とした単回投与試験で、心拍数 120bpm 超が認められた被験者はいなかった。

プラセボを対照とした反復投与試験の結果は単回投与試験と同様であった（表 2.7.4.2-17）。心拍数が 120bpm を超えた被験者はいなかった。全体として、治験薬投与後 0.5～4 時間に、心拍数 40bpm 以下はフィネレノンを反復投与したときに 1 治験薬投与期（1.8%）、プラセボを投与したときに 2 治験薬投与期（10.5%）で認められた。これらの事象とフィネレノンとの関連性を否定することはできないが、心拍数 40bpm 以下はプラセボを投与したときと同じ発現割合であり、また、十分に鍛えられた健康な非高齢男性で認められる可能性が高いことから関連性は考えにくい。また、QT 及び補正 QT 間隔（QTc）評価試験で、フィネレノンは QT に影響を及ぼさず、フィネレノンが心拍数に影響を及ぼすことを示唆する所見は認められなかった。

表 2.7.4.2-17 プラセボを対照とした単回及び反復投与試験で健康被験者における心拍数の低値（徐脈）及び高値（頻脈）の治験薬投与期の数（併合解析：SAF）

Treatment	Time	N	≤40 bpm	>40-45 bpm	>45-50 bpm	>100-110 bpm	>110-120 bpm	>120 bpm
Single Dose Studies								
Placebo	Baseline	159 (100.0%)	0	4 (2.5%)	18 (11.3%)	0	0	0
	0.5 - 4 h after dosing [a]	92 (100.0%)	1 (1.1%)	5 (5.4%)	17 (18.5%)	0	0	0
	Any post-baseline visit	159 (100.0%)	3 (1.9%)	14 (8.8%)	49 (30.8%)	0	0	0
	Last in-house visit	159 (100.0%)	1 (0.6%)	8 (5.0%)	18 (11.3%)	0	0	0
	Follow-up	70 (100.0%)	0	2 (2.9%)	5 (7.1%)	0	0	0
Finerenone	Baseline	281 (100.0%)	0	6 (2.1%)	29 (10.3%)	0	0	0
	0.5 - 4 h after dosing [a]	215 (100.0%)	5 (2.3%)	17 (7.9%)	46 (21.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
	Any post-baseline visit	281 (100.0%)	7 (2.5%)	29 (10.3%)	83 (29.5%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
	Last in-house visit	281 (100.0%)	6 (2.1%)	13 (4.6%)	36 (12.8%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
	Follow-up	149 (100.0%)	0	7 (4.7%)	17 (11.4%)	0	0	0
Multiple Dose Studies[b]								
Placebo	Baseline	25 (100.0%)	0	1 (4.0%)	2 (8.0%)	0	0	0
	0.5 - 4 h after dosing [a]	19 (100.0%)	2 (10.5%)	3 (15.8%)	11 (57.9%)	0	0	0
	Any post-baseline visit	25 (100.0%)	2 (8.0%)	5 (20.0%)	11 (44.0%)	1 (4.0%)	0	0
	Last in-house visit	25 (100.0%)	1 (4.0%)	2 (8.0%)	2 (8.0%)	0	0	0
	Follow-up	25 (100.0%)	0	0	2 (8.0%)	1 (4.0%)	0	0
Finerenone	Baseline	74 (100.0%)	1 (1.4%)	0	10 (13.5%)	0	0	0
	0.5 - 4 h after dosing [a]	56 (100.0%)	1 (1.8%)	3 (5.4%)	18 (32.1%)	0	1 (1.8%)	0
	Any post-baseline visit	74 (100.0%)	1 (1.4%)	7 (9.5%)	23 (31.1%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
	Last in-house visit	74 (100.0%)	1 (1.4%)	3 (4.1%)	5 (6.8%)	1 (1.4%)	0	0
	Follow-up	74 (100.0%)	0	0	4 (5.4%)	1 (1.4%)	0	0

a Time period including the time of maximum finerenone plasma concentration (t_{max})

b Study 15111 excluded

bpm = beats per minute, h = hour, N = number of treatment periods

Source: PH-41460/Table 14.3.5/25, 14.3.5/27, 14.3.5/46, 14.3.5/48

表 2.7.4.2-18 に、プラセボを対照とした単回及び反復投与試験において SBP の低値及び高値の治験薬投与期の数を示す。

単回投与試験において SBP 80mmHg 以下がベースライン後のいずれかの時点及び追跡調査期間にフィネレノン投与でそれぞれ 1 治験薬投与期に認められた。フィネレノン投与のその他のすべての測定時点及びプラセボ投与では SBP 80mmHg 以下となった被験者は認められなかった。プラセボを対照とした単回投与試験において 160mmHg を超える SBP が認められた被験者はいなかった。全般的に、低血圧及び高血圧の発現割合は、プラセボ投与及びフィネレノン投与で同程度であった（表 2.7.4.2-18）。

プラセボを対照とした反復投与試験で、SBP 90mmHg 以下は認められなかった（表 2.7.4.2-18）。プラセボ投与を受けた被験者で治験薬投与後 0.5～4 時間に SBP 160mmHg 超が 1 例に認められた。

表 2.7.4.2-18 プラセボを対照とした単回及び反復投与試験で健康被験者における SBP の低値及び高値の治験薬投与期の数（併合解析：SAF）

Treatment	Time	N	≤80 mmHg	>80-90 mmHg	>90-100 mmHg	>140-150 mmHg	>150-160 mmHg	>160 mmHg
Single Dose Studies								
Placebo	Baseline	159 (100.0%)	0	2 (1.3%)	13 (8.2%)	1 (0.6%)	0	0
	0.5 - 4 h after dosing [a]	92 (100.0%)	0	1 (1.1%)	14 (15.2%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	0
	Any post-baseline visit	159 (100.0%)	0	4 (2.5%)	40 (25.2%)	8 (5.0%)	3 (1.9%)	0
	Last in-house visit	159 (100.0%)	0	1 (0.6%)	12 (7.5%)	3 (1.9%)	2 (1.3%)	0
	Follow-up	70 (100.0%)	0	0	5 (7.1%)	2 (2.9%)	0	0
Finerenone	Baseline	281 (100.0%)	0	2 (0.7%)	24 (8.5%)	1 (0.4%)	0	0
	0.5 - 4 h after dosing [a]	215 (100.0%)	0	4 (1.9%)	31 (14.4%)	6 (2.8%)	0	0
	Any post-baseline visit	281 (100.0%)	1 (0.4%)	9 (3.2%)	64 (22.8%)	15 (5.3%)	2 (0.7%)	0
	Last in-house visit	281 (100.0%)	0	5 (1.8%)	24 (8.5%)	8 (2.8%)	0	0
	Follow-up	149 (100.0%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)	12 (8.1%)	5 (3.4%)	1 (0.7%)	0
Multiple Dose Studies[b]								
Placebo	Baseline	25 (100.0%)	0	0	1 (4.0%)	0	0	0
	0.5 - 4 h after dosing [a]	19 (100.0%)	0	0	4 (21.1%)	2 (10.5%)	0	1 (5.3%)
	Any post-baseline visit	25 (100.0%)	0	0	10 (40.0%)	3 (12.0%)	0	1 (4.0%)
	Last in-house visit	25 (100.0%)	0	0	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0	0
	Follow-up	25 (100.0%)	0	0	0	2 (8.0%)	0	0
Finerenone	Baseline	74 (100.0%)	0	0	2 (2.7%)	0	0	0
	0.5 - 4 h after dosing [a]	56 (100.0%)	0	0	14 (25.0%)	6 (10.7%)	0	0
	Any post-baseline visit	74 (100.0%)	0	0	33 (44.6%)	16 (21.6%)	4 (5.4%)	0
	Last in-house visit	74 (100.0%)	0	0	9 (12.2%)	3 (4.1%)	0	0
	Follow-up	74 (100.0%)	0	0	7 (9.5%)	5 (6.8%)	2 (2.7%)	0

a Time period including the time of maximum finerenone plasma concentration (t_{max})

b Study 15111 excluded

N = number of treatment periods

Source: PH-41460/Table 14.3.5/32, 14.3.5/34, 14.3.5/53, 14.3.5/55

すべての臨床薬理試験で臨床的に意味のある心電図所見は認められず、心電図の結果は安全性の併合解析に含めなかった。フィネレノン投与下の心電図の結果に関する詳細なデータについては 5.3.4.1.2 PH-38555 を参照のこと。

2.7.4.2.7 安全性の併合解析に含まれなかった臨床薬理試験の安全性データ

2.7.4.2.7.1 試験 14509：腎機能障害を有する被験者における安全性

参照項目：2.7.6.12
5.3.3.3.1 PH-36810

試験 14509 において、軽度から重度の腎機能障害を有する 25 例にフィネレノン 10mg が投与された。軽度、中等度及び重度の腎機能障害に関する試験（以下を参照）は、当初のクレアチニンクリアランス（CL_{CR}）カテゴリーに基づいて報告されているが、薬物動態評価は現行のガイドラインに準拠して定義された最新の CL_{CR} カテゴリーに基づいて報告されている（2.7.2.2.2.2）。軽度腎機能障害（CL_{CR} が 50～80mL/min）の 1 例で軽度の悪心及び嘔吐が認められ、同群の別の 1 例で軽度の頭痛が認められた。いずれの事象も治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判定された。中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者（中等度：CL_{CR} が 30～50mL/min 未満、重度：CL_{CR} が 30mL/min 未満）では、治験薬と関連のある TEAE は認められなかった。全体として、腎機能障害を有する被験者においてフィネレノンの作用機序に関連する有害事象は示唆されなかった。治験薬と関連ありと判定された悪心、嘔吐及び頭痛は、被験者個々の全身状態又は疾病に関連する全身状態によっても引き起こされる可能性がある。

ほぼすべての臨床検査値異常は、腎疾患や糖尿病などの治験薬投与前に既に罹患していた疾患に起因している可能性がある。それ以外の ULN を超える臨床検査値は軽度かつ一過性であり、臨床的に意味のある変化ではなかった。治験薬に起因する臨床検査パラメータの変化を示唆する安全性上の懸念は認められなかった。

約 10bpm の心拍数の増加（血圧の低下を伴わない）（第－1 日と第 1 日の差）が認められた重度腎機能障害の 1 例を除き、腎機能障害の程度によるフィネレノンのバイタルサインへの一貫した影響はなかった。

心電図所見では、腎機能障害を有する被験者のいずれにおいてもフィネレノンに起因すると考えられる予想外又は好ましくない影響は認められなかった。

腎機能障害の程度が異なる被験者群で、臨床的に意味のある安全性の所見は認められなかったが、より多くの腎機能障害を有する被験者の安全性データが第Ⅲ相試験から得られる可能性がある。腎機能障害を有する被験者におけるすべての安全性に関する詳細は試験 14509 の治験総括報告書（5.3.3.3.1 PH-36810）を参照のこと。

2.7.4.2.7.2 試験 14510：肝機能障害を有する被験者における安全性

参照項目：2.7.6.14
5.3.3.3.3 PH-38432

試験 14510 において、軽度から中等度の肝機能障害を有する被験者 18 例にフィネレノン 5mg が投与された。

18 例中 3 例に TEAE が認められた。本試験で報告された TEAE は、腹水、嘔吐及び頭痛であった。これらの TEAE の重症度は、中等度と判定された腹水を除くすべての TEAE は軽度であり、いずれも試験終了までに回復した。1 例に重篤な有害事象として腹水の悪化が認められた。この事象は治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判定され、試験終了までに回復した。

TEAE が認められた被験者はすべて中等度の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類 B）であった。

全体として、本試験で得られた安全性データから、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者におけるフィネレノン 5mg の単回経口投与は安全で忍容性は良好であることが確認された。

安全性に関する臨床検査では、医学的に意味のある変化は認められなかった。バイタルサインについて、肝機能障害を有する被験者と健康被験者との間に差は認められなかった。心電図パラメータに治験薬の影響は認められなかった。

肝機能障害を有する被験者におけるすべての安全性所見の要約は、試験 14510 の治験総括報告書（5.3.3.3.3 PH-38432）を参照のこと。

2.7.4.2.7.3 試験 21325：日本人健康男性を対象とした含量が異なる製剤（10mg 及び 20mg）間の生物学的同等性試験

参照項目：2.7.6.31
5.3.1.2.6 PH-41610

本試験は、単施設、単回投与、無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験であった。日本人健康男性被験者 36 例を対象に、フィネレノン錠 10mg 2 錠及びフィネレノン錠 20mg 1 錠をそれぞれ絶食下で単回経口投与し、市販用製剤であるフィネレノン錠 10mg とフィネレノン錠 20mg の生物学的同等性を検討した。

36 例中 2 例（5.6%）に 3 件の TEAE が認められた。TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギンアミノ酸トランスフェラーゼ増加が 1 例に、クレアチニンキナーゼ増加が 1 例に認められた。これらの TEAE の重症度は、いずれも軽度であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギンアミノ酸トランスフェラーゼ増加は治験薬と関連ありと判定され、クレアチニンキナーゼ増加は治験薬との関連なしと判定された。いずれの TEAE も試験終了までに消失した。

治験薬投与の中止に至った TEAE、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

安全性に関する全所見の詳細な要約は、試験 21325 の治験総括報告書（5.3.1.2.6 PH-41610）を参照のこと。

2.7.4.3 第Ⅱ相試験の成績

以下の項では、第Ⅱ相試験の併合解析に基づく安全性評価について示す。第Ⅲ相試験である試験 16244 の安全性の結果は 2.7.4.4 を参照のこと。

2.7.4.3.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

第Ⅱ相試験では、5 試験において、2 型糖尿病を合併する CKD 患者、安定した慢性心不全及び WCHF が認められた患者を対象として 2,017 例にフィネレノンが投与された。これらの試験では、フィネレノンは 1.25mg 1 日 1 回～20mg 1 日 1 回及び 5mg 1 日 2 回の範囲の用量で投与された。結果は、主に申請対象疾患である 2 型糖尿病を合併する CKD 患者を対象とした試験で認められた安全性データを示した。更に、安定した慢性心不全と WCHF が認められた患者を対象とした試験の結果の要約を示す。

第Ⅱ相試験で検討されたフィネレノンの高用量（10mg、15mg 及び 20mg）が腎臓及び心臓に関連したバイオマーカーの改善に有効であり、安全かつ忍容性は良好であることが示されたことか

ら、これらの用量について特に焦点を置いている。これらの結果は第Ⅲ相試験の用量設定の根拠となり、第Ⅲ相試験では 10mg 及び 20mg 1 日 1 回の範囲で柔軟に用量漸増する用法・用量を検討した。

上記の目的を達成するために、標的とする用法・用量を含む以下の試験を統合して併合解析を行った。

2 型糖尿病を合併する CKD：

- 試験 16243（ARTS-DN）（5.3.5.1.4 PH-37857）
- 試験 16816（ARTS-DN Japan）（5.3.5.1.1 PH-38022）

これら 2 試験のデザイン、有効性及び安全性の評価方法は類似していた。この併合により利用可能な被験者集団の大きさが増加する。当該併合解析では以下の群別に結果を示す。

- フィネレノン 10mg 未満、10mg、15mg 及び 20mg 群それぞれ 1 日 1 回投与並びにプラセボ群
  フィネレノン 10mg 未満投与を併合した群は、フィネレノン 1.25mg、2.5mg、5mg 及び 7.5mg 1 日 1 回投与で構成される。

駆出率の低下〔左室駆出率（LVEF）≦40%〕を伴う心不全（HF）患者を対象として実施されたその他の第Ⅱ相試験における裏付けデータについては以下の二つに分けて示す。

慢性心不全の増悪：

- 試験 14564（ARTS-HF）（5.3.5.1.5 PH-38020）
- 試験 16815（ARTS-HF Japan）（5.3.5.1.2 PH-37594）

これら 2 試験のデザイン、有効性及び安全性の評価方法は類似していた。この併合により利用可能な被験者集団の大きさが増加する。当該併合解析では以下の群別に結果を示す。

- フィネレノン 10mg 未満、10mg 及び 15mg 群それぞれ 1 日 1 回投与並びにエプレレノン（用量漸増投与：隔日に 25mg 1 日 1 回から開始し、25mg 又は 50mg 1 日 1 回まで増量）群
  フィネレノン 10mg 未満投与を併合した群は、フィネレノン 2.5-5mg（開始用量-可能な場合に増量した用量、以下同じ）、5-10mg 及び 7.5-15mg 1 日 1 回投与で構成される。10mg 及び 15mg 群は、10-20mg 及び 15-20mg を 1 日 1 回投与した。
  用量漸増方法の詳細は図 2.7.4.3-1 に示す。

安定した慢性心不全：

試験 14563（ARTS）パート A の軽度 CKD（ステージ 2）及びパート B の中等度 CKD（ステージ 3）を有する慢性心不全患者（5.3.5.1.3 A52945）を含めた。

フィネレノンの用量は以下のとおり提示する。

- フィネレノン 10mg 未満及び 10mg 1 日 1 回、プラセボ及びスピロノラクトン（非盲検にて投与、用量漸増投与：開始用量 25mg 1 日 1 回を 50mg 1 日 1 回に増量）群
  フィネレノン 10mg 未満投与を併合した群は、フィネレノン 2.5mg 及び 5mg 1 日 1 回投与で構成される。

- 後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では 1 日 1 回投与のみが検討されたため、5mg 1 日 2 回投与に関する詳細は本文中には記載しない。

個々の試験においてフィネレノンを低用量及び 5mg 1 日 2 回投与したときの安全性の記述は、それぞれの治験総括報告書（5.3.5.1）及び 5.3.5.3.2 PH-41295/Section 14 を参照のこと。

2.7.4.3.1.1　第Ⅱ相試験の記述的説明

簡潔な試験の記述的説明を以下に示す。第Ⅱ相試験の個々の試験のまとめは 2.7.6、有効性に関連する情報は 2.7.3 を参照のこと。

2.7.4.3.1.1.1　試験 16243（ARTS-DN）

参照項目：2.7.6.28
5.3.5.1.4 PH-37857

試験 16243 は、23 ヵ国で実施された多施設共同、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、フィネレノン（1.25mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg、又は 20mg 1 日 1 回）又はプラセボ（予定投与期間：90 日）の 8 群のうちのいずれか一つの投与群に無作為割付けされた 823 例の被験者において、フィネレノンの影響を検討した。

人口統計学的特性は投与群間で均衡していた。フィネレノンのすべての用量は安全で忍容性は良好であった。治験薬投与中の死亡は認められなかった。TEAE の発現割合は、プラセボ群とフィネレノンのすべての用量群で同程度であった。SAF において、38／821 例（4.6%）に重篤な TEAE が 44 件発現した。治験薬の投与中止に至った TEAE は 34／821 例（4.1%）に発現し、このうち治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE は 17 例（2.1%）と少なく、プラセボ群とフィネレノンの各用量群で同程度であった。治験薬と関連のある TEAE は SAF において 83／821 例（10.1%）に認められた。プラセボ群及びフィネレノンの各用量群で 1 件以上治験薬と関連のある TEAE を発現した被験者の割合は同程度であった。

血清カリウム値 5.5mmol/L 超が 48 時間以内に実施した再測定で確認され、そのため治験薬の投与中止に至った場合を本試験で特に注目すべき有害事象とした（定義は 2.7.4.3.1.4 を参照のこと）。特に注目すべき有害事象は 12 例（1.5%）に認められた。これらの有害事象はフィネレノンの各用量群の被験者のみに認められたが、発現件数は少なく、フィネレノンの各用量群間で用量に依存した発現割合の増加は認められなかった。ベースライン以降のいずれかの時点で血清カリウム値が 5.5mmol/L 超となった被験者の割合は合計 1.6%（13 例）で、フィネレノン 15mg 群では 4.1%（5 例）、フィネレノン 20mg 群では 2.6%（3 例）、フィネレノン 10mg 群及びプラセボ群では 0 例に認められた。SAF においてベースライン後のいずれかの時点で eGFR が 30%以上、40%以上又は 57%以上低下した被験者の割合もフィネレノンの各用量群とプラセボ群で同程度であった。腎機能悪化を示唆する TEAE（血中クレアチニン増加、糸球体濾過率減少、腎不全、急性腎不全及び腎機能障害など）の発現割合は投与群間で同様であった。

血清カリウム値の第 90 日におけるベースラインからの変化量の平均値±標準偏差（SD）は、フィネレノン 10mg、20mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 0.14±0.34、0.17±0.46 及び−0.004±0.44mmol/Lであった。eGFR はベースラインからわずかに低下し、eGFR の第 90 日におけるベースラインからの変化量の平均値±SD は、フィネレノン 10mg、20mg 群及びプラセボ群でそれぞれ−3.9±8.8、−3.5±8.4 及び−1.5±10.7mL/min/1.73m^2 であった。これらの用量群では eGFR の変化量の平均値はフィネレノンの投与終了後の追跡調査時（治験薬の最終投与後 30 日）にベースラインの値に戻る傾向がみられた。

2.7.4.3.1.1.2 試験 16816（ARTS-DN Japan）

参照項目：2.7.6.25
5.3.5.1.1 PH-38022

試験 16816 は、試験 16243 とデザインが類似した、日本で実施された多施設共同、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相試験であった。フィネレノン（1.25mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg 及び 20mg 1 日 1 回）又はプラセボ（予定投与期間：90 日）の 8 群のうちのいずれか一つの投与群に無作為割付けされた日本人被験者 96 例において、フィネレノンの影響を検討した。

人口統計学的特性は試験 16243 と同様であったが、体重に差が認められた（国内試験で約 20%低値）。

検討した用量範囲では、フィネレノンは安全で忍容性は良好であり、プラセボと比較して TEAE の発現割合及び種類は同様であった。死亡例はなかった。重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象（血清カリウム値 5.5mmol/L 超が 48 時間以内に実施した再測定で確認され、そのため治験薬の投与中止に至った場合、定義は 2.7.4.3.1.4 を参照のこと）は認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。治験薬と関連のある TEAE は SAF において 9／96 例（9.4%）に認められた。治験薬と関連のある TEAE はいずれも 1 例（1.0%）に認められたのみであった。

血清カリウム値の第 90 日におけるベースラインからの変化量の平均値±SD は、フィネレノン 1.25mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg 群及びプラセボ群でそれぞれ－0.009±0.288、0.100±0.252、0.083±0.217、－0.091±0.437、－0.082±0.264、0.167±0.454、0.025±0.362 及び－0.075±0.182mmol/L であり、わずかな変化が認められた。eGFR の第 90 日におけるベースラインからの変化量の平均値±SD は、フィネレノン 1.25mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg 群及びプラセボ群でそれぞれ－2.745±5.693、－1.108±6.124、－3.033±5.315、－4.100±7.028、－5.227±4.544、－3.950±6.197、0.442±6.458 及び－5.142±7.949mL/min/1.73m^2 であり、わずかに低下した。フィネレノン投与による血清カリウム値の平均値のわずかな上昇及び eGFR の低下が認められた。

全体として、日本人集団における安全性は国外試験 16243 と同様であった。

2.7.4.3.1.1.3 試験 14564（ARTS-HF）

参照項目：2.7.6.29
5.3.5.1.5 PH-38020

試験 14564 は 25 ヵ国で実施された多施設共同、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、後期第Ⅱ相試験で、6 群（フィネレノン 5 用量及び実薬対照）のうちのいずれか一つの投与群（投与予定期間：90 日）に無作為割付けされた 1,066 例において、フィネレノンの影響を検討した。

フィネレノンの各用量群の被験者は 2.5mg、5mg、7.5mg、10mg 又は 15mg 1 日 1 回で投与を開始し、第 30 日にそれぞれ 5mg、10mg、15mg、20mg 又は 20mg 1 日 1 回に増量、第 60 日に見せかけの増量を行った。エプレレノン群は隔日に 25mg 1 日 1 回で投与を開始し、第 30 日に 25mg 1 日 1 回に増量、第 60 日に 50mg 1 日 1 回（第 30 日に増量しなかった場合は 25mg 1 日 1 回）に増量した（図 2.7.4.3-1）。

人口統計学的特性は投与群間で均衡していた。フィネレノンのすべての用量は安全で忍容性は良好であった。試験の対象となった高リスクな集団において、44 例（4.2%）に死亡に至った TEAE、351 例（33.3%）に少なくとも 1 件の重篤な TEAE が認められた。TEAE、重篤な TEAE 及び

死亡に至った TEAE の発現割合は、エプレレノンとフィネレノンで同程度であった。フィネレノンの各用量群間で、用量と相関する TEAE の発現割合の増加は認められなかった。

特に注目すべき有害事象（定義は 2.7.4.3.1.4 を参照のこと）：

- 血清カリウム値 5.5mmol/L 超が 48 時間以内に実施した再測定で確認され、そのため治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、エプレレノン群と比較してフィネレノンの各用量群で高かったが、フィネレノンの各用量群間で用量と相関するこの特に注目すべき有害事象の発現割合の増加は認められなかった。ベースライン以降のいずれかの時点で血清カリウム値が 5.5mmol/L 超となった被験者の割合は、フィネレノン 15mg から 20mg に増量する群（以下、フィネレノン 15-20mg 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）で 6.3%（10 例）、フィネレノン 10-20mg 群で 3.6%（6 例）、エプレレノン群で 4.7%（10 例）であった。

- 治験薬投与開始後に WCHF に伴う症状・徴候が新たに発現し、別途緊急来院し、利尿薬又は陽性変力薬の静脈内投与が必要となった被験者の割合は、フィネレノンの他の用量群及びエプレレノン群 40 例（18.1%）と比較してフィネレノン 10-20mg 群 19 例（11.2%）が低かった。

血清カリウム値の第 90 日におけるベースラインからの変化量の平均値±SD は、フィネレノンの高用量 2 群（10-20mg 及び 15-20mg 群）はそれぞれ 0.28±0.6 及び 0.25±0.6mmol/L、エプレレノン群で 0.31±0.6mmol/L であった。また、eGFR〔Modification of Diet in Renal Disease Study Group（MDRD）の式により算出〕の相対変化の平均値±SD はエプレレノン群が－0.32±26.5%であり、－2.69±24.2%であったフィネレノン 15-20mg 群を除き、フィネレノンのすべての用量群で相対変化の平均値にわずかな上昇が認められた。

2.7.4.3.1.1.4 試験 16815（ARTS-HF Japan）

参照項目：2.7.6.26
5.3.5.1.2 PH-37594

試験 16815 は、試験 14564 とデザインが類似した、日本で実施された多施設共同、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、後期第Ⅱ相試験であった。6 群（フィネレノン 5 用量及び実薬対照）のうちのいずれか一つの投与群（投与予定期間：90 日）に無作為割付けされた日本人被験者 72 例において、フィネレノンの影響を検討した。

フィネレノンの各用量群の被験者は 2.5mg、5mg、7.5mg、10mg 又は 15mg 1 日 1 回で投与を開始し、第 30 日にそれぞれ 5mg、10mg、15mg、20mg 又は 20mg 1 日 1 回に増量、第 60 日に見せかけの増量を行った。エプレレノン群は隔日に 25mg 1 日 1 回で投与を開始し、第 30 日に 25mg 1 日 1 回に増量、第 60 日に 50mg 1 日 1 回（第 30 日に増量しなかった場合は 25mg 1 日 1 回）に増量した（図 2.7.4.3-1）。

フィネレノンのすべての用量は安全で忍容性は良好であった。TEAE の発現割合はエプレレノンとフィネレノン（すべての用量）で同程度であった。試験期間中 6 例（8.3%）に死亡に至った有害事象が認められ、そのうち 3 例〔フィネレノン 10mg から 20mg に増量する群（以下、フィネレノン 10-20mg 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）1 例、エプレレノン群 2 例〕が死亡に至った TEAE であった。残りのフィネレノン 2.5-5mg 群 2 例及びエプレレノン群 1 例は治験薬の投与終了後に発現した有害事象により死亡した。

特に注目すべき有害事象（定義は2.7.4.3.1.4を参照のこと）：

- 高カリウム血症（血清カリウム値5.5mmol/L超への上昇が確認され、そのため治験薬の投与の中止に至った場合）がフィネレノン7.5-15mg群の2例（18.2%）、血中カリウム増加がフィネレノン15-20mg群の1例（9.1%）に認められたが、エプレレノン群及びフィネレノンの他の用量群ではいずれも認められなかった。

- 合計17例（23.6%）がWCHFにより別途緊急来院した。この特に注目すべき有害事象の発現例数は、フィネレノン7.5-15mg群で1例（9.1%）及びエプレレノン群で2例（15.4%）が最も少なく、フィネレノンの他の用量群では 3～4 例（23.1%～36.4%）の範囲であった。

血清カリウム値の第 90 日におけるベースラインからの変化量の平均値±SD はフィネレノン2.5-5mg、5-10mg、7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群並びにエプレレノン群でそれぞれ0.256±0.364 、 0.082 ± 0.460 、 0.217 ± 0.402 、 0.514 ± 0.615 、 0.325 ± 0.462 及び0.336±0.589mmol/Lであった。eGFR（MDRD の式により算出）の第 90 日におけるベースラインからの減少はフィネレノンの高用量の 3 群及びエプレレノン群で認められた。eGFR の第 90 日におけるベースラインからの相対変化の平均値±SD は、フィネレノン 2.5-5mg、5-10mg、7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群並びにエプレレノン群でそれぞれ 4.606±18.201、2.135±17.322、－6.111±11.973、－19.055±10.753、－8.973±10.898 及び－10.629±20.910%であった。

フィネレノン高用量群及びエプレレノン群では、血清カリウム値の平均値及び中央値の上昇とeGFR の低下が認められた。

2.7.4.3.1.1.5　　試験 14563（ARTS）

参照項目：2.7.6.27
5.3.5.1.3 A52945

試験 14563 は、パート A 及びパート B からなる 10 ヵ国で実施された多施設共同、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。パート A で無作為割付けされた 65 例及びパート B で無作為割付けされた 393 例（投与予定期間：4 週間）において、フィネレノンの影響を検討した。

- パート A では、フィネレノン（2.5mg、5mg 及び 10mg 1 日 1 回）及びプラセボの 4 投与群で検討した。

- パート B では、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、又はスピロノラクトン（非盲検で実施、25mg から 50mg 1 日 1 回に用量漸増）の 6 投与群で検討した。

検討したフィネレノンのすべての用量は安全で忍容性は良好であった。TEAE の発現割合はフィネレノンの各用量群とプラセボ群で同程度であったが、スピロノラクトン群では発現割合が高かった。

- パート A：フィネレノン 5mg 群の 1 例が治験薬投与中に死亡し、死亡以外の重篤な TEAE が 2 例（フィネレノン 2.5mg 群及び 5mg 群各 1 例）に認められた。

- パート B：死亡例は認められず、重篤な TEAE が 23 例（5.9%）（プラセボ群 4 例、フィネレノンの各用量群 1～5 例、スピロノラクトン群 8 例）に認められた。

血清カリウム値の平均値及び中央値の上昇が、プラセボ群を除くすべての投与群で認められた。血清カリウム値の平均値の上昇はスピロノラクトン群よりフィネレノン群で小さかった。eGFR の平均値の低下は、スピロノラクトン群と同様にフィネレノンのすべての用量群で認められたが、プラセボ群では平均値の上昇が見られた。eGFR の低下はフィネレノン群と比較してスピロノラクトン群で大きかった。

2.7.4.3.1.2 第Ⅱ相試験における安全性に対する全体的な取組み

各種委員会

安全性及び忍容性に関するデータを定期的に検討し、必要に応じて用量調節などの推奨事項を提示するために、すべての第Ⅱ相試験で独立データモニタリング委員会を設置した。

更に試験 14563、試験 16243 及び試験 14564 では運営委員会を設置し、運営委員会は試験の全体的な監督並びに治験依頼者及び治験責任（分担）医師に対して助言を行った。

試験 14564 では、独立評価項目判定委員会（CEC）がすべての入院及び死亡について心血管系疾患に関連したものであるか否か評価した。入院及び死亡は探索的な有効性評価項目として解析した（2.7.3.2.1.3）。

安全性の評価スケジュール

すべての第Ⅱ相試験において、すべての主要な安全性評価（例えば、有害事象の報告、バイタルサイン及び臨床検査の検体採取）を実施した。安全性の評価スケジュールの詳細は、以下の治験総括報告書に記載されている。

- 試験 14563：5.3.5.1.3 A52945/Section 7.4.1
- 試験 16243：5.3.5.1.4 PH-37857/Section 7.4.1
- 試験 16816：5.3.5.1.1 PH-38022/Section 7.4.1
- 試験 14564：5.3.5.1.5 PH-38020/Section 7.4.1
- 試験 16815：5.3.5.1.2 PH-37594/Section 7.4.1

有害事象の定義及び評価方法などの詳細については、2.7.4.3.1.4 を参照のこと。

2.7.4.3.1.3 解析方法

すべての第Ⅱ相試験において、SAF を用いて安全性の解析を実施した。SAF は、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と定義した。したがって、併合解析において定義を変更する必要はなかった。

すべての変数について記述的方法を用いて解析した。利用可能なデータ数及び欠測データ数を示し、連続データについては平均値、SD、最小値、四分位数、中央値及び最大値を算出した。対数正規分布を仮定する変数については、算術平均値及び SD の代わりに幾何平均値、幾何 SD 及び変動係数を示した。カテゴリカルデータについては頻度表を作成した。

特に明記しない限り、すべての表において、データは三つの対象疾患によって別々に示す。

- 2 型糖尿病を合併する CKD（試験 16243 及び試験 16816 の併合、以下「ARTS-DN 併合」）
- WCHF（試験 14564 及び試験 16815 の併合、以下「ARTS-HF 併合」）
- 安定した慢性心不全（試験 14563 のパート A 及びパート B 併合、以下「ARTS 併合」）

特に明記しない限り、5.3.5.3.2 PH-41295 に示したすべての結果は、以下の用量群について示す（用量漸増とは無関係）：

- フィネレノン 10mg 未満 1 日 1 回（1.25mg、2.5mg、5mg、7.5mg を含む）
- フィネレノン 10mg 1 日 1 回
- フィネレノン 15mg 1 日 1 回
- フィネレノン 20mg 1 日 1 回
- フィネレノン 5mg 1 日 2 回
- プラセボ
- スピロノラクトン（用量漸増：25mg 1 日 1 回から 50mg 1 日 1 回に増量）
- エプレレノン（用量漸増：隔日に 25mg 1 日 1 回から開始し、25mg 1 日 1 回又は 50mg 1 日 1 回まで増量）

このグループ分けには、開始用量を用い増量は考慮しなかった。当該対象疾患で検討した薬剤及び用量群のみ対象疾患ごとに示す。個々の試験における実際の投与計画の詳細は 2.7.4.3.1.1 を参照のこと。

本概要の本文中に含めた表は、2.7.4.3.1 で述べたとおり併合した試験ごとに重要な用量に限定して示す。

無作為割付けされたすべての被験者の提示については、計画された用量に基づいて示し、SAF における提示については実際の用量とした。試験 16243、試験 16816、試験 14564 及び試験 16815 では、SAF において実際の用量と計画された用量に相違はなかった。試験 14563 では、併合前の試験データベースにおいて被験者 3 例が計画された用量と異なる用量に誤って割付けられた（実際は、正しい用量が投与された）。このデータベースの誤りは、試験全体の結果に影響を及ぼすものではなく、この安全性の併合解析では訂正された（5.3.5.3.2 PH-41295/Section 8.3）。

これらの併合解析では、病歴及び有害事象は MedDRA version 22.0 を用いて要約した。有害事象の解析の詳細は 2.7.4.3.1.4 を参照のこと。すべての第Ⅱ相試験の併合解析の解析計画書は 5.3.5.3.2 PH-41295/Section 15 を参照のこと。

各試験で適用された解析方法の詳細は治験総括報告書に記載されている。

- 試験 14563：5.3.5.1.3 A52945/Section 7.6.5
- 試験 16243：5.3.5.1.4 PH-37857/Section 7.6.5

- 試験 16816：5.3.5.1.1 PH-38022/Section 7.6.5
- 試験 14564：5.3.5.1.5 PH-38020/Section 7.6.5
- 試験 16815：5.3.5.1.2 PH-37594/Section 7.6.5

2.7.4.3.1.4 有害事象：定義及び評価方法

第Ⅱ相試験全体を通して、すべての被験者は有害事象について注意深く観察され、規定の来院時のみではなく、試験期間中のあらゆる時点で認められた有害事象を報告することとした。すべての有害事象について、重篤性、重症度及び治験薬との関連性を評価することとした。また、有害事象の転帰、治験薬に対する処置及び具体的な有害事象に対するその他の治療を記録しなければならないとした。

有害事象の定義及び評価方法の更なる詳細は各治験総括報告書に記載されている。

- 試験 14563：5.3.5.1.3 A52945/Section 7.4.4.1
- 試験 16243：5.3.5.1.4 PH-37857/Section 7.4.4.1
- 試験 16816：5.3.5.1.1 PH-38022/Section 7.4.4.1
- 試験 14564：5.3.5.1.5 PH-38020/Section 7.4.4.1
- 試験 16815：5.3.5.1.2 PH-37594/Section 7.4.4.1

個々の試験で用いられた TEAE の定義と同じ定義を本臨床的安全性の概要で示した解析でも用いた。すなわち、治験薬投与開始から治験薬投与終了後 3 日までに発現又は悪化した有害事象を TEAE とした。

以下の種類の有害事象について、MedDRA 用語を用いて SOC 及び PT ごとの発現例数を薬剤及び用量群別に示した。

- TEAE
- 重篤な TEAE
- 治験薬と関連のある TEAE
- 治験薬と関連のある重篤な TEAE
- 投与中止に至った TEAE
- 治験薬投与終了後 4 日以降に発現した有害事象
- 死亡に至った有害事象
- 死亡に至った TEAE

TEAE、重篤な TEAE、治験薬と関連のある TEAE、投与中止に至った TEAE 及び治験薬投与終了後の有害事象については、いずれかの投与群（フィネレノン 1.25mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、プラセボ、エプレレノン及びスピロノラクトン）で 2%以上に認められた PT について表に示し、2.7.4.3.1.3 に記載したとおり低用量についても併合せずに示す。

また、MedDRA ラベリング分類（MLG）の高カリウム血症及び MedDRA 標準検索式（SMQ）の急性腎不全を用いて腎機能に関連する有害事象の発現例数を解析し、原疾患の進行に関連した腎機能の低下ではない腎機能の急性悪化を検討した。SMQ の急性腎不全は臨床的に意味のある事象を特定するために選択した。この SMQ に含まれる PT の一覧は 5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.2/10 を参照のこと。MLG の高カリウム血症には PT の血中カリウム増加及び高カリウム血症が含まれる（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.3/10）。この解析は、以下の種類の有害事象について実施した。

- TEAE
- 重篤な TEAE
- 治験薬と関連のある TEAE
- 治験薬と関連のある重篤な TEAE
- 投与中止に至った TEAE
- 投与中止に至った重篤な TEAE
- 入院（又は入院期間の延長）に至った TEAE

統計学的評価の詳細は 2.7.4.3.1.3 を参照のこと。

特に注目すべき有害事象

試験 14563 では、特に注目すべき有害事象を定義しなかった。

試験 14563 を除く第Ⅱ相試験では、血清カリウム値の 5.5mmol/L 超への上昇が確認され、そのため治験薬の投与中止に至った場合を特に注目すべき有害事象と定義した。更に、試験 14564 及び試験 16815 では、治験薬投与開始後〔来院 1（第 1 日）以降〕に WCHF に伴う症状・徴候が新たに発現し、別途緊急来院し、利尿薬又は陽性変力薬の静脈内投与が必要となった場合も、特に注目すべき有害事象とした。試験 14564 及び試験 16243 では、これらの特に注目すべき有害事象は重篤な有害事象として報告された。

2.7.4.3.2 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病（試験 16243 及び試験 16816）

2.7.4.3.2.1 全般的な曝露状況

2.7.4.3.2.1.1 安全性解析対象集団

試験 16243 で無作為割付けされた 823 例のうち、治験薬が投与されなかった 2 例（フィネレノン 7.5mg 群 1 例及びフィネレノン 20mg 群 1 例）を SAF から除外した（5.3.5.1.4 PH-37857/Table 14.1/2）。

試験 16816 で無作為割付けされた 96 例全例に治験薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象とされた（5.3.5.1.1 PH-38022/Table 14.1/2）。

表 2.7.4.3-1 に、ARTS-DN 併合における被験者の内訳の詳細を示す。917 例（99.8%）を SAF とした（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.1.1/1）。全被験者の 93.1%が試験を完了した。投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.4.3-1 被験者の内訳（ARTS-DN 併合：組入れられたすべての被験者）

Disposition	Finerenone <10 mg OD (N=434)	Finerenone 10 mg OD (N=110)	Finerenone 15 mg OD (N=137)	Finerenone 20 mg OD (N=132)	Placebo (N=106)	Total (N=1621)
Number of subjects						
Enrolled						1621
Screening failures						702
Randomized	434 (100%)	110 (100%)	137 (100%)	132 (100%)	106 (100%)	919 (100%)
Treated	433 (99.8%)	110 (100%)	137 (100%)	131 (99.2%)	106 (100.0%)	917 (99.8%)
Did not complete study	30 (6.9%)	9 (8.2%)	12 (8.8%)	8 (6.1%)	4 (3.8%)	63 (6.9%)
Completed study	404 (93.1%)	101 (91.8%)	125 (91.2%)	124 (93.9%)	102 (96.2%)	856 (93.1%)

The <10 mg dose group includes 1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg and 7.5 mg OD.

N = number of subjects, OD = once daily

Source: PH-41295/Table 14.1.1/3

各投与群で組入れられたすべての被験者の地域ごとの概要は 5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.1.1/1、14.1.1/2 を参照のこと。

2.7.4.3.2.1.2 全般的な曝露状況

表 2.7.4.3-2 に、治験薬の投与期間及び曝露量の詳細を示す。

フィネレノンの各用量群及びプラセボ群の投与期間の平均値（中央値）は 84 日（90 日）以上であり、計画した投与期間 90 日の遵守率は高かった。90%以上の被験者が治験薬の投与を 62 日以上受けており、投与群間で重要な差は認められなかった。

フィネレノンの総曝露量は、フィネレノン低用量併合群（10mg 未満 1 日 1 回）の最少 4mg（3.75mg を四捨五入）からフィネレノン 20mg 群の最高 1,980mg の範囲であった。1 日投与量の平均値及び中央値から、特に注目したフィネレノン高用量（10mg、15mg、及び 20mg 1 日 1 回）における服薬遵守が示された。

表 2.7.4.3-2 投与期間及び曝露量（ARTS-DN 併合：SAF）

	Finerenone <10 mg OD N=433 (100%)	Finerenone 10 mg OD N=110 (100%)	Finerenone 15 mg OD N=137 (100%)	Finerenone 20 mg OD N=131 (100%)	Placebo N=106 (100%)
Duration of treatment (days)					
≤32	15 (3.5%)	7 (6.4%)	8 (5.8%)	4 (3.1%)	2 (1.9%)
>32 - ≤62	9 (2.1%)	1 (0.9%)	3 (2.2%)	1 (0.8%)	1 (0.9%)
>62	409 (94.5%)	102 (92.7%)	126 (92.0%)	126 (96.2%)	103 (97.2%)
Duration of treatment (days)					
n	433	110	137	131	106
Nmiss	0	0	0	0	0
Mean	87.0	84.5	84.7	87.0	88.2
SD	15.2	21.2	20.5	15.8	13.2
Min	1	1	1	1	1
Median	91.0	90.0	91.0	90.0	91.0
Max	106	98	96	98	99
Total amount of intake (mg)					
n	433	110	137	130	106
Nmiss	0	0	0	1	0
Mean	349.5	830.2	1246.9	1726.9	0.0
SD	219.2	210.3	305.3	295.6	0.0
Min	4	10	15	40	0
Median	232.5	890.0	1335.0	1780.0	0.0
Max	735	980	1485	1980	0
Mean daily dose (mg)					
n	433	110	137	130	106
Nmiss	0	0	0	1	0
Mean	4.0	9.8	14.7	19.7	0.0
SD	2.4	0.3	0.6	1.1	0.0
Min	1	9	12	9	0
Median	4.4	9.9	14.8	20.0	0.0
Max	8	10	17	22	0

The <10 mg dose group includes 1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg and 7.5 mg OD.

Treatment duration = date of last intake of study drug - date of first intake of study drug +1.

The mean daily dose (mg) was calculated using the total amount of intake (mg) divided by the treatment duration (days)

Max = maximum, min = minimum, n, N = number of subjects, Nmiss = number of subjects with values missing, OD = once daily, SAF = safety set, SD = standard deviation

Source: PH-41295/Table 14.2.1/1, 14.2.1/4

Kaplan-Meier 法による投与終了までの期間の推定値は 5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.2.1/3 及び Figure 14.2.1/1 を、来院ごとの観察中の被験者数は 5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.2.1/2 を参照のこと。

試験 16816 では、日本人におけるフィネレノンの服薬遵守率は同様に高く、97.9%が 62 日以上投与を受けていた（5.3.5.1.1 PH-38022/ Table 14.1/39、14.1/40、14.1/32）。

2.7.4.3.2.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.3.2.2.1 人口統計学的及びベースライン特性

試験 16243 及び試験 16816 の主な選択基準及び除外基準の概要は 2.7.6.28.1 及び 2.7.6.25.1 を参照のこと。

被験者の主な人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.4.7-2 に示す。

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性に関して、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。すべての被験者が糖尿病の病歴を有していた（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.1.1/9）。スクリーニング時に微量アルブミン尿又は顕性アルブミン尿であった被験者の分布は、投与群間でおおむね一致していた。

試験 16816 では、日本人における人口統計学的特性及びその他のベースライン特性に関して、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38022/Table 14.1/9）。すべての被験者が糖尿病の病歴を有していた（5.3.5.1.1 PH-38022/Table 14.1/25）。スクリーニング時にフィネレノン 2.5mg 及び 20mg 群では微量アルブミン尿であった被験者の割合が高く（66.7%及び 83.3%）、フィネレノン 7.5mg 群では顕性アルブミン尿であった被験者の割合が高く（75.0%）、各群の被験者数が 12 例と少なかったためアルブミン尿区分の分布に不均衡がみられた（5.3.5.1.1 PH-38022/Table 14.1/17）。

2.7.4.3.2.2.2　病歴

SOC 別及び PT 別の病歴を有していた被験者数は 5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.1.2/1 に示す。

表 2.7.4.3-3 に、注目すべき病歴を有していた被験者数を示す。注目すべき病歴に含めた PT と対応する疾患のリストは 5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.1.2/3 を参照のこと。注目すべき病歴に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。すべての被験者が糖尿病の病歴を有しており、90%以上が高血圧の病歴を有していた。

表 2.7.4.3-3　注目すべき病歴を有していた被験者数（ARTS-DN 併合：SAF）

Grouping MedDRA version 22.0	Finerenone <10 mg OD N=433 (100%)	Finerenone 10 mg OD N=110 (100%)	Finerenone 15 mg OD N=137 (100%)	Finerenone 20 mg OD N=131 (100%)	Placebo N=106 (100%)
Number (%) of subjects with at least 1 medical history finding in groupings of interest	433 (100.0%)	110 (100.0%)	137 (100.0%)	131 (100.0%)	106 (100.0%)
Cardiac failure (MLG)	20 (4.6%)	5 (4.5%)	1 (0.7%)	3 (2.3%)	1 (0.9%)
Coronary artery disease (PT)	26 (6.0%)	12 (10.9%)	11 (8.0%)	14 (10.7%)	4 (3.8%)
Diabetes Mellitus (incl. subtypes) (HLT)	433 (100.0%)	110 (100.0%)	137 (100.0%)	131 (100.0%)	106 (100.0%)
Diabetic retinopathy (PT)	103 (23.8%)	28 (25.5%)	23 (16.8%)	35 (26.7%)	24 (22.6%)
Hyperlipidemia (MLG)	218 (50.3%)	40 (36.4%)	74 (54.0%)	59 (45.0%)	50 (47.2%)
Hypertension (MLG)	417 (96.3%)	108 (98.2%)	126 (92.0%)	127 (96.9%)	102 (96.2%)
Atrial fibrillation and atrial flutter (PBMQ)	37 (8.5%)	6 (5.5%)	10 (7.3%)	11 (8.4%)	9 (8.5%)
Coronary artery bypass graft (PBMQ)	22 (5.1%)	8 (7.3%)	12 (8.8%)	8 (6.1%)	1 (0.9%)
Diabetic neuropathy (PBMQ)	95 (21.9%)	21 (19.1%)	20 (14.6%)	33 (25.2%)	33 (31.1%)
Ischaemic stroke/TIA (PBMQ)	37 (8.5%)	10 (9.1%)	6 (4.4%)	15 (11.5%)	9 (8.5%)
Percutaneous coronary intervention (PBMQ)	18 (4.2%)	2 (1.8%)	6 (4.4%)	7 (5.3%)	2 (1.9%)
Myocardial Infarction (PT)	31 (7.2%)	6 (5.5%)	10 (7.3%)	9 (6.9%)	7 (6.6%)
Myocardial ischemia and Angina pectoris (MLG)	58 (13.4%)	12 (10.9%)	16 (11.7%)	18 (13.7%)	13 (12.3%)
Peripheral arterial occlusive disease (PT)	19 (4.4%)	6 (5.5%)	3 (2.2%)	7 (5.3%)	4 (3.8%)

The <10 mg dose group includes 1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg and 7.5 mg OD.

HLT = high level term, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MLG = Bayer MedDRA Labeling Groupings, N = number of subjects, OD = once daily, PBMQ = product specific Bayer MedDRA queries, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, TIA = transient ischemic attack

Source: PH-41295/Table 14.1.2/2

試験 16816 では、日本人における注目すべき病歴に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。すべての被験者が糖尿病の病歴を有しており、95.8%が高血圧の病歴を有していた（5.3.5.1.1 PH-38022/Table 14.1/25）。

2.7.4.3.2.2.3 前治療薬及び併用薬

前治療薬（治験薬投与前に開始及び終了した薬剤）を 1 回以上使用した被験者の要約は 5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.1.3/5、注目すべき前治療薬の要約は 5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.1.3/6 を参照のこと。併用薬（治験薬投与開始後に開始された薬剤）を 1 回以上使用した被験者の要約は 5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.1.3/1、注目すべき併用薬の要約は 5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.1.3/2 を参照のこと。

SAF のすべての被験者が、治験薬投与開始前に開始され治験薬投与開始後も継続して併用薬を使用していた。解剖治療化学分類法（ATC）サブクラスに基づく併用薬で最も多く報告された薬剤（50%以上）は、治験実施計画書によって必要とされたレニンアンジオテンシン系（RAS）作用薬（99.9%）、糖尿病用薬（97.4%）、脂質修飾剤（72.6%）及び抗血栓薬（55.2%）であった。投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.1.3/3）。

事前に定義した注目すべき薬剤については解析計画書（5.3.5.3.2 PH-41295/Section 15）を参照のこと。治験薬投与開始前に開始され治験薬投与開始後も継続して使用された注目すべき薬剤で最も多く報告された薬剤（60%以上）は、スタチン系薬剤（69.1%）、ビグアナイド（68.3%）及び利尿薬（62.8%）であった（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.1.3/4）。詳細については表 2.7.4.3-4 に示す。

表 2.7.4.3-4 治験薬投与開始前に開始され治験薬投与開始後も継続して使用された注目すべき薬剤を 1 剤以上服用した被験者数（ARTS-DN 併合：SAF）

Drug grouping	Finerenone <10 mg OD N=433 (100%)	Finerenone 10 mg OD N=110 (100%)	Finerenone 15 mg OD N=137 (100%)	Finerenone 20 mg OD N=131 (100%)	Placebo N=106 (100%)
Number (%) of subjects with at least 1 concomitant medication of interest	433 (100%)	110 (100%)	137 (100%)	131 (100%)	106 (100%)
ACEI	165 (38.1%)	48 (43.6%)	66 (48.2%)	64 (48.9%)	40 (37.7%)
ARB	266 (61.4%)	63 (57.3%)	71 (51.8%)	67 (51.1%)	67 (63.2%)
Beta-Blocker	176 (40.6%)	42 (38.2%)	60 (43.8%)	62 (47.3%)	53 (50.0%)
Unclassified CYP3A4 inducers	2 (0.5%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
Weak CYP3A4 inducers	31 (7.2%)	10 (9.1%)	8 (5.8%)	12 (9.2%)	5 (4.7%)
Moderate CYP3A4 inducers	0	0	0	0	0
Strong CYP3A4 inducers	0	0	1 (0.7%)	0	0
Unclassified CYP3A4 inhibitors	4 (0.9%)	0	4 (2.9%)	1 (0.8%)	0
Weak CYP3A4 inhibitors	229 (52.9%)	60 (54.5%)	77 (56.2%)	71 (54.2%)	53 (50.0%)
Moderate CYP3A4 inhibitors	15 (3.5%)	4 (3.6%)	3 (2.2%)	3 (2.3%)	5 (4.7%)
Strong CYP3A4 inhibitors	0	0	0	0	0
Diuretics	263 (60.7%)	72 (65.5%)	79 (57.7%)	91 (69.5%)	71 (67.0%)
Loop diuretics	88 (20.3%)	19 (17.3%)	25 (18.2%)	27 (20.6%)	21 (19.8%)
Thiazide diuretics	160 (37.0%)	49 (44.5%)	47 (34.3%)	56 (42.7%)	46 (43.4%)
Alpha blocking agents	81 (18.7%)	20 (18.2%)	30 (21.9%)	16 (12.2%)	21 (19.8%)
Calcium channel blockers	256 (59.1%)	63 (57.3%)	73 (53.3%)	72 (55.0%)	64 (60.4%)
Centrally acting antihypertensives	23 (5.3%)	7 (6.4%)	6 (4.4%)	10 (7.6%)	8 (7.5%)
Potassium supplements	13 (3.0%)	4 (3.6%)	1 (0.7%)	5 (3.8%)	1 (0.9%)
Oral Anticoagulants	33 (7.6%)	6 (5.5%)	9 (6.6%)	10 (7.6%)	7 (6.6%)
Statins	301 (69.5%)	73 (66.4%)	102 (74.5%)	90 (68.7%)	68 (64.2%)
Erythropoeitin stimulating agents	1 (0.2%)	0	0	0	0
Acetylsalycylic acid and its salts	180 (41.6%)	54 (49.1%)	59 (43.1%)	59 (45.0%)	42 (39.6%)
Potassium lowering agents (including binders)	0	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	1 (0.9%)
Insulins and analogues	228 (52.7%)	66 (60.0%)	69 (50.4%)	62 (47.3%)	63 (59.4%)
Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors	120 (27.7%)	26 (23.6%)	29 (21.2%)	36 (27.5%)	16 (15.1%)
GLP-1 receptor agonists	38 (8.8%)	10 (9.1%)	13 (9.5%)	14 (10.7%)	17 (16.0%)
SGLT-2 inhibitors	2 (0.5%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.9%)
Biguanides	282 (65.1%)	73 (66.4%)	100 (73.0%)	96 (73.3%)	75 (70.8%)
Sulfonamides	119 (27.5%)	33 (30.0%)	44 (32.1%)	38 (29.0%)	34 (32.1%)
Alpha glucosidase inhibitors	18 (4.2%)	6 (5.5%)	5 (3.6%)	0	2 (1.9%)
Meglitinides	21 (4.8%)	6 (5.5%)	6 (4.4%)	8 (6.1%)	4 (3.8%)
Thiazolidinediones	30 (6.9%)	9 (8.2%)	8 (5.8%)	12 (9.2%)	5 (4.7%)
NSAIDs (excluding acetylsalicylic acid)	22 (5.1%)	6 (5.5%)	4 (2.9%)	6 (4.6%)	5 (4.7%)
ARNIs	4 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	0	1 (0.9%)
Potassium-sparing diuretics	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)	0	0

The <10 mg dose group includes 1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg and 7.5 mg OD.

Multiple drug groups per drug are possible. Therefore, the same drug may be counted in more than one category for the same subject.

Co-medications with start date and end date both missing or unknown are not displayed. In case of only start date missing or unknown this will be considered as before start of study drug.

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin receptor blocker, ARNI = Angiotensin II receptor blocker neprilysin inhibitor, CYP3A4 = cytochrome P450 isoenzyme 3A4, GLP-1 = glucagon-like peptide-1, N = number of subjects, NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drug, OD = once daily, SAF 0 safety analysis set, SGLT-2 = sodium-glucose co-transporter-2

Source: PH-41295/Table 14.1.3/4

試験 16816 では、日本人におけるすべての被験者が RAS 作用薬を併用していた。ほとんどすべての被験者 94 例（97.9％）が糖尿病用薬を併用していた（5.3.5.1.1 PH-38022/Table 14.1/26）。

2.7.4.3.2.3 有害事象

2.7.4.3.2.3.1 有害事象の解析

少なくとも 1 件の TEAE を発現した被験者の割合は投与群間で同程度であり、フィネレノン 15mg 群の 48.9%からフィネレノン 10mg 群の 58.2%の範囲であった。TEAE の重症度は大部分が軽度であった。重篤な TEAE の発現割合にフィネレノン高用量群及びプラセボ群で臨床的に意味のある差は認められなかった。投与中止に至った TEAE の発現割合は、フィネレノン 15mg 群（5.8％）が最も高く、次いでフィネレノン 10mg 未満群（4.4％）、フィネレノン 10mg 群（1.8％）、フィネレノン 20mg 群（1.5％）で、プラセボ群は 2.8％であった（表 2.7.4.3-5）。

表 2.7.4.3-5 TEAE の要約（ARTS-DN 併合：SAF）

TEAE category	Finerenone <10 mg OD N=433 (100%)	Finerenone 10 mg OD N=110 (100%)	Finerenone 15 mg OD N=137 (100%)	Finerenone 20 mg OD N=131 (100%)	Placebo N=106 (100%)
Number (%) of subjects with AE					
Any AE	226 (52.2%)	64 (58.2%)	67 (48.9%)	69 (52.7%)	53 (50.0%)
Any study drug-related AE	42 (9.7%)	8 (7.3%)	12 (8.8%)	17 (13.0%)	13 (12.3%)
Any AE related to procedures required by the protocol	2 (0.5%)	2 (1.8%)	0	1 (0.8%)	0
Maximum intensity for any AE					
Mild	141 (32.6%)	49 (44.5%)	39 (28.5%)	53 (40.5%)	31 (29.2%)
Moderate	72 (16.6%)	13 (11.8%)	24 (17.5%)	16 (12.2%)	18 (17.0%)
Severe	13 (3.0%)	2 (1.8%)	4 (2.9%)	0	4 (3.8%)
Maximum intensity for study drug-related AE					
Mild	25 (5.8%)	6 (5.5%)	7 (5.1%)	12 (9.2%)	8 (7.5%)
Moderate	12 (2.8%)	1 (0.9%)	4 (2.9%)	5 (3.8%)	3 (2.8%)
Severe	5 (1.2%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	0	2 (1.9%)
AE with outcome death	0	0	0	0	0
Any SAE	23 (5.3%)	2 (1.8%)	6 (4.4%)	4 (3.1%)	3 (2.8%)
Any study drug-related SAE	6 (1.4%)	0	3 (2.2%)	2 (1.5%)	1 (0.9%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	19 (4.4%)	2 (1.8%)	8 (5.8%)	2 (1.5%)	3 (2.8%)
Discontinuation of study drug due to SAE	10 (2.3%)	0	4 (2.9%)	2 (1.5%)	1 (0.9%)

The <10 mg dose group includes 1.25 mg, 2.5mg, 5 mg and 7.5 mg OD.

AE = adverse event, SAE = serious adverse event, N = number of subjects, OD = once daily, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: PH-41295/Table 14.3.1/1

試験 16816 では、日本人におけるプラセボ群及びフィネレノンの各用量群で 1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合は同程度で、フィネレノン 2.5mg 群の 33.3%からフィネレノン 1.25mg 群の 58.3%の範囲であった。重症度が高度の TEAE、死亡、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

2.7.4.3.2.3.1.1 比較的よく見られる有害事象

TEAE

SOC 別及び PT 別の TEAE の発現例数は 5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/2 を参照のこと。表 2.7.4.3-6 に、フィネレノン 10mg、15mg 及び 20mg 並びにプラセボのいずれかの群で 2.0%以上に認められた TEAE を示す。

最も多く報告された TEAE の発現割合にフィネレノン高用量群とプラセボ群との間で臨床的に意味のある差は認められなかった。フィネレノン低用量群を含めた全投与群で最も発現割合の高かった TEAE は、上咽頭炎 59 例（6.4%）で、次いで下痢 27 例（2.9%）、浮動性めまい 22 例（2.4%）であった。高カリウム血症は、フィネレノン 15mg 群で 3 例（2.2%）、フィネレノン 20mg 群で 3 例（2.3%）に認められた。血中カリウム増加は、フィネレノン 15mg 群で 3 例（2.2%）、フィネレノン 20mg 群で 1 例（0.8%）に認められた。その他にフィネレノン低用量群で高カリウム血症及び血中カリウム増加が認められたが、フィネレノン 10mg 群では認められなかった。他のすべての TEAE は、いずれも SAF で 2.0%未満に認められた（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/2、14.3.1/3）。

表 2.7.4.3-6 フィネレノン 10mg、15mg、20mg 及びプラセボのいずれかの群で 2%以上に認められた TEAE の発現例数及び発現割合（ARTS-DN 併合：SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	器官別大分類 基本語	Finerenone 10 mg OD N=110 (100%)	Finerenone 15 mg OD N=137 (100%)	Finerenone 20 mg OD N=131 (100%)	Placebo N=106 (100%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Constipation	便秘	1 (0.9%)	3 (2.2%)	0	2 (1.9%)
Diarrhoea	下痢	2 (1.8%)	3 (2.2%)	5 (3.8%)	2 (1.9%)
Nausea	悪心	3 (2.7%)	0	1 (0.8%)	3 (2.8%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態				
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (0.9%)	1 (0.7%)	3 (2.3%)	2 (1.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症				
Nasopharyngitis	上咽頭炎	7 (6.4%)	5 (3.6%)	9 (6.9%)	7 (6.6%)
Investigations	臨床検査				
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.7%)	2 (1.5%)	3 (2.3%)	1 (0.9%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (1.8%)	2 (1.5%)	4 (3.1%)	1 (0.9%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	3 (2.2%)	1 (0.8%)	0
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	3 (2.7%)	0	1 (0.8%)	0
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	2 (1.8%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (2.8%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害				
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	3 (2.2%)	3 (2.3%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害				
Arthralgia	関節痛	3 (2.7%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	2 (1.9%)
Back pain	背部痛	2 (1.8%)	3 (2.2%)	4 (3.1%)	1 (0.9%)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.9%)	5 (3.6%)	3 (2.3%)	2 (1.9%)
Nervous system disorders	神経系障害				
Dizziness	浮動性めまい	3 (2.7%)	5 (3.6%)	1 (0.8%)	2 (1.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Cough	咳嗽	3 (2.7%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	1 (0.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害				
Skin ulcer	皮膚潰瘍	3 (2.7%)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害				
Hypertension	高血圧	3 (2.7%)	0	0	4 (3.8%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and PT.

