2.7.6.16 【国外試験】健康被験者を対象としたエリスロマイシン（CYP3A4 阻害薬）との薬物相互作用試験：試験 14504（報告書番号 PH-37055）

参照項目：5.3.3.4.2 PH-37055

2.7.6.16.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、エリスロマイシンが、フィネレノンの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態に及ぼす影響を検討する無作為化、非盲検、非プラセボ対照、2 群 2 期クロスオーバー、薬物相互作用試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年 4 月 17 日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年 5 月 21 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

エリスロマイシンの反復投与が、フィネレノン単回投与後の安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態に及ぼす影響を、フィネレノン単独投与時と比較して検討する。

試験方法：

本試験は、単施設、無作為化、非盲検、非プラセボ対照、2 群 2 期クロスオーバーデザインで実施した。被験者を、以下に示す投与方法 A 及び B からなる 2 とおりの投与順序（A-B、B-A）のいずれかに無作為に割付けた。

- 投与方法 A：フィネレノン即放（IR）錠 1.25mg を絶食下で単回経口投与（第 1 日）
- 投与方法 B：エリスロマイシン錠 500mg 1 錠 1 日 3 回（1,500mg／日）を 4 日間（第－4 日～第－1 日）反復経口投与後、第 1 日にフィネレノン IR 錠 1.25mg とエリスロマイシン 500mg を絶食下で併用投与

投与方法 A：被験者はフィネレノン投与前日に入院し、同日午後 10 時から絶食後、翌朝（第 1 日）にフィネレノン IR 錠 1.25mg を単回経口投与した。絶食は投与 4 時間後まで継続した。

投与方法 B：被験者はエリスロマイシン投与前日（第－5 日）に入院し、同日午後 10 時から絶食後、翌朝にエリスロマイシン投与（500mg を 8 時間毎に 1 日 3 回）を開始し、4 日間（第－4 日～第－1 日）反復経口投与した。エリスロマイシンの前投与終了後の翌朝（第 1 日）に、エリスロマイシン 500mg とフィネレノン IR 錠 1.25mg を絶食下（前日午後 10 時から）で併用投与し、絶食は投与後 4 時間継続した。

被験薬投与 3 日後（第 4 日）に退院し、フォローアップ検査は被験薬の最終投与から 1 週間以内に実施した。

各投与期の間には、被験薬投与から 7 日間以上の休薬期間を設けた。

試験スケジュールは PH-37055/Figure 7-1 を参照。

薬物動態評価用試料中のフィネレノン、BAY 1040818（M-1）、BAY 1088089（M-2）、BAY 1088090（M-3）及びエリスロマイシンの定量方法は PH-37055/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬（投与方法 A、B）：

フィネレノン錠：フィネレノン IR 錠 1.25mg

用法・用量

投与方法 A：フィネレノン IR 錠 1.25mg 1 錠を単回経口投与

投与方法B：エリスロマイシン錠500mg 1錠1日3回（1,500mg／日）を4日間反復経口投与後、エリスロマイシン錠500mg 1錠と共にフィネレノンIR錠1.25mg 1錠を経口投与

投与期間

単回投与

併用薬（投与方法B）：

エリスロマイシン錠：500mg錠（Erythromycin-ratiopharm 500mg）

用法・用量

エリスロマイシン錠500mg 1錠1日3回（1,500mg／日）を4日間反復経口投与後、フィネレノンIR錠1.25mg 1錠と共にエリスロマイシン錠500mg 1錠を経口投与

投与期間

4日間

選択・除外基準：

年齢が18～46歳で体格指数が18.0～29.9kg/m^2の白人健康男性。

その他の選択基準及び除外基準は、PH-37055/Section 7.3及び7.3.1を参照。

薬物動態の評価項目：

フィネレノン及び代謝物（M-1、M-2及びM-3）

- 主要パラメータ：AUC、C_{max}、AUC(0-t_{last})
- 副次パラメータ：AUC_{norm}、AUC/D、$C_{max,norm}$、C_{max}/D、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT、CL/F、V_z/F、AUC(0-t_{last})
- その他のパラメータ：%AUC(t_{last}-∞)、points terminal

エリスロマイシン

- 血漿中濃度

薬力学の評価項目：

心拍数、血圧

安全性の評価項目：

バイタルサイン、心電図、臨床検査値、有害事象

被験者数：

目標被験者数

16例

設定根拠

過去の試験から得られた最大の被験者内変動（AUC：16.35%、C_{max}：27.75%）に基づき両側90%信頼区間（CI）から算定した結果、目標被験者数を16例とし、脱落例があった場合は補充して12例を確保することにより、フィネレノンIR錠1.25mg 1錠を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼすエリスロマイシン錠500mg 1錠の反復投与の影響を評価できると判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：治験実施計画書からの重大な逸脱なく投与方法A及びBを完了したすべての被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を完了したすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

薬物動態パラメータ AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} の対数変換値を用いて、投与順、投与順序内の被験者、投与期、投与方法を要因とする分散分析（ANOVA）により解析した。更に、薬物動態パラメータの幾何平均値の比（フィネレノン＋エリスロマイシン／フィネレノン単独）の点推定値と両側 90%CI を算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、各投与期の治験薬投与後から次の投与期の治験薬投与までに発現、又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.15.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.16.2 成績

2.7.6.16.2.1 試験対象集団

2.7.6.16.2.1.1 被験者の内訳

健康男性被験者 16 例を、投与方法 A 及び B（2 期）の 2 投与順序のいずれかに無作為割付けし、全例が治験薬の投与を受け、うち 15 例が試験を完了した（PH-37055/Table 14.1/3）。被験者 1 例は、エリスロマイシンを 1 日 3 回 1 日間投与後に、有害事象により試験を中止した（PH-37055/Listing 16.2.5/1、16.2.1.2/1）。

2.7.6.16.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受けた 16 例を SAF とし、治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を完了した 15 例を PKS 及び PDS とした（PH-37055/Table 14.1/1）。

2.7.6.16.2.1.3 人口統計学的特性

被験者（SAF）の人口統計学的特性を表 2.7.6.16-1 に示す。被験者（PKS）の人口統計学的特性は PH-37055/Table 8-3 を参照。

表 2.7.6.16-1 人口統計学的特性（SAF）

Parameter			Treatment sequence A – B N=8	Treatment sequence B – A N=8	Total N=16
Sex	Male	n (%)	8	8	16
Race	White	n (%)	8	8	16
Age (years)		Mean / SD	30.5 / 7.5	41.1 / 6.6	35.8 / 8.8
		Median	29.0	43.0	37.0
		Range	23.0 - 45.0	27.0 - 46.0	23.0 - 46.0
Weight (kg)		Mean / SD	74.0 / 9.6	82.1 / 12.2	78.1 / 11.4
		Median	75.0	84.5	79.0
		Range	58 - 90	64 - 99	58 - 99
Height (cm)		Mean / SD	179.5 / 5.7	181.4 / 5.2	180.4 / 5.3
		Median	180.0	182.5	181.5
		Range	171 - 188	170 - 188	170 - 188
BMI (kg/m^2)		Mean / SD	23.0 / 2.8	24.9 / 2.7	23.9 / 2.8
		Median	22.6	25.3	23.9
		Range	19.8 - 28.7	19.8 - 28.0	19.8 - 28.7

A: finerenone 1.25 mg IR tablet alone; B: finerenone 1.25 mg IR tablet plus erythromycin

Source: PH-37055/Table 14.1/10

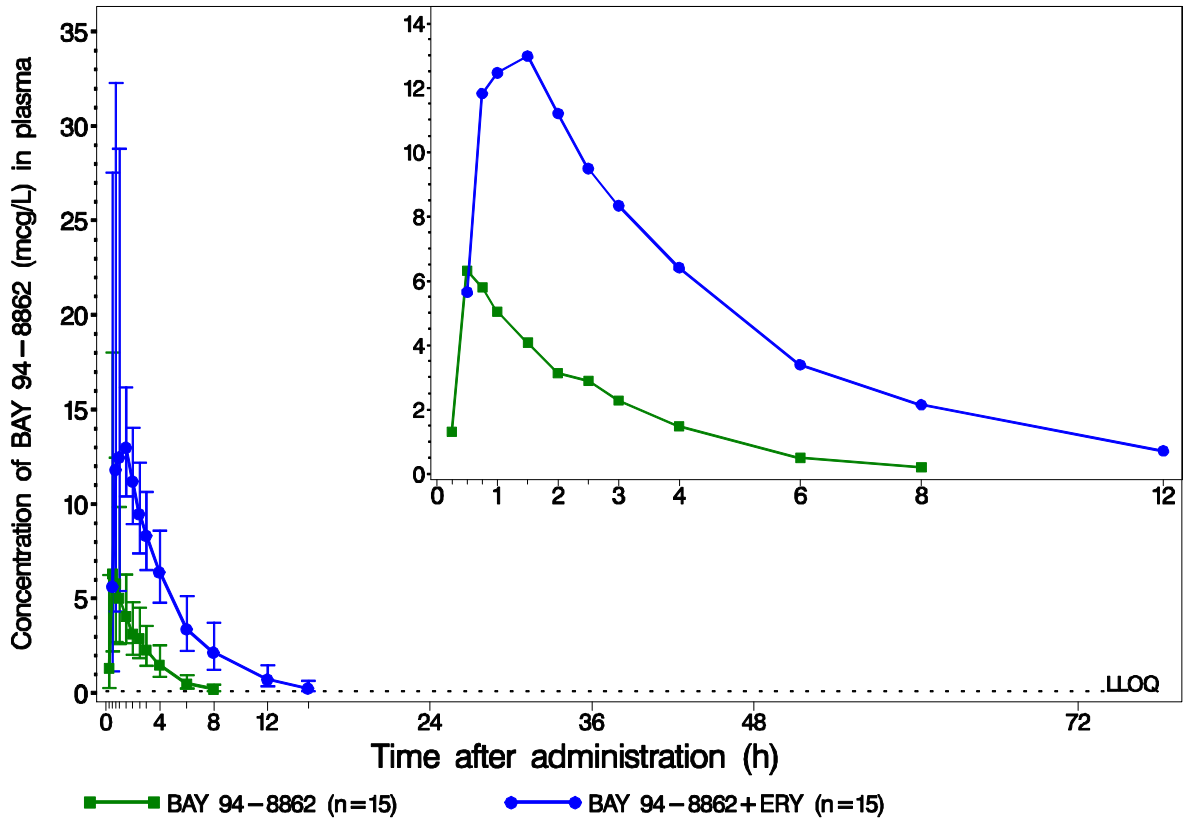
2.7.6.16.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.16.2.2.1 フィネレノンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

フィネレノン IR 錠 1.25mg 1 錠（以下、「IR 錠 1.25mg 1 錠」省略）を単独で単回投与したとき、及びエリスロマイシン錠 500mg 1 錠（以下、「錠 500mg 1 錠」省略）を反復投与後にフィネレノンとエリスロマイシンを併用投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移を図 2.7.6.16-1 に、血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.16-2 に示す。

フィネレノンを単独投与したとき、及びエリスロマイシンと併用投与したとき、血漿中フィネレノンは速やかに最高濃度に到達し、C_{max} は、フィネレノン単独投与に比べてエリスロマイシンとの併用投与では約 2 倍の高値を示した。血漿中フィネレノンは C_{max} 到達後、ほぼ単相性の消失を示した（PH-37055/Figure 14.4/1）。

フィネレノンは、単独投与及びエリスロマイシンとの併用投与のいずれにおいても速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は、フィネレノン単独投与で 0.500 時間（範囲：0.250～2.50 時間）、エリスロマイシンとの併用投与で 0.750 時間（範囲：0.250～1.50 時間）であった。C_{max}（幾何平均値）は、フィネレノン単独投与（9.30 μg/L）に比べて、エリスロマイシンとの併用投与（17.4 μg/L）で 1.9 倍の高値を示した。C_{max} の被験者内変動〔幾何変動係数（CV%）〕は中等度であり、フィネレノン単独投与で 29.8%、エリスロマイシンとの併用投与で 30.6%であった。AUC（幾何平均値）は、フィネレノン単独投与（17.8 μg·h/L）に比べて、エリスロマイシンとの併用投与（62.0 μg·h/L）で 3.5 倍の高値を示した。AUC の被験者内変動（幾何 CV%）は中等度であり、フィネレノン単独投与で 30.0%、エリスロマイシンとの併用投与で 34.5%であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、フィネレノン単独投与で 1.57 時間、エリスロマイシンとの併用投与で 2.49 時間であった。



ERY: erythromycin; BAY 94-8862: finerenone; LLOQ: lower limit of quantitation

Source: PH-37055/Figure 14.4/1

図 2.7.6.16-1 フィネレノン IR 錠 1.25mg を単独投与したとき、及びエリスロマイシン錠 500mg と併用投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

表 2.7.6.16-2 フィネレノン IR 錠 1.25mg を単独投与したとき、及びエリスロマイシン錠 500mg と併用投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Finerenone 1.25 mg IR tablet		Finerenone 1.25 mg IR tablet + erythromycin	
AUC	μg·h/L	N=15	17.81/30.0 (8.637-31.49)	N=15	62.01/34.5 (34.96-117.3)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	N=15	17.39/30.2 (8.44-31.06)	N=15	60.99/34.3 (34.61-115.9)
C_{max}	μg/L	N=15	9.300/29.8 (5.606-15.50)	N=15	17.44/30.6 (9.653-32.00)
t_{max}[a]	h	N=15	0.500 (0.25-2.50)	N=15	0.750 (0.250-1.50)
$t_{1/2}$	h	N=15	1.569/27.4 (0.9908-2.465)	N=15	2.488/18.0 (2.036-3.742)
MRT	h	N=15	2.443/25.4 (1.803-4.471)	N=15	4.105/19.2 (2.640-5.744)
CL/F	L/h	N=15	70.19/30.0 (39.69-144.7)	N=15	20.16/34.5 (10.65-35.75)
V_z/F	L	N=15	158.9/22.3 (108.5-238.5)	N=15	72.37/19.9 (54.81-106.6)

a: median (range)

Source: PH-37055/Table 14.4/6, 14.4/10

統計学的評価

血漿中フィネレノンの AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} の幾何平均値の比（フィネレノン＋エリスロマイシン／フィネレノン単独）の点推定値と両側 90%CI を表 2.7.6.16-3 に示す。

フィネレノンとエリスロマイシンの併用投与では、フィネレノン単独投与に比べて、AUC（幾何平均値）は 3.48 倍に増加し、C_{max}（幾何平均値）は 1.88 倍に上昇した。この傾向は、幾何平均値の比（フィネレノン＋エリスロマイシン／フィネレノン単独）の点推定値の両側 90%CI が、AUC で 302%～402%、C_{max} で 163%～217%と比較的狭いことから、被験者間で一貫していることが示された。フィネレノンは CYP3A4 の基質であることから、この結果は予測できるものであった。

表 2.7.6.16-3 血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値と両側 90%CI（PKS）

Analyte/ ratio	Parameter	N	Estimated ratio (%)	90% confidence interval (%)
Finerenone 1.25 mg IR tablet + erythromycin / Finerenone 1.25 mg IR tablet alone	AUC	15	348.2	[301.7; 401.9]
	AUC(0-t_{last})	15	350.7	[304.3; 404.3]
	C_{max}	15	188.2	[163.1; 217.2]

Source: PH-37055/Table 14.4/18 - 14.4/20

2.7.6.16.2.2.2 代謝物（M-1、M-2、M-3）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

フィネレノンを単独で単回投与したとき、及びエリスロマイシン反復投与後にフィネレノンとエリスロマイシンを併用投与したときの血漿中 M-1、M-2 及び M-3 濃度の推移をそれぞれ図 2.7.6.16-2、図 2.7.6.16-3 及び図 2.7.6.16-4 に、また、血漿中 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.16-4、表 2.7.6.16-5 及び表 2.7.6.16-6 に示す。

M-1

M-1 の生成及び血漿中からの消失は、フィネレノン単独投与と比べて、フィネレノンとエリスロマイシンの併用投与で遅延した。

M-1 の t_{max}（中央値）は、フィネレノン単独投与で 0.750 時間（範囲：0.50～4.00 時間）であったが、エリスロマイシンとの併用投与では 4.00 時間（範囲：1.00～8.00 時間）に延長した。M-1 の C_{max}（幾何平均値）は、フィネレノン単独投与（16.1μg/L）に比べて、エリスロマイシンとの併用投与（14.0μg/L）でやや低値を示した。M-1 の AUC（幾何平均値）は、フィネレノン単独投与（102μg·h/L）に比べて、エリスロマイシンとの併用投与（252μg·h/L）で約 2.5 倍の高値を示した。M-1 の $t_{1/2}$（幾何平均値）は、フィネレノンの単独投与で 4.42 時間、エリスロマイシンとの併用投与で 7.97 時間であり、エリスロマイシンとの併用により M-1 の消失に遅延が認められた。

M-2

M-2 の C_{max} は、フィネレノン単独投与と比べて、エリスロマイシンとの併用投与で低下し、生成及び血漿中からの消失に遅延がみられた。

フィネレノンを単独投与したとき、M-2 の%AUC(t_{last}-∞)が 20%を超えたのは 2 例であった（PH-37055/Table 14.4/16）。エリスロマイシンと併用投与したとき、血漿中 M-2 濃度推移の終

末相が示されたのは 7 例であり、AUC、AUC/D、AUC_{norm}、$t_{1/2}$、CL/F、MRT 及び V_Z/F はこの 7 例で算出した。したがって、2 投与方法の比較は、AUC ではなく $AUC(0-t_{last})$に基づいて行った。

M-2 の t_{max}（中央値）は、フィネレノン単独投与で 3.00 時間（範囲：0.75～8.00 時間）であったが、エリスロマイシンとの併用投与では 12.0 時間（範囲：12.0～36.0 時間）に遅延し、エリスロマイシンとの併用により M-2 の生成が遅延することが示された。M-2 の C_{max}（幾何平均値）は、フィネレノン単独投与（6.23μg/L）に比べて、エリスロマイシンとの併用投与（3.23μg/L）で低値を示した。しかし、M-2 の $AUC(0-t_{last})$（幾何平均値）は、フィネレノン単独投与（56.1 μg·h/L）に比べて、エリスロマイシンとの併用投与（69.9μg·h/L）の方で増加した。M-2 の $t_{1/2}$（幾何平均値）は、フィネレノン単独投与で 5.13 時間、エリスロマイシンとの併用投与で 9.25 時間であり、エリスロマイシンとの併用により M-2 の消失に遅延がみられた。

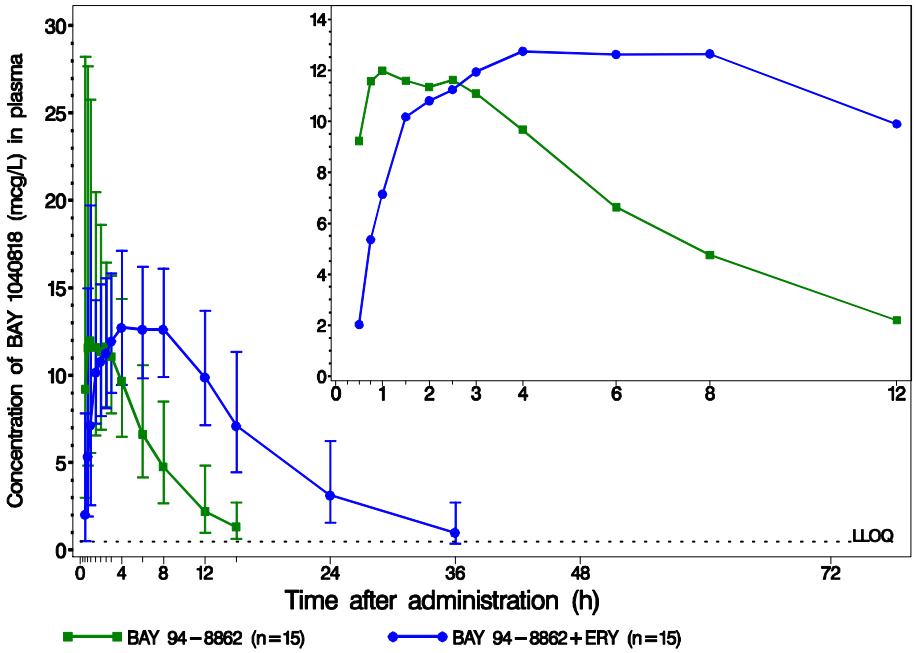
M-3

フィネレノンを単独投与したとき、全例で投与後 3～12 時間に定量下限（LLOQ）を超える血漿中 M-3 濃度の定量値が得られたが、投与後 30 分で得られたのは 4 例のみであった。投与後 24 時間では 1 例であった（PH-37055/Table 14.4/4）。フィネレノンをエリスロマイシンと併用投与したとき、血漿中 M-3 濃度の定量値が得られたのは、投与後 6 時間で 1 例、投与後 15 時間で 9 例、投与後 24 時間で 6 例であった（PH-37055/Table 14.4/4）。

フィネレノンを単独投与したとき、M-3 の％$AUC(t_{last}-\infty)$が 20％を超えたのは 7 例であった（PH-37055/Table 14.4/17）。血漿中 M-3 濃度推移の終末相は、フィネレノン単独投与では 10 例で示されたが、エリスロマイシンとの併用投与では全例で示されなかった。したがって、エリスロマイシン投与の影響は、フィネレノン単独投与（15 例）とエリスロマイシンとの併用投与（10 例）の $AUC(0-t_{last})$、C_{max} 及び t_{max} を比較して評価した。

M-3 の t_{max}（中央値）は、フィネレノン単独投与で 4.00 時間（範囲：3.00～8.00 時間）であったが、エリスロマイシンとの併用投与では 15.0 時間（範囲：15.0～24.0 時間）に延長し、エリスロマイシンとの併用により M-3 の生成が遅延することが示された。M-3 の C_{max}（幾何平均値）は、フィネレノン単独投与（2.40μg/L）に比べて、エリスロマイシンとの併用投与（0.687μg/L）では 1/3 以下に低下した。M-3 の $AUC(0-t_{last})$（幾何平均値）は、エリスロマイシンとの併用投与で 4.38μg·h/L であり、フィネレノン単独投与（23.8μg·h/L）の 1/5 以下であった。$AUC(0-t_{last})$の被験者内変動（幾何 CV%）は、フィネレノン単独投与では 27.2％と小さく、エリスロマイシンとの併用投与では 141％と大きかった。M-3 の $t_{1/2}$（幾何平均値）は、フィネレノン単独投与で 5.64 時間であった。エリスロマイシンとの併用投与の $t_{1/2}$ は、血漿中 M-3 濃度が LLOQ 未満であったことから算出できなかった。

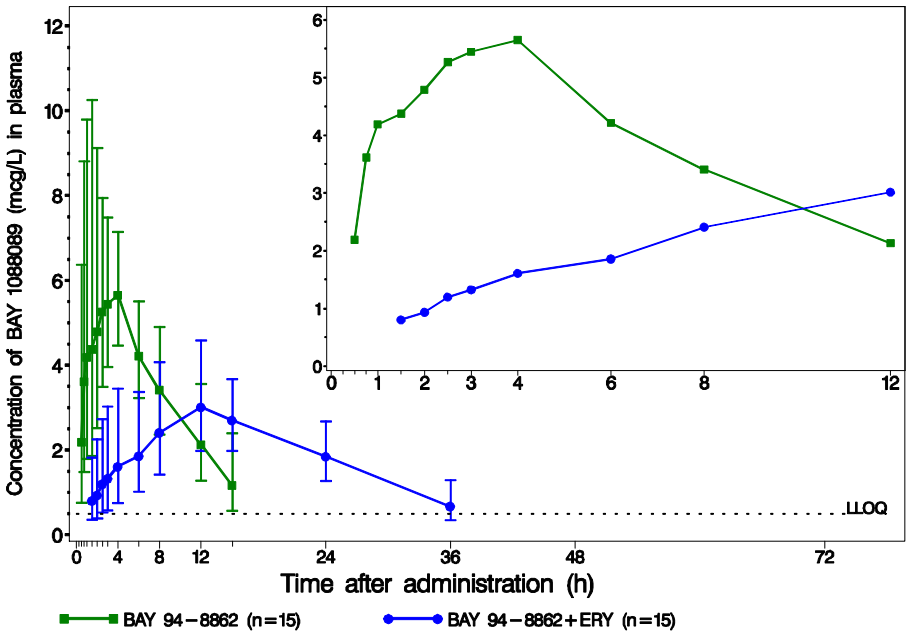
以上より、フィネレノン投与 72 時間後までの血漿中 M-3 の曝露量は、フィネレノン単独投与に比べて、エリスロマイシンとの併用投与の方が低かった。



ERY: erythromycin, BAY 94-8862: finerenone, BAY 1040818: M-1

Source: PH-37055/Figure 14.4/2

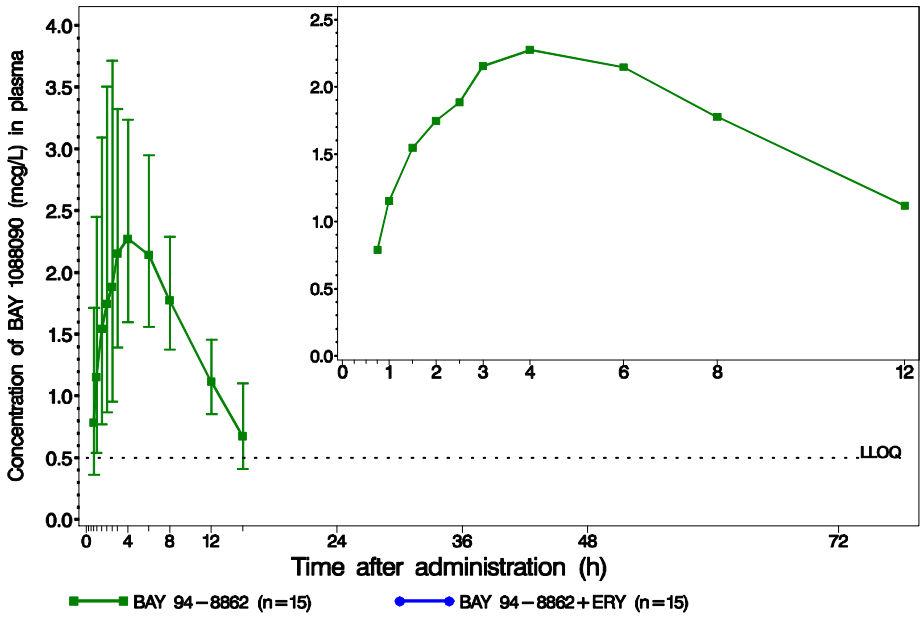
図 2.7.6.16-2 フィネレノン IR 錠 1.25mg を単独投与したとき、及びエリスロマイシンと併用投与したときの血漿中 M-1 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）



ERY: erythromycin, BAY 94-8862: finerenone, BAY 1088089: M-2

Source: PH-37055/Figure 14.4/3

図 2.7.6.16-3 フィネレノン IR 錠 1.25mg を単独投与したとき、及びエリスロマイシンと併用投与したときの血漿中 M-2 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）



ERY: erythromycin, BAY 94-8862: finerenone, BAY 1088090: M-3

Note: No graph of the concentrations of BAY 1088090 for treatment with "BAY 94-8862 plus erythromycin" was created because no statistics were calculated due to the concentrations < LLOQ.

Source: PH-37055/Figure 14.4/4

図 2.7.6.16-4 フィネレノン IR 錠 1.25mg を単独投与したとき、及びエリスロマイシン錠 500mg と併用投与したときの血漿中 M-3 濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

表 2.7.6.16-4 フィネレノン IR 錠 1.25mg を単独投与したとき、及びエリスロマイシン錠 500mg と併用投与したときの血漿中 M-1 薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Finerenone 1.25 mg IR tablet			Finerenone 1.25 mg IR tablet + erythromycin		
AUC	μg·h/L	N=15	102.5/45.9	(36.99-233.6)	N=15	252.4/44.3	(129.4-608.2)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	N=15	96.58/46.9	(33.77-223.0)	N=15	242.8/44.9	(120.9-573.3)
C_{max}	μg/L	N=15	16.14/26.3	(11.75-32.04)	N=15	13.96/25.9	(9.572-26.54)
t_{max}[a]	h	N=15	0.750	(0.5000-4.000)	N=15	4.000	(1.00-8.000)
$t_{1/2}$	h	N=15	4.419/35.2	(2.153-7.827)	N=15	7.969/38.8	(4.664-15.51)
MRT	h	N=15	6.578/31.3	(3.516-12.13)	N=15	14.16/33.4	(9.739-28.88)
CL/F	L/h	N=15	12.13/45.9	(5.322-33.61)	N=15	4.926/44.3	(2.044-9.607)
V_z/F	L	N=15	77.36/19.9	(60.10-111.3)	N=15	56.63/22.7	(40.80-78.22)

a: median (range)

Source: PH-37055/Table 14.4/7, 14.4/11

表 2.7.6.16-5 フィネレノン IR 錠 1.25mg を単独投与したとき、及びエリスロマイシン錠 500mg と併用投与したときの血漿中 M-2 薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Finerenone 1.25 mg IR tablet			Finerenone 1.25 mg IR tablet + erythromycin		
AUC	μg·h/L	N=15	64.08/34.2	(37.53-116.0)	N=7	100.7/22.3	(72.33-132.7)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	N=15	56.08/37.1	(33.94-107.5)	N=15	69.89/37.1	(41.57-121.8)
C_{max}	μg/L	N=15	6.234/25.9	(4.106-10.58)	N=15	3.229/36.5	(1.676-5.912)
t_{max}[a]	h	N=15	3.000	(0.750-8.00)	N=15	12.00	(12.00-36.00)
$t_{1/2}$	h	N=15	5.128/29.4	(2.705-8.508)	N=7	9.251/25.5	(6.311-14.39)
MRT	h	N=15	8.866/27.6	(4.901-16.03)	N=7	20.34/30.8	(15.28-39.03)
CL/F	L/h	N=15	20.23/34.2	(11.17-34.54)	N=7	12.88/22.3	(9.766-17.92)
V_z/F	L	N=15	149.6/29.7	(77.19-247.1)	N=7	171.9/33.7	(94.42-243.7)

Note: For 8 subjects receiving treatment with “finerenone plus erythromycin”, some PK parameters could not be calculated due to concentrations < LLOQ.

a: median (range)

Source: PH-37055/Table 14.4/8, 14.4/12

表 2.7.6.16-6 フィネレノン IR 錠 1.25mg を単独投与したとき、及びエリスロマイシン錠 500mg と併用投与したときの血漿中 M-3 薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Finerenone 1.25 mg IR tablet			Finerenone 1.25 mg IR tablet + erythromycin		
AUC	μg·h/L	N=14	30.51/23.4	(20.88-41.15)		n.c.	
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	N=15	23.82/27.2	(13.74-34.05)	N=10	4.382/141	(0.7853-12.20)
C_{max}	μg/L	N=15	2.401/33.9	(1.298-4.655)	N=10	0.6871/22.5	(0.5133-0.9264)
t_{max}[a]	h	N=15	4.000	(3.00-8.00)	N=10	15.0	(15.00-24.0)
$t_{1/2}$	h	N=14	5.642/38.3	(2.72-10.2)		n.c.	
MRT	h	N=14	10.34/28.5	(5.83-16.4)		n.c.	
CL/F	L/h	N=14	44.00/23.4	(32.6-64.3)		n.c.	
V_z/F	L	N=14	358.1/46.7	(156-820)		n.c.	

Note: For some subjects receiving treatment with “finerenone plus erythromycin”, some PK parameters could not be calculated due to concentrations < LLOQ.

n.c.: not calculated

a: median (range)

Source: PH-37055/Table 14.4/9, 14.4/13

統計学的評価

血漿中 M-1、M-2 及び M-3 の AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} の幾何平均値の比（フィネレノン＋エリスロマイシン／フィネレノン単独）の点推定値と両側 90%CI を表 2.7.6.16-7 に示す。

エリスロマイシンとの併用投与により、フィネレノン単独投与と比べて、M-1 の AUC 及び AUC(0-t_{last})の幾何平均値はそれぞれ 146%及び 152%増加し、C_{max}（幾何平均値）は 13.8%低下した。

エリスロマイシンとの併用投与により、フィネレノン単独投与と比べて、M-2 の AUC 及び AUC(0-t_{last})の幾何平均値はそれぞれ 30.8%及び 24.7%増加し、C_{max}（幾何平均値）は 48.1%低下した。

エリスロマイシンとの併用投与により、フィネレノン単独投与と比べて、M-3 の AUC(0-t_{last})の幾何平均値は 81.9%減少し、C_{max}（幾何平均値）は 72.7%低下した。

表 2.7.6.16-7 血漿中 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値と両側 90%CI（PKS）

Analyte/ ratio	Parameter	N	Estimated ratio (%)	90% confidence interval (%)
M1 (BAY 1040818)				
Finerenone 1.25 mg IR tablet +	AUC	15	246.3	[218.8; 277.2]
erythromycin /	AUC(0-t_{last})	15	251.5	[224.0; 282.4]
Finerenone 1.25 mg IR tablet alone	C_{max}	15	86.2	[82.51; 90.08]
M2 (BAY 1088089)				
Finerenone 1.25 mg IR tablet +	AUC	7	130.8	[116.0; 147.3]
erythromycin /	AUC(0-t_{last})	15	124.7	[114.4; 136.0]
Finerenone 1.25 mg IR tablet alone	C_{max}	15	51.95	[46.53; 58.01]
M3 (BAY 1088090) [a]				
Finerenone 1.25 mg IR tablet +	AUC(0-t_{last})	10	18.07	[11.07; 29.49]
erythromycin /	C_{max}	10	27.3	[24.03; 30.97]
Finerenone 1.25 mg IR tablet alone				

a: AUC could not be calculated in any subject receiving combination treatment (see Table 14.4/17).

Source: PH-37055/Table 14.4/21 - 14.4/28

フィネレノンは、CYP3A4 により M-1 に代謝され、続いて M-1 から M-2、M-2 から M-3 へと順次代謝されるため、M-1 及び M-2 の生成、並びにこれらの代謝物への変換は CYP3A4 に依存する。エリスロマイシンとの併用投与により、フィネレノン単独投与と比べて、M-1 及び M-2 の t_{max}（中央値）がそれぞれ 3.25 及び 9.00 時間遅延し、また、C_{max}がそれぞれ 13.8%及び 48.1%低下することから、投与後初期にこれら代謝物の生成が減少することが示された。同時に、エリスロマイシンとの併用投与により $t_{1/2}$が延長し（フィネレノン単独投与：4～5 時間、エリスロマイシンとの併用投与：8～9 時間）、消失が遅延したことにより、投与後後期の曝露量が増加した。最終的に、エリスロマイシンの M-1 及び M-2 の AUC(0-t_{last})に及ぼす影響として、それぞれ 152%及び 25%の増加が認められた。一方、CYP3A4 により M-2 から生成される M-3 については、フィネレノン単独投与に比べて、エリスロマイシンとの併用投与で C_{max} は 72.7%低下し、AUC(0-t_{last})は 81.9%減少した。エリスロマイシンと併用投与したときの終末相における血漿中 M-3 濃度は測定不能であった。

結論として、エリスロマイシン投与後に認められたフィネレノン、並びに代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の曝露量の変化は、エリスロマイシンによる CYP3A4 阻害作用と一致するものと考えられた。

2.7.6.16.2.2.3 エリスロマイシン

エリスロマイシン錠 500mg 1 錠 1 日 3 回（1,500mg／日）を反復経口投与したときの 3 日後（第－1 日）及び 4 日後（第 1 日）の血漿中エリスロマイシンのトラフ濃度から、全例が治験実施計画書どおりにエリスロマイシンを投与され、フィネレノンとの併用投与前に定常状態に達していたことが確認された。

2.7.6.16.2.3 薬力学の結果

健康被験者にフィネレノンを単独投与したとき、及びエリスロマイシンと併用投与したとき、血圧及び心拍数に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

2.7.6.16.2.4 安全性の結果

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.16-8 に示す。

TEAE は、フィネレノン単独投与後で 4／15 例（27%）、フィネレノンとエリスロマイシンとの併用投与後で 6／15 例（40%）、フィネレノン投与前のエリスロマイシン単独投与後で 7／16 例（44%）に認められた。投与方法あたりの被験者数が少なかったこと及び TEAE の特徴から、投与方法間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

1 例は 3 回目のエリスロマイシン投与後に有害事象（感染と考えられた細菌尿、気管支炎、頭痛及び咽頭炎）により試験を中止した。当該被験者は追跡不能となった（PH-37055/Listing 16.2.1.2/1, 16.2.7/1）。

8 例に認められた 11 件の TEAE は、治験薬と関連ありと判断され、投与方法別では以下のとおりであった（PH-37055/Table 14.3.1/5, Listing 16.2.7/1）。

- フィネレノン単独投与後：頭痛が 2／15 例（13%）
- フィネレノンとエリスロマイシン併用投与後：熱感が 3／15 例（20%）及び尿意切迫が 2 例（13%）
- フィネレノン投与前のエリスロマイシン単独投与後：腹部不快感、下痢、頭痛及び鼻閉がそれぞれ 1／16 例（6%）

最も多く報告された TEAE は頭痛（フィネレノン単独投与後及びフィネレノン投与前のエリスロマイシン単独投与後で各 2 件）であり、次いで熱感（フィネレノンとエリスロマイシン併用投与後で 3 件）であった（PH-37055/Listing 16.2.7/1）。

死亡及び重篤な TEAE は認められず、すべての TEAE は軽度又は中等度であった（PH-14504/Section 14.3.2、Table 14.3.1/6）。

TEAE の転帰は、追跡不能の 1 例に認められた細菌尿、気管支炎、頭痛及び咽頭炎を除いて、すべて回復であった（PH-37055/Table 14.3.1/2）。

表 2.7.6.16-8 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA primary system organ class Preferred term	Finerenone 1.25 mg IR tablet alone N=15	Finerenone 1.25 mg IR tablet + erythromycin 500 mg tid N=15	Erythromycin 500 mg tid alone N=16	Total N=16
Number of subjects with any AE	4 (27%)	6 (40%)	7 (44%)	10 (63%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS／胃腸障害				
Abdominal discomfort／腹部不快感	0	0	1 (6%)	1 (6%)
Diarrhoea／下痢	0	0	1 (6%)	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	0	0	1 (6%)	1 (6%)
Feeling hot／熱感	0	3 (20%)	0	3 (19%)
Catheter site pain／カテーテル留置部位疼痛	0	1 (7%)	0	1 (6%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS／感染症および寄生虫症				
Bronchitis／気管支炎	0	0	1 (6%)	1 (6%)
Pharyngitis／咽頭炎	0	0	1 (6%)	1 (6%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS／傷害、中毒および処置合併症				
Excoriation／擦過傷	0	1 (7%)	0	1 (6%)
Limb injury／四肢損傷	1 (7%)	0	0	1 (6%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS／筋骨格系および結合組織障害				
Back pain／背部痛	1 (7%)	0	0	1 (6%)
Flank pain／側腹部痛	0	1 (7%)	0	1 (6%)
Musculoskeletal pain／筋骨格痛	0	1 (7%)	0	1 (6%)
Pain in extremity／四肢痛	1 (7%)	0	0	1 (6%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害				
Headache／頭痛	2 (13%)	0	2 (13%)	4 (25%)
Sinus headache／副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (7%)	0	1 (6%)

表 2.7.6.16-8 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

MedDRA primary system organ class Preferred term	Finerenone 1.25 mg IR tablet alone N=15	Finerenone 1.25 mg IR tablet + erythromycin 500 mg tid N=15	Erythromycin 500 mg tid alone N=16	Total N=16
RENAL AND URINARY DISORDERS／腎および尿路障害				
Micturition urgency／尿意切迫	0	2 (13%)	0	2 (13%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS／呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Dry throat／咽喉乾燥	0	0	1 (6%)	1 (6%)
Epistaxis／鼻出血	0	0	1 (6%)	1 (6%)
Nasal congestion／鼻閉	0	0	2 (13%)	2 (13%)

Source: PH-37055/Table 14.3.1/4

臨床検査では、治験薬投与後に臨床的に意味のある異常値は認められなかった。すべての臨床検査異常高値又は低値は軽度かつ一過性であった。薬剤誘発性の臨床検査値の変化の徴候は認められなかった。

2.7.6.16.3 結論

- 健康被験者におけるフィネレノン IR 錠 1.25mg 1 錠の単回経口投与は、単独投与及びエリスロマイシンとの併用投与のいずれにおいても、心拍数及び血圧に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

- CYP3A4 の中程度の阻害薬であるエリスロマイシンを前投与（500mg 1 錠 1 日 3 回、4 日間）した後、フィネレノン IR 錠 1.25mg 1 錠とエリスロマイシン錠 500mg 1 錠を併用投与したとき、フィネレノン単独投与時と比較して血漿中フィネレノンの AUC（幾何平均値）は 3.48 倍に増加し、C_{max}（幾何平均値）は 1.88 倍に上昇した。

- エリスロマイシンによる CYP3A4 阻害により、代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の生成が遅延し、M-1 及び M-2 の消失も遅延した。代謝物の AUC 及び AUC($0\text{-}t_{last}$)は、エリスロマイシンとの併用により、M-1 で実質的な増加、M-2 でわずかな増加、M-3 で実質的な減少がみられた。

- エリスロマイシン投与後に認められたフィネレノン、並びに代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の曝露量の変化は、エリスロマイシンによる CYP3A4 阻害作用と一致するものと考えられた。

- 健康被験者におけるフィネレノン IR 錠 1.25mg 1 錠の単回経口投与は、単独投与又はエリスロマイシン錠 500mg 1 錠との併用投与のいずれにおいても、安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.17 【国外試験】健康被験者を対象としたレパグリニド（CYP2C8 指標薬）との薬物相互作用試験：試験 16541（報告書番号 PH-38625）

参照項目：5.3.3.4.3 PH-38625

2.7.6.17.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、フィネレノンがレパグリニドの薬物動態、安全性及び忍容性に及ぼす影響を検討する、単施設、非盲検、無作為化、非プラセボ対照、3 群 3 期クロスオーバー、薬物相互作用試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年 9 月 12 日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年 12 月 1 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

フィネレノンをレパグリニドと同時投与、又はレパグリニド投与 3 時間前に投与したときの、フィネレノンがレパグリニドの薬物動態に及ぼす影響を検討する。

副次目的

フィネレノンをレパグリニドと同時投与、又はレパグリニド投与 3 時間前に投与したときの、フィネレノンがレパグリニドの薬力学（血中グルコース濃度）、安全性及び忍容性に及ぼす影響を検討する。

試験方法：

本試験は、単施設、無作為化、非盲検、非プラセボ対照、3 群 3 期クロスオーバーデザインで実施し、被験者を以下に示す A～C の投与方法で構成される 6 通りの投与順序（A-B-C、A-C-B、B-A-C、B-C-A、C-A-B、C-B-A）のいずれかに無作為に割付けた。投与方法 A では、前夜より 10 時間以上の絶食後、翌朝にレパグリニドを投与した。投与方法 B では、前夜より 10 時間以上の絶食後、翌朝にレパグリニドとフィネレノンを同時投与した。投与方法 C では、前夜より 10 時間以上の絶食後、翌朝にフィネレノンを投与し、その 3 時間後にレパグリニドを投与した。朝食はレパグリニド投与から 15 分後に摂取した。レパグリニド投与の間に、7 日間以上の休薬期間を設けた。

- 投与方法 A：レパグリニド錠 0.5mg を絶食下で単回投与
- 投与方法 B：レパグリニド錠 0.5mg とフィネレノン即放（IR）錠 20mg を絶食下で同時に投与
- 投与方法 C：フィネレノン IR 錠 20mg を絶食下で投与し、その 3 時間後にレパグリニド錠 0.5mg を投与

被験者は治験薬投与の前日（第－1 日）に入院し、翌朝（第 1 日）に治験薬を投与し、投与 24 時間後（第 2 日）に退院した。フォローアップ検査は、治験薬の最終投与から 7 日間以上経過した時点で実施した。

試験スケジュールは、PH-38625/Figure 7-4～7-9 を参照。

薬物動態評価用試料中のレパグリニド及びフィネレノンの定量方法は PH-38625/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

フィネレノン錠：IR 錠 20mg（投与方法 B 及び C）

用法・用量

投与方法 B：フィネレノン IR 錠 20mg 1 錠とレパグリニド錠 0.5mg 1 錠を絶食下で同時に単回経口投

与

投与方法C：レパグリニド錠0.5mg 1錠投与の3時間前にフィネレノンIR錠20mg 1錠を絶食下で単回経口投与

投与期間

単回投与

併用薬：

レパグリニド錠：0.5mg錠（投与方法A、B及びC）

用法・用量

投与方法A：レパグリニド錠0.5mg 1錠を絶食下で単回経口投与

投与方法B：レパグリニド錠0.5mg 1錠とフィネレノンIR錠20mgを絶食下で同時に単回経口投与

投与方法C：フィネレノンIR錠20mg投与3時間後にレパグリニド錠0.5mg 1錠を絶食下で単回経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

18～45歳で体格指数（BMI）が18.0～29.9kg/m^2の白人健康男性

その他の選択基準及び除外基準は、PH-38625/Section 7.2.1及び7.2.2を参照。

薬物動態の評価項目：

レパグリニド

主要パラメータ：AUC、C_{max}

追加のパラメータ：AUC(0-t_{last})、t_{max}、$t_{1/2}$

その他のパラメータ：%AUC(t_{last}-∞)、points terminal

フィネレノン

追加のパラメータ：AUC、AUC(0-t_{last})、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$

その他のパラメータ：%AUC(t_{last}-∞)、 points terminal

薬力学の評価項目：

血中グルコース濃度及び薬力学パラメータ：最大上昇値（$C_{max,increase}$）、最大低下値（$C_{max,decrease}$）、AUC(0-1h)、AUC(0-2h)、AUC(0-4h)、AUC(0-12h)、AUC(0-24h)

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン

被験者数：

<u>目標被験者数</u>

30例

<u>設定根拠</u>

本試験では、統計学的な被験者数の設定は行わなかった。レパグリニドの欧州製品概要[1)]に基づき、AUCの被験者内変動〔幾何変動係数（CV%）〕は35%であると想定した。被験者数が30例のとき、投与方法間の幾何平均値の比（投与方法B／投与方法A、又は投与方法C／投与方法A）をrとすると、両側90%信頼区間（CI）は[r/1.17, rx1.17]と想定されるため、評価の精度は十分に担保されて

1) NovoNordisk. NovoNorm® Fachinformation (Summary of Product Characteristics): April 2012

いると考える。このことから本試験の目的を達成できると判断した（被験者が脱落した場合は、補充により 24 例を確保する）。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：薬力学に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなく投与を終了し、投与方法 A での妥当な血中グルコース濃度プロファイル及び投与方法 B 又は C のいずれか又は両方で妥当な血中グルコース濃度プロファイルを有する被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：薬物動態に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなく投与を終了し、投与方法 A での妥当な薬物動態プロファイル及び投与方法 B 又は C のいずれか又は両方で妥当な薬物動態プロファイルを有する被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

レパグリニドの AUC 及び C_{max} の対数変換値を用いて、投与順序、投与順序内の被験者、投与期、投与方法を要因とする分散分析（ANOVA）により解析した。更に、薬物動態パラメータの幾何平均値の比〔（レパグリニドをフィネレノンと同時投与／レパグリニド単独投与）及び（レパグリニドをフィネレノン投与の 3 時間後に併用投与／レパグリニド単独投与）〕の点推定値、90%CI 及び 95%予測区間（PI）を算出した。

薬力学の解析

3 投与方法における血中グルコース濃度推移及び薬力学パラメータについて要約統計量を算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬の初回投与後から最終投与 3 日後までに発現、又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.18.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.17.2 成績

2.7.6.17.2.1 試験対象集団

2.7.6.17.2.1.1 被験者の内訳

29 例を 3 投与方法 3 期のクロスオーバーデザインによる 6 投与順序のいずれかに無作為に割付け、治験薬を投与した（PH-38625/Table 14.1/1）。28 例が試験を完了した（PH-38625/Table 14.1/3）。

2.7.6.17.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受けた全 29 例を SAF とした。29 例中 1 例で重大な欠測値を認めたため、28 例（96.6%）を PKS 及び PDS とした。

2.7.6.17.2.1.3 人口統計学的特性

被験者（SAF）の人口統計学的特性を表 2.7.6.17-1 に示す。被験者（PKS 及び PDS）の人口統計学的特性は、PH-38625/Table 8-3 を参照。

表 2.7.6.17-1 人口統計学的特性（SAF）

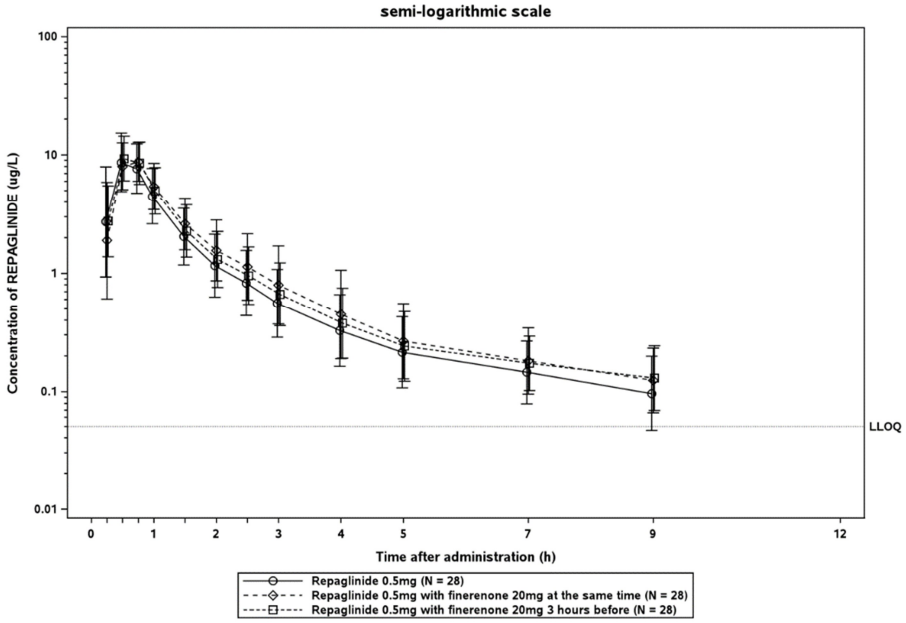
			Treatment Sequence						Total
			A-B-C N=5	A-C-B N=5	B-A-C N=5	B-C-A N=5	C-A-B N=4	C-B-A N=5	N=29
Race	White	n	5	5	5	5	4	5	29
Sex	Male	n	5	5	5	5	4	5	29
Age (years)		Mean[a]	33.2	32.0	32.0	33.0	27.5	30.4	31.5
		Range	27 - 45	22 - 41	25 - 37	24 - 44	20 - 37	23 - 41	20 - 45
Weight (kg)		Mean[a]	81.6	82.2	80.6	75.2	71.5	82.6	79.2
		SD	10.2	13.4	9.7	9.9	10.0	11.7	10.7
Height (cm)		Mean[a]	185.2	182.2	181.8	178.6	177.3	180.4	181.0
		SD	2.9	5.4	4.2	9.2	3.0	2.9	5.4
BMI (kg/m^2)		Mean[a]	23.8	24.7	24.4	23.6	22.7	25.5	24.1
		SD	2.7	2.9	2.6	2.3	2.4	4.1	2.8

a: Data are presented as the arithmetic mean.
A: Repaglinide 0.5 mg
B: Finerenone 20 mg and repaglinide 0.5 mg were administered concomitantly.
C: Finerenone 20 mg was administered 3 hours before repaglinide 0.5 mg.
Source: PH-38625/Table 14.1/12

2.7.6.17.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.17.2.2.1 レパグリニドの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

レパグリニド錠 0.5mg（以下、「錠 0.5mg」省略）を単独投与、フィネレノン IR 錠 20mg（以下、「IR 錠 20mg」省略）と同時投与及びフィネレノン投与の 3 時間後に併用投与したときの血漿中レパグリニド濃度推移を図 2.7.6.17-1 に、血漿中レパグリニドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.17-2 に示す。



LLOQ: lower limit of quantitation
Source: PH-38625/Figure 14.4/9

図 2.7.6.17-1 レパグリニド錠 0.5mg を単独投与、フィネレノン IR 錠 20mg と同時投与及びフィネレノン IR 錠 20mg 投与の 3 時間後に併用投与したときの血漿中レパグリニド濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

表 2.7.6.17-2 レパグリニド錠 0.5mg を単独投与、フィネレノン IR 錠 20mg と同時投与及びフィネレノン IR 錠 20mg 投与の 3 時間後に併用投与したときの血漿中レパグリニドの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	N	Repaglinide 0.5 mg	N	Repaglinide 0.5 mg and concomitant finerenone 20 mg	N	Repaglinide 0.5 mg administered 3 hours after finerenone 20 mg
AUC	ug·h/L	26	11.2/47.7 (3.18-26.5)	26	12.7/42.2 (3.64-31.2)	26	12.0/42.2 (3.93-29.3)
AUC(0-t_{last})	ug·h/L	28	10.3/50.0 (2.99-26.1)	28	11.9/44.9 (3.53-30.7)	28	11.4/43.8 (3.77-29.0)
C_{max}	ug/L	28	9.30/53.3 (2.21-23.8)	28	9.79/40.8 (3.99-23.9)	28	9.86/43.5 (3.50-23.2)
t_{max}[a]	h	28	0.483 (0.467-0.967)	28	0.617 (0.467-0.967)	28	0.492 (0.467-0.783)
$t_{1/2}$	h	26	3.05/66.7 (0.824-9.45)	26	3.01/35.6 (1.37-6.87)	26	3.41/47.9 (1.61-13.9)

a: Data are presented as median (range).
Source: PH-38625/Table 14.4/8

レパグリニドをフィネレノンと同時投与したとき、血漿中レパグリニドの t_{max}（中央値）は 0.617 時間であり、レパグリニドを単独投与したときの 0.483 時間に比べ遅延したが、$t_{1/2}$ への影響は認められなかった。レパグリニドをフィネレノン投与の 3 時間後に併用投与したとき、$t_{1/2}$ は 3.41 時間であり、レパグリニドを単独投与したときの 3.05 時間に比べ延長したが、t_{max} への影響は認められなかった。

統計学的評価

血漿中レパグリニドの薬物動態パラメータの幾何平均値の比〔（レパグリニドをフィネレノンと同時投与／レパグリニド単独投与）及び（レパグリニドをフィネレノン投与の 3 時間後に併用投与／レパグリニド単独投与）〕の点推定値、90%CI 及び 95%PI を表 2.7.6.17-3 に示す。

表 2.7.6.17-3 血漿中レパグリニドの薬物動態パラメータの幾何平均値の比〔（レパグリニドをフィネレノンと同時投与／レパグリニド単独投与）及び（レパグリニドをフィネレノン投与の 3 時間後に併用投与／レパグリニド単独投与）〕の点推定値、90%CI 及び 95%PI（PKS）

Ratio	Parameter	Unit	N	Geom. CV(%)	Estimated Ratio (%)	90%CI (%)	95%PI (%)
B/A	AUC	ug·h/L	25	11.0	111.59	[105.92 ; 117.57]	[81.19 ; 153.39]
	C_{max}	ug/L	28	20.1	104.49	[95.57 ; 114.25]	[58.81 ; 185.64]
C/A	AUC	ug·h/L	24	11.0	110.19	[104.52 ; 116.17]	[80.16 ; 151.46]
	C_{max}	ug/L	28	20.1	104.52	[95.59 ; 114.28]	[58.83 ; 185.70]

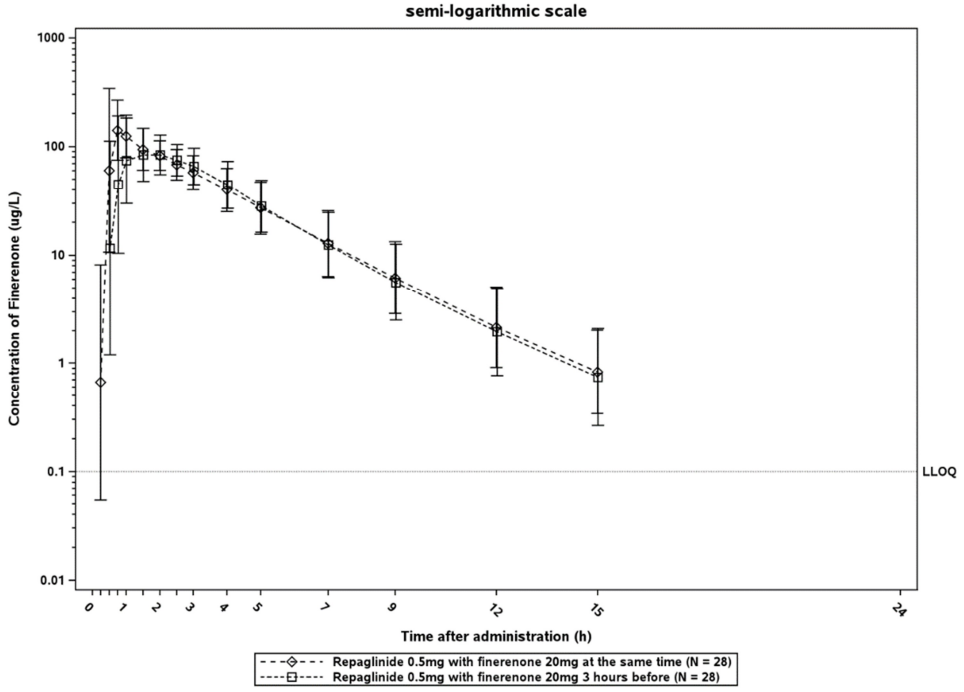
A = Repaglinide 0.5 mg
B = Repaglinide 0.5 mg and concomitant finerenone 20 mg
C = Repaglinide 0.5 mg administered 3 hours after finerenone 20 mg
Source: PH-38625/Table 14.4/10, 14.4/11

レパグリニド単独投与に対するフィネレノン併用投与の AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比の点推定値より、フィネレノン 20mg の併用投与により血漿中レパグリニドの曝露量がわずかに上昇することが示唆された（AUC は 10%～12%増加、C_{max} は 4%～5%上昇）。AUC の幾何平均値の比（レパグリニドをフィネレノンと同時投与／レパグリニド単独投与）の 90%CI は 106%～118%、AUC の幾何平均値の比（レパグリニドをフィネレノン投与の 3 時間後に併用投与／レパグリニド単独投与）の 90%CI は 105%～116%であった。血漿中レパグリニドの AUC のわずかな増加は、

フィネレノン併用投与によるものであることは否定できないが、90%CI はすべて 80%～125%の範囲内であった。レパグリニドをフィネレノンと同時投与したときとフィネレノン投与の 3 時間後に併用投与したときの結果は同様であった。

2.7.6.17.2.2.2 フィネレノンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

フィネレノンを、レパグリニドと同時投与及びレパグリニド投与の 3 時間前に投与（レパグリニドをフィネレノン投与の 3 時間後に併用投与）したときの血漿中フィネレノン濃度推移を図 2.7.6.17-2 に、血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.17-4 に示す。



Source: PH-38625/Figure 14.4/2

図 2.7.6.17-2 フィネレノン IR 錠 20mg をレパグリニド錠 0.5mg と同時投与及びレパグリニド錠 0.5mg をフィネレノン IR 錠 20mg 投与の 3 時間後に併用投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

表 2.7.6.17-4 フィネレノン IR 錠 20mg をレパグリニド錠 0.5mg と同時投与及びレパグリニド錠 0.5mg をフィネレノン IR 錠 20mg 投与の 3 時間後に併用投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Repaglinide 0.5 mg and concomitant finerenone 20 mg N=28	Repaglinide 0.5 mg administered 3 hours after finerenone 20 mg N=28
AUC	ug·h/L	431/30.8 (248-828)	392/33.8 (164-693)
AUC(0-t_{last})	ug·h/L	430/30.9 (247-826)	391/33.8 (164-692)
C_{max}	ug/L	187/39.1 (70.5-333)	140/33.7 (88.0-247)
t_{max}[a]	h	0.733 (0.467-5.00)	0.967 (0.467-3.98)
$t_{1/2}$	h	2.32/22.4 (1.50-3.16)	2.22/28.0 (1.20-3.81)

a: Data are presented as median (range).
Source: PH-38625/Table 14.4/9

フィネレノンとレパグリニドを同時投与したときの血漿中フィネレノンの曝露量は、レパグリニドをフィネレノン投与の 3 時間後に併用投与したときと比べて、AUC が 10%増加、C_{max} が 34%高かった。t_{max}（中央値）は、同時投与で 0.733 時間、レパグリニドの 3 時間前投与で 0.967 時間であり、レパグリニドの 3 時間前投与で遅延が示された。血漿中フィネレノンの $t_{1/2}$ はレパグリニド併用投与のタイミングに関係なく、2 時間をわずかに超える時間であった。

2.7.6.17.2.3 薬力学の結果

レパグリニドを単独投与、フィネレノンと同時投与及びフィネレノン投与の 3 時間後に併用投与したときの各ベースラインで補正した血中グルコース濃度推移を図 2.7.6.17-3 に、血中グルコースの薬力学パラメータを表 2.7.6.17-5 に示す。

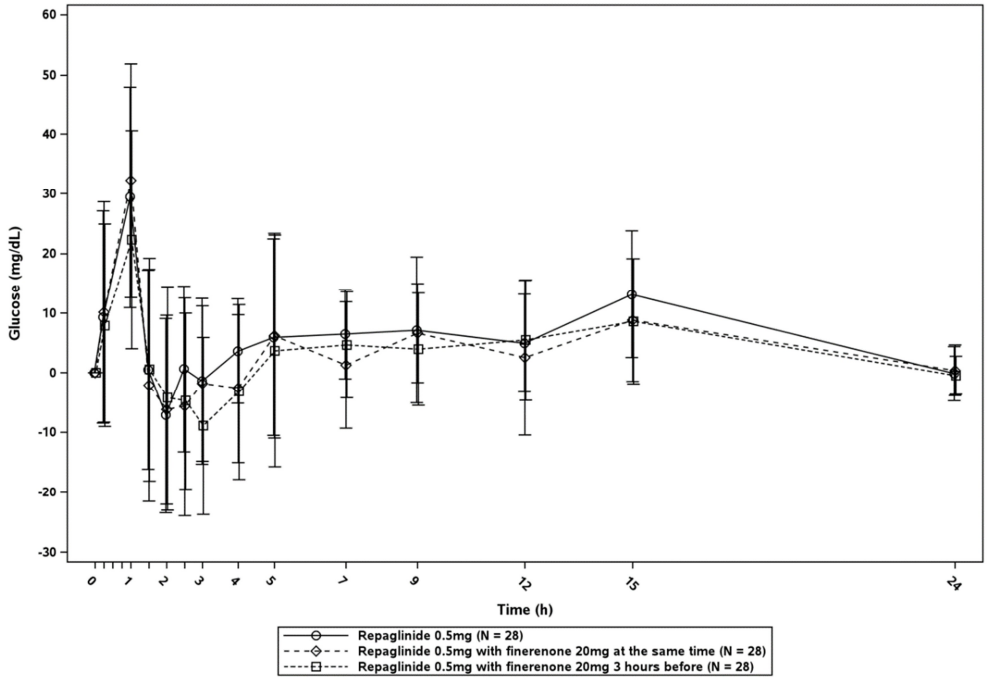
本試験では、レパグリニド投与 4 時間後までは食事を標準化、4 時間後以降は標準化していないため、投与 4 時間後以降の血中グルコース濃度の測定値に基づく結果の解釈には注意が必要である。なお、レパグリニドを単独投与、フィネレノンと同時投与及びフィネレノン投与の 3 時間後に併用投与したときの血中グルコースの C_{max} の上昇は同様であった。

レパグリニドをフィネレノンと併用投与したときの血中グルコース濃度の低下作用は、レパグリニドを単独投与したときと比べ顕著であった。特に、レパグリニドをフィネレノン投与の 3 時間後に併用投与したときの血中グルコース濃度の AUC〔AUC(0-1h)、AUC(0-2h)及び AUC(0-4h)〕は、レパグリニド単独投与時及びフィネレノンとの同時投与時に比べて低下し、最大の低下作用がみられた。血中グルコース濃度の低下は時間の経過と共に大きくなり、レパグリニド投与後 4 時間で最も顕著となった。投与後 12～24 時間も血中グルコース濃度の低下作用はみられたが、食事が標準化されていないことから、結果の解釈に注意が必要である。

血中グルコース濃度のベースライン値（算術平均値）は、3 投与方法で同様であり 89.6～89.9mg/dL の範囲であった。レパグリニドをフィネレノン投与の 3 時間後に併用投与したときの血中グルコースの C_{max} の低下（23.1mg/dL）は、レパグリニド単独投与時（16.9mg/dL）に比べ顕著であった。ただし、このパラメータは、食事が標準化されていない期間を含め試験期間全体での測定値に基づいて算出されている。

レパグリニド単独投与とフィネレノン投与の 3 時間後にレパグリニドを併用投与したときの比較によるフィネレノンの相加的血中グルコース低下作用の解釈は、データのばらつきが大きいことから注意が必要である。ベースライン値からの血中グルコースの C_{max} 上昇の幾何 CV%は 34%～43%の範囲であり、C_{max} 低下の幾何 CV%は 55%～132%の範囲であった。本試験でみられたフィネレノン併用投与による相加的血中グルコース低下作用は、偶然のばらつきによる可能性を否定できない（PH-38625/Table 14.2/2）。

以上より、レパグリニドの薬力学にフィネレノン併用投与の影響がみられた。



Source: PH-38625/Figure 14.2/1

図 2.7.6.17-3 レパグリニド錠 0.5mg を単独投与、フィネレノン IR 錠 20mg と同時投与及びフィネレノン IR 錠 20mg 投与の 3 時間後に併用投与したときのベースライン補正した血中グルコース濃度推移（算術平均値／SD）（PDS）

表 2.7.6.17-5 レパグリニド錠 0.5mg を単独投与、フィネレノン IR 錠 20mg と同時投与及びフィネレノン IR 錠 20mg 投与の 3 時間後に併用投与したときのベースライン補正した血中グルコースの薬力学パラメータ〔算術平均値／SD（範囲）〕（PDS、N＝28）

Parameter	Unit	Repaglinide 0.5 mg	Repaglinide 0.5 mg and concomitant finerenone 20 mg	Repaglinide 0.5 mg administered 3 hours after finerenone 20 mg
AUC(0-1h)	mg·h/dL	11.084/6.942 (-1.34, 23.82)	11.997/6.784 (-6.64, 23.09)	9.052/5.660 (-4.73, 19.69)
AUC(0-2h)	mg·h/dL	15.576/16.969 (-15.01, 48.73)	16.320/21.066 (-34.67, 58.56)	13.041/17.453 (-27.71, 47.70)
AUC(0-4h)	mg·h/dL	15.313/28.652 (-33.92, 70.14)	9.240/33.069 (-67.00, 87.63)	1.355/28.088 (-46.10, 44.92)
AUC(0-12h)	mg·h/dL	64.740/83.086 (-85.45, 218.52)	40.403/78.181 (-116.69, 173.82)	33.659/75.987 (-143.49, 225.86)
AUC(0-24h)	mg·h/dL	149.248/136.174 (-200.61, 349.96)	97.987/139.686 (-180.94, 401.84)	90.237/121.574 (-228.66, 291.84)
Baseline glucose level	mg/dL	89.6/4.9 (82, 101)	89.9/6.0 (76, 99)	89.8/4.1 (82, 98)
$C_{max,\ decrease}$	mg/dL	16.907/10.132 (0.90, 40.18)	21.978/10.296 (3.96, 52.08)	23.124/9.191 (3.96, 36.04)
$C_{max,\ increase}$	mg/dL	38.711/12.423 (10.99, 62.17)	40.783/13.687 (21.08, 67.21)	36.581/11.608 (15.14, 62.17)

Source: PH-38625/Table 14.2/1, 14.2/2

2.7.6.17.2.4 安全性の結果

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.17-6 に示す。

試験期間中、5／29 例（17.2%）に TEAE が認められた。投与方法別では、レパグリニド単独投与後で 1／28 例（3.6%）、レパグリニドとフィネレノン同時投与後で 2／28 例（7.1%）、及びフィネレノンの 3 時間後にレパグリニドを併用投与したときで 2／29 例（6.9%）であった。

合計で 5 例に 6 件の TEAE が認められた。2 例で認められた心室性期外収縮を除き、2 例以上に認められた TEAE はなかった。1 件の中等度の頭痛を除くすべての TEAE は軽度であった（PH-38625/14.3.1/4）。

死亡及び重篤な TEAE は認められなかった（PH-38625/Table 14.3.2/1、14.3.2/2）。

1 例がフィネレノン投与の 3 時間後にレパグリニドを併用投与したときに認められた TEAE（心室性期外収縮）により試験を中止した。本事象はフィネレノン及びレパグリニドと関連ありと判断された（PH-38625/Table 14.3.2/3）。

3 例にフィネレノン及びレパグリニドと関連のある TEAE が認められた。その内訳は、レパグリニドとフィネレノン同時投与後及びフィネレノン投与の 3 時間後にレパグリニドを併用投与したときに各 1 例で認められた心室性期外収縮、並びにレパグリニドとフィネレノン同時投与後に 1 例で認められた頭痛であった（PH-38625/Table 14.3.1/5、14.3.1/6）。

1 件の軽度頭痛を除くすべての TEAE は試験終了までに回復した。この軽度頭痛は、中等度に悪化したため転帰は未回復であった。中等度の頭痛は発現後 11.5 時間で回復した（PH-38625/Table 14.3.1/2）。

表 2.7.6.17-6 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary System Organ Class Preferred Term	Repaglinide 0.5 mg	Repaglinide 0.5 mg and concomitant finerenone 20 mg	Repaglinide 0.5 mg administered 3 hours after finerenone 20 mg	Total
MedDRA version 18.0	N=28	N=28	N=29	N=29
Number (%) of subjects with at least one such adverse event	1 (3.6%)	2 (7.1%)	2 (6.9%)	5 (17.2%)
Cardiac disorders／心臓障害	0	1 (3.6%)	1 (3.4%)	2 (6.9%)
Ventricular extrasystoles／心室性期外収縮	0	1 (3.6%)	1 (3.4%)	2 (6.9%)
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	1 (3.6%)	0	0	1 (3.4%)
Nasopharyngitis／鼻咽頭炎	1 (3.6%)	0	0	1 (3.4%)
Nervous system disorders／神経系障害	0	1 (3.6%)	0	1 (3.4%)
Headache／頭痛	0	1 (3.6%)[a]	0	1 (3.4%)
Vascular disorders／血管障害	0	0	1 (3.4%)	1 (3.4%)
Haematoma／血腫	0	0	1 (3.4%)	1 (3.4%)

a: Two events of headache were reported by one subject.