A subject is counted only once within each PT or any primary SOC.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, OD = once daily, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: PH-41295/Table 14.3.1/3

試験 16816 では、日本人において最も発現割合の高かった TEAE は鼻咽頭炎が 9／96 例（9.4%）、次いで便秘が 4 例（4.2%）、気管支炎及び糖尿病が各 3 例（3.1%）であり、フィネレノン群ではそれぞれ 7／84 例（8.3%）、3 例（3.6%）、2 例（2.4%）及び 3 例（3.6%）であった（2.7.6.25/付表 2.7.6.25.a.1-1）。血中カリウム増加及び高カリウム血症は認められなかった。

治験薬と関連のある TEAE

合計で 92 例（10.0%）に少なくとも 1 件の治験薬と関連のある TEAE が認められた。投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。少なくとも 1 件の治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、フィネレノン 10mg 群 7.3%（8 例）からフィネレノン 20mg 群 13.0%（17 例）の範囲であった（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/6）。

治験薬と関連のある TEAE のうち、最も多く報告されたのは糸球体濾過率減少及び高カリウム血症（各 9 例）で、次いで血中クレアチニン増加（7 例）であった。表 2.7.4.3-7 に、フィネレノンの 10mg、15mg 及び 20mg 並びにプラセボのいずれかの群で 1.5%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE を示す。

表 2.7.4.3-7 フィネレノン 10mg、15mg、20mg 及びプラセボのいずれかの群で 1.5%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（ARTS-DN 併合：SAF）

Primary SOC PT MedDRA version 22.0	器官別大分類 基本語	Finerenone 10 mg OD N=110 (100%)	Finerenone 15 mg OD N=137 (100%)	Finerenone 20 mg OD N=131 (100%)	Placebo N=106 (100%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Nausea	悪心	0	0	0	2 (1.9%)
Investigations	臨床検査				
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (0.9%)	1 (0.7%)	3 (2.3%)	1 (0.9%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (1.9%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害				
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0
Vascular disorders	血管障害				
Hypotension	低血圧	1 (0.9%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, OD = once daily, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, SOC 0 system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: PH-41295/Table 14.3.1/6

試験 16816 では、日本人において治験薬と関連のある TEAE は 9／96 例（9.4%）に認められた。治験薬と関連のある中等度の TEAE は 1 例（1.0%）に認められたのみであった（5.3.5.1.1 PH-38022/Table 14.3.1/27）。

最高重症度別 TEAE

TEAE の最高重症度は被験者の約 1／3（SAF の 34.1%）が軽度であった。最高重症度が中等度であった被験者は 15.6%、高度であった被験者は 2.5%であった。投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。重症度が高度の TEAE は、2 例（0.2%）に認められた以下の事象を除き、ほとんどが 1 例のみに認められた（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/13）。

- 血中カリウム増加（フィネレノン 10mg 未満併合群及びフィネレノン 15mg 群各 1 例）
- 関節痛（フィネレノン 10mg 未満併合群及びフィネレノン 15mg 群各 1 例）
- 脳血管発作（フィネレノン 10mg 未満併合群及びプラセボ群各 1 例）

TEAE が発現した被験者の SOC 及び PT 別の最悪の転帰は 5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/16 を参照のこと。

治験薬投与終了後の有害事象

治験薬投与終了後の有害事象（治験薬投与終了後 4 日以降に発現）の詳細は 5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/11、14.3.1/12 を参照のこと。

フィネレノンの各用量群と対照薬群との間に臨床的に意味のある差はなく、治験薬に関連する可能性のある離脱作用は示唆されなかった。

2.7.4.3.2.3.1.2 死亡

試験 16243 及び試験 16816 で治験薬投与中の死亡は認められなかった（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/17）。

試験 16243 では、治験薬の投与中止後に 2 例が死亡した。そのうち、プラセボ群の 1 例は治験薬の最終投与後 89 日目に原因不明で死亡した。フィネレノン 15mg 群の 1 例は、治験薬の最終投与後 36 日目に急性心不全（心筋梗塞を伴わない急性心不全）により死亡した。これらの事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された（5.3.5.1.4 PH-37857/Section 10.4.3.1）。

すべての死亡に至った有害事象の概要については 5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/18 を参照のこと。

試験期間中に発現したすべての死亡例の一覧は 5.3.5.3.2 PH-41295/Listing 14.3.1/1 を参照のこと。

2.7.4.3.2.3.1.3 その他の重篤な有害事象

すべての重篤な有害事象は試験 16243 で認められ、試験 16816 では重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.1.4 PH-37857/Section 10.4.3.2 及び 5.3.5.1.1 PH-38022/Section 10.4.3.2）。重篤な TEAE は合計 38 例（4.1%）に認められたが、投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/4）。いずれの投与群でも 2.0%以上に認められた重篤な TEAE はなかった（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/5）。

高カリウム血症及び血中カリウム増加が合計 13 例で報告されたことを除いて、ほとんどの重篤な TEAE は、SAF で 0.5%未満（1 例又は 2 例）に認められた。

1 例を除き、これらの重篤な TEAE は治験実施計画書で定義された特に注目すべき有害事象であった。この 1 例は TEAE として定義した治験薬投与後 3 日以内に発現していたが、治験薬投与終了後の発現であったため、特に注目すべき有害事象には該当しなかった（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/4 及び 5.3.5.1.4 PH-37857/Table 14.3.2/3、14.3.2/2）。特に注目すべき有害事象の詳細は 2.7.4.3.2.3.1.4 を参照のこと。

2.7.4.3.2.3.1.4 その他の重要な有害事象

投与中止に至った TEAE

投与中止に至った TEAE は、合計 34 例（3.7%）に認められた。いずれかの投与群で 2.0%以上に認められた投与中止に至った TEAE はなかった。最も発現割合の高かった投与中止に至った TEAE は高カリウム血症（7 例、0.8%）で、次いで血中カリウム増加（5 例、0.5%）であった。投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。その他の投与中止に至った TEAE は、いずれも 0.5%未満に認められた（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/9、14.3.1/10）。

特に注目すべき有害事象

試験 16243 では、12 例（SAF の 1.5%）に特に注目すべき有害事象が認められ、その内訳は高カリウム血症が 7 例、血中カリウム増加が 5 例であった。プラセボ群では特に注目すべき有害事象は認められなかった。フィネレノンの各用量群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。これらの事象のうち 1 件を除き、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判定された。12 例中 2 例は当該事象に対して薬剤の投与又は追加の治療を受け、1 例は「その他」として報告された治療を受け、残りの 9 例は治療を受けなかった。これらの特に注目すべき有害事象の転帰はいずれも回復であった（5.3.5.1.4 PH-37857/Section 10.4.3.4）。治験実施計画書で、すべての特に注目すべき有害事象は重篤な有害事象として報告することとされていた（2.7.4.3.2.3.1.3）。これらの事象は、重篤性の基準のうち「その他の医学的に重大な事象」として報告された（5.3.5.1.4 PH-37857/Listing 16.2.7/1）。

表 2.7.4.3-8 特に注目すべき TEAE の発現例数及び発現割合（試験 16243：SAF）

Primary SOC PT MedDRA version 17.0	器官別大分類 基本語	Finerenone 10 mg OD N=98 (100%)	Finerenone 15 mg OD N=125 (100%)	Finerenone 20 mg OD N=119 (100%)	Placebo N=94 (100%)
Number (%) of subjects with at least 1 such adverse event		0	4 (3.2)	2 (1.7)	0
Investigations	臨床検査	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

AE of special interest: increase in serum potassium ≥5.6 mmol/L and subsequent discontinuation of study drug.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, OD =once daily, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, SOC = system organ class , TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: PH-37857/Table 14.3.1/15

試験 16816 では、日本人に特に注目すべき有害事象（定義は 2.7.4.3.1.4 を参照のこと）は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38022/Section 10.4.3.4）。表 2.7.4.3-8 に、試験 16243 におけるフィネレノン 10mg、15mg 及び 20mg 群並びにプラセボ群の特に注目すべき TEAE の発現例数及び発現割合を示す。

2.7.4.3.2.3.1.5 器官別又は症候群別の有害事象の解析

器官別又は症候群別の解析結果は以下を参照のこと。

- 腎機能及び WCHF に関連する特に注目すべき有害事象の解析結果は 2.7.4.3.2.3.1.4 を参照のこと（試験 16243 及び試験 16816）。
- 第Ⅱ相試験のすべての対象疾患における SOC 別の全 TEAE の発現例数及び発現割合は 5.3.5.3.2 PH-41295/Section 14.3.1、また、治験総括報告書も参照のこと。
    - 試験 16243：5.3.5.1.4 PH-37857/Section 14.3
    - 試験 16816：5.3.5.1.1 PH-38022/Section 14.3

また、高カリウム血症（MLG）及び急性腎不全（SMQ）を用いて、腎機能に関連する事象を解析した（詳細は 2.7.4.3.1.4 を参照のこと）（5.3.5.3.2 PH-41295/Section 14.3.2、14.3.3）。

表 2.7.4.3-9 に、高カリウム血症（MLG）及び急性腎不全（SMQ）を用いた腎機能に関連する事象の解析結果を血清カリウム値及び eGFR のカテゴリー別の解析結果と共に示す。高カリウム血症に関連する TEAE の発現例数は概して少なく、TEAE の重症度は大部分が軽度又は中等度であった。急性腎不全に関連する TEAE の発現例数はフィネレノンの各用量群で同程度であり、プラセボ群とも同程度であった。急性腎不全に関連する TEAE の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

表 2.7.4.3-9 高カリウム血症（MLG）及び急性腎不全（SMQ）に関連する TEAE の要約並びにカテゴリー別血清カリウム値高値（5.5mmol/L 超、6.0mmol/L 超）、eGFR 低下の発現割合（ARTS-DN 併合：SAF）

	Finerenone <10 mg OD N=433 (100%)	Finerenone 10 mg OD N=110 (100%)	Finerenone 15 mg OD N=137 (100%)	Finerenone 20 mg OD N=131 (100%)	Placebo N=106 (100%)
MLG Hyperkalemia (hyperkalemia/blood potassium increased)					
TEAEs	7 (1.6%)	0	6 (4.4%)	4 (3.1%)	0
Blood potassium increased: ／血中カリウム増加	2 (0.5%)	0	3 (2.2%)	1 (0.8%)	0
Hyperkalaemia ／高カリウム血症	5 (1.2%)	0	3 (2.2%)	3 (2.3%)	0
Related TEAEs	7 (1.6%)	0	4 (2.9%)	3 (2.3%)	0
Maximum intensity					
Mild	3 (0.7%)	0	3 (2.2%)	2 (1.5%)	0
Moderate	3 (0.7%)	0	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0
Severe	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)	0	0
TEAEs leading to discontinuation	6 (1.4%)	0	4 (2.9%)	2 (1.5%)	0
TEAEs leading to (prolonged) hospitalization	0	0	0	0	0
Worst outcome	All recovered/resolved				
Serious TEAEs	6 (1.4%)	0	4 (2.9%)	3 (2.3%)	0
Serum potassium at any time post-baseline					
n	431 (100%)	107 (100%)	135 (100%)	128 (100%)	105 (100%)
≥5.6 mmol/L	5 (1.2%)	0	5 (3.7%)	4 (3.1%)	0
>6 mmol/L	2 (0.5%)	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
SMQ Acute renal failure (PH-41295, Table 14.3.2/10: overview of PTs incl. in SMQ)					
TEAEs	22 (5.1%)	5 (4.5%)	5 (3.6%)	6 (4.6%)	5 (4.7%)
Most frequent PTs					
Glomerular filtration rate decreased ／糸球体濾過率減少	11 (2.5%)	2 (1.8%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (2.8%)
Blood creatinine increased ／血中クレアチニン増加	3 (0.7%)	2 (1.8%)	2 (1.5%)	4 (3.1%)	1 (0.9%)
Related TEAEs	8 (1.8%)	3 (2.7%)	2 (1.5%)	5 (3.8%)	4 (3.8%)
Maximum intensity					
Mild	17 (3.9%)	4 (3.6%)	3 (2.2%)	5 (3.8%)	4 (3.8%)
Moderate	5 (1.2%)	1 (0.9%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.9%)
TEAEs leading to discontinuation	3 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.9%)
TEAEs leading to (prolonged hospitalization)	0	0	0	0	0
Worst outcome					
Unknown	1 (0.2%)	0	0	0	0
Recovered/resolved	10 (2.3%)	4 (3.6%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	3 (2.8%)
Recovering/resolving	3 (0.7%)	0	0	0	0
Not recovered/not resolved	8 (1.8%)	1 (0.9%)	4 (2.9%)	4 (3.1%)	2 (1.9%)
Serious TEAEs	1 (0.2%)	0	0	0	0

	Finerenone <10 mg OD N=433 (100%)	Finerenone 10 mg OD N=110 (100%)	Finerenone 15 mg OD N=137 (100%)	Finerenone 20 mg OD N=131 (100%)	Placebo N=106 (100%)
Relative decrease in eGFR at any time post-baseline					
n	431 (100%)	107 (100%)	135 (100%)	128 (100%)	105 (100%)
≥30%	16 (3.7%)	5 (4.7%)	7 (5.2%)	9 (7.0%)	5 (4.8%)
≥40%	4 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (1.9%)
≥57%	0	0	0	0	0

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

Any time post baseline refers to the maximum post baseline value and includes unscheduled assessments performed after treatment start until 3 days after last study drug administration.

The <10mg dose group includes 1.25mg, 2.5mg, 5mg and 7.5mg OD.

eGFR = estimated glomerular filtration rate, MLG = medical labeling group, N = number of subjects, n = number of subjects per category, OD = once daily, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, SMQ = standard MedDRA query, SOC = system organ class, TEAE = treatment emergent adverse event

Source: PH-41295/Table 14.3.2/1～3, 14.3.2/5, 14.3.2/7～9, 14.3.3/1～3, 14.3.3/5, 14.3.3/7～9, 14.3.4/5, 14.3.4/6

2.7.4.3.2.3.2 個別有害事象の文章による説明

被験者ごとの叙述は各治験総括報告書を参照のこと。

- 試験 16243：5.3.5.1.4 PH-37857/Section 15
- 試験 16816：5.3.5.1.1 PH-38022/Section 15

2.7.4.3.2.4 臨床検査値の評価

測定した血液学的検査、血液生化学検査及びその他の臨床検査パラメータに関するそれぞれの詳細な評価は、個々の治験総括報告書を参照のこと。

- 試験 16243：5.3.5.1.4 PH-37857/Section 10.6
- 試験 16816：5.3.5.1.1 PH-38022/Section 10.6

以下の項では、申請した効能・効果の患者集団及びフィネレノンの特性に基づき特に注目すべき臨床検査値として、血清カリウム値及び eGFR について示す。血清クレアチニン値の詳細な解析は 5.3.5.3.2 PH-41295/Section 14.3.4 を参照のこと。

2.7.4.3.2.4.1 血清カリウム値

表 2.7.4.7-3 に、ARTS-DN 併合データにおける主な来院時の血清カリウム値及びベースラインからの変化量の要約を投与群別に示す。血清カリウム値の平均値はいずれの投与群でもすべて基準範囲内であった。フィネレノン投与中に見られた血清カリウム値の最大値はフィネレノン 15mg 群における第 7 日の 6.2mmol/L であった。フィネレノンのすべての用量群で、第 90 日におけるベースラインからの変化量の平均値で上昇が認められた。

治験薬投与後のいずれかの時点で血清カリウム値が 5.5mmol/L 超であった被験者数及び 6.0mmol/L 超であった被験者数の要約を表 2.7.4.3-9 に示す。

2.7.4.3.2.4.2 eGFR

表 2.7.4.7-4 に、ARTS-DN 併合における主な来院時の eGFR の値及びベースラインからの変化量の要約を投与群別に示す。来院ごとの eGFR の値及びベースラインからの変化量の要約統計量は 5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.4/3 を参照のこと。

ベースライン時の eGFR の平均値に大きなばらつき（全投与群で SD が約 20～23mL/min/1.73m^2）が見られ、これは選択基準で eGFR の範囲が広かったことを反映している。eGFR の第 90 日±2 日におけるベースラインからの変化量の平均値でわずかな低下が認められ、特にフィネレノンの 10～20mg の用量範囲で認められた。eGFR の第 90 日±2 日におけるベースラインからの変化量の平均値±SD はプラセボ群で－1.9±10.5mL/min/1.73m^2、フィネレノン 10mg 群で－4.1±8.4mL/min/1.73m^2、フィネレノン 15mg 群で－3.4±8.3mL/min/1.73m^2、フィネレノン 20mg 群で－3.1±8.3mL/min/1.73m^2、フィネレノンの 10mg 未満併合群で－2.5±8.2mL/min/1.73m^2 であった。その後、eGFR の平均値はフィネレノンの各用量群では追跡調査時（治験薬の最終投与後 30 日±5 日）にベースラインの値に戻る傾向が認められた。

ベースライン以降のいずれかの時点で eGFR の相対変化が 30%以上、40%以上及び 57%以上の低下であった被験者数の要約を表 2.7.4.3-9 に示す。

2.7.4.3.2.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.3.2.5.1 バイタルサイン

試験 16243 では、すべての来院時にバイタルサイン（血圧及び心拍数）を測定した。フィネレノンの各用量群では、第 30 日及び第 90 日のいずれにおいても、SBP の平均値は最大で約 5mmHg の低下、DBP の平均値は最大で約 3mmHg の低下が認められた。これらの変化は小さく、フィネレノンの各用量間に用量依存性の傾向は認められなかった。心拍数のベースラインからの変化量に統計学的及び臨床的意味は認められなかった。血圧又は心拍数の低下に起因する被験者のリスクは特定されなかった。

試験 16816 では、すべての来院時にバイタルサイン（血圧及び心拍数）を測定した。SBP 及び DBP のベースラインからの変化量の平均値は、試験 16243 で認められた変化量と比較して大きい傾向が認められたが、いずれの投与群においても臨床的に意味のある変化ではないと考えられ、フィネレノンの各用量群で用量依存性の傾向は認められなかった。心拍数のベースラインからの変化量の平均値は、すべての投与群で小さかった。

バイタルサインに関連する TEAE は、両試験とも少数例に認められ、血圧低下（2 例、0.2%）、低血圧（6 例、0.7%）、起立性低血圧（3 例、0.3%）などであった（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/2）。

詳細は、各治験総括報告書（5.3.5.1.4 PH-37857/Section 10.7.2 及び 5.3.5.1.1 PH-38022/Section 10.7.2）を参照のこと。

2.7.4.3.2.5.2 心電図

試験 16243 及び試験 16816 で測定されたすべての心電図は、中央判定による標準化された読み取り及び解釈のために心臓病学の専門家に送られた。フィネレノン投与群では、治験薬投与下で心室性頻脈又はトルサード ド ポアントは認められず、心房細動の発現割合の臨床的に意味のある増加も認められなかった。全体として、中央判定の結果、フィネレノンを投与したとき好ましくない QTc の延長を示唆するものはなかった（5.3.5.1.4 PH-37857/Section 10.7.4 及び 5.3.5.1.1 PH-38022/Section 10.7.4）。

フィネレノンを投与したときの心電図データの詳細は、試験 15113（5.3.4.1.2 PH-38555）を参照のこと。

2.7.4.3.3 他の対象疾患に関して実施した第Ⅱ相試験

上記の 2 型糖尿病を合併する CKD 患者を対象とした第Ⅱ相試験に加え、第Ⅱ相試験では以下を対象とした試験でフィネレノンが検討された。

- WCHF
- 安定した慢性心不全

それぞれの結果を 2.7.4.3.3.1 及び 2.7.4.3.3.2 に示す。すべての第Ⅱ相試験の概要及びデータの併合方法については 2.7.4.3.1 を参照のこと。

2.7.4.3.3.1 慢性心不全の増悪（試験 14564 及び試験 16815 の併合）

2.7.4.3.3.1.1 試験対象集団の概要

試験 14564 及び試験 16815 の併合解析（ARTS-HF 併合）に組入れられた被験者は、2 型糖尿病又は中等度の CKD（ステージ 3）を有し、WCHF（病院への緊急来院及び利尿薬の静脈内投与による治療が必要）と臨床診断された患者であった。被験者は緊急入院後 7 日以内に無作為割付けされた。したがって、試験 16243 及び試験 16816 の対象集団と比較したとき、健康状態及び死亡に関してよりリスクの高い集団であった。その他の要件は以下のとおりであった。

- ニューヨーク心臓協会（NYHA）機能分類でⅡ～Ⅳ度の HF と臨床診断され、HF に対する標準的治療を受けているもの
- LVEF が 40%以下であるもの

原疾患の相違に加えて、試験 14564 及び試験 16815 の被験者では ARTS-DN 併合データ（2.7.4.3.2.2.1）と比較して、ベースラインの eGFR の平均値が低かった。表 2.7.4.7-5 に、ARTS-HF 併合データにおける被験者の主な人口統計学的特性及びその他のベースライン特性の詳細は示す。投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。全体では、被験者の 38.0%が 2 型糖尿病及びステージ 3 の CKD の両方を有し、35.5%がステージ 3 の CKD のみを有し、25.9%がステージ 3 の CKD はなく 2 型糖尿病のみを有していた。2 型糖尿病も CKD も有さない 7 例は、誤って試験 14564 で無作為割付けされたが、SAF に含めた（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.1.1/9 及び 5.3.5.1.5 PH-38020/Section 8.5）。NYHA 機能分類Ⅱ度又はⅢ度の HF を有する被験者が大部分で、すべての投与群における LVEF の平均値及び中央値は約 30%であった。全体として、ARTS-HF 併合データは、ARTS-DN 併合データと比較して年齢が高く、体格指数（BMI）が低く、ベースライン時の血清カリウム値の平均値が低かった（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.1.1/8、14.1.1/9）。

表 2.7.4.3-10 に、ARTS-HF 併合データにおける被験者の内訳の詳細を示す。

表 2.7.4.3-10　被験者の内訳（ARTS-HF 併合：組入れられたすべての被験者）

Disposition	Finerenone <10 mg OD (N=544)	Finerenone 10 mg OD (N=181)	Finerenone 15 mg OD (N=176)	Eplerenone (N=237)	Total (N=1367)
Number of subjects					
Randomized	544 (100%)	181 (100%)	176 (100%)	237 (100%)	1138 (100%)
Treated	539 (99.1%)	181 (100%)	174 (98.9%)	235 (99.2%)	1129 (99.2%)
Completed study	380 (69.9%)	141 (77.9%)	128 (72.7%)	151 (63.7%)	800 (70.3%)

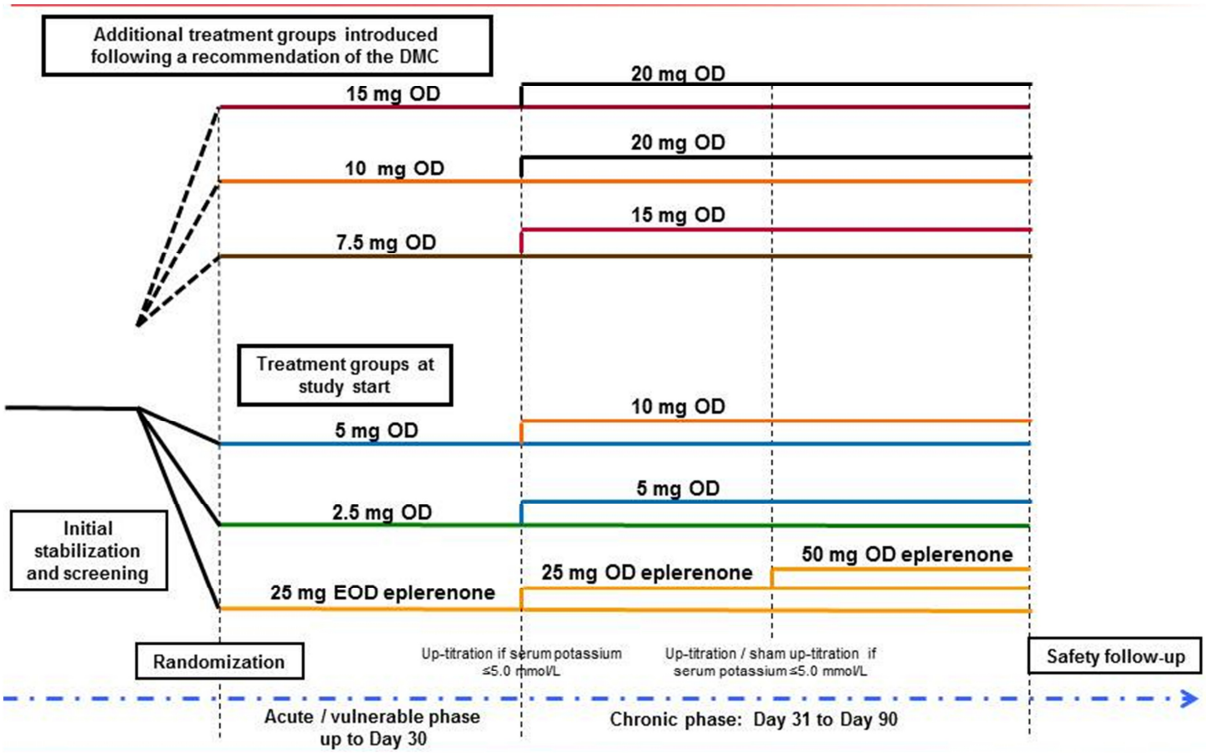
The <10 mg dose group includes 2.5 mg, 5 mg and 7.5 mg OD. The finerenone dose provided is the initial dose, not the titrated dose (10 mg = 10-20 mg; 15 mg = 15-20 mg).

N = number of subjects, OD = once daily

Source: PH-41295/Table 14.1.1/3

図 2.7.4.3-1 に、試験 14564 及び試験 16815 で行った用量漸増の概略を示す。

図 2.7.4.3-1　試験 14564 及び試験 16815 で行った用量漸増の概略



DMC = data monitoring committee, EOD = every other day, OD = once daily

この用量漸増により、1 日投与量の平均値は以下のとおりであった（開始用量ごとに示す）。

- フィネレノン 10mg 未満併合（平均値±SD）　：7.3±3.5mg
- フィネレノン 10mg（平均値±SD）　：14.4±3.5mg
- フィネレノン 15mg（平均値±SD）　：16.8±2.6mg

- エプレレノン（平均値±SD） ：23.0±8.0mg

治験薬投与期間の平均値（中央値）は、フィネレノンの各用量群は約 76 日（90.0 日）、エプレレノン群は 72.1 日（89.0 日）であった（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.2.1/1、14.2.1/4）。

フィネレノン各用量群と対照薬群との間には、注目すべき病歴に関して臨床的に意味のある差は認められなかった。SAF のすべての被験者は、治験実施計画書の選択基準に従って HF を有していた。また、被験者の大部分は高血圧（74.2%）、糖尿病（すべてのサブタイプを含め 64.2%）、心房細動又は心房粗動の既往（60.6%）を有していた（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.1.2/2）。

ベースラインで最も多く報告された注目すべき併用薬（治験薬投与開始前に開始され、治験薬投与開始後も継続して使用された薬剤）はβ遮断薬（81.5%）で、次いで利尿薬（78.3%）、ループ利尿薬（74.4%）、スタチン系薬剤（56.3%）及びアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）（52.0%）であった。ベースラインにおける注目すべき併用薬の使用状況は投与群間で全体的に同様であった（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.1.3/4）。

試験対象集団の特性に関する詳細情報は 5.3.5.3.2 PH-41295/Section 14.1.1～3 及び個々の治験総括報告書（5.3.5.1.5 PH-38020 及び 5.3.5.1.2 PH-37594）を参照のこと。

2.7.4.3.3.1.2 有害事象

2.7.4.3.3.1.2.1 有害事象の解析

少なくとも 1 件の TEAE を発現した被験者の割合は投与群間で同程度であり、フィネレノン 10mg 群の 71.1%からフィネレノン 15mg 群の 78.7%の範囲で、エプレレノン群では 78.2%であった。TEAE の重症度は大部分が軽度又は中等度であった。また、重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE の発現割合についても臨床的に意味のある差は認められなかった（表 2.7.4.3-11）。全般的に、ARTS-DN 併合データ（表 2.7.4.3-5）と比較して、ARTS-HF 併合データでは、TEAE の発現割合が高かった。

表 2.7.4.3-11 TEAE の要約（ARTS-HF 併合：SAF）

TEAE category	Finerenone <10 mg OD N=539 (100%)	Finerenone 10 mg OD N=180 (100%)	Finerenone 15 mg OD N=174 (100%)	Eplerenone N=234 (100%)
Number (%) of subjects with AE				
Any AE	389 (72.2%)	128 (71.1%)	137 (78.7%)	183 (78.2%)
Any study drug-related AE	103 (19.1%)	28 (15.6%)	32 (18.4%)	40 (17.1%)
Any AE related to procedures required by the protocol	2 (0.4%)	0	1 (0.6%)	0
Maximum intensity for any AE				
Mild	148 (27.5%)	59 (32.8%)	53 (30.5%)	74 (31.6%)
Moderate	149 (27.6%)	42 (23.3%)	61 (35.1%)	72 (30.8%)
Severe	92 (17.1%)	27 (15.0%)	23 (13.2%)	37 (15.8%)
Maximum intensity for study drug-related AE				
Mild	48 (8.9%)	18 (10.0%)	15 (8.6%)	19 (8.1%)
Moderate	43 (8.0%)	9 (5.0%)	11 (6.3%)	20 (8.5%)
Severe	12 (2.2%)	1 (0.6%)	6 (3.4%)	1 (0.4%)
AE with outcome death	25 (4.6%)	2 (1.1%)	6 (3.4%)	13 (5.6%)
Any SAE	182 (33.8%)	49 (27.2%)	60 (34.5%)	80 (34.2%)
Any study drug-related SAE	28 (5.2%)	6 (3.3%)	11 (6.3%)	9 (3.8%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	76 (14.1%)	19 (10.6%)	23 (13.2%)	32 (13.7%)
Discontinuation of study drug due to SAE	45 (8.3%)	12 (6.7%)	13 (7.5%)	19 (8.1%)

The <10 mg dose group includes 2.5mg, 5 mg and 7.5 mg OD. The finerenone dose provided is the initial dose, not the titrated dose (10 mg = 10-20 mg; 15 mg = 15-20 mg).

AE = adverse event, N = number of subjects, OD = once daily, SAE = serious adverse event, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: PH-41295/Table 14.3.1/1

試験 16815 では、日本人においてフィネレノンの各用量群で少なくとも 1 件 TEAE を発現した被験者の割合は同程度であり、フィネレノン 2.5-5mg 群の 69.2%からフィネレノン 5-10mg 群の 84.6%の範囲で、エプレレノン群では 100%であった。TEAE の重症度は大部分が軽度又は中等度であった。また、重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE の発現割合についても臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.5.1.2 PH-37594/Table 14.3.1/2）。

2.7.4.3.3.1.2.2 比較的よく見られる有害事象

TEAE

全体で最も多く報告された TEAE は心不全（140 例、12.4%）であり、次いで SAF の 5.0%超に発現した TEAE は、低カリウム血症（127 例、11.3%）、慢性心不全（86 例、7.6%）、高カリウム血症（78 例、6.9%）及び低血圧（58 例、5.1%）であった。これらの事象の発現割合は、エプレレノン群がフィネレノンの各用量群よりも高かった低カリウム血症を除き、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。表 2.7.4.3-12 に、フィネレノン 10mg、15mg 及びエプレレノンのいずれかの群で 3%以上に認められた TEAE を示す。フィネレノン低用量群（2.5mg～7.5mg 1 日 1 回）の結果の詳細は 5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/3 を参照のこと。

表 2.7.4.3-12 フィネレノン 10mg、15mg 及びエプレレノンのいずれかの群で 3%以上に認められた TEAE の発現例数及び発現割合（ARTS-HF 併合：SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	器官別大分類 基本語	Finerenone 10 mg OD N=180 (100%)	Finerenone 15 mg OD N=174 (100%)	Eplerenone N=234 (100%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害			
Anaemia	貧血	4 (2.2%)	1 (0.6%)	9 (3.8%)
Cardiac disorders	心臓障害			
Atrial fibrillation	心房細動	8 (4.4%)	7 (4.0%)	3 (1.3%)
Cardiac failure	心不全	15 (8.3%)	24 (13.8%)	27 (11.5%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	13 (7.2%)	15 (8.6%)	19 (8.1%)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	4 (2.2%)	4 (2.3%)	9 (3.8%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Constipation	便秘	6 (3.3%)	6 (3.4%)	13 (5.6%)
Diarrhoea	下痢	6 (3.3%)	7 (4.0%)	11 (4.7%)
Nausea	悪心	3 (1.7%)	6 (3.4%)	8 (3.4%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態			
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (1.1%)	4 (2.3%)	10 (4.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症			
Bronchitis	気管支炎	3 (1.7%)	1 (0.6%)	8 (3.4%)
Urinary tract infection	尿路感染	4 (2.2%)	3 (1.7%)	7 (3.0%)
Investigations	臨床検査			
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	5 (2.8%)	9 (5.2%)	13 (5.6%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	2 (1.1%)	6 (3.4%)	3 (1.3%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害			
Hyperkalaemia	高カリウム血症	11 (6.1%)	15 (8.6%)	14 (6.0%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	15 (8.3%)	17 (9.8%)	35 (15.0%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	3 (1.7%)	6 (3.4%)	5 (2.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害			
Nervous system disorders	神経系障害			
Dizziness	浮動性めまい	7 (3.9%)	6 (3.4%)	13 (5.6%)
Headache	頭痛	5 (2.8%)	6 (3.4%)	6 (2.6%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害			
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	5 (2.8%)	6 (3.4%)	5 (2.1%)
Microalbuminuria	ミクロアルブミン尿	4 (2.2%)	6 (3.4%)	6 (2.6%)
Renal impairment	腎機能障害	9 (5.0%)	9 (5.2%)	10 (4.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Cough	咳嗽	3 (1.7%)	6 (3.4%)	5 (2.1%)
Dyspnoea	呼吸困難	3 (1.7%)	10 (5.7%)	12 (5.1%)
Vascular disorders	血管障害			
Hypotension	低血圧	7 (3.9%)	9 (5.2%)	11 (4.7%)

The finerenone dose provided is the initial dose, not the titrated dose (10 mg = 10-20 mg; 15 mg = 15-20 mg)
AEs are sorted in alphabetical order by primary SOC and PT.
A subject is counted only once within each PT or any primary SOC.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, OD = once daily, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-41295/Table 14.3.1/3

試験 16815 では、日本人において最も発現割合の高かった TEAE は慢性心不全が 19／72 例（26.4%）、次いで便秘が 7 例（9.7%）、鼻咽頭炎及び血圧低下が各 6 例（8.3%）であった。高カリウム血症は 5 例（6.9%）、低カリウム血症は 4 例（5.6%）に認められた（5.3.5.1.2 PH-37594/Table 14.3.1/6）。

治験薬と関連のある TEAE

合計で 203 例（18.0%）に少なくとも 1 件の治験薬と関連のある TEAE が認められた。投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。少なくとも 1 件の治験薬と関連のある TEAE が認められた被験者の割合は、フィネレノン 10mg 群の 15.6%（28 例）からフィネレノン 10mg 未満併合群の 19.1%（103 例）の範囲であった。最も発現割合の高かった治験薬と関連のある TEAE は、高カリウム血症（57 例、5.1%）であり、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/6）。表 2.7.4.3-13 に、フィネレノン高用量及びエプレレノンのいずれかの群で 2.0%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE の発現例数を、SOC 及び PT 別に示す。

表 2.7.4.3-13 フィネレノン 10mg、15mg 及びエプレレノンのいずれかの群で 2%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（ARTS-HF 併合：SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	器官別大分類 基本語	Finerenone 10 mg OD N=180 (100%)	Finerenone 15 mg OD N=174 (100%)	Eplerenone N=234 (100%)
Investigations	臨床検査			
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (0.6%)	7 (4.0%)	7 (3.0%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	1 (0.6%)	5 (2.9%)	2 (0.9%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害			
Hyperkalaemia	高カリウム血症	8 (4.4%)	12 (6.9%)	10 (4.3%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害			
Renal impairment	腎機能障害	5 (2.8%)	6 (3.4%)	4 (1.7%)

The finerenone dose provided is the initial dose, not the titrated dose (10 mg = 10-20 mg; 15 mg = 15-20 mg).
AEs are sorted in alphabetical order by primary SOC and PT.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, OD = once daily, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-41295/Table 14.3.1/7

試験 16815 では、日本人において 15／72 例（20.8%）に少なくとも 1 件の治験薬と関連のある TEAE が発現した。少なくとも 1 件の治験薬と関連のある TEAE が認められた被験者の割合は、エプレレノン群の 7.7%（1 例）からフィネレノン 7.5-15mg 群の 36.4%（4 例）の範囲であった。（5.3.5.1.2 PH-37594/Table 14.3.1/12）。最も発現割合の高かった治験薬と関連のある TEAE は、高カリウム血症（4 例、5.6%）であり、フィネレノン 7.5-15mg 群の 2／11 例（18.2%）、フィネレノン 15-20mg 群の 1／11 例（9.1%）及びエプレレノン群の 1／13 例（7.7%）であった（5.3.5.1.2 PH-37594/Table 14.3.1/12）。

最高重症度別 TEAE

TEAE の最高重症度は被験者の約 1／3（334 例、29.6%）が軽度で、約 1／3（324 例、28.7%）が中等度であった。最高重症度が高度であった被験者は 179 例（15.9%）であった。投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。重症度が高度と報告された TEAE で発現割合の高かったのは主に SOC「心臓障害」に属する TEAE で、心不全（39 例、3.5%）、慢性心不全（29 例、2.6%）であった。その他の高度の TEAE は、いずれも SAF の 1%未満に認められた（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/13）。

TEAE が発現した被験者の SOC 及び PT 別の転帰は 5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/16 を参照のこと。

治験薬投与終了後の有害事象

治験薬投与終了後の有害事象の詳細は 5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/11、14.3.1/12 を参照のこと。フィネレノンの各用量群と対照薬群との間に臨床的に意味のある差はなく、治験薬に関連する可能性のある離脱作用の徴候も認められなかった。

2.7.4.3.3.1.2.3 死亡

ARTS-HF 併合において、死亡に至った TEAE が 46 例（4.1%）に認められ、内訳はフィネレノン 10mg 未満併合群で 25 例（4.6%）、フィネレノン 15mg 群で 6 例（3.4%）、フィネレノン 10mg 群で 2 例（1.1%）及びエプレレノン群で 13 例（5.6%）であった（表 2.7.4.3-14）。最も発現割合の高かった死亡に至った TEAE は心不全（10 例、0.9%）であり、次いで慢性心不全（9 例、0.8%）、心停止及び突然死（各 5 例、0.4%）であった（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/17）。フィネレノン 2.5mg 群の 1 例に認められた突然死は治験薬と関連ありと判定された。しかし、治験責任（分担）医師は治験薬との関連性を判断するには情報が十分でないと述べている（5.3.5.3.2 PH-41295/Section 15）。その他の死亡に至った TEAE はいずれも治験薬と関連なしと判定され、主に慢性期〔来院 5（第 30 日±2 日）＋1 日から治験薬の最終投与日＋3 日まで〕に発現した（5.3.5.3.2 PH-41295/Listing 14.3.1/1）。

死亡に至った有害事象の SOC 及び PT 別の発現例数は 5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/18 を参照のこと。すべての死亡例の一覧は 5.3.5.3.2 PH-41295 Listing 14.3.1/1 を参照のこと。

表 2.7.4.3-14 死亡に至った TEAE の発現例数及び発現割合（ARTS-HF 併合：SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	器官別大分類 基本語	Finerenone <10 mg OD N=539 (100%)	Finerenone 10 mg OD N=180 (100%)	Finerenone 15 mg OD N=174 (100%)	Eplerenone N=234 (100%)
Number (%) of subjects with at least 1 such AE		25 (4.6%)	2 (1.1%)	6 (3.4%)	13 (5.6%)
Cardiac disorders	心臓障害	14 (2.6%)	1 (0.6%)	5 (2.9%)	10 (4.3%)
Cardiac arrest	心停止	2 (0.4%)	0	2 (1.1%)	1 (0.4%)
Cardiac failure	心不全	7 (1.3%)	0	0	3 (1.3%)
Cardiac failure acute	急性心不全	0	0	0	1 (0.4%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	3 (0.6%)	0	2 (1.1%)	4 (1.7%)
Cardiovascular insufficiency	心血管不全	0	0	1 (0.6%)	0
Left ventricular failure	左室不全	1 (0.2%)	0	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	0	0	1 (0.4%)
Ventricular fibrillation	心室細動	1 (0.2%)	1 (0.6%)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	7 (1.3%)	0	0	1 (0.4%)
Sudden cardiac death	心突然死	3 (0.6%)	0	0	0
Sudden death	突然死	4 (0.7%)	0	0	1 (0.4%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (0.2%)	1 (0.6%)	0	0
Sepsis	敗血症	1 (0.2%)	1 (0.6%)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (0.4%)
Subdural haematoma	硬膜下血腫	0	0	0	1 (0.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (0.2%)	0	0	0
Embolic stroke	塞栓性脳卒中	1 (0.2%)	0	0	0
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	0	0	0	1 (0.4%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	1 (0.6%)	0
Completed suicide	自殺既遂	0	0	1 (0.6%)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.2%)	0	0	0
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (0.2%)	0	0	0

The <10mg dose group includes 2.5 mg, 5 mg and 7.5 mg OD. The finerenone dose provided is the initial dose, not the titrated dose (10 mg = 10-20 mg; 15 mg = 15-20 mg).
AE are sorted in alphabetical order by primary SOC and PT.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
AE = adverse events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, OD = once daily, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-41295/Table 14.3.1/17

試験 16815 では、日本人において死亡に至った有害事象は 6／72 例（8.3%）に認められた。最も多かった死亡の原因は慢性心不全であった。死亡に至った有害事象はいずれも治験薬と関連がないと判断された（5.3.5.1.2 PH-37594/Table 14.3.2/1）。

2.7.4.3.3.1.2.4 その他の重篤な有害事象

合計で 371 例（32.9%）に重篤な TEAE が認められたが、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。SAF で最も発現割合の高かった重篤な TEAE は心不全（98 例、8.7%）であり、次いで 2%以上に認められた重篤な TEAE は、慢性心不全（67 例、5.9%）、高カリウム血症（33 例、2.9%）及び急性心不全（24 例、2.1%）であった。これらの事象は、いずれの投与群にも認められた（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/4）。これらの事象は特に注目すべき有害事象として定義された事象であった。試験 14564 では、治験実施計画書で特に注目すべき有害事象は重篤な有害事象として報告することとされていたが、試験 16815 では報告は必要なかった。

試験 16815 では、日本人において重篤な TEAE は、20／72 例（27.8%）に認められ、各群同程度であった。最も発現割合の高かった重篤な TEAE は慢性心不全（12／72 例、16.7%）であり、すべての群で認められた。高カリウム血症又は血中カリウム増加は認められなかった（5.3.5.1.2 PH-37594/Table 14.3.1/9）。

治験薬との関連性及び重症度

合計で 54 例（4.8%）に少なくとも 1 件の治験薬と関連のある重篤な TEAE が認められた。最も発現割合の高かった治験薬と関連のある重篤な TEAE は、高カリウム血症（28 例、2.5%）で、次いで血中カリウム増加（6 例、0.5%）、急性腎障害（4 例、0.4%）、慢性腎臓病及び腎不全（各 3 例、0.3%）であった。その他の治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合はいずれも 0.3%未満であった。フィネレノンの各用量群間、並びにフィネレノンとエプレレノンの間に臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/8）。

重篤な TEAE の最高重症度は、被験者の 3.9%が軽度、15.4%が中等度、13.7%が高度であった。重症度が高度の重篤な TEAE で最も発現割合の高かった事象は心不全（38 例、3.4%）、次いで慢性心不全（29 例、2.6%）であり、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。その他の重症度が高度の重篤な TEAE の発現割合は、いずれも 1.0%未満であった（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/14）。

2.7.4.3.3.1.2.5 その他の重要な有害事象

投与中止に至った TEAE

合計で 150 例（13.3%）に投与中止に至った TEAE が認められたが、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。いずれかの群で 2.0%以上に認められた投与中止に至った TEAE は、高カリウム血症（35 例、3.1%）であり、次いで心不全及び腎機能障害（各 8 例、0.7%）であった。高カリウム血症は、フィネレノン 7.5-15mg 群で 5.1%、フィネレノン 2.5-5mg、10-20mg 及び 15-20mg 群では各約 3.0%、フィネレノン 5-10mg 群で 2.3%及びエプレレノン群で 1.7%に認められた（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/9、14.3.1/10）。

試験 16815 では、日本人において 9／72 例（12.5%）に投与中止に至った TEAE が認められ、いずれもフィネレノン 5-10mg 群を除くすべてのフィネレノン群で認められた。最も発現割合の高かった治験薬の投与中止に至った TEAE は高カリウム血症 3 例（4.2%）であった（5.3.5.1.2 PH-37594/Table 14.3.1/17）。

特に注目すべき有害事象

試験 14564 では、合計で 204 例（19.3%）に少なくとも 1 件の特に注目すべき TEAE（定義は 2.7.4.3.1.4 を参照のこと）が認められた。特に注目すべき TEAE が認められた被験者の割合は、14.8%の被験者に認められたフィネレノン 10-20mg 群を除き、いずれの投与群も約 20%であった。特に注目すべき TEAE である血清カリウム値が 5.5mmol/L 超に上昇し、治験薬の投与を中止した被験者は 38 例（3.6%）に認められたが、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。これらの事象は血中カリウム増加又は高カリウム血症のいずれかとして記録された。WCHF による緊急来院が 171 例（16.2%）及び入院に至った WCHF による緊急来院は 152 例（14.4%）に認められた。これらの事象が認められた被験者の割合が最も少なかったのはフィネレノン 10-20mg 群であった。その他全般的に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.5.1.5 PH-38020/Table 14.3.1/2）。治験実施計画書で特に注目すべき有害事象はすべて重篤な有害事象として報告することとされていた（2.7.4.3.3.1.2.4）。血清カリウム値の上昇に関連する特に注目すべき有害事象は、全般的に重篤性の基準として「その他の医学的に重大

な事象」、入院に至った WCHF による緊急来院に関連する特に注目すべき TEAE は、全般的に重篤性の基準として「入院又は入院期間の延長が必要である事象」として報告された（5.3.5.1.5 PH-38020/Listing 16.2.7/1）。

試験 16815 では合計 20 例（27.8%）に少なくも 1 件の特に注目すべき TEAE が認められ、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。特に注目すべき TEAE である血清カリウム値が 5.5mmol/L 超に上昇し、治験薬の投与を中止した被験者は、高カリウム血症が 2 例（2.8%、いずれもフィネレノン 7.5-15mg 群）、血中カリウム増加がフィネレノン 15-20mg 群で 1 例認められた。WCHF による緊急来院は 17 例（23.6%）、入院に至った WCHF による緊急来院は 10 例（13.9%）に認められた。投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.5.1.2 PH-37594/Table 14.3.1/2）。

2.7.4.3.3.1.2.6　器官別又は症候群別の有害事象の解析

器官別又は症候群別の解析結果は以下を参照のこと。

- 腎機能及び WCHF に関連する特に注目すべき有害事象の解析結果は 2.7.4.3.3.1.2.5 を参照のこと（試験 14564 及び試験 16815）。
- 第Ⅱ相試験のすべての対象疾患における SOC 別の全 TEAE の発現例数及び発現割合は 5.3.5.3.2 PH-41295/Section 14.3.1、また、個々の治験総括報告書も参照のこと。
    - 試験 14564：5.3.5.1.5 PH-38020/Section 14.3
    - 試験 16815：5.3.5.1.2 PH-37594/Section 14.3

また、高カリウム血症（MLG）及び急性腎不全（SMQ）を用いて、腎機能に関連する事象を解析した（詳細は 2.7.4.3.1.4 を参照のこと）（5.3.5.3.2 PH-41295/Section 14.3.2、14.3.3）。

表 2.7.4.3-15 に、高カリウム血症（MLG）及び急性腎不全（SMQ）を用いた腎機能に関連する事象の解析結果を血清カリウム値及び eGFR のカテゴリー別の解析結果と共に示す。高カリウム血症に関連する TEAE の発現例数は全体的に少なく、TEAE の重症度は大部分が軽度又は中等度であった。また、急性腎不全に関連する TEAE の発現例数は、フィネレノンの各用量群とエプレレノン群で同程度であった。TEAE の重症度は大部分が軽度又は中等度であった。

表 2.7.4.3-15 高カリウム血症（MLG）及び急性腎不全（SMQ）に関連する TEAE の要約並びにカテゴリー別血清カリウム値高値（5.5mmol/L 超、6.0mmol/L 超）、eGFR 低下の発現割合（ARTS-HF 併合：SAF）

	Finerenone <10 mg OD N=539 (100%)	Finerenone 10 mg OD N=180 (100%)	Finerenone 15 mg OD N=174 (100%)	Eplerenone N=234 (100%)
MLG Hyperkalemia (hyperkalemia/blood potassium increased)				
TEAEs	45 (8.3%)	13 (7.2%)	20 (11.5%)	17 (7.3%)
Blood potassium increased ／血中カリウム増加	7 (1.3%)	2 (1.1%)	6 (3.4%)	3 (1.3%)
Hyperkalaemia ／高カリウム血症	38 (7.1%)	11 (6.1%)	15 (8.6%)	14 (6.0%)
Related TEAEs	32 (5.9%)	9 (5.0%)	16 (9.2%)	12 (5.1%)
Maximum intensity				
Mild	29 (5.4%)	7 (3.9%)	12 (6.9%)	8 (3.4%)
Moderate	13 (2.4%)	6 (3.3%)	6 (3.4%)	9 (3.8%)
Severe	3 (0.6%)	0	2 (1.1%)	0
TEAEs leading to discontinuation	23 (4.3%)	7 (3.9%)	9 (5.2%)	4 (1.7%)
TEAEs leading to (prolonged) hospitalization	3 (0.6%)	0	3 (1.7%)	1 (0.4%)
Worst outcome				
Unknown	0	0	0	2 (0.9%)
Recovered/resolved	38 (7.1%)	10 (5.6%)	19 (10.9%)	15 (6.4%)
Recovering/resolving	2 (0.4%)	1 (0.6%)	0	0
Not recovered/not resolved	5 (0.9%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0
Serious TEAEs	21 (3.9%)	6 (3.3%)	8 (4.6%)	5 (2.1%)
Serum potassium at any time post-baseline				
N	528 (100.0%)	176 (100.0%)	171 (100.0%)	229 (100.0%)
≥5.6 mmol/L	19 (3.6%)	6 (3.4%)	10 (5.8%)	11 (4.8%)
>6 mmol/L	1 (0.2%)	0	3 (1.8%)	1 (0.4%)
SMQ Acute renal failure (PH-41295, Table 14.3.2/10: overview of PTs incl. in SMQ)				
TEAEs	74 (13.7%)	25 (13.9%)	26 (14.9%)	34 (14.5%)
Most frequent PTs				
Blood creatinine increased ／血中クレアチニン増加	16 (3.0%)	5 (2.8%)	9 (5.2%)	13 (5.6%)
Renal failure ／腎不全	15 (2.8%)	4 (2.2%)	3 (1.7%)	6 (2.6%)
Renal impairment ／腎機能障害	22 (4.1%)	9 (5.0%)	9 (5.2%)	10 (4.3%)
Related TEAEs	25 (4.6%)	9 (5.0%)	14 (8.0%)	11 (4.7%)
Maximum intensity				
Mild	33 (6.1%)	13 (7.2%)	15 (8.6%)	14 (6.0%)
Moderate	33 (6.1%)	11 (6.1%)	9 (5.2%)	19 (8.1%)
Severe	8 (1.5%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (0.4%)
TEAEs leading to discontinuation	12 (2.2%)	3 (1.7%)	6 (3.4%)	4 (1.7%)
TEAEs leading to (prolonged) hospitalization	13 (2.4%)	3 (1.7%)	2 (1.1%)	2 (0.9%)
Worst outcome				
Unknown	0	0	0	1 (0.4%)
Recovered/resolved	45 (8.3%)	18 (10.0%)	14 (8.0%)	17 (7.3%)
Recovering/resolving	12 (2.2%)	3 (1.7%)	7 (4.0%)	4 (1.7%)
Recovered/resolved with sequelae	2 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
Not recovered/not resolved	14 (2.6%)	4 (2.2%)	5 (2.9%)	11 (4.7%)
Fatal	1 (0.2%)	0	0	0
Serious TEAEs	15 (2.8%)	3 (1.7%)	2 (1.1%)	2 (0.9%)

	Finerenone <10 mg OD N=539 (100%)	Finerenone 10 mg OD N=180 (100%)	Finerenone 15 mg OD N=174 (100%)	Eplerenone N=234 (100%)
Relative decrease in eGFR at any time post-baseline				
N	529 (100.0%)	177 (100.0%)	171 (100.0%)	229 (100.0%)
≥30%	94 (17.8%)	38 (21.5%)	46 (26.9%)	40 (17.5%)
≥40%	47 (8.9%)	9 (5.1%)	26 (15.2%)	24 (10.5%)
≥57%	7 (1.3%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)

The <10mg dose group includes 2.5mg, 5mg and 7.5mg OD. The finerenone dose provided is the initial dose, not the titrated dose (10 mg = 10-20 mg, 15 mg = 15-20 mg).

Any time post baseline refers to the maximum post baseline decrease and includes unscheduled assessments performed after treatment start until 3 days after last study drug administration.
eGFR = estimated glomerular filtration rate, MLG = medical labeling group, N = number of subjects, OD = once daily, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, SMQ = standard MedDRA query, TEAE = treatment emergent adverse event

Source: PH-41295/14.3.2/1～3, 14.3.2/5, 14.3.2/7～9, 14.3.3/1～3, 14.3.3/5, 14.3.3/7～9, 14.3.4/5, 14.3.4/6

2.7.4.3.3.1.2.7 個別有害事象の文章による説明

被験者ごとの叙述は各治験総括報告書を参照のこと。

- 試験 14564：5.3.5.1.5 PH-38020/Section 15
- 試験 16815：5.3.5.1.2 PH-37594/Section 15

2.7.4.3.3.1.3 臨床検査値の評価

測定した血液学的検査、血液生化学検査及びその他の臨床検査パラメータに関するそれぞれの詳細な評価は、個々の治験総括報告書を参照のこと。

- 試験 14564：5.3.5.1.5 PH-38020/Section 10.6
- 試験 16815：5.3.5.1.2 PH-37594/Section 10.6

以下の項では、申請した効能・効果の患者集団及びフィネレノンの特性に基づき特に注目すべき臨床検査値として、血清カリウム値及び eGFR について示す。血清クレアチニンの詳細な解析は 5.3.5.3.2 PH-41295/Section 14.3.4 を参照のこと。

2.7.4.3.3.1.3.1 血清カリウム値

表 2.7.4.7-6 に、ARTS-HF 併合データにおける主な来院時の血清カリウム値及びベースラインからの変化量の要約を投与群別に示す。血清カリウム値の平均値はいずれの投与群もすべての来院時で基準範囲内であった。治験薬投与中にみられた血清カリウム値の最大値は、フィネレノン 15mg 群で第 30 日及び最終投与日の 6.70mmol/L であった。第 90 日におけるベースラインからの変化量の平均値はフィネレノンのすべての用量群（範囲：0.167～0.287mmol/L）及びエプレレノン群（平均値±SD：0.309±0.606mmol/L）で上昇が認められ、エプレレノン群が最も大きかった。

治験薬投与後のいずれかの時点で血清カリウム値が 5.5mmol/L 超であった被験者数及び 6.0mmol/L 超であった被験者数の要約を表 2.7.4.3-15 に示す。

2.7.4.3.3.1.3.2 eGFR

表 2.7.4.7-7 に、ARTS-HF 併合データにおける主な来院時の eGFR の値及びベースラインからの変化量の要約を投与群別に示す。来院ごとの eGFR の値及びベースラインからの相対変化の要約統計量は 5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.4/3 を参照のこと。

ベースライン時のすべての投与群における eGFR の平均値は SD が約 16～19mL/min/1.73m^2 と大きく、これは選択基準において eGFR の範囲が広かったことを反映していた。eGFR の第 90 日±2 日におけるベースラインから変化量の平均値の低下が、フィネレノン 10mg 未満併合群を除くすべての群で認められ、各群の変化量の平均値±SD はフィネレノン 15mg 群で－2.550±12.801mL/min/1.73m^2、フィネレノン 10mg 群で－1.071±11.290mL/min/1.73m^2、フィネレノン 10mg 未満併合群では 0.415±11.846mL/min/1.73m^2、エプレレノン群で－1.176±12.215mL/min/1.73m^2 であった。

ベースライン以降のいずれかの時点で eGFR の相対変化が 30%以上、40%以上及び 57%以上の低下であった被験者の要約を表 2.7.4.3-15 に示す。

2.7.4.3.3.1.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.3.3.1.4.1 バイタルサイン及び心電図

全般的に、試験 14564 及び試験 16815 のいずれも、すべての投与群においてバイタルサインのベースラインからの変化量の平均値は小さく、フィネレノンの各用量群間で用量と相関する傾向は認められなかった。試験 16815 では、SBP 及び DBP のベースラインからの変化量の平均値が試験 14564 と比較して大きい傾向が認められたが、いずれの投与群においても臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。

両試験において認められたバイタルサインに関連する TEAE は、例えば低血圧（58 例、5.1%）、起立性低血圧（10 例、0.9%）及び高血圧（6 例、0.5%）であった（2.7.4.3.3.1.2.2 及び 5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/2）。

心電図は、中央判定ではなく治験責任（分担）医師が心電図の記録紙を用いて記録日に安全性及び品質について評価した。臨床的に意味のある異常は有害事象として記録することとした。

詳細は、個々の治験総括報告書（5.3.5.1.5 PH-38020/Section 10.7 及び 5.3.5.1.2 PH-37594/Section 10.7）を参照のこと。

2.7.4.3.3.2 安定した慢性心不全（試験 14563 のパート A 及びパート B 併合）

2.7.4.3.3.2.1 試験対象集団の概要

試験 14563（パート A 及びパート B）に組入れられた被験者は、慢性心不全の臨床診断〔β遮断薬、ACEI、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）などの標準的治療を受けている〕を必要とした。その他の要件は次のとおりであった。

- NYHA 機能分類でⅡ～Ⅳ度の HF と臨床診断され、HF に対する標準的治療を受けているもの
- LVEF が 40%以下であるもの

- パート A：スクリーニング時の eGFR（MDRD）が 60mL/min/1.73m^2 以上 90mL/min/1.73m^2 未満であるもの

- パート B：スクリーニング時の eGFR（MDRD）が 30mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 未満であるもの

このため、原疾患の相違に加えて、これらの被験者は ARTS-DN 併合データの被験者（2.7.4.3.2.2）と比較してベースラインの eGFR の平均値が低かった。表 2.7.4.7-8 に、ARTS 併合における被験者の主な人口統計学的及びその他のベースライン特性の詳細について示す。ほとんどの被験者は病歴に 2 型糖尿病及び心房細動のいずれも有していなかった。NYHA 機能分類Ⅱ度は 382 例、83.6%で、Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD-EPI）の式により算出した eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満のステージ 3 以上の CKD が 361 例、79%であった。スピロノラクトン投与は試験 14563 のパート B でのみ実施したことから、全例がステージ 3 以上の CKD であり、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上の被験者が少ないことを説明している。試験 14563 で検討された集団は、ARTS-DN 併合データよりも年齢が高かったが、BMI は低く、ベースラインの血清カリウム値の平均値は同程度であった（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.1.1/8、14.1.1/9）。

表 2.7.4.3-16 に、ARTS 併合データにおける被験者の内訳の詳細を示す。

表 2.7.4.3-16 被験者の内訳（ARTS 併合：組入れられたすべての被験者）

Disposition	Finerenone <10 mg OD (N=166)	Finerenone 10 mg OD (N=83)	Finerenone 5 mg BID (N=65)	Spironolactone [a] (N=63)	Placebo (N=81)
Number of subjects					
Randomized	166 (100%)	83 (100%)	65 (100%)	63 (100%)	81 (100%)
Treated	166 (100%)	83 (100%)	64 (98.5%)	63 (100%)	81 (100%)
Completed study	146 (88.0%)	74 (89.2%)	55 (84.6%)	51 (81.0%)	72 (88.9%)

Numbers provided are based on planned initial finerenone dose.
The <10 mg dose group includes 2.5 mg and 5 mg .
a) Spironolactone treatment was only included in ARTS Part B, in which all subjects had CKD Stage 3 or higher
BID = twice daily, CKD = chronic kidney disease, N = number of subjects, OD = once daily
Source: PH-41295/Table 14.1.1/3

治験薬投与期間の平均値（26.5 日）及び中央値（28.0 日）は、試験で計画された 4 週間を反映していた。投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。1 日投与量の平均値は服薬が遵守されていたことを示しており、特にフィネレノン 10mg 1 日 1 回投与において服薬遵守が示された（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.2.1/1、14.2.1/4）。

注目すべき病歴に関して、投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。SAF のすべての被験者は、治験実施計画書の選択基準に従って、少なくとも一つの心臓障害を有し、88.0%の被験者が HF を有していた。また、被験者の半数以上が高血圧、高脂血症のいずれか又は両方を有していた（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.1.2/2）。

ベースラインで最も多く報告された併用薬（治験薬投与開始前に開始され、治験薬投与開始後も継続して使用された注目すべき薬剤）は、β遮断薬（91.2%）、利尿薬（86.4%）、ループ利尿薬（75.9%）、スタチン系薬剤（71.1%）及び ACEI（61.9%）であった。全般的に、ベースラインの併用薬の使用状況について、投与群間で顕著な差は認められなかった（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.1.3/4）。

試験対象集団の特性に関する詳細情報は 5.3.5.3.2 PH-41295/Section 14.1.1～3 及び治験総括報告書（5.3.5.1.3 A52945）を参照のこと。

2.7.4.3.3.2.2 有害事象

2.7.4.3.3.2.2.1 有害事象の解析

少なくとも 1 件の TEAE を発現した被験者の割合はフィネレノン 10mg 未満併合群、フィネレノン 10mg 群及びプラセボ群で同程度であり、フィネレノン 10mg 群の 46.4%からフィネレノン 10mg 未満併合群の 50.3%の範囲であった。少なくとも 1 件の TEAE を発現した被験者の割合はスピロノラクトン群が最も多く 79.4%であった。TEAE の重症度は大部分が軽度であった（表 2.7.4.3-17）。全般的に、ARTS-DN 併合データ（表 2.7.4.3-5）と比較して、ARTS 併合データにおけるフィネレノンを投与したときの TEAE の発現割合は同程度であった。

表 2.7.4.3-17 TEAE の要約（ARTS 併合：SAF）

TEAE category	Finerenone <10 mg OD N=165 (100%)	Finerenone 10 mg OD N=84 (100%)	Spironolactone [a] N=63 (100%)	Placebo N=81 (100%)
Number (%) of subjects with AE				
Any AE	83 (50.3%)	39 (46.4%)	50 (79.4%)	39 (48.1%)
Any study drug-related AE	28 (17.0%)	14 (16.7%)	26 (41.3%)	8 (9.9%)
Any AE related to procedures required by the protocol	5 (3.0%)	1 (1.2%)	4 (6.3%)	1 (1.2%)
Maximum intensity for any AE				
Mild	52 (31.5%)	28 (33.3%)	28 (44.4%)	24 (29.6%)
Moderate	26 (15.8%)	11 (13.1%)	22 (34.9%)	13 (16.0%)
Severe	5 (3.0%)	0	0	2 (2.5%)
Maximum intensity for study drug-related AE				
Mild	19 (11.5%)	12 (14.3%)	13 (20.6%)	4 (4.9%)
Moderate	7 (4.2%)	2 (2.4%)	13 (20.6%)	3 (3.7%)
Severe	2 (1.2%)	0	0	1 (1.2%)
AE with outcome death	1 (0.6%)	0	0	0
Any SAE	11 (6.7%)	2 (2.4%)	8 (12.7%)	4 (4.9%)
Any study drug-related SAE	2 (1.2%)	0	5 (7.9%)	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	1 (0.6%)	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	12 (7.3%)	4 (4.8%)	11 (17.5%)	6 (7.4%)
Discontinuation of study drug due to SAE	5 (3.0%)	1 (1.2%)	4 (6.3%)	2 (2.5%)

The <10 mg dose group includes 2.5mg and 5 mg OD.

a) Spironolactone treatment was only included in ARTS Part B, in which all subjects had CKD Stage 3 or higher

AE = adverse event, SAE = serious adverse event, CKD = chronic kidney disease, N = number of subjects, OD = once daily SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-41295/Table 14.3.1/1

2.7.4.3.3.2.2.2 比較的よく見られる有害事象

TEAE

全体で最も多く報告された TEAE は腎機能障害（34 例、7.4%）であり、次いで高カリウム血症（21 例、4.6%）であり、SAF の 2.0%以上に認められた TEAE は浮動性めまい（14 例、3.1%）、下痢、疲労及び血中クレアチニン増加（各 13 例、2.8%）、悪心（11 例、2.4%）及

び腎不全（9 例、2.0%）であった。スピロノラクトン群で最も発現割合の高かった TEAE は腎機能障害（18 例、28.6%）であり、次いで高カリウム血症（7 例、11.1%）、腎不全（5 例、7.9%）であった。それ以外、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。表 2.7.4.3-18 に、フィネレノン 10mg、スピロノラクトン及びプラセボのいずれかの群で 3.0%以上に認められた TEAE を示す。フィネレノン低用量群（2.5mg～7.5mg 1 日 1 回）の結果の詳細は 5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/3 を参照のこと。

表 2.7.4.3-18 フィネレノン 10mg、プラセボ及びスピロノラクトンのいずれかの群で 3%以上に認められた TEAE の発現例数及び発現割合（ARTS 併合：SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	器官別大分類 基本語	Finerenone 10 mg OD N=84 (100%)	Placebo N=81 (100%)	Spironolactone [a] N=63 (100%)
Cardiac disorders	心臓障害			
Angina pectoris	狭心症	0	3 (3.7%)	0
Bundle branch block right	右脚ブロック	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (3.2%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	1 (1.2%)	2 (3.2%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Abdominal pain	腹痛	0	0	2 (3.2%)
Diarrhoea	下痢	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (3.2%)
Nausea	悪心	4 (4.8%)	1 (1.2%)	1 (1.6%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態			
Fatigue	疲労	1 (1.2%)	2 (2.5%)	3 (4.8%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症			
Nasopharyngitis	上咽頭炎	3 (3.6%)	1 (1.2%)	1 (1.6%)
Investigations	臨床検査			
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	5 (6.0%)	0	3 (4.8%)
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (3.2%)
Brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	1 (1.2%)	2 (3.2%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	2 (2.4%)	0	2 (3.2%)
Weight increased	体重増加	0	3 (3.7%)	1 (1.6%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害			
Dehydration	脱水	0	0	2 (3.2%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	4 (4.8%)	1 (1.2%)	7 (11.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害			
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0	0	2 (3.2%)
Nervous system disorders	神経系障害			
Dizziness	浮動性めまい	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (3.2%)
Psychiatric disorders	精神障害			
Insomnia	不眠症	0	3 (3.7%)	1 (1.6%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害			
Renal failure	腎不全	1 (1.2%)	0	5 (7.9%)
Renal impairment	腎機能障害	6 (7.1%)	6 (7.4%)	18 (28.6%)
Vascular disorders	血管障害			
Hypotension	低血圧	2 (2.4%)	0	2 (3.2%)

AEs are sorted in alphabetical order by primary SOC and PT.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
a Spironolactone treatment was only included in ARTS Part B, in which all subjects had moderate CKD (Stage 3) or higher

CKD = chronic kidney disease, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, OD = once daily, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-41295/Table 14.3.1/3

治験薬と関連のある TEAE

合計で 90 例（19.7%）に少なくとも 1 件の治験薬と関連のある TEAE が認められた。治験薬と関連のある TEAE の発現割合が最も高かったのは非盲検のスピロノラクトン群で 26 例（41.3%）、最も低かったのはプラセボ群で 8 例（9.9%）であった。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、フィネレノン 10mg 群で 16.7%（14 例）、フィネレノン 10mg 未満併合群で 17.0%（28 例）であった。最も発現割合の高かった治験薬と関連のある TEAE は、腎機能障害（20 例、4.4%）であり、次いで高カリウム血症（12 例、2.6%）及び血中クレアチニン増加（10 例、2.2%）であった（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/6）。表 2.7.4.3-19 に、フィネレノン 10mg、プラセボ及びスピロノラクトンのいずれかの群で 2%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE の発現例数を、SOC 及び PT 別に示す。

表 2.7.4.3-19 フィネレノン 10mg、プラセボ及びスピロノラクトンのいずれかの群で 2%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（ARTS 併合：SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	器官別大分類 基本語	Finerenone 10 mg OD N=84 (100%)	Placebo N=81 (100%)	Spironolactone [a] N=63 (100%)
Investigations	臨床検査			
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	3 (3.6%)	0	3 (4.8%)
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (1.2%)	0	2 (3.2%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	2 (2.4%)	0	2 (3.2%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害			
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (2.4%)	1 (1.2%)	4 (6.3%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害			
Renal failure	腎不全	0	0	2 (3.2%)
Renal impairment	腎機能障害	5 (6.0%)	1 (1.2%)	12 (19.0%)
Vascular disorders	血管障害			
Hypotension	低血圧	1 (1.2%)	0	2 (3.2%)

AEs are sorted in alphabetical order by primary SOC and PT.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
a Spironolactone treatment was only included in ARTS Part B, in which all subjects had moderate CKD (Stage 3) or higher

CKD = chronic kidney disease, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, OD = once daily, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-41295/Table 14.3.1/7

最高重症度別 TEAE

TEAE の最高重症度は被験者の約 1／3（156 例、34.1%）が軽度、約 1／4（81 例、17.7%）が中等度、1.8%（8 例）が高度であった。SAF で 2 例以上に認められた重症度が高度の事象はなかった（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/13）。

TEAE が発現した被験者の SOC 及び PT 別の転帰は 5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/16 を参照のこと。

治験薬投与終了後の有害事象

治験薬投与終了後の有害事象の詳細は 5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/11、14.3.1/12 を参照のこと。フィネレノンの各用量群と対照薬群との間に臨床的に意味のある差はなく、治験薬に関連する可能性のある離脱作用の徴候も認められなかった。

2.7.4.3.3.2.2.3 死亡

試験 14563 パート A では、フィネレノン 5mg 群の 1 例が治験薬投与中に心突然死により死亡した。この症例は治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判定された（5.3.5.3.2 PH-41295/Listing 14.3.1/1）。試験 14563 パート B で死亡は認められなかった（5.3.5.1.3 A52945/Section 10.4.3.1）。

上記以外に死亡に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/18）。

2.7.4.3.3.2.2.4 その他の重篤な有害事象

合計で 26 例（5.7%）に重篤な TEAE が認められた。重篤な TEAE の発現割合が最も高かったのはスピロノラクトン群 12.7%（8 例）であり、次いでフィネレノン 10mg 未満併合群で 6.7%（11 例）、プラセボ群で 4.9%（4 例）及びフィネレノン 10mg 群で 2 例（2.4%）であった（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/4）。

最も発現割合の高かった重篤な TEAE は高カリウム血症（4 例、0.9%）であった。高カリウム血症を除き、いずれかの投与群で 2.0%以上に認められた重篤な TEAE はなかった。高カリウム血症は、スピロノラクトン群で 2 例（3.2%）及びフィネレノン 2.5mg 群で 1 例（1.2%）に認められた（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/4、14.3.1/5）。高カリウム血症は 4 例（0.9%）が治験薬と関連ありと判定され、いずれも重症度は軽度又は中等度であった。重症度が高度の重篤な TEAE は 5 例（1.1%）に認められ、それぞれの事象はいずれも 1 例にのみ認められた（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/8、14.3.1/14）。

2.7.4.3.3.2.2.5 その他の重要な有害事象

投与中止に至った TEAE

合計で 39 例（8.5%）に投与中止に至った TEAE が認められた。投与中止に至った TEAE の発現割合が最も高かったのはスピロノラクトン群（11 例、17.5%）であり、次いでフィネレノン 10mg 未満併合群（12 例、7.3%）、プラセボ群（6 例、7.4%）及びフィネレノン 10mg 群（4 例、4.8%）であった（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/9）。

最も発現割合の高かった投与中止に至った TEAE は、高カリウム血症及び腎機能障害（各 6 例、1.3%）であった。高カリウム血症は、フィネレノン 2.5mg 群（2.4%）及びスピロノラクトン群（3.2%）で各 2 例に認められた。腎機能障害は、スピロノラクトン群で 4 例（6.3%）、フィネレノン 10mg 群及びプラセボ群で各 1 例（1.2%）に認められた（5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.1/10）。

特に注目すべき有害事象

試験 14563 では、特に注目すべき有害事象を定義しなかった。

2.7.4.3.3.2.2.6 器官別又は症候群別の有害事象の解析

第Ⅱ相試験のすべての対象疾患における SOC 別の全 TEAE の発現例数及び発現割合は 5.3.5.3.2 PH-41295/Section 14.3.1 及び治験総括報告書（5.3.5.1.3 A52945/Section 14.3）を参照のこと。

また、高カリウム血症（MLG）及び急性腎不全（SMQ）を用いて、腎機能に関連する事象を解析した（5.3.5.3.2 PH-41295/Section 14.3.2、14.3.3 及び詳細は 2.7.4.3.1.4 を参照のこと）。

表 2.7.4.3-20 に、高カリウム血症（MLG）及び急性腎不全（SMQ）を用いた腎機能に関連する事象の解析結果を血清カリウム値及び eGFR のカテゴリー別の解析結果と共に示す。高カリウム血症に関連する TEAE の発現例数は全体的に少なく、すべての TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。急性腎不全に関連する TEAE の発現例数はフィネレノンの各用量群で同程度であり、スピロノラクトン群で多かった。TEAE の重症度は大部分が軽度又は中等度であった。

表 2.7.4.3-20 高カリウム血症（MLG）及び急性腎不全（SMQ）に関連する TEAE の要約並びにカテゴリー別血清カリウム値高値（5.5mmol/L 超、6.0mmol/L 超）、eGFR 低下の発現割合（ARTS 併合：SAF）

	Finerenone <10 mg OD N=165 (100%)	Finerenone 10 mg OD N=84 (100%)	Placebo N=81 (100%)	Spironolactone [a] N=63 (100%)
MLG Hyperkalemia (hyperkalemia/blood potassium increased)				
TEAEs	5 (3.0%)	4 (4.8%)	1 (1.2%)	8 (12.7%)
Blood potassium increased ／血中カリウム増加	1 (0.6%)	0	0	1 (1.6%)
Hyperkalaemia ／高カリウム血症	4 (2.4%)	4 (4.8%)	1 (1.2%)	7 (11.1%)
Related TEAEs	2 (1.2%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)	5 (7.9%)
Maximum intensity				
Mild	4 (2.4%)	4 (4.8%)	1 (1.2%)	6 (9.5%)
Moderate	1 (0.6%)	0	0	2 (3.2%)
TEAEs leading to discontinuation	2 (1.2%)	0	0	3 (4.8%)
TEAEs leading to (prolonged) hospitalization	0	0	0	0
Worst outcome		All recovered/resolved		
Serious TEAEs	1 (0.6%)	0	0	3 (4.8%)
Serum potassium at any time post-baseline				
n	161 (100.0%)	83 (100.0%)	79 (100.0%)	63 (100.0%)
≥5.6 mmol/L	2 (1.2%)	1 (1.2%)	0	4 (6.3%)
>6 mmol/L	1 (0.6%)	0	0	0
SMQ Acute renal failure (PH-41295, Table 14.3.2/10: overview of PTs incl. in SMQ)				
TEAEs	8 (4.8%)	12 (14.3%)	7 (8.6%)	29 (46.0%)
Most frequent PTs				
Blood creatinine increased ／血中クレアチニン増加	3 (1.8%)	5 (6.0%)	0	3 (4.8%)
Renal failure ／腎不全	2 (1.2%)	1 (1.2%)	0	5 (7.9%)
Renal impairment ／腎機能障害	2 (1.2%)	6 (7.1%)	6 (7.4%)	18 (28.6%)
Related TEAEs	6 (3.6%)	8 (9.5%)	1 (1.2%)	20 (31.7%)
Maximum intensity				
Mild	8 (4.8%)	10 (11.9%)	5 (6.2%)	17 (27.0%)
Moderate	0	2 (2.4%)	1 (1.2%)	12 (19.0%)
Severe	0	0	1 (1.2%)	0
TEAEs leading to discontinuation	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	8 (12.7%)
TEAEs leading to (prolonged) hospitalization	0	0	0	1 (1.6%)
Worst outcome				
Unknown	0	1 (1.2%)	0	0
Recovered/resolved	6 (3.6%)	9 (10.7%)	6 (7.4%)	24 (38.1%)
Recovering/resolving	0	0	0	1 (1.6%)
Not recovered/not resolved	2 (1.2%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)	4 (6.3%)
Serious TEAEs	0	0	0	2 (3.2%)

	Finerenone <10 mg OD N=165 (100%)	Finerenone 10 mg OD N=84 (100%)	Placebo N=81 (100%)	Spironolactone [a] N=63 (100%)
Relative decrease in eGFR at any time post-baseline				
n	161 (100.0%)	83 (100.0%)	79 (100.0%)	63 (100.0%)
≥30%	6 (3.7%)	7 (8.4%)	2 (2.5%)	16 (25.4%)
≥40%	3 (1.9%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	7 (11.1%)
≥57%	0	0	0	2 (3.2%)

The <10mg dose group includes 2.5 mg and 5 mg OD
Any time post baseline refers to the maximum post baseline decrease and includes unscheduled assessments performed after treatment start until 3 days after last study drug administration.
a Spironolactone treatment was only included in ARTS Part B, in which all subjects had moderate CKD (Stage 3) or higher

CKD = chronic kidney disease, eGFR = estimated glomerular filtration rate, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MLG = medical labeling group, N = number of subjects, n = number of subjects per category, OD = once daily, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, SMQ = standard MedDRA query, TEAE = treatment emergent adverse event

Source: PH-41295/14.3.2/1～3, 14.3.2/5, 14.3.2/7～9, 14.3.3/1～3, 14.3.3/5, 14.3.3/7～9, 14.3.4/5, 14.3.4/6

2.7.4.3.3.2.2.7 個別有害事象の文章による説明

被験者ごとの叙述は治験総括報告書（5.3.5.1.3 A52945/Section 15）を参照のこと。

2.7.4.3.3.2.3 臨床検査値の評価

測定した血液学的検査、血液生化学検査及びその他の臨床検査パラメータに関するそれぞれの詳細な評価は、5.3.5.1.3 A52945/Section 10.6 を参照のこと。

以下の項では、申請した効能・効果の患者集団及びフィネレノンの特性に基づき特に注目すべき臨床検査値として、血清カリウム値及び eGFR について示す。血清クレアチニンの詳細な解析は 5.3.5.3.2 PH-41295/Section 14.3.4 を参照のこと。

2.7.4.3.3.2.3.1 血清カリウム値

表 2.7.4.7-9 に、ARTS 併合データにおける主な来院時の血清カリウム値及びベースラインからの変化量の要約を投与群別に示す。血清カリウム値の平均値は、いずれの投与群もすべての来院時で基準範囲内であった。治験薬投与中にみられた血清カリウム値の最大値は、フィネレノン 10mg 未満併合群の第 3 日及び最終投与日の 6.30mmol/L であった。血清カリウム値の第 30 日におけるベースラインからの変化量の平均値の増加が、フィネレノンのすべての用量群、スピロノラクトン群及びプラセボ群において認められ、平均値の増加が最も大きかったのはスピロノラクトン群（平均値±SD：0.498±0.400mmol/L）であった。

治験薬投与後のいずれかの時点で血清カリウム値が 5.5mmol/L 超であった被験者数及び 6.0mmol/L 超であった被験者数の要約を表 2.7.4.3-20 に示す。

2.7.4.3.3.2.3.2 eGFR

表 2.7.4.7-10 に、ARTS 併合データにおける主な来院時の eGFR の値及びベースラインからの変化量の要約を投与群別に示す。来院ごとの eGFR の値及びベースラインからの相対変化の要約統計量は 5.3.5.3.2 PH-41295/Table 14.3.4/3 を参照のこと。

ベースライン時、すべての投与群の eGFR の平均値は SD が約 11～15mL/min/1.73m^2 と大きく、これは選択基準において eGFR の範囲が広かったことを反映していた。eGFR の第 30 日±2 日におけるベースラインから変化量の平均値±SD はフィネレノン 10mg 群で－2.605±6.826mL/min/1.73m^2、フィネレノン 10mg 未満併合群で－1.077±7.446mL/min/1.73m^2、スピロノラクトン群で－6.947±9.103mL/min/1.73m^2 であり、プラセボ群を除くすべての群で低下が認められ、最も大きく低下したのはスピロノラクトン群であった。

ベースライン以降のいずれかの時点で eGFR の相対変化が 30%以上、40%以上及び 57%以上の低下であった被験者の要約を表 2.7.4.3-20 に示す。

2.7.4.3.3.2.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.3.3.2.4.1 バイタルサイン及び心電図

試験 14563 のパート A 及びパート B のいずれにおいても、SBP の平均値の低下がすべての投与群で認められ、この低下はフィネレノンの各用量群及びプラセボ群と比較してスピロノラクトン群で大きかった。全体として、バイタルサインに対するフィネレノンによって生じる好ましくない作用を示唆する安全性上の懸念は検出されなかった。

12 誘導心電図は、認定された心臓専門医による標準化された方法での中央判定のために転送され、評価された。中央判定結果の解析では、フィネレノンに伴う QTc の好ましくない延長やその他の臨床的に意味のある心電図パラメータの変化はなかった。

詳細は治験総括報告書（5.3.5.1.3 A52945/Section 10.7）を参照のこと。

2.7.4.4 第Ⅲ相試験の成績

2.7.4.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

フィネレノンの 2 型糖尿病を合併する CKD 患者に対する第Ⅲ相プログラムは、以下の二つの主要な臨床試験で構成された。

- 試験 16244（FIDELIO）：ACEI 又は ARB を含む標準的治療を受けている DKD と臨床診断された 2 型糖尿病患者を対象とした試験
  主要目的は、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時点から 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であった。

- 試験 17530（FIGARO）：ACEI 又は ARB を含む標準的治療を受けている DKD と臨床診断された 2 型糖尿病患者を対象とした試験
  主要目的は、心血管系疾患による死亡又は罹患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。

フィネレノンの臨床的安全性は、完了した試験 16244 の結果に基づいて評価した。

日本人集団の成績は、各項の全体集団の成績の後に記載した。

なお、本申請後に、試験 17530 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。日本人集団の結果は、2.7.6.32.a 及び 2.5 に示す。

2.7.4.4.1.1.1 試験 16244（FIDELIO）の記述的説明

参照項目：2.7.6.30
5.3.5.1.6 PH-39746, PH-41745
5.3.5.3.2 PH-41295

試験 16244 は多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、イベント主導型、第Ⅲ相試験である。本試験では、5,734 例の被験者が標準的治療（ACEI 又は ARB）に上乗せしたフィネレノン（10mg 1 日 1 回又は 20mg 1 日 1 回、増量又は減量可）又はプラセボに無作為割付けされた。有効性の主要評価項目は、腎複合エンドポイントとし、腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン時点から 40%以上の持続的な eGFR 低下又は腎臓死の最初の発現までの期間とした。有効性の主な副次評価項目は、心血管複合エンドポイント（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）の最初の発現までの期間とした。安全性の評価項目には、有害事象、血清カリウム値のベースラインからの変化、高カリウム血症（血清カリウム値 5.5mmol/L 超が認められた被験者数、6.0mmol/L 超が認められた被験者数を含む）、高カリウム血症のために入院した被験者数、高カリウム血症のために治験薬の投与を中止した被験者数、腎機能悪化のために入院した被験者数及び腎機能悪化のために治験薬の投与を中止した被験者数を含めた。治験デザインの更なる詳細は治験総括報告書（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 7.1）を参照のこと。

結論：試験 16244 の結果に基づき、フィネレノンは腎疾患の進展抑制においてプラセボに対する優越性が示され、主要評価項目である腎複合エンドポイントのプラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比（HR）（両側 95%信頼区間、Log-rank 検定の p 値）は 0.825（0.732～0.928、p 値：0.0014）で、プラセボ群と比較してフィネレノン群で腎複合エンドポイントのリスクが低減した。これは統計学的に有意な差であった。更に、フィネレノンは主な心血管イベントの発現までの期間を延長し、主な副次評価項目である心血管複合エンドポイントのプラセボ群に対するフィネレノン群の HR は 0.860（0.747～0.989、p 値：0.0339）で、プラセボ群と比較してフィネレノン群で心血管複合エンドポイントのリスクが低減した。これは統計学的に有意な差であり、心血管イベントにおいてもフィネレノンのプラセボに対する優越性が示された。進行した CKD 及び複数の合併症を有する被験者集団において、全体的な TEAE の発現割合はフィネレノン群（87.3%）とプラセボ群（87.5%）で同程度であり、重篤な TEAE の発現割合はフィネレノン群（31.9%）でプラセボ群（34.3%）と比較して低かった。フィネレノンの有害事象プロファイルはその作用機序と一致しており、治験薬投与下で発現した高カリウム血症の発現割合がプラセボ群と比較してフィネレノン群で高かった（フィネレノン群 18.3%、プラセボ群 9.0%で約 2 倍）ことによって特徴づけられた。しかし、治験薬投与下で発現した高カリウム血症のために入院又は治験薬の投与を中止した被験者は少なく、治験薬投与下で発現した高カリウム血症のために死亡した被験者は本試験では認められなった。

2.7.4.4.1.1.2 試験 16244（FIDELIO）における安全性に対する全体的な取組み

試験監督委員会

CEC は心臓疾患、腎臓疾患及び神経疾患の外部専門家で構成された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下で、腎疾患関連及び心血管系疾患関連イベントの可能性があるすべて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 低下に基づくイベントは中央検査機関の測定結果に基づいて判定された。試験 16244 の実施と管理は治験執行委員会、独立データモニタリング委員会及び各国の主な治験責任医師で構成された運営委員会に

よって監督された。データモニタリング委員会は試験実施中の安全性モニタリングを継続的に実施した。データモニタリング委員会に提供する非盲検化した安全性データの処理は、独立した統計解析センターが実施した。

各委員会の権限と責任は試験 16244 の治験総括報告書（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 4.2）を参照のこと。

安全性の評価スケジュール及び評価項目

すべての主要な安全性評価（例えば、有害事象の報告、バイタルサイン及び臨床検査の検体採取）を定期的に実施した。安全性の評価スケジュールの詳細は治験総括報告書（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 7.4.1）を参照のこと。

有害事象の定義及び評価方法などの詳細は、2.7.4.4.2.1 を参照のこと。

以下の安全性の評価項目を定義した。

- 重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象
- 血清カリウム値[i)] のベースラインからの変化
- 高カリウム血症（血清カリウム値 5.5mmol/L 超）の被験者数
- 重度の高カリウム血症（血清カリウム値 6.0mmol/L 超）の被験者数
- 高カリウム血症で入院した被験者数
- 高カリウム血症のため治験薬の投与を中止した被験者数
- eGFR（CKD-EPI）でみた腎機能のベースラインからの変化
- 腎機能悪化で入院した被験者数
- 腎機能悪化により治験薬の投与を中止した被験者数
- 臨床検査値の変化
- バイタルサインのベースラインからの変化
- 体重の変化

2.7.4.4.1.1.3 解析方法

安全性の統計解析の詳細は治験総括報告書（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 7.6）を参照のこと。

i) 試験実施期間中の 2017 年 12 月 4 日より、中央検査機関でのカリウム値測定におけるキャリブレーション手法が変更になった。なお、このキャリブレーション手法の変更は FDA の承認を得ている。
キャリブレーション手法の変更に伴い、2017 年 12 月 4 日以降に中央検査機関から報告されたカリウム値は、それ以前のものと比較して約 0.2mmol/L 高くなったため、2018 年 4 月 5 日以降、調整後のカリウム値測定結果（新しいキャリブレーション手法を使用して測定された結果より、0.2mmol/L を差し引いたもの）を報告している。また、2017 年 12 月 4 日から 2018 年 4 月 4 日までに測定及び報告されたすべてのカリウム値測定結果はすべて、測定値から 0.2mmol/L 差し引くことにより遡及的に調整した。

試験 16244 では、SAF を用いて安全性の解析を実施した。SAF は、無作為割付けされ、治験薬を 1 回以上投与された、重大な GCP 違反を除くすべての被験者と定義した。GCP 違反及び GCP 違反が認められた被験者の取扱いの詳細は 5.3.5.1.6 PH-39746/Section 7.5.4、8.1 を参照のこと。

SAF ではすべての被験者について実際の投与に従って解析を行った。被験者が治験薬ボトルの処方の誤りのために両方の投与を受けた場合は、実際の投与期間が長い投与群で投与を受けたとして SAF に含めた。

すべての評価項目について記述的方法を用いて解析した。連続データについては利用可能なデータ数と欠測データ数、平均値、SD、最小値、四分位数、中央値及び最大値を算出した。対数正規分布を仮定する評価項目については、算術平均値及び SD の代わりに幾何平均値、幾何 SD 及び変動係数を示した。カテゴリカルデータについては頻度表を作成した。

結果はすべて、投与群（フィネレノン群及びプラセボ群）別及び必要に応じて合計を要約表に示す。

病歴及び有害事象は、MedDRA version 23.0 を用いて集計した。臨床検査値の評価において eGFR は CKD-EPI の式により算出した値をすべての解析に用いた。有害事象の解析の詳細は 2.7.4.4.2.1 を参照のこと。

2.7.4.4.1.1.3.1 事後解析

本申請の裏付けとするため、SAF における高カリウム血症に関連した以下の事後解析を実施した。解析計画書は 5.3.5.1.6 PH-41745 を参照のこと。

人口統計学的及びベースラインの特性

人口統計学的特性、その他のベースライン特性、併用薬及び曝露量に関する以下の部分集団について全体集団と同様の解析を実施し、追加の要約表を作成した。

- 高カリウム血症の発現の有無別
  試験期間中のいずれの時点で高カリウム血症（MLG）、すなわち PT の血中カリウム増加及び高カリウム血症が認められた部分集団と認められなかった部分集団で解析を実施した。この部分集団の判断は以下の高カリウム血症イベントの定義に基づいた。
    - 有害事象として報告されたすべての高カリウム血症（MLG）
    - 治験薬の投与中止に至った高カリウム血症（MLG）
    - 入院に至った治験薬投与下で発現した高カリウム血症（MLG）
    - 血清カリウム値が 5.5mmol/L 超（試験期間中のあらゆる時点）
    - 血清カリウム値が 6.0mmol/L 超（試験期間中のあらゆる時点）

部分集団解析

部分集団解析（全体の要約表及びダブルドットプロットグラフの作成を含む）は高カリウム血症（MLG）に含まれる TEAE について発現割合及び発現率（100 患者年あたり）を示すために実施した。また、高カリウム血症（MLG）以外の有害事象カテゴリーについても実施した。部分集団解析の詳細は 5.3.5.1.6 PH-41745 に添付の解析計画書を参照のこと。

更に、すべての有害事象、TEAE 及び重篤な TEAE、治験薬投与終了後の有害事象、治験薬と関連のある TEAE 及び治験薬と関連のある重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、死亡に至った治験薬の投与終了後の有害事象又は有効性の評価イベント（死亡）についても実施した（5.3.5.1.6 PH-41745）。

高カリウム血症の累積発現率

死亡を競合リスクとして用いた Aalen-Johansen 推定値に基づいて以下のそれぞれが最初に発現するまでの期間での累積発現率を算出した。臨床検査値の測定結果に基づくこれらについて、ベースライン値が高い被験者は算出から除いた。

- TEAE として報告された高カリウム血症（MLG）
- 有害事象〔最大の解析対象集団（FAS）における割付けから得られた最長の日（最後に連絡を取った日、最後の有害事象の発現日、最後の有効性の評価イベントの日）までに発現した有害事象〕として報告された高カリウム血症（MLG）
- TEAE として報告された高カリウム血症（MLG）のうち入院に至った事象
- 治験薬投与下に認められた血清カリウム値 5.5mmol/L 超又は 6.0mmol/L 超

更に、上述の高カリウム血症について以下の 2 項目を算出した。

- 被験者あたりの発現件数
- 再発（別の日に発現した事象のみを再発とする）事象を考慮した平均累積関数に基づいた累積発現率

高カリウム血症に対する治験薬の処置

治験薬の投与中止を最も影響の大きな治験薬の処置とし、以降投与中断、減量、変更なし、該当しない、不明の降順で影響が大きいとしたときの、高カリウム血症（MLG）に対して取られた最も影響の大きい治験薬の処置ごとに、TEAE として報告された高カリウム血症（MLG）の発現率を算出した。

2.7.4.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.4.1.2.1 安全性解析対象例数

試験 16244 に無作為割付けされた被験者 5,734 例のうち、2,866 例がフィネレノンに、2,868 例がプラセボに無作為割付けされた。重大な GCP 違反のため 60 例が事前にすべての解析から除外された（2.7.4.4.1.1.3）。その結果、5,674 例を FAS とし、フィネレノン群が 2,833 例、プラセボ群が 2,841 例であった。SAF は治験薬を 1 回以上投与された被験者とした。フィネレノン群で 2,827 例（FAS の 99.8%）、プラセボ群 2,831 例（99.6%）が治験薬の投与を受けた（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.1/5）。FAS のうち全体で 1,623 例、フィネレノン群では 822 例（29.0%）、プラセボ群では 801 例（28.2%）が試験終了通知の前までに治験薬の投与を中止した。最も多く報告された治験薬の投与を中止した主たる理由は、以下のとおりであった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.1/9）。

- 有害事象又は有効性の評価イベント：フィネレノン群 10.9%、プラセボ群 10.3%

- フィネレノン群 2.9%及びプラセボ群 4.0%が有効性の評価イベントにより治験薬の投与を中止した（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.2.3.6/1）。

- 被験者による治験薬の投与中止：フィネレノン群 5.5%、プラセボ群 5.9%
- 死亡：フィネレノン群 4.6%、プラセボ群 5.5%
- 治験責任（分担）医師の判断：フィネレノン群 5.2%、プラセボ群 3.8%

被験者は、治験薬の投与が中止された場合でも、規定された来院又は電話相談を行うことが推奨された。FAS の 5,674 例のうち、5,656 例（99.7%）が試験を完了した。試験を完了しなかった 18 例（各群 9 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）。

日本人集団

日本人集団では、試験 16244 に 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。GCP 違反のため事前にすべての解析から除外された被験者はいなかった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.1/5）。その結果、フィネレノン群 208 例、プラセボ群 207 例を日本人集団の FAS とした。治験薬を 1 回以上投与された被験者を SAF としたことから、413 例を日本人集団の SAF とし、その内訳はフィネレノン群 208 例、プラセボ群 205 例であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.1/5）。

日本人集団全体で 100 例、そのうちフィネレノン群 46 例（22.1%）、プラセボ群 54 例（26.1%）が治験薬の投与を中止した。最も多く報告された治験薬の投与を中止した理由は、フィネレノン群では有害事象又は有効性の評価イベント、同意撤回及び治験責任（分担）医師の判断、プラセボ群では有害事象又は有効性の評価イベント、同意撤回及び死亡であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.1/9）。日本人集団では、無作為割付けされた被験者 415 例のうち、411 例（99.0%）が試験を完了した。試験を完了しなかった 4 例（1.0%）はすべて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）。

2.7.4.4.1.2.2 曝露状況

2.7.4.4.1.2.2.1 治験薬の投与期間

表 2.7.4.4-1 に、治験薬の投与期間の要約を示す。

SAF における投与期間の平均値及び中央値は同様であった（フィネレノン群の平均値 26.939 ヵ月、中央値 27.072 ヵ月、プラセボ群の平均値 27.258 ヵ月、中央値 27.203 ヵ月）。

フィネレノン群の被験者の 86.5%及びプラセボ群の被験者の 87.3%が 12 ヵ月以上治験薬の投与を受けた。半数以上の被験者（フィネレノン群 57.7%、プラセボ群 58.7%）が少なくとも 24 ヵ月治験薬の投与を受け、約 1／4 の被験者（25.6%、25.4%）が少なくとも 36 ヵ月治験薬の投与を受けた。

この結果、人年法による治験薬の総曝露量は 12,777 人・年で、フィネレノン群が 6,346 人・年、プラセボ群が 6,431 人・年であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.8/9）。

SAF における被験者ごとの観察期間合計（試験期間、投与終了までの期間など）の詳細は 5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.8/15、14.1.8/18、14.1.8/21、Figure 14.1.8/6 を参照のこと。

表 2.7.4.4-1 治験薬の投与期間（SAF）

	Finerenone N = 2827 (100%)	Placebo N = 2831 (100%)
Treatment duration (months)		
n	2827	2831
Mean (SD)	26.939 (12.362)	27.258 (12.146)
Median	27.072	27.203
Min, Max	0.03, 51.48	0.07, 51.52
Cumulative treatment duration		
At least one dose	2827 (100.0%)	2831 (100.0%)
At least 1 month	2791 (98.7%)	2788 (98.5%)
At least 4 months	2681 (94.8%)	2706 (95.6%)
At least 8 months	2547 (90.1%)	2607 (92.1%)
At least 12 months	2446 (86.5%)	2472 (87.3%)
At least 16 months	2310 (81.7%)	2352 (83.1%)
At least 20 months	2059 (72.8%)	2115 (74.7%)
At least 24 months	1631 (57.7%)	1661 (58.7%)
At least 28 months	1311 (46.4%)	1323 (46.7%)
At least 32 months	1018 (36.0%)	1023 (36.1%)
At least 36 months	724 (25.6%)	718 (25.4%)
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%)

Treatment duration is defined as the time from start of study drug to permanent stop of study drug in months.

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

Source: PH-39746/Table 14.1.8/3, 14.1.8/6

日本人集団

日本人集団における治験薬の投与期間の要約を表 2.7.4.4-2 に示す。

SAF における投与期間の平均値及び中央値は同様であった（フィネレノン群の平均値 32.314 ヵ月、中央値 35.565 ヵ月、プラセボ群の平均値 31.779 ヵ月、中央値 36.600 ヵ月）。投与された被験者の割合が最も高かったのは 44 ヵ月超 48 ヵ月以下であった（フィネレノン群 19.7%、プラセボ群 21.0%）。

フィネレノン群の被験者の 90.9%及びプラセボ群の被験者の 87.3%が 12 ヵ月以上治験薬の投与を受けた。約 70%の被験者（フィネレノン群 69.2%、プラセボ群 69.8%）が 24 ヵ月以上治験薬の投与を受け、ほぼ半数の被験者（49.5%、50.2%）が 36 ヵ月以上治験薬の投与を受けた。全体集団と比較して、日本人集団における治験薬の投与期間は長かった。

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

日本人集団での被験者ごとの観察期間合計（試験期間、投与終了までの期間など）の詳細は 5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.8/15、14.1.8/18、14.1.8/21、Figure 14.1.8/6 を参照のこと。

表 2.7.4.4-2 治験薬の投与期間（日本人集団：SAF）

	Finerenone N = 208 (100%)	Placebo N = 205 (100%)
Treatment duration (months)		
n	208	205
Mean (SD)	32.314 (12.672)	31.779 (13.648)
Median	35.565	36.600
Min, Max	1.61, 48.79	0.59, 48.56
Cumulative treatment duration		
At least one dose	208 (100.0%)	205 (100.0%)
At least 1 month	208 (100.0%)	201 (98.0%)
At least 4 months	201 (96.6%)	197 (96.1%)
At least 8 months	197 (94.7%)	188 (91.7%)
At least 12 months	189 (90.9%)	179 (87.3%)
At least 16 months	185 (88.9%)	174 (84.9%)
At least 20 months	171 (82.2%)	163 (79.5%)
At least 24 months	144 (69.2%)	143 (69.8%)
At least 28 months	134 (64.4%)	130 (63.4%)
At least 32 months	120 (57.7%)	117 (57.1%)
At least 36 months	103 (49.5%)	103 (50.2%)
At least 40 months	81 (38.9%)	81 (39.5%)
At least 44 months	43 (20.7%)	46 (22.4%)
At least 48 months	2 (1.0%)	3 (1.5%)

Treatment duration is defined as the time from start of study drug to permanent stop of study drug in months.

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

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

Source: PH-39746_J add1/Table 14.1.8/3, 14.1.8/6

2.7.4.4.1.2.2.2 曝露量

表 2.7.4.4-3 に、治験薬の曝露量として SAF における総投与量、平均 1 日用量及びベースライン時の eGFR のカテゴリー別平均 1 日用量を示す。治験薬の曝露量（総投与量）の平均値±SD はフィネレノン群が 12935.460±7521.795mg で、プラセボ群が 14125.881±7523.631mg 相当であった。平均 1 日用量の平均値±SD はフィネレノン群が 15.138±4.472mg で、プラセボ群が 16.480±4.014mg 相当であった。eGFR のカテゴリー別平均 1 日用量はフィネレノン群とプラセボ群で類似していた。

表 2.7.4.4-3 曝露量（SAF）

		Finerenone N= 2827	Placebo N= 2831
Extent of exposure (overall, mg)			
n		2826 [a]	2831
Mean (SD)		12935.460 (7521.795)	14125.881 (7523.631)
Median		12200.000	13740.000
Min, Max		10.00,31090.00	20.00,30930.00
Mean daily dose (mg)			
n		2826	2831
Mean (SD)		15.138 (4.472)	16.480 (4.014)
Median		16.870	18.627
Min, Max		1.17,21.34	2.75,30.39
Mean daily dose (mg) by eGFR category at screening			
eGFR 25 -<45 mL/min/1.73m^2	n	1555	1541
	Mean (SD)	14.340 (4.520)	15.938 (4.171)
	Median	14.617	18.062
	Min, Max	1.17,19.91	2.75,30.39
eGFR 45 -<60 mL/min/1.73m^2	n	1061	1069
	Mean (SD)	15.707 (4.276)	16.741 (3.843)
	Median	17.880	18.806
	Min, Max	1.46,21.34	4.27,20.56
eGFR ≥60mL/min/1.73m^2	n	210	221
	Mean (SD)	18.178 (3.162)	18.999 (2.244)
	Median	20.000	20.000
	Min, Max	7.00,20.23	9.60,20.02

a For 1 subject in the SAF only the start date of the first intake is available; thus, exposure could not be calculated for this subject (Subject [redacted], PH-39746/Listing 16.2.5/4).
eGFR = estimated glomerular filtration rate, Max = maximum, Min = minimum, N = number of subjects in the SAF, n = number of subjects in category, SAF = safety analysis set, SD = standard deviation
Source: PH-39746/Table 14.1.8/27, 14.1.8/30, 14.1.8/33

日本人集団

日本人集団における治験薬の曝露量として SAF における総投与量、平均 1 日用量及びベースライン時の eGFR のカテゴリー別平均 1 日用量を表 2.7.4.4-4 に示す。

治験薬の曝露量（総投与量）の平均値±SD はフィネレノン群が 16955.865±8112.152mg で、プラセボ群が 17969.171±8512.907mg 相当であった。平均 1 日用量の平均値±SD はフィネレノン群が 16.712±4.200mg で、プラセボ群が 17.938±3.193mg 相当であった。投与期間が日本人集団で長かったことと同様に、総投与量は全体集団と比較して日本人集団が高く、また、1 日平均投与量も両投与群共に日本人集団が若干高かった。eGFR のカテゴリー別平均 1 日用量はフィネレノン群とプラセボ群で類似しており、全体集団と同様であった。

表 2.7.4.4-4 曝露量（日本人集団：SAF）

		Finerenone N= 208	Placebo N= 205
Extent of exposure (overall, mg)			
n		208	205
Mean (SD)		16955.865 (8112.152)	17969.171 (8512.907)
Median		17765.000	19840.000
Min, Max		140.00,29180.00	260.00,29220.00
Mean daily dose (mg)			
n		208	205
Mean (SD)		16.712 (4.200)	17.938 (3.193)
Median		19.073	19.524
Min, Max		1.17,20.23	5.23,20.56
Mean daily dose (mg) by eGFR category at screening			
eGFR 25 -<45 mL/min/1.73m^2	n	126	123
	Mean (SD)	16.038 (4.547)	17.308 (3.568)
	Median	18.584	19.117
	Min, Max	1.17,19.82	5.23,19.83
eGFR 45 -<60 mL/min/1.73m^2	n	69	68
	Mean (SD)	17.709 (3.323)	18.712 (2.399)
	Median	19.258	19.641
	Min, Max	7.13,19.81	8.97,20.56
eGFR ≥60mL/min/1.73m^2	n	13	14
	Mean (SD)	17.945 (3.771)	19.711 (0.771)
	Median	20.000	20.000
	Min, Max	9.06,20.23	17.38,20.00

eGFR = estimated glomerular filtration rate, Max = maximum, Min = minimum, N = number of subjects in the SAF, n = number of subjects in category, SAF = safety analysis set, SD = standard deviation
Source: PH-39746_J add1/Table 14.1.8/27, 14.1.8/30, 14.1.8/33

2.7.4.4.1.2.2.3 服薬遵守状況及び用量調節状況

SAF における服薬遵守率の平均値はフィネレノン群 92.091%及びプラセボ群 92.610%であり、両投与群共に服薬遵守率は高かった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.8/36）。

SAF においてフィネレノン群の 85.9%、プラセボ群の 88.7%が服薬遵守率 80%以上 120%以下であった。

表 2.7.4.4-5 に、SAF における開始用量ごとの増量／減量状況、20mg を投与しなかった理由、治験薬の減量又は中断の理由を示す。

治験薬の開始用量が 10mg 1 日 1 回投与であった被験者はフィネレノン群が 2,613 例（92.4%）、プラセボ群が 2,609 例（92.2%）であった。10mg で投与を開始した被験者のうち、1 回以上増量して治験薬が投与されたのはフィネレノン群 73.7%、プラセボ群 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はフィネレノン群が 214 例（7.6%）、プラセボ群が 222 例（7.8%）であった。20mg で投与を開始した被験者のうち、1 回以上減量して治験薬が投与されたのはプラセボ群（41.9%）よりフィネレノン群（53.3%）が多かった。

全体として、来院 2（第 1 ヵ月）以降、少なくともいずれかの来院で 20mg が投与されなかった被験者はプラセボ群（59.6%）と比較してフィネレノン群（70.5%）が多かった。最も割合の高かった 20mg を投与しなかった理由は、血中カリウム値が 4.8mmol/L 超（治験実施医療機関で測定した値に基づく）でフィネレノン群が 43.6%、プラセボ群が 29.5%であった。20mg を投与しなかった理由のうち、eGFR が前回来院時より 30%以上低下、症候性低血圧及びその他の有害

事象又は有効性の評価イベントの割合はフィネレノン群とプラセボ群で同程度であった。来院ごとの 20mg を投与しなかった被験者数とその主な理由は 5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.8/42 を参照のこと。

フィネレノン群では 8.6%、プラセボ群では 8.4%の被験者が少なくとも 1 回の来院において用量を 20mg から 10mg に減量した。最も割合の高かった減量の主たる理由は、eGFR の変化でフィネレノン群では 2.6%、プラセボ群では 3.1%、次いで有害事象又は有効性の評価イベントでフィネレノン群では 2.5%、プラセボ群では 2.3%であった。フィネレノン群では 53.6%、プラセボ群では 45.0%の被験者が少なくとも 1 回の来院において治験薬の投与を一時的に中断した。最も割合の高かった治験薬の投与中断の主たる理由は有害事象又は有効性の評価イベントでフィネレノン群では 31.4%、プラセボ群では 27.3%、次いで血中カリウム値でフィネレノン群では 18.2%、プラセボ群では 8.5%であった。治験実施計画書に従い、治験責任（分担）医師は血中カリウム値が 5.5mmol/L 超の場合には治験薬の投与を中断した。血中カリウム値が 5.0mmol/L 以下を示した後、10mg 1 日 1 回投与から治験薬の投与を再開した。

表 2.7.4.4-5 用量調節（増量又は減量）状況（SAF）

		Finerenone	Placebo
Titration status by starting dose [a, b]		N=2827	N=2831
Starting dose	Titration Status		
10 mg	n	2613 (100.0%)	2609 (100.0%)
	Never up-titrated	688 (26.3%)	481 (18.4%)
	Up-titrated once	1509 (57.7%)	1724 (66.1%)
	Up-titrated more than once	416 (15.9%)	404 (15.5%)
20 mg	n	214 (100.0%)	222 (100.0%)
	Never down-titrated	100 (46.7%)	129 (58.1%)
	Down-titrated once	90 (42.1%)	62 (27.9%)
	Down-titrated more than once	24 (11.2%)	31 (14.0%)
Subjects with main reasons for not dispensing 20 mg OD in at least one visit– overall [c]		N=2827 (100%)	N=2831 (100%)
Number of subjects not dispensed with 20 mg		1993 (70.5%)	1688 (59.6%)
Local potassium >4.8 mmol/L		1233 (43.6%)	834 (29.5%)
eGFR decrease ≥30% since previous visit		176 (6.2%)	174 (6.1%)
Symptomatic hypotension		28 (1.0%)	30 (1.1%)
Other adverse event / outcome event		153 (5.4%)	162 (5.7%)
Down-titrated to 10 mg		152 (5.4%)	115 (4.1%)
Study drug interrupted		401 (14.2%)	316 (11.2%)
Restarted with lower study drug dose		284 (10.0%)	183 (6.5%)
Site error		53 (1.9%)	80 (2.8%)
Other		1114 (39.4%)	962 (34.0%)
Number of subjects with main reason for down-titration or temporary interruption of study drug [d]		N=2827 (100%)	N=2831 (100%)
Resulting dose	Main reason if study drug is down-titrated or temporarily interrupted		
10 mg [e]	Number of subjects ever down-titrated	244 (8.6%)	237 (8.4%)
	Blood potassium level	42 (1.5%)	33 (1.2%)
	Change in eGFR level	73 (2.6%)	88 (3.1%)
	Low blood pressure	0	0
	Adverse event / outcome event	71 (2.5%)	66 (2.3%)
	Other safety concerns	39 (1.4%)	23 (0.8%)
	Other reason (non-safety related)	25 (0.9%)	30 (1.1%)
0 mg [e]	Number of subjects with interruption of study drug	1515 (53.6%)	1274 (45.0%)
	Blood potassium level	515 (18.2%)	241 (8.5%)
	Change in eGFR level	86 (3.0%)	85 (3.0%)
	Low blood pressure	1 (<0.1%)	0
	Adverse event / outcome event	889 (31.4%)	772 (27.3%)
	Other safety concerns	126 (4.5%)	100 (3.5%)
	Other reason (non-safety related)	336 (11.9%)	348 (12.3%)

The titration status includes sham titration.

a The overall summary (never up-titrated) includes subjects discontinued which have not reached the respective visits.

b Up-titration = Yes, if local potassium value ≤4.8 mmol/L at the respective visit and eGFR decrease (local laboratory value) is less than 30% below the value measured at the last regular visit.

c The number of subjects not dispensed with 20 mg overall are the number of subjects not treated with 20 mg in at least one visit. One subject can have different reasons for not up-titrating to 20 mg and can thus be counted under different reasons.

d A subject could be down-titrated more than once or have a temporary interruption more than once during the study. In case of multiple down-titrations or interruptions for the same subject, it is possible that the subject had different reasons on the multiple occasions so that the subject was counted under each reason.

e Dose resulting from down-titration or study drug interruption.

eGFR = estimated glomerular filtration rate, N = number of subjects in the SAF, n = number of subjects in category, OD = once daily, SAF = safety analysis set

Source: PH-39746/Table 14.1.8/39, 14.1.8/45, 14.1.8/48

日本人集団

日本人集団では、SAF における服薬遵守率の平均値はフィネレノン群 93.405%及びプラセボ群 95.420％で、両投与群共に服薬遵守率は高かった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.8/36）。

SAF においてフィネレノン群の 92.8%、プラセボ群の 96.1%が服薬遵守率 80%以上 120%以下であった。

SAF における開始用量ごとの増量／減量状況、20mg を投与しなかった理由、治験薬の減量又は中断の理由を表 2.7.4.4-6 に示す。

治験薬の開始用量が 10mg 1 日 1 回投与であった被験者はフィネレノン群が 195 例（93.8%）、プラセボ群が 191 例（93.2%）であった。10mg で投与を開始した被験者のうち、1 回以上増量して治験薬が投与されたのはフィネレノン群 87.2%、プラセボ群 93.7%であった。

治験薬の開始用量が 20mg 1 日 1 回投与であった被験者はフィネレノン群が 13 例（6.3%）、プラセボ群が 14 例（6.8%）であった。20mg で投与を開始した被験者のうち、1 回以上減量して治験薬が投与されたのはプラセボ群（14.3%）よりフィネレノン群（61.5%）が多かった。

少なくともいずれかの来院で 20mg が投与されなかった被験者はプラセボ群（41.0%）と比較してフィネレノン群（54.8%）が多かった。最も割合の高かった 20mg を投与しなかった理由は、血中カリウム値が 4.8mmol/L 超（治験実施医療機関で測定した値に基づく）でフィネレノン群が 31.7%、プラセボ群が 19.5%であった。20mg を投与しなかった理由のうち、eGFR が前回来院時より 30%以上低下、症候性低血圧及びその他の有害事象又は有効性の評価イベントの割合は低く、フィネレノン群とプラセボ群で同程度であった。日本人集団での来院ごとの 20mg を投与しなかった被験者数とその主な理由は 5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.8/42 を参照のこと。

フィネレノン群では 6.7%、プラセボ群では 4.9%の被験者が来院 1 回以上において用量を 20mg から 10mg に減量した。最も割合の高かった減量の主たる理由は、有害事象又は有効性の評価イベントでフィネレノン群では 3.4%、プラセボ群では 2.4%、次いでフィネレノン群では血中カリウム値で 1.4%、プラセボ群ではその他の安全性の懸念で 2.0%であった。フィネレノン群では 45.7%、プラセボ群では 38.0%の被験者が来院 1 回以上において治験薬の投与を一時的に中断した。最も割合の高かった治験薬の投与中断の主たる理由は有害事象又は有効性の評価イベントでフィネレノン群では 26.9%、プラセボ群では 25.4%、次いでフィネレノン群では血中カリウム値で 12.5%、プラセボ群ではその他の理由（安全性以外）で 6.3%であった。

日本人集団における服薬遵守率、開始用量、増量／減量の状況はおおむね全体集団と同様であった。

表 2.7.4.4-6 用量調節（増量又は減量）状況（日本人集団：SAF）

		Finerenone	Placebo
Titration status by starting dose [a, b]		N=208	N=205
Starting dose	Titration Status		
10 mg	n	195 (100.0%)	191 (100.0%)
	Never up-titrated	25 (12.8%)	12 (6.3%)
	Up-titrated once	129 (66.2%)	147 (77.0%)
	Up-titrated more than once	41 (21.0%)	32 (16.8%)
20 mg	n	13 (100.0%)	14 (100.0%)
	Never down-titrated	5 (38.5%)	12 (85.7%)
	Down-titrated once	7 (53.8%)	2 (14.3%)
	Down-titrated more than once	1 (7.7%)	0
Subjects with main reasons for not dispensing 20 mg OD in at least one visit– overall [c]		N=208 (100%)	N=205 (100%)
Number of subjects not dispensed with 20 mg		114 (54.8%)	84 (41.0%)
Local potassium >4.8 mmol/L		66 (31.7%)	40 (19.5%)
eGFR decrease ≥30% since previous visit		5 (2.4%)	1 (0.5%)
Symptomatic hypotension		2 (1.0%)	2 (1.0%)
Other adverse event / outcome event		14 (6.7%)	12 (5.9%)
Down-titrated to 10 mg		7 (3.4%)	4 (2.0%)
Study drug interrupted		31 (14.9%)	27 (13.2%)
Restarted with lower study drug dose		27 (13.0%)	9 (4.4%)
Site error		0	0
Other		49 (23.6%)	25 (12.2%)
Number of subjects with main reason for down-titration or temporary interruption of study drug [d]		N=208 (100%)	N=205 (100%)
Resulting dose	Main reason if study drug is down-titrated or temporarily interrupted		
10 mg [e]	Number of subjects ever down-titrated	14 (6.7%)	10 (4.9%)
	Blood potassium level	3 (1.4%)	1 (0.5%)
	Change in eGFR level	2 (1.0%)	0
	Low blood pressure	0	0
	Adverse event / outcome event	7 (3.4%)	5 (2.4%)
	Other safety concerns	2 (1.0%)	4 (2.0%)
	Other reason (non-safety related)	1 (0.5%)	0
0 mg [e]	Number of subjects with interruption of study drug	95 (45.7%)	78 (38.0%)
	Blood potassium level	26 (12.5%)	10 (4.9%)
	Change in eGFR level	1 (0.5%)	1 (0.5%)
	Low blood pressure	0	0
	Adverse event / outcome event	56 (26.9%)	52 (25.4%)
	Other safety concerns	14 (6.7%)	10 (4.9%)
	Other reason (non-safety related)	17 (8.2%)	13 (6.3%)

The titration status includes sham titration.

a The overall summary (never up-titrated) includes subjects discontinued which have not reached the respective visits.

b Up-titration = Yes, if local potassium value ≤4.8 mmol/L at the respective visit and eGFR decrease (local laboratory value) is less than 30% below the value measured at the last regular visit.

c The number of subjects not dispensed with 20 mg overall are the number of subjects not treated with 20 mg in at least one visit. One subject can have different reasons for not up-titrating to 20 mg and can thus be counted under different reasons.

d A subject could be down-titrated more than once or have a temporary interruption more than once during the study. In case of multiple down-titrations or interruptions for the same subject, it is possible that the subject had different reasons on the multiple occasions so that the subject was counted under each reason.

e Dose resulting from down-titration or study drug interruption.

eGFR = estimated glomerular filtration rate, N = number of subjects in the SAF, n = number of subjects in category, OD = once daily, SAF = safety analysis set

Source: PH-39746_J add1/Table 14.1.8/39, 14.1.8/45, 14.1.8/48

2.7.4.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

試験 16244 の主な選択基準及び除外基準の概要は 2.7.3.2.2.1.1 を参照のこと。

FAS における人口統計学的特性及びその他のベースライン特性、病歴並びに前治療薬及び併用薬については 2.7.3.2.2.6 を参照のこと。人口統計学的特性及びその他のベースライン特性、病歴並びに前治療薬及び併用薬はフィネレノン群とプラセボ群で同様であり、また、FAS と SAF で類似していた（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.2～7）。SAF は FAS の被験者のうち 16 例が除外されているのみであり、概して結果は相互に利用可能と考えられた（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.1/4）。SAF におけるベースライン特性の抜粋は表 2.7.4.7-11、更に詳細は 5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.4/2 を参照のこと。

SAF におけるベースライン時の eGFR の平均値±SD は 44.34±12.56mL/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 の比較では、eGFR の内在性の被験者内変動のために多数の被験者がスクリーニング時の eGFR のカテゴリーから別のカテゴリーに変化し、その結果としてベースライン時の eGFR のカテゴリー間の被験者の分布が変化した。スクリーニング時と比較してベースライン時では eGFR が 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 未満の被験者が減少し、その結果 eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上及び 25mL/min/1.73m^2 未満（フィネレノン群 66 例、プラセボ群 69 例）の被験者が増加した（表 2.7.4.7-11 及び表 2.7.4.7-14）。

ベースライン時の UACR の中央値は 851.32mg/g であった。大部分の被験者（87.5%）が顕性アルブミン尿（UACR が 300mg/g 以上）であった。

ベースライン時の血清カリウム値の平均値±SD は 4.37±0.46mmol/L で、34.0%の被験者の血清カリウム値が 4.5mmol/L 超、12.0%が 4.8mmol/L 以上 5.0mmol/L 以下、6.9%が 5.0mmol/L 超であった。

97.3%の被験者がベースライン時に糖尿病治療薬を使用しており、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（64.1%）及びビグアナイド（43.9%）であった。ベースライン時に使用されていた併用薬のうち糖尿病治療薬以外で最も使用割合が高かった薬剤は RAS 阻害薬（ARB：65.7%、ACEI：34.2%）であった。

日本人集団

日本人集団の FAS における人口統計学的特性及びその他のベースライン特性、病歴並びに前治療薬及び併用薬については 2.7.3.2.2.6 を参照のこと。日本人集団では、SAF は FAS の被験者のうちプラセボ群の 2 例が除外されているのみであり、SAF における人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は FAS と同様と考えられた。日本人集団での SAF におけるベースライン特性は 5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.2～7 を参照のこと。

SAF におけるベースライン時の eGFR の平均値±SD は 43.31±11.54mL/min/1.73m^2 であった。eGFR のベースライン時のカテゴリーでもスクリーニング時からの変化は、FAS においてベースライン時では eGFR が 25mL/min/1.73m^2 以上 45mL/min/1.73m^2 未満は両投与群共に、45mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 未満はプラセボ群の被験者が減少し、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上及び 25mL/min/1.73m^2 未満は両投与群共に、45mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 未満はフィネレノン群の被験者が増加した。その結果ベースライン時に eGFR が 25mL/min/1.73m^2 未満であった被験者は FAS、SAF いずれもフィネレノン群 3 例、プラセボ群 5 例であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.4/1、14.1.4/2、14.1.5/2）。eGFR の平均

値（SD）、ベースライン時の eGFR のカテゴリー別の被験者の分布は日本人集団と全体集団で同様であった。

SAF におけるベースライン時の UACR の中央値は 726.00mg/g であった。全体集団のベースライン時の UACR の中央値は 851.32 であり、日本人集団が低かった。幾何平均値（幾何 SD）は日本人集団 747.88（2.45）mg/g、全体集団 806.41（2.66）mg/g であり、全体集団が高かった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.4.2、PH-39746_J add1/Table 14.1.4/2）。大部分の被験者（87.7%）が顕性アルブミン尿（UACR が 300mg/g 以上）であったことは、全体集団と同様であった。

SAF におけるベースライン時の血清カリウム値の平均値±SD は 4.33±0.36mmol/L で、25.9%の被験者の血清カリウム値が 4.5mmol/L 超、7.5%が 4.8mmol/L 以上 5.0mmol/L 以下、3.6%が 5.0mmol/L 超であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.4/2）。日本人集団でのベースライン時の血清カリウム値の平均値は全体集団と同程度であったが、血清カリウム値が 4.5mmol/L 超であった被験者の割合は全体集団（34.0%）より低かった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.1.4/2）。

SAF において 97.6%の被験者がベースライン時に糖尿病治療薬を使用しており、インスリン又はインスリンアナログ（42.9%）及びジペプチジルペプチダーゼ（DPP）-4 阻害薬（63.2%）が多く、ビグアナイド（35.8%）は全体集団と比較すると少なかった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.4/2）。ベースライン時に使用されていた併用薬のうち糖尿病治療薬以外で最も使用割合が高かった薬剤は ARB（92.0%）であり、ACEI（8.0%）は少なかった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.1.7/8）。

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にいくつか相違が認められたが、総じて安全性の結果の評価に影響するような差はなかった。

2.7.4.4.2 有害事象

2.7.4.4.2.1 有害事象：定義及び評価方法

本試験期間全体を通して、すべての被験者は有害事象について注意深く観察され、規定の来院時のみでなく、試験期間中のあらゆる時点で認められた有害事象を報告した。すべての有害事象について、重篤性、重症度及び治験薬との関連性を評価した。また、有害事象の転帰、治験薬に対する処置及び具体的な有害事象に対するその他の治療を記録しなければならないとした。事前に規定した有効性評価項目の可能性のある事象は CEC に提出され、判定が完了するまでは緊急報告の対象外とした。結果として、CEC が有効性評価項目に該当すると判定した事象は全般的に有害事象の集計に含めなかった。有効性評価項目に該当すると判定された事象については臨床的有効性の要約（2.7.3.2.2.7）を参照のこと。

TEAE の定義及び有害事象の記録方法の相違の詳細は、5.3.5.1.6 PH-39746/Section 7.6.5.1 及び 7.4.4.1.2 を参照のこと。事後的に実施した高カリウム血症に関連した事象の追加解析（2.7.4.4.1.1.3.1）の結果を本概要に示す。

統計学的評価の詳細は 2.7.4.4.1.1.3 を参照のこと。

2.7.4.4.2.2 有害事象の解析

すべての有害事象の概要を表 2.7.4.4-7 に示す。

TEAE が発現した被験者の割合は両投与群で同程度で、フィネレノン群 2,468／2,827 例（87.3%）、プラセボ群 2,478／2,831 例（87.5%）であった。大部分の被験者では TEAE の重症度は軽度又は中等度であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.1/3）。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、フィネレノン群（22.9%）がプラセボ群（15.9%）よりも高く、主として治験薬と関連のある高カリウム血症を発現した被験者数がフィネレノン群で多かったことが影響したと考えられた（2.7.4.4.2.2.5.1）。治験薬の投与中止に至った TEAE はフィネレノン群では 207 例（7.3%）、プラセボ群では 168 例（5.9%）に認められた。この差は治験薬の投与中止に至った高カリウム血症の発現割合が高かったことが影響したと考えられた。重篤な TEAE はフィネレノン群が 902 例（31.9%）で、プラセボ群 971 例（34.3%）より少なかった。このうち死亡に至った TEAE（有効性の評価イベントを除く）はフィネレノン群が 31 例（1.1%）、プラセボ群 51 例（1.8%）であった。死亡に至った TEAE については、2.7.4.4.2.2.2 を参照のこと。

表 2.7.4.4-7 有害事象の要約（SAF）

	Finerenone	Placebo
Number (%) of subjects with	N = 2827 (100%)	N = 2831 (100%)
Any AE [a]	2540 (89.8%)	2535 (89.5%)
Any AE related to procedures required by protocol	63 (2.2%)	66 (2.3%)
Any AE leading to discontinuation of study drug	233 (8.2%)	188 (6.6%)
Any serious AE	1113 (39.4%)	1148 (40.6%)
Any AE with outcome death [d]	89 (3.1%)	105 (3.7%)
Any TEAE	2468 (87.3%)	2478 (87.5%)
Any study drug-related TEAE	646 (22.9%)	449 (15.9%)
Any TEAE related to procedures required by protocol	52 (1.8%)	54 (1.9%)
Any TEAE leading to discontinuation of study drug	207 (7.3%)	168 (5.9%)
Any serious TEAE	902 (31.9%)	971 (34.3%)
Any study drug-related serious TEAE	48 (1.7%)	34 (1.2%)
Any serious TEAE related to procedures required by protocol	2 (<0.1%)	4 (0.1%)
Any serious TEAE leading to discontinuation of study drug	75 (2.7%)	78 (2.8%)
Any TEAE with outcome death [d]	31 (1.1%)	51 (1.8%)
Any pre-randomization [b] AE	9 (0.3%)	8 (0.3%)
Any AE related to procedures required by protocol	7 (0.2%)	7 (0.2%)
Any serious AE	1 (<0.1%)	0
Any AE with outcome death [d]	0	0
Any post-treatment [c] AEs	919 (32.5%)	851 (30.1%)
Any AE related to procedures required by protocol	5 (0.2%)	5 (0.2%)
Any serious AE	404 (14.3%)	415 (14.7%)
Any AE with outcome death [d]	58 (2.1%)	54 (1.9%)

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

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

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

d Excluding outcome events

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

Source: PH-39746/Table 14.3.1/1～4

部分集団解析（事後解析）

部分集団別の有害事象、TEAE、治験薬投与終了後の有害事象は事後解析報告書 5.3.5.1.6 PH-41745/Table 1.3.5/1～27 を参照のこと。

部分集団ごとの TEAE の発現例数及び発現割合の要約を表 2.7.4.7-14 に示す。

年齢、性別、ベースライン時の eGFR などそれぞれの部分集団についての更に詳細は 2.7.4.5.1 を参照のこと。

日本人集団

日本人集団におけるすべての有害事象の概要を表 2.7.4.4-8 に示す。

日本人集団でも、TEAE が発現した被験者の割合はフィネレノン群 203／208 例（97.6%）、プラセボ群 199／205 例（97.1%）と両投与群で同程度であった。大部分の被験者では TEAE の重症度は軽度又は中等度であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.1/3）。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、フィネレノン群（14.9%）がプラセボ群（6.8%）よりも高く、主として治験薬と関連のある高カリウム血症及び血中カリウム増加を発現した被験者数がフィネレノン群で多かったことが影響したと考えられた（2.7.4.4.2.2.5.1）。治験薬の投与中止に至った TEAE はフィネレノン群では 17 例（8.2%）、プラセボ群では 19 例（9.3%）に認められた。重篤な TEAE はフィネレノン群が 47 例（22.6%）で、プラセボ群 64 例（31.2%）より少なかった。このうち死亡に至った TEAE（有効性の評価イベントを除く）はフィネレノン群が 1 例（0.5%）、プラセボ群が 9 例（4.4%）であった。死亡に至った TEAE については、2.7.4.4.2.2.2 を参照のこと。

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

表 2.7.4.4-8 有害事象の要約（日本人集団：SAF）

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

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

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

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

d Excluding outcome events

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

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

2.7.4.4.2.2.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.4.2.2.1.1 TEAE

TEAE が発現した被験者数は両投与群で同程度であり、フィネレノン群では 2,468／2,827 例（87.3%）、プラセボ群では 2,478／2,831 例（87.5%）であった（表 2.7.4.4-7）。

表 2.7.4.4-9 に、いずれかの投与群で 5%以上に発現した TEAE を PT 別に示す。また、両投与群間で発現割合に 1%以上の差のあった TEAE を表 2.7.4.4-10 に示す。

フィネレノン群で 5%以上に認められた TEAE のうち、プラセボ群と比較してフィネレノン群で発現割合が高かった TEAE は高カリウム血症（フィネレノン群 15.8%、プラセボ群 7.8%）及び糸球体濾過率減少（6.3％、4.7％）であった。高カリウム血症の解析の詳細は 2.7.4.4.2.2.5.1 を参照のこと。腎機能悪化に関連する事象の解析の詳細は 2.7.4.4.2.2.5.2 を参照のこと。貧血の発現割合はフィネレノン群 7.4%、プラセボ群 6.7%であったが、治験薬と関連のある、重症度が高度又は重篤な貧血の発現割合は低く、投与群間で同程度であった。好中球減少症、汎血球減少症、血小板減少症などのその他の重要な血液学的検査に関連する事象は投

与群間で同程度であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.1/6、14.3.1/9、14.3.1/12、14.3.1/18）。プラセボ群で 5%以上に認められた TEAE のうち、フィネレノン群と比較してプラセボ群で発現割合が高かった TEAE は末梢性浮腫（フィネレノン群 6.6%、プラセボ群 10.7%）、高血圧（7.5%、9.6%）、低血糖（5.3%、6.9%）、肺炎（4.5%、6.4%）及び便秘（4.6%、5.8%）であった。

発現割合は 5%未満であるが、フィネレノンの作用機序によると考えられる低血圧及び低ナトリウム血症もプラセボ群と比較してフィネレノン群の発現割合が高かった。

TEAE として報告された低血圧はフィネレノン群では 126 例（4.5%）であり、プラセボ群の 87 例（3.1%）より発現割合が高かった。浮動性めまい（フィネレノン群 5.2%、プラセボ群 5.4%）、失神（1.2%、2.0%）又は転倒（1.6%、2.0%）などを伴った低血圧はフィネレノン群での発現割合が低かった。重篤な TEAE であった低血圧はフィネレノン群では 7 例（0.2%）、プラセボ群では 5 例（0.2%）に認められた。治験薬と関連のある低血圧は少数例（1.5%、0.8%）に認められたが、そのほとんどは軽度又は中等度で、回復した。低血圧のためにフィネレノン群では 1 例、浮動性めまいのためにフィネレノン群及びプラセボ群でそれぞれ 2 例が早期に治験薬の投与を中止した（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.1/6、14.3.1/9、14.3.1/12、14.3.1/16、14.3.1/18、14.3.1/21）。

TEAE として報告された低ナトリウム血症はフィネレノン群では 38 例（1.3%）、プラセボ群では 18 例（0.6%）に認められた。重篤な TEAE であった低ナトリウム血症はフィネレノン群では 8 例（0.3%）、プラセボ群では 1 例（0.1%未満）に認められた。治験薬と関連のある低ナトリウム血症は少数例に認められたのみで、フィネレノン群では 7 例（0.2%）、プラセボ群では 3 例（0.1%）であった。多くは軽度又は中等度で、回復した。フィネレノン群の 1 例のみが低ナトリウム血症のために早期に治験薬の投与を中止した（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.1/6、14.3.1/9、14.3.1/12、14.3.1/16、14.3.1/18、14.3.1/21）。

発現割合は 5%未満であるが、低血圧及び低ナトリウム血症と異なりフィネレノン群と比較してプラセボ群の発現割合が高かった TEAE は低カリウム血症（フィネレノン群 1.0%、プラセボ群 2.2%）、心不全（1.0%、1.8%）及び失神（1.2%、2.0%）であった。女性化乳房（0.2%、0.2%）又は乳房痛（0.2%、0.1%）に関連した TEAE の発現割合は両投与群で同程度であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.1/6）。

表 2.7.4.4-9 いずれかの投与群で 5%以上に発現した TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

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

The events are displayed with descending frequency in the finerenone group.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-39746/Table 14.3.1/7

表 2.7.4.4-10 両投与群間で発現割合に 1%以上の差があった TEAE(SAF)

PT MedDRA version 23.0	基本語	Finerenone N=2827 (100%)	Placebo N=2831 (100%)
Difference of ≥1% of subjects: higher frequency in the finerenone arm			
Hyperkalaemia	高カリウム血症	446 (15.8%)	221 (7.8%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	179 (6.3%)	133 (4.7%)
Hypotension	低血圧	126 (4.5%)	87 (3.1%)
Pruritus	そう痒症	104 (3.7%)	73 (2.6%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	81(2.9%)	40 (1.4%)
Difference of ≥1% of subjects: higher frequency in the placebo arm			
Hypertension	高血圧	212 (7.5%)	273 (9.6%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	186 (6.6%)	304 (10.7%)
Hypoglycaemia	低血糖	151 (5.3%)	194 (6.9%)
Constipation	便秘	131 (4.6%)	163 (5.8%)
Pneumonia	肺炎	128 (4.5%)	181 (6.4%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	64 (2.3%)	102 (3.6%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	28 (1.0%)	61 (2.2%)