Source: PH-38625/Table 14.3.1/3

6 例でそれぞれ 2×基準値上限（ULN）以上の臨床検査値が 1 件以上認められ、1 例で 0.5×基準値下限（LLN）を下回る臨床検査値が認められた。しかしながら、いずれの変化も一過性であり、臨床的に意味のあるものではなかった。

バイタルサイン及び心電図パラメータに、本試験で検討した治験薬又は投与方法による臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.17.3 結論

- フィネレノン IR 錠 20mg をレパグリニド錠 0.5mg と併用投与したとき、レパグリニドの AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比〔（レパグリニドをフィネレノンと同時投与／レパグリニド単独投与）及び（レパグリニドをフィネレノン投与の 3 時間後に併用投与／レパグリニド単独投与）〕の 90%CI は、生物学的同等性の判定基準に照らし合わせると、80%～125%の範囲内にあったことから、フィネレノンの併用投与は、CYP2C8 の指標薬であるレパグリニドの曝露量に影響を及ぼさないことが示唆された。この結果より、フィネレノンは、*in vivo* で CYP2C8 に対し意味のある阻害作用を起こさないと結論できる。

- フィネレノン投与後にレパグリニドを併用投与したとき、レパグリニド単独投与による相加的な血中グルコース低下作用が認められた。レパグリニドをフィネレノン投与の 3 時間後に併用投与したときの血中グルコース濃度の AUC(0-4h)は、同時投与時及び単独投与時に比べて低かった。血中グルコースの C_{max} の低下は、レパグリニド単独投与時で 16.9mg/dL、フィネレノンと同時投与時で 22.0mg/dL、フィネレノン投与の 3 時間後の併用投与時で 23.1mg/dL であった。しかし、ベースライン値に対する血中グルコースの C_{max} 上昇の幾何 CV%は 34%～43%、C_{max} 低下の幾何 CV%は 55%～132%であったことから、フィネレノン併用投与による相加的血中グルコース低下作用は、偶然のばらつきによる可能性を否定できない。

- フィネレノン IR 錠 20mg をレパグリニド錠 0.5mg と併用投与したとき、安全性に関する懸念はみられなかった。

2.7.6.18 【国外試験】健康被験者を対象としたワルファリンとの薬物相互作用試験：試験14503（報告書番号 PH-38718）

参照項目：5.3.3.4.4 PH-38718

2.7.6.18.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、フィネレノンをワルファリンと併用投与したときの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を検討する単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2群2期クロスオーバー、薬物相互作用試験

実施医療機関：1ヵ国1施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年10月2日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年2月25日

開発のフェーズ：第Ⅰ相

目的：

主要目的

健康男性被験者にフィネレノンをワルファリンと併用投与したときのワルファリンに対する薬力学的相互作用又は薬物動態学的相互作用の影響を検討する。

副次目的

フィネレノンを単独投与したとき、及びワルファリンと併用投与したときのフィネレノンの薬物動態、安全性及び忍容性を検討する。

試験方法：

本試験は、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2群2期クロスオーバーデザインで実施した。フィネレノン20mgを1日1回6日間反復経口投与し、フィネレノンの反復投与がワルファリン単回経口投与後のR－及びS－ワルファリンの薬物動態及び薬力学（血液凝固パラメータ）に及ぼす影響を検討した。

次表に示すように、ワルファリン25mgを投与（第－21日）した後、血液凝固系の過剰反応を示さなかった被験者を選択し、ワルファリン25mgとフィネレノン併用投与（投与方法A）、及びワルファリン25mgとプラセボ併用投与（投与方法B）で構成される2通りの投与順序（A-B、B-A）のいずれかに無作為に割付けた。

Treatment	Route of administration	Dose, formulation, frequency and time of administration	
		Warfarin	Finerenone / placebo
Warfarin (Coumadin) priming dose	oral	5 x 5mg tablets single dose on -21d	-
A: Finerenone + Warfarin (Coumadin)	oral	5 x 5mg tablets single dose on 03d	20mg tablet multiple dose on 01d, 02d, 03d, 04d, 05d, 06d
B: Placebo + Warfarin (Coumadin)	oral	5 x 5mg tablets single dose on 03d	1 tablet multiple dose on 01d, 02d, 03d, 04d, 05d, 06d

第－21 日に入院の上ワルファリン 25mg を投与した。投与後 5 日間で血液凝固反応を評価した後、第－17 日に退院させた。過剰な血液凝固反応を示さなかった被験者を選択し、フィネレノン（又はプラセボ）投与前日（第－1 日）に再入院させた。翌日（第 1 日）よりフィネレノン（又はプラセボ）の 1 日 1 回反復投与を開始した。フィネレノン（又はプラセボ）反復投与の第 2 日（ワルファリン投与なし）及び第 3 日（ワルファリン 25mg を併用投与）にフィネレノンの薬物動態を評価した。フィネレノン（又はプラセボ）を第 6 日まで反復経口投与し、第 10 日に退院させた。2 期（A、B）の治験薬投与の間に 17 日以上の休薬期間を設けた。フォローアップ検査は、治験薬の最終投与から約 14 日以内に実施した。治験薬は 10 時間以上絶食後経口投与した。

試験スケジュールは PH-38718/Table 7-5 を参照。

薬物動態評価用試料中のフィネレノン、R－及び S－ワルファリンの定量方法は PH-38718/Section 9.4.1.1 及び 9.4.1.2 を参照。

被験薬：

フィネレノン：即放（IR）錠 20mg

用法・用量

フィネレノン IR 錠 20mg 1 錠を 1 日 1 回 6 日間、反復経口投与

投与期間

6 日間

対照薬：

プラセボ：フィネレノン IR 錠 20mg に対応するプラセボ錠

用法・用量

プラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回 6 日間、反復経口投与

投与期間

6 日間

併用薬：

ワルファリン：ワルファリンナトリウム 5mg を含む錠剤

用法・用量

ワルファリン錠 5mg 5 錠（25mg）を第－21 日及び第 3 日に単回経口投与

投与期間

単回投与（第－21 日及び第 3 日）

選択・除外基準：

年齢が 18～45 歳で体格指数が 18.0～29.9kg/m^2 の白人健康男性。

その他の選択基準及び除外基準は、PH-38718/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

主要パラメータ

·R－及び S－ワルファリン：AUC、C_{max}

·フィネレノン：$AUC_{\tau,md}$、$C_{max,md}$

副次パラメータ

·R－及び S－ワルファリン：$AUC(0-t_{last})$、t_{max}、$t_{1/2}$

·フィネレノン：$t_{max,md}$、$t_{1/2,md}$

薬力学の評価項目：

プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）、プロトロンビン時間の国際標準比（PT-INR）、血液凝固第Ⅱ因子、第Ⅶ因子及び第Ⅹ因子

主要パラメータ：PT 及び血液凝固第Ⅶ因子活性の AUC(0-96)

副次パラメータ：血液凝固第Ⅱ因子及び第Ⅹ因子活性の AUC(0-96)

安全性の評価項目：

バイタルサイン（血圧、心拍数）、心電図、臨床検査値、有害事象

被験者数：

目標被験者数

ワルファリン投与（第－21 日）：28～32 例

フィネレノン（又はプラセボ）投与期：26 例

設定根拠

フィネレノンと R－及び S－ワルファリンの薬物動態（AUC 及び C_{max}）に薬物相互作用がなく、更に被験者内変動が 15%以下と仮定した場合、被験者数 22 例は、80%の検出力で薬物相互作用の有無を確認するのに十分な例数であり、更に薬力学的相互作用（PT 及び第Ⅶ因子活性）の有無を示すにも十分な例数である。被験者脱落の可能性を考慮して、被験者数を 26 例とすることで本試験の目的を達成できると判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：薬力学に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、フィネレノンとプラセボ投与後の妥当な薬力学プロファイルを有する被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：薬物動態に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、フィネレノンとプラセボ投与後の妥当な薬物濃度推移を有する被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

R－及び S－ワルファリンの薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）の対数変換値を用いて、投与方法、投与順序、投与期及び投与順序内の被験者を要因とする分散分析（ANOVA）により解析した。更に、薬物動態パラメータの幾何平均値の比（ワルファリン＋フィネレノン／ワルファリン＋プラセボ）の点推定値（LS-mean）と両側 90%信頼区間（CI）及び両側 95%予測区間（PI）を算出した。R－及び S－ワルファリンの AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比の点推定値の両側 90%CI が 0.8～1.25 に含まれていた場合に、薬物動態学的相互作用がないと判断した。

薬力学の解析

PT 及び第Ⅶ因子活性の AUC(0-96)の対数変換値を用いて、投与方法、投与期、投与順序及び投与順序内の被験者を要因とし、ベースライン値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）により解析した。更に、薬力学パラメータの幾何平均値の比（ワルファリン＋フィネレノン／ワルファリン＋プラセボ）の点推定値（LS-mean）と両側 90%CI 及び両側 95%PI を算出した。相互作用の有無の判定基準は、AUC(0-96)の比の点推定値及び両側 90%CI が、PT の場合は 95%～105%（両側 90%CI：0.95～1.05）、第Ⅶ因子活性の場合は 90%～111%（両側 90%CI：0.90～1.11）とした。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬の初回投与後から第1期及び第2期の最終投与後5日後まで、並びにワルファリン投与（第－21日）8日後までに発現、又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH国際医薬用語集（MedDRA）Ver.18.0の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の3段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.18.2 成績

2.7.6.18.2.1 試験対象集団

2.7.6.18.2.1.1 被験者の内訳

投与方法A及びBで構成される2通りの投与順序（A-B、B-A）のいずれかに32例を割付けた後、ワルファリン錠5mg 5錠（以下、「錠5mg 5錠」省略）（25mg）を単回投与した。24例が治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を完了した（PH-38718/Table 14.1/3～14.1/6）。試験を中止した被験者は、PH-38718/Section 16.2.1.2を参照。

2.7.6.18.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を1回以上受けた被験者32例をSAFとした。このうち、薬力学に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、フィネレノンとプラセボ投与後の妥当な薬力学プロファイルを有する被験者24例をPDSとし、薬物動態に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、フィネレノンとプラセボ投与後の妥当な薬物濃度推移を有する被験者24例をPKSとした（PH-38718/Table 14.1/2）。

2.7.6.18.2.1.3 人口統計学的特性

被験者（SAF）の人口統計学的特性を表 2.7.6.18-1 に示す。被験者（PKS及びPDS）の人口統計学的特性は、PH-38718/Table 8-3を参照。

表 2.7.6.18-1 人口統計学的特性（SAF）

	A - B N=16 (100%)	B - A N=16 (100%)	Total N=32 (100%)
Sex			
Male	16 (100.0%)	16 (100.0%)	32 (100.0%)
Race			
White	16 (100.0%)	16 (100.0%)	32 (100.0%)
Ethnicity			
Not hispanic or latino	3 (18.8%)	5 (31.3%)	8 (25.0%)
Not reported	13 (81.3%)	11 (68.8%)	24 (75.0%)
Age (years)			
Arithmetic mean	39.2	37.1	38.1
SD	4.9	5.7	5.3
Range	30-45	25-45	25-45
Weight (kg)			
Arithmetic mean	81.8	81.0	81.4
SD	10.0	9.0	9.4
Range	68.5-100	68.8-98.9	68.5-100
Height (cm)			
Arithmetic mean	182	180	181
SD	6.97	5.19	6.11
Range	172-193	173-189	172-193
BMI (kg/m²)			
Arithmetic mean	24.6	24.9	24.8
SD	2.12	2.73	2.41
Range	21.6-29.5	20.1-28.9	20.1-29.5

A = finerenone + Warfarin; B = Placebo + Warfarin
Source: PH-38718/Table 14.1/9

2.7.6.18.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.18.2.2.1 血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

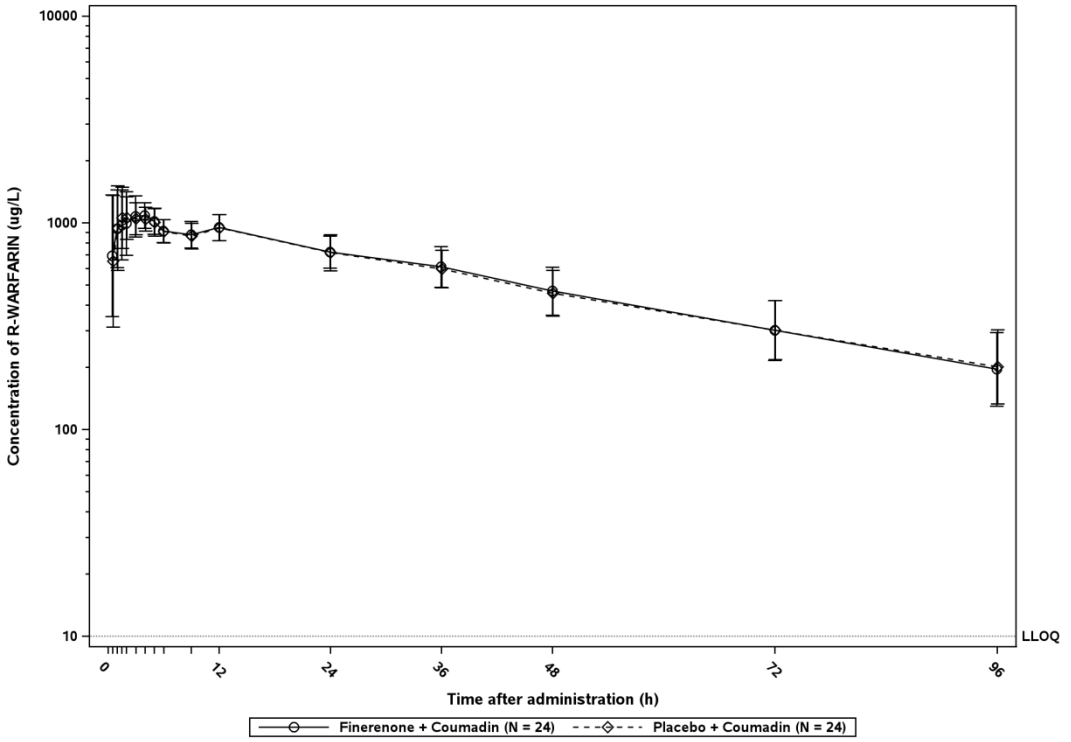
Rーワルファリン

フィネレノン IR 錠 20mg（以下、「IR 錠 20mg」省略）1 錠又はプラセボの 1 日 1 回反復経口投与とワルファリンを併用単回経口投与したときの血漿中 Rーワルファリン濃度推移を図 2.7.6.18-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.18-2 に示す。

ワルファリンを単回経口投与したときの Rーワルファリンの t_{max}（中央値）は、フィネレノン併用投与時及びプラセボ併用投与時でそれぞれ 1.50 及び 1.28 時間であった。血漿中 Rーワルファリン濃度は、フィネレノン併用投与時及びプラセボ併用投与時のいずれにおいても、2 つ目のピークが投与約 12 時間後にみられ、その後、ほぼ単相性の消失を示した。血漿中 Rーワルファリン濃度は、全被験者において投与 96 時間後の最終測定時でも定量下限値（LLOQ）を上回っていた。Rーワルファリンの薬物動態に、フィネレノン併用投与の影響はみられず、Rーワルファリンの血漿中濃度ー時間曲線はフィネレノン併用投与時とプラセボ併用投与時で重なっていた。

R－ワルファリンの AUC（幾何平均値）は、フィネレノン併用投与時及びプラセボ併用投与時で同様で、それぞれ 62,200μg·h/L〔幾何変動係数（CV%）：25.9%〕及び 62,500μg·h/L（幾何 CV%：26.3%）であった。C_{max}（幾何平均値）も同様で、フィネレノン併用投与時で 1,310μg/L（幾何 CV%：14.8%）、プラセボ併用投与時で 1,260μg/L（幾何 CV%：12.9%）であった。被験者ごとの R－ワルファリンの AUC 及び C_{max} のフィネレノン併用投与時とプラセボ併用投与時の比較は 5.3.3.4.4 PH-38718/Figure 14.4/10 及び 14.4/11 を参照。

R－ワルファリンの $t_{1/2}$（幾何平均値）もフィネレノン併用投与時及びプラセボ併用投与時で同様で、それぞれ 38.1 及び 39.8 時間、範囲は 24.0～59.7 時間であった。t_{max}（中央値）にもフィネレノン併用投与の影響はみられず、フィネレノン併用投与時及びプラセボ併用投与時でそれぞれ 1.50 及び 1.28 時間、範囲は 0.500～5.00 時間であった。



LLOQ (lower limit of quantitation) = 10.0 μg/L
Source: PH-38718/Figure 14.4/1

図 2.7.6.18-1 フィネレノン 20mg 又はプラセボの 1 日 1 回反復経口投与とワルファリン 25mg を併用単回経口投与したときの血漿中 R－ワルファリン濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

表 2.7.6.18-2 フィネレノン 20mg 又はプラセボの 1 日 1 回反復経口投与とワルファリン 25mg を併用単回経口投与したときの血漿中 R－ワルファリンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Finerenone + Warfarin N=24	Placebo + Warfarin N=24
AUC	μg·h/L	62200/25.9 (30600-102000)	62500/26.3 (28700-101000)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	50900/20.1 (28500-69300)	50400/20.4 (26900-67500)
C_{max}	μg/L	1310/14.8 (1030-1760)	1260/12.9 (906-1560)
$t_{1/2}$	h	38.1/16.3 (28.0-59.7)	39.8/18.9 (24.0-59.3)
t_{max}[a]	h	1.50 (0.500-5.00)	1.28 (0.500-5.00)

a: median (range)
Source: 5.3.3.4.4 PH-38718/Table 14.4/11

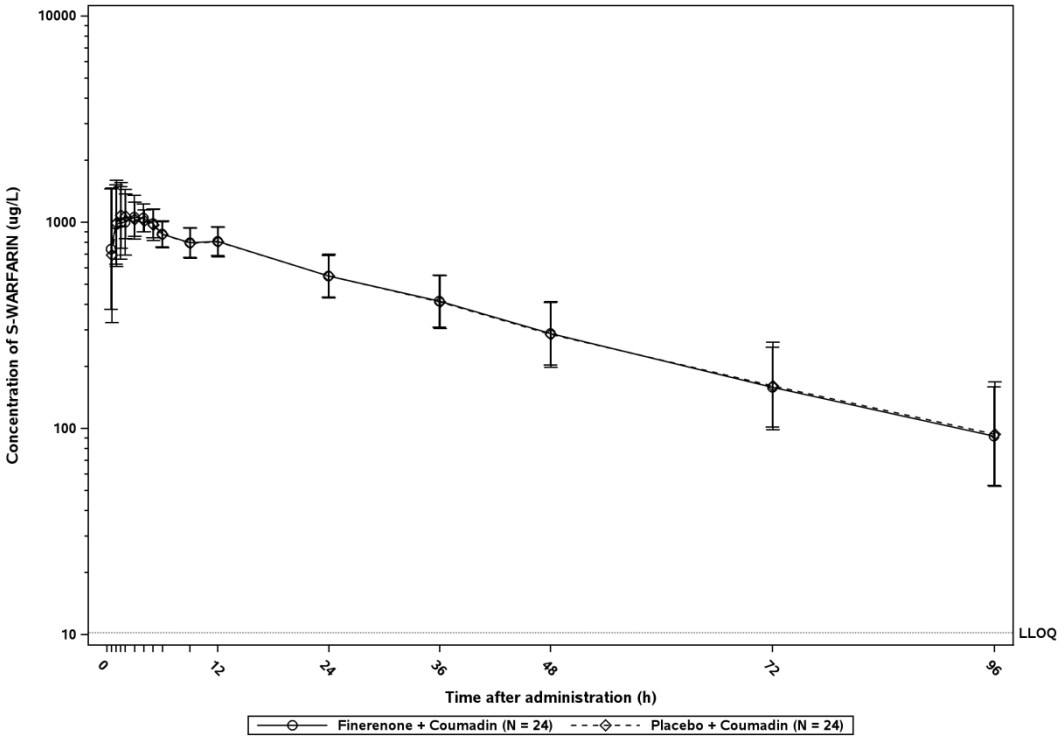
S－ワルファリン

フィネレノン又はプラセボの 1 日 1 回反復経口投与とワルファリンを併用単回経口投与したときの血漿中 S－ワルファリン濃度推移を図 2.7.6.18-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.18-3 に示す。

ワルファリンを単回経口投与したときの S－ワルファリンの t_{max}（中央値）は、フィネレノン併用投与時及びプラセボ併用投与時でそれぞれ 1.50 及び 1.03 時間であった。血漿中 S－ワルファリン濃度は、フィネレノン併用投与時及びプラセボ併用投与時のいずれにおいても、2 つ目のピークが投与約 12 時間後にみられ、その後、ほぼ単相性の消失を示した。血漿中 S－ワルファリン濃度は、全被験者において投与 96 時間後の最終測定時でも LLOQ を上回っていた。R－ワルファリンと同様に、S－ワルファリンの薬物動態にもフィネレノン併用投与の影響はみられず、S－ワルファリンの血漿中濃度－時間曲線はフィネレノン併用投与時とプラセボ併用投与時で重なっていた。

R－ワルファリンと同様に、フィネレノンは S－ワルファリンの薬物動態に影響を与えず、フィネレノン併用投与時及びプラセボ併用投与時で、AUC（幾何平均値）はそれぞれ 41,600 μg·h/L（幾何 CV%：32.8%）及び 41,800 μg·h/L（幾何 CV%：35.6%）、C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 1,350 μg/L（幾何 CV%：14.9%）及び 1,320 μg/L（幾何 CV%：14.3%）であった。被験者ごとの S－ワルファリンの AUC 及び C_{max} のフィネレノン併用投与時とプラセボ併用投与時の比較は、PH-38718/Figure 14.4/12 及び 14.4/13 を参照。

S－ワルファリンの $t_{1/2}$（幾何平均値）もフィネレノン併用投与時及びプラセボ併用投与時で同様で、それぞれ 29.2 及び 29.8 時間、範囲は 22.8～71.1 時間であった。t_{max}（中央値）もフィネレノン併用投与時及びプラセボ併用投与時で同様で、それぞれ 1.50 及び 1.03 時間、範囲は 0.500～5.00 時間であった。



LLOQ = 10.2 µg/L
Source: PH-38718/Figure 14.4/2

図 2.7.6.18-2 フィネレノン 20mg 又はプラセボの 1 日 1 回反復経口投与とワルファリン 25mg を併用単回経口投与したときの血漿中 S－ワルファリン濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

表 2.7.6.18-3 フィネレノン 20mg 又はプラセボの 1 日 1 回反復経口投与とワルファリン 25mg を併用単回経口投与したときの血漿中 S－ワルファリンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Finerenone + Warfarin N=24		Placebo + Warfarin N=24	
AUC	µg·h/L	41600/32.8	(26800-113000)	41800/35.6	(24900-115000)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	37200/24.9	(24900-68600)	37100/26.9	(23600-69600)
C_{max}	µg/L	1350/14.9	(1070-1750)	1320/14.3	(916-1630)
$t_{1/2}$	h	29.2/24.1	(22.9-70.9)	29.8/26.4	(22.8-71.1)
t_{max}[a]	h	1.50	(0.500-5.00)	1.03	(0.500-5.00)

a: median (range)
Source: PH-38718/Table 14.4/12

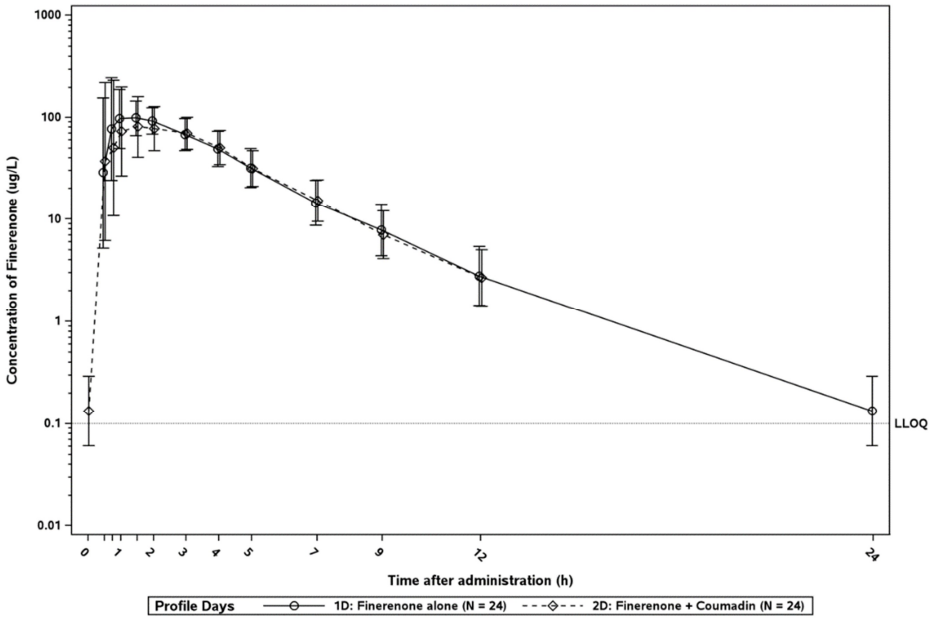
フィネレノン

フィネレノンを単独で 1 日 1 回反復経口投与したとき（第 2 日）及びワルファリンと併用単回経口投与したとき（第 3 日）の血漿中フィネレノン濃度推移を図 2.7.6.18-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.18-4 に示す。

フィネレノンを経口投与したとき、t_{max}（中央値）はフィネレノン単独投与時で 0.917 時間、ワルファリン併用投与時で 1.01 時間であった。フィネレノン単独投与時及びワルファリン併用投与時の血漿中フィネレノン濃度はほぼ単相性の消失を示し、血漿中濃度は投与 12 時間後までは全被験者で LLOQ を上回っていた。ワルファリン併用投与はフィネレノンの薬物動態に影響を与えず、フィネレノンの血漿中濃度－時間曲線はワルファリン併用投与時とフィネレノン単独投与時で同様であった。

フィネレノンの $AUC_{\tau,md}$（幾何平均値）は、フィネレノン単独投与時とワルファリン併用投与時で同様で、それぞれ 448 μg·h/L（幾何 CV%：28.1%）及び 433 μg·h/L（幾何 CV%：30.8%）であった。$C_{max,md}$（幾何平均値）はそれぞれ 151 μg/L（幾何 CV%：28.1%）及び 141 μg/L（幾何 CV%：46.4%）であった。被験者ごとの $AUC_{\tau,md}$ 及び $C_{max,md}$ のフィネレノン単独投与時とワルファリン併用投与時の比較は、5.3.3.4.4 PH-38718/Figure 14.4/14 及び 14.4/15 を参照。

フィネレノンの $t_{1/2}$（幾何平均値）にワルファリン併用投与の影響はなく、フィネレノン単独投与時及びワルファリン併用投与時でそれぞれ 2.45 及び 2.46 時間、範囲は 1.39～4.20 時間であった。t_{max}（中央値）もワルファリン併用投与の影響を受けず、それぞれ 0.917 及び 1.01 時間、範囲は 0.483～4.00 時間であった。



LLOQ = 0.1 μg/L
Source: PH-38718/Figure 14.4/16

図 2.7.6.18-3 フィネレノン 20mg を単独で 1 日 1 回反復経口投与したとき（第 2 日）、及びワルファリン 25mg と併用単回経口投与したとき（第 3 日）の血漿中フィネレノン濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

表 2.7.6.18-4 フィネレノン 20mg を単独で 1 日 1 回反復経口投与したとき（第 2 日）、及びワルファリン 25mg と併用単回経口投与したとき（第 3 日）の血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Finerenone alone (N=24)		Finerenone + Warfarin (N=24)	
$AUC_{\tau,md}$	μg·h/L	448/28.1	(289-815)	433/30.8	(266-788)
$C_{max,md}$	μg/L	151/28.1	(93.0-241)	141/46.4	(65.6-334)
$t_{1/2,md}$	h	2.45/16.7	(1.68-3.41)	2.46/31.1	(1.39-4.20)
$t_{max,md}$[a]	h	0.917	(0.500-3.02)	1.01	(0.483-4.00)

a: median (range),
Source: PH-38718/Table 14.4/13

2.7.6.18.2.2.2 統計学的評価

フィネレノン又はプラセボの 1 日 1 回反復経口投与とワルファリンを併用単回経口投与したときの血漿中 R－及び S－ワルファリンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（ワルファリン＋フィネレノン／ワルファリン＋プラセボ）、並びにフィネレノンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（フィネレノン＋ワルファリン／フィネレノン）の点推定値、両側 90%CI 及び両側 95%PI を表 2.7.6.18-5 に示す。

血漿中 R－及び S－ワルファリンの AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比（ワルファリン＋フィネレノン／ワルファリン＋プラセボ）の点推定値はほぼ 1 で、すべての両側 90%CI が事前に規定した 0.8～1.25 に含まれていたことから、フィネレノンは R－及び S－ワルファリンの薬物動態に影響を与えないことが示唆された。

血漿中フィネレノンの $AUC_{\tau,md}$ 及び $C_{max,md}$ の幾何平均値の比（フィネレノン＋ワルファリン／フィネレノン）の点推定値はそれぞれ 0.967 及び 0.933 で、両側 90%CI は、$C_{max,md}$ では両側 90%CI の下限値（0.792）が事前に規定した 0.8 を下回ったが、$AUC_{\tau,md}$ では 0.8～1.25 に含まれていた。この結果から、ワルファリンもフィネレノンの薬物動態に影響を与えないことが示唆された。

表 2.7.6.18-5 血漿中 R－及び S－ワルファリンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（ワルファリン＋フィネレノン／ワルファリン＋プラセボ）、並びにフィネレノンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（フィネレノン＋ワルファリン／フィネレノン）の点推定値、両側 90%CI 及び両側 95%PI（PKS、各群 N＝24）

	Parameter	Unit	Geo.CV (%)	LS-mean	90%CI[a]	95% Prediction interval
R-warfarin	AUC	μg·h/L	6.0784	0.9925	[0.9627; 1.0233]	[0.8275; 1.1904]
	C_{max}	μg/L	7.3034	1.0355	[0.9983; 1.0742]	[0.8324; 1.2882]
S-warfarin	AUC	μg·h/L	5.5802	0.9953	[0.9678; 1.0236]	[0.8423; 1.1761]
	C_{max}	μg/L	7.1703	1.0294	[0.9930; 1.0672]	[0.8308; 1.2755]
Finerenone	$AUC_{\tau,md}$	μg·h/L	6.0638	0.9674	[0.9388; 0.9968]	[0.8073; 1.1592]
	$C_{max,md}$	μg/L	33.9777	0.9327	[0.7920; 1.0984]	[0.3476; 2.5024]

a: Please note that 90% CIs are confirmatory for PK parameters of R- and S-warfarin and exploratory for PK parameters of finerenone
Source: PH-38718/Table 14.4/14 - 14.4/19

2.7.6.18.2.3 薬力学の結果

2.7.6.18.2.3.1 薬力学パラメータ

フィネレノン 20mg 又はプラセボの 1 日 1 回反復経口投与とワルファリン 25mg を併用単回経口投与したときの PT、並びに血液凝固第Ⅶ、第Ⅱ及び第Ⅹ因子活性の AUC(0-96)を表 2.7.6.18-6 に示す。

フィネレノン投与の定常状態下、又はプラセボ投与下でワルファリン 25mg を単回経口投与したとき、PT、血液凝固の第Ⅶ因子、第Ⅱ因子及び第Ⅹ因子活性は低下した。PT 及び第Ⅶ因子はワルファリン投与 36 時間後、第Ⅱ因子及び第Ⅹ因子は投与 48 時間後で最小値を示した後上昇し、投与 1 週間後にベースライン値まで戻った（PH-38718/Figure 14.2/2、14.2/4、14.2/6 及び 14.2/8）。

aPTT はワルファリン投与により延長し、投与 36～60 時間後に最大となった。PT-INR（幾何平均値）もワルファリン投与 36 時間後に最大となった。いずれも投与 1 週間後にベースライン値まで回復した（PH-38718/Figure 14.2/10、14.2/12）。

ワルファリン投与後の血液凝固パラメータの推移はフィネレノン併用投与時及びプラセボ併用投与時で重なり、AUC(0-96)にも差はみられなかったことから、フィネレノン併用投与はワルファリンの薬力学に影響を及ぼさないことが示唆された（PH-38718/Table 14.2/7）。

表 2.7.6.18-6 フィネレノン 20mg 又はプラセボの 1 日 1 回反復経口投与とワルファリン 25mg を併用単回経口投与したときの PT、並びに血液凝固第Ⅶ、第Ⅱ及び第Ⅹ因子活性の AUC(0-96)〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PDS、N＝24）

Parameter	Unit	Finerenone + Warfarin	Placebo + Warfarin
AUC(0-96) PT	%·h	5820/15.4 (4700-8840)	5850/17.2 (3680-9050)
AUC(0-96) Factor VII	%·h	4550/28.3 (2820-8940)	4450/32.3 (1780-9340)
AUC(0-96) Factor II	%·h	7260/13.1 (5730-9830)	7190/12.8 (5800-10070)
AUC(0-96) Factor X	%·h	5890/16.5 (3770-7550)	5800/15.6 (3790-8340)

Source: PH-38718/Table 14.2/7

2.7.6.18.2.3.2 統計学的評価

フィネレノン又はプラセボの 1 日 1 回反復経口投与とワルファリンを併用単回経口投与したときの薬力学パラメータの幾何平均値の比（ワルファリン＋フィネレノン／ワルファリン＋プラセボ）の点推定値と両側 90%CI 及び両側 95%PI を表 2.7.6.18-7 に示す。

PT の AUC(0-96)にフィネレノン併用投与の影響はなく、幾何平均値の比（ワルファリン＋フィネレノン／ワルファリン＋プラセボ）の両側 90%CI は事前に規定した基準（0.95～1.05）の範囲内であった。血液凝固第Ⅶ因子活性の AUC(0-96)の幾何平均値の比の両側 90%CI は、上限値が基準（0.90～1.11）をわずかに上回った。このときの幾何 CV%は 14.2%で、被験者数の設定

根拠で事前に想定した 6%よりはるかに大きく、1 例の比が他の被験者に比べて大きかった（1.88）ことがばらつきの主因と考えられる。

血液凝固第Ⅱ因子及び第Ⅹ因子活性の AUC(0-96)の幾何平均値の比は 1.0 で、両側 90%CI 及び両側 95%PI は 1 を含むことから、いずれの薬力学パラメータにもフィネレノン併用投与の影響はないことが示唆された。

概して、フィネレノン併用投与によりワルファリンの薬力学に臨床的に意味のある影響は示されなかった。

表 2.7.6.18-7 薬力学パラメータの幾何平均値の比（ワルファリン＋フィネレノン／ワルファリン＋プラセボ）の点推定値と両側 90%CI 及び両側 95%PI（PDS、N＝24）

Parameter	Unit	Geom.CV (%)	LS-mean	90% Confidence interval	95% Prediction interval
AUC(0-96) PT	%·h	4.40	1.0136	[0.9905; 1.0372]	[0.8883; 1.1567]
AUC(0-96) Factor VII activity	%·h	14.2	1.0416	[0.9683; 1.1204]	[0.6818; 1.5912]
AUC(0-96) Factor II activity	%·h	3.21	1.0106	[0.9944; 1.0271]	[0.9178; 1.1129]
AUC(0-96) Factor X activity	%·h	5.08	1.0097	[0.9829; 1.0371]	[0.8670; 1.1758]

Source: PH-38718/Table 14.2/8 - 14.2/11

2.7.6.18.2.4 安全性の結果

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.18-8 に示す。

全体で 22／32 例（68.8%）に TEAE が認められ、このうち 10 例（31.3%）にワルファリンと関連のある TEAE が、11 例（34.4%）に治験実施計画書に規定された手順と関連のある TEAE が認められた（PH-38718/Table 14.3.1/1）。また、7 例（21.9%）に認められた TEAE がフィネレノンと関連ありと判断されたが、治験薬との関連性は盲検下で評価されており、このうち 4 例はプラセボ投与例であった（PH-38718/Table 14.3.1/6）。

死亡及び重篤な TEAE は認められなかった（PH-38718/Section 14.3.2）。7 例に投与中止に至った有害事象が認められた。このうちワルファリン投与（第－21 日）後に 3 例が凝固亢進を発現し、治験実施計画書に従って投与を中止した。ワルファリン投与（第－21 日）前には 1 例に肝酵素上昇が認められ、第 1 期及び第 2 期の治験薬投与を受けなかった。第 1 期に急性扁桃炎が発現した 1 例及び第 2 期の治験薬投与前に鼻咽頭炎が発現した 1 例は、以降の試験を中止した。また、1 例に第 2 期にフィネレノンと関連があるとされた血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められ、この時点から 3 日後に投与を中止した。投与中止に至った有害事象はすべて試験終了までに回復した（PH-38718/Table 14.3.2/3）。

TEAE の重症度は軽度（16／32 例、50.0%）から中等度（6／32 例、18.8%）であった。中等度の TEAE は、凝固亢進 3 例（ワルファリン投与後）、失神 1 例（フィネレノンとワルファリン併用投与後）、視野欠損 1 例（フィネレノン投与後）及び頭痛 1 例（プラセボとワルファリン併用投与後）であった。1 件（背部痛）を除くすべての TEAE は試験終了までに回復した。第 2 期

に 1 例で認められた軽度の背部痛は、治験薬と関連なし、治験実施計画書に規定された手順と関連ありと判断され、試験終了時では未回復であった（PH-38718/Table 14.3.1/2）。

フィネレノンと関連ありと判断された TEAE は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3 例（9.4%、1 例はプラセボとワルファリン併用投与後）、頭痛 3 例（9.4%、2 例はプラセボとワルファリン併用投与後）、肝酵素上昇 1 例（3.1%、プラセボとワルファリン併用投与後）、疲労 1 例（3.1%）及び視野欠損 1 例（3.1%）であった（PH-38718/Table 14.3.1/6）。

ワルファリンと関連ありと判断された TEAE は、頭痛 5 例（15.6%）、凝固亢進 3 例（9.4%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 例（6.3%）及び消化不良 1 例（3.1%）であった（PH-38718/Table 14.3.1/7）。凝固亢進は臨床検査値のみに基づいて有害事象と判断された。これらの凝固亢進は臨床的に意味のある有害事象ではなく、ワルファリン過敏性が示されたことから治験実施計画書に従い、以降の治験薬投与を中止した。

全体として、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、フィネレノン単独投与後又はプラセボとワルファリン併用投与後に比べ、フィネレノンとワルファリン併用投与後で増加しなかった（PH-38718/Table 14.3.1/6、14.3.1/7）。

安全性に関する臨床検査では、フィネレノンとワルファリン併用投与後に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。ワルファリン投与（第－21 日）後、3 例に凝固亢進が認められた。この 3 例は治験実施計画書に従い、投与を中止した。5 例に臨床検査値の上昇（血中クレアチンホスホキナーゼ増加又は肝酵素上昇）が認められ、軽度の有害事象として報告された。これらの有害事象はすべて試験終了までに回復したが、このうち 1 例は臨床検査値の上昇により投与を中止した（PH-38718/Table 14.3.1/2）。

バイタルサイン及び心電図パラメータに、異なる投与方法間で違いは認められなかった。

表 2.7.6.18-8 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary System Organ Class Preferred Term MedDRA version 18.0	Warfarin alone N=32 (100%)	Finerenone + Warfarin N=26 (100%)	Finerenone 20 mg N=26 (100%)	Placebo + Warfarin N=25 (100%)	Placebo N=25 (100%)	Total N=32 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such AE	9 (28.1%)	6 (23.1%)	4 (15.4%)	9 (36.0%)	5 (20.0%)	22 (68.8%)
Blood and lymphatic system disorders／血液およびリンパ系障害	3 (9.4%)	0	0	0	0	3 (9.4%)
Hypercoagulation／凝固亢進	3 (9.4%)	0	0	0	0	3 (9.4%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	2 (6.3%)
Abdominal distension／腹部膨満	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (3.1%)
Dyspepsia／消化不良	0	1 (3.8%)	0	1 (4.0%)	0	1 (3.1%)
Haematochezia／血便排泄	0	0	1 (3.8%)	0	0	1 (3.1%)
General disorders and administration site conditions／一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (7.7%)	3 (11.5%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	4 (12.5%)
Fatigue／疲労	0	0	2 (7.7%)	0	0	2 (6.3%)
Vessel puncture site swelling／血管穿刺部位腫脹	0	1 (3.8%)	0	0	0	1 (3.1%)
Vessel puncture site erythema／血管穿刺部位紅斑	0	1 (3.8%)	0	0	1 (4.0%)	1 (3.1%)
Medical device site erythema／医療機器使用部位紅斑	0	0	1 (3.8%)	1 (4.0%)	0	1 (3.1%)
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	0	0	0	0	2 (8.0%)	2 (6.3%)
Nasopharyngitis／鼻咽頭炎	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (3.1%)
Rhinitis／鼻炎	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (3.1%)

表 2.7.6.18-8 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

Primary System Organ Class Preferred Term MedDRA version 18.0	Warfarin alone N=32 (100%)	Finerenone + Warfarin N=26 (100%)	Finerenone 20 mg N=26 (100%)	Placebo + Warfarin N=25 (100%)	Placebo N=25 (100%)	Total N=32 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications／傷害、中毒および処置合併症	1 (3.1%)	1 (3.8%)	0	0	0	2 (6.3%)
Injury corneal／角膜損傷	1 (3.1%)	0	0	0	0	1 (3.1%)
Skin abrasion／皮膚擦過傷	0	1 (3.8%)	0	0	0	1 (3.1%)
Investigations／臨床検査	1 (3.1%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	2 (8.0%)	0	5 (15.6%)
Blood creatine phosphokinase increased／血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (4.0%)	0	3 (9.4%)
Hepatic enzyme increased／肝酵素上昇	1 (3.1%)	0	0	1 (4.0%)	0	2 (6.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders／筋骨格系および結合組織障害	1 (3.1%)	0	0	1 (4.0%)	0	2 (6.3%)
Back pain／背部痛	0	0	0	1 (4.0%)	0	1 (3.1%)
Pain in extremity／四肢痛	1 (3.1%)	0	0	0	0	1 (3.1%)
Nervous system disorders／神経系障害	5 (15.6%)	2 (7.7%)	2 (7.7%)	4 (16.0%)	1 (4.0%)	12 (37.5%)
Headache／頭痛	4 (12.5%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	4 (16.0%)	1 (4.0%)	10 (31.3%)
Sciatica／坐骨神経痛	1 (3.1%)	0	0	0	0	1 (3.1%)
Syncope／失神	0	1 (3.8%)	0	0	0	1 (3.1%)
Visual field defect／視野欠損	0	0	1 (3.8%)	0	0	1 (3.1%)

Source: PH-38718/Table 14.3.1/4

2.7.6.18.3 結論

- ワルファリン 25mg 投与後の PT 及び血液凝固第Ⅶ因子活性の AUC(0-96)は、フィネレノン併用投与による影響を受けなかった。血液凝固第Ⅱ因子及び第Ⅹ因子の AUC(0-96)でも同様の結果であった。

- ワルファリン 25mg とフィネレノン IR 錠 20mg を併用投与したとき、R－及び S－ワルファリンの AUC 及び C_{max} は影響を受けなかったことから、薬物動態学的相互作用はないことが示された。

- フィネレノン IR 錠 20mg の投与は、ワルファリンの薬物動態及び薬力学に影響を及ぼさなかったことから、*in vivo* における CYP2C9 の阻害薬ではないと結論できる。

- ワルファリン 25mg をフィネレノン IR 錠 20mg と併用投与したとき、ワルファリンはフィネレノンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

- フィネレノン IR 錠 20mg の 1 日 1 回反復経口投与とワルファリン 25mg の単回投与を併用したとき、忍容性は良好であった。フィネレノン及びワルファリンそれぞれの単独投与と併用投与を比べたとき、安全性プロファイルに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.19 【国外試験】健康被験者を対象としたゲムフィブロジル（CYP2C8 阻害薬）との薬物相互作用試験：試験 15112（報告書番号 PH-38930）

参照項目：5.3.3.4.5 PH-38930

2.7.6.19.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、ゲムフィブロジルがフィネレノンの薬物動態、安全性及び忍容性に及ぼす影響を検討する、単施設、非盲検、無作為化、非プラセボ対照、2 群 2 期クロスオーバー、薬物相互作用試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年 3 月 25 日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年 5 月 27 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的：ゲムフィブロジルがフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響を検討する。

副次目的：フィネレノンを単独で単回投与したとき、及びゲムフィブロジルと併用投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

試験方法：

本試験は、単施設、非盲検、無作為化、非プラセボ対照、2 群 2 期クロスオーバーデザインで実施した。被験者を以下に示す A、B の投与方法で構成される 2 通りの投与順序（A-B、B-A）のいずれかに無作為に割付けた。ゲムフィブロジルの前投与（1 日 2 回、4 日間）は、朝食及び夕食の 30 分前に実施した。フィネレノンとゲムフィブロジルの併用投与（第 1 日）は、前夜より 10 時間以上の絶食下で実施した。被験者には投与方法 A 及び B の両投与を実施し、フィネレノン投与の間に 7 日間以上の休薬期間を設けた。

- 投与方法 A：フィネレノン即放（IR）錠 10mg を絶食下で単回投与
- 投与方法 B：ゲムフィブロジル錠 600mg を絶食下で 1 日 2 回、4 日間反復投与（第－4 日～第－1 日）した後、翌日（第 1 日）にゲムフィブロジル 600mg を絶食下で経口投与し、その 1 時間後にフィネレノン IR 錠 10mg を絶食下で投与。その 9 時間 30 分後に 2 回目のゲムフィブロジル 600mg を絶食下で投与。

被験者はフィネレノン投与前日に入院した。投与方法 A では、翌朝（第 1 日）にフィネレノン投与を受け、2 日後（第 3 日）に医学的に問題がなければ退院した。投与方法 B では、第－5 日から第 3 日まで入院してゲムフィブロジルを 1 日 2 回、4 日間（第－4 日～第－1 日）反復投与し、翌日（第 1 日）にゲムフィブロジルとフィネレノンを併用投与した。投与 2 日後に医学的に問題がなければ退院した。フォローアップ検査は治験薬の最終投与後 7～14 日の間に実施した。

試験スケジュールは、PH-38930/Table 7-4 を参照。

薬物動態評価用試料中のフィネレノン及び代謝物〔BAY 1040818（M-1）、BAY 1088089（M-2）、BAY 1088090（M-3）〕の定量方法は、PH-38930/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

フィネレノン錠：IR 錠 10mg（投与方法 A 及び B）

用法・用量

投与方法 A：フィネレノン IR 錠 10mg 1 錠を絶食下で経口投与

投与方法 B：ゲムフィブロジル錠 600mg を 1 日 2 回、4 日間（第－4 日～第－1 日）反復投与後、ゲム

フィブロジル 600mg を投与し、その 1 時間後にフィネレノン IR 錠 10mg 1 錠を絶食下で経口投与

投与期間

単回投与

併用薬：

ゲムフィブロジル錠：600mg 錠（投与方法 B）

用法・用量

投与方法 B：ゲムフィブロジル錠 600mg 1 錠を 1 日 2 回、4 日間（第－4 日～第－1 日）反復経口投与。第 1 日にフィネレノン IR 錠 10mg 投与の 1 時間前にゲムフィブロジル錠 600mg 1 錠を絶食下で経口投与後（1 回目）、フィネレノン IR 錠 10mg 投与の 9 時間 30 分後に経口投与（2 回目）。

投与期間

5 日間

選択・除外基準：

18～45 歳で体格指数が 18.0～29.9kg/m^2 の白人健康男性

その他の選択基準及び除外基準は、PH-38930/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

フィネレノン

主要パラメータ：AUC、C_{max}

追加のパラメータ：AUC(0-t_{last})、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT、V_z/F、CL/F

その他のパラメータ：%AUC(t_{last}-∞)、points terminal

代謝物（M-1、M-2、M-3）

追加のパラメータ：AUC、AUC(0-t_{last})、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$

その他のパラメータ：%AUC(t_{last}-∞)、points terminal

安全性の評価項目：

バイタルサイン（血圧、脈拍数）、心電図、臨床検査値、有害事象

被験者数：

目標被験者数

16 例

設定根拠

過去の試験成績に基づいて、AUC 及び C_{max} の被験者内変動〔幾何変動係数（CV%）〕はそれぞれ 20%及び 30%であると想定した。被験者数が 16 例のとき、投与方法間の幾何平均比を r とすると、両側 90%信頼区間（CI）は[r/1.13, r×1.13]及び[r/1.20, r×1.20]と想定されるため、評価の精度は十分に担保されていると考える。このことから本試験の目的を達成できると判断した（被験者が脱落した場合は、補充により 12 例を確保する）。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：薬物動態に影響を及ぼす治験実施計画からの重大な逸脱がなく、投与方法 A 及び B の両方の妥当な薬物動態プロファイルを有するすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

フィネレノン及び代謝物（M-1、M-2 及び M-3）の薬物動態パラメータの対数変換値を用いて、投与順

序、投与順序内の被験者、投与期、投与方法を要因とする分散分析（ANOVA）により解析した。更に、薬物動態パラメータの幾何平均値の比（フィネレノン＋ゲムフィブロジル／フィネレノン）の点推定値〔最小二乗平均（LS-mean）〕、両側 90%CI 及び両側 95%予測区間（PI）を算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬の初回投与後から最終投与 3 日後までに発現、又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.18.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.19.2 成績

2.7.6.19.2.1 試験対象集団

2.7.6.19.2.1.1 被験者の内訳

16 例を 8 例ずつの 2 投与順序のいずれかに組入れた。投与順序 B-A に組入れた 2 例が治験薬投与前に発現した有害事象により試験を中止したため、スクリーニング適格例より 2 例を補充し、最終的に 16 例に 2 投与順序のいずれかの順序で治験薬を投与し、試験を完了した（PH-38930/Table 14.1/3、14.1/4、14.1/5、14.1/6）。

2.7.6.19.2.1.2 解析対象集団

治験薬投与を受けた全 16 例を SAF 及び PKS とした。無作為割付け後、治験薬投与前に試験を中止した 2 例は、解析対象集団に含めなかった（PH-38930/Table 14.1/2）。

2.7.6.19.2.1.3 人口統計学的特性

被験者（SAF 及び PKS）の人口統計学的特性を表 2.7.6.19-1 に示す。

表 2.7.6.19-1 人口統計学的特性（SAF 及び PKS）

Parameter			Treatment Sequence		Total
			A – B N=8	B – A N=8	N=16
Sex	Male	n	8	8	16
Race	White	n	8	8	16
Age (years)		Arithmetic mean	36.6	32.5	34.6
		Range	30 - 44	23 - 45	23 - 45
Weight (kg)		Arithmetic mean	79.9	79.5	79.7
		SD	15.4	14.1	14.3
Height (cm)		Arithmetic mean	178	177	178
		SD	11.2	6.6	8.9
BMI (kg/m^2)		Arithmetic mean	25.1	25.3	25.2
		SD	3.05	3.46	3.15

A = Finerenone 10 mg; B = Finerenone 10 mg + Gemfibrozil
Source: PH-38930/Table 14.1/8

2.7.6.19.2.2 薬物動態の結果

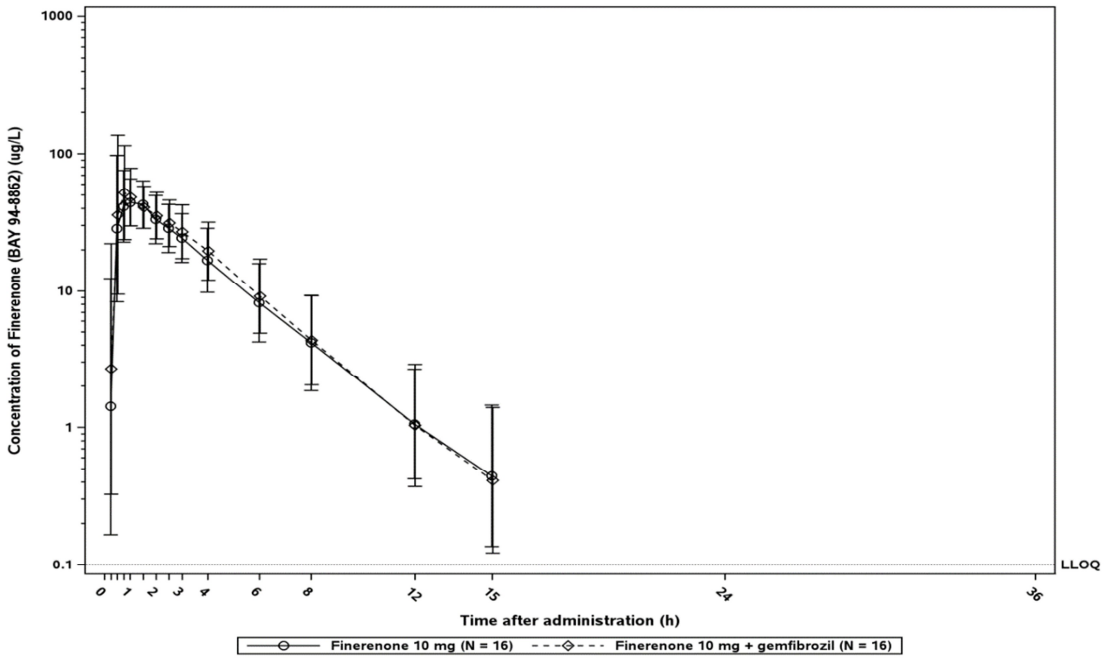
2.7.6.19.2.2.1 フィネレノンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

フィネレノン IR 錠 10mg（以下、「IR 錠 10mg」省略）を単独投与したとき、及びゲムフィブロジル錠 600mg（以下、「錠 600mg」省略）を 1 日 2 回 4 日間反復投与後にフィネレノンとゲムフィブロジルを併用投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ図 2.7.6.19-1 及び表 2.7.6.19-2 に示す。

フィネレノンを単独投与したとき、フィネレノンは速やかに吸収され、血漿中フィネレノンの t_{max}（中央値）は 0.750 時間であった。血漿中フィネレノンはいずれの投与方法でもほぼ単相性の消失を示した。フィネレノン単独投与及びゲムフィブロジルとの併用投与で、フィネレノンの血漿中濃度－時間曲線が重なっていたことから、ゲムフィブロジルの併用投与はフィネレノンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。

血漿中フィネレノンの AUC 及び C_{max} は、フィネレノン単独投与及びゲムフィブロジルとの併用投与で同様で、AUC（幾何平均値）はそれぞれ 177 及び 195 μg·h/L、C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 63.3 及び 73.2 μg/L であった。AUC の被験者間変動（幾何 CV%）は中等度であり、フィネレノン単独投与及びゲムフィブロジルとの併用投与でそれぞれ 46.5%及び 43.8%であった。C_{max} の被験者間変動（幾何 CV%）はそれぞれ 30.6%及び 38.0%であった。

血漿中フィネレノンの $t_{1/2}$（幾何平均値）は、フィネレノン単独投与で 2.54 時間、ゲムフィブロジルとの併用投与で 2.39 時間（両投与方法での範囲：1.55～8.33）であった。また、t_{max}（中央値）は、いずれの投与方法でも 0.750 時間（範囲：0.500～2.50 時間）であり、$t_{1/2}$ 及び t_{max} はいずれもゲムフィブロジルの併用投与の影響を受けなかった。



LLOQ (lower limit of quantitation) = 0.1 µg/L
Source: PH-38930/Figure 14.4/1

図 2.7.6.19-1 フィネレノン IR 錠 10mg を単独投与したとき、及びゲムフィブロジル錠 600mg と併用投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

表 2.7.6.19-2 フィネレノン IR 錠 10mg を単独投与したとき、及びゲムフィブロジル錠 600mg と併用投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	N	Finerenone	N	Finerenone + Gemfibrozil
AUC	μg·h/L	16	177/46.5 (108-523)	16	195/43.8 (88.6-437)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	16	176/46.6 (106-521)	16	194/43.6 (88.3-431)
C_{max}	μg/L	16	63.3/30.6 (34.3-104)	16	73.2/38.0 (38.4-117)
t_{max}[a]	h	16	0.750 (0.500-1.50)	16	0.750 (0.500-2.50)
$t_{1/2}$	h	16	2.54/46.2 (1.59-8.33)	16	2.39/33.9 (1.55-4.37)
CL/F	L/h	16	56.5/46.5 (19.1-92.8)	16	51.3/43.8 (22.9-113)
MRT	h	16	3.49/28.9 (2.46-6.90)	16	3.35/24.4 (2.56-5.28)
V_Z/F	L	16	207/45.5 (117-713)	16	177/23.9 (108-295)

a: Data are presented as median (range).
Source: PH-38930/Table 14.4/14

2.7.6.19.2.2.2 代謝物（M-1、M-2 及び M-3）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

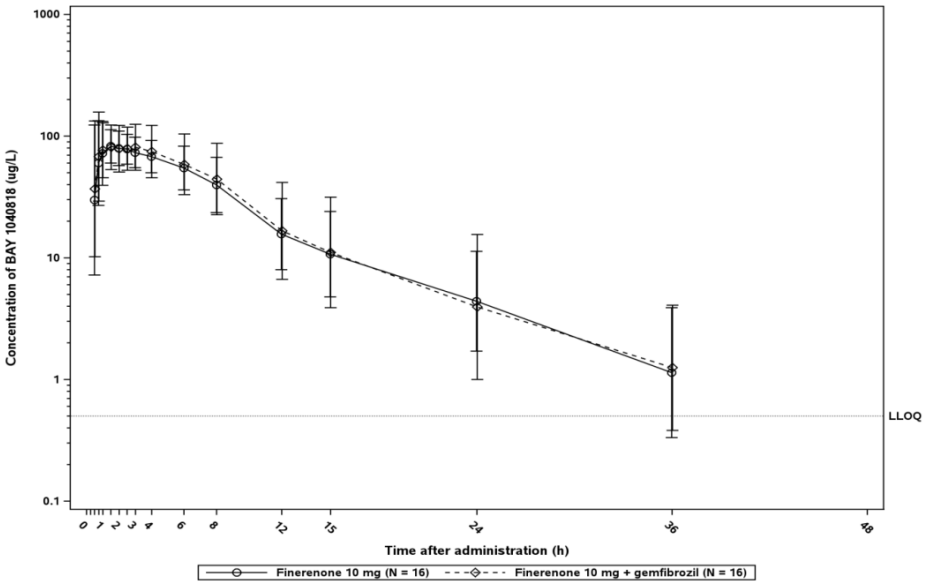
フィネレノンを単独投与したとき、及びゲムフィブロジルを 1 日 2 回 4 日間反復投与後にフィネレノンとゲムフィブロジルを併用投与したときの血漿中 M-1、M-2 及び M-3 の濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.19-2、図 2.7.6.19-3 及び図 2.7.6.19-4 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.19-3 に示す。

フィネレノンを単独投与したとき、及びゲムフィブロジルと併用投与したときの t_{max}（中央値）は、M-1 でそれぞれ 1.00 及び 1.25 時間、M-2 ではいずれの投与でも 4.00 時間、M-3 ではいずれの投与でも 6.00 時間であった。フィネレノン 10mg の単独投与及びゲムフィブロジルとの併用投与で、M-1、M-2 及び M-3 の血漿中濃度推移に明らかな違いは認められなかった。

代謝物の血漿中濃度の AUC 及び C_{max} は、フィネレノン単独投与及びゲムフィブロジルとの併用投与で同様であった。AUC（幾何平均値）は、M-1 でそれぞれ 789 及び 833μg·h/L、M-2 でそれぞれ 540 及び 575μg·h/L、M-3 でそれぞれ 264 及び 253μg·h/L であった。また、被験者間変動はいずれの代謝物でも中等度で、フィネレノン単独投与及びゲムフィブロジルとの併用投与の幾何 CV%は、M-1 でそれぞれ 45.4%及び 64.3%、M-2 でそれぞれ 30.6%及び 31.8%、M-3 でそれぞれ 61.8%及び 49.5%であった。

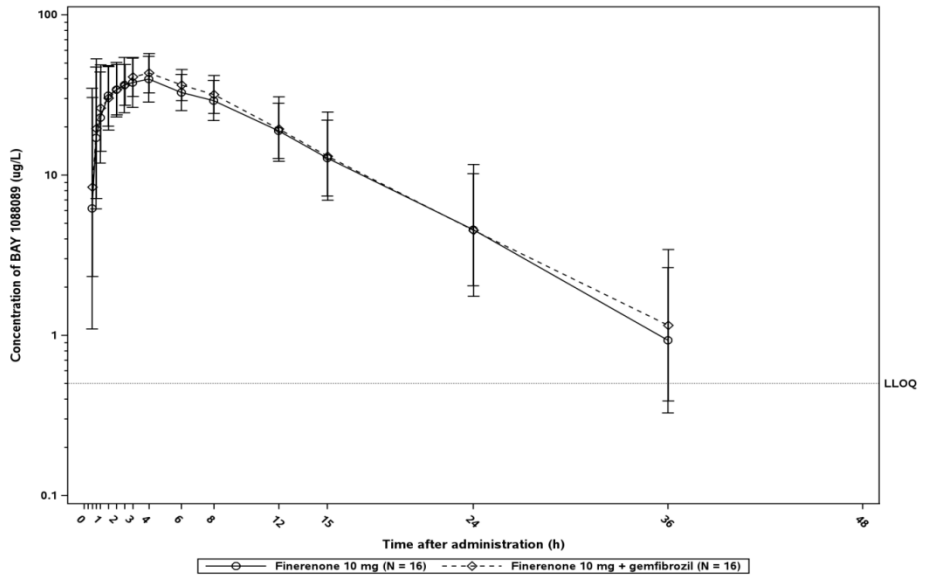
フィネレノンを単独投与、及びゲムフィブロジルと併用投与したときの C_{max}（幾何平均値）は、M-1 でそれぞれ 95.3 及び 103μg/L（幾何 CV%：26.4%及び 34.5%）、M-2 でそれぞれ 42.9 及び 46.5μg/L（幾何 CV%：32.3%及び 30.7%）、M-3 でそれぞれ 18.5 及び 18.1μg/L（幾何 CV%：81.2%及び 75.7%）であった。

M-1、M-2 及び M-3 の $t_{1/2}$ 及び t_{max} に、ゲムフィブロジル併用投与による影響は認められなかった。



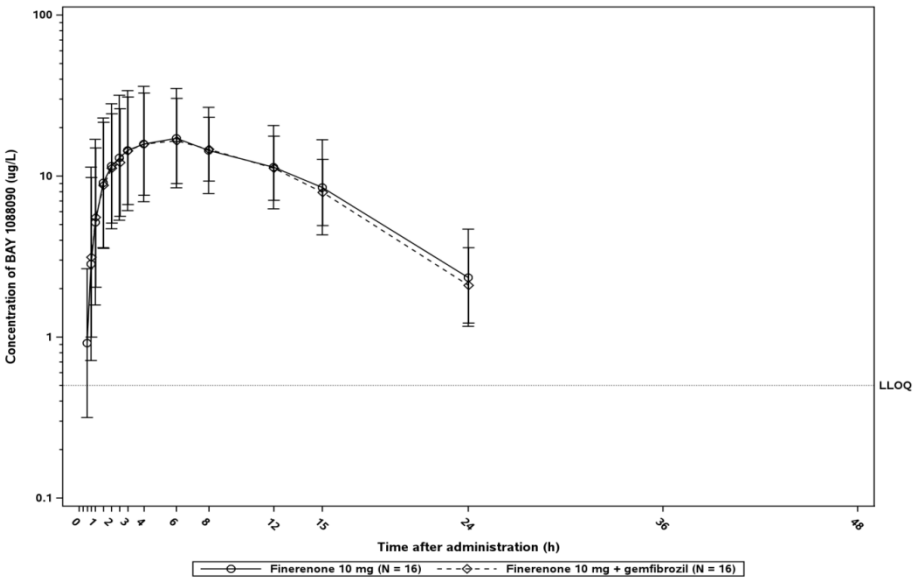
BAY 1040818: M-1
LLOQ = 0.5 µg/L
Source: PH-38930/Figure 14.4/2

図 2.7.6.19-2 フィネレノン IR 錠 10mg を単独投与したとき、及びゲムフィブロジル錠 600mg と併用投与したときの血漿中 M-1 濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）



BAY 1088089: M-2
LLOQ = 0.5 µg/L
Source: PH-38930/Figure 14.4/3

図 2.7.6.19-3 フィネレノン IR 錠 10mg を単独投与したとき、及びゲムフィブロジル錠 600mg と併用投与したときの血漿中 M-2 濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）



BAY 1088090: M-3
LLOQ = 0.5 µg/L
Source: PH-38930/Figure 14.4/4

図 2.7.6.19-4 フィネレノン IR 錠 10mg を単独投与したとき、及びゲムフィブロジル錠 600mg と併用投与したときの血漿中 M-3 濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

表 2.7.6.19-3 フィネレノン IR 錠 10mg を単独投与したとき、及びゲムフィブロジル錠 600mg と併用投与したときの血漿中 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	N	Finerenone	N	Finerenone + Gemfibrozil
BAY 1040818 (M-1)					
AUC	µg·h/L	16	789/45.4 (409-1880)	16	833/64.3 (247-1710)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	16	770/45.2 (373-1760)	16	818/64.0 (243-1670)
C_{max}	µg/L	16	95.3/26.4 (61.3-166)	16	103/34.5 (46.9-163)
t_{max}[a]	h	16	1.00 (0.500-6.00)	16	1.25 (0.750-8.00)
$t_{1/2}$	h	16	7.58/37.4 (3.68-12.9)	16	6.56/51.6 (2.31-13.3)
BAY 1088089 (M-2)					
AUC	µg·h/L	16	540/30.6 (355-972)	16	575/31.8 (357-978)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	16	528/30.1 (349-961)	16	566/31.5 (352-961)
C_{max}	µg/L	16	42.9/32.3 (22.0-61.8)	16	46.5/30.7 (27.8-86.8)
t_{max}[a]	h	16	4.00 (1.50-8.02)	16	4.00 (0.750-8.00)
$t_{½}$	h	16	5.88/31.3 (3.44-10.7)	16	6.05/31.7 (3.32-9.73)
BAY 1088090 (M-3)					
AUC	µg·h/L	16	264/61.8 (107-609)	16	253/49.5 (118-666)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	16	252/64.4 (97.5-579)	16	242/51.7 (110-658)
C_{max}	µg/L	16	18.5/81.2 (4.99-54.3)	16	18.1/75.7 (6.23-82.7)
t_{max}[a]	h	16	6.00 (2.00-15.0)	16	6.00 (1.50-8.00)
$t_{1/2}$	h	16	5.24/32.0 (2.93-9.49)	16	4.93/31.7 (2.95-8.11)

a: Data are presented as median (range).

Source: PH-38930/Table 14.4/15 - 14.4/17

2.7.6.19.2.2.3 統計学的評価

フィネレノンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（フィネレノン＋ゲムフィブロジル／フィネレノン）の点推定値（LS-mean）、両側 90%CI 及び両側 95%PI を表 2.7.6.19-4 に示す。

ANOVA の結果から、ゲムフィブロジルとの併用投与は血漿中フィネレノン濃度を上昇させることが示唆された（AUC：約 10%増加、C_{max}：約 16%上昇）。しかし、AUC の幾何平均値の比の両側 90%CI は、80%～125%の範囲内にあったことから、ゲムフィブロジルとの併用投与がフィネレノンの曝露量に及ぼす影響は排除できると考えられた。C_{max} の幾何平均値の比の両側 90%CI の上限値は 125%を上回っていたが、下限値は 100%を下回っていた。要因として、ゲムフィブロジルとの併用投与によりフィネレノンの C_{max} がわずかに上昇したか、あるいは C_{max} 特有の大きなばらつきのいずれかが考えられる。

血漿中 M-1 及び M-2 濃度の AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比（フィネレノン＋ゲムフィブロジル／フィネレノン）の点推定値（LS-mean）から、ゲムフィブロジルとの併用投与は血漿中 M-1 及び M-2 濃度をわずかに上昇させることが示唆された（AUC：約 6%増加、C_{max}：8～9%上昇）。M-3 では、ゲムフィブロジルとの併用投与は、血漿中 M-3 濃度をわずかに低下させることが示唆された（AUC：約 4%減少、C_{max}：約 2%低下）。しかし、代謝物の AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比（フィネレノン＋ゲムフィブロジル／フィネレノン）の両側 90%CI は、すべて 80%～125%の範囲内にあったことから、ゲムフィブロジルとの併用投与は、血漿中 M-1、M-2 及び M-3 濃度の AUC 及び C_{max} に影響を及ぼさないことが示唆された。

表 2.7.6.19-4 フィネレノン薬物動態パラメータの幾何平均値の比（フィネレノン＋ゲムフィブロジル／フィネレノン）の点推定値（LS-mean）、両側 90%CI 及び両側 95% PI（PKS）

Parameter	N	Geom. CV (%)	Estimated Ratio (%)	90% Confidence Interval (%)	95% Prediction Interval (%)
Finerenone					
AUC	16	17.9	110.05	[98.55 ; 122.89]	[63.23 ; 191.53]
C_{max}	16	31.4	115.67	[95.59 ; 139.98]	[44.39 ; 301.40]
M-1					
AUC	16	18.9	105.56	[93.93 ; 118.61]	[58.77 ; 189.59]
C_{max}	16	21.3	108.47	[95.16 ; 123.65]	[56.21 ; 209.32]
M-2					
AUC	16	12.3	106.42	[98.60 ; 114.86]	[72.54 ; 156.11]
C_{max}	16	12.1	108.63	[100.76 ; 117.11]	[74.46 ; 158.48]
M-3					
AUC	16	10.8	95.54	[89.33 ; 102.17]	[68.19 ; 133.85]
C_{max}	16	16.8	97.74	[88.08 ; 108.46]	[57.96 ; 164.82]

Source: PH-38930/Table 14.4/18 - 14.4/25

2.7.6.19.2.3 安全性の結果

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.19-5 に示す。

全体として、8／16 例（50.0%）に TEAE が認められた。フィネレノン又は治験実施計画書に規定された手技に関連する TEAE はいずれも認められなかった。4 例（25.0%）に認められた疲労は、ゲムフィブロジルと関連ありと判断された。この他にゲムフィブロジルと関連のある TEAE は認められなかった（PH-38930/Table 14.3.1/1、14.3.1/6、14.3.1/7）。

死亡及び重篤な TEAE は認められなかった。また、投与中止に至った TEAE は認められなかった（PH-38930/Section 14.3.2）。

すべての TEAE は軽度であり、試験終了までに回復した（PH-38930/Table 14.3.1/2）。非治験薬投与下で発現した有害事象の一部の転帰は不明であった。無作為割付け後、治験薬初回投与前に認められた有害事象により、2 例が試験を中止した。試験中止に至った有害事象は、1 例では血中ビリルビン増加及び白血球数増加、もう 1 例では運動による血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。いずれの被験者も治験薬の投与を受けることなく試験を中止し、これらの有害事象のフォローアップは実施しなかった。

表 2.7.6.19-5 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 18.0)	Finerenone 10 mg N=16 (100%)	Finerenone 10 mg + Gemfibrozil N=16 (100%)	Gemfibrozil N=16 (100%)	Total N=16 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such AE	1 (6.3%)	1 (6.3%)	7 (43.8%)	8 (50.0%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)
Abdominal pain upper／上腹部痛	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)
General disorders and administration site conditions／一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	5 (31.3%)	5 (31.3%)
Fatigue／疲労	0	0	5 (31.3%)	5 (31.3%)
Nervous system disorders／神経系障害	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)
Headache／頭痛	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	2 (12.5%)
Epistaxis／鼻出血	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	1 (6.3%)	0	0	1 (6.3%)

Source: PH-38930/Table 14.3.1/4

安全性に関する臨床検査では、ゲムフィブロジルとフィネレノン併用投与後に医学的に重大な変化は認められなかった。最終投与 10 日後のフォローアップ検査で 2 例に認められた血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4.2×ULN 及び 40.9×ULN）は軽度の有害事象として報告された。これらの非治験薬投与下で発現した有害事象は、運動と関連ありと判断された。1 例の血中クレアチンホスホキナーゼ値は、経過観察期間内に基準値まで低下した。もう 1 例はフォローアップ検査後、実施医療機関に来院しなかったため測定できず、本事象の転帰は不明であった（PH-38930/Table 14.3.1/2）。

バイタルサイン及び心電図パラメータに投与方法間の違いは認められなかった。

2.7.6.19.3 結論

- フィネレノン IR 錠 10mg をゲムフィブロジル錠 600mg と併用投与したときのフィネレノン及び代謝物（M-1、M-2 及び M-3）の AUC 及び C_{max} に、フィネレノンを単独投与した場合と比較して大きな違いはみられなかったことから、ゲムフィブロジルはフィネレノンに対して薬物動態学的な薬物相互作用を引き起こさないことが示唆された。
- 得られた安全性成績より、ゲムフィブロジル錠 600mg の 1 日 2 回反復投与後にフィネレノン IR 錠 10mg を単回で併用投与したときの忍容性は良好であることが確認された。フィネレノン単独投与及びゲムフィブロジルとの併用投与で、安全性プロファイルに臨床的に意味のある違いは認められなかった。

2.7.6.20 【国外試験】健康被験者を対象としたジゴキシンとの薬物相互作用試験：試験14505（報告書番号 PH-39189）

参照項目：5.3.3.4.6 PH-39189

2.7.6.20.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、フィネレノンをジゴキシンと併用投与したときの薬物動態学的相互作用、並びに併用投与の安全性及び忍容性を検討する単施設、非盲検、無作為化、非プラセボ対照、第1期固定投与を伴う2群2期クロスオーバー、薬物相互作用試験

実施医療機関：1ヵ国1施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年6月11日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年9月8日

開発のフェーズ：第Ⅰ相

目的：

主要目的

- フィネレノンをジゴキシンと併用反復投与したときの、ジゴキシンの定常状態における薬物動態に対する影響を検討する。

副次目的

- フィネレノンをジゴキシンと併用投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
- ジゴキシンの反復投与がフィネレノン単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を検討する。

試験方法：

本試験は、単施設、非盲検、無作為化、第1期（固定）及び2群2期クロスオーバーの3期からなる薬物相互作用試験である。第1期（フィネレノン単回投与）、第2期（ジゴキシン反復投与）、第3期（フィネレノンとジゴキシンの併用投与）及びフォローアップ期で構成される。

被験者を以下に示すA～Cの3投与方法のうち、投与方法Aを固定順序とした2通りの投与順序（A-B-C又はA-C-B）のいずれかに無作為に割付けた。

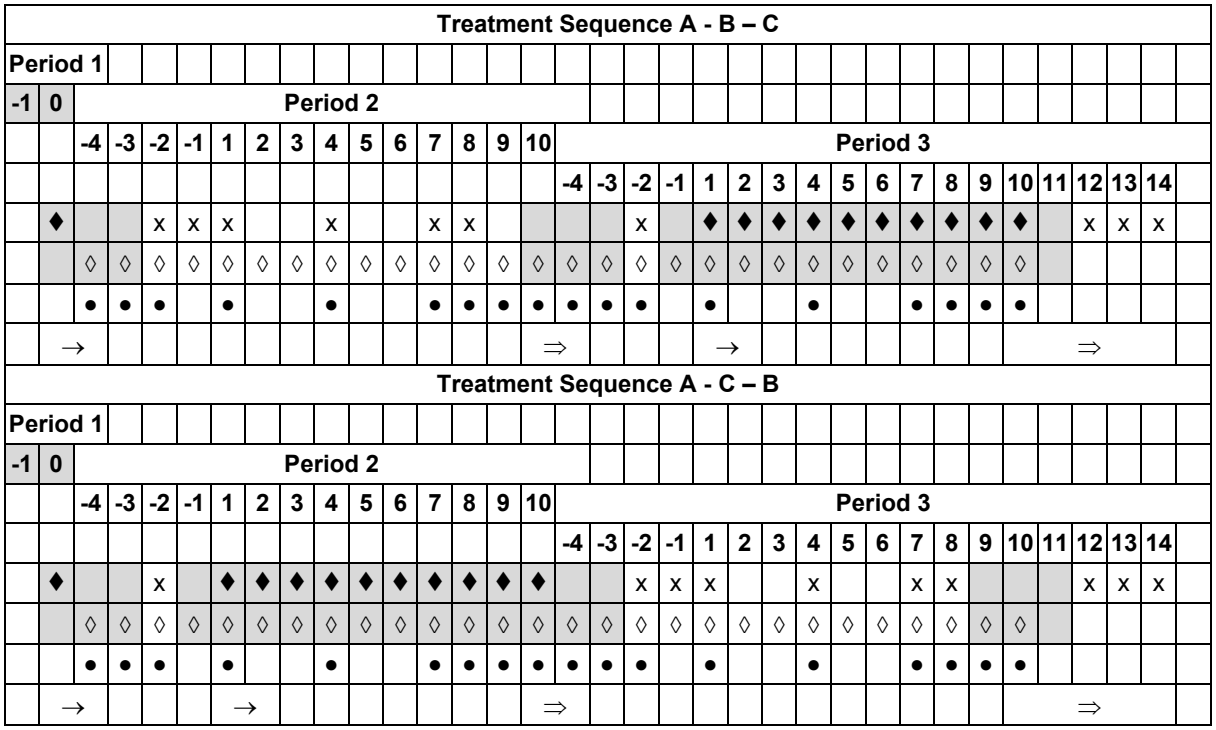
- 投与方法A：フィネレノン20mg単回経口投与
- 投与方法B：ジゴキシン0.375mg（1日1回）14日間の反復経口投与（第－4日～第10日）
- 投与方法C：ジゴキシン0.375mg（1日1回）14日間の反復経口投与（第－4日～第10日）とフィネレノン20mg（1日1回）10日間の反復経口投与（第1日～第10日）

投与スケジュールを次表に示す。

投与方法Aでは、被験者はフィネレノン投与前日（第－1日）に入院し、第1日にフィネレノン20mgを投与した。投与方法Bでは、前投与期から第－3日まで入院し、第－4日から第10日までジゴキシンを投与した。投与方法Cでは、投与期開始前日から第－3日まで及びフィネレノン投与前日（第－1日）から第10日まで入院し、第－4日から第10日までジゴキシンを投与し、第1日から第10日までフィネレノンを併用投与した。被験者は第3期のジゴキシン最終投与翌日（第11日）に退院した。

各投与期のフィネレノン投与の間には、5日間（投与方法C）又は19日間（投与方法B）の休薬期間を設けた。ジゴキシン投与の場合は、血漿中濃度の定常状態を維持するため、休薬期間は設けなかった。

血漿中濃度測定日〔フィネレノン（第1期：第1日、第2期及び第3期：第1日）及びジゴキシン（第2期及び第3期：第10日）〕には、前夜より10時間以上の絶食後、標準朝食摂食開始から30分後に治験薬を経口投与した。フォローアップ検査は、治験薬の最終投与後7日以内に実施した。



Shaded: In-house periods x: out-patient visits

♦: Finerenone administration (20 mg)

◊: Digoxin administration (0.375 mg)

→: Finerenone plasma profile

⇒ Digoxin plasma profile + 24h urine collection

●: Digoxin plasma trough concentrations

試験スケジュールは PH-39189/Table 7-4 を参照。

薬物動態評価用試料中のジゴキシン及びフィネレノンの定量方法は PH-39189/Section 9.4.1.1～9.4.1.3 を参照。

被験薬：

フィネレノン：即放（IR）錠 20mg（投与方法 A 及び C）

用法・用量

投与方法 A：フィネレノン IR 錠 20mg 1 錠を単回経口投与

投与方法 C：フィネレノン IR 錠 20mg 1 錠を 1 日 1 回 10 日間（第 1 日～第 10 日）反復経口投与

投与期間

投与方法 A：単回投与

投与方法 C：10 日間

併用薬：

ジゴキシン：ジゴキシン錠 0.125mg（投与方法 B 及び C）

用法・用量

投与方法 B：ジゴキシン錠 0.125mg 3 錠（0.375mg、1 日 1 回）を 14 日間反復経口投与

投与方法 C：ジゴキシン錠 0.125mg 3 錠（0.375mg、1 日 1 回）を 4 日間反復経口投与、その後フィネレノン IR 錠 20mg 1 錠（1 日 1 回）と 10 日間併用反復経口投与

投与期間

14 日間

選択・除外基準：

年齢が 18～45 歳で体格指数が 18.0～29.9kg/m^2 の白人健康男性。

その他の選択基準及び除外基準は、PH-39189/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

主要パラメータ

ジゴキシン：$AUC_{\tau,ss}$（第 10 日：投与方法 C 及び B）、$C_{trough,ss}$（第 8 日、第 9 日、第 10 日：投与方法 C 及び B）

副次パラメータ

ジゴキシン：$C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$、PTF、CL_R、$A_{E,ur}(0\text{-}24)_{ss}$、$\%A_{E,ur}(0\text{-}24)_{ss}$（投与方法 C 及び B）、$t_{1/2}$（最終投与後のみ）

フィネレノン：AUC、C_{max}、$AUC(0\text{-}t_{last})$、t_{max}、$t_{1/2}$（投与方法 A 及び C）

その他のパラメータ

フィネレノン：$\%AUC(t_{last}\text{-}\infty)$

ジゴキシン及びフィネレノン：points terminal

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン

被験者数：

目標被験者数

26 例

設定根拠

ジゴキシン単独投与時の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ に対するジゴキシンとフィネレノンの併用投与時のこれらパラメータの幾何平均値の比が 0.95～1.05 の範囲にあり、更に被験者内変動が 20%未満であると仮定したとき、被験者数が 20 例の場合、検出力 80%で薬物相互作用の可能性を棄却できる。被験者の脱落を考慮に入れて、目標被験者数を 26 例とした。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：比較可能な投与期（投与方法 A 及び C、又は投与方法 B 及び C）で治験薬の投与を 2 回以上受け、妥当な薬物濃度推移を有するすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

血漿中ジゴキシン薬物動態パラメータ（$AUC_{\tau,ss}$、$C_{trough,ss}$）の対数変換値を用い、投与方法、投与期、投与順序及び投与順序内の被験者を要因とする分散分析（ANOVA）により解析した。更に、薬物動態パラメータの幾何平均値の比（ジゴキシン＋フィネレノン／ジゴキシン）の点推定値（LS-mean）と両側 90%信頼区間（CI）を算出した。薬物動態パラメータの幾何平均値の比の両側 90%CI が、0.80～1.25 の範囲内の場合、薬物相互作用はないと判断した。両側 95%予測区間（PI）も探索的に算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬の初回投与後から最終投与 8 日後までに発現、又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.18.1 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等

度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.20.2 成績

2.7.6.20.2.1 試験対象集団

2.7.6.20.2.1.1 被験者の内訳

26 例を 2 通りの投与順序（A-B-C 又は A-C-B）のうちのいずれかに無作為に割付けた。2 例は治験薬投与を受けることなく試験を中止し、24 例が治験実施計画書に従ってフィネレノン及びジゴキシンの投与を受け、うち 22 例が試験を完了した（PH-39189/Table 14.1/1～14.1/3）。

2.7.6.20.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受け、薬物動態の妥当性に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱なく治験薬投与を完了した 24 例を SAF 及び PKS とした（PH-39189/Table 14.1/2）。

2.7.6.20.2.1.3 人口統計学的特性

被験者（SAF 及び PKS）の人口統計学的特性を表 2.7.6.20-1 に示す。

表 2.7.6.20-1 人口統計学的特性（SAF 及び PKS）

Parameter			Treatment Sequence		
			A – B – C N=12	A – C – B N=12	Total N=24
Sex	Male	n	12 (100%)	12 (100%)	24 (100%)
Race	White	n	12 (100%)	12 (100%)	24 (100%)
Age (years)		Arithmetic mean	31.0	30.8	30.9
		SD	7.9	5.7	6.7
		Range	20 – 43	21 – 42	20 – 43
Weight (kg)		Arithmetic mean	74.8	79.1	76.9
		SD	11.3	8.8	10.1
		Range	58.0 – 95.7	59.9 – 89.0	58.0 – 95.7
Height (cm)		Arithmetic mean	174	177	176
		SD	6.6	6.9	6.9
		Range	163 – 185	167 – 191	163 – 191
BMI (kg/m^2)		Arithmetic mean	24.7	25.2	25.0
		SD	3.2	2.8	2.9
		Range	19.6 – 29.6	18.7 – 29.6	18.7 – 29.6

A = finerenone 20mg; B = digoxin 0.375mg; C = digoxin 0.375mg + finerenone 20mg
Source: PH-39189/Table 14.1/8

2.7.6.20.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.20.2.2.1 ジゴキシンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

ジゴキシン 0.375mg（以下、「0.375mg」省略）単独による反復投与（1 日 1 回、14 日間）時、及びフィネレノン IR 錠 20mg（以下、「IR 錠 20mg」省略）との併用反復投与（1 日 1 回、10 日間）時の血漿中ジゴキシンのトラフ濃度、並びにフィネレノン最終投与（第 10 日）48 時間後（第 12 日）、72 時間後（第 13 日）及び 96 時間後（第 14 日）の血漿中ジゴキシン濃度を図 2.7.6.20-1 に、ジゴキシン反復投与時（単独投与及びフィネレノンとの併用投与）の血漿中ジ

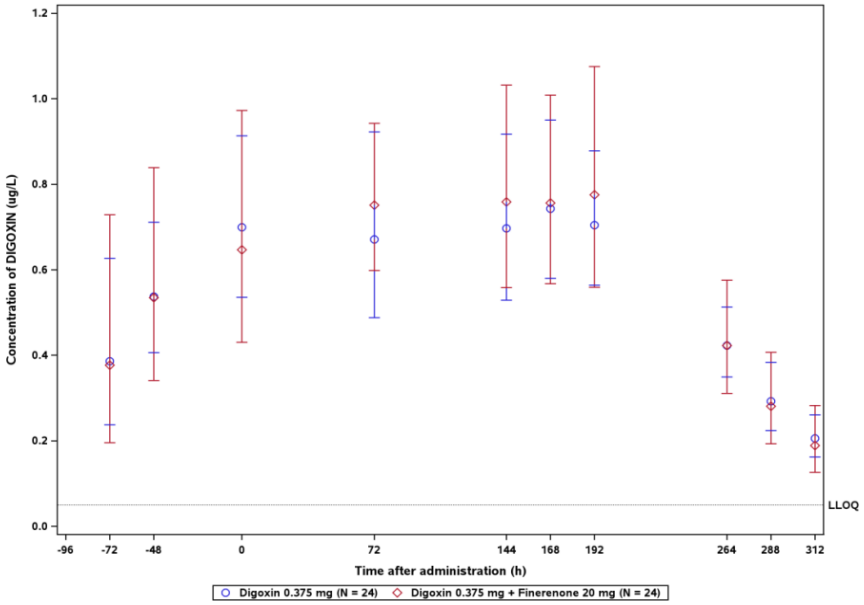
ゴキシン濃度推移を図 2.7.6.20-2 に示す。また、ジゴキシン単独反復投与時、及びフィネレノンとの併用反復投与時の血漿中ジゴキシンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.20-2 に示す。

ジゴキシン単独投与時とフィネレノンとの併用投与時の血漿中ジゴキシンのトラフ濃度に明らかな違いは認められなかった。更に、トラフ濃度からジゴキシンの反復投与開始 4～7 日で定常状態に到達することが示された。

ジゴキシンの t_{max}（中央値）は、ジゴキシン単独投与時とフィネレノンとの併用投与時でいずれも 1.00 時間（範囲：0.500～3.00 時間）であり、フィネレノンとの併用投与による影響は認められなかった。血漿中ジゴキシン濃度は、全被験者で次のジゴキシン投与時まで定量下限値（LLOQ）を上回っており、投与間隔中は継続してジゴキシンに曝露されることが示された。ジゴキシンの血漿中濃度－時間曲線は、ジゴキシン単独投与時とフィネレノンとの併用投与時で重なっていた。

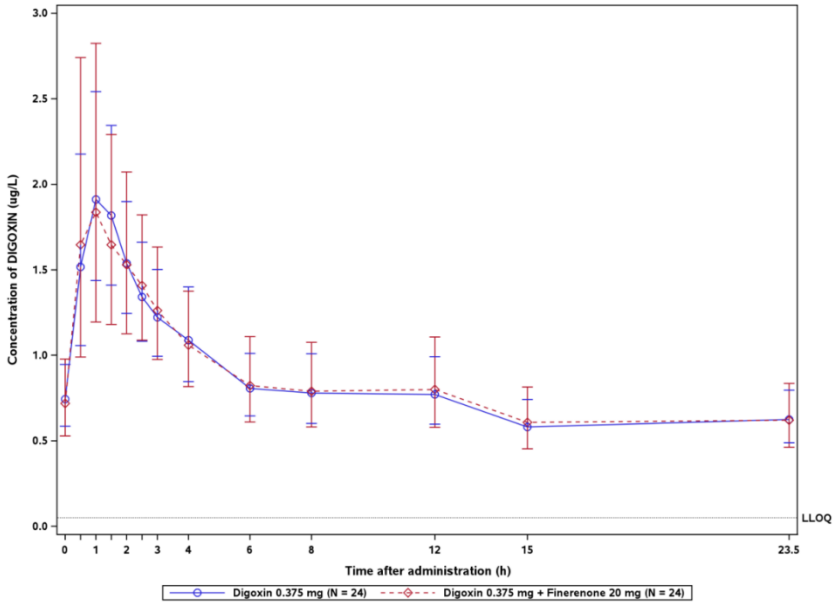
定常状態における血漿中ジゴキシンの曝露量は、ジゴキシン単独投与時とフィネレノンとの併用投与時で同程度で、$AUC_{\tau,md}$（幾何平均値）はそれぞれ 19.8μg·h/L〔幾何変動係数（CV%）：22.5%〕及び 20.2μg·h/L（幾何 CV%：28.3%）、$C_{max,md}$（幾何平均値）はそれぞれ 2.04μg/L（幾何 CV%：29.2%）及び 2.15μg/L（幾何 CV%：34.6%）であった。血漿中ジゴキシンの $AUC_{\tau,md}$ 及び C_{trough} の個別値及び幾何平均値から、フィネレノンとの併用投与時のジゴキシンの薬物動態に対する明らかな影響はみられなかった。

$t_{1/2}$（幾何平均値）は、ジゴキシン単独投与時で 45.6 時間、フィネレノンとの併用投与時で 41.6 時間（両投与方法の個別値の範囲：28.0～63.8 時間）であり、フィネレノン併用投与による影響は認められなかった。



LLOQ (lower limit of quantitation) = 0.05 μg/L
Source: PH-39189/Figure 14.4/3

図 2.7.6.20-1 ジゴキシン 0.375mg 単独反復投与（1 日 1 回、14 日間）時、及びフィネレノン 20mg との併用反復投与（1 日 1 回、10 日間）時の血漿中ジゴキシンのトラフ濃度、並びに最終投与（第 10 日）48 時間後（第 12 日）、72 時間後（第 13 日）及び 96 時間後（第 14 日）の血漿中ジゴキシン濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）



LLOQ =0.05 µg/L
Source: PH-39189/Figure 14.4/2

図 2.7.6.20-2 ジゴキシン 0.375mg 単独反復投与（1 日 1 回、14 日間）時、及びフィネレノン 20mg との併用反復投与（1 日 1 回、10 日間）時の血漿中ジゴキシン濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

表 2.7.6.20-2 ジゴキシン 0.375mg 単独反復投与（1 日 1 回、14 日間）時、及びフィネレノン 20mg との併用反復投与（1 日 1 回、10 日間）時の血漿中ジゴキシンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Digoxin			Digoxin + Finerenone		
		N			N		
$AUC_{\tau,md}$[c]	µg·h/L	24	19.8 / 22.5	(13.7-31.5)	24	20.2 / 28.3	(11.6-34.5)
C_{trough} Day 8[d]	µg/L	24	0.743 / 25.0	(0.517-1.14)	24	0.756 / 29.4	(0.409-1.45)
C_{trough} Day 9[d]	µg/L	24	0.704 / 22.4	(0.454-1.08)	24	0.775 / 33.6	(0.428-1.62)
C_{trough} Day 10[d]	µg/L	24	0.744 / 24.4	(0.432-1.31)	24	0.719 / 31.5	(0.331-1.23)
$C_{max,md}$	µg/L	24	2.04 / 29.2	(1.12-3.58)	24	2.15 / 34.6	(1.06-3.91)
t_{max}[a]	h	24	1.00	(0.500-2.00)	24	1.00	(0.500-3.00)
%PTF	%	24	176 / 29.2	(86.3-293)	24	184 / 32.6	(112-306)
$t_{1/2}$[b]	h	12	45.6 / 19.6	(34.0-63.8)	12	41.6 / 20.1	(28.0-59.2)

a: median (range)
b: Terminal half-life was assessed in 50% of subjects only following the last digoxin dose in Period 3
c: Represents $AUC_{\tau,ss}$
d: Represents $C_{trough,ss}$
Source: PH-39189/Table 14.4/3, 14.4/10

2.7.6.20.2.2.1.1 尿中排泄

ジゴキシン単独反復投与（1 日 1 回、14 日間）時、及びフィネレノンとの併用反復投与（1 日 1 回、10 日間）時のジゴキシンの尿中排泄パラメータを表 2.7.6.20-3 に示す。

ジゴキシンは投与量の約 40%が未変化体として尿中に排泄された。ジゴキシンの尿中排泄量及び腎クリアランスは、単独投与時とフィネレノンとの併用投与時で同程度であった。

表 2.7.6.20-3 ジゴキシン 0.375mg 単独反復投与（1 日 1 回、14 日間）時、及びフィネレノン 20mg との併用反復投与（1 日 1 回、10 日間）時のジゴキシンの尿中排泄パラメータ〔算術平均値／CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Digoxin N=24	Digoxin + Finerenone N=24
$A_{E,ur}(0\text{-}23.5)_{md}$	%	37.8 / 27.8 (16.7-57.6)	39.9 / 35.1 (15.0-62.8)
$A_{E,ur}(0\text{-}23.5)_{md}$	mg	0.142 / 27.8 (0.0627-0.216)	0.150 / 35.1 (0.0561-0.235)
$CL_{R,md}$	L/h	7.30 / 29.0 (2.53-11.2)	7.50 / 35.0 (2.69-13.2)

Source: PH-39189/Table 14.4/11, 14.4/20, 14.4/21

2.7.6.20.2.2.1.2 統計学的評価

ジゴキシン（1 日 1 回、14 日間）単独反復投与時、及びフィネレノン（1 日 1 回、10 日間）との併用反復投与時の血漿中ジゴキシンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（ジゴキシン＋フィネレノン／ジゴキシン）の点推定値、両側 90%CI 及び両側 95%PI を表 2.7.6.20-4 に示す。

ジゴキシン反復投与の第 8 日、第 9 日及び第 10 日の $AUC_{\tau,md}$ 及び C_{trough} の幾何平均値の比（ジゴキシン＋フィネレノン／ジゴキシン）の点推定値はほぼ 1 であり、両側 90%CI は事前に規定した 0.80～1.25 の範囲内にあった。このことから、フィネレノンの併用投与はジゴキシンの $AUC_{\tau,md}$ 及び C_{trough} に影響を及ぼさないことが示唆された。

表 2.7.6.20-4 血漿中ジゴキシンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（ジゴキシン＋フィネレノン／ジゴキシン）の点推定値、両側 90%CI 及び両側 95%PI（PKS）

Parameter	N	Geom. CV (%)	Estimated Ratio	90% Confidence Interval	95% Prediction Interval
$AUC_{\tau,md}$	24	13.0	1.0172	[0.9540 ; 1.0846]	[0.6905 ; 1.4984]
C_{trough} (Day 8)	24	13.0	1.0187	[0.9552 ; 1.0865]	[0.6905 ; 1.5029]
C_{trough} (Day 9)	24	19.2	1.1010	[1.0021 ; 1.2096]	[0.6238 ; 1.9431]
C_{trough} (Day 10)	24	17.7	0.9670	[0.8863 ; 1.0550]	[0.5713 ; 1.6366]

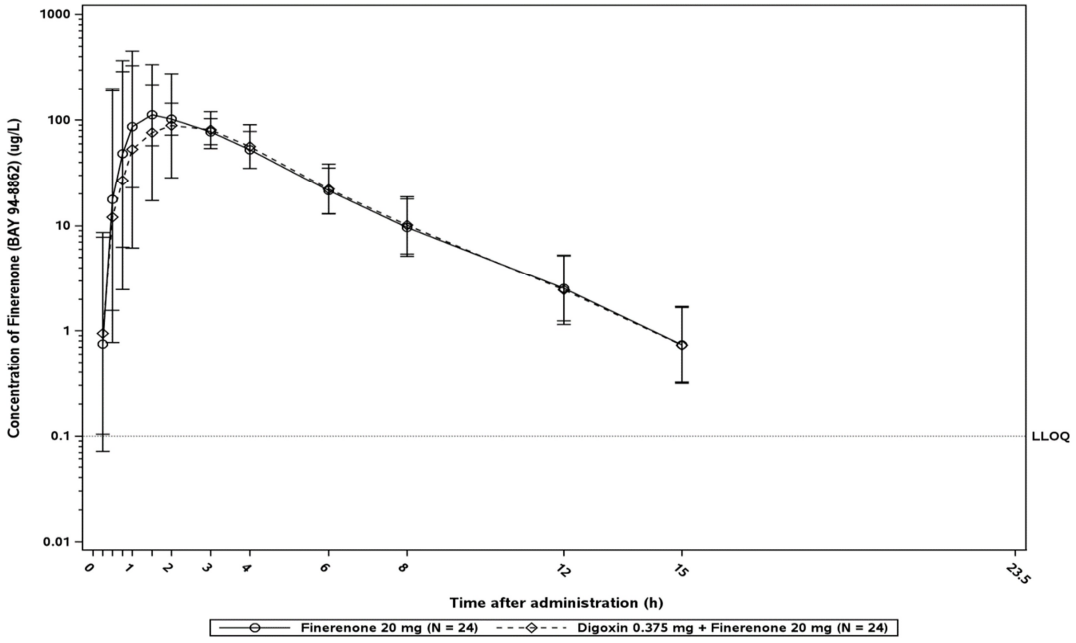
Source: PH-39189/Table 14.4/14 - 14.4/17

2.7.6.20.2.2.2 フィネレノンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

フィネレノン単独単回投与時、及び定常状態下にあるジゴキシン 1 日 1 回との併用投与時の血漿中フィネレノン濃度推移を図 2.7.6.20-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.20-5 に示す。

フィネレノン投与時の t_{max}（中央値）は、フィネレノン単独投与時で 1.00 時間（範囲：0.500～4.00 時間）、ジゴキシンとの併用投与時で 1.50 時間（範囲：0.500～4.00 時間）であった。血漿中フィネレノン濃度は、フィネレノン単独投与及びジゴキシンとの併用投与のいずれにおいても、C_{max} 到達後、単相性の消失を示した。フィネレノン投与 15 時間後までは、血漿中フィネレノン濃度は全被験者で LLOQ を上回っていた。フィネレノンの血漿中濃度－時間曲線は、フィネレノン単独投与時とジゴキシンとの併用投与時でほぼ重なっていた（PH-39189/Table 14.4/5、Figure 14.4/1）。

血漿中フィネレノンの AUC（幾何平均値）は、フィネレノン単独投与時と定常状態下にあるジゴキシンとの併用投与時で同程度で、それぞれ 475μg·h/L（幾何 CV%：30.7%）及び 473μg·h/L（幾何 CV%：37.6%）であった。また、C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 166μg/L（幾何 CV%：39.7%）及び 160μg/L（幾何 CV%：45.2%）であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）はそれぞれ 2.03 及び 1.98 時間（両投与方法の個別値の範囲：1.50～2.88 時間）であり、両投与方法間で違いは認められなかった。



LLOQ = 0.1 μg/L

Source: 5.3.3.4.6 PH-39189/Figure 14.4/1

図 2.7.6.20-3 フィネレノン 20mg 単独単回投与時、及び定常状態下にあるジゴキシン 0.375mg（1 日 1 回）との併用投与時の血漿中フィネレノン濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

表 2.7.6.20-5 フィネレノン 20mg 単独単回投与時、及び定常状態下にあるジゴキシン 0.375mg（1 日 1 回）との併用投与時の血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Finerenone N=24	Digoxin + Finerenone N=24
AUC	μg·h/L	475 / 30.7 (266-802)	473 / 37.6 (158-836)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	474 / 30.7 (266-801)	472 / 37.7 (157-835)
C_{max}	μg/L	166 / 39.7 (95.6-322)	160 / 45.2 (60.5-342)
t_{max}[a]	h	1.00 (0.500-4.00)	1.50 (0.500-4.00)
$t_{1/2}$	h	2.03 / 18.4 (1.53-2.88)	1.98 / 18.0 (1.50-2.56)

a: median (range)

Source: 5.3.3.4.6 PH-39189/Table 14.4/9

2.7.6.20.2.2.2.1 統計学的評価

フィネレノン 20mg 単独単回投与時、及び定常状態下にあるジゴキシン 0.375mg（1 日 1 回）との併用投与時の血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（ジゴキシン＋フィネレノン／フィネレノン）の点推定値、両側 90%CI 及び両側 95%PI を表 2.7.6.20-6 に示す。

血漿中フィネレノンの AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比（ジゴキシン＋フィネレノン／フィネレノン）の点推定値はほぼ 1 であり、両側 90%CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であった。このことから、ジゴキシンの定常状態下でフィネレノンとジゴキシンを併用投与したとき、ジゴキシンはフィネレノンの C_{max} 及び AUC に影響を及ぼさないことが示された。

表 2.7.6.20-6 血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（ジゴキシン＋フィネレノン／フィネレノン）の点推定値、両側 90%CI 及び両側 95%PI（PKS）

Parameter	N	Geom. CV (%)	Estimated Ratio	90% Confidence Interval	95% Prediction Interval
AUC	24	19.0	0.9959	[0.9073 ; 1.0930]	[0.5678 ; 1.7468]
C_{max}	24	35.2	0.9658	[0.8156 ; 1.1437]	[0.3482 ; 2.6789]

Source: 5.3.3.4.6 PH-39189/Table 14.4/12, 14.4/13

2.7.6.20.2.3 安全性の結果

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.20-7 に、ジゴキシンと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.20-8 に、フィネレノンと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.20-9 に示す。

全体で 19／24 例（79.2%）に TEAE が認められ、投与方法別では、フィネレノン単独投与時で 1 例（4.2%）、ジゴキシン反復投与時で 17 例（70.8%）、フィネレノンとジゴキシン併用投与時で 12 例（50.0%）であった。6 例（25.0%）にフィネレノンと関連のある TEAE、13 例（54.2%）にジゴキシンと関連のある TEAE が認められた。

ジゴキシンと関連のある TEAE の中で最も発現割合が高かった TEAE は、頭痛 5 例（20.8%）であり、次いで毛包炎 4 例（16.7%）、動悸 3 例（12.5%）及びほてり 2 例（8.3%）であった。フィネレノンと関連のある TEAE の中で最も発現割合が高かった TEAE は、毛包炎 3 例（12.5%）であり、次いで動悸 2 例（8.3%）及びほてり 2 例（8.3%）であった。

全体として、ジゴキシンと関連のある TEAE の発現割合は、フィネレノンとの併用投与時（25.0%）と比較して、ジゴキシン単独投与時（45.8%）で高かった。

フィネレノンと関連のある TEAE の発現割合は、フィネレノン単独投与時（4.2%）と比較してジゴキシンとの併用投与時（20.8%）で高くなったが、併用投与時の投与期間が長いことに起因している可能性がある。フィネレノンとジゴキシン併用投与時では、フィネレノンと関連のある TEAE はすべてジゴキシンとも関連があった。また、フィネレノン単独投与時で認められず、ジゴキシン単独投与時で認められたのと同様の「心臓障害」及び「神経系障害」の TEAE が、フィネレノンとジゴキシン併用投与時でも認められた（PH-39189/Table 14.3.1/1）。

死亡及び重篤な TEAE は認められなかった（PH-39189/Table 14.3.2/1, 14.3.2/2）。

1 例は治験薬初回投与前に発現した有害事象（失神及び浮動性めまい）により治験薬の投与を受けなかった。他の 1 例は治験薬最終投与 3 日後に胃腸炎が認められ、規定のフォローアップ検

査時に来院できなかった。当該被験者で治験薬最終投与 1 日前に認められた鼻咽頭炎の転帰は、フォローアップ検査完了後追跡不能であったため不明であった（PH-39189/Table 14.3.1/2）。

TEAE の最高重症度は軽度 14／24 例（58.3%）から中等度 5 例（20.8%）であった。中等度の TEAE は、頭痛 2 例（ジゴキシン反復投与後）、胃腸炎 1 例（ジゴキシン反復投与後）、血管穿刺部位血腫 1 例（フィネレノンとジゴキシン併用投与後）及び靭帯捻挫 1 例（フィネレノンとジゴキシン併用投与後）であった（5.3.3.4.6 PH-39189/Table 14.3.1/5）。3 件を除くすべての TEAE は試験終了までに回復した。1 例に認められた鼻咽頭炎、並びに他の 1 例に認められ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酸アミノトランスフェラーゼ増加（両事象はおそらく鼻咽頭炎に起因）は、追跡不能のため転帰が不明であった（PH-39189/Table 14.3.1/2）。

安全性に関する臨床検査では、フィネレノンとジゴキシンを併用投与したときに医学上意味のある変化は認められなかった。1 例に認められ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酸アミノトランスフェラーゼ増加は、軽度の TEAE として報告され、治験薬との関連なし、併発した鼻咽頭炎とおそらく関連ありと判断された。これらの事象の転帰は、フォローアップ検査完了後追跡不能であったため不明であった（5.3.3.4.6 PH-39189/Table 14.3.1/2）。

バイタルサイン及び ECG パラメータに異なる投与方法間で違いは認められなかった。

表 2.7.6.20-7 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 18.1)	Finerenone 20 mg N=24 (100%)	Digoxin 0.375 mg N=24 (100%)	Digoxin + Finerenone N=24 (100%)	Total N=24 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such AE	1 (4.2%)	17 (70.8%)	12 (50.0%)	19 (79.2%)
Cardiac disorders／心臓障害				
Palpitations／動悸	0	1 (4.2%)	3 (12.5%)	3 (12.5%)
Positive cardiac inotropic effect／陽性心筋変力作用	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害				
Diarrhoea／下痢	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)
Nausea／悪心	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)
Vomiting／嘔吐	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)
Hypoaesthesia oral／口の感覚鈍麻	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)
General disorders and administration site conditions／一般・全身障害および投与部位の状態				
Vessel puncture site haematoma／血管穿刺部位血腫	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)	2 (8.3%)
Infections and infestations／感染症および寄生虫症				
Folliculitis／毛包炎	1 (4.2%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)	4 (16.7%)
Gastroenteritis／胃腸炎	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)
Nasopharyngitis／鼻咽頭炎	0	5 (20.8%)	1 (4.2%)	5 (20.8%)
Injury, poisoning and procedural complications／傷害、中毒および処置合併症				
Arthropod sting／節足動物刺傷	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
Ligament sprain／靭帯捻挫	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
Investigations／臨床検査				
Alanine aminotransferase increased／アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)
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	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)

表 2.7.6.20-7 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

Primary System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 18.1)	Finerenone 20 mg N=24 (100%)	Digoxin 0.375 mg N=24 (100%)	Digoxin + Finerenone N=24 (100%)	Total N=24 (100%)
Metabolism and nutrition disorders／代謝および栄養障害				
Decreased appetite／食欲減退	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders／筋骨格系および結合組織障害				
Back pain／背部痛	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)
Myalgia／筋肉痛	0	2 (8.3%)	0	2 (8.3%)
Neck pain／頚部痛	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)
Pain in extremity／四肢痛	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)
Nervous system disorders／神経系障害				
Dizziness／浮動性めまい	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)
Headache／頭痛	0	6 (25.0%)	2 (8.3%)	7 (29.2%)
Muscle contractions involuntary／不随意性筋収縮	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders／皮膚および皮下組織障害				
Skin irritation／皮膚刺激	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)
Vascular disorders／血管障害				
Hot flush／ほてり	0	0	2 (8.3%)	2 (8.3%)

Note: The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. For cross-over designs, this is not the sum of the other columns.
Source: PH-39189/Table 14.3.1/4

表 2.7.6.20-8 ジゴキシンと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 18.1)	Finerenone 20 mg N=24 (100%)	Digoxin 0.375 mg N=24 (100%)	Digoxin + Finerenone N=24 (100%)	Total N=24 (100%)
Number of subjects(%) with at least one such AE	0	11 (45.8%)	6 (25.0%)	13 (54.2%)
Cardiac disorders／心臓障害				
Palpitations／動悸	0	1 (4.2%)	3 (12.5%)	3 (12.5%)
Positive cardiac inotropic effect／陽性心筋変力作用	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)
Infections and infestations／感染症および寄生虫症				
Folliculitis／毛包炎	0	2 (8.3%)	2 (8.3%)	4 (16.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders／筋骨格系および結合組織障害				
Myalgia／筋肉痛	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)
Nervous system disorders／神経系障害				
Dizziness／浮動性めまい	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)
Headache／頭痛	0	5 (20.8%)	1 (4.2%)	5 (20.8%)
Muscle contractions involuntary／不随意性筋収縮	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)
Vascular disorders／血管障害				
Hot flush／ほてり	0	0	2 (8.3%)	2 (8.3%)
Cardiac disorders／心臓障害				
Palpitations／動悸	0	0	2 (8.3%)	2 (8.3%)
Infections and infestations／感染症および寄生虫症				
Folliculitis／毛包炎	1 (4.2%)	0	2 (8.3%)	3 (12.5%)

Note: The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods; this is not the sum of the other columns.
Source: PH-39189/Table 14.3.1/7

表 2.7.6.20-9 フィネレノンと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 18.1)	Finerenone 20 mg N=24 (100%)	Digoxin 0.375 mg N=24 (100%)	Digoxin + Finerenone N=24 (100%)	Total N=24 (100%)
Number of subjects(%) with at least one such AE	1 (4.2%)	0	5 (20.8%)	6 (25.0%)
Nervous system disorders／神経系障害				
Headache／頭痛	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
Muscle contractions involuntary／不随意性筋収縮	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
Vascular disorders／血管障害				
Hot flush／ほてり	0	0	2 (8.3%)	2 (8.3%)

Note: The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods; this is not the sum of the other columns.
Source: PH-39189/Table 14.3.1/6

2.7.6.20.3 結論

- フィネレノン 20mg の反復投与（1 日 1 回、10 日間）は、ジゴキシンの定常状態における薬物動態に影響を及ぼさなかった。
- ジゴキシン 0.375mg の併用投与は、フィネレノン単回投与時の薬物動態に影響を及ぼさなかった。
- ジゴキシン 0.375mg 及びフィネレノン 20mg の併用反復投与は安全で、忍容性も良好であった。フィネレノンとの併用投与時のジゴキシンの安全性プロファイルに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.21 【国外試験】健康被験者を対象としたベラパミル（CYP3A4 阻害薬）との薬物相互作用試験：試験 16910（報告書番号 PH-38891）

参照項目：5.3.3.4.7 PH-38891

2.7.6.21.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、ベラパミルがフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響、並びにベラパミルとフィネレノンを併用投与したときの安全性及び忍容性を検討する、単施設、非盲検、非プラセボ対照、2 投与方法・投与順序固定、薬物相互作用試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年 7 月 31 日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年 9 月 7 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

ベラパミルが、フィネレノンの薬物動態に及ぼす影響を検討する。

副次目的

フィネレノンとベラパミルを併用投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

試験方法：

本試験は、単施設、非盲検、非プラセボ対照、以下に示す 2 投与方法の投与順序固定デザインで実施した。

- 投与方法 A（第 1 期）：フィネレノン即放（IR）錠 5mg を単回投与（第 1 日）
- 投与方法 B（第 2 期）：第－3 日にベラパミル IR 錠 120mg を単回投与、第－2 日～第 1 日にベラパミル徐放（CR）錠 240mg を 1 日 1 回反復投与し、フィネレノン IR 錠 5mg を第 1 日のベラパミル投与の 6 時間後に単回投与

フィネレノン投与は、第 1 期では前夜より 10 時間以上の絶食後に、第 2 期では 6 時間絶食後に実施した。第 2 期のベラパミルの 1 日 1 回反復投与は、朝食摂取開始 30 分以内に実施した。第 1 期と第 2 期の間に休薬期間は設けなかった。

被験者は第 1 期の治験薬投与前日（第－1 日）に入院し、第 1 期及び第 2 期の治験薬投与を受け、第 2 期の第 2 日に医学的に問題がなければ退院した。フォローアップ検査は、第 2 期の治験薬の最終投与から約 7 日後に実施した。

試験スケジュールは、PH-38891/Table 7-6 を参照。

薬物動態評価用試料中のフィネレノン及び代謝物〔BAY 1040818（M-1）、BAY 1088089（M-2）、BAY 1088090（M-3）〕の定量方法は、PH-38891/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

フィネレノン錠：IR 錠 5mg（投与方法 A 及び B）

用法・用量

投与方法 A：フィネレノン IR 錠 5mg 1 錠を絶食下で単回経口投与

投与方法 B：第－3 日にベラパミル IR 錠 120mg 1 錠を単回投与、第－2 日～第 1 日にベラパミル CR 錠 240mg 1 錠を 1 日 1 回反復経口投与した後、第 1 日にベラパミル CR 錠 240mg 投与から 6 時間後にフィネレノン IR 錠 5mg 1 錠を絶食下で単回経口投与

投与期間

単回投与

併用薬：

ベラパミル錠：ベラパミル IR 錠 120mg、ベラパミル CR 錠 240mg（投与方法 B）

用法・用量

投与方法 B：第－3 日にベラパミル IR 錠 120mg 1 錠を単回経口投与、第－2 日～第 1 日にベラパミル CR 錠 240mg 1 錠を 1 日 1 回、反復経口投与

投与期間

4 日間

選択・除外基準：

18～45 歳で体格指数（BMI）が 18.0～29.9kg/m^2 の白人健康男性

その他の選択基準及び除外基準は、PH-38891/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

フィネレノン

主要パラメータ：AUC、C_{max}

追加のパラメータ：AUC(0-t_{last})、t_{max}、$t_{1/2}$、V_z/F、CL/F

その他のパラメータ：%AUC(t_{last}-∞)、points terminal

代謝物（M-1、M-2、M-3）

追加のパラメータ：AUC、AUC(0-t_{last})、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$

その他のパラメータ：%AUC(t_{last}-∞)、points terminal

安全性の評価項目：

バイタルサイン（血圧、心拍数）、心電図、臨床検査値、有害事象

被験者数：

目標被験者数

14 例

設定根拠

統計学的な被験者数の設定は行わなかった。過去に実施した試験結果に基づいて、フィネレノンの AUC 及び C_{max} の被験者内変動係数（CV%）は 20%及び 30%であると想定した。被験者数が 14 例のとき、投与方法間の幾何平均比を r とすると、両側 95%信頼区間（CI）は[r/1.18, r×1.18]及び[r/1.27, r×1.27]と想定されるため、評価の精度は十分に担保されていると考える。このことから本試験の目的を達成できると判断した（被験者が脱落した場合は、補充により 10 例を確保する）。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：薬物動態に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、両投与方法での妥当な薬物濃度推移を有する被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

フィネレノンの薬物動態パラメータの対数変換値を用いて、被験者と投与方法を要因とする分散分析（ANOVA）により解析した。更に、薬物動態パラメータの幾何平均値の比（ベラパミル＋フィネレノン／フィネレノン）の点推定値（最小二乗平均）、両側 90%CI 及び両側 95%予測区間（PI）を算出

した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬の初回投与後から最終投与3日後までに発現、又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH国際医薬用語集（MedDRA）Ver.19.0の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の3段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.21.2 成績

2.7.6.21.2.1 試験対象集団

2.7.6.21.2.1.1 被験者の内訳

13例が投与方法A及びBの順序で順次治験薬の投与を受け、試験を終了した（PH-38891/Table 14.1/5～14.1/7）。同意取得した18例のうち、5例はスクリーニングで脱落した（スクリーニング不適格例3例、時間的制約1例、同意撤回1例）（PH-38891/Table 14.1/1、Section 16.2.1.1及びSection 16.2.1.2）。

2.7.6.21.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受けた全13例は、治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を終了し、SAF及びPKSとした（PH-38891/Table 14.1/2）。

2.7.6.21.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.21-1 に示す。

表 2.7.6.21-1 人口統計学的特性（SAF及びPKS）

			Total N=13
Age (years)		Arithmetic mean	38.2
		Range	19 - 45
Race	White	n	13
Sex	Male	n	13
Weight (kg)		Arithmetic mean	81.81
		SD	10.91
Height (cm)		Arithmetic mean	182.62
		SD	8.89
BMI (kg/m^2)		Arithmetic mean	24.47
		SD	2.12

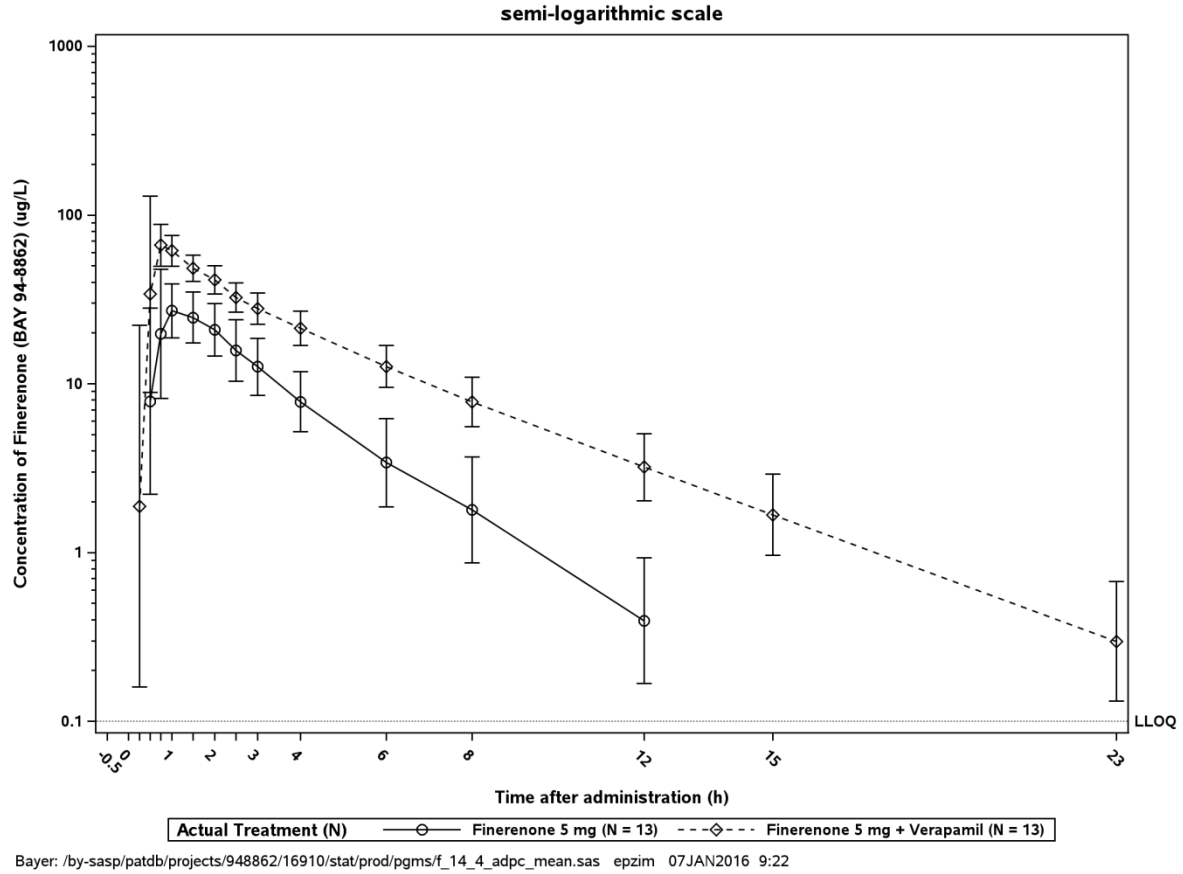
Source: PH-38891/Table 14.1/10

2.7.6.21.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.21.2.2.1 フィネレノンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

フィネレノンIR錠5mg（以下、「IR錠5mg」省略）1錠を単独投与したとき、及びベラパミルCR錠240mg（以下、「CR錠240mg」省略）1錠の反復投与最終日（第1日）のベラパミル投与6

時間後にフィネレノンを併用投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移を図 2.7.6.21-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.21-2 に示す。



BAY 94-8862: finerenone, LLOQ: lower limit of quantitation
Source: PH-38891/Figure 14.4/1

図 2.7.6.21-1 フィネレノン IR 錠 5mg を単独投与したとき、及びベラパミル CR 錠 240mg の反復投与後にベラパミルとフィネレノン IR 錠 5mg を併用投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

フィネレノンを単独投与したとき、フィネレノンは速やかに吸収され、血漿中フィネレノン濃度（幾何平均値）は投与 1 時間後に最高濃度（27.1μg/L）に達した。その後、血漿中フィネレノン濃度はほぼ単相性の減少を示した。すべての被験者で投与後少なくとも 12 時間まで、定量下限値（LLOQ）を上回っていた（PH-38891/Table 14.4/2）。

ベラパミルを反復投与（4 日間の累積投与量は 840mg で、うち 240mg はフィネレノンと同日投与）後にフィネレノンを併用投与したとき、フィネレノンは速やかに吸収され、血漿中フィネレノン濃度（幾何平均値）は投与 45 分後に最高濃度（66.2μg/L）に達した。その後、血漿中フィネレノン濃度はほぼ単相性の減少を示した。すべての被験者で、少なくとも投与後 23 時間まで LLOQ を上回っていた（PH-38891/Table 14.4/2）。

ベラパミルと併用投与したときのフィネレノンの AUC 及び AUC(0-t_{last})（幾何平均値）は、それぞれ 240μg·h/L（幾何 CV%：21.1%）及び 238μg·h/L（幾何 CV%：20.6%）であり、フィネ