The events are displayed with descending frequency in the finerenone group.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-39746/Table 14.3.1/6

TEAE の重症度は大部分が軽度又は中等度で、軽度はフィネレノン群で 822／2,827 例（29.1%）、プラセボ群で 764／2,831 例（27.0%）、中等度はフィネレノン群で 1,145 例（40.5%）、プラセボ群で 1,157 例（40.9%）であった。少なくとも 1 件の重症度が高度の TEAE が発現した被験者はフィネレノン群で 501 例（17.7%）、プラセボ群で 557 例（19.7%）であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.1/18）。フィネレノン群で発現割合が高かった三つの重症度が高度の TEAE は高カリウム血症 33 例（1.2%）、肺炎 32 例（1.1%）及び急性腎障害 29 例（1.0%）であった。プラセボ群で発現割合が高かった四つの重症度が高度の TEAE は肺炎 48 例（1.7%）、急性腎障害 36 例（1.3%）、高血圧 24 例（0.8%）及び低血糖 23 例（0.8%）であった。

約半数の被験者は TEAE の転帰が未回復で、フィネレノン群では 1,346／2,827 例（47.6%）、プラセボ群では 1,390／2,831 例（49.1%）であった。最も発現割合の高かった転帰が未回復の TEAE は、糖尿病、代謝性疾患、心血管系疾患又は精神疾患若しくは合併していたそれらの疾患に関連したもので、試験対象集団においては起こり得るものであり、慢性的な疾患から回復は期待できないものであった。約 20%の被験者で TEAE は回復し、約 15%が軽快、約 2%は回復したが後遺症あり又は死亡であった。フィネレノン群とプラセボ群間で TEAE の転帰に臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.1/21）。

部分集団ごとの SOC 及び PT 別 TEAE の発現例数は 5.3.5.1.6 PH-41745/Table 1.3.5/28～36 を参照のこと。

日本人集団

日本人集団において、TEAE が発現した被験者数は、フィネレノン群では 203／208 例（97.6%）、プラセボ群では 199／205 例（97.1%）であった（表 2.7.4.4-8）。

いずれかの投与群で 5%以上に発現した TEAE を PT 別に表 2.7.4.4-11 に示す。また、両投与群間で発現割合に 3%以上の差のあった TEAE を表 2.7.4.4-12 に示す。

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

プラセボ群で 5%以上に認められた TEAE のうち、フィネレノン群と比較してプラセボ群で 1%以上発現割合が高かった TEAE は白内障（フィネレノン群 8.2%、プラセボ群 9.8%）、胃食道逆流性疾患（3.8%、6.3%）、大腸ポリープ（3.8%、7.3%）、インフルエンザ（8.7%、9.8%）、歯周炎（2.9%、5.4%）、低血糖（4.3%、6.8%）、筋痙縮（5.3%、6.8%）であった。

全体集団でフィネレノンの作用機序によると考えられた低血圧及び低ナトリウム血症も日本人集団でプラセボ群と比較してフィネレノン群の発現割合が高かった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.1/6）。

TEAE として報告された低血圧はフィネレノン群では 8 例（3.8%）であり、プラセボ群の 1 例（0.5%）より発現割合が高かった。浮動性めまい（フィネレノン群 3.8%、プラセボ群 4.9%）及び失神（0%、0.5%）はフィネレノン群で発現割合が低かった（5.3.5.1.6 PH-39746_J

add1/Table 14.3.1/6）。重篤な TEAE であった低血圧はフィネレノン群、プラセボ群のいずれにおいても認められなかった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.1/9）。治験薬と関連のある低血圧はプラセボ群に 1 例（0.5％）認められた（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.1/12）が、重症度は軽度又は中等度で（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.1/18）、回復した（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.1/21）。低血圧のために治験薬の投与を中止した被験者は両投与群共にいなかったが、フィネレノン群では 1 例が浮動性めまいのため治験薬の投与を中止した（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.1/16）。

TEAE として報告された低ナトリウム血症はフィネレノン群では 2 例（1.0%）、プラセボ群では 0 例に認められた（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.1/6）。日本人集団では治験薬と関連のある TEAE、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE であった低ナトリウム血症は両投与群共になかった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.1/9、14.3.1/12、14.3.1/16）。低ナトリウム血症はいずれも軽度で（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.1/18）、1 例は回復、1 例は未回復であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.1/21）。

発現割合は 5%未満であるが、末梢性浮腫は全体集団と同様に日本人集団でもフィネレノン群（1.4%）と比較してプラセボ群（3.9%）の発現割合が高かった。日本人集団で女性化乳房は両投与群とも認められず、乳房痛はフィネレノン群 1 例（0.5%）に発現したのみであった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.1/6）。

比較的よく見られる有害事象について、全体集団と比較して日本人集団では貧血よりも腎性貧血、高カリウム血症より血中カリウム増加が多かった。全体としては、全体集団と日本人集団の比較的よく見られる有害事象に臨床的に意味のある相違は認められなかった。

表 2.7.4.4-11 いずれかの投与群で 5%以上に発現した TEAE の発現例数及び発現割合（日本人集団：SAF）

PT MedDRA version 23.0	基本語	Finerenone N=208 (100%)	Placebo N=205 (100%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	94 (45.2%)	89 (43.4%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	23 (11.1%)	23 (11.2%)
Cataract	白内障	17 (8.2%)	20 (9.8%)
Constipation	便秘	22 (10.6%)	20 (9.8%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	21 (10.1%)	20 (9.8%)
Influenza	インフルエンザ	18 (8.7%)	20 (9.8%)
Diarrhoea	下痢	16 (7.7%)	17 (8.3%)
Back pain	背部痛	25 (12.0%)	16 (7.8%)
Contusion	挫傷	16 (7.7%)	15 (7.3%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	8 (3.8%)	15 (7.3%)
Hypoglycaemia	低血糖	9 (4.3%)	14 (6.8%)
Muscle spasms	筋痙縮	11 (5.3%)	14 (6.8%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	8 (3.8%)	13 (6.3%)
Bronchitis	気管支炎	15 (7.2%)	12 (5.9%)
Eczema	湿疹	13 (6.3%)	11 (5.4%)
Periodontitis	歯周炎	6 (2.9%)	11 (5.4%)
Arthralgia	関節痛	11 (5.3%)	10 (4.9%)
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	11 (5.3%)	8 (3.9%)
Hypertension	高血圧	11 (5.3%)	6 (2.9%)
Vomiting	嘔吐	12 (5.8%)	6 (2.9%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	17 (8.2%)	4 (2.0%)

The events are displayed with descending frequency in the finerenone group.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-39746_J add1/Table 14.3.1/7

表 2.7.4.4-12 両投与群間で発現割合に 3%以上の差があった TEAE（日本人集団：SAF）

PT MedDRA version 23.0	基本語	Finerenone N=208 (100%)	Placebo N=205 (100%)
Difference of ≥3% of subjects: higher frequency in the finerenone arm			
Blood potassium increased	血中カリウム増加	17 (8.2%)	4 (2.0%)
Back pain	背部痛	25 (12.0%)	16 (7.8%)
Insomnia	不眠症	10 (4.8%)	3 (1.5%)
Hypotension	低血圧	8 (3.8%)	1 (0.5%)
Difference of ≥3% of subjects: higher frequency in the placebo arm			
Large intestine polyp	大腸ポリープ	8 (3.8%)	15 (7.3%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	2 (1.0%)	9 (4.4%)

The events are displayed with descending frequency in the finerenone group.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-39746_J add1/Table 14.3.1/6

日本人集団では、TEAE の重症度は大部分が軽度又は中等度で、軽度はフィネレノン群で 128／208例（61.5%）、プラセボ群で 113／205 例（55.1%）、中等度はフィネレノン群で 60 例（28.8%）、プラセボ群で 64 例（31.2%）であった。少なくとも 1 件の重症度が高度の TEAE が発現した被験者はフィネレノン群で 15 例（7.2%）、プラセボ群で 22 例（10.7%）であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.1/18）。日本人集団のフィネレノン群で重症度が高度の TEAE はすべて 1 例にのみでの発現であった。プラセボ群では 2 例以上に発現した重症度が高度の TEAE は大腸ポリープ 2 例（1.0%）、肺炎 3 例（1.5%）及び敗血症 2 例（1.0%）であった。有害事象の重症度は全体集団と比較して日本人集団で軽度であった。

最も発現割合の高かった転帰は未回復で、フィネレノン群では 162／208 例（77.9%）、プラセボ群では 153／205 例（74.6%）であった。最も発現割合の高かった転帰が未回復の TEAE は、両投与群共に高尿酸血症（フィネレノン群 9.1%、プラセボ群 7.3%）であった。転帰が回復の TEAE はフィネレノン群で 17.8%、プラセボ群で 15.6%、軽快はそれぞれ 1.4%及び 2.4%、死亡はそれぞれ 0.5%及び 4.4%であった。日本人集団においてフィネレノン群とプラセボ群間で TEAE の転帰に臨床的に意味のある差は認められなかった。全体集団と比較して、日本人集団では軽快が少なく、未回復が多かった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.1/21）。

2.7.4.4.2.2.1.1.1 治験薬と関連のある TEAE

治験薬と関連のある TEAE 全体の発現割合は、フィネレノン群が 646／2,827 例（22.9%）で、プラセボ群 449／2,831 例（15.9%）よりも高かった。いずれかの投与群で 2%以上に発現した治験薬と関連のある TEAE は高カリウム血症のみであった（表 2.7.4.4-13、2.7.4.4.2.2.5.1）。試験期間中に治験薬と関連のある死亡は認められなかった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.2/1）。

0.5%超に発現した治験薬と関連のある TEAE の SOC 及び PT 別発現例数の概要は表 2.7.4.7-15 に示す。

部分集団ごとの治験薬と関連のある TEAE の SOC 及び PT 別発現例数は 5.3.5.1.6 PH-41745/Table 1.3.5/46～54（事後解析）を参照のこと。

表 2.7.4.4-13 いずれかの投与群で 2%以上に発現した治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC PT MedDRA version 23.0	器官別大分類 基本語	Finerenone N=2827 (100%)	Placebo N=2831 (100%)
Number (%) of subjects with at least 1 such adverse event		646 (22.9%)	449 (15.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	71 (2.5%)	59 (2.1%)
Investigations	臨床検査	154 (5.4%)	96 (3.4%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	304 (10.8%)	142 (5.0%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	286 (10.1%)	114 (4.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	84 (3.0%)	64 (2.3%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, PT = preferred Term, SAF = safety analysis set, SOC = system organ class
Source: PH-39746/Table 14.3.1/12

日本人集団

日本人集団では、治験薬と関連のある TEAE 全体の発現割合は、フィネレノン群が 31／208 例（14.9%）で、プラセボ群 14／205 例（6.8%）よりも高かった。いずれかの投与群で 2%以上に発現した治験薬と関連のある TEAE は高カリウム血症と血中カリウム増加のみであった（表 2.7.4.4-14、2.7.4.4.2.2.5.1）。発現割合の高かった治験薬と関連のある TEAE は日本人集団と全体集団で同様であった。

表 2.7.4.4-14 いずれかの投与群で 2%以上に発現した治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（日本人集団：SAF）

Primary SOC PT MedDRA version 23.0	器官別大分類 基本語	Finerenone N=208 (100%)	Placebo N=205 (100%)
Number (%) of subjects with at least 1 such adverse event		31 (14.9%)	14 (6.8%)
Investigations	臨床検査	13 (6.3%)	2 (1.0%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	10 (4.8%)	1 (0.5%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	12 (5.8%)	6 (2.9%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	12 (5.8%)	5 (2.4%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, PT = preferred Term, SAF = safety analysis set, SOC = system organ class
Source: PH-39746_J add1/Table 14.3.1/12, J format/Table 14.1.1.2/4

2.7.4.4.2.2.1.1.2 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）検査陽性及び COVID-19 に関連した有害事象

COVID-19 感染陽性が有害事象として、フィネレノン群ではスペインの 2 例及びイタリアの 1 例、プラセボ群ではイタリアの 2 例及び米国の 1 例で報告された（5.3.5.1.6 PH-39746/Listing 16.4.1.1/2）。COVID-19 に関連する有害事象の概要は 5.3.5.1.6 PH-39746/Table 10-8 を参照のこと。発現日が 2020 年でコロナウイルス感染症が認められたすべての被験者の情報は 5.3.5.1.6 PH-39746/Listing 16.4.1.1/3 を参照のこと。

2.7.4.4.2.2.1.2 Non-TEAE

治験薬投与終了後の有害事象

治験薬投与終了後の有害事象は、治験薬の最終投与（治験薬投与の中断若しくは中止又は完了）後 3 日以降に発現した事象と定義した。そのため、最長で治験薬の最終投与数年後に発現した事象もいくつか含まれる（5.3.5.1.6 PH-39746/Listing 16.2.5/2、16.2.7/1）。表 2.7.4.4-15 に、発現割合の高かった治験薬投与終了後の有害事象を PT 別に示す。フィネレノン群、プラセボ群共に約 30%の被験者に治験薬投与終了後の有害事象が認められた。最も発現割合が高かった治験薬投与終了後の有害事象はフィネレノン群、プラセボ群いずれも高カリウム血症で、フィネレノン群では 107／2,827 例（3.8%）、プラセボ群では 86／2,831 例（3.0%）に認められた。

表 2.7.4.4-15 治験薬投与終了後の有害事象発現例数及び発現割合（それぞれの投与群で発現割合が高かった 10 の PT）（SAF）

PT MedDRA Version 23.0	基本語	Finerenone N = 2827 (100%)	Placebo N = 2831 (100%)
Number (%) of subjects with at least 1 such AE		919 (32.5%)	851 (30.1%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	107 (3.8%)	86 (3.0%)
Anaemia	貧血	86 (3.0%)	79 (2.8%)
Hypertension	高血圧	83 (2.9%)	64 (2.3%)
Pneumonia	肺炎	79 (2.8%)	78 (2.8%)
Urinary tract infection	尿路感染	68 (2.4%)	62 (2.2%)
Acute kidney injury	急性腎障害	67 (2.4%)	61 (2.2%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	60 (2.1%)	44 (1.6%)
Diarrhoea	下痢	56 (2.0%)	50 (1.8%)
Constipation	便秘	55 (1.9%)	49 (1.7%)
Hypoglycaemia	低血糖	42 (1.5%)	61 (2.2%)

The most common events for either treatment arm are displayed, with the corresponding events in the other treatment arm.

The events are displayed with descending frequency in the finerenone group.

Post-treatment AEs are AEs that occurred more than 3 days after temporary (study drug interruption) or permanent stop of study drug.

AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, PT = preferred term, SAF = safety analysis set

Source: PH-39746/Table 14.3.1/8

日本人集団

日本人集団において発現割合の高かった治験薬投与終了後の有害事象を PT 別に表 2.7.4.4-16 に示す。日本人集団においてフィネレノン群、プラセボ群共に約 30%の被験者に治験薬投与終了後の有害事象が認められ、全体集団と同様であった。日本人集団で最も発現割合が高かった治験薬投与終了後の有害事象はフィネレノン群及びプラセボ群のいずれにおいても上咽頭炎でフィネレノン群では 17／208 例（8.2%）、プラセボ群では 14／205 例（6.8%）に認められた。全体集団で最も発現割合の高かった治験薬投与終了後の有害事象であった高カリウム血症は、日本人集団ではフィネレノン群 7 例（3.4%）、プラセボ群 6 例（2.9%）で発現割合は全体集団と同程度であった。

表 2.7.4.4-16 治験薬投与終了後の有害事象発現例数及び発現割合（それぞれの投与群で発現割合が高かった 10 の PT）（日本人集団：SAF）

PT MedDRA Version 23.0	基本語	Finerenone N = 208 (100%)	Placebo N = 205 (100%)
Number (%) of subjects with at least 1 such AE		76 (36.5%)	62 (30.2%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	17 (8.2%)	14 (6.8%)
Constipation	便秘	13 (6.3%)	7 (3.4%)
Diarrhoea	下痢	10 (4.8%)	8 (3.9%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	7 (3.4%)	6 (2.9%)
Nausea	悪心	7 (3.4%)	3 (1.5%)
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	7 (3.4%)	8 (3.9%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	6 (2.9%)	4 (2.0%)
Pyrexia	発熱	6 (2.9%)	1 (0.5%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	5 (2.4%)	1 (0.5%)
Dizziness	浮動性めまい	5 (2.4%)	1 (0.5%)
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	5 (2.4%)	1 (0.5%)
Hypertension	高血圧	5 (2.4%)	3 (1.5%)
Eczema	湿疹	3 (1.4%)	5 (2.4%)
Insomnia	不眠症	3 (1.4%)	7 (3.4%)
Pruritus	そう痒症	3 (1.4%)	5 (2.4%)
Hypoglycaemia	低血糖	2 (1.0%)	8 (3.9%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2 (1.0%)	5 (2.4%)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	0	5 (2.4%)

The most common events for either treatment arm are displayed, with the corresponding events in the other treatment arm.

The events are displayed with descending frequency in the finerenone group.

Post-treatment AEs are AEs that occurred more than 3 days after temporary (study drug interruption) or permanent stop of study drug.
AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, PT = preferred term, SAF = safety analysis set

Source: PH-39746_J add1/Table 14.3.1/8

2.7.4.4.2.2.1.3 期間別 TEAE

外国人集団における治験薬投与開始から 4 ヵ月ごとの TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.4-17 に示す。

TEAE の発現割合は両投与群共に治験薬投与開始から 4 ヵ月が最も高く、52 ヵ月後まで徐々に下がっていき、両投与群で同様の推移をたどった（フィネレノン群：21.0%～45.9%、プラセボ群：23.0%～46.8%）。52～56 ヵ月ではいずれの群（被験者数はそれぞれ 2 例及び 3 例）でも TEAE は認められなかった。

治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、両投与群共に治験薬投与開始から 4 ヵ月が最も高くフィネレノン群 11.6%、プラセボ群 6.9%であったが、その後経時的に減少する傾向が認められ、12～16 ヵ月ではそれぞれ 3.6%及び 2.9%、24～28 ヵ月では 1.6%及び 2.4%であった。

試験期間を通した集計において発現割合の高かった（いずれかの投与群で 2%以上）治験薬と関連のある TEAE（高カリウム血症）でも同様に経時的に発現が減少する傾向がフィネレノン群で認められ、治験薬投与開始から 4 ヵ月では高カリウム血症が 95 例（3.6%）であったが、12～16 ヵ月では 39 例（1.7%）、24～28 ヵ月では 16 例（1.0%）であった。プラセボ群では、治験

薬と関連のある高カリウム血症は 48 ヵ月まで 0%～1.1%に発現していた。いずれの群でも 48 ヵ月以降の発現はなかった（5.3.5.3.3 J format/Table 14.1.2.2/20）。

表 2.7.4.4-17 4 ヵ月ごとの TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（外国人集団：SAF）

	Finerenone N = 2619 (100%)			Placebo N = 2626 (100%)		
TIME WINDOW		Any AE	Any study drug-related AE		Any AE	Any study drug-related AE
	N	n (%)	n (%)	N	n (%)	n (%)
Up to Month 4	2619	1203 (45.9%)	305 (11.6%)	2626	1229 (46.8%)	180 (6.9%)
Month 4 - Month 8	2480	984 (39.7%)	137 (5.5%)	2501	1042 (41.7%)	81 (3.2%)
Month 8 - Month 12	2344	915 (39.0%)	106 (4.5%)	2416	961 (39.8%)	55 (2.3%)
Month 12 - Month 16	2241	852 (38.0%)	80 (3.6%)	2298	908 (39.5%)	67 (2.9%)
Month 16 - Month 20	2115	782 (37.0%)	72 (3.4%)	2185	799 (36.6%)	45 (2.1%)
Month 20 - Month 24	1926	702 (36.4%)	46 (2.4%)	1999	734 (36.7%)	37 (1.9%)
Month 24 - Month 28	1537	569 (37.0%)	25 (1.6%)	1572	578 (36.8%)	38 (2.4%)
Month 28 - Month 32	1226	412 (33.6%)	32 (2.6%)	1238	461 (37.2%)	24 (1.9%)
Month 32 - Month 36	935	303 (32.4%)	27 (2.9%)	947	344 (36.3%)	16 (1.7%)
Month 36 - Month 40	667	229 (34.3%)	14 (2.1%)	665	229 (34.4%)	5 (0.8%)
Month 40 - Month 44	447	147 (32.9%)	8 (1.8%)	448	166 (37.1%)	8 (1.8%)
Month 44 - Month 48	261	68 (26.1%)	1 (0.4%)	274	88 (32.1%)	2 (0.7%)
Month 48 - Month 52	81	17 (21.0%)	2 (2.5%)	87	20 (23.0%)	0

For FIDELIO-DKD all interruptions are excluded from the person-time at risk, i.e. for subjects with an interruption, events in the period from interruption start + 3 days until end of interruption will not be considered.
Pre-defined disease-related efficacy events are not documented as (S)AE in FIDELIO-DKD in non-Japanese subjects.
Time windows are based on time from first intake of study medication; 30 days considered as a month.
Per time window the number of subjects at risk for at least one day within the time window is given.
Per time window the number of subjects with an event in this window is considered.
Source: J format/Table 14.1.2.1/4

日本人集団

日本人集団における治験薬投与開始から 4 ヵ月ごとの TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.4-18 に示す。

TEAE の発現割合は治験薬の投与開始から 48 ヵ月後までほぼ一定であり、両投与群で同様であった（フィネレノン群：31.5%～51.4%、プラセボ群：33.3%～57.0%）。48～52 ヵ月ではいずれの群（被験者数はそれぞれ 9 例及び 8 例）でも TEAE は認められなかった。

治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、両投与群共に治験薬投与開始から 4 ヵ月が最も高くフィネレノン群 5.8%、プラセボ群 2.9%であったが、その後経時的に減少する傾向が認められ、12～16 ヵ月ではそれぞれ 1.6%及び 1.1%、24～28 ヵ月ではいずれも 0.7%であった。

試験期間を通した集計において発現割合の高かった（いずれかの投与群で 2%以上）治験薬と関連のある TEAE（高カリウム血症及び血中カリウム増加）でも同様に経時的に発現が減少する傾向がフィネレノン群で認められ、治験薬投与開始から 4 ヵ月では高カリウム血症が 3 例（1.4%）、血中カリウム増加が 3 例（1.4%）であったが、12～16 ヵ月ではそれぞれ 2 例（1.1%）及び 0 例、24～28 ヵ月ではそれぞれ 0 例及び 1 例（0.7%）であった。プラセボ群では、治験薬と関連のある高カリウム血症及び血中カリウム増加は、いずれも試験期間の前半（治験薬投与開始から 28 ヵ月）で散発的に 1～2 例に発現したが、28 ヵ月以降の発現はなかった（5.3.5.3.3 J format/Table 14.1.1.2/8）。

表 2.7.4.4-18 4ヵ月ごとの TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（日本人集団：SAF）

	Finerenone N = 208 (100%)			Placebo N = 205 (100%)		
TIME WINDOW		Any AE	Any study drug-related AE		Any AE	Any study drug-related AE
	N	n (%)	n (%)	N	n (%)	n (%)
Up to Month 4	208	102 (49.0%)	12 (5.8%)	205	103 (50.2%)	6 (2.9%)
Month 4 - Month 8	201	89 (44.3%)	7 (3.5%)	197	100 (50.8%)	3 (1.5%)
Month 8 - Month 12	197	100 (50.8%)	7 (3.6%)	187	91 (48.7%)	0
Month 12 - Month 16	190	67 (35.3%)	3 (1.6%)	179	102 (57.0%)	2 (1.1%)
Month 16 - Month 20	185	75 (40.5%)	6 (3.2%)	174	84 (48.3%)	1 (0.6%)
Month 20 - Month 24	170	82 (48.2%)	0	165	68 (41.2%)	1 (0.6%)
Month 24 - Month 28	144	74 (51.4%)	1 (0.7%)	143	65 (45.5%)	1 (0.7%)
Month 28 - Month 32	135	69 (51.1%)	0	133	65 (48.9%)	0
Month 32 - Month 36	121	52 (43.0%)	2 (1.7%)	119	62 (52.1%)	0
Month 36 - Month 40	105	51 (48.6%)	1 (1.0%)	106	42 (39.6%)	0
Month 40 - Month 44	87	30 (34.5%)	1 (1.1%)	84	36 (42.9%)	1 (1.2%)
Month 44 - Month 48	54	17 (31.5%)	0	57	19 (33.3%)	0
Month 48 - Month 52	9	0	0	8	0	0

For FIDELIO-DKD all interruptions are excluded from the person-time at risk, i.e. for subjects with an interruption, events in the period from interruption start + 3 days until end of interruption will not be considered.

Pre-defined disease-related efficacy events are documented as (S)AE in FIDELIO-DKD in Japanese subjects and are included in this table.

Time windows are based on time from first intake of study medication; 30 days considered as a month.

Per time window the number of subjects at risk for at least one day within the time window is given.

Per time window the number of subjects with an event in this window is considered.

Source: J format /Table 14.1.1.1/6

2.7.4.4.2.2.2 死亡

死亡はその原因により有効性の評価項目又は有害事象のいずれかとして報告された。すべての原因による死亡の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.4-19 に示す。全体として、治験薬投与下のすべての死亡（有害事象又は有効性の評価イベント）はフィネレノン群では 89／2,827 例（3.1%）であり、プラセボ群 135／2,831 例（4.8%）と比較して少なかった。

表 2.7.4.4-19 すべての死亡の発現例数及び発現割合（SAF）

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

Subjects can be counted in more than 1 category (some subjects have both fatal AE and OE with one event being treatment-emergent and the other post-treatment)

Post-treatment AEs are AEs that occurred more than 3 days after temporary (study drug interruption) or permanent stop of study drug.

AE = adverse event, N = number of subjects, OE = outcome event, SAF = safety analysis set

Source: PH-39746/Table 14.3.1/27, 14.3.1/28, 14.3.1.2/1～3

無作為割付け後から試験終了時来院までに認められた死亡例はすべて、本試験の CEC によって評価された。有効性の副次評価項目である、すべての原因による死亡（無作為割付け日から試験終了時来院までに発生した事象）として CEC で判定された死亡の FAS における解析結果は 2.7.3.2.2.7.3.2 を参照のこと。

表 2.7.4.4-20 に示すとおり、SAF における CEC による死亡原因の判定結果は FAS の結果（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.2.2.2/1）と類似していた。SAF において、CEC で判定された死亡は主に心臓突然死（フィネレノン群 35／2,827 例、プラセボ群42／2,831例）、心不全による死亡（5 例、13 例）及び原因不明の死亡（54 例、67 例）がフィネレノン群では少なく、結果としてプラセボ群と比較してフィネレノン群では心血管死が少なかった。

表 2.7.4.4-20 CEC による死亡原因の判定結果（SAF）

Adjudicated events	Finerenone N=2827 (100%)	Placebo N=2831 (100%)
Number of subjects with event	217 (7.7%)	243 (8.6%)
Cardiovascular death	126 (4.5%)	149 (5.3%)
Cardiovascular death - acute myocardial infarction	11 (0.4%)	11 (0.4%)
Cardiovascular death - sudden cardiac death	35 (1.2%)	42 (1.5%)
Cardiovascular death - death due to heart failure	5 (0.2%)	13 (0.5%)
Cardiovascular death - death due to cardiovascular procedures	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Cardiovascular death - death due to other cardiovascular causes	7 (0.2%)	1 (<0.1%)
Cardiovascular death - undetermined cause of death	54 (1.9%)	67 (2.4%)
Cardiovascular death - fatal stroke	13 (0.5%)	14 (0.5%)
Cardiovascular death - fatal stroke - ischemic	9 (0.3%)	8 (0.3%)
Cardiovascular death - fatal stroke - hemorrhagic	3 (0.1%)	6 (0.2%)
Cardiovascular death - fatal stroke - undetermined	1 (<0.1%)	0
Renal death	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Fatal non-cardiovascular/non-renal	89 (3.1%)	92 (3.2%)
Fatal non-cardiovascular/non-renal: infection	37 (1.3%)	35 (1.2%)
Fatal non-cardiovascular/non-renal: malignancy	31 (1.1%)	31 (1.1%)
Fatal non-cardiovascular/non-renal: other	21 (0.7%)	26 (0.9%)

Events were adjudicated by an independent adjudication committee and considered from randomization up until the End of Study visit.
N = number of subjects, SAF = safety analysis set
Source: PH-39746/Table 14.3.1.2/4

また、SAF においていずれかの投与群で 0.2%以上に発現した死亡に至った治験薬投与下で発現した事象（有害事象又は有効性の評価イベント）を表 2.7.4.4-21 に示す。

SAF において、フィネレノン群では 89／2,827 例（3.1%）、プラセボ群では 135／2,831 例（4.8%）が治験薬投与下で発現した事象（有害事象又は有効性の評価イベント）で死亡した。最も発現割合の高かった死亡に至った治験薬投与下で発現した事象（有害事象又は有効性の評価イベント）（PT）は、フィネレノン群、プラセボ群共にほかに分類されない死亡で、フィネレノン群では 12 例（0.4%）、プラセボ群では 17 例（0.6%）であった。SOC 別では両投与群共に「心臓障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」が最も高かった。他のすべての死亡に至った治験薬投与下で発現した事象（有害事象又は有効性の評価イベント）は各投与群で 1～3 例に認められたのみであった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.1.2/2）。

表 2.7.4.4-21 いずれかの投与群で 0.2%以上に発現した死亡に至った治験薬投与下で発現した事象（有害事象又は有効性の評価イベント）の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC PT MedDRA version 23.0	器官別大分類 基本語	Finerenone N = 2827 (100%)	Placebo N = 2831 (100%)
Number (%) of subjects with at least 1 such event		89 (3.1%)	135 (4.8%)
Cardiac disorders	心臓障害	32 (1.1%)	42 (1.5%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	6 (0.2%)	5 (0.2%)
Cardiac arrest	心停止	5 (0.2%)	7 (0.2%)
Cardiac failure	心不全	2 (<0.1%)	6 (0.2%)
Cardiovascular disorder	心血管障害	3 (0.1%)	5 (0.2%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	3 (0.1%)	6 (0.2%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	18 (0.6%)	26 (0.9%)
Death	死亡	12 (0.4%)	17 (0.6%)
Sudden death	突然死	2 (<0.1%)	5 (0.2%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	9 (0.3%)	13 (0.5%)
Pneumonia	肺炎	1 (<0.1%)	5 (0.2%)
Nervous system disorders	神経系障害	10 (0.4%)	16 (0.6%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	5 (0.2%)	7 (0.2%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, PT =preferred term, SAF = safety analysis set, SOC = system organ class
Source: PH-39746/Table 14.3.1.2/2

治験薬投与終了後（治験薬投与の中断若しくは中止又は完了後 4 日以降）の死亡に至った事象（有害事象又は有効性の評価イベント）は、フィネレノン群 132／2,827 例（4.7%）、プラセボ群 114／2,831 例（4.0%）に認められた。最も発現割合の高かった治験薬投与終了後の死亡に至った事象（有害事象又は有効性の評価イベント）はほかに分類されない死亡でフィネレノン群では 25 例（0.9%）、プラセボ群では 23 例（0.8%）に、次いで肺炎が 9 例（0.3%）及び 6 例（0.2%）に認められた（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.1.2/3）。部分集団ごとの SOC 及び PT 別治験薬投与終了後の死亡に至った事象（有害事象又は有効性の評価イベント）は、5.3.5.1.6 PH-41745/Table 1.3.5/73～81（事後解析）を参照のこと。

組入れられたすべての被験者における死亡一覧は 5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.2/1 を参照のこと。

日本人集団

日本人集団におけるすべての原因による死亡の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.4-22 に示す。治験薬投与下のすべての死亡（有害事象又は有効性の評価イベント）はフィネレノン群では 3／208例（1.4%）でプラセボ群 13／205 例（6.3%）に比べて少なかった。治験薬投与終了後の死亡（有害事象又は有効性の評価イベント）は、フィネレノン群が 2 例（1.0%）でプラセボ群 3 例（1.5%）と発現割合は同様であった。

表 2.7.4.4-22 すべての死亡の発現例数及び発現割合（日本人集団：SAF）

Overview of deaths	Finerenone N=208 (100%)	Placebo N=205 (100%)
Fatal AEs and OEs	5 (2.4%)	16 (7.8%)
Fatal treatment-emergent AEs and OEs	3 (1.4%)	13 (6.3%)
Fatal treatment-emergent AEs	1 (0.5%)	9 (4.4%)
Post-treatment fatal AEs and OEs	2 (1.0%)	3 (1.5%)
Post-treatment fatal AEs	2 (1.0%)	2 (1.0%)

Subjects can be counted in more than 1 category (some subjects have both fatal AE and OE with one event being treatment-emergent and the other post-treatment)
Post-treatment AEs are AEs that occurred more than 3 days after temporary (study drug interruption) or permanent stop of study drug.
AE = adverse event, N = number of subjects, OE = outcome event, SAF = safety analysis set
Source: PH-39746_J add1/Table 14.3.1/27, 14.3.1/28, 14.3.1.2/1～3

日本人集団における有効性の副次評価項目である、すべての原因による死亡（無作為割付け日から試験終了時来院までに発生した事象）として CEC で判定された死亡の FAS における解析結果は 2.7.3.2.2.7.3.2 を参照のこと。

日本人集団の SAF における CEC による死亡原因の判定結果を表 2.7.4.4-23 に示す。日本人集団でも SAF における CEC による死亡原因の判定結果は FAS の結果（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.2.2.2/1）と類似していた。CEC で判定された心血管死はフィネレノン群 3／208 例（1.4%）、プラセボ群 4／205 例（2.0%）で、その内訳は心臓突然死がフィネレノン群 1 例（0.5%）、プラセボ群 1 例（0.5%）、その他の心血管に関連した心血管死がフィネレノン群 2 例（1.0%）、原因不明の心血管死がプラセボ群 3 例（1.5%）であった。

表 2.7.4.4-23 CEC による死亡原因の判定結果（日本人集団：SAF）

Adjudicated events	Finerenone N=208 (100%)	Placebo N= 205 (100%)
Number of subjects with event	5 (2.4%)	16 (7.8%)
Cardiovascular death	3 (1.4%)	4 (2.0%)
Cardiovascular death - acute myocardial infarction	0	0
Cardiovascular death - sudden cardiac death	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Cardiovascular death - death due to heart failure	0	0
Cardiovascular death - death due to cardiovascular procedures	0	0
Cardiovascular death - death due to other cardiovascular causes	2 (1.0%)	0
Cardiovascular death - undetermined cause of death	0	3 (1.5%)
Cardiovascular death - fatal stroke	0	0
Cardiovascular death - fatal stroke - ischemic	0	0
Cardiovascular death - fatal stroke - hemorrhagic	0	0
Cardiovascular death - fatal stroke - undetermined	0	0
Renal death	0	0
Fatal non-cardiovascular/non-renal	2 (1.0%)	12 (5.9%)
Fatal non-cardiovascular/non-renal: infection	0	2 (1.0%)
Fatal non-cardiovascular/non-renal: malignancy	1 (0.5%)	7 (3.4%)
Fatal non-cardiovascular/non-renal: other	1 (0.5%)	3 (1.5%)

Events were adjudicated by an independent adjudication committee and considered from randomization up until the End of Study visit.
N = number of subjects, SAF = safety analysis set
Source: PH-39746_J add1/Table 14.3.1.2/4

また、日本人集団の SAF における死亡に至った治験薬投与下で発現した事象（有害事象又は有効性の評価イベント）を発現割合の高かった三つの SOC について表 2.7.4.4-24 に示す。

SAF において治験薬投与中にフィネレノン群では 3 例、プラセボ群では 13 例の死亡が認められた。死亡に至った治験薬投与下で発現した事象（有害事象又は有効性の評価イベント）（PT）は両投与群共にすべて 1 例にのみ発現し、フィネレノン群では心筋虚血、肺の悪性新生物、肺塞栓症がそれぞれ 1 例であった。最も発現割合の高かった SOC は「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」であり、フィネレノン群 1 例、プラセボ群 5 例に認められた。

表 2.7.4.4-24 死亡に至った治験薬投与下で発現した事象（有害事象又は有効性の評価イベント）の発現例数及び発現割合（発現割合の高かった三つの SOC）（日本人集団：SAF）

Primary SOC PT MedDRA version 23.0	器官別大分類 基本語	Finerenone N = 208 (100%)	Placebo N = 205 (100%)
Number (%) of subjects with at least 1 such event		3 (1.4%)	13 (6.3%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.5%)	5 (2.4%)
Gastric cancer	胃癌	0	1 (0.5%)
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	0	1 (0.5%)
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Pancreatic carcinoma metastatic	遠隔転移を伴う膵癌	0	1 (0.5%)
Small cell lung cancer	小細胞肺癌	0	1 (0.5%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Cardiac failure acute	急性心不全	0	1 (0.5%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	1 (0.5%)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (0.5%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	1 (0.5%)
Pulmonary artery thrombosis	肺動脈血栓症	0	1 (0.5%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.5%)	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, PT =preferred term, SAF = safety analysis set, SOC = system organ class
Source: PH-39746_J add1/Table 14.3.1.2/2

日本人集団における死亡に至った有害事象又は有効性の評価イベント（治験薬投与下で発現した事象及び治験薬の投与終了後の事象を含む）の報告された用語別要約は 5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Section 14.3.1.2 を参照のこと。

2.7.4.4.2.2.3 その他の重篤な有害事象

SAF において重篤な TEAE は、フィネレノン群で 902／2,827 例（31.9%）、プラセボ群で 971／2,831例（34.3%）に認められ、プラセボ群と比較してフィネレノン群で少なかった。

表 2.7.4.4-25 に、発現割合の高かった重篤な TEAE を示す。最も発現割合の高かった重篤な TEAE はいずれの投与群も肺炎で、フィネレノン群では 70／2,827 例（2.5%）、プラセボ群では 103／2,831 例（3.6%）に認められ、次いで急性腎障害がフィネレノン群では 56 例（2.0%）、プラセボ群 51 例（1.8%）に認められた。更に、重篤な TEAE として高カリウム血症がフィネレ

ノン群では 42 例（1.5%）、プラセボ群では 12 例（0.4%）に認められた。重篤な TEAE として低血糖はフィネレノン群では 21 例（0.7%）、プラセボ群 31 例（1.1%）に認められた。

表 2.7.4.4-25 フィネレノン群で 0.5%以上に認められた重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

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

The events are displayed with descending frequency in the finerenone group.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-39746/Table 14.3.1/9

表 2.7.4.4-26 に、発現割合の高かった治験薬と関連のある重篤な TEAE を示す。治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は低く、フィネレノン群では 48／2,827 例（1.7%）、プラセボ群 34／2,831 例（1.2%）であった。最も発現割合が高かった治験薬と関連のある重篤な TEAE は高カリウム血症で、フィネレノン群では 24 例（0.8%）、プラセボ群では 5 例（0.2%）に認められ、次いで急性腎障害がフィネレノン群 9 例（0.3%）、プラセボ群 6 例（0.2%）に認められた。

表 2.7.4.4-26 治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（それぞれの投与群で発現割合が高かった 5 つの PT とその SOC）（SAF）

SOC PT MedDRA Version 23.0	器官別大分類 基本語	Finerenone N = 2827 (100%)	Placebo N = 2831 (100%)
Number (%) of subjects with at least 1 such adverse event		48 (1.7%)	34 (1.2%)
Investigations	臨床検査	2 (<0.1%)	5 (0.2%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	2 (<0.1%)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	3 (0.1%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	27 (1.0%)	6 (0.2%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	24 (0.8%)	5 (0.2%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	4 (0.1%)
Dizziness	浮動性めまい	0	2 (<0.1%)
Syncope	失神	0	2 (<0.1%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	13 (0.5%)	13 (0.5%)
Acute kidney injury	急性腎障害	9 (0.3%)	6 (0.2%)
Renal failure	腎不全	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Tubulointerstitial nephritis	尿細管間質性腎炎	0	2 (<0.1%)
Vascular disorders	血管障害	3 (0.1%)	2 (<0.1%)
Hypotension	低血圧	3 (0.1%)	2 (<0.1%)

The most common events for either treatment arm are displayed, with the corresponding events in the other treatment arm.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-39746/Table 14.3.1/14

重症度が高度の重篤な TEAE はフィネレノン群 387／2,827 例（13.7%）、プラセボ群 448／2,831例（15.8%）に認められた。いずれかの投与群で 0.5%以上に認められた重症度が高度の重篤な TEAE は以下のとおりであった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.1/19）。

- 肺炎：フィネレノン群 30 例（1.1%）、プラセボ群 45 例（1.6%）
- 急性腎障害：フィネレノン群 23 例（0.8%）、プラセボ群 30 例（1.1%）
- 低血糖：フィネレノン群 8 例（0.3%）、プラセボ群 19 例（0.7%）
- 高カリウム血症：フィネレノン群 20 例（0.7%）、プラセボ群 5 例（0.2%）
- 敗血症：フィネレノン群 9 例（0.3%）、プラセボ群 14 例（0.5%）
- 蜂巣炎：フィネレノン群 9 例（0.3%）、プラセボ群 13 例（0.5%）
- 高血圧：フィネレノン群 2 例（0.1%未満）、プラセボ群 15 例（0.5%）

重篤な TEAE が認められた被験者の大部分は重篤な TEAE の転帰は回復であり、フィネレノン群では 630／2,827 例（22.3%）、プラセボ群では 639／2,831 例（22.6%）が当該被験者に発現したすべての重篤な TEAE の転帰が回復した。重篤な TEAE が認められた被験者のうち転帰が未回復であったのは、フィネレノン群では 60 例（2.1%）、プラセボ群では 79 例（2.8%）であった。死亡に至った重篤な TEAE は 31 例（1.1%）、プラセボ群では 51 例（1.8%）に認められた。死

亡に至った重篤な TEAE については、表 2.7.4.4-19 及び 5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.1/22 を参照のこと。

部分集団ごとの SOC 及び PT 別重篤な TEAE の発現例数は 5.3.5.1.6 PH-41745/Table 1.3.5/37～45 を参照のこと。部分集団ごとの SOC 及び PT 別治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現例数は 5.3.5.1.6 PH-41745/Table 1.3.5/55～63（事後解析）を参照のこと。

重篤な有害事象が認められた被験者の一覧は 5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.2/2 を参照のこと。

日本人集団

日本人集団の SAF において、重篤な TEAE は、フィネレノン群で 47／208 例（22.6%）、プラセボ群で 64／205 例（31.2%）に認められ、プラセボ群と比較してフィネレノン群で少なかった。

日本人集団において発現割合の高かった重篤な TEAE を表 2.7.4.4-27 に示す。日本人集団で最も発現割合の高かった重篤な TEAE は、いずれの投与群も白内障で、フィネレノン群では 6／208例（2.9%）、プラセボ群では 7／205 例（3.4%）に認められた。重篤な TEAE として高カリウム血症がフィネレノン群で 1 例（0.5%）に認められた（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.1/9）。全体集団で最も発現割合の高かった重篤な TEAE の肺炎は、日本人集団ではフィネレノン群 1 例（0.5%）、プラセボ群 5 例（2.4%）であった。日本人集団の被験者数が少ないため全体集団との比較の解釈には注意を要するが、全体集団よりも発現割合が高かった重篤な TEAE は、いずれも投与群間で発現例数に差はなかった。

表 2.7.4.4-27 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（それぞれの投与群で発現割合が高かった 5 つの PT とその SOC）（日本人集団：SAF）

SOC PT MedDRA Version 23.0	器官別大分類 基本語	Finerenone N = 208 (100%)	Placebo N = 205 (100%)
Number (%) of subjects with at least 1 such adverse event		47 (22.6%)	64 (31.2%)
Eye disorders	眼障害	8 (3.8%)	10 (4.9%)
Cataract	白内障	6 (2.9%)	7 (3.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	9 (4.3%)	13 (6.3%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	4 (1.9%)	6 (2.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	11 (5.3%)	13 (6.3%)
Pneumonia	肺炎	1 (0.5%)	5 (2.4%)
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	2 (1.0%)	0
Sepsis	敗血症	0	3 (1.5%)
Urinary tract infection	尿路感染	2 (1.0%)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	4 (1.9%)	3 (1.5%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	2 (1.0%)	1 (0.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (1.4%)	5 (2.4%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	3 (1.5%)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	2 (1.0%)	1 (0.5%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	13 (6.3%)	13 (6.3%)
Colon cancer	結腸癌	2 (1.0%)	2 (1.0%)
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	3 (1.4%)	1 (0.5%)
Metastases to liver	肝転移	0	3 (1.5%)
Metastases to lymph nodes	リンパ節転移	0	3 (1.5%)

The most common events for either treatment arm are displayed, with the corresponding events in the other treatment arm.
The events are displayed with descending frequency in the finerenone group.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: PH-39746_J add1/Table 14.3.1/9

日本人集団における治験薬と関連のある重篤な TEAE を表 2.7.4.4-28 に示す。治験薬と関連のある重篤な TEAE は、フィネレノン群で認められた急性膵炎及び高カリウム血症がそれぞれ 1 例（0.5%）のみであった。プラセボ群では治験薬と関連のある重篤な TEAE は認められなかった。全体集団、日本人集団共に治験薬と関連のある重篤な TEAE は少なく、比較は困難であった。

表 2.7.4.4-28 治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（日本人集団：SAF）

SOC PT MedDRA Version 23.0	器官別大分類 基本語	Finerenone N = 208 (100%)	Placebo N = 205 (100%)
Number (%) of subjects with at least 1 such adverse event		2 (1.0%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.5%)	0
Pancreatitis acute	急性膵炎	1 (0.5%)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (0.5%)	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (0.5%)	0

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-39746_J add1/Table 14.3.1/14

日本人集団では、重症度が高度の重篤な TEAE はフィネレノン群 14／208 例（6.7%）、プラセボ群 20／205 例（9.8%）に認められた。日本人集団ではフィネレノン群及びプラセボ群のいずれかにおいても認められた重症度が高度の重篤な TEAE はなく、いずれか一方の投与群で 1～3 例に認められたのみであった。2 例以上に認められた重症度が高度の重篤な TEAE は、プラセボ群で認められた肺炎が 3 例（1.5%）並びに大腸ポリープ及び敗血症がそれぞれ 2 例（1.0%）であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.1/19）。日本人集団の被験者数が少ないため全体集団との比較の解釈には注意を要するが、重症度が高度の重篤な TEAE の発現割合は全体集団と比較して日本人集団では低かった。

転帰が回復であった重篤な TEAE は、フィネレノン群で 20／208 例（9.6%）、プラセボ群で 24／205 例（11.7%）で、軽快がフィネレノン群 21 例（10.1%）、プラセボ群が 26 例（12.7%）であり、大部分の重篤な TEAE が回復又は軽快した。重篤な TEAE が認められた被験者のうち転帰が未回復であったのは、フィネレノン群では 5 例（2.4%）、プラセボ群では 5 例（2.4%）であった。死亡に至った重篤な TEAE はフィネレノン群 1 例（0.5%）で、プラセボ群では 9 例（4.4%）であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.1/22）。重篤な TEAE の転帰は日本人集団と全体集団で同様であった。

日本人集団における重篤な有害事象が認められた被験者の一覧は表 2.7.4.7-19 を参照のこと。

2.7.4.4.2.2.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.4.2.2.4.1 投与中止に至った TEAE 及び投与中止に至った重篤な TEAE

表 2.7.4.4-29 に、発現割合の高かった投与中止に至った TEAE を示す。治験薬の投与中止に至った TEAE は、フィネレノン群が 207／2,827 例（7.3%）で、プラセボ群 168／2,831 例（5.9%）よりも多かった。この差は、高カリウム血症に関連する事象（高カリウム血症及び血中カリウム増加）のために治験薬の投与を中止した被験者がフィネレノン群で多かったことによるものであった。高カリウム血症に関連する事象の詳細な解析は 2.7.4.4.2.2.5.1 を参照のこと。腎機能悪化に関連する事象の詳細な解析は 2.7.4.4.2.2.5.2 を参照のこと。

最も発現割合の高かった投与中止に至った TEAE は両投与群共に高カリウム血症で、フィネレノン群では 51／2,827 例（1.8%）、プラセボ群では 19／2,831 例（0.7%）に認められた。

表 2.7.4.4-29 いずれかの投与群で 0.2%以上に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

SOC PT MedDRA Version 23.0	器官別大分類 基本語	Finerenone N = 2827 (100%)	Placebo N = 2831 (100%)
Number (%) of subjects with at least 1 such adverse event		207 (7.3%)	168 (5.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	14 (0.5%)	16 (0.6%)
Diarrhoea	下痢	4 (0.1%)	9 (0.3%)
Investigations	臨床検査	26 (0.9%)	20 (0.7%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	13 (0.5%)	6 (0.2%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	7 (0.2%)	8 (0.3%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	5 (0.2%)	5 (0.2%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	52 (1.8%)	22 (0.8%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	51 (1.8%)	19 (0.7%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	27 (1.0%)	34 (1.2%)
Renal impairment	腎機能障害	8 (0.3%)	8 (0.3%)
Acute kidney injury	急性腎障害	5 (0.2%)	7 (0.2%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	2 (<0.1%)	8 (0.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	12 (0.4%)	7 (0.2%)
Pruritus	そう痒症	5 (0.2%)	1 (<0.1%)

The most common events for either treatment arm, with the corresponding events in the other treatment arm are displayed.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: PH-39746/Table 14.3.1/16

5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.1/17 に、発現割合が高かった投与中止に至った重篤な TEAE を示す。フィネレノン群で最も発現割合の高かった投与中止に至った重篤な TEAE は、高カリウム血症及び肺の悪性新生物でそれぞれ 4／2,827 例（0.1%）に認められ、次いで急性腎障害及び腎不全がそれぞれ 3 例（0.1%）に認められた。

プラセボ群で最も発現割合の高かった投与中止に至った重篤な TEAE は、慢性腎臓病で 6／2,831例（0.2%）、次いで急性腎障害が 5 例（0.2%）、肺炎が 3 例（0.1%）に認められた。

他の治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE はいずれの投与群も 0.1%未満に認められたのみであった。

部分集団ごとの SOC 及び PT 別治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数は 5.3.5.1.6 PH-41745/Table 1.3.5/64～72（事後解析）を参照のこと。

日本人集団

日本人集団においていずれかの投与群で 2 例以上に発現した投与中止に至った TEAE を表 2.7.4.4-30 に示す。治験薬の投与中止に至った TEAE は、フィネレノン群では 17／208 例（8.2%）で、プラセボ群では 19／205 例（9.3%）に認められ、プラセボ群で多かった。SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」がフィネレノン群では 5 例（2.4%）であり、プラセボ群では 9 例（4.4%）に認められた。日本人集団では、治験薬の投与中止に至った TEAE はほとんど 1 例にのみ認められたものであった。高カリウム血症及び血中カリウム増加による治験薬の投与中止がフィネレノン群でそれぞれ 2 例（1.0%）に認められたが、プラセボ群ではいずれも認められなかった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.1/16）。日本人集団の被験者数が少ないため全体集団との比較の解釈には注意を要するが、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は全体集団と日本人集団でほぼ同様であった。

表 2.7.4.4-30 治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数及び発現割合（いずれかの投与群で 2 例以上発現）（日本人集団：SAF）

SOC PT MedDRA Version 23.0	器官別大分類 基本語	Finerenone N = 208 (100%)	Placebo N = 205 (100%)
Number (%) of subjects with at least 1 such adverse event		17 (8.2%)	19 (9.3%)
Investigations	臨床検査	2 (1.0%)	1 (0.5%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	2 (1.0%)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (1.0%)	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (1.0%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (2.4%)	9 (4.4%)
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	2 (1.0%)	1 (0.5%)
Metastases to lymph nodes	リンパ節転移	0	2 (1.0%)
Small cell lung cancer	小細胞肺癌	0	2 (1.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (1.0%)	3 (1.5%)
Renal impairment	腎機能障害	2 (1.0%)	2 (1.0%)

The most common events for either treatment arm, with the corresponding events in the other treatment arm are displayed.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: PH-39746_J add1/Table 14.3.1/16

日本人集団における投与中止に至った重篤な TEAE を表 2.7.4.4-31 に示す。最も発現割合の高かった投与中止に至った重篤な TEAE は、フィネレノン群では肺の悪性新生物で 2／208 例（1.0%）に認められ、プラセボ群ではリンパ節転移及び小細胞肺癌でそれぞれ 2／205 例（1.0%）に認められた。他の投与中止に至った重篤な TEAE はいずれの投与群も 1 例（0.5%）に認められたのみであった。投与中止に至った重篤な TEAE は全体集団、日本人集団共に発現した被験者が少なく比較は困難であった。

表 2.7.4.4-31 治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（日本人集団：SAF）

SOC PT MedDRA Version 23.0	器官別大分類 基本語	Finerenone N = 208 (100%)	Placebo N = 205 (100%)
Number (%) of subjects with at least 1 such adverse event		7 (3.4%)	11 (5.4%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Bradycardia	徐脈	0	1 (0.5%)
Cardiac failure	心不全	0	1 (0.5%)
Stress cardiomyopathy	ストレス心筋症	1 (0.5%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.5%)	0
Pancreatitis acute	急性膵炎	1 (0.5%)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (0.5%)
Pneumonia	肺炎	0	1 (0.5%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (2.4%)	8 (3.9%)
Adenocarcinoma gastric	胃腺癌	0	1 (0.5%)
Bladder cancer	膀胱癌	0	1 (0.5%)
Cholangiocarcinoma	胆管細胞癌	1 (0.5%)	0
Colon cancer	結腸癌	1 (0.5%)	0
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	0	1 (0.5%)
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	2 (1.0%)	1 (0.5%)
Malignant neoplasm of unknown primary site	原発巣不明の悪性新生物	0	1 (0.5%)
Metastases to liver	肝転移	0	1 (0.5%)
Metastases to lung	肺転移	1 (0.5%)	0
Metastases to lymph nodes	リンパ節転移	0	2 (1.0%)
Metastases to spleen	脾臓転移	0	1 (0.5%)
Pancreatic carcinoma metastatic	遠隔転移を伴う膵癌	0	1 (0.5%)
Small cell lung cancer	小細胞肺癌	0	2 (1.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.5%)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	1 (0.5%)

The most common events for either treatment arm, with the corresponding events in the other treatment arm are displayed.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: PH-39746_J add1/Table 14.3.1/17

2.7.4.4.2.2.5 高カリウム血症及び腎機能悪化に関連する事象

2.7.4.4.2.2.5.1 高カリウム血症

高カリウム血症は CKD の進行した患者で CKD に対する標準的治療や MR 拮抗薬の作用機序に関連して比較的よく認められる事象であることから、本試験では規定来院時及び規定外来院時のすべてにおいて、血清カリウム値を中央検査機関での測定結果及び治験実施医療機関の検査室の測定結果いずれも注意深く観察した。治験実施計画書の規定に従い、治験責任（分担）医師は、腎機能及び血清カリウム値に基づいて治験薬の投与量を増減した（詳細は 5.3.5.1.6

PH-39746/Section 7.3.4 を参照のこと）。臨床検査での血清カリウム値の上昇を有害事象として報告するかどうかは治験責任（分担）医師の判断によった。

次の項では、MedDRA PT の血中カリウム増加と高カリウム血症の事象をまとめて「高カリウム血症」として記述した。

2.7.4.4.2.2.5.1.1 「高カリウム血症」が発現した被験者の人口統計学的特性(事後解析)

試験期間中のすべての時点で有害事象として「高カリウム血症」が認められた被験者及び認められなかった被験者それぞれで人口統計学的特性、併用薬及び曝露量について要約した。すべての有意事象における「高カリウム血症」、治験薬の投与中止に至った「高カリウム血症」、入院に至った「高カリウム血症」、試験中のいずれかの時点で 1 回以上血清カリウム値が 5.5mmol/L 超であった被験者、血清カリウム値が 6.0mmol/L 超であった被験者について、それぞれ部分集団解析を実施した。以下の記述ではすべての有害事象での「高カリウム血症」の有無別の結果を示す。

人口統計学的特性（事後解析）

人口統計学的特性について、試験期間中に「高カリウム血症」が発現しなかった部分集団と比較して「高カリウム血症」が発現した部分集団では以下のことが示唆された（表 2.7.4.7-12 及び表 2.7.4.7-13）。

- eGFR の平均値が低かった。
- 血清カリウム値の平均値が高かった。
- UACR の中央値が高かった。
- アジア人の割合が高かった。
- 喫煙者の割合が高かった。
- 2 型糖尿病の罹病期間が長いが、糖化ヘモグロビン（HbA_{1c}）は同程度であった。

「高カリウム血症」のため治験薬の投与中止の有無別、「高カリウム血症」のための入院の有無別、試験期間中の血清カリウム値 5.5mmol/L 超の有無別、血清カリウム値 6.0mmol/L 超の有無別での人口統計学的特性は全般的にすべての有意事象での「高カリウム血症」発現の有無別の結果と一貫していた。いくつかの部分集団では被験者数が非常に少なく、結果の解釈には注意が必要である（5.3.5.1.6 PH-41745/Table 1.1.1/4～7、事後解析）。

併用薬（事後解析）

「高カリウム血症」の発現の有無別の注目すべき併用薬（糖尿病治療薬又は糖尿病治療薬以外）をベースライン時に使用していた被験者数の要約は 5.3.5.1.6 PH-41745/Table 1.1.1/24 及び 1.1.1/31（事後解析）を参照のこと。

「高カリウム血症」のため治験薬の投与中止の有無別、「高カリウム血症」のための入院の有無別、試験期間中の血清カリウム値 5.5mmol/L 超の有無別、血清カリウム値 6.0mmol/L 超の有無別でのベースライン時に使用していた注目すべき併用薬（糖尿病治療薬又は糖尿病治療薬以外）については 5.3.5.1.6 PH-41745/Table 1.1.1/25～28 及び 1.1.1/32～35（事後解析）を参照のこと。

ベースライン時に使用していた注目すべき併用薬の大部分は、「高カリウム血症」が発現した部分集団と発現しなかった部分集団で同様であり、フィネレノン群とプラセボ群の間でも相違は認められなかった。フィネレノン群において、ベースライン時にスタチン系薬剤、カルシウム拮抗薬、アセチルサリチル酸を使用していた被験者の割合が、「高カリウム血症」が発現した部分集団で発現しなかった部分集団と比較して高かったが、この相違は血清カリウム値 5.5mmol/L 超、6.0mmol/L 超の被験者では認められなかった。

曝露量（事後解析）

「高カリウム血症」発現の有無別の曝露量の要約を表 2.7.4.4-32 に示す。

全般的に、両投与群共に総曝露量及び平均 1 日用量は試験期間中に「高カリウム血症」が発現した部分集団で低かった。治験実施計画書では、治験薬の中断後血清カリウム値が上昇した場合、低用量で再開することと規定していたことから、これは予測され得るものである。入院に至った「高カリウム血症」又は治験薬の投与中止に至った「高カリウム血症」などの他の有害事象区分における結果も、同様であった（5.3.5.1.6 PH-41745/Table 1.1.1/39～42、1.1.1/46～49）。

表 2.7.4.4-32 すべての有害事象での「高カリウム血症」発現の有無別曝露量(SAF)

	Hyperkalemia event: NO		Hyperkalemia event: YES	
	Finerenone N= 2259	Placebo N= 2514	Finerenone N= 568	Placebo N= 317
Extent of exposure (overall, mg)				
n	2258 [a]	2514	568	317
Mean (SD)	13652.095 (7477.411)	14506.806 (7509.021)	10086.585 (7010.818)	11104.921 (6944.160)
Median	12920.000	14090.000	9290.000	10520.000
Min, Max	10.00, 31090.00	20.00, 30930.00	70.00, 29440.00	140.00, 29420.00
Mean daily dose (mg)				
n	2258	2514	568	317
Mean (SD)	15.760 (4.278)	16.765 (3.896)	12.667 (4.376)	14.223 (4.218)
Median	17.911	18.858	11.141	14.621
Min, Max	1.17, 21.34	2.75, 30.39	1.46, 20.00	3.13, 20.35

a For 1 subject in the SAF only the start date of the first intake is available; thus, exposure could not be calculated for this subject (Subject [redacted], PH-39746, Listing 16.2.5/4).

Max = maximum, Min = minimum, N = number of subjects in the SAF, n = number of subjects in category, SAF = safety analysis set, SD = standard deviation

Source: PH-41745/Table 1.1.1/38, Table 1.1.1/45 (post-hoc analysis)

日本人集団

人口統計学的特性（事後解析）

日本人集団では、人口統計学的特性について、試験期間中に「高カリウム血症」が発現しなかった部分集団と比較して「高カリウム血症」が発現した部分集団では以下のことが示唆された（5.3.5.1.6 PH-39746_J add2/Table 4/1、4/6）。

- eGFR の平均値が低かった。
- 血清カリウム値の平均値がわずかに高かった。
- UACR の中央値が高かった。

- 喫煙者の割合が高かった。
- 2 型糖尿病の罹病期間及び HbA_{1c} は同程度であった。
- 日本人集団の結果は全体集団の結果とおおむね一貫していた。

試験期間中の血清カリウム値 5.5mmol/L 超の有無別、血清カリウム値 6.0mmol/L 超の有無別での人口統計学的特性は全般的にすべての有意事象での「高カリウム血症」発現の有無別の結果とおおむね一貫していた。いくつかのカテゴリーでは部分集団に含まれる被験者数が非常に少なく、結果の解釈は注意すべきである（5.3.5.1.6 PH-39746_J add2/Table 4/4、4/5、4/9、4/10）。

併用薬（事後解析）

「高カリウム血症」発現の有無別の注目すべき併用薬（糖尿病治療薬又は糖尿病治療薬以外）をベースライン時に使用していた被験者数の要約は 5.3.5.1.6 PH-39746_J add2/Table 4/12 及び 4/13（事後解析）を参照のこと。

いくつかのカテゴリーは部分集団に含まれる被験者数が非常に少ないことから、結果の解釈に注意すべきである。

試験期間中の血清カリウム値 5.5mmol/L 超の有無別、血清カリウム値 6.0mmol/L 超の有無別でのベースライン時に使用していた注目すべき併用薬（糖尿病治療薬又は糖尿病治療薬以外）については 5.3.5.1.6 PH-39746_J add2/Table 4/12 及び 4/13（事後解析）を参照のこと。

ベースライン時に使用していた注目すべき併用薬の大部分は、「高カリウム血症」が発現した部分集団と発現しなかった部分集団でおおむね一貫しており、フィネレノン群とプラセボ群の間でも相違は認められなかった。

曝露量（事後解析）

「高カリウム血症」発現の有無別の曝露量の要約を表 2.7.4.4-33 に示す。

全般的に、両投与群共に総曝露量及び平均 1 日用量は試験期間中に「高カリウム血症」が発現した部分集団で低かった。治験実施計画書では、治験薬の中断後に血中カリウム値が上昇した場合、低用量で再開すると規定していたことから、これは予測され得るものである。入院に至った「高カリウム血症」又は治験薬の投与中止に至った「高カリウム血症」などの他の有害事象における結果も、同様であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add2/Table 4/15、4/16、4/20、4/21）。

表 2.7.4.4-33 すべての有害事象での「高カリウム血症」発現の有無別曝露量（日本人集団：SAF）

	Hyperkalemia event: NO		Hyperkalemia event: YES	
	Finerenone N= 166	Placebo N= 173	Finerenone N= 42	Placebo N= 32
Extent of exposure (overall, mg)				
n	166	173	42	32
Mean (SD)	18312.530 (7777.412)	18484.855 (8622.838)	11593.810 (7205.031)	15181.250 (7405.960)
Median	20275.000	20940.000	10970.000	16435.000
Min, Max	140.00, 29180.00	260.00, 29220.00	580.00, 26700.00	510.00, 27340.00
Mean daily dose (mg)				
n	166	173	42	32
Mean (SD)	17.645 (3.641)	18.230 (3.068)	13.026 (4.274)	16.359 (3.440)
Median	19.449	19.627	12.335	17.434
Min, Max	1.17, 20.23	5.23, 20.56	4.81, 19.75	7.53, 19.78

Max = maximum, Min = minimum, N = number of subjects in the SAF, n = number of subjects in category, SAF = safety analysis set, SD = standard deviation

Source: PH-39746_J add2/Table 4/14, 4/19

2.7.4.4.2.2.5.1.2 「高カリウム血症」の要約

全体として、すべての治験薬投与下の「高カリウム血症」の発現割合はフィネレノン群 18.3%であり、プラセボ群 9.0%の約 2 倍であった。治験薬と関連のある治験薬投与下の「高カリウム血症」はフィネレノン群では 11.8%、プラセボ群では 4.8%に認められた。重篤な TEAE であった「高カリウム血症」（フィネレノン群 1.6%、プラセボ群 0.4%）、治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」のため治験薬の投与を中止した被験者、又は治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」で入院した被験者は比較的少なかった（表 2.7.4.4-36）。

死亡に至った「高カリウム血症」は non-TEAE であった。フィネレノン群の合併症に肺癌（組織タイプ不明）を有する 1 例が治験薬投与中止後 11 日に高カリウム血症（PT）で死亡した。この治験薬投与終了後の「高カリウム血症」の詳細は 5.3.5.1.6 PH-39746/Section 10.3.3.3.2.1 を参照のこと。

治験薬投与下の「高カリウム血症」の最高重症度は大部分が軽度又は中等度で（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.1/18）、試験終了時までに回復した（表 2.7.4.4-34）。

表 2.7.4.4-34 転帰別治験薬投与下の「高カリウム血症」の発現例数及び発現割合(SAF)

Preferred term MedDRA version 23.0	Worst Outcome	Finerenone N=2827 (100%)	Placebo N=2831 (100%)
Hyperkalaemia	Unknown	1 (<0.1%)	0
／高カリウム血症	Recovered/resolved	372 (13.2%)	174 (6.1%)
	Recovering/resolving	21 (0.7%)	16 (0.6%)
	Recovered/resolved with sequelae	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	Not recovered/not resolved	51 (1.8%)	29 (1.0%)
	Total	446 (15.8%)	221 (7.8%)
Blood potassium increased	Recovered/resolved	68 (2.4%)	34 (1.2%)
／血中カリウム増加	Recovering/resolving	2 (<0.1%)	3 (0.1%)
	Not recovered/not resolved	11 (0.4%)	3 (0.1%)
	Total	81 (2.9%)	40 (1.4%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, SAF = safety analysis set
Source: PH-39746/Table 14.3.1/21

治験薬投与下の「高カリウム血症」はフィネレノン群では 516 例に 793 件、プラセボ群では 255 例に 342 件認められた。試験期間中に「高カリウム血症」の発現が 1 件のみであった被験者はフィネレノン群では 11.9%、プラセボ群では 6.6%で、両投与群共に大部分の被験者が「高カリウム血症」の発現は 1 件のみであった。「高カリウム血症」を複数件発現した被験者はプラセボ群と比較してフィネレノン群で多かった（表 2.7.4.4-35）。

表 2.7.4.4-35 治験薬投与下の「高カリウム血症」（MLG）の被験者ごとの発現件数（SAF）

	Finerenone N = 2827 (100%)	Placebo N = 2831 (100%)
Number (%) of subjects with at least 1 adverse event	516 (18.3%)	255 (9.0%)
Total number of events	793	342
Number of events per subject		
1	335 (11.9%)	188 (6.6%)
2	121 (4.3%)	51 (1.8%)
3	42 (1.5%)	13 (0.5%)
4	9 (0.3%)	2 (<0.1%)
5	3 (0.1%)	1 (<0.1%)
6	4 (0.1%)	0
7	1 (<0.1%)	0
8	1 (<0.1%)	0

All interruptions are excluded from the person-time at risk, i.e. for subjects with an interruption, events in the period from interruption
start + 3 days until end of interruption are not considered.
All hyperkalemia adverse events are considered, including events occurring on the same day.
MLG = medical labeling group, N = number of subjects, SAF = safety analysis set
Source: PH-41745/Table 1.3.2/6 (post-hoc analysis)

Non-TEAE を含むすべての「高カリウム血症」が発現した被験者数の詳細は 5.3.5.1.6 PH-41745/Table 1.3.2/7（事後解析）を参照のこと。

大部分の被験者で最も影響の大きい「高カリウム血症」に対する治験薬の処置は「治験薬の中断」で、フィネレノン群では 11.0%、プラセボ群では 5.1%、次いで「変更なし」でそれぞれ 4.5%及び 2.6%であった（5.3.5.1.6 PH-41745/Table 1.3.3/1）。治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」で入院した被験者及び治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」のため治験薬の投与を中止した被験者数の詳細な解析は 2.7.4.4.2.2.5.1.3 及び 2.7.4.4.2.2.5.1.4 を参照のこと。

試験期間中のいずれかの時点で治験実施医療機関で測定した血清カリウム値が 5.5mmol/L 超であった被験者はフィネレノン群では 21.4%、プラセボ群では 9.2%であった。試験期間中のいずれかの時点で血清カリウム値が 6.0mmol/L 超であった被験者はフィネレノン群では 4.5%、プラセボ群では 1.4%であった。血清カリウム値 5.5mmol/L 超、6.0mmol/L 超の発現の有無別の部分集団解析において、ベースライン時の血清カリウム値が高値であったか否かは考慮しなかった（表 2.7.4.4-36）。血清カリウム値の詳細は 2.7.4.4.3.1.1 を参照のこと。

表 2.7.4.4-36 治験薬投与下の「高カリウム血症」並びに治験実施医療機関で測定した血清カリウム高値（5.5mmol/L 超、6.0mmol/L 超）の発現例数及び発現割合（SAF）

	Finerenone N = 2827 (100%)	Placebo N = 2831 (100%)
Any hyperkalemia TEAE	516 (18.3%)	255 (9.0%)
Drug-related	333 (11.8%)	135 (4.8%)
Leading to hospitalization	40 (1.4%)	8 (0.3%)
Leading to permanent discontinuation of study drug	64 (2.3%)	25 (0.9%)
Serious	44 (1.6%)	12 (0.4%)
Leading to death	0 (0.0%)	0 (0.0%)
PT hyperkalaemia	446 (15.8%)	221 (7.8%)
Drug-related	286 (10.1%)	114 (4.0%)
Severe	33 (1.2%)	9 (0.3%)
Drug-related, severe	20 (0.7%)	5 (0.2%)
Serious	42 (1.5%)	12 (0.4%)
Drug-related serious	24 (0.8%)	5 (0.2%)
Severe serious	20 (0.7%)	5 (0.2%)
PT blood potassium increased	81 (2.9%)	40 (1.4%)
Drug-related	53 (1.9%)	22 (0.8%)
Severe	2 (<0.1%)	0
Drug-related, severe	0	0
Serious	2 (<0.1%)	0
Drug-related serious	2 (<0.1%)	0
Severe serious	0	0
Serum potassium [a]	Num/Den (%)	Num/Den (%)
>5.5 mmol/L	597/2785 (21.4%)	256/2775 (9.2%)
>6 mmol/L	126/2802 (4.5%)	38/2796 (1.4%)

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

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

Source: PH-39746/Table 14.3.1/6, 14.3.1/9, 14.3.1/14, 14.3.1/18～20, 14.3.1.1/1, 14.3.4/4

「高カリウム血症」の最初の発現までの時間の Aalen-Johansen 推定値に基づく累積発現率並びに治験薬投与下の「高カリウム血症」複数件発現及び FAS におけるすべての「高カリウム血症」を考慮した平均累積関数推定値に基づく累積発現率は 5.3.5.1.6 PH-41745/ Section 1.3.2（事後解析）を参照のこと。更に詳細は 2.7.4.4.2.2.5.1.3 を参照のこと。

日本人集団

すべての治験薬投与下の「高カリウム血症」の発現割合はフィネレノン群 17.8%であり、プラセボ群 12.7%の約 1.5 倍であった。治験薬と関連のある治験薬投与下の「高カリウム血症」はフィネレノン群では 9.6%、プラセボ群では 2.9%に認められた。重篤な TEAE であった「高カリウム血症」はフィネレノン群で 1 例（0.5%）認められたのみであった。治験薬投与下で発現

した「高カリウム血症」のため治験薬の投与を中止した被験者はフィネレノン群では 4 例（1.9%）、治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」で入院した被験者はフィネレノン群では 1 例（0.5%）で、プラセボ群ではいずれも認められなかった（表 2.7.4.4-38）。

死亡に至った「高カリウム血症」は認められなかった。

治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」の最高重症度は大部分が軽度又は中等度で（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.1/18）、多くは試験終了時までに回復した（表 2.7.4.4-37）。

全体集団と比較して日本人集団ではプラセボ群での「高カリウム血症」の発現割合が高かったが、フィネレノン群においては「高カリウム血症」の発現に大きな違いはなかった（表 2.7.4.4-38）。

表 2.7.4.4-37 転帰別治験薬投与下の「高カリウム血症」の発現例数及び発現割合（日本人集団：SAF）

Preferred term MedDRA version 23.0	Worst Outcome	Finerenone N=208 (100%)	Placebo N=205 (100%)
Hyperkalaemia ／高カリウム血症	Recovered/resolved	14 (6.7%)	15 (7.3%)
	Recovering/resolving	2 (1.0%)	0
	Not recovered/not resolved	7 (3.4%)	8 (3.9%)
	Total	23 (11.1%)	23 (11.2%)
Blood potassium increased ／血中カリウム増加	Recovered/resolved	11 (5.3%)	4 (2.0%)
	Recovering/resolving	1 (0.5%)	0
	Not recovered/not resolved	5 (2.4%)	0
	Total	17 (8.2%)	4 (2.0%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, SAF = safety analysis set
Source: PH-39746_J add1/Table 14.3.1/21

治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」で入院した被験者及び治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」のため治験薬の投与を中止した被験者数の詳細な解析は 2.7.4.4.2.2.5.1.3 及び 2.7.4.4.2.2.5.1.4 を参照のこと。

日本人集団で試験期間中のいずれかの時点で血清カリウム値が 5.5mmol/L 超であった被験者はフィネレノン群では 15.4%、プラセボ群では 5.9%であった。試験期間中のいずれかの時点で血清カリウム値が 6.0mmol/L 超であった被験者はフィネレノン群では 3.8%、プラセボ群では 0.5%であった（表 2.7.4.4-38）。全体集団と比較して日本人集団では血清カリウム値が 5.5mmol/L 超であった被験者、6.0mmol/L 超であった被験者共にその割合は低かった。血清カリウム値の結果の詳細は 2.7.4.4.3.1.1 を参照のこと。

表 2.7.4.4-38 治験薬投与下の「高カリウム血症」並びに治験実施医療機関で測定した血清カリウム高値（5.5mmol/L 超、6.0mmol/L 超）の発現例数及び発現割合（日本人集団：SAF）

	Finerenone N = 208 (100%)	Placebo N = 205 (100%)
Any hyperkalemia TEAE	37 (17.8%)	26 (12.7%)
Drug-related	20 (9.6%)	6 (2.9%)
Leading to hospitalization	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Leading to permanent discontinuation of study drug	4 (1.9%)	0 (0.0%)
Serious	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Leading to death	0 (0.0%)	0 (0.0%)
PT hyperkalaemia	23 (11.1%)	23 (11.2%)
Drug-related	12 (5.8%)	5 (2.4%)
Severe	1 (0.5%)	0
Drug-related, severe	1 (0.5%)	0
Serious	1 (0.5%)	0
Drug-related serious	1 (0.5%)	0
Severe serious	1 (0.5%)	0
PT blood potassium increased	17 (8.2%)	4 (2.0%)
Drug-related	10 (4.8%)	1 (0.5%)
Severe	0	0
Drug-related, severe	0	0
Serious	0	0
Drug-related serious	0	0
Severe serious	0	0
Serum potassium [a]	Num/Den (%)	Num/Den (%)
>5.5 mmol/L	32/208 (15.4%)	12/204 (5.9%)
>6 mmol/L	8/208 (3.8%)	1/204 (0.5%)

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

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

Source: PH-39746_J add 1/Table 14.3.1/6, 14.3.1/9, 14.3.1/14, 14.3.1/18～20, 14.3.1.1/1, 14.3.4/4

部分集団解析（事後解析）

100 人・年あたりの発現率を含む事後解析で実施した部分集団解析のすべての結果は 5.3.5.1.6 PH-41745/Table 1.3.1/1～14 を参照のこと。これらの部分集団解析には、すべての TEAE、すべての重篤な TEAE、治験薬と関連のある TEAE、治験薬と関連のある重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE、重篤と判断された理由が生命を脅かす又は入院であった重篤な TEAE、死亡に至った重篤な TEAE を発現した被験者数が含まれる。治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」で入院した被験者及び治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」のため治験薬の投与を中止した被験者の詳細については 2.7.4.4.2.2.5.1.3 及び 2.7.4.4.2.2.5.1.4 を参照のこと。

すべての TEAE での「高カリウム血症」の部分集団別の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.4-39 及び図 2.7.4.4-1 に示す。

ベースライン時の eGFR

全般的に、ベースライン時の eGFR が低い（45mmol/min/1.73m^{2}未満）グループでは高いグループと比較して治験薬投与下の「高カリウム血症」を発現した被験者が多かった。これは両投与群共に認められた。全体集団での解析では、すべての eGFR 区分においてプラセボ群と比較してフィネレノン群では治験薬投与下の「高カリウム血症」の発現割合は高かったが、ベースライン時の eGFR 60mL/min/1.73m^{2}以上の部分集団では投与群間の差が最も小さかった。

ベースライン時の血清カリウム値及び「高カリウム血症」の既往歴

ベースライン時の血清カリウム値が高い部分集団が低い部分集団と比較して「高カリウム血症」の発現割合は高かった。これは両投与群共に認められたが、すべての血清カリウム値区分において、プラセボ群と比較してフィネレノン群が治験薬投与下の「高カリウム血症」の発現割合が高かった。

同様に、「高カリウム血症」（MLG）の既往のある被験者では両投与群共に既往歴のない被験者よりも治験薬投与下の「高カリウム血症」の発現割合が高かった。

年齢

プラセボ群では高齢になるに従って治験薬投与下の「高カリウム血症」の発現割合は低下した。この傾向はフィネレノン群では認められず、45 歳未満、45 歳以上 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満では同程度であり、75 歳以上 85 歳未満グループのみ発現割合が低かった。

地域

アジア地域の部分集団では他の地域の部分集団と比較して両投与群共に治験薬投与下の「高カリウム血症」の発現割合は高く、アジア地域ではフィネレノン群が 222 例（28.1%）、プラセボ群が 125 例（15.9%）に認められた一方で、投与群間の比較では全体集団の結果と一貫していた。

他の部分集団

その他のすべての部分集団では、臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.4.4-39 安全性部分集団ごとの治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」の発現割合（SAF）

Safety subgroups	Finerenone Number of subjects with event	N	Placebo Number of subjects with event	N
Overall	516 (18.3%)	2827	255 (9.0%)	2831
Baseline eGFR (CKD-EPI)				
<25 mL/min/1.73m^2	14 (21.2%)	66	9 (13.0%)	69
25 - <45 mL/min/1.73m^2	325 (22.1%)	1473	159 (10.6%)	1499
45 - <60 mL/min/1.73m^2	143 (14.7%)	971	58 (6.3%)	926
≥60 mL/min/1.73m^2	34 (10.7%)	317	29 (8.6%)	337
Baseline serum potassium (based on protocol cut-off)				
≤4.5 mmol/L	283 (15.1%)	1879	125 (6.7%)	1858
>4.5 to ≤4.8 mmol/L	85 (20.3%)	419	47 (10.9%)	432
>4.8 to ≤5.0 mmol/L	86 (25.8%)	333	54 (15.6%)	347
>5.0 mmol/L	62 (31.6%)	196	29 (14.9%)	194
Hyperkalemia (based on MLG) in medical history				
Yes	25 (34.2%)	73	13 (15.5%)	84
No	491 (17.8%)	2754	242 (8.8%)	2747
Age group				
<45 years	9 (18.4%)	49	10 (15.4%)	65
45 -<65 years	215 (18.7%)	1152	122 (11.0%)	1106
65 - <75 years	228 (19.1%)	1195	99 (8.3%)	1199
75 - <85 years	63 (15.3%)	413	24 (5.5%)	436
≥85 years	1 (5.6%)	18	0	25
DPP-4 inhibitor use at baseline				
Yes	163 (21.4%)	761	76 (10.1%)	755
No	353 (17.1%)	2066	179 (8.6%)	2076
GLP-1 receptor agonist use at baseline				
Yes	36 (19.0%)	189	20 (9.9%)	203
No	480 (18.2%)	2638	235 (8.9%)	2628
SGLT-2 inhibitor use at baseline				
Yes	10 (8.1%)	124	4 (3.0%)	135
No	506 (18.7%)	2703	251 (9.3%)	2696
Diuretic use at baseline				
Yes	259 (16.5%)	1574	121 (7.4%)	1630
No	257 (20.5%)	1253	134 (11.2%)	1201
CYP3A4 inhibitor medication at baseline				
Strong	4 (17.4%)	23	0	27
Unclassified	5 (13.9%)	36	3 (8.1%)	37
Moderate	11 (15.7%)	70	6 (10.7%)	56
Weak	349 (19.7%)	1772	145 (8.3%)	1741
None	147 (15.9%)	926	101 (10.4%)	970
Region				
Europe	154 (13.1%)	1178	65 (5.5%)	1174
North America	86 (18.5%)	466	38 (8.0%)	476
Asia	222 (28.1%)	790	125 (15.9%)	786
Latin America	37 (12.6%)	294	23 (7.8%)	294
Others	17 (17.2%)	99	4 (4.0%)	101
Hepatic impairment in medical history				
Yes	88 (19.9%)	443	45 (10.0%)	451
No	428 (18.0%)	2384	210 (8.8%)	2380
Child Pugh classification [a]				
likely Child Pugh A	473 (17.8%)	2659	228 (8.6%)	2662
likely Child Pugh B	43 (26.2%)	164	26 (15.9%)	164
certain Child Pugh B	0	4	1 (20.0%)	5
Sex				
Male	368 (18.9%)	1949	177 (8.7%)	2024
Female	148 (16.9%)	878	78 (9.7%)	807

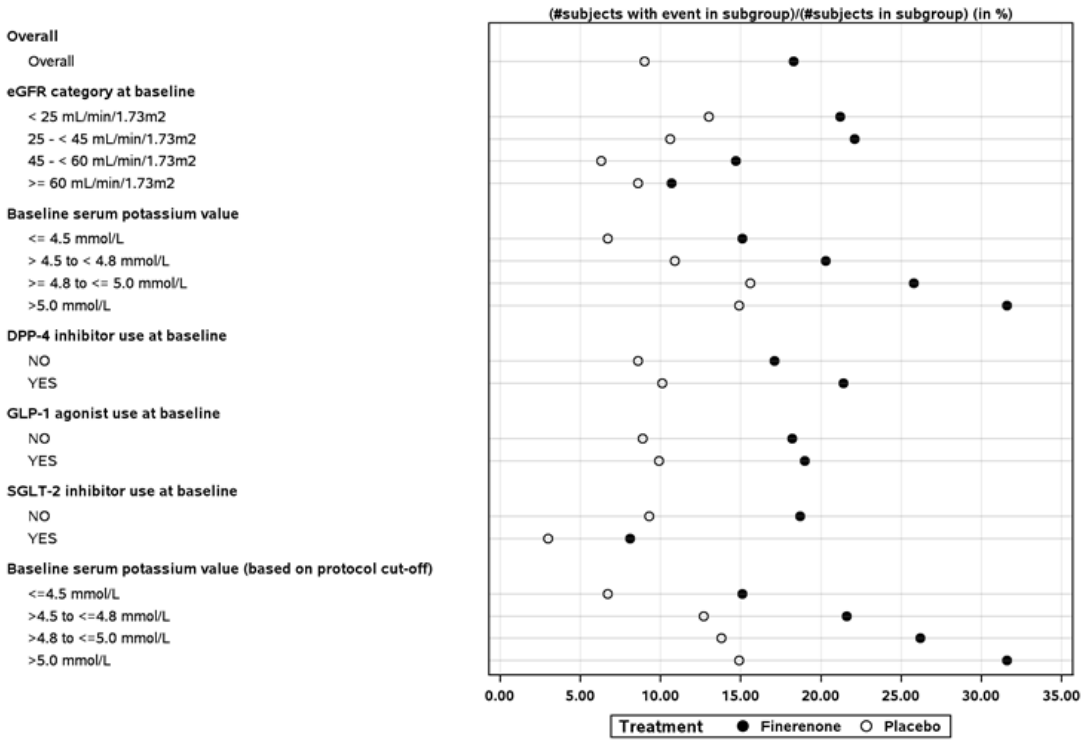
All interruptions are excluded from the person-time at risk, i.e. for subjects with an interruption, events in the period from interruption start + 3 days until end of interruption are not considered.

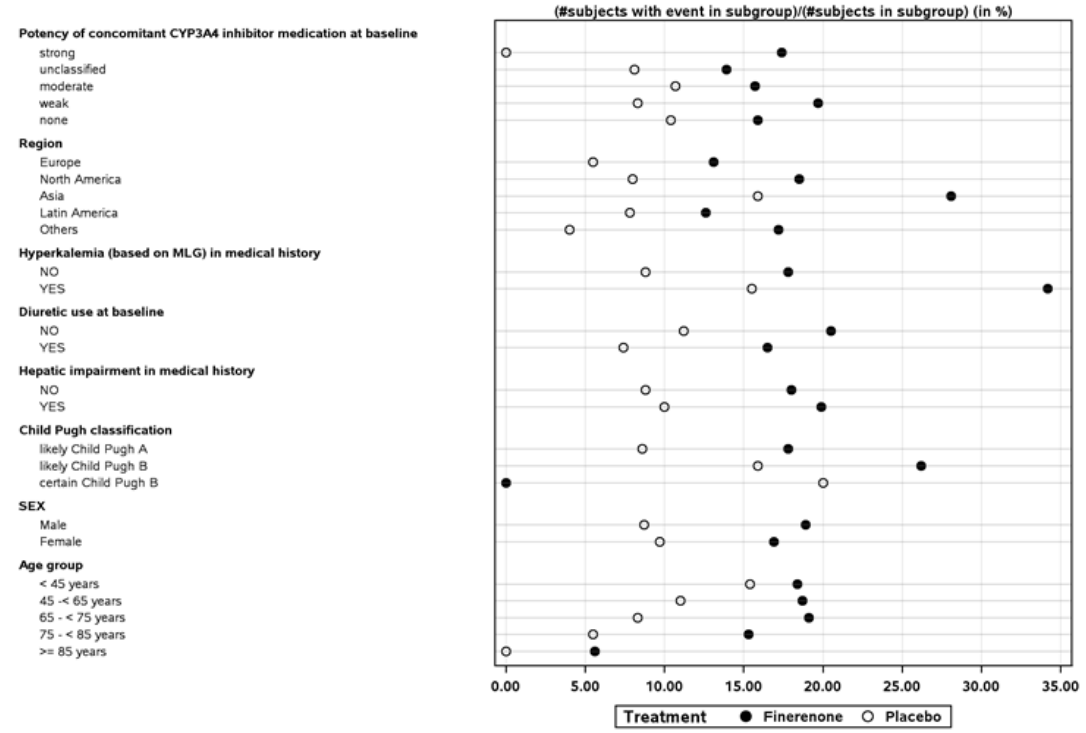
a Child Pugh classification is approximated using total bilirubin and albumin in serum at baseline

CYP = cytochrome P450, DPP-4 = Dipeptidyl peptidase-4, eGFR = estimated glomerular filtration rate, GLP-1 = Glucagon-like peptide-1, MLG = medical labelling group, N = number of subjects per category, SAF = safety analysis set; SGLT-2 = sodium-glucose co-transporter-2

Source: PH-39746/Table 14.3.1.1/1 and PH-41745/Table 1.3.1/1～14 (post-hoc analysis)

図 2.7.4.4-1 安全性部分集団ごとの治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」の発現割合（SAF）





CYP = cytochrome P450, DPP-4 = Dipeptidyl peptidase-4, eGFR = estimated glomerular filtration rate, GLP-1 = Glucagon-like peptide-1, MLG = medical labelling group, N = number of subjects per category, SAF = safety analysis set; SGLT-2 = sodium-glucose co-transporter-2

Source: PH-41745/Figure 1.3.1/1 (post-hoc analysis)

2.7.4.4.2.2.5.1.3 治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」による入院

治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」で入院した被験者数はフィネレノン群で 40 例（1.4%）、プラセボ群で 8 例（0.3%）であり、プラセボ群と比較してフィネレノン群で発現割合が高かった（表 2.7.4.4-40）。

フィネレノン群では、治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」で入院した 40 例における入院回数は計 43 回であった。プラセボ群の 8 例での入院回数は計 10 回であった。いずれの投与群も大部分の被験者は治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」での入院は 1 回のみであった（フィネレノン群 1.3%、プラセボ群 0.2%）。同一被験者で最も多く治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」で入院した回数は 3 回であり、フィネレノン群及びプラセボ群でそれぞれ 1 例であった（5.3.5.1.6 PH-41745/Table 1.3.2/8、事後解析）。

治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」で入院した被験者についての部分集団解析の結果はほとんどの部分集団で全体集団と同様であった。治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」で入院した被験者の割合はフィネレノン群で全般的に高かったが、被験者数は少なかった。前述した部分集団解析結果（2.7.4.4.2.2.5.1.2）と同様に、フィネレノン群におけるベースライン時の eGFR が低い部分集団及びベースライン時の血清カリウム値が高い部分集団では、治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」で入院した被験者の割合が高かった（表 2.7.4.4-40、事後解析結果を含む）。

表 2.7.4.4-40 安全性部分集団ごとの治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」で入院した被験者数及び割合（SAF）

Safety subgroups	Finerenone Number of subjects with event	N	Placebo Number of subjects with event	N
Overall	40 (1.4%)	2827	8 (0.3%)	2831
eGFR category at baseline				
<25 mL/min/1.73m^2	1 (1.5%)	66	2 (2.9%)	69
25 - <45 mL/min/1.73m^2	27 (1.8%)	1473	4 (0.3%)	1499
45 - <60 mL/min/1.73m^2	10 (1.0%)	971	2 (0.2%)	926
≥60 mL/min/1.73m^2	2 (0.6%)	317	0	337
Baseline serum potassium value				
≤4.5 mmol/L	25 (1.3%)	1879	3 (0.2%)	1858
>4.5 -<4.8 mmol/L	5 (1.2%)	419	1 (0.2%)	432
≥4.8 -≤5.0 mmol/L	7 (2.1%)	333	2 (0.6%)	347
>5.0 mmol/L	3 (1.5%)	196	2 (1.0%)	194
DPP-4 inhibitors use at baseline				
No	30 (1.5%)	2066	6 (0.3%)	2076
Yes	10 (1.3%)	761	2 (0.3%)	755
GLP-1 receptor agonists use at baseline				
No	38 (1.4%)	2638	7 (0.3%)	2628
Yes	2 (1.1%)	189	1 (0.5%)	203
SGLT-2 inhibitors use at baseline				
No	39 (1.4%)	2703	8 (0.3%)	2696
Yes	1 (0.8%)	124	0	135
Diuretic use at baseline				
No	19 (1.5%)	1253	3 (0.2%)	1201
Yes	21 (1.3%)	1574	5 (0.3%)	1630
Potency of concomitant CYP3A4 inhibitor medication at baseline				
strong	1 (4.3%)	23	0	27
unclassified	1 (2.8%)	36	1 (2.7%)	37
moderate	0	70	1 (1.8%)	56
weak	28 (1.6%)	1772	5 (0.3%)	1741
none	10 (1.1%)	926	1 (0.1%)	970
Region				
Europe	14 (1.2%)	1178	2 (0.2%)	1174
North America	12 (2.6%)	466	5 (1.1%)	476
Asia	10 (1.3%)	790	1 (0.1%)	786
Latin America	2 (0.7%)	294	0	294
Others	2 (2.0%)	99	0	101
Hyperkalemia (based on MLG) in medical history				
No	39 (1.4%)	2754	6 (0.2%)	2747
Yes	1 (1.4%)	73	2 (2.4%)	84
Age group				
<45 years	1 (2.0%)	49	0	65
45 -<65 years	18 (1.6%)	1152	4 (0.4%)	1106
65 - <75 years	16 (1.3%)	1195	2 (0.2%)	1199
75 - <85 years	5 (1.2%)	413	2 (0.5%)	436
≥85 years	0	18	0	25
Hepatic impairment in medical history				
No	33 (1.4%)	2384	8 (0.3%)	2380
Yes	7 (1.6%)	443	0	451
Child Pugh classification [a]				
likely Child Pugh A	39 (1.5%)	2659	7 (0.3%)	2662
likely Child Pugh B	1 (0.6%)	164	1 (0.6%)	164
certain Child Pugh B	0	4	0	5
Sex				
Male	26 (1.3%)	1949	4 (0.2%)	2024
Female	14 (1.6%)	878	4 (0.5%)	807

All interruptions are excluded from the person-time at risk, i.e. for subjects with an interruption, events in the period from interruption start + 3 days until end of interruption are not considered

a Child Pugh classification is approximated using total bilirubin and albumin in serum at baseline

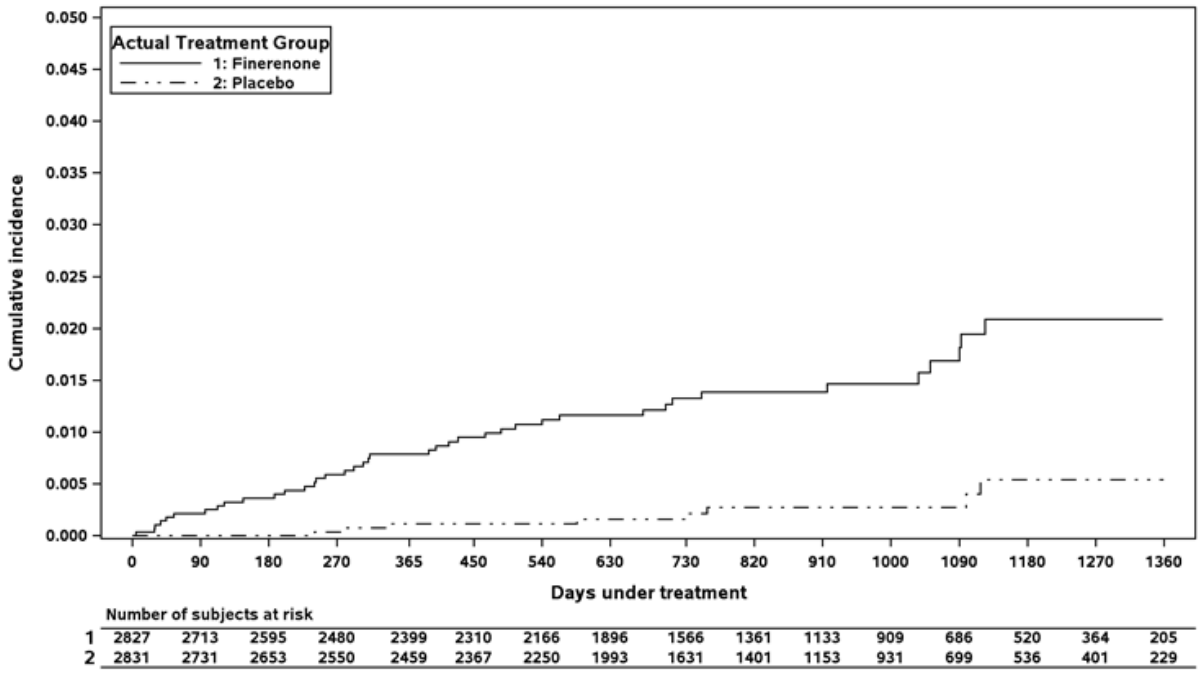
CYP = cytochrome P450, DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4, eGFR = estimated glomerular filtration rate, GLP 1 = glucagon-like peptide-1, MLG = medical labelling group, N = number of subjects, SAF = safety analysis set, SGLT-2 = sodium-glucose co-transporter-2

Source: PH-39746/Table 14.3.1.1/5 and PH-41745/Table 1.3.1/1～13 (post-hoc analysis)

治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」で最初の入院までの時間の Aalen-Johansen 推定値に基づく累積発現率、並びに治験薬投与下の「高カリウム血症」による複数回の入院及び FAS におけるすべての「高カリウム血症」を考慮した平均累積関数推定値に基づく累積発現率は 5.3.5.1.6 PH-41745/Section 1.3.2（事後解析）を参照のこと。

治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」で最初に入院した時間の Aalen-Johansen 推定値に基づいた累積発現率を図 2.7.4.4-2 に示す。累積発現率の最高値は 0.021 であり、両投与群共に累積発現率は低かったが、試験の初期から累積発現率は乖離し、フィネレノン群では治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」で最初に入院した被験者が経時的に徐々に増加した（5.3.5.1.6 PH-41745/Table 1.3.2/3）。治験薬投与下の「高カリウム血症」による複数回の入院を考慮した平均累積関数推定値に基づく累積発現率でも同様の結果であった（5.3.5.1.6 PH-41745/Table 1.3.2/11）。更に、結果はすべての有害事象での「高カリウム血症」、FAS におけるすべての「高カリウム血症」、血清カリウム値が 5.5mmol/L 超、血清カリウム値が 6.0mmol/L 超の結果と同様であった（5.3.5.1.6 PH-41745/Table 1.3.2/1～5、Figure 1.3.2/1～5、事後解析）。

図 2.7.4.4-2　治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」で最初に入院した時間についての Aalen-Johansen 推定値に基づいた累積発現率（SAF）



At-risk subject counts were calculated at start of time point.

Cumulative incidence calculated by Ahlen-Johansen estimator using all-cause death as competing risk.

All interruptions were excluded from the person-time at risk and calculation of relative days, i.e., for subjects with an interruption, events in the period from interruption start +3 days until the end of interruption are not considered.

The x-axis is restricted to the period in which at least 10% of the analysis set subjects are at risk.

SAF = safety analysis set

Source: PH-41745/Figure 1.3.2/3 (post-hoc analysis)

日本人集団

日本人集団で、治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」で入院した被験者数はフィネレノン群で 1 例（0.5%）に認められ、プラセボ群では認められなかった（5.3.5.1.6 PH-39746_Jadd1/Table 14.3.1.1/5）。

2.7.4.4.2.2.5.1.4　治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」のため治験薬の投与中止

治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」のため治験薬の投与を中止した被験者数はフィネレノン群で 64 例（2.3%）、プラセボ群で 25 例（0.9%）であり、プラセボ群と比較してフィネレノン群で発現割合が高かった（表 2.7.4.4-41）。

治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」のため治験薬の投与を中止した被験者の部分集団解析結果は全体集団での解析結果と一貫していた。治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」のため治験薬の投与を中止した被験者の割合はフィネレノン群で高かったが、治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」のため治験薬の投与を中止した被験者数は比較的少なかった。前述した部分集団解析結果（2.7.4.4.2.2.5.1.2）と同様に、フィネレノン群におけるベースライン時の eGFR が低い部分集団及びベースライン時の血清カリウム値が高い部分集団では治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」のため治験薬の投与を中止した被験者の割合が高かった（表 2.7.4.4-41、事後解析結果を含む）。

表 2.7.4.4-41 治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」のため治験薬の投与を中止した被験者数及び割合（SAF）

Safety subgroups	Finerenone Number of subjects with event	N	Placebo Number of subjects with event	N
Overall	64 (2.3%)	2827	25 (0.9%)	2831
eGFR category at baseline				
<25 mL/min/1.73m^2	2 (3.0%)	66	0	69
25 - <45 mL/min/1.73m^2	38 (2.6%)	1473	15 (1.0%)	1499
45 - <60 mL/min/1.73m^2	18 (1.9%)	971	8 (0.9%)	926
≥60 mL/min/1.73m^2	6 (1.9%)	317	2 (0.6%)	337
Baseline serum potassium value				
≤4.5 mmol/L	27 (1.4%)	1879	10 (0.5%)	1858
>4.5 -<4.8 mmol/L	11 (2.6%)	419	5 (1.2%)	432
≥4.8 -≤5.0 mmol/L	17 (5.1%)	333	6 (1.7%)	347
>5.0 mmol/L	9 (4.6%)	196	4 (2.1%)	194
DPP-4 inhibitors use at baseline				
No	47 (2.3%)	2066	16 (0.8%)	2076
Yes	17 (2.2%)	761	9 (1.2%)	755
GLP-1 receptor agonists use at baseline				
No	58 (2.2%)	2638	22 (0.8%)	2628
Yes	6 (3.2%)	189	3 (1.5%)	203
SGLT-2 inhibitors use at baseline				
No	63 (2.3%)	2703	24 (0.9%)	2696
Yes	1 (0.8%)	124	1 (0.7%)	135
Diuretic use at baseline				
No	33 (2.6%)	1253	11 (0.9%)	1201
Yes	31 (2.0%)	1574	14 (0.9%)	1630
Potency of concomitant CYP3A4 inhibitor medication at baseline				
strong	0	23	0	27
unclassified	0	36	1 (2.7%)	37
moderate	3 (4.3%)	70	0	56
weak	42 (2.4%)	1772	12 (0.7%)	1741
none	19 (2.1%)	926	12 (1.2%)	970
Region				
Europe	23 (2.0%)	1178	10 (0.9%)	1174
North America	13 (2.8%)	466	3 (0.6%)	476
Asia	22 (2.8%)	790	6 (0.8%)	786
Latin America	3 (1.0%)	294	4 (1.4%)	294
Others	3 (3.0%)	99	2 (2.0%)	101
Hyperkalemia (based on MLG) in medical history				
No	63 (2.3%)	2754	23 (0.8%)	2747
Yes	1 (1.4%)	73	2 (2.4%)	84
Age group				
<45 years	1 (2.0%)	49	0	65
45 -<65 years	19 (1.6%)	1152	9 (0.8%)	1106
65 - <75 years	28 (2.3%)	1195	13 (1.1%)	1199
75 - <85 years	16 (3.9%)	413	3 (0.7%)	436
≥85 years	0	18	0	25
Hepatic impairment in medical history				
No	49 (2.1%)	2384	19 (0.8%)	2380
Yes	15 (3.4%)	443	6 (1.3%)	451
Child Pugh classification [a]				
likely Child Pugh A	61(2.3%)	2659	23 (0.9%)	2662
likely Child Pugh B	3 (1.8%)	164	2 (1.2%)	164
certain Child Pugh B	0	4	0	5
Sex				
Male	48 (2.5%)	1949	18 (0.9%)	2024
Female	16 (1.8%)	878	7 (0.9%)	807

All interruptions are excluded from the person-time at risk, i.e. for subjects with an interruption, events in the period from interruption start + 3 days until end of interruption are not considered

a Child Pugh classification is approximated using total bilirubin and albumin in serum at baseline

CYP = cytochrome P450, DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4, eGFR = estimated glomerular filtration rate, GLP 1 = glucagon-like peptide-1, MLG = medical labelling group, N = number of subjects, SAF = safety analysis set, SGLT-2 = sodium-glucose co-transporter-2

Source: PH-39746/Table 14.3.1.1/9 and PH-41745/Table 1.3.1/1～13 (post-hoc analysis)

日本人集団

日本人集団では、「高カリウム血症」のため治験薬の投与を中止した被験者数はフィネレノン群で 4 例（1.9%）に認められたが、プラセボ群では認められずフィネレノン群で発現割合が高かった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.1.1/9）。

2.7.4.4.2.2.5.2 腎機能悪化

MedDRA PT の腎前性腎不全、腎後性腎不全、血中クレアチニン増加、糸球体濾過率減少、急性腎障害、腎不全及び腎機能障害並びに MedDRA 下位語の急性腎前性腎不全を「腎機能悪化」としてまとめて評価した。有効性の評価項目としての eGFR の解析結果は 2.7.3.2.2.7.4.4 を参照のこと。

治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」及び eGFR 低下が認められた被験者数を表 2.7.4.4-42 に示す。全体として、治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」で入院した被験者数又は治験薬の投与を中止した被験者数はフィネレノン群及びプラセボ群で同程度であった。すべての糸球体濾過率減少はフィネレノン群で多かった（フィネレノン群 6.3%、プラセボ群 4.7%）が、TEAE として急性腎障害が認められた被験者数に差はなかった（4.6%、4.8%）。eGFR の相対的な低下が認められた被験者の多くは、30%以上の低下（45.6%、43.2%）又は 40%以上の低下（両投与群共に 24.8%）であった。eGFR の 57%以上の低下が認められた被験者はフィネレノン群が 6.1%、プラセボ群が 8.7%であり、フィネレノン群で発現割合が低かった。

次の項に治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」による入院（2.7.4.4.2.2.5.2.1）及び治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」による治験薬の投与中止（2.7.4.4.2.2.5.2.2）について記述する。eGFR についての詳細は 2.7.4.4.3.1.2 を参照のこと。

表 2.7.4.4-42 治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」並びに eGFR 低下が認められた被験者数及び割合(SAF)

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

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

Source: PH-39746/Table 14.3.1/6, 14.3.1/9, 14.3.1/12, 14.3.1/14, 14.3.1/18～20, 14.3.1.1/12, 14.3.1.1/16, 14.3.4/5

日本人集団

日本人集団での治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」及び eGFR 低下が認められた被験者数及び割合を表 2.7.4.4-43 に示す。治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」により入院した被験者数又は治験薬の投与を中止した被験者の割合はフィネレノン群及びプラセボ群で同程度であった。「腎機能悪化」に含まれた事象（PT）は、血中クレアチニン増加がフィネレノン群 9 例（4.3%）、プラセボ群 3 例（1.5%）、腎機能障害がフィネレノン群 7 例（3.4%）、プラセボ群 10 例（4.9%）であった。eGFR の相対的な低下が認められた被験者の多くは、30%以上の低下（フィネレノン群 46.2%、プラセボ群 40.7%）又は 40%以上の低下（25.5%、21.1%）であった。eGFR の 57%以上の低下が認められた被験者はフィネレノン群が 6.7%、プラセボ群が 6.4%と同程度であった。日本人集団における「腎機能悪化」及び eGFR の低下はおおむね全体集団と同様であった。

表 2.7.4.4-43 治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」並びに eGFR 低下が認められた被験者数及び割合（日本人集団：SAF）

	Finerenone N = 208 (100%)	Placebo N = 205 (100%)
Any worsening of renal function TEAE		
Leading to hospitalization	0	1 (0.5%)
Leading to permanent discontinuation of study drug	2 (1.0%)	3 (1.5%)
Relevant PTs		
Blood creatinine increased／血中クレアチニン増加	9 (4.3%)	3 (1.5%)
Drug-related	2 (1.0%)	1 (0.5%)
Severe	0	0
Drug-related, severe	0	0
Serious	0	0
Drug-related serious	0	0
Severe serious	0	0
Renal impairment／腎機能障害	7 (3.4%)	10 (4.9%)
Drug-related	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Severe	0	0
Drug-related, severe	0	0
Serious	0	0
Drug-related serious	0	0
Severe serious	0	0
Treatment emergent relative eGFR decrease [a]	Num/Den (%)	Num/Den (%)
≥30%	96/ 208 (46.2%)	83/ 204 (40.7%)
≥40%	53/ 208 (25.5%)	43/ 204 (21.1%)
≥50%	25/ 208 (12.0%)	20/ 204 (9.8%)
≥57%	14/ 208 (6.7%)	13/ 204 (6.4%)

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

Source: PH-39746_J add1/Table 14.3.1/6, 14.3.1/9, 14.3.1/12, 14.3.1/14, 14.3.1/18～20, 14.3.1.1/12, 14.3.1.1/16, 14.3.4/5

2.7.4.4.2.2.5.2.1 治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」による入院

治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」により入院した被験者数はフィネレノン群で 68 例（2.4%）、プラセボ群で 66 例（2.3%）であり、フィネレノン群とプラセボ群で発現割合は同程度であった。最も多く報告された入院に至った「腎機能悪化」の PT は急性腎障害で、フィネレノン群で 53 例（1.9%）、プラセボ群で 47 例（1.7%）に認められた（表 2.7.4.4-44）。

表 2.7.4.4-44 治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」で入院した被験者数及び割合（SAF）

SOC PT MedDRA Version 23.0	器官別大分類 基本語	Finerenone N = 2827 (100%)	Placebo N = 2831 (100%)
Number (%) of subjects with at least 1 such AE		68 (2.4%)	66 (2.3%)
Investigations	臨床検査	3 (0.1%)	6 (0.2%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	3 (0.1%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	3 (0.1%)	3 (0.1%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	65 (2.3%)	62 (2.2%)
Acute kidney injury	急性腎障害	53 (1.9%)	47 (1.7%)
Renal failure	腎不全	7 (0.2%)	7 (0.2%)
Renal impairment	腎機能障害	7 (0.2%)	8 (0.3%)

AE = adverse event, N = number of subjects, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, SOC = system organ class

Source: PH-39746/Table 14.3.1.1/12

ベースライン時の eGFR を含めた部分集団解析において、全体集団の結果と一貫して、治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」により入院した被験者の割合はフィネレノン群とプラセボ群で同様であった（表 2.7.4.4-45）。

表 2.7.4.4-45 部分集団ごとの治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」で入院した被験者数及び割合（SAF）

	Finerenone		Placebo	
Safety subgroups	Number of subjects with event	N	Number of subjects with event	N
Overall	68 (2.4%)	2827	66 (2.3%)	2831
eGFR category at baseline				
<25 mL/min/1.73m^2	5 (7.6%)	66	4 (5.8%)	69
25 - <45 mL/min/1.73m^2	39 (2.6%)	1473	44 (2.9%)	1499
45 - <60 mL/min/1.73m^2	22 (2.3%)	971	14 (1.5%)	926
≥60 mL/min/1.73m^2	2 (0.6%)	317	4 (1.2%)	337
Baseline serum potassium value				
≤4.5 mmol/L	46 (2.4%)	1879	45 (2.4%)	1858
>4.5 mmol/L	22 (2.3%)	948	21 (2.2%)	973
DPP-4 inhibitors use at baseline				
No	53 (2.6%)	2066	45 (2.2%)	2076
Yes	15 (2.0%)	761	21 (2.8%)	755
GLP-1 receptor agonists use at baseline				
No	60 (2.3%)	2638	62 (2.4%)	2628
Yes	8 (4.2%)	189	4 (2.0%)	203
SGLT-2 inhibitors use at baseline				
No	68 (2.5%)	2703	63 (2.3%)	2696
Yes	0	124	3 (2.2%)	135
Potency of concomitant CYP3A4 inhibitor medication at baseline				
strong	0	23	0	27
unclassified	3 (8.3%)	36	1 (2.7%)	37
moderate	2 (2.9%)	70	1 (1.8%)	56
weak	49 (2.8%)	1772	53 (3.0%)	1741
none	14 (1.5%)	926	11 (1.1%)	970

CYP = cytochrome P450, DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4, eGFR = estimated glomerular filtration rate, GLP 1 = glucagon-like peptide-1, N = number of subjects, SAF = safety analysis set, SGLT-2 = sodium-glucose co-transporter-2

Source: PH-39746/Table 14.3.1.1/13

日本人集団

日本人集団では、治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」により入院した被験者数はフィネレノン群で 0 例、プラセボ群で 1 例（0.5%）であった。日本人集団のプラセボ群 1 例で報告された PT は急性腎障害であった（表 2.7.4.4-46）。

表 2.7.4.4-46　治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」で入院した被験者数及び割合（日本人集団：SAF）

SOC PT MedDRA Version 23.0	器官別大分類 基本語	Finerenone N = 208 (100%)	Placebo N = 205 (100%)
Number (%) of subjects with at least 1 such AE		0	1 (0.5%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (0.5%)
Acute kidney injury	急性腎障害	0	1 (0.5%)

AE = adverse event, N = number of subjects, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, SOC = system organ class

Source: PH-39746_J add1/Table 14.3.1.1/12

日本人集団において、治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」により入院した被験者はプラセボ群の 1 例のみであったことから、部分集団の結果を日本人集団全体の結果と比較することは困難であった（表 2.7.4.4-47）。

表 2.7.4.4-47 部分集団ごとの治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」で入院した被験者数及び割合（日本人集団：SAF）

	Finerenone		Placebo	
Safety subgroups	Number of subjects with event	N	Number of subjects with event	N
Overall	0	208	1 (0.5%)	205
eGFR category at baseline				
<25 mL/min/1.73m^2	0	3	0	5
25 - <45 mL/min/1.73m^2	0	106	1 (0.9%)	114
45 - <60 mL/min/1.73m^2	0	82	0	63
≥60 mL/min/1.73m^2	0	17	0	23
Baseline serum potassium value				
≤4.5 mmol/L	0	157	1 (0.7%)	149
>4.5 mmol/L	0	51	0	56
DPP-4 inhibitors use at baseline				
No	0	75	0	77
Yes	0	133	1 (0.8%)	128
GLP-1 receptor agonists use at baseline				
No	0	185	1 (0.6%)	180
Yes	0	23	0	25
SGLT-2 inhibitors use at baseline				
No	0	191	1 (0.5%)	189
Yes	0	17	0	16
Potency of concomitant CYP3A4 inhibitor medication at baseline				
strong	0	1	0	2
unclassified	0	0	0	0
moderate	0	1	0	2
weak	0	126	1 (0.9%)	114
none	0	80	0	87

CYP = cytochrome P450, DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4, eGFR = estimated glomerular filtration rate, GLP-1 = glucagon-like peptide-1, N = number of subjects, SAF = safety analysis set, SGLT-2 = sodium-glucose co-transporter-2
Source: PH-39746_J add1/Table 14.3.1.1/13

2.7.4.4.2.2.5.2.2 治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」による治験薬の投与中止

治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」により治験薬の投与を中止した被験者数はフィネレノン群で 28 例（1.0%）、プラセボ群で 32 例（1.1%）であり、フィネレノン群とプラセボ群の発現割合は同程度であった。最も多く報告された PT は両投与群共に腎機能障害であり、フィネレノン群及びプラセボ群いずれも 8 例（0.3%）に認められた。次いで、糸球体濾過率減少がフィネレノン群では 7 例（0.2%）、プラセボ群では 8 例（0.3%）に認められた（表 2.7.4.4-48）。

表 2.7.4.4-48 治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」により治験薬の投与を中止した被験者数及び割合（SAF）

SOC PT MedDRA Version 23.0	器官別大分類 基本語	Finerenone N = 2827 (100%)	Placebo N = 2831 (100%)
Number (%) of subjects with at least 1 AE		28 (1.0%)	32 (1.1%)
Investigations	臨床検査	12 (0.4%)	13 (0.5%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	5 (0.2%)	5 (0.2%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	7 (0.2%)	8 (0.3%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	16 (0.6%)	19 (0.7%)
Acute kidney injury	急性腎障害	5 (0.2%)	7 (0.2%)
Renal failure	腎不全	3 (0.1%)	4 (0.1%)
Renal impairment	腎機能障害	8 (0.3%)	8 (0.3%)

AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, SOC = system organ class

Source: PH-39746/Table 14.3.1.1/16

ベースライン時の eGFR を含めた部分集団解析は全体集団の結果と一貫しており、治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」により治験薬の投与を中止した被験者の割合はフィネレノン群とプラセボ群で同様であった（表 2.7.4.4-49）。

表 2.7.4.4-49 部分集団ごとの治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」により治験薬の投与を中止した被験者の割合（SAF）

	Finerenone		Placebo	
Safety subgroups	Number of subjects with event	N	Number of subjects with event	N
Overall	28 (1.0%)	2827	32 (1.1%)	2831
eGFR category at baseline				
<25 mL/min/1.73m^2	4 (6.1%)	66	3 (4.3%)	69
25 - <45 mL/min/1.73m^2	18 (1.2%)	1473	21 (1.4%)	1499
45 - <60 mL/min/1.73m^2	5 (0.5%)	971	8 (0.9%)	926
≥60 mL/min/1.73m^2	1 (0.3%)	317	0	337
Baseline serum potassium value				
≤4.5 mmol/L	17 (0.9%)	1879	17 (0.9%)	1858
>4.5 mmol/L	11 (1.2%)	948	15 (1.5%)	973
DPP-4 inhibitors use at baseline				
No	18 (0.9%)	2066	17 (0.8%)	2076
Yes	10 (1.3%)	761	15 (2.0%)	755
GLP-1 receptor agonists use at baseline				
No	26 (1.0%)	2638	29 (1.1%)	2628
Yes	2 (1.1%)	189	3 (1.5%)	203
SGLT-2 inhibitors use at baseline				
No	28 (1.0%)	2703	31 (1.1%)	2696
Yes	0	124	1 (0.7%)	135
Potency of concomitant CYP3A4 inhibitor medication at baseline				
strong	0	23	0	27
unclassified	0	36	1 (2.7%)	37
moderate	0	70	0	56
weak	21 (1.2%)	1772	17 (1.0%)	1741
none	7 (0.8%)	926	14 (1.4%)	970

CYP = cytochrome P450, DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4, eGFR = estimated glomerular filtration rate, GLP-1 = glucagon-like peptide-1, N = number of subjects, SAF = safety analysis set, SGLT-2 = sodium-glucose co-transporter-2

Source: PH-39746/Table 14.3.1.1/17

日本人集団

日本人集団では、治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」により治験薬の投与を中止した被験者数はフィネレノン群で 2 例（1.0%）、プラセボ群で 3 例（1.5%）であり、プラセボ群と比較してフィネレノン群で発現割合が低かった。報告された PT はフィネレノン群では腎機能障害のみであった（表 2.7.4.4-50）。日本人集団の被験者数が少ないため全体集団との発現割合の比較の解釈は注意を要するが、治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」により治験薬の投与を中止した被験者の割合は全体集団と日本人集団で同程度であった。

表 2.7.4.4-50　治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」により治験薬の投与を中止した被験者数及び割合（日本人集団：SAF）

SOC PT MedDRA Version 23.0	器官別大分類 基本語	Finerenone N = 208 (100%)	Placebo N = 205 (100%)
Number (%) of subjects with at least 1 AE		2 (1.0%)	3 (1.5%)
Investigations	臨床検査	0	1 (0.5%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	1 (0.5%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (1.0%)	2 (1.0%)
Renal impairment	腎機能障害	2 (1.0%)	2 (1.0%)

AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities , N = number of subjects, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, SOC = system organ class

Source: PH-39746_J add1/Table 14.3.1.1/16

各部分集団の被験者数が少ないため全体集団との発現割合の比較の解釈は注意を要するが、日本人集団でのベースライン時の eGFR を含めた部分集団解析の結果は全体集団の結果とおおむね一貫していた。治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」により治験薬の投与を中止した被験者の割合はフィネレノン群とプラセボ群で同様であった（表 2.7.4.4-51）。

表 2.7.4.4-51 部分集団ごとの治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」により治験薬の投与を中止した被験者の割合（日本人集団：SAF）

	Finerenone		Placebo	
Safety subgroups	Number of subjects with event	N	Number of subjects with event	N
Overall	2 (1.0%)	208	3 (1.5%)	205
eGFR category at baseline				
<25 mL/min/1.73m^2	0	3	0	5
25 - <45 mL/min/1.73m^2	1 (0.9%)	106	2 (1.8%)	114
45 - <60 mL/min/1.73m^2	1 (1.2%)	82	1 (1.6%)	63
≥60 mL/min/1.73m^2	0	17	0	23
Baseline serum potassium value				
≤4.5 mmol/L	2 (1.3%)	157	2 (1.3%)	149
>4.5 mmol/L	0	51	1 (1.8%)	56
DPP-4 inhibitors use at baseline				
No	1 (1.3%)	75	0	77
Yes	1 (0.8%)	133	3 (2.3%)	128
GLP-1 receptor agonists use at baseline				
No	2 (1.1%)	185	3 (1.7%)	180
Yes	0	23	0	25
SGLT-2 inhibitors use at baseline				
No	2 (1.0%)	191	3 (1.6%)	189
Yes	0	17	0	16
Potency of concomitant CYP3A4 inhibitor medication at baseline				
strong	0	1	0	2
unclassified	0	0	0	0
moderate	0	1	0	2
weak	0	126	0	114
none	2 (2.5%)	80	3 (3.4%)	87

CYP = cytochrome P450, DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4, eGFR = estimated glomerular filtration rate, GLP-1 = glucagon-like peptide-1, N = number of subjects, SAF = safety analysis set, SGLT-2 = sodium-glucose co-transporter-2
Source: PH-39746_J add1/Table 14.3.1.1/17

2.7.4.4.2.2.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

試験 16244 では、特に注目すべき有害事象を定義しなかった。しかし、腎機能に関連した注目すべき評価項目は以下のように定義した。

治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」（MedDRA PT の血中カリウム増加及び高カリウム血症を含む）が認められた被験者数のうち、

- 「高カリウム血症」が認められた被験者数
- 「高カリウム血症」で入院した被験者数
- 「高カリウム血症」のため治験薬の投与を中止した被験者数

MedDRA PT で腎前性腎不全、腎後性腎不全、血中クレアチニン増加、糸球体濾過率減少、急性腎障害、腎不全及び腎機能障害並びに MedDRA 下位語の急性腎前性腎不全を含む治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」のうち、

- 「腎機能悪化」で入院した被験者数
- 「腎機能悪化」により治験薬の投与を中止した被験者数

これらの解析（事後解析を含む）の結果は、2.7.4.4.2.2.5 を参照のこと。

SOC 別の全 TEAE の発現例数及び発現割合は試験 16244 の治験総括報告書 5.3.5.1.6 PH-39746/Section 14.3 を参照のこと。日本人集団における SOC 別の全 TEAE の発現例数及び発現割合は試験 16244 の治験総括報告書 5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Section 14.3 を参照のこと。

前述したフィネレノン及び MR 拮抗薬の作用機序に関連した事象を除いて、進行した CKD 及び 2 型糖尿病並びに複数の合併症を有する被験者集団においてフィネレノンによる安全性上の懸念又は予想外の問題は特定されなかった。

2.7.4.4.2.3 個別有害事象の文章による説明

被験者ごとの叙述は治験総括報告書（5.3.5.1.6 PH-39746/Section 15）を参照のこと。

2.7.4.4.3 臨床検査値の評価

血液学的検査、HbA_{1c}、血液生化学検査及び UACR を中央検査機関で実施した。各来院時に血清カリウム値及び eGFR を治験実施施設で評価した。解析には中央検査機関から提供されたデータのみを使用し、ベースラインとして利用可能な中央検査機関のデータがない場合を除いて、治験実施施設からのデータは統計解析には使用しなかった。

すべての安全性臨床検査値の被験者ごとのデータ一覧及び被験者ごとの異常値一覧は 5.3.5.1.6 PH-39746/Section 16.2.8.1 を参照のこと。

各臨床検査値の基準範囲は、治験総括報告書（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.4/3）を参照のこと。

2.7.4.4.3.1 血液学的検査値及び血液生化学検査値

血液学的検査各項目のベースラインからの変化量を含む記述統計量は 5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.4/56～63 を、血液生化学検査各項目のベースラインからの変化量を含む記述統計量は 5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.4/34～55 を参照のこと。肝酵素及び HbA_{1c} を含む大部分の血液学的検査及び血液生化学検査パラメータにおいて、ベースラインからの経時的な変化量の平均値及び中央値ではフィネレノン群とプラセボ群との間に臨床的に意味のある差は見られなかった。

ヘモグロビン値のベースラインからの変化量の平均値及びヘマトクリット値のベースラインからの変化量の平均値が治験薬投与開始から第 4 ヵ月にかけてフィネレノン群でプラセボ群よりも若干減少し、フィネレノン群及びプラセボ群の差はそれぞれ 0.15g/dL 未満及び 0.45%未満であった。これらの平均値の差に臨床的な意味はなく、経時的に小さくなった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.4/56 及び 14.3.4/57）。貧血の詳細は 2.7.4.4.2.2.1.1 に示す。

血清ナトリウム値の平均値において、第 1 ヵ月にフィネレノン群でプラセボ群と比較して、投与初期に若干の低下（約 0.5mmol/L）が認められた。その後はフィネレノン群、プラセボ群共に徐々に増加したが、フィネレノン群の平均値の増加は小さかった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.4/53）。低ナトリウム血症の詳細は 2.7.4.4.2.2.1.1 に示す。

日本人集団

日本人集団における血液学的検査各項目のベースラインからの変化量を含む記述統計量は 5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.4/56～63 を、血液生化学検査各項目のベースラインか

らの変化量を含む記述統計量は 5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.4/34～55 を参照のこと。肝酵素及び HbA_{1c} を含む大部分の血液学的検査及び血液生化学検査パラメータにおいて、ベースラインからの経時的な変化量の平均値及び中央値ではフィネレノン群とプラセボ群との間に臨床的に意味のある差は見られなかった。

ヘモグロビン値のベースラインからの変化量の平均値及びヘマトクリット値のベースラインからの変化量の平均値はフィネレノン群でプラセボ群よりも若干低く、第 36 ヵ月までのフィネレノン群及びプラセボ群の差はそれぞれ 0.30g/dL 以下及び 0.80%未満であった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.4/56 及び 14.3.4/57）。貧血の詳細は 2.7.4.4.2.2.1.1 に示す。

血清ナトリウム値においてフィネレノン群の平均値が来院 2（第 1 ヵ月）に 0.490mmol/L 低下し、投与初期に若干の低下が認められた（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.4/53）。その後はフィネレノン群、プラセボ群共に徐々に増加したが、フィネレノンの平均値の増加はプラセボ群と比較して小さかった（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.4/53）。低ナトリウム血症の詳細は 2.7.4.4.2.2.1.1 に示す。

血液学的検査及び血液生化学検査の結果に日本人集団と全体集団で臨床的に意味のある相違は認められなかった。

2.7.4.4.3.1.1　　血清カリウム値

血清カリウム値のベースラインからの変化を含む来院ごとの記述統計量は 5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.4/49 を参照のこと。血清カリウム値における第 1 ヵ月のベースラインからの変化の平均値はフィネレノン群でプラセボ群と比較して増加が大きく、その差は約 0.2mmol/L であった。第 4 ヵ月に投与群間の差は 0.23mmol/L と最大となり、その後フィネレノン群の平均値は安定していた。プラセボ群の血清カリウム値の平均値では経時的に徐々に増加が認められ、CKD が徐々に悪化していることを反映し、経時的に投与群間の差は小さくなった。ベースライン時の血清カリウム値及び eGFR を含む様々な部分集団において、第 4 ヵ月の血清カリウム値の平均値のフィネレノン群とプラセボ群の差は一貫して約 0.2mmol/L であった。

来院ごとの血清カリウム値が 5.5mmol/L 超又は 6.0mmol/L 超であった被験者数は 5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.4/19 を参照のこと。血清カリウム値 5.5mmol/L 超、6.0mmol/L 超の発現の有無別の部分集団解析において、ベースライン時の血清カリウム値が高値であったか否かは考慮しなかった。治験薬投与中のいずれかの時点で 1 回以上血清カリウム値が 5.5mmol/L を超えた被験者はフィネレノン群 21.4%、プラセボ群 9.2%であった。血清カリウム値が 6.0mmol/L を超えた被験者の割合はフィネレノン群 4.5%、プラセボ群 1.4%であった（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.4/4）。これらの結果は TEAE として治験責任（分担）医師により報告された高カリウム血症の結果と一貫していた（2.7.4.4.2.2.5.1）。

日本人集団

日本人集団における血清カリウム値のベースラインからの変化を含む来院ごとの記述統計量は 5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.4/49 を参照のこと。血清カリウム値における第 1 ヵ月のベースラインからの変化の平均値は、フィネレノン群でプラセボ群と比較して増加が大きく、その差は約 0.1mmol/L であった。用量漸増来院時に投与群間の差は最大となったが、検査を実施した被験者数がフィネレノン群 10 例、プラセボ群 2 例の結果であった。プラセボ群の血清カリウム値の平均値では経時的に徐々に増加も認められた。用量漸増来院時のベースラインからの変化に一定の傾向はみられなかったが、これは検査を実施した被験者数が少なかったことによる可能性が高い。

血清カリウム値の経時的推移に日本人集団と全体集団で臨床的に意味のある相違は認められなかった。

来院ごとの血清カリウム値が 5.5mmol/L 超又は 6.0mmol/L 超であった被験者数は 5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.4/19 を参照のこと。治験薬投与中のいずれかの時点で 1 回以上血清カリウム値が 5.5mmol/L を超えた被験者はフィネレノン群 15.4%、プラセボ群 5.9%であった。血清カリウム値が 6.0mmol/L を超えた被験者の割合はフィネレノン群 3.8%、プラセボ群 0.5%であった。血清カリウム値が 5.5mmol/L 超又は 6.0mmol/L 超であった被験者の割合は、TEAE として治験責任（分担）医師により報告された高カリウム血症の結果よりもフィネレノン群の割合が高かった（2.7.4.4.2.2.5.1）（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.4/4）。

血清カリウム値が 5.5mmol/L 超であった被験者、6.0mmol/L 超であった被験者共にその割合は全体集団と比較して日本人集団が低かった。

2.7.4.4.3.1.2 eGFR（CKD-EPI）

CKD の既知の進行性の経過から予測されるように、eGFR は両投与群で経時的な低下傾向が認められた。治験薬投与開始初期では第 4 ヵ月までプラセボ群と比較してフィネレノン群では約 2～3mL/min/1.73m^2 低下が大きかった。その後は eGFR の低下はプラセボ群と比較してフィネレノン群で減弱が認められた（5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.4/64）。

日本人集団

日本人集団における eGFR は両投与群で経時的な低下傾向が認められた。治験薬投与開始初期では第 24 ヵ月までプラセボ群と比較してフィネレノン群では約 2～3mL/min/1.73m^2 低下が大きかった。その後は eGFR の低下はプラセボ群と比較してフィネレノン群で減弱が認められた（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.4/64）。eGFR の経時的推移は日本人集団と全体集団でおおむね同様であった。

2.7.4.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン、体重及び BMI について解析し、結果を以下に示す。12 誘導心電図は治験実施施設において規定の時間に実施した。更に、血清カリウム値が 6.5mmol/L を超えた場合は、心電図を測定することとした。臨床的に意味のある異常は有害事象、有効性評価項目のイベント（新たに診断された心房細動など）又は病歴のいずれかとして報告された。

SBP 及び DBP のベースラインからの変化量の要約は 5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.5/1 及び 14.3.5/2 を参照のこと。フィネレノン群では第 12 ヵ月までに SBP の平均値がベースラインからプラセボ群より約 3～4mmHg 低下し、DBP の平均値はプラセボ群より約 1～2mmHg 低下した。その後は SBP 及び DBP の投与群間の差が小さくなった。低血圧の詳細は 2.7.4.4.2.2.1.1 に示す。

ベースラインの SBP カテゴリー別、ベースライン時の SBP が中央値より低値又は高値別の来院ごとの SBP 及び DBP のベースラインからの変化量は 5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.5/6～11、14.3.5/15～18 を参照のこと。

心拍数のベースラインからの変化量の要約は 5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.5/3 及び Figure 14.3.5/8 を参照のこと。プラセボ群と比較して、フィネレノン群において心拍数の平均値及び中央値に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

プラセボ群と比較して、フィネレノン群において体重及び BMI に臨床的に意味のある影響は認められなかった。記述統計量は 5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.5/4 及び 14.3.5/5 を参照のこと。

日本人集団

日本人集団における SBP のベースラインからの変化量の要約は 5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.5/1 を参照のこと。