レノン単独投与〔それぞれ 88.9μg·h/L（幾何 CV%：30.4%）及び 88.1μg·h/L（幾何 CV%：30.0%）〕に比べ高かった。フィネレノンの C_{max}（幾何平均値）は、フィネレノン単独投与で 36.9μg/L（幾何 CV%：32.4%）、ベラパミルとの併用投与で 82.0μg/L（幾何 CV%：18.1%）であった。ベラパミルと併用投与したときの $t_{1/2}$（幾何平均値）は 3.17 時間（範囲：2.47～4.80 時間）であり、フィネレノン単独投与〔1.92 時間（範囲：1.41～2.52 時間）〕に比べ延長した。t_{max}（中央値）にベラパミルの併用投与による影響はみられず、フィネレノン単独投与で 1.00 時間（範囲：0.483～2.48 時間）、ベラパミルとの併用投与で 0.733 時間（範囲：0.467～1.02 時間）であった。ベラパミルと併用投与したときのフィネレノンの見かけの経口クリアランス（CL/F）は 20.8L/h（範囲：16.7～28.7L/h）であり、フィネレノン単独投与〔56.3L/h（範囲：35.8～88.0L/h）〕に比べ低下した。フィネレノンの終末相における見かけの分布容積（V_z/F）もベラパミルの併用投与により低下し、フィネレノン単独投与で 156L（範囲：109～270L）、ベラパミルとの併用投与で 95.2L（範囲：70.2～122L）であった。

表 2.7.6.21-2 フィネレノン IR 錠 5mg を単独投与したとき、及びベラパミル CR 錠 240mg の反復投与後にベラパミルとフィネレノン IR 錠 5mg を併用投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Finerenone 5 mg N=13	Finerenone 5 mg + Verapamil N=13
AUC	μg·h/L	88.9/30.4 (56.8-140)	240/21.1 (174-300)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	88.1/30.0 (56.4-137)	238/20.6 (173-297)
C_{max}	μg/L	36.9/32.4 (21.2-52.9)	82.0/18.1 (60.8-104)
t_{max}[a]	hours	1.00 (0.483-2.48)	0.733 (0.467-1.02)
$t_{1/2}$	hours	1.92/19.0 (1.41-2.52)	3.17/18.0 (2.47-4.80)
CL/F	L/h	56.3/30.4 (35.8-88.0)	20.8/21.1 (16.7-28.7)
V_z/F	L	156/23.8 (109-270)	95.2/16.2 (70.2-122)

a: median (range)

Source: PH-38891/Table 14.4/6, 14.4/10, 14.4/14

2.7.6.21.2.2.2 代謝物（M-1、M-2、M-3）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

フィネレノンを単独投与したとき、及びベラパミル反復投与後にベラパミルとフィネレノンを併用投与したときの血漿中 M-1、M-2 及び M-3 の濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.21-2、図 2.7.6.21-3 及び図 2.7.6.21-4 に、薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.21-3、表 2.7.6.21-4 及び表 2.7.6.21-5 に示す。

M-1

フィネレノンを単独投与したとき、血漿中 M-1 濃度（幾何平均値）は投与 1.5 時間後に最高濃度（52.1μg/L）に達した。その後、血漿中 M-1 濃度は減少した。すべての被験者で投与後少なくとも 23 時間まで LLOQ を上回っていた（PH-38891/Table 14.4/3）。

フィネレノンをベラパミルと併用投与したときの血漿中 M-1 濃度（幾何平均値）は、投与 1 時間でほぼ定常状態になり、投与 6 時間後に最高濃度（49.7μg/L）となった。その後、血漿中 M-1 濃度は低下した。すべての被験者で、少なくとも投与後 23 時間まで LLOQ を上回っていた（PH-38891/Table 14.4/3）。

ベラパミルと併用投与したときの血漿中 M-1 の AUC(0-t_{last})(幾何平均値)は、788μg·h/L（幾何 CV%：32.6%）〕であり、フィネレノン単独投与〔462μg·h/L（幾何 CV%：45.8%）〕に比べ高かった。血漿中 M-1 の C_{max}(幾何平均値)は、フィネレノン単独投与で 62.5μg/L（幾何

CV%：30.5%）、ベラパミルとの併用投与で 52.3μg/L（幾何 CV%：23.1%）であった。ベラパミルと併用投与したときの M-1 の t_{max}(中央値)は 4.00 時間（範囲：1.02～8.02 時間）であり、フィネレノン単独投与〔1.50 時間（範囲：0.750～2.50 時間）〕に比べ遅延した。

M-2

フィネレノンを単独投与したときの血漿中 M-2 濃度（幾何平均値）は、投与 2 時間後からほぼ定常状態になり、投与 4 時間後に最高濃度（15.2μg/L）となった。その後、血漿中 M-2 濃度は減少した。すべての被験者で投与後少なくとも 23 時間まで LLOQ を上回っていた（PH-38891/Table 14.4/4）。

フィネレノンをベラパミルと併用投与したとき M-2 の生成は遅れ、血漿中 M-2 濃度（幾何平均値）は投与 12 時間後に最高濃度（12.5μg/L）に達した。その後、血漿中 M-2 濃度は低下した。すべての被験者で投与後少なくとも 23 時間まで LLOQ を上回っていた（PH-38891/Table 14.4/4）。ベラパミルと併用投与したときの血漿中 M-2 濃度は、フィネレノン投与 10 時間後まではフィネレノン単独投与に比べ低値で推移し、10 時間後以降は高値で推移した。

M-2 の AUC(0-t_{last})(幾何平均値)は、ベラパミル併用の有無に関わらず同様で、フィネレノン単独投与で 215μg·h/L（幾何 CV%：18.0%）、ベラパミルとの併用投与で 224μg·h/L（幾何 CV%：17.9%）であった。

M-2 の C_{max}(幾何平均値)は、フィネレノン単独投与で 18.3μg/L（幾何 CV%：26.1%）、ベラパミルとの併用投与で 13.1μg/L（幾何 CV%：15.6%）であった。ベラパミルと併用投与したときの M-2 の t_{max}(中央値)は 12.0 時間（範囲：5.95～22.7 時間）であり、フィネレノン単独投与〔2.50 時間（範囲：0.950～7.98 時間）〕に比べ遅延した。

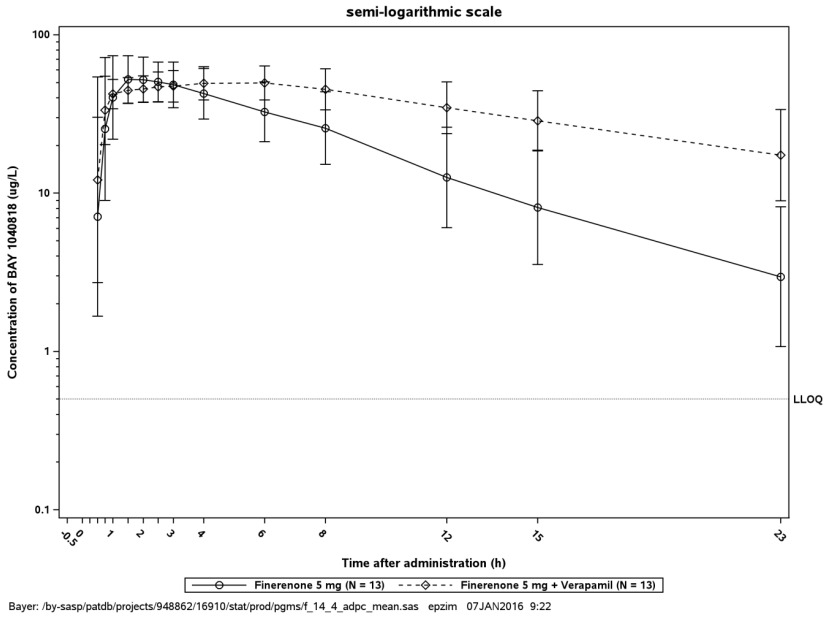
M-3

フィネレノンを単独投与したとき、血漿中 M-3 濃度（幾何平均値）は投与 6 時間後に最高濃度（5.91μg/L）に達した。その後、血漿中 M-3 濃度は低下した。すべての被験者で、少なくとも投与後 23 時間まで LLOQ を上回っていた（PH-38891/Table 14.4/5）。

フィネレノンをベラパミルと併用投与したとき、M-3 の生成は遅れ、血漿中 M-3 濃度（幾何平均値）は、投与 12 時間後に最高濃度（2.28μg/L）となった。その後、血漿中 M-3 濃度は低下した。すべての被験者で、少なくとも投与後 23 時間まで LLOQ を上回っていた（PH-38891/Table 14.4/5）。

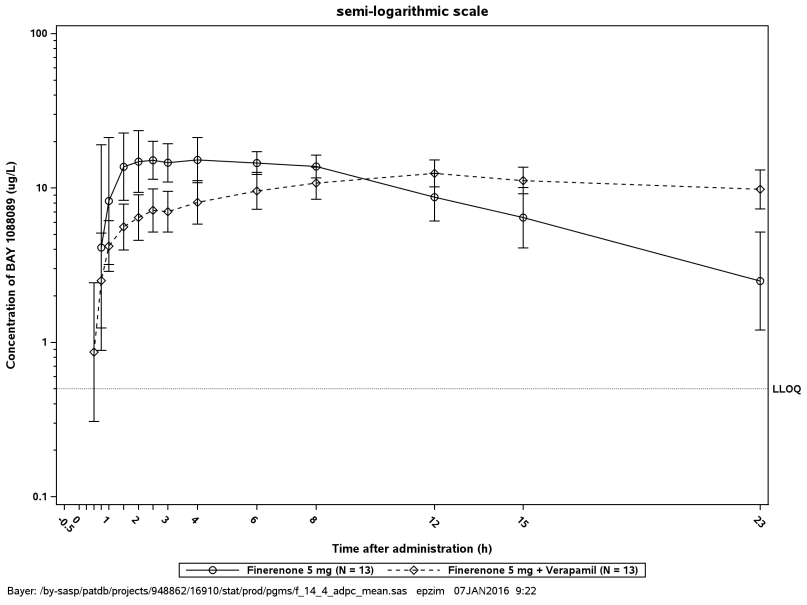
ベラパミルと併用投与したときの M-3 の AUC(0-t_{last})(幾何平均値)は、40.9μg·h/L（幾何 CV%：46.4%）であり、フィネレノン単独投与〔84.7μg·h/L（幾何 CV%：27.2%）〕に比べ小さかった。

M-3 の C_{max}(幾何平均値)は、フィネレノン単独投与で 6.43μg/L（幾何 CV%：41.8%）、ベラパミルとの併用投与で 2.48μg/L（幾何 CV%：42.2%）であった。ベラパミルと併用投与したときの M-3 の t_{max}(中央値)は 14.9 時間（範囲：7.98～22.6 時間）であり、フィネレノン単独投与〔4.02 時間（範囲：2.48～12.1 時間）〕に比べ遅延した。



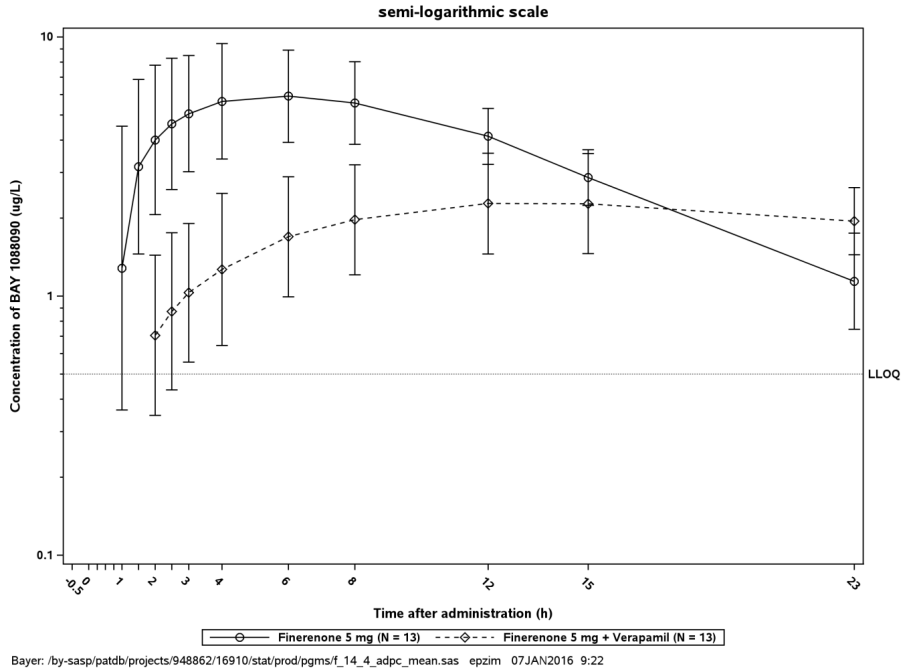
BAY 1040818: M-1
Source: PH-38891/Figure 14.4/2

図 2.7.6.21-2 フィネレノン IR 錠 5mg を単独投与したとき、及びベラパミル CR 錠 240mg の反復投与後にベラパミルとフィネレノン IR 錠 5mg を併用投与したときの血漿中 M-1 濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）



BAY 1088089: M-2
Source: PH-38891/Figure 14.4/3

図 2.7.6.21-3 フィネレノン IR 錠 5mg を単独投与したとき、及びベラパミル CR 錠 240mg の反復投与後にベラパミルとフィネレノン IR 錠 5mg を併用投与したときの血漿中 M-2 濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）



BAY 1088090: M-3
Source: PH-38891/Figure 14.4/4

図 2.7.6.21-4 フィネレノン IR 錠 5mg を単独投与したとき、及びベラパミル CR 錠 240mg の反復投与後にベラパミルとフィネレノン IR 錠 5mg を併用投与したときの血漿中 M-3 濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

表 2.7.6.21-3 フィネレノン IR 錠 5mg を単独投与したとき、及びベラパミル CR 錠 240mg の反復投与後にベラパミルとフィネレノン IR 錠 5mg を併用投与したときの血漿中 M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Finerenone 5 mg N=13	Finerenone 5 mg + Verapamil N=13
AUC	μg·h/L	494/51.5 (240-1190)	N.C.
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	462/45.8 (236-966)	788/32.6 (516-1260)
C_{max}	μg/L	62.5/30.5 (37.6-91.3)	52.3/23.1 (35.3-72.9)
t_{max}[a]	hours	1.50 (0.750-2.50)	4.00 (1.02-8.02)
$t_{1/2}$	hours	5.58/25.3 (3.89-9.10)	N.C.

a: median (range)
N.C.: Not calculated because a terminal half-life could not be estimated from the available data.
Source: PH-38891/Table 14.4/7, 14.4/11, 14.4/15

表 2.7.6.21-4 フィネレノン IR 錠 5mg を単独投与したとき、及びベラパミル CR 錠 240mg 反復投与後にベラパミルとフィネレノン IR 錠 5mg を併用投与したときの血漿中 M-2 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Finerenone 5 mg N=13	Finerenone 5 mg + Verapamil N=13
AUC	μg·h/L	236/23.9 (172-348)[b]	N.C.
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	215/18.0 (164-295)	224/17.9 (143-262)
C_{max}	μg/L	18.3/26.1 (12.1-29.4)	13.1/15.6 (8.79-15.2)
t_{max}[a]	hours	2.50 (0.950-7.98)	12.0 (5.95-22.7)
$t_{1/2}$	hours	5.80/28.3 (4.38-9.90)[b]	N.C.

a: median (range)
b: N=11
N.C.: Not calculated because a terminal half-life could not be estimated from the available data.
Source: PH-38891/Table 14.4/8, 14.4/12, 14.4/16

表 2.7.6.21-5 フィネレノン IR 錠 5mg を単独投与したとき、及びベラパミル CR 錠 240mg の反復投与後にベラパミルとフィネレノン IR 錠 5mg を併用投与したときの血漿中 M-3 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Finerenone 5 mg N=13	Finerenone 5 mg + Verapamil N=13
AUC	μg·h/L	99.2/19.9 (70.1-143)	N.C.
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	84.7/27.2 (51.9-136)	40.9/46.4 (15.5-83.5)
C_{max}	μg/L	6.43/41.8 (2.84-12.1)	2.48/42.2 (0.932-4.72)
t_{max}[a]	hours	4.02 (2.48-12.1)	14.9 (7.98-22.6)
$t_{1/2}$	hours	6.41/38.0 (4.04-14.5)	N.C.

a: median (range)
N.C.: Not calculated because a terminal half-life could not be estimated from the available data.
Source: PH-38891/Table 14.4/9, 14.4/13, 14.4/17

2.7.6.21.2.2.3 統計学的評価

フィネレノンを単独投与及びベラパミルと併用投与したときの血漿中フィネレノン及び代謝物の薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値、両側 90%CI 及び両側 95%PI を表 2.7.6.21-6 に示す。

フィネレノンの AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} の幾何平均値の比（ベラパミル＋フィネレノン／フィネレノン）の点推定値（両側 90%CI）は、それぞれ 270%（両側 90%CI：243%～301%）、271%（両側 90%CI：243%～301%）及び 222%（両側 90%CI：188%～262%）であった。

M-1 の AUC(0-t_{last})及び C_{max} の幾何平均値の比（ベラパミル＋フィネレノン／フィネレノン）の点推定値（両側 90%CI）は、それぞれ 171%（両側 90%CI：156%～187%）及び 83.6%（両側 90%CI：74.7%～93.7%）であった。

M-2 の AUC(0-t_{last})及び C_{max} の幾何平均値の比（ベラパミル＋フィネレノン／フィネレノン）の点推定値（両側 90%CI）は、それぞれ 104%（両側 90%CI：94.3%～115%）及び 71.6%（両側 90%CI：65.7%～78.1%）であった。

M-3 の AUC(0-t_{last})及び C_{max} の幾何平均値の比（ベラパミル＋フィネレノン／フィネレノン）の点推定値（両側 90%CI）は、それぞれ 48.2%（両側 90%CI：43.2%～53.9%）及び 38.5%（両側 90%CI：34.8%～42.6%）であった。

表 2.7.6.21-6 血漿中フィネレノン及び代謝物の薬物動態パラメータの幾何平均値の比（ベラパミル＋フィネレノン／フィネレノン）の点推定値、両側 90%CI 及び両側 95%PI（PKS）

Analyte	Ratio	Parameter	N	CV (%)	Estimated Ratio (%)	90% confidence interval (%)	95% prediction interval (%)
Finerenone	Finerenone 5 mg + Verapamil / Finerenone 5 mg	AUC	13	15	270.34	[242.95 ; 300.82]	[165.85 ; 440.68]
		AUC(0-t_{last})	13	15	270.50	[243.08 ; 301.01]	[165.91 ; 441.01]
		C_{max}	13	24	222.28	[188.47 ; 262.16]	[104.50 ; 472.82]
M-1	Finerenone 5 mg + Verapamil / Finerenone 5 mg	AUC(0-t_{last})	13	13	170.54	[155.93 ; 186.52]	[113.22 ; 256.88]
		C_{max}	13	16	83.64	[74.69 ; 93.66]	[49.85 ; 140.35]
M-2	Finerenone 5 mg + Verapamil / Finerenone 5 mg	AUC(0-t_{last})	13	14	104.34	[94.33 ; 115.40]	[65.79 ; 165.46]
		C_{max}	13	12	71.61	[65.67 ; 78.09]	[48.18 ; 106.42]
M-3	Finerenone 5 mg + Verapamil / Finerenone 5 mg	AUC(0-t_{last})	13	16	48.23	[43.18 ; 53.88]	[29.08 ; 80.01]
		C_{max}	13	15	38.48	[34.78 ; 42.58]	[24.23 ; 61.12]

Source: PH-38891/Table 14.4/18 - 14.4/26

2.7.6.21.2.3 安全性の結果

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.21-7 に示す。

10／13 例（76.9%）に TEAE が認められた。フィネレノンと関連のある TEAE が 2 例（15.4%）に、ベラパミルと関連のある TEAE が 5 例（38.5%）に、治験実施計画書に規定された手技に関連する TEAE が 9 例（69.2%）に認められた（PH-38891/Table 14.3.1/1）。

死亡、重篤な TEAE、投与中止に至った TEAE 及び投与中断に至った TEAE は認められなかった（PH-38891/Section 14.3.2）。

TEAE の最高重症度は軽度 8 例（61.5%）から中等度 2 例（15.4%）であった。中等度の TEAE は、腹痛 1 例及び頭痛 2 例であった。高度の TEAE は認められなかった。すべての TEAE は試験終了までに回復した（PH-38891/Table 14.3.1/2）。

フィネレノンと関連のある TEAE は、頭痛が 1 例に 2 件（フィネレノン単独投与及びベラパミルとの併用投与で各 1 件）、悪心が 1 例に 1 件（フィネレノン単独投与）、第一度房室ブロックが 1 例に 1 件（ベラパミルとの併用投与）、及び第二度房室ブロックが 1 例に 2 件（ベラパミルとの併用投与）認められた。第一度房室ブロック 1 件及び第二度房室ブロック 2 件は同一被験者で認められ、ベラパミルについても関連ありと判断された。ベラパミル単独投与で認められたベラパミルと関連のある TEAE は、頭痛（3 例）、並びに動悸、浮動性めまい、錯感覚及びほてり（各 1 例）であった（PH-38891/Table 14.3.1/2、14.3.1/6、14.3.1/7）。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、フィネレノン単独投与時と、ベラパミルとの併用投与時で同様であった。

安全性に関する臨床検査では、フィネレノンとベラパミルを併用投与したとき、医学的に重大な変化は認められなかった。2 例で臨床検査値（クレアチンキナーゼ及び LDL コレステロール）の上昇（基準値上限の 1.5 倍超）が認められた。いずれの臨床検査値上昇も試験終了までに回復した。試験中止に至った臨床検査値上昇又は減少は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図パラメータに投与方法間の違いは認められなかった。

表 2.7.6.21-7 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA primary SOC Preferred Term	Finerenone 5 mg N=13	Verapamil alone N=13	Finerenone 5 mg + Verapamil N=13	Total N=13
Number of subjects with any AE	2 (15.4%)	8 (61.5%)	6 (46.2%)	10 (76.9%)
CARDIAC DISORDERS／心臓障害				
Atrioventricular block first degree／第一度房室ブロック	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
Atrioventricular block second degree／第二度房室ブロック	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
Palpitations／動悸	0	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS／胃腸障害				
Abdominal pain／腹痛	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
Diarrhoea／下痢	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
Nausea／悪心	1 (7.7%)	0	0	1 (7.7%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS／一般・全身障害および投与部位の状態				
Medical device site erythema／医療機器使用部位紅斑	0	4 (30.8%)	2 (15.4%)	6 (46.2%)
Medical device site pruritus／医療機器使用部位そう痒感	0	2 (15.4%)	1 (7.7%)	3 (23.1%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS／傷害、中毒および処置合併症				
Skin abrasion／皮膚擦過傷	0	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS／筋骨格系および結合組織障害				
Pain in extremity／四肢痛	1 (7.7%)	0	0	1 (7.7%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害				
Dizziness／浮動性めまい	0	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)
Formication／蟻走感	0	2 (15.4%)	0	2 (15.4%)
Headache／頭痛	1 (7.7%)	3 (23.1%)	1 (7.7%)	3 (23.1%)
Paraesthesia／錯感覚	0	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)
VASCULAR DISORDERS／血管障害				
Hot flush／ほてり	0	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)

The column 'Total' counts the number of subjects in all treatment periods.
Source: PH-38891/Table 14.3.1/4

2.7.6.21.3 結論

- ベラパミル CR 錠 240mg の反復投与後の定常状態下で、ベラパミルとフィネレノン IR 錠 5mg を併用投与したときのフィネレノンの AUC 及び C_{max} は、フィネレノン単独投与時に比べそれぞれ 2.7 倍及び 2.2 倍になった。

- 得られた安全性成績より、ベラパミル CR 錠 240mg の反復経口投与にフィネレノン IR 錠 5mg を単回で併用投与したときの忍容性は良好であることが確認された。フィネレノンとベラパミルの併用投与後とそれぞれの単独投与後の安全性プロファイルに、臨床的に意味のある違いは認められなかった。

2.7.6.22 【国外試験】健康被験者を対象としたミダゾラム（CYP3A4 指標薬）との薬物相互作用試験：試験 15111（報告書番号 PH-39782）

参照項目：5.3.3.4.8 PH-39782

2.7.6.22.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、フィネレノンの反復投与が、ミダゾラム単回経口投与後のミダゾラムの薬物動態、安全性及び忍容性に及ぼす影響を検討する、単施設、無作為化、非盲検、非プラセボ対照、2 群 2 期クロスオーバー、薬物相互作用試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年 9 月 7 日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年 12 月 6 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的：フィネレノン 1 日 1 回、10 日間反復投与が、ミダゾラム単回経口投与後のミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を検討する。

副次目的：フィネレノン 1 日 1 回、10 日間反復投与が、ミダゾラム単回経口投与後のミダゾラムの安全性及び忍容性に及ぼす影響を検討する。

試験方法：

本試験は、単施設、無作為化、非盲検、非プラセボ対照、2 群 2 期クロスオーバーデザインで実施し、被験者を以下に示す A、B の投与方法で構成される 2 通りの投与順序（A-B、B-A）のいずれかに無作為に割付けた。

- 投与方法 A：ミダゾラム 7.5mg を絶食下で単回経口投与
- 投与方法 B：フィネレノン 20mg を絶食下で 1 日 1 回反復投与（第－9 日～第－1 日）後、翌日（第 1 日）にミダゾラム 7.5mg とフィネレノン 20mg を絶食下で同時に経口投与

投与方法 A では、被験者をミダゾラム投与前日に入院させ、翌朝（第 1 日）にミダゾラムを投与し、24 時間後に医学的に問題がない場合退院させた。投与方法 B では、第－9 日から第－1 日まで来院にてフィネレノン 20mg を投与した。第－1 日に入院させ、翌朝（第 1 日）にフィネレノン 20mg とミダゾラム 7.5mg を同時投与した。投与 24 時間後に医学的に問題がない場合退院させた。フォローアップ検査は治験薬の最終投与から約 1 週間後に実施した。

ミダゾラム及びフィネレノンは、前夜より 10 時間以上の絶食後経口投与した。各投与方法におけるミダゾラム投与の間には 9 日間以上の休薬期間を設けた。

試験スケジュールは、PH-39782/Table 7-4 を参照。

薬物動態評価用試料中のミダゾラム、1 - 水酸化ミダゾラム（1'OH-MDZ）、フィネレノン及びその代謝物〔BAY 1040818（M-1）、BAY 1088089（M-2）及び BAY 1088090（M-3）〕の定量方法は、PH-39782/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

フィネレノン：即放（IR）錠 20mg（投与方法 B）

用法・用量

フィネレノン IR 錠 20mg 1 錠を 1 日 1 回、9 日間反復経口投与後、ミダゾラム錠 7.5mg 1 錠とフィネレノン錠 20mg 1 錠を同時に経口投与

投与期間

10 日間

併用薬：

ミダゾラム：ミダゾラム錠 7.5mg（投与方法 A 及び B）

用法・用量

投与方法 A：ミダゾラム錠 7.5mg 1 錠を単回経口投与

投与方法 B：フィネレノン IR 錠 20mg 1 錠を 1 日 1 回、9 日間反復経口投与後、ミダゾラム錠 7.5mg 1 錠とフィネレノン IR 錠 20mg 1 錠を同時に単回経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～45 歳で体格指数が 18.0～29.9kg/m^2 の白人健康男性。

その他の選択基準及び除外基準は、PH-39782/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

主要パラメータ

ミダゾラム：AUC、C_{max}

その他のパラメータ

ミダゾラム：t_{max}、$t_{1/2}$、%AUC(t_{last}-∞)、points terminal

1'OH-MDZ：AUC、AUC(0-t_{last})、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、metabolic ratio〔AUC 及び AUC(0-t_{last})〕、% AUC(t_{last}-∞)、points terminal

フィネレノン：$AUC_{\tau,md}$、$AUC_{\tau,md,norm}$、$C_{max,md}$、$C_{max,md,norm}$、$t_{1/2,md}$、$t_{max,md}$、points terminal

代謝物（M-1、M-2 及び M-3）：$AUC_{\tau,md}$、$AUC_{\tau,md,norm}$、$C_{max,md}$、$C_{max,md,norm}$、$t_{max,md}$

安全性の評価項目：

有害事象

被験者数：

目標被験者数

32 例

設定根拠

過去の試験においてミダゾラムの被験者内変動が 29.2%であったことから、被験者数が 26 例以上であればミダゾラムとフィネレノンの薬物相互作用の有無を 80%の検出力で評価可能であると判断し、目標被験者数を 32 例と設定した。被験者が脱落した場合でも最低 26 例を確保できれば、本試験の目的を達成できると判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：ミダゾラムの投与方法 A 及び B の両方で妥当な薬物濃度推移を有するすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

ミダゾラムの薬物動態パラメータ AUC 及び C_{max} の対数変換値を用いて、投与方法、投与期、投与順序及び投与順序内の被験者を要因とする分散分析（ANOVA）により解析した。更に、これら薬物動態パ

ラメータの幾何平均値の比（ミダゾラム＋フィネレノン／ミダゾラム）の点推定値〔最小二乗平均（LS-mean）〕、両側 90%信頼区間（CI）及び両側 95%予測区間（PI）を算出した。幾何平均値の比の点推定値の両側 90%CI が 0.80～1.25 の範囲内にある場合、相互作用はないと判定した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬の初回投与後から最終投与 3 日後までに発現、又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.19.1 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.22.2 成績

2.7.6.22.2.1 試験対象集団

2.7.6.22.2.1.1 被験者の内訳

32 例を 2 通りの投与順序（A-B、B-A）のいずれかに無作為に割付けた。1 例が投与開始前に同意撤回し、他の 1 例がフィネレノンの服薬不遵守により試験を中止した。30 例が治験実施計画書に従い試験を完了した（PH-39782/Table 14.1/3、Listing 16.2.1.2/1）。

2.7.6.22.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を 1 回以上受けた 31 例を SAF、両投与方法の投与を完了した 30 例を PKS とした（PH-39782/Table 14.1/2）。

2.7.6.22.2.1.3 人口統計学的特性

被験者（SAF）の人口統計学的特性を表 2.7.6.22-1 に示す。被験者（PKS）の人口統計学的特性は、PH-39782/Table 14.1/10 を参照。

表 2.7.6.22-1 人口統計学的特性（SAF）

Parameter			Treatment Sequence		
			A – B N=15	B – A N=16	Total N=31
Sex	Male	n	15 (100.0%)	16 (100.0%)	31 (100.0%)
Race	White	n	15 (100.0%)	16 (100.0%)	31 (100.0%)
Age (years)		Arithmetic mean	35.0	33.4	34.2
		Range	26 - 45	24 - 43	24 - 45
Weight (kg)		Arithmetic mean	79.77	84.29	82.10
		SD	10.14	8.48	9.45
Height (cm)		Arithmetic mean	179.93	185.19	182.65
		SD	7.12	7.06	7.46
BMI (kg/m^2)		Arithmetic mean	24.61	24.55	24.58
		Range	19.2-28.3	21.9-27.3	19.2-28.3
		SD	2.47	1.78	2.10

A = midazolam 7.5mg; B = finerenone 20mg + midazolam 7.5mg
Source: PH-39782/Table 14.1/9

2.7.6.22.2.2 薬物動態の結果

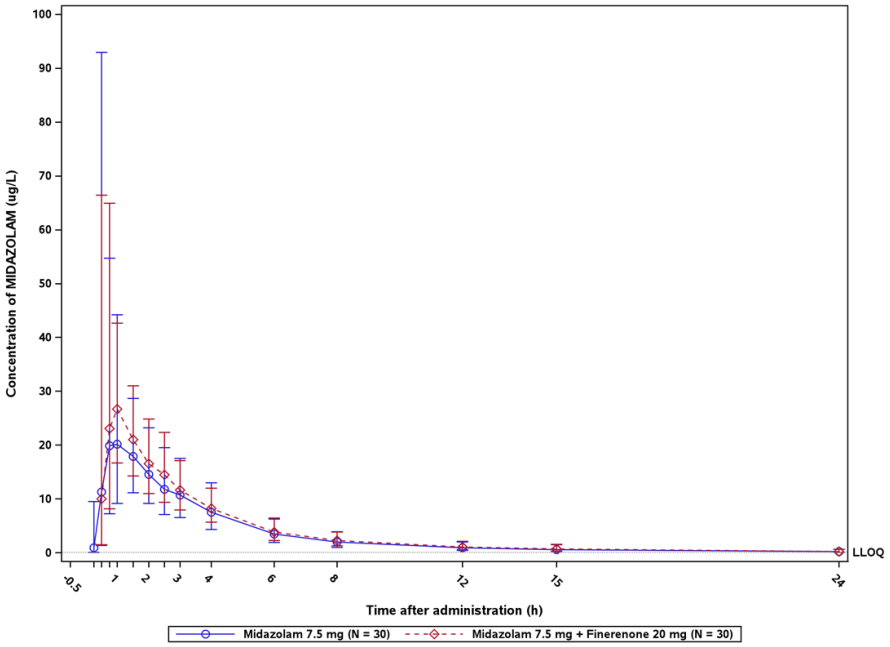
2.7.6.22.2.2.1 ミダゾラム及び1-水酸化ミダゾラム（1'OH-MDZ）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

ミダゾラムを単独投与したとき、及びフィネレノン反復投与後にフィネレノンとミダゾラムを併用投与したときの血漿中ミダゾラム及び血漿中 1'OH-MDZ の濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.22-1 及び図 2.7.6.22-2 に、薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.22-2 及び表 2.7.6.22-3 に示す。また、1'OH-MDZ の metabolic ratio を表 2.7.6.22-4 に示す。

血漿中ミダゾラムの濃度推移は、ミダゾラムを単独投与したとき、及びフィネレノンと併用投与したときで同様であり、t_{max} 及び終末相も同様であったが、フィネレノン併用時に C_{max}（幾何平均値）はわずかに上昇した。ミダゾラムの主要薬物動態パラメータは、ミダゾラム単独投与及びフィネレノンとの併用投与で同様であり、AUC（幾何平均値）は、それぞれ 89.0μg·h/L〔幾何変動係数（CV%）：52.6%〕及び 98.4μg·h/L（幾何 CV%：46.8%）、C_{max}（幾何平均値）は、それぞれ 35.5μg/L（幾何 CV%：55.6%）及び 38.7μg/L（幾何 CV%：55.3%）であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）及び t_{max}（中央値）はいずれの投与方法でも同様であった。

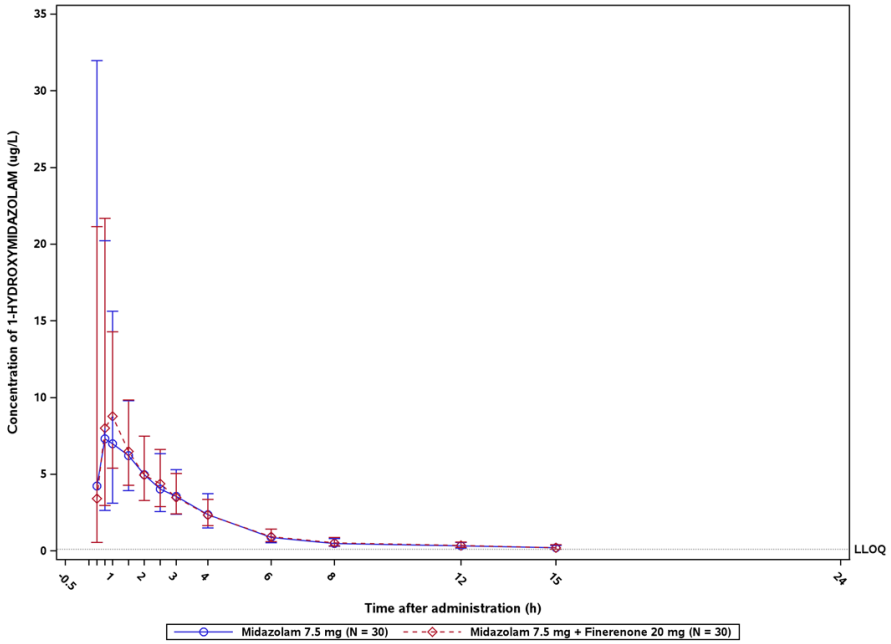
血漿中 1'OH-MDZ の濃度推移は、ミダゾラムを単独投与したとき、及びフィネレノンと併用投与したときで同様であった。1'OH-MDZ の主要薬物動態パラメータは、ミダゾラム単独投与及びフィネレノンとの併用投与で同様であり、AUC（幾何平均値）はそれぞれ 30.5μg·h/L（幾何 CV%：34.0%）及び 30.0μg·h/L（幾何 CV%：37.1%）、C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 13.3μg/L（幾何 CV%：57.1%）及び 13.2μg/L（幾何 CV%：59.6%）であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）及び t_{max}（中央値）はいずれの投与方法でも同様であった。

AUC 及び $AUC(0\text{-}t_{last})$に基づいて算出した MR_{AUC} 及び $MR_{AUC(0\text{-}tlast)}$は、ミダゾラム単独投与及びフィネレノンとの併用投与で同様であった。



LLOQ: lower limit of quantitation
Source: PH-39782/Figure 14.4/1

図 2.7.6.22-1 ミダゾラムを単独投与したとき、及びフィネレノン反復投与後にフィネレノンとミダゾラムを併用投与したときの血漿中ミダゾラムの濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）



Source: PH-39782/Figure 14.4/2

図 2.7.6.22-2 ミダゾラムを単独投与したとき、及びフィネレノン反復投与後にフィネレノンとミダゾラムを併用投与したときの血漿中 1 - 水酸化ミダゾラム（1'OH-MDZ）の濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

表 2.7.6.22-2 ミダゾラムを単独投与したとき、及びフィネレノン反復投与後にフィネレノンとミダゾラムを併用投与したときの血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Midazolam 7.5 mg N=30	Midazolam 7.5 mg + Finerenone 20 mg N=30
AUC	μg·h/L	89.0 / 52.6 (22.9 – 191)	98.4 / 46.8 (31.4 – 236)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	86.1 / 51.5 (22.1 – 184)	95.2 / 45.1 (30.4 – 209)
C_{max}	μg/L	35.5 / 55.6 (8.14 – 76.9)	38.7 / 55.3 (8.11 – 84.6)
$t_{1/2}$	hours	5.36 / 38.3 (2.57 – 10.1)	5.43 / 42.0 (2.27 – 13.1)
t_{max}[a]	hours	0.533 (0.250 – 3.00)	0.750 (0.483 – 2.52)

a: median (range)
Source: PH-39782/Table 14.4/8, 14.4/15

表 2.7.6.22-3 ミダゾラムを単独投与したとき、及びフィネレノン反復投与後にフィネレノンとミダゾラムを併用投与したときの血漿中 1 - 水酸化ミダゾラム（1'OH-MDZ）の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Midazolam 7.5 mg N		Midazolam 7.5 mg + Finerenone 20 mg N	
AUC	μg·h/L	28	30.5 / 34.0 (11.2 – 51.2)	30	30.0 / 37.1 (16.5 – 68.7)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	30	27.8 / 37.5 (9.55 – 47.0)	30	28.1 / 39.8 (13.7 – 67.1)
C_{max}	μg/L	30	13.3 / 57.1 (3.42 – 32.8)	30	13.2 / 59.6 (3.10 – 44.4)
$t_{1/2}$	hours	28	6.53 / 50.5 (3.05 – 29.1)	30	6.69 / 38.5 (3.26 – 16.4)
t_{max}[a]	hours	30	0.550 (0.483 – 3.98)	30	0.750 (0.483 – 2.52)

a: median (range)
Source: PH-39782/Table 14.4/9, 14.4/16

表 2.7.6.22-4 ミダゾラムを単独投与したとき、及びフィネレノン反復投与後にフィネレノンとミダゾラムを併用投与したときの血漿中 1 - 水酸化ミダゾラム（1'OH-MDZ）の MR〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Midazolam 7.5 mg N		Midazolam 7.5 mg + Finerenone 20 mg N	
MR_{AUC}	28	0.311 / 37.8 (0.158 – 0.544)	30	0.290 / 38.3 (0.113 – 0.502)
$MR_{AUC(0\text{-}tlast)}$	30	0.308 / 36.8 (0.153 – 0.533)	30	0.281 / 36.0 (0.114 – 0.454)

Source: PH-39782/Table 14.4/27

統計学的評価

ミダゾラムを単独投与したとき、及びフィネレノン反復投与後にフィネレノンとミダゾラムを併用投与したときの血漿中ミダゾラム及び 1'OH-MDZ の薬物動態パラメータの幾何平均値の比（ミダゾラム＋フィネレノン／ミダゾラム）の点推定値、両側 90%CI 及び両側 95%PI を表 2.7.6.22-5 に示す。

ミダゾラムの AUC は、ミダゾラム単独投与及びフィネレノンとミダゾラムの併用投与で同様で、幾何平均値の比（ミダゾラム＋フィネレノン／ミダゾラム）の点推定値は 1.11、両側 90%CI は 1.02～1.20 で 0.80～1.25 の範囲内にあった。C_{max} の幾何平均値の比（ミダゾラム＋フィネレノ

ン／ミダゾラム）の点推定値（LS-mean）は 1.09、両側 90%CI は 0.898～1.33 であり、上限値が 1.25 よりわずかに高かった。

1'OH-MDZ の AUC の幾何平均値の比（ミダゾラム＋フィネレノン／ミダゾラム）の点推定値は 0.996、両側 90%CI は 0.912～1.09 で 0.80～1.25 の範囲内にあった。C_{max} の幾何平均値の比（ミダゾラム＋フィネレノン／ミダゾラム）の点推定値は 0.994、両側 90%CI は 0.790～1.25 で、下限値が 0.8 をわずかに下回った。

MR_{AUC} 及び $MR_{AUC(0\text{-}tlast)}$ の幾何平均値の比（ミダゾラム＋フィネレノン／ミダゾラム）の両側 90%CI は、0.80～1.25 の範囲内にあった。

表 2.7.6.22-5 ミダゾラムを単独投与したとき、及びフィネレノン反復投与後にフィネレノンとミダゾラムを併用投与したときの血漿中ミダゾラム及び 1 - 水酸化ミダゾラム（1'OH-MDZ）の薬物動態パラメータの幾何平均値の比（ミダゾラム＋フィネレノン／ミダゾラム）の点推定値、両側 90%CI 及び両側 95%PI〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	N	Geom. CV (%)	LS-mean	90%CI	95%PI
Midazolam					
AUC	30	18.72	1.1056	[1.0190; 1.1995]	[0.6401; 1.9097]
C_{max}	30	46.90	1.0921	[0.8979; 1.3283]	[0.2938; 4.0594]
1'OH-MDZ					
AUC	28	19.62	0.9962	[0.9118; 1.0885]	[0.5610; 1.7691]
C_{max}	30	56.20	0.9938	[0.7895; 1.2509]	[0.2124; 4.6490]
Metabolic ratio					
MR_{AUC}	28	17.47	0.9045	[0.8357; 0.9788]	[0.5419; 1.5096]
$MR_{AUC(0\text{-}tlast)}$	30	16.67	0.9122	[0.8482; 0.9810]	[0.5603; 1.4852]

Source: PH-39782/Table 14.4/28 - 14.4/33

2.7.6.22.2.2.2 フィネレノン及び代謝物（M-1、M-2 及び M-3）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

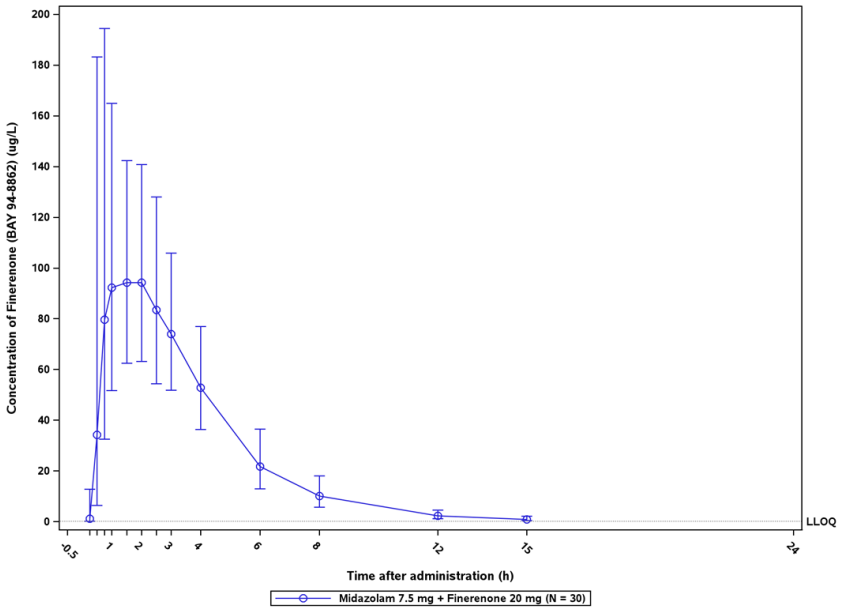
フィネレノン 20mg を 1 日 1 回反復投与後に、フィネレノン 20mg とミダゾラムを併用投与したときの血漿中フィネレノン及び代謝物（M-1、M-2 及び M-3）の濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.22-3、図 2.7.6.22-4、図 2.7.6.22-5 及び図 2.7.6.22-6 に示す。また、血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.22-6 に、血漿中 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.22-7 に示す。

フィネレノン 20mg を 1 日 1 回反復投与後に、フィネレノン 20mg とミダゾラムを併用投与したときの血漿中フィネレノン濃度の $t_{max,md}$（中央値）は 1.03 時間であった。フィネレノン投与後 15 時間以降では、血漿中濃度の測定が可能な被験者数が 3 分の 2 を下回ったため、投与 15 時間以降のフィネレノン濃度の幾何平均値は算出しなかった。

血漿中 M-1 濃度の幾何平均値は投与 3 時間後にピークに達し、その後血漿中 M-1 濃度は徐々に低下したが、投与 24 時間後でも全被験者で測定可能であった。

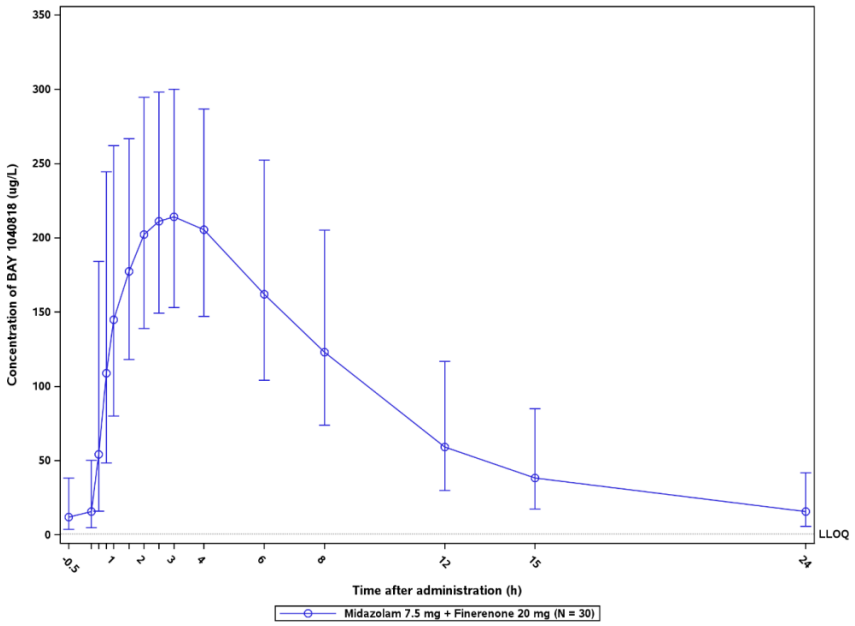
血漿中 M-2 濃度の幾何平均値は投与 4 時間後にピークに達し、その後血漿中 M-2 濃度は徐々に低下したが、投与 24 時間後でも全被験者で測定可能であった。

血漿中 M-3 濃度は、他の代謝物に比べ遅れてピークに達し、血漿中 M-3 濃度の $t_{max,md}$（幾何平均値）は 6.00 時間であった。その後、血漿中 M-3 濃度は他の代謝物と同様に徐々に低下したが、投与 24 時間後でも全被験者で測定可能であった。



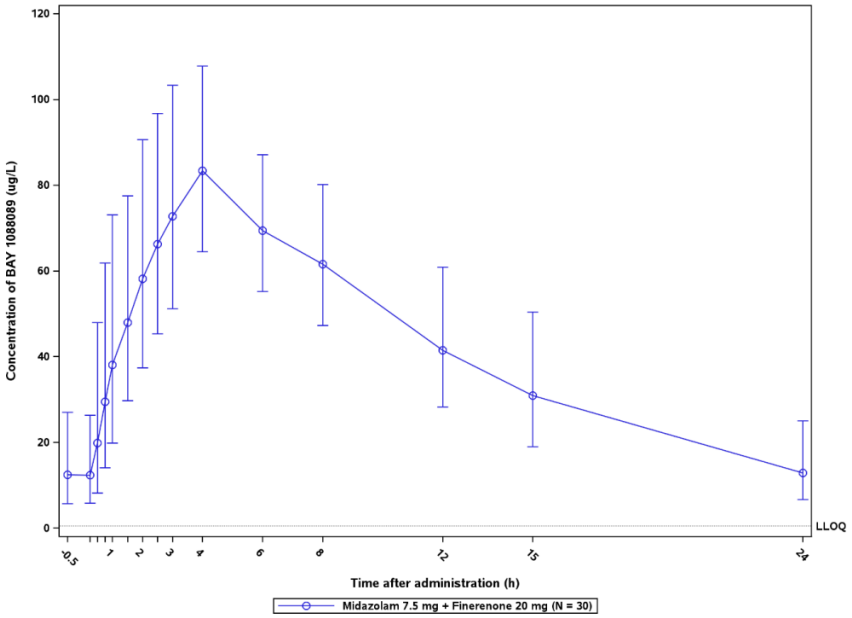
Source: PH-39782/Figure 14.4/3

図 2.7.6.22-3　フィネレノン反復投与後にフィネレノンとミダゾラムを併用投与したときの血漿中フィネレノンの濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）



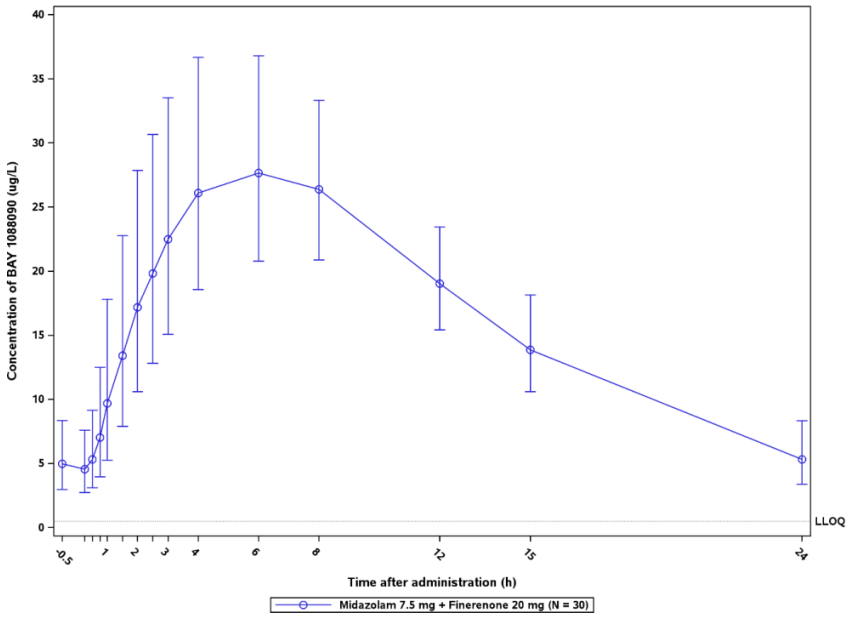
BAY 1040818: M-1
Source: PH-39782/Figure 14.4/4

図 2.7.6.22-4　フィネレノン反復投与後にフィネレノンとミダゾラムを併用投与したときの血漿中 M-1 の濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）



BAY 1088089: M-2
Source: PH-39782/Figure 14.4/5

図 2.7.6.22-5 フィネレノン反復投与後にフィネレノンとミダゾラムを併用投与したときの血漿中 M-2 の濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）



BAY 1088090: M-3
Source: PH-39782/Figure 14.4/6

図 2.7.6.22-6 フィネレノン反復投与後にフィネレノンとミダゾラムを併用投与したときの血漿中 M-3 の濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

表 2.7.6.22-6 フィネレノン反復投与後にフィネレノンとミダゾラムを併用投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Midazolam 7.5 mg + Finerenone 20 mg N=30
$AUC_{T,md}$	µg·h/L	447 / 33.7 (237 – 793)
$AUC_{T,md,norm}$	kg·h/L	1.82 / 34.7 (1.05 – 3.24)
$C_{max,md}$	µg/L	159 / 39.1 (63.3 – 301)
$C_{max,md,norm}$	kg/L	0.649 / 37.3 (0.293 – 1.29)
$t_{1/2,md}$	hours	2.40 / 30.6 (1.46 – 5.24)
$t_{max,md}$[a]	hours	1.03 (0.483 – 3.00)

a: median (range)
Source: PH-39782/Table 14.4/10, 14.4/17

表 2.7.6.22-7 フィネレノン反復投与後にフィネレノンとミダゾラムを併用投与したときの血漿中 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Midazolam 7.5 mg + Finerenone 20 mg					
		M-1 (BAY 1040818)		M-2 (BAY 1088089)		M-3 (BAY 1088090)	
		N		N		N	
$AUC_{T,md}$	µg·h/L	30	2110/47.6 (660-4310)	30	1020/31.6 (392-1910)	30	399/20.8 (257-596)
$AUC_{T,md,norm}$	kg·h/L	30	8.65/48.8 (2.81-18.4)	30	4.01/30.1 (1.75-7.54)	30	1.52/20.2 (1.06-2.18)
$C_{max,md}$	µg/L	30	240/26.7 (136-362)	30	84.2/24.9 (48.0-133)	30	29.3/28.8 (15.6-47.9)
$C_{max,md,norm}$	kg/L	30	0.981/27.0 (0.578-1.65)	30	0.331/19.6 (0.214-0.468)	30	0.111/27.3 (0.064-0.189)
$t_{max,md}$[a]	hours	30	2.00 (0.500-4.03)	30	4.00 (2.50-8.25)	30	6.00 (3.00-8.25)

a: median (range)
Source: PH-39782/Table 14.4/11 - 14.4/13, Table 14.4/18 - 14.4/20, Note to file 16.1.9.3

2.7.6.22.2.3 安全性の結果

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.22-8 に示す。

全体として 30／31 例（96.8%）に TEAE が認められた。死亡、重篤な TEAE、投与中止に至った TEAE 及び高度の TEAE は認められなかった（5.3.3.4.8 PH-39782/Section 14.3.2、Table 14.3.1/5）。TEAE は、1 例に認められたフィネレノンと関連のある中等度のほてりを除いて、すべて軽度であった（5.3.3.4.8 PH-39782/Table 14.3.1/2、14.3.1/5）。

TEAE の発現割合に、ミダゾラムとフィネレノン併用投与後とミダゾラム単独投与の間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。ミダゾラムとフィネレノン併用投与後では 30／30 例（100%）、ミダゾラム単独投与後では 29／30 例（96.7%）に TEAE が認められた。ミダゾラム単独投与後で認められた TEAE のほとんどは、予測されたミダゾラムの薬力学に関連したものであった。

ミダゾラムとフィネレノン併用投与後とミダゾラム単独投与後の間で、TEAE の分類に意味のある違いは認められなかった。ミダゾラムとフィネレノン併用投与後では、傾眠（ミダゾラム投与で予測された作用）が 30（100%）、C－反応性蛋白増加（感染の併発なし）が 2 例（6.7%）、並びに下痢、頭痛、下肢静止不能症候群及び睡眠時無呼吸症候群が各 1 例（3.3%）

に認められた。ミダゾラム単独投与後では、傾眠が 29（96.7%）、並びに鼻咽頭炎及びそれに伴うＣ－反応性蛋白増加が 1 例（3.3%）に認められた。

投与方法 B 開始後 9 日間のフィネレノン単独投与期間中では、10／31 例（32.3%）に TEAE が認められ、最も発現割合が高かった TEAE は 3 例（9.7%）に認められた頭痛であった。

全体として、7／31 例（22.6%）にフィネレノンと関連のある TEAE が認められた。このうち最も発現割合が高かった TEAE は、SOC 別では 5 例（16.1%）に認められた「神経系障害」、PT 別では 3 例（9.7%）に認められた頭痛であった。これらの他に 2 例以上で認められた SOC 又は PT はなかった。フィネレノン単独投与を実施した 9 日間では、フィネレノンと関連のある TEAE が 6 例（19.4%）に認められ、このうち最も発現割合が高かった PT は、2 例（6.5%）に認められた頭痛であった。その他に 2 例以上認められた PT はなかった。ミダゾラムとフィネレノン併用投与を実施した 1 日間では、フィネレノンと関連のある TEAE が 1 例（3.3%）に 1 件（頭痛）認められた。

ミダゾラムと関連のある TEAE に、両投与方法間で意味のある違いは認められなかった。ミダゾラムとフィネレノン併用投与後では、傾眠が 30／30 例（100%）、並びに頭痛、下肢静止不能症候群及び睡眠時無呼吸症候群が各 1 例（3.3%）に認められた。ミダゾラム単独投与後では、傾眠が 29 例（96.7%）に認められた。

ミダゾラムとフィネレノン併用投与後では、ミダゾラム単独投与後に比べて新たな TEAE 又は重症度が高い TEAE は認められなかった。これは、両投与方法でミダゾラム及び 1'OH-MDZ の曝露量が同程度であったという薬物動態の結果と整合する。

安全性に関する臨床検査では、TEAE として報告されたＣ－反応性蛋白増加は 3 例に認められ、このうち 2 例はミダゾラムとフィネレノン併用投与後（3.480×ULN 及び 4.488×ULN、いずれも感染の併発なし）、1 例はミダゾラム単独投与後（5.984×ULN、鼻咽頭炎を併発）であった。また、Ｃ－反応性蛋白増加は、スクリーニング時にも別の 2 例に認められていた（1.924×ULN 及び 3.016×ULN、いずれも感染の併発なし）。したがって、投与期間中に 1.5×ULN を超えるＣ－反応性蛋白増加が認められた割合は、ベースラインと比べて実質的な違いはないと考えられた。更に、これらの事象は治験薬と関連なしと判断された。これらの他に TEAE として報告された臨床検査値異常は 3 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加、白血球数増加及び好中球数増加）認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された。試験期間中、心電図パラメータ及びバイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 2.7.6.22-8 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC Preferred Term MedDRA version 19.1	Finerenone 20 mg N=31 (100%)	Midazolam 7.5 mg N=30 (100%)	Midazolam 7.5 mg + Finerenone 20 mg N=30 (100%)	Total N=31 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such AE	10 (32.3%)	29 (96.7%)	30 (100.0%)	30 (96.8%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	3 (9.7%)	0	1 (3.3%)	4 (12.9%)
Diarrhoea／下痢	1 (3.2%)	0	1 (3.3%)	2 (6.5%)
Dyspepsia／消化不良	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Faeces discoloured／変色便	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
General disorders and administration site conditions／一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Fatigue／疲労	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	1 (3.2%)	1 (3.3%)	0	2 (6.5%)
Nasopharyngitis／鼻咽頭炎	1 (3.2%)	1 (3.3%)	0	2 (6.5%)
Investigations／臨床検査	3 (9.7%)	1 (3.3%)	2 (6.7%)	5 (16.1%)
Blood creatine phosphokinase increased／血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
C-reactive protein increased／Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (3.3%)	2 (6.7%)	3 (9.7%)
Neutrophil count increased／好中球数増加	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
White blood cell count increased／白血球数増加	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders／筋骨格系および結合組織障害	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Pain in extremity／四肢痛	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Nervous system disorders／神経系障害	5 (16.1%)	29 (96.7%)	30 (100.0%)	30 (96.8%)
Disturbance in attention／注意力障害	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Dizziness／浮動性めまい	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Headache／頭痛	3 (9.7%)	0	1 (3.3%)	4 (12.9%)
Somnolence／傾眠	1 (3.2%)	29 (96.7%)	30 (100.0%)	30 (96.8%)
Restless legs syndrome／下肢静止不能症候群	0	0	1 (3.3%)	1 (3.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (6.5%)	0	1 (3.3%)	3 (9.7%)
Sleep apnoea syndrome／睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (3.3%)	1 (3.2%)
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	2 (6.5%)	0	0	2 (6.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders／皮膚および皮下組織障害	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Dermatitis／皮膚炎	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Vascular disorders／血管障害	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Hot flush／ほてり	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)

Source: PH-39782/Table 14.3.1/4

2.7.6.22.3 結論

- フィネレノン 20mg 反復投与後に、ミダゾラムとフィネレノンを併用投与したときのミダゾラム及び 1'OH-MDZ の AUC は、フィネレノン投与の影響を受けなかった。ミダゾラム単独投与時に対するフィネレノンとの併用投与時のミダゾラム及び 1'OH-MDZ の AUC の幾何平均値の比とその両側 90%CI は、0.8～1.25 の範囲内にあった。

- ミダゾラム 7.5mg の投与を受けたすべての被験者に、ミダゾラムと関連のある TEAE〔主に軽度の傾眠（ミダゾラム投与で予測された作用）〕が認められた。ミダゾラムと関連のある TEAE の発現割合は、ミダゾラム単独投与時とフィネレノンとの併用投与時で同程度であった。ミダゾラム単独投与時に比べて、フィネレノンとの併用投与時で新たな TEAE 又は重症度が高い TEAE を誘発するエビデンスは認められなかった。

- 健康被験者にフィネレノン 20mg を単独で 9 日間反復投与したとき、及びフィネレノンの定常状態下でミダゾラム 7.5mg を併用単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.23 【国外試験】健康被験者を対象にフルドロコルチゾン投与後のナトリウム利尿作用に及ぼす影響を検討する試験：試験 13786（報告書番号 PH-36781）

参照項目：5.3.4.1.1 PH-36781

2.7.6.23.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、異なる用量のフィネレノンが、フルドロコルチゾンのナトリウム利尿作用に及ぼす上乗せ効果を、エプレレノン（陽性対照）と比較検討する無作為化、単盲検、プラセボ対照、3 群 3 期クロスオーバー、並行群間比較試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2010 年 3 月 29 日

最後の被験者の完了日： 2010 年 11 月 30 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- 健康男性被験者を対象として、フィネレノンが、フルドロコルチゾン投与後のナトリウム利尿作用に及ぼす上乗せ効果を検討する。

副次目的

- エプレレノン（陽性対照）が、フルドロコルチゾン投与後のナトリウム利尿作用に及ぼす影響を検討する。
- フィネレノンの安全性及び忍容性を検討する。
- フィネレノン及びエプレレノンの薬物動態を検討する。

試験方法：

本試験は、健康男性被験者を対象として、無作為化、単盲検、プラセボ及び陽性対照、3 群 3 期クロスオーバー、並行群間比較デザインで実施した。被験者を、以下に示す 5 投与ステップ（ステップ 1、5：13 例、ステップ 2、3、4：14 例）のそれぞれについて、3 投与（A：フィネレノン、B：プラセボ、C：エプレレノン）の 3 期クロスオーバー法による 6 とおりの投与順序（A-B-C、A-C-B、B-A-C、B-C-A、C-A-B、C-B-A）のいずれかに無作為に割付けた。治験薬は、フルドロコルチゾン 0.5mg 経口投与 2 時間後（最初の被験者は午後 9 時）に経口投与した。各投与期の間に 1 週間以上の休薬期間を設けた。

- 投与 A：フィネレノン経口投与
  - -ポリエチレングリコール（PEG）液剤による 20mg 投与
  - -PEG 液剤による 10mg 投与
  - -PEG 液剤による 5mg 投与
  - -PEG 液剤による 2.5mg 投与
  - -錠剤〔即放（IR）錠 10mg 2 錠〕による 20mg 投与
- 投与 B：フィネレノンに対応するプラセボ
- 投与 C：エプレレノン 50mg

各投与ステップ終了後に安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を評価し、次投与ステップのフィネレノンの用量を漸増又は漸減した。

- 投与ステップ 1：PEG 液剤 20mg
- 投与ステップ 2：PEG 液剤 10mg

- 投与ステップ 3：PEG 液剤 5mg
- 投与ステップ 4：IR 錠 20mg（10mg 2 錠）
- 投与ステップ 5：PEG 液剤 2.5mg

本試験では、被験者を試験に特化した代謝状態にするため、入院期間中の食事をモニタリングした。スクリーニング時及び入院時における間接的熱量測定法による安静時代謝率の結果に基づき、各被験者の食事の内容及び量を決定した。

各投与ステップは 3 投与期から成り、各投与期は、試験に適応するための 3 日間の入院期（上記で決定した食事を開始）、薬物動態測定日、治験薬投与 60 時間後までの観察期及び約 1 週間の休薬期から構成された。被験者は、医学的に問題がない場合、治験薬投与 60 時間後に退院した。フォローアップ検査は治験薬最終投与から約 1 週間後に実施した。

試験スケジュールは、PH-36781/Figure 7-1 を参照。

薬物動態評価用試料中のフィネレノン及びエプレレノンの定量方法は PH-36781/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬（投与 A）：

フィネレノン液剤：PEG 経口液剤

フィネレノン錠：IR 錠 10mg

用法・用量

ステップ 1、2、3 及び 5：PEG 液剤 20、10、5 及び 2.5mg を単回経口投与

ステップ 4：IR 錠 20mg（10mg 2 錠）を単回経口投与

投与期間

単回投与

対照薬（投与 B）：

プラセボ液剤：フィネレノン PEG 経口液剤に対応するプラセボ PEG 経口液剤

プラセボ錠：フィネレノン IR 錠 10mg 錠に対応するプラセボ錠

用法・用量

ステップ 1、2、3 及び 5：プラセボ液剤 20、10、5 及び 2.5mg を単回経口投与
ステップ 4：プラセボ錠 2 錠を単回経口投与

投与期間

単回投与

陽性対照薬（投与 C）：

エプレレノン錠：50mg 錠

用法・用量

ステップ 1～5：エプレレノン錠 50mg 1 錠を単回経口投与

投与期間

単回投与

併用薬（投与 A、B、C）：

フルドロコルチゾン錠：0.1mg 錠

用法・用量

ステップ 1～5：フルドロコルチゾン 0.5mg（フルドロコルチゾン錠 0.1mg 5 錠）を、治験薬投与の 2 時間前に単回経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～46 歳、体格指数が 18.0～29.9kg/m^2 の白人健康男性

その他の選択基準及び除外基準は、PH-36781/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

フィネレノン及びエプレレノン

主要パラメータ：AUC、C_{max}

副次パラメータ：AUC/D、AUC_{norm}、C_{max}/D、$C_{max,norm}$、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT、CL/F、V_z/F、$AUC(0-t_{last})$

その他のパラメータ：$\%AUC(t_{last}-\infty)$、points terminal

薬力学の評価項目：

血圧、心拍数

尿中パラメータ：尿量、ナトリウム（Na）、カリウム（K）、マグネシウム、カルシウム、クレアチニン、Na／クレアチニン比、K／クレアチニン比、Na/K 比、log10(Na/K)、log10(10×Na/K)

探索的バイオマーカー：血漿レニン活性、血清アルドステロン、ミネラルコルチコイド受容体制御遺伝子の mRNA

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図

被験者数：

目標被験者数

60 例：各投与ステップ 12 例、5 ステップ

設定根拠

被験者数を各投与ステップ 12 例とすることにより、log10(10×Na/K)の差の期待値を 0.3、標準偏差を 0.4 と仮定した場合、対応のある片側 t 検定で、有意水準 10%及び検出力 88%でフィネレノンとプラセボの log10(10×Na/K)の差がゼロであるという帰無仮説を棄却できる。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を終了した被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を終了した被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

フィネレノンの用量比例性の検討では、薬物動態パラメータ（AUC、AUC/D、AUC_{norm}、C_{max}、C_{max}/D 及び $C_{max,norm}$）の対数変換値を用いて、投与量を要因とする分散分析（ANOVA）により探索的に解析した。

薬力学の解析

各投与ステップにおいて、各蓄尿期間ごとに、log10(10×Na/K)について、投与順序、投与順序内の被験者、投与期及び投与方法を要因とする ANOVA により解析した。更に、log10(10×Na/K)の投与間の差について、フィネレノンとプラセボ間、及びエプレレノンとプラセボ間では点推定値と片側 90%信頼区間（CI）を算出し、フィネレノンとエプレレノン間では点推定値と両側 90%CI を算出した。Na/K 比の投与間の比について、点推定値と片側 90%CI（フィネレノン／プラセボ比及びエプレレノン／プラセボ比）又は両側 90%CI（フィネレノン／エプレレノン比）を算出した。同様に、尿中ナト

リウム及びカリウム排泄量について各投与ステップの各蓄尿期間ごとに、ANOVA により解析し、投与間の差の点推定値及び両側 90%CI を算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬初回投与後に発現、又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.13.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.23.2 成績

2.7.6.23.2.1 試験対象集団

2.7.6.23.2.1.1 被験者の内訳

健康男性被験者 68 例をフィネレノンの各投与ステップ 1～5 のいずれかに無作為に割付けた。投与ステップ 4（IR 錠 10mg 2 錠）の 1 例が心電図異常（心房性期外収縮）により治験薬を投与されなかったため、治験薬投与例は 67 例で、うち 66 例が試験を完了した。投与ステップ 5（PEG 液剤 2.5mg）の 1 例が、最初の投与期でフルドロコルチゾン及びプラセボ投与後に、非重篤な有害事象（舌腫脹及び口唇腫脹）により試験を中止した（PH-36781/Table 14.1/4、Listing 16.2.1.2/1、16.2.7/1、16.2.8.2/4）。

2.7.6.23.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を 1 回以上受けた 67 例を SAF とし、試験を完了した 66 例（PEG 液剤 53 例、IR 錠 13 例）を PKS とした。尿の採取が不完全又は不確実であった 9 例及びベースライン時に心電図異常がみられた 1 例を PDS から除外したため、PDS は 58 例となった（PH-36781/Listing 16.2.3/1）。

2.7.6.23.2.1.3 人口統計学的特性

被験者（SAF）の人口統計学的特性を表 2.7.6.23-1 に示す。PKS 及び PDS については、PH-36781/Table 8-3 及び Table 8-4 を参照。

表 2.7.6.23-1 人口統計学的特性（SAF）

Character-istic			Dose step 1 Finerenone 20 mg PEG solution N=13	Dose step 2 Finerenone 10 mg PEG solution N=14	Dose step 3 Finerenone 5 mg PEG solution N=14	Dose step 4 Finerenone 10 mg x 2 IR tablets N=13	Dose step 5 Finerenone 2.5 mg PEG solution N=13	Total N=67
Sex	Male	n (%)	13 (100%)	14 (100%)	14 (100%)	13 (100%)	13 (100%)	67 (100%)
Race	White	n (%)	13 (100%)	14 (100%)	14 (100%)	13 (100%)	13 (100%)	67 (100%)
Age (years)		Mean / SD	36.1 / 7.0	35.9 / 6.2	37.3 / 7.7	37.0 / 9.4	34.2 / 6.9	36.1 /7.3
		Median	38.0	36.0	38.5	39.0	34.0	38.0
		Range	22.0 - 46.0	26.0 - 44.0	20.0 - 47.0	22.0 - 46.0	24.0 - 47.0	20.0 - 47.0
Weight (kg)		Mean / SD	81.9 / 11.9	79.0 /11.2	80.1 / 5.7	84.3 / 8.8	80.8 /12.1	81.2 / 10.0
		Median	82.80	79.95	78.80	82.40	76.80	80.30
		Range	63.7 - 98.4	64.4 - 98.7	71.8 - 89.0	74.0 – 107.0	65.1 - 104.0	63.7 - 107.0
Height (cm)		Mean / SD	181.3 / 6.4	177.4 / 8.5	182.6 / 6.2	181.0 / 7.7	182.4 / 6.7	180.9 / 7.2
		Median	183.0	177.5	182.5	179.0	181.0	181.0
		Range	171 - 192	160 - 190	173 - 195	170 - 197	171 - 196	160 - 197
BMI (kg/m^2)		Mean / SD	24.9 / 2.9	25.1 / 2.5	24.1 / 2.1	25.7 / 1.8	24.3 / 3.0	24.8 / 2.5
		Median	25.15	25.49	24.22	24.91	23.63	25.10
		Range	19.2 - 28.5	20.3 - 28.2	21.2 - 27.0	23.2 - 28.1	20.5 - 28.7	19.2 - 28.7

Source: PH-36781/Table 14.1/10

2.7.6.23.2.2 薬物動態の結果

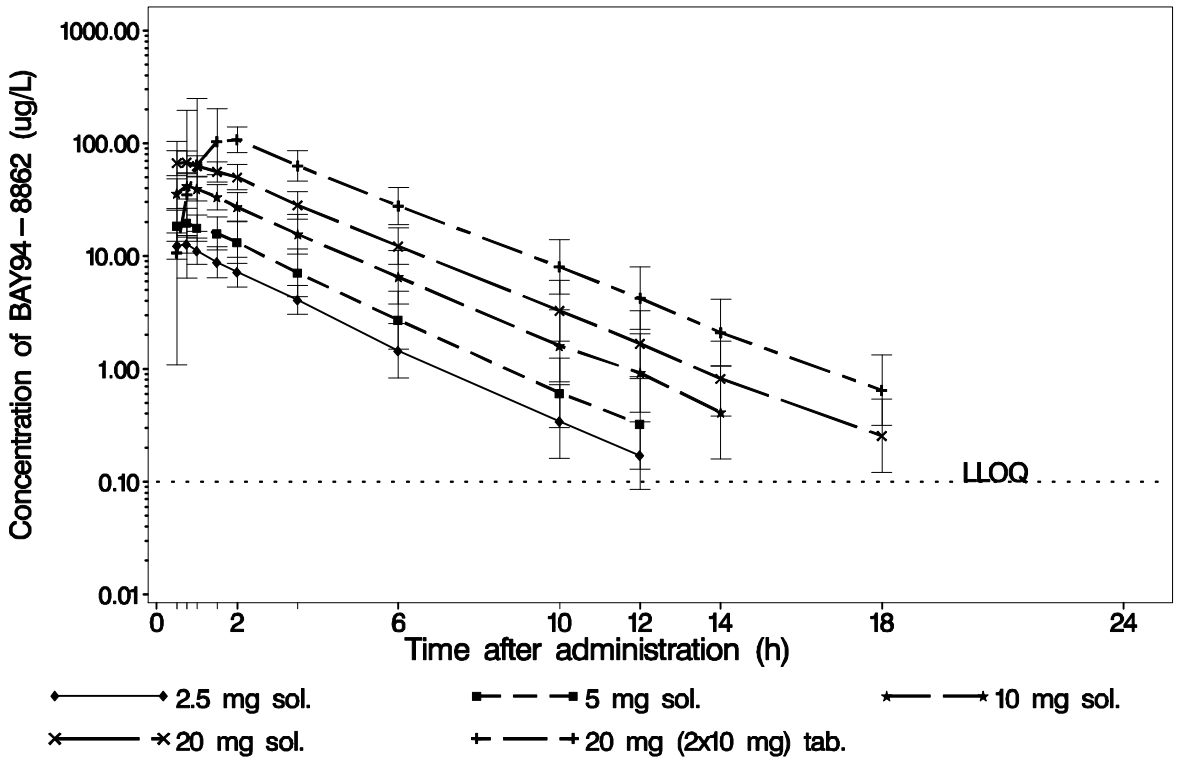
2.7.6.23.2.2.1 フィネレノンの血漿中濃度と薬物動態パラメータ

フィネレノン PEG 液剤（2.5、5、10 及び 20mg）又は IR 錠（10mg 2 錠）を単回経口投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移を図 2.7.6.23-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.23-2 に示す。

フィネレノンを PEG 液剤及び IR 錠として単回経口投与したとき、フィネレノンは速やかに吸収され、t_{max} はそれぞれ 0.52～0.75 時間及び 1.50 時間であった。PEG 液剤を単回経口投与したとき、フィネレノンの AUC は用量比例的に増加した。C_{max} は用量に依存して上昇したが、PEG 液剤 20mg 投与時の C_{max}/D（$3.73/L\times10^{-3}$）は PEG 液剤 2.5mg 投与時の C_{max}/D（$5.67/L\times10^{-3}$）に比べて低かったことから、C_{max} は用量比を下回って増加することが示された。

フィネレノンの曝露量は PEG 液剤投与と IR 錠投与で大きく異なり、IR 錠 20mg 投与における血漿中フィネレノンの AUC 及び C_{max} は、PEG 液剤 20mg 投与のそれぞれ 1.94 倍及び 1.84 倍高値を示した。

フィネレノンの血漿からの消失は速やかで、$t_{1/2}$ は PEG 液剤投与で 1.90～2.40 時間、IR 錠投与で 2.40 時間であった。



BAY 94-8862: finerenone, LLOQ: lower limit of quantitation

Source: PH-36781/Figure 9-12

図 2.7.6.23-1 フィネレノン PEG 液剤（2.5、5、10 及び 20mg）又は IR 錠（10mg 2 錠）を単回経口投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS、N＝66）

表 2.7.6.23-2 フィネレノン PEG 液剤（2.5、5、10 及び 20mg）又は IR 錠（10mg 2 錠）を単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Finerenone 2.5 mg PEG solution N=12	Finerenone 5 mg PEG solution N=14	Finerenone 10 mg PEG solution N=14
AUC	μg·h/L	37.16/29.1 (20.46-52.19)	64.85/40.4 (32.06-134.8)	143.2/30.8 (81.20-253.0)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.169/36.3 (0.5327-2.007)	1.036/44.5 (0.4616-2.382)	1.121/39.4 (0.5262-2.226)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	14.87/29.1 (8.182-20.87)	12.97/40.4 (6.411-26.95)	14.32/30.8 (8.120-25.30)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	36.66/29.5 (19.90-51.58)	64.38/40.5 (31.66-133.5)	142.6/30.9 (80.80-252.5)
C_{max}	μg/L	14.18/15.5 (11.38-17.43)	21.66/21.1 (14.89-35.38)	46.02/24.2 (29.67-65.38)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.4459/19.3 (0.3202-0.5748)	0.3462/26.3 (0.2377-0.6254)	0.3603/25.7 (0.2411-0.5407)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	5.672/15.5 (4.550-6.970)	4.332/21.1 (2.978-7.075)	4.602/24.2 (2.967-6.538)
t_{max}[a]	h	0.5167 (0.5000-1.000)	0.7500 (0.5000-2.000)	0.7500 (0.5000-2.000)
$t_{1/2}$	h	1.900/20.0 (1.125-2.433)	1.970/17.2 (1.607-2.903)	2.157/17.8 (1.603-3.151)
MRT	h	2.864/17.6 (1.867-3.826)	2.991/16.3 (2.296-4.004)	3.211/19.9 (2.270-4.296)
V_z/F	L	184.4/20.3 (126.4-270.9)	219.1/26.3 (143.1-361.6)	217.3/21.4 (148.1-284.8)
CL/F	L/h	67.27/29.1 (47.91-122.2)	77.10/40.4 (37.11-156.0)	69.83/30.8 (39.53-123.2)

Parameter	Unit	Finerenone 20 mg PEG solution N=13	Finerenone 2x10 mg IR tablets N=13
AUC	μg·h/L	253.2/25.3 (169.5-403.6)	490.6/22.0 (339.7-718.5)
AUC_{norm}	kg·h/L	1.027/32.1 (0.5465-1.782)	2.057/18.1 (1.615-2.849)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	12.66/25.3 (8.473-20.18)	24.53/22.0 (16.99-35.92)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	252.6/25.3 (169.1-402.8)	489.7/22.0 (339.0-718.0)
C_{max}	μg/L	74.53/18.2 (52.21-93.95)	137.1/18.6 (86.22-176.5)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.3023/22.7 (0.1906-0.4401)	0.5750/13.2 (0.4613-0.6999)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	3.727/18.2 (2.611-4.697)	6.857/18.6 (4.311-8.826)
t_{max}[a]	h	0.7500 (0.5000-2.000)	1.500 (0.7500-2.000)
$t_{1/2}$	h	2.387/18.0 (1.966-3.582)	2.397/18.7 (1.834-3.938)
MRT	h	3.366/16.0 (2.646-4.351)	3.869/20.5 (2.882-5.370)
V_z/F	L	272.0/20.3 (190.7-382.0)	141.0/18.6 (106.7-186.3)
CL/F	L/h	78.99/25.3 (49.56-118.0)	40.77/22.0 (27.84-58.88)

a: median (range)
Source: PH-36781/Table 14.4/3, 14.4/5

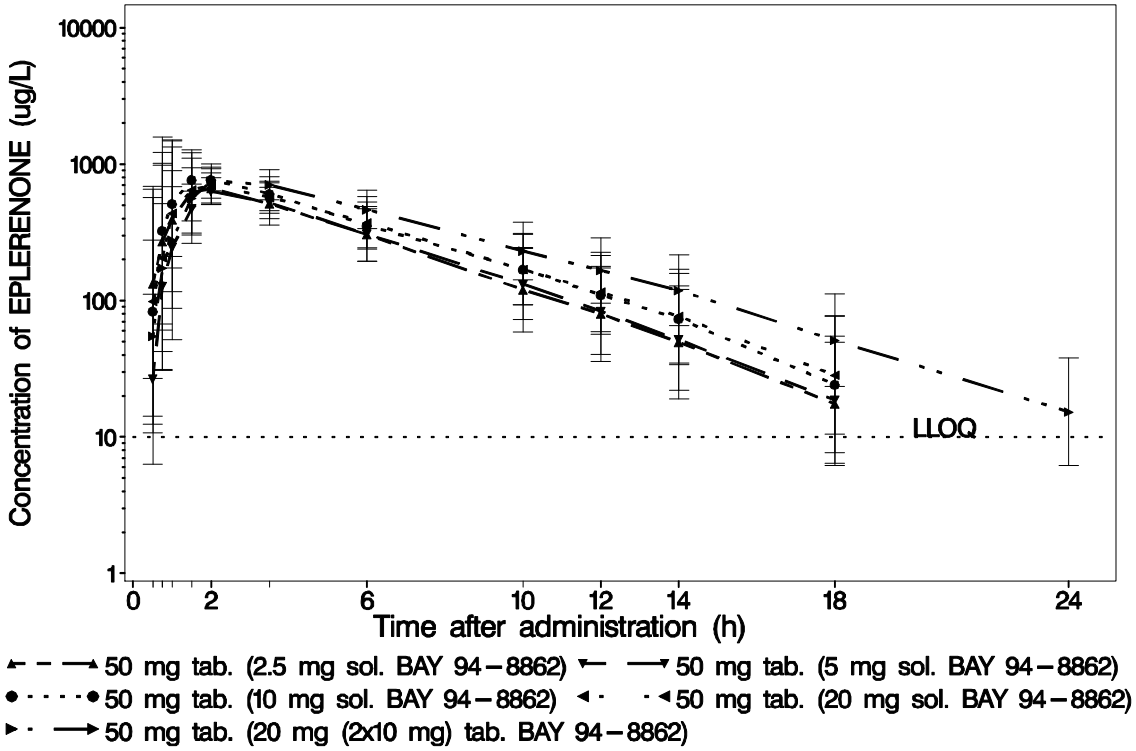
用量比例性

AUC_{norm} 及び AUC/D は用量間で同様の値を示したことから、AUC に用量比例性があることが示唆された。一方、C_{max} は用量に依存して上昇したが 20mg 投与時の C_{max}/D は 2.5mg 投与時の C_{max}/D に比べて低かったことから、C_{max} は用量比を下回る増加であることが示された。

2.7.6.23.2.2.2 エプレレノンの血漿中濃度と薬物動態パラメータ

エプレレノン 50mg を単回経口投与したときの血漿中エプレレノン濃度推移（各投与ステップ）を図 2.7.6.23-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.23-3 に示す。

エプレレノン 50mg を単回経口投与したとき、エプレレノンは速やかに吸収され、t_{max} は各投与ステップを通して 1.25～2.00 時間であった。曝露量は投与ステップ間で異なり、AUC は 4,070 μg·h/L（ステップ 3：PEG 液剤 5mg）～6,250 μg·h/L（ステップ 4：IR 錠 10mg 2 錠）、C_{max} は 699 μg/L（ステップ 3：PEG 液剤 5mg）～928 μg/L（ステップ 2：PEG 液剤 10mg）であった。エプレレノンの血漿からの消失は速やかで、$t_{1/2}$ は 2.91～3.75 時間であった。



BAY 94-8862: finerenone

Source: PH-36781/Figure 9-14

図 2.7.6.23-2　エプレレノン 50mg を単回経口投与したときの各投与ステップにおける血漿中エプレレノン濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（PKS、N＝66）

表 2.7.6.23-3 エプレレノン 50mg を単回経口投与したときの各投与ステップにおける血漿中エプレレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）、PKS〕

Parameter	Unit	Eplerenone 50 mg (dose step 5 Finerenone 2.5 mg PEG solution) N=12	Eplerenone 50 mg (dose step 3 Finerenone 5 mg PEG solution) N=14	Eplerenone 50 mg (dose step 2 Finerenone 10 mg PEG solution) N=14
AUC	µg·h/L	4311/38.5 (2490-8728)	4065/39.9 (2240-7901)	5288/32.2 (3428-8915)
AUC_{norm}	kg·h/L	6.777/47.7 (3.242-15.80)	6.497/42.6 (3.226-13.54)	8.280/39.8 (4.615-15.22)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	86.21/38.5 (49.80-174.6)	81.30/39.9 (44.80-158.0)	105.8/32.2 (68.57-178.3)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	µg·h/L	4221/38.6 (2460-8521)	3968/40.2 (2194-7660)	5188/32.9 (3304-8784)
C_{max}	µg/L	790.3/27.9 (568.0-1281)	698.6/22.9 (483.7-990.9)	928.3/12.3 (718.3-1148)
$C_{max,norm}$	kg/L	1.243/31.6 (0.8484-2.319)	1.116/25.6 (0.6965-1.553)	1.453/18.4 (1.142-2.037)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	15.81/27.9 (11.36-25.63)	13.97/22.9 (9.674-19.82)	18.57/12.3 (14.37-22.95)
t_{max}[a]	h	1.500 (1.000-3.500)	2.000 (0.7500-3.500)	1.250 (0.5000-3.500)
$t_{1/2}$	h	2.912/23.7 (1.746-4.061)	3.032/24.6 (2.206-5.045)	3.459/31.6 (2.523-6.989)
MRT	h	5.333/24.8 (3.184-8.402)	5.803/22.6 (4.106-8.709)	5.809/26.3 (4.219-9.290)
V_z/F	L	48.73/23.7 (33.57-72.33)	53.80/23.1 (37.68-78.17)	47.19/17.3 (34.52-59.80)
CL/F	L/h	11.60/38.5 (5.728-20.08)	12.30/39.9 (6.328-22.32)	9.455/32.2 (5.609-14.58)

Parameter	Unit	Eplerenone 50 mg (dose step 1 Finerenone 20 mg PEG solution) N=13	Eplerenone 50 mg (dose step 4 Finerenone 10 mg x 2 IR tablets) N=13
AUC	µg·h/L	5098/42.5 (2500-12372)	6254/26.9 (3795-9092)
AUC_{norm}	kg·h/L	8.270/51.0 (3.924-21.85)	10.49/25.5 (6.815-14.42)
AUC/D	$h/L \cdot 10^{-3}$	102.0/42.5 (50.00-247.4)	125.1/26.9 (75.91-181.8)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	µg·h/L	4996/42.7 (2400-12127)	6150/26.9 (3737-8964)
C_{max}	µg/L	844.5/32.1 (458.8-1379)	903.5/19.3 (676.2-1227)
$C_{max,norm}$	kg/L	1.370/40.8 (0.6489-2.674)	1.515/12.9 (1.295-1.932)
C_{max}/D	$1/L \cdot 10^{-3}$	16.89/32.1 (9.177-27.57)	18.07/19.3 (13.52-24.53)
t_{max}[a]	h	1.500 (0.5000-3.500)	2.000 (1.000-3.500)
$t_{1/2}$	h	3.363/23.2 (2.657-6.077)	3.746/26.9 (2.647-6.206)
MRT	h	6.055/23.7 (4.233-10.39)	6.819/24.5 (4.647-10.12)
V_z/F	L	47.59/22.2 (35.44-78.79)	43.20/19.4 (31.39-59.72)
CL/F	L/h	9.808/42.5 (4.042-20.00)	7.995/26.9 (5.499-13.17)

a: median (range)

BAY 94-8862: finerenone

Source: PH-36781/Table 14.4/4 - 14.4/6

2.7.6.23.2.3 薬力学の結果

2.7.6.23.2.3.1 心拍数及び血圧

フィネレノンを 5 つの投与ステップで単回経口投与したとき、心拍数、収縮期及び拡張期血圧のベースライン値からの変化量に、プラセボ及びエプレレノン投与に比べて臨床的に意味のある差異は認められず、検討したフィネレノンのいずれの用量及び剤形もこれらパラメータに影響を及ぼさないことが示された（PH-36781/Table 14.3.5/1～14.3.5/3、Figure 14.3.5/1～14.3.5/6、Listing 16.2.8.2/1～16.2.8.2/2）。

2.7.6.23.2.3.2 尿中ナトリウム濃度

フィネレノン投与時とプラセボ投与時の差

フィネレノンの各投与ステップにおけるフィネレノン投与時とプラセボ投与時の尿中ナトリウム濃度の差の点推定値を蓄尿期間別に表 2.7.6.23-4 に示す。

投与 14 時間後までの蓄尿期間において、PEG 液剤 5mg 投与を除き、フィネレノン投与後の尿中ナトリウム排泄量は、プラセボ投与に比べて増加した。PEG 液剤投与におけるナトリウム排泄量について、PEG 液剤 5mg 投与の影響は他の用量に比べて小さく、すべての用量を通して一貫した用量依存性は認められなかったが、フィネレノン投与後 6～10 時間及び 2～10 時間の蓄尿期間でのナトリウム排泄量には、PEG 液剤 2.5、10 及び 20mg で用量依存的な増加が認められた。

PEG 液剤 10mg 及び IR 錠 20mg（10mg 2 錠）投与後の尿中ナトリウム排泄量は、プラセボに比べて、投与 18 時間後まで増加が認められた。PEG 液剤 20mg 及び IR 錠 20mg 投与では、投与後 6～10 時間の蓄尿期間で最大のナトリウム排泄作用がみられた。

表 2.7.6.23-4 尿中ナトリウム濃度のフィネレノン投与時とプラセボ投与時の差（フィネレノンープラセボ）の蓄尿期間別の点推定値（PDS、N＝58）

Dose Step (Treatment)	02H00M-10H00M	02H00M-06H00M	06H00M-10H00M	10H00M-14H00M	14H00M-18H00M	18H00M-22H00M	22H00M-26H00M
5 (2.5 mg sol)	9.58*	10.25*	10.25*	2.50	-7.50	-5.00	-24.75*
3 (5 mg sol)	5.40	3.60	6.23	-11.61	-11.45	-14.69	4.77
2 (10 mg sol)	22.92*	28.75*	27.67*	11.90*	17.33*	10.67	-7.30
1 (20 mg sol)	29.98*	27.48*	38.13*	7.55	-5.93	10.97*	9.59
4 (2x10 mg tab)	26.33*	18.50*	42.17*	11.42*	13.17*	-7.33	2.33

Source: PH-36781/Table 16.1.9.1/71 - 16.1.9.1/105

* significant treatment differences at a significance level of 0.1

エプレレノン 50mg 投与時とプラセボ投与時の差

フィネレノンの各投与ステップにおける尿中ナトリウム濃度のエプレレノン 50mg 投与時とプラセボ投与時の差の点推定値を蓄尿期間別に表 2.7.6.23-5 に示す。

投与 18 時間後までの蓄尿期間において、エプレレノン 50mg 投与後の尿中ナトリウム排泄量は、プラセボ投与に比べて増加した〔ステップ 5（PEG 液剤 2.5mg）の蓄尿期間 14～18 時間を除く〕。最大のナトリウム排泄作用は、投与後 6～10 時間の蓄尿期間にみられた。

表 2.7.6.23-5 尿中ナトリウム濃度のエプレレノン 50mg 投与時とプラセボ投与時の差（エプレレノンープラセボ）の蓄尿期間別の点推定値（PDS、N＝58）

Dose Step (Treatment)	02H00M-10H00M	02H00M-06H00M	06H00M-10H00M	10H00M-14H00M	14H00M-18H00M	18H00M-22H00M	22H00M-26H00M
5 (2.5 mg sol)	20.27*	16.49*	26.11*	5.75	-2.08	-6.17	-28.33*
3 (5 mg sol)	28.19*	20.59*	41.21*	17.38*	11.43	-5.96	14.38
2 (10 mg sol)	19.25*	23.25*	29.00*	15.08*	21.08*	17.42*	-9.83
1 (20 mg sol)	19.77*	14.80*	44.50*	13.03*	10.11	15.78*	7.28
4 (2x10 mg tab)	24.75*	18.17*	31.42*	12.67*	8.00*	2.08	3.58

Source: PH-36781/Table 16.1.9.1/71 - 16.1.9.1/105

* significant treatment differences at a significance level of 0.1

フィネレノン投与時とエプレレノン 50mg 投与時の差

フィネレノンの各投与ステップにおける尿中ナトリウム濃度のフィネレノン投与時とエプレレノン 50mg 投与時の差の点推定値を蓄尿期間別に表 2.7.6.23-6 に示す。

投与後 2～6 時間及び 2～10 時間の蓄尿期間における尿中ナトリウム排泄は、エプレレノン 50mg 投与に比べて、フィネレノンの低用量（PEG 液剤 2.5 及び 5mg）投与時で低下したが、PEG 液剤 10mg 及び IR 錠 20mg では明らかな違いはみられず、PEG 液剤 20mg では増加した。

投与後 6～10 時間及び 10～14 時間の蓄尿期間における尿中ナトリウム排泄は、エプレレノン 50mg 投与に比べて、IR 錠 20mg 投与後 6～10 時間の蓄尿期間で増加したが、それ以外の用量・剤形では低下した。PEG 液剤投与では、すべての用量を通して一貫した明確な傾向がみられたわけではなかった。

投与 10 時間後以降の蓄尿期間における尿中ナトリウム排泄量は、PEG 液剤 5mg 投与後 10～14 時間の蓄尿期間及び PEG 液剤 20mg 投与後 14～18 時間を除いて、フィネレノン投与とエプレレノン 50mg 投与との間に明らかな違いはみられなかった（表 2.7.6.23-6）。

表 2.7.6.23-6 尿中ナトリウム濃度のフィネレノン投与時とエプレレノン 50mg 投与時の差（フィネレノンーエプレレノン）の蓄尿期間別の点推定値（PDS、N＝58）

Dose Step (Treatment)	02H00M-10H00M	02H00M-06H00M	06H00M-10H00M	10H00M-14H00M	14H00M-18H00M	18H00M-22H00M	22H00M-26H00M
5 (2.5 mg sol)	-10.68*	-6.24	-15.86*	-3.25	-5.42	1.17	3.58
3 (5 mg sol)	-22.79*	-17.00*	-34.98*	-28.99*	-22.88	-8.72	-9.62
2 (10 mg sol)	3.67	5.50	-1.33	-3.18	-3.75	-6.75	2.53
1 (20 mg sol)	10.22*	12.68*	-6.38	-5.48	-16.04*	-4.82	2.31
4 (2x10 mg tab)	1.58	0.33	10.75*	-1.25	5.17	-9.42	-1.25

Source: PH-36781/Table 16.1.9.1/71 - 16.1.9.1/105

* significant treatment differences at a significance level of 0.1

結論として、フィネレノンは用量に依存したナトリウム利尿作用を示し、この作用はフィネレノン PEG 液剤 2.5mg 投与においてもみられた。フィネレノン及びエプレレノン 50mg 投与により、尿中ナトリウム排泄量はプラセボに比べて増加した。PEG 液剤 20mg 投与 2～10 時間後の蓄尿期間における尿中ナトリウム排泄量は、エプレレノン 50mg に比べて増加した。エプレレノン 50mg 投与後の尿中ナトリウム排泄量は、PEG 液剤 2.5 及び 5mg 投与に比べて、ほとんどの蓄尿期間で増加したが、PEG 液剤 10mg 及び IR 錠 20mg 投与と比べて臨床的に意味のある差異はなかった。

2.7.6.23.2.3.3 尿中カリウム濃度

フィネレノン投与時とプラセボ投与時の差

フィネレノンの各投与ステップにおける尿中カリウム濃度のフィネレノン投与時とプラセボ投与時の差の点推定値を蓄尿期間別に表 2.7.6.23-7 に示す。

投与 18 時間後までの蓄尿期間において、フィネレノン投与後の尿中カリウム排泄量はプラセボ投与に比べて減少した（PEG 液剤 2.5mg 投与後 6～10 時間、PEG 液剤 10mg 投与後 10～14 時間及び PEG 液剤 5mg 投与後 14～18 時間の蓄尿期間を除く）。PEG 液剤 2.5mg 投与後の尿中カリウム排泄量では、すべての蓄尿期間において、プラセボ投与との間に明らかな違いはみられなかった。IR 錠 20mg（10mg 2 錠）投与は、PEG 液剤のいずれの用量と比べても、高い尿中カリウム排泄抑制作用を示した。

フィネレノン PEG 液剤 5 及び 20mg、並びに IR 錠 20mg 投与後 2～10 時間の蓄尿期間における尿中カリウム排泄量は、プラセボ投与に比べて減少し、この傾向は投与後 2～6 時間及び 6～10 時間の蓄尿期間でも認められた。PEG 液剤 10mg 投与後 6～10 時間の蓄尿期間でプラセボ投与に

比べて減少したが、それ以外ではプラセボ投与との間に明らかな違いはみられなかった。フィネレノン 2.5～20mg を PEG 液剤として投与したとき、一貫した用量依存性の尿中カリウム排泄抑制作用はみられなかったが、IR 錠 20mg ではカリウム排泄量が減少する傾向がみられた。

投与 14 時間後以降の蓄尿期間における尿中カリウム排泄量では、フィネレノンの用量及び剤形に関わらず、プラセボ投与との間に明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.23-7 尿中カリウム濃度のフィネレノン投与時とプラセボ投与時の差（フィネレノン－プラセボ）の蓄尿期間別の点推定値（PDS、N＝58）

Dose Step (Treatment)	02H00M-10H00M	02H00M-06H00M	06H00M-10H00M	10H00M-14H00M	14H00M-18H00M	18H00M-22H00M	22H00M-26H00M
5 (2.5 mg sol)	-3.08	-3.83	6.25	-0.33	-5.75	0.42	-1.33
3 (5 mg sol)	-18.19*	-20.01*	-16.11*	-13.76	5.02	-3.27	-7.47
2 (10 mg sol)	-3.42	-0.08	-15.17*	4.25	-0.75	3.50	1.39
1 (20 mg sol)	-16.00*	-13.35*	-31.14*	-6.69	-3.17	2.41	3.99
4 (2x10 mg tab)	-22.83*	-20.58*	-39.00*	-14.67*	-0.58	3.08	-3.17

Source: PH-36781/Table 16.1.9.1/106 - 16.1.9.1/140

* significant treatment differences at a significance level of 0.1

エプレレノン 50mg 投与時とプラセボ投与時の差

フィネレノンの各投与ステップにおける尿中カリウム濃度のエプレレノン投与時とプラセボ投与時の差の点推定値を蓄尿期間別に表 2.7.6.23-8 に示す。

エプレレノン 50mg 投与後の尿中カリウム排泄量は、ステップ 5（PEG 液剤 2.5mg）の投与後 18～22 時間、ステップ 2（PEG 液剤 10mg）の投与後 2～6 時間、ステップ 1（PEG 液剤 20mg）の投与後 22～26 時間及びステップ 4（IR 錠 20mg）の投与後 18～22 時間の蓄尿期間を除いて、プラセボ投与に比べて減少した。

エプレレノン 50mg 投与後 2～6 時間の蓄尿期間における尿中カリウム排泄量では、すべての投与ステップで、プラセボ投与と比べて明らかな違いはみられなかった。投与後 6～10 時間の蓄尿期間では、最大の尿中カリウム排泄抑制作用がみられ、尿中カリウム濃度は、すべての投与ステップで、プラセボ投与に比べて低下した。

エプレレノン 50mg 投与後 2～10 時間の蓄尿期間における尿中カリウム排泄量は、ステップ 2（PEG 液剤 10mg）、ステップ 1（PEG 液剤 20mg）及びステップ 4（IR 錠 20mg）において、プラセボ投与に比べて減少した。

投与 14 時間後以降の蓄尿期間における尿中カリウム排泄量では、ステップ 1（フィネレノン PEG 液剤 20mg）及びステップ 4（IR 錠 20mg）を除き、エプレレノン 50mg とプラセボの間に明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.23-8 尿中カリウム濃度のエプレレノン 50mg 投与時とプラセボ投与時の差（エプレレノンープラセボ）の蓄尿期間別の点推定値（PDS、N＝58）

Dose Step (Treatment)	02H00M-10H00M	02H00M-06H00M	06H00M-10H00M	10H00M-14H00M	14H00M-18H00M	18H00M-22H00M	22H00M-26H00M
5 (2.5 mg sol)	-7.32	-5.20	-16.09*	-9.08*	-2.08	2.42	-2.83
3 (5 mg sol)	-9.72	-3.04	-24.98*	-8.92	-0.62	-12.81	-8.76
2 (10 mg sol)	-13.33*	0.00	-34.33*	-15.33*	-7.42	-2.42	-1.50
1 (20 mg sol)	-12.63*	-4.30	-38.26*	-13.56*	-10.76*	-4.58	6.78
4 (2x10 mg tab)	-8.50*	-2.83	-27.50*	-12.58*	-10.92*	2.17	-6.50

Source: PH-36781/Table 16.1.9.1/106 - 16.1.9.1/140

* significant treatment differences at a significance level of 0.1

フィネレノン投与時とエプレレノン 50mg 投与時の差

フィネレノンの各投与ステップにおける尿中カリウム濃度のフィネレノン投与時とエプレレノン 50mg 投与時の差の点推定値を蓄尿期間別に表 2.7.6.23-9 に示す。

IR 錠 20mg 投与後 2～6 時間、6～10 時間及びこれらを統合した 2～10 時間の蓄尿期間における尿中カリウム排泄量は、エプレレノン 50mg 投与に比べて減少し、投与後 2～6 時間の蓄尿期間で最大の尿中カリウム排泄抑制作用がみられた。

エプレレノン 50mg 投与後 2～10 時間、6～10 時間及び 10～14 時間の蓄尿期間における尿中カリウム排泄量は、フィネレノン PEG 液剤 10mg 投与に比べて減少した。

フィネレノン PEG 液剤投与では、いずれの蓄尿期間においても、2.5～20mg の用量を通して一貫した用量依存性のカリウム排泄量減少の傾向は認められなかった。投与 10 時間後以降の蓄尿期間における尿中カリウム排泄量では、フィネレノン PEG 液剤 10mg 投与後 10～14 時間及び IR 錠 20mg 投与後 14～18 時間の蓄尿期間を除いて、フィネレノン投与とエプレレノン 50mg 投与の間に明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.23-9 尿中カリウム濃度のフィネレノン投与時とエプレレノン 50mg 投与時の差（フィネレノンーエプレレノン）の蓄尿期間別の点推定値（PDS、N＝58）

Dose Step (Treatment)	02H00M-10H00M	02H00M-06H00M	06H00M-10H00M	10H00M-14H00M	14H00M-18H00M	18H00M-22H00M	22H00M-26H00M
5 (2.5 mg sol)	4.23	1.37	22.34*	8.75	-3.67	-2.00	1.50
3 (5 mg sol)	-8.47	-16.97	8.87	-4.84	5.63	9.54	1.29
2 (10 mg sol)	9.92*	-0.08	19.17*	19.58*	6.67	5.92	2.89
1 (20 mg sol)	-3.38	-9.05*	7.12	6.87	7.59	6.99	-2.79
4 (2x10 mg tab)	-14.33*	-17.75*	-11.50*	-2.08	10.33*	0.92	3.33

Source: PH-36781/Table 16.1.9.1/106 - 16.1.9.1/140

* significant treatment differences at a significance level of 0.1

結論として、フィネレノン及びエプレレノン 50mg 投与により、尿中カリウム排泄量はプラセボに比べて減少した。エプレレノン 50mg 投与後の尿中カリウム排泄は、フィネレノンのいずれの用量・剤形と比べても、ほとんどの場合明らかな違いはみられなかった。

2.7.6.23.2.3.4 尿中 log10(10×Na/K)

フィネレノン投与時とプラセボ投与時の比

フィネレノンの各投与ステップにおけるフィネレノン投与時とプラセボ投与時の尿中 log10(10×Na/K)の比（フィネレノン／プラセボ）の点推定値を蓄尿期間別に表 2.7.6.23-10 に示す。

投与後 10～14 時間までの蓄尿期間における log10(10×Na/K)の比（フィネレノン／プラセボ）は、用量依存的に高くなる傾向がみられた。投与 14 時間後までの蓄尿期間における log10(10×Na/K)の比（フィネレノン／プラセボ）は、PEG 液剤 5mg 投与後 6～10 時間、PEG 液剤 2.5 及び 5mg 投与後 10～14 時間の蓄尿期間を除いて、すべての用量及び蓄尿期間で高く、すべての蓄尿期間において、IR 錠 20mg（10mg 2 錠）投与で最高値が認められた。投与 14 時間後までの蓄尿期間における log10(10×Na/K)の比（フィネレノン／プラセボ）は、PEG 液剤 2.5mg と PEG 液剤 5mg、及び PEG 液剤 10mg と PEG 液剤 20mg で、同程度であった。投与後 14～18 時間の蓄尿期間における log10(10×Na/K)の比（フィネレノン／プラセボ）は、PEG 液剤 10mg と IR 錠 20mg 投与で高かった。

表 2.7.6.23-10 フィネレノン投与時とプラセボ投与時の尿中 log10(10×Na/K)の比（フィネレノン／プラセボ）の蓄尿期間別の点推定値（PDS、N＝58）

Dose Step (Treatment)	02H00M-10H00M	02H00M-06H00M	06H00M-10H00M	10H00M-14H00M	14H00M-18H00M	18H00M-22H00M	22H00M-26H00M
5 (2.5 mg sol)	1.71*	1.78*	1.38*	1.00	1.03	0.96	0.83
3 (5 mg sol)	1.57*	1.60*	1.34	0.90	0.87	0.92	1.17
2 (10 mg sol)	2.88*	3.15*	3.23*	1.53*	1.32*	1.10	0.93
1 (20 mg sol)	3.09*	2.99*	3.61*	1.38*	1.01	1.06	0.97
4 (2x10 mg tab)	4.57*	3.82*	7.79*	2.33*	1.35*	0.88	1.09

Source: PH-36781/Table 14.2/14, 16.1.9.1/1 - 16.1.9.1/70

* significant treatment differences at a significance level of 0.05

エプレレノン 50mg 投与時とプラセボ投与時の比

フィネレノンの各投与ステップにおけるエプレレノン 50mg 投与時とプラセボ投与時の尿中 log10(10×Na/K)の比（エプレレノン／プラセボ）の点推定値を蓄尿期間別に表 2.7.6.23-11 に示す。

log10(10×Na/K)の比（エプレレノン／プラセボ）は、ステップ 3（PEG 液剤 5mg）、ステップ 5（PEG 液剤 2.5mg）の投与後 18～22 時間、ステップ 2（PEG 液剤 10mg）及びステップ 1（PEG 液剤 20mg）の投与後 22～26 時間の蓄尿期間を除いて、概して高かった。エプレレノン投与による log10(10×Na/K)の比（エプレレノン／プラセボ）は、ステップ 5（PEG 液剤 2.5mg）の投与後 14～18 時間及び 18～22 時間、ステップ 4（IR 錠 10mg 2 錠）の投与後 18～22 時間の蓄尿期間を除いて、投与 22 時間後までのすべての蓄尿期間において高値を示した。log10(10×Na/K)の比（エプレレノン／プラセボ）の最高値は、投与後 6～10 時間の蓄尿期間にみられた。

表 2.7.6.23-11 エプレレノン 50mg 投与時とプラセボ投与時の尿中 log10(10×Na/K)の比（エプレレノン／プラセボ）の蓄尿期間別の点推定値（PDS、N＝58）

Dose Step (Treatment)	02H00M-10H00M	02H00M-06H00M	06H00M-10H00M	10H00M-14H00M	14H00M-18H00M	18H00M-22H00M	22H00M-26H00M
5 (2.5 mg sol)	2.94*	2.49*	3.53*	1.49*	1.06	0.81	0.81
3 (5 mg sol)	2.86*	2.29*	3.55*	1.59*	1.25*	1.25	1.32*
2 (10 mg sol)	3.13*	2.74*	5.01*	2.76*	1.68*	1.39*	0.90
1 (20 mg sol)	2.29*	1.83*	4.17*	1.91*	1.55*	1.38*	0.95
4 (10 mg tab x 2)	2.99*	2.21*	4.63*	2.25*	1.59*	1.03	1.22*

Source: PH-36781/Table 14.2/14, 16.1.9.1/1 - 16.1.9.1/40

*: significant treatment differences at a significance level of 0.05

フィネレノン投与時とエプレレノン 50mg 投与時の比

フィネレノンの各投与ステップにおけるフィネレノン投与時とエプレレノン 50mg 投与時の尿中 log10(10×Na/K)の比（フィネレノン／エプレレノン）の点推定値を蓄尿期間別に表 2.7.6.23-12 に示す。

投与後 2～10 時間及び 2～6 時間の蓄尿期間における log10(10×Na/K)の比（フィネレノン／エプレレノン）は、PEG 液剤 2.5 及び 5mg 投与で低く、PEG 液剤 10mg 投与では明らかな違いはなく、PEG 液剤 20mg 及び IR 錠 20mg 投与では高かった。

log10(10×Na/K)の比（フィネレノン／エプレレノン）の最高値は IR 錠 20mg 投与でみられ、投与後 2～6 時間の蓄尿期間で 73%、投与後 6～10 時間の蓄尿期間で 68%上昇した。投与後 10～14 時間の蓄尿期間では、IR 錠 20mg とエプレレノン 50mg は同程度の log10(10×Na/K)を示し、投与 14 時間後以降の蓄尿期間では、IR 錠 20mg 投与後の log10(10×Na/K)はエプレレノン 50mg に比べ低くなった。

フィネレノンの PEG 液剤投与では、投与 6 時間後以降の蓄尿期間のほとんどで、log10(10×Na/K)はエプレレノン 50mg に比べて低かったが、同程度の値がみられた場合もあった。

表 2.7.6.23-12 フィネレノン投与時とエプレレノン 50mg 投与時の尿中 log10(10×Na/K)の比（フィネレノン／エプレレノン）の蓄尿期間別の点推定値（PDS、N＝58）

Dose Step (Treatment)	02H00M-10H00M	02H00M-06H00M	06H00M-10H00M	10H00M-14H00M	14H00M-18H00M	18H00M-22H00M	22H00M-26H00M
5 (2.5 mg sol)	0.58*	0.71*	0.39*	0.67*	0.97	1.17	1.02
3 (5 mg sol)	0.55*	0.70*	0.38*	0.56*	0.70*	0.74*	0.89
2 (10 mg sol)	0.92	1.15	0.64*	0.55*	0.79*	0.79*	1.04
1 (20 mg sol)	1.35*	1.64*	0.87	0.73*	0.65*	0.76*	1.03
4 (2x10 mg tab)	1.53*	1.73*	1.68*	1.03	0.84*	0.85	0.90

Source: PH-36781/Table 14.2/14, 16.1.9.1/1 - 16.1.9.1/40

* significant treatment differences at a significance level of 0.1

結論として、投与後 2～10 時間の蓄尿期間における log10(10×Na/K)は、フィネレノン及びエプレレノン 50mg 投与でプラセボに比べて高く、また、フィネレノン 20mg 投与（PEG 液剤及び IR 錠）ではエプレレノン 50mg 投与に比べて高かった。これに対して、エプレレノン 50mg 投与後の log10(10×Na/K)は、ほとんどの蓄尿期間において、フィネレノン PEG 液剤 2.5、5 及び 10mg 投与に比べて高かった。

2.7.6.23.2.3.5 尿中電解質（マグネシウム及びカルシウム）及び尿中クレアチニン

フィネレノン投与後及びエプレレノン投与後の尿量、並びに尿中マグネシウム、カルシウム及びクレアチニン排泄量は、概してプラセボ投与後と同程度であり、臨床的に意味のある差はみられなかった。また、フィネレノン投与後とエプレレノン投与後の比較においても、尿量、並びに尿中マグネシウム、カルシウム及びクレアチニン排泄量に臨床的に意味のある差はみられなかった。

2.7.6.23.2.3.6 バイオマーカー

血中神経ホルモン（血漿レニン活性及び血清アルドステロン）

フィネレノン投与（すべての用量及び剤形）及びエプレレノン投与（すべての投与ステップ）において、血漿レニン活性及び血清アルドステロンのベースライン値からの変化量（平均値）に臨床的に意味のあるプラセボとの差はみられなかった。

ミネラルコルチコイド受容体制御遺伝子の mRNA

ミネラルコルチコイド受容体制御遺伝子の mRNA パラメータ（ZBTB16、TSC22D3、SERPINE1、PER1、FKBP5、DUSP1、CNKSR3 及び CDKN1A）のベースライン値及びピーク値の結果から、フルドロコルチゾンの投与は、これらのパラメータに影響を及ぼし、mRNA が活性化されることが示唆された。なお ANOVA の結果、フィネレノン及びエプレレノン投与は、活性化されたすべての mRNA パラメータの絶対値及び相対的変化量に対して影響を及ぼさなかった（PH-36781/Table 14.2/30～14.2/47、Table 14.2/48～14.2/65）。

2.7.6.23.2.4 安全性の結果

本試験の投与ステップ 1、2、3、4 及び 5 で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を、それぞれ表 2.7.6.23-13、表 2.7.6.23-14、表 2.7.6.23-15、表 2.7.6.23-16 及び表 2.7.6.23-17 に示す。

31／67 例に TEAE が認められた。死亡及び重篤な TEAE は認められなかった（ PH-36781/Section 14.3.2）。1 例（投与ステップ 5、PEG 液剤 2.5mg）では、最初の投与期でのフルドロコルチゾン及びプラセボ投与後に、試験の中止に至った非重篤の TEAE（舌腫脹及び口唇腫脹）が認められた。

TEAE の特徴から、フィネレノンの各投与方法間及び薬剤間（プラセボ、フィネレノン及びエプレレノン）に意味のある違いは認められなかった。

治験薬と関連のある TEAE は 8 件認められ、プラセボ投与後で 1 件（浮動性めまい）、フィネレノン投与後で 3 件（下痢 2 件及びほてり）及びエプレレノン投与後で 4 件（下痢 2 件、多汗症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加）であった（ PH-36781/Table 14.3.1/2、14.3.1/7）。

各投与ステップでの TEAE の発現割合は以下のとおりであった。

- 投与ステップ 1：プラセボ投与後で 8%、フィネレノン PEG 液剤 20mg 投与後で 8%、エプレレノン 50mg 投与後で 23%、フルドロコルチゾン投与後で 8%
- 投与ステップ 2：プラセボ投与後で 7%、フィネレノン PEG 液剤 10mg 投与後で 7%、エプレレノン 50mg 投与後で 14%、フルドロコルチゾン投与後で 0%

- 投与ステップ 3：プラセボ投与後で 14%、フィネレノン PEG 液剤 5mg 投与後で 0%、エプレレノン 50mg 投与後で 21%、フルドロコルチゾン投与後で 0%
- 投与ステップ 4：プラセボ投与後で 8%、フィネレノン錠 10mg 2 錠投与後で 8%、エプレレノン 50mg 投与後で 8%、フルドロコルチゾン投与後で 0%
- 投与ステップ 5：プラセボ投与後で 46%、フィネレノン PEG 液剤 2.5mg 投与後で 58%、エプレレノン 50mg 投与後で 8%、フルドロコルチゾン投与後で 0%

表 2.7.6.23-13 投与ステップ 1 で認められた TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA primary system organ class Preferred term	Placebo N=13	Finerenone 20 mg PEG solution N=13	Eplerenone 50 mg N=13	Fludrocortisone 0.5 mg N=13	Total N=13
Number of subjects with any adverse event	1 (8%)	1 (8%)	3 (23%)	1 (8%)	4 (31%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS／胃腸障害					
Diarrhoea／下痢	0	0	1 (8%)	0	1 (8%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS／感染症および寄生虫症					
Nasopharyngitis／鼻咽頭炎	0	0	1 (8%)	0	1 (8%)
Rhinitis／鼻炎	0	0	0	1 (8%)	1 (8%)
Sinusitis／副鼻腔炎	1 (8%)	0	0	0	1 (8%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害					
Headache／頭痛	0	1 (8%)	2 (15%)	0	3 (23%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS／呼吸器、胸郭および縦隔障害					
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	1 (8%)	0	0	0	1 (8%)

Source: PH-36781/Table 14.3.1/4

表 2.7.6.23-14 投与ステップ 2 で認められた TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA primary system organ class Preferred term	Placebo N=14	Finerenone 10 mg PEG solution N=14	Eplerenone 50 mg N=14	Fludrocortisone 0.5 mg N=14	Total N=14
Number of subjects with any adverse event	1 (7%)	1 (7%)	2 (14%)	0	4 (29%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS／胃腸障害					
Constipation／便秘	0	0	1 (7%)	0	1 (7%)
Diarrhoea／下痢	0	1 (7%)	0	0	1 (7%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS／感染症および寄生虫症					
Nasopharyngitis／鼻咽頭炎	0	0	1 (7%)	0	1 (7%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害					
Headache／頭痛	1 (7%)	0	0	0	1 (7%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS／皮膚および皮下組織障害					
Hyperhidrosis／多汗症	0	0	1 (7%)	0	1 (7%)

Source: PH-36781/Table 14.3.1/4

表 2.7.6.23-15 投与ステップ 3 で認められた TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA primary system organ class Preferred term	Placebo N=14	Finerenone 5 mg PEG solution N=14	Eplerenone 50 mg N=14	Fludrocortisone 0.5 mg N=14	Total N=14
Number of subjects with any adverse event	2 (14%)	0	3 (21%)	0	4 (29%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS／胃腸障害					
Abdominal pain upper／上腹部痛	0	0	1 (7%)	0	1 (7%)
Diarrhoea／下痢	0	0	1 (7%)	0	1 (7%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS／感染症および寄生虫症					
Furuncle／せつ	1 (7%)	0	0	0	1 (7%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS／傷害、中毒および処置合併症					
Contusion／挫傷	0	0	1 (7%)	0	1 (7%)
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	1 (7%)	0	1 (7%)	0	2 (14%)

Source: PH-36781/Table 14.3.1/4

表 2.7.6.23-16 投与ステップ 4 で認められた TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA primary system organ class Preferred term	Placebo N=13	Finerenone 20 mg (10 mg x 2) IR tablets N=13	Eplerenone 50 mg N=13	Fludrocortisone 0.5 mg N=13	Total N=13
Number of subjects with any adverse event	1 (8%)	1 (8%)	1 (8%)	0	3 (23%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS／感染症および寄生虫症					
Oral herpes／口腔ヘルペス	1 (8%)	0	0	0	1 (8%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害					
Headache／頭痛	0	0	1 (8%)	0	1 (8%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS／皮膚および皮下組織障害					
Dry skin／皮膚乾燥	0	1 (8%)	0	0	1 (8%)

Source: PH-36781/Table 14.3.1/4

表 2.7.6.23-17 投与ステップ 5 で認められた TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA primary system organ class Preferred term	Placebo N=13	Finerenone 2.5 mg PEG solution N=12	Eplerenone 50 mg N=12	Fludrocortisone 0.5 mg N=13	Total N=13
Number of subjects with any adverse event	6 (46%)	7 (58%)	1 (8%)	0	9 (69%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS／胃腸障害					
Diarrhoea／下痢	1 (8%)	2 (17%)	1 (8%)	0	2 (15%)
Lip swelling／口唇腫脹	1 (8%)	0	0	0	1 (8%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS／全身障害および投与局所様態					
Pyrexia／発熱	0	1 (8%)	0	0	1 (8%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS／感染症および寄生虫症					
Nasopharyngitis／鼻咽頭炎	1 (8%)	2 (17%)	0	0	2 (15%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS／筋骨格系および結合組織障害					
Arthralgia／関節痛	0	1 (8%)	0	0	1 (8%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害					
Dizziness／浮動性めまい	1 (8%)	0	0	0	1 (8%)
Headache／頭痛	1 (8%)	2 (17%)	0	0	3 (23%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS／呼吸器、胸郭および縦隔障害					
Epistaxis／鼻出血	1 (8%)	0	0	0	1 (8%)
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	1 (8%)	2 (17%)	0	0	3 (23%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS／皮膚および皮下組織障害					
Swelling face／顔面腫脹	1 (8%)	0	0	0	1 (8%)
VASCULAR DISORDERS／血管障害					
Phlebitis／静脈炎	0	1 (8%)	0	0	1 (8%)
Hot flush／ほてり	0	1 (8%)	0	0	1 (8%)

Source: PH-36781/Table 14.3.1/4

臨床検査では、本試験で検討したいずれの治験薬投与後も、治験薬と関連があり臨床的に意味のある異常値は認められなかった。臨床検査異常高値及び低値はすべて軽度かつ一過性であり、その一部はベースラインから認められた。薬剤誘発性の臨床検査値の変化の徴候は認められなかった。

概して、バイタルサイン及び心電図パラメータに治験薬投与の影響は認められなかった。

2.7.6.23.3 結論

- 健康被験者において、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬であるフィネレノン及びエプレレノン 50mg は、血圧、心拍数及び血中神経ホルモンに影響を及ぼさなかった。
- フィネレノンは、概して、検討したすべての用量でナトリウム利尿作用〔log10(10×Na/K)で評価〕を示し、この作用はフィネレノン PEG 液剤 2.5mg 投与でも認められた。
- フィネレノン 20mg 投与は、PEG 液剤及び IR 錠ともに、エプレレノン 50mg 投与に比べて、ナトリウム利尿作用〔log10(10×Na/K)で評価〕をより増強させることが示された。
- フィネレノン 2.5～20mg 及びエプレレノン 50mg を投与したとき、プラセボ投与に比べて、尿量、並びに尿中クレアチニン、マグネシウム及びカルシウム濃度に臨床的に意味のある差はみられなかった。

- フルドロコルチゾン投与により、測定したすべてのミネラルコルチコイド受容体制御遺伝子の mRNA が活性化された。フィネレノン（2.5～20mg）及びエプレレノン（50mg）投与は、これらの活性化に影響を及ぼさなかった。

- フィネレノンの薬物動態は、PEG 液剤投与（2.5～20mg）及び IR 錠投与（IR 錠 10mg 2 錠）ともに、従来得られているデータと一致していた。

- エプレレノンの薬物動態は、公表データ[1)]と同様の結果であった。

- フィネレノン PEG 液剤（2.5、5、10、20mg）及び IR 錠（10mg 2 錠）での単回経口投与、エプレレノン 50mg 及びプラセボ単回経口投与は、安全で忍容性も良好であった。実薬投与とプラセボ投与の安全性プロファイルに臨床的に意味のある違いはみられなかった。

1) Pfizer Pharma GmbH. Inspra® 25/50mg tablets - Summary of product characteristics (Fachinformation), Germany 2009

2.7.6.24 【国外試験】健康被験者を対象としたQT/QTc評価試験：試験15113（報告書番号PH-38555）

参照項目：5.3.4.1.2 PH-38555

2.7.6.24.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康被験者を対象として、フィネレノンが補正QT間隔に及ぼす影響を検討する単施設、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、4群4期クロスオーバー、プラセボ及び陽性対照試験

実施医療機関：1ヵ国1施設（ドイツ）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第I相
最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年6月12日	
最後の被験者の完了日： 20[redacted]年10月7日	

目的：

主要目的

- フィネレノンの単回経口投与が、プラセボ対照と比較して補正QT間隔（QTc）に影響を及ぼさないことを確認する。

副次目的

- プラセボ対照を用いたモキシフロキサシン単回経口投与によるQTc測定の分析感度を確認する。
- フィネレノン及びモキシフロキサシンの単回経口投与が、プラセボ対照と比較して心拍数に及ぼす影響を検討する。
- フィネレノン及びモキシフロキサシンの曝露量を評価する。
- モキシフロキサシンの曝露量と心電図パラメータ（QTc及び心拍数）の関係を探索的に検討する。

試験方法：

本試験は、健康被験者を対象として、単施設、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び陽性対照、4群4期クロスオーバーデザインで実施した。被験者を、以下に示す4投与方法[A：フィネレノン20mg〔即放（IR）錠20mg 1錠〕、B：フィネレノン80mg（IR錠20mg 4錠）、C：プラセボ、D：モキシフロキサシン400mg]の4期クロスオーバー法による4とおりの投与順序（A-B-D-C、B-C-A-D、C-D-B-A、D-A-C-B）のいずれかに無作為に割付けた。被験者は、前夜から10時間以上の絶食後、翌朝に約240mLの水とともに治験薬を単回経口投与し、治験薬投与後4時間以上絶食を継続した。

Treatment	Dose and amount	Time, frequency, route of administration
A (Intended therapeutic dose)	20 mg finerenone (20 mg IR tablet x 1) Placebo matching to finerenone (3 tablets) Placebo matching to moxifloxacin (1 tablet)	Single oral dose
B (Supratherapeutic dose)	80 mg finerenone (20 mg IR tablet x 4) Placebo matching to moxifloxacin (1 tablet)	Single oral dose
C (Negative control)	Placebo matching to finerenone (4 tablets) Placebo matching to moxifloxacin (1 tablet)	Single oral dose
D (Positive control)	400 mg moxifloxacin (400 mg tablet x 1) Placebo matching to finerenone (4 tablets)	Single oral dose

被験者は、治験薬投与前日（第－1 日）に入院し、翌朝（第 1 日）に治験薬の投与を受け、2 日間の観察期を経て、第 3 日に退院した。フォローアップ検査は治験薬最終投与後の 1～2 週間後に実施した。

治験薬投与の間に、7 日間以上の休薬期間を設けた。

試験スケジュールは、PH-38555/Table 7-6 を参照。

薬物動態評価用試料中のフィネレノン、代謝物〔BAY 1040818（M-1）、BAY 1088089（M-2）、BAY 1088090（M-3）〕及びモキシフロキサシンの定量方法は、PH-38555/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

フィネレノン錠： IR 錠 20mg

用法・用量

フィネレノン IR 錠 20mg 1 錠（20mg）、IR 錠 20mg 4 錠（80mg）を単回経口投与

投与期間

単回投与

陽性対照薬：

モキシフロキサシン錠：モキシフロキサシン錠 400mg

用法・用量

モキシフロキサシン錠 400mg 1 錠を単回経口投与

投与期間

単回投与

対照薬：

フィネレノンプラセボ錠：フィネレノン錠に対応するプラセボ錠

モキシフロキサシンプラセボ錠：モキシフロキサシン錠に対応するプラセボ錠

用法・用量

フィネレノンプラセボ錠（3 又は 4 錠）を単回経口投与

モキシフロキサシンプラセボ錠（1 錠）を単回経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～55 歳で体格指数が 20～32kg/m^2 の白人健康男女

その他の選択基準及び除外基準は、PH-38555/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

フィネレノン及び代謝物（M-1、M-2 及び M-3）

主要パラメータ：AUC/D、C_{max}/D

追加のパラメータ：AUC、AUC(0-t_{last})、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F（フィネレノンのみ）

その他のパラメータ：%AUC(t_{last}-∞)、points terminal

モキシフロキサシン

AUC、AUC(0-t_{last})、%AUC(0-t_{last})、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、%AUC(t_{last}-∞)、points terminal

薬力学の評価項目：

主要評価項目

- フィネレノン 20（IR 錠 20mg 1 錠）及び 80mg（IR 錠 20mg 4 錠）単回経口投与後の、測定時間を一致させプラセボで調整した補正 QT 間隔（Fridericia 法）（QTcF）のベースライン値からの変化量（各測定時点で 3 回測定した算術平均値）

副次評価項目

- モキシフロキサシン 400mg 単回経口投与後の、測定時間を一致させプラセボで調整した QTcF のベースライン値からの変化量
- フィネレノン 20、80mg 及びモキシフロキサシン 400mg 単回経口投与後の、測定時間を一致させプラセボで調整した補正 QT 間隔（Bazett 法）（QTcB）、被験者ごとに補正した QT 間隔（QTcI）及び QT 間隔（未補正）のベースライン値からの変化量
- フィネレノン 20、80mg 及びモキシフロキサシン 400mg 単回経口投与後の心拍数