SBP のベースラインからの変化量の平均値がフィネレノン群では第 4 ヵ月までにプラセボ群より約 2～4mmHg 低下し、DBP の平均値は第 1 ヵ月までにプラセボ群より約 2mmHg 低下した。SBP のベースラインからの変化量の平均値は経時的に低下する傾向はなかった。DBP のベースラインからの変化量の平均値は第 1 ヵ月以降試験終了時まで両投与群共に全般的に安定していた（5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.5/1、14.3.5/2）。低血圧の詳細は 2.7.4.4.2.2.1.1 に示す。

ベースラインの SBP カテゴリー別、ベースライン時の SBP が中央値より低値又は高値別の来院ごとの SBP 及び DBP のベースラインからの変化量は 5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.5/6～11、14.3.5/15～18 を参照のこと。

心拍数のベースラインからの変化量の要約は 5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.5/3 及び Figure 14.3.5/8 を参照のこと。フィネレノン群において、プラセボ群と比較して心拍数の平均値及び中央値に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

フィネレノン群において、プラセボ群と比較して体重及び BMI に臨床的に意味のある影響は認められなかった。記述統計量は 5.3.5.1.6 PH-39746_J add1/Table 14.3.5/4 及び 14.3.5/5 を参照のこと。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

健康被験者での臨床薬理試験並びに第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の被験者での母集団薬物動態解析では中等度又は重度の腎機能障害、中等度の肝機能障害及び体重においてフィネレノンの曝露量に対する軽微な影響が認められた。年齢、性別では明らかな影響は認められなかった。腎臓又は肝臓の臓器障害は主として AUC に影響したが、体重の差は C_{max} の変化に反映された。フィネレノンの曝露量における人種又は民族のわずかな見かけの影響はおおむね体重による影響によって説明可能であった。臨床的に意味のある内因性の共変量は体重を除いて特定されなかった（2.7.2.3.3）。

2.7.4.5.1.1 年齢

フィネレノンへの曝露に対する影響

臨床薬理試験において、年齢のフィネレノンへの曝露に対する影響はごくわずかであった。年齢が 45 歳未満の被験者と 65 歳以上の被験者を比較したとき、年齢に関連したフィネレノンの AUC（＋34%）及び C_{max}（＋51%）の増加が認められた。少数点採血による被験者のデータに基づいた母集団薬物動態解析において、年齢は共変量として特定されなかった（2.7.2.3.3.1）。

試験 16244 の TEAE の部分集団解析

試験 16244 における年齢別の TEAE の要約を表 2.7.4.5-1 に示す。試験 16244 では、年齢別（65 歳未満、65 歳以上 74 歳以下、75 歳以上）の部分集団解析の結果においてフィネレノン群とプラセボ群の間に顕著な差が認められた TEAE 区分はなかった。年齢別の部分集団における結果は全体集団で認められた傾向と一貫していた（表 2.7.4.5-1、表 2.7.4.4-7）。治験薬投与下で発現した高カリウム血症関連事象についての年齢別の部分集団解析の結果も同様であった（表 2.7.4.4-39、表 2.7.4.4-40、表 2.7.4.4-41）。

これらのデータから高齢者で用量調節の必要はないことが示唆された。

表 2.7.4.5-1 年齢（歳）別 TEAE の要約（SAF）

Number (%) of subjects with TEAE	Age <65 years		Age 65 - 74 years		Age ≥75 years	
	Finerenone N=1201 (100%)	Placebo N=1171 (100%)	Finerenone N=1195 (100%)	Placebo N=1199 (100%)	Finerenone N=431 (100%)	Placebo N=461 (100%)
Any AE	1039 (86.5%)	1033 (88.2%)	1052 (88.0%)	1039 (86.7%)	377 (87.5%)	406 (88.1%)
Maximum intensity for any AE						
Mild	366 (30.5%)	327 (27.9%)	341 (28.5%)	325 (27.1%)	115 (26.7%)	112 (24.3%)
Moderate	477 (39.7%)	485 (41.4%)	489 (40.9%)	483 (40.3%)	179 (41.5%)	189 (41.0%)
Severe	196 (16.3%)	221 (18.9%)	222 (18.6%)	231 (19.3%)	83 (19.3%)	105 (22.8%)
Any study drug-related AE	270 (22.5%)	195 (16.7%)	290 (24.3%)	183 (15.3%)	86 (20.0%)	71 (15.4%)
Maximum intensity for study drug-related AE						
Mild	157 (13.1%)	114 (9.7%)	164 (13.7%)	104 (8.7%)	47 (10.9%)	39 (8.5%)
Moderate	94 (7.8%)	73 (6.2%)	99 (8.3%)	65 (5.4%)	33 (7.7%)	26 (5.6%)
Severe	19 (1.6%)	8 (0.7%)	27 (2.3%)	14 (1.2%)	6 (1.4%)	6 (1.3%)
Any AE related to procedures required by the protocol	22 (1.8%)	25 (2.1%)	26 (2.2%)	23 (1.9%)	4 (0.9%)	6 (1.3%)
Any AE leading to discontinuation of study drug	69 (5.7%)	66 (5.6%)	97 (8.1%)	76 (6.3%)	41 (9.5%)	26 (5.6%)
Any SAE	361 (30.1%)	404 (34.5%)	390 (32.6%)	392 (32.7%)	151 (35.0%)	175 (38.0%)
Any study drug-related SAE	22 (1.8%)	16 (1.4%)	19 (1.6%)	10 (0.8%)	7 (1.6%)	8 (1.7%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Any SAE leading to discontinuation of study drug	20 (1.7%)	28 (2.4%)	36 (3.0%)	34 (2.8%)	19 (4.4%)	16 (3.5%)
AE with outcome death	11 (0.9%)	13 (1.1%)	12 (1.0%)	24 (2.0%)	8 (1.9%)	14 (3.0%)

AE = adverse event, N = number of subjects, SAE = serious adverse event, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-41745/Table 1.3.5/11(post-hoc analysis)

2.7.4.5.1.2 性別

フィネレノンへの曝露に対する影響

フィネレノンの薬物動態に対する性別の影響はなかった。曝露パラメータの男性に対する女性の比は AUC 及び C_{max} 共に 80%～120%の範囲に含まれており、性別の影響は臨床的に意味のあるものではなかった。この結果と一貫して、母集団薬物動態解析において、フィネレノンの曝露に対して性別は共変量として特定されなかった（2.7.2.3.3.2）。

試験 16244 の TEAE の部分集団解析

試験 16244 における性別ごとの TEAE の要約を表 2.7.4.5-2 に示す。試験 16244 では、性別による部分集団解析の結果においてフィネレノン群とプラセボ群の間に顕著な差が認められた TEAE 区分はなかった。性別による部分集団での結果は全体集団で認められた傾向と一貫していた（表 2.7.4.5-2、表 2.7.4.4-7）。治験薬投与下で発現した高カリウム血症関連事象についての性別による部分集団解析の結果も同様であった（表 2.7.4.4-39、表 2.7.4.4-40、表 2.7.4.4-41）。

これらのデータから性別による用量調節の必要はないことが示唆される。

表 2.7.4.5-2 性別ごとの TEAE の要約（SAF）

Number (%) of subjects with TEAE	Male		Female	
	Finerenone N=1949 (100%)	Placebo N=2024 (100%)	Finerenone N=878 (100%)	Placebo N=807 (100%)
Any AE	1713 (87.9%)	1780 (87.9%)	755 (86.0%)	698 (86.5%)
Maximum intensity for any AE				
Mild	576 (29.6%)	562 (27.8%)	246 (28.0%)	202 (25.0%)
Moderate	777 (39.9%)	815 (40.3%)	368 (41.9%)	342 (42.4%)
Severe	360 (18.5%)	403 (19.9%)	141 (16.1%)	154 (19.1%)
Any study drug-related AE	470 (24.1%)	322 (15.9%)	176 (20.0%)	127 (15.7%)
Maximum intensity for study drug-related AE				
Mild	269 (13.8%)	187 (9.2%)	99 (11.3%)	70 (8.7%)
Moderate	169 (8.7%)	113 (5.6%)	57 (6.5%)	51 (6.3%)
Severe	32 (1.6%)	22 (1.1%)	20 (2.3%)	6 (0.7%)
Any AE related to procedures required by the protocol	34 (1.7%)	37 (1.8%)	18 (2.1%)	17 (2.1%)
Any AE leading to discontinuation of study drug	155 (8.0%)	118 (5.8%)	52 (5.9%)	50 (6.2%)
Any SAE	650 (33.4%)	697 (34.4%)	252 (28.7%)	274 (34.0%)
Any study drug-related SAE	33 (1.7%)	25 (1.2%)	15 (1.7%)	9 (1.1%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Any SAE leading to discontinuation of study drug	62 (3.2%)	54 (2.7%)	13 (1.5%)	24 (3.0%)
AE with outcome death	22 (1.1%)	41 (2.0%)	9 (1.0%)	10 (1.2%)

AE = adverse event, N = number of subjects, SAE = serious adverse event, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-41745/Table 1.3.5/12(post-hoc analysis)

2.7.4.5.1.3 体重

試験 16244 の母集団薬物動態の評価において、体重は見かけの分布容積（V/F）に対する有意な共変量であったが〔体重分布の中央値に対して 5 及び 95 パーセンタイル（それぞれ 58.0 及び

121kg）では、反復投与後の C_{max}（$C_{max,md}$）がそれぞれ 19%の増加及び 15%の減少〕、AUC に対する影響はなかった（2.7.2.3.3.2）。

これらのデータから体重による用量調節の必要はないことが示唆される。

2.7.4.5.1.4　人種

フィネレノンへの曝露に対する影響

フィネレノンの薬物動態はアジア人と白人の健康被験者で類似していた。日本人健康被験者では高い全身曝露量が認められたが、母集団薬物動態／薬力学解析の結果、第Ⅱ相試験のアジア人被験者と白人被験者間のフィネレノンへの曝露量に臨床的に意味のある差はないことが確認された。試験 16244 での人種及び民族に関する母集団薬物動態／薬力学解析でもフィネレノンの薬物動態への民族及び人種の影響は臨床的に意味のあるものでないことが示された（2.7.2.3.3.5）。

試験 16244 の TEAE の部分集団解析

試験 16244 における人種別の TEAE の要約を表 2.7.4.5-3 に示す。試験 16244 では、すべての人種グループにおいて TEAE が発現した被験者数は両投与群で同程度であった。フィネレノン群及びプラセボ群のいずれも他の人種及び全体集団と比較してアジア人では様々な区分の TEAE の発現割合が高かったが、投与群間の発現割合はおおむね一貫していた（表 2.7.4.5-3、表 2.7.4.4-7）。この差は、主にアジア人で軽度の TEAE を発現した被験者数が多かったことによるものであった。人種別の部分集団間で、TEAE 区分の臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.5.1.6 PH-41745/Table 1.3.5/14）。

これらのデータから人種による用量調節の必要はないことが示唆された。日本人集団の TEAE の結果は 2.7.4.4.2.2 に示す。

表 2.7.4.5-3 人種別 TEAE の要約（SAF）

Number (%) of subjects with TEAE	White		Black		Asian		Other	
	Finerenone N=1773 (100%)	Placebo N=1809 (100%)	Finerenone N=139 (100%)	Placebo N=124 (100%)	Finerenone N=717 (100%)	Placebo N=721 (100%)	Finerenone N=198 (100%)	Placebo N=177 (100%)
Any AE	1512 (85.3%)	1543 (85.3%)	119 (85.6%)	106 (85.5%)	665 (92.7%)	671 (93.1%)	172 (86.9%)	158 (89.3%)
Maximum intensity for any AE								
Mild	449 (25.3%)	423 (23.4%)	28 (20.1%)	30 (24.2%)	292 (40.7%)	277 (38.4%)	53 (26.8%)	34 (19.2%)
Moderate	736 (41.5%)	739 (40.9%)	61 (43.9%)	50 (40.3%)	261 (36.4%)	279 (38.7%)	87 (43.9%)	89 (50.3%)
Severe	327 (18.4%)	381 (21.1%)	30 (21.6%)	26 (21.0%)	112 (15.6%)	115 (16.0%)	32 (16.2%)	35 (19.8%)
Any study drug-related AE	398 (22.4%)	264 (14.6%)	31 (22.3%)	20 (16.1%)	182 (25.4%)	134 (18.6%)	35 (17.7%)	31 (17.5%)
Maximum intensity for study drug-related AE								
Mild	213 (12.0%)	147 (8.1%)	10 (7.2%)	11 (8.9%)	124 (17.3%)	87 (12.1%)	21 (10.6%)	12 (6.8%)
Moderate	155 (8.7%)	102 (5.6%)	18 (12.9%)	9 (7.3%)	42 (5.9%)	37 (5.1%)	11 (5.6%)	16 (9.0%)
Severe	30 (1.7%)	15 (0.8%)	3 (2.2%)	0	16 (2.2%)	10 (1.4%)	3 (1.5%)	3 (1.7%)
Any AE related to procedures required by the protocol	26 (1.5%)	29 (1.6%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	19 (2.6%)	20 (2.8%)	6 (3.0%)	4 (2.3%)
Any AE leading to discontinuation of study drug	139 (7.8%)	106 (5.9%)	12 (8.6%)	7 (5.6%)	50 (7.0%)	45 (6.2%)	6 (3.0%)	10 (5.6%)
Any SAE	561 (31.6%)	597 (33.0%)	47 (33.8%)	46 (37.1%)	249 (34.7%)	278 (38.6%)	45 (22.7%)	50 (28.2%)
Any study drug-related SAE	28 (1.6%)	14 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.8%)	16 (2.2%)	15 (2.1%)	2 (1.0%)	4 (2.3%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0	1 (0.1%)	4 (0.6%)	1 (0.5%)	0
Any SAE leading to discontinuation of study drug	50 (2.8%)	47 (2.6%)	4 (2.9%)	2 (1.6%)	17 (2.4%)	25 (3.5%)	4 (2.0%)	4 (2.3%)
AE with outcome death	18 (1.0%)	35 (1.9%)	3 (2.2%)	0	7 (1.0%)	11 (1.5%)	3 (1.5%)	5 (2.8%)

AE = adverse event, N = number of subjects, SAE = serious adverse event, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-41745/Table 1.3.5/13 (post-hoc analysis)

2.7.4.5.1.5 肝機能障害

フィネレノンへの曝露に対する影響

中等度の肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 B）ではフィネレノンの AUC が 38%高かったが、C_{max} への影響はみられなかった。軽度の肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 A）では、フィネレノンの曝露への影響は明らかになっていない（2.7.2.3.3.4）。

試験 16244 の TEAE の部分集団解析

試験 16244 において肝機能障害被験者を既往歴及び臨床検査値に基づいた二つの方法で特定した。既往歴に基づいた評価では、肝障害（SMQ）（肝臓関連臨床検査、徴候および症状及び肝臓に関連する凝固および出血障害を除く）を使用した。Child-Pugh 分類は、ベースライン時の血清中総ビリルビン及びアルブミンに基づいて特定した（5.3.5.1.6 PH-41745/解析計画書）。

試験 16244 における肝機能障害の有無別の TEAE の要約を表 2.7.4.5-4 に、Child-Pugh 分類別の TEAE の要約を表 2.7.4.5-5 に示す。治験薬投与下で発現した高カリウム血症関連事象の部分集団解析の詳細な結果は表 2.7.4.4-39、表 2.7.4.4-40、表 2.7.4.4-41 を参照のこと。Child-Pugh 分類 B と推定された部分集団の被験者数は少なく、Child-Pugh 分類 B と確定した部分集団の被験者数は特に少ないことから、結果の解釈には注意が必要である。両投与群共に Child-Pugh 分類 A と推定された部分集団における TEAE 全体の発現割合は Child-Pugh 分類 B と推定された部分集団と同程度であったが、重篤な TEAE の発現割合は Child-Pugh 分類 A と推定された部分集団と比較して Child-Pugh 分類 B と推定された部分集団が高かった。これはフィネレノン群及びプラセボ群いずれでも認められ、投与群間の割合は同程度であった。

更に、フィネレノン群及びプラセボ群のいずれにおいても、肝機能障害のない被験者と比較して肝機能障害被験者ではほとんどの区分の TEAE の発現割合が高かった（表 2.7.4.5-4）。

これらのデータから軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類 A 又は B）における用量調節の必要はないことが示唆される。重度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類 C）では試験を実施していないため、これらの患者への投与は避けるべきである。

表 2.7.4.5-4 肝機能障害の有無別 TEAE の要約（SAF）

	No		Yes	
Number (%) of subjects with TEAE	Finerenone N=2384 (100%)	Placebo N=2380 (100%)	Finerenone N=443 (100%)	Placebo N=451 (100%)
Any AE	2059 (86.4%)	2063 (86.7%)	409 (92.3%)	415 (92.0%)
Maximum intensity for any AE				
Mild	685 (28.7%)	636 (26.7%)	137 (30.9%)	128 (28.4%)
Moderate	967 (40.6%)	968 (40.7%)	178 (40.2%)	189 (41.9%)
Severe	407 (17.1%)	459 (19.3%)	94 (21.2%)	98 (21.7%)
Any study drug-related AE	544 (22.8%)	367 (15.4%)	102 (23.0%)	82 (18.2%)
Maximum intensity for study drug-related AE				
Mild	315 (13.2%)	211 (8.9%)	53 (12.0%)	46 (10.2%)
Moderate	186 (7.8%)	134 (5.6%)	40 (9.0%)	30 (6.7%)
Severe	43 (1.8%)	22 (0.9%)	9 (2.0%)	6 (1.3%)
Any AE related to procedures required by the protocol	40 (1.7%)	45 (1.9%)	12 (2.7%)	9 (2.0%)
Any AE leading to discontinuation of study drug	167 (7.0%)	137 (5.8%)	40 (9.0%)	31 (6.9%)
Any SAE	729 (30.6%)	790 (33.2%)	173 (39.1%)	181 (40.1%)
Any study drug-related SAE	39 (1.6%)	27 (1.1%)	9 (2.0%)	7 (1.6%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	1 (0.2%)
Any SAE leading to discontinuation of study drug	61 (2.6%)	66 (2.8%)	14 (3.2%)	12 (2.7%)
AE with outcome death	28 (1.2%)	43 (1.8%)	3 (0.7%)	8 (1.8%)

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

Source: PH-41745/Table 1.3.5/15(post-hoc analysis)

表 2.7.4.5-5 Child-Pugh 分類別 TEAE の発現例数及び発現割合の要約（SAF）

Number (%) of subjects with TEAE	Likely Child Pugh A		Likely Child Pugh B		Certain Child Pugh B	
	Finerenone N=2659 (100%)	Placebo N=2662 (100%)	Finerenone N=164 (100%)	Placebo N=164 (100%)	Finerenone N=4 (100%)	Placebo N=5 (100%)
Any AE	2322 (87.3%)	2329 (87.5%)	144 (87.8%)	145 (88.4%)	2 (50.0%)	4 (80.0%)
Maximum intensity for any AE						
Mild	785 (29.5%)	724 (27.2%)	37 (22.6%)	40 (24.4%)	0	0
Moderate	1077 (40.5%)	1086 (40.8%)	66 (40.2%)	69 (42.1%)	2 (50.0%)	2 (40.0%)
Severe	460 (17.3%)	519 (19.5%)	41 (25.0%)	36 (22.0%)	0	2 (40.0%)
Any study drug-related AE	608 (22.9%)	423 (15.9%)	37 (22.6%)	24 (14.6%)	1 (25.0%)	2 (40.0%)
Maximum intensity for study drug-related AE						
Mild	349 (13.1%)	243 (9.1%)	18 (11.0%)	13 (7.9%)	1 (25.0%)	1 (20.0%)
Moderate	210 (7.9%)	153 (5.7%)	16 (9.8%)	10 (6.1%)	0	1 (20.0%)
Severe	49 (1.8%)	27 (1.0%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	0	0
Any AE related to procedures required by the protocol	49 (1.8%)	51 (1.9%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (25.0%)	1 (20.0%)
Any AE leading to discontinuation of study drug	190 (7.1%)	153 (5.7%)	17 (10.4%)	15 (9.1%)	0	0
Any SAE	828 (31.1%)	897 (33.7%)	73 (44.5%)	72 (43.9%)	1 (25.0%)	2 (40.0%)
Any study drug-related SAE	45 (1.7%)	31 (1.2%)	3 (1.8%)	3 (1.8%)	0	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	1 (0.6%)	0	0
Any SAE leading to discontinuation of study drug	68 (2.6%)	70 (2.6%)	7 (4.3%)	8 (4.9%)	0	0
AE with outcome death	29 (1.1%)	46 (1.7%)	2 (1.2%)	5 (3.0%)	0	0

Child Pugh classification is approximated using total bilirubin and albumin in serum at baseline

AE = adverse event, N = number of subjects, SAE = serious adverse event, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-41745/Table 1.3.5/16

2.7.4.5.1.6 腎機能障害

フィネレノンへの曝露に対する影響

第Ⅰ相試験において、中等度又は重度の腎機能障害被験者では、フィネレノンの AUC の増加が認められた。腎機能正常被験者と比較して中等度の腎機能障害被験者ではフィネレノンの AUC の 34%（外れ値を除外した場合）又は 51%（外れ値を含めた場合）の増加、重度の腎機能障害被験者では 36%の増加が認められたが、C_{max} に対する影響は認められなかった。軽度の腎機能障害被験者ではフィネレノンの曝露量に影響は認められなかった（2.7.2.3.3.3）。

試験 16244 の TEAE の部分集団解析

試験 16244 におけるベースライン時の eGFR カテゴリー別の TEAE の要約を表 2.7.4.5-6 に示す。全般的にベースライン時の eGFR が低い部分集団は、高い集団及び全体集団と比較してフィネレノン群、プラセボ群いずれも TEAE が発現した被験者が多く、大部分の TEAE で多かった（表 2.7.4.5-6、表 2.7.4.4-7）。TEAE の発現割合は eGFR のカテゴリー全体で、フィネレノン群及びプラセボ群でおおむね同程度であった。eGFR が低い部分集団（25mL/min/1.73m^2 未満及び 25mL/min/1.73m^2 以上 45mL/min/1.73m^2 未満）において、フィネレノン群でプラセボ群と比較して重篤な TEAE の発現割合は低かった。治験薬投与下で発現した高カリウム血症関連事象の部分集団解析の詳細な結果は表 2.7.4.4-39、表 2.7.4.4-40、表 2.7.4.4-41 を参照のこと。

試験 16244 において、フィネレノンの開始用量はスクリーニング時の eGFR に基づいて決定され、60mL/min/1.73m^2 未満の被験者では 10mg 1 日 1 回投与、60mL/min/1.73m^2 以上の被験者では 20mg 1 日 1 回投与であった。

表 2.7.4.5-6 ベースライン時の eGFR カテゴリー別の TEAE の要約（SAF）

Number (%) of subjects with TEAE	<25 mL/min/1.73m^2		25 - <45 mL/min/1.73m^2		45 - <60 mL/min/1.73m^2		≥60 mL/min/1.73m^2	
	Finerenone N=66 (100%)	Placebo N=69 (100%)	Finerenone N=1473 (100%)	Placebo N=1499 (100%)	Finerenone N=971 (100%)	Placebo N=926 (100%)	Finerenone N=317 (100%)	Placebo N=337 (100%)
Any AE	60 (90.9%)	65 (94.2%)	1299 (88.2%)	1333 (88.9%)	843 (86.8%)	798 (86.2%)	266 (83.9%)	282 (83.7%)
Maximum intensity for any AE								
Mild	19 (28.8%)	13 (18.8%)	424 (28.8%)	400 (26.7%)	286 (29.5%)	262 (28.3%)	93 (29.3%)	89 (26.4%)
Moderate	26 (39.4%)	36 (52.2%)	604 (41.0%)	616 (41.1%)	393 (40.5%)	373 (40.3%)	122 (38.5%)	132 (39.2%)
Severe	15 (22.7%)	16 (23.2%)	271 (18.4%)	317 (21.1%)	164 (16.9%)	163 (17.6%)	51 (16.1%)	61 (18.1%)
Any study drug-related AE	21 (31.8%)	11 (15.9%)	372 (25.3%)	261 (17.4%)	193 (19.9%)	129 (13.9%)	60 (18.9%)	48 (14.2%)
Maximum intensity for study drug-related AE								
Mild	7 (10.6%)	6 (8.7%)	214 (14.5%)	141 (9.4%)	110 (11.3%)	85 (9.2%)	37 (11.7%)	25 (7.4%)
Moderate	10 (15.2%)	4 (5.8%)	129 (8.8%)	101 (6.7%)	66 (6.8%)	37 (4.0%)	21 (6.6%)	22 (6.5%)
Severe	4 (6.1%)	1 (1.4%)	29 (2.0%)	19 (1.3%)	17 (1.8%)	7 (0.8%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)
Any AE related to procedures required by the protocol	1 (1.5%)	1 (1.4%)	26 (1.8%)	35 (2.3%)	17 (1.8%)	11 (1.2%)	8 (2.5%)	7 (2.1%)
Any AE leading to discontinuation of study drug	12 (18.2%)	8 (11.6%)	121 (8.2%)	95 (6.3%)	58 (6.0%)	46 (5.0%)	16 (5.0%)	19 (5.6%)
Any SAE	23 (34.8%)	36 (52.2%)	468 (31.8%)	529 (35.3%)	317 (32.6%)	307 (33.2%)	94 (29.7%)	99 (29.4%)
Any study drug-related SAE	2 (3.0%)	2 (2.9%)	30 (2.0%)	22 (1.5%)	14 (1.4%)	8 (0.9%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	2 (0.1%)	4 (0.3%)	0	0	0	0
Any SAE leading to discontinuation of study drug	7 (10.6%)	6 (8.7%)	49 (3.3%)	46 (3.1%)	16 (1.6%)	18 (1.9%)	3 (0.9%)	8 (2.4%)
AE with outcome death	2 (3.0%)	2 (2.9%)	15 (1.0%)	27 (1.8%)	12 (1.2%)	18 (1.9%)	2 (0.6%)	4 (1.2%)

AE = adverse event, eGFR = estimated glomerular filtration rate, N = number of subjects, SAE = serious adverse event, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: PH-41745/Table 1.3.5/18(post-hoc analysis)

2.7.4.5.2 外因性要因

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

フィネレノン IR 錠 10mg 及び 20mg を用いて食事との相互作用を検討した。高脂肪高カロリー食はフィネレノン錠の AUC にほとんど影響せず（10%～21%増加）、C_{max} を 19%～32%低下させた。フィネレノン錠は食事摂取の有無にかかわらず服用できる（2.7.2.3.4）。

試験 16244 において、被験者は食事の有無にかかわらずコップ 1 杯の水で治験薬を服用した。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用の概要は 2.7.2.1.2.6 及び 2.7.2.1.2.7 を参照のこと。フィネレノンの薬物動態特性及び薬力学特性に以下の他の薬物の意味のある影響が認められた。

- チトクローム P450（CYP）の分子種 CYP3A4 の中程度の阻害薬であるエリスロマイシンは、フィネレノンを単独で投与したときと比較してフィネレノンの AUC（248%）及び C_{max}（88.2%）を増加させた。他の中程度の CYP3A4 阻害薬（ベラパミル）はフィネレノンを単独で投与したときと比較してフィネレノンの AUC（170%）及び C_{max}（122%）を増加させた。中程度の CYP3A4 阻害薬との併用はフィネレノンへの曝露量を増加させると予測される。

- 強い CYP3A4 阻害薬〔イトラコナゾール、ケトコナゾール、リトナビル、ネルフィナビル、コビシスタット、クラリスロマイシン、テリスロマイシン、nefazodone（本邦未承認）など〕とフィネレノンとの併用はフィネレノンの血漿中濃度を 5 倍以上上昇させると予測され、併用は禁忌である。

- 中程度又は強い CYP3A4 誘導薬（エファビレンツ、リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、セント・ジョーンズ・ワートなど）との併用はフィネレノンの血漿中濃度が低下する可能性があり、それに伴い効果が減弱する可能性があるので推奨されない。

- 強い CYP2C8 阻害薬であるゲムフィブロジルは、フィネレノン（10mg）への曝露に影響を及ぼさない。

- オメプラゾール又は酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムはフィネレノンの AUC に影響を及ぼさず、C_{max} にも影響を及ぼさない又は意味のある影響は及ぼさない。意味のある相互作用は予測されない。

- 糸球体ろ過に影響するためアセチルサリチル酸の高用量（500mg／日超）又は非ステロイド性消炎鎮痛薬はフィネレノンと併用する場合は注意して使用すべきであるとした。

カリウム排泄を障害する薬剤及び血清カリウム値を増加させる薬剤とフィネレノンとの併用は高カリウム血症のリスクを増大させる可能性がある。以下の薬剤との併用は試験 16244 では禁止された。

- カリウム保持性利尿薬（amiloride、トリアムテレンなど）

- 他の MR 拮抗薬〔エプレレノン、スピロノラクトンなど〕

以下のものとフィネレノンを併用する場合は注意深く使用し、血清カリウム値をモニターすべきである。

- トリメトプリム又はトリメトプリム・スルファメトキサゾール配合剤
- カリウム補助食品

ベースライン時の注目した併用薬〔DPP-4 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬、ナトリウム-グルコース共輸送体-2（SGLT-2）阻害薬、利尿薬及び CYP3A4 阻害薬〕別の治験薬投与下で発現した高カリウム血症関連事象の部分集団解析の結果は表 2.7.4.4-39、表 2.7.4.4-40、表 2.7.4.4-41 を参照のこと。全般的に臨床的に意味のある相違は認められなかった。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

第Ⅱ相又は第Ⅲ相試験において妊娠中、授乳中若しくは妊娠又は授乳を計画している被験者は除外された。

第Ⅱ相試験及び試験 16244 においてフィネレノンを投与された被験者又は被験者のパートナーの妊娠の報告はなかった。

妊娠中又は授乳中のフィネレノンの使用に関して利用可能なデータはない。

2.7.4.5.5　過量投与

フィネレノンを投与された被験者における過量投与について利用可能なデータは限定的である。

試験 16244 における過量投与された被験者の一覧を表 2.7.4.5-7 に示す。報告されたフィネレノンの最高用量は 60mg 1 日 1 回、27 日間投与であった。最高用量の症例では過量投与に伴った有害事象（過量投与、高カリウム血症など）の報告はなかった。他のすべての症例のフィネレノンの用量は 40mg 1 日 1 回、1～76 日間投与であった。このうち 1 例が偶発的な過量投与について非重篤な有害事象として報告された。他のすべての症例では過量投与に伴う有害事象の報告はなかった。

フィネレノンの血漿タンパク結合率が約 90%であることを考慮すると、血液透析による除去が効果的である可能性はほとんどない（2.7.2.3.1.2）。

表 2.7.4.5-7 試験 16244 でフィネレノンが過量投与された被験者一覧

Subject identifier	Dose reported	Duration [a]	Start – End date	AE reported	Serious AE?	Serum potassium (mmol/L)
[redacted]	40 mg	1	26 – 26 May 16	No	-	4.5
	40 mg	1	30 – 30 Jun 18	No	-	Not available
	Unknown [b]	Unknown [b]	15 May – 11 Sep 18 [a]	No	-	4.3
[redacted]	40 mg	12	18 – 29 Dec 17	No	-	Not available
	40 mg	1	08 – 08 Nov 17	No	-	Not available
	40 mg	76	14 Dec 16 – 27 Feb 17	No	-	4
[redacted]	40 mg	13	30 Mar – 11 Apr 16	Accidental overdose	No	4.3
[redacted]	60 mg	27	23 May – 18 Jun 17	No	-	3.9
[redacted]	40 mg	6	07 – 12 Aug 19	No	-	5

a Calculated manually

b Investigator comment: “In the period between V4 and V5 patient assumed 11 IMP tablets more”

AE = adverse event, IMP = investigational medicinal product

Source: PH-39746/Listing 16.2.5/4, 16.2.7/1, 16.2.8.1/2, 16.2.8.3/1

2.7.4.5.6 薬物乱用

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

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

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

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響

自動車運転及び機械操作に対する影響は認められなかった。

2.7.4.6 市販後データ

該当なし。

参考文献一覧

1) 古屋文彦ら、日内会誌 2019:108:923-927

2) Lutfullin A et al., Int J Clin Pharmacol Ther 2005:43:217-226

3) Sibille M et al., Eur J Clin Pharmacol 1998:54:13-20

2.7.4.7　付録

2.7.4.7 付録の目次

2.7.4.7.1　第Ⅰ相試験 4

表 2.7.4.7-1　すべての TEAE の発現例数及び発現割合（全用量及び製剤を併合）（併合解析：SAF） 4

2.7.4.7.2　第Ⅱ相試験 9

2.7.4.7.2.1　人口統計学的データ及び注目すべき臨床検査値の概要（ARTS-DN 併合） 9

表 2.7.4.7-2　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（ARTS-DN 併合、SAF） 9

表 2.7.4.7-3　主な来院時の血清カリウム値及びベースラインからの変化量の要約（ARTS-DN 併合、SAF） 11

表 2.7.4.7-4　主な来院時の eGFR 値及びベースラインからの変化量の要約（ARTS-DN 併合、SAF） 13

2.7.4.7.2.2　人口統計学的データ及び注目すべき臨床検査値の概要（ARTS-HF 併合） 15

表 2.7.4.7-5　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（ARTS-HF 併合、SAF） 15

表 2.7.4.7-6　主な来院時の血清カリウム値及びベースラインからの変化量の要約（ARTS-HF 併合、SAF） 17

表 2.7.4.7-7　主な来院時の eGFR 値及びベースラインからの変化量の要約（ARTS-HF 併合、SAF） 19

2.7.4.7.2.3　人口統計学的データ及び注目すべき臨床検査値の概要（ARTS パート A 及びパート B 併合） 21

表 2.7.4.7-8　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（ARTS パート A 及びパート B 併合、SAF） 21

表 2.7.4.7-9　主な来院時の血清カリウム値及びベースラインからの変化量の要約（ARTS パート A 及びパート B 併合、SAF） 23

表 2.7.4.7-10　主な来院時の eGFR 値及びベースラインからの変化量の要約（ARTS パート A 及びパート B 併合、SAF） 24

2.7.4.7.2.4　有害事象 25

表 2.7.4.7-11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（試験 16243、SAF） 25

表 2.7.4.7-12　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（試験 14564、SAF） 62

表 2.7.4.7-13　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（試験 16815、SAF）.....468

表 2.7.4.7-14　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（試験 14563、SAF）.....503

表 2.7.4.7-15　死亡例一覧（試験 16243）.....527

表 2.7.4.7-16　死亡例一覧（試験 14564）.....529

表 2.7.4.7-17　死亡例一覧（試験 16815）.....626

表 2.7.4.7-18　死亡例一覧（試験 14563）.....639

2.7.4.7.3　第Ⅲ相試験.....640

表 2.7.4.7-19　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（試験 16244、日本人被験者、SAF）.....640

表 2.7.4.7-20　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（試験 16244、外国人被験者、SAF）.....926

表 2.7.4.7-21　死亡例一覧（試験 16244、日本人被験者、SAF）.....4880

表 2.7.4.7-22　死亡例一覧（試験 16244、外国人被験者、SAF）.....4920

表 2.7.4.7-23　期間別のいずれかの群で合計で 2%以上に認められた TEAE（試験 16244、日本人被験者、SAF）.....5339

表 2.7.4.7-24　期間別のいずれかの群で合計で 2%以上に認められた TEAE（試験 16244、外国人被験者、SAF）.....5361

表 2.7.4.7-25　期間別のいずれかの群で合計で 2%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE（試験 16244、日本人被験者、SAF）.....5382

表 2.7.4.7-26　期間別のいずれかの群で合計で 2%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE（試験 16244、外国人被験者、SAF）.....5385

表 2.7.4.7-27　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（試験 17530、日本人被験者、SAF）.....5387

表 2.7.4.7-28　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（試験 17530、外国人被験者、SAF）.....5387

表 2.7.4.7-29　死亡例一覧（試験 17530、日本人被験者、SAF）.....5387

表 2.7.4.7-30　死亡例一覧（試験 17530、外国人被験者、SAF）.....5387

表 2.7.4.7-31　期間別のいずれかの群で合計で 2%以上に認められた TEAE（試験 17530、日本人被験者、SAF）.....5387

表 2.7.4.7-32　期間別のいずれかの群で合計で 2%以上に認められた TEAE（試験 17530、外国人被験者、SAF）.....5387

表 2.7.4.7-33　期間別のいずれかの群で合計で 2%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE（試験 17530、日本人被験者、SAF）.....5387

表 2.7.4.7-34　期間別のいずれかの群で合計で 2%以上に認められた治験薬と
関連のある TEAE（試験 17530、外国人被験者、SAF） 5387

2.7.4.7.1 第Ⅰ相試験

表 2.7.4.7-1 すべての TEAE の発現例数及び発現割合（全用量及び製剤を併合）（併合解析：SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0 - Kanji	Placebo N=209 (100%)	Finerenone N=893 (100%)	Total N=1102 (100%)
Number (%) of treatment with at least one such AE		47 (22.5%)	189 (21.2%)	236 (21.4%)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (1.0%)	6 (0.7%)	8 (0.7%)
Atrioventricular block second degree	第二度房室ブロック	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Bundle branch block right	右脚ブロック	1 (0.5%)	0	1 (<0.1%)
Cardiovascular disorder	心血管障害	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Palpitations	動悸	1 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Tachycardia	頻脈	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (1.0%)	3 (0.3%)	5 (0.5%)
Dysacusis	聴覚不全	1 (0.5%)	0	1 (<0.1%)
Ear pain	耳痛	1 (0.5%)	0	1 (<0.1%)
External ear pain	外耳痛	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Paraesthesia ear	耳異常感覚	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Vertigo	回転性めまい	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Eye disorders	眼障害	1 (0.5%)	4 (0.4%)	5 (0.5%)
Ocular discomfort	眼部不快感	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (0.5%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)
Vision blurred	霧視	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	11 (5.3%)	33 (3.7%)	44 (4.0%)
Abdominal distension	腹部膨満	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (1.4%)	2 (0.2%)	5 (0.5%)
Anal haemorrhage	肛門出血	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Diarrhoea	下痢	2 (1.0%)	6 (0.7%)	8 (0.7%)
Dry mouth	口内乾燥	1 (0.5%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)
Dyspepsia	消化不良	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Faeces discoloured	変色便	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)

Faeces soft	軟便	2 (1.0%)	3 (0.3%)	5 (0.5%)
Flatulence	鼓腸	1 (0.5%)	0	1 (<0.1%)
Haematochezia	血便排泄	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Nausea	悪心	1 (0.5%)	9 (1.0%)	10 (0.9%)
Salivary hypersecretion	流涎過多	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Toothache	歯痛	1 (0.5%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)
Vomiting	嘔吐	1 (0.5%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	10 (4.8%)	35 (3.9%)	45 (4.1%)
Application site erythema	適用部位紅斑	0	3 (0.3%)	3 (0.3%)
Application site irritation	適用部位刺激感	1 (0.5%)	0	1 (<0.1%)
Application site rash	適用部位発疹	1 (0.5%)	0	1 (<0.1%)
Catheter site haematoma	カテーテル留置部位血腫	1 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	3 (1.4%)	3 (0.3%)	6 (0.5%)
Catheter site swelling	カテーテル留置部位腫脹	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Discomfort	不快感	1 (0.5%)	0	1 (<0.1%)
Fatigue	疲労	0	13 (1.5%)	13 (1.2%)
Feeling cold	冷感	1 (0.5%)	0	1 (<0.1%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	1 (0.5%)	3 (0.3%)	4 (0.4%)
Medical device site erythema	医療機器使用部位紅斑	0	7 (0.8%)	7 (0.6%)
Medical device site pruritus	医療機器使用部位そう痒感	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Medical device site rash	医療機器使用部位発疹	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Puncture site hypoaesthesia	穿刺部位知覚低下	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Puncture site induration	穿刺部位硬結	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Puncture site pain	穿刺部位疼痛	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Puncture site swelling	穿刺部位腫脹	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)
Vessel puncture site erythema	血管穿刺部位紅斑	1 (0.5%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	6 (2.9%)	13 (1.5%)	19 (1.7%)
Febrile infection	熱性感染症	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Folliculitis	毛包炎	0	3 (0.3%)	3 (0.3%)
Furuncle	せつ	1 (0.5%)	0	1 (<0.1%)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.5%)	0	1 (<0.1%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	2 (1.0%)	5 (0.6%)	7 (0.6%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)
Otitis externa	外耳炎	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)

Pulpitis dental	歯髄炎	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Rhinitis	鼻炎	1 (0.5%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5%)	4 (0.4%)	5 (0.5%)
Arthropod bite	節足動物咬傷	1 (0.5%)	0	1 (<0.1%)
Joint injury	関節損傷	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Sunburn	サンバーン	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)
Investigations	臨床検査	8 (3.8%)	29 (3.2%)	37 (3.4%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	6 (0.7%)	7 (0.6%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	4 (0.4%)	4 (0.4%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	2 (1.0%)	2 (0.2%)	4 (0.4%)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	1 (0.5%)	0	1 (<0.1%)
Blood urine present	尿中血陽性	1 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.5%)	7 (0.8%)	8 (0.7%)
Electrocardiogram high voltage	心電図高電位	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Lipase increased	リパーゼ増加	2 (1.0%)	3 (0.3%)	5 (0.5%)
Maximal voluntary ventilation increased	最大随意換気量増加	1 (0.5%)	0	1 (<0.1%)
Neutrophil count increased	好中球数増加	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Red blood cells urine positive	尿中赤血球陽性	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Reticulocyte percentage increased	網状赤血球百分率増加	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Urinary sediment present	尿沈渣陽性	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Urine ketone body present	尿中ケトン体陽性	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
White blood cell count increased	白血球数増加	0	3 (0.3%)	3 (0.3%)
White blood cells urine positive	尿中白血球陽性	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (0.5%)	0	1 (<0.1%)
Decreased appetite	食欲減退	1 (0.5%)	0	1 (<0.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (1.9%)	17 (1.9%)	21 (1.9%)
Arthralgia	関節痛	1 (0.5%)	0	1 (<0.1%)
Back pain	背部痛	2 (1.0%)	9 (1.0%)	11 (1.0%)
Limb discomfort	四肢不快感	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)

Muscle tightness	筋緊張	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Myalgia	筋肉痛	1 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)
Neck pain	頚部痛	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)
Pain in extremity	四肢痛	0	3 (0.3%)	3 (0.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	12 (5.7%)	61 (6.8%)	73 (6.6%)
Disturbance in attention	注意力障害	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.5%)	5 (0.6%)	6 (0.5%)
Headache	頭痛	10 (4.8%)	51 (5.7%)	61 (5.5%)
Paraesthesia	錯感覚	1 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)
Presyncope	失神寸前の状態	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)
Somnolence	傾眠	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Syncope	失神	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Visual field defect	視野欠損	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (0.5%)	4 (0.4%)	5 (0.5%)
Depressed mood	抑うつ気分	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Nervousness	神経過敏	1 (0.5%)	0	1 (<0.1%)
Restlessness	落ち着きのなさ	0	3 (0.3%)	3 (0.3%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Dysmenorrhoea	月経困難症	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.4%)	11 (1.2%)	14 (1.3%)
Bronchial obstruction	気管支閉塞	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Cough	咳嗽	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Epistaxis	鼻出血	1 (0.5%)	0	1 (<0.1%)
Nasal congestion	鼻閉	1 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (0.5%)	8 (0.9%)	9 (0.8%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (1.0%)	9 (1.0%)	11 (1.0%)
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Hyperhidrosis	多汗症	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)
Night sweats	寝汗	1 (0.5%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)
Pruritus	そう痒症	1 (0.5%)	0	1 (<0.1%)
Rash follicular	毛孔性皮疹	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Skin irritation	皮膚刺激	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Swelling face	顔面腫脹	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)

Vascular disorders	血管障害	1 (0.5%)	14 (1.6%)	15 (1.4%)
Flushing	潮紅	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)
Haematoma	血腫	0	3 (0.3%)	3 (0.3%)
Hot flush	ほてり	0	3 (0.3%)	3 (0.3%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)
Phlebitis	静脈炎	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	1 (0.5%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)

For cross-over studies all single periods were counted where a subject received treatment to calculate the number of pooled treatment periods with a specified AE

AEs starting or worsening after study drug administration (excluding the interaction drug) up to 3 days after last study drug administration (per period, excluding the interaction drug) were considered as treatment-emergent

AE = adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: PH-41460/Table 14.3.1/14

2.7.4.7.2 第Ⅱ相試験

2.7.4.7.2.1 人口統計学的データ及び注目すべき臨床検査値の概要（ARTS-DN 併合）

表 2.7.4.7-2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（ARTS-DN 併合、SAF）

	Finerenone <10 mg N=433 (100%)	Finerenone 10 mg N=110 (100%)	Finerenone 15 mg N=137 (100%)	Finerenone 20 mg N=131 (100%)	Placebo N=106 (100%)
Region					
Europe	270 (62.4%)	70 (63.6%)	81 (59.1%)	78 (59.5%)	68 (64.2%)
North America	38 (8.8%)	10 (9.1%)	12 (8.8%)	11 (8.4%)	10 (9.4%)
Asia	70 (16.2%)	16 (14.5%)	17 (12.4%)	18 (13.7%)	16 (15.1%)
Others (AUS, IL, RSA)	55 (12.7%)	14 (12.7%)	27 (19.7%)	24 (18.3%)	12 (11.3%)
Gender					
Male	341 (78.8%)	89 (80.9%)	110 (80.3%)	97 (74.0%)	79 (74.5%)
Female	92 (21.2%)	21 (19.1%)	27 (19.7%)	34 (26.0%)	27 (25.5%)
Age					
Mean (SD)	63.95 (9.52)	64.70 (9.37)	63.77 (8.60)	64.63 (9.15)	63.65 (8.74)
Min	30.0	37.0	32.0	37.0	33.0
Median	65.00	66.00	65.00	66.00	64.00
Max	90.0	86.0	81.0	83.0	83.0
Age (categories)					
18 - ≤45 years	17 (3.9%)	3 (2.7%)	5 (3.6%)	4 (3.1%)	4 (3.8%)
>45 - ≤65 years	211 (48.7%)	49 (44.5%)	67 (48.9%)	58 (44.3%)	58 (54.7%)
>65 - ≤75 years	163 (37.6%)	44 (40.0%)	57 (41.6%)	55 (42.0%)	36 (34.0%)
>75 years	42 (9.7%)	14 (12.7%)	8 (5.8%)	14 (10.7%)	8 (7.5%)
Race					
White	322 (74.4%)	82 (74.5%)	105 (76.6%)	99 (75.6%)	83 (78.3%)
Black or African American	14 (3.2%)	3 (2.7%)	6 (4.4%)	2 (1.5%)	3 (2.8%)
Asian	86 (19.9%)	24 (21.8%)	22 (16.1%)	28 (21.4%)	20 (18.9%)
Other	1 (2.5%)	1 (0.9%)	4 (2.9%)	2 (1.5%)	0
Ethnicity					
Not Hispanic or Latino	419 (96.8%)	109 (99.1%)	134 (97.8%)	129 (98.5%)	102 (96.2%)
Hispanic or Latino	11 (2.5%)	1 (0.9%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	2 (1.9%)
Not reported	3 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	2 (1.9%)
Baseline BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	31.32 (5.88)	31.23 (5.34)	31.49 (5.66)	30.83 (5.04)	31.83 (5.39)
Min	18.9	22.4	20.6	18.2	22.5
Median	30.80	29.95	30.60	30.70	31.40
Max	65.7	47.2	51.2	43.6	47.0
Baseline BMI [kg/m^2] (categories)					
Underweight: <18.5 kg/m^2	0	0	0	1 (0.8%)	0
Healthy Weight: 18.5 kg/m^2 - <25 kg/m^2	58 (13.4%)	7 (6.4%)	8 (5.8%)	14 (10.7%)	6 (5.7%)
Overweight: ≥25 kg/m^2	375 (86.6%)	103 (93.6%)	129 (94.2%)	116 (88.5%)	100 (94.3%)
Smoking History					
Never	171 (39.5%)	42 (38.2%)	44 (32.1%)	45 (34.4%)	43 (40.6%)
Former	190 (43.9%)	46 (41.8%)	52 (38.0%)	59 (45.0%)	39 (36.8%)
Current	72 (16.6%)	22 (20.0%)	41 (29.9%)	27 (20.6%)	24 (22.6%)
Baseline albuminuria category					
Normoalbuminuria (UACR <30 mg/g)	12 (2.8%)	1 (0.9%)	5 (3.6%)	5 (3.8%)	3 (2.8%)
High albuminuria (30 mg/g - ≤300 mg/g)	271 (62.6%)	61 (55.5%)	82 (59.9%)	77 (58.8%)	63 (59.4%)
Very high albuminuria (>300 mg/g)	150 (34.6%)	48 (43.6%)	50 (36.5%)	49 (37.4%)	40 (37.7%)

	Finerenone <10 mg N=433 (100%)	Finerenone 10 mg N=110 (100%)	Finerenone 15 mg N=137 (100%)	Finerenone 20 mg N=131 (100%)	Placebo N=106 (100%)
Baseline UACR (mg/g)					
Geom. mean	199.88	227.54	206.85	198.48	195.11
(geom. SD)	(3.32)	(3.45)	(3.40)	(3.14)	(3.20)
Geom. CV (%)	179.79	190.56	186.43	164.83	169.02
Min	10.7	9.4	21.2	4.4	15.0
Median	190.25	249.46	171.61	196.33	187.59
Max	4948.0	3917.0	4143.8	2297.8	3055.9
Baseline eGFR (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m^2)					
Mean (SD)	66.84 (20.84)	67.34 (20.07)	67.16 (22.98)	65.62 (21.44)	70.93 (20.28)
Min	24.5	29.5	29.1	27.0	28.6
Median	65.80	63.15	66.30	64.80	70.10
Max	130.7	108.5	118.9	106.6	117.0
eGFR (mL/min/1.73 m^2) (calculated by CKD-EPI formula), at baseline					
<25 mL/min/1.73 m^2	1 (0.2%)	0	0	0	0
25 - <45 mL/min/1.73 m^2	73 (16.9%)	15 (13.6%)	32 (23.4%)	26 (19.8%)	12 (11.3%)
45 - <60 mL/min/1.73 m^2	103 (23.8%)	32 (29.1%)	24 (17.5%)	31 (23.7%)	19 (17.9%)
≥60 mL/min/1.73 m^2	256 (59.1%)	63 (57.3%)	81 (59.1%)	74 (56.5%)	75 (70.8%)
Baseline Hemoglobin A1c (%)					
Mean (SD)	7.50 (1.24)	7.61 (1.20)	7.51 (1.19)	7.67 (1.26)	7.58 (1.23)
Min	5.2	5.4	5.6	4.9	5.2
Median	7.30	7.40	7.20	7.50	7.50
Max	11.9	11.0	11.8	11.7	11.0
Baseline serum potassium (mmol/L)					
Mean (SD)	4.29 (0.40)	4.31 (0.41)	4.27 (0.46)	4.29 (0.43)	4.25 (0.45)
Min	3.2	3.3	2.8	2.9	2.8
Median	4.30	4.30	4.30	4.40	4.30
Max	5.5	5.4	5.1	5.3	5.2
Serum potassium group at baseline					
≤4.5 mmol/L	325 (75.1%)	82 (74.5%)	93 (67.9%)	97 (74.0%)	76 (71.7%)
>4.5 mmol/L	108 (24.9%)	28 (25.5%)	44 (32.1%)	34 (26.0%)	30 (28.3%)
Systolic blood pressure group					
>90 - <130 mmHg	113 (26.1%)	28 (25.5%)	43 (31.4%)	34 (26.0%)	29 (27.4%)
≥130 - <160 mmHg	305 (70.4%)	76 (69.1%)	89 (65.0%)	92 (70.2%)	71 (67.0%)
≥160 mmHg	15 (3.5%)	6 (5.5%)	5 (3.6%)	5 (3.8%)	6 (5.7%)
Baseline systolic blood pressure (mmHg)					
Mean (SD)	137.98 (14.43)	137.90 (14.07)	136.90 (14.81)	138.44 (14.72)	139.44 (14.60)
Min	90.3	102.3	95.3	98.7	101.7
Median	138.67	139.17	138.67	140.00	139.67
Max	178.0	170.0	172.7	179.7	179.3
Baseline diastolic blood pressure (mmHg)					
Mean (SD)	77.21 (9.79)	76.93 (10.32)	76.21 (9.88)	77.13 (9.83)	77.22 (10.24)
Min	47.3	55.3	55.7	54.3	46.0
Median	78.00	77.17	78.00	78.33	78.17
Max	105.7	104.7	100.7	111.0	100.0

The <10 mg dose arm includes 1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg and 7.5 mg.
AUS = Australia, BMI = body mass index, CV = coefficient of variation, eGFR = estimated glomerular filtration rate, geom. =geometric, IL = Israel, max = maximum, min = minimum, N = number of subjects, RSA = Republic of South Africa, SAF = safety analysis set, SD = standard deviation, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio
Source: PH-41295/Table 14.1.1/8, 14.1.1/9

表 2.7.4.7-3 主な来院時の血清カリウム値及びベースラインからの変化量の要約（ARTS-DN 併合、SAF）

		Value at Visit						Change from Baseline					
Treatment	**Analysis Visit**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**
Finerenone <10 mg	**Baseline**	**433**	**4.290**	**0.404**	**3.20**	**4.300**	**5.50**						
	Day 7	426	4.381	0.403	3.30	4.300	5.50	426	0.093	0.332	-1.00	0.100	1.10
	Day 30	416	4.382	0.400	3.30	4.400	5.70	416	0.093	0.340	-1.10	0.100	1.20
	Day 60	405	4.396	0.418	3.10	4.400	6.10	405	0.110	0.390	-1.30	0.100	1.50
	Day 90	**396**	**4.387**	**0.401**	**3.20**	**4.300**	**5.50**	**396**	**0.097**	**0.370**	**-1.00**	**0.100**	**1.40**
	Last on-treatment	430	4.398	0.422	3.20	4.400	6.10	430	0.108	0.379	-1.00	0.100	1.50
	Premature discontinuation	20	4.625	0.669	3.80	4.700	6.40	20	0.255	0.584	-0.40	0.200	2.30
	Follow-up	**419**	**4.341**	**0.433**	**2.80**	**4.300**	**5.70**	**419**	**0.048**	**0.363**	**-1.10**	**0.000**	**1.30**
Finerenone 10 mg	**Baseline**	**110**	**4.310**	**0.409**	**3.30**	**4.300**	**5.40**						
	Day 7	106	4.423	0.387	3.40	4.400	5.30	106	0.119	0.348	-1.00	0.100	0.90
	Day 30	101	4.387	0.388	3.60	4.300	5.40	101	0.096	0.343	-0.90	0.100	0.80
	Day 60	100	4.373	0.388	3.60	4.400	5.50	100	0.080	0.372	-1.00	0.100	1.40
	Day 90	**98**	**4.422**	**0.328**	**3.80**	**4.400**	**5.30**	**98**	**0.113**	**0.337**	**-0.80**	**0.100**	**0.70**
	Last on-treatment	106	4.423	0.344	3.60	4.400	5.30	106	0.115	0.329	-0.80	0.100	0.70
	Premature discontinuation	6	4.533	0.432	3.90	4.600	5.10	6	0.017	0.454	-0.70	0.100	0.50
	Follow-up	**107**	**4.268**	**0.434**	**3.10**	**4.300**	**5.30**	**107**	**-0.041**	**0.338**	**-0.80**	**0.000**	**0.80**
Finerenone 15 mg	**Baseline**	**137**	**4.269**	**0.456**	**2.80**	**4.300**	**5.10**						
	Day 7	134	4.490	0.481	3.30	4.500	6.20	134	0.230	0.391	-0.80	0.200	1.30
	Day 30	128	4.488	0.419	3.70	4.500	5.60	128	0.248	0.400	-0.60	0.200	1.50
	Day 60	122	4.445	0.461	2.50	4.500	5.50	122	0.202	0.384	-0.60	0.200	1.30
	Day 90	**121**	**4.464**	**0.455**	**3.40**	**4.500**	**5.40**	**121**	**0.222**	**0.379**	**-0.80**	**0.200**	**1.30**
	Last on-treatment	134	4.528	0.521	3.40	4.500	6.20	134	0.269	0.385	-0.50	0.200	1.30
	Premature discontinuation	9	4.878	0.449	4.10	4.800	5.60	9	0.233	0.339	-0.20	0.300	0.70
	Follow-up	**130**	**4.299**	**0.420**	**3.20**	**4.300**	**5.30**	**130**	**0.029**	**0.444**	**-1.90**	**0.100**	**1.60**

		Value at Visit						Change from Baseline					
Treatment	**Analysis Visit**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**
Finerenone 20 mg	**Baseline**	**131**	**4.292**	**0.431**	**2.90**	**4.400**	**5.30**						
	Day 7	123	4.481	0.434	3.00	4.500	5.40	123	0.195	0.432	-1.00	0.200	1.70
	Day 30	123	4.455	0.467	3.30	4.400	5.80	123	0.168	0.475	-1.30	0.200	1.70
	Day 60	124	4.473	0.440	2.80	4.500	5.50	124	0.193	0.454	-1.00	0.200	1.40
	Day 90	**124**	**4.432**	**0.513**	**1.00**	**4.450**	**5.80**	**124**	**0.156**	**0.448**	**-1.90**	**0.150**	**1.60**
	Last on-treatment	127	4.450	0.528	1.00	4.400	5.80	127	0.167	0.466	-1.90	0.100	1.60
	Premature discontinuation	5	4.940	0.527	4.40	4.700	5.60	5	0.240	0.699	-0.60	0.300	1.10
	Follow-up	**125**	**4.297**	**0.489**	**2.00**	**4.300**	**5.70**	**125**	**0.006**	**0.417**	**-1.20**	**0.100**	**1.00**
Placebo	**Baseline**	**106**	**4.249**	**0.455**	**2.80**	**4.300**	**5.20**						
	Day 7	104	4.246	0.465	2.60	4.250	5.50	104	0.010	0.379	-0.90	0.000	2.00
	Day 30	103	4.250	0.429	3.00	4.300	5.40	103	0.014	0.391	-0.80	0.000	1.50
	Day 60	99	4.204	0.388	3.10	4.200	5.10	99	-0.049	0.350	-0.80	0.000	1.30
	Day 90	**102**	**4.228**	**0.421**	**3.10**	**4.200**	**5.30**	**102**	**-0.013**	**0.421**	**-0.70**	**0.000**	**1.90**
	Last on-treatment	104	4.239	0.426	3.10	4.200	5.30	104	-0.003	0.424	-0.70	0.000	1.90
	Premature discontinuation	2	4.500	0.141	4.40	4.500	4.60	2	-0.400	0.141	-0.50	-0.400	-0.30
	Follow-up	**103**	**4.209**	**0.434**	**2.80**	**4.200**	**5.30**	**103**	**-0.043**	**0.386**	**-0.80**	**-0.100**	**1.70**

Last-on-treatment visit is defined as the last visit after baseline with laboratory assessment before end of study drug.
Premature discontinuation visit is defined as the visit after premature discontinuation of study drug due to any reason except death or lost to follow up.
Max = maximum, min = minimum, SAF = safety analysis set, SD = standard deviation
Source: PH-41295/Table 14.3.4/1

表 2.7.4.7-4 主な来院時の eGFR 値及びベースラインからの変化量の要約（ARTS-DN 併合、SAF）

		Value at Visit						Change from Baseline					
Treatment	**Analysis Visit**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**
Finerenone <10 mg	**Baseline**	**433**	**66.836**	**20.840**	**24.50**	**65.800**	**130.70**						
	Day 7	426	65.904	21.553	18.50	64.250	137.50	426	-1.125	7.247	-29.60	0.000	29.20
	Day 30	417	65.449	21.287	26.30	63.500	130.70	417	-1.757	7.683	-29.00	0.000	41.00
	Day 60	406	64.503	21.351	26.30	63.350	130.70	406	-2.564	8.877	-35.10	-0.600	31.60
	Day 90	**396**	**64.605**	**21.289**	**24.00**	**62.000**	**130.70**	**396**	**-2.498**	**8.181**	**-35.10**	**-2.200**	**41.00**
	Last on-treatment	430	64.263	21.399	18.50	61.750	130.70	430	-2.575	8.346	-35.10	-2.200	41.00
	Premature discontinuation	21	57.957	22.069	24.00	57.000	96.50	21	-4.405	12.275	-44.00	0.000	8.70
	Follow-up	**418**	**64.454**	**21.590**	**18.60**	**62.650**	**146.00**	**418**	**-2.348**	**8.741**	**-41.20**	**-0.600**	**41.00**
Finerenone 10 mg	**Baseline**	**110**	**67.342**	**20.071**	**29.50**	**63.150**	**108.50**						
	Day 7	106	65.735	20.030	29.50	63.050	105.10	106	-1.385	6.549	-18.60	0.000	13.00
	Day 30	101	65.037	21.780	24.10	62.600	107.00	101	-2.611	7.543	-26.20	0.000	18.70
	Day 60	100	65.718	20.765	27.90	63.500	108.50	100	-2.147	7.213	-18.90	-0.500	18.70
	Day 90	**98**	**64.117**	**20.276**	**27.90**	**61.200**	**105.10**	**98**	**-4.066**	**8.393**	**-40.00**	**-3.600**	**13.70**
	Last on-treatment	106	63.420	19.927	27.90	60.550	105.10	106	-4.012	8.156	-40.00	-3.750	13.70
	Premature discontinuation	6	58.167	24.094	37.80	46.950	97.70	6	-2.950	5.385	-10.30	-2.200	4.30
	Follow-up	**108**	**65.732**	**20.834**	**27.90**	**61.300**	**111.60**	**108**	**-1.824**	**7.260**	**-32.00**	**-0.600**	**17.80**
Finerenone 15 mg	**Baseline**	**137**	**67.163**	**22.983**	**29.10**	**66.300**	**118.90**						
	Day 7	133	65.532	23.192	23.00	63.900	125.40	133	-1.581	7.500	-19.90	0.000	24.00
	Day 30	128	64.811	22.641	25.30	62.250	118.70	128	-2.451	8.206	-24.40	-0.300	26.80
	Day 60	122	65.474	22.739	24.10	60.500	118.70	122	-2.437	8.315	-26.90	-0.400	20.20
	Day 90	**125**	**64.152**	**23.258**	**20.30**	**62.600**	**125.40**	**125**	**-3.449**	**8.286**	**-24.90**	**-3.100**	**20.20**
	Last on-treatment	133	63.488	23.422	20.30	62.200	125.40	133	-3.754	8.482	-24.90	-3.100	20.20
	Premature discontinuation	9	54.400	25.383	21.60	45.500	89.30	9	-5.622	9.086	-15.50	-10.100	10.70
	Follow-up	**129**	**66.287**	**23.814**	**22.10**	**64.400**	**125.40**	**129**	**-0.853**	**8.668**	**-21.30**	**0.000**	**26.80**

Treatment	Analysis Visit	Value at Visit						Change from Baseline					
		n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Finerenone 20 mg	**Baseline**	**131**	**65.621**	**21.436**	**27.00**	**64.800**	**106.60**						
	Day 7	124	64.059	20.671	27.90	62.700	108.70	124	-1.655	7.653	-20.70	0.000	17.70
	Day 30	123	63.062	20.756	22.40	60.500	108.70	123	-2.651	7.840	-25.10	0.000	20.20
	Day 60	124	62.848	21.396	25.70	61.650	109.30	124	-2.680	7.913	-30.20	-0.350	15.10
	Day 90	**124**	**62.772**	**21.240**	**25.20**	**62.000**	**109.30**	**124**	**-3.135**	**8.328**	**-25.10**	**-1.250**	**17.00**
	Last on-treatment	127	62.541	21.602	25.20	61.800	109.30	127	-3.302	8.362	-25.10	-2.100	17.00
	Premature discontinuation	5	58.620	30.873	31.80	41.700	99.90	5	-5.380	9.199	-15.00	-3.200	5.90
	Follow-up	**124**	**64.517**	**20.981**	**27.00**	**62.900**	**103.40**	**124**	**-0.807**	**8.961**	**-60.10**	**0.000**	**20.30**
Placebo	**Baseline**	**106**	**70.930**	**20.284**	**28.60**	**70.100**	**117.00**						
	Day 7	104	69.904	21.433	32.40	67.900	124.90	104	-1.035	8.198	-31.60	0.000	16.50
	Day 30	104	69.614	20.792	30.00	69.600	118.20	104	-1.413	8.388	-28.80	0.000	19.90
	Day 60	99	70.602	19.505	27.40	72.300	124.20	99	-1.648	9.969	-35.20	0.000	18.40
	Day 90	**102**	**69.363**	**21.992**	**25.10**	**70.100**	**133.70**	**102**	**-1.940**	**10.454**	**-40.60**	**0.000**	**27.20**
	Last on-treatment	104	68.820	22.128	25.10	69.400	133.70	104	-2.207	10.677	-40.60	-0.200	27.20
	Premature discontinuation	2	71.600	16.829	59.70	71.600	83.50	2	7.250	19.587	-6.60	7.250	21.10
	Follow-up	**103**	**69.050**	**20.972**	**24.10**	**67.100**	**133.70**	**103**	**-2.180**	**9.735**	**-35.20**	**0.000**	**18.40**

Last-on-treatment visit is defined as the last visit after baseline with laboratory assessment before end of study drug.
Premature discontinuation visit is defined as the visit after premature discontinuation of study drug due to any reason except death or lost to follow up.
eGFR = estimated glomerular filtration rate, max = maximum, min = minimum, SAF = safety analysis set, SD = standard deviation
Source: PH-41295/Table 14.3.4/2

2.7.4.7.2.2 人口統計学的データ及び注目すべき臨床検査値の概要（ARTS-HF 併合）

表 2.7.4.7-5 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（ARTS-HF 併合、SAF）