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査値、理学的検査、心電図、血圧及び脈拍数（仰臥位での測定）

被験者数：

目標被験者数

60 例

設定根拠

本試験の主解析は、非劣性マージンの片側 95%信頼区間（CI）の上限値を Δ＝10msec としたときのフィネレノン 20 及び 80mg 投与のプラセボに対する非劣性を検証することであった。そのためには、ΔQTcF の被験者内変動（SD）を 15msec、1 つの測定時点における予想されるプラセボとの最大の差を 3msec、検出力を 89%としたとき 40 例の被験者が必要であった。フィネレノン 20 及び 80mg とプラセボとの QTcF の真の差（平均値）の測定時点間の相関及び波形が不明であったため、各投与群に 2 例を追加した。その結果、必要な被験者数は 48 例となり、被験者 12 例の脱落を考慮して 60 例とした。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：薬物動態の評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を終了し、実薬投与後の少なくともいずれかで妥当な薬物濃度推移を有するすべての被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：主要パラメータの算出に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱なく、少なくともプラセボといずれかの実薬の投与を受けたすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

フィネレノン及び代謝物（M-1、M-2 及び M-3）の用量比例性の検討には、AUC/D 及び C_{max}/D の対数変換値を用い、投与順序、投与順序内の被験者、投与期及び投与方法を要因とした分散分析（ANOVA）により解析した。更に、フィネレノン及び代謝物の AUC/D 及び C_{max}/D の投与量間の幾何平均値の比（フィネレノン 80mg／フィネレノン 20mg）の点推定値〔最小二乗平均（LS-mean）〕及びその両側 90%CI を算出した。

薬力学の解析

主解析（QTcF のベースライン値からの変化量）

フィネレノン投与後の QTcF のベースライン値からの変化量を、各測定時点で 3 回測定した QTcF の算術平均値を用いて、投与順序、投与順序内の被験者、投与期及び投与方法を要因とし、ベースライン値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）により解析した。持ち越し効果は、休薬期間が十分に長いた

め考慮しなかった。更に、各測定時点での QTcF の実薬とプラセボとの差の点推定値（LS-mean）と片側 95%CI の上限値を算出した。

本試験の目的は、フィネレノン 20 及び 80mg がプラセボと比較して、ICH ガイドライン（E14）で臨床的に意味がないとされる 10msec を超えて QTc を延長させないことを示すことであった。非劣性を証明するためには、QTc の差の平均値の片側 95%CI の上限値は 10msec 未満でなければならない。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）は、治験薬の初回投与後から最終投与 3 日後までに発現、又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.17.1 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.24.2 成績

2.7.6.24.2.1 試験対象集団

2.7.6.24.2.1.1 被験者の内訳

4 投与順序のいずれかに無作為割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けた健康男女被験者 60 例（男性：30 例、女性：30 例）のうち 57 例が試験を完了した。試験を完了しなかった 3 例の理由は、投与順序 C-D-B-A（プラセボーモキシフロキサシンーフィネレノン 80mgーフィネレノン 20mg）の被験者 1 例が第 1 期のプラセボ投与後に同意撤回（PH-38555/Table 14.1/6、14.1/11）、投与順序 B-C-A-D（フィネレノン 80mgープラセボーフィネレノン 20mgーモキシフロキサシン）の 2 例が第 3 期のフィネレノン 20mg 投与後に同意撤回（1 例）（PH-38555/Table 14.1/8、14.1/11）及び有害事象（1 例）（PH-38555/Table 14.1/9、14.1/11）によるものであった（PH-38555/Table 14.1/4）。

2.7.6.24.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受けた全 60 例を SAF とした。第 1 期のプラセボ投与後に同意撤回した 1 例を PKS 及び PDS から除外し、有効な心電図所見が得られなかった 2 例を PDS から除外したため、PKS は 59 例、PDS は 57 例となった（PH-38555/Table 14.1/3）。

2.7.6.24.2.1.3 人口統計学的特性

被験者（SAF）の人口統計学的特性を表 2.7.6.24-1 に示す。PKS 及び PDS の人口統計学的特性は、それぞれ PH-38555/Table 14.1/15 及び Table 14.1/16 を参照。

表 2.7.6.24-1 人口統計学的特性（SAF）

			A-B-D-C N=15	B-C-A-D N=15	C-D-B-A N=15	D-A-C-B N=15	Total N=60
Age (years)		Arithmetic mean	45.3	41.6	47.3	44.7	44.7
		Range	20.0 - 55.0	21.0 - 52.0	21.0 - 55.0	27.0 - 55.0	20.0 - 55.0
Race	White	n	15	15	15	15	60
Sex	Female	n	9	6	7	8	30
	Male	n	6	9	8	7	30
Weight (kg)		Arithmetic mean	72.4	77.9	74.8	73.5	74.7
		SD	14.3	13.3	13.2	10.4	12.7
Height (cm)		Arithmetic mean	169.7	174.3	170.1	173.7	172.0
		SD	8.3	10.8	8.0	10.1	9.4
BMI (kg/m^2)		Arithmetic mean	24.9	25.5	25.7	24.4	25.1
		SD	3.2	3.2	3.3	2.6	3.1
Smoking history		Never	7	7	5	7	26
		Former	4	5	7	4	20
		Current	4	3	3	4	14
Other tobacco history		Never	15	15	15	15	60
Alcohol Use		Abstinent	5	5	6	8	24
		Light	10	10	9	7	36

A: finerenone 20mg, B: finerenone 80mg, C: placebo, D: moxifloxacin
Source: PH-38555/Table 14.1/14

2.7.6.24.2.2 薬物動態の結果

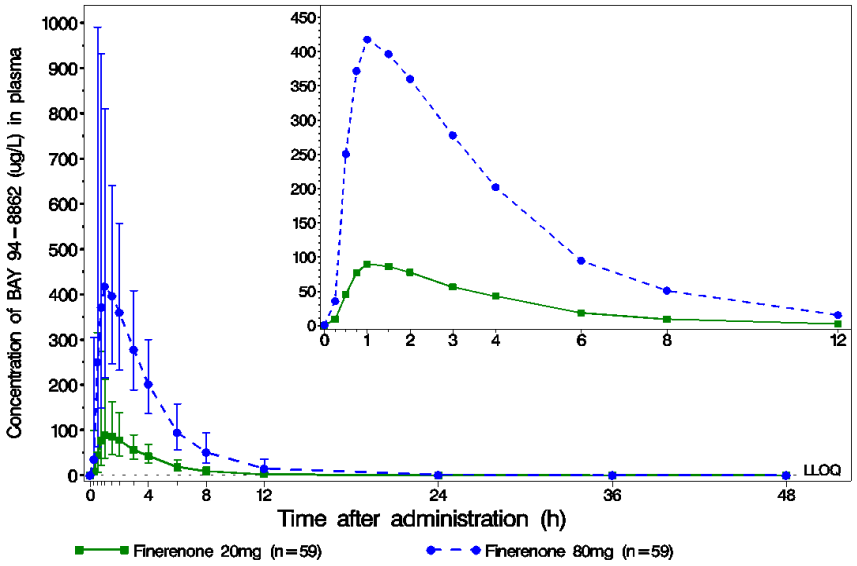
2.7.6.24.2.2.1 フィネレノン及び代謝物（M-1、M-2 及び M-3）

血漿中濃度

フィネレノン 20（IR 錠 20mg 1 錠）及び 80mg（IR 錠 20mg 4 錠）を単回経口投与したときの血漿中フィネレノン、M-1、M-2 及び M-3 の濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.24-1、図 2.7.6.24-2、図 2.7.6.24-3 及び図 2.7.6.24-4 に示す。

血漿中フィネレノン濃度の最高値（幾何平均値）は、20mg 投与後で 89.8μg/L、80mg 投与後で 418μg/L であり、いずれも投与 1 時間後にみられた（PH-38555/Table 14.4/2）。

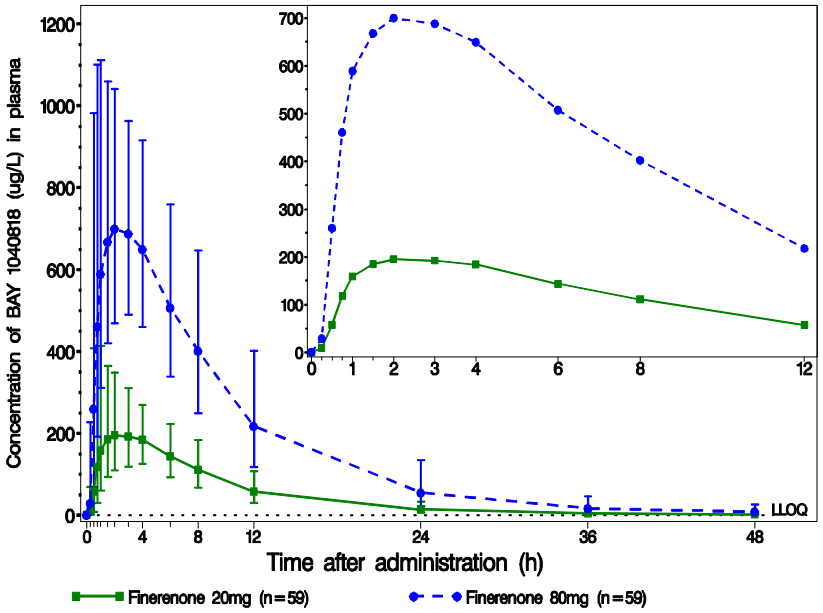
血漿中 M-1 濃度の最高値（幾何平均値）は、20mg 投与後で 195μg/L、80mg 投与後で 700μg/L であり、いずれも投与 2 時間後にみられた（PH-38555/Table 14.4/3）。血漿中 M-2 濃度の最高値（幾何平均値）は、20mg 投与後で 78.4μg/L、80mg 投与後で 319μg/L であり、いずれも投与 4 時間後にみられた（PH-38555/Table 14.4/4）。血漿中 M-3 濃度の最高値（幾何平均値）は、20mg 投与後で 30.4μg/L、80mg 投与後で 118μg/L であり、いずれも投与 6 時間後にみられた（PH-38555/Table 14.4/5）。



BAY 94-8862: finerenone, LLOQ: lower limit of quantitation

Source: PH-38555/Figure 9-10

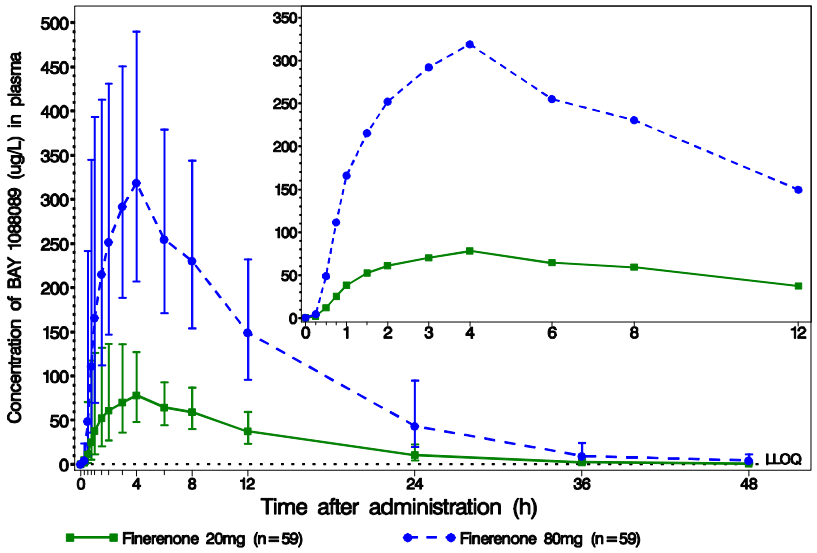
図 2.7.6.24-1 フィネレノン 20（IR 錠 20mg 1 錠）及び 80mg（IR 錠 20mg 4 錠）を単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）



BAY 1040818: M-1

Source: PH-38555/Figure 9-12

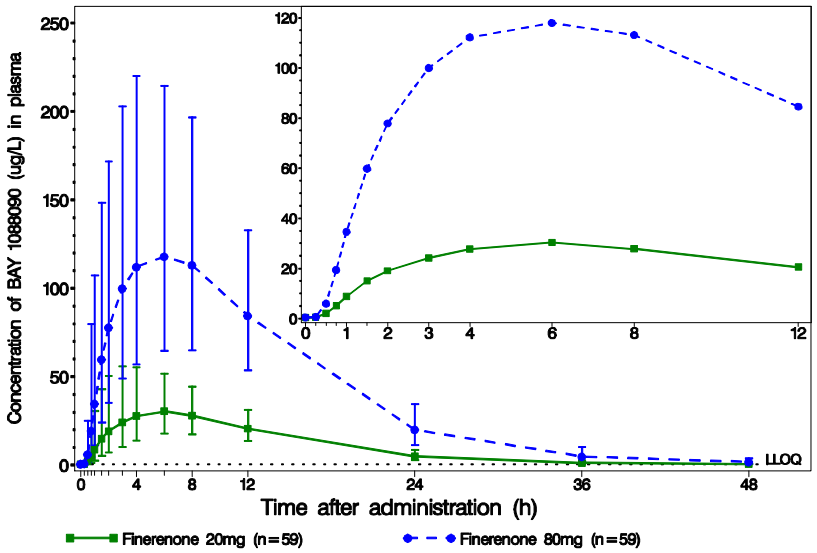
図 2.7.6.24-2 フィネレノン 20（IR 錠 20mg 1 錠）及び 80mg（IR 錠 20mg 4 錠）を単回経口投与したときの血漿中 M-1 の濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）



BAY 1088089: M-2

Source: PH-38555/Figure 9-13

図 2.7.6.24-3 フィネレノン 20（IR 錠 20mg 1 錠）及び 80mg（IR 錠 20mg 4 錠）を単回経口投与したときの血漿中 M-2 の濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）



BAY 1088090: M-3

Source: PH-38555/Figure 9-14

図 2.7.6.24-4 フィネレノン 20（IR 錠 20mg 1 錠）及び 80mg（IR 錠 20mg 4 錠）を単回経口投与したときの血漿中 M-3 の濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

薬物動態パラメータ

フィネレノン 20（IR 錠 20mg 1 錠）及び 80mg（IR 錠 20mg 4 錠）を単回経口投与したときの血漿中フィネレノン、M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.24-2、表 2.7.6.24-3、表 2.7.6.24-4 及び表 2.7.6.24-5 に示す。

フィネレノン 20 及び 80mg を単回経口投与したとき、血漿中フィネレノンの C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 150 及び 597 μg/L、t_{max}（中央値）はいずれも 0.80 時間、$t_{1/2}$ はそれぞれ 2.51 及び 4.37 時間であり、過去の試験でフィネレノン 20 及び 80mg を単回経口投与して得られた成績と同様であった。

フィネレノン 20 及び 80mg を単回経口投与したとき、血漿中フィネレノンの C_{max}/D（幾何平均値）はそれぞれ 7.50 及び 7.46×10^{-3}/L、AUC/D（幾何平均値）は 21.1 及び 24.7×10^{-3}h/L であり、両投与量で同程度であった。AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} は投与量に応じて増加した。t_{max}（中央値）は両投与量ともに 0.80 時間であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、20mg 投与（2.51 時間）に比べて 80mg 投与（4.37 時間）で延長し、吸収が消失過程の律速段階となるフリップフロップ現象の可能性を排除できない。CL/F は、20mg 投与（47.3L/h）に比べて 80mg 投与（40.5L/h）でやや小さく、その結果、80mg（幾何平均値）投与の AUC/D が 20mg 投与に比べてわずかに大きくなった。

表 2.7.6.24-2 フィネレノン 20（IR 錠 20mg 1 錠）及び 80mg（IR 錠 20mg 4 錠）を単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	20 mg Finerenone N=59	80 mg Finerenone N=59
AUC	μg·h/L	423/35.7 (136-905)	1970/37.5 (424-4700)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	421/35.9 (135-900)	1970/37.5 (422-4700)
AUC/D	h/L·10^{-3}	21.1/35.7 (6.78-45.3)	24.7/37.5 (5.30-58.7)
C_{max}	μg/L	150/37.5 (34.8-276)	597/39.8 (108-1040)
C_{max}/D	/L·10^{-3}	7.50/37.5 (1.74-13.8)	7.46/39.8 (1.35-13.0)
t_{max}[a]	hours	0.800 (0.300-6.05)	0.800 (0.550-3.05)
$t_{1/2}$	hours	2.51/40.5 (1.47-12.0)	4.37/60.7 (2.07-11.9)
CL/F	L/h	47.3/35.7 (22.1-147)	40.5/37.5 (17.0-189)

a: median (range)
Source: PH-38555/Table 14.4/12, 14.4/17

表 2.7.6.24-3 フィネレノン 20（IR 錠 20mg 1 錠）及び 80mg（IR 錠 20mg 4 錠）を単回経口投与したときの血漿中 M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	20 mg Finerenone N=59	80 mg Finerenone N=59
AUC	μg·h/L	2280/46.9 (815-9260)	8150/47.0 (2460-24800)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	2240/45.9 (779-8360)	8000/45.9 (2390-22800)
AUC/D	h/L·10^{-3}	115/46.9 (40.9-465)	102/47.0 (30.9-311)
C_{max}	μg/L	248/34.9 (47.2-433)	791/34.0 (154-1390)
C_{max}/D	/L·10^{-3}	12.4/34.9 (2.37-21.7)	9.93/34.0 (1.93-17.4)
t_{max}[a]	hours	1.25 (0.550-8.07)	1.67 (0.550-4.07)
$t_{1/2}$	hours	9.05/23.3 (4.58-13.4)	8.79/18.6 (5.50-12.3)

a: median (range)
Source: PH-38555/Table 14.4/13, 14.4/18

表 2.7.6.24-4 フィネレノン 20（IR 錠 20mg 1 錠）及び 80mg（IR 錠 20mg 4 錠）を単回経口投与したときの血漿中 M-2 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	N	20 mg Finerenone	N	80 mg Finerenone
AUC	μg·h/L	59	1110/37.8 (207-2000)	58	4330/37.7 (693-7930)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	59	1090/37.6 (196-1970)	59	4330/38.5 (664-8660)
AUC/D	h/L·10^{-3}	59	53.6/37.8 (9.97-96.3)	58	52.3/37.7 (8.37-95.6)
C_{max}	μg /L	59	84.5/41.0 (7.67-153)	59	327/43.8 (27.7-705)
C_{max}/D	/L·10^{-3}	59	4.08/41.0 (0.370-7.38)	59	3.95/43.8 (0.334-8.51)
t_{max}[a]	hours	59	4.07 (0.800-12.1)	59	4.07 (0.800-8.08)
$t_{1/2}$	hours	59	7.22/23.4 (3.89-10.7)	58	7.15/16.2 (5.14-11.1)

a: median (range)

Source: PH-38555/Table 14.4/14, 14.4/19

表 2.7.6.24-5 フィネレノン 20（IR 錠 20mg 1 錠）及び 80mg（IR 錠 20mg 4 錠）を単回経口投与したときの血漿中 M-3 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	N	20 mg Finerenone	N	80 mg Finerenone
AUC	μg·h/L	58	509/25.5 (328-1040)	58	2060/25.1 (1080-3680)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	59	482/39.8 (55.5-1030)	59	1940/45.3 (136-3660)
AUC/D	h/L·10^{-3}	58	23.7/25.5 (15.2-48.3)	58	24.0/25.1 (12.6-42.8)
C_{max}	μg /L	59	32.3/58.8 (2.22-96.9)	59	129/66.3 (5.96-357)
C_{max}/D	/L·10^{-3}	59	1.50/58.8 (0.103-4.51)	59	1.50/66.3 (0.0694-4.16)
t_{max}[a]	hours	59	6.05 (2.07-12.1)	59	6.05 (2.07-12.1)
$t_{1/2}$	hours	58	6.35/24.3 (3.63-10.1)	58	6.82/19.2 (4.22-10.5)

a: median (range)

Source: PH-38555/Table 14.4/15, 14.4/20

用量比例性

フィネレノン 20（IR 錠 20mg 1 錠）及び 80mg（IR 錠 20mg 4 錠）を単回経口投与したときの血漿中フィネレノン、M-1、M-2 及び M-3 の AUC/D 及び C_{max}/D の幾何平均値の比（フィネレノン 80mg／フィネレノン 20mg）の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.6.24-6 に示す。

血漿中フィネレノンの AUC/D 及び C_{max}/D の幾何平均値の比（フィネレノン 80mg／フィネレノン 20mg）の点推定値は、AUC/D が 117%、C_{max}/D が 99.5%であり、これらの両側 90%CI が 80%～125%に含まれていたことから、フィネレノン 20 及び 80mg を単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの AUC/D 及び C_{max} は用量比例的に増加することが示唆された。

フィネレノン 20 及び 80mg を単回経口投与したとき、血漿中 M-2 及び M-3 の C_{max}/D（幾何平均値）及び AUC/D（幾何平均値）は両投与量で同程度であった。AUC/D の幾何平均値の比（フィネレノン 80mg／フィネレノン 20mg）の点推定値は 98.6%（M-2）及び 101%（M-3）、C_{max}/D の幾何平均値の比（フィネレノン 80mg／フィネレノン 20mg）の点推定値は 96.9%（M-2）及び 100%（M-3）であり、これらの両側 90%CI が 80%～125%に含まれていたことから、フィネレノン 20 及び 80mg を単回経口投与したときの血漿中 M-2 及び M-3 の AUC 及び C_{max} は用量比例的に増加することが示唆された。M-1 については、AUC/D の幾何平均値の比（フィネレノン 80mg／フィネレノン 20mg）の点推定値は 89.2%であり、その両側 90%CI が 80%～125%に含まれていたことか

ら、フィネレノン 20 及び 80mg を単回経口投与したときの血漿中 M-1 の AUC は用量比例的に増加することが示唆されたが、C_{max}/D はこの基準に合致しなかった。

表 2.7.6.24-6 血漿中フィネレノン、M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値と両側 90%CI（PKS）

Analyte	Ratio	Parameter	Unit	N	CV (%)	Estimated Ratio (%)	90% confidence interval (%)
Finerenone	Finerenone 80 mg / Finerenone 20 mg	AUC/D	h/L	59	11	116.84	[112.82 ; 121.01]
		C_{max}/D	/L	59	27	99.53	[91.62 ; 108.12]
M-1	Finerenone 80 mg / Finerenone 20 mg	AUC/D	h/L	59	14	89.24	[85.40 ; 93.25]
		C_{max}/D	/L	59	14	79.87	[76.51 ; 83.38]
M-2	Finerenone 80 mg / Finerenone 20 mg	AUC/D	h/L	58	11	98.58	[95.37 ; 101.91]
		C_{max}/D	/L	59	12	96.94	[93.35 ; 100.68]
M-3	Finerenone 80 mg / Finerenone 20 mg	AUC/D	h/L	58	14	101.25	[97.09 ; 105.58]
		C_{max}/D	/L	59	19	99.95	[94.28 ; 105.97]

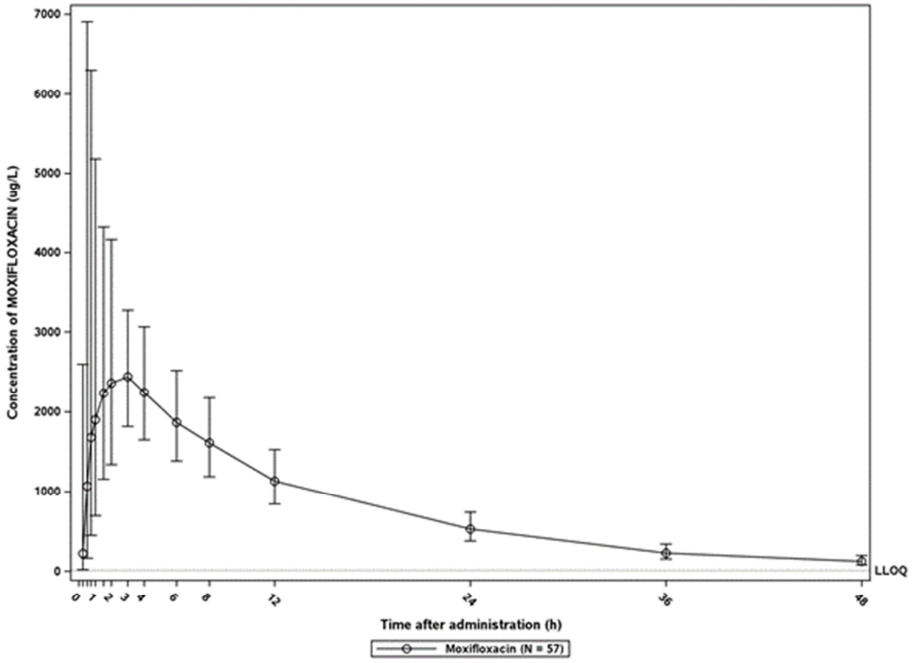
Source: PH-38555/Table 14.4/22 - 14.4/29

2.7.6.24.2.2.2 モキシフロキサシンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

モキシフロキサシン 400mg を単回経口投与したときの血漿中モキシフロキサシンの濃度推移を図 2.7.6.24-5 に、血漿中モキシフロキサシンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.24-7 に示す。

モキシフロキサシン 400mg を単回経口投与したとき、血漿中モキシフロキサシンの AUC（幾何平均値）は 40.5mg･h/L、C_{max}（幾何平均値）は 3.53mg/L であり、t_{max}（中央値）は 0.800 時間、$t_{1/2}$（幾何平均値）は 11.3 時間であった。これらの値は、モキシフロキサシンの製品概要[1)] に公表されている値（AUC：35mg･h/L、C_{max}：3.1mg/L、t_{max}：0.5～4 時間、$t_{1/2}$：約 12 時間）と同程度であった。

1) Summary of Product Characteristics of Moxifloxacin（最新版）



Source: PH-38555/Figure 14.4/5

図 2.7.6.24-5 モキシフロキサシン 400mg を単回経口投与したときの血漿中モキシフロキサシンの濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）

表 2.7.6.24-7 モキシフロキサシン 400mg を単回経口投与したときの血漿中モキシフロキサシンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	400 mg Moxifloxacin N=57
AUC	μg·h/L	40500/30.6 (6540-58000)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	38400/30.3 (6120-55000)
C_{max}	μg /L	3530/40.2 (474-6980)
t_{max}[a]	hours	0.800 (0.300-8.07)
$t_{1/2}$	hours	11.3/15.4 (8.07-16.0)
CL/F	L/h	9.88/30.6 (6.90-61.2)

a: median (range)

Source: PH-38555/Table 14.4/16, 14.4/21

2.7.6.24.2.3 薬力学の結果

2.7.6.24.2.3.1 主要評価項目：フィネレノン単回経口投与後の QTcF ベースライン値からの変化量のプラセボとの差

フィネレノン単回投与が QTcF に及ぼす影響

フィネレノン 20（IR 錠 20mg 1 錠）及び 80mg（IR 錠 20mg 4 錠）を単回経口投与したときの測定時間を一致させた QTcF のベースライン値からの変化量の点推定値及び両側 95%CI、並びにそのプラセボとの差の点推定値及び片側 95%CI を表 2.7.6.24-8 に示す。

フィネレノン 20 及び 80mg を単回経口投与したとき、QTcF のベースライン値からの変化量について、プラセボとの差の点推定値の片側 95%CI の上限値が、投与後 15 分～2 日におけるすべての測定時点で閾値（Δ＝10msec）を下回った。プラセボと比べた場合の QTcF 延長の最大値は、フィネレノン 20mg 投与 6 時間後の 1.17msec（片側 95%CI 上限値：3.00msec）、及びフィネレノン 80mg 投与 45 分後の 1.58msec（片側 95%CI 上限値：3.48msec）であった。QTcF のベースライン値からの変化量のプラセボとの差の点推定値は、フィネレノン 20mg 投与後で－1.37～1.17msec、フィネレノン 80mg 投与後で－3.40～1.58msec であった。以上より、フィネレノン 20 及び 80mg 投与は、QTcF に影響を及ぼさないことが示された。

表 2.7.6.24-8 フィネレノン単回経口投与後の QTcF のベースライン値からの変化量の ANCOVA 解析結果（PDS、N＝57）

Treatment	Time	LS-Means change from baseline	Two-sided 95%CI of change from baseline	LS-Means difference Active - Placebo	One-sided 95%CI of difference Active - Placebo	One-sided 95%CI < 10 msec for finerenone
Finerenone 20 mg	0D 00H 15M	-0.776539	[-2.64, 1.09]	-0.368344	[-Inf, 1.84]	Yes
	0D 00H 30M	-2.284852	[-3.70, -0.87]	-0.793988	[-Inf, 0.89]	Yes
	0D 00H 45M	-1.827474	[-3.43, -0.23]	0.328635	[-Inf, 2.22]	Yes
	0D 01H 00M	-1.619731	[-3.44, 0.20]	0.221717	[-Inf, 2.38]	Yes
	0D 01H 30M	-1.872701	[-3.65, -0.09]	0.344304	[-Inf, 2.44]	Yes
	0D 02H 00M	-2.668001	[-4.47, -0.87]	-0.333276	[-Inf, 1.80]	Yes
	0D 03H 00M	-3.006346	[-4.71, -1.31]	-0.586548	[-Inf, 1.43]	Yes
	0D 04H 00M	-2.770331	[-4.35, -1.19]	0.013890	[-Inf, 1.89]	Yes
	0D 06H 00M	-7.851297	[-9.39, -6.31]	1.173067	[-Inf, 3.00]	Yes
	0D 08H 00M	-9.434763	[-10.82, -8.05]	-1.125129	[-Inf, 0.52]	Yes
	0D 12H 00M	-4.637815	[-5.98, -3.30]	-1.367370	[-Inf, 0.22]	Yes
	1D 00H 00M	-3.891033	[-5.48, -2.30]	0.276164	[-Inf, 2.16]	Yes
	1D 12H 00M	-5.334949	[-6.93, -3.74]	-0.591215	[-Inf, 1.28]	Yes
	2D 00H 00M	-4.097623	[-5.67, -2.53]	-0.131360	[-Inf, 1.70]	Yes
Finerenone 80 mg	0D 00H 15M	-0.483256	[-2.35, 1.39]	-0.075060	[-Inf, 2.14]	Yes
	0D 00H 30M	-1.296112	[-2.72, 0.12]	0.194752	[-Inf, 1.88]	Yes
	0D 00H 45M	-0.574027	[-2.17, 1.03]	1.582082	[-Inf, 3.48]	Yes
	0D 01H 00M	-2.159383	[-3.99, -0.33]	-0.317934	[-Inf, 1.84]	Yes
	0D 01H 30M	-2.179014	[-3.94, -0.41]	0.037991	[-Inf, 2.12]	Yes
	0D 02H 00M	-2.920216	[-4.73, -1.11]	-0.585491	[-Inf, 1.55]	Yes
	0D 03H 00M	-3.677698	[-5.39, -1.97]	-1.257900	[-Inf, 0.76]	Yes
	0D 04H 00M	-1.478093	[-3.07, 0.11]	1.306128	[-Inf, 3.18]	Yes
	0D 06H 00M	-9.969296	[-11.52, -8.42]	-0.944932	[-Inf, 0.88]	Yes
	0D 08H 00M	-8.555310	[-9.94, -7.17]	-0.245677	[-Inf, 1.40]	Yes
	0D 12H 00M	-6.675251	[-8.02, -5.33]	-3.404807	[-Inf, -1.81]	Yes
	1D 00H 00M	-4.175618	[-5.76, -2.59]	-0.008421	[-Inf, 1.88]	Yes
	1D 12H 00M	-5.241741	[-6.86, -3.63]	-0.498008	[-Inf, 1.39]	Yes
	2D 00H 00M	-4.111785	[-5.61, -2.61]	-0.145522	[-Inf, 1.66]	Yes

Source: PH-38555/Table 14.2/1

2.7.6.24.2.3.2 副次評価項目：フィネレノン及びモキシフロキサシン単回経口投与後の QTcF ベースライン値からの変化量のプラセボとの差

モキシフロキサシン単回投与が QTcF に及ぼす影響：分析感度の確認

モキシフロキサシン 400mg を単回経口投与したときの、QTcF のベースライン値からの変化量のプラセボとの差の点推定値及び片側 95%CI を表 2.7.6.24-9 に示す。

モキシフロキサシン単回経口投与後 1～6 時間のすべての測定時点で、QTcF のベースライン値からの変化量について、プラセボとの差の点推定値の片側 95%CI の下限値は陽性対照に必要な閾値（Δ＝5msec）を上回った。プラセボと比べた場合の QTcF 延長の最大値は、モキシフロキサシン投与 4 時間後の 11.9msec（片側 95%CI 下限値：9.95msec）であり、Darpo B[2]により提唱された分析感度確認のための時間枠（投与後 1～3 時間）を外れていた。しかし、プラセボと比べた場合の QTcF 延長の最大値の片側 95%CI の下限値（9.95msec）は、投与 2 時間後〔11.6msec（片側 95%CI の下限値：9.41msec）〕及び 3 時間後〔11.7msec（片側 95%CI の下限値：9.63msec）〕に比べて大きかったが、その差はわずかであったこと、また、本試験の結果は Darpo B[2] により提唱された QT 評価試験の感度を裏付ける 4 条件を満たしていたことから、フィネレノン単回投与が QTcF に及ぼす影響を評価するために十分な分析感度であったと判断した。なお、モキシフロキサシン単回経口投与 6 時間後には、プラセボと比べた場合の QTcF 延長は 9.21msec（片側 95%CI の下限値：7.33msec）に低下した。

表 2.7.6.24-9　モキシフロキサシン単回経口投与後の QTcF のベースライン値からの変化量のプラセボとの差の ANCOVA 解析結果（PDS）

		Summary statistics					ANCOVA	
Time	N[a]	Mean	SD	Min	Median	Max	LS-Mean difference Active-Placebo	One-sided 95% CI of difference Active-Placebo
0D 00H 00M[b]	55	408.8	16.6	363	410.1	440	n.a.	n.a.
0D 00H 15M	55	-1.0	6.8	-23	-0.2	12	—	—
0D 00H 30M	55	3.0	9.4	-15	3.4	23	—	—
0D 00H 45M	55	5.8	9.7	-18	7.9	25	—	—
0D 01H 00M	55	5.6	10.5	-24	6.6	27	8.53	6.32, Inf
0D 01H 30M	55	7.2	10.2	-12	8.6	32	10.86	8.73, Inf
0D 02H 00M	55	7.5	10.1	-14	7.4	36	11.59	9.41, Inf
0D 03H 00M	55	7.8	10.0	-23	8.0	25	11.69	9.63, Inf
0D 04H 00M	55	7.8	8.3	-18	7.4	32	11.87	9.95, Inf
0D 06H 00M	54	-1.2	9.9	-26	-0.9	19	9.21	7.33, Inf
0D 08H 00M	55	-1.9	9.7	-30	-0.6	16	—	—
0D 12H 00M	55	1.1	10.4	-23	0.7	28	—	—
1D 00H 00M	55	-0.6	8.4	-19	-1.0	17	—	—
1D 12H 00M	54	-5.6	11.0	-34	-4.1	18	—	—
2D 00H 00M	53	-5.7	9.9	-35	-5.7	21	—	—

a: 2 of the 57 subjects' valid PDS dropped out prior to administration of moxifloxacin. Further decrease in PDS of evaluable subjects is caused by missing or invalid ECGs.

b: absolute baseline values

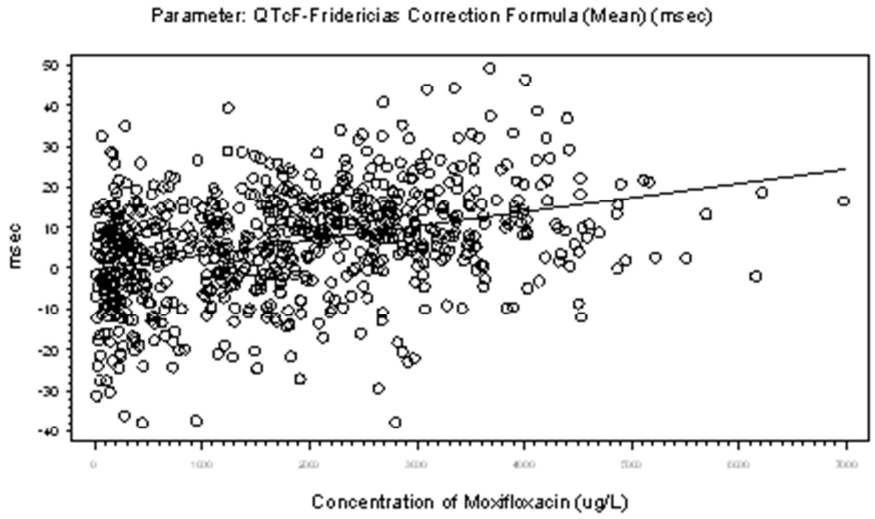
n.a.: not applicable

Source: PH-38555/Table 14.2/1, 14.2/9

血漿中モキシフロキサシン濃度と QTcF の相関

モキシフロキサシン 400mg を単回経口投与したときの血漿中モキシフロキサシン濃度と QTcF のベースライン値からの変化量のプラセボとの差の直線回帰を図 2.7.6.24-6 に示す。モキシフロキサシン 400mg を単回経口投与したとき、QTcF のベースライン値からの変化量のプラセボとの差は、血漿中モキシフロキサシン濃度の上昇に伴って大きくなった。

2) Darpo B : The thorough QT/QTc study 4 years after the implementation of the ICH E14 guidance. Br J Pharmacol. 2010:159(1):49-57

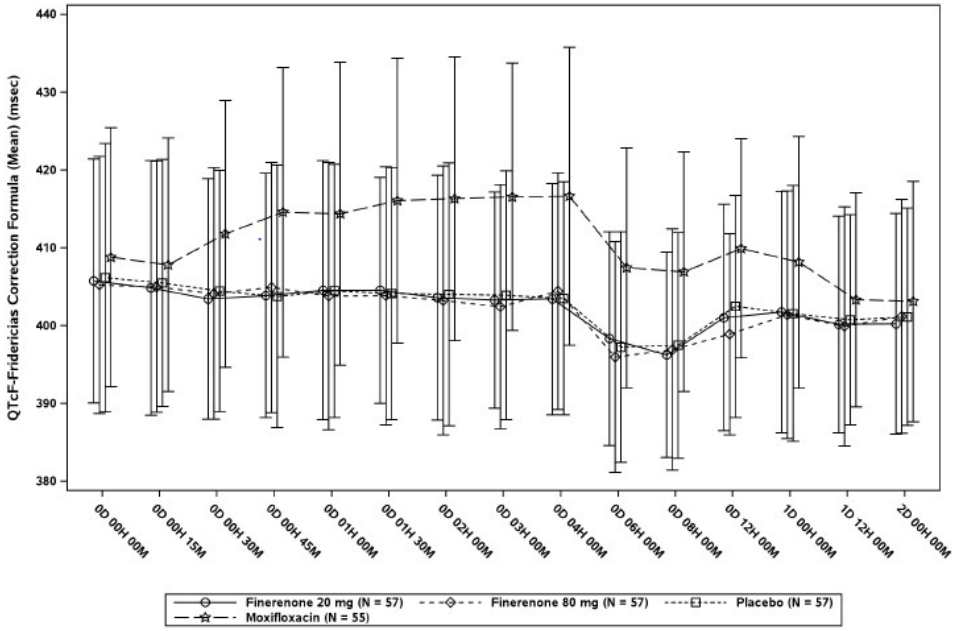


Source: PH-38555/Figure 14.2/17

図 2.7.6.24-6 血漿中モキシフロキサシン濃度と QTcF のベースライン値からの変化量のプラセボとの差の直線回帰（PDS、N＝57）

QTcF の経時変化

フィネレノン 20（IR 錠 20mg 1 錠）及び 80mg（IR 錠 20mg 4 錠）、モキシフロキサシン及びプラセボ単回投与後の QTcF の経時推移を図 2.7.6.24-7 に示す。



Source: PH-38555/Figure 14.2/1

図 2.7.6.24-7 フィネレノン 20（IR 錠 20mg 1 錠）及び 80mg（IR 錠 20mg 4 錠）、モキシフロキサシン及びプラセボ単回投与後の QTcF の経時推移（算術平均値／SD）（PDS）

フィネレノン 20 及び 80mg を単回経口投与したとき、いずれの測定時点においても、プラセボ投与と比べて QTcF の延長はみられなかった。QTcF が 480msec を超えた被験者はいなかったが、450～480msec を示した被験者がモキシフロキサシン投与後 2 例及びプラセボ投与後 2 例であった。

2.7.6.24.2.3.3 副次評価項目：フィネレノン及びモキシフロキサシン単回経口投与後の QTcB、QTcI 及び QT 間隔（未補正）のベースライン値からの変化量のプラセボとの差

フィネレノン 20（IR 錠 20mg 1 錠）及び 80mg（IR 錠 20mg 4 錠）を単回経口投与したとき、QTcB 及び QTcI のベースライン値からの変化量について、プラセボとの差の点推定値の片側 95% CI の上限値が、投与後 15 分～2 日におけるすべての測定時点で閾値（Δ＝10msec）を下回った。

プラセボと比べた場合の QTcB 延長の最大値は、フィネレノン 20mg 投与 1 日後の 2.13msec（片側 95%CI の上限値：4.67msec）、及びフィネレノン 80mg 投与 45 分後の 3.38msec（片側 95%CI の上限値：6.00msec）であった。

プラセボと比べた場合の QTcI 延長の最大値は、フィネレノン 20mg 投与 6 時間後の 0.45msec（片側 95%CI の上限値：2.22msec）、及びフィネレノン 80mg 投与 45 分後の 1.61msec（片側 95%CI の上限値：3.45msec）であった。

フィネレノン 20 及び 80mg を単回経口投与したとき、投与後のいずれの測定時点においても、QT 間隔（未補正）に意味のある延長はみられなかった。QT 間隔（未補正）のベースライン値からの変化量のプラセボとの差の点推定値は、フィネレノン 20mg 投与で－4.79msec（片側 95%CI の上限値：－1.77msec）～1.72msec（片側 95%CI の上限値：4.33msec）、フィネレノン 80mg 投与で－6.72msec（片側 95%CI の上限値：－3.88msec）～1.85msec（片側 95%CI の上限値：4.37msec）であった。

モキシフロキサシンを単回経口投与したとき、測定時間を一致させプラセボで調整した QT 間隔（未補正）のベースライン値からの変化量について、プラセボとの差の点推定値は、投与後 1 時間 30 分から 6 時間までの間で 5msec より大きく、その範囲は投与 1 時間後の最小値 3.98msec（片側 95%CI の下限値：1.26msec）から投与 4 時間後の最大値 9.07msec（片側 95%CI の下限値：6.29msec）であった。

2.7.6.24.2.3.4 副次評価項目：心拍数のベースライン値からの変化量のプラセボとの差

フィネレノン 20（IR 錠 20mg 1 錠）及び 80mg（IR 錠 20mg 4 錠）を単回経口投与したとき、いずれの測定時点においても心拍数に意味のある増加は認められなかった。心拍数のベースライン値からの変化量のプラセボとの差の点推定値は、フィネレノン 20mg 投与後で－0.59bpm（片側 95%CI の上限値：0.78bpm）～2.00bpm（片側 95%CI の上限値:3.41bpm）、フィネレノン 80mg 投与後で－0.96bpm（片側 95%CI の上限値：0.29bpm）～2.47bpm（片側 95%CI の上限値：3.99bpm）であった。

モキシフロキサシンを単回経口投与したとき、心拍数のベースライン値からの変化量のプラセボとの差の点推定値は、投与 6 時間後の 0.94bpm（片側 95%CI の下限値：－0.42bpm）から投与 1 時間後の 2.07bpm（片側 95%CI の下限値：0.67bpm）の範囲であった。フィネレノン 80mg 単回経口投与後の心拍数のベースライン値からの変化量におけるプラセボとの差の最大値（2.47bpm）はモキシフロキサシン単回投与後の最大値（2.07bpm）より大きかったが、片側 95%CI に 0 が含まれていたことから、偶然によるもので意味のある差ではないことが示唆された。モキシフロキ

サシン単回投与後 1～4 時間では、心拍数のベースライン値からの変化量について、プラセボとの差の点推定値の片側 95%CI に 0 が含まれていなかったことから、心拍数の増加の程度はわずかではあるが、意味のある増加であることが示唆された。

2.7.6.24.2.4 安全性の結果

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.24-10 に、治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.24-11 に示す。

全体として、24／60 例（40.0%）に TEAE が認められ、投与方法別では、フィネレノン 20mg（IR 錠 20mg 1 錠）投与後で 10 例、フィネレノン 80mg（IR 錠 20mg 4 錠）投与後で 7 例、プラセボ投与後で 11 例、モキシフロキサシン投与後で 14 例であった。全体として TEAE の重症度は、中等度 4 例（6.7%）及び軽度 20 例（33.3%）であった。中等度の TEAE は投与方法別では、フィネレノン 20mg 投与後に 1 例（1.7%）、フィネレノン 80mg 投与後に 2 例（3.4%）、プラセボ投与後に 0 例、モキシフロキサシン投与後に 2 例（3.5%）認められた（PH-38555/Table 14.3.1/1）。また、治験薬と関連のある TEAE は全体として 19 例に認められ、投与方法別では、フィネレノン 20mg 投与後に 3 例（軽度 2 例、中等度 1 例）、フィネレノン 80mg 投与後に 4 例（軽度 3 例、中等度 1 例）、プラセボ投与後に 9 例（すべて軽度）及びモキシフロキサシン投与後に 11 例（軽度 9 例、中等度 2 例）であった。治験薬の投与中止に至った TEAE は 1 例に認められた。この TEAE（霧視）はフィネレノン 80mg 投与後に発現した非重篤で軽度の TEAE であり、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった（PH-38555/Table 14.3.2/3）。死亡及び重篤な TEAE は認められなかった（PH-38555/Section 14.3.2）。すべての TEAE は試験終了までに後遺症なく回復した（PH-38555/Table 14.3.1/2）。

SOC 別で最も多く報告された TEAE は「胃腸障害」であり、フィネレノン 20mg 投与後で 3 例、フィネレノン 80mg 投与後で 3 例、プラセボ投与後で 7 例、モキシフロキサシン投与後で 6 例に認められた。「胃腸障害」の中では悪心の発現件数が最も多く、全体で 6 例に 8 件（フィネレノン 20mg 投与後の 1 件を除き、治験薬と関連あり）認められ、その内訳は、フィネレノン 20mg 投与後で 2 件、フィネレノン 80mg 投与後で 1 件、プラセボ投与後で 1 件、モキシフロキサシン投与後で 4 件であった。腹部膨満はフィネレノン 20 及び 80mg 投与後、並びにモキシフロキサシン投与後に各 1 例（計 3 例）に認められ、口内乾燥はフィネレノン 80mg 投与後、プラセボ投与後及びモキシフロキサシン投与後に各 1 例（3 件とも同一被験者）に認められた。また、肛門出血がフィネレノン 20mg 投与後に 1 例に認められた（PH-38555/Table 14.3.1/2）。

SOC 別で「胃腸障害」の次に多く報告された TEAE は「神経系障害」であった。「神経系障害」の TEAE はすべて頭痛であり、頭痛は PT 別で最も多く報告された TEAE であった。頭痛は、フィネレノン 20mg 投与後に 2 例、フィネレノン 80mg 投与後に 3 例、プラセボ投与後に 3 例、モキシフロキサシン投与後に 7 例認められた。このうち、治験薬と関連ありと判断された頭痛が認められたのは、フィネレノン 20mg 投与後に 1 例、フィネレノン 80mg 投与後に 2 例、プラセボ投与後に 2 例、モキシフロキサシン投与後に 6 例であった。

SOC 別で「一般・全身障害および投与部位の状態」の TEAE は 6 例に 10 件認められ、これらのうち 4 件（フィネレノン 20mg 投与後の末梢腫脹 2 件、穿刺部位知覚低下 1 件及びモキシフロキサシン投与後の疲労 1 件）を除く TEAE は試験手技と関連ありと判断された。

その他の SOC では、背部痛が 4 例（フィネレノン 20mg 投与後に 2 例、フィネレノン 80mg 投与後に 1 例、プラセボ投与後に 1 例）、多汗症が 1 例（フィネレノン 80mg 投与後）、そう痒症が 1 例に 2 件（プラセボ投与後及びモキシフロキサシン投与後に各 1 件）認められた。更に、寝汗が全投与方法で各 1 例（同一被験者）、胃腸炎及び食欲減退がプラセボ投与後に各 1 例（同一被験者）、霧視がフィネレノン 80mg 投与後に 1 例に認められた。

表 2.7.6.24-10 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA primary SOC Preferred Term Version 17.1	Finerenone 20 mg N=59	Finerenone 80 mg N=59	Placebo N=60	Moxifloxacin N=57	Total N=60
Number of subjects with any AE	10 (17%)	7 (12%)	11 (18%)	14 (25%)	24 (40%)
EYE DISORDERS／眼障害					
Vision blurred／霧視	0	1 (2%)	0	0	1 (2%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS／胃腸障害					
Abdominal distension／腹部膨満	1 (2%)	1 (2%)	0	1 (2%)	3 (5%)
Abdominal pain upper／上腹部痛	0	0	2 (3%)	1 (2%)	3 (5%)
Diarrhoea／下痢	0	0	2 (3%)	0	2 (3%)
Dry mouth／口内乾燥	0	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)
Nausea／悪心	2 (3%)	1 (2%)	1 (2%)	4 (7%)	6 (10%)
Vomiting／嘔吐	0	0	1 (2%)	0	1 (2%)
Anal haemorrhage／肛門出血	1 (2%)	0	0	0	1 (2%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS／一般・全身障害および投与部位の状態					
Application site rash／適用部位発疹	0	0	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)
Fatigue／疲労	0	0	0	1 (2%)	1 (2%)
Peripheral swelling／末梢腫脹	1 (2%)	0	0	0	1 (2%)
Medical device site reaction／医療機器使用部位反応	1 (2%)	0	0	0	1 (2%)
Puncture site pain／穿刺部位疼痛	1 (2%)	0	0	0	1 (2%)
Puncture site swelling／穿刺部位腫脹	2 (3%)	0	0	0	2 (3%)
Puncture site hypoaesthesia／穿刺部位知覚低下	1 (2%)	0	0	0	1 (2%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS／感染症および寄生虫症					
Gastroenteritis／胃腸炎	0	0	1 (2%)	0	1 (2%)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS／代謝および栄養障害					
Decreased appetite／食欲減退	0	0	1 (2%)	0	1 (2%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS／筋骨格系および結合組織障害					
Back pain／背部痛	2 (3%)	1 (2%)	1 (2%)	0	4 (7%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害					
Headache／頭痛	2 (3%)	3 (5%)	3 (5%)	7 (12%)	11 (18%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS／皮膚および皮下組織障害					
Hyperhidrosis／多汗症	0	1 (2%)	0	0	1 (2%)
Night sweats／寝汗	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)
Pruritus／そう痒症	0	0	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)

Note: AEs are considered to be treatment-emergent if they started or worsened after the start of treatment with the study medication until 3 days after the completion of the treatment.

Source: PH-38555/Table 14.3.1/4

表 2.7.6.24-11 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA primary SOC Preferred Term Version 17.1	Finerenone 20 mg N=59	Finerenone 80 mg N=59	Placebo N=60	Moxifloxacin N=57	Total N=60
Number of subjects with any AE	3 (5%)	4 (7%)	9 (15%)	11 (19%)	19 (32%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS／胃腸障害					
Abdominal distension／腹部膨満	0	1 (2%)	0	0	1 (2%)
Abdominal pain upper／上腹部痛	0	0	2 (3%)	1 (2%)	3 (5%)
Diarrhoea／下痢	0	0	2 (3%)	0	2 (3%)
Nausea／悪心	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	4 (7%)	5 (8%)
Vomiting／嘔吐	0	0	1 (2%)	0	1 (2%)
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	0	0	0	1 (2%)	1 (2%)
Peripheral swelling／末梢腫脹	1 (2%)	0	0	0	1 (2%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS／神経系障害					
Headache／頭痛	1 (2%)	2 (3%)	2 (3%)	6 (10%)	10 (17%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS／皮膚および皮下組織障害					
Hyperhidrosis／多汗症	0	1 (2%)	0	0	1 (2%)
Night sweats／寝汗	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)
Pruritus／そう痒症	0	0	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)

Note: AEs are considered to be treatment-emergent if they started or worsened after the start of treatment with the study medication until 3 days after the completion of the treatment.

Source: PH-38555/Table 14.3.1/6

臨床検査、心電図所見及びバイタルサインの異常の種類、件数及び重症度に、プラセボ投与後とフィネレノン 20 及び 80mg 投与後との間で違いは認められなかった。

2.7.6.24.3 結論

- 健康被験者にフィネレノン 20 及び 80mg（臨床用量超の投与量）を単回経口投与したとき、QTcF に影響はみられなかった。フィネレノン 80mg 投与では、QTcF のベースライン値からの変化量について、プラセボとの差（点推定値）の最大値は投与 45 分後にみられ、その片側 95%CI の上限値は 3.48msec であった。

- 健康被験者にフィネレノン 20 及び 80mg を単回経口投与したとき、QTcB、QTcI 及び QT 間隔（未補正）のいずれにおいても、フィネレノンの用量に関連した延長はみられなかった。すべてのパラメータについて、プラセボとの差（点推定値）の片側 95%CI の上限値は閾値（Δ＝10msec）を下回った。

- 陽性対照のモキシフロキサシン 400mg を単回経口投与したとき、QTcF、QTcB 及び QTcI のベースライン値からの変化量について、すべての測定時点で、プラセボとの差（点推定値）の片側 95%CI の下限値が 5msec より大きいことが確認され、本試験の分析感度は十分であると結論された。モキシフロキサシン 400mg を単回経口投与したとき、QTcF のベースライン値からの変化量のプラセボとの差は、血漿中モキシフロキサシン濃度の上昇に伴って大きくなった。

- 健康被験者にフィネレノン 20 及び 80mg を単回経口投与したとき、投与後のいずれの時点においても心拍数に影響はみられなかった。

- 健康被験者にフィネレノン 20 及び 80mg を単回経口投与したとき、血漿中フィネレノンの AUC 及び C_{max} は用量比例的に増加し、過去の試験でフィネレノン IR 錠 20 及び 80mg を単回経口投与して得られた成績と同様であった。
- 代謝物の曝露量（M-1 の AUC、M-2 及び M-3 の AUC 及び C_{max}）は用量比例的に増加した。
- モキシフロキサシンの曝露量は、製品概要における公表値と同じであった。
- フィネレノン 20 及び 80mg の安全性及び忍容性は良好であった。
- モキシフロキサシン投与後の有害事象の重症度及び発現割合は、製品概要から予測される範囲内であった。

2.7.6.25 【国内試験】糖尿病性腎症患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験 16816（報告書番号 PH-38022）

参照項目：5.3.5.1.1 PH-38022

2.7.6.25.1 試験計画の概要

試験の標題：

日本人 2 型糖尿病患者の糖尿病性腎症に対するフィネレノンの安全性及び有効性を検討することを目的とした多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験

実施医療機関：16 施設（日本）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅱ相
最初の被験者の組入れ日：2013 年 10 月 28 日 最後の被験者の完了日： 2014 年 11 月 7 日	

目的：

主要目的

- フィネレノンの各用量を 1 日 1 回経口投与したときの、尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）のベースラインから来院 8（第 90 日±3 日）への変化を検討する。

探索的目的

- 血清カリウム値及び腎機能に対する影響の評価によりフィネレノンの各用量の安全性及び忍容性を検討する。
- Kidney Disease Quality of Life（KDQOL）-36 及び EuroQol Group 5-dimension, 3-level（EQ-5D-3L）質問票の回答より、健康関連生活の質（HRQoL）のベースラインから来院 8（第 90 日±3 日）への変化を評価する。
- フィネレノンの薬物動態を評価する。

試験方法：

本試験は、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、並行群間比較試験である。

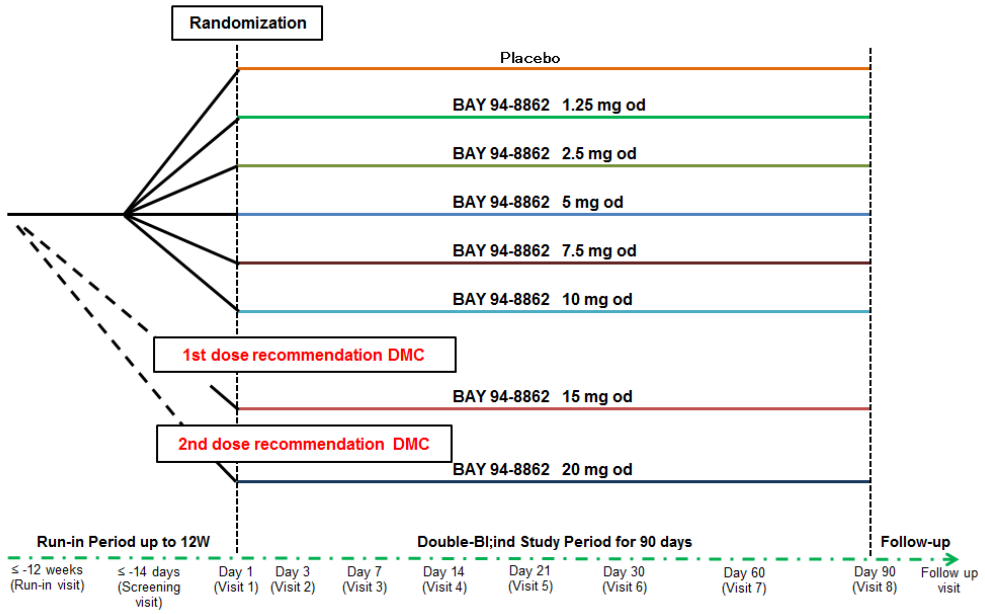
観察期間（最長 12 週間）に無作為割付け時に必要とされる適格性の評価を実施し、適格な被験者をフィネレノンの 7 用量群（1.25mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg 及び 20mg）又はプラセボ群の一つに無作為割付けし、標準療法に上乗せして 90 日間の治験薬の投与を行った。

まず、フィネレノンの 5 用量群（1.25mg、2.5mg、5mg、7.5mg 及び 10mg）及びプラセボ群を比較することとし、適格と判断された被験者を、スクリーニング来院後 14 日以内に各群 1：1：1：1：1：1 の比で無作為割付けした。割付けに層別因子は考慮せず、アルブミン尿区分での上限は設けなかった。ただし、アルブミン尿区分（ベースライン時の顕性アルブミン尿又は微量アルブミン尿）が約 50：50 となるようにした。

データモニタリング委員会（DMC）でのこれらの用量の安全性及び忍容性の評価後、フィネレノン 15mg 群を追加した。フィネレノン 15mg 群が追加された後、DMC においてフィネレノン 15mg 群を含めたすべての用量の安全性及び忍容性を評価し、最高用量であるフィネレノン 20mg 群を追加した。高用量群を追加した後は、試験終了時に各群の被験者数が均衡するように、無作為割付けを調整した。

治験薬の最終投与後 30 日（±5 日）に追跡調査を実施した。

試験デザインの概略を以下に示す。



DMC = Data Monitoring Committee; od = once daily

BAY94-8862 = フィネレノン

治験薬投与期間中、血清カリウム値が 6.0mmol/L を超えた場合は、当該被験者の治験薬の投与を中止した。血清カリウム値が 5.6～6.0mmol/L の場合は、48 時間以内に再測定した血清カリウム値が再び 5.6mmol/L 以上の場合には治験薬の投与を中止した。

被験薬：

フィネレノン即放（IR）錠 1.25mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg 及び 20mg

用法・用量

フィネレノン IR 錠 1.25mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg 又は 20mg 1 錠を 1 日 1 回午前中に経口投与

投与期間

90 日間

対照薬：

プラセボ錠

用法・用量

プラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回午前中に経口投与

投与期間

90 日間

選択・除外基準：

主な選択基準

- 18 歳以上の男性又は女性
- 妊娠可能な女性については、妊娠検査で陰性を示し、適切な避妊法を使用することに同意する場合にのみ組入れ可能であった。「適切な避妊」は、少なくとも二つの効果的な避妊法の組合せと定義し、二つのうち一つは物理的なバリアとする〔例：コンドーム及びホルモン避妊法（避妊用インプラント又は複合経口避妊薬等）、コンドーム及び子宮内避妊器具〕

- 以下の基準を、少なくとも一つ満たす2型糖尿病を有するもの
  - 経口糖尿病治療薬又はインスリンあるいはその両方による治療を受けているもの
  - 空腹時血糖値が7.0mmol/L（126mg/dL）以上であることを診療録から確認できるもの
  - 経口的ブドウ糖負荷試験での2時間後血糖値が11.1mmol/L（200mg/dL）以上であることを診療録から確認できるもの
  - 糖化ヘモグロビン（HbA_{1c}）が6.5%以上（National Glycohemoglobin Standardization Program/Diabetes Control and Complications Trial）であることを診療録から確認できるもの、又は導入来院時のHbA_{1c}が6.5%以上であるもの
- 導入来院時及びスクリーニング来院時に、以下の基準のいずれか一つを満たし、糖尿病性腎症と臨床診断されたもの
  - 持続性の顕性アルブミン尿〔早朝第一尿の3検体中2検体のUACRが300mg/g（34mg/mmol）以上〕、かつ推算糸球体ろ過量（eGFR）〔Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD-EPI）[1)]〕が30mL/min/1.73m^{2}以上90mL/min/1.73m^{2}未満

    又は
  - 持続性の微量アルブミン尿〔早朝第一尿の3検体中2検体のUACRが30mg/g以上300mg/g未満（3.4mg/mmol以上34mg/mmol未満）〕、かつeGFR（CKD-EPI）[1)]が30mL/min/1.73m^{2}以上90mL/min/1.73m^{2}未満
- 最低推奨用量以上のアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）又はアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）あるいはその両方が3ヵ月以上投与され、スクリーニング来院時点でACEI又はARBのいずれか一方での治療の用法・用量が4週間以上変更されていないもの。なお、eGFR（CKD-EPI）[1)]が30～45mL/min/1.73m^{2}であるものについては、スクリーニング来院時に非カリウム保持性利尿薬の投与をあわせて受けている必要があり、その用法・用量がスクリーニング来院時点で4週間以上、変更されていないこと
- 導入来院時及びスクリーニング来院時の血清カリウム値が4.8mmol/L以下であるもの

<u>主な除外基準</u>

病歴及び手術歴に関する除外基準

- 非糖尿病性腎疾患を有するもの（生検で確認されたもの）
- 臨床的に問題となる両側性腎動脈狭窄（75%超）と判明しているもの
- 導入来院時又はスクリーニング来院時のHbA_{1c}が12%を超えるもの
- 導入来院時又はスクリーニング来院時の早朝第一尿のいずれかの検体でUACRが3,000mg/g（339mg/mmol）を超えるもの
- 導入来院時の座位平均収縮期血圧（SBP）が180mmHg以上又は座位平均拡張期血圧（DBP）が110mmHg以上、あるいはスクリーニング来院時の座位平均SBPが160mmHg以上又は座位平均DBPが100mmHg以上の高血圧を有するもの
- 導入来院時、左室駆出率の低下した心不全と臨床診断され、症状を有するもの（ニューヨーク心臓協会機能分類Ⅱ～Ⅳ度）
- 導入来院前30日以内に、脳卒中、一過性脳虚血発作、又は急性冠症候群を発症したもの、あるいは心不全悪化により入院したもの
- 治験薬（有効成分又は添加剤）に対して過敏症を有するもの
- アジソン病を合併するもの
- 導入来院前6ヵ月以内に、急性腎不全により透析を受けたもの
- 腎移植を受けたもの、又は18週間以内に腎移植の予定があるもの（ただし、移植待機リストに登録されただけのものは該当しない）
- 先天性又は後天性単腎症を有するもの
- Child-Pugh分類B又はCに分類される肝機能障害を有するもの[2)]

薬剤に関する除外基準

- 観察期間中及び治験薬投与期間中に、エプレレノン、スピロノラクトン、レニン阻害薬又はカリウム保持性利尿薬の投与を中止できないもの
- 高用量のアセチルサリチル酸（500mg／日超）による治療を治験薬投与期間中に予定しているもの、又は治験薬投与期間中にその他の非ステロイド性消炎鎮痛薬を継続して服用することを予定しているもの
- 治験薬投与期間中に、強いチトクローム P450（CYP）3A4 阻害薬又は誘導薬（遅くとも無作為割付け 7 日前に中止する）、又は gemfibrozil（本邦未承認）などの強い CYP2C8 阻害薬（遅くとも無作為割付け 7 日前に中止する）の投与を受ける予定のもの

有効性の評価項目：

主要評価項目

- 来院 8（第 90 日±3 日）における UACR のベースライン値に対する比

探索的評価項目

- 来院 6（第 30 日±3 日）、来院 7（第 60 日±3 日）及び来院 8（第 90 日±3 日）における UACR のベースライン値に対する比
- eGFR（CKD-EPI）[1)] がベースラインから 30%以上、40%以上及び 57%以上低下した被験者数及び割合
- 来院 8（第 90 日±3 日）におけるアルブミン尿の改善〔顕性アルブミン尿から微量アルブミン尿又は正常アルブミン尿（UACR 30mg/g 未満）への変化、微量アルブミン尿から正常アルブミン尿への変化。いずれも UACR のベースラインから 30%を超える変化量を伴う場合〕
- 有効性バイオマーカー〔ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）、アルドステロン及びガレクチン－3〕の変化
- HRQoL：KDQOL-36 及び EQ-5D-3L

薬物動態の評価項目：

来院 6（第 30 日±3 日）及び来院 8（第 90 日±3 日）の血漿中フィネレノン濃度

安全性の評価項目：

有害事象、血清カリウム値、腎機能パラメータ及びその他の臨床検査値、安全性バイオマーカー（トロポニン T 及びシスタチン C）、バイタルサイン、体重、体格指数（BMI）、12 誘導心電図パラメータ並びに 24 時間自由行動下血圧測定

血清カリウム値が 5.6mmol/L 以上に上昇し、それに伴って治験薬投与を中止した場合、特に注目すべき有害事象として取り扱った。

被験者数：

目標被験者数：

最大の解析対象集団（FAS）に適合する被験者数として各群 11 例

設定根拠：

試験が探索的な性質であるため、被験者数の設定に正式な統計学的な検討は行わなかった。割付けする被験者数は実施可能性に基づき決定した。

FAS に適合する被験者数は、全体で 66 例（高用量群が追加されなかった場合）から 88 例（二つの高用量群が追加された場合）になるように計画した。この場合、フィネレノンの各用量群及びプラセボ群で各 11 例となる。割付け後の中止・脱落率を約 10%と仮定した場合、全体で 72 例（高用量群が追加されなかった場合）から 96 例（二つの高用量群が追加された場合）の割付けが必要となり、各群の被験者数は、フィネレノンの各用量群及びプラセボ群で各 12 例となった。スクリーニング時（観察期間中）の不適格例が 40%になると仮定した場合、スクリーニングする被験者数は約 120 例から 160 例が必要であった。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：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

FAS：SAFの被験者で、UACRがベースラインとベースライン後に一つ以上の値が得られているすべての被験者

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：FASの被験者で、来院8（第90日±3日）に適切なUACRが得られており、治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：フィネレノンの投与を受け、適切な血漿中フィネレノン濃度が一つ以上得られており、薬物動態データの評価の妨げになる治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者

有効性の解析

早朝第一尿を連続した3日間に採取し、1回の来院当たりUACRを3ポイント計測した。すべての解析において、この計測値から算出した値を当該来院の代表値として用いた。計測値の幾何変動係数が25%超の場合、中央値を代表値とした。ただし、計測値が偶数個の場合、その中央値に近い2つの計測値の幾何平均値を代表値とした。計測値の幾何変動係数が25%以下の場合、計測値の幾何平均値を代表値として用いた。

有効性の主要評価項目の解析はFAS（主要解析）及びPPS（補足的解析）を対象として行った。主要評価項目は記述的に要約した。

主要評価項目におけるフィネレノンの用量依存的効果について、用量群、スクリーニング時のアルブミン尿区分及びスクリーニング時のアルブミン尿区分でネスト化したベースラインの対数化UACRを共変量として、来院8（第90日±3日）におけるUACRのベースライン値に対する比について共分散分析（ANCOVA）を実施した。欠測値の補完法として、最終データによる補完方法〔最終評価スコア外挿法（LOCF）〕を適用した。

用量－反応関係の更なる検討のために、同一のANCOVAモデルで、フィネレノンの最高用量群対プラセボ群から開始する階層的手順により名目上の片側有意水準を5%としてフィネレノンの各用量群をプラセボ群と比較した。主要評価項目の記述的及び探索的解析は部分集団について同様に実施した。

各探索的評価項目の解析はFAS及びPPSを対象として行った。探索的評価項目は記述的に要約した。

薬物動態の解析

薬物動態の解析はPKSを対象として行った。少数点採血により得られた来院6（第30日±3日）及び来院8（第90日±3日）の血漿中濃度－時間データを投与後時間のカテゴリーごとに層別し、記述的に要約した。

また、母集団薬物動態解析法を用いた解析を実施し、別途報告書を作成した。

安全性の解析

安全性の解析はSAFを対象として行った。すべての安全性の評価項目は記述的に要約した。

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は治験薬投与開始から治験薬投与終了3日後までに発現した有害事象と定義した。有害事象はICH国際医薬用語集（MedDRA）Ver.17.1の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、軽度（通常、一過性であり、一般的に日常生活に支障を来さないもの）、中等度（かなり不快であり、日常生活に支障を来すもの）、高度（日常生活を妨げるもの）の3段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.25.2 成績

2.7.6.25.2.1 試験対象集団

2.7.6.25.2.1.1 被験者の内訳

120 例が試験に組入れられ、適格性の確認のためスクリーニング検査を受けた。そのうち 24 例はスクリーニングで不適格となり、96 例（各群 12 例）が無作為割付けされた。96 例全例が治験薬の投与を受けた（PH-38022/Table 14.1/3）。

治験薬の投与を受けた 93／96 例（96.9%）が試験を完了し、残りの 3 例（3.1%）は試験を中止した。中止理由は、治験薬投与前の有害事象、治験実施計画書からの重大な逸脱及び同意撤回が各 1 例であった（PH-38022/Table 14.1/5）。

2.7.6.25.2.1.2 解析対象集団

治験薬を 1 回以上投与された 96 例全例を SAF とした。95／96 例（99.0%）を FAS、90 例（93.8%）を PPS とした。適切な血漿中フィネレノン濃度が得られなかった 1 例を除き、フィネレノンの投与を受けた 83 例（86.5%）を PKS とした（PH-38022/Table 14.1/2）。

2.7.6.25.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

SAF における人口統計学的特性を表 2.7.6.25-1 に、他のベースライン特性を表 2.7.6.25-2 に示す。

SAF において、77／96 例（80.2%）が男性で、年齢の平均値（範囲）は 62.95（41～83）歳であった。ほとんどの被験者〔76 例（79.2%）〕は BMI が 30kg/m^2 以下であった。各群の人口統計学的特性は大きく異ならなかった。

SAF におけるスクリーニング時のアルブミン尿区分は、51／96 例（53.1%）が微量アルブミン尿、45 例（46.9%）が顕性アルブミン尿であった。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、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、各群の被験者数が少ないためアルブミン尿区分の分布に不均衡がみられた。

その他のベースラインの特性（血清カリウム値、血清クレアチニン値、eGFR、BNP、アルドステロン、NT-proBNP、ガレクチン－3、シスタチン C、トロポニン T 及びバイタルサイン）は各群間で同程度であった（PH-38022/Table 14.1/17）。

表 2.7.6.25-1 人口統計学的特性（SAF）

	Placebo N=12 (100%)	1.25 mg OD N=12 (100%)	2.5 mg OD N=12 (100%)	5 mg OD N=12 (100%)	7.5 mg OD N=12 (100%)	10 mg OD N=12 (100%)	15 mg OD N=12 (100%)	20 mg OD N=12 (100%)	Total N=96 (100%)
Age (years)									
Mean (SD)	66.75 (9.02)	64.33 (9.04)	62.67 (9.17)	58.08 (13.08)	63.17 (10.76)	62.75 (7.06)	61.83 (11.17)	64.00 (8.26)	62.95 (9.76)
Median	67.00	63.00	64.50	56.00	67.00	65.00	62.00	65.00	64.00
Range	53.0-83.0	49.0-80.0	44.0-80.0	41.0-78.0	41.0-74.0	49.0-71.0	41.0-77.0	48.0-78.0	41.0-83.0
Age Group									
18 - <= 45 years	0	0	1 (8.3)	3 (25.0)	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	6 (6.3)
> 45 - <= 65 years	5 (41.7)	8 (66.7)	6 (50.0)	5 (41.7)	5 (41.7)	6 (50.0)	6 (50.0)	6 (50.0)	47 (49.0)
> 65 - <= 75 years	5 (41.7)	2 (16.7)	4 (33.3)	3 (25.0)	6 (50.0)	6 (50.0)	4 (33.3)	5 (41.7)	35 (36.5)
> 75 years	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	8 (8.3)
Age Group (years)									
<= median (SAF) (64 years)	5 (41.7)	7 (58.3)	6 (50.0)	8 (66.7)	5 (41.7)	6 (50.0)	7 (58.3)	6 (50.0)	50 (52.1)
> median (SAF) (64 years)	7 (58.3)	5 (41.7)	6 (50.0)	4 (33.3)	7 (58.3)	6 (50.0)	5 (41.7)	6 (50.0)	46 (47.9)
Gender									
Man	10 (83.3)	9 (75.0)	8 (66.7)	8 (66.7)	10 (83.3)	12 (100.0)	12 (100.0)	8 (66.7)	77 (80.2)
Woman	2 (16.7)	3 (25.0)	4 (33.3)	4 (33.3)	2 (16.7)	0	0	4 (33.3)	19 (19.8)
Baseline Weight (kg)									
Mean (SD)	69.94 (12.73)	66.26 (8.50)	72.78 (9.04)	74.00 (21.10)	84.58 (17.65)	74.89 (11.53)	76.40 (6.93)	68.32 (13.06)	73.39 (13.91)
Median	68.05	65.10	71.45	73.05	80.65	76.25	74.25	65.35	71.55
Range	52.7-89.0	54.0-80.2	64.2-93.8	45.8-107.4	66.2-117.6	57.8-96.5	68.5-91.8	49.8-98.4	45.8-117.6
Baseline Weight (kg) categories									
<= 50 kg	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)	2 (2.1)
> 50 kg	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	11 (91.7)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	11 (91.7)	94 (97.9)
Baseline Height (cm)									
Mean (SD)	161.37 (7.14)	162.09 (5.71)	164.77 (12.96)	163.33 (10.28)	165.88 (9.62)	164.91 (6.89)	169.83 (7.19)	164.52 (5.76)	164.59 (8.57)
Median	164.30	164.45	160.75	165.00	166.95	166.00	167.40	165.65	165.50
Range	148.7-171.5	151.1-168.6	146.7-182.2	148.0-179.0	145.2-177.6	156.5-176.3	160.1-181.0	156.0-175.4	145.2-182.2
Baseline Body Mass Index (kg/m^2)									
Mean (SD)	26.68 (3.24)	25.30 (3.92)	26.94 (3.06)	27.36 (5.75)	30.61 (4.93)	27.44 (2.98)	26.53 (2.30)	25.31 (4.96)	27.02 (4.20)
Median	26.05	24.20	27.35	26.95	31.40	27.00	26.70	23.95	26.45
Range	22.5-32.6	21.5-33.9	22.3-32.1	20.1-38.5	22.1-38.1	22.4-32.7	22.1-29.5	18.2-35.2	18.2-38.5

表 2.7.6.25-1 人口統計学的特性（SAF）

	Placebo N=12 (100%)	1.25 mg OD N=12 (100%)	2.5 mg OD N=12 (100%)	5 mg OD N=12 (100%)	7.5 mg OD N=12 (100%)	10 mg OD N=12 (100%)	15 mg OD N=12 (100%)	20 mg OD N=12 (100%)	Total N=96 (100%)
Baseline BMI (kg/m^2) categories									
<= 30 kg/m^2	9 (75.0)	10 (83.3)	11 (91.7)	9 (75.0)	5 (41.7)	10 (83.3)	12 (100.0)	10 (83.3)	76 (79.2)
> 30 kg/m^2	3 (25.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (25.0)	7 (58.3)	2 (16.7)	0	2 (16.7)	20 (20.8)
Baseline Hip Circumference (cm)									
Mean (SD)	98.10 (7.78)	96.02 (8.14)	98.98 (6.48)	95.08 (7.19)	103.50 (7.36)	99.09 (5.45)	97.12 (4.35)	97.33 (8.71)	98.15 (7.21)
Median	98.35	93.25	99.00	95.50	102.10	99.50	96.50	97.00	98.00
Range	86.5-112.5	87.0-111.2	85.0-109.0	86.0-107.0	93.0-117.5	87.0-108.0	91.3-105.0	86.0-120.0	85.0-120.0
Baseline Waist Circumference (cm)									
Mean (SD)	94.38 (12.85)	89.04 (9.75)	93.65 (9.76)	93.63 (7.37)	101.98 (10.66)	95.87 (6.25)	94.53 (6.47)	90.51 (11.22)	94.20 (9.89)
Median	93.00	88.25	91.65	92.00	99.25	95.75	94.00	91.00	93.00
Range	74.5-115.0	75.0-106.5	75.0-113.0	80.0-106.0	86.0-121.0	83.0-104.0	84.0-109.0	71.0-106.5	71.0-121.0

OD = once daily; SD = standard deviation; BMI = body mass index

Source: PH-38022/Table 14.1/9

表 2.7.6.25-2 他のベースライン特性（SAF）

	Placebo N=12 (100%)	1.25 mg OD N=12 (100%)	2.5 mg OD N=12 (100%)	5 mg OD N=12 (100%)	7.5 mg OD N=12 (100%)	10 mg OD N=12 (100%)	15 mg OD N=12 (100%)	20 mg OD N=12 (100%)	Total N=96 (100%)
Smoking History									
NEVER	3 (25.0)	6 (50.0)	3 (25.0)	3 (25.0)	3 (25.0)	3 (25.0)	2 (16.7)	2 (16.7)	25 (26.0)
FORMER	3 (25.0)	3 (25.0)	5 (41.7)	6 (50.0)	7 (58.3)	5 (41.7)	6 (50.0)	6 (50.0)	41 (42.7)
CURRENT	6 (50.0)	3 (25.0)	4 (33.3)	3 (25.0)	2 (16.7)	4 (33.3)	4 (33.3)	4 (33.3)	30 (31.3)
Alcohol Use									
ABSTINENT	8 (66.7)	6 (50.0)	6 (50.0)	5 (41.7)	5 (41.7)	6 (50.0)	1 (8.3)	5 (41.7)	42 (43.8)
LIGHT	2 (16.7)	5 (41.7)	4 (33.3)	7 (58.3)	5 (41.7)	3 (25.0)	10 (83.3)	5 (41.7)	41 (42.7)
MODERATE	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (16.7)	0	2 (16.7)	3 (25.0)	1 (8.3)	2 (16.7)	13 (13.5)
Baseline UACR (g/kg)									
Arithm. Mean	418.86	225.85	285.05	484.45	537.03	599.76	384.50	237.26	396.59
Arithm. SD	387.92	188.60	299.93	657.41	378.18	792.77	509.13	357.60	483.09
Min	28.9	19.5	45.1	46.0	80.5	9.4	51.3	58.6	9.4
Median	287.74	191.93	144.35	235.18	517.76	260.38	228.67	127.67	216.38
Max	1338.1	605.1	999.8	1893.0	1203.5	2404.4	1917.4	1356.4	2404.4
Geom. Mean	256.80	142.62	177.55	220.81	397.99	203.19	230.99	150.43	211.70
Geom. SD	3.16	3.08	2.74	3.70	2.41	5.85	2.72	2.27	3.20
Geom. CV(%)	166.31	159.58	132.83	213.41	108.23	464.84	131.16	97.68	169.67
Albuminuria at screening									
High albuminuria (<300 g/kg)	5 (41.7)	7 (58.3)	8 (66.7)	6 (50.0)	3 (25.0)	5 (41.7)	7 (58.3)	10 (83.3)	51 (53.1)
Very high albuminuria (≥300 g/kg)	7 (58.3)	5 (41.7)	4 (33.3)	6 (50.0)	9 (75.0)	7 (58.3)	5 (41.7)	2 (16.7)	45 (46.9)

OD = once daily; UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio; Arithm = arithmetic; SD = standard deviation; Geom = geometric; CV = coefficient of variation

Source: PH-38022/Table 14.1/9, 14.1/17

病歴

病歴は各群で同様であった。選択基準に従って、SAF において 96 例全例が 2 型糖尿病及びアルブミン尿を有していた。うち 92 例（95.8%）が高血圧も有していた。SAF の 20%以上に認められた病歴は、脂質異常症、糖尿病網膜症、糖尿病性ニューロパチー、白内障及び高尿酸血症であった（PH-38022/Table 14.1/25）。

前治療薬及び併用薬

SAF において、96 例全例が試験期間中に少なくとも 1 剤の併用薬（治験薬の投与開始時に使用中であった薬剤、治験薬の投与開始後に開始した薬剤及び治験薬の投与終了後に開始した薬剤）を使用していた。本試験の対象集団から予測されるとおり、すべての被験者がレニンアンジオテンシン系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（PH-38022/Table 14.1/26）。

ACEI、ARB、β遮断薬、利尿薬、カリウム補給剤、α受容体遮断薬、カルシウム拮抗薬、中枢作用性降圧薬、CYP3A4 阻害薬（弱い／中等度／強い）、CYP3A4 誘導薬及び CYP2C8 阻害薬に注目し、これらの薬剤を 1 回以上併用した被験者数及び割合を表 2.7.6.25-3 に示す。注目した薬剤を併用した被験者の割合は各群で同程度であった。注目した薬剤のうち、併用した被験者の割合が最も高かった薬剤は ARB が 87／96 例（90.6%）、次いでカルシウム拮抗薬が 62 例（64.6%）、弱い CYP3A4 阻害薬が 39 例（40.6%）及び利尿薬が 22 例（22.9%）であった。

SAF において、60／96 例（62.5%）が前治療薬（治験薬の投与前に開始し終了した薬剤）を使用していた（PH-38022/Table 14.1/30）。そのうち、19 例（19.8%）が注目した薬剤を前治療薬として使用していた。注目した薬剤を前治療薬として使用した被験者の割合は各群で同程度であった。注目した薬剤のうち、最も使用割合の高かった前治療薬はカルシウム拮抗薬が 10 例（10.4%）、次いで ARB が 6 例（6.3%）であった（PH-38022/Table 14.1/31）。

表 2.7.6.25-3 注目した薬剤を 1 回以上併用した被験者数及び割合（SAF）

Bayer drug grouping	Placebo N=12 (100%)	1.25 mg OD N=12 (100%)	2.5 mg OD N=12 (100%)	5 mg OD N=12 (100%)	7.5 mg OD N=12 (100%)	10 mg OD N=12 (100%)	15 mg OD N=12 (100%)	20 mg OD N=12 (100%)	Total N=96 (100%)
Number (%) of subjects with at least one concomitant medication of interest	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	96 (100.0)
ACEI	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	0	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (8.3)	9 (9.4)
ARB	12 (100.0)	11 (91.7)	11 (91.7)	10 (83.3)	12 (100.0)	10 (83.3)	10 (83.3)	11 (91.7)	87 (90.6)
Beta-blocker	2 (16.7)	0	0	2 (16.7)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	8 (8.3)
Diuretics	3 (25.0)	1 (8.3)	5 (41.7)	1 (8.3)	5 (41.7)	2 (16.7)	1 (8.3)	4 (33.3)	22 (22.9)
Alpha blocking agents	1 (8.3)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	8 (8.3)
Calcium channel blockers	5 (41.7)	6 (50.0)	9 (75.0)	10 (83.3)	10 (83.3)	6 (50.0)	10 (83.3)	6 (50.0)	62 (64.6)
Centrally acting antihypertensives	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Potassium supplements	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.25-3 注目した薬剤を 1 回以上併用した被験者数及び割合（SAF）

Bayer drug grouping	Placebo N=12 (100%)	1.25 mg OD N=12 (100%)	2.5 mg OD N=12 (100%)	5 mg OD N=12 (100%)	7.5 mg OD N=12 (100%)	10 mg OD N=12 (100%)	15 mg OD N=12 (100%)	20 mg OD N=12 (100%)	Total N=96 (100%)
CYP3A4 inducers	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (1.0)
Strong CYP3A4 inhibitors	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)
Moderate CYP3A4 inhibitors	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)
Weak CYP3A4 inhibitors	3 (25.0)	5 (41.7)	7 (58.3)	3 (25.0)	7 (58.3)	3 (25.0)	8 (66.7)	3 (25.0)	39 (40.6)
CYP2C8 inhibitors	0	0	0	0	0	0	0	0	0

OD = once daily; ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; CYP3A4 = cytochrome P450 isoenzyme 3A4; CYP2C8 = cytochrome P450 isoenzyme 2C8

Medications that are ongoing at, began after the start of study drug, or medications that were started after end of study drug, are included in this table.

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

Medications of interest were predefined as those considered of particular relevance to the current study (i.e. ACEIs, ARBs, beta-blockers, diuretics, potassium supplements, alpha blocking agents, calcium channel blockers, centrally acting antihypertensives and strong, moderate and weak CYP3A4 inhibitors, CYP3A4 inducers and CYP2C8 inhibitors).

Source: PH-38022/Table 14.1/27

2.7.6.25.2.2 有効性の結果

2.7.6.25.2.2.1 治験薬の投与状況

FAS 及び PPS のいずれにおいても、すべての被験者が服薬遵守率 80%～120%の範囲内であった（PH-38022/Table 14.1/39、14.1/40）。

2.7.6.25.2.2.2 主要評価項目

来院 8（第 90 日±3 日）における UACR のベースライン値に対する比の点推定値（ANCOVA を用いた最小二乗平均値）及び両側 90%信頼区間（CI）を図 2.7.6.25-1 に、ANCOVA の結果を表 2.7.6.25-4 に示す。

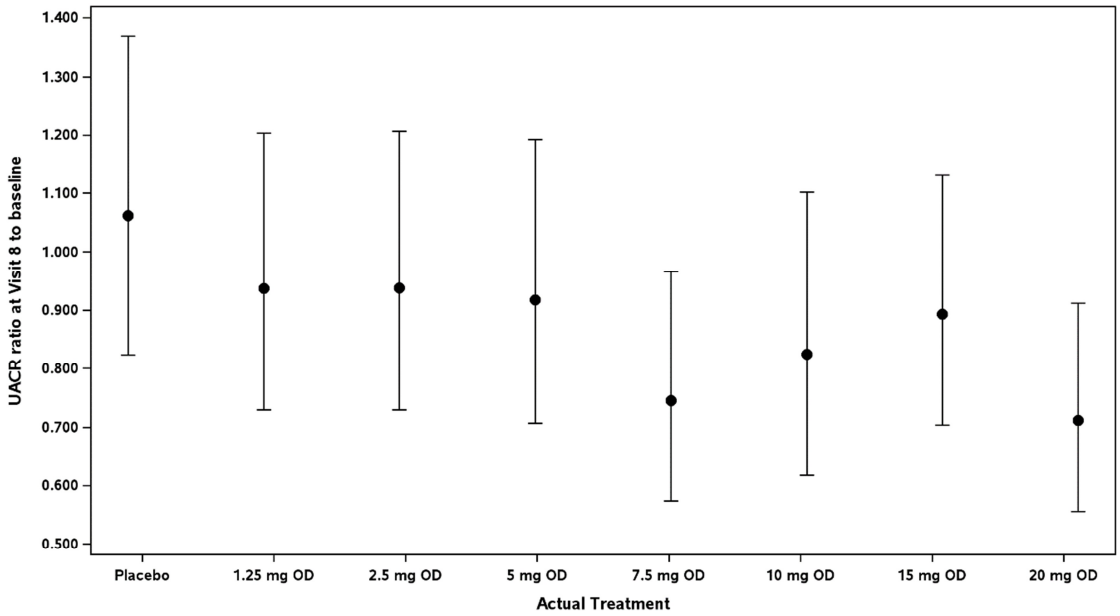
来院 8（第 90 日±3 日）における UACR のベースライン値に対する比（ANCOVA を用いた最小二乗平均値）は、プラセボ群では 1.062、フィネレノン 1.25mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg 及び 20mg 群ではそれぞれ 0.937、0.938、0.918、0.745、0.825、0.893 及び 0.712 であり、フィネレノンの各用量群において UACR の低下が認められた。

用量群、スクリーニング時のアルブミン尿区分、スクリーニング時のアルブミン尿区分でネスト化したベースラインの対数化 UACR を共変量とした ANCOVA で、フィネレノンは主要評価項目である来院 8（第 90 日±3 日）における UACR のベースライン値に対する比は事前に定義した有意水準（片側 5%）において統計学的に有意な用量依存的効果を示した（名目上の p 値＝0.0314）。フィネレノンの各用量群とプラセボ群との対比較では、最高用量群（フィネレノン 20mg 群）で事前に定義した有意水準（片側 5%）においてプラセボ群と統計学的に有意な差が認められた（名目上の p 値＝0.0240）。

主要評価項目の主要な解析結果は、PPS を対象とした解析を用いた補足的解析及び欠測値の異なった補完方法を用いた感度分析によって裏付けられた。

部分集団解析の結果、微量アルブミン尿群及び顕性アルブミン尿群のいずれにおいてもフィネレノンの各用量群のほとんどで来院 8（第 90 日±3 日）に UACR のベースラインからの低下がみられた（PH-38022/Table 14.2/2）。用量群及び部分集団の層別化因子との関係についての ANCOVA において、スクリーニング時のアルブミン尿区分と用量群との相互作用は示されなかった。年齢、性別、ベースラインの eGFR、ベースラインの SBP 及び治験薬最終投与の 3 日後までに併用した CYP3A4 阻害薬の強度別の部分集団においても、そのほとんどでフィネレノンによる効果がみられた。ACEI の併用療法を受けていた被験者がごく少数であったため、ACEI と ARB の併用療法を受けていた部分集団間における相違の可能性について評価はできなかった。

図 2.7.6.25-1 来院 8（第 90 日±3 日）における UACR のベースライン値に対する比の点推定値（ANCOVA を用いた最小二乗平均値）及び両側 90%CI（FAS）



For missing Visit 8 data a LOCF approach was used, where the higher UACR value from the premature discontinuation measurement and follow-up measurement was used for subjects who prematurely terminated the study (worst case imputation on subject level).
UACR = Urinary albumin-to-creatinine ratio. The UACR was determined 3 times at each visit from first morning void urine samples collected on 3 consecutive days and summarized according to the SAP.
For Visit 1, only measurements taken prior to the first intake of study drug were used. If only one UACR measurement at a visit is available, then this measurement will not be used for analysis.

ANCOVA = analysis of covariance; UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio; OD = once daily; LOCF = last-observation-carried-forward; SAP = statistical analysis plan

Source: PH-38022/Figure 14.2/3

表 2.7.6.25-4 来院 8（第 90 日±3 日）における UACR のベースライン値に対する比の ANCOVA 結果（FAS）

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

ANCOVA = analysis of covariance; UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio; LS mean = least squares mean; CI = confidence interval; OD = once daily; LOCF = last-observation-carried-forward; SAP = statistical analysis plan

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

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

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

(c) One-sided t-test of ratio finerenone/placebo equals 1.

For missing Visit 8 data a LOCF approach was used, where the higher UACR value from the premature discontinuation measurement and follow-up measurement was used for subjects who prematurely terminated the study (worst case imputation on subject level).

*: nominally significant at a one-sided significance level of 5%.

The UACR was determined 3 times at each visit from first morning void urine samples collected on 3 consecutive days and summarized according to the SAP.

For Visit 1, only measurements taken prior to the first intake of study drug were used. If only one UACR measurement at a visit was available, then this measurement was not used for analysis.

Source: PH-38022/Table 14.2/23

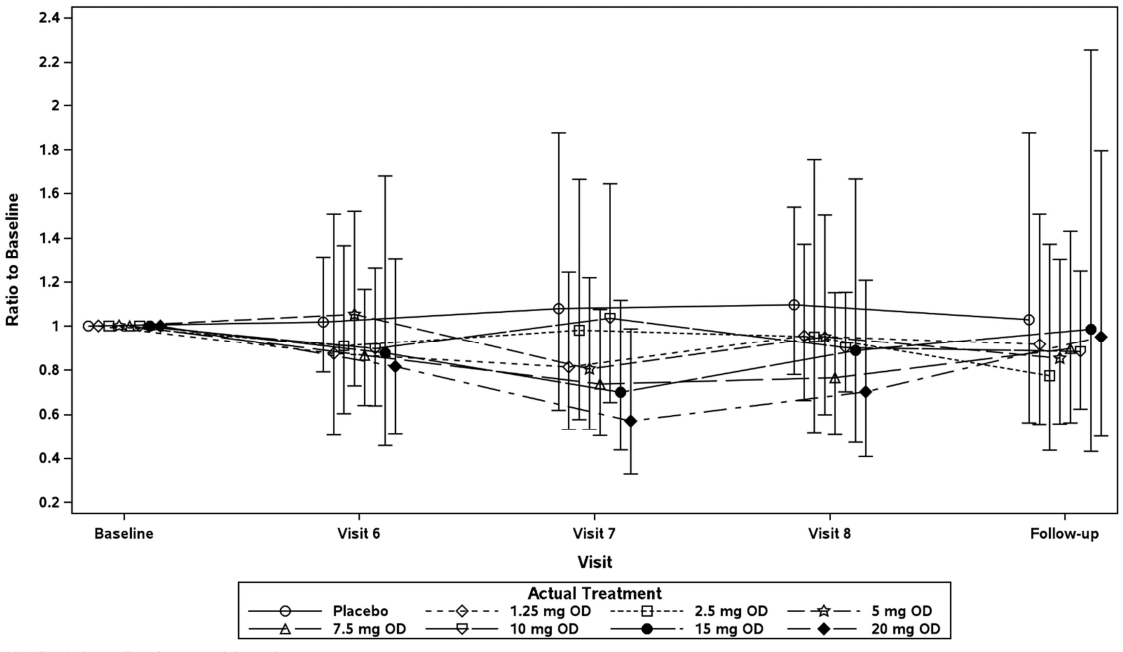
2.7.6.25.2.2.3 探索的評価項目

来院 6（第 30 日±3 日）、来院 7（第 60 日±3 日）及び来院 8（第 90 日±3 日）における UACR のベースライン値に対する比

来院 6（第 30 日±3 日）、来院 7（第 60 日±3 日）及び来院 8（第 90 日±3 日）における UACR のベースライン値に対する比を図 2.7.6.25-2 に示す。

高用量群において、来院 6（第 30 日±3 日）に UACR のベースライン値に対する比の低下が認められ、来院 7（第 60 日±3 日）及び来院 8（第 90 日±3 日）でベースライン値に対する比がより低下した。フィネレノンによる効果は経時的に増加することが示唆された。

図 2.7.6.25-2 来院 6（第 30 日±3 日）、来院 7（第 60 日±3 日）及び来院 8（第 90 日±3 日）における UACR のベースライン値に対する比（幾何平均値及び幾何標準偏差）（FAS）



UACR = Urinary albumin-to-creatinine ratio
In case that the run-in visit was considered as screening visit, all assessments performed on the run-in visit were analyzed only for the screening visit.
The UACR was determined 3 times at each visit from first morning void urine samples collected on 3 consecutive days and summarized according to the SAP.
For Visit 1, only measurements taken prior to the first intake of study drug were used.
If only one UACR measurement at a visit is available, then this measurement will not be used for analysis.
Urinary albumin to creatinine ratio <LLOQ can include single values >LLOQ for either albumin or creatinine
Values below LLOQ were substituted by 0.5*LLOQ; Ratios between two values <LLOQ were assigned values of 1

OD = once daily; SAP = statistical analysis plan; LLOQ = lower limit of quantification

Source: PH-38022/Figure 14.2/2

eGFR の低下

評価時のいずれかにおいて、eGFR のベースラインから 30%以上低下は、フィネレノン 2.5mg、10mg、15mg 及び 20mg 群でそれぞれ 1／12 例（8.3%）に認められた。eGFR の 40%以上低下はいずれの群でも認められなかった。来院 6（第 30 日±3 日）、来院 7（第 60 日±3 日）及び来院 8（第 90 日±3 日）において 25%以上又は 30%以上 eGFR が低下した被験者の割合に各群間で差はみられず、eGFR のベースラインからの相対的な低下に明らかな用量依存性は示されなかった（PH-38022/Table 14.2/35）。

アルブミン尿の変化

来院 8（第 90 日±3 日）におけるアルブミン尿の改善〔顕性アルブミン尿から微量アルブミン尿又は正常アルブミン尿（UACR 30mg/g 未満）への変化、微量アルブミン尿から正常アルブミン尿への変化、いずれも UACR のベースラインから 30%を超える変化量を伴う場合〕は、FAS において 3／92 例（3.3%）に認められ、各群別ではフィネレノン 1.25mg、7.5mg 及び 15mg 群でそれぞれ 1／10 例（10.0%）、1／11 例（9.1%）及び 1／12 例（8.3%）であった。悪化は 3／92 例（3.3%）に認められ、各群別ではプラセボ群並びにフィネレノン 1.25mg 及び 15mg 群でそれぞれ 1／10 例（10.0%）及び 1／12 例（8.3%）であった（PH-38022/Table 14.2/32）。アルブミン尿区分の変化に何らかの傾向はみられなかった。

有効性バイオマーカー

NT-proBNP、BNP 及びガレクチン－3 の変化に用量依存的な傾向はみられなかった（PH-38022/Table 14.2/79、14.2/80、14.2/82）。アルドステロンのベースラインに対する比は用量依存的に増加する傾向がみられた（PH-38022/Table 14.2/81）。

HRQoL

KDQOL-36 及び EQ-5D-3L の質問票で評価した HRQoL において、フィネレノンは被験者の自己評価による QOL への影響を示さなかった。

2.7.6.25.2.3 薬物動態の結果

来院 6（第 30 日±3 日）及び来院 8（第 90 日±3 日）における各カテゴリー（投与後時間）で観察された血漿中フィネレノン濃度（中央値）の最高値及びそれが認められた投与後時間を表 2.7.6.25-5 に示す。

来院 6（第 30 日±3 日）及び来院 8（第 90 日±3 日）のいずれにおいてもフィネレノン 1.25mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg 及び 20mg を投与したとき、血漿中フィネレノン濃度は用量の増加に伴い上昇することが示唆された。

来院 6（第 30 日±3 日）において、各カテゴリー（投与後時間）で観察された血漿中フィネレノン濃度（中央値）の最高値はほとんどが投与 75～90 分後に認められたことから、この範囲がおおよその t_{max} であることが示唆された。

来院 8（第 90 日±3 日）において、フィネレノン投与前の血漿中フィネレノン濃度（トラフ濃度）が定量下限（0.1μg/L）を超えた被験者は各群の PKS の被験者数の 2／3 を下回っていたため、記述統計量は算出しなかった。

表 2.7.6.25-5 来院 6（第 30 日±3 日）及び来院 8（第 90 日±3 日）における血漿中フィネレノン濃度（中央値）の最高値及びその投与後時間（PKS）

Dose (mg)	n		Highest finerenone (median) concentration across time-intervals (μg/L)		Associated time-interval in which it was observed (min)	
	Visit 6	Visit 8	Visit 6	Visit 8	Visit 6	Visit 8
1.25	2	2	6.90	6.49	60 – 75	> 75 – 90
2.5	3	1	19.8	34.5	> 75 – 90	> 60 – 75
5.0	4	1	38.7	49.1	> 75 – 90	>195 – 210
7.5	2	10	92.5	31.8	> 75 – 90	>180 – 195
10	4	1	73.5	72.4	>105 – 120	> 45 – 60
15	5	1	103	112	> 75 – 90	> 60 – 75
20	2	1	151	226	> 75 – 90	>195 – 210

Source: PH-38022/Table 14.4/1

2.7.6.25.2.4 安全性の結果

2.7.6.25.2.4.1 治験薬の曝露状況

SAF におけるフィネレノンの総曝露量は 50（フィネレノン 10mg 群）～1,840mg（フィネレノン 20mg 群）の範囲であった（PH-38022/Table 14.1/41）。投与期間は 94／96 例（97.9%）が 62 日間を超えていた。各群の投与期間の中央値は 89.0～91.5 日であり、同程度であった（PH-38022/Table 14.1/32）。

2.7.6.25.2.4.2 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.25-6 に示す。

SAF において、46／96 例（47.9%）に TEAE が発現した。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、フィネレノンの各用量群のうち、最も発現割合が低かったのはフィネレノン 2.5mg 群で 4／12 例（33.3%）、最も高かったのはフィネレノン 1.25mg 群で 7／12 例（58.3%）であった。プラセボ群では 6／12 例（50.0%）に TEAE が認められた。

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。1 例が治験薬投与開始前に有害事象により試験中止となった。

表 2.7.6.25-6 TEAE の要約（SAF）

	Placebo N=12 (100%)	1.25 mg OD N=12 (100%)	2.5 mg OD N=12 (100%)	5 mg OD N=12 (100%)	7.5 mg OD N=12 (100%)	10 mg OD N=12 (100%)	15 mg OD N=12 (100%)	20 mg OD N=12 (100%)	Total N=96 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events									
Any AE	6 (50.0)	7 (58.3)	4 (33.3)	6 (50.0)	6 (50.0)	6 (50.0)	6 (50.0)	5 (41.7)	46 (47.9)
Any study drug-related AE	1 (8.3)	0	0	3 (25.0)	3 (25.0)	0	0	2 (16.7)	9 (9.4)
Any AE of special interest	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any AE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Maximum intensity for any AE									
MILD	6 (50.0)	7 (58.3)	4 (33.3)	5 (41.7)	6 (50.0)	4 (33.3)	6 (50.0)	5 (41.7)	43 (44.8)
MODERATE	0	0	0	1 (8.3)	0	2 (16.7)	0	0	3 (3.1)
Maximum intensity for study drug-related AE									
MILD	1 (8.3)	0	0	2 (16.7)	3 (25.0)	0	0	2 (16.7)	8 (8.3)
MODERATE	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (1.0)
AE with outcome death	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any SAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any study drug-related SAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to SAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0

OD = once daily; AE = adverse event; SAE = serious adverse event

Source: PH-38022/Table 14.3.1/6

2.7.6.25.2.4.3 有害事象

すべての TEAE の発現例数及び発現割合を付表 2.7.6.25.a.1-1 に、SAF で 2 例（2.1%）以上に TEAE が発現した SOC 並びに TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.25-7 に示す。

SAF 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%）であった。

なお、試験中に TEAE として糖尿病の増悪（PT：糖尿病）がフィネレノン 5mg 群で 2 例及び 15mg 群で 1 例に認められたが、いずれもフィネレノン投与中に HbA_{1c} 値の上昇はみられず、治験薬との関連はないと判断された（PH-38022/Listing 16.2.7/1、16.2.8.1/2）。

重症度が高度の TEAE は認められなかった。中等度の TEAE は 3／96 例（3.1%）に認められ、内訳は靭帯捻挫、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、鼻出血が各 1 例（1.0%、同一被験者での発現を含む）であった（PH-38022/Table 14.3.1/25、Listing 16.2.7/1）。軽度の TEAE は 43 例（44.8%）に認められた。

すべての治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を付表 2.7.6.25.a.1-2 に示す。

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。重症度が高度の治験薬と関連のある TEAE は認められなかった。中等度の治験薬と関連のある TEAE（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酸アミノトランスフェラーゼ増加）が 1 例に認められ、軽度の治験薬と関連のある TEAE が 8 例に認められた（PH-38022/Table 14.3.1/27）。

表 2.7.6.25-7 SAF で 2 例（2.1%）以上に TEAE が発現した SOC 並びに TEAE の発現例数及び発現割合

Primary system organ class Preferred term MedDRA Version 17.1	器官別大分類 基本語	Placebo N=12 (100%)	1.25 mg OD N=12 (100%)	2.5 mg OD N=12 (100%)	5 mg OD N=12 (100%)	7.5 mg OD N=12 (100%)	10 mg OD N=12 (100%)	15 mg OD N=12 (100%)	20 mg OD N=12 (100%)	Total N=96 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		6 (50.0)	7 (58.3)	4 (33.3)	6 (50.0)	6 (50.0)	6 (50.0)	6 (50.0)	5 (41.7)	46 (47.9)
Eye disorders	眼障害	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0	2 (2.1)
Cataract	白内障	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0	2 (2.1)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (8.3)	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	6 (6.3)
Constipation	便秘	1 (8.3)	0	0	2 (16.7)	0	0	1 (8.3)	0	4 (4.2)
Diarrhoea	下痢	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	2 (2.1)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (25.0)	4 (33.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (16.7)	4 (33.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	20 (20.8)
Bronchitis	気管支炎	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)	0	0	3 (3.1)
Gingivitis	歯肉炎	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	2 (2.1)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	9 (9.4)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	2 (16.7)	0	0	0	1 (8.3)	0	0	3 (3.1)
Investigations	臨床検査	1 (8.3)	0	1 (8.3)	2 (16.7)	0	0	0	2 (16.7)	6 (6.3)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (8.3)	2 (2.1)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (8.3)	0	0	2 (16.7)	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	5 (5.2)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	2 (16.7)	0	0	1 (8.3)	0	3 (3.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (8.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (8.3)	6 (6.3)
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (2.1)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	2 (2.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (16.7)	0	1 (8.3)	2 (16.7)	0	0	5 (5.2)
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0	0	2 (2.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	4 (4.2)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	0	0	0	2 (2.1)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OD = once daily

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary system organ class and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary system organ class.

Source: PH-38022/Table 14.3.1/12

2.7.6.25.2.4.4 死亡

死亡は認められなかった。

2.7.6.25.2.4.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE は認められなかった。

2.7.6.25.2.4.6 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。1 例が治験薬投与開始前に発現した有害事象により試験中止となった。

特に注目すべき有害事象（血清カリウム値が 5.6mmol/L 以上に上昇し、それに伴って治験薬投与を中止した場合）は認められなかった。

腎機能の悪化（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、腎機能障害）を示す TEAE は認められなかった。

2.7.6.25.2.4.7 臨床検査

TEAE として報告された高カリウム血症及び血中カリウム増加は認められなかった。

血清カリウム値の来院 8（第 90 日±3 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 2.5mg 群（0.100mmol/L）、5mg 群（0.083mmol/L）、15mg 群（0.167mmol/L）及び 20mg 群（0.025mmol/L）でわずかに増加した（PH-38022/Table 14.3.4/67）。

血清ナトリウム、血清マグネシウム、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はビリルビンにおける臨床的に意味のある変化は認められなかった。

eGFR の来院 8（第 90 日±3 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 5mg 群（－3.033mL/min/1.73m^2）、7.5mg 群（－4.100mL/min/1.73m^2）、10mg 群（－5.227mL/min/1.73m^2）、15mg 群（－3.950mL/min/1.73m^2）及びプラセボ群（－5.142mL/min/1.73m^2）でわずかに低下した（PH-38022/Table 14.3.4/69）。

2.7.6.25.2.4.8 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 に臨床的に意味のある変化はみられなかった。SBP の来院 8（第 90 日±3 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 7.5mg 群（－11.394mmHg）、10mg 群（－7.697mmHg）及び 20mg 群（－13.583mmHg）で低下がみられた（PH-38022/Table 14.3.5/5）。SBP の低下に関連した TEAE が 2 例（フィネレノン 5mg 群で血圧低下が 1 例及び 7.5mg 群で起立性低血圧が 1 例）に認められた（付表 2.7.6.25.a.1-1）。いずれも軽度であり、治験薬投与を中止することなく回復した（PH-38022/Listing 16.2.7）。フィネレノンによる好ましくない補正 QT 間隔（QTc）の延長はみられなかった。

安全性バイオマーカーであるシスタチン C 及びトロポニン T に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.25.3 結論

日本人 2 型糖尿病患者の糖尿病性腎症にフィネレノンを ACEI 又は ARB と併用で投与したとき、血清カリウム値及び腎機能に悪影響を及ぼすことなく、来院 8（第 90 日±3 日）における UACR のベースライン値に対する比の低下によりアルブミン尿の減少を示した。被験者数が少ないため制限があったが、先行して実施した国外試験（試験 16243）で得られた結果を支持した。

フィネレノン 1.25mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg 及び 20mg を 1 日 1 回 90 日間投与したときの忍容性は良好であった。血清カリウム値及び eGFR の変化はフィネレノンの投与を制限する因子ではなかった。血清カリウム値が 5.6mmol/L 以上に上昇し、それに伴って治験薬投与を中止した場合と定義した特に注目すべき有害事象は認められず、有害事象として報告された高カリウム血症又は血中カリウム増加も認められなかった。全体として、フィネレノンによって生じた可能性のある安全性に関する懸念はなかった。

参考文献一覧

1) Horio M, et al., Am J Kidney Dis 2010:56:32-38

2) Pugh RN, et al., Br J Surg 1973:60:646-649

2.7.6.25.a　付録

2.7.6.25.a.1　付表 2

付表 2.7.6.25.a.1-1　TEAE の発現例数及び発現割合（SAF） 2

付表 2.7.6.25.a.1-2　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF） 6

2.7.6.25.a.1 付表

付表 2.7.6.25.a.1-1 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Placebo N=12 (100%)	1.25 mg OD N=12 (100%)	2.5 mg OD N=12 (100%)	5 mg OD N=12 (100%)	7.5 mg OD N=12 (100%)	10 mg OD N=12 (100%)	15 mg OD N=12 (100%)	20 mg OD N=12 (100%)	Total N=96 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		6 (50.0%)	7 (58.3%)	4 (33.3%)	6 (50.0%)	6 (50.0%)	6 (50.0%)	6 (50.0%)	5 (41.7%)	46 (47.9%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	1 (1.0%)
Anaemia	貧血	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	1 (1.0%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (8.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	1 (8.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
Eye disorders	眼障害	0	0	0	0	0	0	2 (16.7%)	0	2 (2.1%)
Cataract	白内障	0	0	0	0	0	0	2 (16.7%)	0	2 (2.1%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.0%)
Dry eye	眼乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (8.3%)	0	0	2 (16.7%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	0	6 (6.3%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.0%)
Constipation	便秘	1 (8.3%)	0	0	2 (16.7%)	0	0	1 (8.3%)	0	4 (4.2%)
Diarrhoea	下痢	0	0	0	1 (8.3%)	1 (8.3%)	0	0	0	2 (2.1%)
Gastric polyps	胃ポリープ	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.0%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	1 (1.0%)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	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	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.0%)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.0%)

付表 2.7.6.25.a.1-1 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Placebo N=12 (100%)	1.25 mg OD N=12 (100%)	2.5 mg OD N=12 (100%)	5 mg OD N=12 (100%)	7.5 mg OD N=12 (100%)	10 mg OD N=12 (100%)	15 mg OD N=12 (100%)	20 mg OD N=12 (100%)	Total N=96 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (25.0%)	4 (33.3%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)	2 (16.7%)	4 (33.3%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)	20 (20.8%)
Bronchitis	気管支炎	1 (8.3%)	1 (8.3%)	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	3 (3.1%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	1 (1.0%)
Gingivitis	歯肉炎	0	0	0	1 (8.3%)	1 (8.3%)	0	0	0	2 (2.1%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (16.7%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)	0	0	2 (16.7%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	9 (9.4%)
Periodontitis	歯周炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (1.0%)
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	1 (1.0%)
Rhinitis	鼻炎	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.0%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	2 (16.7%)	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	3 (3.1%)
Heat illness	熱中症	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	1 (1.0%)
Radius fracture	橈骨骨折	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
Investigations	臨床検査	1 (8.3%)	0	1 (8.3%)	2 (16.7%)	0	0	0	2 (16.7%)	6 (6.3%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
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 (8.3%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
Blood pressure decreased	血圧低下	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	1 (8.3%)	2 (2.1%)
Electrocardiogram PR prolongation	心電図ＰＲ延長	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
Electrocardiogram T wave inversion	心電図Ｔ波逆転	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (1.0%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	1 (8.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (8.3%)	0	0	2 (16.7%)	0	0	1 (8.3%)	1 (8.3%)	5 (5.2%)
Dehydration	脱水	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (1.0%)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	2 (16.7%)	0	0	1 (8.3%)	0	3 (3.1%)

付表 2.7.6.25.a.1-1 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Placebo N=12 (100%)	1.25 mg OD N=12 (100%)	2.5 mg OD N=12 (100%)	5 mg OD N=12 (100%)	7.5 mg OD N=12 (100%)	10 mg OD N=12 (100%)	15 mg OD N=12 (100%)	20 mg OD N=12 (100%)	Total N=96 (100%)
Hypoglycaemia	低血糖症	1 (8.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (8.3%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)	6 (6.3%)
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.0%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	1 (1.0%)
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	1 (1.0%)
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (8.3%)	2 (2.1%)
Trigger finger	弾発指	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	1 (1.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (8.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	2 (2.1%)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	1 (8.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
Tension headache	緊張性頭痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (1.0%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
Nicotine dependence	ニコチン依存	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (16.7%)	0	1 (8.3%)	2 (16.7%)	0	0	5 (5.2%)
Cough	咳嗽	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0	0	2 (16.7%)	0	0	2 (2.1%)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	1 (1.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	0	2 (16.7%)	1 (8.3%)	0	1 (8.3%)	0	4 (4.2%)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.0%)
Eczema	湿疹	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
Onychoclasis	爪破損	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
Rash	発疹	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	1 (1.0%)

付表 2.7.6.25.a.1-1 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Placebo N=12 (100%)	1.25 mg OD N=12 (100%)	2.5 mg OD N=12 (100%)	5 mg OD N=12 (100%)	7.5 mg OD N=12 (100%)	10 mg OD N=12 (100%)	15 mg OD N=12 (100%)	20 mg OD N=12 (100%)	Total N=96 (100%)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (8.3%)	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	2 (2.1%)
Hypertension	高血圧	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	1 (1.0%)

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.

Source: PH-38022/Table 14.3.1/12

付表 2.7.6.25.a.1-2 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Placebo N=12 (100%)	1.25 mg OD N=12 (100%)	2.5 mg OD N=12 (100%)	5 mg OD N=12 (100%)	7.5 mg OD N=12 (100%)	10 mg OD N=12 (100%)	15 mg OD N=12 (100%)	20 mg OD N=12 (100%)	Total N=96 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		1 (8.3%)	0	0	3 (25.0%)	3 (25.0%)	0	0	2 (16.7%)	9 (9.4%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	1 (1.0%)
Anaemia	貧血	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	1 (1.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
Constipation	便秘	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	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	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
Investigations	臨床検査	1 (8.3%)	0	0	2 (16.7%)	0	0	0	2 (16.7%)	5 (5.2%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
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 (8.3%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
Blood pressure decreased	血圧低下	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (1.0%)
Electrocardiogram PR prolongation	心電図ＰＲ延長	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
Electrocardiogram T wave inversion	心電図Ｔ波逆転	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	1 (1.0%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	1 (8.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	1 (1.0%)
Rash	発疹	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	1 (1.0%)

付表 2.7.6.25.a.1-2 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Placebo N=12 (100%)	1.25 mg OD N=12 (100%)	2.5 mg OD N=12 (100%)	5 mg OD N=12 (100%)	7.5 mg OD N=12 (100%)	10 mg OD N=12 (100%)	15 mg OD N=12 (100%)	20 mg OD N=12 (100%)	Total N=96 (100%)
Vascular disorders	血管障害	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	1 (1.0%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	1 (1.0%)

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.

Source: PH-38022/Table 14.3.1/18

2.7.6.26 【国内試験】2型糖尿病又は慢性腎臓病を有する慢性心不全患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験16815（報告書番号 PH-37594）

参照項目：5.3.5.1.2 PH-37594

2.7.6.26.1 試験計画の概要

試験の標題：

2型糖尿病又は中等度の慢性腎臓病（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日本人患者における、フィネレノンの安全性及び有効性をエプレレノンと比較検討する多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による二重盲検比較試験

実施医療機関：31施設（日本）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2013年11月11日

最後の被験者の完了日： 2015年2月20日

開発のフェーズ：第Ⅱ相

目的：

主要目的

- フィネレノンを異なる用量で1日1回経口投与したときの有効性〔来院10（第90日±3日）のヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント（NT-proBNP）がベースラインから30%を超える相対的減少を示した被験者の割合〕及び安全性を検討する。

探索的目的

- 来院6（第30日±3日）、来院8（第60日±3日）及び来院10（第90日±3日）におけるフィネレノンの各用量の脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）並びにNT-proBNPに対する効果を評価する。
- 来院6（第30日±3日）及び来院10（第90日±3日）におけるKansas City Cardiomyopathy Questionnaire（KCCQ）及びEuroQol Group 5-dimension, 3-level（EQ-5D-3L）質問票で評価した健康関連生活の質（HRQoL）のベースラインからの変化を評価する。
- 薬物動態を評価する。

試験方法：

本試験は、多施設共同、無作為化、二重盲検（ダブルダミー法）、アダプティブデザイン、並行群間比較試験である。

スクリーニング期：スクリーニング来院後、心不全の標準的治療に追加して90日間の治験薬の投与を行うため、緊急来院から7日以内に適格な被験者をフィネレノンの各用量群又はエプレレノン群のいずれかに無作為割付けした。無作為割付けは入院中、被験者退院後、あるいは被験者が入院しなかった場合には外来のいずれで行ってもよいこととした。

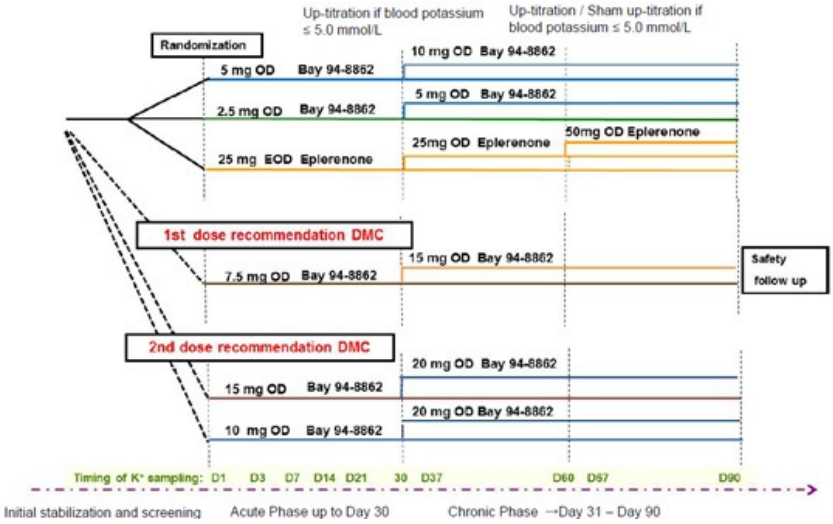
急性又は不安定期（第1日～第30日）：無作為割付けした被験者に対し、心不全の標準的治療に追加してフィネレノンの各用量又はエプレレノン25mg（隔日投与）のいずれかを投与した。フィネレノンは、まず2.5mg 1日1回及び5mg 1日1回の2用量について検討した。データモニタリング委員会（DMC）が安全性及び忍容性の評価を行った上で、フィネレノンのこれら2用量群に加えて、フィネレノン7.5mgを1日1回投与する用量群を追加した。更にDMCが追加したフィネレノン7.5mg群を含めたすべての用量群の安全性及び忍容性の評価を行った上で、10mg、15mgそれぞれ1日1回投与の2用量群を追加した。DMCにおける検討の結果、新たな用量群追加が決定された後は新しい割付け表を用い、試験終了時にフィネレノンの各用量群に割付けた被験者数がほぼ同数、かつフィネレノンの各用量群とエプレレノン群の割付け比が最終的に1：1となるように無作為割付けを行った。

慢性期（第31日～第90日）：来院6（第30日±3日）時に、血清カリウム値を測定し、治験実施医療機関で測定した血清カリウム値が5.0mmol/L以下であったすべての被験者に増量を行った。来院8

（第 60 日±3 日）時に、血清カリウム値を再度測定し、治験実施医療機関で測定した血清カリウム値が 5.0mmol/L 以下であったすべての被験者に、エプレレノン群は増量、フィネレノンの各用量群は見せかけの増量を行った。

追跡調査：少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての被験者に対し、治験薬の最終投与後 30 日±5 日に追跡調査を実施した。

試験デザインの概略を以下に示す。



DMC = Data Monitoring Committee; EOD = every other day; OD = once daily; D = Day

BAY94-8862 = フィネレノン

治験薬投与期間中、治験実施医療機関で測定した血清カリウム値が 6.0mmol/L を超えた場合は、当該被験者の治験薬の投与を中止した。血清カリウム値が 5.6～6.0mmol/L の場合は、48 時間以内に再測定した血清カリウム値が再び 5.6mmol/L 以上の場合には治験薬の投与を中止した。

被験薬：

フィネレノン即放（IR）錠 2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg 及び 20mg

用法・用量

フィネレノン IR 錠 2.5mg、5mg、7.5mg、10mg 又は 15mg 1 錠及びプラセボカプセル 1 カプセルを 1 日 1 回午前中に投与

来院 6（第 30 日±3 日）時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 1 錠及びプラセボカプセル 1 カプセルを 1 日 1 回午前中に投与

投与期間

90 日間

対照薬：

エプレレノンカプセル 25mg 及び 50mg

用法・用量

エプレレノン 25mg を隔日投与〔すなわち、エプレレノンカプセル 25mg 1 カプセルを第 1 日、第 3 日、第 5 日（以降同様）、プラセボカプセル 1 カプセルを第 2 日、第 4 日、第 6 日（以降同様）〕及びプラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回午前中に投与

来院 6（第 30 日±3 日）時に血清カリウム値が 5.0mmol/L 以下の場合、以降エプレレノンカプセル 25mg 1 カプセル及びプラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回午前中に投与

来院 8（第 60 日±3 日）時に血清カリウム値が 5.0mmol/L 以下の場合、以降エプレレノンカプセル 25mg 1 カプセル及びプラセボ錠 1 錠〔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〕又はエプレレノンカプセル 50mg 1 カプセル及びプラセボ錠 1 錠〔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

選択・除外基準：

主な選択基準

- 18 歳以上の男性及び女性
- 妊娠可能な女性については、妊娠検査で陰性を示し、適切な避妊法を使用することに同意する場合にのみ組入れ可能であった。「適切な避妊」は、少なくとも二つの効果的な避妊法の組合せと定義し、二つのうち一つは物理的なバリアとする〔例：コンドーム及びホルモン避妊法（避妊用インプラント又は複合経口避妊薬等）、コンドーム及び子宮内避妊器具〕
- 慢性心不全の急性増悪により緊急来院し、利尿薬の静脈内投与による治療を受けたもの若しくは治療を必要とするもの
- 急性増悪により緊急来院するより前（ただし、過去 12 ヵ月以内。緊急来院時の測定結果は利用不可）に測定した左室駆出率（LVEF）が 40%以下（測定方法は不問）であることが病歴として記録されており、血行再建術又は心臓手術の治療歴がないもの。過去 12 ヵ月以内に血行再建術又は心臓手術による治療歴のあるものは、LVEF を再評価し、血行再建術又は心臓手術による治療後 LVEF が 40%以下であることが再確認されたもの
- 緊急来院中、遅くともスクリーニング来院時に BNP が 255pg/mL 超又は NT-proBNP が 1,200pg/mL 超であるもの
  注：シオノリア BNP による測定方法は日本だけで使用されている。日本独自のカットオフ値（255pg/mL 超）をこの試験で使用する。トリアージ BNP=1.579×（シオノリア BNP）－2.947[1)]
- ニューヨーク心臓協会（NYHA）機能分類でⅡ～Ⅳ度の虚血性又は非虚血性慢性心不全と臨床診断され、標準的治療として、以下の薬剤による治療を 1 種類以上、緊急来院前に 3 ヵ月間以上受けているもの
  - β遮断薬
  - アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）あるいはアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）
  - ミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗薬
  - 利尿薬
- 以下の基準を一つ以上満たす 2 型糖尿病を合併し、スクリーニング時の推算糸球体ろ過量（eGFR）が 30mL/min/1.73m^{2}以上〔Modification of Diet in Renal Disease Study Group[2)]（MDRD）〕であるもの
  a）経口糖尿病治療薬又はインスリンによる治療を受けているもの
  b）空腹時血糖が 7.0mmol/L（126mg/dL）以上の記録があるもの
  c）経口的ブドウ糖負荷試験で 2 時間血漿血糖値が 11.1mmol/L（200mg/dL）以上の既往があるもの
  d）糖化ヘモグロビン（HbA_{1c}）が 6.5%以上（National Glycohemoglobin Standardization Program／Diabetes Control and Complications Trial）の病歴があるもの
  又は 2 型糖尿病を合併しておらず、スクリーニング時に eGFR が 30mL/min/1.73m^{2}以上 60mL/min/1.73m^{2}以下（MDRD）[2)] の中等度の CKD を有するもの
- スクリーニング来院時の血清カリウム値が 5.0mmol/L 以下のもの
- スクリーニング来院時に収縮期血圧（SBP）が 90mmHg 以上で低血圧の症状・徴候がないもの

主な除外基準

病歴及び手術歴に関する除外基準

- 新規の急性心不全又は急性の炎症性心疾患（急性心筋炎など）を有するもの
- スクリーニング来院前 30 日以内に、欧州心臓病学会（ESC）[3)] 及び米国心臓病学会（ACC）／米国

心臓協会（AHA）の現行のガイドラインで定義された急性冠症候群（ACS）[4]（ACS に起因しない心臓トロポニンの上昇は除く）を発症したもの
- 心原性ショックを有するもの
- 試験期間中に外科的治療を必要とする心臓弁膜症疾患を有するもの
- 左室補助装置を装着しているもの又は心臓移植待機リストに登録されているもの
- スクリーニング来院前 3 ヵ月以内に脳卒中又は一過性脳虚血発作を発症したもの
- 被験薬（有効成分又は添加剤）又はエプレレノンに対する既知の過敏症を有するもの
- アジソン病を合併するもの
- 無作為割付け前 24 時間以内に抗生物質の静脈内投与を必要とする急性感染症を合併するもの
- 緊急来院前 3 ヵ月以内に急性腎不全を来し透析を受けたもの
- Child-Pugh 分類 B 又は C に分類される肝機能障害を有するもの[5]

薬剤に関する除外基準
- 無作為割付け前 24 時間以内に、血管拡張薬（硝酸塩、ニトロプルシドなど）の静脈内投与、ナトリウム利尿ペプチド〔nesiritide（本邦未承認）、カルペリチドなど〕の静脈内投与、又は治験薬投与前 14 日以内に陽性変力薬（ホスホジエステラーゼ 3 阻害薬を含む強心薬）の静脈内投与を必要とするもの
- 無作為割付け前 48 時間以内にスピロノラクトンを、又は無作為割付け前 24 時間以内にエプレレノンを中止できないもの、及び治験薬投与期間中にこれらを中止できないもの
- 無作為割付け前 24 時間以内にレニン阻害薬又はカリウム保持性利尿薬を中止できないもの、及び治験薬投与期間中にこれらを中止できないもの
- 高用量のアセチルサリチル酸（500mg／日超）による治療を治験薬投与期間中に予定しているもの、及び治験薬投与期間中にその他の非ステロイド性消炎鎮痛薬を継続して服用することを予定しているもの
- 治験薬投与期間中に、強いチトクローム P450（CYP）3A4 阻害薬又は誘導薬（遅くとも無作為割付け 7 日前に中止する）、又は gemfibrozil（本邦未承認）などの強い CYP2C8 阻害薬（遅くとも無作為割付け 7 日前に中止する）の併用投与を受ける予定のもの

有効性の評価項目：

主要評価項目
- 来院 10（第 90 日±3 日）の NT-proBNP がベースラインから 30%を超える相対的減少を示した被験者の割合（%）

探索的評価項目
- 来院 6（第 30 日±3 日）、来院 8（第 60 日±3 日）及び来院 10（第 90 日±3 日）におけるフィネレノンの各用量の BNP 及び NT-proBNP に対する効果
- 心血管系疾患による入院、WCHF のための緊急来院、すべての原因による死亡、心血管死、複合エンドポイント 1（すべての原因による死亡、心血管系疾患による入院又は WCHF のための緊急来院）並びに複合エンドポイント 2（心血管死、心血管系疾患による入院又は WCHF のための緊急来院）のそれぞれのイベント発現数及び発現割合
- 来院 6（第 30 日±3 日）及び来院 10（第 90 日±3 日）の、KCCQ 及び EQ-5D-3L で評価した HRQoL におけるベースラインからの変化