	Finerenone <10 mg N=539 (100%)	Finerenone 10 mg N=180 (100%)	Finerenone 15 mg N=174 (100%)	Eplerenone N=234 (100%)
Gender				
Male	411 (76.3%)	136 (75.6%)	139 (79.9%)	182 (77.8%)
Female	128 (23.7%)	44 (24.4%)	35 (20.1%)	52 (22.2%)
Age				
Mean (SD)	71.40 (10.08)	70.94 (10.32)	69.47 (10.04)	72.60 (9.82)
Age (categories)				
18 - ≤45 years	5 (0.9%)	2 (1.1%)	3 (1.7%)	1 (0.4%)
>45 - ≤65 years	143 (26.5%)	46 (25.6%)	49 (28.2%)	54 (23.1%)
>65 - ≤75 years	176 (32.7%)	64 (35.6%)	69 (39.7%)	81 (34.6%)
>75 years	215 (39.9%)	68 (37.8%)	53 (30.5%)	98 (41.9%)
Race				
White	462 (85.7%)	152 (84.4%)	152 (87.4%)	205 (87.6%)
Black or African American	12 (2.2%)	5 (2.8%)	3 (1.7%)	7 (3.0%)
Asian	58 (10.8%)	20 (11.1%)	18 (10.3%)	21 (9.0%)
Other	7 (1.3%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)
Baseline BMI (kg/m^2)				
n	539	180	173	233
Mean (SD)	28.14 (5.62)	28.29 (5.82)	28.36 (6.28)	28.34 (5.24)
Smoking History				
Never	237 (44.0%)	83 (46.1%)	65 (37.4%)	111 (47.4%)
Former	262 (48.6%)	83 (46.1%)	93 (53.4%)	110 (47.0%)
Current	40 (7.4%)	14 (7.8%)	16 (9.2%)	13 (5.6%)
Baseline albuminuria category				
missing	17 (3.2%)	4 (2.2%)	2 (1.1%)	7 (3.0%)
Normoalbuminuria (UACR <30 mg/g)	245 (45.5%)	74 (41.1%)	86 (49.4%)	97 (41.5%)
High albuminuria (30 mg/g - <300 mg/g)	213 (39.5%)	81 (45.0%)	64 (36.8%)	98 (41.9%)
Very high albuminuria (≥300 mg/g)	64 (11.9%)	21 (11.7%)	22 (12.6%)	32 (13.7%)
Baseline UACR (mg/g)				
n	522	176	172	227
Geom. mean (geom. SD)	42.90 (4.69)	41.69 (4.53)	40.67 (5.18)	50.00 (4.96)
Baseline eGFR (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m^2)				
n	521	171	168	223
Mean (SD)	49.58 (17.01)	49.76 (16.50)	51.70 (18.96)	48.93 (17.40)
Min	20.0	19.7	17.2	16.3
Median	45.80	47.90	47.50	45.50
Max	109.5	101.2	123.9	100.6
eGFR (mL/min/1.73 m^2) (calculated by CKD-EPI formula), at baseline				
missing	18 (3.3%)	9 (5.0%)	6 (3.4%)	11 (4.7%)
<25 mL/min/1.73 m^2	9 (1.7%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	8 (3.4%)
25 - <45 mL/min/1.73 m^2	241 (44.7%)	75 (41.7%)	71 (40.8%)	100 (42.7%)
45 - <60 mL/min/1.73 m^2	153 (28.4%)	50 (27.8%)	46 (26.4%)	59 (25.2%)
≥60 mL/min/1.73 m^2	118 (21.9%)	43 (23.9%)	50 (28.7%)	56 (23.9%)
Baseline serum potassium (mmol/L)				
n	538	179	174	234
Mean (SD)	4.15 (0.49)	4.12 (0.50)	4.11 (0.50)	4.14 (0.49)
Serum potassium group at baseline				
missing	1 (0.2%)	1 (0.6%)	0	0
≤4.5 mmol/L	426 (79.0%)	144 (80.0%)	141 (81.0%)	186 (79.5%)
>4.5 mmol/L	112 (20.8%)	35 (19.4%)	33 (19.0%)	48 (20.5%)
Baseline NT-proBNP (pg/mL)				
n	536	177	173	232
Geom. mean (geom. SD)	4169.94 (3.19)	4249.58 (2.72)	3816.11 (2.92)	4769.52 (2.95)

	Finerenone <10 mg N=539 (100%)	Finerenone 10 mg N=180 (100%)	Finerenone 15 mg N=174 (100%)	Eplerenone N=234 (100%)
Baseline systolic blood pressure (mmHg)				
n	533	180	174	231
Mean (SD)	118.44 (16.02)	115.61 (16.82)	117.47 (16.62)	120.01 (18.59)
Baseline diastolic blood pressure (mmHg)				
n	533	180	174	231
Mean (SD)	70.64 (9.99)	70.35 (10.31)	71.40 (10.21)	70.99 (11.93)
NYHA class before worsening				
Class II	215 (39.9%)	89 (49.4%)	72 (41.4%)	91 (38.9%)
Class III	284 (52.7%)	81 (45.0%)	90 (51.7%)	126 (53.8%)
Class IV	40 (7.4%)	10 (5.6%)	12 (6.9%)	17 (7.3%)
Diabetes mellitus in medical history				
No	194 (36.0%)	64 (35.6%)	59 (33.9%)	87 (37.2%)
Yes	345 (64.0%)	116 (64.4%)	115 (66.1%)	147 (62.8%)
LVEF (%)				
Mean (SD)	28.80 (7.49)	29.09 (8.11)	29.14 (7.56)	29.81 (7.40)

The <10 mg dose arm includes 2.5 mg, 5 mg and 7.5 mg. The finerenone dose provided is the initial dose, not the titrated dose (10 mg = 10-20 mg; 15 mg = 15-20 mg).
BMI = body mass index, CV = coefficient of variation, eGFR = estimated glomerular filtration rate, geom = geometric, LVEF = left ventricular ejection fraction max = maximum, min = minimum, N = number of subjects, n = number of subjects per category, NT proBNP = N terminal prohormone B-type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association, SAF = safety analysis set, SD = standard deviation, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio
Source: PH-41295/Table 14.1.1/8, 14.1.1/9

表 2.7.4.7-6 主な来院時の血清カリウム値及びベースラインからの変化量の要約（ARTS-HF 併合、SAF）

		Value at Visit						Change from Baseline					
Treatment	**Analysis Visit**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**
Finerenone <10 mg	**Baseline**	**538**	**4.145**	**0.491**	**2.60**	**4.100**	**6.00**						
	Day 7	499	4.304	0.506	2.70	4.300	5.60	498	0.155	0.510	-1.40	0.200	1.70
	Day 30	448	4.243	0.501	2.50	4.200	5.80	447	0.091	0.521	-1.80	0.100	1.50
	Day 60	414	4.275	0.500	2.70	4.300	6.00	413	0.120	0.558	-1.80	0.100	2.10
	Day 90	**382**	**4.313**	**0.491**	**2.80**	**4.300**	**5.90**	**382**	**0.167**	**0.547**	**-1.40**	**0.100**	**1.80**
	Last on-treatment	522	4.321	0.566	2.70	4.300	6.10	521	0.172	0.591	-1.40	0.100	2.10
	Premature discontinuation	77	4.277	0.737	2.30	4.100	5.90	77	0.068	0.760	-1.70	0.100	2.20
	Follow-up	**438**	**4.260**	**0.540**	**3.00**	**4.200**	**6.10**	**438**	**0.102**	**0.630**	**-1.70**	**0.100**	**2.00**
Finerenone 10 mg	**Baseline**	**179**	**4.125**	**0.499**	**2.80**	**4.100**	**6.16**						
	Day 7	164	4.302	0.499	3.00	4.300	5.60	163	0.177	0.525	-1.86	0.200	1.30
	Day 30	152	4.319	0.492	3.20	4.350	5.90	151	0.220	0.597	-1.86	0.200	1.80
	Day 60	143	4.373	0.501	2.90	4.400	5.50	142	0.285	0.525	-1.00	0.250	2.10
	Day 90	**135**	**4.379**	**0.476**	**2.70**	**4.400**	**5.40**	**135**	**0.287**	**0.581**	**-1.20**	**0.300**	**1.90**
	Last on-treatment	174	4.424	0.562	2.70	4.400	6.00	173	0.302	0.662	-1.86	0.300	3.20
	Premature discontinuation	24	4.525	0.696	3.60	4.300	6.30	24	0.243	0.748	-1.46	0.100	1.60
	Follow-up	**156**	**4.305**	**0.509**	**3.20**	**4.300**	**6.00**	**155**	**0.189**	**0.575**	**-1.40**	**0.100**	**1.90**
Finerenone 15 mg	**Baseline**	**174**	**4.114**	**0.497**	**2.90**	**4.200**	**5.40**						
	Day 7	157	4.445	0.489	3.20	4.400	5.90	157	0.331	0.522	-0.80	0.200	2.00
	Day 30	146	4.334	0.596	2.50	4.300	6.70	146	0.196	0.551	-1.20	0.200	2.80
	Day 60	138	4.370	0.550	2.50	4.300	5.50	138	0.226	0.543	-1.80	0.200	1.70
	Day 90	**127**	**4.385**	**0.586**	**2.90**	**4.400**	**6.50**	**127**	**0.250**	**0.566**	**-1.30**	**0.200**	**1.90**
	Last on-treatment	167	4.428	0.606	2.90	4.400	6.70	167	0.300	0.601	-1.30	0.300	2.80
	Premature discontinuation	28	4.482	0.675	3.60	4.400	6.60	28	0.329	0.815	-1.30	0.350	2.70
	Follow-up	**147**	**4.183**	**0.558**	**2.30**	**4.200**	**5.50**	**147**	**0.052**	**0.563**	**-1.60**	**0.100**	**1.80**

		Value at Visit						Change from Baseline					
Treatment	**Analysis Visit**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**
Eplerenone	**Baseline**	**234**	**4.141**	**0.493**	**2.90**	**4.100**	**5.90**						
	Day 7	214	4.239	0.521	2.90	4.200	5.70	214	0.096	0.555	-1.80	0.100	1.60
	Day 30	190	4.226	0.484	3.10	4.200	5.70	190	0.067	0.599	-1.60	0.100	2.40
	Day 60	162	4.304	0.484	3.10	4.300	5.50	162	0.180	0.582	-1.80	0.300	1.70
	Day 90	**154**	**4.440**	**0.471**	**2.90**	**4.500**	**5.60**	**154**	**0.309**	**0.606**	**-1.60**	**0.400**	**2.00**
	Last on-treatment	225	4.389	0.535	2.90	4.400	5.90	225	0.245	0.651	-1.60	0.300	2.40
	Premature discontinuation	37	4.197	0.833	1.00	4.300	5.70	37	0.057	0.874	-2.40	0.200	1.80
	Follow-up	**175**	**4.267**	**0.525**	**3.10**	**4.200**	**5.80**	**175**	**0.117**	**0.615**	**-1.30**	**0.100**	**2.00**

The finerenone dose provided is the initial dose, not the titrated dose (10 mg = 10-20 mg; 15 mg = 15-20 mg).
Last-on-treatment visit is defined as the last visit after baseline with laboratory assessment before end of study drug.
Premature discontinuation visit is defined as the visit after premature discontinuation of study drug due to any reason except death or lost to follow up.
Max = maximum, min = minimum, SAF = safety analysis set, SD = standard deviation
Source: PH-41295/Table 14.3.4/1

表 2.7.4.7-7 主な来院時の eGFR 値及びベースラインからの変化量の要約（ARTS-HF 併合、SAF）

		Value at Visit						Change from Baseline					
Treatment	**Analysis Visit**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**
Finerenone <10 mg	**Baseline**	**521**	**49.575**	**17.010**	**20.00**	**45.800**	**109.50**						
	Day 7	503	49.138	17.871	13.20	46.000	109.50	491	-0.423	10.050	-34.20	0.000	35.60
	Day 30	449	51.627	17.994	19.10	48.400	107.40	436	0.832	11.462	-36.80	0.000	55.80
	Day 60	410	51.012	17.875	7.70	47.500	109.50	398	0.461	11.740	-41.00	0.000	55.80
	Day 90	**382**	**51.300**	**18.240**	**19.00**	**48.350**	**114.00**	**371**	**0.415**	**11.846**	**-34.00**	**0.000**	**60.50**
	Last on-treatment	523	49.475	18.772	6.60	45.800	114.00	508	-0.343	12.325	-54.00	0.000	60.50
	Premature discontinuation	77	45.112	17.433	6.60	42.600	92.50	74	0.250	15.517	-54.00	0.000	41.00
	Follow-up	**435**	**50.154**	**18.268**	**8.40**	**47.500**	**110.60**	**422**	**0.731**	**12.616**	**-47.00**	**0.000**	**55.80**
Finerenone 10 mg	**Baseline**	**171**	**49.758**	**16.496**	**19.70**	**47.900**	**101.20**						
	Day 7	167	48.474	16.465	17.60	45.800	95.10	158	-1.062	10.219	-62.60	0.000	24.90
	Day 30	152	50.530	17.784	22.80	47.450	101.20	147	1.050	11.603	-53.10	0.000	39.20
	Day 60	144	49.695	19.079	17.60	47.100	101.20	138	0.154	11.751	-46.30	0.000	43.10
	Day 90	**137**	**49.242**	**17.403**	**18.80**	**47.400**	**101.20**	**132**	**-1.071**	**11.290**	**-49.90**	**0.000**	**36.70**
	Last on-treatment	175	48.646	17.442	18.80	46.800	101.20	166	-0.789	11.207	-49.90	0.000	39.20
	Premature discontinuation	25	48.392	22.306	6.90	45.000	99.00	22	1.532	13.196	-32.60	0.000	31.40
	Follow-up	**157**	**50.117**	**17.687**	**20.90**	**47.200**	**113.00**	**149**	**0.867**	**13.219**	**-55.90**	**0.000**	**54.90**
Finerenone 15 mg	**Baseline**	**168**	**51.701**	**18.961**	**17.20**	**47.500**	**123.90**						
	Day 7	158	50.118	18.437	15.00	48.900	109.90	153	-1.868	10.163	-29.30	-2.500	31.70
	Day 30	144	52.383	19.780	14.90	51.600	118.70	140	-1.454	12.486	-39.60	-0.450	37.90
	Day 60	136	50.578	19.915	22.80	47.950	118.70	132	-2.761	12.562	-44.10	-2.600	37.90
	Day 90	**128**	**50.938**	**19.694**	**20.40**	**50.100**	**124.80**	**127**	**-2.550**	**12.801**	**-37.20**	**-3.900**	**49.70**
	Last on-treatment	167	48.905	20.188	9.30	48.500	124.80	162	-3.158	12.612	-37.20	-4.350	49.70
	Premature discontinuation	28	38.582	16.104	18.40	36.400	87.40	25	-4.272	10.143	-36.30	-4.200	17.10
	Follow-up	**147**	**50.377**	**20.867**	**12.40**	**48.500**	**118.70**	**142**	**-1.492**	**12.600**	**-33.80**	**-0.500**	**49.70**

		Value at Visit						Change from Baseline					
Treatment	**Analysis Visit**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**
Eplerenone	**Baseline**	**223**	**48.929**	**17.403**	**16.30**	**45.500**	**100.60**						
	Day 7	217	49.375	18.461	15.70	46.500	104.00	207	0.115	10.109	-39.10	0.000	42.60
	Day 30	190	49.961	17.370	15.30	48.550	100.60	181	-0.198	8.894	-29.20	0.000	24.60
	Day 60	160	49.099	19.748	15.80	44.900	104.10	152	-0.763	11.256	-28.10	0.000	60.00
	Day 90	**154**	**48.253**	**20.187**	**14.80**	**42.900**	**102.60**	**148**	**-1.176**	**12.215**	**-28.10**	**-1.800**	**60.70**
	Last on-treatment	225	47.712	19.302	14.80	42.800	102.60	214	-1.543	12.336	-39.10	-2.000	60.70
	Premature discontinuation	37	46.649	20.236	21.10	42.100	111.60	35	-0.123	14.434	-27.10	0.000	45.30
	Follow-up	**173**	**48.471**	**18.114**	**10.80**	**45.900**	**97.80**	**164**	**-1.436**	**11.422**	**-33.40**	**-0.400**	**48.50**

The finerenone dose provided is the initial dose, not the titrated dose (10 mg = 10-20 mg; 15 mg = 15-20 mg).
Last-on-treatment visit is defined as the last visit after baseline with laboratory assessment before end of study drug.
Premature discontinuation visit is defined as the visit after premature discontinuation of study drug due to any reason except death or lost to follow up.
eGFR = estimated glomerular filtration rate, max = maximum, min = minimum, SAF = safety analysis set, SD = standard deviation
Source: PH-41295/Table 14.3.4/2

2.7.4.7.2.3 人口統計学的データ及び注目すべき臨床検査値の概要（ARTS パート A 及びパート B 併合）

表 2.7.4.7-8 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（ARTS パート A 及びパート B 併合、SAF）

	Finerenone <10 mg N=165 (100%)	Finerenone 10 mg N=84 (100%)	Spironolactone [a] N=63 (100%)	Placebo N=81 (100%)
Gender				
Male	133 (80.6%)	71 (84.5%)	50 (79.4%)	64 (79.0%)
Female	32 (19.4%)	13 (15.5%)	13 (20.6%)	17 (21.0%)
Age				
Mean (SD)	70.52 (8.34)	71.70 (7.99)	72.84 (8.67)	70.73 (7.72)
Age (categories)				
18 - ≤45 years	1 (0.6%)	0	1 (1.6%)	0
>45 - ≤65 years	41 (24.8%)	18 (21.4%)	10 (15.9%)	17 (21.0%)
>65 - ≤75 years	76 (46.1%)	36 (42.9%)	26 (41.3%)	44 (54.3%)
>75 years	47 (28.5%)	30 (35.7%)	26 (41.3%)	20 (24.7%)
Race				
White	164 (99.4%)	83 (98.8%)	63 (100.0%)	81 (100.0%)
Black or African American	1 (0.6%)	0	0	0
Asian	0	1 (1.2%)	0	0
Baseline Body Mass Index (kg/m^2)				
Mean (SD)	28.74 (4.74)	29.24 (4.41)	29.22 (5.16)	28.41 (4.04)
Smoking History				
Never	67 (40.6%)	39 (46.4%)	36 (57.1%)	38 (46.9%)
Former	84 (50.9%)	35 (41.7%)	22 (34.9%)	37 (45.7%)
Current	14 (8.5%)	10 (11.9%)	5 (7.9%)	6 (7.4%)
Baseline albuminuria category				
missing	10 (6.1%)	9 (10.7%)	2 (3.2%)	6 (7.4%)
Normoalbuminuria (UACR <30 mg/g)	95 (57.6%)	46 (54.8%)	36 (57.1%)	50 (61.7%)
High albuminuria (30 mg/g - ≤300 mg/g)	45 (27.3%)	22 (26.2%)	19 (30.2%)	18 (22.2%)
Very high albuminuria (>300 mg/g)	15 (9.1%)	7 (8.3%)	6 (9.5%)	7 (8.6%)
Baseline UACR (mg/g)				
n	155	75	61	75
Geom. mean (geom. SD)	24.32 (4.54)	26.02 (4.36)	26.15 (4.37)	22.92 (5.08)
Baseline eGFR (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m^2)				
Mean (SD)	52.08 (14.02)	51.60 (14.66)	46.91 (11.05)	52.26 (13.62)
eGFR (mL/min/1.73 m^2) (calculated by CKD-EPI formula), at baseline				
<25 mL/min/1.73 m^2	1 (0.6%)	1 (1.2%)	0	0
25 - <45 mL/min/1.73 m^2	57 (34.5%)	27 (32.1%)	26 (41.3%)	26 (32.1%)
45 - <60 mL/min/1.73 m^2	67 (40.6%)	33 (39.3%)	32 (50.8%)	36 (44.4%)
≥60 mL/min/1.73 m^2	40 (24.2%)	23 (27.4%)	5 (7.9%)	19 (23.5%)
Baseline serum potassium (mmol/L)				
Mean (SD)	4.32 (0.43)	4.27 (0.34)	4.19 (0.51)	4.23 (0.34)
Serum potassium group at baseline				
≤4.5 mmol/L	124 (75.2%)	66 (78.6%)	46 (73.0%)	67 (82.7%)
>4.5 mmol/L	41 (24.8%)	18 (21.4%)	17 (27.0%)	14 (17.3%)
Baseline NT-proBNP (pg/mL)				
n	132	67	63	65
Geom. mean (geom. SD)	1085.64 (4.12)	1170.10 (3.18)	1448.21 (3.93)	1384.03 (3.67)
Baseline systolic blood pressure (mmHg)				
Mean (SD)	128.48 (17.70)	128.46 (19.96)	126.95 (18.55)	129.17 (18.96)
Baseline diastolic blood pressure (mmHg)				
Mean (SD)	75.25 (11.30)	74.74 (13.25)	74.10 (10.69)	74.23 (9.48)
NYHA class before worsening				
Class II	143 (86.7%)	69 (82.1%)	48 (76.2%)	67 (82.7%)
Class III	22 (13.3%)	15 (17.9%)	15 (23.8%)	14 (17.3%)

	Finerenone <10 mg N=165 (100%)	Finerenone 10 mg N=84 (100%)	Spironolactone [a] N=63 (100%)	Placebo N=81 (100%)
Diabetes mellitus in medical history				
NO	118 (71.5%)	58 (69.0%)	39 (61.9%)	53 (65.4%)
YES	47 (28.5%)	26 (31.0%)	24 (38.1%)	28 (34.6%)

a Spironolactone treatment was only included in ARTS Part B, in which all subjects had moderate CKD (Stage 3) or higher The <10 mg dose arm includes 2.5 mg and 5 mg.
BMI = body mass index, CV = coefficient of variation, eGFR = estimated glomerular filtration rate, geom = geometric, max = maximum, min = minimum, N = number of subjects, n = number of subjects per category, NT proBNP = N terminal prohormone B-type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association, SAF = safety analysis set, SD = standard deviation, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio
Source: PH-41295/Table 14.1.1/8, 14.1.1/9

表 2.7.4.7-9 主な来院時の血清カリウム値及びベースラインからの変化量の要約（ARTS パート A 及びパート B 併合、SAF）

		Value at Visit						Change from Baseline					
Treatment	**Analysis Visit**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**
Finerenone <10 mg	**Baseline**	**165**	**4.319**	**0.428**	**3.30**	**4.300**	**6.50**						
	Day 7	150	4.411	0.349	3.60	4.400	5.30	150	0.075	0.341	-1.50	0.100	1.10
	Day 30	**145**	**4.366**	**0.363**	**3.50**	**4.400**	**5.30**	**145**	**0.045**	**0.410**	**-2.00**	**0.000**	**1.20**
	Last on-treatment	160	4.379	0.399	3.40	4.350	6.30	160	0.053	0.400	-1.80	0.100	1.10
	Premature discontinuation	15	4.227	0.488	3.40	4.100	5.00	15	-0.020	0.308	-0.80	0.000	0.40
	Follow-up	**159**	**4.340**	**0.410**	**3.30**	**4.300**	**5.30**	**159**	**0.014**	**0.406**	**-1.50**	**0.000**	**1.70**
Finerenone 10 mg	**Baseline**	**84**	**4.271**	**0.340**	**3.40**	**4.250**	**5.00**						
	Day 7	81	4.442	0.363	3.60	4.500	5.40	81	0.168	0.312	-0.50	0.100	0.90
	Day 30	**76**	**4.455**	**0.389**	**3.50**	**4.500**	**5.30**	**76**	**0.183**	**0.362**	**-0.70**	**0.200**	**0.90**
	Last on-treatment	83	4.433	0.405	3.30	4.500	5.10	83	0.164	0.356	-0.60	0.200	0.90
	Premature discontinuation	6	4.083	0.183	3.90	4.050	4.30	6	-0.067	0.242	-0.40	-0.100	0.30
	Follow-up	**76**	**4.242**	**0.383**	**3.50**	**4.300**	**5.10**	**76**	**-0.043**	**0.350**	**-1.20**	**-0.100**	**1.00**
Spironolactone [a]	**Baseline**	**63**	**4.190**	**0.513**	**3.30**	**4.100**	**5.90**						
	Day 7	60	4.523	0.430	3.50	4.500	5.70	60	0.355	0.452	-1.20	0.400	1.20
	Day 30	**50**	**4.670**	**0.400**	**3.50**	**4.650**	**5.70**	**50**	**0.498**	**0.400**	**-0.30**	**0.500**	**1.30**
	Last on-treatment	63	4.694	0.438	3.50	4.700	5.70	63	0.503	0.476	-1.50	0.500	1.60
	Premature discontinuation	10	4.960	0.417	4.40	5.050	5.40	10	0.750	0.445	0.30	0.600	1.70
	Follow-up	**63**	**4.314**	**0.364**	**3.40**	**4.300**	**5.20**	**63**	**0.124**	**0.464**	**-1.50**	**0.200**	**1.50**
Placebo	**Baseline**	**81**	**4.235**	**0.341**	**3.60**	**4.300**	**5.40**						
	Day 7	75	4.279	0.380	3.60	4.300	5.40	75	0.047	0.309	-0.80	0.000	0.90
	Day 30	**72**	**4.288**	**0.354**	**3.00**	**4.250**	**5.00**	**72**	**0.061**	**0.353**	**-0.80**	**0.100**	**0.80**
	Last on-treatment	79	4.335	0.399	3.50	4.200	5.50	79	0.101	0.363	-0.80	0.100	1.40
	Premature discontinuation	7	4.257	0.378	3.70	4.200	4.70	7	0.157	0.428	-0.40	0.100	0.80
	Follow-up	**77**	**4.303**	**0.344**	**3.20**	**4.300**	**5.30**	**77**	**0.068**	**0.356**	**-0.90**	**0.100**	**1.10**

a Spironolactone treatment was only included in ARTS Part B, in which all subjects had moderate CKD (Stage 3) or higher
Last-on-treatment visit is defined as the last visit after baseline with laboratory assessment before end of study drug.
Premature discontinuation visit is defined as the visit after premature discontinuation of study drug due to any reason except death or lost to follow up.
Max = maximum, min = minimum, SAF = safety analysis set, SD = standard deviation
Source: PH-41295/Table 14.3.4/1

表 2.7.4.7-10 主な来院時の eGFR 値及びベースラインからの変化量の要約（ARTS パート A 及びパート B 併合、SAF）

		Value at Visit						Change from Baseline					
Treatment	**Analysis Visit**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**
Finerenone <10 mg	**Baseline**	**165**	**52.078**	**14.023**	**23.95**	**48.843**	**99.94**						
	Day 7	154	50.989	14.840	27.33	48.672	99.94	154	-1.318	6.487	-22.80	0.000	15.56
	Day 30	**145**	**51.413**	**14.701**	**23.17**	**49.144**	**94.48**	**145**	**-1.077**	**7.446**	**-22.41**	**0.000**	**15.56**
	Last on-treatment	160	51.650	14.978	23.17	47.636	94.48	160	-0.796	7.014	-22.41	0.000	17.47
	Premature discontinuation	15	52.492	16.604	30.34	48.800	84.43	15	1.399	12.938	-37.71	4.924	17.47
	Follow-up	**160**	**51.884**	**14.997**	**25.07**	**49.188**	**99.94**	**160**	**-0.147**	**7.335**	**-21.18**	**0.000**	**26.24**
Finerenone 10 mg	**Baseline**	**84**	**51.602**	**14.655**	**12.75**	**50.924**	**93.16**						
	Day 7	81	48.470	13.895	26.59	47.122	88.07	81	-2.935	6.094	-14.81	-2.842	20.58
	Day 30	**76**	**49.534**	**14.007**	**26.59**	**49.016**	**88.07**	**76**	**-2.605**	**6.826**	**-17.03**	**-1.007**	**20.58**
	Last on-treatment	83	48.366	14.858	23.33	46.792	88.07	83	-2.993	7.480	-18.91	-2.842	20.58
	Premature discontinuation	6	44.340	15.642	23.33	46.152	63.96	6	0.210	6.738	-12.35	0.817	6.39
	Follow-up	**76**	**50.567**	**15.365**	**14.59**	**50.066**	**95.14**	**76**	**-0.984**	**7.040**	**-17.89**	**0.000**	**20.58**
Spironolactone [a]	**Baseline**	**63**	**46.915**	**11.047**	**26.16**	**48.120**	**83.26**						
	Day 7	61	41.462	10.418	19.96	41.525	72.28	61	-5.490	9.040	-41.73	-5.144	19.65
	Day 30	**50**	**41.754**	**11.607**	**17.07**	**41.380**	**69.78**	**50**	**-6.947**	**9.103**	**-38.36**	**-4.721**	**7.59**
	Last on-treatment	63	39.374	11.688	17.07	39.735	66.24	63	-7.540	8.494	-31.05	-7.275	9.39
	Premature discontinuation	12	33.371	9.820	9.87	34.286	47.12	12	-4.708	10.243	-25.81	-4.192	14.28
	Follow-up	**63**	**44.735**	**10.479**	**24.21**	**44.895**	**72.28**	**63**	**-2.180**	**8.924**	**-24.46**	**-2.014**	**19.65**
Placebo	**Baseline**	**81**	**52.260**	**13.624**	**29.89**	**50.545**	**87.45**						
	Day 7	75	50.868	14.842	26.78	48.552	93.09	75	-1.606	5.886	-14.55	0.000	17.55
	Day 30	**72**	**54.146**	**15.672**	**27.86**	**49.883**	**98.34**	**72**	**1.080**	**8.690**	**-24.84**	**0.000**	**44.13**
	Last on-treatment	79	52.904	16.663	22.01	49.144	99.74	79	0.516	9.085	-24.84	0.000	50.25
	Premature discontinuation	7	43.049	13.901	29.13	39.970	69.10	7	-2.470	4.738	-11.61	-1.608	3.37
	Follow-up	**77**	**53.651**	**16.759**	**25.43**	**49.927**	**99.74**	**77**	**1.290**	**9.460**	**-18.91**	**0.000**	**50.25**

a Spironolactone treatment was only included in ARTS Part B, in which all subjects had moderate CKD (Stage 3) or higher
Last-on-treatment visit is defined as the last visit after baseline with laboratory assessment before end of study drug.
Premature discontinuation visit is defined as the visit after premature discontinuation of study drug due to any reason except death or lost to follow up.
For Study 14563 eGFR values were recalculated using the CKD-EPI formula.
eGFR = estimated glomerular filtration rate, max = maximum, min = minimum, SAF = safety analysis set, SD = standard deviation
Source: PH-41295/Table 14.3.4/2

25～5338頁は非公表のため省略

2.7.4.7.2.4　有害事象

表 2.7.4.7-11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（試験 16243、SAF）

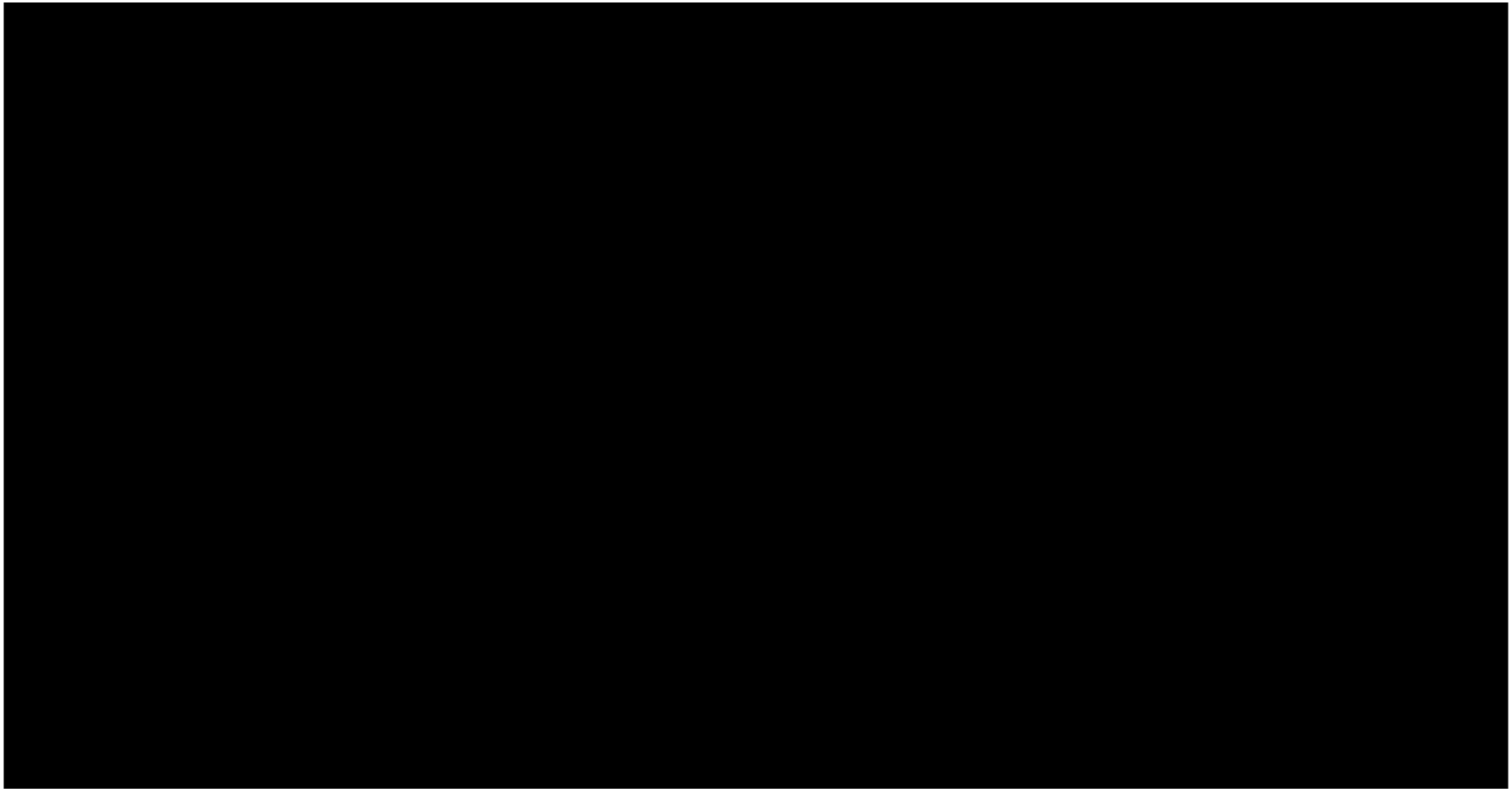


表 2.7.4.7-23 期間別のいずれかの群で合計で 2%以上に認められた TEAE（試験 16244、日本人被験者、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Up to Month 1 Finerenone N=208 (100%)	Up to Month 1 Placebo N=205 (100%)	Month 1 - Month 2 Finerenone N=207 (100%)	Month 1 - Month 2 Placebo N=202 (100%)	Month 2 - Month 3 Finerenone N=202 (100%)	Month 2 - Month 3 Placebo N=198 (100%)	Month 3 - Month 4 Finerenone N=200 (100%)	Month 3 - Month 4 Placebo N=196 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	7 (3.4%)	10 (4.9%)	13 (6.3%)	12 (5.9%)	7 (3.5%)	9 (4.5%)	11 (5.5%)	6 (3.1%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	5 (2.4%)	5 (2.4%)	7 (3.4%)	6 (3.0%)	2 (1.0%)	6 (3.0%)	10 (5.0%)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	6 (2.9%)	2 (1.0%)	4 (1.9%)	2 (1.0%)	4 (2.0%)	5 (2.5%)	3 (1.5%)	4 (2.0%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	3 (1.4%)	0	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Up to Month 4 Finerenone N=208 (100%)	Up to Month 4 Placebo N=205 (100%)	Month 4 - Month 8 Finerenone N=201 (100%)	Month 4 - Month 8 Placebo N=197 (100%)	Month 8 - Month 12 Finerenone N=197 (100%)	Month 8 - Month 12 Placebo N=187 (100%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.5%)	4 (2.1%)
Anaemia	貧血	0	1 (0.5%)	0	0	2 (1.0%)	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)
Eye disorders	眼障害	6 (2.9%)	10 (4.9%)	9 (4.5%)	12 (6.1%)	7 (3.6%)	6 (3.2%)
Cataract	白内障	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	5 (2.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Dry eye	ドライアイ	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
Glaucoma	緑内障	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	1 (0.5%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	14 (6.7%)	14 (6.8%)	17 (8.5%)	16 (8.1%)	13 (6.6%)	13 (7.0%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Constipation	便秘	4 (1.9%)	3 (1.5%)	4 (2.0%)	4 (2.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
Dental caries	齲歯	1 (0.5%)	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Diarrhoea	下痢	2 (1.0%)	4 (2.0%)	2 (1.0%)	3 (1.5%)	0	2 (1.1%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	2 (1.0%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Haemorrhoids	痔核	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	1 (0.5%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)
Nausea	悪心	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)
Periodontal disease	歯周病	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	0	0	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	7 (3.4%)	6 (2.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	2 (1.1%)
Oedema	浮腫	0	0	2 (1.0%)	0	0	2 (1.1%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	3 (1.6%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	0	0	0	0	3 (1.6%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Up to Month 4 Finerenone N=208 (100%)	Up to Month 4 Placebo N=205 (100%)	Month 4 - Month 8 Finerenone N=201 (100%)	Month 4 - Month 8 Placebo N=197 (100%)	Month 8 - Month 12 Finerenone N=197 (100%)	Month 8 - Month 12 Placebo N=187 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	33 (15.9%)	33 (16.1%)	29 (14.4%)	43 (21.8%)	35 (17.8%)	31 (16.6%)
Bronchitis	気管支炎	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0
Cystitis	膀胱炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
Gingivitis	歯肉炎	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
Influenza	インフルエンザ	4 (1.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	6 (3.2%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	21 (10.1%)	17 (8.3%)	20 (10.0%)	24 (12.2%)	22 (11.2%)	17 (9.1%)
Periodontitis	歯周炎	0	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)
Pneumonia	肺炎	0	0	0	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Tinea pedis	足部白癬	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	8 (3.8%)	9 (4.4%)	5 (2.5%)	6 (3.0%)	7 (3.6%)	7 (3.7%)
Contusion	挫傷	1 (0.5%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
Investigations	臨床検査	14 (6.7%)	8 (3.9%)	4 (2.0%)	7 (3.6%)	5 (2.5%)	4 (2.1%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	4 (1.9%)	0	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Blood pressure decreased	血圧低下	3 (1.4%)	0	0	2 (1.0%)	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
Catheterisation cardiac	心カテーテル検査	0	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Up to Month 4 Finerenone N=208 (100%)	Up to Month 4 Placebo N=205 (100%)	Month 4 - Month 8 Finerenone N=201 (100%)	Month 4 - Month 8 Placebo N=197 (100%)	Month 8 - Month 12 Finerenone N=197 (100%)	Month 8 - Month 12 Placebo N=187 (100%)
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	15 (7.2%)	13 (6.3%)	11 (5.5%)	6 (3.0%)	12 (6.1%)	13 (7.0%)
Dehydration	脱水	3 (1.4%)	0	0	0	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	0	0	0	0	2 (1.1%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	6 (2.9%)	2 (1.0%)	4 (2.0%)	4 (2.0%)	6 (3.0%)	3 (1.6%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	4 (1.9%)	4 (2.0%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)
Hypoglycaemia	低血糖	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	4 (2.1%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	12 (5.8%)	9 (4.4%)	12 (6.0%)	14 (7.1%)	14 (7.1%)	12 (6.4%)
Arthralgia	関節痛	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
Back pain	背部痛	4 (1.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	7 (3.6%)	2 (1.1%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Muscle spasms	筋痙縮	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0
Myalgia	筋肉痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Osteoarthritis	変形性関節症	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Pain in extremity	四肢痛	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
Periarthritis	関節周囲炎	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (1.1%)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	6 (2.9%)	8 (3.9%)	3 (1.5%)	9 (4.6%)	5 (2.5%)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0
Dizziness	浮動性めまい	2 (1.0%)	4 (2.0%)	0	2 (1.0%)	0	0
Headache	頭痛	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Up to Month 4 Finerenone N=208 (100%)	Up to Month 4 Placebo N=205 (100%)	Month 4 - Month 8 Finerenone N=201 (100%)	Month 4 - Month 8 Placebo N=197 (100%)	Month 8 - Month 12 Finerenone N=197 (100%)	Month 8 - Month 12 Placebo N=187 (100%)
Insomnia	不眠症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	9 (4.3%)	6 (2.9%)	3 (1.5%)	6 (3.0%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	3 (1.6%)
Pollakiuria	頻尿	0	3 (1.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
Renal impairment	腎機能障害	3 (1.4%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0	3 (1.6%)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5%)	4 (2.0%)	6 (3.0%)	6 (3.0%)	6 (3.0%)	4 (2.1%)
Cough	咳嗽	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	0	2 (1.0%)	0	0	1 (0.5%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	4 (2.0%)	0	2 (1.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	13 (6.3%)	14 (6.8%)	9 (4.5%)	7 (3.6%)	4 (2.0%)	7 (3.7%)
Eczema	湿疹	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
Hyperkeratosis	過角化	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0
Vascular disorders	血管障害	3 (1.4%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	6 (3.0%)	3 (1.6%)
Hypertension	高血圧	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
Hypotension	低血圧	0	0	0	0	3 (1.5%)	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2 (1.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 12 - Month 16 Finerenone N=190 (100%)	Month 12 - Month 16 Placebo N=179 (100%)	Month 16 - Month 20 Finerenone N=185 (100%)	Month 16 - Month 20 Placebo N=174 (100%)	Month 20 - Month 24 Finerenone N=170 (100%)	Month 20 - Month 24 Placebo N=165 (100%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	4 (2.1%)	3 (1.7%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)
Anaemia	貧血	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (0.5%)	3 (1.7%)	0	1 (0.6%)	0	0
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	3 (1.6%)	0	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0
Eye disorders	眼障害	7 (3.7%)	5 (2.8%)	6 (3.2%)	8 (4.6%)	7 (4.1%)	6 (3.6%)
Cataract	白内障	2 (1.1%)	0	4 (2.2%)	4 (2.3%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	1 (0.6%)	2 (1.1%)	0	2 (1.2%)	3 (1.8%)
Dry eye	ドライアイ	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Glaucoma	緑内障	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	12 (6.3%)	17 (9.5%)	13 (7.0%)	14 (8.0%)	10 (5.9%)	6 (3.6%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	0	0	0	0
Constipation	便秘	2 (1.1%)	4 (2.2%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Dental caries	齲歯	2 (1.1%)	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0
Diarrhoea	下痢	2 (1.1%)	3 (1.7%)	3 (1.6%)	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	3 (1.7%)	0	2 (1.2%)
Haemorrhoids	痔核	0	0	0	2 (1.1%)	0	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0
Nausea	悪心	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	1 (0.6%)	0
Periodontal disease	歯周病	0	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0
Vomiting	嘔吐	2 (1.1%)	3 (1.7%)	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.1%)	3 (1.7%)	4 (2.2%)	5 (2.9%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)
Oedema	浮腫	0	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
Pyrexia	発熱	0	0	0	2 (1.1%)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	0	0	1 (0.6%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 12 - Month 16 Finerenone N=190 (100%)	Month 12 - Month 16 Placebo N=179 (100%)	Month 16 - Month 20 Finerenone N=185 (100%)	Month 16 - Month 20 Placebo N=174 (100%)	Month 20 - Month 24 Finerenone N=170 (100%)	Month 20 - Month 24 Placebo N=165 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	20 (10.5%)	37 (20.7%)	26 (14.1%)	32 (18.4%)	28 (16.5%)	22 (13.3%)
Bronchitis	気管支炎	3 (1.6%)	3 (1.7%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
Cystitis	膀胱炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.5%)	0	3 (1.6%)	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)
Gingivitis	歯肉炎	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	2 (1.1%)	0	3 (1.7%)	5 (2.9%)	1 (0.6%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	10 (5.3%)	20 (11.2%)	16 (8.6%)	15 (8.6%)	18 (10.6%)	15 (9.1%)
Periodontitis	歯周炎	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	2 (1.1%)	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
Tinea pedis	足部白癬	0	3 (1.7%)	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	3 (1.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	7 (3.7%)	6 (3.4%)	3 (1.6%)	9 (5.2%)	5 (2.9%)	6 (3.6%)
Contusion	挫傷	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Investigations	臨床検査	6 (3.2%)	2 (1.1%)	11 (5.9%)	7 (4.0%)	11 (6.5%)	6 (3.6%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	1 (0.5%)	0	6 (3.2%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0
Blood pressure decreased	血圧低下	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0
Catheterisation cardiac	心カテーテル検査	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 12 - Month 16 Finerenone N=190 (100%)	Month 12 - Month 16 Placebo N=179 (100%)	Month 16 - Month 20 Finerenone N=185 (100%)	Month 16 - Month 20 Placebo N=174 (100%)	Month 20 - Month 24 Finerenone N=170 (100%)	Month 20 - Month 24 Placebo N=165 (100%)
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	9 (4.7%)	12 (6.7%)	5 (2.7%)	13 (7.5%)	8 (4.7%)	10 (6.1%)
Dehydration	脱水	0	2 (1.1%)	0	0	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (1.1%)	4 (2.2%)	2 (1.1%)	5 (2.9%)	2 (1.2%)	5 (3.0%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	2 (1.1%)	0	1 (0.5%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)
Hypoglycaemia	低血糖	3 (1.6%)	5 (2.8%)	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	0	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	8 (4.2%)	17 (9.5%)	14 (7.6%)	10 (5.7%)	8 (4.7%)	13 (7.9%)
Arthralgia	関節痛	1 (0.5%)	3 (1.7%)	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Back pain	背部痛	2 (1.1%)	5 (2.8%)	3 (1.6%)	0	1 (0.6%)	3 (1.8%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0	0
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	2 (1.1%)	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.5%)	1 (0.6%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	0	2 (1.2%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)
Myalgia	筋肉痛	0	0	2 (1.1%)	0	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Pain in extremity	四肢痛	0	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0	0	0
Periarthritis	関節周囲炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	2 (1.1%)	0	0	0	1 (0.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (1.6%)	7 (3.9%)	4 (2.2%)	5 (2.9%)	11 (6.5%)	2 (1.2%)
Cerebral infarction	脳梗塞	0	0	1 (0.5%)	0	3 (1.8%)	0
Dizziness	浮動性めまい	0	0	1 (0.5%)	0	2 (1.2%)	0
Headache	頭痛	0	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	2 (1.1%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 12 - Month 16 Finerenone N=190 (100%)	Month 12 - Month 16 Placebo N=179 (100%)	Month 16 - Month 20 Finerenone N=185 (100%)	Month 16 - Month 20 Placebo N=174 (100%)	Month 20 - Month 24 Finerenone N=170 (100%)	Month 20 - Month 24 Placebo N=165 (100%)
Insomnia	不眠症	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (1.1%)	1 (0.6%)	5 (2.7%)	4 (2.3%)	4 (2.4%)	1 (0.6%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.1%)	6 (3.4%)	3 (1.6%)	5 (2.9%)	3 (1.8%)	3 (1.8%)
Cough	咳嗽	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	0	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	9 (4.7%)	8 (4.5%)	5 (2.7%)	5 (2.9%)	8 (4.7%)	3 (1.8%)
Eczema	湿疹	0	1 (0.6%)	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	0
Hyperkeratosis	過角化	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)
Pruritus	そう痒症	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Urticaria	蕁麻疹	2 (1.1%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
Vascular disorders	血管障害	7 (3.7%)	1 (0.6%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)
Hypertension	高血圧	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	3 (1.7%)	0	0
Hypotension	低血圧	3 (1.6%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 24 - Month 28 Finerenone N=144 (100%)	 Placebo N=143 (100%)	Month 28 - Month 32 Finerenone N=135 (100%)	 Placebo N=133 (100%)	Month 32 - Month 36 Finerenone N=121 (100%)	 Placebo N=119 (100%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (2.1%)	4 (2.8%)	1 (0.7%)	5 (3.8%)	2 (1.7%)	4 (3.4%)
Anaemia	貧血	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	1 (0.8%)	2 (1.7%)
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	2 (1.4%)	3 (2.1%)	0	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)
Eye disorders	眼障害	6 (4.2%)	8 (5.6%)	4 (3.0%)	6 (4.5%)	2 (1.7%)	7 (5.9%)
Cataract	白内障	3 (2.1%)	4 (2.8%)	1 (0.7%)	5 (3.8%)	0	2 (1.7%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	4 (2.8%)	0	0	1 (0.8%)	2 (1.7%)
Dry eye	ドライアイ	0	0	0	1 (0.8%)	0	0
Glaucoma	緑内障	0	1 (0.7%)	0	1 (0.8%)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	19 (13.2%)	11 (7.7%)	7 (5.2%)	8 (6.0%)	10 (8.3%)	11 (9.2%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0
Constipation	便秘	2 (1.4%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	3 (2.3%)	3 (2.5%)	1 (0.8%)
Dental caries	齲歯	0	1 (0.7%)	0	0	2 (1.7%)	0
Diarrhoea	下痢	2 (1.4%)	1 (0.7%)	3 (2.2%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	0	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)
Haemorrhoids	痔核	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0	1 (0.8%)	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	2 (1.4%)	3 (2.1%)	0	0	1 (0.8%)	2 (1.7%)
Nausea	悪心	1 (0.7%)	0	0	0	2 (1.7%)	0
Periodontal disease	歯周病	3 (2.1%)	0	1 (0.7%)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (3.5%)	1 (0.7%)	3 (2.2%)	5 (3.8%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)
Oedema	浮腫	0	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	3 (2.3%)	0	0
Pyrexia	発熱	2 (1.4%)	0	0	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 24 - Month 28 Finerenone N=144 (100%)	Month 24 - Month 28 Placebo N=143 (100%)	Month 28 - Month 32 Finerenone N=135 (100%)	Month 28 - Month 32 Placebo N=133 (100%)	Month 32 - Month 36 Finerenone N=121 (100%)	Month 32 - Month 36 Placebo N=119 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	21 (14.6%)	21 (14.7%)	21 (15.6%)	30 (22.6%)	14 (11.6%)	23 (19.3%)
Bronchitis	気管支炎	0	0	1 (0.7%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	0	1 (0.8%)	2 (1.7%)	1 (0.8%)
Cystitis	膀胱炎	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	1 (0.7%)	0	1 (0.8%)	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	2 (1.4%)	0	2 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (2.5%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	15 (10.4%)	14 (9.8%)	10 (7.4%)	16 (12.0%)	4 (3.3%)	14 (11.8%)
Periodontitis	歯周炎	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0	1 (0.8%)	3 (2.5%)
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	1 (0.7%)	0	3 (2.5%)	0
Tinea pedis	足部白癬	0	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	0	0	1 (0.8%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	6 (4.2%)	6 (4.2%)	7 (5.2%)	4 (3.0%)	6 (5.0%)	8 (6.7%)
Contusion	挫傷	3 (2.1%)	2 (1.4%)	4 (3.0%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Investigations	臨床検査	7 (4.9%)	3 (2.1%)	7 (5.2%)	2 (1.5%)	4 (3.3%)	6 (5.0%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (1.4%)	0	0	0	1 (0.8%)	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)	0
Blood pressure decreased	血圧低下	0	0	0	0	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	0	0	0	0	4 (3.4%)
Catheterisation cardiac	心カテーテル検査	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.8%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	0	0	0	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 24 - Month 28 Finerenone N=144 (100%)	Month 24 - Month 28 Placebo N=143 (100%)	Month 28 - Month 32 Finerenone N=135 (100%)	Month 28 - Month 32 Placebo N=133 (100%)	Month 32 - Month 36 Finerenone N=121 (100%)	Month 32 - Month 36 Placebo N=119 (100%)
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	2 (1.4%)	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	6 (4.2%)	10 (7.0%)	8 (5.9%)	9 (6.8%)	8 (6.6%)	5 (4.2%)
Dehydration	脱水	0	0	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	1 (0.7%)	0	3 (2.3%)	0	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (1.4%)	2 (1.4%)	3 (2.2%)	0	2 (1.7%)	1 (0.8%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (0.7%)	3 (2.1%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (3.3%)	1 (0.8%)
Hypoglycaemia	低血糖	1 (0.7%)	4 (2.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	3 (2.5%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	1 (0.7%)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	11 (7.6%)	12 (8.4%)	12 (8.9%)	7 (5.3%)	3 (2.5%)	9 (7.6%)
Arthralgia	関節痛	2 (1.4%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)	1 (0.8%)
Back pain	背部痛	1 (0.7%)	2 (1.4%)	4 (3.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.8%)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.7%)	3 (2.1%)	0	0	0	1 (0.8%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (0.7%)	0	4 (3.0%)	1 (0.8%)	0	0
Myalgia	筋肉痛	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0	0
Periarthritis	関節周囲炎	2 (1.4%)	0	0	0	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	2 (1.4%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (2.1%)	6 (4.2%)	2 (1.5%)	5 (3.8%)	7 (5.8%)	3 (2.5%)
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (0.7%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Headache	頭痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	2 (1.7%)	2 (1.7%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	1 (0.7%)	3 (2.3%)	2 (1.7%)	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 24 - Month 28 Finerenone N=144 (100%)	 Placebo N=143 (100%)	Month 28 - Month 32 Finerenone N=135 (100%)	 Placebo N=133 (100%)	Month 32 - Month 36 Finerenone N=121 (100%)	 Placebo N=119 (100%)
Insomnia	不眠症	0	0	0	1 (0.8%)	2 (1.7%)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	4 (2.8%)	2 (1.4%)	5 (3.7%)	4 (3.0%)	3 (2.5%)	4 (3.4%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	0	0	1 (0.7%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Pollakiuria	頻尿	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.8%)
Renal impairment	腎機能障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	2 (1.7%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.8%)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.8%)	3 (2.1%)	3 (2.2%)	6 (4.5%)	3 (2.5%)	3 (2.5%)
Cough	咳嗽	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.8%)	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	1 (0.8%)	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	6 (4.2%)	6 (4.2%)	6 (4.4%)	6 (4.5%)	4 (3.3%)	6 (5.0%)
Eczema	湿疹	3 (2.1%)	2 (1.4%)	0	0	0	1 (0.8%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.8%)
Hyperkeratosis	過角化	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.8%)
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	2 (1.7%)	1 (0.8%)
Vascular disorders	血管障害	6 (4.2%)	3 (2.1%)	2 (1.5%)	0	4 (3.3%)	0
Hypertension	高血圧	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	4 (3.3%)	0
Hypotension	低血圧	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 36 - Month 40 Finerenone N=105 (100%)	 Placebo N=106 (100%)	Month 40 - Month 44 Finerenone N=87 (100%)	 Placebo N=84 (100%)	Month 44 - Month 48 Finerenone N=54 (100%)	 Placebo N=57 (100%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (1.0%)	0	1 (1.1%)	2 (2.4%)	0	0
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (1.2%)	0	0
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1 (1.0%)	0	1 (1.1%)	0	0	0
Eye disorders	眼障害	6 (5.7%)	3 (2.8%)	3 (3.4%)	3 (3.6%)	0	0
Cataract	白内障	3 (2.9%)	1 (0.9%)	0	2 (2.4%)	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	0	2 (2.3%)	0	0	0
Dry eye	ドライアイ	0	1 (0.9%)	0	1 (1.2%)	0	0
Glaucoma	緑内障	0	0	1 (1.1%)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	10 (9.5%)	7 (6.6%)	2 (2.3%)	8 (9.5%)	2 (3.7%)	3 (5.3%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.9%)	0
Constipation	便秘	1 (1.0%)	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.8%)
Dental caries	齲歯	2 (1.9%)	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	3 (2.9%)	0	1 (1.1%)	2 (2.4%)	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.9%)	0
Haemorrhoids	痔核	0	2 (1.9%)	0	0	0	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	2 (1.9%)	0	1 (1.2%)	0	0
Nausea	悪心	1 (1.0%)	0	0	1 (1.2%)	0	0
Periodontal disease	歯周病	0	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	2 (1.9%)	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.9%)	2 (2.3%)	3 (3.6%)	1 (1.9%)	2 (3.5%)
Oedema	浮腫	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	2 (2.4%)	0	0
Pyrexia	発熱	0	0	2 (2.3%)	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	1 (0.9%)	0	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 36 - Month 40 Finerenone N=105 (100%)	Month 36 - Month 40 Placebo N=106 (100%)	Month 40 - Month 44 Finerenone N=87 (100%)	Month 40 - Month 44 Placebo N=84 (100%)	Month 44 - Month 48 Finerenone N=54 (100%)	Month 44 - Month 48 Placebo N=57 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	17 (16.2%)	13 (12.3%)	9 (10.3%)	14 (16.7%)	4 (7.4%)	6 (10.5%)
Bronchitis	気管支炎	2 (1.9%)	0	2 (2.3%)	0	1 (1.9%)	0
Conjunctivitis	結膜炎	2 (1.9%)	0	1 (1.1%)	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	0	2 (2.4%)	1 (1.9%)	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	1 (1.1%)	2 (2.4%)	0	1 (1.8%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	8 (7.6%)	7 (6.6%)	4 (4.6%)	8 (9.5%)	2 (3.7%)	4 (7.0%)
Periodontitis	歯周炎	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (1.0%)	0	0	1 (1.2%)	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	0	1 (0.9%)	1 (1.1%)	1 (1.2%)	0	1 (1.8%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (0.9%)	0	1 (1.2%)	1 (1.9%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	5 (4.8%)	5 (4.7%)	3 (3.4%)	6 (7.1%)	2 (3.7%)	2 (3.5%)
Contusion	挫傷	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	1 (1.2%)	0	2 (3.5%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	2 (1.9%)	0	1 (1.2%)	0	0
Investigations	臨床検査	4 (3.8%)	2 (1.9%)	4 (4.6%)	2 (2.4%)	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.9%)	1 (1.1%)	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (1.0%)	0	1 (1.1%)	0	0	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	1 (1.0%)	0	2 (2.3%)	0	0	0
Blood pressure decreased	血圧低下	2 (1.9%)	0	0	0	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
Catheterisation cardiac	心カテーテル検査	0	0	0	1 (1.2%)	0	0
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	0	0	0	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 36 - Month 40 Finerenone N=105 (100%)	Month 36 - Month 40 Placebo N=106 (100%)	Month 40 - Month 44 Finerenone N=87 (100%)	Month 40 - Month 44 Placebo N=84 (100%)	Month 44 - Month 48 Finerenone N=54 (100%)	Month 44 - Month 48 Placebo N=57 (100%)
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	0	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	6 (5.7%)	6 (5.7%)	3 (3.4%)	4 (4.8%)	4 (7.4%)	3 (5.3%)
Dehydration	脱水	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	1 (1.2%)	0	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	1 (0.9%)	0	1 (1.2%)	1 (1.9%)	1 (1.8%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	2 (1.9%)	3 (2.8%)	0	1 (1.2%)	1 (1.9%)	0
Hypoglycaemia	低血糖	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (2.3%)	0	0	1 (1.8%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	1 (1.0%)	0	0	0	2 (3.7%)	1 (1.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	7 (6.7%)	6 (5.7%)	2 (2.3%)	2 (2.4%)	3 (5.6%)	3 (5.3%)
Arthralgia	関節痛	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.9%)	0
Back pain	背部痛	1 (1.0%)	1 (0.9%)	0	0	2 (3.7%)	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	0	0	0	0	0
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	2 (1.9%)	0	0	0	0	2 (3.5%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	0	0	0	1 (1.8%)
Myalgia	筋肉痛	0	1 (0.9%)	0	1 (1.2%)	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
Periarthritis	関節周囲炎	0	0	1 (1.1%)	0	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	3 (2.9%)	2 (1.9%)	2 (2.3%)	1 (1.2%)	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	0	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	2 (1.9%)	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 36 - Month 40 Finerenone N=105 (100%)	Month 36 - Month 40 Placebo N=106 (100%)	Month 40 - Month 44 Finerenone N=87 (100%)	Month 40 - Month 44 Placebo N=84 (100%)	Month 44 - Month 48 Finerenone N=54 (100%)	Month 44 - Month 48 Placebo N=57 (100%)
Insomnia	不眠症	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (1.9%)	2 (1.9%)	2 (2.3%)	1 (1.2%)	1 (1.9%)	0
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	0	0	0	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	0	0	0	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (1.1%)	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.8%)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	0	0	0	0	0	1 (1.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3.8%)	4 (3.8%)	2 (2.3%)	2 (2.4%)	1 (1.9%)	2 (3.5%)
Cough	咳嗽	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	6 (5.7%)	5 (4.7%)	3 (3.4%)	1 (1.2%)	3 (5.6%)	0
Eczema	湿疹	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (1.9%)	0
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.9%)	0
Hyperkeratosis	過角化	1 (1.0%)	0	1 (1.1%)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (1.0%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	1 (1.1%)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	2 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (1.1%)	2 (2.4%)	1 (1.9%)	1 (1.8%)
Hypertension	高血圧	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)
Hypotension	低血圧	1 (1.0%)	0	0	1 (1.2%)	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 48 - Month 52 Finerenone N=9 (100%)	 Placebo N=8 (100%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0
Anaemia	貧血	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	0
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	0	0
Eye disorders	眼障害	0	0
Cataract	白内障	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	0
Dry eye	ドライアイ	0	0
Glaucoma	緑内障	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0
Constipation	便秘	0	0
Dental caries	齲歯	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0
Haemorrhoids	痔核	0	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	0
Nausea	悪心	0	0
Periodontal disease	歯周病	0	0
Vomiting	嘔吐	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0
Oedema	浮腫	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0
Pyrexia	発熱	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 48 - Month 52 Finerenone N=9 (100%)	 Placebo N=8 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	0
Cystitis	膀胱炎	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	0
Periodontitis	歯周炎	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0
Tinea pedis	足部白癬	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0
Contusion	挫傷	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0
Investigations	臨床検査	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0
Blood pressure decreased	血圧低下	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	0
Catheterisation cardiac	心カテーテル検査	0	0
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 48 - Month 52 Finerenone N=9 (100%)	 Placebo N=8 (100%)
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0
Dehydration	脱水	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	0	0
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0
Arthralgia	関節痛	0	0
Back pain	背部痛	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	0
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0
Myalgia	筋肉痛	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0
Periarthritis	関節周囲炎	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	0
Headache	頭痛	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 48 - Month 52 Finerenone N=9 (100%)	 Placebo N=8 (100%)
Insomnia	不眠症	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	0	0
Pollakiuria	頻尿	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	0
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0
Cough	咳嗽	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0
Eczema	湿疹	0	0
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	0
Hyperkeratosis	過角化	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0
Vascular disorders	血管障害	0	0
Hypertension	高血圧	0	0
Hypotension	低血圧	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 48 - Month 52 Finerenone N=9 (100%)	 Placebo N=8 (100%)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	0

Adverse events are sorted in alphabetical order by associated primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any associated primary SOC.
For FIDELIO-DKD all interruptions are excluded from the person-time at risk, i.e. for subjects with an interruption, events in the period from interruption start + 3 days until end of interruption will not be considered.
Per time window the number of subjects at risk for at least one day within the time window is given.
Per time window the number of subjects with an event in this window is considered.
Pre-defined disease-related efficacy events are documented as (S)AE in FIDELIO-DKD in Japanese subjects and are included in this table.
Bayer: /var/swan/root/bhc/948862/ia/stat/main02_q01/prod/pgms/t_adae_jpn_common_ae_tw.sas 17SEP2020 18:49
End of table
Source: J format/Table 14.1.1.2/5, 14.1.1.2/7

表 2.7.4.7-24 期間別のいずれかの群で合計で 2%以上に認められた TEAE（試験 16244、外国人被験者、SAF）

		Up to Month 1		Month 1 - Month 2		Month 2 - Month 3		Month 3 - Month 4	
Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Finerenone N=2619 (100%)	Placebo N=2626 (100%)	Finerenone N=2583 (100%)	Placebo N=2581 (100%)	Finerenone N=2511 (100%)	Placebo N=2536 (100%)	Finerenone N=2485 (100%)	Placebo N=2517 (100%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	7 (0.3%)	15 (0.6%)	6 (0.2%)	4 (0.2%)	6 (0.2%)	8 (0.3%)	14 (0.6%)	10 (0.4%)
Anaemia	貧血	6 (0.2%)	9 (0.3%)	5 (0.2%)	4 (0.2%)	4 (0.2%)	7 (0.3%)	9 (0.4%)	6 (0.2%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	8 (0.3%)	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	4 (0.2%)	5 (0.2%)	7 (0.3%)	4 (0.2%)
Vertigo	回転性めまい	5 (0.2%)	3 (0.1%)	0	0	3 (0.1%)	5 (0.2%)	4 (0.2%)	2 (<0.1%)
Eye disorders	眼障害	23 (0.9%)	17 (0.6%)	13 (0.5%)	14 (0.5%)	11 (0.4%)	12 (0.5%)	11 (0.4%)	22 (0.9%)
Cataract	白内障	4 (0.2%)	4 (0.2%)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	4 (0.2%)	2 (<0.1%)	4 (0.2%)	4 (0.2%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	7 (0.3%)	4 (0.2%)	4 (0.2%)	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	98 (3.7%)	99 (3.8%)	56 (2.2%)	58 (2.2%)	53 (2.1%)	44 (1.7%)	35 (1.4%)	47 (1.9%)
Constipation	便秘	11 (0.4%)	15 (0.6%)	8 (0.3%)	11 (0.4%)	8 (0.3%)	6 (0.2%)	3 (0.1%)	7 (0.3%)
Diarrhoea	下痢	31 (1.2%)	33 (1.3%)	13 (0.5%)	11 (0.4%)	9 (0.4%)	11 (0.4%)	7 (0.3%)	10 (0.4%)
Nausea	悪心	12 (0.5%)	19 (0.7%)	8 (0.3%)	6 (0.2%)	9 (0.4%)	6 (0.2%)	4 (0.2%)	4 (0.2%)
Vomiting	嘔吐	8 (0.3%)	6 (0.2%)	4 (0.2%)	4 (0.2%)	4 (0.2%)	3 (0.1%)	3 (0.1%)	3 (0.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	47 (1.8%)	60 (2.3%)	27 (1.0%)	50 (1.9%)	33 (1.3%)	42 (1.7%)	23 (0.9%)	36 (1.4%)
Asthenia	無力症	7 (0.3%)	5 (0.2%)	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Chest pain	胸痛	3 (0.1%)	8 (0.3%)	1 (<0.1%)	4 (0.2%)	5 (0.2%)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	4 (0.2%)
Fatigue	疲労	12 (0.5%)	3 (0.1%)	8 (0.3%)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	3 (0.1%)	4 (0.2%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (0.2%)	25 (1.0%)	4 (0.2%)	27 (1.0%)	6 (0.2%)	17 (0.7%)	7 (0.3%)	15 (0.6%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	128 (4.9%)	98 (3.7%)	74 (2.9%)	93 (3.6%)	53 (2.1%)	76 (3.0%)	100 (4.0%)	103 (4.1%)
Bronchitis	気管支炎	8 (0.3%)	4 (0.2%)	4 (0.2%)	10 (0.4%)	6 (0.2%)	8 (0.3%)	5 (0.2%)	6 (0.2%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Up to Month 1 Finerenone N=2619 (100%)	Up to Month 1 Placebo N=2626 (100%)	Month 1 - Month 2 Finerenone N=2583 (100%)	Month 1 - Month 2 Placebo N=2581 (100%)	Month 2 - Month 3 Finerenone N=2511 (100%)	Month 2 - Month 3 Placebo N=2536 (100%)	Month 3 - Month 4 Finerenone N=2485 (100%)	Month 3 - Month 4 Placebo N=2517 (100%)
Cellulitis	蜂巣炎	5 (0.2%)	5 (0.2%)	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	4 (0.2%)
Influenza	インフルエンザ	5 (0.2%)	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	4 (0.2%)	4 (0.2%)	0	10 (0.4%)	1 (<0.1%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	16 (0.6%)	24 (0.9%)	5 (0.2%)	10 (0.4%)	5 (0.2%)	5 (0.2%)	11 (0.4%)	5 (0.2%)
Pneumonia	肺炎	11 (0.4%)	5 (0.2%)	6 (0.2%)	8 (0.3%)	7 (0.3%)	6 (0.2%)	6 (0.2%)	13 (0.5%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	21 (0.8%)	11 (0.4%)	13 (0.5%)	17 (0.7%)	11 (0.4%)	12 (0.5%)	16 (0.6%)	18 (0.7%)
Urinary tract infection	尿路感染	12 (0.5%)	13 (0.5%)	5 (0.2%)	13 (0.5%)	8 (0.3%)	9 (0.4%)	3 (0.1%)	13 (0.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	25 (1.0%)	27 (1.0%)	21 (0.8%)	21 (0.8%)	14 (0.6%)	14 (0.6%)	21 (0.8%)	28 (1.1%)
Fall	転倒	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	4 (0.2%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	4 (0.2%)
Limb injury	四肢損傷	6 (0.2%)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	5 (0.2%)	2 (<0.1%)
Investigations	臨床検査	54 (2.1%)	24 (0.9%)	31 (1.2%)	34 (1.3%)	18 (0.7%)	16 (0.6%)	40 (1.6%)	37 (1.5%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (<0.1%)	0	0	0	0	4 (0.2%)	6 (0.2%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	11 (0.4%)	3 (0.1%)	10 (0.4%)	10 (0.4%)	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	4 (0.2%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	7 (0.3%)	3 (0.1%)	7 (0.3%)	4 (0.2%)	3 (0.1%)	0	4 (0.2%)	1 (<0.1%)
Blood pressure increased	血圧上昇	6 (0.2%)	6 (0.2%)	3 (0.1%)	5 (0.2%)	2 (<0.1%)	7 (0.3%)	4 (0.2%)	5 (0.2%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	1 (<0.1%)	0	0	0	0	0	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	13 (0.5%)	1 (<0.1%)	10 (0.4%)	4 (0.2%)	4 (0.2%)	1 (<0.1%)	6 (0.2%)	5 (0.2%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Up to Month 1 Finerenone N=2619 (100%)	Up to Month 1 Placebo N=2626 (100%)	Month 1 - Month 2 Finerenone N=2583 (100%)	Month 1 - Month 2 Placebo N=2581 (100%)	Month 2 - Month 3 Finerenone N=2511 (100%)	Month 2 - Month 3 Placebo N=2536 (100%)	Month 3 - Month 4 Finerenone N=2485 (100%)	Month 3 - Month 4 Placebo N=2517 (100%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	90 (3.4%)	80 (3.0%)	84 (3.3%)	56 (2.2%)	44 (1.8%)	26 (1.0%)	84 (3.4%)	68 (2.7%)
Diabetes mellitus	糖尿病	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	4 (0.2%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	4 (0.2%)	3 (0.1%)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	3 (0.1%)
Gout	痛風	1 (<0.1%)	8 (0.3%)	4 (0.2%)	6 (0.2%)	1 (<0.1%)	4 (0.2%)	1 (<0.1%)	5 (0.2%)
Hyperglycaemia	高血糖	5 (0.2%)	2 (<0.1%)	5 (0.2%)	3 (0.1%)	4 (0.2%)	2 (<0.1%)	4 (0.2%)	4 (0.2%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	45 (1.7%)	21 (0.8%)	41 (1.6%)	6 (0.2%)	21 (0.8%)	1 (<0.1%)	32 (1.3%)	13 (0.5%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	5 (0.2%)	7 (0.3%)	7 (0.3%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	4 (0.2%)	8 (0.3%)
Hypoglycaemia	低血糖	10 (0.4%)	17 (0.6%)	7 (0.3%)	12 (0.5%)	2 (<0.1%)	10 (0.4%)	9 (0.4%)	9 (0.4%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (<0.1%)	4 (0.2%)	5 (0.2%)	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	4 (0.2%)	5 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	5 (0.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	71 (2.7%)	68 (2.6%)	49 (1.9%)	53 (2.1%)	39 (1.6%)	42 (1.7%)	47 (1.9%)	52 (2.1%)
Arthralgia	関節痛	12 (0.5%)	10 (0.4%)	6 (0.2%)	7 (0.3%)	6 (0.2%)	5 (0.2%)	3 (0.1%)	7 (0.3%)
Back pain	背部痛	6 (0.2%)	16 (0.6%)	7 (0.3%)	11 (0.4%)	4 (0.2%)	7 (0.3%)	14 (0.6%)	9 (0.4%)
Muscle spasms	筋痙縮	11 (0.4%)	9 (0.3%)	8 (0.3%)	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	4 (0.2%)	4 (0.2%)	4 (0.2%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	4 (0.2%)	4 (0.2%)	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Osteoarthritis	変形性関節症	2 (<0.1%)	4 (0.2%)	5 (0.2%)	3 (0.1%)	4 (0.2%)	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Pain in extremity	四肢痛	12 (0.5%)	7 (0.3%)	5 (0.2%)	7 (0.3%)	2 (<0.1%)	8 (0.3%)	4 (0.2%)	4 (0.2%)
Nervous system disorders	神経系障害	56 (2.1%)	60 (2.3%)	28 (1.1%)	43 (1.7%)	31 (1.2%)	29 (1.1%)	31 (1.2%)	34 (1.4%)
Dizziness	浮動性めまい	22 (0.8%)	20 (0.8%)	10 (0.4%)	10 (0.4%)	10 (0.4%)	7 (0.3%)	10 (0.4%)	12 (0.5%)
Headache	頭痛	9 (0.3%)	14 (0.5%)	3 (0.1%)	5 (0.2%)	4 (0.2%)	5 (0.2%)	5 (0.2%)	4 (0.2%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Up to Month 1 Finerenone N=2619 (100%)	Up to Month 1 Placebo N=2626 (100%)	Month 1 - Month 2 Finerenone N=2583 (100%)	Month 1 - Month 2 Placebo N=2581 (100%)	Month 2 - Month 3 Finerenone N=2511 (100%)	Month 2 - Month 3 Placebo N=2536 (100%)	Month 3 - Month 4 Finerenone N=2485 (100%)	Month 3 - Month 4 Placebo N=2517 (100%)
Syncope	失神	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	4 (0.2%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (0.1%)
Psychiatric disorders	精神障害	12 (0.5%)	10 (0.4%)	6 (0.2%)	8 (0.3%)	9 (0.4%)	3 (0.1%)	4 (0.2%)	7 (0.3%)
Insomnia	不眠症	6 (0.2%)	4 (0.2%)	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	1 (<0.1%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	42 (1.6%)	22 (0.8%)	26 (1.0%)	26 (1.0%)	21 (0.8%)	16 (0.6%)	27 (1.1%)	23 (0.9%)
Acute kidney injury	急性腎障害	12 (0.5%)	2 (<0.1%)	6 (0.2%)	6 (0.2%)	4 (0.2%)	3 (0.1%)	8 (0.3%)	1 (<0.1%)
Renal impairment	腎機能障害	10 (0.4%)	3 (0.1%)	6 (0.2%)	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	4 (0.2%)	6 (0.2%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	7 (0.3%)	6 (0.2%)	10 (0.4%)	7 (0.3%)	7 (0.3%)	5 (0.2%)	2 (<0.1%)	6 (0.2%)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	3 (0.1%)	3 (0.1%)	5 (0.2%)	1 (<0.1%)	4 (0.2%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	30 (1.1%)	38 (1.4%)	23 (0.9%)	31 (1.2%)	25 (1.0%)	15 (0.6%)	27 (1.1%)	27 (1.1%)
Cough	咳嗽	11 (0.4%)	16 (0.6%)	3 (0.1%)	14 (0.5%)	4 (0.2%)	5 (0.2%)	6 (0.2%)	8 (0.3%)
Dyspnoea	呼吸困難	5 (0.2%)	9 (0.3%)	4 (0.2%)	4 (0.2%)	8 (0.3%)	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	5 (0.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	41 (1.6%)	41 (1.6%)	25 (1.0%)	24 (0.9%)	21 (0.8%)	24 (0.9%)	26 (1.0%)	22 (0.9%)
Pruritus	そう痒症	8 (0.3%)	10 (0.4%)	8 (0.3%)	4 (0.2%)	2 (<0.1%)	5 (0.2%)	2 (<0.1%)	4 (0.2%)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	5 (0.2%)	1 (<0.1%)	7 (0.3%)	2 (<0.1%)	5 (0.2%)	5 (0.2%)	4 (0.2%)	5 (0.2%)

		Up to Month 1		Month 1 - Month 2		Month 2 - Month 3		Month 3 - Month 4	
Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Finerenone N=2619 (100%)	Placebo N=2626 (100%)	Finerenone N=2583 (100%)	Placebo N=2581 (100%)	Finerenone N=2511 (100%)	Placebo N=2536 (100%)	Finerenone N=2485 (100%)	Placebo N=2517 (100%)
Vascular disorders	血管障害	40 (1.5%)	48 (1.8%)	38 (1.5%)	34 (1.3%)	24 (1.0%)	18 (0.7%)	36 (1.4%)	38 (1.5%)
Hypertension	高血圧	14 (0.5%)	19 (0.7%)	9 (0.3%)	13 (0.5%)	7 (0.3%)	8 (0.3%)	8 (0.3%)	23 (0.9%)
Hypotension	低血圧	11 (0.4%)	16 (0.6%)	15 (0.6%)	4 (0.2%)	7 (0.3%)	3 (0.1%)	13 (0.5%)	4 (0.2%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Up to Month 4 Finerenone N=2619 (100%)	Up to Month 4 Placebo N=2626 (100%)	Month 4 - Month 8 Finerenone N=2480 (100%)	Month 4 - Month 8 Placebo N=2501 (100%)	Month 8 - Month 12 Finerenone N=2344 (100%)	Month 8 - Month 12 Placebo N=2416 (100%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	32 (1.2%)	37 (1.4%)	37 (1.5%)	38 (1.5%)	48 (2.0%)	47 (1.9%)
Anaemia	貧血	24 (0.9%)	26 (1.0%)	25 (1.0%)	29 (1.2%)	31 (1.3%)	28 (1.2%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	20 (0.8%)	13 (0.5%)	8 (0.3%)	14 (0.6%)	21 (0.9%)	18 (0.7%)
Vertigo	回転性めまい	11 (0.4%)	9 (0.3%)	5 (0.2%)	7 (0.3%)	12 (0.5%)	5 (0.2%)
Eye disorders	眼障害	53 (2.0%)	61 (2.3%)	52 (2.1%)	51 (2.0%)	50 (2.1%)	68 (2.8%)
Cataract	白内障	13 (0.5%)	11 (0.4%)	17 (0.7%)	13 (0.5%)	17 (0.7%)	18 (0.7%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	14 (0.5%)	11 (0.4%)	8 (0.3%)	9 (0.4%)	6 (0.3%)	16 (0.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	215 (8.2%)	230 (8.8%)	121 (4.9%)	122 (4.9%)	113 (4.8%)	115 (4.8%)
Constipation	便秘	30 (1.1%)	39 (1.5%)	17 (0.7%)	24 (1.0%)	7 (0.3%)	17 (0.7%)
Diarrhoea	下痢	57 (2.2%)	61 (2.3%)	28 (1.1%)	32 (1.3%)	31 (1.3%)	26 (1.1%)
Nausea	悪心	31 (1.2%)	33 (1.3%)	14 (0.6%)	7 (0.3%)	10 (0.4%)	9 (0.4%)
Vomiting	嘔吐	19 (0.7%)	15 (0.6%)	9 (0.4%)	10 (0.4%)	11 (0.5%)	6 (0.2%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	118 (4.5%)	173 (6.6%)	71 (2.9%)	107 (4.3%)	65 (2.8%)	101 (4.2%)
Asthenia	無力症	13 (0.5%)	13 (0.5%)	7 (0.3%)	12 (0.5%)	4 (0.2%)	4 (0.2%)
Chest pain	胸痛	10 (0.4%)	17 (0.6%)	10 (0.4%)	11 (0.4%)	10 (0.4%)	13 (0.5%)
Fatigue	疲労	24 (0.9%)	12 (0.5%)	7 (0.3%)	12 (0.5%)	4 (0.2%)	10 (0.4%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	19 (0.7%)	82 (3.1%)	21 (0.8%)	49 (2.0%)	22 (0.9%)	48 (2.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	314 (12.0%)	321 (12.2%)	248 (10.0%)	291 (11.6%)	213 (9.1%)	221 (9.1%)
Bronchitis	気管支炎	23 (0.9%)	24 (0.9%)	21 (0.8%)	30 (1.2%)	17 (0.7%)	20 (0.8%)
Cellulitis	蜂巣炎	10 (0.4%)	12 (0.5%)	11 (0.4%)	13 (0.5%)	13 (0.6%)	5 (0.2%)
Influenza	インフルエンザ	21 (0.8%)	8 (0.3%)	14 (0.6%)	23 (0.9%)	16 (0.7%)	15 (0.6%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	35 (1.3%)	43 (1.6%)	34 (1.4%)	28 (1.1%)	25 (1.1%)	17 (0.7%)
Pneumonia	肺炎	28 (1.1%)	29 (1.1%)	16 (0.6%)	38 (1.5%)	16 (0.7%)	24 (1.0%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	55 (2.1%)	56 (2.1%)	38 (1.5%)	35 (1.4%)	34 (1.5%)	34 (1.4%)
Urinary tract infection	尿路感染	28 (1.1%)	44 (1.7%)	28 (1.1%)	43 (1.7%)	24 (1.0%)	27 (1.1%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Up to Month 4 Finerenone N=2619 (100%)	Up to Month 4 Placebo N=2626 (100%)	Month 4 - Month 8 Finerenone N=2480 (100%)	Month 4 - Month 8 Placebo N=2501 (100%)	Month 8 - Month 12 Finerenone N=2344 (100%)	Month 8 - Month 12 Placebo N=2416 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	75 (2.9%)	86 (3.3%)	66 (2.7%)	57 (2.3%)	64 (2.7%)	64 (2.6%)
Fall	転倒	7 (0.3%)	10 (0.4%)	7 (0.3%)	7 (0.3%)	8 (0.3%)	9 (0.4%)
Limb injury	四肢損傷	15 (0.6%)	6 (0.2%)	8 (0.3%)	8 (0.3%)	8 (0.3%)	5 (0.2%)
Investigations	臨床検査	134 (5.1%)	102 (3.9%)	114 (4.6%)	119 (4.8%)	116 (4.9%)	127 (5.3%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (0.2%)	7 (0.3%)	12 (0.5%)	22 (0.9%)	13 (0.6%)	11 (0.5%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	26 (1.0%)	19 (0.7%)	18 (0.7%)	12 (0.5%)	14 (0.6%)	14 (0.6%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	20 (0.8%)	8 (0.3%)	18 (0.7%)	8 (0.3%)	13 (0.6%)	7 (0.3%)
Blood pressure increased	血圧上昇	11 (0.4%)	17 (0.6%)	11 (0.4%)	14 (0.6%)	15 (0.6%)	18 (0.7%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	8 (0.3%)	8 (0.3%)	7 (0.3%)	7 (0.3%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	33 (1.3%)	11 (0.4%)	23 (0.9%)	17 (0.7%)	17 (0.7%)	22 (0.9%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	266 (10.2%)	211 (8.0%)	206 (8.3%)	181 (7.2%)	184 (7.8%)	164 (6.8%)
Diabetes mellitus	糖尿病	9 (0.3%)	11 (0.4%)	8 (0.3%)	12 (0.5%)	5 (0.2%)	9 (0.4%)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	7 (0.3%)	10 (0.4%)	8 (0.3%)	9 (0.4%)	12 (0.5%)	11 (0.5%)
Gout	痛風	7 (0.3%)	21 (0.8%)	12 (0.5%)	10 (0.4%)	9 (0.4%)	9 (0.4%)
Hyperglycaemia	高血糖	18 (0.7%)	10 (0.4%)	10 (0.4%)	15 (0.6%)	8 (0.3%)	11 (0.5%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	123 (4.7%)	39 (1.5%)	79 (3.2%)	33 (1.3%)	79 (3.4%)	32 (1.3%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	18 (0.7%)	18 (0.7%)	20 (0.8%)	10 (0.4%)	16 (0.7%)	12 (0.5%)
Hypoglycaemia	低血糖	23 (0.9%)	42 (1.6%)	27 (1.1%)	36 (1.4%)	18 (0.8%)	26 (1.1%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	7 (0.3%)	9 (0.3%)	2 (<0.1%)	8 (0.3%)	2 (<0.1%)	8 (0.3%)
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	9 (0.3%)	12 (0.5%)	4 (0.2%)	5 (0.2%)	7 (0.3%)	4 (0.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	192 (7.3%)	199 (7.6%)	134 (5.4%)	139 (5.6%)	129 (5.5%)	143 (5.9%)
Arthralgia	関節痛	26 (1.0%)	29 (1.1%)	19 (0.8%)	25 (1.0%)	19 (0.8%)	19 (0.8%)
Back pain	背部痛	31 (1.2%)	43 (1.6%)	17 (0.7%)	15 (0.6%)	20 (0.9%)	20 (0.8%)
Muscle spasms	筋痙縮	25 (1.0%)	19 (0.7%)	7 (0.3%)	15 (0.6%)	22 (0.9%)	14 (0.6%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	9 (0.3%)	6 (0.2%)	9 (0.4%)	13 (0.5%)	12 (0.5%)	9 (0.4%)
Osteoarthritis	変形性関節症	13 (0.5%)	12 (0.5%)	16 (0.6%)	14 (0.6%)	8 (0.3%)	10 (0.4%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Up to Month 4 Finerenone N=2619 (100%)	Up to Month 4 Placebo N=2626 (100%)	Month 4 - Month 8 Finerenone N=2480 (100%)	Month 4 - Month 8 Placebo N=2501 (100%)	Month 8 - Month 12 Finerenone N=2344 (100%)	Month 8 - Month 12 Placebo N=2416 (100%)
Pain in extremity	四肢痛	22 (0.8%)	26 (1.0%)	13 (0.5%)	18 (0.7%)	10 (0.4%)	20 (0.8%)
Nervous system disorders	神経系障害	139 (5.3%)	161 (6.1%)	96 (3.9%)	100 (4.0%)	95 (4.1%)	86 (3.6%)
Dizziness	浮動性めまい	52 (2.0%)	48 (1.8%)	16 (0.6%)	22 (0.9%)	15 (0.6%)	17 (0.7%)
Headache	頭痛	21 (0.8%)	28 (1.1%)	15 (0.6%)	12 (0.5%)	12 (0.5%)	9 (0.4%)
Syncope	失神	4 (0.2%)	10 (0.4%)	2 (<0.1%)	4 (0.2%)	6 (0.3%)	11 (0.5%)
Psychiatric disorders	精神障害	30 (1.1%)	28 (1.1%)	28 (1.1%)	35 (1.4%)	15 (0.6%)	24 (1.0%)
Insomnia	不眠症	12 (0.5%)	9 (0.3%)	7 (0.3%)	8 (0.3%)	1 (<0.1%)	8 (0.3%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	107 (4.1%)	85 (3.2%)	67 (2.7%)	105 (4.2%)	90 (3.8%)	79 (3.3%)
Acute kidney injury	急性腎障害	28 (1.1%)	12 (0.5%)	17 (0.7%)	20 (0.8%)	23 (1.0%)	19 (0.8%)
Renal impairment	腎機能障害	20 (0.8%)	11 (0.4%)	14 (0.6%)	13 (0.5%)	12 (0.5%)	14 (0.6%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	26 (1.0%)	23 (0.9%)	17 (0.7%)	27 (1.1%)	23 (1.0%)	12 (0.5%)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	13 (0.5%)	6 (0.2%)	4 (0.2%)	7 (0.3%)	8 (0.3%)	2 (<0.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	94 (3.6%)	109 (4.2%)	74 (3.0%)	77 (3.1%)	67 (2.9%)	63 (2.6%)
Cough	咳嗽	24 (0.9%)	42 (1.6%)	18 (0.7%)	13 (0.5%)	13 (0.6%)	6 (0.2%)
Dyspnoea	呼吸困難	18 (0.7%)	21 (0.8%)	12 (0.5%)	14 (0.6%)	10 (0.4%)	12 (0.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	105 (4.0%)	102 (3.9%)	58 (2.3%)	61 (2.4%)	65 (2.8%)	62 (2.6%)
Pruritus	そう痒症	19 (0.7%)	22 (0.8%)	11 (0.4%)	10 (0.4%)	18 (0.8%)	4 (0.2%)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	18 (0.7%)	12 (0.5%)	8 (0.3%)	8 (0.3%)	7 (0.3%)	11 (0.5%)
Vascular disorders	血管障害	127 (4.8%)	134 (5.1%)	89 (3.6%)	95 (3.8%)	69 (2.9%)	78 (3.2%)
Hypertension	高血圧	37 (1.4%)	62 (2.4%)	39 (1.6%)	48 (1.9%)	27 (1.2%)	34 (1.4%)
Hypotension	低血圧	43 (1.6%)	26 (1.0%)	18 (0.7%)	14 (0.6%)	12 (0.5%)	18 (0.7%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 12 - Month 16 Finerenone N=2241 (100%)	Month 12 - Month 16 Placebo N=2298 (100%)	Month 16 - Month 20 Finerenone N=2115 (100%)	Month 16 - Month 20 Placebo N=2185 (100%)	Month 20 - Month 24 Finerenone N=1926 (100%)	Month 20 - Month 24 Placebo N=1999 (100%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	43 (1.9%)	38 (1.7%)	48 (2.3%)	46 (2.1%)	29 (1.5%)	28 (1.4%)
Anaemia	貧血	32 (1.4%)	21 (0.9%)	32 (1.5%)	31 (1.4%)	23 (1.2%)	15 (0.8%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	10 (0.4%)	12 (0.5%)	13 (0.6%)	13 (0.6%)	14 (0.7%)	12 (0.6%)
Vertigo	回転性めまい	3 (0.1%)	6 (0.3%)	6 (0.3%)	4 (0.2%)	9 (0.5%)	6 (0.3%)
Eye disorders	眼障害	50 (2.2%)	41 (1.8%)	34 (1.6%)	56 (2.6%)	34 (1.8%)	41 (2.1%)
Cataract	白内障	17 (0.8%)	10 (0.4%)	10 (0.5%)	17 (0.8%)	8 (0.4%)	14 (0.7%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	8 (0.4%)	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	5 (0.2%)	2 (0.1%)	3 (0.2%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	101 (4.5%)	80 (3.5%)	94 (4.4%)	84 (3.8%)	74 (3.8%)	97 (4.9%)
Constipation	便秘	19 (0.8%)	16 (0.7%)	12 (0.6%)	14 (0.6%)	12 (0.6%)	20 (1.0%)
Diarrhoea	下痢	15 (0.7%)	17 (0.7%)	14 (0.7%)	16 (0.7%)	10 (0.5%)	12 (0.6%)
Nausea	悪心	8 (0.4%)	4 (0.2%)	4 (0.2%)	5 (0.2%)	2 (0.1%)	6 (0.3%)
Vomiting	嘔吐	4 (0.2%)	7 (0.3%)	6 (0.3%)	4 (0.2%)	1 (<0.1%)	7 (0.4%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	79 (3.5%)	78 (3.4%)	73 (3.5%)	72 (3.3%)	56 (2.9%)	78 (3.9%)
Asthenia	無力症	5 (0.2%)	6 (0.3%)	5 (0.2%)	2 (<0.1%)	2 (0.1%)	9 (0.5%)
Chest pain	胸痛	16 (0.7%)	5 (0.2%)	11 (0.5%)	9 (0.4%)	8 (0.4%)	9 (0.5%)
Fatigue	疲労	4 (0.2%)	9 (0.4%)	7 (0.3%)	4 (0.2%)	4 (0.2%)	6 (0.3%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	35 (1.6%)	34 (1.5%)	27 (1.3%)	29 (1.3%)	21 (1.1%)	29 (1.5%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	218 (9.7%)	216 (9.4%)	208 (9.8%)	200 (9.2%)	192 (10.0%)	181 (9.1%)
Bronchitis	気管支炎	11 (0.5%)	20 (0.9%)	15 (0.7%)	17 (0.8%)	14 (0.7%)	11 (0.6%)
Cellulitis	蜂巣炎	6 (0.3%)	4 (0.2%)	11 (0.5%)	5 (0.2%)	5 (0.3%)	8 (0.4%)
Influenza	インフルエンザ	6 (0.3%)	12 (0.5%)	9 (0.4%)	9 (0.4%)	13 (0.7%)	6 (0.3%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	20 (0.9%)	20 (0.9%)	28 (1.3%)	21 (1.0%)	23 (1.2%)	16 (0.8%)
Pneumonia	肺炎	9 (0.4%)	22 (1.0%)	14 (0.7%)	22 (1.0%)	19 (1.0%)	22 (1.1%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	19 (0.8%)	27 (1.2%)	29 (1.4%)	23 (1.1%)	19 (1.0%)	24 (1.2%)
Urinary tract infection	尿路感染	31 (1.4%)	30 (1.3%)	28 (1.3%)	33 (1.5%)	25 (1.3%)	29 (1.5%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 12 - Month 16 Finerenone N=2241 (100%)	Month 12 - Month 16 Placebo N=2298 (100%)	Month 16 - Month 20 Finerenone N=2115 (100%)	Month 16 - Month 20 Placebo N=2185 (100%)	Month 20 - Month 24 Finerenone N=1926 (100%)	Month 20 - Month 24 Placebo N=1999 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	68 (3.0%)	51 (2.2%)	52 (2.5%)	66 (3.0%)	50 (2.6%)	44 (2.2%)
Fall	転倒	5 (0.2%)	6 (0.3%)	3 (0.1%)	8 (0.4%)	6 (0.3%)	9 (0.5%)
Limb injury	四肢損傷	15 (0.7%)	7 (0.3%)	8 (0.4%)	7 (0.3%)	6 (0.3%)	7 (0.4%)
Investigations	臨床検査	101 (4.5%)	120 (5.2%)	101 (4.8%)	99 (4.5%)	85 (4.4%)	98 (4.9%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (0.3%)	21 (0.9%)	10 (0.5%)	7 (0.3%)	5 (0.3%)	7 (0.4%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	18 (0.8%)	12 (0.5%)	8 (0.4%)	12 (0.5%)	5 (0.3%)	9 (0.5%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	11 (0.5%)	5 (0.2%)	5 (0.2%)	7 (0.3%)	2 (0.1%)	4 (0.2%)
Blood pressure increased	血圧上昇	14 (0.6%)	17 (0.7%)	15 (0.7%)	15 (0.7%)	11 (0.6%)	19 (1.0%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	4 (0.2%)	9 (0.4%)	5 (0.2%)	10 (0.5%)	5 (0.3%)	6 (0.3%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	18 (0.8%)	18 (0.8%)	28 (1.3%)	17 (0.8%)	27 (1.4%)	15 (0.8%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	181 (8.1%)	177 (7.7%)	173 (8.2%)	140 (6.4%)	135 (7.0%)	128 (6.4%)
Diabetes mellitus	糖尿病	6 (0.3%)	16 (0.7%)	7 (0.3%)	7 (0.3%)	3 (0.2%)	5 (0.3%)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	7 (0.3%)	10 (0.4%)	6 (0.3%)	10 (0.5%)	6 (0.3%)	6 (0.3%)
Gout	痛風	6 (0.3%)	11 (0.5%)	12 (0.6%)	9 (0.4%)	8 (0.4%)	6 (0.3%)
Hyperglycaemia	高血糖	8 (0.4%)	10 (0.4%)	10 (0.5%)	13 (0.6%)	9 (0.5%)	7 (0.4%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	68 (3.0%)	39 (1.7%)	63 (3.0%)	32 (1.5%)	47 (2.4%)	16 (0.8%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	8 (0.4%)	13 (0.6%)	10 (0.5%)	5 (0.2%)	16 (0.8%)	16 (0.8%)
Hypoglycaemia	低血糖	27 (1.2%)	25 (1.1%)	22 (1.0%)	25 (1.1%)	12 (0.6%)	24 (1.2%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	4 (0.2%)	10 (0.4%)	2 (<0.1%)	12 (0.5%)	3 (0.2%)	5 (0.3%)
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	8 (0.4%)	7 (0.3%)	3 (0.1%)	4 (0.2%)	8 (0.4%)	6 (0.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	113 (5.0%)	115 (5.0%)	97 (4.6%)	124 (5.7%)	91 (4.7%)	85 (4.3%)
Arthralgia	関節痛	16 (0.7%)	13 (0.6%)	15 (0.7%)	8 (0.4%)	17 (0.9%)	12 (0.6%)
Back pain	背部痛	22 (1.0%)	25 (1.1%)	12 (0.6%)	18 (0.8%)	10 (0.5%)	16 (0.8%)
Muscle spasms	筋痙縮	10 (0.4%)	8 (0.3%)	8 (0.4%)	7 (0.3%)	8 (0.4%)	6 (0.3%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	8 (0.4%)	6 (0.3%)	4 (0.2%)	8 (0.4%)	10 (0.5%)	7 (0.4%)
Osteoarthritis	変形性関節症	5 (0.2%)	5 (0.2%)	10 (0.5%)	13 (0.6%)	5 (0.3%)	4 (0.2%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 12 - Month 16 Finerenone N=2241 (100%)	Month 12 - Month 16 Placebo N=2298 (100%)	Month 16 - Month 20 Finerenone N=2115 (100%)	Month 16 - Month 20 Placebo N=2185 (100%)	Month 20 - Month 24 Finerenone N=1926 (100%)	Month 20 - Month 24 Placebo N=1999 (100%)
Pain in extremity	四肢痛	17 (0.8%)	6 (0.3%)	10 (0.5%)	11 (0.5%)	9 (0.5%)	7 (0.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	93 (4.1%)	96 (4.2%)	62 (2.9%)	73 (3.3%)	44 (2.3%)	68 (3.4%)
Dizziness	浮動性めまい	20 (0.9%)	14 (0.6%)	19 (0.9%)	12 (0.5%)	11 (0.6%)	16 (0.8%)
Headache	頭痛	12 (0.5%)	15 (0.7%)	9 (0.4%)	8 (0.4%)	5 (0.3%)	7 (0.4%)
Syncope	失神	6 (0.3%)	9 (0.4%)	5 (0.2%)	4 (0.2%)	4 (0.2%)	7 (0.4%)
Psychiatric disorders	精神障害	19 (0.8%)	21 (0.9%)	15 (0.7%)	26 (1.2%)	15 (0.8%)	23 (1.2%)
Insomnia	不眠症	7 (0.3%)	9 (0.4%)	5 (0.2%)	8 (0.4%)	4 (0.2%)	8 (0.4%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	83 (3.7%)	72 (3.1%)	65 (3.1%)	77 (3.5%)	57 (3.0%)	67 (3.4%)
Acute kidney injury	急性腎障害	13 (0.6%)	21 (0.9%)	17 (0.8%)	22 (1.0%)	10 (0.5%)	20 (1.0%)
Renal impairment	腎機能障害	17 (0.8%)	9 (0.4%)	9 (0.4%)	10 (0.5%)	13 (0.7%)	10 (0.5%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	14 (0.6%)	20 (0.9%)	9 (0.4%)	17 (0.8%)	13 (0.7%)	19 (1.0%)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	11 (0.5%)	8 (0.3%)	1 (<0.1%)	8 (0.4%)	7 (0.4%)	13 (0.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	57 (2.5%)	65 (2.8%)	47 (2.2%)	68 (3.1%)	61 (3.2%)	65 (3.3%)
Cough	咳嗽	15 (0.7%)	17 (0.7%)	6 (0.3%)	9 (0.4%)	15 (0.8%)	10 (0.5%)
Dyspnoea	呼吸困難	8 (0.4%)	13 (0.6%)	5 (0.2%)	11 (0.5%)	11 (0.6%)	11 (0.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	57 (2.5%)	67 (2.9%)	45 (2.1%)	46 (2.1%)	48 (2.5%)	66 (3.3%)
Pruritus	そう痒症	12 (0.5%)	11 (0.5%)	15 (0.7%)	8 (0.4%)	5 (0.3%)	13 (0.7%)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	13 (0.6%)	12 (0.5%)	2 (<0.1%)	8 (0.4%)	3 (0.2%)	10 (0.5%)
Vascular disorders	血管障害	67 (3.0%)	77 (3.4%)	60 (2.8%)	76 (3.5%)	51 (2.6%)	66 (3.3%)
Hypertension	高血圧	25 (1.1%)	38 (1.7%)	22 (1.0%)	43 (2.0%)	19 (1.0%)	32 (1.6%)
Hypotension	低血圧	15 (0.7%)	9 (0.4%)	12 (0.6%)	10 (0.5%)	10 (0.5%)	5 (0.3%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 24 - Month 28 Finerenone N=1537 (100%)	Month 24 - Month 28 Placebo N=1572 (100%)	Month 28 - Month 32 Finerenone N=1226 (100%)	Month 28 - Month 32 Placebo N=1238 (100%)	Month 32 - Month 36 Finerenone N=935 (100%)	Month 32 - Month 36 Placebo N=947 (100%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	30 (2.0%)	30 (1.9%)	23 (1.9%)	24 (1.9%)	11 (1.2%)	17 (1.8%)
Anaemia	貧血	18 (1.2%)	17 (1.1%)	11 (0.9%)	15 (1.2%)	7 (0.7%)	9 (1.0%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	16 (1.0%)	5 (0.3%)	7 (0.6%)	5 (0.4%)	6 (0.6%)	5 (0.5%)
Vertigo	回転性めまい	7 (0.5%)	2 (0.1%)	2 (0.2%)	1 (<0.1%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)
Eye disorders	眼障害	26 (1.7%)	35 (2.2%)	17 (1.4%)	21 (1.7%)	19 (2.0%)	9 (1.0%)
Cataract	白内障	15 (1.0%)	14 (0.9%)	4 (0.3%)	7 (0.6%)	7 (0.7%)	4 (0.4%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	1 (<0.1%)	8 (0.5%)	0	4 (0.3%)	0	2 (0.2%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	64 (4.2%)	75 (4.8%)	49 (4.0%)	45 (3.6%)	36 (3.9%)	49 (5.2%)
Constipation	便秘	6 (0.4%)	7 (0.4%)	4 (0.3%)	5 (0.4%)	6 (0.6%)	7 (0.7%)
Diarrhoea	下痢	14 (0.9%)	8 (0.5%)	5 (0.4%)	8 (0.6%)	7 (0.7%)	7 (0.7%)
Nausea	悪心	3 (0.2%)	7 (0.4%)	5 (0.4%)	2 (0.2%)	4 (0.4%)	3 (0.3%)
Vomiting	嘔吐	6 (0.4%)	0	0	1 (<0.1%)	3 (0.3%)	6 (0.6%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	47 (3.1%)	45 (2.9%)	40 (3.3%)	41 (3.3%)	27 (2.9%)	39 (4.1%)
Asthenia	無力症	2 (0.1%)	6 (0.4%)	1 (<0.1%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)
Chest pain	胸痛	4 (0.3%)	4 (0.3%)	5 (0.4%)	4 (0.3%)	4 (0.4%)	5 (0.5%)
Fatigue	疲労	3 (0.2%)	5 (0.3%)	4 (0.3%)	4 (0.3%)	4 (0.4%)	4 (0.4%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	22 (1.4%)	19 (1.2%)	18 (1.5%)	17 (1.4%)	10 (1.1%)	16 (1.7%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	129 (8.4%)	137 (8.7%)	96 (7.8%)	112 (9.0%)	77 (8.2%)	86 (9.1%)
Bronchitis	気管支炎	14 (0.9%)	18 (1.1%)	4 (0.3%)	12 (1.0%)	4 (0.4%)	6 (0.6%)
Cellulitis	蜂巣炎	6 (0.4%)	3 (0.2%)	6 (0.5%)	5 (0.4%)	5 (0.5%)	3 (0.3%)
Influenza	インフルエンザ	8 (0.5%)	6 (0.4%)	4 (0.3%)	4 (0.3%)	3 (0.3%)	4 (0.4%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	10 (0.7%)	18 (1.1%)	11 (0.9%)	9 (0.7%)	3 (0.3%)	8 (0.8%)
Pneumonia	肺炎	9 (0.6%)	15 (1.0%)	6 (0.5%)	8 (0.6%)	7 (0.7%)	13 (1.4%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	20 (1.3%)	18 (1.1%)	12 (1.0%)	12 (1.0%)	6 (0.6%)	13 (1.4%)
Urinary tract infection	尿路感染	9 (0.6%)	13 (0.8%)	7 (0.6%)	13 (1.1%)	17 (1.8%)	7 (0.7%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 24 - Month 28 Finerenone N=1537 (100%)	Month 24 - Month 28 Placebo N=1572 (100%)	Month 28 - Month 32 Finerenone N=1226 (100%)	Month 28 - Month 32 Placebo N=1238 (100%)	Month 32 - Month 36 Finerenone N=935 (100%)	Month 32 - Month 36 Placebo N=947 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	40 (2.6%)	46 (2.9%)	31 (2.5%)	33 (2.7%)	24 (2.6%)	32 (3.4%)
Fall	転倒	4 (0.3%)	6 (0.4%)	6 (0.5%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)	3 (0.3%)
Limb injury	四肢損傷	4 (0.3%)	2 (0.1%)	4 (0.3%)	5 (0.4%)	2 (0.2%)	5 (0.5%)
Investigations	臨床検査	64 (4.2%)	74 (4.7%)	50 (4.1%)	65 (5.3%)	34 (3.6%)	55 (5.8%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (0.3%)	10 (0.6%)	3 (0.2%)	8 (0.6%)	0	1 (0.1%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	7 (0.5%)	9 (0.6%)	6 (0.5%)	5 (0.4%)	5 (0.5%)	7 (0.7%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	4 (0.3%)	1 (<0.1%)	4 (0.3%)	1 (<0.1%)	4 (0.4%)	0
Blood pressure increased	血圧上昇	7 (0.5%)	9 (0.6%)	7 (0.6%)	10 (0.8%)	6 (0.6%)	10 (1.1%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	5 (0.3%)	6 (0.4%)	1 (<0.1%)	9 (0.7%)	4 (0.4%)	3 (0.3%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	18 (1.2%)	15 (1.0%)	16 (1.3%)	11 (0.9%)	9 (1.0%)	4 (0.4%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	120 (7.8%)	98 (6.2%)	78 (6.4%)	97 (7.8%)	66 (7.1%)	60 (6.3%)
Diabetes mellitus	糖尿病	9 (0.6%)	6 (0.4%)	2 (0.2%)	4 (0.3%)	1 (0.1%)	4 (0.4%)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	5 (0.3%)	7 (0.4%)	8 (0.7%)	6 (0.5%)	1 (0.1%)	5 (0.5%)
Gout	痛風	7 (0.5%)	10 (0.6%)	1 (<0.1%)	14 (1.1%)	2 (0.2%)	5 (0.5%)
Hyperglycaemia	高血糖	8 (0.5%)	7 (0.4%)	3 (0.2%)	4 (0.3%)	5 (0.5%)	3 (0.3%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	39 (2.5%)	23 (1.5%)	31 (2.5%)	16 (1.3%)	24 (2.6%)	8 (0.8%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	8 (0.5%)	8 (0.5%)	7 (0.6%)	5 (0.4%)	4 (0.4%)	4 (0.4%)
Hypoglycaemia	低血糖	17 (1.1%)	20 (1.3%)	8 (0.7%)	16 (1.3%)	13 (1.4%)	11 (1.2%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	3 (0.2%)	5 (0.3%)	1 (<0.1%)	7 (0.6%)	1 (0.1%)	4 (0.4%)
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	5 (0.3%)	5 (0.3%)	2 (0.2%)	5 (0.4%)	5 (0.5%)	4 (0.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	82 (5.3%)	68 (4.3%)	50 (4.1%)	57 (4.6%)	42 (4.5%)	45 (4.8%)
Arthralgia	関節痛	10 (0.7%)	14 (0.9%)	11 (0.9%)	11 (0.9%)	4 (0.4%)	7 (0.7%)
Back pain	背部痛	15 (1.0%)	9 (0.6%)	12 (1.0%)	10 (0.8%)	9 (1.0%)	9 (1.0%)
Muscle spasms	筋痙縮	11 (0.7%)	5 (0.3%)	3 (0.2%)	4 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	5 (0.3%)	3 (0.2%)	3 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)
Osteoarthritis	変形性関節症	8 (0.5%)	9 (0.6%)	0	5 (0.4%)	3 (0.3%)	3 (0.3%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 24 - Month 28 Finerenone N=1537 (100%)	Month 24 - Month 28 Placebo N=1572 (100%)	Month 28 - Month 32 Finerenone N=1226 (100%)	Month 28 - Month 32 Placebo N=1238 (100%)	Month 32 - Month 36 Finerenone N=935 (100%)	Month 32 - Month 36 Placebo N=947 (100%)
Pain in extremity	四肢痛	5 (0.3%)	9 (0.6%)	5 (0.4%)	6 (0.5%)	6 (0.6%)	5 (0.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	49 (3.2%)	47 (3.0%)	34 (2.8%)	39 (3.2%)	19 (2.0%)	32 (3.4%)
Dizziness	浮動性めまい	6 (0.4%)	10 (0.6%)	5 (0.4%)	4 (0.3%)	6 (0.6%)	7 (0.7%)
Headache	頭痛	7 (0.5%)	3 (0.2%)	2 (0.2%)	3 (0.2%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)
Syncope	失神	1 (<0.1%)	4 (0.3%)	1 (<0.1%)	4 (0.3%)	0	3 (0.3%)
Psychiatric disorders	精神障害	10 (0.7%)	13 (0.8%)	6 (0.5%)	12 (1.0%)	4 (0.4%)	12 (1.3%)
Insomnia	不眠症	4 (0.3%)	1 (<0.1%)	4 (0.3%)	6 (0.5%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	57 (3.7%)	65 (4.1%)	37 (3.0%)	51 (4.1%)	27 (2.9%)	35 (3.7%)
Acute kidney injury	急性腎障害	13 (0.8%)	15 (1.0%)	8 (0.7%)	13 (1.1%)	10 (1.1%)	11 (1.2%)
Renal impairment	腎機能障害	10 (0.7%)	11 (0.7%)	6 (0.5%)	8 (0.6%)	2 (0.2%)	5 (0.5%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	8 (0.5%)	7 (0.4%)	6 (0.5%)	7 (0.6%)	6 (0.6%)	9 (1.0%)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	3 (0.2%)	3 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	3 (0.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	44 (2.9%)	43 (2.7%)	31 (2.5%)	35 (2.8%)	26 (2.8%)	35 (3.7%)
Cough	咳嗽	5 (0.3%)	13 (0.8%)	8 (0.7%)	7 (0.6%)	7 (0.7%)	10 (1.1%)
Dyspnoea	呼吸困難	6 (0.4%)	5 (0.3%)	9 (0.7%)	7 (0.6%)	6 (0.6%)	7 (0.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	41 (2.7%)	41 (2.6%)	23 (1.9%)	28 (2.3%)	21 (2.2%)	25 (2.6%)
Pruritus	そう痒症	7 (0.5%)	6 (0.4%)	4 (0.3%)	2 (0.2%)	8 (0.9%)	2 (0.2%)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	9 (0.6%)	8 (0.5%)	3 (0.2%)	4 (0.3%)	1 (0.1%)	5 (0.5%)
Vascular disorders	血管障害	57 (3.7%)	41 (2.6%)	36 (2.9%)	36 (2.9%)	20 (2.1%)	24 (2.5%)
Hypertension	高血圧	21 (1.4%)	17 (1.1%)	12 (1.0%)	16 (1.3%)	7 (0.7%)	13 (1.4%)
Hypotension	低血圧	5 (0.3%)	5 (0.3%)	8 (0.7%)	1 (<0.1%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 36 - Month 40 Finerenone N=667 (100%)	Month 36 - Month 40 Placebo N=665 (100%)	Month 40 - Month 44 Finerenone N=447 (100%)	Month 40 - Month 44 Placebo N=448 (100%)	Month 44 - Month 48 Finerenone N=261 (100%)	Month 44 - Month 48 Placebo N=274 (100%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	10 (1.5%)	10 (1.5%)	13 (2.9%)	4 (0.9%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
Anaemia	貧血	8 (1.2%)	6 (0.9%)	8 (1.8%)	3 (0.7%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	3 (0.4%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	3 (1.1%)
Vertigo	回転性めまい	0	0	1 (0.2%)	0	0	2 (0.7%)
Eye disorders	眼障害	8 (1.2%)	11 (1.7%)	5 (1.1%)	8 (1.8%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)
Cataract	白内障	5 (0.7%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	3 (0.7%)	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	25 (3.7%)	20 (3.0%)	22 (4.9%)	22 (4.9%)	7 (2.7%)	11 (4.0%)
Constipation	便秘	4 (0.6%)	3 (0.5%)	5 (1.1%)	4 (0.9%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)
Diarrhoea	下痢	4 (0.6%)	6 (0.9%)	4 (0.9%)	5 (1.1%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
Nausea	悪心	4 (0.6%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
Vomiting	嘔吐	3 (0.4%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (1.1%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	22 (3.3%)	20 (3.0%)	17 (3.8%)	17 (3.8%)	7 (2.7%)	6 (2.2%)
Asthenia	無力症	1 (0.1%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
Chest pain	胸痛	5 (0.7%)	2 (0.3%)	3 (0.7%)	2 (0.4%)	0	1 (0.4%)
Fatigue	疲労	1 (0.1%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (0.6%)	12 (1.8%)	4 (0.9%)	10 (2.2%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	48 (7.2%)	52 (7.8%)	36 (8.1%)	36 (8.0%)	17 (6.5%)	22 (8.0%)
Bronchitis	気管支炎	3 (0.4%)	6 (0.9%)	3 (0.7%)	2 (0.4%)	0	1 (0.4%)
Cellulitis	蜂巣炎	4 (0.6%)	4 (0.6%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Influenza	インフルエンザ	3 (0.4%)	2 (0.3%)	3 (0.7%)	2 (0.4%)	2 (0.8%)	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	3 (0.4%)	6 (0.9%)	3 (0.7%)	6 (1.3%)	2 (0.8%)	6 (2.2%)
Pneumonia	肺炎	5 (0.7%)	4 (0.6%)	6 (1.3%)	3 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5 (0.7%)	3 (0.5%)	2 (0.4%)	4 (0.9%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)
Urinary tract infection	尿路感染	10 (1.5%)	2 (0.3%)	5 (1.1%)	9 (2.0%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 36 - Month 40 Finerenone N=667 (100%)	Month 36 - Month 40 Placebo N=665 (100%)	Month 40 - Month 44 Finerenone N=447 (100%)	Month 40 - Month 44 Placebo N=448 (100%)	Month 44 - Month 48 Finerenone N=261 (100%)	Month 44 - Month 48 Placebo N=274 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	10 (1.5%)	19 (2.9%)	9 (2.0%)	10 (2.2%)	8 (3.1%)	5 (1.8%)
Fall	転倒	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	0
Limb injury	四肢損傷	4 (0.6%)	2 (0.3%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
Investigations	臨床検査	33 (4.9%)	28 (4.2%)	21 (4.7%)	23 (5.1%)	8 (3.1%)	10 (3.6%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.1%)	2 (0.3%)	2 (0.4%)	4 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	3 (0.4%)	1 (0.2%)	0	4 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	4 (0.6%)	4 (0.6%)	2 (0.4%)	3 (0.7%)	0	0
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	5 (0.7%)	2 (0.3%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	2 (0.7%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	12 (1.8%)	6 (0.9%)	8 (1.8%)	4 (0.9%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	42 (6.3%)	38 (5.7%)	29 (6.5%)	29 (6.5%)	12 (4.6%)	17 (6.2%)
Diabetes mellitus	糖尿病	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	1 (0.1%)	3 (0.5%)	0	3 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
Gout	痛風	2 (0.3%)	5 (0.8%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	2 (0.8%)	0
Hyperglycaemia	高血糖	5 (0.7%)	3 (0.5%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	17 (2.5%)	3 (0.5%)	10 (2.2%)	3 (0.7%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	2 (0.3%)	5 (0.8%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	3 (1.1%)
Hypoglycaemia	低血糖	8 (1.2%)	5 (0.8%)	3 (0.7%)	8 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	3 (0.4%)	3 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	0
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	0	4 (0.6%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	0	2 (0.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	36 (5.4%)	28 (4.2%)	22 (4.9%)	22 (4.9%)	11 (4.2%)	10 (3.6%)
Arthralgia	関節痛	2 (0.3%)	5 (0.8%)	4 (0.9%)	3 (0.7%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
Back pain	背部痛	6 (0.9%)	3 (0.5%)	4 (0.9%)	2 (0.4%)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.1%)	2 (0.3%)	2 (0.4%)	3 (0.7%)	0	2 (0.7%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	4 (0.6%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.4%)
Osteoarthritis	変形性関節症	4 (0.6%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	0	1 (0.4%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 36 - Month 40 Finerenone N=667 (100%)	Month 36 - Month 40 Placebo N=665 (100%)	Month 40 - Month 44 Finerenone N=447 (100%)	Month 40 - Month 44 Placebo N=448 (100%)	Month 44 - Month 48 Finerenone N=261 (100%)	Month 44 - Month 48 Placebo N=274 (100%)
Pain in extremity	四肢痛	4 (0.6%)	3 (0.5%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0	1 (0.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	24 (3.6%)	21 (3.2%)	9 (2.0%)	10 (2.2%)	6 (2.3%)	10 (3.6%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.1%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	5 (1.8%)
Headache	頭痛	5 (0.7%)	4 (0.6%)	1 (0.2%)	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)
Syncope	失神	2 (0.3%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
Psychiatric disorders	精神障害	8 (1.2%)	8 (1.2%)	3 (0.7%)	2 (0.4%)	0	2 (0.7%)
Insomnia	不眠症	4 (0.6%)	4 (0.6%)	1 (0.2%)	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	24 (3.6%)	19 (2.9%)	15 (3.4%)	13 (2.9%)	2 (0.8%)	8 (2.9%)
Acute kidney injury	急性腎障害	5 (0.7%)	4 (0.6%)	4 (0.9%)	3 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Renal impairment	腎機能障害	4 (0.6%)	4 (0.6%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.7%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	3 (0.4%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	28 (4.2%)	20 (3.0%)	10 (2.2%)	13 (2.9%)	4 (1.5%)	13 (4.7%)
Cough	咳嗽	5 (0.7%)	2 (0.3%)	2 (0.4%)	3 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)
Dyspnoea	呼吸困難	10 (1.5%)	2 (0.3%)	3 (0.7%)	4 (0.9%)	0	1 (0.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	14 (2.1%)	12 (1.8%)	9 (2.0%)	12 (2.7%)	2 (0.8%)	5 (1.8%)
Pruritus	そう痒症	3 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	4 (0.6%)	3 (0.5%)	3 (0.7%)	4 (0.9%)	0	3 (1.1%)
Vascular disorders	血管障害	16 (2.4%)	20 (3.0%)	12 (2.7%)	15 (3.3%)	6 (2.3%)	8 (2.9%)
Hypertension	高血圧	8 (1.2%)	8 (1.2%)	2 (0.4%)	9 (2.0%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)
Hypotension	低血圧	4 (0.6%)	3 (0.5%)	4 (0.9%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 48 - Month 52 Finerenone N=81 (100%)	Month 48 - Month 52 Placebo N=87 (100%)	Month 52 - Month 56 Finerenone N=2 (100%)	Month 52 - Month 56 Placebo N=3 (100%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (1.2%)	0	0	0
Anaemia	貧血	1 (1.2%)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	0	0	0	0
Cataract	白内障	0	0	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (2.5%)	0	0	0
Constipation	便秘	1 (1.2%)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	1 (1.2%)	0	0	0
Nausea	悪心	1 (1.2%)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.2%)	2 (2.3%)	0	0
Asthenia	無力症	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	0	1 (1.1%)	0	0
Fatigue	疲労	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (1.2%)	1 (1.1%)	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	6 (7.4%)	4 (4.6%)	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	1 (1.1%)	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	1 (1.2%)	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	1 (1.2%)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 48 - Month 52 Finerenone N=81 (100%)	Month 48 - Month 52 Placebo N=87 (100%)	Month 52 - Month 56 Finerenone N=2 (100%)	Month 52 - Month 56 Placebo N=3 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (2.5%)	3 (3.4%)	0	0
Fall	転倒	0	0	0	0
Limb injury	四肢損傷	2 (2.5%)	1 (1.1%)	0	0
Investigations	臨床検査	4 (4.9%)	3 (3.4%)	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	0	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	0	0	0
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.2%)	0	0	0
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	1 (1.2%)	2 (2.3%)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	6 (7.4%)	4 (4.6%)	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	0
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	0	1 (1.1%)	0	0
Gout	痛風	0	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	1 (1.2%)	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (1.2%)	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	1 (1.2%)	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (1.2%)	0	0	0
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (4.9%)	1 (1.1%)	0	0
Arthralgia	関節痛	2 (2.5%)	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	2 (2.5%)	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (1.2%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 48 - Month 52 Finerenone N=81 (100%)	Month 48 - Month 52 Placebo N=87 (100%)	Month 52 - Month 56 Finerenone N=2 (100%)	Month 52 - Month 56 Placebo N=3 (100%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (1.2%)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	2 (2.5%)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	0	0
Syncope	失神	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.2%)	1 (1.1%)	0	0
Insomnia	不眠症	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (2.5%)	1 (1.1%)	0	0
Acute kidney injury	急性腎障害	2 (2.5%)	1 (1.1%)	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	0	0	0
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0
Cough	咳嗽	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (1.2%)	2 (2.3%)	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (1.2%)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	1 (1.2%)	2 (2.3%)	0	0
Hypertension	高血圧	0	1 (1.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 48 - Month 52 Finerenone N=81 (100%)	Month 48 - Month 52 Placebo N=87 (100%)	Month 52 - Month 56 Finerenone N=2 (100%)	Month 52 - Month 56 Placebo N=3 (100%)
Hypotension	低血圧	1 (1.2%)	0	0	0

Adverse events are sorted in alphabetical order by associated primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any associated primary SOC.
For FIDELIO-DKD all interruptions are excluded from the person-time at risk, i.e. for subjects with an interruption,
Pre-defined disease-related efficacy events are not documented as (S)AE in FIDELIO-DKD in non-Japanese subjects.
Per time window the number of subjects at risk for at least one day within the time window is given.
Per time window the number of subjects with an event in this window is considered.
Bayer: /var/swan/root/bhc/948862/ia/stat/main02_q01/prod/pgms/t_adae_nonjpn_common_ae_tw.sas 17SEP2020 18:56
End of table
Source: J format/Table 14.1.2.2/17, 14.1.2.2/19

表 2.7.4.7-25　期間別のいずれかの群で合計で 2%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE（試験 16244、日本人被験者、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Up to Month 1 Finerenone N=208 (100%)	 Placebo N=205 (100%)	Month 1 - Month 2 Finerenone N=207 (100%)	 Placebo N=202 (100%)	Month 2 - Month 3 Finerenone N=202 (100%)	 Placebo N=198 (100%)	Month 3 - Month 4 Finerenone N=200 (100%)	 Placebo N=196 (100%)

NO DATA MATCHED THE SELECTED CRITERIA

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Up to Month 4 Finerenone N=208 (100%)	 Placebo N=205 (100%)	Month 4 - Month 8 Finerenone N=201 (100%)	 Placebo N=197 (100%)	Month 8 - Month 12 Finerenone N=197 (100%)	 Placebo N=187 (100%)	Month 12 - Month 16 Finerenone N=190 (100%)	 Placebo N=179 (100%)
Investigations	臨床検査	4 (1.9%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	3 (1.4%)	0	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	3 (1.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	4 (2.0%)	0	2 (1.1%)	2 (1.1%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	3 (1.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	4 (2.0%)	0	2 (1.1%)	2 (1.1%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 16 - Month 20 Finerenone N=185 (100%)	Month 16 - Month 20 Placebo N=174 (100%)	Month 20 - Month 24 Finerenone N=170 (100%)	Month 20 - Month 24 Placebo	Month 24 - Month 28 Finerenone N=144 (100%)	Month 24 - Month 28 Placebo N=143 (100%)
Investigations	臨床検査	3 (1.6%)	1 (0.6%)	0	0 100%)	1 (0.7%)	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	3 (1.6%)	1 (0.6%)	0	0 100%)	1 (0.7%)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (1.1%)	0	0	1 (0.6%) N=165 (100%)	0	1 (0.7%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (1.1%)	0	0	1 (0.6%) N=165 (100%)	0	1 (0.7%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 28 - Month 32 Finerenone N=135 (100%)	Month 28 - Month 32 Placebo N=133 (100%)	Month 32 - Month 36 Finerenone N=121 (100%)	Month 32 - Month 36 Placebo N=119 (100%)	Month 36 - Month 40 Finerenone N=105 (100%)	Month 36 - Month 40 Placebo N=106 (100%)	Month 40 - Month 44 Finerenone N=87 (100%)	Month 40 - Month 44 Placebo N=84 (100%)
Investigations	臨床検査	0	0	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	0	1 (1.1%)	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	0	1 (1.1%)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 44 - Month 48 Finerenone N=54 (100%)	Month 44 - Month 48 Placebo N=57 (100%)	Month 48 - Month 52 Finerenone N=9 (100%)	Month 48 - Month 52 Placebo N=8 (100%)
Investigations	臨床検査	0	0	0	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	0	0

Adverse events are sorted in alphabetical order by associated primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any associated primary SOC.
For FIDELIO-DKD all interruptions are excluded from the person-time at risk, i.e. for subjects with an interruption, events in the period from
interruption start + 3 days until end of interruption will not be considered.
Per time window the number of subjects at risk for at least one day within the time window is given.
Per time window the number of subjects with an event in this window is considered.
Pre-defined disease-related efficacy events are documented as (S)AE in FIDELIO-DKD in Japanese subjects and are included in this table.
Bayer: /var/swan/root/bhc/948862/ia/stat/main02_q01/prod/pgms/t_adae_jpn_common_ae_tw.sas
17SEP2020 18:49
End of table
Source: J format/Table 14.1.1.2/6, 14.1.1.2/8

表 2.7.4.7-26 期間別のいずれかの群で合計で 2%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE（試験 16244、外国人被験者、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Up to Month 1 Finerenone N=2619 (100%)	Up to Month 1 Placebo N=2626 (100%)	Month 1 - Month 2 Finerenone N=2583 (100%)	Month 1 - Month 2 Placebo N=2581 (100%)	Month 2 - Month 3 Finerenone N=2511 (100%)	Month 2 - Month 3 Placebo N=2536 (100%)	Month 3 - Month 4 Finerenone N=2485 (100%)	Month 3 - Month 4 Placebo N=2517 (100%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	36 (1.4%)	20 (0.8%)	40 (1.5%)	7 (0.3%)	18 (0.7%)	1 (<0.1%)	25 (1.0%)	7 (0.3%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	33 (1.3%)	12 (0.5%)	37 (1.4%)	4 (0.2%)	15 (0.6%)	1 (<0.1%)	25 (1.0%)	4 (0.2%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Up to Month 4 Finerenone N=2619 (100%)	Up to Month 4 Placebo N=2626 (100%)	Month 4 - Month 8 Finerenone N=2480 (100%)	Month 4 - Month 8 Placebo N=2501 (100%)	Month 8 - Month 12 Finerenone N=2344 (100%)	Month 8 - Month 12 Placebo N=2416 (100%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	103 (3.9%)	34 (1.3%)	65 (2.6%)	22 (0.9%)	58 (2.5%)	16 (0.7%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	95 (3.6%)	20 (0.8%)	62 (2.5%)	19 (0.8%)	55 (2.3%)	13 (0.5%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 12 - Month 16 Finerenone N=2241 (100%)	Month 12 - Month 16 Placebo N=2298 (100%)	Month 16 - Month 20 Finerenone N=2115 (100%)	Month 16 - Month 20 Placebo N=2185 (100%)	Month 20 - Month 24 Finerenone N=1926 (100%)	Month 20 - Month 24 Placebo N=1999 (100%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	41 (1.8%)	27 (1.2%)	38 (1.8%)	16 (0.7%)	24 (1.2%)	12 (0.6%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	39 (1.7%)	25 (1.1%)	35 (1.7%)	14 (0.6%)	23 (1.2%)	9 (0.5%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 24 - Month 28 Finerenone N=1537 (100%)	 Placebo N=1572 (100%)	Month 28 - Month 32 Finerenone N=1226 (100%)	 Placebo N=1238 (100%)	Month 32 - Month 36 Finerenone N=935 (100%)	 Placebo N=947 (100%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	16 (1.0%)	16 (1.0%)	20 (1.6%)	9 (0.7%)	15 (1.6%)	3 (0.3%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	16 (1.0%)	15 (1.0%)	18 (1.5%)	8 (0.6%)	14 (1.5%)	2 (0.2%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 36 - Month 40 Finerenone N=667 (100%)	 Placebo N=665 (100%)	Month 40 - Month 44 Finerenone N=447 (100%)	 Placebo N=448 (100%)	Month 44 - Month 48 Finerenone N=261 (100%)	 Placebo N=274 (100%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	11 (1.6%)	1 (0.2%)	7 (1.6%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	11 (1.6%)	0	6 (1.3%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.0 - Kanji	Month 48 - Month 52 Finerenone	 Placebo N=87 (100%)	Month 52 - Month 56 Finerenone N=2 (100%)	 Placebo N=3 (100%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0		0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0		0	0

Adverse events are sorted in alphabetical order by associated primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any associated primary SOC.
For FIDELIO-DKD all interruptions are excluded from the person-time at risk, i.e. for subjects with an interruption,
Pre-defined disease-related efficacy events are not documented as (S)AE in FIDELIO-DKD in non-Japanese subjects.
Per time window the number of subjects at risk for at least one day within the time window is given.
Per time window the number of subjects with an event in this window is considered.
Bayer: /var/swan/root/bhc/948862/ia/stat/main02_q01/prod/pgms/t_adae_nonjpn_common_ae_tw.sas 17SEP2020 18:56
End of table
Source: J format/Table 14.1.2.2/18, 14.1.2.2/20

表 2.7.4.7-27　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（試験 17530、日本人被験者、SAF）

5.3.5.1.9 PH-39747_J add1/Table 14.2.1/2 参照

表 2.7.4.7-28　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（試験 17530、外国人被験者、SAF）

5.3.5.1.9 PH-39747_J add1/Table 14.2.2/2 参照

表 2.7.4.7-29　死亡例一覧（試験 17530、日本人被験者、SAF）

5.3.5.1.9 PH-39747_J add1/Table 14.2.1/1 参照

表 2.7.4.7-30　死亡例一覧（試験 17530、外国人被験者、SAF）

5.3.5.1.9 PH-39747_J add1/Table 14.2.2/1 参照

表 2.7.4.7-31　期間別のいずれかの群で合計で 2%以上に認められた TEAE（試験 17530、日本人被験者、SAF）

5.3.5.1.9 PH-39747_J add1/Table 14.1.1/7、14.1.1/9 参照

表 2.7.4.7-32　期間別のいずれかの群で合計で 2%以上に認められた TEAE（試験 17530、外国人被験者、SAF）

5.3.5.1.9 PH-39747_J add1/Table 14.1.2/7、14.1.2/9 参照

表 2.7.4.7-33　期間別のいずれかの群で合計で 2%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE（試験 17530、日本人被験者、SAF）

5.3.5.1.9 PH-39747_J add1/Table 14.1.1/8、14.1.1/10 参照

表 2.7.4.7-34　期間別のいずれかの群で合計で 2%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE（試験 17530、外国人被験者、SAF）

5.3.5.1.9 PH-39747_J add1/Table 14.1.2/8、14.1.2/10 参照

2.7.5　参考文献

2.7 臨床概要における参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法；「参考文献一覧」の項

2.7.2 臨床薬理試験；「参考文献一覧」の項

2.7.3 臨床的有効性；「参考文献一覧」の項

2.7.4 臨床的安全性；「参考文献一覧」の項