その他の評価項目
- 有効性のバイオマーカー〔BNP、NT-proBNP、ガレクチン－3 及びⅢ型プロコラーゲン N 末端ペプチド（PⅢNP）〕

薬物動態の評価項目：

来院 6（第 30 日±3 日）及び来院 10（第 90 日±3 日）の血漿中フィネレノン濃度

安全性の評価項目：

有害事象、血清カリウム値、腎機能パラメータ及びその他の臨床検査値、安全性バイオマーカー（トロポニンT及びシスタチンC）、バイタルサイン、体重、体格指数（BMI）及び12誘導心電図（ECG）パラメータ

「血清カリウム値が5.6mmol/L以上に上昇し、治験薬投与が中止された場合」及び「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」を特に注目すべき有害事象として取り扱った。

被験者数：

目標被験者数：

最大の解析対象集団（FAS）に適合し、来院10（第90日±3日）前に死亡しない被験者若しくは心血管系疾患による入院後又はWCHFによる緊急来院後に治験薬を恒久的に（連続5日以上）中止しないことが見込まれる被験者数として、フィネレノンの各用量群及びエプレレノン群の各群で約9例

設定根拠：

試験が探索的な性質であるため、被験者数の設定に正式な統計学的な検討は行わなかった。割付けする被験者数は実施可能性に基づき決定した。

スクリーニング時の不適格例を30%と仮定するとともに、入院後、死亡あるいは治験薬投与の中止により非奏効例（すなわちNT-proBNPのベースラインからの相対的減少が30%以下）となることを考慮して、被験者の組入れを20%上乗せすると、約47～94例の被験者をスクリーニングする必要があった。割付けされた被験者のうち、約20%が来院10（第90日±3日）までに死亡する、又はWCHFによる緊急来院後に治験薬を恒久的に（連続5日以上）中止すると仮定した場合、全体で27例（第1回目の用量群追加がない場合）から54例（第2回目の用量群追加がある場合）が最大の解析集団に適合し、来院10（第90日±3日）までに死亡しない、又はWCHFによる緊急来院後に治験薬を恒久的に（連続5日以上）中止しない被験者はフィネレノンの各用量群で9例、エプレレノン群で9例となった。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：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

FAS：SAFの被験者で、NT-proBNPのベースライン値と投与開始後の一つ以上の値が得られている被験者、死亡した被験者若しくは心血管系疾患による入院後又はWCHFによる緊急来院後に治験薬を恒久的に（連続5日以上）中止した被験者のいずれかであるすべての被験者

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：FASの被験者で、来院8（第60日±3日）又はそれ以降に適切なNT-proBNP値が得られており、治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：フィネレノンの投与を受け、適切な血漿中フィネレノン濃度が一つ以上得られており、薬物動態データの評価の妨げになる治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者

有効性の解析

有効性の主要評価項目の解析はFAS（主要解析）及びPPS（補足的解析）を対象として行った。有効性の探索的評価項目の解析はFAS及びPPSを対象として行った。有効性の評価項目は記述的に要約した。

主要評価項目について、Fisherの直接確率検定（片側有意水準5%）を用いてフィネレノンの各用量群とエプレレノン群を比較した。主要解析では、来院10（第90日±3日）の前に死亡又は入院（あるいはWCHFによる緊急来院）後、治験薬を恒久的に（連続5日以上）中止した被験者は相対的減少が30%以下として取り扱った。試験の性質が探索的であるため検証的評価は行わず、また多重性（α過誤）の調整は行わなかった。

NT-proBNPについて、来院6（第30日±3日）、来院8（第60日±3日）及び来院10（第90日±3

日）のそれぞれのベースラインからの変化（ベースラインに対する比の対数変換値）を、投与群を主効果とし、併存疾患、緊急来院時の MR 拮抗薬使用、心房細動及び NT-proBNP のベースラインの対数変換値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。フィネレノンの各用量群とエプレレノン群との対比較において、NT-proBNP のベースラインからの変化の比（フィネレノン／エプレレノン）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 95%信頼区間（CI）を探索的に算出した。

薬物動態の解析

薬物動態の解析は PKS を対象として行った。来院 6（第 30 日±3 日）及び来院 10（第 90 日±3 日）の血漿中濃度―時間データを投与後時間のカテゴリーごとに層別し、記述的に要約した。

安全性の解析

安全性の解析は SAF を対象として行った。すべての安全性の評価項目は記述的に要約した。
治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は治験薬投与開始から治験薬投与終了 3 日後までに発現した有害事象と定義した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.17.1 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、軽度（通常、一過性であり、一般的に日常生活に支障を来さないもの）、中等度（かなり不快であり、日常生活に支障を来すもの）、高度（日常生活を妨げるもの）の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.26.2 成績

2.7.6.26.2.1 試験対象集団

2.7.6.26.2.1.1 被験者の内訳

本試験に 81 例を組入れ、スクリーニングで適格であった 72 例を無作為割付けした。フィネレノンの各用量群及びエプレレノン群にそれぞれ無作為割付けした被験者数は、フィネレノン 2.5mg から 5mg に増量する群（以下、フィネレノン 2.5-5mg 群、他の用量群も同様に”急性又は不安定期の用量“-”慢性期に血清カリウム値により増量する用量“で示す）13 例、フィネレノン 5-10mg 群 13 例、フィネレノン 7.5-15mg 群 11 例、フィネレノン 10-20mg 群 11 例、フィネレノン 15-20mg 群 11 例及びエプレレノン群 13 例であった（PH-37594/Table 14.1/3）。

無作為割付けした 72 例全例が少なくとも 1 回治験薬の投与を受け、そのうち 52／72 例（72.2%）が治験薬の投与を完了し、20 例（27.8%）が治験薬の投与を中止した。中止理由は、有害事象が 9 例（12.5%）、同意撤回が 6 例（8.3%）、死亡及び治験実施計画書からの重大な逸脱がそれぞれ 2 例（2.8%）、予測できない重篤な副作用の疑いによる盲検解除が 1 例（1.4%）であった（PH-37594/Table 14.1/5）。無作為割付けした被験者のうち、50 例（69.4%）が試験を完了し、22 例（30.6%）が試験を中止した。

2.7.6.26.2.1.2 解析対象集団

治験薬を 1 回以上投与された 72 例を SAF 及び FAS とし、55 例を PPS とした。適切な血漿中フィネレノン濃度が得られなかった 4 例を除き、フィネレノンの投与を受けた 55 例を PKS とした（PH-37594/Table 14.1/1）。

2.7.6.26.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

SAF における人口統計学的特性を表 2.7.6.26-1 に示す。

SAF において、53／72 例（73.6%）が男性で、年齢の平均値（範囲）は 73.1（46～93）歳であった。BMI は 22 例（30.6%）が 25kg/m^2 以上であった。

SAF において、ベースライン時の NT-proBNP の幾何平均値は 2309.67（フィネレノン 2.5-5mg 群）～4904.59pg/mL（フィネレノン 15-20mg 群）、BNP の幾何平均値は 589.86（フィネレノン 2.5-5mg 群）～877.92pg/mL（フィネレノン 10-20mg 群）であった。ベースライン時の血清カリウム値の幾何平均値は 3.824（エプレレノン群）～4.089mmol/L（フィネレノン 2.5-5mg 群）で、各群で同程度であった（PH-37594/Table 14.1/15）。

病歴

SAF において、72 例全例が慢性心不全を有しており、42 例（58.3%）が 2 型糖尿病、60 例（83.3%）が慢性腎不全を有していた（PH-37594/Table 14.1/21）。30 例（41.7%）が糖尿病と CKD を合併しており、12 例（16.7%）が糖尿病のみで CKD は合併しておらず、30 例（41.7%）は CKD のみを合併していた。虚血性心疾患が約半数 33 例（45.8%）で、緊急来院前の NYHA 機能分類は大部分がⅡ度又はⅢ度であり、Ⅱ度が 57 例（79.2%）、Ⅲ度が 12 例（16.7%）、Ⅳ度は 3 例（4.2%）であった。31 例（43.1%）が緊急来院前 5 日以内に MR 拮抗薬を使用していた（PH-37594/Table 14.1/15）。

その他の既往歴として、51／72 例（70.8%）が高血圧、43 例（59.7%）が高尿酸血症、37 例（51.4%）が心房細動を有していた。SAF の 20%以上が有していた他の既往歴は、うっ血性心筋症、心筋梗塞、心室性頻脈、便秘、脂質異常症、高脂血症、背部痛、不眠症及び閉経であった（PH-37594/Table 14.1/21）。

前治療薬及び併用薬

SAF において、72 例全例が少なくとも 1 剤の併用薬（治験薬の投与開始時に使用中であった薬剤、治験薬の投与開始後に開始した薬剤及び治験薬の投与終了後に開始した薬剤）を使用していた。ACEI、ARB、β遮断薬、カルシウム拮抗薬、利尿薬（経口）、カリウム補給剤、CYP3A4 阻害薬（弱い／中等度／強い）、CYP3A4 誘導薬及び CYP2C8 阻害薬に注目し、これらの薬剤を 1 剤以上併用した被験者数及び割合を表 2.7.6.26-2 に示す。注目した薬剤のうち、最も使用割合の高かった併用薬は利尿薬で、71 例（98.6%）が併用していた。次いで、β遮断薬が 66 例（91.7%）、弱い CYP3A4 阻害薬が 41 例（56.9%）、ARB が 30 例（41.7%）、ACEI 及びカルシウム拮抗薬が各 20 例（27.8%）並びにカリウム補給剤が 16 例（22.2%）であった。その他の注目した併用薬は SAF の 10%未満で使用されていた。注目した薬剤の併用は、全般的にフィネレノンの各用量群及びエプレレノン群間で同程度であった。

SAF において、68／72 例（94.2%）が前治療薬（治験薬の投与前に開始し終了した薬剤）を使用していた（PH-37594/Table 14.1/26）。そのうち、55 例（76.4%）が注目した薬剤を前治療薬として使用していた。注目した薬剤のうち、最も使用割合の高かった前治療薬は利尿薬が 49 例（68.1%）、次いで、β遮断薬が 15 例（20.8%）及びカリウム補給剤が 11 例（15.3%）であった（PH-37594/Table 14.1/27）。

1 群あたりの被験者数が少数であったことからばらつきがみられたが、全般的に人口統計学的特性及びその他のベースライン特性にフィネレノンの各用量群及びエプレレノン群間で顕著な相違はなかった。

表 2.7.6.26-1 人口統計学的特性 (SAF)

	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Age (years)							
n	13	13	13	11	11	11	72
Mean	76.46	73.15	71.15	78.18	65.91	73.45	73.10
SD	7.18	11.22	9.42	4.77	10.26	7.58	9.27
Min	62.0	58.0	56.0	71.0	46.0	64.0	46.0
Median	76.00	70.00	72.00	76.00	66.00	71.00	74.50
Max	88.0	93.0	87.0	86.0	79.0	88.0	93.0
Age Group							
> 45 - <= 65 years	1 (7.7%)	4 (30.8%)	3 (23.1%)	0	5 (45.5%)	1 (9.1%)	14 (19.4%)
> 65 - <= 75 years	4 (30.8%)	3 (23.1%)	6 (46.2%)	3 (27.3%)	3 (27.3%)	6 (54.5%)	25 (34.7%)
> 75 years	8 (61.5%)	6 (46.2%)	4 (30.8%)	8 (72.7%)	3 (27.3%)	4 (36.4%)	33 (45.8%)
Age Group (years)							
<= median (74.5 years) (SAF)	5 (38.5%)	7 (53.8%)	7 (53.8%)	2 (18.2%)	8 (72.7%)	7 (63.6%)	36 (50.0%)
> median (74.5 years) (SAF)	8 (61.5%)	6 (46.2%)	6 (46.2%)	9 (81.8%)	3 (27.3%)	4 (36.4%)	36 (50.0%)
Gender							
Man	12 (92.3%)	11 (84.6%)	9 (69.2%)	6 (54.5%)	8 (72.7%)	7 (63.6%)	53 (73.6%)
Woman	1 (7.7%)	2 (15.4%)	4 (30.8%)	5 (45.5%)	3 (27.3%)	4 (36.4%)	19 (26.4%)
Baseline Weight (kg)							
n	13	13	13	11	11	11	72
Mean	60.61	62.53	57.89	53.73	67.46	55.68	59.71
SD	12.98	14.30	11.79	7.74	17.49	12.33	13.38
Min	40.0	33.8	33.0	40.6	52.8	42.2	33.0
Median	59.20	66.20	59.40	56.40	63.60	50.20	59.05
Max	82.5	85.8	74.2	64.1	114.0	82.7	114.0
Baseline Weight (kg) categories							
< 50 kg	3 (23.1%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	4 (36.4%)	0	4 (36.4%)	17 (23.6%)
50 - < 90 kg	10 (76.9%)	10 (76.9%)	10 (76.9%)	7 (63.6%)	10 (90.9%)	7 (63.6%)	54 (75.0%)
>= 90 kg	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (1.4%)
Baseline Weight (kg) categories							
< 60 kg	7 (53.8%)	4 (30.8%)	7 (53.8%)	9 (81.8%)	4 (36.4%)	8 (72.7%)	39 (54.2%)
60 - < 90 kg	6 (46.2%)	9 (69.2%)	6 (46.2%)	2 (18.2%)	6 (54.5%)	3 (27.3%)	32 (44.4%)
>= 90 kg	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (1.4%)

表 2.7.6.26-1 人口統計学的特性（SAF）

	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Baseline Height (cm)							
n	13	13	13	11	11	11	72
Mean	160.14	162.69	161.54	151.47	163.58	157.60	159.67
SD	9.99	11.13	7.87	8.86	9.14	8.81	9.89
Min	135.0	139.5	147.1	134.0	147.6	140.5	134.0
Median	160.00	164.00	163.60	154.20	165.30	157.50	160.00
Max	177.0	175.0	168.6	160.0	173.4	170.1	177.0
Baseline BMI (kg/m^2)							
n	13	13	13	11	11	11	72
Mean	23.48	23.44	22.08	23.46	25.04	22.26	23.27
SD	3.67	4.26	3.66	3.08	5.03	3.35	3.87
Min	15.9	15.9	13.5	16.9	21.3	17.5	13.5
Median	23.50	23.10	22.00	23.90	23.40	21.90	23.20
Max	28.9	31.9	27.8	27.7	38.5	29.7	38.5
Baseline BMI (kg/m^2) categories							
Underweight: < 18.5 kg/m^2	2 (15.4%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	1 (9.1%)	0	1 (9.1%)	6 (8.3%)
Healthy Weight: 18.5 kg/m^2 - < 25 kg/m^2	7 (53.8%)	7 (53.8%)	8 (61.5%)	7 (63.6%)	6 (54.5%)	9 (81.8%)	44 (61.1%)
Overweight: >= 25 kg/m^2	4 (30.8%)	5 (38.5%)	4 (30.8%)	3 (27.3%)	5 (45.5%)	1 (9.1%)	22 (30.6%)
Smoking History							
NEVER	4 (30.8%)	3 (23.1%)	4 (30.8%)	5 (45.5%)	5 (45.5%)	5 (45.5%)	26 (36.1%)
FORMER	9 (69.2%)	8 (61.5%)	7 (53.8%)	5 (45.5%)	6 (54.5%)	3 (27.3%)	38 (52.8%)
CURRENT	0	2 (15.4%)	2 (15.4%)	1 (9.1%)	0	3 (27.3%)	8 (11.1%)
Other Tobacco History							
NEVER	13 (100.0%)	13 (100.0%)	13 (100.0%)	11 (100.0%)	11 (100.0%)	11 (100.0%)	72 (100.0%)
Alcohol Use							
ABSTINENT	9 (69.2%)	2 (15.4%)	8 (61.5%)	10 (90.9%)	8 (72.7%)	7 (63.6%)	44 (61.1%)
LIGHT	2 (15.4%)	10 (76.9%)	3 (23.1%)	1 (9.1%)	2 (18.2%)	4 (36.4%)	22 (30.6%)
MODERATE	2 (15.4%)	1 (7.7%)	2 (15.4%)	0	1 (9.1%)	0	6 (8.3%)

OD = once daily; SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; BMI = body mass index

Source: PH-37594/Table 14.1/9

表 2.7.6.26-2 注目した薬剤を少なくとも 1 剤併用した被験者数及び割合（SAF）

Bayer drug grouping	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Number (%) of subjects with at least one concomitant medication of interest	13 (100.0%)	13 (100.0%)	13 (100.0%)	11 (100.0%)	11 (100.0%)	11 (100.0%)	72 (100.0%)
ACEI	4 (30.8%)	4 (30.8%)	3 (23.1%)	3 (27.3%)	4 (36.4%)	2 (18.2%)	20 (27.8%)
ARB	8 (61.5%)	5 (38.5%)	5 (38.5%)	7 (63.6%)	2 (18.2%)	3 (27.3%)	30 (41.7%)
Beta-blocker	12 (92.3%)	12 (92.3%)	13 (100.0%)	8 (72.7%)	11 (100.0%)	10 (90.9%)	66 (91.7%)
Calcium channel blockers	5 (38.5%)	3 (23.1%)	2 (15.4%)	4 (36.4%)	3 (27.3%)	3 (27.3%)	20 (27.8%)
Oral Diuretics	13 (100.0%)	12 (92.3%)	13 (100.0%)	11 (100.0%)	11 (100.0%)	11 (100.0%)	71 (98.6%)
Potassium supplements	3 (23.1%)	4 (30.8%)	2 (15.4%)	2 (18.2%)	3 (27.3%)	2 (18.2%)	16 (22.2%)
Weak CYP3A4 inhibitors	7 (53.8%)	7 (53.8%)	7 (53.8%)	6 (54.5%)	8 (72.7%)	6 (54.5%)	41 (56.9%)
Moderate CYP3A4 inhibitors	1 (7.7%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	3 (27.3%)	6 (8.3%)
Strong CYP3A4 inhibitors	0	1 (7.7%)	0	1 (9.1%)	0	0	2 (2.8%)
CYP3A4 inducers	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	2 (2.8%)
CYP2C8 inhibitors	0	1 (7.7%)	0	1 (9.1%)	0	0	2 (2.8%)

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; CYP3A4 = cytochrome P450 isoenzyme 3A4
CYP2C8 = cytochrome P450 isoenzyme 2C8; OD = once daily

Medications that were ongoing at or began after the start of study drug, and medications that were started after the end of study drug are included in this table. Multiple drug groups per drug are possible. Therefore, the same drug might be counted in more than one category for the same subject.

Source: PH-37594/Table 14.1/23

2.7.6.26.2.2 有効性の結果

2.7.6.26.2.2.1 治験薬の投与状況

SAF 及び FAS において、服薬遵守率は 99.0%であり、各群で同程度であった。SAF 及び FAS の 72 例全例、PPS の 55 例全例が服薬遵守率 80%～120%の範囲であった（PH-37594/Table 14.1/32、14.1/33）。

SAF 及び FAS において、治験薬の投与期間は 56／72 例（77.8%）が 62 日間を超えていた。各群の投与期間の中央値は 87.0～91.0 日であり、同程度であった（PH-37594/Table 14.1/28）。

2.7.6.26.2.2.2 主要評価項目

来院 10（第 90 日±3 日）の NT-proBNP がベースラインから 30%を超える相対的減少を示した被験者の割合（以下、奏効率）及びそのフィネレノンの各用量群とエプレレノン群との比較結果を表 2.7.6.26-3 に示す。奏効率は、フィネレノン 2.5-5mg、5-10mg、7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群でそれぞれ 15.4%、23.1%、45.5%、27.3%及び 45.5%並びにエプレレノン群では 23.1%であった。フィネレノンの高用量の 3 群（7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群）ではエプレレノン群と比較して奏効率が高かったが、その差（フィネレノンーエプレレノン）の両側 90%CI はいずれも 0 を含んでいた。Fisher の直接確率検定を用いたフィネレノンの各用量群とエプレレノン群の比較結果は、いずれも統計学的に有意（名目上の片側有意水準 5%）ではなかった。

表 2.7.6.26-3 来院 10（第 90 日±3 日）の NT-proBNP がベースラインから 30%を超える相対的減少を示した被験者の割合及びそのフィネレノンの各用量群とエプレレノン群との比較結果（FAS）

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

CI = confidence interval; CV = cardiovascular; OD = once daily;
LOCF = last-observation-carried-forward; SE = standard error; WCHF = worsening chronic heart failure

For missing Visit 10 data a LOCF approach was used for subjects not considered as non-responders, where the higher NT-proBNP value from the premature discontinuation measurement and follow-up measurement was used for subjects who prematurely terminated the study (worst case imputation on subject level).

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

Subjects who died prior to Visit 10 or experienced permanent (≥5 consecutive days) withdrawal of study drug after a CV hospitalization or emergency presentation due to WCHF were considered as "non-responder" and counted for "No".

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

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

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

Source: PH-37594/Table 14.2/31

主要評価項目について、PPS を用いて実施した補足的解析の結果及び異なる補完方法を用いて実施した感度分析の結果は主要解析の結果と同様であった。

2.7.6.26.2.2.3 探索的評価項目

来院 6（第 30 日±3 日）、来院 8（第 60 日±3 日）及び来院 10（第 90 日±3 日）における各用量の BNP 及び NT-proBNP に対する効果

FAS において、NT-proBNP のベースラインに対する比の幾何平均値は、来院 10（第 90 日±3 日）においてフィネレノン 2.5-5mg、5-10mg、7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群ではそれぞれ 0.966、0.994、0.597、0.815 及び 0.513、エプレレノン群では 0.948 で、すべての群で 1 を下回った。来院 6（第 30 日±3 日）及び来院 8（第 60 日±3 日）ではフィネレノンの高用量の 3 群（7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群）及びエプレレノン群でベースラインに対する比の幾何平均値は 1 を下回った。来院 6（第 30 日±3 日）から来院 10（第 90 日±3 日）までの NT-proBNP の経時的推移はおおむね安定していた（PH-37594/Table 14.2/1）。

FAS において、ANCOVA モデルに基づいて算出した NT-proBNP のベースラインとの比の最小二乗平均値は、来院 10（第 90 日±3 日）においてフィネレノンの各用量群では 0.580（フィネレノン 15-20mg 群）～1.118（フィネレノン 5-10mg 群）の範囲で、エプレレノン群では 1.118 であった。ANCOVA モデルに基づいて算出したフィネレノンの各用量群とエプレレノン群の NT-proBNP のベースラインからの変化の比（フィネレノン／エプレレノン）の最小二乗平均値は、来院 10（第 90 日±3 日）においてフィネレノンのすべての用量群が 1 以下であった（PH-37594/Table 14.2/52）。

FAS において、BNP のベースラインに対する比の幾何平均値は、来院 10（第 90 日±3 日）においてフィネレノン 2.5-5mg、5-10mg、7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群ではそれぞれ 0.938、0.982、0.532、0.690 及び 0.581、エプレレノン群では 0.811 で、すべての群で 1 を下回った。来院 6（第 30 日±3 日）及び来院 8（第 60 日±3 日）においてフィネレノンの高用量の 3 群（7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群）及びエプレレノン群ではベースラインに対する比の幾何平均値が 1 を下回った（PH-37594/Table 14.2/53）。

心血管系疾患による入院、WCHF のための緊急来院、すべての原因による死亡、心血管死、複合エンドポイント 1 及び複合エンドポイント 2 のイベント発現数及び発現割合

入院及び死亡イベントの発現割合は、フィネレノンの各用量群間で明らかな傾向は認められなかった。心血管系疾患による入院、複合エンドポイント 1 及び複合エンドポイント 2 の発現割合はフィネレノンの各用量群よりエプレレノン群が低かった。FAS において、第 90 日における心血管系疾患による入院の発現割合は、フィネレノンの各用量群では 18.2%（2／11 例、フィネレノン 7.5-15mg 及び 10-20mg 群）～30.8%（4／13 例、フィネレノン 2.5-5mg 群）、エプレレノン群では 7.7%（1／13 例）であった。複合エンドポイント 1 及び複合エンドポイント 2 の発現割合はいずれも、フィネレノンの各用量群では 18.2%（2／11 例、フィネレノン 7.5-15mg 群）～45.5%（5／11例、フィネレノン 10-20mg 群）、エプレレノン群では 15.4%（2／13 例）であった（PH-37594/Table 14.2/57）。各群における被験者数及びイベントの発現数が少ないことから、確定的な結論を導くことはできなかった。

来院 6（第 30 日±3 日）及び来院 10（第 90 日±3 日）の、KCCQ 及び EQ-5D-3L で評価した HRQoL におけるベースラインからの変化

FAS における KCCQ の総合要約スコアは、来院 10（第 90 日±3 日）においてすべての群で増加（改善）が認められ、ベースラインからの変化の平均値〔標準偏差（SD）〕はフィネレノン 2.5-5mg、5-10mg、7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群ではそれぞれ 24.3（38.4）、13.1

（15.4）、24.3（21.5）、21.7（26.6）及び 22.3（27.7）、エプレレノン群では 31.1（23.1）であった（PH-37594/Table 14.2/69）。同様の傾向が来院 6（第 30 日±3 日）のベースラインからの変化でも認められた。

FAS における EQ-5D の要約スコアは、来院 10（第 90 日±3 日）においてフィネレノン 15-20mg 群及びエプレレノン群で最も大きな改善が認められ、ベースラインからの変化の平均値（SD）はフィネレノン 15-20mg 群では 0.15（0.14）、エプレレノン群では 0.15（0.33）であった（PH-37594/Table 14.2/85）。同様の傾向が来院 6（第 30 日±3 日）のベースラインからの変化でも認められた。

FAS における EQ-5D 視覚的アナログスケール（VAS）スコアは、来院 10（第 90 日±3 日）においてフィネレノン 10-20mg 群で減少（改善）が認められ、ベースラインからの変化の平均値（SD）はフィネレノン 2.5-5mg、5-10mg、7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群ではそれぞれ 1.56（15.83）、3.18（10.55）、16.50（22.66）、－5.71（24.23）及び 11.13（19.64）、エプレレノン群では 4.89（18.70）であった（PH-37594/Table 14.2/86）。

有効性バイオマーカー

FAS において、ガラクチン－3 のベースラインに対する比の幾何平均値は、来院 10（第 90 日±3 日）においてフィネレノン 5-10mg、7.5-15mg 及び 15-20mg 群並びにエプレレノン群で 1 を下回り、フィネレノン 2.5-5mg 及び 10-20mg 群では 1 を上回った（PH-37594/Table 14.2/54）。

FAS において、PⅢNP のベースラインに対する比の幾何平均値は、来院 10（第 90 日±3 日）においてフィネレノン 7.5-15mg 及び 15-20mg 群並びにエプレレノン群で 1 を下回り、フィネレノン 2.5-5mg、5-10mg 及び 10-20mg 群では 1 を上回った（PH-37594/Table 14.2/55）。

2.7.6.26.2.3 薬物動態の結果

来院 6（第 30 日±3 日）及び来院 10（第 90 日±3 日）における血漿中フィネレノン濃度の幾何平均値を投与後時間で層別して表 2.7.6.26-4 に示す。

血漿中フィネレノン濃度は用量 2.5～20mg の範囲で、用量の増加に伴い上昇することが示唆された。来院 10（第 90 日±3 日）のフィネレノン投与前の血漿中フィネレノン濃度（トラフ濃度）の中央値はフィネレノン 5mg、10mg、15mg 及び 20mg を 1 日 1 回経口投与したとき、それぞれ 0.519μg/L、0.446μg/L、0.908μg/L 及び 1.130μg/L であった。各用量間で濃度範囲に重なりは認められたが、トラフ濃度は用量の増加に伴い上昇することが示唆された（PH-37594/Table 14.4/1）。

表 2.7.6.26-4 投与後時間で層別した来院 6（第 30 日±3 日）及び来院 10（第 90 日±3 日）における血漿中フィネレノン濃度（μg/L）の幾何平均値（PKS）

Visit	time-interval (min.)	sorted categories (min.)	2.5 mg		5 mg		7.5 mg		10 mg		15 mg		20 mg	
			Geom. mean	n	Geom. mean	n	Geom. mean	n	Geom. mean	n	Geom. mean	n	Geom. mean	n
Visit 6	60-120	60-75	13.1	8	37.0	4	48.6	4	62.6	4	--	--	--	--
		>75-90	10.2	3	10.8	5	--	--	--	--	--	--	--	--
		>90-105	--	--	--	--	15.0	3	--	--	56.0	4	--	--
	240-300	240-255	18.2	7	30.2	4	21.8	6	60.8	6	132	5	--	--
		>255-270	--	--	26.2	5	59.7	3	--	--	--	--	--	--
		>270-300	--	--	21.3	3	--	--	--	--	--	--	--	--
Visit 10	30-90	30-45	--	--	46.5	4	--	--	27.5	8	51.0	5	87.9	6
		>45-60	--	--	--	--	--	--	97.6	4	--	--	81.5	5
	180-240	>180-195	--	--	29.3	6	--	--	66.6	10	120	5	154	8
		>195-210	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	98.4	4

min = minute; Geom. = Geometric

If the number of subjects was equal to or less than two, the geometric means in the columns were not listed.

Source: PH-37594/Table 14.4/1

2.7.6.26.2.4 安全性の結果

2.7.6.26.2.4.1 治験薬の曝露状況

治験薬曝露量の要約を表 2.7.6.26-5 に示す。

SAF におけるフィネレノンの総曝露量は 160（フィネレノン 5-10mg 群）～1,710mg（フィネレノン 15-20mg 群）の範囲であった。曝露量の平均値及び中央値は投与の遵守状況と投与期間を反映していた。

SAF において、フィネレノン 2.5-5mg 群の 10／11 例（90.9%）、5-10mg 群の 12／12 例（100.0%）、7.5-15mg 群の 9／9 例（100.0%）、10-20mg 群の 6／8 例（75.0%）、及び 15-20mg 群の 9／9 例（100.0%）が、来院 6（第 30 日±3 日）にそれぞれ 5mg、10mg、15mg 及び 20mg 1 日 1 回投与に増量した。エプレレノン群は、来院 6（第 30 日±3 日）に 11／12 例（91.7%）、来院 8（第 60 日±3 日）に 11／11 例（100.0%）が増量した（PH-37594/Table 14.1/40）。

表 2.7.6.26-5 治験薬曝露量（SAF）

		Eplerenone (N=13)	2.5-5 mg OD (N=13)	5-10 mg OD (N=13)	7.5-15 mg OD (N=11)	10-20 mg OD (N=11)	15-20 mg OD (N=11)
Extent of exposure (mg)	N	12	11	12	9	9	9
	Nmiss	1	2	1	2	2	2
	Mean	2406.25	334.32	693.33	865.00	1163.33	1542.78
	SD	633.25	68.76	169.99	400.30	479.27	214.81
	Min	825.0	215.0	160.0	217.5	200.0	1005.0
	Median	2600.00	357.50	730.00	1102.50	1440.00	1585.00
	Max	2850.0	390.0	780.0	1162.5	1550.0	1710.0

OD = once daily; Nmiss = number of missing values; SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum

As eplerenone was initially dosed with 25 mg EOD, the average daily dose of 12.5 mg per capsule was used to calculate total exposure until the first up-titration of a subject.

Source: PH-37594/Table 14.1/38

2.7.6.26.2.4.2 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.26-6 に示す。

SAF において、58／72 例（80.6%）に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。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の TEAE の発現割合はそれぞれ 9／13 例（69.2%）、11／13 例（84.6%）、8／11 例（72.7%）、8／11 例（72.7%）、9／11 例（81.8%）及び 13／13 例（100.0%）で同程度であった。

急性又は不安定期〔第 1 日～来院 6（第 30 日±3 日）〕では、SAF において 44／72 例（61.1%）に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。フィネレノン 2.5-5mg、5-10mg、7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群の発現割合は同程度であった（PH-37594/Table 14.3.1/3）。

SAF 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。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の TEAE の発現割合はそれぞれ 3／13 例（23.1%）、3／13 例（23.1%）、4／11 例（36.4%）、1／11 例（9.1%）、3／11 例（27.3%）及び 1／13 例（7.7%）であった。

TEAE の転帰は、SAF において 18／72 例（25.0%）が回復、11 例（15.3%）が軽快、1 例（1.4%）が回復したが後遺症ありで、25 例（34.7%）は未回復であった（PH-37594/Table 14.3.1/23）。

死亡に至った TEAE は、SAF において 3／72 例（4.2%）に認められ、その内訳はフィネレノン 10-20mg 群で 1／11 例（9.1%）、及びエプレレノン群で 2／13 例（15.4%）であった。

重篤な TEAE は、SAF において 20／72 例（27.8%）に認められた。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の重篤な TEAE の発現割合はそれぞれ 5／13 例（38.5%）、3／13 例（23.1%）、3／11 例（27.3%）、3／11 例（27.3%）、3／11 例（27.3%）及び 3／13 例（23.1%）であり、各群で同程度であった。そのうち、治験薬と関連のある重篤な TEAE はフィネレノン 2.5 群の 1／13 例（7.7%）に認められた。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、SAF において 9／72 例（12.5%）に認められた。その内訳はフィネレノン 2.5-5mg 群で 1／13 例（7.7%）、フィネレノン 7.5-15mg 群で 4／11 例（36.4%）、フィネレノン 10-20mg 及び 15-20mg 群でそれぞれ 2／11 例（18.2%）であった。

フィネレノン 5-10mg 群及びエプレレノン群では治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

特に注目すべき有害事象は、SAF において 20／72 例（27.8%）に認められた。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の特に注目すべき有害事象の発現割合はそれぞれ 4／13 例（30.8%）、3／13 例（23.1%）、3／11 例（27.3%）、4／11 例（36.4%）、4／11 例（36.4%）及び 2／13 例（15.4%）であった。

表 2.7.6.26-6 TEAE の要約 (SAF)

	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Number (%) of subjects with adverse events							
Any AE	13 (100.0)	9 (69.2)	11 (84.6)	8 (72.7)	8 (72.7)	9 (81.8)	58 (80.6)
Any study drug-related AE	1 (7.7)	3 (23.1)	3 (23.1)	4 (36.4)	1 (9.1)	3 (27.3)	15 (20.8)
Any AE related to procedures required by the protocol	0	0	1 (7.7)	0	0	0	1 (1.4)
Maximum intensity for any AE							
MILD	10 (76.9)	3 (23.1)	8 (61.5)	4 (36.4)	3 (27.3)	6 (54.5)	34 (47.2)
MODERATE	1 (7.7)	5 (38.5)	2 (15.4)	2 (18.2)	3 (27.3)	2 (18.2)	15 (20.8)
SEVERE	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (18.2)	2 (18.2)	1 (9.1)	9 (12.5)
Maximum intensity for study drug-related AE							
MILD	1 (7.7)	2 (15.4)	3 (23.1)	2 (18.2)	1 (9.1)	3 (27.3)	12 (16.7)
MODERATE	0	1 (7.7)	0	2 (18.2)	0	0	3 (4.2)
AE with outcome death	2 (15.4)	0	0	0	1 (9.1)	0	3 (4.2)
Any SAE	3 (23.1)	5 (38.5)	3 (23.1)	3 (27.3)	3 (27.3)	3 (27.3)	20 (27.8)
Any study drug-related SAE	0	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (1.4)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0	0	0	0
Any AE of special interest	2 (15.4)	4 (30.8)	3 (23.1)	3 (27.3)	4 (36.4)	4 (36.4)	20 (27.8)
Hyperkalemia [a]	0	0	0	2 (18.2)	0	0	2 (2.8)
Blood potassium increased [a]	0	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (1.4)
Emergency presentations for WCHF	2 (15.4)	4 (30.8)	3 (23.1)	1 (9.1)	4 (36.4)	3 (27.3)	17 (23.6)
Emergency presentations for WCHF leading to hospitalization	1 (7.7)	3 (23.1)	1 (7.7)	1 (9.1)	1 (9.1)	3 (27.3)	10 (13.9)
Any AE of special interest lead to discontinuation	0	1 (7.7)	0	2 (18.2)	1 (9.1)	1 (9.1)	5 (6.9)
Discontinuation of study drug due to AE	0	1 (7.7)	0	4 (36.4)	2 (18.2)	2 (18.2)	9 (12.5)
Discontinuation of study drug due to SAE	0	1 (7.7)	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	3 (4.2)

OD = once daily; AE = adverse event; SAE = serious adverse event; WCHF = worsening chronic heart failure

a: PTs Hyperkalemia and blood potassium increased of which blood potassium increased to ≥5.6 mmol/L with subsequent discontinuation of study drug were reported as AEs of special interest.

Source: PH-37594/Table 14.3.1/2

2.7.6.26.2.4.3 有害事象

すべての TEAE の発現例数及び発現割合を付表 2.7.6.26.a.1-1 に、発現割合が SAF において 2 例（2.8%）以上であった TEAE を表 2.7.6.26-7 に示す。

SAF 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。

TEAE の大部分は重症度が軽度又は中等度であった。SAF において重症度が軽度の TEAE は 34／72例（47.2%）、中等度の TEAE は 15 例（20.8%）及び高度の TEAE は 9 例（12.5%）に認められた（表 2.7.6.26-6）。

TEAE として報告された高カリウム血症は SAF において 5／72 例（6.9%）に認められ、その内訳はフィネレノン 2.5-5mg 群 1／13 例（7.7%）、フィネレノン 7.5-15mg 群 2／11 例（18.2%）、フィネレノン 15-20mg 群 1／11 例（9.1%）及びエプレレノン群 1／13 例（7.7%）であった。高カリウム血症の重症度は軽度が 3／72 例（4.2%）、中等度が 2／72 例（2.8%）であり、高度は認められなかった（PH-37594/Table 14.3.1/20）。TEAE として報告された血中カリウム増加は SAF において 3／72 例（4.2%）に認められ、その内訳はフィネレノン 10-20mg 群 1／11 例（9.1%）及びフィネレノン 15-20mg 群 2／11 例（18.2%）であった。血中カリウム増加の重症度は 3 例全例が軽度であった。TEAE として報告された高カリウム血症及び血中カリウム増加は未回復であったフィネレノン 7.5-15mg 群の高カリウム血症 1 例及びフィネレノン 10-20mg 群の血中カリウム増加 1 例を除き、すべて回復又は軽快した（PH-37594/Table 14.3.1/23）。

すべての治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を付表 2.7.6.26.a.1-2 に示す。

SAF において 2 例（2.8%）以上に発現した治験薬と関連のある TEAE は、高カリウム血症が 4／72例（5.6%）、血中カリウム増加、血圧低下及び脱水が各 2 例（2.8%）であった。

表 2.7.6.26-7 SAF において 2 例（2.8%）以上に認められた TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		13 (100.0)	9 (69.2)	11 (84.6)	8 (72.7)	8 (72.7)	9 (81.8)	58 (80.6)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (23.1)	0	1 (7.7)	0	0	0	4 (5.6)
Anaemia	貧血	2 (15.4)	0	0	0	0	0	2 (2.8)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (15.4)	6 (46.2)	7 (53.8)	2 (18.2)	5 (45.5)	4 (36.4)	26 (36.1)
Bradycardia	徐脈	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	0	0	2 (2.8)
Cardiac failure	心不全	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (2.8)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	2 (15.4)	6 (46.2)	4 (30.8)	1 (9.1)	3 (27.3)	3 (27.3)	19 (26.4)
Ventricular fibrillation	心室細動	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	2 (2.8)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	0	2 (15.4)	0	1 (9.1)	0	0	3 (4.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (38.5)	3 (23.1)	6 (46.2)	0	2 (18.2)	2 (18.2)	18 (25.0)
Constipation	便秘	2 (15.4)	3 (23.1)	1 (7.7)	0	0	1 (9.1)	7 (9.7)
Diarrhoea	下痢	3 (23.1)	0	1 (7.7)	0	0	0	4 (5.6)
Nausea	悪心	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	0	1 (9.1)	0	4 (5.6)
Vomiting	嘔吐	0	2 (15.4)	1 (7.7)	0	0	0	3 (4.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (38.5)	3 (23.1)	1 (7.7)	1 (9.1)	0	2 (18.2)	12 (16.7)
Chest discomfort	胸部不快感	2 (15.4)	0	0	1 (9.1)	0	0	3 (4.2)
Pyrexia	発熱	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (9.1)	2 (2.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (30.8)	2 (15.4)	4 (30.8)	2 (18.2)	3 (27.3)	5 (45.5)	20 (27.8)
Bronchitis	気管支炎	0	0	2 (15.4)	0	0	0	2 (2.8)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (15.4)	0	1 (7.7)	0	0	3 (27.3)	6 (8.3)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (7.7)	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	3 (4.2)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	0	0	2 (2.8)
Investigations	臨床検査	2 (15.4)	4 (30.8)	4 (30.8)	5 (45.5)	2 (18.2)	3 (27.3)	20 (27.8)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	0	1 (9.1)	3 (4.2)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	0	1 (9.1)	3 (4.2)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	2 (2.8)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	0	0	2 (2.8)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	3 (4.2)

表 2.7.6.26-7 SAF において 2 例（2.8%）以上に認められた TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	0	0	1 (9.1)	2 (18.2)	3 (4.2)
Blood pressure decreased	血圧低下	0	2 (15.4)	3 (23.1)	1 (9.1)	0	0	6 (8.3)
Blood urea increased	血中尿素増加	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	2 (2.8)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (18.2)	0	0	4 (5.6)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	2 (15.4)	0	0	0	0	2 (2.8)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	0	2 (2.8)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	6 (46.2)	4 (30.8)	1 (7.7)	3 (27.3)	0	2 (18.2)	16 (22.2)
Decreased appetite	食欲減退	2 (15.4)	1 (7.7)	0	0	0	0	3 (4.2)
Dehydration	脱水	1 (7.7)	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	3 (4.2)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (7.7)	1 (7.7)	0	2 (18.2)	0	1 (9.1)	5 (6.9)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	2 (15.4)	0	0	1 (9.1)	0	0	3 (4.2)
Hypoglycaemia	低血糖症	2 (15.4)	0	0	0	0	0	2 (2.8)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (7.7)	0	0	0	4 (5.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	5 (6.9)
Back pain	背部痛	0	1 (7.7)	1 (7.7)	0	1 (9.1)	0	3 (4.2)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (7.7)	2 (15.4)	4 (30.8)	1 (9.1)	1 (9.1)	0	9 (12.5)
Headache	頭痛	0	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	0	2 (2.8)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (7.7)	3 (23.1)	1 (7.7)	0	0	0	5 (6.9)
Restlessness	落ち着きのなさ	0	2 (15.4)	0	0	0	0	2 (2.8)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	3 (23.1)	2 (15.4)	1 (7.7)	2 (18.2)	0	0	8 (11.1)
Haematuria	血尿	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	0	3 (4.2)
Renal impairment	腎機能障害	2 (15.4)	0	0	2 (18.2)	0	0	4 (5.6)
Urinary retention	尿閉	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	0	0	2 (2.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (15.4)	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (9.1)	0	2 (18.2)	8 (11.1)
Epistaxis	鼻出血	0	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	1 (9.1)	3 (4.2)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	2 (15.4)	1 (7.7)	0	0	0	0	3 (4.2)

表 2.7.6.26-7 SAF において 2 例（2.8%）以上に認められた TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (30.8)	3 (23.1)	2 (15.4)	2 (18.2)	0	1 (9.1)	12 (16.7)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	2 (15.4)	0	0	0	0	0	2 (2.8)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (7.7)	0	0	1 (9.1)	0	0	2 (2.8)
Rash	発疹	0	0	1 (7.7)	0	0	1 (9.1)	2 (2.8)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OD = once daily

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary system organ class and preferred term.

A subject was counted only once within each preferred term or any primary system organ class.

Source: PH-37594/Table 14.3.1/6

2.7.6.26.2.4.4 死亡

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。

死亡に至った有害事象のうち、TEAE は 3 例（4.2%）に認められ、他の 3 例（4.2%）は治験薬投与終了 3 日後より後に発現した有害事象により死亡したものであった。死亡に至った TEAE の内訳は、フィネレノン 10-20mg 群で心室細動が 1／11 例（9.1%）、及びエプレレノン群で慢性心不全が 2／13 例（15.4%）であった。

死亡例の一覧を表 2.7.6.26-8 に示す。

表 2.7.6.26-8　死亡例の一覧（組入れられたすべての被験者）

Actual Treatment	Unique subject identifier /age/sex	MedDRA preferred term with fatal outcome	Relative to start day /relative to stop day (Death)	Date of AE (start day /stop day)	Date of death	Relationship to study drug	Study drug start date/stop date	Last dose [mg]	Treatment emergent
Eplerenone	[redacted] /7[redacted]/M	Cardiac failure chronic ／慢性心不全	49 / 0	02JUL2014 / 02JUL2014	[redacted]20[redacted]	NO	[redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted]	25.0	YES
	[redacted] /7[redacted]/M	Cardiac failure chronic ／慢性心不全	70 / 45	07MAY2014 / 01JUN2014	[redacted]20[redacted]	NO	[redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted]	25.0	NO
	[redacted] /8[redacted]/M	Cardiac failure chronic ／慢性心不全	98 / 6	02SEP2014 / 11SEP2014	[redacted]20[redacted]	NO	[redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted]	50.0	YES
2.5-5 mg OD	[redacted] /7[redacted]/M	Cardiac failure chronic ／慢性心不全	55 / 28	13MAR2014 / 16MAR2014	[redacted]20[redacted]	NO	[redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted]	2.5	NO
		Renal failure chronic ／慢性腎不全	55 / 28	14MAR2014 / 16MAR2014	[redacted]20[redacted]	NO	[redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted]	2.5	NO
	[redacted] /8[redacted]/M	Subdural haematoma ／硬膜下血腫	33 / 31	02MAR2014 / 11MAR2014	[redacted]20[redacted]	NO	[redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted]	2.5	NO
		Subarachnoid haemorrhage ／くも膜下出血	33 / 31	02MAR2014 / 11MAR2014	[redacted]20[redacted]	NO	[redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted]	2.5	NO
10-20 mg OD	[redacted] /6[redacted]/M	Ventricular fibrillation ／心室細動	20 / 0	20OCT2014 / 20OCT2014	[redacted]20[redacted]	NO	[redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted]	10.0	YES

OD = once daily

Sex is identified as: M = Male, F = Female. The unit for "Age" is years.

Relative to start day, in case death took place on or after the day of the first study drug administration = the day of death minus the day of the first study drug administration plus 1 day.

Relative to stop day = the day of death minus the day of the last study drug administration.

Source: PH-37594/Table 14.3.2/1, 14.3.2/2

2.7.6.26.2.4.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.26-9 に示す。

最も発現割合の高かった重篤な TEAE は慢性心不全であり、SAF において 12／72 例（16.7%）に認められ、すべての群で認められた。治験薬と関連のある重篤な TEAE は 1 例（1.4%）にのみ認められ、フィネレノン 2.5-5mg 群の慢性心不全であった（PH-37594/Table 14.3.1/15）。重篤な TEAE として報告された高カリウム血症又は血中カリウム増加はなかった。

表 2.7.6.26-9 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		3 (23.1)	5 (38.5)	3 (23.1)	3 (27.3)	3 (27.3)	3 (27.3)	20 (27.8)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (15.4)	4 (30.8)	2 (15.4)	2 (18.2)	3 (27.3)	3 (27.3)	16 (22.2)
Angina pectoris	狭心症	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (1.4)
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	1 (7.7)	0	0	0	1 (1.4)
Cardiac failure	心不全	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (1.4)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	2 (15.4)	4 (30.8)	1 (7.7)	1 (9.1)	1 (9.1)	3 (27.3)	12 (16.7)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.4)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (1.4)
Ventricular fibrillation	心室細動	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	2 (2.8)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (1.4)
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	0	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (1.4)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (7.7)	0	0	1 (9.1)	0	0	2 (2.8)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (7.7)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.4)
Investigations	臨床検査	0	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (1.4)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (1.4)
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	1 (7.7)	0	0	0	1 (1.4)
Embolic stroke	塞栓性脳卒中	0	0	1 (7.7)	0	0	0	1 (1.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.7)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (7.7)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (7.7)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	1 (7.7)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (1.4)
Femoral artery occlusion	大腿動脈閉塞	0	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (1.4)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OD = once daily

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary system organ class and preferred term.

A subject was counted only once within each preferred term or any primary system organ class.

Source: PH-37594/Table 14.3.1/9

2.7.6.26.2.4.6 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.26-10 に示す。

SAF において 9／72 例（12.5%）に治験薬の投与中止に至った 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のみ認められた。最も発現割合の高かった治験薬の投与中止に至った TEAE は高カリウム血症が 3 例（4.2%）であった。

表 2.7.6.26-10 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）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		0	1 (7.7)	0	4 (36.4)	2 (18.2)	2 (18.2)	9 (12.5)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (7.7)	0	1 (9.1)	2 (18.2)	0	4 (5.6)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	0	1 (7.7)	0	0	1 (9.1)	0	2 (2.8)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.4)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (1.4)
Ventricular fibrillation	心室細動	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.4)
Investigations	臨床検査	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	2 (2.8)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.4)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (1.4)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	2 (18.2)	0	1 (9.1)	3 (4.2)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	0	2 (18.2)	0	1 (9.1)	3 (4.2)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OD = once daily

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary system organ class and preferred term.

A subject was counted only once within each preferred term or any primary system organ class.

Source: PH-37594/Table 14.3.1/17

SAF において 20／72 例（27.8%）に少なくとも 1 件の特に注目すべき有害事象が認められた。

特に注目すべき有害事象として定義した「血清カリウムが 5.6mmol/L 以上に上昇し、治験薬投与が中止された場合」は、事象名（MedDRA PT）として高カリウム血症がフィネレノン 7.5-15mg 群で 2／11 例（18.2%）及び血中カリウム増加がフィネレノン 15-20mg 群で 1／11 例（9.1%）に認められた（PH-37594/Table 14.3.1/16）。

特に注目すべき有害事象として定義した「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」は、SAF において 17／72 例（23.6%）に認められ、そのうち 10 例（13.9%）が入院に至った WCHF による緊急来院であった（表 2.7.6.26-6）。事象名（MedDRA PT）としては、慢性心不全が 16 例（22.2%）で、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 4／13 例（30.8%）、3／13 例（23.1%）、1／11 例（9.1%）、3／11 例（27.3%）、3／11 例（27.3%）及び 2／13 例（15.4%）に認められた。ほかに心不全がフィネレノン 10-20mg 群で 1／11 例（9.1%）に認められた。

2.7.6.26.2.4.7 臨床検査

血清カリウム値の来院 10（第 90 日±3 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）mmol/L、＋0.082（0.460）mmol/L、＋0.217（0.402）mmol/L、＋0.514（0.615）mmol/L、＋0.325（0.462）mmol/L 及び＋0.336（0.589）mmol/L であった（PH-37594/Table 14.3.4/67）。

eGFR の来院 10（第 90 日±3 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 の来院 10（第 90 日±3 日）におけるベースラインからの変化量（相対変化）の平均値は、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＋1.422mL/min/1.73m^2（＋4.606%）、

＋ 0.400mL/min/1.73m^2 （ ＋2.135 ％ ） 、 － 2.283mL/min/1.73m^2 （ － 6.111 ％ ） 、 － 7.171mL/min/1.73m^2 （ － 19.055 ％ ） 、 －4.175 mL/min/1.73m^2 （ － 8.973 ％ ） 及 び －6.055mL/min/1.73m^2（－10.629％）であった（PH-37594/Table 14.3.4/71、14.3.4/72）。治験薬投与後のいずれかの時点で eGFR の 30%以上の相対的減少がフィネレノン 5-10mg 群で 1／12 例（8.3%）、フィネレノン 7.5-15mg 群で 3／11 例（27.3%）、フィネレノン 10-20mg 群で 2／11例（18.2%）、フィネレノン 15-20mg 群で 2／11 例（18.2%）及びエプレレノン群で2／13 例（15.4%）に認められた。治験薬投与後のいずれかの時点での eGFR の 40%以上の相対的減少はフィネレノン 7.5-15mg 群で 1／11 例（9.1%）及びエプレレノン群で 2／13 例（15.4%）に認められた（PH-37594/Table 14.3.4/108）。腎機能に関連する TEAE は、慢性腎不全がフィネレノン 2.5-5mg 群で 1／13 例（7.7%）、腎機能障害がフィネレノン 7.5-15mg 群で 2／11 例（18.2%）及びエプレレノン群で 2／13 例（15.4%）、尿閉がフィネレノン 2.5-5mg 群及びエプレレノン群で各 1／13 例（7.7%）、血中クレアチニン増加がフィネレノン 7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群で各 1／11 例（9.1%）に認められた。腎機能に関連する TEAE の発現割合はフィネレノンの各用量群及びエプレレノン群で同様であった（付表 2.7.6.26.a.1-1）。

治験薬によって生じた可能性が考えられる臨床的に意味のある臨床検査値の異常はなかった。安全性バイオマーカー（トロポニン T 及びシスタチン C）に臨床的に意味のある変化はなかった（PH-37594/Table 14.3.5/1～5）。

2.7.6.26.2.4.8 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、BMI 及び ECG を含むその他の安全性評価項目に臨床的に問題となる異常は示されなかった。

SBP の低下が来院 10（第 90 日±3 日）においてフィネレノン 10-20mg 及び 15-20mg 群並びにエプレレノン群で認められた。フィネレノン 10-20mg 及び 15-20mg 群、並びにエプレレノン群では SBP がベースラインの平均値それぞれ 109.303mmHg、124.152mmHg 及び 110.872mmHg から、来院 10（第 90 日±3 日）におけるベースラインからの変化量の平均値－10.619mmHg、－9.208mmHg 及び－5.061mmHgの変化が認められた（PH-37594/Table 14.3.5/6）。血圧の低下と関連する TEAE は血圧低下がフィネレノン 2.5-5mg 群で 2／13 例（15.4%）、フィネレノン 5-10mg 群で 3／13例（23.1%）及びフィネレノン 7.5-15mg 群で 1／11 例（9.1%）並びに低血圧がフィネレノン 5-10mg 群で 1／13 例（7.7%）であった（付表 2.7.6.26.a.1-1）。これらの TEAE はいずれも軽度で、消失又は軽快した（PH-37594/Table 14.3.1/23）。

2.7.6.26.3 結論

主要評価項目である来院 10（第 90 日±3 日）の NT-proBNP がベースラインから 30%を超える相対的減少を示した被験者の割合は、フィネレノンの高用量の 3 群（7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群）においてエプレレノン群と比較して数値的に高かった。イベント発現による複合エンドポイントではフィネレノンの各用量群で明らかな傾向は認められなかった。各群の被験者数が少ないこと、及び NT-porBNP の値はばらつきが大きいことから、確定的な結論を導くことはできなかった。

日本人被験者において、フィネレノンのすべての用量の忍容性は良好であった。全体として、治験薬によって生じた可能性が考えられる安全性に関する懸念はなかった。

参考文献一覧

1) Fisher Y et al., Clin Chem 2001:47:591-594

2) Matsuo S et al., Am J Kidney Dis 2009:53:982-992

3) Hamm CW et al., Eur Heart J 2011:32:2999-3054

4) Wright RS et al., Circulation 2011:123:2022-2060

5) Pugh RN et al., Br J Surg 1973:60:646-649

2.7.6.26.a　付録

2.7.6.26.a.1　付表 2

付表 2.7.6.26.a.1-1　TEAE の発現例数及び発現割合（SAF） 2

付表 2.7.6.26.a.1-2　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF） 7

2.7.6.26.a.2　死亡した被験者の詳細 9

2.7.6.26.a.3　死亡以外の重篤な有害事象を発現した被験者の詳細 9

2.7.6.26.a.1 付表

付表 2.7.6.26.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		13 (100.0%)	9 (69.2%)	11 (84.6%)	8 (72.7%)	8 (72.7%)	9 (81.8%)	58 (80.6%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (23.1%)	0	1 (7.7%)	0	0	0	4 (5.6%)
Anaemia	貧血	2 (15.4%)	0	0	0	0	0	2 (2.8%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (15.4%)	6 (46.2%)	7 (53.8%)	2 (18.2%)	5 (45.5%)	4 (36.4%)	26 (36.1%)
Angina pectoris	狭心症	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (1.4%)
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Bradycardia	徐脈	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0	2 (2.8%)
Cardiac failure	心不全	0	0	0	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)	2 (2.8%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	2 (15.4%)	6 (46.2%)	4 (30.8%)	1 (9.1%)	3 (27.3%)	3 (27.3%)	19 (26.4%)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (1.4%)
Mitral valve prolapse	僧帽弁逸脱	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Ventricular fibrillation	心室細動	0	0	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)	0	2 (2.8%)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	0	2 (15.4%)	0	1 (9.1%)	0	0	3 (4.2%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Vertigo	回転性めまい	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (38.5%)	3 (23.1%)	6 (46.2%)	0	2 (18.2%)	2 (18.2%)	18 (25.0%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1 (1.4%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (1.4%)
Constipation	便秘	2 (15.4%)	3 (23.1%)	1 (7.7%)	0	0	1 (9.1%)	7 (9.7%)
Diarrhoea	下痢	3 (23.1%)	0	1 (7.7%)	0	0	0	4 (5.6%)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)

付表 2.7.6.26.a.1-1 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Faeces hard	硬便	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Gastric polyps	胃ポリープ	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (1.4%)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Nausea	悪心	1 (7.7%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	1 (9.1%)	0	4 (5.6%)
Toothache	歯痛	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Vomiting	嘔吐	0	2 (15.4%)	1 (7.7%)	0	0	0	3 (4.2%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (38.5%)	3 (23.1%)	1 (7.7%)	1 (9.1%)	0	2 (18.2%)	12 (16.7%)
Catheter site phlebitis	カテーテル留置部位静脈炎	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Chest discomfort	胸部不快感	2 (15.4%)	0	0	1 (9.1%)	0	0	3 (4.2%)
Impaired healing	治癒不良	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Injection site dermatitis	注射部位皮膚炎	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Malaise	倦怠感	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1 (1.4%)
Pyrexia	発熱	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (9.1%)	2 (2.8%)
Xerosis	乾燥症	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	2 (15.4%)	1 (7.7%)	0	0	1 (9.1%)	4 (5.6%)
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Cholelithiasis	胆石症	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1 (1.4%)
Hepatic congestion	肝臓うっ血	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (30.8%)	2 (15.4%)	4 (30.8%)	2 (18.2%)	3 (27.3%)	5 (45.5%)	20 (27.8%)
Adenoviral conjunctivitis	アデノウイルス結膜炎	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (1.4%)
Bacterial infection	細菌感染	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1 (1.4%)
Bronchitis	気管支炎	0	0	2 (15.4%)	0	0	0	2 (2.8%)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Genital candidiasis	性器カンジダ症	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (15.4%)	0	1 (7.7%)	0	0	3 (27.3%)	6 (8.3%)
Oesophageal candidiasis	食道カンジダ症	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Onychomycosis	爪真菌症	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Periodontitis	歯周炎	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (1.4%)

付表 2.7.6.26.a.1-1 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Pneumonia	肺炎	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Septic shock	敗血症性ショック	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Skin infection	皮膚感染	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (1.4%)
Tinea pedis	足部白癬	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (7.7%)	0	0	1 (9.1%)	0	1 (9.1%)	3 (4.2%)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	2 (2.8%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (7.7%)	3 (23.1%)	0	1 (9.1%)	0	5 (6.9%)
Bite	咬刺傷	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Postoperative fever	術後発熱	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Procedural pain	処置による疼痛	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Wound complication	創合併症	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (1.4%)
Investigations	臨床検査	2 (15.4%)	4 (30.8%)	4 (30.8%)	5 (45.5%)	2 (18.2%)	3 (27.3%)	20 (27.8%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	1 (9.1%)	3 (4.2%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	1 (9.1%)	3 (4.2%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (9.1%)	2 (2.8%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0	2 (2.8%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)	3 (4.2%)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	0	0	1 (9.1%)	2 (18.2%)	3 (4.2%)
Blood pressure decreased	血圧低下	0	2 (15.4%)	3 (23.1%)	1 (9.1%)	0	0	6 (8.3%)
Blood urea increased	血中尿素増加	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (9.1%)	2 (2.8%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)	2 (18.2%)	0	0	4 (5.6%)
Fibrin D dimer increased	フィブリンＤダイマー増加	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	2 (15.4%)	0	0	0	0	2 (2.8%)
Occult blood positive	便潜血陽性	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)

付表 2.7.6.26.a.1-1 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	2 (2.8%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	6 (46.2%)	4 (30.8%)	1 (7.7%)	3 (27.3%)	0	2 (18.2%)	16 (22.2%)
Decreased appetite	食欲減退	2 (15.4%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	3 (4.2%)
Dehydration	脱水	1 (7.7%)	0	0	1 (9.1%)	0	1 (9.1%)	3 (4.2%)
Gout	痛風	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	2 (18.2%)	0	1 (9.1%)	5 (6.9%)
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	2 (15.4%)	0	0	1 (9.1%)	0	0	3 (4.2%)
Hypoglycaemia	低血糖症	2 (15.4%)	0	0	0	0	0	2 (2.8%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (7.7%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)	0	0	0	4 (5.6%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)	5 (6.9%)
Back pain	背部痛	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	1 (9.1%)	0	3 (4.2%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1 (1.4%)
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (7.7%)	2 (15.4%)	4 (30.8%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)	0	9 (12.5%)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Dysgeusia	味覚異常	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Dyskinesia	ジスキネジア	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Embolic stroke	塞栓性脳卒中	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Headache	頭痛	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	2 (2.8%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (1.4%)
Sensory disturbance	感覚障害	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Somnolence	傾眠	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (7.7%)	3 (23.1%)	1 (7.7%)	0	0	0	5 (6.9%)
Anxiety	不安	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Delirium	譫妄	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Insomnia	不眠症	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Restlessness	落ち着きのなさ	0	2 (15.4%)	0	0	0	0	2 (2.8%)

付表 2.7.6.26.a.1-1 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	3 (23.1%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)	2 (18.2%)	0	0	8 (11.1%)
Haematuria	血尿	1 (7.7%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	3 (4.2%)
Renal failure chronic	慢性腎不全	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Renal impairment	腎機能障害	2 (15.4%)	0	0	2 (18.2%)	0	0	4 (5.6%)
Urinary retention	尿閉	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	2 (2.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (15.4%)	1 (7.7%)	2 (15.4%)	1 (9.1%)	0	2 (18.2%)	8 (11.1%)
Cough	咳嗽	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Epistaxis	鼻出血	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	1 (9.1%)	3 (4.2%)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	2 (15.4%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	3 (4.2%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1 (1.4%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (30.8%)	3 (23.1%)	2 (15.4%)	2 (18.2%)	0	1 (9.1%)	12 (16.7%)
Blister	水疱	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	2 (15.4%)	0	0	0	0	0	2 (2.8%)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Eczema	湿疹	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Erythema	紅斑	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (7.7%)	0	0	1 (9.1%)	0	0	2 (2.8%)
Hand dermatitis	手皮膚炎	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Pruritus	そう痒症	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Rash	発疹	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (9.1%)	2 (2.8%)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	1 (9.1%)	3 (4.2%)
Femoral artery occlusion	大腿動脈閉塞	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Haematoma	血腫	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1 (1.4%)
Hypotension	低血圧	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)

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.

Source: PH-37594/Table 14.3.1/6

付表 2.7.6.26.a.1-2 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		1 (7.7%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	4 (36.4%)	1 (9.1%)	3 (27.3%)	15 (20.8%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Vomiting	嘔吐	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Investigations	臨床検査	0	0	2 (15.4%)	3 (27.3%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)	7 (9.7%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1 (1.4%)
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	0	0	1 (9.1%)	1 (1.4%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	0	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)	2 (2.8%)
Blood pressure decreased	血圧低下	0	0	2 (15.4%)	0	0	0	2 (2.8%)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (7.7%)	0	0	2 (18.2%)	0	2 (18.2%)	5 (6.9%)
Dehydration	脱水	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (9.1%)	2 (2.8%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (7.7%)	0	0	2 (18.2%)	0	1 (9.1%)	4 (5.6%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Delirium	譫妄	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)

付表 2.7.6.26.a.1-2 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)

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.

Source: PH-37594/Table 14.3.1/12

2.7.6.26.a.2 死亡した被験者の詳細

死亡した被験者の詳細については、PH-37594/Section 15 を参照のこと。

2.7.6.26.a.3 死亡以外の重篤な有害事象を発現した被験者の詳細

死亡以外の重篤な有害事象を発現した被験者の詳細については、PH-37594/Table 14.3.2/2 及び Section 15 を参照のこと。